



癫痫药物时讯

ANTIEPILEPTIC DRUGS NEWS

2022年 6月 (第五期)

本期责任编辑：朱国行教授
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

抗癫痫/发作药物临床研究 9

1. 产前暴露于抗发作药物与自闭症和智力残疾风险的关系	9
2. 抗发作药物数量对癫痫患儿长期健康生活质量的影响：一项前瞻性队列研究	10
3. 青少年肌阵挛性癫痫抗发作药物选择的趋势：2010 年至 2020 年土耳其的一项回顾性多中心研究	10
4. 医学研究理事会抗癫痫药物戒断研究的再评价：污染校正和剂量反应再分析	11
5. 2016-2020 年日本癫痫孕妇门诊抗发作药物处方趋势	12
6. 成人、妇女和老年癫痫患者抗发作药物处方模式的趋势：2008 年至 2020 年德国纵向分析	12
7. 拉莫三嗪与左乙拉西坦的合理治疗：选择哪一种?	13
8. 伊朗人群中人类白细胞抗原与抗癫痫药物和抗生素皮肤不良反应的关系	13
9. 奥卡西平与丙戊酸钠治疗急性躁狂：一项双盲随机临床试验	14
10. 黎巴嫩癫痫的管理：药物审查和药物相关问题	14
11. 从小儿惊厥持续状态开始到抗癫痫药物治疗的时间——单一机构的经验	15
12. 新型抗癫痫药物的药代动力学变化与妊娠期癫痫控制	15
13. 癫痫妇女服用抗发作药物后，妊娠期血浆未代谢叶酸与儿童自闭症特征和语言障碍的风险	16
14. 重症监护室癫痫持续状态管理中潜在的药物-药物相互作用：一项队列研究	17

抗癫痫/发作药物基础研究 18

1. 抗癫痫药物对碳酸酐酶的双重作用机制	18
2. 抗癫痫药物对 WISTAR 雌性大鼠卵巢的影响	18

单一药物 19

一、丙戊酸	19
1. 人胚胎干细胞丙戊酸暴露的转录组荟萃分析	19
2. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血(SPSAH)后的癫痫预防：急性蛛网膜下腔出血患者丙戊酸钠短期预防的多中心随机安慰剂对照研究方案	19
3. 育龄期妇女使用丙戊酸钠的英国指南依从性	20
4. 丙戊酸钠在孕妇中的处方趋势：在 2013 年和 2016 年使用法国健康保险数据库的横断面研究	21

5. 丙戊酸通过蛋白磷酸酶 2A 介导的 p70 S6 激酶抑制降低血管平滑肌细胞增殖.....	21
6. 儿童患者丙戊酸血药浓度与中毒发生率.....	22
7. 瑞典和挪威的丙戊酸钠限制：在线调查显示执行不良.....	22
8. 长期使用丙戊酸降低台湾人群双相情感障碍患者死亡率：使用国家健康保险研究数据库(NHIRD)的关联分析.....	23
9. 在发育期和青春期后暴露于丙戊酸的大鼠大脑多个区域的基因表达谱有差异.....	23
二、大麻二酚	24
1. 大麻二酚和大麻二酚代谢物：药代动力学，与食物的相互作用和对肝功能的影响	24
2. 大麻二酚(CBD)剂量：血浆药代动力学及其对骨骼肌、肝脏和脂肪组织蓄积的影响	24
3. 大麻二酚通过香草酸家族 2 型通道激活增强小胶质 B -淀粉样肽吞噬和清除	25
4. 大麻二酚对情绪处理和焦虑的急性影响：一项神经认知影像研究	25
5. 在药理有效剂量下，大麻二酚(而非大麻二酸)可降低大鼠对甲基苯丙胺的行为敏感性.....	26
6. 通过表面等离子体共振、微量热法和分子对接来表征大麻二酚和人血浆蛋白(血清白蛋白和 r 球蛋白)之间的分子相互作用.....	27
7. 比较大麻二酚和舍曲林对小鼠创伤后应激障碍样行为和恐惧记忆的调节作用	27
8. 高亲脂性药物大麻二酚经脂质载体口服后进入不同淋巴结的分布	28
9. 大麻二酚改善离体大鼠周围脂肪组织的葡萄糖利用并调节葡萄糖诱导的代谢异常活动	28
10. 大麻二酚(CBD)治疗可改善 14 月龄雌性 TAU58/2 转基因小鼠的空间记忆	29
11. 大麻二酚治疗结节性硬化症的起效时间和不良事件缓解的时间：随机对照 3 期试验 GWPCARE6 的事后分析	29
12. 大麻二酚对创伤后应激障碍患者回忆创伤事件诱发症状的影响	30
13. 大麻二酚通过调控 DRD1-MECP2-BDNF-TRKB 信号通路抑制甲基苯丙胺诱导的多巴胺释放	30
14. Δ(9)-四氢大麻酚和大麻二酚对听觉错配负性的急性影响	31
15. 大麻二酚对心脏潜在线粒体毒物磷化氢的血流动力学和分子特征的修饰	32
三、吡仑帕奈	33
1. 脂质基纳米系统鼻内给药为新一代抗癫痫药物吡仑帕奈提供了一种有前景的脑靶向给药方法	33
2. 利用 HEPARG 细胞作为体外人体模型研究吡仑帕奈、卢非酰胺和司替戊醇的代谢稳定性并预测药物相互作用	33
3. 静脉注射吡仑帕奈可替代口服吡仑帕奈：一项随机、交叉、Ⅰ期药代动力学和安全性研究	34
4. 吡仑帕奈在青少年和成人癫痫患者的真实世界使用情况：来自 IV 期 PROVE 研究的回顾性结果	34
5. 吡仑帕奈在耐药局灶性癫痫人群中的疗效、耐受性和安全性：一项系统综述和荟萃分析	35

四、卡马西平	36
1. 卡马西平和卡马西平环氧化物在母亲、初乳和母乳喂养的新生儿中的浓度：与分娩和成熟乳汁期浓度的比较	36
2. 卡马西平修饰的 HLA-A*24: 02 结合肽段：CORO1A 在皮疹中的意义	36
3. 卡马西平保护大鼠子宫内膜免受雌激素的负面影响	37
五、左乙拉西坦	38
1. 鹿鼠的自发交替和刻板行为：对艾司西酞普兰和左乙拉西坦的反应	38
2. 左乙拉西坦对癫痫患者夜间睡眠的影响	38
3. 左乙拉西坦对小鼠胎盘转运蛋白基因表达的影响	39
六、拉莫三嗪	39
1. 产后早期母亲、初乳和母乳喂养新生儿拉莫三嗪浓度监测	39
2. 拉莫三嗪抑制心脏钠通道：体外特性和临床意义	40
3. 丹麦患者 UGT1A4、UGT2B7、UGT2B15、UGT2B17 和 ABC1B 基因多态性对拉莫三嗪代谢的影响	41
七、布瓦西坦	41
1. 布瓦西坦治疗成人难治性癫痫的疗效、耐受性和药代动力学变异性	41
2. 布瓦西坦辅助用药对成人局灶性癫痫治疗的耐受性和疗效：来自三期临床试验的汇总结果	42
3. 布瓦西坦辅助治疗局灶性癫痫患者后持续性发作缓解	43
4. 在两种不同的啮齿动物癫痫发作模型中，布瓦西坦通过延迟突触囊泡循环调节短期突触活动和低频自发脑活动	43
八、森巴考特	44
1. 森巴考特对局灶性癫痫亚型的疗效：一项 3 期、多中心、开放标签研究的事后分析	44
2. 森巴考特辅助治疗小儿难治性局灶性癫痫：一项单中心回顾性研究	45
九、加巴喷丁	45
1. 加巴喷丁和中枢神经系统抑制剂在基层医疗中的使用情况及其与呼吸抑制危险因素的关系	45
2. 加巴喷丁类药物诱导的外周水肿和急性心力衰竭：结合药物警戒数据和体外动物实验的转化研究	46
3. 住院期间伴有或不伴有阿片类药物使用患者的加巴喷丁使用剂量和相关毒性	47
十、普瑞巴林	48
1. 短期小剂量普瑞巴林治疗肝硬化患者不宁腿综合征是有效的：一项初步研究	48
2. 沙特阿拉伯限制普瑞巴林使用的影响：中断时间序列分析	48
3. 普瑞巴林使用及其与阿片类药物和苯二氮卓的纵向变化关系	49

十一、拉考沙胺	50
1. 拉考沙胺单药治疗脑肿瘤相关癫痫（BTRE）：来自意大利多中心回顾性研究的结果	50
2. 钠通道阻滞剂拉考沙胺慢性治疗对基因缺失癫痫大鼠失神发作早期的影响	50
十二、氯巴占	51
1. 氯巴占作为抗惊厥单药治疗的添加治疗，对癫痫发作未控制受试者一年的有效性评估：印度经验	51
十三、苯妥英	52
1. 苯妥英能促进双环己酮草酰二腙脱髓鞘小鼠少突胶质细胞增殖，提高胼胝体髓鞘碱性蛋白的表达	52
十四、唑尼沙胺	52
1. 安非他酮/唑尼沙胺组合帮助吸烟者从可燃烟转向电子尼古丁输送系统(ENDS)	52
2. 以唑尼沙胺疗效为关注点的帕金森病全转录组分析比较	53
3. 増尼沙胺治疗儿童难治性癫痫的疗效观察	53
十五、托吡酯	54
1. 托吡酯对吲哚美辛致大鼠消化性溃疡的胃保护作用：生化和组织学分析	54
十六、司替戊醇	55
1. 司替戊醇在失神癫痫发作动物模型中抑制峰波放电：涉及 T型钙通道的一种新型作用机制	55
十七、奥卡西平	55
1. 奥卡西平与精神分裂症患者新发低甲状腺素血症和甲状腺稳态中枢设定值受损的风险相关	55
十八、其他苯二氮卓类	56
1. 静脉注射苯二氮卓治疗 DRAVET 综合征癫痫持续状态的有效性	56
2. 鼻内咪达唑仑治疗院前儿童癫痫发作的有效性：一项非劣效性研究	57
其他药物	58
1. 反式茴香脑对小鼠的抗惊厥活性	58
2. 鞣花酸抗戊四唑诱发雄性小鼠痫性发作中 NMDA 受体的作用	58
3. 吡咯吡啶和异吲哚作为潜在的抗惊厥药物：设计、合成和药理评价	59
4. 网络药理学探讨黄连治疗癫痫的机理	59
5. 对 35 例失张力肌阵挛癫痫患儿采用舒嚷嗪添加治疗	60
6. 楔叶泽兰素抗大鼠惊厥和神经保护作用与抑制谷氨酸过度兴奋和上调 WNT/B-CATENIN 信号通路有关	60
7. 别嘌呤醇对“最大电击和戊四唑诱发癫痫发作小鼠”的作用中，一氧化氮信号转导和 NMDA 受体的角色	61

8. 薄荷醇对前额皮质锥体神经元具有不依赖 TRPM8 的抗癫痫作用	61
9. 成年斑马鱼 GABA(A)受体参与(E)-3-(呋喃-2-基)-1-(2-羟基-3,4,6-三甲氧基苯基)丙烷-2-烯-1 抗焦虑和抗惊厥作用	62
10. 补充益生菌对青霉素致大鼠局灶性癫痫的有益作用	62
11. A-硫辛酸类似物在癫痫氧化还原平衡调节中的分子对接和模拟研究	63
12. 婴儿期氨己烯酸治疗后视野缺损：基于人群的回顾性研究	63

综述 65

1. 抗发作药物与精神药物的药代动力学相互作用	65
2. 抗发作药物对儿童食欲和体重的影响	65
3. 癫痫和精神共病患者的治疗优化：关键点	66
4. 宫内暴露于奥卡西平后胎儿和新生儿的不良结局：一项系统综述和荟萃分析	66
5. 当前耐药癫痫患者的管理原则	67
6. 通过多标准决策分析评估西班牙芬氟拉明的使用对 DRAVET 综合征治疗的贡献	67
7. 他汀类作为抗癫痫药物：分析证据并确定最有前景的他汀类药物	68
8. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)类似物在癫痫和相关共病中的神经保护作用	68
9. 生酮饮食、癫痫和认知：我们已知什么？系统性综述	69
10. 基于药物基因组学避免抗癫痫药物的皮肤不良反应	70
11. 抗癫痫药物的个体化剂量	70
12. 哺乳妇女癫痫患者母乳中抗发作药物浓度：一项定性综合的系统综述	70
13. 托吡酯的分子机制及其在癫痫中的临床价值	71
14. 癫痫患者的自杀倾向和抗癫痫药物：最新进展	71
15. 儿科中继发于新型抗发作药物的运动障碍：风险的系统综述和 META 分析	72
16. 丙戊酸钠治疗后继发 FANCONI 综合征：经验和文献综述	72
17. 自闭症患者癫痫药物治疗综述	73
18. 丙戊酸诱导红斑狼疮的诊断及可能的病理生理机制：文献综述	73
19. 非专利替代抗发作药物的治疗基础	74
20. 在癫痫患者中使用奈玛特韦片/利托那韦片：来自国际抗癫痫联盟以色列章节的更新	75
21. 抗发作药物对心脏的不良影响	75
22. 药物治疗和药物相互作用对卒中后癫痫的影响	75

23. γ-氨基丁酸类似物药物在耳鼻喉科鲜为人知的使用	76
24. 丙戊酸在谵妄治疗中的应用	76
25. 大麻二酚(CANNABIDIOL, CBD)作为一种治疗早期精神病的新药物	77
26. 盐酸芬氟拉明治疗 DRAVET 综合征的关键评价	78

病例报道 79

1. 每天一份维生素，医生远离我：需要高质量的 5'-磷酸吡哆醛	79
2. 氯巴占注射液致大舌症 1 例及文献复习	79
3. 拉莫三嗪治疗后急性发热、嗜酸性粒细胞增多症、皮疹、急性肾损伤和单点试验阳性患者 1 例：DRESS 综合征	80
4. 拉斯穆森脑炎患者中丙戊酸钠诱导的可逆性半手足徐动症	80
5. 托吡酯相关性急性双侧闭角型青光眼	80
6. 与左乙拉西坦相关的伴精神病性特征的躁狂发作：1 例病例报告，提出前驱症状和鉴别症状及可能的病理生理机制	81
7. 卡马西平治疗三叉神经痛的神经毒性研究	81
8. 口服丙戊酸和左乙拉西坦成功治疗短肠综合征患者的症状性癫痫	81
9. 抗癫痫药引起的多形红斑和肺部受累	82

生酮饮食与禁食 83

1. 耐药癫痫患儿高双歧杆菌和肿瘤坏死因子水平与生酮饮食抗发作效果有关	83
2. 斋月禁食及禁食后对活动性癫痫患者不同发作类型的疗效观察	83

药物监测 85

1. 基于“2-(4-乙烯基苯基)喹啉-4-羧酸”新单体的分子印迹聚合物的合成，用于拉莫三嗪的选择性固相萃取	85
2. 实时串联质谱直接分析结合固相萃取消除基质效应对人血浆卡马西平进行超快、高通量定量分析	85
3. 基于瓜类[7]蛋白和分子印迹聚合物的仿生双抗体夹心法对血清样本中卡马西平进行灵敏、选择性检测	86
4. 氯硝西洋唾液和血浆群体药代动力学：迈向弱势人群无创药代动力学研究	86

5. 大麻二酚(CBD), Δ9-四氢大麻酚(THC)及其代谢物在口服和雾化 CBD 和雾化 CBD 主导大麻服用后的尿药代动力学特征.....	87
--	----

其他研究 88

1. 丁香酸和水飞蓟素同时给药对丙戊酸钠致大鼠肝损伤有抑制作用	88
2. 硒和左旋肉碱对丙戊酸诱导的大鼠皮层神经元氧化应激和线粒体损伤具有保护作用	88

抗癫痫/发作药物临床研究

1. 产前暴露于抗发作药物与自闭症和智力残疾风险的关系

Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, Gilhus NE, Gissler M, Hálfdarson Ó, Igland J, Sun Y, Tomson T, Alvestad S, Christensen J. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 2022 May 31. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.

重要性：患癫痫的妇女经常需要服用抗发作药物(ASM)以防止在孕期间的癫痫发作。胎儿产前暴露于 AMSS 的神经发育障碍发生风险并不明确。

目的：确定产前暴露于单药和双药 ASMs 治疗的儿童是否会增加神经发育障碍的风险。

设计和参与者：基于北欧登记系统的妊娠期抗发作药物研究(SCAN-AED)是一项基于人群的队列研究。本研究使用了丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典的健康登记和社会登记数据(1996-2017;分析于 2022 年 2 月进行)。基于 4702774 名拥有母婴身份和母亲处方资料的活产儿数据，本研究共纳入了 4494926 名受试者。多胎妊娠、染色体疾病或妊娠期长度不确定的儿童被排除($n = 207\,848$)。

暴露：从母亲上次月经期到分娩的处方确定产前 ASM 暴露。

主要结果和测量方法：我们估计了暴露和未暴露儿童 8 岁时的累积发病率。Cox 回归校正了潜在的混杂因素，得到了校正后的风险比(aHRs)：95% ci 的自闭症谱系障碍(ASD)、智力障碍(ID)或任何神经发育障碍(ASD 和/或 ID)。

结果：本研究共纳入 4 494 926 例患儿;2 306 993 例(51.3%)为男性，随访结束时中位年龄(IQR)为 8(4.0-12.1)岁。在 21 634 名未暴露 ASM 的患癫痫母亲的孩子中，1.5%被诊断为 ASD, 0.8%(由于丹麦的个人数据规定，分子无法获得)在 8 岁时获得 ID。在接受托吡酯和丙戊酸单药治疗的癫痫母亲的同年龄儿童中，分别有 4.3% 和 2.7% 的儿童有 ASD, 3.1% 和 2.4% 的儿童有 ID。托吡酯暴露后 ASD 和 ID 的 aHRs 分别为 2.8 (95% CI, 1.4-5.7) 和 3.5 (95% CI, 1.4-8.6)，丙戊酸暴露后的 aHRs 分别为 2.4 (95% CI, 1.7-3.3) 和 2.5 (95% CI, 1.7-3.7)。与普通人群的儿童相比，ASM 剂量越高，aHRs 越高。左乙拉西坦联合卡马西平和拉莫三嗪联合托吡酯两种治疗方法与患癫痫女性的儿童神经发育障碍风险增加相关：左乙拉西坦联合卡马西平：8 年累积发生率 5.7%; aHR, 3.5; 95% 置信区间, 1.5-8.2; 拉莫三嗪联合托吡酯：8 年累积发生率 7.5%; aHR, 2.4; 95% 置信区间, 1.1-4.9。左乙拉西坦联合拉莫三嗪无相关风险增加(8 年累积发生率 1.6%; aHR, 0.9; 95% 可信区间, 0.3-2.5)。在产前接受拉莫三嗪、左乙拉西坦、卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁、普瑞巴林、氯硝西洋或苯巴比妥单药治疗后，未观察到神经发育障碍的风险一致增加。

2. 抗发作药物数量对癫痫患儿长期健康生活质量的影响：一项前瞻性队列研究

Nabavi Nouri M, Puka K, Palmar K, Speechley KN. Impact of number of anti-seizure medications on long-term health-related quality of life in children with epilepsy: A prospective cohort study. Seizure. 2022 May 18;99: 120-126. doi: 10.1016/j.seizure.2022.05.012.

目的：与健康相关的生活质量(HRQL)在癫痫患儿中受损。本研究目的是确定在 4-12 岁之间被诊断为癫痫的儿童，如果在前 2 年接触较多的抗发作药物(ASM)，癫痫诊断后 10 年的 HRQL 是否更差。

方法：数据来自 195 名参加加拿大儿童癫痫健康相关生活质量研究(HERQULES)的儿童。使用儿童癫痫生活质量问卷(QOLCE-55)测量 HRQL，该问卷由父母在基线至诊断后 10 年完成。在诊断后的前两年，医生共报告了四次 ASM 的总数。采用多变量分段线性回归评估 ASM(分为无 ASM、1 ASM 或 1 ASM 以上)，以及临床和家庭因素对诊断后 10 年儿童 HRQL 的影响。

结果：诊断时患儿平均年龄为 7.9±2.3 岁，其中 92 例(47%)为女性。基线和 10 年的平均 QOLCE 分别为 72.04 ±14 和 78.7±16。从 2 到 10 年的随访中，35%的儿童发现 HRQL 有临床意义的改善，在所有 ASM 治疗类别中报告了类似的情况($p = .38$)。前两年规定的 ASM 数量与 10 年随访时的 HRQL 相关，但在 2 年随访时校正临床特征、家庭因素和 HRQL 时，这种相关性不显著($p = .75$)。我们的数据显示，2 年时的 HRQL 是唯一与 10 年更好的 HRQL 评分相关的变量($p = <.001$)。

结论：在新发癫痫患儿中，当考虑到临床和家庭因素以及 2 岁时的 HRQL 时，暴露于较高数量的 ASM 与较低的长期 HRQL 不是独立相关的。研究发现，无论 ASM 数量多少，早期 HRQL 是长期 HRQL 的良好预测指标。

3. 青少年肌阵挛性癫痫抗发作药物选择的趋势：2010 年至 2020 年土耳其的一项回顾性多中心研究

Kılıç B, Serdaroglu E, Polat BG, İnce T, Esenülkü G, Topçu Y, Serdaroglu A, Haspolat Ş, Tekgül H, Okuyaz Ç, Cansu A, Aydın K. Trends in the choice of antiseizure medications in juvenile myoclonic epilepsy: A retrospective multi-center study from Turkey between 2010 and 2020. Seizure. 2022 May 10;99: 48-53. doi: 10.1016/j.seizure.2022.05.005.

目的：丙戊酸(VPA)是治疗青少年肌阵挛性癫痫(JME)常用且有效的药物。近年来，左乙拉西坦(LEV) 单药治疗 JME 被认为是一种可行的方式。本研究旨在评估抗发作药物(ASM)在 JME 患者中的应用。

方法：本研究回顾性地评估了 2010 年至 2020 年诊断和治疗的 257 例 JME 患者(年龄 8-18 岁，女性儿童 152 例，男性儿童 105 例)的治疗选择。癫痫缓解定义为癫痫完全控制至少 12 个月。

结果：VPA 最常被选为初始 ASM(50.9%)，其次是 LEV(44.4%)和拉莫三嗪(4.7%)。男性儿童优先首选 VPA (73.3%)，女生儿童优先首选 LEV (57.9%)。首选 ASM 的性别差异具有统计学意义($p<0.001$)。在研究期间的前 5 年(2010-2015 年， $n = 66, 64\%$)，VPA 是最常选择的初始 ASM，而 LEV 是近 5 年最常见的初始 ASM ($n = 83, 53.9\%$ ， $p = 0.005$)。最常见的停药原因是 LEV 无效和 VPA 不良反应($p = 0.001$)。在随访期间，237 例(92.2%)患者至少 12 个月没有癫痫发作，159 例(61.9%)脑电图缓解。癫痫发作缓解早于脑电图缓解($p<0.001$)。

结论：LEV 已成为 JME 治疗中首选的初始 ASM。虽然 LEV 似乎有更好的不良反应谱，但 VPA 似乎能更有效地实现癫痫控制。

4. 医学研究理事会抗癫痫药物戒断研究的再评价：污染校正和剂量反应再分析

Terman SW, Wang C, Wang L, Braun KPJ, Otte WM, Slinger G, Kerr WT, Lossius MI, Bonnett L, Burke JF, Marson A. Reappraisal of the Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study: Contamination-adjusted and dose-response re-analysis. Epilepsia. 2022 May 1. doi: 10.1111/epi.17273.

目的：1991 年医学研究委员会(MRC)的随机化研究比较了停用和继续使用抗发作药物在无癫痫患者中的癫痫复发风险。本研究使用污染校正治疗意向(CA ITT)的方法重新分析了该试验，以考虑臂之间的交叉，探索剂量-反应曲线，并根据外部数据验证预测。ITT 评估随机化撤药的效果，as-treated 分析评估撤药的混杂效应，而 CA ITT 评估实际撤药的非混杂效应。

方法：CA ITT 涉及两个阶段。首先，我们使用随机组来预测患者是否撤药(逻辑分析)或每日 ASM 总剂量(线性分析)。其次，我们使用这些值来预测癫痫发作(逻辑分析)。

结果：该试验随机入组了 503 例停用 ASMs 的患者和 501 例继续使用 ASMs 的患者。结果发现，在 376 例撤药患者中，有 316 例(88%)在每次发作前减少了剂量，而在 424 例继续使用 ASMs 的患者中，只有 35 例(8%)在每次发作前减少了剂量($p < .01$)。在 as-treated 分析中，撤药组与未撤药组 2 年发作的校正比值比为 1.3(95% 可信区间[CI] 0.9-1.9)；ITT 分析中，撤药组与继续治疗组的比值比为 2.5 (95% CI 1.9-3.4)；在 CA ITT 分析中，比值比为 3.1 (95% CI 2.1-4.5)。概率(撤药 vs 未撤药)为 28% vs 24%(as-treated 分析)，40% vs 22% (ITT)，43% vs 21% (CA ITT)。当预测因子(达到零 ASM)或结果(1 年癫痫发作)不同时，ITT 和 CA ITT 之间的差异更大。as-treated 剂量反应曲线显示影响很小或没有影响，但在 CA ITT 分析中显示了较大的效应。MRC 数据在 Lossius 数据中高估了风险，具有中等的区分度(曲线下面积~0.70)。

意义：CA ITT 结果(实际撤回 ASMs 对癫痫发作的影响)略大于 ITT 结果(推荐撤回 ASM 对癫痫发作的影响)。这些发现如何影响临床实践必须个体化。

5. 2016-2020 年日本癫痫孕妇门诊抗发作药物处方趋势

Kikuchi D, Obara T, Miura R, Suzuki N, Josaka R, Tokunaga M, Ouchi R, Usui K, Okada K. Trends in the prescription of anti-seizure medicines for pregnant women outpatients with epilepsy during 2016-2020 in Japan. Seizure. 2022 May;98: 101-104. doi: 10.1016/j.seizure.2022.04.007.

目的：为患有癫痫的孕妇开抗发作药物(ASMs)的时间趋势尚不清楚。在这项研究中，我们调查了 ASM 处方在日本癫痫孕妇中使用的趋势。

方法：本研究纳入 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日就诊的 16-49 岁日本癫痫孕妇门诊患者的数据(截至 2021 年 12 月)。根据比例计算这一时期 ASMs 的年度处方趋势。采用科克伦-阿米蒂奇趋势检验评价各 ASM 处方的比例。

结果：2016 年、2017 年、2018 年、2019 年和 2020 年孕产妇癫痫病例分别有 404、421、368、378、386 例。截至 2020 年，左乙拉西坦处方比例最高，其次是拉莫三嗪和丙戊酸。2016 - 2020 年，孕妇癫痫患者使用左乙拉西坦和拉莫三嗪的比例分别从 19.1% 和 12.1% 显著上升至 30.8% 和 18.4%。相比之下，丙戊酸处方比例没有变化，2016 年为 12.4%，2020 年为 10.1%。

结论：我们的研究结果表明，日本孕妇癫痫门诊使用 ASMs 处方的趋势已转向致畸风险较低的 ASMs。

6. 成人、妇女和老年癫痫患者抗发作药物处方模式的趋势：2008 年至 2020 年德国纵向分析

Hochbaum M, Kienitz R, Rosenow F, Schulz J, Habermehl L, Langenbruch L, Kovac S, Knake S, von Podewils F, von Brauchitsch S, Hamacher M, Strzelczyk A, Willems LM. 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 May;130: 108666. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108666.

导言：抗发作药物(ASM)的处方模式受新的科学证据、社会人口统计学和医疗实践的影响。本研究分析了所有成人癫痫患者 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：分析 2008 年、2013 年、2016 年和 2020 年四项基于问卷调查的队列研究的数据，分析 ASM 处方频次和常见的单、双药方案。统计学比较采用卡方检验和单因素方差分析。

结果：本研究共分析了 1642 例成人癫痫患者的个体化处方模式。3 代 ASMs 处方频次显著增加，由 59.3% 增加到 84.2% ($p = 0.004$)，而 1 代、2 代 ASMs 处方频次下降了(分别从 5.4% 至 2.1%、从 34.9% 至 12.6%)。与此同时，酶诱导性 ASMs 的使用量从 23.9% 大幅减少到 4.6% ($p = 0.004$)。在处方中经常使用的 ASMs 中，卡马西平(18.6% 至 3.1%， $p = 0.004$)和丙戊酸(15.4% 至 8.7%， $p = 0.004$)的使用率下降，而左乙拉西坦(18.0% 至 32.4%， $p = 0.004$)的使用率显著上升。拉莫三嗪的处方频率基本保持在 20% 左右($p = 0.859$)。在 WOCBP 研究中，卡马

西平(11.4%至 2.0%， p = 0.004)和丙戊酸(16.1%至 6.1%， p = 0.004)的处方频次明显下降。WOCBP 的左乙拉西坦单药治疗的处方量显著增加(6.6%至 30.4%， p = 0.004)，而拉莫三嗪的处方量保持一致(37.7%至 44.9%， p = 0.911)。在老年患者中，卡马西平的处方显著减少(30.1%至 7.8%， p = 0.025)，并且是 2008 年至 2020 年唯一变化的 ASM 方案。在遗传性全面性癫痫患者中，左乙拉西坦常被用作超说明书单药治疗(25.0%至 35.3%)。

结论：结果表明使用新的且相互作用较小的第三代 ASMs 有明显上升的趋势。在过去十年中，拉莫三嗪、左乙拉西坦和拉考沙胺有逐渐取代丙戊酸钠和卡马西平的趋势。在 WOCBP 中，处方模式向尽量减少致畸作用的方向转变，然而，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，并为了减少与其他药物和 ASMs 的相互作用。左乙拉西坦常用于适应症外单药治疗遗传性全身性癫痫。

7. 拉莫三嗪与左乙拉西坦的合理治疗：选择哪一种？

Asadi-Pooya AA, Farazdaghi M. Rational therapy with lamotrigine or levetiracetam: Which one to select? J Clin Neurosci. 2022 May;99: 49-52. doi: 10.1016/j.jocn.2022.02.035.

本研究的目的是研究在接受拉莫三嗪(LTG)或左乙拉西坦(LEV)治疗的癫痫患者(即特发性全面性癫痫(IGEs)、症状性全面性癫痫(SGEs)和局灶性癫痫)中的癫痫结局及其相关因素。这是一项回顾性纵向研究。从 2008 年到 2020 年在伊朗设拉子医科大学的癫痫诊所门诊招募所有诊断为 IGE、局性癫痫或 SGE，且均接受 LTG 或 LEV 治疗的患者。本中心对所有患者进行了至少 14 个月的随访，共纳入研究了 236 例患者(101 例 IGE, 98 例局灶性癫痫，37 例 SGE)。首次就诊时，159 例患者使用 LTG，其中 40 人(25.2%)无癫痫发作；77 人使用 LEV，其中 23 人(29.9%)无癫痫发作(p = 0.438)。那些在第一次就诊时没有服用任何药物的患者，或服用较少药物的患者，以及用药史中服用较少药物的患者，在随访时更有可能处于无癫痫发作。在首次就诊时接受 LTG 的患者中，药物史中服用任何钠通道阻断药物(如卡马西平)均与不良癫痫结局相关；但服用 LEV 受试者的情况并非如此。对癫痫患者实施适当的个性化治疗方案至关重要。合理选择合适的抗发作药物是这一过程的核心。

8. 伊朗人群中人类白细胞抗原与抗癫痫药物和抗生素皮肤不良反应的关系

Mortazavi H, Rostami A, Firooz A, Esmaili N, Ghiasi M, Lajevardi V, Amirzargar AA, Sheykhi I, Khamesipour A, Akhdar M. Association between human leukocyte antigens and cutaneous adverse drug reactions to antiepileptics and antibiotics in the Iranian population. Dermatol Ther. 2022 May;35(5): e15393. doi: 10.1111/dth.15393.

某些芳香类抗惊厥药物和抗生素会引起良性或严重的皮肤不良反应(CADRs)。在本病例对照研究中，我们评估了 I 和 II 类人类白细胞抗原(HLA)等位基因在伊朗患者中的作用。诊断为 CADRs(基于临床和实验室检查结果)且 Naranjo 评分 ≥ 4 的患者进行采血和 HLA-DNA 分型。对照组由 90 名健康的伊朗成年人组成。大于两个

等位基因即被报告。未观察到偏离哈迪-温伯格平衡的现象。本研究共纳入 80 例 CADRs 患者，其中女性 54 例，男性 26 例，平均年龄 41.49 ± 16.08 岁。不良反应的责任药物包括抗惊厥药物(拉莫三嗪、卡马西平和苯妥英)和抗生素(环丙沙星和复方新诺明)。对伊朗健康对照组和良性 CADRs 组的等位基因频率进行比较，发现 HLA-Cw*04 和 HLA-A*24 与拉莫三嗪诱导的斑丘疹 CADRs 显著相关。此外，HLA-B*51 与卡马西平诱导的斑丘疹 CADRs 有显著相关性。环丙沙星诱导的荨麻疹 CADRs 与 HLA-B*40 和 HLA-DRB1*14 之间也存在显著的相关性。严重组 HLA-B*38 和 HLA-DRB1*13 与拉莫三嗪诱导的 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解(SJS/TEN)显著相关。HLA-A*31 和 HLA-Cw*04 与卡马西平引起的嗜酸性粒细胞增多和系统性症状(DRESS)显著相关。HLA-B*08 也与环丙沙星诱导的急性全身发疹性脓疱病(AGEP)有显著相关性。综上所述，拉莫三嗪诱导的 MPE 与 HLA-Cw*04、HLA-A*24 显著相关。同样，拉莫三嗪诱导的 SJS/TEN 与 HLA-B*38 和 HLA-DRB1*13 显著相关。此外，HLA-A*31 与卡马西平引起的 DRESS 有关。最常见的引起 CADR 的药物是抗惊厥药。

9. 奥卡西平与丙戊酸钠治疗急性躁狂：一项双盲随机临床试验

Talaei A, Dastgheib MS, Soltanifar A, Mokhber N, Akhondzadeh S, Afzaljavan F. Oxcarbazepine versus sodium valproate in treatment of acute mania: a double-blind randomized clinical trial. Int Clin Psychopharmacol. 2022 May;37(3): 116-121. doi: 10.1097/YIC.0000000000000394.

奥卡西平作为一种抗惊厥药物已被认为是治疗情感性障碍的有效药物。本研究旨在比较奥卡西平和丙戊酸钠在伊朗人群中治疗急性躁狂的疗效。在一项双盲随机临床试验中，入选了在马什哈德市(伊朗东北部)Ibn-e-Sina 精神病医院住院的急性躁狂期双相情感障碍患者。通过 DSM-IV-TR 的结构化临床访谈确定诊断。患者随机分为两组，分别服用奥卡西平(900-2400 mg/d)和丙戊酸钠(约 20 mg/kg/d)，持续 6 周。在基线、3 周和 6 周后分别使用 Young Mania 评分量表(YMRS)、临床整体印象量表(CGI-S)和药物不良反应进行评估。在两种治疗中，基于 YMRS 和 CGI-S 平均评分的躁狂症状从基线到终点显著下降($P < 0.01$)。但两组患者在治疗时间内症状缓解情况($P = 0.715$, $P = 0.446$)和不良事件($P > 0.05$)无显著差异。本研究证实了此前奥卡西平与丙戊酸钠疗效相同的研究结果。此外，奥卡西平的副作用类似丙戊酸钠治疗急性躁狂患者。

10. 黎巴嫩癫痫的管理：药物审查和药物相关问题

Mroueh L, Al-Hajje A, Salameh P, Preux PM, Boumediene F, Ratsimbazafy V, Jost J. Management of epilepsy in Lebanon: Medication reviews and drug-related problems. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2022 May;31(5): 583-591. doi: 10.1002/pds.5409.

目的：癫痫治疗的目标是控制癫痫发作而无药物相关问题(DRPs)。对抗发作药物(ASD)策略的评估和 DRPs 的识别很少有研究。本研究的主要目的是根据国际指南评估 ASD 的选择，其次是确定和描述抗发作药物相关问题。

方法：本研究是一项横断面研究。受试者为在 1 年内于黎巴嫩神经内科门诊就诊的癫痫成人患者。ASD 的选择与国家健康与护理卓越研究所的指南进行了比较。药物-药物相互作用通过 Lexicomp 数据库进行评估，DRP 分类采用欧洲药学服务网络(Pharmaceutical Care Network Europe)分类。

结果：本研究共纳入 404 例癫痫患者。75.0% 的 ASD 处方符合指南规定的适应症，并确定了 1078 个 DRPs。检测到的 DRPs 主要为药物不良反应(51.0%)、药物组合不当(50.0%)和药物方案次优(46.3%)。居住在黎巴嫩山的单身或离异患者，以及老人和下一代居住在一起的患者，不太可能得到不恰当的处方。然而，女性、癫痫已控制、多种 ASDs 和生活在农村地区增加了 DRPs。

结论：本研究显示，四分之一的人群使用了符合国际指南的 ASDs。由于 DRPs 与处方的 ASDs 数量和类型有关，因此由临床药师评估每个患者的病例就显得很重要，这样可以防止药物-药物相互作用和医源性问题。

11. 从小儿惊厥持续状态开始到抗癫痫药物治疗的时间——单一机构的经验

Suryawanshi VR, Srivastava K, Panda BK. Time Elapsed from Onset of Pediatric Convulsive Status Epilepticus to Antiepileptic Administration-An Experience of Single Institute. Indian J Pediatr. 2022 May;89(5): 503-506. doi: 10.1007/s12098-021-04017-8.

在印度医疗机构采用标准治疗指南后，关于儿童惊厥性癫痫持续状态(CSE)发病到服用抗癫痫药(AED)所需时间的数据仍然稀缺。对 52 名在某市三级教学医院诊断为 CSE 并发展为难治性 CSE (RCSE) 的儿童进行前瞻性观察性分析。将 AED 管理的时间框架与采用的“癫痫状态管理协议”进行了比较。共纳入 52 例患者[36 例(69.2%)男性]，中位年龄 4.1 岁。CSE 发病后，至给予一线、二线、三线 AED 剂量的中位(p25-p75)时间为 30 (25-37)min、68 (48-79)min 和 105 (100-135)min。第二剂量非 BZD AED 的中位(p25-p75)时间为 90(71-95)分钟。26 例(50%)患者接受了至少一次连续输注。从 CSE 开始到 AED 管理和从一类药升级到另一类的时间有所拖延。

12. 新型抗癫痫药物的药代动力学变化与妊娠期癫痫控制

Yin X, Liu Y, Guo Y, Zhao L, Li G, Tan X. Pharmacokinetic changes for newer antiepileptic drugs and seizure control during pregnancy. CNS Neurosci Ther. 2022 May;28(5): 658-666. doi: 10.1111/cns.13796. Epub 2022 Jan 17.

目的：研究新型抗癫痫药物(AEDs)的药代动力学变化，评估患癫痫女性妊娠期癫痫发作频率和增加癫痫发作的危险因素(WWE)。

方法：共有 53 例 WWE 孕妇接受了新型抗癫痫药物(AEDs)治疗。从常规临床随访中获得癫痫发作和类型、每日剂量和 AEDs 血液水平的数据。比较每个妊娠期和非妊娠基线 AEDs 清除的变化。比较癫痫发作增加和未增

加患者每三个月 AED 水平与目标(非妊娠基线)浓度(RTC)的比值。采用二元逻辑回归法探究导致妊娠期间癫痫发作恶化的危险因素。

结果：与非妊娠基线相比，所有妊娠期患者的 LTG、LEV 和 OXC 清除量均增加。LTG 清除峰值变化(3.42 倍基线清除)($p < 0.001$)和 LEV(2.78 倍)($p < 0.001$)发生在妊娠中期，随后在妊娠晚期是奥卡西平(2.11 倍)($p < 0.03$)。除 OXC 外，妊娠期间 LTG 和 LEV 的血浆浓度较基线水平显著降低。然而，癫痫发作加重与未加重患者的 RTC 值无显著差异。一些危险因素，如前九个月的癫痫发作会显著影响怀孕期间癫痫发作的频率。

结论：我们发现多种新型 AEDs 在妊娠期的药代动力学发生了重大变化，强调了妊娠期治疗性药物监测(TDM)的必要性。我们鼓励每三个月至少进行一次监测，对于孕前癫痫发作控制不良的女性可能要更频繁地进行监测，AEDs 剂量的调整应该根据清除量的变化进行调整。此外，孕前九个月癫痫发作控制良好可以降低妊娠期癫痫发作的风险，突显了孕前咨询和孕前癫痫管理的重要性。

13. 癫痫妇女服用抗发作药物后，妊娠期血浆未代谢叶酸与儿童自闭症特征和语言障碍的风险

Husebye ESN, Wendel AWK, Gilhus NE, Riedel B, Bjørk MH. Plasma unmetabolized folic acid in pregnancy and risk of autistic traits and language impairment in antiseizure medication-exposed children of women with epilepsy. Am J Clin Nutr. 2022 May 1;115(5): 1432-1440. doi: 10.1093/ajcn/nqab436.

背景：胎儿在怀孕期间暴露于未代谢叶酸(UMFA)可能与不良神经发育有关。抗发作药物(ASM)可能与叶酸代谢相互作用。女性癫痫患者在怀孕期间使用 ASM 通常建议补充高剂量叶酸。

目的：确定使用 ASM 的癫痫孕妇的 UMFA 浓度与其 1.5-8 岁儿童患自闭症特征或语言障碍的风险之间的联系。我们纳入了在挪威母亲、父亲和儿童队列研究(MoBa)中使用 ASM 并测量了血浆 UMFA 的女性癫痫患儿。关于 ASM 使用、叶酸补充剂使用、自闭症特征和语言障碍的数据来自于父母在怀孕期间以及孩子 1.5 岁、3 岁、5 岁和 8 岁时填写的问卷。测定孕 17-19 周血浆 UMFA 浓度。

结果：共纳入 203 例女性癫痫患者和其中 227 例 ASM 暴露儿童。1.5 岁、3 岁、5 岁和 8 岁的应答率分别为 67% ($n = 151$)、54% ($n = 122$)、36% ($n = 82$) 和 37% ($n = 85$)。其中 208(94%) 例儿童的母亲报告了叶酸补充剂的摄入。在多因素校正后的多元回归分析中，3 岁时 UMFA 浓度和自闭症特征得分之间没有关联(非标准化 B: -0.01; 95% CI: -0.03, 0.004)，8 岁时 UMFA 浓度和自闭症特征得分之间也没有关联(非标准化 B: 0.01; 95% 可信区间: -0.02, 0.03)。暴露于 UMFA 的儿童在 3 岁时患自闭症的风险没有增加[校正 OR (aOR): 0.98; 95% CI: 0.2, 4.2] 或 8 岁时也没有增加(aOR: 0.1; 95% CI: 0.01, 1.4)。我们发现，在 1.5-8 岁的儿童中，UMFA 浓度与语言障碍之间没有关联。

结论：我们的研究结果不支持使用 ASM 的癫痫妇女，儿童宫内暴露 UMFA 对神经发育有任何不利影响。

14. 重症监护室癫痫持续状态管理中潜在的药物-药物相互作用：一项队列研究

Le Roux C, Destère A, Hervy S, Lloret-Linares C, Reignier J, Caillet P, Jolliet P, Mégarbane B, Boels D. Potential drug-drug interactions when managing status epilepticus patients in intensive care: A cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2022 May;88(5):2408-2418. doi: 10.1111/bcp.15179.

目的：有关抗发作药物(ASDs)相关药物-药物相互作用(DDIs)在重症监护病房(ICU)癫痫持续状态(SE)患者中的风险鲜有报道。本研究的目的是描述并量化这些潜在的 DDIs，并确定 SE 患者的风险类型。

方法：本研究是一项观察性双中心队列研究，受试者为 2016-2020 年期间入住 ICU 的所有 SE 患者。

结果：本研究共纳入 431 例 SE 患者，共确定了 5504 项潜在的 DDIs，其中 ASDs 之间的 DDIs 为 1772 例(33%)，ASDs 与既往常用治疗药物(PUTs)之间的 DDIs 为 2610 例(47%)，ASDs 与 ICU 治疗药物(ICUTs)之间的 DDIs 为 1067 例(20%)。DDIs 分为中度(4871 例)、重度(562 例)和极重度(16 例)。所有患者都表现出潜在的 DDIs，其中 47% 的患者是重度至极重度 DDIs。DDIs 是药代动力学的($n = 1972, 36\%$)，主要涉及细胞色素 P450 调节剂，药效学的($n = 3477, 64\%$)，主要导致镇静作用增加。ASD/PUT 型 DDIs 最常见、最严重。年龄、PUT 和 ASD 药物数量及 ICU 住院时间与 DDI 次数增加显著相关。我们确定了四种具有不同 DDI 风险和结果的 SE 患者类型，包括(1)癫痫或脑外伤患者，(2)戒断综合征患者，(3)伴有合并症的老年患者和(4)伴有精神障碍和/或既往癫痫的中毒患者。

结论：SE 患者在 ASD、ASD/PUT 和 ASD/ICUT 之间存在潜在的 DDIs。重至极重度 DDIs 多发生在 ASD 和 PUTs 之间。医生应注意 SE 患者的一般特征和病史，以限制 DDI 数量并防止其不良后果。

抗癫痫/发作药物基础研究

1. 抗癫痫药物对碳酸酐酶的双重作用机制

Magheru C, Magheru S, Coltau M, Hoza A, Moldovan C, Sachelarie L, Gradinaru I, Hurjui LL, Marc F, Farcas DM. Antiepileptic Drugs and Their Dual Mechanism of Action on Carbonic Anhydrase. J Clin Med. 2022 May 6;11(9): 2614. doi: 10.3390/jcm11092614.

背景：在治疗癫痫中使用碳酸酐酶抑制剂(CA)（如乙酰唑胺）的益处已有研究报道。

方法：通过体外和体内实验，探究目前最著名的抗癫痫药物对 CA 的影响。卡马西平、苯妥英、丙戊酸、扑米酮、氯硝西洋和乙琥胺长期使用后，对体外纯化 CA、同工酶 I (CA I) 和 CA、同工酶 II (CA II) 活性的影响，以及在体内对癫痫红细胞 CA I 和 CA II 活性的影响。

结果：体外实验结果显示，所有抗癫痫药物均按剂量-反应关系降低纯化 CA II 活性，轻度抑制 CA I 活性。体内实验结果显示，长期服用抗发作药物可导致所有实验组红细胞 CA II 活性的进行性降低。本研究表明，主要抗癫痫药物在体内外均可诱导 CA II 抑制，这可能是这些抗痉挛药物的有效作用机制之一。

结论：癫痫患者经抗发作治疗后 CA II 活性降低，提示 CA II 参与了癫痫的发病。

2. 抗癫痫药物对 Wistar 雌性大鼠卵巢的影响

Osmanlıoğlu Ş, Yıldız A, Vardi N, Karaaslan M, Ozhan O, Parlakpinar H. Effects of antiepileptic drugs on ovaries of female Wistar rats. Biotech Histochem. 2022 May;97(4): 261-268. doi: 10.1080/10520295.2021.1946713.

丙戊酸钠(VPA)诱导的卵巢形态变化在癫痫患者和非癫痫动物中均有观察到。拉莫三嗪(LTG)对雌性生殖的影响尚不清楚。本研究旨在探究 LTG 对育龄患者是否可能是一种更安全的药物。40 只 Wistar 白化雌鼠分为 5 组。对照组注射盐水溶液。低剂量(LD)-VPA 组注射 100 mg/kg VPA；高剂量(HD)-VPA 组注射 500 mg/kg VPA；LD-LTG 组注射 LTG 10 mg/kg。HD-LTG 组注射 LTG 50 mg/kg。我们评估了卵巢的组织学和生化变化。与对照组相比，HD-VPA 和 HD-LTG 组的闭锁和囊性卵泡数量增加。与对照组和 LTG 组相比，VPA 组丙二醛水平显著增加。各组间总谷胱甘肽水平和超氧化物歧化酶活性均无显著差异。HD-VPA 和 HD-LTG 组过氧化氢酶活性显著高于对照组、LD-VPA 和 LD-LTG 组。HD-LTG 组黄体细胞中 caspase-3 免疫反应的发生率和强度明显高于对照组。VPA 可引起多囊卵巢综合征样改变。我们发现，LD-LTG 反映了人类的使用剂量，在生殖年龄使用这一剂量可能是更安全的选择。

单一药物

一、丙戊酸

1. 人胚胎干细胞丙戊酸暴露的转录组荟萃分析

Kowalski TW, Lord VO, Sgarioni E, Gomes JDA, Mariath LM, Recamonde-Mendoza M, Vianna FSL. Transcriptome meta-analysis of valproic acid exposure in human embryonic stem cells. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022 May 27;60: 76-88. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.04.008.

丙戊酸(VPA)是一种广泛使用的抗癫痫药物，因其致畸性不推荐用于妊娠。许多研究评估了 VPA 暴露对人类胚胎干细胞(hESC)转录组的影响，但 VPA 在神经发育中施加的分子扰动尚未完全了解。本研究旨在对 VPA 暴露的 hESC 进行转录组荟萃分析，以阐明 VPA 影响基因表达的主要生物学机制。公开可用的微阵列和 RNA-seq 转录组被选择在基因表达总库(GEO)。按照银河服务器各技术的标准流程进行样品处理，采用 R 中的 Fisher-P 法进行 meta 分析。通过评估本体论、通路和表型数据库来获得多代表基因。对 7 个数据集进行的荟萃分析结果显示，有 61 个基因受到干扰，54 个基因上调。本体论和通路富集提示神经发育和神经炎症效应；表型过表达包括癫痫相关基因，如 SCN1A 和 GABRB2。NDNF 基因也表达上调;该基因参与神经元在发育过程中的迁移和存活。亚网络分析提出了 TGF β 和 BMP 通路的激活。这些结果表明 VPA 在癫痫相关基因中发挥作用，甚至在胚胎细胞中。神经发育基因，如 NDNF 上调，VPA 也可能干扰多种发育通路。这些机制可能有助于解释 VPA 诱导的先天性异常谱和对神经发育的分子效应。

2. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血(SPSAH)后的癫痫预防：急性蛛网膜下腔出血患者丙戊酸钠短期预防的多中心随机安慰剂对照研究方案

Chen Y, Fang M, Wu P, Xie Z, Wu H, Wu Q, Xu S, Li Y, Sun B, Pang B, Zheng N, Zhang J, Hu X, You C. Seizure prophylaxis following aneurysmal subarachnoid haemorrhage (SPSAH): study protocol for a multicentre randomised placebo-controlled trial of short-term sodium valproate prophylaxis in patients with acute subarachnoid haemorrhage. *BMJ Open.* 2022 May 4;12(5): e057917. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057917.

导语：癫痫是动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)后导致神经功能缺损和影响预后的常见并发症。然而，对于 aSAH 患者是否使用预防性抗惊厥药物仍存在争议。我们的研究旨在确定短期(7 天)丙戊酸钠是否能预防前循环动脉瘤破裂并进行夹闭治疗 SAH 患者的癫痫发作，并改善神经功能。

方法与分析：在这项多中心随机评估盲法安慰剂对照试验中，182名计划手术夹闭的符合条件的分级良好的aSAH患者来自中国的4个神经外科中心。除了标准治疗外，患者将被随机分配接受丙戊酸钠20 mg/kg每日或相匹配的安慰剂。动脉瘤夹闭出院后分别随访90天和180天。主要结果是早期和晚期癫痫发作的发生率。次要结局包括aSAH相关并发症、丙戊酸钠相关不良反应、改良Rankin评分(mRS)(出院时、90天、180天)、转归优良率(定义为mRS在0-2分)、全因死亡(90天、180天)和蒙特利尔认知评估评分(180天)。所有的分析都是基于意向治疗。

伦理和传播：本研究将根据赫尔辛基宣言的原则和良好的临床实践指南进行。本试验涉及人类参与者，并已获得华西医院伦理委员会批准。将获得每位患者和/或其合法授权代表的知情同意。这项研究的初步和最终结果将通过手稿出版和国际大会发言传播。任何方案的修订都将得到华西医院伦理委员会的批准，并随后在ChiCTR上更新。试用注册号：ChiCTR.org标识符：ChiCTR2100050161。

3. 育龄期妇女使用丙戊酸钠的英国指南依从性

Eriksson SH, Tittensor P, Sisodiya SM. National compliance with UK wide guidelines for usage of valproate in women of childbearing potential. Seizure. 2022 May;98: 8-12. doi: 10.1016/j.seizure.2022.03.020.

丙戊酸钠(VPA)是一种有效的治疗癫痫和双相情感障碍。然而，如果在怀孕期间使用VPA，则与出生缺陷和发育障碍风险增加有关。这限制了丙戊酸钠在有生育潜力的妇女中的使用，如“预防”怀孕预防计划(PPP)和完成年度风险确认表(ARAF)。本研究的目的是评估对指南的遵守情况。向在英国神经病学家协会(ABN)注册的神经病学家和通过英国癫痫护士协会(ESNA)注册的癫痫护士提供了一种审计工具。数据收集于2020年11月至2021年3月。丙戊酸钠的主要指征是全面性癫痫(55.8%)，其次是局灶性癫痫(22.5%)。对于大多数妇女来说，已通过文件的形式被告知在怀孕期间服用丙戊酸钠的相关风险(93.1%)，需要使用高效避孕手段或告知服用丙戊酸钠是不合适的(92.2%)。在ARAF上的签字率是81.2%，尽管只有66%是小于12个月的。虽然已多数妇女提供了资料，但仍有一些人没有记录在案。需要进一步的工作来促进使用丙戊酸钠妇女的识别和完成数字化ARAF。对于临床医生来说，审计强调需要谨慎地告知妇女继续服用丙戊酸钠的致畸风险和撤回该药后癫痫控制恶化的风险。对于局灶性癫痫的女性来说尤其如此，因为有更安全且同样有效的替代抗发作药物(ASM)。未来的目标应该是在患者和临床医生之间建立一种信任伙伴关系，以便实现个体的最佳临床决策。

4. 丙戊酸钠在孕妇中的处方趋势：在 2013 年和 2016 年使用法国健康保险数据库的横断面研究

Degremont A, Kerbrat S, Balusson F, Jonville-Bera AP, Ringa V, Travers D, Tillaut H, Leray E, Oger E, Biraben A, Polard E. Prescribing Trends for Valproate Among Pregnant Women: A Cross-sectional Study in 2013 and 2016 Using the French Health Insurance Database. Neurology. 2022 May 24;98(21): e2163-e2173. doi: 10.1212/WNL.00000000000200260.

背景和目的：描述丙戊酸钠(VPA)和替代药物在怀孕期间和怀孕前后的处方趋势，比较 2016 年(欧洲药品管理局(EMA)加强了女性丙戊酸钠的建议后)和 2013 年(建议出台前)。

方法：利用法国国家健康保险数据库，在 2013 年和 2016 年分别进行了横断面调查。研究对象包括怀孕并在怀孕前 2 年或怀孕期间至少有 1 次 VPA 报销记录的妇女。然后在怀孕前 2 年(孕前)、怀孕期间和怀孕后 1 年(产后)每个季度评估 VPA 及其替代品的暴露情况。

结果：在患有癫痫的孕妇($n = 2,607$ 名孕妇)中，妊娠期间暴露于 VPA 的比例从 2013 年的 26.4% 下降到 2016 年的 9.3%，同时拉莫三嗪和左乙拉西坦的使用增加。在患有双相情感障碍的孕妇($n = 4278$ 例)中，VPA 暴露的女性比例从 2013 年的 3.7% 下降到 2016 年的 1.9%，但其他替代药物的使用并没有增加。在这两个人群中，只有不到三分之一的人在怀孕前咨询过专家。

讨论：根据 EMA 的建议，在 2013-2016 年期间观察到了临床用药实践上的变化，在怀孕期间和怀孕前暴露于 VPA 的女性越来越少。但在 2016 年，有大量的女性在怀孕的前三个月接触过 VPA ($n = 471$)，这提示应该更好地规划怀孕时间。

5. 丙戊酸通过蛋白磷酸酶 2a 介导的 p70 S6 激酶抑制降低血管平滑肌细胞增殖

Lee H, Hwang YJ, Park JH, Cho DH. Valproic acid decreases vascular smooth muscle cell proliferation via protein phosphatase 2A-mediated p70 S6 kinase inhibition. Biochem Biophys Res Commun. 2022 May 28;606: 94-99. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.03.100.

丙戊酸(VPA)已用于治疗癫痫和双相情感障碍。虽然血管平滑肌细胞(VSMCs)的异常增殖是动脉粥样硬化等多种血管疾病发生发展的重要因素，但 VPA 对 VSMC 增殖的影响及其作用机制尚未完全揭示。为此，我们想探究 VPA 抑制大鼠 VSMC 增殖的分子机制。VPA 剂量依赖性地降低 VSMC 增殖，同时 p70S6 激酶(p70S6K)的 Thr389 位点磷酸化水平(p-p70S6K-Thr(389))呈剂量依赖性降低，过表达 p70S6K-t389e 突变基因显著逆转 VPA 抑制的 VSMC 增殖。与特异性蛋白磷酸酶 2A (PP2A)抑制剂冈田酸共处理，p-p70S6K-Thr(389)显著恢复。此外，siRNA 敲除 PP2Ac 基因表达显著逆转 VPA 抑制的 p-p70S6K-Thr(389)和 VSMC 增殖。共聚焦显微分析和免疫共沉淀结果清楚地表明，VPA 促进了 p70S6K 和 PP2Ac 的物理结合。Valpromide 是 VPA 的无组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制活性的结构衍生物，丁酸钠是 VPA 类似的 HDAC 抑制剂，这两者降低了 VSMC 的增殖和 p-

p70S6K-Thr(389)。这表明 HDAC 没有参与 VPA 抑制的 VSMC 增殖。最后，在血小板源性生长因子(PDGF)诱导的体外动脉粥样硬化模型中重现了 VPA 对 p-p70S6K-Thr(389)和 VSMC 增殖的抑制作用。总之，我们的结果表明，VPA 通过 PP2A 介导的抑制和 PDGF 刺激 VSMCs 中的 p-p70S6K-Thr(389)来降低细胞增殖。结果提示 VPA 可用于动脉粥样硬化和支架内再狭窄的治疗和预防。

6. 儿童患者丙戊酸血药浓度与中毒发生率

Young MR, Bisaccia EK, Romantseva L, Hovey SW. Valproic Acid Serum Concentration and Incidence of Toxicity in Pediatric Patients. J Child Neurol. 2022 May;37(6): 461-470. doi: 10.1177/08830738221083480.

在某些使用丙戊酸的儿童患者中，会使用最大或超过治疗范围(50-100 μg/mL)的剂量以达到更好的癫痫控制。本研究比较了不同年龄组和丙戊酸不同维持剂量的常见不良反应(血小板减少、肝毒性和高氨血症)发生率。在 2013 年 1 月至 2021 年 1 月期间接受丙戊酸维持治疗的 124 名儿童符合纳入条件。56 例患者维持在 50 ~ 80 μg/mL 的浓度范围，另外 44 例在 80 ~ 100 μg/mL 之间，24 例在 100 ~ 120 μg/mL 之间。青春期前 41 例，青春期 57 例，青春期后 26 例。血小板减少的主要终点在不同血清浓度范围($P = .093$)或不同年龄组($P = .628$)之间无统计学意义的差异。不同血药浓度组的肝功能障碍($P = 0.099$)和高氨血症($P = 0.548$)无统计学差异。同样，年龄组分析发现肝功能障碍($P = .615$)或高氨血症($P = .369$)没有差异。本研究提示在部分儿童患者中，血清丙戊酸水平可>100 μg/mL。

7. 瑞典和挪威的丙戊酸钠限制：在线调查显示执行不良

Zelano J, Sveberg L, Taubøll E, Tomson T. Valproate Restrictions in Sweden and Norway: Online survey suggests implementation deficit. Acta Neurol Scand. 2022 May;145(5): 551-556. doi: 10.1111/ane.13581.

目的：评估瑞典和挪威的神经学家对欧洲药品管理局(EMA)发布的关于对有生育潜力的女性患者限制使用丙戊酸(VPA)的知识，以及他们对妊娠预防计划的使用和他们的 VPA 处方习惯。

材料与方法：我们在 2021 年 5 月至 9 月进行了一项在线调查，邀请瑞典和挪威的神经病学家参与。这些问题评估了对 EMA 限制的熟悉程度、市场授权持有人(MAH)对 VPA 信息材料的知识和使用情况，以及过去 2 年对育龄妇女使用 VPA 处方的经验。

结果：本次调查共收到 202 份回复(回复率≈20%)。在应答者中，51%的人非常熟悉 EMA 的限制，49%的人知道 MAH 发布的教育材料。88 人(44%)在过去 2 年里给育龄妇女使用过 VPA，其中只有一小部分人($n = 13$)经常使用患者信息手册，更少的人($n = 8$)使用过 VPA 风险确认表。

结论：我们发现新的 EMA 对 VPA 使用限制的执行率有限，医生对当前公司发布的信息材料和风险确认表的接受和使用也有限。可能需要开展更多的信息宣传活动，并与治疗医生进行更密切的合作。

8. 长期使用丙戊酸降低台湾人群双相情感障碍患者死亡率：使用国家健康保险研究数据库(NHIRD)的关联分析

Hsieh TC, Lin CC, Wu LS. Long-term use of valproic acid reduced mortality in bipolar disorder patients in a Taiwanese population: An association analysis using the national health insurance research database (NHIRD). J Psychiatr Res. 2022 May;149: 339-343.
doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.11.021.

目的：丙戊酸(VPA)可用于治疗癫痫和双相情感障碍(BD)。本研究的目的是探究 VPA 长期使用对双相情感障碍患者死亡率的影响。

方法：运用台湾国民健康保险研究资料库(NHIRD)进行关联分析。VPA 长期使用组是仅使用 VPA 治疗 BD 的患者。对照组为未接受 VPA 或锂盐治疗的 BD 患者。双相障碍患者仅使用锂盐组也纳入分析。辅助因素包括年龄(>65 岁)、性别和 Charlson 共病指数。

结果：VPA 组死亡风险比(HR)为 0.83(95% 置信区间(CI), (0.70 ~ 0.99);P = 0.04)，锂治疗组的结果无统计学意义。此外，在 VPA 组和 lithium 组中，用药持续时间>3 年亚组的死亡率明显低于对照组，HR 为 0.54 (95% CI, (0.42-0.70);P < 0.001) 和 0.58 (95% CI, (0.38, 0.89); P = 0.013)。VPA 治疗在降低死亡风险方面的效果仅在男性人群和 65 岁年龄组中得到证实(HR: 0.75;95% CI, (0.59-0.95)。HR: 0.78;95% CI, (0.64-0.96))。本研究的主要局限性是无法获得资料库中过期受试者的死亡原因。

结论：VPA 的长期使用降低了 BD 患者的死亡风险，特别是在男性人群和 65 岁的人群中。

9. 在发育期和青春期后暴露于丙戊酸的大鼠大脑多个区域的基因表达谱有差异

Ojiro R, Watanabe Y, Okano H, Takahashi Y, Takashima K, Tang Q, Ozawa S, Saito F, Akahori Y, Jin M, Yoshida T, Shibutani M. Gene expression profiles of multiple brain regions in rats differ between developmental and postpubertal exposure to valproic acid. J Appl Toxicol. 2022 May;42(5): 864-882. doi: 10.1002/jat.4263.

我们以前曾报道过丙戊酸(VPA)诱导的成年海马神经发生破坏模式在发育和青春期后 28 天暴露之间存在差异。在本研究中，我们使用大脑区域特异性整体基因表达谱来比较发育和青春期后暴露 VPA 诱导的神经毒性谱。从妊娠 6 天到断奶(断奶后 21 天)，通过妊娠大鼠饮用水使后代暴露在 VPA(0、667 和 2000 ppm)。雄性大鼠从 5 周大时连续 28 天口服服用 VPA(0) 200 和 900 毫克/公斤体重。对海马齿状回、胼胝体、大脑皮层和

小脑蚓部四个脑区进行表达微阵列分析。分析数据表明，发育期 VPA 暴露后的效应具有区域特异性模式，而青春期后 VPA 暴露后大脑区域的效应具有共同模式。发育期 VPA 暴露通常会导致海马中与神经系统发育相关的基因表达(Msx1, Xcl1, Foxj1, Prdm16, C3 和 Kif11)，胼胝体中与神经系统发育相关的基因表达(Neurod1)，以及胶质瘤形成相关的基因表达(Notch1 和 Sox9)。青春期后暴露于 VPA 可导致多个脑区神经元分化和投射相关基因(Cd47、Cyr61、Dbi、Adamts1 和 Btg2)的表达改变。这些结果表明，VPA 的神经毒性模式可能在发育期和青春期后暴露之间存在差异，这与我们之前的研究结论一致。值得注意的是，青春期后海马齿状回可能是发育性神经毒素的敏感区域。

二、大麻二酚

1. 大麻二酚和大麻二酚代谢物：药代动力学，与食物的相互作用和对肝功能的影响

Abbotts KSS, Ewell TR, Butterkleee HM, Bomar MC, Akagi N, Dooley GP, Bell C. Cannabidiol and Cannabidiol Metabolites: Pharmacokinetics, Interaction with Food, and Influence on Liver Function. Nutrients. 2022 May 21;14(10): 2152. doi: 10.3390/nu14102152.

大麻二酚(CBD)被广泛使用，并作为具有治疗作用的药物销售。非处方 CBD 是不受监管的，许多治疗主张缺乏科学支持，而且关于 CBD 与肝脏相互作用的安全性存在争议。本研究的目的是比较摄入五种不同的 CBD 配方后，商业 CBD 和 CBD 代谢物药代动力学，确定 CBD 对食物诱导产热的影响，确定食物对 CBD 药代动力学的影响，并确定 CBD 对肝功能标志物的影响。对 14 名男性(体重指数 $\geq 25\text{kg/m}^2$)采用安慰剂对照、随机、交叉设计进行研究。在五次实验中，受试者摄入了不同的 CBD 配方(每次服用一种)。在另两次实验中，饭后摄入 CBD 或安慰剂。CBD 的摄入量标准为 30 毫克。结果发现各 CBD 制剂之间存在相当大的药代动力学差异；这种药代动力学的变异性转移到几种代谢物上。CBD 不影响食物诱导的产热，但有利于改善早期胰岛素和甘油三酯反应。食物明显改变了 CBD 的药代动力学。最后，CBD 没有引起肝功能指标的生理相关变化。总的来说，这些数据表明，消费者应该意识到商业 CBD 配方之间明显的药代动力学差异，CBD 不太可能影响进食的热量成本，但可能对初始代谢反应有一些益处；与食物一起食用 CBD 会改变 CBD 的药代动力学，增加全身可利用性；低剂量的 CBD 可能不会对正常的肝功能造成影响。

2. 大麻二酚(CBD)剂量：血浆药代动力学及其对骨骼肌、肝脏和脂肪组织蓄积的影响

Child RB, Tallon MJ. Cannabidiol (CBD) Dosing: Plasma Pharmacokinetics and Effects on Accumulation in Skeletal Muscle, Liver and Adipose Tissue. Nutrients. 2022 May 18;14(10): 2101. doi: 10.3390/nu14102101.

口服大麻二酚(CBD)的应用在北美和欧洲很普遍，因为它有镇痛、神经保护和抗肿瘤的作用。虽然人类口服 CBD 在癫痫和炎症状态下有益，但其药代动力学和随后进入组织的摄取在很大程度上是未知的。本研究研究了灌胃成年大鼠血浆中 CBD 的药代动力学及其在肺肠肌、肝脏和脂肪组织中的积累。分别以 0(对照)、30、115 和 230 mg/Kg/d 对大鼠饲喂 CBD，连续饲喂 28 d;每组 6 雄性 6 雌性。在第 1 天和第 28 天，以 115 mg/Kg/d 剂量服用 CBD 的组进行药代动力学评估。组织 CBD 的增加与特定的药代动力学参数密切相关，脂肪组织水平比肝脏或肌肉高 10 至 100 倍。组织 CBD 水平在脂肪与肌肉、脂肪与肝脏之间呈中度相关，而在肝脏与肌肉之间呈高度相关。喂饲 CBD 后会有性别差异，包括药代动力学的变化、药代动力学参数与组织 CBD 之间的关系，以及组织 CBD 水平的差异。CBD 在哺乳动物组织中的积累可能会影响受体的结合和代谢;因此，目前的研究结果能为制定口服给药方案带来启示。

3. 大麻二酚通过香草酸家族 2 型通道激活增强小胶质 β -淀粉样肽吞噬和清除

Yang S, Du Y, Zhao X, Tang Q, Su W, Hu Y, Yu P. Cannabidiol Enhances Microglial Beta-Amyloid Peptide Phagocytosis and Clearance via Vanilloid Family Type 2 Channel Activation. *Int J Mol Sci.* 2022 May 11;23(10): 5367. doi: 10.3390/ijms23105367.

阿尔茨海默病(AD)与大脑中淀粉样蛋白的积累和聚集有关。阳离子通道 TRPV2 可能介导轻度认知障碍的病理改变。一种名为大麻二酚的 TRPV2 高亲和力激动剂是 AD 的候选药物之一。然而，大麻二酚通过 TRPV2 介导 AD 的分子机制尚不清楚。本研究探讨了大麻二酚是否通过 TRPV2 通道增强对小胶质细胞 A β 的吞噬和清除。我们使用人类数据集、小鼠原代神经元和小胶质细胞培养以及 AD 模型小鼠，在体内和体外评估 TRPV2 表达和小胶质细胞淀粉样蛋白- β 吞噬能力。结果显示，TRPV2 在 AD 模型小鼠和 AD 患者的皮层和海马区表达降低。大麻二酚通过激活 TRPV2 增强了小胶质淀粉样蛋白- β 的吞噬作用，增加了吞噬相关受体的 mRNA 表达，而敲除 TRPV2 或 Trem2 则挽救了表达。TRPV2 介导的作用也依赖于 PDK1/Akt 信号通路，这是自噬不可或缺的通路。此外，大麻二酚治疗成功地减轻了神经炎症，同时通过激活 TRPV2 改善了线粒体功能和 ATP 的产生。因此，TRPV2 被认为是 AD 的潜在治疗靶点，而 CBD 是一个很有前景的 AD 药物候选。

4. 大麻二酚对情绪处理和焦虑的急性影响：一项神经认知影像研究

Bloomfield MAP, Yamamori Y, Hindocha C, Jones APM, Yim JLL, Walker HR, Statton B, Wall MB, Lees RH, Howes OD, Curran VH, Roiser JP, Freeman TP. The acute effects of cannabidiol on emotional processing and anxiety: a neurocognitive imaging study. *Psychopharmacology (Berl).* 2022 May;239(5): 1539-1549. doi: 10.1007/s00213-022-06070-3.

基本原理：研究者对大麻二酚(CBD)治疗一系列精神疾病的潜力越来越感兴趣。研究发现，在实验诱导的压力下，CBD 能降低焦虑个体和健康对照的焦虑水平。然而，CBD 潜在的抗焦虑作用机制尚不清楚。

目的：本研究旨在调查单剂量 CBD 与安慰剂对一系列情绪相关干预的行为和神经效应，以测试其对焦虑影响的认知机制模型。

方法：我们对 24 名健康受试者进行了一项随机、双盲、安慰剂对照、交叉、急性口服 600 毫克 CBD 的实验，研究他们的情绪处理过程，通过神经成像(在功能磁共振成像中观察情绪面孔)和认知(情绪评估)测量以及实验诱发焦虑的主观反应。

结果：在大脑对情绪面孔的反应和情绪处理的认知方式，或调节实验诱导的焦虑中，CBD 组与安慰剂组相比没有显著差异。

结论：鉴于 CBD 的药用价值越来越受关注，本研究的发现提示有必要进一步研究 CBD 治疗焦虑症的临床潜力。

5. 在药理有效剂量下，大麻二酚(而非大麻二酸)可降低大鼠对甲基苯丙胺的行为敏感性

Umpierrez LS, Costa PA, Michelutti EA, Baracz SJ, Sauer M, Turner AJ, Everett NA, Arnold JC, McGregor IS, Cornish JL. Cannabidiol but not cannabidiolic acid reduces behavioural sensitisation to methamphetamine in rats, at pharmacologically effective doses. Psychopharmacology (Berl). 2022 May;239(5): 1593-1603. doi: 10.1007/s00213-022-06119-3.

理由：大麻二酚(CBD)和大麻二酚酸(CBDA)是大麻植物的非精神活性成分。CBD 已经被证实具有抗焦虑和抗惊厥的活性，而 CBDA 的行为效应尚不清楚。临床前和临床数据表明，CBD 具有抗精神病性质，并减少大鼠甲基苯丙胺的自我给药。一种常用来模拟精神病和药物依赖背后的神经化学变化的动物模型是甲基苯丙胺(METH)致敏，在该模型中，反复给药的精神兴奋剂逐渐增加了甲基苯丙胺的运动效应。

目的：本研究的目的是确定 CBD 或 CBDA 是否减弱 METH 诱导的运动亢进大鼠的敏感性。

方法：86 只雄性 Sprague Dawley 大鼠接受 METH 致敏方案，每天服用 METH (第 2 天 1 mg/kg, 第 3-7 天 8、5 mg/kg; 注射 7 天。停药 21 天后，给大鼠预先注射 CBD(0、40、80 mg/kg;(0、0.1、10 和 1000 μg/kg; 注射急性 METH (1 mg/kg;i.p)。然后测量 60 分钟的运动表现。

结果：大鼠表现出强烈的 METH 敏感，表现在 METH 预处理的大鼠和 SAL 预处理的大鼠中，METH 预处理的运动活动增加。CBD(40 和 80 mg/kg)可降低 METH 致敏。没有任何 CBDA 剂量对 METH 敏感或急性 METH 诱导的多动有影响。结论：结果表明，在药理有效剂量下，CBD 而不是 CBDA 降低了 METH 对大鼠运动活动的敏感性，从而进一步证明 CBD 具有抗成瘾和抗精神病特性。

6. 通过表面等离子体共振、微量热法和分子对接来表征大麻二酚和人血浆蛋白(血清白蛋白和 γ 球蛋白)之间的分子相互作用

Liu C, Cai A, Li H, Deng N, Cho BP, Seeram NP, Ma H. Characterization of molecular interactions between cannabidiol and human plasma proteins (serum albumin and γ -globulin) by surface plasmon resonance, microcalorimetry, and molecular docking. J Pharm Biomed Anal. 2022 May 30;214: 114750. doi: 10.1016/j.jpba.2022.114750.

一种大麻二酚(CBD)口服液(Epidiolex[®])已被美国食品和药物管理局批准用于治疗癫痫。然而，由于对 CBD 的药代动力学行为(如与血浆蛋白的相互作用)的了解有限，CBD 的生物医学和制药应用受到了部分阻碍。本文采用表面等离子体共振(SPR)、等温滴定量热法、差示扫描量热法以及分子对接等生物物理技术，探究了 CBD 与两种血浆蛋白(人血清白蛋白(HSA)和 γ 球蛋白)之间的分子相互作用。CBD 与 HSA 和 γ -球蛋白以放热的方式结合(焓分别为 $-9.3 \times 10(4)$ 和 $-3.7 \times 10(4)$ kcal/mol)，结合亲和力分别为 $1.8 \times 10(-5)$ 和 $1.3 \times 10(-5)$ M。CBD 与 HSA 或 γ -球蛋白的结合比例分别约为 1: 1 和 3: 1。此外，计算模型表明 CBD 和华法林可能独立地结合 HSA，这得到了竞争性 SPR 结合试验数据的支持。目前的研究结果阐明了 CBD 的血浆蛋白结合特性，并阐明了它们对 CBD 药代动力学特性的影响。

7. 比较大麻二酚和舍曲林对小鼠创伤后应激障碍样行为和恐惧记忆的调节作用

Han X, Song X, Song D, Xie G, Guo H, Wu N, Li J. Comparison between cannabidiol and sertraline for the modulation of post-traumatic stress disorder-like behaviors and fear memory in mice. Psychopharmacology (Berl). 2022 May;239(5): 1605-1620. doi: 10.1007/s00213-022-06132-6.

理论基础和目标：创伤后应激障碍(PTSD)的特点是对创伤体验的适应能力差和恐惧记忆调节紊乱，目前缺乏有效的药物治疗。大麻二酚是大麻的主要成分;它没有致精神病的效果，并与调节哺乳动物的恐惧学习有关。利用小鼠创伤后应激障碍模型，我们研究了 CBD 对创伤后应激障碍样行为的影响，以及创伤相关恐惧记忆的调节，这是导致创伤后应激障碍核心症状的关键过程。

方法：应用改进的预休克模型评估创伤应激后 3 ~ 26 天的类似 PTSD 行为。测试内容包括条件情境冻结时间、开阔场地测试、抬高加迷宫测试和社会互动测试。在恐惧记忆的不同阶段分别给予 CBD 和舍曲林。

结果：CBD (10mg /kg, 腹腔注射)通过减轻创伤相关的恐惧记忆和焦虑样行为，增加社交行为，减轻了小鼠休克前创伤后应激相关的症状。无论在再次暴露于令人厌恶的环境之前、期间还是之后，CBD 的影响都是明显的。然而，舍曲林(15mg /kg, p.o.)只在行为测试前有效。CBD 还减少了创伤相关恐惧记忆的巩固、恢复和再巩固，而舍曲林只减少了恐惧记忆的恢复。

结论：CBD 通过干扰创伤相关恐惧记忆加工的多个方面，对小鼠产生抗创伤相关恐惧记忆作用，并干扰创伤相关恐惧记忆。这些发现表明 CBD 可能是治疗 PTSD 的一个有希望的候选药物。

8. 高亲脂性药物大麻二酚经脂质载体口服后进入不同淋巴结的分布

Jewell A, Brookes A, Feng W, Ashford M, Gellert P, Butler J, Fischer PM, Scurr DJ, Stocks MJ, Gershkovich P. Distribution of a highly lipophilic drug cannabidiol into different lymph nodes following oral administration in lipidic vehicle. Eur J Pharm Biopharm. 2022 May;174: 29-34. doi: 10.1016/j.ejpb.2022.03.014.

高效输送高亲脂性药物或前药物到肠系膜淋巴结(MLN)可以实现口服脂质给药。然而，目前还不清楚哪些特定的 MLN 可以被靶向，以及在多大程度上被靶向。此外，药物输送到腹膜后淋巴结(RPLN)的效率尚未得到评估。本研究的目的是评估高度亲脂性模型药物大麻二酚(CBD)在给药后的不同时间点在大鼠体内特定 MLN 和 RPLN 中的分布，已知大麻二酚在给药后的不同时间点经过肠道淋巴运输。体内研究表明，在给药 2 小时后，在 MLN 链顶端第 2 个区域有显著更高浓度的 CBD。给药 3 h 后，所有 MLN 的浓度相似。在 RPLN 中也发现了大量的 CBD。这项研究表明，药物浓度（至少在吸收高峰时）在特定的 MLN 中是不同的。此外，除了 MLN 外，RPLN 也可通过口服途径被靶向，这可能对许多疾病的治疗有重要意义。

9. 大麻二酚改善离体大鼠周围脂肪组织的葡萄糖利用并调节葡萄糖诱导的代谢异常活动

Erukainure OL, Matsabisa MG, Salau VF, Olofinsan KA, Oyedemi SO, Chukwuma CI, Nde AL, Islam MS. Cannabidiol improves glucose utilization and modulates glucose-induced dysmetabolic activities in isolated rats' peripheral adipose tissues. Biomed Pharmacother. 2022 May;149: 112863. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112863.

葡萄糖摄取和利用的减少伴脂肪组织的分解是肥胖的可能发病机制及并发症。本研究探讨了大麻素刺激的葡萄糖摄取对离体大鼠脂肪组织氧化还原失衡、糖脂代谢以及胆碱能和嘌呤能功能障碍的影响。新鲜分离的大鼠脂肪组织与葡萄糖和不同浓度的大麻二酚在 37°C 孵育 2 小时。阴性对照不使用大麻二酚孵育，正常对照为不使用葡萄糖和/或大麻二酚和二甲双胍作为标准药物的孵育。大麻二酚引起脂肪-葡萄糖摄取增加，同时谷胱甘肽、甘油三酯水平、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和 5'核苷酸酶活性升高。它还引起丙二醛和胆固醇水平、乙酰胆碱酯酶、ENTPDase、果糖-1,6-二磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸酶、糖原磷酸化酶和脂肪酶活性的抑制。在硅研究中，大麻二酚与脂肪甘油三酯脂肪酶、激素敏感脂肪酶、甘油一酯脂肪酶显示了强大的分子相互作用。这些结果表明，大麻二酚增强脂肪组织中的葡萄糖摄取并增强抗氧化活性，同时与调节胆碱能和嘌呤能功能障碍和改善糖脂稳态有关。

10. 大麻二酚(CBD)治疗可改善 14 月龄雌性 TAU58/2 转基因小鼠的空间记忆

Kreilaus F, Przybyla M, Ittner L, Karl T. Cannabidiol (CBD) treatment improves spatial memory in 14-month-old female TAU58/2 transgenic mice. Behav Brain Res. 2022 May 3;425: 113812. doi: 10.1016/j.bbr.2022.113812.

额颞叶痴呆(FTD)和阿尔茨海默病(AD)的病理特征是细胞内神经纤维缠结，这是微管相关蛋白 tau 过度磷酸化的结果。TAU58/2 转基因小鼠携带的人类 tau 蛋白 P301S 突变导致 FTD 和 AD 相关的脑病理和行为缺陷。植物大麻素大麻二酚(CBD)表现出对痴呆的多种病理过程有益的特性。本研究在进行与 FTD 和 AD 相关的行为范式前三周，对 14 个月雌性 TAU58/2 转基因小鼠和同窝野生型(WT)小鼠使用 100 mg/kg CBD 或赋形剂 i.p.。与 WT 小鼠相比，TAU58/2 雌性小鼠表现为运动功能受损、体重减轻和焦虑行为减少。经赋形剂处理的转基因小鼠经慢性 CBD 处理后，空间参考记忆受损得到恢复。慢性 CBD 还减少了所有小鼠的焦虑类行为，并减少了与恐惧相关的冻结。慢性补救性 CBD 治疗改善了 14 个月 TAU58/2 转基因小鼠的几种疾病相关表型，这表明其有治疗包括认知缺陷在内的 TAU58/2 相关行为障碍的潜力。

11. 大麻二酚治疗结节性硬化症的起效时间和不良事件缓解的时间：随机对照 3 期试验

GWPCARE6 的事后分析

Wu JY, Cock HR, Devinsky O, Joshi C, Miller I, Roberts CM, Sanchez-Carpintero R, Checketts D, Sahebkar F. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: Post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6. Epilepsia. 2022 May;63(5): 1189-1199. doi: 10.1111/epi.17199.

目的：为了评估大麻二酚(CBD)治疗效果(减少癫痫发作和不良事件[AEs])发生的时间，我们对临床试验 GWPCARE6 (NCT02544763)进行了事后分析，这是一项针对耐药癫痫合并结节性硬化(TSC)患者的随机、安慰剂对照 3 期临床试验。

方法：患者接受植物源性高纯化 CBD (Epidiolex;100mg /ml 口服液)25mg /kg/day (CBD25)或 50mg /kg/day (CBD50)或安慰剂 16 周(4 周滴定，12 周维持)。所有组从 5mg /kg/d 开始，到第 9 天和第 29 天分别达到 25mg /kg/d 和 50mg /kg/d。TSC 相关癫痫发作(可计数的局灶性或全面性)计数与基线相比的百分比变化按累计天数(即包括所有前几天)计算。对起效时间和 AEs 的缓解时间进行了评估。

结果：对 224 例患者随机分组，75 例为 CBD25 组，73 例为 CBD50 组，76 例为安慰剂组。中位(范围)年龄为 11.3(1.1-56.8)岁。患者停用了 4 种(0-15 种) [中位数(范围)]抗发作药物，目前正在服用 3 种(0-5 种)。在第 6 天出现 CBD 和安慰剂之间癫痫发作减少的差异(滴度剂量，15 mg/kg/ Day)，在第 10 天差异有显著性($p < .049$)。在第 10 天，安慰剂和 CBD 之间也出现了 $\geq 50\%$ 应答率的分离。61%的患者在滴定期的前 2 周发生 AEs (CBD25,

61%;CBD50, 67%;安慰剂,54%)。在 AE 患者中，42%的安慰剂患者和 27%的 CBD 患者在发病 4 周内出现缓解，78%的安慰剂患者和 51%的 CBD 患者在试验结束时缓解。

意义：CBD 治疗 6-10 天内起效。与安慰剂相比，CBD 的 AEs 持续时间更长，但在大多数患者中，最常见的 AEs (腹泻、食欲下降和嗜睡) 在 16 周的试验中消失。

12. 大麻二酚对创伤后应激障碍患者回忆创伤事件诱发症状的影响

Bolsoni LM, Crippa JAS, Hallak JEC, Guimarães FS, Zuardi AW. Effects of cannabidiol on symptoms induced by the recall of traumatic events in patients with posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 May;239(5): 1499-1507. doi: 10.1007/s00213-021-06043-y.

有关大麻二酚(CBD)的研究表明，这种化合物具有抗焦虑的特性，并可能介导厌恶记忆的重新巩固和消除。本研究的目的是测试在被诊断为创伤后应激障碍(PTSD)的受试者在回忆创伤事件前服用 CBD 300 mg 是否能减轻由回忆引起的症状，以及其潜在影响是否会干扰厌恶记忆的再巩固。本双盲试验共包括 33 位参与者，年龄在 18 到 60 岁之间，根据 SCID-5 诊断为 PTSD。受试者随机分为两组，分别用 CBD (n = 17) 和安慰剂(n = 16)治疗。在第一个实验部分，受试者按照性别、年龄、身体质量指数(BMI)和创伤后应激障碍症状进行匹配，并使用创伤后应激障碍检查表(PCL-5)进行评估。在同一天，受试者准备好行为测试，用数字音频记录能引起他们创伤反应的事件，时间为 1 分半钟，然后想象创伤 30 秒。7 天后，受试者接受了 CBD(300 毫克)或安慰剂，并进行了行为测试，听创伤描述，想象自己处于那种情况。在行为测试前后，记录情绪和焦虑的主观变化(视觉和类比情绪量表- VAMS 和 STAI-state)，以及与焦虑相关的血压(BP)、心率(HR)和唾液皮质醇(SC)浓度。7 天后，受试者进行了与上一阶段相同的程序，但不用药物干预，以评估创伤记忆重新巩固的效果。我们发现，在 CBD 的作用下，VAMS 量表认知障碍因子得分的增加显著减弱，这种效应在给药后 1 周仍存在。在药物干预期间和随后的一周，在没有创伤事件的情况下，CBD 和安慰剂对焦虑、警觉性和不适的影响没有显著差异。在生理数据(BP、HR 和 SC)方面，CBD 组和安慰剂组之间没有显著差异。在 CBD 的作用下，创伤回忆过程中认知障碍的减弱可能会干扰创伤记忆的再巩固，从而影响其与认知障碍的关联。

13. 大麻二酚通过调控 DRD1-MeCP2-BDNF-TrkB 信号通路抑制甲基苯丙胺诱导的多巴胺释放

Shen B, Zhang D, Zeng X, Guan L, Yang G, Liu L, Huang J, Li Y, Hong S, Li L. Cannabidiol inhibits methamphetamine-induced dopamine release via modulation of the DRD1-MeCP2-BDNF-TrkB signaling pathway. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 May;239(5): 1521-1537. doi: 10.1007/s00213-021-06051-y.

研究原理：多巴胺(DA)系统在中脑皮层回路中的适应性改变是一个极其复杂和动态的过程，它参与了甲基苯丙胺(METH)相关疾病的发病。目前还没有被批准的药物治疗 METH 相关的疾病。大麻二酚(CBD)是大麻的主要非精神活性成分，因其治疗 METH 相关疾病的潜力而受到关注。然而，CBD 的主要研究障碍是其背后的作用机制尚未明确。最近的研究表明，DA 系统可能是 CBD 的活性靶点。CBD 可能是一种很有前途的多巴胺能药物，用于治疗 METH 相关疾病。

目的：探讨 DA 受体 D1 (DRD1)-甲基- CpG 结合蛋白 2 (MeCP2)-脑源性神经营养因子(BDNF)-酪氨酸受体激酶 B (TrkB)信号通路在 METH 诱导 DA 释放中的作用。研究 CBD 对 DRD1-MeCP2-BDNF-TrkB 信号通路的干预作用，有助于阐明 CBD 对 METH 相关疾病的潜在作用机制和治疗潜力。

结果：METH (400 μM)可显著增加体外初级神经元 DA 的释放，而 CBD (1 μM)预处理可阻断 DA 的释放。METH (400 μM)处理显著提高了神经元中 DRD1、BDNF 和 TrkB 的表达水平，降低了 MeCP2 的表达，而 CBD (1 μM)处理显著抑制了 METH 诱导的蛋白变化。此外，DRD1 拮抗剂 SCH23390 (10 μM)可抑制 METH 诱导的 DA 释放和蛋白变化。而 DRD1 激动剂 SKF81297 (10 μM)在体外诱导 DA 释放和蛋白改变，CBD (1 μM)预处理也能阻断 DA 释放和蛋白改变。METH (2 mg/kg)可显著增加大鼠伏隔核(NAc) DA 水平，激活 DRD1-MeCP2-BDNF-TrkB 信号通路，但这些变化被 CBD(40 或 80 mg/kg)预处理阻断。

结论：METH 通过 DRD1-MeCP2-BDNF-TrkB 信号通路诱导 DA 释放。此外，CBD 通过调控该途径显著抑制 METH 诱导的 DA 释放。

14. Δ(9)-四氢大麻酚和大麻二酚对听觉错配负性的急性影响

Greenwood LM, Broyd SJ, van Hell HH, Todd J, Jones A, Murray RM, Croft RJ, Michie PT, Solowij N. Acute effects of Δ(9)-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on auditory mismatch negativity. Psychopharmacology (Berl). 2022 May;239(5): 1409-1424. doi: 10.1007/s00213-021-05997-3.

理由：错配负性(MMN)是精神分裂症的一个候选内表型，由 N -甲基- D -天冬氨酸受体(NMDAR)功能支持。有越来越多的证据表明，长期使用大麻会对 MMN 产生不利影响。很少有人研究大麻素对脑内 NMDAR 功能和突触可塑性生物标志物的急性影响。

目的：本研究探讨Δ(9)-四氢大麻酚(THC)和大麻二酚(CBD)单独或联合使用对失配负性(MMN)的急性影响。

方法：本研究是一项随机、双盲、交叉安慰剂对照研究，18 名频繁和 18 名不频繁的大麻使用者通过雾化仪接受 5 次随机药物治疗：(1)安慰剂;(2) THC 8mg;(3) CBD 400mg;(4) THC 8 mg + CBD 4 mg [THC + CBD(低)];(5) THC

12mg + CBD 400mg [THC + CBD(高)]。参与者完成了一个包含持续时间、频率和强度偏差(各 6%)的多特征 MMN 听觉古怪范式。

结果：与安慰剂相比，THC 和 CBD 组都观察到增加了低频率使用者 MMN 的持续时间和强度振幅，THC 还增加了该组 MMN 的频率。在 THC 中加入低剂量的 CBD 可以减弱 THC 对较少使用 THC 的 MMN 振幅的持续时间和强度的影响。在 THC 中加入高剂量 CBD 对频繁使用者 MMN 的持续时间和频率也有同样的影响。

结论：大麻二酚联合四氢大麻酚对 MMN 的影响模式可能是由内源性大麻素系统中不同的潜在神经生物学相互作用所促进的，这些相互作用随着先前的大麻暴露而变化。这些结果凸显了外源性大麻素的急性效应与 NMDAR 功能之间的复杂相互作用。需要进一步的研究来确定在急性效应消散后以及在反复急性暴露后，这一过程如何恢复正常。

15. 大麻二酚对心脏潜在线粒体毒物磷化氢的血流动力学和分子特征的修饰

Hooshangi Shayesteh MR, Hagh-Aminjan H, Baeeri M, Rahimifard M, Hassani S, Gholami M, Momtaz S, Salami SA, Armandeh M, Bameri B, Samadi M, Mousavi T, Ostad SN, Abdollahi M. Modification of the hemodynamic and molecular features of phosphine, a potent mitochondrial toxicant in the heart, by cannabidiol. Toxicol Mech Methods. 2022 May;32(4): 288-301. doi: 10.1080/15376516.2021.1998851.

磷化铝(AIP)中毒在许多国家都很常见，死亡率很高。心脏是 AIP 中毒的主要靶器官。一些研究已经报道了大麻二酚(CBD)在减少心脏损伤方面的有益作用。本研究旨在探讨 CBD 对 AIP 中毒所致心脏毒性的保护作用。研究组分为杏仁油、生理盐水、单品 CBD (100 μg/kg)、AIP (11.5 mg/kg) 和 AIP + CBD 四组(AIP 灌胃后，CBD 分别以 5、25、50、100 μg/kg 静脉注射)。AIP 处理 30 分钟后，使用电子心血管设备(PowerLab)记录心电图(ECG)变化、心率(HR)和血压(BP)，持续 3 小时。在 12 小时和 24 小时检测心肌组织线粒体复合物的活性、ADP/ATP 比值、细胞色素 C 的释放、线粒体膜电位(MMP)、凋亡、氧化应激参数和心脏生物标志物。AIP 引起心电图异常，心率降低，血压降低。AIP 还能显著降低线粒体复合体 I、IV 的活性和 ADP/ATP 比值。AIP 显著增加了细胞色素 C 的释放、细胞凋亡、氧化应激和心脏生物标志物的水平，而在服用 CBD 后得到了缓解。CBD 可在一定程度上改善 AIP 中毒大鼠的血流动力学功能。CBD 恢复 ATP 水平和线粒体功能，降低氧化损伤，从而阻止心脏细胞进入凋亡阶段。需要进一步的临床试验来探索 CBD 对 AIP 中毒患者的可能益处。

三、吡仑帕奈

1. 脂质基纳米系统鼻内给药为新一代抗癫痫药物吡仑帕奈提供了一种有前景的脑靶向给药方法

Meirinho S, Rodrigues M, Ferreira CL, Oliveira RC, Fortuna A, Santos AO, Falcão A, Alves G. Intranasal delivery of lipid-based nanosystems as a promising approach for brain targeting of the new-generation antiepileptic drug perampanel. *Int J Pharm.* 2022 May 24; 121853. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121853.

吡仑帕奈(PER)是一种新一代抗癫痫药物，对不同类型的癫痫发作均有疗效，在癫痫持续状态的治疗中已显示出潜力。鼻内(IN)给药和鼻-脑传输日益受到关注，PER 有望成为这一途径的良好的候选药物，特别是基于脂基纳米系统配制。为此，我们研制了一种负载 PER 的疏水制剂(FO1.2)和自微乳化给药系统(SMEDDS)(FH5)。在小鼠注射 PER IN(1 mg/kg)后，对其药代动力学进行了表征，并与静脉注射和口服途径进行了比较。在 7 天重复给药研究后，检测其组织病理学毒性。FH5 在分散时形成均匀的纳米液滴(20.07 ± 0.03 nm)，显示出持续的体外 PER 释放曲线可达 4 h。在 IN 途径下，PER 脑传递更为广泛，FO1.2 的 FH5 (C_{max}) 和 AUC 分别为 52.32 ng/g 和 190.35 ng.h/g; FH5 93.87 ng/g 和 257.75 ng.h/g。最大脑浓度和总脑暴露量均高于口服给药，最大 PER 浓度达到的速度显著快于口服给药(15 min vs 2 h)。PER 血浆浓度也有所提高，其相对生物利用度值较高(FH5 为 134.1%，FO1.2 为 107.8%)。IN 给药后，FH5 和 FO1.2 的 PER 绝对血浆生物利用度分别为 55.5% 和 44.6%，与静脉给药相比，IN 在一定程度上提高了 PER 对大脑的靶向性。经组织病理学检查未发现毒性迹象。结果表明，IN PER 给药可能是治疗急性和慢性癫痫的一种可行和安全的方法，特别是使用 SMEDDS 给药系统。

2. 利用 HepaRG 细胞作为体外人体模型研究吡仑帕奈、卢非酰胺和司替戊醇的代谢稳定性并预测药物相互作用

Meirinho S, Rodrigues M, Fortuna A, Falcão A, Alves G. Study of the metabolic stability profiles of perampanel, rufinamide and stiripentol and prediction of drug interactions using HepaRG cells as an in vitro human model. *Toxicol In Vitro.* 2022 May 18;82: 105389. doi: 10.1016/j.tiv.2022.105389.

新一代抗癫痫药物，如吡仑帕奈、卢非酰胺、司替戊醇等成为慢性癫痫综合治疗的替代药物。因此，以 HepaRG 细胞作为体外人体模型，探索代谢稳定性和可能涉及的药物-药物相互作用(DDI)具有很大的临床意义。为了表征其代谢稳定性，将 HepaRG 细胞分别与吡仑帕奈(1 μM)、卢非酰胺(100 μM)或司替戊醇(5 μM)孵育 12 小时。用已知的 CYP450 同工酶诱导剂(利福平、苯妥英、苯巴比妥、奥美拉唑和卡马西平)预处理的 HepaRG 细胞，也与吡仑帕奈、卢非酰胺或司替戊醇孵育，以评估 CYP450 诱导可能介导的 DDI。结果表明，在 12 小时内，吡仑帕奈和司替戊醇浓度显著降低；相反，卢非酰胺的浓度没有变化。所有诱变剂预处理后的细胞均显

著降低了司替戊醇的浓度(在 20.3%至 31.9%之间)，表明其具有相当大的 DDI 潜力。卢非酰胺浓度仅在与利福平预孵育和其余诱导剂的最高测试浓度时下降。使用利福平、卡马西平和苯巴比妥后，吡仑帕奈水平下降，支持 CYP3A4 介导的代谢参与。本研究不仅提供了新型抗癫痫药物代谢稳定性和潜在 DDI 相关信息，还强调了 HepaRG 细胞作为可靠的体外模型来预测人体体内代谢的适用性。

3. 静脉注射吡仑帕奈可替代口服吡仑帕奈：一项随机、交叉、I 期药代动力学和安全性研究

Hussein Z, Majid O, Boyd P, Aluri J, Ngo LY, Reyderman L. Intravenous Perampanel as an Interchangeable Alternative to Oral Perampanel: A Randomized, Crossover, Phase I Pharmacokinetic and Safety Study. Clin Pharmacol Drug Dev. 2022 May 20. doi: 10.1002/cpdd.1107.

当口服给药暂时不可行时，静脉(IV)给药可以治疗癫痫。吡仑帕奈是一种每日使用一次的抗发作用药物，目前有口服制剂。050 (NCT03376997)研究是一项开放标签、随机、单剂量、交叉研究，旨在评估健康受试者口服和静脉注射吡仑帕奈的可互换性($N = 48$)。本研究评估了单次静脉注射(30-、60-或 90 分钟输注)和间隔 ≥ 6 周后口服吡仑帕奈的生物等效性。分析表明，静脉注射 30 分钟和 60 分钟以及口服吡仑帕奈剂量的血浆浓度-时间曲线下面积的生物等效性外推至无穷大(几何平均比[90%置信区间]，分别为 0.93[0.84-1.02]和 1.03 [0.97-1.09]);但是，IV 时观察到的最大药物浓度(C_{max})值比口服 C_{max} 高 1.35 ~ 1.61 倍。利用合并的药代动力学数据模拟的血浆浓度-时间分布进一步支持了口服和静脉注射吡仑帕奈可互换的两种情况：从口服 2 毫克吡仑帕奈起始的稳态维持治疗，在 7 天内临时切换到每天静脉注射吡仑帕奈 12 毫克。共有 34 名(70.8%)受试者经历了治疗相关的不良事件。静脉注射吡仑帕奈的安全性与口服吡仑帕奈相似，没有新的安全性问题。在维持治疗和/或开始治疗时，吡仑帕奈静脉输注可能是一个适合的临时替代口服吡仑帕奈的方案。

4. 吡仑帕奈在青少年和成人癫痫患者的真实世界使用情况：来自 IV 期 PROVE 研究的回顾性结果

Segal E, Wheless J, Moretz K, Penovich P, Patten A, Malhotra M. Perampanel in real-world clinical care of adolescent and adult patients with epilepsy: Results from the retrospective Phase IV PROVE Study. Seizure. 2022 May;98: 87-94. doi: 10.1016/j.seizure.2022.02.011.

目的：报告来自 PROVE 研究(NCT03208660)的青少年($12 < 18$ 岁)和成人(≥ 18 岁)患者的最终数据。PROVE 是一项多中心、回顾性、非干预性的 IV 期研究，旨在评估常规临床诊疗期间吡仑帕奈在癫痫患者中的保留、疗效、安全性和剂量。

方法：根据临床医生的治疗建议，回顾性收集 2014 年 1 月 1 日以后开始使用吡仑帕奈治疗的美国患者的医疗/药房记录数据。保留率是主要疗效终点。次要终点包括癫痫发作频率变化的中位数百分比、无发作率、研究者对发作控制效果的印象和紧急不良事件(TEAEs)。

结果：安全分析集(SAS)包括 294 名青少年和 1157 名成年人(吡仑帕奈最大中位剂量，6.0 mg/天)。在符合纳入保留率分析的患者中，青少年 24 个月保留率为 53.5% (n=91/170)，成人为 47.8% (n=354/741)。在 10-12 个月有有效疗效数据的患者中，青少年癫痫发作频率降低的中位数为 79.3% (n=20)，成年人为 70.8% (n=92)。在有癫痫发作效应数据的 SAS 中，大多数患者在最后随访时间点癫痫发作有所改善(青少年，51.4% [n=128/249];成年人,52.3% (n = 506/967))。113 例青少年发生 TEAEs (38.4%;最常见的是有攻击性[6.5%])，512 名成年人发生 TEAEs (44.3%;最常见的是头晕[9.2%])。

结论：在常规临床诊疗过程中，吡仑帕奈在青少年和成人患者中显示了良好的保留率和持续的疗效(长达 2 年);没有观察到新的不良事件。GOV 标识符：NCT03208660.

5. 吡仑帕奈在耐药局灶性癫痫人群中的疗效、耐受性和安全性：一项系统综述和荟萃分析

Mahajan SS, Prakash A, Sarma P, Niraj N, Bhattacharyya A, Medhi B. Efficacy, tolerability and safety of perampanel in population with pharmacoresistant focal seizures: A systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res. 2022 May;182: 106895. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2022.106895.

背景：局灶性癫痫与多种并发症相关。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可供使用，但仍有很大比例的患者癫痫发作无法控制。新的治疗靶点也未能克服这个问题。因此，人们正在探索作用于常规靶点的药物。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 岁及以上患者生活质量和认知能力的影响。

方法：采用关键词吡仑帕奈(perampanel)、部分癫痫发作和随机对照试验(RCT)检索数据库。纳入单、双盲随机对照试验进行分析。评估的主要结果是 50%应答率和癫痫无发作率。评估的次要结果是临床全局改善(CGI-C)、发生不良事件的患者数量、退出试验的患者数量、Vigibase 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，尤其是青少年的认知评估。计算这些参数的风险比(RR)。

结果：本研究共纳入 421 篇文献，其中 24 篇文献获得了全文。最终有 7 项双盲随机对照试验纳入了 meta 分析。接受吡仑帕奈治疗的患者比接受安慰剂治疗的患者有更高的 50%有效率。4mg / d、8mg / d 和 12mg / d 的吡仑帕奈亚组的风险比(RRs)分别为 1.39[95%置信区间(CI) 1.08-1.79]、1.83 [95% CI 1.51 - 2.22]和 1.81 [95% CI 1.45-2.27]。4mg / d、8mg / d 和 12mg / d 组的癫痫无发作率 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 剂量的吡仑帕奈有明显更高的 TEAEs 风险。由于不良事件而退出试验的患者数量只在吡仑帕奈 12 mg 亚组与安慰剂组比有统计学意义。

结论：吡仑帕奈是治疗耐药局灶性癫痫的有效辅助药物。使用吡仑帕奈后，患者取得了较高的 50% 有效率和无癫痫发作率。吡仑帕奈在低剂量时耐受性更好。

四、卡马西平

1. 卡马西平和卡马西平环氧化物在母亲、初乳和母乳喂养的新生儿中的浓度：与分娩和成熟乳汁期浓度的比较

Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Carbamazepine and carbamazepine-epoxide concentrations in mothers, colostrum, and breastfed newborns: Comparison with concentrations determined during delivery and in the mature milk period. *Biomed Pharmacother.* 2022 May 24;151: 113176. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113176.

目的：了解卡马西平及其活性代谢物环氧卡马西平从母亲到初乳和母乳喂养的新生儿的运输信息。

方法：本队列研究分析了 1990 年 11 月至 2021 年 2 月分娩后第 1 至 5 天孕产妇血清(162 名妇女)、乳汁(即初乳)和母乳喂养新生儿血清中卡马西平和卡马西平环氧化物的浓度。并将测定的浓度与分娩期和成熟乳期进行比较。并评价联合酶促抗发作药物和丙戊酸的疗效。

结果：卡马西平在产妇血清中的浓度为 1.0 ~ 11.2 mg/L(环氧化物 0.3 ~ 4.4 mg/L)，在初乳中的浓度为 0.5 ~ 6.8 mg/L(环氧化物 0.3 ~ 2.4 mg/L)，在新生儿血清中的浓度为 0.5 ~ 4.7 mg/L(环氧化物 0.3 ~ 1.7 mg/L)。卡马西平乳汁/母血浓度比中位数为 0.45(环氧化物 0.71)，卡马西平新生儿血清/母血浓度比中位数为 0.20(环氧化物 0.41)，卡马西平新生儿血清/乳汁浓度比中位数为 0.38(环氧化物 0.50)。母乳和母亲血清卡马西平和卡马西平环氧化物浓度之间以及母乳和新生儿血清卡马西平浓度之间发现了高度显著的相关性。

结论：母乳喂养新生儿血清中，卡马西平浓度仅 1 个浓度达到一般癫痫人群的参考范围，半数以上低于定量下限。母乳喂养的新生儿不需要常规监测血清卡马西平浓度。然而，密切监测新生儿是值得的，如果注意到了潜在不良反应的迹象，应评估新生儿血清卡马西平浓度。

2. 卡马西平修饰的 HLA-A*24：02 结合肽段：CORO1A 在皮疹中的意义

Min F, Fan C, Zeng Y, He N, Zeng T, Qin B, Shi Y. Carbamazepine-modified HLA-A*24: 02-bound peptidome: Implication of CORO1A in skin rash. *Int Immunopharmacol.* 2022 May 5;109: 108804. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108804.

背景：既往研究表明，人类白细胞抗原(HLA)-A*24：02 是抗癫痫药物致皮疹的常见遗传危险因素，而 HLA-b*15：02 是卡马西平(CBZ)致 Stevens Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症的特异危险因素。HLA-B*15：02 等位基因可以改变内源性多肽的储存库，从而引发 CBZ 诱导的超敏反应。然而，尚不确定 HLA-A*24：02 在抗癫痫药物治疗过程中是否会引起肽库的改变。

方法：本研究获得了表达 HLA-A*24：02 和 HLA-B*15：02 的稳定的 HMy2.C1R 细胞，并按 CBZ 处理或不处理分为 4 组。我们采用 LC/MSTo 检测 4 组的 HLA 结合肽。此外，我们进行了硅分析，以寻找与 HLA-A*24：02 和 HLA-B*15：02 相关的差异表达基因(DEGs)。最后，我们通过 qRT-PCR 和蛋白质印迹验证 DEGs。

结果：4 组共鉴定出 134 条多肽，主要包括<15 的 mer 多肽。CBZ 处理组中，PQ 中含有赖氨酸的 HLA-A*24：02 和 HLA-B*15：02 阳性细胞中，29 和 30 多肽分别显著增加，但这些赖氨酸肽来源不同。CBZ 处理的 HLA-A*24：02 阳性细胞中检测到 3 个独特的多肽，其中“SRQVVRSSK”来源于免疫相关蛋白 coronin 1A (CORO1A)。在 CBZ 处理的 HLA-A*24：02 阳性细胞中，CORO1A 及其 mRNA 表达显著升高。此外，经拉莫三嗪(LTG)处理的 HLA-A*24：02 阳性细胞中也发现了同样的显著高表达。然而，无论 CBZ 或 LTG 是否处理，HLA-B*15：02 阳性细胞的 CORO1A 均未下降。

结论：这些发现证实了内源性肽的改变是 HLA 相关皮疹的一般机制，并提示 CORO1A 参与了 HLA-A*24：02 相关皮疹。

3. 卡马西平保护大鼠子宫内膜免受雌激素的负面影响

Bulbul M, Aydin Turk B, Karaçor T, Onderci M, Nacar MC, Parlar A, Ucar C. Carbamazepine protects the endometrium against negative effects of estrogen in rats. Biotech Histochem. 2022 May;97(4): 254-260. doi: 10.1080/10520295.2021.1942988.

卡马西平(CMZ)通过诱导细胞色素 P450 (CYP3A4)增加雌激素代谢。我们研究了 CMZ 是否对子宫内膜增生(EH)有保护作用。将 32 只雌性 Wistar 白化大鼠分为 4 组，对照组饮水，戊酸雌二醇(EV)组给予 EV, CMZ 组给予 CMZ, EV + CMZ 组同时给予 EV 和 CMZ。30 d 后切除大鼠子宫，测定血清雌激素和孕激素水平，并评价子宫内膜组织特征。采用免疫组化法检测 CYP3A4 的表达。血清雌激素水平 EV 组最低，CMZ 组最高。各组血清孕酮水平相似。腺体密度作为 EH 的替代指标，在 EV 组最高，在 EV + CMZ 组最低。EV 组 8 只大鼠中有 6 只(75%)检测到 EH, EV + CMZ 组 8 只大鼠中有 2 只(25%)检测到 EH。免疫组化染色显示四组间 CYP3A4 表达无明显差异。CMZ 可降低大鼠子宫内膜未被孕酮平衡的高剂量雌激素的负面影响。这种影响可能是由于 CYP3A4 酶激活剂效应。CMZ 可能对高危妇女的 EH 有保护作用，但需要证实。

五、左乙拉西坦

1. 鹿鼠的自发交替和刻板行为：对艾司西酞普兰和左乙拉西坦的反应

de Ridder M, Mograbi D, Wolmarans W. Spontaneous alternation and stereotypical behaviour in deer mice: response to escitalopram and levetiracetam. Behav Pharmacol. 2022 Jun 1;33(4): 282-290. doi: 10.1097/FBP.0000000000000678.

强迫症与认知障碍(即空间工作记忆缺陷)的关联各不相同，尽管这似乎不太可能泛化到所有功能领域。此外，目前还不清楚这些症状是否会对潜在的新型、非色氨酸能药物产生反应，这些药物被认为是所谓的认知增强剂。本研究探索低(Norm-N;n = 31)和高强迫性样 (Comp-H;n = 34)刻板行为鹿鼠(1)刻板行为强度与工作记忆能力之间是否存在关系(2)刻板行为及其与工作记忆变化之间是否存在关联，以及对已知的抗强迫性药物艾司西酞普兰，和认知增强剂左乙拉西坦是否有反应，有何反应。在评估了所有动物在基线时的刻板行为和交替行为后，他们被分为三个社会饲养的药物暴露组，即水控制组(n = 11 每个表型)，艾司西酞普兰 50 mg/kg/d (n = 11 每个表型)和左乙拉西坦 75 mg/kg/d (Norm-N: n = 9; Comp-H: n = 12)。刻板行为发生前 28 天给药，重复评估变化。目前的数据表明，刻板行为强度和自发交替之间存在微弱的负相关关系。虽然左乙拉西坦增加了 Comp-H 的正常啮齿动物活动时间，但没有增加 Norm-N 动物的活动时间，但这两种干预都没有影响 Comp-H 行为的表达或鹿鼠的交替行为。综上所述，本研究表明 Comp-H 表达存在一定程度的认知参与，这一研究结果将进一步加深我们对强迫样刻板行为的理解。

2. 左乙拉西坦对癫痫患者夜间睡眠的影响

Chaneva OG, Viteva EI. Effect of levetiracetam on nocturnal sleep in patients with epilepsy. Neurol Neurochir Pol. 2022 May 24. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0036.

研究目的：本研究的目的是评估 2000 mg 左乙拉西坦单药治疗癫痫病人 3 个月对其夜间睡眠的影响。

临床基本原理：左乙拉西坦(LEV)是一种新型抗癫痫药物，具有独特的抗惊厥作用机制。据报道，它通常会导致癫痫患者睡眠中断和白天嗜睡。LEV 的优势(其广泛的抗癫痫谱、最佳的药代动力学、良好的安全性和耐受性)导致其在临床实践中频繁使用，尽管目前对 LEV 对夜间睡眠结构的影响知之甚少。

材料与方法：通过整晚实验室多导睡眠描记(PSG)评估 LEV 对夜间睡眠的影响，随后进行四次午睡多次睡眠潜伏期测试。在基线时和 LEV 治疗 3 个月后进行这两项评估。在 LEV 治疗前和 3 个月后评估 7 个主要 PSG 变量的动态变化。

结果：25 例新诊断或未经治疗的癫痫患者完成了研究。我们发现，基线和 LEV 治疗后的以下睡眠参数：总睡眠时间、睡眠开始时间、睡眠开始后觉醒时间、N1 期和快速眼动(REM)睡眠时间(分钟和百分比)，以及所有睡

眠阶段包括快速眼动睡眠的潜伏期，均无统计学差异。然而，我们发现在治疗后觉醒的次数显著增加，N2期显著增加，N3期显著(分钟和百分比)减少。我们还观察到N1期增加和快速眼动睡眠减少的趋势(分钟数和百分比)，但它们没有统计学意义。

结论：左乙拉西坦 2000mg /d 不影响睡眠连续性，可被认为是一种睡眠友好型抗癫痫药物。

3. 左乙拉西坦对小鼠胎盘转运蛋白基因表达的影响

Blanco-Castañeda R, Zapata-Vázquez Y, Lazalde-Ramos BP, Enríquez-Mendiola D, Lares-Asseff I, Galaviz-Hernández C, Martínez G, Sosa-Macías M. Effect of levetiracetam on the gene expression of placental transporters in a murine model. Epilepsia. 2022 May;63(5): 1266-1275. doi: 10.1111/epi.17195.

目的：左乙拉西坦(LEV)是一种适用于育龄妇女的抗发作药物。LEV 对胎盘转运蛋白的影响尚不清楚。本研究旨在评估 LEV 暴露对胎盘激素和营养转运体信使 RNA (mRNA)表达的影响，并探究它们的表达与妊娠小鼠血清中药物浓度的相关性。

方法：研究在小鼠妊娠的第 13 和 18 天进行，药物戒断后每 24 小时口服 100 mg/kg LEV 或 vehicle。采用高效液相色谱法(HPLC-UV)测定血清 LEV 水平。胎儿的体重、身高和宽度也被纳入分析。通过半定量实时聚合酶链反应(qPCR)检测转运体 xCt、Lat1、Oatp4a1、Fr- α 、Rfc、Snat4 在胎盘中的表达。采用 Kruskal-Wallis 检验和 Mann-Whitney U 检验来确定统计显著性($p < .05$)。采用 Spearman 检验评估血清 LEV 浓度与胎盘基因表达的相关性。

结果：与对照组相比，LEV 暴露组胎儿的体重、身高和宽度均较低($p < .05$)。LEV 暴露组胎儿数量低于对照组 GD 13 时 ($p < .001$)。在 GD 13 时，mRNA 表达水平无明显差异。在 GD 18 时，LEV 组 Lat1、Oatp4a1、xCt 和 Snat4 的表达高于对照组($p < .05$)，而 Rfc 表达更低($p < .05$)。血清 LEV 浓度与基因表达水平之间没有相关性。

意义：LEV 在妊娠第 18 天对 Rfc 转录的抑制表明，该蛋白的表达废除导致了宫内生长受限(IUGR)。此外，xCt、Snat4、Oatp4a1 和 Lat1 mRNA 的显著升高可能是 GD 18 时胎儿存活的代偿。

六、拉莫三嗪

1. 产后早期母亲、初乳和母乳喂养新生儿拉莫三嗪浓度监测

Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Monitoring of lamotrigine concentrations in mothers, colostrum, and breastfed newborns during the early postpartum period. Biomed Pharmacother. 2022 May 24;151: 113167. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113167.

目的：分析母亲血清、初乳和母乳喂养新生儿血清中拉莫三嗪的浓度，评价酶促抗发作药物和丙戊酸合用的效果。

方法：该队列研究收集了 158 名妇女和 143 名母乳喂养新生儿的数据。在出生后第 2 天至第 5 天收集产妇血清、乳汁(即初乳)和新生儿血清样本，采用高效液相色谱法测定拉莫三嗪浓度。

结果：母体血清中拉莫三嗪中位数浓度为 2.7 mg/L，乳汁中为 1.4 mg/L，新生儿血清中为 1.7 mg/L。初乳/母血中位浓度比为 0.60，新生儿/母血中位浓度比也为 0.60，新生儿血清/初乳中位浓度比为 1.00。母乳和母亲血清浓度、新生儿血清和母乳浓度、母亲血清浓度、母亲每日剂量以及与母亲体重相关的剂量之间观察到显著相关。

结论：母乳喂养的新生儿对拉莫三嗪的暴露低于怀孕期间。然而，同一位母亲使用相同剂量的拉莫三嗪，分娩后母亲血清和乳汁中的拉莫三嗪浓度均显著增加。这一发现，再加上新生儿体内未成熟的清除酶功能，可能是母乳喂养新生儿癫痫患者的浓度达到一般人群参考范围的原因。虽然对母乳喂养新生儿拉莫三嗪血清浓度的治疗性监测不是强制性的，但如果注意到可能的不良事件迹象，应对新生儿药物血清浓度进行监测。

2. 拉莫三嗪抑制心脏钠通道：体外特性和临床意义

Ingleby-Talecki L, van Dijkman SC, Oosterholt SP, Della Pasqua O, Winter C, Cunningham M, Rebar L, Forero-Schwanhaeuser S, Patel V, Cooper JA, Bahinski A, Chaudhary KW. Cardiac sodium channel inhibition by lamotrigine: In vitro characterization and clinical implications. Clin Transl Sci. 2022 May 17. doi: 10.1111/cts.13311.

拉莫三嗪被批准用于癫痫和双相情感障碍的治疗，抑制大脑中的钠通道，以减少神经元的重复放电和谷氨酸的病理性释放。由于钠通道共有的同源性和选择性通道阻滞剂的缺乏，钠通道阻断剂可导致心脏传导减慢和前心律失常电位增加。Vaughn-Williams 分类系统利用结合的生物物理特性来区分钠通道阻断剂。因此，在治疗相关的暴露下，包括美西律在内的 Ib 类抑制剂不会减慢心脏传导。我们的目标是表征 Na(V) 1.5 区块的生物物理性质，并支持拉莫三嗪的临床安全性。我们使用稳定表达 hNa(V) 1.5 通道和电压钳电生理学的 HEK-293 细胞，以量化对峰值和晚期通道电流、开/关速率结合动力学、电压依赖和拉莫三嗪对心脏钠通道的强直性阻滞的效能(半最大抑制浓度);并与临床相关的 Ia 类(奎尼定)、Ib 类(美西律)和 Ic 类(氟卡尼)抑制剂进行比较。在治疗相关暴露下，拉莫三嗪阻断 Na(V) 1.5 的峰值和晚期电流，具有快速的动力学和生物物理特性，类似于 Ib 类抑制剂美西利汀。然而，在一项新的分析中，在先前报道的 QT 间期临床试验(SCA104648)中，健康受试者的 QRS 或 PR 间期没有观察到有临床意义的延长。总之，微弱的 Na(V) 1.5 阻滞和快速动力学在治疗暴露时不会转化为临床相关传导减慢，这支持拉莫三嗪在癫痫和双相障碍患者中的临床安全性。

3. 丹麦患者 UGT1A4、UGT2B7、UGT2B15、UGT2B17 和 ABC1B 基因多态性对拉莫三嗪代谢的影响

Petrenaite V, Öhman I, Jantzen FPT, Ekström L. Effect of UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17 and ABC1B polymorphisms on lamotrigine metabolism in Danish patients. *Epilepsy Res.* 2022 May;182: 106897. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2022.106897.

目的：探讨 UGT 酶(UGT1A4、UGT2B7、UGT2B15 和 UGT 2B17)基因多态性及转运蛋白 ABCB1 对拉莫三嗪(LTG)代谢的影响。

方法：对丹麦 337 例接受 LTG 治疗的白人癫痫患者进行了以下单核苷酸多态性的测定：UGT1A4*2 (P24T, c.70C>A)、UGT1A4*3 (L48V c.142T>G)、UGT2B7*2 (H802Y, c.802C>T)、UGT2B15*2 (Y85D, c.253G>T)、UGT2B17 缺失及转运体 ABC 1236C>T 和 3435 C>T。收集的前瞻性数据包括 LTG 剂量、LTG 血浆浓度、2-N-GLU 浓度、性别、吸烟习惯、伴用药物、口服避孕药(OC)。

结果：对 199 例非吸烟人群进行单因素分析，其中包括 LTG 单药治疗组和 LTG 联合其他非相互作用药物 NIAEDs 组。野生型 UGT1A4*2 c 基因携带者的 LTG 比值(LTG 血浆浓度/ (LTG 剂量/体重))比携带杂合子 c 基因携带者低 22% ($p = 0.013$)。UGT2B7*2 基因多态性 TT 基因型患者 LTG 比值比 c 等位基因纯合子患者高 1.2 倍($p = 0.0078$)，GLU/LTG 比低 0.78 倍($p = 0.0275$)。纯合子(TT)和杂合子(CT)患者也有类似的显著结果。UGT2B15*2 T 等位基因纯合子的 LTG 比值浓度比 G 等位基因纯合子低 18% ($p = 0.014$)，而 GLU/LTG 比值仅在野生型与纯合子患者之间存在显著差异(GG vs TT, $p = 0.031$)。UGT2B17 拷贝数变异基因缺失多态性显示，缺失该基因的个体(del/del) LTG 比值比缺失个体高 1.3 倍($p = 0.015$)。未发现 ABCB1c.1236 C>T 和 ABCB1c.3435 C>T 与 LTG 和 GLU 比值存在相关性。UGT2B15、UGT2B17、UGT1A4 和 UGT2B7 基因多态性在 LTG 代谢中发现了酶活性的性别特异性差异(在女性中最显著)。多元回归分析证实 OC、VPA、UGT1A4 * 2、UGT2B7 * 2 对 LTG 代谢有显著影响。

结论：我们的研究证实了之前的研究结果，即 UGT2B7 和 UGT1A4 基因的遗传变异与血清 LTG 浓度相关。此外，我们的结果表明，不同 UGT 基因型对女性 LTG 代谢的影响可能比男性更大。

七、布瓦西坦

1. 布瓦西坦治疗成人难治性癫痫的疗效、耐受性和药代动力学变异性

Svendsen T, Brodtkorb E, Linge HL, Burns ML, Johannessen SI, Nakken KO, Lossius MI, Landmark CJ. Efficacy, tolerability and pharmacokinetic variability of brivaracetam in adults with difficult-to-treat epilepsy. *Epilepsy Res.* 2022 May 20;183: 106946. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2022.106946.

目的：布瓦西坦(BRV)是最新的抗发作药(ASMs)之一。它是具有现实经验的左乙拉西坦类似物。本研究的目的是评估 BRV 在成人难治性癫痫患者中的疗效、耐受性和药代动力学变化的临床经验。

方法：回顾性收集在 2016-2019 年期间开始接受 BRV 治疗并随访大于一年或停止 BRV 治疗的>18 岁患者的临床及实验室资料。

结果：该队列研究共纳入 120 名成人耐药癫痫患者。在 72 例患者中检测到 BRV 的血清浓度。随访 1 年后，BRV 保留率为 52%。57 例(48%)患者有反应(发作频率减少 50 次以上)，其中 6 例不再发作。78 例(65%)患者报告了不良反应;37 例(31%)出现了精神症状，如易怒、焦虑和抑郁症状增加。平均每日 BRV 剂量为 159 mg (SD 80 mg)，平均血清 BRV 浓度为 5.4 μmol/L (SD 4.1 μmol/L)。在 24 例患者中，BRV 取代了左乙拉西坦。患者间药代动力学差异相当大;浓度/剂量(C/D)比变化 14 倍。同时使用酶诱导性 ASMs 可使 C/D 比降低 48%。有反应者与无反应者之间，或有不良反应者与无不良反应者之间，血清浓度无显著差异。

结论：使用 BRV 治疗 1 年后，我们发现在难治性成人癫痫患者中有 48% 的应答率。布瓦西坦的耐受性基本良好，但有三分之一的患者出现了精神方面的不良反应。结合临床和药代动力学数据，可以深入了解影响新型 ASMs 疗效和耐受性的因素。

2. 布瓦西坦辅助用药对成人局灶性癫痫治疗的耐受性和疗效：来自三期临床试验的汇总结果

Ryvlin P, Dimova S, Elmofti S, Floricel F, Laloyaux C, Nondonfaz X, Biton V. Tolerability and efficacy of adjunctive brivaracetam in adults with focal seizures by concomitant antiseizure medication use: pooled results from three Phase 3 trials. Epilepsia. 2022 May 17. doi: 10.1111/epi.17304.

目的：在伴随使用一种或两种抗发作药物(ASMs)的患者，和伴随使用一种特定 ASM 患者中使用布瓦西坦(BRV)辅助治疗的安全性/耐受性和疗效。

方法：双盲试验(N01252/NCT00490035、N01253/NCT00464269 和 N01358/NCT01261325)对局灶性癫痫的成人随机使用 BRV (50-200 mg/天;批准的成人治疗剂量范围)或安慰剂伴 ASM 12 周。现对该试验进行事后分析。分析伴用 1 或 2 个 ASMs，以及仅伴用卡马西平(CBZ)、拉莫三嗪(LTG)、奥卡西平(OXC)或丙戊酸(VPA)的患者的结局。

结果：BRV 治疗组的患者分别伴有 1 个或 2 个 ASMs (n=181/557)，这两组报告了相似的治疗紧急不良事件发生率(TEAEs;68.0%/66.4%)、药物相关 TEAEs(41.4%/41.5%)，以及导致停药的 TEAEs(6.6%/5.4%)。对于伴 1 个或 2 个 ASMs (n=95/331)的随机对照患者，上述指标分别为 60.0%/60.7% (TEAEs)、32.6%/30.2%(药物相关 TEAEs) 和 2.1%/4.5% (TEAEs 导致停药)。TEAEs、药物相关 TEAEs 和特异性伴用 ASM (CBZ、LTG、OXC、VPA)导致停药

TEAEs 的发生率与伴用一种 ASM 的患者的总发生率相似。在同时伴用 1 个或 2 个 ASMs 的患者中，BRV 组的 50% 应答率 (42.3%/36.8% [n=175/511]) 高于安慰剂组(18.3%/19.5% [n=93/298])。BRV 组(n=175/509)与安慰剂组 (n=92/298)相比，1 ~ 2 个 ASMs 的患者也有更高的 100% 应答率(BRV： 9.1%/4.5%;安慰剂： 1.1%/0.3%)和发作缓解率(6.9%/3.7%;1.1% / 0)。对于同时服用 CBZ、LTG、OXC 或 VPA 的患者，BRV 组疗效(n=54/30/27/27)高于安慰剂组(n=34/13/10/14-15;50%应答率： BRV 31.5%/30.0%/40.7%/70.4%;安慰剂,17.6% / 7.7% / 20.0% / 33.3%;100% 应答率： BRV, 5.6%/10.0%/11.1%/11.1%;安慰剂， 0;发作缓解率： BRV, 3.7%/6.7%/7.4%/11.1%;安慰剂， 0)。

意义：无论 ASM 的伴随数量(一个或两个)或特异性 ASM 伴随使用数量(CBZ, LTG, OXC, VPA)，治疗剂量的 BRV 是有效的，且有良好的耐受性。

3. 布瓦西坦辅助治疗局灶性癫痫患者后持续性发作缓解

Lattanzi S, Ascoli M, Canafoglia L, Paola Canevini M, Casciato S, Cerulli Irelli E, Chiesa V, Dainese F, De Maria G, Didato G, Di Gennaro G, Falcicchio G, Fanella M, Gangitano M, La Neve A, Mecarelli O, Montalenti E, Morano A, Piazza F, Pizzanelli C, Pulitano P, Ranzato F, Rosati E, Tassi L, Di Bonaventura C; BRIVAFIRST Group. Sustained seizure freedom with adjunctive brivaracetam in patients with focal onset seizures. Epilepsia. 2022 May;63(5): e42-e50. doi: 10.1111/epi.17223.

癫痫发作控制的维持是临床癫痫患者首要考虑的目标。本研究的目的是评估在真实世界中使用辅助使用布瓦西坦(BRV)降低持续发作频率的效果。研究纳入的受试者是辅助使用 BRV 的局灶性癫痫患者。研究结果包括持续无发作和持续发作反应，定义为在 12 个月的随访中，持续不间断和不停用 BRV 的基线发作频率降低 100% 和 ≥50%。994 例患者的中位年龄为 45 岁(四分位间距 32-56 岁)。在 1 年的研究期间，有 142 例(14.3%)患者实现了持续的癫痫无发作，其中 72 例(50.7%)患者从 BRV 治疗的第一天开始无癫痫发作。研究队列中 14.3%、11.9% 和 7.2% 的患者在 ≥6、≥9 和 12 个月维持了无发作。383 例(38.5%)患者达到持续发作反应;383 例患者中有 236 例(61.6%)在第 1 天，94 例(24.5%)在第 4 个月，53 例(13.8%)在第 7 ~ 12 个月癫痫发作频率持续降低 ≥50%。在部分局灶性癫痫患者中，BRV 辅助用药与治疗第一天起癫痫发作频率持续降低相关。

4. 在两种不同的啮齿动物癫痫发作模型中，布瓦西坦通过延迟突触囊泡循环调节短期突触活动和低频自发脑活动

Xing H, Han X, Xu S, Sun Z, Yang S. Brivaracetam Modulates Short-Term Synaptic Activity and Low-Frequency Spontaneous Brain Activity by Delaying Synaptic Vesicle Recycling in Two Distinct Rodent Models of Epileptic Seizures. J Mol Neurosci. 2022 May;72(5): 1058-1074. doi: 10.1007/s12031-022-01983-2.

布瓦西坦(BRV)是一种用于治疗局灶性和全局性癫痫发作的抗癫痫药物，在对照组动物中显示通过减慢突触囊泡循环速率来增加短期突触疲劳。在本研究中，我们试图在两个已建立的啮齿动物模型中，探讨短期突

触活动改变是否可能是癫痫发作间歇期的病理标志，以及揭示 BRV 在这些模型中改变的短期突触活动和低频带自发性脑活动中的治疗作用。在本研究中，在大鼠海马脑片的 CA1 区用或不用 BRV(30 μ M 3 h) 刺激谢弗连合通路的对照组和癫痫发作(由毛果芸香碱(PILO)或高钾(h-K(+))引发)模型中，记录电生理学场兴奋性突触后电位(fEPSP)。5、10、20 和 40 hz 刺激序列可诱导短时间突触活动。通过 FM1-43 染色和双光子显微镜成像来直观评估 BRV 对突触前囊泡动员的影响。在 fEPSP 测量中，对照组存在短期突触疲劳，而 PILO 和 h-K(+)模型均存在短期突触增强(STP)。切片用 BRV(30 μ M)处理 3 h 后观察到 STP 的下降。BRV 也表现出其疗效：减少了异常峰值功率(8—13 赫兹的频率范围,31%的变异 PILO 模型,25%的变异 h-K(+)模型)和穿通功率(1 - 4 赫兹的频率范围,66%的变异 PILO 模型,癫痫发作模型中, h-K(+)模型的 49%变化)和 FM1-43 染色的突触囊泡运动(PILO 模型的 64%变化, h-K(+)模型的 45%变化)。据我们所知，这是第一个在两种啮齿类动物模型中，BRV 通过减慢突触囊泡的活动，降低癫痫发作间歇期 STP 和异常低频脑活动的研究。这些机制研究结果将极大地促进我们对 BRV 药理作用在癫痫发作发病机制中的理解，并促进临床医生优化治疗策略，以避免或减少 BRV 引起的可能不良反应。

八、森巴考特

1. 森巴考特对局灶性癫痫亚型的疗效：一项 3 期、多中心、开放标签研究的事后分析

Rosenfeld WE, Ferrari L, Kamin M. Efficacy of cenobamate by focal seizure subtypes: Post-hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study. Epilepsy Res. 2022 May 5;183: 106940. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2022.106940.

目的：报道 10 个美国研究地点的局灶性癫痫亚型的疗效数据，该研究来自一个大型、全球、开放标签的森巴考特(cenobamate)辅助治疗的 3 期临床研究。

方法：18 ~ 70 岁未控制的局灶性发作患者稳定服用 1 ~ 3 种抗发作药物，每隔 2 周递增服用森巴考特(12.5、25、50、100、150、200 mg/d)，目标剂量为 200 mg/d。允许每隔一周增加 50 毫克至 400 毫克/天。

结果：对 240 例患者进行了评估。27 例(11.3%)、224 例(93.3%)和 56 例(23.3%)患者分别发生局灶性意识运动(FAM)、局灶性意识受损(FIA)和局灶性双侧强直阵挛(FBTC)发作(患者可能有≥1 种发作亚型)。FAM、FIA 和 FBTC 发作亚型中位基线发作频率/28 天分别为 10.5、2.3 和 0.9。在 1-3 个月期间，观察到癫痫发作频率中位数比基线降低(FAM、FIA 和 FBTC 分别为 55.0%、52.4% 和 94.1%)。在第 4-5 个月(88.2%、81.0% 和 100%)和第 25-27 个月(98.1%、100% 和 100%)观察到更大的减少。在 1-3 个月期间，FAM、FIA 和 FBTC 发作亚型中达到 100% 发作减少的患者比例分别为 22.2%(6/27)、21.5%(48/223) 和 50%(28/56)；在 25-27 个月期间分别增加到 47.8%(11/23)、54.3%(88/162) 和 90.5%(38/42)。最常见的治疗紧急不良事件(≥20%)是疲劳、头晕和嗜睡。无 DRESS 病例报告。

结论：在 25-27 个月期间，使用森巴考特的所有局灶性发作亚型发作减少，FBTC 组发病最早。这项 3 期研究的亚组分析结果支持森巴考特对局灶性癫痫发作类型的长期疗效。

2. 森巴考特辅助治疗小儿难治性局灶性癫痫：一项单中心回顾性研究

Varughese RT, Shah YD, Karkare S, Kothare SV. Adjunctive use of cenobamate for pediatric refractory focal-onset epilepsy: A single-center retrospective study. Epilepsy Behav. 2022 May;130: 108679. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108679.

目的：探究森巴考特作为辅助治疗小儿难治性局灶性癫痫患者的疗效和安全性。

方法：这是一项关于森巴考特作为辅助药物用于难治性局灶性癫痫儿童患者的回顾性单中心研究。我们评估了癫痫发作的减少，癫痫发作频率减少的中位数，中位数剂量，反应率和治疗相关紧急不良事件。

结果：我们研究了森巴考特在 21 例儿童患者(平均年龄 15.9 岁)中的有效性和安全性。森巴考特使用规定的初始滴定剂量，最终剂量从 100 mg 到 400 mg。森巴考特的平均剂量和中位剂量分别为 209.8 mg(\pm 98.87 mg)和 200 mg(175 ~ 275)。体重小于 50 kg 的患者，平均和中位剂量分别为 4.0 mg/kg/day(3.20-4.63)和 4.32 mg/kg/day。在使用森巴考特之前，该队列每月癫痫发作频率的均数和中位数分别为 15.38 和 16 次。辅助使用森巴考特后，每月癫痫发作频率的均数和中位数分别降低到 7.29 和 1 次；癫痫发作频率的中位降低为 93.7%。13 例(62.5%)患者癫痫发作减少至少 50%(反应率)，11 例(52.4%)患者癫痫发作减少至少 75%(反应率)，这与成人相似。4 例(19%)患者癫痫无发作。在 21 例儿童患者中，9 例(42.8%)患者发生了治疗相关紧急不良事件(TEAE)，最常见的症状是共济失调(5,23.8%)和镇静(2,9.5%)。3 例(14.3%)患者因这些副作用而早期停药。无儿童出现药物皮疹伴嗜酸性粒细胞增多症和全身症状(DRESS)。

结论：与已公布的成人群数据相比，森巴考特在儿童人群中显示出相似的有效率和安全性；可以认为是一种有效、安全、可耐受的辅助治疗难治性局灶性癫痫儿童的药物，即使在最大每日剂量下也是如此。

九、加巴喷丁

1. 加巴喷丁和中枢神经系统抑制剂在基层医疗中的使用情况及其与呼吸抑制危险因素的关系

Fernández-Liz E, Barceló-Colomer ME, Gómez-Ganda L, Varon-Galcera C, Laluez-Broto P, Medel-Rebollo FJ, Hortelano-García MA, Martín-Gracia E. Prevalence of Gabapentinoids and Central Nervous System Depressant Drugs, and Their Association with Risk Factors for Respiratory Depression in Primary Care Patients. Clin Drug Investig. 2022 May;42(5): 417-426. doi: 10.1007/s40261-022-01144-8.

背景和目的：已经发表的警告表明，单独或与阿片类药物和/或焦虑/催眠药物联合使用加巴喷丁类药物的患者发生严重呼吸抑制的风险增加，特别是在有呼吸危险因素的个体中。本研究的目的是报告单独使用加巴喷丁类药物和与中枢神经系统抑制剂联用的使用率，以及可能与呼吸抑制相关的危险因素，以确定最脆弱的人群并制定干预策略。

方法：我们利用加泰罗尼亚卫生研究所巴塞罗那北部地区的计算机处方记录，对 2021 年期间注册的 363,007 名居民进行了横断面研究。纳入的受试者年龄 ≥ 18 岁，且使用了一种或多种加巴喷丁类药物。年龄、性别、多药、校正后的发病率组、慢性疾病数量和每年就诊次数是独立变量。定义了四个年龄组(18-64 岁，64-74 岁，75-84 岁，以及 85 岁以上)。采用描述性和推理统计。差异有统计学意义的水平为 5% ($p \leq 0.05$)。采用 SPSS(第 22 版)软件进行分析。

结果：在研究样本中，9218 例为加巴喷丁类处方。整体使用率为 3.0%(女性 3.6%，男性 2.4%)。总体而言，女性的药物使用比男性多。和最年轻组比，65 ~ 74 岁组、75 ~ 84 岁组、 ≥ 85 岁组的消费量分别增加了 2.6 倍、3.8 倍、4.0 倍。平均年龄为 65.59(±15.80)岁。41.7% 的患者存在 5 ~ 9 种药物的多药使用，39.3% 的患者存在 ≥ 10 种药物的极端多重用药。在肾功能方面，2396 例(25.9%)患者有肾小球滤过率问题，需要调整剂量(加巴喷丁 76.1%，普瑞巴林 23.8%)。141 例(5.9%)患者的每日总剂量高于规定(109 例加巴喷丁，29 例普瑞巴林)。加巴喷丁与阿片类药物和/或抗焦虑/催眠药联合使用的处方与一下因素有关：(i)多药联合使用(5-9 种药物，OR： 3.42 [95% CI 3.00-3.88]; ≥ 10 种药物，OR 8.72 [95% CI 7.42-10.25]); (ii)慢性病的数量，OR： 1.14(95% 可信区间 1.11-1.17);(iii)每年会诊次数增加，OR： 1.01(95% 可信区间 1.00-1.01);(iv)女性性别，男性 OR： < 1，OR： 0.66 (95% CI 0.60-0.73);(v)老年人：65-74 岁，OR： 0.71 (95% CI 0.62-0.81);75-84 年，OR： 0.62 (95% CI 0.54-0.71); ≥ 85 岁，OR： 0.68 (95% CI 0.58-0.81);(vi)调整后发病率组，OR： 0.90 (95% CI 0.88-0.92)，($p < 0.0001$)。

结论：人群中暴露于加巴喷丁类药物的比例不可忽略。更多的加巴喷丁类和阿片类药物和/或抗焦虑药/催眠药联合使用与多药、慢性疾病数量和就诊次数增加有关，但与男性、高龄和校正后的发病率组无关。

2. 加巴喷丁类药物诱导的外周水肿和急性心力衰竭：结合药物警戒数据和体外动物实验的转化研究

Largeau B, Bordy R, Pasqualin C, Bredeloux P, Cracowski JL, Lengellé C, Gras-Champel V, Auffret M, Maupoil V, Jonville-Béra AP. Gabapentinoid-induced peripheral edema and acute heart failure: A translational study combining pharmacovigilance data and in vitro animal experiments. Biomed Pharmacother. 2022 May;149: 112807. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112807.

加巴喷丁类药物是电压门控钙通道(Cav)的 α_2 - δ 亚基的配体，与外周水肿和急性心力衰竭的发生风险有关，涉及到血管和心脏的双重机制。

目的与方法：收集 1994 年 1 月 1 日至 2020 年 4 月 30 日，法国药物警戒中心报告的所有涉及加巴喷丁或普瑞巴林有关外周水肿或心力衰竭副作用的病例，并且需描述其发病模式(如发病时间)。基于这些数据，我们研究了加巴喷丁对大鼠三级肠系膜动脉肌源性张力的影响以及对大鼠心室心肌细胞电生理特性的影响。

结果：本研究共纳入 58 篇文献(其中加巴喷丁 5 篇，普瑞巴林 53 篇)。男女比例为 4: 1，中位年龄为 77 岁(IQR 为 57-85，范围为 32-95)。非心源性水肿和急性心力衰竭的中位发病时间为 23 天(IQR 10-54)和 17 天(IQR 3-30)。在加巴喷丁剂量增加后，心源性和非心源性外周水肿频繁发生(27/45,60%)，停用加巴喷丁后，症状迅速好转(中位 7 天，IQR 5-13)。加巴喷丁类药物对大鼠肠系膜动脉的肌源性张力的降低程度与维拉帕米和硝苯地平相同。急性应用加巴喷丁类药物对心室心肌细胞 Ca(v)1.2 电流无显著影响。

结论：加巴喷丁类药物可引起小鼠早发浓度依赖性外周水肿。非心源性外周水肿的主要机制是继发于肌源性张力改变的血管扩张性水肿，与实验条件下测试的 Ca(v)1.2 阻断无关。

3. 住院期间伴有或不伴有阿片类药物使用患者的加巴喷丁使用剂量和相关毒性

Tu TG, Sadeghi S, Atayee R, Lee K. Gabapentinoid Dosing and Associated Toxicities in Patients With or Without Concomitant Opioids During Hospitalization. Am J Hosp Palliat Care. 2022 May;39(5): 530-534. doi: 10.1177/10499091211040231.

加巴喷丁类药物(加巴喷丁和普瑞巴林)越来越多地用于疼痛，因为患者和医生都在寻求保留或减少阿片类药物使用的策略。这种广泛应用于超适应症(疼痛)的做法没有强有力的证据支持，可能会带来意外后果。该研究评估了 2018 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日住院期间接受至少一剂加巴喷丁类药物治疗的成年患者。主要目的是比较加巴喷丁在伴有或不伴有阿片类药物治疗患者中每日总剂量的差异。次要目标包括比较镇静记录、肾功能、使用 Hester Davis 跌倒风险量表的跌倒风险评分以及两个研究组之间中枢神经系统(CNS)相关副作用的差异。共纳入 499 例患者(普瑞巴林 32 例，加巴喷丁 467 例)。由于普瑞巴林的样本量小，结果仅报告加巴喷丁。加巴喷丁平均每日总剂量在非阿片类药物组为 706 mg (SD = 614 mg)，而在阿片类药物组为 860 mg (SD = 553 mg) ($p = 0.007$)。阿片类药物组有更多镇静记录($p < 0.001$)。阿片类药物组患者使用的加巴喷丁类药物每日总剂量明显更高。尽管加巴喷丁类药物经常报道中枢神经系统相关的不良事件，镇静记录在阿片类药物组中明显更多。

十、普瑞巴林

1. 短期小剂量普瑞巴林治疗肝硬化患者不宁腿综合征是有效的：一项初步研究

Mundada K, Goel A, Paliwal VK, Singh TP, Rai P, Aggarwal R. Short course of low-dose pregabalin is effective for the treatment of restless leg syndrome in patients with cirrhosis: A pilot study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 May;37(5): 933-937. doi: 10.1111/jgh.15803.

背景与目的：不宁腿综合征(RLS)常见于肝硬化患者，但其治疗方法尚不清楚。这项初步研究评估了静脉注射铁和 6 周疗程的小剂量普瑞巴林(75 毫克/天)治疗肝硬化患者 RLS 的临床效果。

方法：这是一项前瞻性、干预性研究，纳入的受试者是成人肝硬化和 RLS 患者。参与者接受血清铁蛋白测定。血清铁蛋白(<75 μg/dL);对于铁蛋白水平正常和铁水平较低且 RLS 症状对铁替代治疗没有反应的患者，口服普瑞巴林治疗，起始 75 mg/天，持续 6 周，如果无效，增加至 150 mg/天，持续 6 周。停用普瑞巴林后 6-12 周评估症状复发情况。

结果：50 例患者中(男性 52%;中位年龄 48 岁[四分位数范围：21-65];中位 Child-Pugh-Turcotte 评分 8 分[5-13]，中位 Model for End-Stage Liver disease 评分 17 分[12-20])，29 例(58%)患者有低铁蛋白水平;其中，14 人(48%)对单纯静脉注射铁有反应。15 例中有 11 例(38%)低铁蛋白且对铁无反应，21 例正常铁蛋白水平的患者中有 16 例(76%)对低剂量普瑞巴林有反应。在接受 150 mg/天普瑞巴林治疗的 9 名无反应患者中，有 4 人因不良反应而停药。

结论：短疗程低剂量普瑞巴林(75 mg/天)缓解肝硬化患者 RLS 有效(82%)。 (CTRI / 2019/02/017642)。

2. 沙特阿拉伯限制普瑞巴林使用的影响：中断时间序列分析

Althunian TA, Alomran MI, Alsagri GM, Alrasheed MM, Alshammari TM. The impact of regulatory restrictions on pregabalin use in Saudi Arabia: An interrupted time series analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022 May;31(5): 577-582. doi: 10.1002/pds.5408.

目的：沙特食品药品管理局(SFDA)于 2017 年 12 月将普瑞巴林加入管制物质清单，以最大限度地降低其可能被滥用和误用的风险。本研究旨在评估这一决定对沙特阿拉伯普瑞巴林整体使用的影响，并与处方治疗神经性疼痛的药物(即与加巴喷丁、曲马多、度洛西汀和阿米替林)进行比较。

方法：对 2015 年 10 月至 2020 年 9 月在沙特的研究药物季度销售数据进行间断时间序列分析。这些数据从 IQVIA 获得，并转换为使用估计数(每 1000 居民日定义剂量[DDD/TID])。分段回归模型用于评估决策后使用数据的直接(水平)和延长(趋势)变化。所有分析均使用 RStudio Version 1.4.1103 完成。

结果：在 SFDA 做出决定之前，普瑞巴林的季度环比使用量增加(DDD/TID： 0.16;95%置信区间[CI] 0.04 ~ 0.28)。在做出限制决定后，普瑞巴林的总使用量直接下降了-1.85 DDD/TID (95% CI -2.71 至-0.99)，并且季度环比下降效应延长(DDD/TID： -0.22, CI 为-0.37 至-0.05)。该决定与加巴喷丁的使用直接增加 0.62 DDD/TID (95% CI 0.52-0.72)相关，而对其他药物的使用没有任何影响。

结论：我们的研究结果显示，SFDA 的决定与普瑞巴林整体使用的减少有关，这可能有助于降低其滥用和误用的风险。

3. 普瑞巴林使用及其与阿片类药物和苯二氮卓的纵向变化关系

Schaffer AL, Brett J, Buckley NA, Pearson SA. Trajectories of pregabalin use and their association with longitudinal changes in opioid and benzodiazepine use. Pain. 2022 May 1;163(5): e614-e621. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002433.

普瑞巴林与阿片类药物和/或苯二氮卓类药物同时使用很常见，尽管不良反应的风险可能增加。然而，临床试验表明，普瑞巴林在治疗急性术后疼痛时具有避免阿片类药物的作用。我们利用了 10% 澳大利亚人(2013-19 年)的医保数据，探索了普瑞巴林初始人群中阿片类药物和苯二氮卓的使用随时间变化的情况。在 142,776 名初始使用普瑞巴林的患者中(中位年龄= 61 岁，57% 为女性)，我们使用基于组的轨迹建模来确定开始后第一年的 6 个普瑞巴林剂量轨迹。两种轨迹涉及停药：一次配药后(49%)和 6 个月治疗后(14%)。四种轨迹包括持续使用，日估计中位数剂量为 39 mg(16%)、127 mg(14%)、276 mg(5%)和 541 mg(2%)。我们使用广义线性模型定量了普瑞巴林起始前后一年阿片类药物和苯二氮卓类药物的使用情况。在研究期间，71% 的人被分配使用阿片类药物，34% 的人被分配使用苯二氮卓类药物，使用普瑞巴林最高剂量的人使用率最高。普瑞巴林起始后阿片类药物使用增加。在同时使用阿片类药物和普瑞巴林的人群中，口服吗啡类药物的几何平均日剂量在普瑞巴林起始后在所有轨迹中增加，在每日最高剂量普瑞巴林的人群中从+5.9%(99%置信区间 4.8%-7.0%)到+39.8%(99%置信区间 38.3%-41.5%)不等。在同时使用普瑞巴林和苯二氮卓的人群中，在所有轨迹中，剂量都保持不变。尽管普瑞巴林享有避免阿片类药物的声誉，但在门诊环境中，我们观察到使用阿片类药物的人在普瑞巴林起始后倾向于使用更高的每日阿片类药物剂量，尤其是那些使用高剂量普瑞巴林的人。

十一、拉考沙胺

1. 拉考沙胺单药治疗脑肿瘤相关癫痫（BTRE）：来自意大利多中心回顾性研究的结果

Mo F, Meletti S, Belcastro V, Quadri S, Napolitano M, Bello L, Dainese F, Scarpelli M, Florindo I, Mascia A, Pauletto G, Bruno F, Pellerino A, Giovannini G, Polosa M, Sessa M, Conti Nibali M, Di Gennaro G, Gigli GL, Pisanello A, Cavallieri F, Rudà R. Lacosamide in monotherapy in BTRE (brain tumor-related epilepsy): results from an Italian multicenter retrospective study. J Neurooncol. 2022 May;157(3): 551-559. doi: 10.1007/s11060-022-03998-6.

拉考沙胺(LCM)是第三代抗发作药物(ASM)，被批准用于年龄 ≥ 4.378 的局灶性癫痫患者。此前有研究报道 LCM 作为脑肿瘤相关癫痫(BTRE)的辅助治疗疗效。迄今为止，尚无文献关注拉考沙胺单药治疗 BTRE 的研究。在本回顾性研究中，我们在原发性脑肿瘤多中心国家队列中调查 LCM 单药治疗的疗效和耐受性。

方法：我们收集了来自意大利 12 个中心的 132 例用 LCM 单药治疗原发性脑肿瘤的患者。我们对每个患者在 3 个月和 6 个月时无发作(主要终点)、副作用和退出率(次要终点)进行了评估。

结果：总的来说，使用 LCM 的患者 3 个月癫痫无发作比例为 64.4%，6 个月癫痫无发作比例为 55%。在 LCM 前使用两次或两次以上 ASMs 的患者比首选单药 LCM 的患者癫痫控制更差。在 14 例磁共振(MRI)显示肿瘤进展的患者中，癫痫依旧控制良好。多因素分析显示，诊断时全切除与 6 个月时较高的无发作率显著相关。不良反应以轻微为主(CTCAE 分级为 1-2 级)，退出率低(1.5%)。主要副作用为头晕、嗜睡。

结论：这是第一个显示 LCM 单药治疗 BTRE 具有良好疗效和耐受性的研究。还需要进一步的前瞻性研究来证实这些初步结果，并进一步调查生活质量和神经认知功能。

2. 钠通道阻滞剂拉考沙胺慢性治疗对基因缺失癫痫大鼠失神发作早期的影响

Çarçak N, Karanfil C, Akat Ş, Akman Ö, Onat F. The effect of chronic treatment with sodium channel blocker lacosamide on early development of absence seizures in genetic absence epilepsy rats. Epilepsy Res. 2022 May;182: 106896. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2022.106896.

目的：拉考沙胺(LCM)是影响电压门控钠通道缓慢失活的新一代抗癫痫药物。本研究探索了失神癫痫发作前的慢性 LCM 治疗是否能够预防/减少 GAERS 大鼠失神癫痫发作的发展，GAERS 大鼠是一种验证失神癫痫和癫痫发生的良好动物模型。在停药 1 个月和 2 个月后，分别测定药物对 GAERS 中峰值波放电(SWDs)持续时间、平均持续时间、次数和光谱特征的影响，并与具有抗癫痫活性的乙琥胺(ETX)进行比较。此外，我们还评估了 LCM 对成年 GAERS 大鼠 SWDs 的急性影响。

方法：GAERS 大鼠分别注射 LCM (10 mg/kg/day 或 30 mg/kg/day, i.p)或 ETX (25 mg/kg/day, i.p)或生理盐水(0.9% NaCl)，直至 PN20 到 PN60，连续 40 天。在 PN53 麻醉下，氯胺酮/噻嗪立体定向植入皮质螺钉电极。恢复期后，在 PN60(给药最后一天)- 61-62、PN90-91-92 和 PN120-121-122 三个时间段连续 3 天记录脑电图。

结果：在 PN60 停药后，LCM 和 ETX 的慢性治疗导致 PN90 和 PN120 的 GAERS 自发性失神发作减少了 50%。脑电图数据的频谱分析显示，在 PN62 处用 LCM 处理的动物中，SWDs 的峰值频率显著放缓。

结论：这些结果证实了慢性 LCM 治疗可改变 GAERS 失神发作的发展，并提示 LCM 对癫痫失神发作有益。

十二、氯巴占

1. 氯巴占作为抗惊厥单药治疗的添加治疗，对癫痫发作未控制受试者一年的有效性评估：印度经验

Satishchandra P, Rathore C, Apte A, Kumar A, Mandal A, Chauhan D, Agadi J, Gurumukhani J, Asokan K, Venkateshwarlu K, Lingappa L, Sundaracharya NV, Jha SK, Ravat S, Vk S, Garg S, Shah SV, Alagesan S, Razdan S, Padhy U, Agarwal VK, Arora V, Menon B, Shetty S, Chodankar D. Evaluation of one-year effectiveness of clobazam as an add-on therapy to anticonvulsant monotherapy in participants with epilepsy having uncontrolled seizure episodes: An Indian experience. Epilepsy Behav. 2022 May;130: 108671. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108671.

目的：前瞻性地研究氯巴占作为一种添加治疗，对抗发作药物(ASM)单药治疗不能充分控制患者的有效性和安全性。

方法：于 2017 年 6 月至 2019 年 10 月在印度 28 家神经病学门诊开展了前瞻性的观察研究。对连续使用 ASM 单药治疗但癫痫发作控制不充分的患者(年龄大于 3 岁)开始使用氯巴占。随访时间分别为 1、3、6、9、12 个月。通过个人访谈和癫痫日记评估癫痫控制和不良事件。

结果：在 475 名符合条件的患者中，429 名患者(男性：65.5%)的数据被评估(46 名患者因方案偏差被排除)。中位年龄 25 岁(范围 3 ~ 80 岁)，癫痫中位病程 3 年(0.1 ~ 30 年)。大多数患者为局灶性癫痫(55.0%)和遗传性全面性癫痫(40.1%)。380 例(88.5%)患者完成了 1 年随访。1 年随访时有 317 例(83.4%;N = 380)无癫痫发作。这 317 例患者在 12 个月时无癫痫发作，占可评估人群的 73.9% (N = 429)。98.8%的患者添加氯巴占的主要原因是治疗后癫痫发作控制不佳。在一年的随访中，共有 113 例(22.6%)患者经历了至少一次不良事件，其中 103 例(20.6%)患者经历了 386 次癫痫发作。

结论：该研究提供了初步证据，即在单药治疗不稳定的癫痫患者中添加使用氯巴占治疗一年是有效的且耐受性良好。试用注册号：ctri /2017/12/010906。

十三、苯妥英

1. 苯妥英能促进双环己酮草酰二腙脱髓鞘小鼠少突胶质细胞增殖，提高胼胝体髓鞘碱性蛋白的表达

Vega-Riquer JM, Campos-Ordonez T, Galvez-Contreras AY, Gonzalez-Castañeda RE, Gonzalez-Perez O. Phenytoin promotes the proliferation of oligodendrocytes and enhances the expression of myelin basic protein in the corpus callosum of mice demyelinated by cuprizone. *Exp Brain Res.* 2022 May;240(5): 1617-1627. doi: 10.1007/s00221-022-06356-0.

少突胶质细胞丢失和髓鞘片层破坏是脱髓鞘疾病的重要特征。苯妥英促进脑室-室下区内源性神经前体细胞的增殖，有助于恢复少突胶质细胞的数量。本研究旨在评价苯妥英是否能促进脱髓鞘成年小鼠胼胝体髓鞘恢复。CD1 雄性小鼠暴露于脱髓鞘剂(0.2%铜吡酮)8 周，并分为两组：苯妥英治疗组和溶媒对照组。治疗组口服苯妥英(10 mg/kg)，连续 4 周。我们测定了 Olig2 + 和 NG2 + 少突胶质细胞前体细胞(OPCs)、Rip + 少突胶质细胞(Rip + Olig2 +)的数量、髓鞘碱性蛋白(MBP)的表达水平以及肌肉强度和运动协调能力。与对照组相比，苯妥英治疗组少突胶质细胞系(Olig2 + 细胞、NG2 + 细胞和 RIP + 细胞)显著增加。苯妥英治疗组胼胝体 MBP 表达增高，单杠测试功能评分较好。这些结果表明，苯妥英可以刺激 OPCs 的增殖，重建少突胶质细胞群，促进胼胝体髓鞘的恢复，并改善运动协调和肌肉力量。

十四、唑尼沙胺

1. 安非他酮/唑尼沙胺组合帮助吸烟者从可燃烟转向电子尼古丁输送系统(ENDS)

Rose JE, Willette PN, Botts TL, Botts DR, Behm FM. Bupropion/zonisamide combination to assist smokers to switch from combustible cigarettes to electronic nicotine delivery systems (ENDS). *Drug Alcohol Depend.* 2022 May 1;234: 109346. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109346.

简介：电子尼古丁输送系统(ENDS)可能为不愿或无法放弃尼古丁的成年吸烟者提供一种危害小得多的可燃烟(CC)替代品。然而，CC 和 ENDS 的双重使用并没有使危害减少，需要更多的治疗手段以帮助吸烟者转向 ENDS。本研究探索了一种新的治疗组合，即戒烟药物安非他酮和 FDA 批准的抗发作药物唑尼沙胺，以促进从 CC 到 ENDS 的转换。这两种药物都被发现可以减少对 CC 的渴望，并可能抵消彼此的副作用。

方法：24 名吸烟者参与了一项为期 13 周的治疗，在此期间，他们被提供了 ENDS，安非他酮和唑尼沙胺。评估包括 CC 和 ENDS 的使用、呼出空气一氧化碳(CO)、戒烟症状、奖励评分和耐受性/副作用。

结果：治疗结束时，33%的参与者实现生化证实的CC完全戒断。尽管如此，那些没有完全戒断的人在呼出空气中的一氧化碳含量也下降了44%。渴望和其他戒断症状很轻微，CC吸烟的满意度显著下降，而ENDS的满意度评分随着时间的推移而增加，超过CC。服药的依从性非常好。

结论：联合使用安非他酮/唑尼沙胺促进从CC转到ENDS是一种很有前途的方法，值得随访随机对照试验。将短期药物治疗与长期使用尼古丁替代疗法相结合可能是帮助吸烟者保持长期戒烟的一种良好策略。

2. 以唑尼沙胺疗效为关注点的帕金森病全转录组分析比较

Naito T, Satake W, Cha PC, Kobayashi K, Murata M, Toda T. Comparative whole transcriptome analysis of Parkinson's disease focusing on the efficacy of zonisamide. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 May;93(5): 509-512. doi: 10.1136/jnnp-2021-328742.

目的：帕金森病(PD)患者对唑尼沙胺反应的个体间差异已在临床实践中观察到。为了破译唑尼沙胺疗效的分子机制，我们对PD患者进行了全转录组测序分析。

方法：从PD患者中选择了23名唑尼沙胺的超反应者(SRs)和25名无反应者(NRs)，这些患者曾参加过此前批准唑尼沙胺用于“消退”治疗的临床试验。对唑尼沙胺治疗前和治疗12周后的外周血标本进行全转录组分析。我们对每个时间点的SRs和NRs进行差异基因表达分析。

结果：预处理样品中谷氨酸突触和胰岛素样生长因子结合的差异表达基因显著富集(P_{adj})分别为 $7.8 \times 10(-3)$ 和0.029)。与这些功能相关的基因集在SRs中比NRs中的变化更显著(p 分别为 $7.2 \times 10(-3)$ 和 $8.2 \times 10(-3)$)。

结论：本研究结果表明唑尼沙胺对PD患者的疗效与谷氨酸相关的突触调节和p53介导的多巴胺能神经丢失有关。在治疗前可以通过检测来得知转录组差异，这将指导未来的个体化治疗。

3. 増尼沙胺治疗儿童难治性癫痫的疗效观察

Aslan M, Gungor S. Effectiveness of zonisamide in childhood refractory epilepsy. Childs Nerv Syst. 2022 May;38(5): 971-976. doi: 10.1007/s00381-022-05458-y.

简介：增尼沙胺(ZNS)是用于难治性癫痫的新一代抗癫痫药物(AED)。本研究旨在评估ZNS治疗儿童难治性癫痫的有效性和可靠性。

方法：本回顾性研究纳入了2013年至2019年在儿科神经内科门诊随访的68名癫痫患者，这些患者在使用多种药物后癫痫仍持续发作，因此加入了ZNS用以辅助治疗。对这些患者的人口学调查、癫痫病因、治疗前和治疗后脑电图结果、治疗反应和所给药物的任何副作用进行了评估。

结果：使用多种 AED 治疗的难治性全面性癫痫(RGE)组 46 例(67.6%)，难治性局灶性癫痫(RFE)组 22 例(32.35%)。在这些患者中，12 例(17.65%)因特发性癫痫接受了随访，8 例(11.76%)因不明病因的癫痫接受了随访。随访受试者中结构异常 22 例(32.36%)，遗传性 8 例(11.77%)，感染性后遗症 4 例(5.88%)，代谢原因 14 例(20.59%)。在 RGE 组，26 例(56.5%)患者的癫痫发作减少了 50% 以上，而 7 例(15.2%)患者的癫痫发作完全终止。在 RFE 组，19 例(86.4%)患者的癫痫发作减少了 50% 以上，2 例(9.1%)患者的癫痫发作完全终止。6 例随访诊断为结节性硬化(TSC)的患者中有 4 例癫痫发作终止或减少超过 50%。

结论：ZNS 是儿童难治性癫痫，特别是局灶性癫痫的一种有效和可靠的辅助治疗选择。对于 TSC 患者也可以考虑使用。

十五、托吡酯

1. 托吡酯对吲哚美辛致大鼠消化性溃疡的胃保护作用：生化和组织学分析

Jafari A, Andishfar N, Esmaeilzadeh Z, Khezri MR, Ghasemnejad-Berenji M. Gastroprotective effect of topiramate on indomethacin-induced peptic ulcer in rats: Biochemical and histological analyses. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022 May;130(5): 559-568. doi: 10.1111/bcpt.13718.

托吡酯是一种抗惊厥药物，对多种类型的发作和癫痫有效。探讨托吡酯对吲哚美辛诱导的大鼠胃粘膜损伤的保护作用。实验动物随机分为 4 组，每组 10 只。1 组为溶媒对照组(DMSO 为 1: 4 (w/v))，第 2 组为服用吲哚美辛的模型组(50 mg/kg; i.p.); 第 3 组和第 4 组给予托吡酯(100 mg/kg; i.p.)和雷尼替丁(100 mg/kg; i.p.)，分别于吲哚美辛前 1 h 注射(50 mg/kg; i.p.)。比较托吡酯与雷尼替丁的疗效。在给予吲哚美辛 4 h 后对动物实施安乐死，收集胃组织进行宏观、组织病理学和生化分析。通过病理检查评估胃体粘膜病变。结果表明，吲哚美辛可引起明显的胃粘膜损伤，表现为形态学和组织学上的损伤，而托吡酯可明显减轻胃粘膜损伤。与模型组比较，托吡酯预处理可降低组织丙二醛含量，提高铁还原抗氧化能力值和谷胱甘肽水平，提高胃黏膜超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性。我们的结果表明，托吡酯可能通过抑制胃组织的氧化应激，对吲哚美辛诱导的胃溃疡产生保护作用。

十六、司替戊醇

1. 司替戊醇在失神癫痫发作动物模型中抑制峰波放电：涉及 T 型钙通道的一种新型作用机制

Riban V, Heulard I, Reversat L, Si Hocine H, Verleye M. Stiripentol inhibits spike-and-wave discharges in animal models of absence seizures: A new mechanism of action involving T-type calcium channels. *Epilepsia*. 2022 May;63(5): 1200-1210. doi: 10.1111/epi.17201.

目的：司替戊醇(STP;diacmit®)是一种用于 Dravet 综合征的抗癫痫药物，已被确定为 γ -氨基丁酸(GABAergic)阳性质变型调节剂。Dravet 综合征以多种癫痫发作类型为特征：全面强直阵挛、局灶性、肌阵挛和失神发作。STP 除了对强直阵挛癫痫发作有抗癫痫作用外，还能降低患者不典型失神癫痫发作的频率。本研究集中在 STP 对失神癫痫发作的潜在影响上，以便更好地描述其全部作用机制。

方法：采用脑电记录法定量观察 STP 对失神癫痫发作的影响，分别用低剂量戊四唑(20 mg/kg ip)治疗大鼠和 WAG/Rij 株大鼠。此外，我们表征了 STP 对 T 型钙通道活性的影响。用手动膜片钳记录转染了人类 Ca(v) 3.1、Ca(v) 3.2 和 Ca(v) 3.3 亚型 cDNA 编码的细胞上的峰值电流。

结果：戊四唑前给药 300 mg/kg 剂量的 STP 几乎完全消除了峰波放电(SWDs)的产生。在此剂量下，STP 也能显著降低 WAG/Rij 大鼠 SWD 累积持续时间和数量。其抗癫痫作用在 WAG/Rij 大鼠中持续，GABA 激动剂 THIP(盐酸加波沙多)可加重 WAG/Rij 大鼠癫痫发作。此外，电生理记录显示 STP 抑制 T 型钙通道峰值活性，对 Ca(v) 3.3 亚型具有更高的特异性。

意义：除了抗惊厥特性外，本研究发现了 STP 对异常丘脑皮层活性的一种新的作用机制。这种强抗失神发作的效应与 T 型钙通道的抑制有关。这一新的作用机制可能与 STP 治疗 Dravet 综合征的特异性有关。

十七、奥卡西平

1. 奥卡西平与精神分裂症患者新发低甲状腺素血症和甲状腺稳态中枢设定值受损的风险相关

Zhai D, Chen J, Guo B, Retnakaran R, Gao S, Zhang X, Hao W, Zhang R, Zhao Y, Wen SW. Oxcarbazepine was associated with risks of newly developed hypothyroxinaemia and impaired central set point of thyroid homeostasis in schizophrenia patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 May;88(5): 2297-2305. doi: 10.1111/bcp.15163.

目的：低甲状腺素血症很容易被忽视，因为人们通常关注的是甲状腺刺激激素(TSH)升高的个体。在这项研究中，我们的目的是评估奥卡西平作为辅助治疗精神分裂症与低甲状腺素血症和甲状腺稳态中枢设定值的关系。

方法：在新乡医科大学附属第二医院进行回顾性队列研究。本研究纳入了 2016 年 1 月至 2019 年 10 月住院的精神分裂症患者，入院时甲状腺功能正常。奥卡西平的使用是暴露变量。新发生的低甲状腺素血症是主要转归指标，通过 TSH 指数和甲状腺反馈分位数指数(TFQI)测量的甲状腺稳态中枢设定值是次要转归指标。

结果：本研究共纳入 1207 例符合条件的患者。服用奥卡西平的患者发生低甲状腺素血症的发生率(35/ 107, 32.7%)高于未服用奥卡西平的患者(152/1099,13.8%)，调整后的相对风险为 2.24,95%可信区间为 1.57 和 3.17。奥卡西平的使用与 TSH 指数(调整后的 β -0.33 和 95%置信区间-0.48, -0.19)和 TFQI(调整后的 β -0.24 和 95%置信区间-0.31, -0.16)的降低有关。

结论：使用奥卡西平与低甲状腺素血症发生风险增加、TSH 指数和 TFQI 降低独立相关，提示甲状腺稳态中枢设定值受损可能参与了奥卡西平所致低甲状腺素血症的发生。

十八、其他苯二氮卓类

1. 静脉注射苯二氮卓治疗 Dravet 综合征癫痫持续状态的有效性

Kikuchi K, Hamano SI, Matsuura R, Nonoyama H, Daida A, Hirata Y, Koichihara R, Hirano D, Ishii A, Hirose S. The effectiveness of intravenous benzodiazepine for status epilepticus in Dravet syndrome. Brain Dev. 2022 May;44(5): 319-328. doi: 10.1016/j.braindev.2022.01.004.

目的：本研究的目的是评估静脉注射抗癫痫药物(AEDs)治疗 Dravet 综合征癫痫持续状态(SE)的选择和疗效，并探究苯二氮卓(BZD)治疗癫痫持续状态的可预测临床特征。

方法：回顾性调查 Dravet 综合征患者的病历资料，评价静脉应用 AEDs 的有效性和不良反应发生率。为了了解 BZD 治疗有效的 SE 的临床特点，我们将 BZD 治疗有效 SE 的发作分为以下两组：BZD 有效组和 BZD 无效组。治疗的选择取决于本机构医生针对 SE 的标准处方。

结果：本研究评估了 10 例患者共 68 例 SE 发作。SE 的中位年龄为 31 个月。68 次中，有效组 42 次(61.8%)，无效组 26 次(38.2%)。两组临床特征无显著差异。在 BZD 无效组中，连续使用咪达唑仑、苯巴比妥、苯妥英/福妥英的有效率分别为 9/9(100%)、14/17(82.4%)、2/5(40.0%)。不良反应 19/68 次(27.9%)，其中有效组 11/42 次，无效组 8/26 次，两组差异无统计学意义。19 例均出现呼吸抑制，无效组气管插管发生率(15.4%)高于有效组(2.4%)($p = 0.046$)。

结论：BZD 可作为 SE 治疗 Dravet 综合征的首选药物，苯巴比妥优于作为第二选择的持续使用咪达唑仑。没有可预测的临床特征能表明 BZD 有效。

2. 鼻内咪达唑仑治疗院前儿童癫痫发作的有效性：一项非劣效性研究

Whitfield D, Bosson N, Kaji AH, Gausche-Hill M. The Effectiveness of Intranasal Midazolam for the Treatment of Prehospital Pediatric Seizures: A Non-inferiority Study. *Prehosp Emerg Care.* 2022 May-Jun;26(3): 339-347. doi: 10.1080/10903127.2021.1897197.

背景：鼻内(IN)咪达唑仑可用于院前儿科癫痫的快速、无痛治疗，若不逊于静脉(IV)或肌内(IM)给药，可能是首选给药途径。本研究旨在评估 IN 咪达唑仑与咪达唑仑的其他给药途径（替代途径）在终止院前儿童癫痫发作方面的有效性。

方法：我们采用区域紧急医疗服务(EMS)数据库中的数据进行回顾性、非劣效分析。本研究纳入用咪达唑仑(0.1 mg/kg)治疗非外伤性癫痫的≤14岁儿童患者。主要结果是与接受静脉或 IM 咪达唑仑治疗的患者相比，在首次使用 IN 咪达唑仑治疗后需要重新给药的患者比例。我们先验建立了 6.5% 的风险差值作为非劣效界值。

结果：我们评估了 2034 例患者的预后(中位年龄 6 岁[四分位数间距 3 - 10 岁]，55% 为男性)。初始给药途径 461 (23%)IN, 547 (27%) IM, 1024 (50%) IV 和 2(0.1%)骨内(IO)。在接受 IN 咪达唑仑治疗的 116 例患者(25%)中发生了咪达唑仑重给药，而 222 例患者(14%)最初通过替代途径接受咪达唑仑治疗(风险差值 11% [95%CI 7 - 15%])。经鼻内给药后重给咪达唑仑的年龄调整比值比为 2.0(95% 可信区间 1.6 - 2.6)。

结论：与其他途径咪达唑仑相比，院前经鼻给药咪达唑仑治疗儿童癫痫与重给频率增加有关，而 0.1 mg/kg 是经鼻给药的亚治疗剂量。

其他药物

1. 反式茴香脑对小鼠的抗惊厥活性

da Guedes E, Ribeiro LR, Carneiro CA, Santos AMF, Brito Monteiro Á, de Andrade HHN, Castro RD, Barbosa FF, Barbosa Filho JM, de Almeida RN, Stiebbeck Salvadori MG. Anticonvulsant Activity of trans-Anethole in Mice. Biomed Res Int. 2022 May 14;2022: 9902905. doi: 10.1155/2022/9902905.

癫痫是一种慢性神经系统疾病，影响世界人口的 1-2%，但三分之一的患者无法接受药物治疗。这一事实促进了新型抗癫痫药物和天然产物的研究。反式茴香脑(TAN)是一种从植物中提取的苯丙素，是植物精油的主要成分，其作用研究较少。因此，本研究旨在研究 TAN 在经典癫痫模型中的作用，并评估经该物质处理的动物脑电图。为此，我们使用了瑞士雄性小鼠(小家鼠)，评估了致死剂量，随后进行了最大电击(MES)试验、戊四唑(PTZ)诱发癫痫试验和脑电图测量。最初，TAN 的 LD₅₀ 估计为 1000 mg/kg(腹腔)剂量，没有急性中毒或死亡的迹象。在 MES 试验中，TAN 300 腹腔注射(12.00±2.9 s)和 400 mg/kg 腹腔注射(9.00±4.4 s)剂量能够减少放电(0.5 mA, 150 次脉冲/秒，持续 0.5 s)引起的强直性发作持续时间。PTZ 试验(75 mg/kg, 腹腔注射)和 TAN 试验(400 mg/kg, 腹腔注射)分别增加了肌阵挛发作潜伏期(80.0(56.0-134.0)、强直阵挛发作潜伏期(900.0(861.0-900.0)，并降低了发作持续时间(0.0(0.0-10.0))。与溶媒组相比，该组未发现死亡病例。脑电分析显示 TAN 300 mg/kg 组(1.82±0.23)和 400 mg/kg 组(1.06±0.16)脑电波幅(基线比)降低。通过这种方式，400 mg/kg 的 TAN 能够通过增加痉挛和惊厥发作的时间来抑制和/或减轻癫痫发作，从而减少癫痫发作的持续时间。脑电图也证实了这一结果，显示与 PTZ 组相比，脑波振幅降低。因此，TAN 在所有实验模型、行为学和脑电图中均显示出抗惊厥作用。

2. 鞣花酸抗戊四唑诱发雄性小鼠痫性发作中 NMDA 受体的作用

Rahimi-Madiseh M, Lorigooini Z, Boroujeni SN, Taji M, Amini-Khoei H. The Role of the NMDA Receptor in the Anticonvulsant Effect of Ellagic Acid in Pentylenetetrazole-Induced Seizures in Male Mice. Behav Neurol. 2022 May 11;2022: 9015842. doi: 10.1155/2022/9015842.

方法：本实验研究将 64 只小鼠分为 8 组，分别给予生理盐水;鞣花酸(EA)剂量为 6.25,12.5 和 25 mg/kg;NMDA 激动剂 75mg /kg;NMDA 拮抗剂(氯胺酮)0.5 mg/kg; EA + NMDA 激动剂有效剂量;以及 EA 加氯胺酮非有效剂量。我们采用静脉注射戊四唑 (PTZ) 诱发癫痫发作。诱导发作前 60 min 给予药物。测定诱发癫痫发作的持续时间。最后，研究 NMDA 受体亚基 Nr2a 和 Nr2b 在前额叶皮层的基因表达。

结果：结果表明 EA 提高癫痫发作阈值，降低 Nr2a 和 Nr2b 的表达。

结论：EA 可能通过减弱 NMDA-R 通路，对 PTZ 诱发的小鼠癫痫发作具有抗惊厥作用。

3. 吡咯吡啶和异吲哚作为潜在的抗惊厥药物：设计、合成和药理评价

Taghizad S, Behbahaninia K, Jahromy MH, Davood A. Pyrrolopyridine and Isoindole as potential anticonvulsant agents: Design, synthesis and pharmacological evaluation. Curr Comput Aided Drug Des. 2022 May 11. doi: 10.2174/1573409918666220512000247.

背景和目的：酰酰亚胺作为甲糖内酯的刚性形式，在药物受体相互作用中表现出苯妥英样特征；作为抗癫痫药物，其在 MES 模型中活跃，而在 PTZ 模型中不活跃。在本研究中，基于等空间置换，我们报道了 13 种新型吡咯吡啶与异吲哚类似物的设计、制备及其抗癫痫活性。

方法：以 3,4 -吡啶二羧酸或 4-氟邻苯二酸酐分别与不同的芳胺缩合制备所设计的化合物。制备的配体分别建立 MES 诱导的癫痫模型和 PTZ 诱导的癫痫模型，评价其抗癫痫作用。

结果：制备的配体对强直和阵挛发作均有显著影响。在强直性癫痫发作中，所制备的化合物能显著降低死亡率，而在阵挛性癫痫发作中，所制备的化合物有较少的发作频率和较短的潜伏期。化合物 9、12 和 13 是最有效的配体，比苯妥英更有效。

结论：两个芳基部分之间的最佳距离为两个键，硝基在苯环间位的取代比对位要好。我们的研究小组一直在研究这一课题，以设计具有更好抗惊厥活性的新化合物。

4. 网络药理学探讨黄连治疗癫痫的机理

Huang D, Lv Y, Lu C, Zhang B, Fu Z, Huang Y. Mechanism of Rhizoma Coptidis in epilepsy with network pharmacology. Allergol Immunopathol (Madr). 2022 May 1;50(3): 138-150. doi: 10.15586/aei.v50i3.489.

网络药理学是一种以生物信息学为基础的研究策略，旨在识别药物作用和促进药物发现。本研究运用网络药理学方法，探讨黄连抗癫痫的多靶点作用机制。通过构建药物靶标途径和靶标网络，预测黄连可能的蛋白靶标。然后，利用分子对接技术验证黄连主要活性成分与预测的候选靶点的相互作用。最终从黄连中筛选出 9 个活性化合物。共有 68 个与黄连治疗癫痫相关的靶点。关键靶点为 AKT1、IL6、VEGFA 和 TP53。通过 GO 功能富集分析，获得生物过程 289 项，细胞成分 33 项，分子功能 55 项。通过 KEGG 通路富集分析，共鉴定出 89 个信号通路($P < 0.05$)，其中 HIF-1、TNF、t 细胞受体信号通路与癫痫主要相关。分子对接表明槲皮素和(R)-canadine 与关键靶点结合良好。黄连的有效成分可调节多种信号通路，对癫痫有一定的治疗作用。

5. 对 35 例失张力肌阵挛癫痫患儿采用舒噻嗪添加治疗

Caraballo RH, Reyes Valenzuela G, Fortini S, Espeche A, Gamboni B, Bautista C, Cachia P, Semprino M, Gallo A, Galicchio S. Use of sulthiame as add-on therapy in children with myoclonic atonic epilepsy: A study of 35 patients. *Epilepsy Behav.* 2022 Jun;131(Pt A): 108702. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108702.

目的：本回顾性研究旨在评价对 35 例抗发作药物(ASMs)和/或非药物治疗耐药的肌阵挛失张力癫痫(MAE)患者采用舒噻嗪(STM)添加治疗的疗效和耐受性。

方法：根据 MAE 的诊断定义入组患者，并至少对 4 种 ASM 单药或联合用药发生耐药。所有病例均进行神经系统检查、脑磁共振成像、重复的长时间脑电图(EEG)或视频脑电，以及神经代谢检查。对 15 名患者进行了基因学的检查。在平均 30 个月的随访中获取了学业成绩和/或神经心理评估的数据。STM 的使用剂量为 10 ~ 30 mg/kg/d。通过比较 STM 治疗前后癫痫发作频率来评估疗效。

结果：35 例接受 STM 辅助治疗的患者中有 21 例(60%)在平均随访 30 个月后癫痫发作减少超过 50%。2 例患者(5.8%)癫痫发作完全缓解。其余 14 例患者(40%)癫痫发作减少 25-50%。不良反应包括呼吸急促、呼吸困难、食欲下降、恶心、嗜睡、头痛、烦躁等，共 11 例(31.4%)。所有的不良反应轻微且短暂。没有必要停止 STM。

结论：STM 辅助治疗可使 35 例 MAE 患者中的 21 例癫痫发作减少 50%以上，且仅有轻度或中度的不良反应。

6. 楔叶泽兰素抗大鼠惊厥和神经保护作用与抑制谷氨酸过度兴奋和上调 Wnt/β-Catenin 信号通路有关

Jean WH, Huang CT, Hsu JH, Chiu KM, Lee MY, Shieh JS, Lin TY, Wang SJ. Anticonvulsive and Neuroprotective Effects of Eupafolin in Rats Are Associated with the Inhibition of Glutamate Overexcitation and Upregulation of the Wnt/β-Catenin Signaling Pathway. *ACS Chem Neurosci.* 2022 May 18;13(10): 1594-1603. doi: 10.1021/acschemneuro.2c00227.

已发现有几种植物化合物具有神经活性。本研究的目的是研究从传统中草药丹参中提取的主要活性成分楔叶泽兰素的抗惊厥作用。为此，我们通过大鼠腹腔(i.p.)注射红藻酸(KA)来评估楔叶泽兰素的抗惊厥作用，以阐明其机制。在 KA 给药前 30min 使用楔叶泽兰素 (i.p.)可以显著降低 KA 引起的行为和电痉挛，效果类似于卡马西平(i.p.)。楔叶泽兰素治疗还能显著降低 KA 癫痫发作诱导的神经元细胞死亡和海马谷氨酸升高。此外，楔叶泽兰素显著逆转 KA 发作诱导的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体亚基 GluR2、谷氨酸脱羧酶 67 (GAD67, gabaergy 酶)和 Wnt 信号相关蛋白的改变，包括 porcupine、Wnt1、磷酸化糖原合成酶激酶 3 β 、 β -catenin、以及海马中的 Bcl-2。此外，楔叶泽兰素可逆转 KA 处理大鼠海马区 dickkopf 相关蛋白 1 (Dkk-1, Wnt 信号拮抗剂)水平的升高和 Disheveled1 (Dvl-1, Wnt 信号激活剂)水平的降低。本研究为楔叶泽兰素的抗惊厥和

神经保护特性以及谷氨酸过度兴奋调节和 Wnt 信号通路参与这些特性的机制提供了证据。这些发现支持了楔叶泽兰素治疗癫痫的益处。

7. 别嘌呤醇对“最大电击和戊四唑诱发癫痫发作小鼠”的作用中，一氧化氮信号转导和 NMDA 受体的角色

Rahimi N, Modabberi S, Faghir-Ghanesefat H, Shayan M, Farzad Maroufi S, Asgari Dafe E, Reza Dehpour A. The possible role of nitric oxide signaling and NMDA receptors in allopurinol effect on maximal electroshock- and pentylenetetrazol-induced seizures in mice. Neurosci Lett. 2022 May 1;778: 136620. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136620.

别嘌呤醇是一种降低尿酸的药物，几项研究表明，别嘌呤醇可以作为治疗顽固性癫痫的辅助治疗。别嘌呤醇的确切作用机制尚不清楚。本研究在小鼠模型中评估别嘌呤醇对癫痫阈值、癫痫发生率和死亡率的影响。此外，还研究了一氧化氮(NO)途径与 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的可能作用。为了评价别嘌呤醇对癫痫发作的影响，我们采用戊四唑(PTZ)诱发癫痫和最大电击(MES)诱发癫痫。为了评估别嘌呤醇活性背后的潜在机制，我们使用一氧化氮合酶(NOS)底物(L-精氨酸)、NOS 抑制剂(L-NAME、氨基胍、7-硝基吲哚)和 NMDA 受体拮抗剂(MK-801)。腹腔注射 50 mg/kg 别嘌呤醇对 PTZ 诱发癫痫发作的小鼠有显著的抗惊厥活性($p < 0.001$)。尽管 L-精氨酸(60 mg/kg)预处理可增强别嘌呤醇在 PTZ 诱发癫痫发作中的抗惊厥作用，但 L-NAME (10 mg/kg)、氨基胍(100 mg/kg)和 7-硝基吲哚(30 mg/kg)预处理可逆转别嘌呤醇在 PTZ 诱发癫痫发作中的抗惊厥作用。另外，MK-801 预处理还能降低别嘌呤醇在 PTZ 诱发癫痫发作中的抗惊厥作用。50 mg/kg 和 100 mg/kg 别嘌呤醇对癫痫发作无保护作用，但对降低癫痫发作死亡率有显著作用。别嘌呤醇可提高 PTZ 诱发癫痫发作的发作阈值，提高 MES 诱发癫痫发作的生存率。别嘌呤醇可能通过靶向 NO 通路和 NMDA 受体发挥抗惊厥作用。

8. 薄荷醇对前额皮质锥体神经元具有不依赖 TRPM8 的抗癫痫作用

Szulczyk B, Spyryka A. Menthol exerts TRPM8-independent antiepileptic effects in prefrontal cortex pyramidal neurons. Brain Res. 2022 May 15;1783: 147847. doi: 10.1016/j.brainres.2022.147847.

薄荷醇是一种天然化合物，通过激活外周感觉感受器中的 TRPM8 通道来引起寒冷的感觉。这种化合物对大脑神经元的影响目前知之甚少。此前已有研究表明，薄荷醇通过增强 GABA 受体对海马神经元产生抗癫痫作用。本膜片钳研究的目的是评估薄荷醇对皮层神经元钠电流、动作电位和癫痫样事件的影响。薄荷醇抑制快速电压门控钠通道和神经元兴奋性，神经元兴奋性定义为每个去极化动作电位的数量。本研究还评估了薄荷醇对癫痫事件的影响。在零镁高钾癫痫前细胞外溶液中，记录发作间期持续时间 < 2 s 的癫痫样事件。薄荷醇(200 μ M)可抑制这些癫痫样事件的发生。在含 4-AP 的零镁发作前细胞外液中记录持续 100s 的痫性发作者件。薄荷醇可有效降低这些发作事件的发生频率。TRPM8 通道未参与薄荷醇对发作事件的抑制作用，因为癫

痫放电在 TRPM8 抑制剂 AMTB 存在时持续存在。此外，发作事件被抗癫痫药物卡马西平的治疗浓度所抑制。薄荷醇和卡马西平对发作事件的抑制程度相似。本研究表明薄荷醇对皮层神经元有抗癫痫作用。

9. 成年斑马鱼 GABA(A)受体参与(E)-3-(呋喃-2-基)-1-(2 -羟基-3,4,6-三甲氧基苯基)丙烷-2-烯-1 抗焦虑和抗惊厥作用

Silva Mendes FR, Wlisses da Silva A, Amâncio Ferreira MK, de Lima Rebouças E, Marinho EM, Marinho MM, Bandeira PN, Rodrigues Teixeira AM, Silva Alencar de Menezes JE, Alves de Siqueira E, Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes R, Marinho ES, Silva Dos Santos H. GABA(A) receptor participation in anxiolytic and anticonvulsant effects of (E)-3-(furan-2-yl)-1-(2hydroxy-3,4,6-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one in adult zebrafish. Neurochem Int. 2022 May;155: 105303. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105303.

焦虑是一种精神障碍，影响 25% 的癫痫患者。治疗焦虑和癫痫的苯二氮卓类药物有许多副作用，如运动协调性下降、嗜睡和镇静。因此，亟需副作用较小的新型药物。查尔酮是一类具有重要治疗潜力的化合物，近年来因其潜在的抗焦虑和抗惊厥作用而被研究。本研究旨在以成年斑马鱼为动物模型，评价合成查尔酮(E)-3-(呋喃-2-基)-1-(2 -羟基-3,4,6-三甲氧基苯基)丙烯-2-烯-1-酮(FURCHAL)的抗焦虑和抗惊厥作用。采用明暗试验和三期戊四唑(PTZ)诱发癫痫发作试验评价抗焦虑电位。利用 γ -氨基丁酸(GABA)和血清素能系统分析其抗焦虑作用机制。FURCHAL 的抗焦虑作用是通过减少鱼的运动来验证的，与地西泮(DZP)类似，它可能涉及 GABA(A)受体，因为通过血清素能拮抗剂没有逆转 FURCHAL 处理动物的焦虑行为。此外，氟马西尼预处理在三个阶段均阻断了 FURCHAL 和 DZP 的抗惊厥作用，表明 FURCHAL 也具有抗惊厥作用，FURCHAL 中 α 、 β 不饱和芳香体系和杂环部分的存在对 GABA(A)受体提供了更强的亲和性。分子对接研究表明，蛋白质结合复合物 FURCHAL-GABA(A)的形成是由三个涉及 FURCHAL 氧原子的氢键形成的，值得注意的是，复合物在 DZP 位点的同一区域作用。因此，这项研究增加了新的证据，即 FURCHAL 可能被用于开发具有抗焦虑和抗惊厥特性的化合物。

10. 补充益生菌对青霉素致大鼠局灶性癫痫的有益作用

Kızılaslan N, Sumbul O, Aygun H. The Beneficial Effect of Probiotics Supplementation on Penicillin-Induced Focal Seizure in Rats. Neurochem Res. 2022 May;47(5): 1395-1404. doi: 10.1007/s11064-022-03539-7.

局灶性癫痫是一种慢性神经疾病，影响世界数百万人。新的证据表明，肠道菌群的变化可能对癫痫发作有影响。在本研究中，我们探究了益生菌对青霉素诱导的大鼠局灶性癫痫模型的影响。雄性 Wistar 白化病大鼠(n: 21)随机分为对照组(不给药)、青霉素组和青霉素+益生菌组。饲喂益生菌 VSL#3(128.6 亿活菌/kg/d)，连续 30 d。皮质内注射青霉素 G (500 IU)诱发癫痫发作。应用青霉素 G 后 180 min 记录 ECoG。棘波频率和振幅用于评估癫痫发作的严重程度。采用生物化学方法研究肿瘤坏死因子(TNF- α)、一氧化氮(NO)和白细胞介素(IL-

6)水平。本研究结果表明，与青霉素组相比，益生菌组通过增加潜伏期($p < 0.001$)并降低棘波频率($p < 0.01$)改善局灶性癫痫发作。与对照组相比，青霉素诱发大鼠癫痫发作时 TNF- α ($p < 0.01$)、NO ($p < 0.01$)和 IL-6 ($p < 0.05$)显著升高。与青霉素组相比，益生菌组显著降低 IL-6 ($p < 0.05$)、TNF- α ($p < 0.01$)和 NO ($p < 0.001$)。实验前后体重比较，对照组与青霉素组体重差异无统计学意义，但发现青霉素+益生菌组在补充益生菌后体重有所下降。补充益生菌可能通过降低癫痫大鼠脑内促炎细胞因子和 NO 水平而起到抗发作作用。

11. α -硫辛酸类似物在癫痫氧化还原平衡调节中的分子对接和模拟研究

Javaid MS, Antonic-Baker A, Pitsillou E, Liang J, French C, Hung A, O'Brien TJ, Kwan P, Karagiannis TC, Anderson A. Alpha-lipoic acid analogues in the regulation of redox balance in epilepsy: A molecular docking and simulation study. *J Mol Graph Model.* 2022 May;112: 108116. doi: 10.1016/j.jmgm.2021.108116.

目的：氧化应激是耐药癫痫的病理生理机制之一。反复发作和长期使用抗发作药物(anti-seizure drug, ASMs)治疗可产生活性氧(ROS)，导致神经元细胞损伤、细胞毒性和细胞死亡。这种损害可能会导致抗发作药物失效。因此，抗氧化剂、神经免疫亲和多酚的添加治疗可能对耐药癫痫有益。体外和体内研究表明，抗发作药物与天然抗氧化剂包括核桃中的 α -硫辛酸共同治疗可显著改善药物疗效并抑制癫痫发作;然而，这一作用的基本机制仍有待进一步探究。

方法：我们进行分子对接和分子动力学模拟，以确定 α -硫辛酸及相关类似物是否与氧化代谢通路中人锰超氧化物歧化酶(MnSOD)蛋白有相互作用。从蛋白质和化学数据库中检索到化合物和蛋白质的 3D 结构，确定结合位点并进行配体-蛋白质的相互作用。

结果： α -硫辛酸和其类似物在人 MnSOD 结合区域内锚定。通过分子动力学模拟验证对接结果。与 α -硫辛酸和其他类似物相比，CMX-2043 类似物与 MnSOD 具有强结合。

意义：本研究为其他作用机制提供了新的见解，这可能在一定程度上解释了与 α -硫辛酸和相关类似物相关的抗氧化特性。对这些化合物在体外和体内效应的进一步评估可以更好地了解它们作为 ASM 辅助治疗癫痫的潜力。

12. 婴儿期氨己烯酸治疗后视野缺损：基于人群的回顾性研究

Jonsson H, Lehto M, Vanhatalo S, Gaily E, Linnankivi T. Visual field defects after vigabatrin treatment during infancy: retrospective population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2022 May;64(5): 641-648. doi: 10.1111/dmcn.15099.

目的：研究在婴儿痉挛症中氨己烯酸所致视野缺损(VAVFD)的患病率，以及光学相干断层扫描(OCT)在检测氨己烯酸相关损伤中的应用。

方法：在学龄期或青春期用 Goldmann 或 Octopus 视野检查和用光谱域 OCT 检查视网膜乳头周围神经纤维层(RNFL)的厚度。

结果：在婴儿时期暴露于氨己烯酸的 88 例患者(38 例女性，研究中平均年龄 15 岁，SD 4y 3mo，范围 6y 4mo-23y 3mo [n=65]或死亡[n=21]或移居国外[n=2])中，28 例能够进行正式的视野测试。2 例为结构性视野缺损。我们发现 4 例患者轻度 VAVFD, 1 例患者重度 VAVFD。视野正常组的中位氨己烯酸治疗持续时间为 11 个月，而 VAVFD 组为 19 个月($p=0.04$)。3 例 VAVFD 患儿 OCT 显示 RNFL 变薄，1 例正常。与正常视野组相比，VAVFD 组乳头旁 RNFL 颞半区明显变薄。

解释：在婴儿期暴露后 VAVFD 的总体患病率较低，而在成年期暴露后的患病率为 52%。随着治疗时间的延长，风险增加。进一步的研究应该确定特别易发生 VAVFD 的婴儿，并明确 OCT 检查在其中的作用。

综述

1. 抗发作药物与精神药物的药代动力学相互作用

Zaccara G, Franco V. Pharmacokinetic Interactions Between Antiseizure and Psychiatric Medications. *Curr Neuropharmacol.* 2022 May 24. doi: 10.2174/1570159X20666220524121645.

抗发作药物和精神疾病药物经常合并使用。在这种情况下，这些药物之间可能发生药代动力学的相互作用。绝大多数的这些相互作用主要是在代谢水平上观察到的，是细胞色素 P450 (CYP)活性变化的结果。卡马西平、苯妥英和巴比妥类药物可诱导氧化生物转化，从而降低三环类抗抑郁药、许多典型和非典型抗精神病药和一些苯二氮卓类药物的血浆浓度。新型抗发作药物显示其与精神药物临床相互作用的可能性较低。许多抗发作药物的药代动力学不受抗精神病药物和抗焦虑药物的影响，而一些较新的抗抑郁药物如氟西汀、氟伏沙明和维洛沙嗪可抑制 CYP 酶，导致一些抗发作药物如苯妥英和卡马西平的血清浓度升高。通过了解参与单个药物生物转化的 CYP 酶以及特定合并症对这些 CYP 酶活性的影响，可以预测临床相关的药代动力学相互作用。一般来说，这些相互作用可以通过仔细评估临床反应来管理，并在有需要时，通过测量药物血清浓度来指导个体化剂量调整，特别是如果药代动力学相互作用可能导致癫痫控制的任何变化，或中毒反应。需要进一步的研究来改进抗发作药物和精神疾病药物之间的药代动力学相互作用的预测，为临床医生在临床环境中提供实际帮助。

2. 抗发作药物对儿童食欲和体重的影响

Buraniqi E, Dabaja H, Wirrell EC. Impact of Antiseizure Medications on Appetite and Weight in Children. *Paediatr Drugs.* 2022 May 21. doi: 10.1007/s40272-022-00505-2.

有许多潜在因素可能影响患癫痫儿童的生长发育，因此必须对任何有食欲和体重问题的儿童进行评估。抗发作药物(ASMs)有潜在的副作用，许多药物可能会影响食欲，从而影响儿童正常生长和体重增加。这篇综述的目的是关注癫痫和 ASMs 对儿童食欲和体重的影响。我们利用 Medline 数据库系统地回顾了 ASMs 对儿童食欲和体重影响的研究。合格的研究包括随机对照试验和开放标签研究(开放标签扩展和介入)，并纳入了(0-18 岁)儿童人群。每项研究都使用美国神经病学学会(AAN)的治疗研究证据分类进行分类，并对影响儿童食欲和体重的证据水平进行分级。与食欲下降和/或体重下降症状相关的 ASMs 包括芬氟拉明、托吡酯、唑尼沙胺、菲尔氨脂、卢非酰胺、司替戊醇、大麻二酚、布瓦西坦和乙琥胺;对儿童体重和食欲影响最小的 ASMs 包括奥卡西平、艾司利卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、拉考沙胺、卡马西平、氨己烯酸和氯巴占。与食欲增加和/

或体重增加最相关的 ASM 是丙戊酸;然而, 普瑞巴林和吡仑帕奈都可能导致儿童中度体重增加或食欲增加。某些 ASMs 可能同时影响食欲和体重, 这可能会导致相关疾病的发病率增加, 并降低治疗方案的依从性。

3. 癫痫和精神共病患者的治疗优化: 关键点

Pisani F, Rosa Pisani L, Barbieri MA, de Leon J, Spina E. Optimization of therapy in patients with epilepsy and psychiatric comorbidities: key points. Curr Neuropharmacol. 2022 May 26. doi: 10.2174/1570159X20666220526144314.

癫痫患者(PWE)精神疾病共病非常常见, 平均患病率高达 50%甚至更高。如此高的共病率表明癫痫和精神疾病可能有共同的病理机制。从治疗的角度来看, 各种因素参与其中。一些抗发作药物(ASMs), 即丙戊酸、卡马西平和拉莫三嗪, 具有稳定情绪的效果, 常被用于非癫痫患者的双相情感障碍的治疗。加巴喷丁, 尤其是普瑞巴林具有抗焦虑作用。然而, 一些 ASMs, 特别是左乙拉西坦、托吡酯和吡仑帕奈, 可能导致精神障碍, 包括抑郁、攻击行为甚至精神病。如果处方中有这些药物, 患者应受密切监测。精神药物也应谨慎选择。虽然这些药物中的大多数都可以安全地按治疗剂量使用, 但安非他酮、一些三环抗抑郁药、马普替林和氯氮平可能会改变癫痫发作阈值, 促进癫痫发作。ASMs 与精神药物之间的相互作用可能会使个体反应难以预测。药代动力学相互作用可以通过药物监测来评估, 因此比药效学相互作用能更好地记录。另一个需要仔细评估的方面是病人对治疗的依从性。据报道, PWE 和精神共病受试者的药物不依从率达到甚至高于 70%。对这些方面的仔细评估有助于优化治疗, 并对癫痫控制、精神健康和生活质量产生积极影响。

4. 宫内暴露于奥卡西平后胎儿和新生儿的不良结局: 一项系统综述和荟萃分析

Athar F, Ehsan M, Farooq M, Lo KB, Cheema HA, Ahmad S, Naveed A, Amir U. Adverse Fetal and Neonatal Outcomes following in-utero exposure to Oxcarbazepine: A Systematic Review and Meta-Analysis. Br J Clin Pharmacol. 2022 May 19. doi: 10.1111/bcp.15413.

目的: 本系统综述旨在评估奥卡西平在妊娠期间的安全性。

方法: 妇女在怀孕的任何时间服用奥卡西平的观察性研究均纳入本系统综述。该综述不包括非英语文章、综述、荟萃分析、病例报告和动物研究。通过 MEDLINE、Cochrane library、Virtual Health library 等不同的在线数据库检索已发表和未发表的文献。使用纽卡斯尔-渥太华量表评估观察性研究的偏倚风险。采用随机效应模型进行荟萃分析。GRADE 用于评价主要结果的证据质量。

结果: 本研究共纳入了 19 项队列研究, 共有 5,071,137 例患者, 其中 2,450 例暴露于奥卡西平的单药或多药治疗。与未暴露奥卡西平的对照组患者相比, 宫内暴露于奥卡西平的胎儿/新生儿先天性畸形的总比值比(OR)为 1.69 (95% CI, 0.95-2.98), 与怀孕期间暴露于拉莫三嗪(LTG)的患者相比, 其总比值比(OR)为 1.19 (95% CI,

0.67-2.12)[3 项研究(n=591)]。总共有三项研究(n=770)报告了宫内接触奥卡西平与胎儿/围产期死亡之间的关系。meta 分析的总 OR 为 3.33 (95% CI, 1.70-6.51)。

意义：本系统综述将帮助医疗保健提供者和指南开发者对妊娠期间癫痫和其他神经系统疾病的治疗提供证据。需要更多的大样本量队列研究来评估奥卡西平在妊娠患者中的使用，以真正评估该药物在子宫内的安全性。

5. 当前耐药癫痫患者的管理原则

Shlobin NA, Sander JW. Current Principles in the Management of Drug-Resistant Epilepsy. CNS Drugs. 2022 May 20. doi: 10.1007/s40263-022-00922-4.

耐药癫痫与不良的健康结局和经济负担增加有关。在过去三十年中，研究者开发了各种新型抗发作药物，但耐药癫痫患者的相对比例仍然没有改变。制定应对耐药癫痫的战略至关重要。本研究对耐药癫痫进行了定义，并强调了其与癫痫这一症状群概念的关系，描述了临床危险因素，并根据现有知识阐述了相关机制。我们强调了排除“假耐药”的重要性，并考虑了“不依从”对确定个人是否有耐药癫痫的影响。然后，我们回顾了癫痫药物的治疗原则，并简要阐述了新批准的和实验抗发作药物。

6. 通过多标准决策分析评估西班牙芬氟拉明的使用对 Dravet 综合征治疗的贡献

Gil-Nagel A, Falip M, Sánchez-Carpintero R, Abad-Sazatornil MR, Poveda JL, Aibar JA, Cardenal-Muñoz E, Aras LM, Sánchez R, Sancho-López A, Trillo-Mata JL, Torrejón M, Gil A. The contribution of fenfluramine to the treatment of Dravet syndrome in Spain through Multi-Criteria Decision Analysis. Epilepsy Behav. 2022 May 16;132: 108711. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108711.

简介：Dravet 综合征(DS)是一种严重的，发展性癫痫性脑病(DEE)，起病于婴儿期，特点是耐药和神经发育迟缓。尽管已有一些可供选择的抗发作药物(ASMs)，但仍需要新的治疗选择，以更有效地减少癫痫发作频率，同时具有足够的安全性和耐受性。芬氟拉明是一种新的 ASM，用于治疗与 DS 相关的癫痫，作为对 2 岁及以上患者的其他 ASM 的辅助治疗。芬氟拉明降低癫痫发作频率，延长癫痫无发作时间，有助于降低癫痫猝死(SUDEP)的风险，提高患者的认知能力，对患者的生活质量(QoL)有积极影响。反馈性多标准决策分析(MCDA)方法允许从利益相关者的角度，以透明和系统的方式考虑医疗决策的所有相关标准，确定在给定指标中什么代表价值。本研究的目的是在西班牙使用 MCDA 方法评估芬氟拉明治疗 DS 的相对价值贡献。

方法：文献综述，以普及经修订的 MCDA 框架用于孤儿药评估。一个由十名西班牙专家组成的小组，包括神经病学家、医院药剂师、患者代表和决策者，对四种比较证据矩阵进行了评分。结果通过反馈性的 MCDA 讨论方法在小组会议中进行分析和讨论。

结果：Dravet 综合征被认为是一种严重的罕见病，有许多需求未得到满足。芬氟拉明被认为比所有可用的替代药物具有更高的疗效，比司替戊醇和托吡酯有更好的安全性，并且与所研究的替代药物相比，能提供更好的生活质量。芬氟拉明的其他医疗费用低于司替戊醇和氯巴占。与会者认为，由于芬氟拉明在控制癫痫方面的有效性，与现有的替代药物相比可以间接节省成本。总之，芬氟拉明对 DS 患者的治疗效果有高质量的证据支持。

结论：基于反馈性 MCDA，与现有 ASMs 相比，芬氟拉明被认为在疗效、安全性和生活质量方面有更大的益处。

7. 他汀类作为抗癫痫药物：分析证据并确定最有前景的他汀类药物

Hufthy Y, Bharadwaj M, Gupta S, Hussain D, Joseph PJS, Khan A, King J, Lahorgue P, Jayawardena O, Rostami-Hochaghan D, Smith C, Marson A, Mirza N. Statins as antiepileptogenic drugs: analysing the evidence and identifying the most promising statin. *Epilepsia*. 2022 May 17. doi: 10.1111/epi.17303.

许多脑损伤和外伤是“致痫的”：它们增加了发生癫痫的风险。如果在致痫性损伤发生后进行某种治疗方法可以防止癫痫的发展，则认为该种方法有“抗痫”的效果。目前的抗癫痫药物并不具有“抗痫”的作用，但越来越多的证据表明某些化合物具有“抗痫”的效果。在这些候选化合物中，他汀类药物特别值得关注，因为和其他单个或一类化合物相比，他汀类药物在更多发表的研究中和更广泛的脑损伤疾病中被报道具有“抗痫”作用。虽然许多研究报道了他汀类药物的抗癫痫作用，但目前尚不清楚有多少研究提供了证据证明他汀类药物具有以下两种临床有效抗癫痫药物的基本特征：1)即使在致痫性脑损伤发生后才开始用药，也能发挥抗癫痫作用；2)即使停药也能继续发挥抗癫痫作用。在本研究中，我们查询已发表的临床前和临床研究，以确定他汀类药物是否满足这些基本要求。临床使用的他汀类药物有 8 种。为了确保他汀类药物能够在临床用于抗癫痫治疗，其抗癫痫作用必须通过未来时间和资源密集型临床试验的检验。因此，为了确定哪一种他汀类候选药物最有抗癫痫治疗应用前景，回顾已发表的文献是可取的。在本研究中，我们也整理和分析已发表的临床和临床前数据，用于直接和间接地回答以下问题：哪种他汀类药物最有希望被纳入抗癫痫治疗的临床试验。

8. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物在癫痫和相关共病中的神经保护作用

Manavi MA. Neuroprotective effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues in epilepsy and associated comorbidities. *Neuropeptides*. 2022 May 10;94: 102250. doi: 10.1016/j.npep.2022.102250.

癫痫是一种常见的神经系统疾病。不同通路和神经递质失去平衡引起了癫痫发作。癫痫影响着全球 5000 多万人。此外，长期服用抗发作药物与心理副作用有关。此外，癫痫还与肥胖和 2 型糖尿病的患病率增加有关。GLP-1 受体分布于整个大脑，包括海马体，与多种神经系统疾病，如癫痫和精神疾病相关。此外，不同的 GLP-1 类似物对不同的神经递质系统和相关的细胞和分子通路的影响——作为癫痫和相关共病的潜在治疗靶点，越来越受到人们的关注。GLP-1 类似物的抗惊厥作用已在各种动物模型中进行了研究，已观察到其抗惊厥作用和认知改善等有前景的结果。例如，GLP-1 类似物，如利拉鲁肽，除了有抗惊厥的作用外，还可以用来缓解癫痫和抗发作药物副作用引起的精神认知问题。本文综述了 GLP-1 对神经递质通路紊乱所致癫痫的保护作用，以及 GLP-1 类似物和 GLP-1 受体在其中的可能作用机制。

9. 生酮饮食、癫痫和认知：我们已知什么？系统性综述

Lima MC, Gabiatti MP, Moreira JD, Ribeiro LC, Lunardi MDS, Lin K, Venske DK. Ketogenic diet, epilepsy and cognition: what do we know so far? A systematic review. Nutr Rev. 2022 May 9: nuac021. doi: 10.1093/nutrit/nuac021.

背景：癫痫是一种慢性神经系统疾病，对患者有社会、认知和心理均有影响。

目的：本系统综述评估生酮饮食(KD)对儿童和成人耐药癫痫患者认知功能的影响。

数据来源：检索 MEDLINE、Cochrane Library、Scopus、Web of Science、LILACS 数据库，检索时间截止到 2021 年 2 月。

研究选择和数据提取：从 2973 个初步确定的记录中，24 个研究被纳入系统综述。这些记录通过 PICO 标准进行筛选，侧重于评价 KD 对耐药癫痫患者认知功能影响的研究。

结果：19 项研究描述了 KD 对认知功能的改善；在 2 项研究中没有观察到改善，但也没有观察到加重。根据评估认知的方法不同，有 3 项研究报告了相互矛盾的结果。认知功能似乎与癫痫发作的次数、饮食效果、摄入碳水化合物的数量和抗发作药物的使用有关。然而，由于认知功能评估方法的多样性，尤其是患者认知能力改善的自我感知，这一假设无法得到证实。

结论：不能确定 KD 本身是否促进了耐药癫痫患者认知功能的改善。未来，还需要更多的研究，更高质量的方法，更大和更同质性的样本，对饮食的坚持情况进行更严格的监测，并使用标准化的神经心理测试来验证这一结论。

10. 基于药物基因组学避免抗癫痫药物的皮肤不良反应

Mushiroda T. Avoidance of cutaneous adverse drug reactions induced by antiepileptic drugs based on pharmacogenomics. J Hum Genet. 2022 May 9. doi: 10.1038/s10038-022-01040-1.

药物基因组学(PGx)是一项研究领域，旨在个体水平确定与药物反应相关的遗传因素，包括药物疗效、药物不良反应和适当的药物剂量。目前，PGx 检测在临床上的应用有限，为了促进其临床实施，最近的研究集中在为其临床应用提供可靠的证据。在神经学、精神病学和神经外科中，有报道称几种人类白细胞抗原(HLA)等位基因与抗癫痫药物引起的皮肤药物不良反应(cADRs)有关，这些基因显著增加了个体发生 cADRs 的风险。使用抗癫痫药物如卡马西平和拉莫三嗪容易引起严重的 cADRs,现在可以在开始治疗前，检测 HLA 基因并基于测试的结果调整治疗措施,诸如药物选择和剂量调整，以减少人群 cADRs 发生率。

11. 抗癫痫药物的个体化剂量

Liparoti G, Burchiani B, Mencaroni E, Tripodi D, Di Cara G, Verrotti A. Individualizing doses of antiepileptic drugs. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2022 May 23: 1-15. doi: 10.1080/17425255.2022.2075342.

导读：本综述旨在确定有多重合并症的癫痫患者，在兼顾疗效和安全性时的抗癫痫药物最佳治疗剂量。

覆盖范围：我们分析了布瓦西坦、卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯、丙戊酸钠和唑尼沙胺在肝病、慢性肾病和重症监护病房患者中的药代动力学和药效学变化。我们使用 PubMed、谷歌 Scholar 和 EMBASE 数据库搜索过去 5 年发表的文献。

专家意见：为了确保癫痫患者获得与他们的共病相关的最佳治疗，应密切监测临床实验室指标，保证最大化疗效，同时兼顾安全性。在多药治疗的病例中更应如此。

12. 哺乳妇女癫痫患者母乳中抗发作药物浓度：一项定性综合的系统综述

Shawahna R, Zaid L. Concentrations of antiseizure medications in breast milk of lactating women with epilepsy: A systematic review with qualitative synthesis. Seizure. 2022 May;98: 57-70. doi: 10.1016/j.seizure.2022.03.017.

背景：最近的观点文章和指南鼓励患有癫痫的妇女(WWE)纯母乳喂养婴儿，因为母乳喂养对婴儿的好处超过了接触抗发作药物(ASMs)带来的潜在不良影响。

目的：评估哺乳期 WWE 母乳中 ASMs 浓度，定性综合证据可用于估计 ASMs 的理论剂量(估计日摄入量 EDI)和相对婴儿剂量(RID)，并评估母乳中 ASMs 暴露给婴儿带来的潜在风险。

方法：该系统综述已在 PROSPERO 注册：CRD42020223645。系统检索的数据库包括：MEDLINE/PubMed、EMBASE、CINAHL/EBSCO、COCHRANE、SpringerLink、ScienceDirect、Summon、WHO 国际临床试验注册平台、SCOPUS。本研究采用定性综合的方法。

结果：本研究共纳入 15 篇文献。纳入的研究报告了 WWE 母乳中的 8 种 ASMs。卡马西平、拉莫三嗪、扑米酮、苯巴比妥、加巴喷丁、丙戊酸、乙琥胺、左乙拉西坦和托吡酯的 RIDS 最高，分别为 3.70%、36.33%、4.96%、3.15%、4.37%、1.90%、31.49%、12.50% 和 12.18%。当婴儿暴露于扑米酮和苯巴比妥、乙琥胺/扑米酮或乙琥胺/苯巴比妥，有明显的过度镇静/嗜睡和/或体重增加不良的迹象时，母乳喂养需受到限制，甚至停止。

结论：WWE 的母乳和经母乳暴露的婴儿血浆/血清中均可检测到 ASMs。医疗保健提供者和 WWE 可能会利用这项研究的发现，对服用 ASMs 时是否母乳喂养做出明智的决定。

13. 托吡酯的分子机制及其在癫痫中的临床价值

Bai YF, Zeng C, Jia M, Xiao B. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy. Seizure. 2022 May;98: 51-56. doi: 10.1016/j.seizure.2022.03.024.

托吡酯(TPM)被广泛用于成人和儿童(2 - 16 岁)原发性全身性强直阵挛性发作或局灶性发作的单药或辅助治疗。TPM 的治疗范围还包括其他癫痫类型和癫痫性脑病。此外，TPM 对癫痫的一些共病如偏头痛/头痛和肥胖有益。有趣的是，该药在几项临床前研究中也显示出神经保护作用。TPM 最常见的副作用一般为轻度至中度，包括嗜睡、头晕、疲劳、失眠和体重下降，可通过从低剂量开始并缓慢滴定至有效剂量来降低这些副作用。在过去的 14 年里，TPM 抗癫痫作用和不良反应的机制已经被广泛研究，包括但不限于：(1)阻断电压门控 Na⁽⁺⁾通道，(2)抑制电压门控 Ca⁽²⁺⁾通道，(3)抑制谷氨酸介导的神经传递，(4)抑制碳酸酐酶同工酶，(5)增强 GABA 介导的神经传递参与其抗癫痫作用。本文就 TPM 在癫痫治疗中的作用机制、临床疗效及不良反应进行综述，并简要探讨 TPM 的发展前景。

14. 癫痫患者的自杀倾向和抗癫痫药物：最新进展

Mula M. Suicidality and antiepileptic drugs in people with epilepsy: an update. Expert Rev Neurother. 2022 May;22(5): 405-410. doi: 10.1080/14737175.2022.2064744.

导读：近 15 年前，美国食品和药物管理局(FDA)发布了关于抗发作药物(ASMs)会增加自杀风险的警告，但关于这个话题仍有相当多的争论。

覆盖范围：本文综述了在癫痫自杀问题下 ASMs 的作用。

专家意见：FDA 警告发布后不久，相关研究激增，但近年来发表的研究数量有限，且没有克服以往研究的局限性。总的来说，现有文献并不支持 ASMs 和自杀之间存在明显的因果关系。相反，研究强调了自杀与癫痫之间存在复杂的关系，并强调了两者之间的双向关系和多因素起源论。

15. 儿科中继发于新型抗发作药物的运动障碍：风险的系统综述和 meta 分析

Peacock DJSJ, Yoneda JRK, Siever JE, Vis-Dunbar M, Boelman C. Movement Disorders Secondary to Novel Antiseizure Medications in Pediatric Populations: A Systematic Review and Meta-analysis of Risk. J Child Neurol. 2022 May;37(6): 524-533.
doi: 10.1177/08830738221089742.

新型抗发作药物被认为比传统药物更安全，尽管目前还没有专门的研究分析新型抗发作药物在儿童人群中的运动障碍风险。本系统综述和荟萃分析描述了新型抗发作药物和儿童运动障碍之间的关系。截至 2020 年 10 月，在 MEDLINE、EMBASE 和世界卫生组织国际临床试验注册平台检索了关于儿科人群中新型抗发作药物的随机对照试验。抗发作药物包括拉考沙胺、吡仑帕奈、艾司利卡西平、卢非酰胺、芬弗拉明、大麻二酚和布瓦西坦。结果采用随机效应模型进行汇总；计算风险差值(RD)和 95% 置信区间(CIs)。从 1690 份非冗余手稿中共选择出 23 项研究(总研究数 n = 1912)。与吡仑帕奈相关的运动障碍风险显著增加(RD 0.07, 95% CI 0.01-0.13; N = 133)，但仅发现 1 例相关的临床试验。其他抗发作药物并没有增加运动障碍的风险。我们的研究结果表明，大多数新型抗发作药物在儿童人群中是安全的，不会引起运动障碍。然而，研究结果的质量受到不良事件报道本身的限制。

16. 丙戊酸钠治疗后继发 Fanconi 综合征：经验和文献综述

Sturla Álvarez DA, Sánchez Marcos E, de Lucas Collantes C, Cantarín Extremera V, Soto Insuga V, Aparicio López C. Fanconi Syndrome Secondary to Sodium Valproate Therapy: Experience and Literature Review. Pediatr Neurol. 2022 May;130: 53-59.
doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.03.001.

背景：范可尼综合征(FS)可为原发性或继发性。一些继发于使用丙戊酸钠(VPA)的 FS 病例已被描述，大多数是在有严重精神运动迟缓，用特殊设备进食的儿童中发生。本研究的目的是描述在本中心治疗的上述患者，并与已发表的文献进行比较。

方法：对本中心患者和文献中的患者进行描述性研究。收集流行病学和临床资料。

结果：我们描述了 7 名(3 至 17 岁)有严重精神运动迟缓并接受 VPA 治疗的患者。4 例在诊断 FS 前出现了病理性骨折，3 例因实验室异常而确诊。我们对已发表的病例进行了回顾，包括本中心的病例，共分析了 42 例患

者：51.3%为男性，诊断 FS 的中位年龄为 6 岁。92.8%的患者存在严重的精神运动障碍，78%的患者携带进食器具，77.5%的患者接受多种抗癫痫药物治疗。VPA 治疗的平均持续时间为 5.7 年(2 ~ 7.5 年)。15 例(37.5%)发生骨并发症。停药后 FS 消退时间为 2 ~ 19 个月(中位 4 个月)。

结论：与 VPA 相关的 FS 是一种少见的并发症，但在癫痫患者中应予以考虑，特别是当患者有严重的精神运动障碍、使用喂养器具、接受 VPA 以外的其他抗癫痫治疗时。

17. 自闭症患者癫痫药物治疗综述

Watkins LV, O'Dwyer M, Shankar R. A review of the pharmacotherapeutic considerations for managing epilepsy in people with autism. Expert Opin Pharmacother. 2022 May;23(7): 841-851. doi: 10.1080/14656566.2022.2055461.

导言：自闭症和其他神经发育障碍(NDDs)一样，常与癫痫有关。众所周知，自闭症和癫痫都有共同的遗传途径。特定的遗传综合征与复杂癫痫和自闭症表型相关。

研究范围：本综述探讨了与癫痫和自闭症相关的常见遗传病因和病理生理途径的证据。自闭症共病癫痫和其他精神共病的高患病率相关。本文探讨了自闭症共病癫痫是如何影响评估、治疗和结果的。在患 NDDs 的同时治疗特定类型癫痫的证据也一起综述。

专家意见：尽管相关性很强，但支持抗发作药物治疗自闭症的疗效和耐受性的证据基础有限，没有一级证据或国家指南可用。自闭症和癫痫应在 NDD 模式下，谨慎地使用和滴注抗发作药物。与此同时，有证据支持对特定类型的遗传综合征(如结节性硬化症和其他遗传性癫痫)进行精准治疗。局灶性癫痫应考虑的一线治疗包括卡马西平、拉莫三嗪和左乙拉西坦。

18. 丙戊酸诱导红斑狼疮的诊断及可能的病理生理机制：文献综述

Papadopoulou E, Saroglou M, Ismailos G, Fletsios D, Tsavlis D, Tryfon S. Pearls for the diagnosis and possible pathophysiological mechanisms of valproic acid-induced lupus erythematosus: A literature review. Lupus. 2022 May;31(6): 650-658. doi: 10.1177/09612033221088445.

背景：药物性红斑狼疮(Drug-induced lupus erythematosus, DILE)占系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)病例的 10-15%，涉及的药物有 100 多种。根据不同的药物，临床和血清学表现存在很大的差异，因此，DILE 可能在临床实践中被忽视。丙戊酸(VPA)诱导的红斑狼疮尚未在文献中报道，使得此类病例的识别更加困难。

目的：分析 VPA 诱发狼疮的特点，探讨其可能的病理生理机制。

材料与方法：本研究于 2021 年 6 月在 PubMed 和 Embase 数据库中检索 VPA 诱发 DILE 的病例。共检索出 164 篇文献，排除 140 篇关于其他不良反应或药物的文献。最后，有 15 篇符合纳入标准。

结果：虽然 SLE 多见于女性，但 VPA 诱发的狼疮多见于男性。患者在 VPA 治疗的前 3 个月出现 DILE 的比例为 50%，而 4 例患者在 VPA 开始治疗后 1 - 5 年出现 DILE。常表现为轻症。大多数患者的浆膜炎表现为多发性关节炎、胸腔积液或心包炎。值得注意的是，1 例患者表现为 Rowell 综合征，这是一种罕见的红斑狼疮亚型，伴有多形性红斑和斑点型抗核抗体(ANAs)。中枢神经系统、肾脏和皮肤几乎没有受累。7 例患者出现细胞减少。免疫学结果显示，绝大多数患者 ANAs 阳性(86.7%)，5 例抗组蛋白抗体阳性，3 例抗 dsDNA 抗体阳性，2 例有低补体血症。尽管 VPA 停用后临床症状迅速缓解，但血清学异常持续了 18 个月。8 例患者除停用 VPA 治疗外，还使用了皮质激素治疗。

结论：丙戊酸在多例 DILE 中均有应用。临床医生应该意识到这一情况，以确保患者的良好结局。一些可能的病理生理联系已被提出，但对该综合征更清楚的理解有待于进一步的研究。

19. 非专利替代抗发作药物的治疗基础

Elmer S, Reddy DS. Therapeutic Basis of Generic Substitution of Antiseizure Medications. *J Pharmacol Exp Ther.* 2022 May;381(2): 188-196. doi: 10.1124/jpet.121.000994. Epub 2022 Mar 3.

目前有 30 多种抗发作药物(ASMs)可用于治疗癫痫。ASMs 作用于大脑中的不同靶点，在控制癫痫发作的效力、功效和药代动力学方面也各不相同。此外，近 30% 的癫痫患者有耐药性或难治性癫痫发作。ASMs 的通用替代是一个复杂的问题。由于美国食品和药物管理局(FDA)的规定允许不同产品之间的差异太大，因此癫痫患者经常使用仿制药替代可能会导致问题。标准的生物等效性范围(80% 至 125%)对于许多 ASMs 来说似乎太过宽泛，尤其是治疗和毒性剂量之间几乎没有区别的 ASMs。因此，低浓度的药物可能导致治疗失败，癫痫复发，甚至可能危及生命。超过治疗水平的剂量可能导致不良反应或依从性问题。有报道称苯妥英、托吡酯、左乙拉西坦、卡马西平和拉莫三嗪的仿制药存在问题。癫痫病学界正在讨论制定额外的指南，包括将非专利 ASMs 指定为狭义治疗指数(NTI)药物，以及探讨患者教育如何在仿制药中发挥作用。总的来说，基于已发表的针对特定非专利 ASMs 的证据，FDA 生物等效性标准并不是导致非专利 ASM 替代问题的原因。相反，医生和药剂师必须向患者提供充分的宣教，告诉他们在转换到非专利 ASMs 时应该注意什么，包括药物形状和颜色的变化。另一个建议是考虑将所有 ASMs 纳入 NTI 类，以防止出现与仿制 ASMs 切换相关的临床效果问题。意义声明：当使用仿制药或从品牌抗发作药物(ASMs)切换到仿制药时，有几个关键点需要考虑。有关非专利 ASMs 药物切换时，很少会考虑治疗等效性和其他临床因素的差异。本文描述了仿制 ASMs 替代的关键问题，并强调了与仿制药药物治疗相关的关键问题。

20. 在癫痫患者中使用奈玛特韦片/利托那韦片：来自国际抗癫痫联盟以色列章节的更新

Noyman I, Ekstein D, Fahoum F, Herskovitz M, Linder I, Ben Zeev B, Eyal S. Using nirmatrelvir/ritonavir in patients with epilepsy: An update from the Israeli chapter of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2022 May;63(5): 1276-1278. doi: 10.1111/epi.17212. Epub 2022 Mar 9.

本文提出了由国际抗癫痫联盟以色列分会指导委员会发布的奈玛特韦片/利托那韦片在癫痫患者中的使用建议。该推荐建议，服用中到强酶诱导抗发作药物(ASMs)和依维莫司的患者不应使用奈玛特韦片/利托那韦片治疗；直肠地西洋可作为口服咪达唑仑的替代品；是细胞色素 P450 (CYP3A4)底物的 ASMs 的剂量可能需要调整；奈玛特韦片/利托那韦片与是 CYP3A4 底物的 ASMs 或拉莫三嗪联合治疗时，应监测药物疗效和药物不良反应。

21. 抗发作药物对心脏的不良影响

Zaccara G, Lattanzi S, Brigo F. Cardiac adverse effects of antiseizure medications. *Expert Opin Drug Saf*. 2022 May;21(5): 641-652. doi: 10.1080/14740338.2022.2023128.

引言：严重癫痫患者的心血管疾病和心律失常风险增加。虽然抗发作药物(ASMs)可以通过减少癫痫发作频率和猝死对心血管事件有间接的保护作用，但其中一些药物会产生心脏毒性作用。

覆盖领域：癫痫患者，主要是重症癫痫患者，患心脏病的风险更高，因为反复发作会导致心脏结构改变和心电不稳定。一些 ASMs 具有抗炎、抗氧化、降血压和降脂的直接保护作用。抗发作药物也可能对心脏产生毒性作用，包括长期后果，如动脉粥样硬化发生的风险增加，以及由于对脂质谱和促炎环境的影响而导致的心血管疾病。由于对离子通道的直接影响，增加了潜在致命心律失常的风险。有钠离子通道阻滞效应的 ASMs 也可能影响心脏钠离子通道，这种影响在心脏离子通道基因突变的受试者身上尤其明显。芬氟拉明可引起肥胖受试者的瓣膜病变，这一影响需要在癫痫患者中进行评估。

专家意见：在选择治疗方案时，应考虑到 ASMs 的心脏毒性效应；必要情况下可在治疗时实施心脏监测。

22. 药物治疗和药物相互作用对卒中后癫痫的影响

Zhao L, Li J, Kälviäinen R, Jolkkonen J, Zhao C. Impact of drug treatment and drug interactions in post-stroke epilepsy. *Pharmacol Ther*. 2022 May;233: 108030. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108030.

卒中对社会造成了巨大的负担。由于人口老龄化和相关的并发症，这一负担预计将在未来增长。急性脑卒中护理水平的提高，提高了脑卒中患者的生存率。然而，很多患者终身残疾，使得脑卒中成为成人残疾的主要原因。不幸的是，许多患者面临其他严重的并发症，如卒中后痫性发作和癫痫。急性痫性发作(ASS)发生

在中风后一周内，而随后发生的无端癫痫发作被诊断为卒中后癫痫(PSE)。两者都与功能恢复的不良预后有关。其潜在的神经生物学机制很复杂，但人们对其知之甚少。对 PSE 的管理没有通用的指导方针。有越来越多的证据表明 ASS/PSE 有若干危险因素。然而，关于血管再通、用于卒中二级预防的药物、卒中共病的治疗和抗发作药物对 PSE 影响目前知之甚少。本综述的重点是卒中患者的常见药物处方和潜在的药物相互作用可能会使 ASS/PSE 的管理复杂化。

23. γ -氨基丁酸类似物药物在耳鼻喉科鲜为人知的使用

Miller N, Noller M, Yang A, McCoul ED, Tolisano AM, Riley CA. Lesser Known Uses of γ -Aminobutyric Acid Analogue Medications in Otolaryngology. Laryngoscope. 2022 May;132(5): 954-964. doi: 10.1002/lary.29855.

目的/假设：在耳鼻喉科， γ -氨基丁酸(GABA)类似物先前已显示其在神经性疼痛、慢性咳嗽、耳鸣和围手术期镇痛中的作用。本研究的主要目的是全面总结加巴喷丁和普瑞巴林在耳鼻喉科鲜为人知的应用证据。

研究设计：两位作者对现有的英语文献进行了检索，截止到 2021 年 4 月 1 日。

方法：遵循系统评价的首选报告项目和 meta 分析标准，采用非随机研究方法学指数对纳入研究进行质量评估。

结果：10 项研究符合纳入标准。三项研究发现加巴喷丁可减少接受放疗的头颈部癌症患者胃造瘘管的使用，改善吞咽功能。三项研究表明，加巴喷丁作为放射诱导的粘膜炎患者的主要镇痛药可能有助于减少阿片类药物的使用。一项研究表明，普瑞巴林可减轻放射治疗引起的牙关紧闭的严重程度。一项研究表明加巴喷丁可能对发音无力患者有用。两项研究表明，在喉部感觉神经病变的情况下，GABA 类似物可能能够辅助治疗咽部异感症。

结论：在这篇综述中，GABA 类似物最有希望的潜在用途是改善吞咽、牙关紧闭和麻醉过度使用。GABA 类似物在改善非器质性嗓音障碍也显示了益处，而在治疗可能与喉感觉神经病变有关的咽部异感症时的益处尚不确定。

24. 丙戊酸在谵妄治疗中的应用

Cuartas CF, Davis M. Valproic Acid in the Management of Delirium. Am J Hosp Palliat Care. 2022 May;39(5): 562-569. doi: 10.1177/10499091211038371.

背景：抗精神病药物和苯二氮卓类药物不能改善谵妄。丙戊酸(VPA)最近被用于治疗谵妄中的躁动。

目的：回顾 VPA 在谵妄治疗中的应用。

方法：系统回顾。英语文献，受试者年龄为 19 岁及以上，检索日期为 1946 年至 2021 年 1 月 12 日。MESH

术语：PubMed 和 Ovid 中的"Valproic acid", "valproate", "sodium valproate", "delirium", "acute mania with delirium"。排除：VPA 用于除谵妄以外疾病的研究。

结果：共确定 21 篇摘要，最终纳入了 10 项研究(252 例患者)：1 项前瞻性开放标签研究(n: 7)，2 项病例系列研究(n: 22)，4 项回顾性研究(n: 219)和 3 项病例报告(n: 4)。没有随机对照试验(RCT)评估 VPA 治疗谵妄的效果。237/250(94.8%)例患者在 ICU。平均年龄 59.7 岁(27-87 岁)。153/204(74%)为男性。148 例患者的平均起始剂量为 733 mg/d, 205 例患者的平均随访剂量为 1061 mg/d。应用 CAM ICU 诊断谵妄 6 例。19/22 例患者谵妄改善。在回顾性研究中，谵妄在 1-3 天有所改善。VPA 剂量没有一致的报道。高氨血症(12-19%)和血小板减少(9-13%)是最常见的副作用。没有由于 VPA 而导致的死亡。

结论：VPA 在谵妄治疗中的应用日益广泛。证据仅限于回顾性研究和病例系列。需要通过随机对照试验(RCT)来评估 VPA 治疗谵妄的效果，并与其他替代药物和安慰剂进行比较。

25. 大麻二酚(Cannabidiol, CBD)作为一种治疗早期精神病的新药物

Chesney E, Oliver D, McGuire P. Cannabidiol (CBD) as a novel treatment in the early phases of psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 May;239(5): 1179-1190. doi: 10.1007/s00213-021-05905-9.

在精神病的早期阶段，个人可用的药物干预手段是极其有限的。对于那些临床高危精神病患者，目前还没有获得许可的治疗方法。对于首发精神病患者，所有已获许可的抗精神病药物均通过多巴胺 D(2)受体发挥作用。虽然抗精神病药物治疗在一些患者中是革命性的，但在另一些患者中是无效的。此外，这些药物往往会引起不良反应而导致患者不愿服用。在精神病的早期阶段，当病人第一次接受治疗时，不愉快的经历可能会影响他们未来对治疗的态度。最近的研究表明，大麻二酚(CBD)，一种在大麻 *sativa* 植物中发现的化合物，可能具有抗精神病作用和相对较少的不良反应，因此可能是精神病早期阶段的理想治疗方法，而将不良反应最小化是临床的优先事项。在这篇综述中，我们认为 CBD 作为一种治疗临床高危和首发阶段精神病的潜在药物。首先，我们描述了现有治疗在这两个阶段的局限性。然后，我们描述了 CBD 已知的作用机制、治疗精神病的有效性、不良影响和患者的可接受性。我们将讨论如何通过正在进行的临床试验来解决一些关于 CBD 在精神病早期阶段效用的突出问题。最后，我们考虑了娱乐性大麻使用和非处方大麻素制剂的影响，并讨论了其他化合物在精神病中调节内源性大麻素系统的潜在治疗作用。

26. 盐酸芬氟拉明治疗 Dravet 综合征的关键评价

Schoonjans AS, Ceulemans B. A critical evaluation of fenfluramine hydrochloride for the treatment of Dravet syndrome. Expert Rev Neurother. 2022 May;22(5): 351-364. doi: 10.1080/14737175.2021.1877540.

简介：Dravet 综合征(DS)是一种严重的发育性和癫痫性脑病。芬氟拉明最近被证明是一种非常有效和安全的治疗 DS 的选择。芬氟拉明最近已获 FDA 和 EMA 批准，并以 Fintepla® 上市。

涉及范围：讨论 DS 和需要额外的抗惊厥治疗方案。本文回顾了 3 项安慰剂对照 III 期研究(1 项使用施替戊醇，2 项不使用施替戊醇)和 2 项开放标签(扩展)研究的结果。所有的研究都证明了癫痫发作减少的一致性和显著性，证实了两项由研究者发起的小型试验的结果。探讨了芬氟拉明的作用机理。最后，概述了芬氟拉明在 DS 治疗中的地位。

专家意见：芬氟拉明对 DS 有强效抗惊厥作用。虽然机制还未完全阐明，芬氟拉明的抗惊厥机制似乎主要是血清素能。芬氟拉明一般耐受性良好。与施替戊醇合用时需要减少剂量。考虑到新的竞争对手，大麻二酚的疗效似乎较低，与施替戊醇相当。临床前研究表明芬氟拉明对 DS 可能有疾病特异性作用和可能的疾病修饰作用。后一作用比芬氟拉明的抗惊厥作用更支持在 DS 患者中使用，需要进一步的研究证据。

病例报道

1. 每天一份维生素，医生远离我：需要高质量的 5'-磷酸吡哆醛

Stolwijk NN, Brands MM, Smit LS, van der Wel V, Hollak CEM, van Karnebeek CD. A vitamin a day keeps the doctor away: The need for high quality pyridoxal-5'-phosphate. Eur J Paediatr Neurol. 2022 May 7;39: 25-29. doi: 10.1016/j.ejpn.2022.04.011.

背景：少数维生素 B6 反应性癫痫患者对吡哆醇无反应，需要维生素 B6 的活性形式吡哆醇-5'-磷酸(PLP)来维持癫痫的控制。PLP 反应性癫痫患者依赖于慢性 PLP 治疗，但目前还没有获得许可的 PLP 产品。PLP 食品补充剂是一种比药物管理更宽松的产品类别，但其有效性和安全性的证据不足。本研究描述并讨论了说明这一难题的三个病例。

方法：回顾性提取 3 例在 PLP 食物补充治疗期间发生并发症的无亲属关系患者的医学和实验室记录。

结果：本研究报告了 2 例 PNPO 缺乏和 1 例 PLP 依赖性癫痫性脑病(无遗传诊断)。这些患者严重依赖 PLP 以控制癫痫发作，但在治疗过程中由于食物补充剂的质量不足而发生并发症。并发症包括使用可疑低质量 PLP 后痫性发作、光照引起的 PLP 失效、PLP 中毒、作用抵抗和由于每天摄入大量胶囊而导致的给药后呕吐。

结论：本案例系列研究说明依赖食物补充剂作为抗发作疗法并非没有风险。PLP 依赖性癫痫发作的治疗亟需获得许可的维生素药品。

2. 氯巴占注射液致大舌症 1 例及文献复习

Zhang JF, Nickerson K, Piryani R, Farooq O, Swayampakula AK. Macroglossia Associated With Clobazam Administration: A Case Report and Literature Review. Front Neurol. 2022 May 9;13: 900763. doi: 10.3389/fneur.2022.900763.

氯巴占是一种苯二氮卓衍生物，用作抗癫痫药，用于治疗与 Lennox-Gastaut 综合征相关的局灶性和全面性癫痫和耐药性癫痫。虽然嗜睡和与情绪相关的副作用是常见的，但在之前的医学文献中还没有报道过氯巴占治疗后的急性大舌症。本病例中，我们报道一位女性儿童在使用氯巴占治疗难治性癫痫后，出现了显著的舌头肿胀和突出，并超出了口腔。抗组胺和类固醇对症治疗无反应，但在停用氯巴占后的几天内逐渐缓解，没有遗留后遗症。

3. 拉莫三嗪治疗后急性发热、嗜酸性粒细胞增多症、皮疹、急性肾损伤和单点试验阳性患者

1例：DRESS 综合征

Abdelnabi M, Elmssary M, Sekhon J, Benjanuwatra J. Acute onset of fever, eosinophilia, rash, acute kidney injury, and a positive Monospot test in a patient on lamotrigine: DRESS syndrome. Lancet. 2022 May 14;399(10338): 1902. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00464-0.

一位 20 岁的日托教室来院，主诉为全身红色斑丘疹。患者同时有发热、肌痛、恶心、排尿减少、外周水肿和劳力后呼吸困难的症状。患者诉皮疹在过去 72 小时内迅速增大，而这段时间内，她把治疗躁郁症而服用的拉莫三嗪剂量增加了一倍。

4. 拉斯穆森脑炎患者中丙戊酸钠诱导的可逆性半手足徐动症

Vasconcelos Calheiros de Oliveira Costa G, Machado Torres C, Ávila Duarte J, Peixoto Medeiros AL, Muxfeldt Bianchin M. Valproate-Induced Reversible Hemichoreoathetosis in a Patient With Rasmussen Encephalitis. Neurology. 2022 May 24;98(21): 894-895. doi: 10.1212/WNL.00000000000200353.

一位 24 岁的妇女在 6 岁时被诊断为拉斯穆森脑炎，医生对其不自主运动的情况进行了调查。她于 11 岁时在卡马西平和苯巴比妥治疗的基础上加用丙戊酸(VPA)后出现持续性左侧半手足徐动症。入院检查除 VPA 水平(129 mg/L)外无殊。VPA 停止后的第二天观察到运动停止。

5. 托吡酯相关性急性双侧闭角型青光眼

Pinto-Gouveia C, Bernardes L, Renca S. Topiramate-Associated Acute Bilateral Angle-Closure Glaucoma. J Clin Psychopharmacol. 2022 May-Jun 01;42(3): 320-321. doi: 10.1097/JCP.0000000000001531.

托吡酯是一种有抗癫痫活性的磺胺类衍生物，批准使用范围较窄。托吡酯单药或辅助治疗癫痫部分性发作、原发性全面强直阵挛性发作和 Lennox-Gastaut 综合征相关癫痫发作，也可预防成人偏头痛。然而，越来越多对照研究的证据表明，托吡酯已逐步用于许多精神疾病的治疗，如抑郁症、肥胖、酒精和药物依赖、饮食失调、创伤后应激障碍、愤怒和攻击行为。

6. 与左乙拉西坦相关的伴精神病性特征的躁狂发作：1例病例报告，提出前驱症状和鉴别症状及可能的病理生理机制

Stopa A, Anmella G, Delgado L, Vallès V, Pintor L. A Manic Episode With Psychotic Features Associated With Levetiracetam: A Case Report, a Proposal of Prodromal and Discriminative Symptoms and a Possible Pathophysiological Mechanism. *J Clin Psychopharmacol.* 2022 May-Jun 01;42(3): 316-317. doi: 10.1097/JCP.0000000000001525.

(无摘要)

7. 卡马西平治疗三叉神经痛的神经毒性研究

Bridwell RE, Brown S, Clerkin S, Birdsong S, Long B. Neurologic toxicity of carbamazepine in treatment of trigeminal neuralgia. *Am J Emerg Med.* 2022 May;55: 231.e3-231.e5. doi: 10.1016/j.ajem.2022.01.044.

卡马西平是一种用于治疗各种神经和精神疾病的药物，包括癫痫、神经性疼痛综合征和双相情感障碍。然而，由于它的钠通道阻滞作用，它的药代动力学和副作用可能导致中毒。2019 年，美国各地的中毒中心报告了 1500 多例卡马西平中毒的独立事件。卡马西平中毒在轻症病例中可能导致不特异的神经系统症状，但在严重中毒病例中，它可导致心血管事件、难治性癫痫和昏迷。在本文中，我们报道了一位 40 岁的女性反复超治疗剂量使用卡马西平导致神经功能缺损，于当地急诊就医。这个病例酷似脑血管事件。急诊医生在遇到这样的病例时，应考虑到患者是否超剂量服用卡马西平致急性毒性。

8. 口服丙戊酸和左乙拉西坦成功治疗短肠综合征患者的症状性癫痫

Kurishima A, Hayashi M, Shimozato R, Isozaki R, Shioda T, Iijima A. Successful Treatment of Symptomatic Epilepsy with Oral Valproic Acid and Levetiracetam in a Patient with Short-bowel Syndrome. *Intern Med.* 2022 May 1;61(9): 1457-1461. doi: 10.2169/internalmedicine.7622-21.

丙戊酸(VPA)和左乙拉西坦(LEV)用于癫痫治疗。然而，它们用于治疗短肠综合征还没有被报道。我们在此报告一位 68 岁男性，因脑梗塞后症状性癫痫住院。他有肠系膜上动脉闭塞的病史，空肠只有 30 厘米是完整的。给予 VPA 和 LEV，在临床剂量下达到了治疗剂量的血液水平。本案例表明，即使在短肠综合征和仅有 30 厘米空肠的情况下，LEV 和 VPA 的胃肠道吸收依旧良好。

9. 抗癫痫药引起的多形红斑和肺部受累

Goyache Moreno A, Anniccherico Sanchez FJ. Antiepileptic-induced erythema multiforme with pulmonary involvement. Med Clin (Barc). 2022 May 13;158(9): 444-445. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.016.

(无摘要)

生酮饮食与禁食

1. 耐药癫痫患儿高双歧杆菌和肿瘤坏死因子水平与生酮饮食抗发作效果有关

Dahlin M, Singleton SS, David JA, Basuchoudhary A, Wickström R, Mazumder R, Prast-Nielsen S. Higher levels of Bifidobacteria and tumor necrosis factor in children with drug-resistant epilepsy are associated with anti-seizure response to the ketogenic diet. EBioMedicine. 2022 May 18;80: 104061. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104061.

背景：最近的研究表明，肠道菌群在癫痫发生中有作用。生酮饮食(KD)治疗耐药癫痫期间，肠道微生物的变化已被描述。炎症与某些类型的癫痫相关，KD期间特异性炎症标志物降低。肠道菌群在调节免疫系统和炎症方面发挥着重要作用。

方法：对 28 例经生酮饮食治疗的耐药癫痫患儿进行观察研究。在基线和饮食干预后 3 个月收集粪便和血清样本。

结果：本研究发现 KD 治疗期间肠道微生物和炎症的变化。KD 具有普遍的抗炎作用。新的生物信息学和机器学习方法在开始 KD 前识别出了与应答者相关的特异性双歧杆菌和 TNF(肿瘤坏死因子)特征。在 KD 期间，有反应者和无反应者之间的分类和炎症谱比基线时更相似。

解释：研究结果表明，当特异性双歧杆菌和 TNF 升高时，耐药癫痫患儿更有可能从 KD 治疗中获益。我们在此提出了一种与 KD 治疗抗癫痫反应相关的肠道菌群和免疫系统相互作用的新特征。该特征可作为一种预后生物标志物，在治疗开始前识别 KD 的潜在应答者。我们的发现也可能有助于通过靶向肠道菌群的特定成分开发新的抗发作疗法。

2. 斋月禁食及禁食后对活动性癫痫患者不同发作类型的疗效观察

Magdy R, Kishk NA, Abokrysha NT, Ramzy GM, Rizk HI, Hussein M. Fasting and post fasting effect of Ramadan on different seizure types in patients with active epilepsy. Nutr Neurosci. 2022 May;25(5): 1100-1104. doi: 10.1080/1028415X.2020.1840048.

背景和目的：禁食是生酮饮食的基础，间歇性禁食是癫痫的一种治疗方法。目前还没有关于伊斯兰斋戒在控制癫痫发作方面的数据。本研究旨在评估斋月禁食对不同癫痫发作类型发作频率的影响。

方法：这是一项针对 2019 年斋月期间打算禁食的活动性癫痫穆斯林患者的前瞻性观察研究，平均每天禁食 16 小时。在确保药物依从性后，对每种发作类型的发作频率进行了为期 3 个月的随访，包括斋月前 1 个月 (Shaaban)、斋月期间和斋月后 1 个月 (Shawwal)。

结果：本研究共纳入 321 例穆斯林活动性癫痫患者，中位年龄 33 岁(部分患者有 1 种类型以上的癫痫发作)。在斋月期间，224 例局灶性发作患者中有 86 例，38 例肌阵挛性发作患者中有 17 例，10 例失神发作患者中有 6 例发作减少 $\geq 50\%$ 。在 Shawwal，这种改善包括 83 例、13 例和 4 例局灶性、肌阵挛性和失神发作。与 Shaaban 相比，斋月和 Shawwal 的局灶性和肌阵挛发作明显改善。然而，与 Shaaban 相比，失神发作只在斋月有显著改善。3 个月间全身强直阵挛发作的频率无显著差异。

讨论：斋月禁食以及禁食后可能对活动性局灶、肌阵挛和失神发作有益。

药物监测

1. 基于“2-(4-乙烯基苯基)喹啉-4-羧酸”新单体的分子印迹聚合物的合成，用于拉莫三嗪的选择性固相萃取

Yin DY, Lyu N, Qian ZT, Zhao LL, Wang L, Tang DQ, Du Y. Synthesis of Molecularly Imprinted Polymers Based on a New Monomer "2-(4-Vinylphenyl) Quinoline-4-Carboxylic Acid" for the Selective Solid-Phase Extraction of Lamotrigine. *J Chromatogr Sci.* 2022 May 10: bmac037. doi: 10.1093/chromsci/bmac037.

制备了一种新型分子印迹聚合物(MIPs)，用于高选择性提取人血清中广泛应用的抗癫痫药物拉莫三嗪(LTG)。以合成的2-(4-乙烯基苯基)喹啉-4-羧酸为功能单体，采用本体聚合的方法对MIPs进行聚合，其吸附特异性优于通用MIPs。然后，以该材料为基础建立分子印迹固相萃取(MISPE)-高效液相色谱(HPLC)联用检测人血清中LTG。方法验证结果表明，该方法精密度和准确度均较好，线性范围为1.50~40.00 mg/mL，定量限为0.20 mg/mL。回收率为80.8%~83.8%，RSD为5.5%~11.1%。该方法能成功地用于测定人模拟血清中LTG的浓度。

2. 实时串联质谱直接分析结合固相萃取消除基质效应对人血浆卡马西平进行超快、高通量定量分析

Shi M, Zheng X, Lu D, Duan X, Wang Y, Liu Y, Xue H, Yin L. Ultrafast and high-throughput quantitative analysis of carbamazepine in human plasma by direct analysis in real time tandem mass spectrometry coupled with solid phase extraction to eliminate matrix effects. *J Pharm Biomed Anal.* 2022 May 30;214: 114751. doi: 10.1016/j.jpba.2022.114751.

卡马西平的治疗药物监测是临床应用的必要条件，目的是达到治疗浓度，降低浓度依赖性毒性的风险。基于实时串联质谱(DART-MS/MS)直接分析，建立了一种用于定量测定人血浆中卡马西平的超快分析方法。Waters Oasis HLB 反相固相萃取后，采用正离子模式监测卡马西平和内标卡马西平-d₂N(15)在m/z 237.1→194.0 和 240.1→196.2 处的转变，再进行多反应监测(MRM)。DART-MS/MS 表现为超快、高通量，每个样品的分析时间仅为0.4 min，在0.50~30 μg/mL 范围内线性关系良好，日内、日间准确度均在±15%以内，所有浓度下的准确度<13.9%。该方法已成功应用于卡马西平血药浓度监测。

3. 基于瓜类[7]蛋白和分子印迹聚合物的仿生双抗体夹心法对血清样本中卡马西平进行灵敏、选择性检测

Song Z, Zhai X, Jiang C, Chen R, Ye S, Tong J, Dramou P, He H. Sensitive and selective detection of carbamazepine in serum samples by bionic double-antibody sandwich method based on cucurbit[7]uril and molecular imprinted polymers. Biosens Bioelectron. 2022 May 1;203: 114037. doi: 10.1016/j.bios.2022.114037.

本研究首次设计了一种基于双抗体夹心法的新型仿生酶联免疫吸附试验(BELISA)，用于检测人血清中卡马西平(CBZ)的含量。该 BELISA 体系采用瓜类[7]uril (CB[7])作为人工捕获抗体(cAb)，分子印迹聚合物(MIPs)作为人工检测抗体(dAb)。纳米酶(PdNPs)作为信号发生器与 MIPs 集成在一起。这对仿生抗体不仅具有良好的物理化学稳定性，而且具有优异的分子识别能力。基于两种能够选择性识别 CBZ 分子不同位点的仿生抗体，首次构建了一种新的 BELISA 方法。该方法在 $2 \sim 20 \mu\text{g mL}^{-1}$ 范围内具有良好的线性关系。检出限为 $0.37 \mu\text{g mL}^{-1}$ ，可以满足临床检测要求。为临床治疗药物监测(TDM)提供了一种更加稳定、经济的方法。

4. 氯硝西洋唾液和血浆群体药代动力学：迈向弱势人群无创药代动力学研究

Kruizinga MD, Zuiker RGJA, Bergmann KR, Egas AC, Cohen AF, Santen GWE, van Esdonk MJ. Population pharmacokinetics of clonazepam in saliva and plasma: Steps towards noninvasive pharmacokinetic studies in vulnerable populations. Br J Clin Pharmacol. 2022 May;88(5): 2236-2245. doi: 10.1111/bcp.15152.

目的：传统的药物研究聚焦于药代动力学(PK)和药效学之间的关系，需要抽血，对儿童或其他弱势人群来说有侵入性。一个潜在的解决方案是使用非侵入性采样矩阵，比如唾液。本研究的目的是建立一个群体 PK 模型，描述氯硝西洋血浆和唾液动力学之间的关系，并评估该模型是否可以用于基于唾液样本确定血浆药物浓度。

方法：招募 20 名 18-30 岁的健康受试者，分别给予 0.5 或 1mg 氯硝西洋溶液。在给药 48 小时前采集配对血浆和唾液样本。建立了氯硝西洋在血浆中的药代动力学模型以及血浆和唾液浓度之间的关系。采用贝叶斯最大后验优化算法对模型的预测精度进行了估计。

结果：一个双室分布模型最好地表征了氯硝西洋血浆动力学与混合组分的吸收率常数。口服氯硝西洋溶液在给药后的前 4 小时内造成唾液室污染，此后浓度受血浆浓度驱动。模拟表明，在一个唾液样本中，真实血浆浓度和预测血浆浓度之间的一致下限为 -28%~36%。增加唾液样本的数量将这些下限提高到了 -18%~17%。

结论：建立的氯硝西洋模型可描述氯硝西洋的唾液和血浆动力学，可根据唾液浓度预测氯硝西洋稳态血药浓度，且精确度可接受。

5. 大麻二酚(CBD), Δ9-四氢大麻酚(THC)及其代谢物在口服和雾化 CBD 和雾化 CBD 主导大麻服用后的尿药代动力学特征

Sholler DJ, Spindle TR, Cone EJ, Goffi E, Kuntz D, Mitchell JM, Winecker RE, Bigelow GE, Flegel RR, Vandrey R. Urinary Pharmacokinetic Profile of Cannabidiol (CBD), Δ9-Tetrahydrocannabinol (THC) and Their Metabolites following Oral and Vaporized CBD and Vaporized CBD-Dominant Cannabis Administration. *J Anal Toxicol.* 2022 May 20;46(5): 494-503. doi: 10.1093/jat/bkab059.

在全球范围内，含有大麻二酚(CBD)的产品市场正在蓬勃发展。然而，不同口服制剂中 CBD 的药代动力学以及使用 CBD 对大麻尿液药物测试结果的影响(例如，11-nor-9-carboxy-Δ9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THCCOOH))还有待研究。本研究对 18 名健康成人($n = 18$)在雾化或口服(包括 gelcap、药级糖浆和或 Epidiolex 三种配方)以及雾化 CBD 主导的大麻(含 100 毫克 CBD 和 3.7 毫克Δ9-THC)后 CBD(100 毫克)的尿药动力学进行了研究。一组参与者($n = 6$)在一夜禁食后口服 CBD 糖浆(对比低脂早餐)。在住宅研究单位给药前和给药后 58 h 收集尿液标本。对Δ9-THCCOOH 进行免疫分析(IA)筛选(截止值分别为 20、50 和 100 ng/mL)，采用 LC-MS-MS 对大麻素进行定量。口服后尿 CBD 浓度(ng/mL)较高(平均 C_{max} : 734; 平均 T_{max} : 4.7 h, $n = 18$) vs 雾化 CBD(平均 C_{max} : 240; 平均 T_{max} : 1.3 h, $n = 18$)，口服剂量制剂对平均 C_{max} 有显著影响(Epidiolex = 1,274 ng/mL, 胶囊= 776 ng/mL, 糖浆= 151 ng/mL, $n = 6$ /组)， T_{max} 差异不显著。通宵禁食对 CBD 在尿液中的排泄影响有限，而且没有证据表明在任何途径或配方中，纯 CBD 会转化为Δ8-或Δ9-THC。急性给药后，18 名参与者的 3 人提供了 6 个尿液样本，其中Δ9-THCCOOH 浓度 ≥ 15 ng/mL。所有 6 个样本在 20 ng/mL 的 IA 截止点均为阳性，其中 2 个样本在 50 ng/mL 截止点均为阳性。这些数据表明，CBD 的吸收/消除受药物配方、给药途径和胃内容物的影响。虽然纯 CBD 不太可能影响药物测试，但含有少量Δ9-THC 的大麻产品可能会导致尿液药物测试大麻阳性。

其他研究

1. 丁香酸和水飞蓟素同时给药对丙戊酸钠致大鼠肝损伤有抑制作用

Gheena S, Ezhilarasan D, Shree Harini K, Rajeshkumar S. Syringic acid and silymarin concurrent administration inhibits sodium valproate-induced liver injury in rats. Environ Toxicol. 2022 May 11. doi: 10.1002/tox.23557.

丙戊酸钠(SV)是一种著名的抗癫痫药物，也用于控制抽搐、双相情感障碍和偏头痛。SV已被证明有肝毒性。丁香酸(SA)是一种天然的多酚类化合物，具有潜在的抗氧化、抗炎和其他多种有益作用。在本研究中，我们评估了 SA 对 SV 诱导大鼠肝损伤的保护作用。Wistar 大鼠口服 500 mg/kg SV，每日 1 次，连续 14 天。另三组大鼠给予 SV，同时给予 SA(40、80 mg/kg)和水飞蓟素(SIL) (100 mg/kg)处理 14 天。SV 给药 14 d 后，血清中肝转氨酶和碱性磷酸酶显著升高($p < .001$)。SV 给药大鼠肝脏 MDA 水平显著升高($p < .001$)，同时酶抗氧化活性降低($p < .001$)。SV 还可引起肝组织中肿瘤坏死因子 α 、c-Jun n 末端激酶、核因子 kappa B、环氧酶-2 和白细胞介素 6 等促炎标志物表达上调。组织病理学研究也显示 SV 给药时存在炎症细胞浸润和肝细胞坏死。在两种剂量下，同时给药 SA 和 SIL 显著($p < .001$)抑制血清中肝转氨酶活性、氧化应激和肝组织中促炎标志物的表达。本研究结果表明，由于 SA 具有潜在的抗炎作用，因此它可能是一种很有前途的草药，可以抑制 SV 诱导的肝毒性。

2. 硒和左旋肉碱对丙戊酸诱导的大鼠皮层神经元氧化应激和线粒体损伤具有保护作用

Salimi A, Alyan N, Akbari N, Jamali Z, Pourahmad J. Selenium and L-carnitine protects from valproic acid-Induced oxidative stress and mitochondrial damages in rat cortical neurons. Drug Chem Toxicol. 2022 May;45(3): 1150-1157. doi: 10.1080/01480545.2020.1810259.

氧化应激和线粒体功能障碍与丙戊酸(VPA)诱导的神经毒性有关。线粒体易受氧化损伤，也是超氧自由基的主要来源。因此，需要线粒体保护剂和抗氧化剂来降低丙戊酸对中枢神经系统(CNS)的毒性。在本研究中，我们研究了亚硒酸钠(SS)和 L-肉碱(LC)对丙戊酸诱导的大鼠离体皮层神经元氧化应激和线粒体功能障碍的潜在益处。丙戊酸(50、100、200 μ M)处理显著降低细胞活力，并伴有活性氧(ROS)生成增加、GSSG 和 GSH 含量增加、脂质过氧化、溶酶体和线粒体损伤。亚硒酸钠(1 μ M)和 L-肉碱(1 mM)预处理可减轻丙戊酸诱导的细胞活力下降。此外，亚硒酸钠(1 μ M)和 L-肉碱(1 mM)预处理对丙戊酸诱导的氧化应激升高、线粒体和溶酶体功能障碍、脂质过氧化水平和 GSH 含量衰竭均有显著保护作用。本研究结果揭示了 L-肉碱和亚硒酸钠对神经元 ROS 生成、线粒体和溶酶体损伤的保护机制。