



癫痫药物时讯

ANTI-EPILEPTIC DRUGS NEWS

2022年4月(第三期)

本期责任编辑：刘学伍教授

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

指南6

1. 癫痫:2/3 期临床试验新药专家意见6
2. 抗癫痫药物治疗 DRAVET 综合征实用指南 6

药物8

布瓦西坦 8

1. 布瓦西坦附加治疗耐药性癫痫 8
2. 布瓦西坦添加治疗老年局灶性癫痫患者：来自布瓦西坦附加治疗首个意大利网络研究(BRIVAFIRST)的证据8
3. 布瓦西坦治疗既往使用左乙拉西坦的患者难治性癫痫：回顾性结局分析 9
4. 健康日本受试者静脉注射布瓦西坦的生物利用度、安全性和耐受性。 10
5. 静脉注射布瓦西坦治疗医院急性癫痫发作:一项范围综述 10

拉考沙胺 11

1. 拉考沙胺在多药治疗耐药性癫痫和严重残疾患者中的有效性和耐受性：一项观察性研究得出的治疗优化... 11
2. 钠通道阻滞剂拉考沙胺慢性治疗对遗传性失神癫痫大鼠失神发作早期发展的影响 12

吡仑帕奈 12

1. 吡仑帕奈单药治疗在新发局灶性癫痫发作患者中的回顾性真实经验：泰国经验 12
2. 吡仑帕奈在药物核心药物局灶性癫痫发作人群中的有效性、耐受性和安全性：系统评价和荟萃分析 13
3. 吡仑帕奈在中止癫痫持续状态中的作用：系统评价 13
4. 吡仑帕奈治疗青少年癫痫的疗效和安全性：荟萃分析 14
5. 惊厥性癫痫发作患者辅助性使用吡仑帕奈的持续癫痫无发作率：开放标签扩展研究的事后分析 307 和 332 14

左乙拉西坦 15

1. 从品牌改用国产仿制左乙拉西坦治疗癫痫患儿疗效及安全性 15
2. 抗癫痫药物左乙拉西坦对耳蜗功能的影响 16
3. 评估原左乙拉西坦和其仿制药在癫痫患者中的治疗等效性：回顾性研究 16
4. 用 SV2A 蛋白调节剂左乙拉西坦靶向海马淀粉样蛋白生成 17
5. 左乙拉西坦诱导的肝损伤的临床特征分析 17
6. 左乙拉西坦在链脉佐菌素诱导的阿尔茨海默病大鼠模型中的有益作用 17
7. 左乙拉西坦致精神科药物不良反应的药物基因组学评价 18
8. 左乙拉西坦致颅内海绵状血管瘤患者的精神障碍 18

大麻二酚 19

1. 大麻的潜在致病作用：范围研究综述 19
2. 脑电图在纯化药物大麻二酚治疗中的变化 19

丙戊酸 20

1. 经颅光生物调节加用丙戊酸治疗戊四唑诱导的青春期大鼠癫痫 20
2. 丙戊酸钠调控 HeLa 细胞组蛋白 H3 中赖氨酸残基 4,9 和 27 的甲基化状态 20
3. 丙戊酸抑制缺血性卒中后胶质瘢痕的形成 21

| | |
|---|-----------|
| 4. 非高氨血症丙戊酸盐诱发的脑病：1 例病例报告 | 21 |
| 5. 慢性丙戊酸对特发性全面性癫痫患儿前脑血流的影响 | 22 |
| 6. 评估丙戊酸治疗特发性强直阵挛性全面性癫痫患者的血清白脂素水平和其他代谢特征 | 22 |
| 7. 人类前脑器官揭示了丙戊酸暴露和自闭症风险之间的联系 | 23 |
| 苯妥英钠 | 23 |
| 1. 苯妥英钠与小脑损伤——已发表病例的系统评价 | 23 |
| 森巴考特 | 24 |
| 1. 辅助性森巴考特的有效性和安全性：C017 研究按同时服用抗癫痫药物的作用机制分组的研究后分析 | 24 |

临床研究 24

| | |
|---|----|
| 1. KCNC2 致病变异型癫痫患者的表型、遗传和功能特征谱 | 24 |
| 2. MODEAD 研究中癫痫妇女的产科护理和分娩经验 | 25 |
| 3. 不同体育活动训练方法对癫痫的影响：一项系统回顾和荟萃分析方案 | 25 |
| 4. 癫痫患者和抗癫痫药物使用者的院外心脏骤停风险 | 26 |
| 5. 多剂量活性炭在拉莫三嗪中毒中的有效性：一个案例系列 | 26 |
| 6. 儿童癫痫患者血清生长相关蛋白-43 和神经营养素-3 水平及其与锌水平的关系 | 27 |
| 7. 儿童发热性惊厥性癫痫持续状态治疗方案的预后影响 | 27 |
| 8. 韩国抗癫痫药物处方的趋势：治疗癫痫患者的真实证据 | 28 |
| 9. 基于临床-脑电功能连接性特征的难治性癫痫综合预测算法 | 28 |
| 10. 静脉推注拉考沙胺和左乙拉西坦的安全性和耐受性 | 29 |
| 11. 抗癫痫药物暴露影响新西兰卒中患者的功能状态：回顾性人群水平研究 | 29 |
| 12. 抗癫痫药物停药前用多尺度深度神经网络脑电图分析预测癫痫复发 | 30 |
| 13. 抗癫痫药物治疗 LENNOX-GASTAUT 综合征的疗效和安全性：系统评价和网络荟萃分析 | 30 |
| 14. 抗心律失常药物对抗癫痫药物作用的影响——实验结果的批判性回顾 | 31 |
| 15. 颅脑损伤后预防性抗惊厥药物疗效比较：随机对照试验的系统评价和网络荟萃分析 | 31 |
| 16. 脑反应和迷走神经同步刺激治疗难治性局灶性癫痫 | 32 |
| 17. 妊娠期癫痫持续状态：文献综述和方案建议 | 32 |
| 18. 所有成年、女性和老年癫痫患者的抗癫痫药物处方模式的趋势：一项 2008-2020 年的德国纵向分析 | 33 |
| 19. 乙琥胺作为缓解肠易激综合征相关腹痛的辅助治疗的开放标签试点研究 | 33 |
| 20. 意大利伦巴第大区育龄妇女十年来抗癫痫药物处方的变化 | 34 |
| 21. 印度三级癫痫治疗中心儿童癫痫手术的临床特征和结果 | 34 |
| 22. 预防性抗惊厥药在自发性脑内出血和蛛网膜下腔出血中的使用模式：医生调查的结果 | 35 |
| 23. 早期手术治疗海绵状血管瘤相关性癫痫可在无抗癫痫药物辅助下完全解除癫痫发作 | 36 |
| 24. 中心颞叶棘波良性儿童癫痫的抗癫痫药物治疗：系统评价和荟萃分析 | 36 |
| 25. 自闭症患者癫痫的药物治疗研究进展 | 37 |
| 26. 左乙拉西坦，拉莫三嗪和卡马西平：哪种单药治疗适合怀孕期间应用？ | 37 |
| 27. 左乙拉西坦和苯巴比妥一线治疗新生儿癫痫的疗效 | 38 |

机制研究 39

| | |
|--|----|
| 1. 癫痫患者 ABCB1 C3435T 多态性与抗癫痫药物耐药性的关系：基于 62 项研究的最新 META 分析 | 39 |
| 2. CRMP2 对匹罗卡品致病大鼠齿状回苔藓纤维萌发的调控作用 | 39 |
| 3. 阐明 GSK-3 β 亚型调节对边缘性癫痫发作和 6 Hz 电点燃癫痫模型的作用 | 40 |
| 4. 癫痫的代谢基础 | 40 |
| 5. 非选择性膜通道和受体在癫痫中的贡献 | 40 |
| 6. 海马体磁共振成像特征及抗癫痫药物治疗抑郁大鼠神经认知功能障碍的机制 | 41 |
| 7. 抗惊厥药拉莫三嗪减少大鼠酗酒 | 41 |
| 8. 颗粒蛋白前体通过 VPA 诱导的 ASD 大鼠模型小脑中的 PI3K/AKT/GSK-3 β 通路改善神经发育 | 42 |
| 9. 拉莫三嗪和托吡酯对星形胶质细胞-小胶质细胞共培养炎症模型中胶质细胞特性的影响 | 42 |
| 10. 莫达非尼对锂-匹罗卡品诱导的大鼠癫痫持续状态的抗惊厥作用：肿瘤坏死因子- α 和一氧化氮信号转导的作用 | 43 |
| 11. 去甲肾上腺素和癫痫发作：关于肾上腺素能受体在边缘癫痫发作中的作用的观点 | 43 |
| 12. 四面体骨架核酸通过抑制神经胶质细胞谷氨酰胺合成酶下调和增加突触后膜 AMPAR 内化发挥抗癫痫作用 | 44 |
| 13. 新一代抗惊厥药鲁非酰胺选择性稳定中间灭活 Na $^{+}$ 通道 | 44 |
| 14. 选择性阻断电压门控钠通道 Nav1.1 的新型苯并[D]异恶唑类抗惊厥药物的设计、合成和评价 | 44 |

其他药物 45

| | |
|--|----|
| 1. α -细辛醇对脑缺血再灌注损伤大鼠卒中后癫痫发生率的影响 | 45 |
| 2. 大香茅提取物的抗惊厥作用及其对匹罗卡品诱导的实验性颞叶癫痫发作和焦虑的影响 | 46 |
| 3. 仿制药替代原型抗癫痫药物的治疗依据 | 46 |
| 4. 关于世卫组织基本药物苯妥英合成的机制见解 | 47 |
| 5. 急性暴露于环境相关浓度的苯妥英会损害早期发育，并在斑马鱼胚胎中诱导氧化应激 | 47 |
| 6. 结节性硬化症患儿的局灶性癫痫：氢己烯酸能控制局灶性癫痫吗？ | 47 |
| 7. 附加森巴考特治疗的疗效和安全性：研究 C017 在按抗癫痫药物的作用机制分组的患者中的事后分析 | 48 |
| 8. 临床实践中芬氟拉明的治疗药物监测：药代动力学变异性和合并抗癫痫药物的影响 | 48 |
| 9. 普瑞巴林附加药物治疗耐药性局灶性癫痫(综述) | 49 |
| 10. 替莫唑胺联合左乙拉西坦治疗胶质母细胞瘤术后的疗效：一项双盲随机对照试验方案 | 50 |
| 11. 新型胆固醇 24-羟化酶抑制剂索替司他的抗惊厥特性 | 50 |
| 12. 药物诱发的侵扰性妄想症 | 51 |
| 13. 一种可疑的鳞状细胞癌病变-抗癫痫药诱发的 CLOCC | 51 |
| 14. 一种重要的潜在抗癫痫/抗惊厥活性组：1, 2, 4-三氮唑组及其作用的综述 | 51 |
| 15. 乙酰左旋肉碱对海人酸致小鼠颞叶癫痫模型的神经保护和抗惊厥作用 | 52 |
| 16. 与新型抗癫痫药物相关的眼部疾病：FDA 不良事件报告系统的真实、不成比例研究 | 52 |
| 17. 在癫痫患者中使用硝曲瑞尔韦/利托那韦：国际抗癫痫联盟以色列分会的更新 | 53 |
| 18. 侦察米诺环素从抗生素到抗癫痫药物的变革之旅 | 53 |

生酮饮食 54

| | |
|--------------------------------------|----|
| 1. 生酮饮食对点燃癫痫小鼠蛋白质氧化修饰及脑匀浆变性的影响 | 54 |
|--------------------------------------|----|

| | |
|--|----|
| 2. 生酮饮食对小鼠重复运动行为的益处 | 54 |
| 3. 生酮饮食治疗儿童青少年难治性癫痫的疗效和安全性：随机对照试验的系统回顾 | 55 |

指南

1. 癫痫:2/3 期临床试验新药专家意见

Epilepsy: expert opinion on emerging drugs in phase 2/3 clinical trials

Expert Opin Emerg Drugs. 2022 Mar;27(1):75-90.

doi: 10.1080/14728214.2022.2059464.

Amanda W Pong 1, Jonathan Ross 1, Ivana Tyrlikova 1, Alexander J Giermek 1, Maya P Kohli 1, Yousef A Khan 1, Roger D Salgado 1, Pavel Klein 1

介绍: 尽管存在超过 30 种抗癫痫药物(ASM), 但三分之一的癫痫患者仍然难以治疗, 直到最近才出现疾病缓解或预防疗法。因此, 开发具有新作用机制的新 ASM 是至关重要的。近期的新治疗方法的临床试验已经将焦点从传统的常见癫痫转移到罕见的、具有已知的治疗机制靶点和疾病特异性动物模型的遗传性癫痫。

涵盖范围: 2a/b-3 期临床试验中的 ASMs 针对胆固醇、血清素、sigma-1 受体、钾通道和代谢型谷氨酸受体。神经炎症、蛋白质错误折叠、丘脑皮层异常放电和分子缺陷都是靶向通路。临床上, 目前的 2a/b-3 期药物有望治疗多种癫痫疾病, 包括发育性癫痫性脑病(Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征、CDKL5 和 PCDH19、Rett 综合征)、婴儿痉挛、结节性硬化症以及局灶性和特发性全身性癫痫和丛集性癫痫发作的急性抢救治疗。

专家意见: 新的给药机制增加了现有药物的效力和位点特异性。新的作用机制包括胆固醇降解、线粒体途径、抗炎和神经再生。尽早通过基因检测确定基因状况, 将有助于更早使用疾病特异性和疾病缓解疗法。

2. 抗癫痫药物治疗 Dravet 综合征实用指南

A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication

CNS Drugs. 2022 Mar;36(3):217-237.

doi: 10.1007/s40263-022-00898-1.

Adam Strzelczyk 1 2, Susanne Schubert-Bast 3 4 5

Dravet 综合征是一种严重的发育性和癫痫性脑病, 以难治性癫痫发作和认知功能障碍为特征。治疗是具有挑战性的, 尤其是因为癫痫发作具有高度的耐药性, 需要多种抗癫痫药物(ASM), 而一些 ASM 可能会加剧癫痫发作。在一些地区, 初始治疗包括广谱 ASMs 丙戊酸钠(VPA)和氯巴坦(CLB);然而, 它们通常不足以控制癫痫发作。考虑到这一点, 三种辅助性 ASM 已被批准专门用于治疗 Dravet 综合征患者的癫痫发作:司替戊醇(STP)于 2007 年在欧盟和 2018 年在美国, 大麻二酚(CBD)于 2018/2019 年(与 CLB 在欧盟联合)和芬氟拉明(FFA)于 2020 年。这些“附加”疗法(主要用于 VPA/ CLB)被用作升级疗法, 选择取决于不同国家的可用性、患者特征和护理者的偏好。托吡酯也经常使用, 有证据表明其对 Dravet 综合征有效, 也有传闻证据表明托吡酯与溴化物联用有效, 溴化物在德国和日本经常使用。随着 Dravet 综合征的治疗前景不断扩大, 临床医生可能会面临实际挑战, 特别是与多种药物相关的问题。本实用指南提供了这些主要 ASMs 的概述, 包括其适应症/禁忌症、作用机制、疗效、安全性和耐受性、剂量要求以及待评估的实验室和临床参数。标准的实验室和临床参数包括血细胞计数、肝功能测试、血清 ASM 浓度、监测儿童生长发育以及体重减轻和行为问题。定期心脏监测对 FFA 也很重要, 因为以前在成人大剂量(每天高达 120 毫克)与芬特明联合治疗肥胖症时, 它与心脏瓣膜疾病的病例有关。重要的是, 到目前为止, 在发育性和癫痫性脑病患者中使用低剂量的药物并没有记录到心脏瓣膜疾病的迹象。此外, 潜在的药物-药物相互作用及其后果是日常实践中的一个关键考虑因素。可能需要调整剂量以减轻不良事件的相互作用包括: STP+CLB 导致 CLB 及其活性代谢物去甲氯巴坦的血浆浓度增加可

能会增加嗜睡，与 STP 和 VPA 的相互作用可能会增加胃肠道不良事件。大麻二酚与 CLB 具有双向相互作用，可增加 7-OH-CBD 和去甲氯巴坦的血浆浓度，从而可能增加嗜睡和镇静作用。此外，CBD 与肝脏转氨酶升高有关，特别是在同时服用 VPA 的患者中。FFA 和 STP 之间的相互作用需要减少 FFA 的剂量。此外，同时服用丙戊酸和托吡酯与脑病和/或高氨血症有关。最后，我们简要介绍了用于 Dravet 综合征的其他 ASM，以及目前的关键临床试验。

药物

布瓦西坦

1. 布瓦西坦附加治疗耐药性癫痫

Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy

The Cochrane database of systematic reviews

DOI: 10.1002/14651858.CD011501.pub3

Rebecca Bresnahan , Mariangela Panebianco , Anthony G Marson

背景：这是之前在 2019 年发表的 Cochrane 综述的更新版本。癫痫是最常见的神经系统疾病之一。据估计，尽管使用抗癫痫药物进行治疗，但高达 30% 的癫痫患者仍会出现癫痫发作。这些患者被归类为耐药性癫痫，需要联合使用多种抗癫痫药物进行治疗。布瓦西坦是第三代抗癫痫药物，是突触囊泡蛋白 2A 的高亲和力配体。在这篇综述中，我们研究了使用布瓦西坦作为癫痫的附加治疗的治疗效果。

目标：评估布瓦西坦作为耐药性癫痫患者的附加治疗的疗效和耐受性。

主要结果：先前的综述纳入了 6 项研究，共涉及 2411 名受试者。只有一项研究纳入了既有局灶性癫痫发作又有全身性癫痫发作的受试者。其他五项试验仅纳入了局灶性发作的受试者。研究参与者年龄在 16 至 80 岁之间。治疗期从 7 周到 16 周不等。我们判断两项研究的偏倚风险较低，四项研究的偏倚风险不明确。在一项研究中，关于用于隐藏分配的方法以及如何维持盲法的细节是不够的。一项研究没有报告试验方案中预先指定的所有结局，并且在进一步的研究报告中存在差异。接受布瓦西坦附加治疗的受试者比接受安慰剂的受试者更可能出现 50% 或更高的癫痫发作频率降低（RR 1.81，95% CI 1.53 - 2.14; 6 项研究; 中等质量证据）。接受布瓦西坦的参与者更有可能实现癫痫无发作; 然而，证据质量低（RR 5.89，95% CI 2.30 - 15.13; 6 项研究）。与接受安慰剂的受试者相比，接受布瓦西坦的受试者因任何原因而退出治疗的发生率略高（RR 1.27，95% CI 0.94 - 1.74; 6 项研究; 低质量证据）。与安慰剂相比，使用布瓦西坦治疗后发生一次或多种不良事件的受试者的风险没有显著差异（RR 1.08，95% CI 1.00 - 1.17; 5 项研究; 中等质量证据）。然而，与接受安慰剂的受试者相比，接受布瓦西坦的受试者似乎确实更有可能因不良事件而退出治疗（RR 1.54，95% CI 1.02 至 2.33; 6 项研究; 低质量证据）。

结论：当用作耐药性癫痫患者的附加疗法时，布瓦西坦可能有效降低癫痫发作频率，并可能有助于患者实现无癫痫发作。然而，与安慰剂相比，布瓦西坦附加疗法可能与不良事件引起的治疗停药有关。值得注意的是，只有一项符合条件的研究纳入了患有全身性癫痫的受试者。纳入的研究均未涉及 16 岁以下的受试者，且所有研究均为短期研究。因此，本评价的结果主要适用于耐药性局灶性癫痫成年患者。未来的研究应侧重于调查布瓦西坦在长期随访期间的耐受性和疗效，以及评估附加的布瓦西坦在管理其他类型的癫痫发作和其他年龄组中的疗效和耐受性。

2. 布瓦西坦添加治疗老年局灶性癫痫患者：来自布瓦西坦添加治疗首个意大利网络研究 (BRIVAFIRST) 的证据

Adjunctive Brivaracetam in Older Patients with Focal Seizures: Evidence from the BRIVAracetam add-on First Italian network Study (BRIVAFIRST)

Drugs Aging. 2022 Mar 28.

doi: 10.1007/s40266-022-00931-4.

Simona Lattanzi 1, Laura Canafoglia 2, Maria Paola Canevini 3 4, Sara Casciato 5, Emanuele Cerulli Irelli 6, Valentina Chiesa 3, Filippo Dainese 7, Giovanni De Maria 8, Giuseppe Didato 9, Giovanni Falcicchio 10, Martina Fanella 6, Edoardo Ferlazzo 11, Massimo Gangitano 12, Filippo Sean Giorgi 13 14, Angela La Neve 10, Oriano Mecarelli 6, Elisa Montalenti 15, Alessandra Morano 6, Federico Piazza 16, Patrizia Pulitano 6, Pier Paolo Quarato 5, Federica Ranzato 17, Eleonora Rosati 18, Laura Tassi 19, Carlo Di Bonaventura 6, BRIVAFIRST Group Membership

目的：这项研究的目的是评估在真实世界环境中接受治疗的老年癫痫患者(≥ 65 岁)服用辅助性布瓦西坦的 12 个月的有效性和耐受性。

方法：BRIVAFIRST(布瓦西坦添加治疗首个意大利网络研究)是一项为期 12 个月的多中心回顾性研究，包括成年患者服用辅助药物布瓦西坦。有效结果包括癫痫缓解率(基线癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$)、无癫痫发作和停止治疗。安全性和耐受性结果包括因不良事件而停止治疗的比率和不良事件的发生率。对年龄 ≥ 65 岁的患者(“老年人”)和年龄 < 65 岁的患者(“年轻人”)的数据进行了比较。

结果：本研究包括 1029 例局灶性癫痫患者，其中 111 例(10.8%)年龄 ≥ 65 岁。在 3 个月时，老年组和年轻组的布瓦西坦每日剂量中位数分别为 100[四分位数范围，100-175]mg 和 100[100-200]mg($p=0.036$)；两组在 6 个月($p=0.095$)或 12 个月($p=0.140$)时均为 150[100-200]mg。在 12 个月时，49 例(44.1%)老年患者和 334 例(36.4%)年轻患者的基线发作频率至少减少了 50%($p=0.110$)，无癫痫发作率分别为 35/111(31.5%)和 134/918(14.6%)($p<0.001$)。在为期一年的研究期间，老年组中有 20 名患者(18.0%)和年轻组中有 245 名患者(26.7%)停止使用布瓦西坦($p=0.048$)。在老年患者中，由于疗效不足而停止治疗的情况比年轻患者少[老年患者：7 例(6.3%)，年轻患者：152 例(16.6%)； $p=0.005$]。24.2%的老年患者和 30.8%的年轻患者报告了不良事件($p=0.185$)；两组患者中最常见的不良事件是嗜睡、紧张和/或躁动、眩晕和疲劳。

结论：布瓦西坦是一种有效的辅助药物，耐受性好，临床应用中未出现新的或意想不到的安全问题。在这一特殊人群中，布瓦西坦是一种合适的治疗选择。

3. 布瓦西坦治疗既往使用左乙拉西坦的患者难治性癫痫：回顾性结局分析

Brivaracetam for the treatment of refractory epilepsy in patients with prior exposure to levetiracetam: A retrospective outcome analysis

Seizure

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.02.007

Anniko Snoeren 1, Marian H J M Majoie 2, Koen C F M Fasen 3, Dominique M Ijff 4

目的：确定布瓦西坦 (BRV) 是否显著改善了使用左乙拉西坦 (LEV) 治疗失败的难治性癫痫患者的治疗效果并减少了治疗期不良事件 (TEAE)。

设计：回顾性分析 Kempenhaeghe (荷兰 Heeze) 癫痫中心从 2000 年至 2020 年 10 月在患者的电子文件中提取的数据。

方法：407 名 > 18 岁的患者符合纳入标准。在数据收集期间，由于使用 LEV 或 BRV 的随访信息太少，26 名患者被排除在外，另有两名患者由于药物依从性差而被排除在外，总共有 379 名患者需要进一步分析。在开始接受 BRV 治疗之前，所有人都使用过 LEV。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 (阳性或无反应者)，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。在收集数据时，自第一次癫痫发作以来的平均时间为 25.4 年。在 379 例患者中，82.8% 被诊断为局灶性癫痫，9.8% 被诊断为全身性癫痫。LEV 的

中位治疗时间为 39 个月，BRV 为 20 个月，LEV 的平均最大剂量为 1749.9mg /天，BRV 的平均最大剂量为 144.2mg /天，LEV 治疗开始时同时使用的 AEDS 的平均数为 1.4，BRV 治疗开始时为 2.0。208 名 (54.9%) 患者中 LEV 直接切换为 BRV。171 名 (45.1%) 患者在停用 LEV 和开始服用 BRV 之间有间隔。平均间隔时间为 77.7 个月。在停用 BRV 的患者中，30 名 (24.8%) 改回 LEV。63.6% 的患者因 TEAE 而停止初始 LEV 治疗，其中 55.1% 的患者因行为性 TEAE 而停止。停止 BRV 的患者 24.0% 是由于疗效不足，47.1% 归因于 TEAE，同时因疗效不足和 TEAE 而停药的患者为 22.3%。关于疗效，分析显示 LEV 和 BRV 的阳性应答率之间没有显著差异 (72.0%对 69.1%， $p>0.05$)。在对 LEV 治疗有阳性反应的患者中，78.0%对 BRV 治疗也有阳性反应。在对 LEV 治疗无反应的患者中，46.2%确实对 BRV 治疗有阳性反应。与 LEV 相比，患者在 BRV 治疗期间报告的 TEAE 显著减少 (86.5%对 61.7%， $p<0.05$)。最大的差异出现在"行为"类别中 (55.1%对 22.4%， $p<0.05$)。7.1%的患者从 LEV 切换到 BRV 后存在新发的行为 TEAE。

结论：总体而言，BRV 的耐受性优于 LEV，特别是在行为性 TEAE 方面。疗效分析显示，当患者对 LEV 有阳性反应时，他们可能对 BRV 有阳性反应。但是，这并不总是可以确定的。对 LEV 缺乏反应并不排除对 BRV 的积极反应。总而言之，BRV 似乎是对 LEV 治疗效果不佳的患者的一种有效的治疗选择。

4. 健康日本受试者静脉注射布瓦西坦的生物利用度、安全性和耐受性。

Xenobiotica. 2022 Mar 28;1-6.

doi: 10.1080/00498254.2022.2054388.

Junichi Yamamoto 1, Kaori Ikeda 1, Armel Stockis 2

摘要：

- 1.我们对 24 名健康的日本受试者进行了布瓦西坦 100 毫克静脉推注、15 分钟输注与口服参照片的生物利用度、安全性和耐受性的比较。
- 2.在这项随机、开放标签、三期的交叉研究中，参与者接受了三种 100 毫克单次剂量的布瓦西坦——静脉推注、输液和口服片剂。经对数变换后方差分析比较最大血药浓度(C_{max})、血药浓度-时间曲线下面积(AUC_t)和外推至无穷大的血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{inf})。生物利用度比较基于几何最小二乘均值比(静脉注射:口服)的 90%置信区间(CIs)。在整个研究过程中监测安全性和耐受性。
- 3.AUC_t 和 AUC_{inf} 比值的 90% CI 完全包含在生物等效性限值内(0.80-1.25)，但 C_{max} 超出限值(静脉推注和输注的 90% CI 分别为 1.77-2.08 和 1.44-1.70)。所有参与者都完成了这项研究。布瓦西坦耐受性良好。
- 4.由于癫痫患者对布瓦西坦的反应与暴露量(AUC)相关，因此从口服剂量改为静脉注射剂量时无需调整剂量。然而，需要进行调查以评估日本癫痫患者静脉给药的安全性和耐受性。

5. 静脉注射布瓦西坦治疗医院急性癫痫发作:一项范围综述

Intravenous Brivaracetam in the Management of Acute Seizures in the Hospital Setting: A Scoping Review

J Intensive Care Med. 2022 Mar 21;8850666211073598.

doi: 10.1177/08850666211073598.

Kiwon Lee 1, Pavel Klein 2, Prashant Dongre 3, Eun Jung Choi 3, Denise H Rhoney 4

目的：本综述的目的是针对危重患者，重点介绍在医院使用静脉注射布瓦西坦(IVBRV)治疗急性癫痫发作的相关临床考虑。

方法：这是对 PubMed 从成立到 2021 年 4 月 13 日的范围内的文献回顾，并在美国神经病学学会(AAN)2021 年年会网站上搜索英文出版物/会议摘要，报告住院患者，特别是在重症监护环境中使用 IV BRV 的结果。对与静脉注射 BRV 的临床药理学、安全性、耐受性、有效性和有效性相关的结果进行了综述和讨论。

结果：共纳入 12 项研究进行分析。一项研究表明，第一次注射后 15 分钟静脉注射 BRV 的血浆浓度在接受静脉 BRV 推注或集合药团的患者中相似。在医院环境中，急性癫痫发作患者对静脉注射 BRV 的耐受性通常良好，归类为行为障碍的个别 TEAEs 的发生率较低。静脉注射 BRV 证明了疗效和有效性，且起效迅速，几分钟内即可观察到癫痫发作的临床和电生理改善。尽管不在批准的标签范围内，但几项研究的结果表明，IVBRV 可以减少癫痫发作，对癫痫持续状态的患者通常耐受性良好。

结论：IVBRV 显示出有效性，在需要快速给药的住院患者的急性癫痫治疗中通常耐受性良好，这代表了一种临床相关的抗癫痫药物，可能在重症监护环境中使用。

拉考沙胺

1. 拉考沙胺在多药治疗耐药性癫痫和严重残疾患者中的有效性和耐受性：一项观察性研究得出的治疗优化

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

Epilepsy and behavior

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108598

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

目的：我们探索了拉考沙胺联合快速灭活钠通道抑制剂或其他抗癫痫药物在与智力或精神残疾相关的药物难治性局灶性癫痫患者中的疗效和安全性。

方法：拉考沙胺的观察性研究，包括监测拉考沙胺血浆水平和脑电图。

结果：我们从拉考沙胺治疗开始对 44 名患者进行了长达 3 年的随访，并进行了临床症状、脑电图（EEG）和药物随访。患者中位年龄为 32.7 岁，癫痫发作时的中位年龄为 3.5 岁。队列中 55.4% 的患者智力残疾严重，88.6% 的患者诊断为耐药性癫痫，这些患者主要是局灶性癫痫发作（80%）。在 75% 的患者中使用非钠阻滞剂和钠阻滞剂的联合疗法表明了癫痫的严重程度。将拉考沙胺添加到先前的治疗中，增加药量至中位数 300mg /d。拉考沙胺添加治疗简化了先前药物治疗方案，87.9% 的钠阻滞剂使用者和 66.7% 的非钠阻滞剂使用者的剂量减少，48.5% 使用者停用先前给药的钠阻滞剂和 47.6% 停用非钠阻滞剂。拉考沙胺在奥卡西平（ $p = 0.029$ ），拉莫三嗪（ $p = 0.015$ ）和托吡酯（ $p < 0.001$ ）存在下以较低剂量开具处方。拉考沙胺平均血浆水平为 $6.0 \pm 2.4 \text{ mg/L}$ ；它们与给药剂量呈线性相关（ $R^2 = 0.38$, $p < 0.001$ ），并受与拉莫三嗪（ $p = 0.008$ ），唑尼沙胺（ $p = 0.012$ ）和氯巴占（ $p = 0.028$ ）的影响。拉考沙胺联合治疗方案导致基线癫痫发作频率平均降低 42%，50% 的患者报告癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 。疗效与拉考沙胺剂量（ $R^2 = 0.47$, $p < 0.001$, $B = 0.53$ ）和血浆谷底浓度（ $R^2 = 0.31$, $p < 0.001$, $B = 0.16$ ）直接相关。40.9% 的患者脑电图改善，脑电图改善与癫痫发作频率降低没有显著相关性。拉考沙胺安全性良好，30 例患者中有 37 例不良反应，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 年保留率为 88.6%，2 年为 86.4%，3 年后为 72.7%。智力残疾的严重程度与拉考沙胺滞留的可能性增加直接相关（ $OR = 0.46$ 每个严重程度等级， $p = 0.016$ ）。

结论：拉考沙胺添加治疗能够减少先前 AED 的剂量并降低癫痫发作的频率，即使在高剂量下也显示出良好的耐受性，而且不会超过参考血浆水平。

2. 钠通道阻滞剂拉考沙胺慢性治疗对遗传性失神癫痫大鼠失神发作早期发展的影响

The effect of chronic treatment with sodium channel blocker lacosamide on early development of absence seizures in genetic absence epilepsy rats

Epilepsy research

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106896

Nihan Çarçak 1, Ceren Karanfil 2, Şura Akat 2, Özlem Akman 3, Filiz Onat 4

目的：拉考沙胺（LCM）是新一代抗癫痫药物，可影响电压门控钠通道的缓慢失活。我们研究了在失神发作之前进行慢性 LCM 治疗是否能够预防/延缓 GAERS 大鼠失神发作的进展，GAERS 大鼠是一种经过充分验证的失神癫痫和癫痫发作的动物模型。在治疗戒断后 1 和 2 个月测量药物对尖峰波放电（SWDs）的持续时间、平均持续时间、数量和光谱特征的影响，并与 GAERS 中具有抗癫痫活性的乙琥胺（ETX）进行比较。此外，还评估了 LCM 对成年 GAERS 中 SWD 的急性影响。

方法：GAERS 大鼠用 LCM（10mg/kg/天或 30mg/kg/天，i.p）、ETX（25mg/kg/天，i.p）或盐水（0.9%NaCl）施用，直到 PN60，从 PN20 开始连续应用 40 天。在 PN53 的氯胺酮/甲苯噻嗪麻醉下，用皮质螺钉电极立体定位动物。恢复期后，在 PN60（药物给药的最后一天）-61-62，PN90-91-92 和 PN120-121-122 时间段连续 3 天记录脑电图。

结果：经过 LCM 和 ETX 的慢性治疗在 PN60 治疗后，两种药物在 PN90 和 PN120 时 GAERS 中自发性失神发作的发展减少了约 50%。脑电图数据的光谱分析显示，在 PN62 时，LCM 治疗动物中 SWD 的峰值频率显著减慢。

结论：这些结果证实，慢性 LCM 治疗可延缓 GAERS 中失神发作的发展，并提示 LCM 对失神发作癫痫发生发挥有益作用。

吡仑帕奈

1. 吡仑帕奈单药治疗在新发局灶性癫痫发作患者中的回顾性真实经验：泰国经验

A retrospective, real-world experience of perampanel monotherapy in patient with first new onset focal seizure: A Thailand experience

Epilepsia open

DOI: 10.1002/epi4.12555

Yotin Chinvarun 1

目的：关于吡仑帕奈（PER）单药治疗在未治疗的局灶性发作（FOS）和/或局灶性至双侧强直阵挛发作（FBTCS）患者中的疗效和耐受性的真实数据，以评估疗效和耐受性。

方法：这是一项回顾性综述，回顾性评价了新 FOS 伴或不伴 FBTCS 的研究患者，年龄≥15 岁，他们已被开具 PER 作为单药治疗。治疗结局包括观察点 3、6 和 12 个月（OP3、OP6 和 OP12）的保留率、应答率和无癫痫发作率。记录了治疗期不良事件（TEAEs）和药物不良反应。

结果：共有 41 名患者（男性：女性；17：22，平均年龄=46.1±21.8 岁），具有新发 FOS 和/或 FBTCS。评估了在 3 个月、6 个月和 12 个月时仍接受 PER 单药治疗的个体比例。PER 剂量的中位数为 4 毫克（范围 2-8 毫

克)。OP3、OP6 和 OP12 的保留率分别为 88%、73%和 61%。OP3、OP6 和 OP12 的无癫痫发作率分别为 78%、80%和 76%。由于疗效不佳，约 14%的患者停止了 PER 单药治疗。16 人（41%）患有 TEAE;常见的 AE 是头晕，嗜睡和共济失调;只有一例患有抑郁症。老年人（15%和 30%）的嗜睡和共济失调 AE 分别高于成年患者（7%和 3%）。只有 14%的人有不耐受的不良事件，在老年人中这一概率更高（23%）。

意义：PER 单药治疗在未接受治疗的局灶性发作患者中的真实数据表明，在相对较低的剂量下具有良好的有效性和良好的安全性。通过从低剂量和缓慢滴定 PER 开始，有助于最大限度地减少不良反应的影响，最大限度地提高依从性，并提高患者保留率。PER 具有每日一次的给药时间表，支持患者的依从性，有助于实现癫痫无发作。

2. 吡仑帕奈在药物核心药物局灶性癫痫发作人群中的有效性、耐受性和安全性：系统评价和荟萃分析

Efficacy, tolerability and safety of perampanel in population with pharmaco-resistant focal seizures: A systematic review and meta-analysis

Epilepsy research

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106895

Sonia Shinde Mahajan 1, Ajay Prakash 2, Phulen Sarma 2, Niraj Niraj 2, Anusuya Bhattacharyya 3, Bikash Medhi 4

背景：局灶性癫痫发作与各种合并症有关。癫痫发作也会影响患者的生活质量。尽管有许多抗癫痫药物，但很大一部分患者仍然存在不受控制的癫痫发作。新的治疗靶点也未能克服这个问题。因此，作用于常规靶点的药物正在被探索。吡仑帕奈就是这样一种药物。本研究旨在评估其疗效，安全性以及对 12 岁及以上患者的生活质量和认知的影响。

方法：使用关键词“吡仑帕奈”，对部分性发作和随机对照试验（RCT）进行数据库搜索。单盲和双盲随机对照试验被纳入分析。评估的主要结局是 50%的应答率和癫痫无发作率。评估的次要结局是临床疗效变化总评价表（CGI-C）、经历不良事件的患者数量、退出试验的患者数量，Vigibase 提供的资料中的药物不良反应（ADR）概况、长期安全性、生活质量（QoL）评估和认知评估，特别是在青少年中。针对这些参数计算了风险比率（RR）。

结果：在总共 421 项研究中，共获得 24 篇全文文章。这 7 项双盲随机对照试验被纳入荟萃分析。与安慰剂治疗的患者相比，接受吡仑帕奈治疗的患者表现出更高的 50%反应率。4 mg/d、8 mg1 次/日和 12 mg1 次每天亚组的风险比（RRs）分别为 1.39 [95%可信区间（CI）1.08-1.79]、1.83 [95% CI 1.51-2.22]和 1.81 [95% CI 1.45-2.27]。对于 4mg/天、8mg/d 和 12mg/d 亚组，癫痫无发作率的 RR 分别为 4.52 [95% CI 1.30~15.73]、3.65 [95% CI 1.40-9.52]和 2.14 [95% CI 1.11-4.11]。与安慰剂相比，8mg 和 12mg 剂量的吡仑帕奈的 TEAE 风险显著高。与安慰剂组相比，仅 12mg 吡仑帕奈亚组因不良事件退出试验的患者数量具有统计学意义。

结论：观察到吡仑帕奈是治疗耐药性局灶性癫痫发作的有效补充。患者在使用时获得了更高的 50%反应率和无癫痫发作。在较低剂量下，吡仑帕奈的耐受性更高。

3. 吡仑帕奈在中止癫痫持续状态中的作用：系统评价

Perampanel in achieving status epilepticus cessation: A systematic review

Epilepsy & behavior : E&B

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108583

Dominique Q Perez 1, Adrian I Espiritu 2, Roland Dominic G Jamora 3

背景：癫痫持续状态（SE）是一种神经系统急症，需要快速控制癫痫发作以防止后遗症。吡仑帕奈（PER）是一种新型选择性、非竞争性的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸（AMPA）受体拮抗剂，在 SE 的锂-匹鲁卡品模型中显示出有效性和安全性。进行该系统评价是为了评估 PER 在 SE，RSE 和 SRSE 患者中的疗效和安全性。

方法：我们检索了 MEDLINE（通过 PubMed 访问），Embase，Scopus，Cochrane 图书馆和 ClinicalTrials.gov 从成立到 2021 年 5 月 30 日所有关于 PER 治疗任何类型和病因的 SE 的人类研究。对 DANS Easy Archive 进行了额外的搜索，其中存储了 OpenGrey 从成立到 2022 年 1 月 10 日的数据，以及国际抗癫痫联盟从 2011 年开始的会议记录。GRADE（推荐、评估、发展和评价的等级）方法用于评估证据主体的总体确定性。

结果：纳入 21 项研究（7 例病例报告、9 例系列和 5 项回顾性队列研究），共 369 例 SE 病例，368 例年龄在 11 个月至 99 岁之间，其中 56.2% 为女性。大多数癫痫发作为难治性（ $n = 220$ ）、超难治性 SE（ $n = 70$ ）或具有突出运动症状（ $n = 284$ ）的其中一种（ $n = 81$ ），并且与结构病因（ $n = 218$ ）相关。PER 之前使用的抗惊厥药物和/或麻醉剂的数量从 1 到 13 不等。PER 在 324 例病例中给药，并在 SE 发病后 30 分钟至 59 天之间以 2-36mg 的剂量开始。SE 戒断范围为 PER 起始后 1 h 至 4 周。共有 119 例病例（36.6%）被认为是 PER 应答者。根据 GRADE 方法，所有结局的证据质量都非常低。

结论：PER 作为任何类型 SE 的一种可能的治疗选择的真实世界研究数据正在增加。然而，其使用的证据质量非常低，这需要进一步的临床研究，以确定适当的时间、剂量和滴定对于 SE 戒断是有效和安全的。

4. 吡仑帕奈治疗青少年癫痫的疗效和安全性：荟萃分析

Efficacy and safety of perampanel for the treatment of epilepsy in adolescents: a metaanalysis

Int J Neurosci. 2022 Mar 18;1-9.

doi: 10.1080/00207454.2022.2032045.

Ting Wang 1, Limin Li 1, Fei Sun 1, Yonghua Yang 1, Xiaohong Liu 1

目的：在本荟萃分析中，评估了吡仑帕奈 (PER) 治疗青少年癫痫的疗效和安全性。

方法：2020 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 10 日，在 embase、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、eBSCO 和 CNKI 中进行了关键词搜索。将 PER 与其他抗癫痫药物（ASD）和/或安慰剂在癫痫患儿中进行了比较的随机对照试验（RCTs）和病例对照研究被认为是合格的研究。使用固定效应或随机效应模型计算二分类结果统计的比值比 (Or) 和 95% 置信区间 (95% CI)。

结果：该荟萃分析纳入三项 RCTs，共 372 名青少年患者。在这些研究中使用安慰剂作为对照。与安慰剂相比，PER 在每 28 天从基线减少中位发作频率(Or = 2.49, 95% CI:1.25 - 4.96, $p = 0.009$)和反应率(Or = 1.87, 95% CI:1.15 - 3.05, $p = 0.01$)方面表现出更好的疗效；两者都被认为在 PER 组中有统计学意义上的增加。关于不良反应(AE)，未发现 PER 和安慰剂之间的显著差异(Or = 1.47, 95% CI:0.92 - 2.41, $p = 0.11$)，PER 最常见的 AE 为头晕(24.0%)、嗜睡(15.9%)、头痛(11.2%)、鼻咽炎(9.7%)、上呼吸道感染(7.0%)和具有攻击性(7.0%)。

结论：根据这项研究的结果，PER 在癫痫儿童中显示出比安慰剂更好的疗效，并且 PER 组和安慰剂组的不良反应相似。PER 显示出良好的疗效和较低的危险性，有望成为治疗儿童癫痫的一种有前途的药物。在未来，需要设计良好和大规模的随机对照试验来验证本研究结果。

5. 惊厥性癫痫发作患者辅助性使用吡仑帕奈的持续癫痫无发作率：开放标签扩展研究的事后分析 307 和 332

Sustained seizure freedom with adjunctive perampanel in patients with convulsive seizures: Post hoc analysis of open-label extension studies 307 and 332

Epilepsy & behavior : E&B

DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108528

Trevor Resnick 1, Anna Patten 2, Leock Y Ngo 3, Manoj Malhotra 3

目的: 由于癫痫死亡率增加与惊厥性癫痫发作有关, 因此在这些患者中实现癫痫发作控制非常重要。在这里, 我们报告了事后分析, 以评估参与开放标签扩展 (OLEx) 研究的双侧强直阵挛发作难治性局灶性发作 (FBTCS) 或广泛强直阵挛发作 (GTCS) 的患者 (年龄 ≥ 12 岁) 的长期癫痫无发作率。

方法: 有局灶性发作的患者, 有/没有 FBTCS, 在完成双盲、III 期研究 304, 305 或 306 后可以进入 OLEx 研究 307 (16 周盲法转换;256 周维持)。完成研究 332 双盲期的 GTCS 患者可以进入 OLEx 阶段 (6 周盲转换;136 周维持)。最大吡仑帕奈剂量: 12 毫克/天。研究人员对在双盲研究期间达到癫痫无发作的吡仑帕奈治疗患者中, 评估长达 24 个月的癫痫无发作率, 以确定他们在 OLEx 期间是否维持无癫痫发作状态。此外, 为确保仅在 OLEx 期间达到癫痫无发作的任何患者被识别, 还评估了在双盲和/或 OLEx 研究期间任何时候达到并保持至少连续六个月的无癫痫发作状态的所有患者的癫痫无发作率;其中一些患者可能在双盲研究期间接受了安慰剂, 但在癫痫无发作分析中只包含他们应用吡仑帕奈的时间。使用单变量和多变量分析来确定实现至少 6 个月的无癫痫发作的预测因素。评估了治疗期不良事件 (TEAEs)。

结果: 总体而言, 在双盲研究期间接受吡仑帕奈且无 FBTCS 的患者中, 有 53.8% ($n = 42/78$) 在研究 307 期间保持无癫痫发作长达 24 个月, 而在研究 332 的双盲阶段没有 GTCS 的患者中, 有 31.6% ($n = 6/19$) 在 OLEx 阶段保持无癫痫发作长达 24 个月。超过 40% (FBTCS, 41.5% [$n = 197/475$];GTCS, 52.9% [$n = 73/138$]) 的患者至少连续六个月无癫痫发作。多因素分析显示, 在至少 6 个月内实现 FBTCS 无癫痫发作的最佳预测因素是基线癫痫发作频率较低 ($p = 0.0014$) 和基线时缺乏酶诱导的抗癫痫药物 ($p = 0.0056$);没有对 GTCS 进行多因素分析, 因为在单变量分析中, 只有一个变量被确定为无癫痫发作的重要预测因子 (较低的基线癫痫发作频率)。吡仑帕奈通常耐受性良好, 没有发现新的安全指标问题。最常见的 TEAE 是头晕。对于这两种癫痫发作类型, 10%或更少的无癫痫发作患者因 TEAE 而停用了吡仑帕奈。

结论: 这些结果表明, 对于惊厥性癫痫发作患者 (年龄 ≥ 12 岁) 来说, 辅助使用吡仑帕奈可能是一种合适的长期治疗选择, 以实现和保持癫痫无发作。

左乙拉西坦

1. 从品牌改用国产仿制左乙拉西坦治疗癫痫患儿疗效及安全性

Efficacy and safety of switching from brand-name to domestic generic levetiracetam in children with epilepsy

中国当代儿科杂志

DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2111033

Ming-Juan Liang 1, Wei-Feng Qiu, Jing-Wen Zhang, Xue-Ping Li, Gang-An Shi, Qiong-Xiang Zhai, Yu-Xin Zhang, Zhi-Hong Chen 1

目标: 研究国产仿制左乙拉西坦替代品牌左乙拉西坦治疗儿童癫痫的疗效和安全性。

方法: 对 2019 年 5 月至 2020 年 12 月在广东省人民医院住院或门诊就诊的 154 例癫痫患儿的医疗资料进行了回顾性分析。对国产仿制左乙拉西坦和品牌左乙拉西坦的疗效和安全性进行了比较。

结果: 对于这 154 名儿童, 基线癫痫控制率为 77.3% (119/154)。改用国产仿制左乙拉西坦 6 个月后, 癫痫控制率达到 83.8% (129/154), 明显升高 ($P < 0.05$)。转换后癫痫发作频率从基线到 6 个月无显著变化 ($P > 0.05$)。换药后无反应患儿难治性癫痫的发生率显著高于有反应患儿 ($P < 0.05$)。在转换之前, 只有 1

名儿童（0.6%）出现嗜睡，而在转换后，3名儿童（1.9%）出现轻度药物不良反应，包括头晕，嗜睡，烦躁和脾气不好。

结论：从品牌左乙拉西坦切换到国产仿制左乙拉西坦是安全有效的，并且有望用于临床应用，但未来需要更多前瞻性的随机对照试验。

2. 抗癫痫药物左乙拉西坦对耳蜗功能的影响

Effect of antiepileptic drug levetiracetam on cochlear function

Hearing research

DOI: 10.1016/j.heares.2021.108396

Li Li 1, Guang-Di Chen 2, Richard Salvi 1

背景：左乙拉西坦（LEV，5-100 mg/kg）已被证明可以以剂量依赖性方式预防声源性癫痫发作。已知这种化学物质与突触囊泡蛋白 2A 结合并抑制 I 型钙通道，影响神经递质释放。我们假设该药物通过影响耳蜗神经反应来部分预防听觉性癫痫发作。

方法：为了验证这一假设，给予大鼠 1000、500、50 和 0mg / kg（盐水对照）LEV 注射。记录并比较了反映外毛细胞（OHC）功能的双音耳声发射（DPOAE）和反映耳蜗神经输出的耳蜗复合动作电位（CAP）。

结果：1000 mg/kg LEV 注射液对 DPOAE 没有显著影响。然而，高剂量 LEV 注射显著降低了 CAP 幅度，导致阈值偏移（TS），延长了 CAP 潜伏期，并增强了 CAP 前向掩蔽。在 500mg / kg 剂量下，CAP 潜伏期和前向掩蔽受到显著影响，但 LEV 注射后 CAP-TS 保持不变。有趣的是，尽管在临床剂量 LEV 注射（50mg / kg）后 CAP 的振幅保持不变，至少在低刺激水平下，CAP 潜伏期显著延长。

讨论：由于 LEV 注射的临床剂量不会降低 CAP 振幅，因此人工耳蜗神经输出的减少不太可能是 LEV 治疗听觉性癫痫发作的潜在机制。耳蜗神经反应延迟可能与预防听觉性癫痫发作有部分关系。然而，就像在治疗局灶性癫痫时一样，中枢神经系统的神经药理学变化必定在治疗听觉性癫痫发作中发挥了重要作用。

3. 评估原左乙拉西坦和其仿制药在癫痫患者中的治疗等效性：回顾性研究

Evaluating Therapeutic Equivalence of Generic and Original Levetiracetam in Patients with Epilepsy: A Retrospective Study

Neurology international

DOI: 10.3390/neurolint14010022

Jannapas Tharavichitkun 1 2, Tinonkorn Yadee 3, Poomchai Angkaow 4, Thanarat Suansanae 1

抗癫痫药物（AED）的品牌互换性是一个有争议的话题，特别是关于它们的治疗等效性。本研究评估了在常规临床环境中，与原左乙拉西坦相比，仿制药的疗效和耐受性。我们进行了一项回顾性研究，检测了癫痫发作频率稳定的患者，他们在品牌药物后接受了仿制左乙拉西坦。在六个月的替代期内，分析了癫痫发作频率的变化，由于癫痫发作恶化引起的住院治疗、不良事件，与调整 AED 剂量相关的复合结局，以及切换回原左乙拉西坦的治疗效果。入组 75 名患者；大多数（85.3%）有局灶性发作，进一半（49.3%）有难治性癫痫。替代 6 个月后，每月平均癫痫发作频率没有显著差异（ 3.15 ± 14.47 对 2.77 ± 11.41 ; $p = 0.970$ ）。在切换前癫痫发作控制的患者中，癫痫发作频率显著增加（ 0.56 ± 1.83 对 0.03 ± 0.16 ; $p = 0.012$ ）。在 6 名患者中发生了不良事件。我们从过渡后 14 天观察到反复发作或不良事件。由于反复发作和不良事件引起的改用原始药物治疗率

分别为 5.3%和 1.3%。仿制左乙拉西坦可能不会显示出与原始分子的治疗等效性，特别是在由品牌药物治疗癫痫发作已充分控制的患者中。

4. 用 SV2A 蛋白调节剂左乙拉西坦靶向海马淀粉样蛋白生成

Targeting hippocampal amyloidogenesis with SV2A protein modulator levetiracetam

Biochemical pharmacology

DOI: 10.1016/j.bcp.2022.114927

Ludmila A Kasatkina 1, Vitaliy P Gumenyuk 2, Olha O Lisakovska 2, Irene O Triakash 2

脑淀粉样蛋白 β (A β) 蛋白平衡在神经元过度兴奋、长期神经炎症和大脑衰老下受到损害。使用 LPS 诱导的神经炎症的动物模型，我们证明用左乙拉西坦（突触囊泡糖蛋白 SV2A 的特定调节剂）治疗可以挽救异常突触囊泡 (SV) 融合和神经递质释放，降低体内升高的海马 APP 水平。左乙拉西坦治疗可以上调海马体中的 SV2A 表达并恢复载脂蛋白 E 的水平，参与脑 A β 聚集/清除和炎症的消退。我们证明了寡聚物 A β 1-42 和 A β 1-40 肽促进 SV 聚集，从而降低同型和异型 SNARE 介导的 SV 融合的速率和平台水平。寡聚 A β 1-42 降低跨囊膜的 Δ pH 梯度，从而影响其神经递质储存容量。相反，单体 A β 1-42 和 A β 1-40 对研究过程的影响可以忽略不计。我们的数据表明，在神经炎症进展过程中，寡聚物 A β 1-42 和 A β 1-40 可以干扰 SV 融合机制，并且抗癫痫药左乙拉西坦作用于 SV 回收和限制过度兴奋，能够影响体内海马体内的 APP 处理和 A β 生成。

5. 左乙拉西坦诱导的肝损伤的临床特征分析

Analysis of the clinical characteristics of the liver injury induced by levetiracetam

The Journal of pharmacy and pharmacology

DOI: 10.1093/jpp/rgab181

Wei Sun 1, Yang He 2, Zuojun Li 1, Chunjiang Wang 1

目标：左乙拉西坦 (LEV) 由于肝脏代谢低，肝毒性的风险低。关于 LEV 暴露与肝损伤之间关联的知识主要基于病例报告。本研究的目的是总结 LEV 诱导的肝损伤的临床特征。

方法：我们收集了 1999 年至 2021 年 4 月 LEV 诱导的肝损伤文献，以中英文进行回顾性分析。

主要发现：21 名患者（13 名男性和 8 名女性）的中位年龄为 31 岁（范围为 0.13-76）。肝损伤的中位时间为 19 天（范围 3-120）。患者的临床表现从 5 例无症状肝酶升高（23.8%）到 16 例患者发热、消化系统症状和皮疹（76.2%）不等。丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶的中位数分别为 773 IU/L（范围 60-4800）和 667.5 IU/L（范围 53-10 387）。肝活检显示肝细胞坏死。停用 LEV 后，肝功能在中位时间 9 天（范围 2-270）恢复正常。

结论：LEV 诱导的肝损伤是一种罕见的不良反应，从无症状的转氨酶升高到暴发性肝功能衰竭。接受长期 LEV 治疗的患者应考虑监测肝功能。

6. 左乙拉西坦在链脲佐菌素诱导的阿尔茨海默病大鼠模型中的有益作用

Beneficial effects of levetiracetam in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease

Metabolic brain disease

DOI: 10.1007/s11011-021-00888-0

Mohaddeseh Sadat Alavi 1 2, Sahar Fanoudi 2, Mahmoud Hosseini 3, Hamid R Sadeghnia

阿尔茨海默病 (AD) 是老年人中最常见的神经退行性疾病。鉴于 AD 患病率增加和缺乏有效治疗, 需要新的策略来预防或逆转这种情况。左乙拉西坦 (LEV) 是一种较新的抗癫痫药物, 通常用于治疗某些类型的癫痫发作。研究表明, LEV 还有其他几种药理活性, 包括改善认知功能。本研究在大鼠中评估了慢性 (28 天) 给予 LEV (50, 100 和 150mg / kg, ip) 对脑室内 (icv) 注射链脲佐菌素 (STZ) 引起的认知缺陷的恢复效果 (作为散发性 AD 的模型)。我们还研究了 LEV 对 STZ 引起的海马细胞丢失、氧化损伤、乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性、神经炎症和 Tau 蛋白病变的保护作用。LEV (100 和 150 mg / kg) 显著减弱了被动回避和莫里斯水迷宫 (MWM) 任务中 STZ 诱导的学习和记忆障碍。此外, LEV 抑制了 STZ 诱导的海马神经元丢失, 同时恢复了氧化还原状态 (脂质过氧化物和谷胱甘肽)、AChE 活性、促炎细胞因子 (IL-1 β , IL-6, TNF- α) 以及与 STZ 给药相关的 tau 过度磷酸化的变化。总之, 我们的研究表明, LEV 通过减轻氧化损伤, 抑制促炎细胞因子表达和抑制异常 tau 过度磷酸化来缓解 STZ-AD 大鼠的海马细胞死亡和记忆缺陷。

7. 左乙拉西坦致精神科药物不良反应的药物基因组学评价

A pharmacogenomic assessment of psychiatric adverse drug reactions to levetiracetam

Epilepsia. 2022 Mar 17.

doi: 10.1111/epi.17228.

Ciarán Campbell 1 2, Mark McCormack 2, Sonn Patel 3, Caragh Stapleton 2, Dheeraj Bobbili 4, Roland Krause 4, Chantal Depondt 5, Graeme J Sills 6, Bobby P Koeleman 7 8, Pasquale Striano 9, Federico Zara 9 10, Josemir W Sander 8 11 12, Holger Lerche 13, Wolfram S Kunz 14, Kari Stefansson 15 16, Hreinn Stefansson 16, Colin P Doherty 1 17, Erin L Heinzen 18, Ingrid E Scheffer 19 20 21, David B Goldstein 22, Terence O'Brien 23, David Cotter 1 3, Samuel F Berkovic 21, EpiPGX Consortium; Sanjay M Sisodiya 11 12, Norman Delanty 1 2 17, Gianpiero L Cavalleri 1 2

目的: 左乙拉西坦(LEV)是一种有效的抗癫痫药物, 但接受 LEV 治疗的人中有 10%-20%报告了精神副作用, 将近 1%的人可能有精神病发作。这些药物不良反应(ADR)的药物基因组预测因子尚未确定。我们试图确定常见和罕见的基因变异对与 LEV 相关的精神和行为不良反应的贡献。

方法: 这项病例对照研究将有 LEV 相关行为障碍(n=149)或精神反应(n=37)的病例与无精神病性药物不良反应病史的 LEV 暴露者(n=920)进行比较。所有样本都是欧洲血统。我们进行了全基因组关联研究(GWAS)分析, 将有 LEV 不良反应的患者与对照组进行比较。我们估计了精神分裂症的多基因风险评分(PRS), 并比较了与对照相关的 LEV 相关精神病反应的病例。使用 18 例精神反应患者和 122 例对照患者的外显子组序列数据进行罕见的变异负荷分析。

结果: 单变量全基因组关联研究未发现与 LEV 相关的行为障碍或 LEV 精神病反应的显著关联。PRS 分析显示, 与对照组相比, 有 LEV 相关精神反应的病例精神分裂症的 PR 增加(p=.0097, estimate=.4886)。这项罕见变异分析没有发现证据表明, 与对照组相比经历过 LEV 相关精神病反应的人中罕见基因变异的负担增加了。

结论: 精神分裂症的多基因负担是 LEV 相关精神反应的危险因素。为了评估 PRS 作为一种预测指标的临床实用性, 应该在一项独立的、理想的前瞻性队列中进行测试。需要更大的样本量来识别与精神疾病水平 ADR 相关的显著单变量常见遗传信号或罕见的遗传信号。

8. 左乙拉西坦致颅内海绵状血管瘤患者的精神障碍

Levetiracetam-Induced Psychosis in the Setting of Intracranial Cavernomas

Case Rep Psychiatry. 2022 Mar 21;2022:9114118.

doi: 10.1155/2022/9114118.

Daniel Majarwitz 1, Mariam Dvalishvili 2, Irene Pastis 1

左乙拉西坦是一种常用的抗癫痫药物，与精神病的发展有关。海绵状血管瘤是一种血管畸形，也与精神病有关，特别是在出血性转化的背景下。本病例报告描述了一名海绵状血管瘤患者，她在重新开始使用高剂量左乙拉西坦(2000 mg，一天两次)后出现精神病症状，且没有逐渐停药。她的症状在减少左乙拉西坦和开始服用帕利哌酮后得到改善。这个病例强调了考虑精神病发展的生物和药物相关因素的重要性，以及逐步调整药物治疗的重要性。

大麻二酚

1. 大麻的潜在致病作用：范围研究综述

The Potential Proconvulsant Effects of Cannabis: a Scoping Review

J Med Toxicol. 2022 Mar 29.

doi: 10.1007/s13181-022-00886-3.

Eric E Kaczor 1, Kevin Greene 2, Jennifer Zacharia 3, Laura Tormoehlen 4, Mark Neavyn 3, Stephanie Carriero 2

目的：进行范围性文献回顾，以确定现有文献中关于大麻产品暴露作为人类癫痫发作的潜在原因的现有证据和知识空白。

方法：根据《PRISMA 范围性回顾指南扩展》进行了范围性回顾。从查询数据库之日起(2020年12月21日)，对 PubMed 和 Scope us 数据库进行了近 20 年的检索。纳入标准是(1)英文原创文章，(2)纳入人类受试者，(3)对作为娱乐用大麻素类药物一部分的癫痫发作进行调查，或将外源性大麻素作为癫痫发作的原因进行调查。

结果：共筛选出 3104 篇文章，其中 68 篇接受了全文回顾，13 篇符合纳入/排除标准。在评估急性大麻暴露的 11 项研究中，有 10 项报告的癫痫发生率高于基于普通人群和儿童人群中癫痫患病率的预期(范围分别为 0.7-1.2%和 0.3-0.5%)。其余两项研究表明，娱乐性大麻使用者和有需要使用大麻治疗疾病的人癫痫发作频率和/或癫痫相关住院时间增加。

结论：这一范围性回顾表明，存在描述大麻暴露背景下的癫痫发作情况的大量文献，但它有几个局限性。十项已确定的研究表明，暴露于大麻产品的人群的癫痫发生率高于预期。根据 Bradford Hill 标准， δ -9 四氢大麻酚(THC)可能是导致这一现象的异源物质。

2. 脑电图在纯化药物大麻二酚治疗中的变化

Electroencephalographic changes in purified pharmaceutical cannabidiol therapy

Epilepsy & behavior : E&B

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108558

Aline Herlopian 1, James R Barnett 2, Fábio A Nascimento 3, Hang Lee 4, Elizabeth A Thiele 5

目的：评估接受纯化药物大麻二酚 (CBD) 的患者的脑电图变化。

方法：来自 52 名儿童期发病的难治性癫痫患者的 104 项脑电图研究，这些患者参加了 FDA 批准的扩大获取研究性新药计划。回顾分析脑电图中背景、癫痫发作间期、发作期、睡眠时的变化。

结果：患者年龄在 18 个月至 52 岁之间。CBD 治疗后，88.4% (46/52) 的患者有脑电图改变。这些患者中有 89% 的背景发生了变化，74% 的患者癫痫发作间期发生变化，46% 的患者发作期出现改变。17 名患者睡眠期变化。52 名患者中有 7 名在治疗前的脑电图上改善了棘慢节律。该模式在 2/7 患者 (29%) 中消退，在 4/7

(57%) 受试者中降低, 在 1/7 (14%) 病例中保持不变。70% (32/46) 的患者出现脑电图改善, 7% (3/46) 的患者病情恶化。在 CBD 后的脑电图中, 83% 的人最主要的癫痫发作类型的频率减少, 25% 的人报告了主观认知改善。在这些患者中, 分别有 88% ($p = 0.09$) 和 92% ($p = 0.45$) 具有相应的脑电图变化。

结论: 我们的结果揭示了与 CBD 治疗相关的 EEG 变化。尽管有这些变化, 但尚未确定特定脑电图结果与临床结局之间的实质性关联。

丙戊酸

1. 经颅光生物调节加用丙戊酸治疗戊四唑诱导的青春期大鼠癫痫

Transcranial photobiomodulation add-on therapy to valproic acid for pentylenetetrazole-induced seizures in peripubertal rats

BMC Complement Med Ther. 2022 Mar 21;22(1):81.

doi: 10.1186/s12906-022-03562-9.

Chung-Min Tsai 1 2, Shwu-Fen Chang 1, Hsi Chang 3 4

目的: 癫痫持续状态(CSE)的预防对儿童癫痫患者至关重要。CSE 发生前立即干预可降低病情严重程度。尽管丙戊酸(VPA)被广泛用作抗惊厥药物, 但它会导致有害的副作用, 如剂量依赖性的肝毒性。因此, 减少 VPA 的剂量以减少副作用, 同时保持其疗效是必要的, 而经颅光生物调节(tPBM)加用疗法可以简化这一过程。我们最近首次证明了波长为 808 nm 的 tPBM 能减弱青春期大鼠 CSE。然而, 在癫痫发作前, VPA 和 tPBM 的附加治疗的效果还没有被探讨。本研究探讨了在 VPA 中加入 tPBM 对预防青春期大鼠 CSE 是否具有协同作用。

方法: 大鼠 VPA 注射后 30min, 经颅行镱铝砷激光(波长为 808 nm, 曝光时间为 100 秒, 照度为 1.333W/cm²)照射。所有大鼠均给予 90 mg/kg 的戊四唑(PTZ)。除生理盐水组(n=3)、tPBM+生理盐水组(n=3)和 PTZ 组(n=6)外, 其余大鼠在注射 VPA 后 30min 均注射 PTZ。大鼠在 tPBM 后立即给予加用 tPBM 和 PTZ。VPA+PTZ 组给予 VPA 低剂量(100 mg/kg, n=6)、中剂量(200 mg/kg, n=6)和高剂量(400 mg/kg, n=7)VPA。VPA+tPBM+PTZ 组给予低(100 mg/kg, n=5)、中(200 mg/kg, n=6)、高(400 mg/kg, n=3)VPA。癫痫发作按修订后的 Racine 量表进行非盲法评定。

结果: 在小剂量丙戊酸的基础上加用 tPBM, 可显著降低严重癫痫持续状态的发生率, 并显著延缓至第二阶段癫痫发作的潜伏期。然而, 在高剂量 VPA 中加入 tPBM 增加了最大发作期, 延长了 4-7 期发作的持续时间, 并缩短了 6 期发作的潜伏期。

结论: 在低剂量 VPA 中加入 tPBM 对 PTZ 诱发的癫痫发作有协同预防作用, 而在高剂量 VPA 中加入 tPBM 抵消了这种减毒作用。

2. 丙戊酸钠调控 HeLa 细胞组蛋白 H3 中赖氨酸残基 4,9 和 27 的甲基化状态

Curr Mol Pharmacol. 2022 Mar 16.

doi: 10.2174/1874467215666220316110405.

Marina Amorim Rocha 1, Benedicto de Campos Vidal 1, Maria Luiza Silveira Mello 1

背景: 丙戊酸/丙戊酸钠(VPA)是一种著名的抗癫痫药物, 可抑制组蛋白去乙酰化酶, 诱导组蛋白高乙酰化, 促进 DNA 去甲基化, 并影响某些细胞模型中的组蛋白甲基化状态。组蛋白甲基化谱被描述为宫颈癌预后的潜在标志物。然而, 组蛋白甲基化标记物可以在宫颈癌细胞系如 HeLa 细胞中进行研究, 但在 VPA 治疗后尚未进行研究。

方法：在本研究中，使用共聚焦显微镜、免疫印迹和 RT-PCR 研究了 0.5 mM 和 2.0 mM VPA 持续 24 小时对 H3K4me2/me3、H3K9me/me2 和 H3K27me/me3 信号以及对 KMT2D、EZH2 和 KDM3A 基因表达的影响。用傅里叶变换红外光谱 (FTIR) 研究组蛋白甲基化变化。我们发现 VPA 诱导 H3K4me2/me3 和 H3K9me 水平升高，这表明染色质活化。尤其是，H3K4me2 标记物在靠近核外围的地方出现了增强，这可能表明它们在转录记忆增强中的作用。

结果：VPA 存在时，H3K4me2/me3 的丰度与甲基转移酶 KMT2D 基因表达增加有关。VPA 诱导 H3K9me2 的低甲基化，这与基因沉默有关，伴随着去甲基化酶 KDM3A，它增加了基因表达。尽管 VPA 诱导 H3K27me/me3 水平升高，但有人认为甲基转移酶 EZH2 在这种情况下的作用可能会受到与该药物相互作用的影响。

结论：在目前的实验条件下，组蛋白 FTIR 光谱不受 VPA 的影响。我们的表观遗传学结果是否与 VPA 对 HeLa 细胞侵袭性肿瘤状态的影响一致，还需要进一步研究。

3. 丙戊酸抑制缺血性卒中后胶质瘢痕的形成

Pharmacology. 2022 Mar 22;1-18.

doi: 10.1159/000514951.

Xue Gao 1, Salman Zeb 1, Yuan-Yuan He 1, Yi Guo 1, Yong-Ming Zhu 1, Xian-Yong Zhou 1, Hui-Ling Zhang 1

目的：脑缺血诱导星形胶质细胞的反应性增殖(星形胶质细胞增生)和胶质瘢痕形成。作为一种物理和生物化学屏障，胶质瘢痕不仅阻碍自发轴突再生和神经元修复，而且恶化缺血性卒中恢复期的神经炎症。先前的研究已经显示了丙戊酸(2-正丙基戊酸，VPA)对缺血性中风的神经保护作用，但是其对缺血诱导的星形胶质细胞增生和胶质瘢痕形成的作用仍然未知。鉴于靶向星形胶质细胞增生症已成为治疗缺血性卒中的一种策略，本研究旨在探讨 VPA 能否抑制缺血性卒中所致的胶质瘢痕形成并探讨其分子机制。

方法：分别采用体内缺血再灌注(I/R)模型和体外缺氧缺糖(OGD)-复氧(OGD/Re)模型诱导胶质细胞瘢痕形成。动物接受 VPA(250 mg/kg/d)腹腔注射治疗 28 天，并评估与缺血性卒中相关的行为。

结果：VPA 治疗 4 周可明显缩小大鼠脑缺血再灌注损伤模型的脑萎缩体积，改善大鼠的行为障碍。结果表明，再灌注时或再灌注后 1 天给予 VPA 也可减少脑缺血再灌注后梗死灶周围区神经原纤维酸性蛋白、神经胶原蛋白、磷酸粘连蛋白等胶质瘢痕标志物的表达。在体外模型中，VPA 处理显示了对 OGD/Re 诱导的星形胶质细胞死亡的保护作用，并减少了 GFAP、神经钙素和磷酸粘连蛋白的表达，这与体内的数据一致。进一步的研究表明，在 OGD/Re 诱导的胶质瘢痕形成模型中，VPA 显著上调乙酰化组蛋白 3、乙酰化组蛋白 4 和热休克蛋白 70.1B 的表达。

结论：VPA 通过抑制组蛋白脱乙酰酶和诱导 Hsp70.1B 发挥神经保护作用，抑制缺血性卒中恢复期胶质瘢痕的形成。

4. 非高氨血症丙戊酸盐诱发的脑病：1 例病例报告

Non-hyperammonaemia valproate-induced encephalopathy: A case report

Journal of clinical pharmacy and therapeutics

DOI: 10.1111/jcpt.13511

Ling Chen 1, Zucui Xu 1, Hao Huang

摘要：丙戊酸钠是一种有效的抗癫痫药物（AED）。丙戊酸钠的严重不良反应并不常见。该病例报告说证明了非高氨血症丙戊酸盐诱发的脑病的存在。

案例描述：1例47岁癫痫患者，丙戊酸钠治疗后出现丙戊酸盐诱导的脑病，无高氨血症，停用丙戊酸钠后症状完全消退。

结论：早期诊断和识别非高氨血症丙戊酸盐诱发的脑病的机制很重要。立即停用丙戊酸钠可使这些患者的症状迅速消退。

5. 慢性丙戊酸对特发性全面性癫痫患儿前脑血流的影响

Effect of Chronic Valproic Acid Use on Anterior Cerebral Blood Flow of Children with Idiopathic Generalized Epilepsy

Acta Neurol Taiwan. 2022 Mar 25;31(2):72-76.

Hamit Ozyurek 1, Ilkay Bayrak 2, Ozlem Yayici Koken 3, Hulya Ince 4, Haydar Ali Tasdemir 5, Omer Faruk Aydin 6

目的：调查用于治疗特发性全面性癫痫（IGE）的丙戊酸（VPA）是否会引起儿童脑血流的变化。

方法：本研究包括33名接受VPA治疗的儿童和34名年龄匹配的对照组。对颈总动脉（CCA）、左、右颈内动脉（ICA）和外动脉（ECA）、大脑前动脉（ACA）和大脑中动脉（MCA）进行多普勒和频谱测量，计算最大流速（VM）、舒张末期流速（EDV）、阻力指数（RI）、搏动指数（PI）和流速（FR）。

结果：药物组和对照组的平均年龄分别为 9.33 ± 2.11 岁和 9.74 ± 2 岁。患者的随访时间为 17.7 ± 3.2 个月。VPA治疗期为 17.4 ± 3.4 个月。在对照组和VPA组之间，从双侧ICA、ACA和MCA获得的VM、EDV、RI、PI和FR值没有发现统计学上的显著差异。

结论：结果表明，VPA治疗剂量不影响前脑血流。但从结果来看，尚难以断定接受VPA治疗的患者没有出现神经认知功能的恶化。

6. 评估丙戊酸治疗特发性强直阵挛性全面性癫痫患者的血清白脂素水平和其他代谢特征

Evaluation of serum levels of asprosin and other metabolic profiles in patients with idiopathic tonic-clonic generalized epilepsy on treatment with valproic acid

European journal of clinical pharmacology

DOI: 10.1007/s00228-022-03279-1

Amir-Mohammad Yaryari 1, Mehrdokht Mazdeh 2, Mojdeh Mohammadi 3, Alireza Rastgoo Haghi 4, Masood Ghiasian 1, Maryam Mehrpooya 5

背景：进行这项横断面研究是为了确定接受丙戊酸治疗的癫痫患者中白脂素（一种新型白色脂肪组织衍生的葡萄糖生成脂联）的血清水平。

方法：66名被诊断患有特发性强直阵挛全面性癫痫的患者被分为三组：用丙戊酸治疗的患者（ $n = 22$ ），用拉莫三嗪治疗的患者（ $n = 22$ ）和22名新诊断或未治疗的患者。对照组是二十二名健康志愿者，性别和年龄分布相似。测量患者和对照组的体重指数（BMI）和空腹血清中白脂素、葡萄糖、糖血红蛋白（HbA1c）、胰岛素和脂质水平。此外，还计算了被调查组的胰岛素抵抗（HOMA-IR）的稳态模型评估。

结果：在接受丙戊酸治疗的受试者的平均BMI值、空腹血清葡萄糖水平、HbA1c、胰岛素、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和甘油三酯和空腹血清水平远高于其他研究组。此外，与其他研究组相比，丙戊酸

组符合胰岛素抵抗标准（定义为 HOMA-IR>2.5）的受试者数量更多。丙戊酸组的平均空腹白脂素血清浓度也显著高于其他研究组。这是当研究参数的值在健康，未治疗和拉莫三嗪组中具有可比性时进行比较的。

结论：我们的发现表明，白脂素水平升高可能是与丙戊酸治疗相关的肥胖、胰岛素抵抗和代谢紊乱发展的病理机制之一。

7. 人类前脑器官揭示了丙戊酸暴露和自闭症风险之间的联系

Human forebrain organoids reveal connections between valproic acid exposure and autism risk

Transl Psychiatry. 2022 Mar 29;12(1):130.

doi: 10.1038/s41398-022-01898-x.

Qingtuan Meng 1, Wendiao Zhang 2, Xuan Wang 2, Chuan Jiao 3, Sheng Xu 2, Chunyu Liu 3, Beisha Tang 4, Chao Chen 5 6 7

丙戊酸(Valproic acid, VPA)暴露是导致自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)风险的一种环境因素，其在人脑中的作用机制尚不清楚，目前相关研究仅限于二维细胞培养和动物模型。为了确定 VPA 在人类 ASD 风险中的作用机制，我们使用了人类前脑类器官(hFOs)，在体外衍生的三维细胞培养中概括了人类大脑发育的关键特征。我们发现 hFOs 中 VPA 的暴露会影响神经发育、突触传递、催产素信号、钙和钾信号通路中丰富基因的表达，这些都与 ASD 有关。受 VPA 影响的基因(如 CAMK4、CLCN4、DPP10、GABRB3、KCNB1、PRKCB、SCN1A、SLC24A2)与来自 ASD 患者的脑或类器官中失调的基因、已知的 ASD 风险基因以及 ASD 风险相关基因共表达模块中的基因明显重叠。单细胞 RNA 测序分析显示，VPA 暴露影响了 hFOs 注释的脉络膜丛、兴奋性神经元、未成熟神经元和内侧神经节隆起细胞的基因表达。微电极阵列进一步证实 hFOs 中 VPA 暴露破坏了突触传递。综上所述，这项研究将 VPA 暴露与使用 hFOs 的 ASD 发病机制联系起来，这对于阐明 ASD 的病因和筛选潜在的治疗靶点具有价值。

苯妥英钠

1. 苯妥英钠与小脑损伤——已发表病例的系统评价

Phenytoin and damage to the cerebellum— a systematic review of published cases

Expert Opin Drug Saf. 2022 Mar 24.

doi: 10.1080/14740338.2022.2058487.

Robin E Ferner 1 2, Rachael Day 1, Sally M Bradberry 1 2

简介：抗癫痫药物苯妥英与小脑的变化、小脑体征和永久性小脑损伤有关。我们系统地回顾了临床和放射学特征，以及它们之间的相关性。

涵盖领域：我们通过搜索 Medline 和 Embase 以及相关参考文献列表，确定了 60 个关于苯妥英对小脑影响的病例报告和病例系列。报告描述了 92 [中位数 1，范围 1-5]例病例，记录的中位数年龄为 28 [2.7-78] 岁。81 例描述了一种或多种共济失调 (96%)、构音障碍 (63%) 和眼球震颤 (70%) 的临床症状。神经系统结果 (76 例)：10 例 (13%) 在 12 个月内恢复；55 (72%) 人患有残余残疾；11 人 (14%) 死亡。血清苯妥英浓度中位数 (48 例) 为 50 (四分位距 31-66) mg/L；只有三个值低于 20 mg/L。放射学检查结果包括至少 1 次扫描的 61 名患者中有 41 名 (67%) 出现小脑萎缩。

专家意见：证据主要来自病例报告，难免有偏颇。大多数小脑功能障碍患者的苯妥英浓度高于参考范围。在没有小脑萎缩的放射学证据的情况下，共济失调的临床症状可以持续存在，并且在没有任何小脑功能障碍的临床证据的情况下观察到小脑萎缩。

森巴考特

1. 辅助性森巴考特的有效性和安全性：C017 研究按同时服用抗癫痫药物的作用机制分组的研究后分析

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 Mar;96:86-93.

doi: 10.1016/j.seizure.2022.02.003.

Christian Brandt 1, Juan Carlos Sánchez-Álvarez 2, Bernhard J Steinhoff 3, Ivan Milanov 4, Jose M Serratosa 5

目的：旨在评估森巴考特与钠通道阻滞剂(SCB)或非钠通道阻滞剂(Non-SCB)作用机制(MOAS)的抗癫痫药物(ASM)联合应用对未控制局灶性癫痫发作患者的疗效和安全性结果的影响。

方法：对一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究(YKP3089C017)进行了探索性事后分析。基线伴随的 ASM 被分为采用 SCB 或非 SCB MOA 的 ASM。通过维持期森巴考特剂量(100 mg、200 mg 和 400mg/天)和伴随的 ASM 组以及双盲期的中尉癫痫发作缓解率($\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 癫痫发作减少；100%发作减少/无发作)进行疗效评估。在双盲期检查治疗中出现的不良事件(TEAEs)。

结果：当与 SCBs 或非 SCBs 联合应用时，与安慰剂相比，使用森巴考特 200 毫克/天和/或 400 毫克/天的患者获得 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和 $\geq 90\%$ 的应答率明显更高。此外，与安慰剂相比，每天服用 400 毫克森巴考特的患者获得无癫痫发作的百分比明显更高(SCB 组，17.5%对 1.2%；非 SCB 组，40.0%对 0.0%)。与安慰剂相比，服用 200mg/d 和 400mg/d 森巴考特并同时服用 SCBs 的患者和服用森巴考特联合非 SCBs 的患者局灶性癫痫发作频率的中位百分比降低更显著。不同组间的 TEAE 相似；然而，头晕在 SCB 组中更常见。

结论：森巴考特与 SCB 或非 SCB ASM 联合应用时，是一种高度有效的新治疗方案，可用于治疗无法控制的局灶性癫痫发作。

临床研究

1. KCNC2 致病变异型癫痫患者的表型、遗传和功能特征谱

Spectrum of Phenotypic, Genetic, and Functional Characteristics in Epilepsy Patients With KCNC2 Pathogenic Variants

Neurology. 2022 Mar 21;10.1212/WNL.0000000000200660.

doi: 10.1212/WNL.0000000000200660.

Niklas Schwarz 1, Simone Seiffert 1, Manuela Pendziwiat 2 3, Annika Verena Rademacher 3 4, Tobias BrÄ Nger 5, Ulrike B S Hedrich 1, Paul B Augustijn 6, Hartmut Baier 7, Allan Bayat 8, Francesca Bisulli 9 10, Russell J Buono 11, Ben Zeev Bruria 12 13, Michael G Doyle, Renzo Guerrini 14, Gali Heimer 12 13, Michele Iacomino 15, Hugh Kearney 16 17, Karl Martin Klein, Ioanna Kousiappa 18, Wolfram S Kunz 19, Holger Lerche 1, Laura Licchetta 9 10, Ebba Lohmann 20, Raffaella Minardi 9, Marie McDonald 21, Sarah Montgomery 21, Leijla Mulahasanovic 22, Renske Oegema 23, Barel Ortal 24 25, Savvas S Papacostas 18 26, Francesca Ragona 27, Tiziana Granata 27, Phillip S Reif 28 29, Felix Rosenow 28 29, Annick Rothschild 30, Paolo Scudieri 31, Pasquale Striano 15 31, Paolo Tinuper 9 10, George A Tanteles 32, Annalisa Vetro 14, Felix Zahnert 33, Ethan M Goldberg 34 35, Federico Zara 31, Dennis Lal 5, Patrick May 36, Hiltrud Muhle 3, Ingo Helbig 2 3 34 35 37 38, Yvonne Weber 1 39

目的: KCNC2 编码 Kv3.2, Kv3.2 是 Shaw 相关(Kv3)电压门控钾通道亚家族的成员, 对大脑持续高频放电和优化动作电位的能量效率至关重要。本研究的目的是分析与疾病相关的 Kv3.2 变异的临床表型、遗传背景和生物物理功能。

方法: 通过外显子组测序检测到 KCNC2 变异的个体被选择进行临床、进一步的遗传和功能分析。通过临床和研究合作转介病例。在非洲爪蟾卵母细胞中进行了电生理学研究。

结果: 我们在 18 例不同类型的癫痫患者中发现了新的 KCNC2 变异, 包括遗传性全面性癫痫(GGE)、发育性和癫痫性脑病(DIE), 包括早发性失神癫痫(EOAE)、局灶性癫痫(FE)和肌阵挛-无张力癫痫(MAE)。10/18 的变异体是新产生的, 8/18 的变异体被归类为修饰性变异体。使用丙戊酸单药治疗或联合治疗的 8 例药物反应性病例(包括严重 DEE 病例)癫痫发作消失。四种变异的功能分析表明, 3 例严重 DEE 患者的功能获得和 1 例轻度表型(GGE)患者的功能丧失是其潜在的病理机制。

结论: 这些发现表明 KCNC2 是癫痫的一个新的致病基因, 并强调了 KV3.2 在大脑兴奋性调节中的关键作用。

2. MODEAD 研究中癫痫妇女的产科护理和分娩经验

The Obstetrical Care and Delivery Experience of Women with Epilepsy in the MODEAD Study

American journal of perinatology

DOI: 10.1055/a-1788-4791

Thomas F McElrath 1, Maurice L Druzin 2, Linda J Van Marter 3, Ryan May 4, Carrie Brown 4, Alice Marie Stek 5 6, William Grobman 7, Mary Dolan, Patricia Chang 8, Kellie Flood-Schaffer 9, Lamar Parker 10, Kimford Meador 11, Page Pennell 12

目的: 我们研究了患有癫痫 (PWWE) 的孕妇与妊娠对照组 (PC) 的分娩方式。我们假设 PWWE 更有可能通过剖宫产分娩。

研究设计: 抗癫痫药物的孕产妇结局和神经发育影响 (MONEAD) 研究是由 NIH 资助的一项关于妊娠结局的观察性、前瞻性、多中心调查。MONEAD 于 2012 年 12 月至 2016 年 1 月招募受试者。PWWE 与 PC 的箱控比为 3: 1。该分析有 80% 的功效来检测剖宫产频率增加 36%, 假设 PC 的基线率为 30%, $\alpha = 0.05$ 。

结果: 该报告分析了 331 名在参加研究时分娩的 PWWE (76%) 和 102 名 PC (24%)。PWWE 和 PC 的剖宫产率相似 (34.7%对 28.6%; $P=0.27$)。在剖宫产妇女中, 在招募医院分娩两组无产程剖宫产率相似 (48.2% vs 50.0%), 但在非招募医院中, PWWE 的无产程剖宫产率比 PC 高出两倍以上 (68.8%对 30.8%; p 值=0.023)。与 PC 相比, PWWE 在分娩后接受剖宫产没有差异, 或者 PWWE 中抗癫痫药物的类型没有差异。

结论: 这些发现表明, PWWE 和 PC 的产科经历是相似的。与这一观察结果的一个有趣的偏差是, 在非招募医院中, PWWE 中无产程剖宫产率较高的分娩方式。由于研究招募医院是三级学术中心, 而非招募医院往往是以社区为基础的机构, 围产期专业知识的差异可能导致这种差异。

3. 不同体育活动训练方法对癫痫的影响:一项系统回顾和荟萃分析方案

Effect of different physical activity training methods on epilepsy A protocol for systematic review and meta-analysis

Medicine (Baltimore). 2022 Mar 18;101(11):e29085.

doi: 10.1097/MD.00000000000029085.

Chen Qi Zhang 1, Hong Yan Li, Yong Wan, Xue Yang Bai, Lu Gan, Hong Bin Sun

目的: 在过去的几十年里, 癫痫患者被建议不要参加体育运动, 因为他们担心运动可能会导致伤害, 可能会导致癫痫发作, 并对疾病进程产生负面影响。然而, 近年来, 大量研究表明, 体育锻炼在减少癫痫发作频率、

改善癫痫患者健康状况方面具有积极作用。本研究的目的是通过对现有文献的荟萃分析，比较不同体育锻炼方案对癫痫患者的症状和健康状况的影响，为癫痫患者选择最佳的体育锻炼方式提供指导。

方法：通过 PubMed、Cochrane 图书馆、EBSCO、EMBASE、中国知网(CNKI)和万方数据库检索，收集不同运动方式与癫痫的相关数据。我们将使用 Endnote X9 软件进行研究选择，并使用 Stata16.0 软件进行数据分析。

结论：有氧运动和阻力运动对癫痫患者均有积极作用。应鼓励癫痫患者参加体育活动。

4. 癫痫患者和抗癫痫药物使用者的院外心脏骤停风险

Risk of out-of-hospital cardiac arrest in patients with epilepsy and users of antiepileptic drugs

Br J Clin Pharmacol. 2022 Mar 16.

doi: 10.1111/bcp.15313.

Talip E Eroglu 1 2 3, Fredrik Folke 1 4 5, Hanno L Tan 2 6, Christian Torp-Pedersen 7 8, Gunnar H Gislason 1 9

目的：少数研究表明，癫痫和具有钠通道阻断特性的抗癫痫药物与院外心脏骤停(OHCA)独立相关。然而，这些发现还没有被重复。

方法：我们利用丹麦的注册中心，在 2001 年 6 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日期间，在一个人群中进行了一项巢式病例对照研究。这些病例被定义为由假定的心脏原因导致的 OHCA，并根据性别和 OHCA 发生时的年龄与非 OHCA 对照组相匹配。感兴趣的暴露是癫痫或抗癫痫药物的使用。为了研究个体抗癫痫药物使用和 OHCA 发生率之间的关系，我们将每种抗癫痫药物与丙戊酸进行了比较。采用时间相关协变量进行 Cox 回归，计算风险比(HR)和 95%可信区间(CI)。

结果：我们确定了 35 195 例 OHCA 病例和 351 950 例匹配的非 OHCA 对照组。当考虑到常见的 OHCA 风险因素时，与普通人群相比，癫痫(病例:3.58%，对照组:1.60%)与 OHCA 发生率增加相关(HR: 1.76, 95% CI:1.64 - 1.88)。当我们研究抗癫痫药物的使用时，我们发现两种无钠通道阻滞的抗癫痫药物氯硝西泮(HR: 1.88, 95% CI:1.45 - 2.44)和普瑞巴林(HR: 1.33, 95% CI:1.05 - 1.69)与 OHCA 相关，而钠通道阻滞的抗癫痫药物均与 OHCA 无关。

结论：癫痫与 OHCA 发病率增加有关。我们的研究结果不支持具有钠通道阻滞特性的抗癫痫药物和 OHCA 之间可能的联系。

5. 多剂量活性炭在拉莫三嗪中毒中的有效性：一个案例系列

Effectiveness of multiple-dose activated charcoal in lamotrigine poisoning: a case series

Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)

DOI: 10.1080/15563650.2021.1953518

Kengo Hatanaka 1 2, Yoshito Kamijo 1, Takeshi Kitamoto 3, Tomoki Hanazawa 1, Tomohiro Yoshizawa 1, Hidenobu Ochiai 2, Yoshiyuki Haga 1

介绍：拉莫三嗪中毒可导致昏迷、癫痫发作和脑室内传导障碍，治疗选择包括良好的支持性治疗。我们报告了两例拉莫三嗪中毒病例，其中多剂量活性炭可能缩短了拉莫三嗪的消除半衰期。

案例 1：1 例 21 岁女性摄入 15.6 g 拉莫三嗪、14 g 左乙拉西坦和 15 mg 氯硝西泮。她出现昏迷并伴有全身性强直发作。摄入后一小时，施用 50g 活性炭。从摄入后 11 小时开始，每 4 小时施用 25g 活性炭，共 4 剂。血清拉莫三嗪的峰浓度为 49.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，多剂量活性炭开始后的消除半衰期为 6.5 h。

案例 2: 1 例 46 岁女性分别摄入 0.3 g 拉莫三嗪和 0.1 g 托吡酯 2 次, 间隔 2 h。她出现嗜睡, 伴有视力模糊、眩晕、恶心和呕吐。在第二次摄入后 4.5 小时给予 50g 活性炭的初始剂量, 随后每 4 小时施用 25g (共 3 剂) 的剂量, 从第二次摄入后 8.5 小时开始。血清拉莫三嗪的峰浓度为 19.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 多剂量活性炭开始后的消除半衰期为 9.3 h。

讨论: 在接受拉莫三嗪单药治疗的健康志愿者和癫痫患者中, 拉莫三嗪的平均消除半衰期为 22.8-37.4 小时。在我们的两个案例中, 多剂量活性炭可能缩短了拉莫三嗪的消除半衰期, 可能是通过抑制肠肝循环。多剂量活性炭应考虑治疗拉莫三嗪中毒的一种选择。

6. 儿童癫痫患者血清生长相关蛋白-43 和神经营养素-3 水平及其与锌水平的关系

Serum Levels of Growth-Associated Protein-43 and Neurotrophin-3 in Childhood Epilepsy and Their Relation to Zinc Levels

Biol Trace Elem Res. 2022 Mar 29.

doi: 10.1007/s12011-022-03213-7.

Ali Helmi Bakri 1, Mohammed H Hassan 2, Ahmed El-Abd Ahmed 1, Ghallab Alotaibi 3, Pola Rafat Halim 1, Ahmed Alamir Mahmoud Abdallah 4, Nagwan I Rashwan 1

目的: 癫痫是最常见的神经疾病之一, 它给世界各地的医疗体系带来了巨大的经济压力。虽然癫痫的确切机制尚未阐明, 但涉及神经递质和微量元素的各种致病性级联反应已有报道。我们的目的是调查埃及癫痫儿童队列中血清生长相关蛋白-43(GAP-43)和神经营养素-3(NT-3)的水平, 并将这些生物标志物与他们的锌水平相关联。

方法: 这项病例对照研究包括 50 名儿童癫痫患者, 并与 50 名对照组进行比较。对所有纳入的儿童进行神经学评估和脑电图(EEG)。用双抗体夹心法测定血清 GAP-43 和 NT-3, 用比色法测定血清总抗氧化能力(TAC)和锌。

结果: 与对照组相比, 病例组血清 GAP-43 和锌水平显著降低, 总胆红素显著升高, $p < 0.05$ 。癫痫患儿血清 NT-3 水平与对照组无显著差异, $p = 0.269$ 。癫痫患儿血清锌与 GAP-43 水平呈正相关($r = 0.381$, $p = 0.006$)。以血清 GAP-43 $\leq 0.6 \text{ ng}/\text{ml}$ 为临界点诊断儿童癫痫的敏感性为 78%, 特异性为 62%, 阳性预测值为 50.6%, 阴性预测值为 84.9%, AUC 值为 0.574。

结论: GAP-43 可被认为是儿童癫痫的一个敏感的良好阴性生物标志物, 其与锌水平正相关。

7. 儿童发热性惊厥性癫痫持续状态治疗方案的预后影响

Prognostic effects of treatment protocols for febrile convulsive status epilepticus in children

BMC neurology

DOI: 10.1186/s12883-022-02608-2

Shoichi Tokumoto 1 2, Masahiro Nishiyama 3, Hiroshi Yamaguchi 3, Kazumi Tomioka 3, Yusuke Ishida 4 5, Daisaku Toyoshima 4, Hiroshi Kurosawa 6, Kandai Nozu 3, Azusa Maruyama 4, Ryojiro Tanaka 5, Kazumoto Iijima 3, Hiroaki Nagase 3

背景: 发热性癫痫持续状态是儿童癫痫持续状态最常见的形式。既往没有报告比较使用磷苯妥英 (fPHT) 或苯巴比妥 (PB) 的治疗策略与使用麻醉剂作为苯二氮卓类耐药惊厥性癫痫持续状态 (CSE) 的二线抗癫痫药物的有效性。我们的目的是在真实世界中检查发热性惊厥性癫痫持续状态 (FCSE) 的各种治疗策略的结果, 同时比较不同治疗方案的效果及存在与否。

方法: 这是一项单中心历史队列研究, 分为三个时期。纳入在给予至少一种抗惊厥药后仍表现为发热性惊厥性癫痫持续状态 $\geq 60 \text{ min}$ 的患者。在第一期间 (2002 年 10 月至 2006 年 12 月), 治疗由主治医师自行决定进

行，没有方案。在第二期（2007年1月至2013年2月）期间，巴比妥酸盐昏迷治疗（BCT）适用于苯二氮卓类药物耐药性 FCSE 的治疗。在第三期（2013年3月至2016年4月）期间，采用 BCT 对 fPHT 或 PB 耐药的 FCSE 进行检测。

结果：I 期脑电图监测率低于 II+III 期（11.5% vs. 85.7%， $p<0.01$ ）。I 期通过连续输注给予咪达唑仑的频率高于 II+III 期（84.6%对 25.0%， $p<0.01$ ），而 fPHT 在 I 期的施用频率低于 II+III 期（0%对 27.4%， $p<0.01$ ）。使用儿科脑功能类别量表确定的不良结局率在第一期高于第二+三期（23.1% vs. 7.1%， $p=0.03$ ）。第二期和第三期的不良结局率没有差异（4.2%对 11.1%， $p=0.40$ ）。

结论：虽然儿童 FCSE 治疗方案的存在可能会改善结局，但使用 fPHT 或 PB 的治疗方案可能与更好的结局无关。

8. 韩国抗癫痫药物处方的趋势：治疗癫痫患者的真实证据

Trends in Prescribing of Antiseizure Medications in South Korea: Real-World Evidence for Treated Patients With Epilepsy

Journal of clinical neurology

DOI: 10.3988/jcn.2022.18.2.179

Kyung Wook Kang 1, Hyesung Lee 2 3, Ju-Young Shin 2 3 4, Hye-Jin Moon 5, Seo-Young Lee 6 7

背景和目的：我们调查了 9 年内抗癫痫药物（ASM）处方的趋势，并提供了有关韩国癫痫患者 ASM 处方的真实数据。

方法：本研究使用了 2009 年至 2017 年期间韩国国家健康信息数据库中的数据。我们纳入了 18 种口服 ASM，它们分别根据 1991 年之前或之后首次上市的 ASM 分为旧的和较新的 ASM。在 9 年的研究期间绘制了 ASM 处方的年度趋势，并使用泊松回归将这些趋势的变化评估为平均每年百分比变化（AAPCs）。还进行了年龄和性别分层分析。

结果：总体而言，在 9 年研究期间，涉及三种或更多 ASM 的多元疗法的处方比例从 2009 年的 10.08% 增加到 2017 年的 10.99%（AAPC=0.9%， $p<0.001$ ）。在单一疗法中，尽管丙戊酸盐（VPA）是最常用的 ASM，但在研究期间，无论年龄和性别如何，左乙拉西坦（LEV）的处方率都稳步增加。单药治疗处方趋势因年龄和性别而异。在五种最常用的 ASM 联合治疗方案中，VPA/LEV、LEV/奥卡西平和 LEV/拉莫三嗪方案的处方率呈递增趋势。相比之下，所有年龄组的旧 ASM 联合方案的处方率都随着时间的推移而下降。

结论：这是基于 2009 年至 2017 年全国数据对韩国 ASM 处方趋势变化的首次流行病学研究。我们发现，在 9 年的研究期间，较新的 ASM 用于单药治疗和双药治疗，以及使用三种或更多 ASM 的多药治疗的渐进式增加。

9. 基于临床-脑电功能连接性特征的药物难治性癫痫综合预测算法

An integrative prediction algorithm of drug-refractory epilepsy based on combined clinical-EEG functional connectivity features

Journal of neurology

DOI: 10.1007/s00415-021-10718-z

Bin Wang 1, Xiong Han # 2, Shijun Yang 3, Pan Zhao 3, Mingmin Li 3, Zongya Zhao 4, Na Wang 3, Huan Ma 5, Yue Zhang 1, Ting Zhao 3, Yanan Chen 3, Zhe Ren 1, Yang Hong 5, Qi Wang 1

目的：虽然抗癫痫药物（AED）的使用是常规的，但 30-40% 的癫痫患者（PWEs）会出现耐药性。因此，早期识别 AED 耐药性将有助于优化治疗方案并改善患者的预后。然而，迄今为止，关于这一主题的研究很少。在这里，我们试图建立一个对未用药的 PWEs 的 AED 耐药性综合预测模型，并确定影响其结果的临床和脑电图（EEG）因素。

方法：回顾性分析了 2014 年 1 月至 2020 年 6 月在三级保健中心治疗的 164 个 PWE。这些患者在常规 AED 治疗超过一年后，共有 113 例得到良好控制，53 例表现为耐药性。确定药物起始前基于相位滞后指数的 80 个临床特征和 684 个脑电图功能连接变量。总体而言，每组 80% 的人被选中建立具有十倍交叉验证的支持向量机（SVM）模型，另外 20% 用于评估模型的性能。使用绝对权重值对分类有影响的特征进行排名。

结果：采用综合算法，基于临床特征和脑电图功能连接值，通过 SVM 预测尚未用药 PWEs 的 AED 耐药性。该模型的准确率为 94% [95% 可信区间 (CI) 0.85-1.0]，敏感性为 95% [95% CI 0.82-1.0]，特异性为 93% [95% CI 0.77-1.0]，曲线下面积 (AUC) 为 0.98 [95% CI 0.91-1.0]。准确度、灵敏度特异性和 AUC 的 p 值分别计算为 0.001、0.001、0.01 和 0.001。来自 T4-FZ 和 T3-PZ 的 δ 频段，来自 T3-T6 的 α 频段以及来自 F7-CZ 和 FP2-F3 的 β 频段是影响 SVM 分类器的前五大 EEG 特征。

结论：我们构建了一种针对初用药物 PWE 的 AED 耐药性的综合预测算法。其在临床环境中的效用应在将来进行评估。

10. 静脉推注拉考沙胺和左乙拉西坦的安全性和耐受性

safety and tolerability of intravenous push lacosamide and levetiracetam

J Pharm Pract. 2022 Mar 29;8971900221087955.

doi: 10.1177/08971900221087955.

David Ragoonanan 1, Nicolas Tran 2, Melissa Levesque 2

目的：评估静脉推注未稀释拉考沙胺和左乙拉西坦在 5 分钟内的安全性和耐受性。

方法：这项研究是作为一个单中心、回顾性、观察性队列研究进行的，分析了未稀释拉考沙胺和左乙拉西坦的快速给药。2019 年 9 月 1 日至 2020 年 5 月 31 日期间收治的成年患者，对接受至少一次静脉推注拉考沙胺（任意剂量）或左乙拉西坦（剂量 ≤ 1500 mg）的患者进行评估。主要安全性结果是低血压和心动过缓的发生率。

结果：共评估了 86 名受试者；36 名患者使用拉考沙胺，50 名患者使用左乙拉西坦。拉考沙胺组 6 例（16.6%）和左乙拉西坦组 6 例（12.0%）出现低血压或心动过缓。没有关于输液部位反应的报道。在服用拉考沙胺并进行 12 导联心电图（EKG）的受试者中，没有报告 PR 间期延长的发生率。

结论：在该安全性分析队列中，当静脉推注超过 5 分钟时，未稀释的拉考沙胺和左乙拉西坦与显著不良事件无关。这似乎是间歇性输液的安全替代给药方法。需要一个更大的前瞻性队列来证实这些发现。

11. 抗癫痫药物暴露影响新西兰卒中患者的功能状态：回顾性人群水平研究

Anti-Epileptic Medication Exposure Influences Functional Status in New Zealand Stroke Patients: A Retrospective Population-Level Study

Drugs - real world outcomes

DOI: 10.1007/s40801-021-00280-5

Ailsa L McGregor 1, Md Rashedul Hoque 2 3, Sophia Nickel 4, Alesha J Smith 4, Mohammad Atiqzaman 5

背景：卒中后出现癫痫发作的患者预后较差，死亡率增加。

目的：我们的目的是调查暴露于抗癫痫药物是否会影响中风后的长期功能状态。

方法：我们使用了来自新西兰成人中风患者队列的相关健康管理数据。人口统计和处方信息分别来自国家最小数据集和药物收集。使用国际居民评估工具获得相同患者的日常生活活动（ADL）评分。 β 回归用于研究抗癫痫药物（AED）暴露与功能状态之间的关系。

结果：该研究包括 2012 年至 2017 年间 3606 名单次缺血性卒中患者。总共有 15% 的人在中风前或中风后 3 个月内接受了 AED 的治疗。AED 暴露的调整比值比（OR）为 1.29（95% 置信区间 [CI] 1.15-1.45）。总体 AED 暴露、分类体重指数（BMI）、种族、住院时间以及扑热息痛、阿片类药物、抗精神病药和抗恶心药物的暴露与平均 ADL 评分百分比的变化显著相关。考虑到暴露时间范围，仅卒中后和卒中前后暴露的 AED 暴露的 OR 分别为 1.52（95%CI 1.31-1.78）和 1.09（95%CI 0.93-1.27）。

结论：暴露于 AED 的卒中患者具有更高的 ADL 评分的几率更高，表明与未暴露于 AED 的患者相比，其长期功能状态更差。暴露的时间范围会影响功能状态，仅在中风后暴露的患者比中风前后暴露的患者具有更高的 ADL 评分的几率增加。

12. 抗癫痫药物停药前用多尺度深度神经网络脑电图分析预测癫痫复发

Prediction of seizure recurrence using electroencephalogram analysis with multiscale deep neural networks before withdrawal of antiepileptic drugs

Pediatr Neonatol. 2022 Mar 15;S1875-9572(22)00046-8.

doi: 10.1016/j.pedneo.2021.12.011.

Lung-Chang Lin 1, Ming-Yuh Chang 2, Yi-Hung Chiu 3, Ching-Tai Chiang 4, Rong-Ching Wu 5, Rei-Cheng Yang 6, Chen-Sen Ouyang 7

目的：对于长期无癫痫发作的患者，决定继续或停止抗癫痫药物(AED)治疗是至关重要的。研究已经使用某些危险因素或脑电图(EEG)结果来预测停药后癫痫的复发。然而，目前尚缺乏可用于指导 AEDs 停用的生物标志物。

方法：在这项研究中，我们使用基于多尺度深度神经网络（MSDNN）的脑电分析来建立一种预测 AEDs 停药后癫痫复发的方法。将 60 例癫痫患者分为两组(复发组 30 例，无复发组 30 例)。所有患者至少 2 年内无癫痫发作。在 AED 停药前，对每个患者进行脑电检查，结果显示没有癫痫样放电。使用 MSDNN 对这些脑电记录进行分类。

结果：我们发现复发组和非复发组的分类性能指标的平均敏感性、平均特异性、平均准确性和平均受试者工作特征曲线下面积分别为 74.23%、75.83%、74.66%和 82.66%。

结论：我们提出的方法是一种很有前途的工具，可以帮助医生预测 AED 停药后无癫痫患者的癫痫复发。

13. 抗癫痫药物治疗 Lennox-Gastaut 综合征的疗效和安全性：系统评价和网络荟萃分析

Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis

Developmental medicine and child neurology

DOI: 10.1111/dmcn.15072

Lanlan Zhang 1, Juan Wang 1, Chengzhong Wang 1

目的：比较和排名抗癫痫药物（ASM）在 Lennox-Gastaut 综合征（LGS）患者中的疗效和安全性。

方法：我们纳入了随机对照试验（RCT），评估 ASM 与安慰剂或其他药物对 LGS 的疗效。报告的有效性和安全性是在跌倒发作每月癫痫发作频率至少减少 50%、中途退出和严重不良事件方面。根据累积排名曲线（SUCRA）下的面积对结果进行排名。

结果：共纳入 8 项随机对照试验，含 1171 例患者，涉及 6 种 ASM：拉莫三嗪、卢非酰胺、大麻二酚、托吡酯、氯巴占和非氨酯。计算出的 SUCRA 显示，卢非酰胺、大麻二酚和托吡酯每月癫痫发作频率至少减少 50% 的可能性最高；然而，这些治疗之间没有发现显著差异。大麻二酚，托吡酯和卢非酰胺更容易导致中途退出；此外，与安慰剂、氯巴占和拉莫三嗪相比，接受大麻二酚治疗的患者过早停药的比例明显更高。

解释：所有 ASM 的反应率均明显高于安慰剂。SUCRA 排名表明，鲁非酰胺和大麻二酚在减少跌倒发作方面比其他治疗方法更有效。然而，这些治疗之间没有显著差异。

14. 抗心律失常药物对抗癫痫药物作用的影响——实验结果的批判性回顾

Effects of Antiarrhythmic Drugs on Antiepileptic Drug Action-A Critical Review of Experimental Findings

International journal of molecular sciences

DOI: 10.3390/ijms23052891

Kinga K Borowicz-Reutt

在癫痫发作过程中发生的严重心律失常会增加癫痫猝死的风险。因此，已有心律失常的癫痫患者应接受合适的药物治疗。然而，伴随使用抗心律失常和抗癫痫药物的治疗会产生药物间相互作用的可能性。除其他原因外，这是由于类似的作用机制。两组药物都抑制可兴奋组织中电脉冲的传导。本综述的目的是分析抗心律失常药物和伊伐布雷定对抗癫痫治疗效果的影响。抗心律失常药物对癫痫发作现象的影响取决于许多变量，包括药物剂量、途径、频率和药物给药持续时间以及癫痫发作类型和实验中使用的动物种类。为避免结果出现显著差异，本综述仅限于在小鼠最大电击（MES）试验中进行的研究，这是用于寻找潜在抗癫痫药物的最常见筛选模型。对现有数据的分析表明，当药物成分阻断钠通道并具有膜稳定特性时，抗心律失常和抗癫痫药物之间最有可能发生相互作用。从临床角度来看，最相关的相互作用似乎是那些抗癫痫药物作用降低。这适用于甲西列宁与丙戊酸盐、决奈达隆与苯妥英、伊伐布雷定与苯妥英以及奈必洛尔和卡马西平之间的相互作用。如果这些结果在临床上得到证实，则应避免上述组合。

15. 颅脑损伤后预防性抗惊厥药物疗效比较：随机对照试验的系统评价和网络荟萃分析

Comparative efficacy of prophylactic anticonvulsant drugs following traumatic brain injury: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials

PLoS One. 2022 Mar 31;17(3):e0265932.

doi: 10.1371/journal.pone.0265932.

Bo-Cyuan Wang 1 2, Hsiao-Yean Chiu 1, Hui-Tzung Luh 3 4 5, Chia-Jou Lin 1, Shu-Hua Hsieh 1 6, Ting-Jhen Chen 1, Chia-Rung Wu 1 6, Pin-Yuan Chen 7 8 9

目的：我们系统地比较了预防性抗惊厥药物在创伤性脑损伤患者中的应用效果。

方法：我们检索了四个电子数据库，从它们的成立到 2021 年 7 月 13 日。两名研究人员独立筛选、评估和提取纳入的研究。数据分析采用多元随机效应网络 Meta 分析和频域分析框架。使用 Cochrane 偏差风险工具评估每项研究的偏差风险，并通过网络荟萃分析的置信度(CINE)评估证据的可信度。

结果：共有 11 项随机对照试验，涉及 2450 名参与者和 6 种不同的治疗方法(即安慰剂、卡马西平、苯妥英、左乙拉西坦、丙戊酸盐和硫酸镁)。我们发现，与安慰剂相比，抗惊厥药物整体上显著减少了早期创伤后癫痫

(PTS)，但并未减少晚期 PTS(相对危险度[ORs]=0.42 和 0.82，95%可信区间[CI]=0.21-0.82 和 0.47-1.43)。对于网络荟萃分析的结果，我们观察到苯妥英钠(ORs = 0.43 和 0.71；95%CI= 0.18 - 1.01 和 0.23 - 2.20)、左乙拉西坦(ORs = 0.56 和 1.58；95%CI= 0.12 - 2.55 和 0.03 - 84.42)，以及卡马西平(ORs = 0.29 和 0.64；95%CI= 0.07-1.18 和 0.08-5.28)比安慰剂更有可能减少早期和晚期 PTS；然而，治疗效果并不显著。在排除了仅招募儿童的研究后，敏感性分析显示苯妥英钠在预防早期 PTS 方面具有显著效果(OR = 0.3395%可信区间= 0.14 - 0.78)。

结论：我们的发现表明，没有一种抗癫痫药物对早期或晚期 PTS 的疗效优于其他药物；然而，敏感性分析显示苯妥英钠可能预防早期 PTS。需要进行更多的大样本和严格设计的研究，以获得关于创伤性脑损伤患者预防性使用抗惊厥药物的高质量证据。

16. 脑反应和迷走神经同步刺激治疗难治性局灶性癫痫

Concurrent brain-responsive and vagus nerve stimulation for treatment of drug-resistant focal epilepsy

Epilepsy Behav. 2022 Apr;129:108653.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108653.

Mesha-Gay Brown 1, Stefan Sillau 2, Danielle McDermott 2, Lia D Ernst 3, David C Spencer 3, Dario J Englot 4, Hernán F J González 5, Proleta Datta 6, Ioannis Karakis 7, Danielle Becker 8, John D Rolston 9, Amir Arain 10, Vikram R Rao 11, Michael Doherty 12, Alexandra Urban 13, Cornelia Drees 14

目的：评估成人耐药性局灶性癫痫患者同时进行 RNS 和 VNS 刺激的安全性和癫痫发作结果。

方法：对所有同时使用 VNS 和 RNS 至少 6 个月的患者进行了回顾性多中心图表回顾。采用基线时、放置 RNS 后 1 年及末次随访时的致残性癫痫发作频率计算治疗后癫痫发作频率的变化。收集与每种装置相关的不良事件和并发症的数据。

结果：来自 10 个癫痫中心的 64 名患者符合入选标准。除一名患者外，所有患者在 VNS 后接受了 RNS。RNS 植入后的中位随访时间为 28 个月。对使用 VNS 和 RNS 系统的全部患者进行的分析显示，RNS 植入后 1 年的癫痫发作频率中位数下降了 43%，缓解率为 49%，最后随访时中位数下降了 64%，缓解率为 67%。没有关于同时使用 VNS 和 RNS 的负面相互作用的报告。据报道，与 VNS (30%)相关的刺激相关副作用比与 RNS (2%)相关的副作用更频繁。

结论：我们的研究结果表明，VNS 和 RNS 同时治疗是安全的，在 VNS 中加入 RNS 可以进一步降低癫痫发作频率。

17. 妊娠期癫痫持续状态：文献综述和方案建议

Status epilepticus in pregnancy: a literature review and a protocol proposal

Expert Rev Neurother. 2022 Mar 22.

doi: 10.1080/14737175.2022.2057224.

Roberta Roberti 1, Morena Rocca 2, Luigi Francesco Iannone 1, Sara Gasparini 3 4, Angelo Pascarella 3 4, Sabrina Neri 3 4, Vittoria Cianci 3, Leonilda Bilo 5, Emilio Russo 1, Paola Quaresima 6, Umberto Aguglia 3 4 7, Costantino Di Carlo 5, Edoardo Ferlazzo 2 3 7

简介：妊娠期癫痫持续状态(SE)对母亲和胎儿来说都是一种危及生命的紧急医疗事件。妊娠相关的药代动力学改变以及与使用抗癫痫药物(ASM)和麻醉药物相关的胎儿风险使 SE 管理复杂化。到目前为止，还没有标准的妊娠期 SE 治疗方案。

涵盖范围：在这篇综述中，我们提供了关于妊娠期 SE 管理的现有文献的概述，并提出了一个基于多学科的方案方法。

专家意见：文献资料稀缺(主要是零星的病例报告或小案例系列)。妊娠期及时治疗 SE 是最重要的，需要一个多学科团队。苯二氮卓类药物是妊娠期 SE 的首选药物。左乙拉西坦和苯妥英钠是最合适的二线药物。丙戊酸只有在其他 ASM 无效的情况下才应该使用，最好避免在怀孕的前三个月使用。对于难治性 SE，需要麻醉药物，丙泊酚和咪达唑仑是首选药物。硫酸镁是治疗子痫前期 SE 的一线药物。在全身麻醉药失效的情况下，建议通过分娩或流产终止妊娠。需要进一步的研究来确定最安全和最有效的治疗方案。

18. 所有成年、女性和老年癫痫患者的抗癫痫药物处方模式的趋势：一项 2008-2020 年的德国纵向分析

Trends in antiseizure medication prescription patterns among all adults, women, and older adults with epilepsy: A German longitudinal analysis from 2008 to 2020

Epilepsy Behav. 2022 Mar 23;108666.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108666.

Maja Hochbaum 1, Ricardo Kienitz 1, Felix Rosenow 1, Juliane Schulz 2, Lena Habermehl 3, Lisa Langenbruch 4, Stjepana Kovac 5, Susanne Knake 6, Felix von Podewils 2, Sophie von Brauchitsch 1, Mario Hamacher 2, Adam Strzelczyk 7, Laurent M Willems 1

目的：抗癫痫药物(ASM)的处方模式受到新的科学证据、社会人口学和实践方面的影响。这项研究分析了所有成年癫痫患者的 ASM 处方模式的趋势，特别考虑了有生育潜力的女性(WOCBP)和老年(≥ 65 岁)患者。

方法：对 2008 年、2013 年、2016 年和 2020 年进行的四项基于问卷的队列研究的数据进行了分析，以确定 ASM 的处方频率和常见的单一和双重治疗方案。采用卡方检验和单因素方差分析进行统计学比较。

结果：总体而言，对 1642 名成年癫痫患者的个人处方模式进行了分析。第三代 ASM 的处方频率显著增加，从 59.3% 增加到 84.2% ($p=0.004$)，伴随着第一代和第二代 ASM 的频率下降(分别为 5.4% 到 2.1% 和 34.9% 到 12.6%)。伴随这一趋势的是酶诱导 ASM 的使用显著减少，从 23.9% 下降到 4.6% ($p=0.004$)。在频繁使用的 ASM 中，卡马西平(18.6% 至 3.1%， $p=0.004$)和丙戊酸盐(15.4% 至 8.7%， $p=0.004$)的处方显著减少，而左乙拉西坦(18.0% 至 32.4%， $p=0.004$)的处方显著增加。拉莫三嗪的处方频率基本保持在 20% 左右($p=0.859$)。在 WOCBP 中，卡马西平(11.4%~2.0%， $p=0.004$)和丙戊酸盐(16.1%~6.1%， $p=0.004$)的处方频率显著下降。对于 WOCBP，左乙拉西坦单一疗法处方显著增加(6.6% 至 30.4%， $p=0.004$)，而拉莫三嗪处方保持一致(37.7% 至 44.9%， $p=0.911$)。在老年患者中，卡马西平处方的显著减少(30.1% 至 7.8%， $p=0.025$)是 2008 年至 2020 年 ASM 方案中唯一相关的变化。在遗传性全身性癫痫患者中，左乙拉西坦经常被用作适应症外单药治疗(25.0% 至 35.3%)。

结论：这些结果显示了一个明显的趋势，即使用更新的和相互作用较小的第三代 ASMs，拉莫三嗪、左乙拉西坦和拉考沙胺代表了当前 ASMs 的选择，在过去十年中取代了丙戊酸钠和卡马西平。在 WOCBP 中，处方模式转变为最小化致畸作用，而在老年人中，卡马西平使用的减少可能反映了避免低钠血症的风险和试图减少与其他药物和 ASM 的相互作用的可能性。左乙拉西坦经常作为单一疗法用于遗传性全面性癫痫患者。

19. 乙琥胺作为缓解肠易激综合征相关腹痛的辅助治疗的开放标签试点研究

Open-label pilot study of ethosuximide as adjunctive therapy for relieving abdominal pain related to Irritable Bowel Syndrome

Journal of clinical pharmacy and therapeutics

DOI: 10.1111/jcpt.13556

Sahar M El-Haggag 1, Sahar K Hegazy 1, Sherief M Abd-El salam 2, Mostafa M Bahaa

摘要: 有明确的证据表明肠易激综合征 (IBS) 与内脏超敏反应之间存在关联。本临床研究旨在评估具有 T 型钙通道阻断活性的抗癫痫药物乙琥胺在缓解 IBS 相关腹痛中的辅助作用。

方法: 这是一项为期 3 个月的前瞻性、随机和对照研究。纳入符合标准的 50 名门诊患者参加了试验。患者随机分配: 25 人接受美贝维林 135 毫克, 每日三次 (t.i.d), 而另外 25 人接受美贝维林 135 毫克 t.i.d 和乙琥胺 500 毫克 t.i.d。在基线和开始用药后 12 周, 患者由胃肠病学家对换患者进行评估。在治疗前后检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、粪便髓过氧化物酶和粪便嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质健脑素 (NGAL) 水平。在治疗三个月之前和之后评估数字疼痛评分量表 (NRS)。

结果和讨论: 12 周后, 与对照组相比, 乙琥胺组血清 TNF- α 、IL-6、IL-8、粪便髓过氧化物酶和粪便 NGAL 水平的降低有统计学和显著降低。此外, 与美贝维林组相比, 乙琥胺组的 NRS 有统计学意义降低。

结论: 乙琥胺可能是治疗 IBS 患者时解痉药的有希望的辅助手段。

20. 意大利伦巴第大区育龄妇女十年来抗癫痫药物处方的变化

Changes in antiepileptic drug prescriptions over a decade in childbearing women in Lombardy region, Italy

British journal of clinical pharmacology

DOI: 10.1111/bcp.15053

Antonio Clavenna 1, Rita Campi 2, Daria Putignano 2, Ida Fortino 3, Maurizio Bonati 2

目标: 旨在描述意大利伦巴第大区 2010-2019 年期间孕妇和育龄妇女的抗癫痫药物 (AED) 处方模式。

方法: 分析了伦巴第大区行政医疗保健数据库 (2010-2019)。AED 被归类为属于解剖治疗化学分类系统 N03A 亚组的药物。15-49 岁的妇女被视为育龄妇女, 而估计怀孕期间的暴露量时考虑到分娩前 12 个月 (国际疾病分类, 第九次修订, 临床修改, 诊断记录中的 ICD-9-CM 代码从 650 到 659)。

结果: 2019 年, 16 605 名育龄妇女 (比率: 14.8%) 至少接受了 1 次 AED 处方。普瑞巴林是育龄妇女中使用最广泛的抗癫痫药 (22.3%), 其次是丙戊酸 (20.0%)。2010 年, 育龄妇女服用丙戊酸处方的比率为 30.2%; 在 2019 年, 这一比例为 20.0%。在孕妇中, 这一患病率在 2010 年为 24.9%, 在 2019 年为 14.1%。从 2017 年开始, 左乙拉西坦和拉莫三嗪是孕妇最常用的药物。

结论: 尽管丙戊酸处方随着时间的推移而减少, 但这种药物仍然是最常用的 AED 之一, 特别是在育龄妇女中。需要对医疗保健专业人员和妇女进行教育干预, 以降低意外怀孕的风险。

21. 印度三级癫痫治疗中心儿童癫痫手术的临床特征和结果

Clinical profile and outcomes of epilepsy surgery in children from a tertiary epilepsy care center in India

Eur J Paediatr Neurol. 2022 Mar 22;38:13-19.

doi: 10.1016/j.ejpn.2022.03.006.

Sandeep B Patil 1, Nilesh S Kurwale 2, Sujit A Jagtap 3, Aniruddha Joshi 4, Yogeshwari Deshmukh 5, Sujit Nilegaonkar 6, Deepa Bapat 7, Sonal Chitnis 8

目的: 本研究旨在描述印度一家三级中心的儿童癫痫手术结果。

方法：对在 2015 年 6 月至 2019 年 12 月期间接受癫痫手术的 18 岁以下儿童进行至少 1 年的随访，对其临床表现、放射学、手术干预和癫痫结果进行回顾性评估。

结果：在总共进行的 355 例癫痫手术中，242 例属于儿科组(140 名男性，80 名女性)。手术年龄 4 个月~18 岁，平均 9.4 岁±4.8 岁。癫痫病程 2 个月~17 年，平均 5.64 年±3.91 年。126 名患者每天发作，45 名每周发作，39 名每月发作。6 例有顽固性癫痫持续状态。所有患者均服用多种抗癫痫药物(AEDs)，AEDs 数 2~7 个，平均 3.27±0.98 个。局灶性发作是最常见的发作类型，占 72.27%(159/220)。最常见的病因是局灶性皮质发育不良(70 例)，其次是双侧顶枕区胶质细胞增生症(48 例)。所有患者均接受标准的术前评估。11 例患者需进行 2 期脑电检查。不同的手术分别为电皮质造影(ECOG)和导航引导下的切除(65 例)、前颞叶和海马切除术(ATLAH)(48 例)、半球功能切开术(39 例)、胼胝体切开术(28 例)、断连手术(16 例)和多叶切除术(12 例)。12 名患者接受了一次以上的手术。随访时间最短为 12 个月，最长为 66 个月(中位数为 32 个月;IQR20 个月)。81.38%的患者在最终手术中观察到 Engel 1 级预后。颞叶手术(92.3%)优于半球手术(87.17%)和颞外叶手术(75.32%)。我们遇到了意想不到的短暂性运动障碍 2 例患者和培养证实脑膜炎 8 例患者。术后不使用药物(p 值 0.003)是改善发育、认知和行为结果的最重要因素。

结论：癫痫手术是安全的，在经过彻底的术前评估的适当选择的病例中，癫痫发作的结果很好。需要及早转诊至三级癫痫中心，以便及时干预。

22. 预防性抗惊厥药在自发性脑内出血和蛛网膜下腔出血中的使用模式：医生调查的结果

Patterns of prophylactic anticonvulsant use in spontaneous intracerebral and subarachnoid hemorrhage: results of a practitioner survey

Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology

DOI: 10.1007/s10072-021-05588-2

Michael J Gigliotti , Shwetha Srikanth , Kevin M Cockcroft

背景：预防性应用抗癫痫药物 (ASM) 治疗自发性脑出血 (sICH) 和动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aSAH) 患者是有争议的。

目的：本调查的目的是更好地描述北美 sICH 和 aSAH 中预防性 ASM 使用的现状。

方法：使用电子调查工具对对神经血管疾病管理感兴趣或具有专业知识的美国和加拿大神经外科医生、神经科医生和介入神经放射学家进行了调查。

结果：发送了 794 个调查请求;收到了 103 份答复 (13%)。大多数受访者是神经外科医生 (84%)。38%的受访者自称是血管神经外科医生，10%的受访者自称是神经危重症监护专家。百分之七十二的人在学术实践中。当被问及他们对 ASM 预防 (aSAH, sICH 或两者) 性使用偏好时，最常见的回答是在 aSAH 和 sICH 中使用预防 (43, 45%)。21 名 (22%) 没有使用常规预防，而 22 名 (23%) 仅使用 aSAH 预防，9 名 (9%) 仅在 sICH 中使用预防。大多数从业者 (35, 67%) 回答说他们在 sICH 中使用 ASM 预防，有选择地使用 ASM。对于 aSAH，绝大多数 (53, 82%) 对所有患者都使用预防性治疗。受访者认为，如果 sICH 位于皮质位置，幕上位置或与结构异常 (例如，肿瘤，动静脉畸形) 有关，他们更有可能将 ASM 用于 sICH 患者，左乙拉西坦 (Keppra) 是最常用的 ASM (73, 99%)。当被问及"当前 AHA / ASA 指南建议不要在自发性 ICH 中使用预防性抗惊厥药"的说法是真是假时，78 (83%) 的正确回答是该建议是正确的。只有 24 名受访者回答了他们是否愿意将 sICH 和/或 aSAH 患者随机分配到有或没有 ASM 预防的管理中的问题。其中，13 名 (54%) 表示他们愿意随机化 sICH 患者，而只有 6 名 (25%) 愿意随机化 aSAH 患者。当按实践类型 (学术与非学术) 或医

生专业（重症监护与非重症监护，或血管神经病学/神经外科与其他）分析时，对调查问题的回答没有统计学上的显著差异。

结论：尽管缺乏任何具体的循证指南来支持这种做法，但使用 ASM 在 sICH 和 aSAH 之后预防癫痫发作仍然很普遍。需要一项大规模的随机对照试验，以明确自发性颅内出血患者预防性使用 ASM 的实践。

23. 早期手术治疗脑海绵状血管瘤相关性癫痫可在无抗癫痫药物辅助下完全解除癫痫发作

Earlier Age at Surgery for Brain Cavernous Angioma-Related Epilepsy May Achieve Complete Seizure Freedom without Aid of Anti-Seizure Medication

Brain Sci. 2022 Mar 18;12(3):403.

doi: 10.3390/brainsci12030403.

Ayataka Fujimoto 1 2, Hideo Enoki 2, Keisuke Hatano 2, Keishiro Sato 2, Tohru Okanishi 2

目的：本研究假设某些因素可以区分不需要使用抗癫痫药物的脑海绵状血管瘤(BCA)患者和术后仍需抗癫痫药物(ASM)治疗的患者。因此，本研究的目的是确定 BCA 术后继发耐药癫痫患者停用 ASM 的相关因素。

方法：我们将继发于 BCA 的耐药性癫痫患者分为两组，一组为手术后一年完全无癫痫发作且无癫痫样放电的患者(非 ASM 组)(国际抗癫痫联盟(ILAE)分级 I 级，无癫痫样放电)，另一组为 ASM 组(ILAE 分级 ≤ II 级和/或癫痫样放电)。我们从以下几个方面对各组进行了统计比较:(1)手术年龄；(2)癫痫病史；(3)BCA 的大小；以及(4)BCA 的位置。

结果：总的来说，手术后一年，非 ASM 组包括 12 名患者(48%)，ASM 组包括 13 名患者(52%)。在多变量和单变量 logistic 回归分析中，BCA 切除手术时的年龄与 No-ASM 组显著相关($p = 0.043$, $p = 0.019$)，但癫痫病史与 No-ASM 组无关($p = 0.581$, $p = 0.585$)。

结论：当癫痫的病因是 BCA 时，鼓励耐药癫痫患者早期手术，以实现完全的无癫痫发作，而不需要 ASM。

24. 中心颞叶棘波良性儿童癫痫的抗癫痫药物治疗：系统评价和荟萃分析

Anti-Seizure Medication Treatment of Benign Childhood Epilepsy With Centrottemporal Spikes: A Systematic Review and Meta-analysis

Frontiers in pharmacology

DOI: 10.3389/fphar.2022.821639

Wenwen Cheng 1, Yan Yang 1, Ying Chen 2, Sharui Shan 3, Changhui Li 1, Ling Fang 1, Weiguo Zhang 1, Song Lan 1, Xiong Zhang 1

背景：本研究旨在评估抗癫痫药物（ASM）治疗在 BECTS 患者中的疗效和耐受性。

方法：我们在 1990 年 1 月 1 日至 2021 年 9 月 1 日期间检索了 PubMed, Cochrane 图书馆, Embase, MEDLINE, Web of Science, 中国国家知识基础设施 (CNKI), 万方数据和 中国科学技术期刊数据库 (VIP), 以进行随机对照研究。两位作者独立提取癫痫无发作率、严重不良事件引起的治疗戒断率、任何不良事件和退出率、50%缓解率、脑电图正常化患者比例和认知功能改善的数据。使用随机效应模型对合并的数据进行元分析。

结果：共纳入 27 项研究，评估 9 项 ASM，其中 19 项适合进行 meta 分析。与磺胺嘧啶 (STM) 相比，左乙拉西坦 (LEV) 与由于严重不良事件[RR = 5.12, 95%CI (1.19, 22.01), $I^2 = 0.0\%$]、经历任何不良事件[RR = 5.12, 95%CI (1.19, 22.01)]、因任何原因退出试验[RR = 3.17, 95%CI (1.36, 10.11)]而导致的治疗中止概率较高相关，同时不影响癫痫无发作率[RR = 0.90, 95%CI (0.75, 1.06)]。相对于卡马西平 (CBZ)，LEV 显

着改善了认知，但对任何不良事件[RR = 0.62, 95%CI (0.25, 1.59)]和脑电图正常化[RR = 1.27, 95%CI (0.94, 1.71)]的比例没有差别。当比较丙戊酸(VPA)与LEV[RR = 0.96, 95%CI (0.57, 1.61)]和奥卡西平(OXC)[RR = 0.61, 95%CI (0.31, 1.20)]时，没有发现更高的50%缓解率。此外，STM与脑电图正常化的概率高于安慰剂[RR = 4.61, 95%CI (2.12, 10.01)]。纳入的单项研究还为其他ASM在BECTS中的疗效和/或耐受性提供了一些证据，包括托吡酯，拉莫三嗪，氯巴占和氯硝西洋。纳入研究的偏倚风险通常较低或不明确。

结论：该研究表明，BECTS患者中使用的ASM在疗效和耐受性方面存在一些差异。需要更多随机对照试验(RCT)比较具有较大人群的ASM，以确定指导临床医生的最佳抗癫痫药物治疗。

25. 自闭症患者癫痫的药物治疗研究进展

A review of the pharmacotherapeutic considerations for managing epilepsy in people with autism

Expert Opin Pharmacother. 2022 Mar 28;1-11.

doi: 10.1080/14656566.2022.2055461.

Lance V Watkins 1, Maire O'Dwyer 2, Rohit Shankar 3 4

简介：自闭症和其他神经发育障碍(NDDS)一样，与癫痫有很强的联系。自闭症和癫痫都有已知的常见遗传途径。也有与复杂癫痫和自闭症表型相关的特殊遗传综合征。

涵盖范围：这篇综述探讨了癫痫和自闭症的常见遗传病因和病理生理途径的证据。自闭症合并癫痫与内科和精神科共病的高患病率有关。本文讨论了这如何影响评估、治疗和结果。在NDDS的背景下，治疗特定癫痫类型的证据也与临床评论一起被回顾。

专家意见：尽管有很强的关联性，但支持抗癫痫药物的有效性和耐受性的证据基础有限，特别是在自闭症中，没有一级证据或国家指南可用。自闭症和癫痫应该在NDDS模型下进行治疗，谨慎地引入和滴定抗癫痫药物。除此之外，有证据支持在特定的遗传综合征，如结节性硬化症和其他遗传性癫痫发作障碍方面向精准医学迈进。对于局灶性癫痫发作应考虑的一线治疗包括卡马西平、拉莫三嗪和左乙拉西坦。

26. 左乙拉西坦，拉莫三嗪和卡马西平：哪种单药治疗适合怀孕期间应用？

Levetiracetam, lamotrigine and carbamazepine: which monotherapy during pregnancy?

Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology

DOI: 10.1007/s10072-021-05542-2

Luisa Mari 1, Fabio Placidi 1, Andrea Romigi 2, Mario Tombini 3, Chiara Del Bianco 1, Martina Ulivi 3, Claudio Liguori 1, Natalia Manfredi 1, Alessandro Castelli 1, Nicola Biagio Mercuri 1, Francesca Izzi 4

Affiliations

目的：怀孕期间的癫痫治疗仍然具有挑战性。该研究旨在比较卡马西平(CBZ)，拉莫三嗪(LTG)和左乙拉西坦(LEV)单药治疗在局灶性(FE)或全面性(GE)癫痫女性怀孕期间的有效性和安全性。

方法：进行了一项多中心回顾性研究，以评估接受CBZ，LTG和LEV单一疗法的女性在妊娠前3个月、妊娠期和产后3个月内的癫痫发作频率和癫痫无发作(SF)率。

结果：纳入57例妊娠期(45 FE, 12 GE)单药治疗(29 CBZ, 11 LTG, 17 LEV)。与怀孕前相比，发现妊娠早期癫痫发作频率显著降低($p = 0.004$)，在GE($p = 0.003$)和LEV组($p = 0.004$)中更为明显。在整个样本

($p < 0.001$) 和 LEV 组 ($p = 0.004$)，与怀孕前相比，妊娠早期的 SF 率显著增加，并且在产后期间持续存在。此外，88.57% 的 SF 女性在妊娠期和产后期间保持不变。在 CBZ 中发现一例严重的心脏畸形，LTG 组和 LEV 组未发现重大畸形。

结论：与妊娠前相比，妊娠早期出现了更好的临床结果，主要见于接受 LEV 治疗的 GE 女性，这更加证实了妊娠与癫痫发作的保护作用的假设。妊娠前 SF 是妊娠期和产后良好临床结局的重要预测因素。与 CBZ 相比，LTG 和 LEV 表现出更好的安全性。

27. 左乙拉西坦和苯巴比妥一线治疗新生儿癫痫的疗效

Efficacy of Levetiracetam and Phenobarbital as First-Line Treatment for Neonatal Seizures

J Child Neurol. 2022 Mar 20;8830738221086107.

doi: 10.1177/08830738221086107.

Carmen Verwoerd 1, Jamie Limjoco 1, Victoria Rajamanickam 2, Andrew Knox 3

新生儿癫痫发作负担高与神经发育结果恶化有关。我们在一个回顾性队列中比较了左乙拉西坦与苯巴比妥初始治疗对维持低癫痫负荷的疗效，该队列由 25 名新生儿组成，由视频脑电图 (EEG) 监测。对视频脑电图追踪进行回顾，并与药物注射次数配对，以确定治疗后的癫痫发作负担。除 1 例外，所有患者的苯巴比妥初始累积剂量均为 20 mg/kg;左乙拉西坦的初始累积剂量为 50-100 mg/kg。17 名患者中有 11 名 (65%) 在首次使用左乙拉西坦治疗后癫痫发作负荷 <10%，而 8 名患者中有 5 名 (63%) 使用苯巴比妥治疗后癫痫发作负荷 <10%。13 名 (76%) 接受左乙拉西坦治疗的患者的持续癫痫发作负荷 <20%，而 6 名 (75%) 接受苯巴比妥治疗的患者的持续癫痫发作负荷 <20%。苯巴比妥组在治疗前和治疗后一小时内的平均癫痫发作负荷有较大的绝对下降 (-24.3 vs -14.2 分钟/小时)。17 名接受左乙拉西坦治疗的患者中有 6 名 (35%) 在初次治疗后无癫痫发作，而接受苯巴比妥治疗的 8 名患者中有 2 名 (25%)。左乙拉西坦的初始治疗与较短的无癫痫发作的平均时间相关 (15 小时 vs 21 小时)。这些结果均无统计学意义。在一些病例中，左乙拉西坦的累积剂量为 100 mg/kg，耐受性良好，癫痫发作负担显著减轻。左乙拉西坦仍是新生儿癫痫的一线治疗药物;额外的随机对照试验评估大剂量左乙拉西坦对癫痫发作负担和长期预后的影响是必要的。

机制研究

1. 癫痫患者 ABCB1 C3435T 多态性与抗癫痫药物耐药性的关系：基于 62 项研究的最新 meta 分析

Association between ABCB1 C3435T polymorphism and antiepileptic drug resistance in epilepsy: An updated meta-analysis based on 62 studies

International journal of clinical pharmacology and therapeutics

DOI: 10.5414/CP204045

Yue-Yue Chen, Yu-Yi Feng, Yin-Nan Chen, Yun-Ming Cao, Chun-Zhi Ai, Cai-Li Bi, Yong Liu, Wei Li

目的：先前的临床研究和荟萃分析显示，*ABCB1* 基因的 *C3435T* 多态性与抗癫痫药物（AED）耐药性之间存在关联，结果存在争议。基于样本量和混杂因素可能导致研究结果不一致，我们通过纳入最近的研究进行了更新的荟萃分析，并进行了亚组分析以评估混杂因素对关联的影响。

材料和方法：我们检索了截至 2020 年 6 月的 PubMed、Medline、Embase、Web of Science、Cochrane Library、CNKI（中国知识基础设施）等 6 个电子数据库中的文章。

结果：目前的分析表明，*C3435T* 变体的 C 等位基因是整个人群（C 等位基因与 T 等位基因，OR: 1.13;95%CI: 1.02 - 1.25;p = 0.02）和高加索人（C 等位基因与 T 等位基因，OR: 1.09;95%CI: 1.09 - 1.43;p = 0.002）耐药的危险因素，而在亚洲人和印度人中没有观察到关联。特别是，我们的研究首次报道，*C3435T* 等位基因在突尼斯人群中具有耐药性的癫痫患者中更常见（C 等位基因与 T 等位基因，OR: 0.31;95%CI: 0.15 - 0.65;p = 0.002）。此外，我们目前的分析表明，在隐源性、有症状的患者中，*C3435T* 与 AED 耐药性之间存在关联，但在特发性患者中没有。基于年龄和性别的亚组研究没有显示出相关性。

结论：高加索人和突尼斯人群中的 AED 耐药性可能源于 *ABCB1 C3435T* 基因分型。我们建议应考虑更多细节，例如性别和癫痫病因，以便在未来的研究中得出可靠的结论。

2. CRMP2 对匹罗卡品致痫大鼠齿状回苔藓纤维萌发的调控作用

Biochem Biophys Res Commun. 2022 Mar 19;605:141-147.

doi: 10.1016/j.bbrc.2022.03.071.

Yuxiang Li 1, Fangchao Tong 1, Lu Liu 1, Zhongqian Su 1, Jing Ding 1, Qiang Wang 2, Xin Wang 3

苔藓纤维出芽作为癫痫的标志，被认为是研究损伤后神经重连的理想模式。苔藓纤维出芽的过程构成了神经回路形成的关键步骤，包括轴突侧枝的形成和生长、反向寻路和突触连接。CRMP2 的典型功能是通过结合微管蛋白异二聚体来促进神经突/轴突生长，这主要由其磷酸化状态调节。据报道，在内侧颞叶癫痫患者和癫痫动物模型中，CRMP2 表达和磷酸化发生变化。作为一种新型抗癫痫药物，拉考沙胺能够削弱 CRMP2 介导的微管蛋白聚合。先前的研究表明 CRMP2 可能在苔藓纤维出芽中起作用。在这里，我们提供了直接的证据来支持 CRMP2 在癫痫动物模型中苔藓纤维出芽过程中的作用。我们发现，在癫痫大鼠的潜伏期，CRMP2 磷酸化在海马中特异性下调。此外，随着 CRMP2 shRNA 降低齿状回 CRMP2 表达水平，我们观察到这些 CRMP2 敲除大鼠苔藓纤维的出芽减少。我们的结果表明，CRMP2 调节匹罗卡品诱导的癫痫大鼠模型齿状回苔藓纤维出芽。

3. 阐明 GSK-3 β 亚型调节对边缘性癫痫发作和 6 Hz 电点燃癫痫模型的作用

Unraveling the Effects of GSK-3 β Isoform Modulation against Limbic Seizures and in the 6 Hz Electrical Kindling Model for Epileptogenesis

ACS Chem Neurosci. 2022 Mar 16;13(6):796-805.

doi: 10.1021/acchemneuro.1c00782.

Najat Aourz 1, Fred Van Leuven 2, Wissal Allaoui 1, Ann Van Eeckhaut 1, Dimitri De Bundel 1, Ilse Smolders 1

在哺乳动物中发现了两种密切相关的糖原合酶激酶-3 (GSK-3)亚型:GSK-3 α 和 GSK-3 β 。GSK-3 β 在中枢神经系统中最为突出, 以前被证明控制神经元的兴奋性。我们之前证明了靛玉红及其结构类似物和非选择性 GSK-3 抑制剂生物丙酮脞在斑马鱼、小鼠和大鼠的急性癫痫模型中具有抗惊厥作用。我们在此首次检测了 TCS2002 的抗惊厥作用, TCS 2002 是 GSK-3 β 的一种特异而有效的抑制剂, 在边缘性癫痫发作的两种模型中: 局灶性癫痫发作的毛果芸香碱大鼠模型和难治性癫痫发作的急性 6 Hz 角膜小鼠模型。接下来, 我们另外使用 6 Hz 点燃模型来确定神经元中过度表达人 GSK-3 β (GSK-3 β OE)或缺乏 GSK-3 β (GSK-3 β)的小鼠在癫痫发作易感性和癫痫发作进展方面的差异。我们证明 TCS2002 对毛果芸香碱和 6 Hz 诱发的癫痫发作具有抗惊厥作用。与野生型同窝出生的小鼠相比, GSK-3 β OE 小鼠更不容易癫痫发作, 但更快地被点燃。有趣的是, 与 GSK-3 β +/-小鼠相比, 神经元 GSK-3 β -/-小鼠对 6 Hz 诱导的癫痫发作表现出更高的易感性。这些对比观察表明, 在 GSK-3 β OE 和 GSK-3 β -/-小鼠中, 补偿性神经发育机制改变了癫痫发作的易感性。尽管在 6Hz 模型中选择性和急性抑制 GSK-3 β 的显著抗惊厥作用表明 GSK-3 β 是治疗药物耐药癫痫的潜在药物靶点, 但我们在转基因小鼠体内持续干扰 GSK-3 β 活性的数据表明, GSK-3 在点燃过程中发挥了作用, 并值得进一步研究选择性药物抑制 GSK-3 β 的长期影响。

4. 癫痫的代谢基础

The metabolic basis of epilepsy

Nat Rev Neurol. 2022 Mar 31.

doi: 10.1038/s41582-022-00651-8.

Jong M Rho 1 2 3 4, Detlev Boison 5 6

大脑是一个高能量需求的器官, 需要生物能适应性来平衡正常活动与自发复发性癫痫发作的病理生理刺激, 这是癫痫的标志特征。众所周知, 反复发作或长时间发作会永久性改变神经元回路, 并导致兴奋毒性损伤和异常炎症。此外, 生物能和代谢的病理变化被认为是从突触水平开始的癫痫发作的下游后果。然而, 正如我们在这篇综述中强调的那样, 也有证据表明, 细胞或线粒体代谢的初级紊乱可以导致癫痫的发生, 并导致自发的反复癫痫发作。基础和转化研究表明, 脑代谢和癫痫发作之间的关系是复杂和双向的, 产生了恶性循环, 加剧了癫痫发作的有害后果。以代谢为基础的治疗方法, 如高脂肪、抗癫痫生酮饮食已成为主流, 代谢底物和酶已成为预防和恢复癫痫的有吸引力的分子靶点。此外, 鉴于代谢对表观遗传和炎症变化都至关重要, 癫痫发生可能受到代谢变化的消极和积极影响的观点正迅速流行起来。在这里, 我们回顾了支持癫痫脑代谢的病理生理学和作用治疗的证据。

5. 非选择性膜通道和受体在癫痫中的贡献

Contribution of non-selective membrane channels and receptors in epilepsy

Pharmacology & therapeutics

DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107980

Claudia García-Rodríguez 1, Iván D Bravo-Tobar 2, Yorley Duarte 3, Luis C Barrio 4, Juan C Sáez 5

克服难治性癫痫对抗癫痫药物（AED）的抵抗性，减轻副作用和预防癫痫猝死是治疗这种疾病的关键目标。目前的治疗策略主要基于神经中心机制，忽视了星形胶质细胞和小胶质细胞在癫痫病理生理学中的参与。本文重点研究一组非选择性膜通道（可渗透到离子和小分子），包括神经元，星形胶质细胞和小胶质细胞的通道和电离异性受体，例如：由 Cx43 和 Panx1 形成的半通道；嘌呤能 P2X7 受体；瞬时受体电位香草酸类（TRPV1 和 TRPV4）通道；钙稳态调节剂（CALHM）；瞬态受体电位规范（TRPC）通道；瞬时受体电位美拉司他汀（TRPM）通道；电压依赖性阴离子通道（VDAC）和体积调节阴离子通道（VRAC），它们都有一个共同点，即被癫痫活动激活，并具有加剧癫痫发作强度的能力。具体来说，我们强调了癫痫期间这些通道/受体激活的证据，包括神经炎症和氧化应激，讨论了信号通路和反馈机制，并提出了它们在急性和慢性癫痫中的每个功能。研究这些非选择性膜通道在癫痫中的作用，并为其中一个或多个确定适当的阻滞剂，可以提供补充疗法，以更好地治疗疾病。

6. 海马体磁共振成像特征及抗癫痫药物治疗抑郁大鼠神经认知功能障碍的机制

Magnetic resonance imaging features of hippocampus and mechanism of neurocognitive dysfunction for antiepileptic drugs in treatment of depression rats

Bioengineered

DOI: 10.1080/21655979.2021.2018537

Tuxiu Xie 1, Ran Li 2, Xiaobing Long 3, Jun Chen 4, Lu Ye 3, Jing Wang 3, Guijun Jiang 3, Jingjun Lv 3

摘要：为了探讨抗癫痫药物丙戊酸钠对抑郁症大鼠海马体磁共振成像（MRI）图像、神经认知和 JAK1/STAT3 通路的影响，纳入 30 只 Sprague Dawley（SD）大鼠。通过慢性压力约束试验制备了抑郁模型（DM）。部分模型大鼠在建模前将 10mg/kg 丙戊酸钠注射到腹腔中（RT 组），选取健康大鼠作为对照（健康对照（HC）组）。DM 组裂脑深度显著增加，氮乙酰天冬氨酸（NAA）/肌酸（Cr）、谷氨酸（Glu）/Cr、胆碱（Cho）/Cr 比值大大降低（ $P < 0.05$ ）。行为试验结果显示，DM 组糖水偏好率、逃逸潜伏期和发散指数均显著降低（ $P < 0.05$ ），强制游泳和尾部悬浮时累积不动时间、目标象限停留时间、交叉次数显著延长（ $P < 0.05$ ），两组间无差异（ $P > 0.05$ ）。DM 组海马区白细胞介素 1 β （IL-1 β ）和白细胞介素 6（IL-6）的表达水平明显升高（ $P < 0.05$ ），JAK1 和 STAT3 的表达水平明显下降（ $P < 0.05$ ），两者无差异（ $P > 0.05$ ）。综上所述，抗癫痫药物丙戊酸钠有效改善了海马体积特征以及记忆力和神经认知功能障碍的抑郁模型。

7. 抗惊厥药拉莫三嗪减少大鼠酗酒

The Anticonvulsant Lamotrigine Reduces Bout-Like Alcohol Drinking in Rats

Alcohol and alcoholism

DOI: 10.1093/alcalc/agab073

Ieva Pocevičiute 1, Rokas Buisas 1, Tadas Danelius 2, Redas Dulinskas 1, Osvaldas Ruksenas 1, Valentina Vengeliene

使用光学 lickometer 系统来研究酗酒大鼠的饮酒微观结构和拉莫三嗪的影响。我们发现，与人类类似，动物的不同之处在于它们的饮酒微观结构，其中一些动物只以类似酒精的模式饮酒。该研究表明，抗惊厥药，如拉莫三嗪，可能是一种专门影响这种饮酒的治疗策略。

8. 颗粒蛋白前体通过 VPA 诱导的 ASD 大鼠模型小脑中的 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路改善神经发育

Progranulin improves neural development via the PI3K/Akt/ GSK-3 β pathway in the cerebellum of a VPA-induced rat model of ASD

Transl Psychiatry. 2022 Mar 22;12(1):114.

doi: 10.1038/s41398-022-01875-4.

Lili Wang 1, Jianhui Chen 1, Yuling Hu 2, Ailing Liao 1, Wenxia Zheng 1, Xiaoqing Wang 3, Junying Lan 1 4, Jingjing Shen 1, Shali Wang 1, Feng Yang 4 5, Yan Wang 1, Yingbo Li 1, Di Chen 6

自闭症谱系障碍(ASD)是一种神经发育疾病,以社会交往缺陷和重复/刻板印象行为为特征;这种疾病的患病率不断增加。颗粒蛋白前体(PGRN)是一种促进神经元存活和分化的神经营养因子。然而,还没有足够的研究调查其在自闭症动物模型中的作用。本研究探讨了PGRN对丙戊酸(VPA)治疗大鼠自闭症表型的影响,并对其潜在的分子机制进行了评估。在VPA暴露的大鼠,出生后第14天小脑(PND14)和PND35的PGRN表达显著下调,同时表现出社会偏好缺陷、重复行为增加和运动不协调。将人重组PGRN(r-PGRN)注射到新生ASD模型大鼠(PND10和PND17)小脑后,部分行为缺陷得到缓解。补充r-PGRN还可减少ASD大鼠小脑神经元的凋亡并挽救突触的形成。从机制上讲,我们证实了PGRN通过ASD大鼠小脑中的PI3K/Akt/GSK-3 β 通路保护神经发育。此外,我们发现激活蛋白原(PSAP)促进了PGRN的内化和神经营养活性。这些结果首次在实验上证明了PGRN对自闭症大鼠模型的治疗效果,并为自闭症提供了一种新的治疗策略。

9. 拉莫三嗪和托吡酯对星形胶质细胞-小胶质细胞共培养炎症模型中胶质细胞特性的影响

Effects of Lamotrigine and Topiramate on Glial Properties in an Astrocyte-Microglia Co-Culture Model of Inflammation

Int J Neuropsychopharmacol. 2022 Mar 17;25(3):185-196.

doi: 10.1093/ijnp/pyab080.

Timo Jendrik Faustmann 1 2, Franco Corvace 3, Pedro M Faustmann 3, Fatme Seval Ismail 4

目的:星形胶质细胞和小胶质细胞参与癫痫和双相情感障碍的病理生理学,与炎症有关。我们旨在研究抗癫痫和稳定情绪的药物拉莫三嗪(LTG)和托吡酯(TPM)对体外星形胶质细胞-小胶质细胞共培养炎症模型中不同设置的胶质细胞活性、小胶质细胞激活、细胞因子释放和缝隙连接蛋白43(Cx43)表达的影响。

方法:用不同浓度的LTG和TPM处理含有5%(M5,代表“生理”状况)或30%(M30,代表“病理、炎症”状况)小胶质细胞的星形胶质细胞的原代大鼠共培养物24小时。采用3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑(MTT)法测定胶质细胞活力。免疫细胞化学分析小胶质细胞活化状态。采用酶联免疫吸附试验检测促炎性肿瘤坏死因子- α 和抗炎性转化生长因子-1(α -1)水平。免疫印迹法检测星形胶质细胞Cx43的表达。

结果:在所有条件下,LTG或TPM孵育后,胶质细胞活力显著降低,且呈浓度依赖性。LTG没有引起小胶质细胞表型的显著改变。在病理条件下,TPM导致小胶质细胞活化的浓度依赖性显著减少。这与星形胶质细胞Cx43表达增加相关。TNF- α 水平不受LTG和TPM的影响。在M5和M30共培养物中,使用较高浓度的LTG处理,而不使用TPM处理,导致TGF- β 1水平显著升高。

结论:尽管LTG和TPM可能有神经胶质毒性,但这两种药物都降低了炎症活性,表明对癫痫和双相情感障碍发病机制中的神经炎症成分有潜在的积极作用。

10. 莫达非尼对锂-匹罗卡品诱导的大鼠癫痫持续状态的抗惊厥作用：肿瘤坏死因子- α 和一氧化氮信号转导的作用

Modafinil exerts anticonvulsive effects against lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in rats: A role for tumor necrosis factor- α and nitric oxide signaling

Epilepsy Behav. 2022 Mar 25;130:108649.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108649.

Farid Moradi 1, Faezeh Eslami 1, Nastaran Rahimi 1, Amirhossein Koochfar 1, Maryam Shayan 1, Mahshad Maadani 1, Mehdi Ghasemi 2, Ahmad Reza Dehpour 3

目的：癫痫持续状态(SE)是一种持续的癫痫发作，导致海马神经变性、严重的全身性炎症和严重的脑损伤。莫达非尼是一种精神刺激剂和促醒剂，在以前的临床前研究中已经发挥了神经保护和抗炎作用。本研究的目的是评估莫达非尼对锂-匹罗卡品诱导的 SE 大鼠模型的影响，并探讨肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和一氧化氮(NO)通路在这方面的可能参与。

方法：在大鼠身上用氯化锂(127 mg/kg, ip)和匹罗卡品(60 mg/kg, ip)诱发癫痫持续状态。动物接受不同剂量的莫达非尼(50、75、100 和 150 mg/kg, ip)并记录持续 3 小时以上的 SE 评分。此外，在生理盐水/赋形剂或莫达非尼前 15 分钟分别注射非选择性一氧化氮合酶(NOS)抑制剂 L-NG-硝基精氨酸甲酯(L-NAME, 10 mg/kg, ip)、选择性神经元 NOS 抑制剂 7-硝基吲唑(30 mg/kg, ip)和选择性诱导型 NOS 抑制剂氨基胍(100 mg/kg, ip)，以评价 NO 能通路在莫达非尼作用中的作用。采用双抗体夹心法测定大鼠离体海马内肿瘤坏死因子- α 和一氧化氮代谢产物的含量。

结果：莫达非尼 100 mg/kg 可显著降低 SE 评分($P < 0.01$)。预先给予 L-NAME、7-硝基吲唑和氨基胍可显著逆转莫达非尼的抗惊厥作用。癫痫持续状态组大鼠海马区组织中 NO 代谢产物和肿瘤坏死因子- α 水平显著升高，莫达非尼(100 mg/kg, i.p)可逆转这一效应。在莫达非尼治疗的 SE 动物中，给予一氧化氮合酶抑制剂导致 NO 水平的过度降低，而使肿瘤坏死因子- α 的水平升高。

结论：我们的研究揭示了莫达非尼在锂-匹罗卡品诱导的 SE 大鼠模型中的抗惊厥作用，可能是通过参与肿瘤坏死因子- α 和氮能通路。

11. 去甲肾上腺素和癫痫发作：关于肾上腺素能受体在边缘癫痫发作中的作用的观点

Curr Neuropharmacol. 2022 Mar 27.

doi: 10.2174/1570159X20666220327213615.

Francesca Biagioni 1, Roberta Celli 1, Stefano Puglisi-Allegra 1, Ferdinando Nicoletti 2, Filippo Sean Giorgi 3, Francesco Fornai 4

目的：分析 β 2-AR 作为前梨状皮质 T 区 (AT) 内的抗惊厥靶标的潜在作用。

方法：我们基于当前有关 NA 在边缘癫痫和自噬中的作用的文献，发展了这一观点。这一观点也基于荷包牡丹碱前 5 分钟内微量注射 β 2-AR 激动剂 (沙丁胺醇) 或 β 2-AR 拮抗剂 (丁胺) 获得的初步数据。

结果： β 2-AR 刺激可完全预防 AT 中微量注射荷包牡丹碱引起的边缘癫痫发作。相反， β 2-AR 的拮抗作用会加重荷包牡丹碱诱发的癫痫发作严重程度，延长癫痫发作持续时间，导致癫痫持续状态自我维持。这些数据表明 β 2-AR 在 AT 中具有特殊的抗惊厥作用。

结论：NA 可抑制边缘癫痫发作。这依赖于大脑不同区域的不同受体。前梨状皮层在边缘癫痫患者中起着关键作用。NA 通过 β 2-AR 的抗惊厥作用可能与刺激自噬途径有关。最近的文献和现有数据表明，存在于 AT 内的

β 2-AR 刺激在刺激自噬的同时可减轻边缘癫痫发作。 β 2-AR 与自噬和癫痫发作调节之间的联系机制值得广泛研究。

12. 四面体骨架核酸通过抑制神经胶质细胞谷氨酰胺合成酶下调和增加突触后膜 AMPAR 内化发挥抗癫痫作用

Antiepileptic Effects of Tetrahedral Framework Nucleic Acid via Inhibition of Gliosis-Induced Downregulation of Glutamine Synthetase and Increased AMPAR Internalization in the Postsynaptic Membrane

Nano Lett. 2022 Mar 23;22(6):2381-2390.

doi: 10.1021/acs.nanolett.2c00025.

Jianwei Zhu 1, Yuting Yang 2, Wenjuan Ma 2, Yangyang Wang 1, Lihua Chen 1, Huan Xiong 1, Cheng Yin 1, Zongze He 1, Wei Fu 3, Ruxiang Xu 1, Yunfeng Lin 2

全世界 7000 万患者中有超过 1500 万人对现有的抗癫痫药物(AEDs)没有反应。随着纳米医学的出现, 纳米材料越来越多地被用于治疗许多疾病。在这里, 我们报道了四面体骨架核酸(tFNA), 一个组装的核酸纳米颗粒, 显示出良好的跨越血脑屏障(BBB)的能力, 抑制癫痫持续状态后小鼠海马区 M1 小胶质细胞的激活和 A1 反应性星形胶质细胞增生。此外, tFNA 通过减轻反应性星形胶质细胞的氧化应激抑制谷氨酰胺合成酶的下调, 从而减少谷氨酸积聚和谷氨酸介导的神经元超兴奋性。同时, tFNA 通过调节突触后膜中的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)内吞作用来促进 AMPAR 内化, 这有助于减少钙内流并最终减少过度兴奋和自发性癫痫峰频率。这些发现表明 tFNA 是一种潜在的 AED, 核酸材料可能是治疗癫痫的一个新方向。

13. 新一代抗惊厥药卢非酰胺选择性稳定中间灭活 Na⁺通道

Selective stabilization of the intermediate inactivated Na channel by the new-generation anticonvulsant rufinamide

Biochemical pharmacology

DOI: 10.1016/j.bcp.2022.114928

Yun-Chu Lin 1, Yi-Chen Lai 2, Tien-Hung Lin 1, Ya-Chin Yang 3, Chung-Chin Kuo 4

Na 通道具有不同动力学的多种失活状态, 这形成了神经元放电的不应期, 但单独识别出失活状态一直具有挑战性。大多数经典的抑制 Na 通道的抗惊厥药与快速失活状态结合, 以减少 Na 电流和细胞兴奋性。这些抗惊厥药具有缓慢的结合动力学, 因此需要长时间去极化以达到药物作用, 这是一种"使用依赖性"效应以保护大多数正常活动。卢非酰胺是一种靶向 Na 通道的新型抗惊厥药, 对经典 Na 通道抑制剂难治的 Lennox-Gastaut 综合征(LGS)具有治疗作用。LGS 的癫痫样放电主要涉及短的去极化或爆发, 其疗效主要是由于卢非酰胺的非常快速的结合动力学。卢非酰胺的快速动力学会导致对神经元活动的不加选择的抑制吗? 来自雄性和雌性小鼠的海马神经元, 我们发现, 如果灭活脉冲持续时间为 1 秒, 而不是 0.1 或 18 秒, 则卢非酰胺最有效地改变 Na 通道失活曲线。卢非酰胺还显示出由中等长度(例如 50-300 ms)的适度去极化(例如 -60 mV)驱动的失活对恢复动力学的最大减慢效应。一致地, 卢非酰胺在 ~-60 mV 的平台上选择性地抑制 50-300 ms 的突发放电。这在机制上可归因于卢非酰胺选择性地结合到中间失活状态, 其表观解离常数 ~40 μ M。作为第一个体现规避过渡门控状态的分子, 卢非酰胺可以具有独特的抗癫痫发作特征, 并具有一种新型的使用依赖性作用。

14. 选择性阻断电压门控钠通道 Nav1.1 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 VoltageGated Sodium Channel Nav1.1

ACS Chem Neurosci. 2022 Mar 16;13(6):834-845.

doi: 10.1021/acchemneuro.1c00846.

Xiang Huang 1, Shiyang Dong 1, Hua Liu 1, Pingnan Wan 1, Tiantian Wang 2, Hexiu Quan 3, Zengcai Wang 4, Zengtao Wang 1 5

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 100 年的发展历史。然而，由于癫痫复杂的症状、并发症和复杂的内在发病机制，针对钠通道作为抗癫痫药物的阻滞剂的设计和开发是困难的，而且很少有报道。在本研究中，我们设计并合成了一系列新型的苯并[d]异噁唑类抗惊厥药物。其中，最强的 Z-6b 对 MES 诱导的癫痫表现出较强的保护作用，其 ED50 值为 20.5 mg/kg，高保护指数(TD50/ED50)为 10.3。此外，Z-6b 在膜片钳实验中显著抑制 Nav1.1 通道，但几乎不抑制 Nav1.2、Nav1.3 和 Nav1.6 通道。这些发现有力地支持了新的苯并[d]异噁唑衍生物通过选择性阻断电压门控钠通道 Nav1.1 而表现出抗惊厥活性的假设，这为将来开发选择性 Nav1.1 通道阻断剂作为抗癫痫药物提供了良好的替代方案。

其他药物

1. α -细辛醇对脑缺血再灌注损伤大鼠卒中后癫痫发生率的影响

Positive Effect of α -Asaronol on the Incidence of Post-Stroke Epilepsy for Rat with Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury

Molecules. 2022 Mar 18;27(6):1984.

doi: 10.3390/molecules27061984.

Lan Jiang 1, Xiangnan Hu 2

在本研究中，我们证实了 α -细辛脑活性代谢产物 α -细辛醇在 α -细辛脑与正丁基苯酞合用对脑缺血再灌注损伤大鼠的作用时，正丁基苯酞的疗效不受 α -细辛醇影响。 α -细辛醇和正丁基苯酞合用可进一步改善脑缺血再灌注损伤模型大鼠的神经功能，缩小脑梗塞体积，增加尼氏小体数量，降低细胞凋亡率和 caspase-3 蛋白表达。此外，与正丁基苯酞相比， α -细辛醇可显著降低卒中后癫痫的发生率。本研究为 α -细辛醇和正丁基苯酞的后续前药研究提供了有价值的信息。

2. 大香茅提取物的抗惊厥作用及其对匹罗卡品诱导的实验性颞叶癫痫发作和焦虑的影响

Anticonvulsant effects of Cymbopogon giganteus extracts with possible effects on fully kindled seizures and anxiety in experimental rodent model of mesio-temporal epilepsy induced by pilocarpine

J Ethnopharmacol. 2022 Mar 25;286:114863.

doi: 10.1016/j.jep.2021.114863.

目的：癫痫是一种脑神经疾病，其特征在于由于大脑神经元的节律性、同步和无序放电而周期性和不可预测地发生短暂的行为改变。在世界范围内，目前大约有 5000 万人患有癫痫，并且接近 80% 的癫痫患者生活在贫穷国家。然而，人们注意到，在世界上许多国家，癫痫患者及其家人遭受耻辱和歧视，这种情况使他们面临严重的心理问题，如抑郁和焦虑，以及更多的身体问题，包括与癫痫发作有关的损伤造成的瘀伤和骨折。然而，在不同的民间医学体系中，用于癫痫和焦虑治疗的几种植物基产品在动物模型中显示出显著的抗癫痫和抗焦虑活性，且副作用更少。本研究旨在评价香茅草煎剂对匹罗卡品诱导的大鼠模型的抗癫痫、癫痫持续状态和抗焦虑作用。

方法：将总共 90 只大鼠分成 7 组并进行如下处理：组 I(正常对照)和组 II(被认为是阴性对照)的动物接受蒸馏水(10mL/kg)；而第 III、IV、V 和 VI 组分别以 34、85、170 和 340 mg/kg 的剂量口服大香茅提取物；组 VII(被认为是阳性对照)接受 300 mg/kg 的丙戊酸钠，腹腔内给药。治疗 40 分钟后，对组(II、III、IV、V、VI、VII)的动物给予单剂量的 n-甲基东莨菪碱(1 mg/kg，腹腔注射)，然后给予匹鲁卡品(360 mg/kg，腹腔注射)。组 I(正常组)的动物接受蒸馏水。进一步观察大鼠 6 小时，根据 Racine 量表评估癫痫急性发作的严重程度和持续时间。还在上述高架十字迷宫中使用的相同大鼠中评估癫痫持续状态后的焦虑行为状态，并记录进入开放或封闭臂的次数以及在平台的开放或封闭臂上花费的时间。对动物进行野外测试，记录饲养、杂交、梳理、排便次数和集中时间。

结果：大香茅提取物显著降低了大鼠惊厥模型组动物死亡率、惊厥次数和惊厥持续时间($P < 0.05$)，惊厥潜伏期明显延长($P < 0.05$)。植物提取物能显著提高小鼠海马区 GSH 水平和 SOD 活性，降低 MDA 和 CAT 活性，提高 GABA 水平，降低 GABA-t 活性($P < 0.05$)。该植物提取物对匹鲁卡品引起的焦虑也有显著抑制作用($P < 0.05$)。

结论：因此，大香茅在大鼠模型上显示了其抗癫痫和抗焦虑活性，可作为癫痫发作和焦虑患者的预防措施。

3. 仿制药替代原型抗癫痫药物的治疗依据

Therapeutic Basis of Generic Substitution of Antiseizure Medications

The Journal of pharmacology and experimental therapeutics

DOI: 10.1124/jpet.121.000994

Sarah Elmer 1, Doodipala Samba Reddy 2

超过三十种抗癫痫药物 (ASM) 可用于治疗癫痫。ASM 在控制癫痫发作方面的效力和功效不同，作用于大脑中的不同靶点，通常具有可变的药代动力学。此外，近 30% 的癫痫患者具有耐药性或顽固性癫痫发作。ASM 的仿制药是一个复杂的问题。据认为，癫痫患者频繁的仿制药替代可能会导致问题，因为 FDA 规则允许产品之间的差异太大。对于许多 ASM 来说，标准生物等效性范围 (80% 至 125%) 似乎太宽泛，特别是那些治疗水平和毒性水平之间几乎没有分离的 ASM。因此，亚治疗浓度可能导致治疗失败，伴有癫痫发作复发，这可能危及生命。超治疗水平可能导致不良反应或依从性问题。据报道，苯妥英、托吡酯、左乙拉西坦、卡马西平和拉莫三嗪的仿制药替代存在问题。癫痫界正在讨论其他指南，包括将仿制药 ASM 指定为窄治疗指数 (NTI) 药物，以及患者教育如何在仿制药替代中发挥作用。总体而言，根据已发表的关于特定仿制药 ASM 的证据，FDA 生物等效性标准不是仿制药 ASM 替代问题的原因。相反，医生和药剂师必须提供足够的患者教

育，以了解在改用仿制药 ASM 时会发生什么，包括药物形状和颜色的变化。另一个建议是考虑将所有 ASM 纳入 NTI 类，以防止与通用 ASM 转换相关的临床结果问题。重要性声明 当仿制药可用或在仿制药之间切换时，从品牌名称抗癫痫药物（ASM）切换时，需要考虑一些关键方面。通用 ASM 互换，很少考虑治疗等效性和其他临床因素差异。本文介绍了 ASM 仿制药替代的关键问题，并重点介绍了与仿制药 ASM 相关的关键药物治疗问题。

4. 关于世卫组织基本药物苯妥英合成的机制见解

Mechanistic Insights on the Mechanosynthesis of Phenytoin, a WHO Essential Medicine

Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)

DOI: 10.1002/chem.202104409

Francesco Puccetti 1, Stipe Lukin 2, Krunoslav Užarević 2, Evelina Colacino 3, Ivan Halasz 2, Carsten Bolm 1, José G Hernández 2

近年来，机械化学丰富了合成化学家的合成途径，能够更快、更可持续地获取新材料和现有产品，包括活性药物成分（API）。然而，大多数机械化学对反应的分子水平理解仍然有限，阻碍了机械化学在工业应用中的实施。在本文中，我们将拉曼光谱的原位监测应用于世界卫生组织（WHO）基本医学苯妥英的化学合成，从而能够观察，分离和表征参与苄基，尿素和 KOH 单步转化为苯妥英的关键分子迁移中间体。这项工作有助于阐明一种反应机制，随着时间的推移，这种反应机制已经过许多解释，并清楚地描绘了如何应用和优化化学合成以制备增值分子。

5. 急性暴露于环境相关浓度的苯妥英会损害早期发育，并在斑马鱼胚胎中诱导氧化应激

Acute exposure to environmentally relevant concentrations of phenytoin damages early development and induces oxidative stress in zebrafish embryos

Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP

DOI: 10.1016/j.cbpc.2021.109265

Jesús Daniel Cardoso-Vera 1, Leobardo Manuel Gómez-Oliván 2, Hariz Islas-Flores 1, Sandra García-Medina 3, José Manuel Orozco-Hernández 1, Gerardo Heredia-García 1, Gustavo Axel Elizalde-Velázquez 1, Marcela Galar-Martínez 3, Nely SanJuan-Reyes 1

苯妥英（PHE）是一种抗癫痫药物，已在临床实践中广泛使用约 80 年。它主要用于治疗强直阵挛和部分性发作。这种药物在世界各地的广泛消费导致 PHE 通过市政、医院和工业废水排放被引入水体。由于这种药物对水生物种的毒性作用几乎没有被探索，这项工作的目的是研究低（25-400ngL⁻¹）和高（500-1500 ngL⁻¹）与环境相关的 PHE 浓度对斑马鱼（Danio rerio）胚胎的发育和氧化状态的影响。在受精后 12 至 96 小时内评估 PHE 的毒性，浓度在 25-1500ngL⁻¹ 之间在对照组和 0.05%DMSO 系统中，均未观察到畸形，所有胚胎在 96 小时后正常发育。与对照组胚胎相比，畸形的严重程度和频率随着 PHE 浓度的增加而增加。观察到的畸形包括发育迟缓、色素减退、多重畸变（同一胚胎中出现一次以上的畸形）、脊索结构改变、尾巴畸形和卵黄变形。关于氧化应激的生物标志物，观察到脂质过氧化、蛋白质羰基化和过氧化氢含量的增加（ $p < 0.05$ ）。此外，在低暴露浓度（25-400 ngL⁻¹）下观察到抗氧化酶（SOD, CAT 和 GPx）显著增加（ $p < 0.05$ ），高浓度（500-1500 ngL⁻¹）下的酶活性降低。我们的 IBR 分析表明，氧化损伤生物标志物在 PHE 浓度为 500ngL⁻¹ 时具有更大的影响力。结果表明，PHE 可能影响斑马鱼的胚胎发育，并且氧化应激可能参与这种胚胎毒性过程的发生。

6. 结节性硬化症患儿的局灶性癫痫:氨己烯酸能控制局灶性癫痫吗?

Focal Epilepsy in Children With Tuberous Sclerosis Complex: Does Vigabatrin Control Focal Seizures?

J Child Neurol. 2022 Mar 23;8830738211048326.

doi: 10.1177/08830738211048326.

Sufang Lin 1 2 3, Jianxiang Liao 2, Xia Zhao 2, Yan Hu 2, Li Chen 2, Yan Chen 3, Guosheng Liu 1, Yi Yao 3, Qiru Su 4, Ingrid E Scheffer 5, Feiqiu Wen 1 6

我们通过回顾性回顾 8 年来在儿童癫痫中心接受氨己烯酸治疗的局灶性癫痫和结节性硬化症患者，评估了氨己烯酸治疗结节性硬化症相关局灶性癫痫的疗效和安全性。85 例患者中，20 例(23.5%)12 个月无癫痫发作，45 例(52.9%)有反应(癫痫发作减少 $\geq 50\%$)，20 例(23.5%)无反应。无癫痫发作组(中位数 15;四分位数范围[IQR]为 6-23.3)癫痫发作时的年龄中位数(月)高于有反应组(中位数 5; IQR 为 3-14)和无反应组(中位数 6; IQR 为 2-12)。无癫痫发作组中最大结节钙化的患者较少，但结节钙化的存在在组间无差异。在结节性硬化症综合征患儿中，氨己烯酸更有可能实现患儿无癫痫发作，这些患儿在婴儿期出现局灶性发作，最大结节内无钙化。

7. 附加森巴考特治疗的疗效和安全性：研究 C017 在按抗癫痫药物的作用机制分组的患者中的事后分析

Efficacy and safety of adjunctive cenobamate: Post-hoc analysis of study C017 in patients grouped by mechanism of action of concomitant antiseizure medications

Seizure

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.02.003

Christian Brandt 1, Juan Carlos Sánchez-Álvarez 2, Bernhard J Steinhoff 3, Ivan Milanov 4, Jose M Serratosa 5

目的：旨在评估当森巴考特与使用钠通道阻滞剂(SCB)或非钠通道阻滞剂(非SCB)作用机制(MoA)的抗癫痫药物(ASM)共同给药时，对治疗疗效和安全性结局有何影响。

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。通过维持期的森巴考特剂量(100 mg、200 mg 和 400 mg/天)和伴随的 ASM 组以及双盲期的中位癫痫发作减少百分比($\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 癫痫发作减少;100% 癫痫发作减少/癫痫无发作)评价疗效。在双盲期检查治疗期不良事件(TEAEs)。

结果：当与 SCB 或非 SCB 联合给药时，与安慰剂相比，当森巴考特 200 mg/天和/或 400 mg/天时，显著提高了 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和 90% 的应答率。此外，与安慰剂相比，使用森巴考特 400mg/天获得无癫痫发作的患者比例显著更高(SCB 组，17.5%对 1.2%;非 SCB 组，40.0%对 0.0%)。与安慰剂相比，接受 200 mg/天和 400 mg/天以及伴随的 SCB 的患者以及所有服用依诺巴酯联合非 SCB 伴随 ASM 的患者在局灶性癫痫发作频率方面的中位百分比降低显著更大。TEAEs 在各组之间相似;然而，在 SCB 组中，头晕更常被报告。

结论：当与 SCB 或非 SCB ASM 共同给药时，对于不受控制的局灶性癫痫发作患者，森巴考特是一种非常有效的新治疗选择。

8. 临床实践中芬氟拉明的治疗药物监测:药代动力学变异性和合并抗癫痫药物的影响

Therapeutic drug monitoring of fenfluramine in clinical practice: Pharmacokinetic variability and impact of concomitant antiseizure medications

Epilepsia 2022 Mar;63(3):686-696.

doi: 10.1111/epi.17162.

An-Sofie Schoonjans 1 2, Laurence Roosens 2 3, Wendy Dewals 1, Bernard P Paelinck 4, Bertien Ceulemans 1 2

目的：本研究旨在确定芬氟拉明(FFA)及其主要活性代谢物诺氟拉明(norFFA)的血药浓度和药代动力学变异性与使用 FFA 治疗的难治性癫痫患者的不良反应发生率之间的关系。此外，还研究了与包括司替戊醇(STP)在内的伴随抗癫痫药物的相互作用。

方法：我们中心的患者来自两个开放的研究来源，一项研究者发起的观察性研究和一项国际多中心扩展研究。静脉血样采集于 2015 年 6 月至 2020 年 12 月。通过液相色谱串联光谱分析确定血浆 FFA 和 norFFA 浓度。回顾性收集临床资料。对至少有三个样本的所有患者计算患者内变异系数。根据所有患者的浓度与重量调整剂量比(C/D)计算患者间变异性。

结果：我们收集了 61 名患者的 321 份样本(49 名 Drave 氏综合征患者，7 名 Lennox-Gastaut 综合征患者，5 名发育和癫痫脑病患者)。平均日剂量为 0.33 mg/kg/d(SD=±0.16)，血浆游离脂肪酸浓度中位数为 41.4μg/L(范围为 5.1~712.5)，非游离脂肪酸浓度中位数为 28.1μg/L(范围为 2.6~149.6)。FFA 血浆浓度与日剂量($p < .001$)和 norFFA 水平($p < .001$)呈线性相关。游离脂肪酸的 C/D 值随着年龄的增长而增加($p < .001$)。在接受 STP 联合治疗的患者中，中位 FFA C/D 比对照组高 428%($p < .001$)，norFFA C/D 比对照组低 83%($p < .001$)，norFFA/ FFA 比对照组低 23%($p < .001$)。较高的游离脂肪酸浓度与疲倦($p=.001$)和嗜睡($p<.001$)有关，但与厌食($p=.0619$)或癫痫发作频率的减少($p=.772$)无关。性别和其他 ASM 与(nor)FFA C/D 比值的显著变化无关。

结论：大多数 FFA 水平都在较低的范围($<50\mu\text{g/L}$)，尽管存在较高的患者间和患者内变异性。结合 STP，应减少 FFA 的剂量。

9. 普瑞巴林附加药物治疗耐药性局灶性癫痫(综述)

Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy (Review)

Cochrane Database Syst Rev. 2022 Mar 29;3(3):CD005612.

DOI: 10.1002/14651858.CD005612.pub5

Mariangela Panebianco 1, Rebecca Bresnahan 1 2, Anthony G Marson 1 3 4

目的：评估普瑞巴林作为耐药性局灶性癫痫的附加治疗时的有效性和耐受性。

方法：我们纳入了比较普瑞巴林与安慰剂或替代抗癫痫药物作为任何年龄耐药性局灶性癫痫患者的附加治疗的随机对照试验。双盲和单盲试验符合入选条件。主要结果是发作频率减少 50%或更多；次要结果是无癫痫发作、因任何原因退出治疗、因不良反应退出治疗以及经历不良反应的个体比例。两位综述作者独立选择纳入的试验并提取相关数据。主要分析为意向性分析(ITT)。我们提出了 95%置信区间的汇总风险比(RRs)和优势比(ORs)。我们在回归模型中评估了剂量反应。我们使用 Cochrane 偏倚风险工具对每个纳入的研究进行了偏倚风险评估，并使用分级方法评估了证据的总体确定性。

结果：我们纳入了 11 项随机对照试验(3949 名参与者)。九项试验比较了普瑞巴林和安慰剂。对于主要结果，与安慰剂相比，随机接受普瑞巴林治疗的受试者癫痫发作频率降低 50%或更多的可能性显著增加(RR 1.95, 95% CI 1.40 至 2.72, 9 项试验, 2663 名受试者, 低确定性证据)。随着剂量从 300 毫克/天增加到 600 毫克/天, 反应几率增加一倍(OR 1.99, 95% CI 1.74-2.28), 表明存在剂量反应关系。普瑞巴林与无癫痫发作显著相关(RR 3.94, 95% CI 1.50 至 10.37, 4 项试验, 1125 名参与者, 中度确定性证据)。与安慰剂相比, 受试者因各种原因(RR 1.33, 95% CI 1.10 至 1.60; 9 项试验, 2663 名参与者; 中度确定证据)和副作用(RR 2.60, 95% CI 1.86 至 3.64; 9 项试验, 2663 名参与者; 中等确定性证据)退出普瑞巴林治疗的可能性显著增加。

三项试验比较了普瑞巴林与三种活性对照药物:拉莫三嗪、eventrate 和加巴喷丁。与分配到拉莫三嗪的参与者相比, 分配到普瑞巴林的参与者更有可能实现癫痫发作频率减少 50%或更多(RR 1.47, 95% CI 1.03 至 2.12; 1 项试验, 293 名受试者), 但不包括那些分配到 eventrate(RR 0.94, 95% CI 0.80 至 1.11; 1 项试验, 509 名参与

者)或加巴喷丁(RR 0.96, 95% CI 0.82 至 1.12; 1 项试验, 484 名受试者)。我们发现普瑞巴林和拉莫三嗪在无癫痫发作方面没有显著差异(RR 1.39, 95%CI 0.40 至 4.83)。然而, 与 eventrate(RR 0.50, 95%CI 0.30 至 0.85)相比, 添加普瑞巴林的受试者获得无癫痫发作的人数明显减少。没有报告普瑞巴林与加巴喷丁的这一结果。我们没有发现任何原因或由于不良反应导致的治疗退出率有显著差异, 特别是在汇总分析或亚组分析中。与主动对照组相比, 共济失调、头晕、嗜睡、体重增加、头痛和疲劳与普瑞巴林显著相关。

结论: 对于耐药性局灶性癫痫患者, 使用普瑞巴林作为附加治疗时, 癫痫发作减少 50%或更多且无癫痫发作的效果明显优于安慰剂。结果表明, 从 150 毫克/天到 600 毫克/天的剂量是有效的, 在 600 毫克的剂量下效果会增加, 尽管在较高剂量下存在耐受性问题。然而, 纳入本综述的试验持续时间较短, 需要更长期的试验来为临床决策提供信息。该综述主要关注普瑞巴林在耐药性局灶性癫痫中的应用, 其结果不能概括为广泛性癫痫的附加治疗。同样, 不能推断普瑞巴林作为单一疗法时的效果。

10. 替莫唑胺联合左乙拉西坦治疗胶质母细胞瘤术后的疗效: 一项双盲随机对照试验方案

The efficacy of temozolomide combined with levetiracetam for glioblastoma (GBM) after surgery: a study protocol for a doubleblinded and randomized controlled trial

Trials. 2022 Mar 28;23(1):234.

doi: 10.1186/s13063-022-06168-1.

Maoyuan Sun 1, Ning Huang 1, Yihao Tao 1, Rong Wen 1, Guanjian Zhao 1, Xiang Zhang 1, Zongyi Xie 1, Yuan Cheng 1, Jinning Mao 2, Guodong Liu 3 4 5

目的: 替莫唑胺是胶质母细胞瘤(GBM)术后的标准化疗药物。然而, 这种治疗方法对患者的益处受到胶质瘤侵袭性生长和耐药性的限制。基础实验和回顾性研究表明, 左乙拉西坦具有提高 GBM 患者存活率的潜力。然而, 替莫唑胺联合左乙拉西坦是否比标准替莫唑胺化疗更有效还有待确定。因此, 我们设计了一项随机临床试验, 以观察新的联合方案治疗 GBM 的疗效。

方法: 这是一项在单一中心进行的双盲随机临床试验。将招募 142 名患者, 并对纳入和排除标准进行筛选。然后, 符合条件的参与者将按 1: 1 的比例随机分配到试验组或对照组。在放射治疗(RT)的基础上, 试验组患者将接受左乙拉西坦加替莫唑胺化疗 34 周, 而对照组患者将接受安慰剂片剂加替莫唑胺治疗。干预后对所有患者进行为期 3 年的随访。因此, 主要结果将是无进展生存(PFS)。次要终点包括总生存期(OS)、卡诺夫斯基表现状态(KPS)、客观反应率(ORR)和不良事件发生率。

结论: 预计这项试验的结果将为左乙拉西坦和替莫唑胺联合治疗 GBM 的临床益处提供高水平的证据。

11. 新型胆固醇 24-羟化酶抑制剂索替司他的抗惊厥特性

Anticonvulsive properties of soticlestat, a novel cholesterol 24-hydroxylase inhibitor

Epilepsia. 2022 Mar 22.

doi: 10.1111/epi.17232.

Toshiya Nishi 1, Cameron S Metcalf 2, Shinji Fujimoto 1, Shigeo Hasegawa 1, Maki Miyamoto 1, Eiji Sunahara 1, Sayuri Watanabe 1, Shinichi Kondo 1, H Steve White 3

目的: 24S-羟基胆固醇的形成是由胆固醇 24-羟基酶(CYP46A1, 也称为 CH24H)催化的一种大脑特有的胆固醇分解代谢机制。CH24H 与多种生物学机制有关, 而 24S-羟基胆固醇的药理作用尚未得到充分研究。索替司他是一种新型的 CH24H 小分子抑制剂。它的治疗潜力先前在具有癫痫表型的小鼠模型中被确定。在目前的研究中, 索替司他的抗惊厥特性在癫痫的啮齿动物模型中被表征, 该模型长期以来一直被用于识别抗癫痫药物。

方法：在最大电休克发作(MES)、戊四氮(PTZ)急性发作、6 Hz 精神运动性发作、听源性惊厥、杏仁核点燃、PTZ 点燃和角膜点燃模型上观察索替司他的抗惊厥作用。索替司他在稳态药代动力学下的 PTZ 点燃模型中被表征，以将其抗惊厥作用与药效学联系起来。

结果：在急性诱发性癫痫发作模型中，尽管在 Frings 小鼠(一种听源性癫痫发作的遗传模型)中鉴定了索替司他的抗惊厥作用，但发现其在 MES、急性 PTZ 癫痫发作和 6- Hz 癫痫发作中无效。索替司他对听力性癫痫发作的保护作用随着重复给药而增加。索替司他也在进行性癫痫发作严重程度的模型中进行了测试。索替司他治疗延迟了点燃的获得，而完全点燃的动物没有得到保护。重要的是，索替司他抑制了与脑中 24S-羟基胆固醇降低相关的癫痫发作严重程度的进展，这表明 24S-羟基胆固醇可以被显著降低，从而对点燃获得中的癫痫发作发展产生更有效的影响。

结论：这些数据共同表明，索替司他可以通过不同于常规抗癫痫药物的机制来改善癫痫症状。由于其新的作用机制，索替司他可构成一类新型的抗癫痫药物，用于治疗发育性和癫痫性脑病等顽固性癫痫疾病。

12. 药物诱发的侵扰性妄想症

Drug-induced Delusional Infestation

Acta Dermato- Venereologica

DOI: 10.2340/actadv.v102.183

Patrick M J H Kemperman 1, Tristan V M Bruijn, Nienke C C Vulink, Mieke M C Mulder

人们认为某些药物可能会诱发侵扰性妄想症，但迄今为止，尚未进行任何研究来确定与此相关的药效学。本综述的目的是总结目前关于药物诱发的侵扰性妄想症的现有知识。对报告诱发侵扰性妄想症的疑似药物的初步研究进行了文献检索。使用纳兰霍标准对所包含的文章进行了系统评估。此外，还比较了药物作用机制。最终选择包括 31 项研究，其中共确定了 26 类药物。抗帕金森药物最常与侵扰性妄想症有关，其次是抗抑郁药、抗癫痫药、抗生素、处方兴奋剂和其他一些药物组。目前可用的文献表明，侵扰性妄想症的发作是由药物诱导的中枢神经系统中神经递质水平（主要是多巴胺）的改变引起的。

13. 一种可疑的鳞状细胞癌病变-抗癫痫药诱发的 CLOCC

An Equivocal SCC Lesion-Antiepileptic-Induced CLOCC

Brain sciences

DOI: 10.3390/brainsci12030384

Maryla Kuczyńska 1, Monika Zbroja 2, Weronika Cyranka 2, Izabela Halczuk 2, Ewa Kopyto 2, Iwona Halczuk 3, Anna Drelich-Zbroja 1

本文介绍了一例女性病人，她因反复发作的严重头痛和晕厥而于急诊科就诊。MRI 检查显示，除右顶叶区域的小脑膜瘤外，无相关发现。患者被诊断为癫痫，并接受门诊治疗。随访 MRI，结果显示胼胝体压部的孤立局灶性病变。病人进行多种实验室检查，并再次开始服用抗癫痫药物。另一项 MRI 显示胼胝体压部 (SCC) 病变严重退化。完整的临床影像和诊断评估结果都支持抗癫痫药物治疗所致的胼胝体细胞毒性。涉及胼胝体的病理包括先天性、脱髓鞘、感染、肿瘤、创伤和血管改变。胼胝体压部的孤立性、非特异性病变通常表明多发性硬化症;然而，应考虑其他病理。抗癫痫药物可能引起胼胝体 (CLOCCs) 的细胞毒性病变。

14. 一种重要的潜在抗癫痫/抗惊厥活性组：1, 2, 4-三氮唑组及其作用的综述

An Important Potential Anti-Epileptic/Anticonvulsant Active Group: A Review of 1,2,4-Triazole Groups and Their Action

Drug research

DOI: 10.1055/a-1670-6992

Ying Wang 1, Dachuan Liu 2

癫痫是最常见的神经系统疾病之一。尽管进行了药物和手术治疗，但许多人仍然有癫痫发作，这表明需要新的抗癫痫/抗惊厥药物。三唑类化合物广泛应用于医药领域，在药物化学中具有重要意义。本文试图通过广泛的文献研究，系统地回顾过去二十年来三唑衍生物在抗惊厥药设计和开发中的研究。结果表明，三唑因其具有一系列性质和生物活性的能力，在杂环化学中占有明显的生态位，是药物化学中的关键基序，因此，1, 2, 4-三氮唑似乎是一种重要的药效团，特别是在抗癫痫药领域，具有很大的探索潜力和利用价值。通过对这类结构的深入研究，相信会开发更多的1, 2, 4-三氮唑化合物作为临床用的抗癫痫药物。

15. 乙酰左旋肉碱对海人酸致小鼠颞叶癫痫模型的神经保护和抗惊厥作用

Acetyl-L-Carnitine Exerts Neuroprotective and Anticonvulsant Effect in Kainate Murine Model of Temporal Lobe Epilepsy

J Mol Neurosci. 2022 Mar 23.

doi: 10.1007/s12031-022-01999-8.

Mahsa Tashakori-Miyanroudi 1 2, Samira Ramazi 1, Paria Hashemi 1, Morteza Nazari-Serenjeh 1, Tourandokht Baluchnejadmojarad 3, Mehrdad Roghani 4

最广为人知的抵抗现有治疗的局灶性癫痫类型是颞叶癫痫(TLE)，发作灶位于各种结构，包括颞叶、海马体、杏仁核、内嗅皮层和皮质下。在颞叶癫痫(TLE)的病理生理学过程中，最重要的过程是氧化应激、炎症和细胞焦亡。有证据表明，乙酰左旋肉碱(ALC)具有抗氧化、抗炎、抗焦亡等作用。本研究采用海人酸致大鼠TLE模型，给予ALC(100 mg/kg)灌胃。ALC可明显减轻癫痫发作强度和海人酸诱导的癫痫持续状态(SE)的发生率。ALC还能部分逆转海马区MDA、ROS、SOD、TNF α 、NF- κ B、TLR4、GFAP和caspase1的水平。此外，海人酸组应用ALC对CA1区神经元丢失和异常苔藓纤维出芽(MFS)具有保护作用。综上所述，这些结果表明，ALC能够减轻海人酸诱导的癫痫持续状态，这在一定程度上是通过降低氧化应激、神经炎症和细胞焦亡来实现的，这些都与其神经保护作用有关。

16. 与新型抗癫痫药物相关的眼部疾病：FDA不良事件报告系统的真实、不成比例研究

Eye disorders associated with newer antiepileptic drugs: A real-world disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system

Seizure

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.01.011

Weiping Hu 1, Li Chen 2, Hailong Li 1, Jinnan Liu 3

背景：新型抗癫痫药物，如左乙拉西坦、拉考沙胺、托吡酯、加巴喷丁、奥卡西平、拉莫三嗪和唑尼沙胺，由医生用于治疗癫痫。这些药物也与一系列眼部疾病有关。然而，很少有研究在大量被诊断患有癫痫的患者中系统性比较与较新的AED相关的眼部疾病。

结论：各种AED中与眼部疾病相关的AE的类型和严重程度存在差异。通常，托吡酯和拉莫三嗪更可能引起严重的眼部相关AE。相反，拉考沙胺很少导致任何严重的眼部相关AE，只有复视和视物变形是明显的。左乙拉西坦倾向于发生眼神经肌肉疾病相关的AE。黄斑相关的AE与加巴喷丁相关。唑尼沙胺似乎与脉络膜积液和闭角型青光眼密切相关。奥卡西平主要与几种角膜相关的AE有关。

17. 在癫痫患者中使用硝曲瑞尔韦/利托那韦：国际抗癫痫联盟以色列分会的更新

Using nirmatrelvir/ritonavir in patients with epilepsy: An update from the Israeli chapter of the International League Against Epilepsy

Epilepsia

DOI: 10.1111/epi.17212

Iris Noyman 1 2, Dana Ekstein 3 4, Firas Fahoum 5 6, Moshe Herskovitz 7 8, Ilan Linder 9, Bruria Ben Zeev 6 10, Sara Eyal 11

本文提出了国际抗癫痫联盟以色列分会指导委员会发布的关于在癫痫患者中使用硝曲瑞尔韦/利托那韦的建议。建议表明，中度至强效酶诱导抗惊厥药物（ASM）和依维莫司的患者不应接受硝曲瑞尔韦/利托那韦治疗。直肠地西洋可用作咪达唑仑的替代药物；可以调整细胞色素 P450（CYP3A4）底物的 ASM 的剂量；使用硝曲瑞尔韦/利托那韦和作为 CYP3A4 底物的 ASM 联合治疗或拉莫三嗪的患者应监测药物疗效和药物不良反应。

18. 侦察米诺环素从抗生素到抗癫痫药物的变革之旅

Reconnoitering the transformative journey of minocycline from an antibiotic to an antiepileptic drug

Life sciences

DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120346

Tanveer Singh 1, Surabhi Thapliyal 2, Shiveena Bhatia 3, Varinder Singh 4, Manjinder Singh 3, Hasandeep Singh 5, Amit Kumar 6, Awanish Mishra 7

米诺环素是第二代四环素类抗生素，正在动物和临床环境中广泛测试，用于治疗多种神经系统疾病。该药物已被证明可以在多种神经系统疾病中发挥保护作用，包括脊髓损伤、中风、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病和帕金森病。米诺环素具有高度亲脂性，易于穿透血脑屏障，并具有优异的口服吸收（~100%生物利用度）。米诺环素具有抗炎、免疫调节和抗凋亡特性，从而支持其用于治疗神经系统疾病。本文回顾了将这种抗生素转化为潜在的抗癫痫/抗癫痫药物的所有最新进展。该文章还介绍了迄今为止进行的所有临床试验，以验证米诺环素的抗癫痫潜力。据报道，米诺环素似乎是治疗癫痫的重要分子。然而，这种分子的实际治疗实施需要广泛的基于机制的体外（细胞培养）和体内（动物模型）研究，然后在大的群体以及不同形式的癫痫的随机、安慰剂对照和双盲临床试验中进行测试。

生酮饮食

1. 生酮饮食对点燃癫痫小鼠蛋白质氧化修饰及脑匀浆变性的影响

Effect of a Ketogenic Diet on Oxidative Posttranslational Protein Modifications and Brain Homogenate Denaturation in the Kindling Model of Epilepsy in Mice

Neurochem Res. 2022 Mar 22.

doi: 10.1007/s11064-022-03579-z.

Pavlina Andreeva-Gateva 1, Zafer Sabit 2, Dimitar Bakalov 2, Serkan Sayiner 3, Radka Tafrajdjiiska-Hadjiolova 2, Stella Zaharinova 4, Silviya Abarova 4, Rumiana Koynova 5, Boris Tenchov 4

目的：本研究的重点是生酮饮食(KD)对氧化翻译后蛋白修饰(PPM)的影响，作为癫痫发生的推定因素。

方法：进行为期 28 天的 KD 治疗。采用角膜点燃致病模型。成年雄性 ICR 小鼠 25~30g，随机分为标准鼠饲料 (SRC) 组、KD 治疗组、SRC+点燃组、KD+点燃组，每组 10 只。用差示扫描量热法(DSC)测定脑匀浆高级氧化蛋白产物(AOPP)和蛋白质羰基含量。在热谱去卷积后，探索了两个放热转变(Exo1 和 Exo2)。采用因子分析方法。

结果：KD 对点燃模型有保护作用，表现为癫痫发作评分降低，发作潜伏期延长。KD 可显著降低血糖，增加血酮小体(KB)。尽管 KD 有抗癫痫的作用，但它增加了 AOPP 水平和脑蛋白质组的放热转变，提示有质的改变。KD 组和 SRC 组热图的两个放热峰(Exo2/Exo1)的比值相差两倍以上(3.7vs.1.6)。点燃引入了相反的效应，将 KD+点燃组的这一比例改为 2.7。在 SRC 处理下，点燃显著增加血糖和血中 KB，而降低体重。点燃可减少大脑中的羰基蛋白，与饮食无关。需要进一步的评估来评估脑匀浆的量热图像与 PPM 的一致性的性质。

2. 生酮饮食对小鼠重复运动行为的益处

Benefits of a ketogenic diet on repetitive motor behavior in mice

Behav Brain Res. 2022 Mar 26;422:113748.

doi: 10.1016/j.bbr.2022.113748.

Molly Brady 1, Anna Beltramini 2, Gavin Vaughan 3, Allison R Bechard 4

重复运动行为是没有明显功能的重复不变的运动，在包括自闭症谱系障碍(ASD)在内的多种神经和神经发育障碍中很常见。然而，与这些异常的刻板动作的表达相关的神经病理还不是很清楚，也缺乏有效的治疗方法。生酮饮食(KD)近一个世纪以来一直被用于治疗顽固性癫痫，最近还被用于治疗与行为常规僵化相关的疾病。在这里，我们展示了 KD 的一种新的应用，以减少啮齿动物模型中不正常的重复绕圈行为。然后，我们探索通过纹状体的潜在调节，因为皮质-基底神经节回路的失调先前已被认为与重复运动行为有关。在实验 1 和实验 2 中，对成年 FVB 小鼠在 3 周基线期间的重复循环水平进行了评估。然后将小鼠切换到 KD 状态，并对重复循环进行评估，再持续 3 周。在实验 1 中，KD 的时间与重复行为的减少有关。在实验 2 中，我们重现了 KD 的这些益处，并评估了纹状体中树突棘密度作为减少重复行为的一种潜在机制，结果没有差异。在实验 3 中，成年雌性绕圈小鼠被给予一种多巴胺 D2 受体拮抗剂(L741,646)，这种拮抗剂与随着时间的推移而减少重复行为有关。未来的研究将探索 KD 和基底节核内的多巴胺之间的关系，这可能影响 KD 对重复行为的益处。

3. 生酮饮食治疗儿童青少年难治性癫痫的疗效和安全性：随机对照试验的系统回顾

The Efficacy and Safety of Ketogenic Diets in Drug-Resistant Epilepsy in Children and Adolescents: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials

Curr Nutr Rep. 2022 Mar 18.

doi: 10.1007/s13668-022-00405-4.

Evangelia Desli 1, Martha Spilioti 2, Athanasios Evangeliou 3, Foteinos Styllas 4, Faidon Magkos 5, Maria Dalamaga 6

目的：耐药性癫痫约占全球癫痫患者的四分之一。虽然生酮饮食(KD)自 1921 年以来一直用于难治性癫痫，但在过去的 15 年里，KD 在癫痫治疗中的应用出现了爆炸性增长。我们的目的是回顾随机对照试验(RCTs)中关于 KD 治疗儿童和青少年难治性癫痫的有效性和安全性的证据。

近期发现：在 Pubmed、Cohrane、Scope、ClinicalTrials.gov 和 Google Scholar 数据库中进行文献搜索。实施了关于数据提取和研究质量的预定义标准。数据来自 1114 名 6 个月至 18 岁的儿童和青少年的 14 项随机对照试验。主要结果是干预后癫痫发作减少。在 14 项研究中的 6 项中，KD 治疗组在 3-4 个月的随访中，与对照组相比，癫痫发作减少了 50%以上。次要结果是不良事件、癫痫严重程度、生活质量和行为。胃肠道症状是最常见的不良事件。严重的不良反应很少见。

总结：我们认为 KD 是治疗儿童和青少年难治性癫痫的有效方法。因此，研究长期影响、认知和行为影响以及成本效益的随机对照试验备受期待。