



癫痫药物时讯

ANTI-EPILEPTIC DRUGS NEWS
2022年9月(第八期)

本期责任编辑：周列民教授
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

药物 8

拉考沙胺 8

1. 癫痫患者静脉注射拉考沙胺治疗的心血管问题评价 8

大麻二酚 9

1. 大麻二酚治疗难治性患有癫痫的儿童文献综述 9
2. 纯化植物大麻二酚滥用潜力的临床前评估：自我管理、药物识别和身体依赖 9
3. 大麻二酚通过瞬时受体电位通道的药理作用 10
4. 汽化和口服摄入大麻二酚产品后血液中 Δ^9 -四氢大麻酚、大麻二酚和代谢物的药代动力学特征 10
5. 大麻二酚治疗 RETT 综合征女孩癫痫的疗效和安全性：1 期临床试验 11
6. 大麻二酚的血浆蛋白结合 11
7. 大麻二酚结果期望问卷 (CBD-OEQ) 的开发和初始心理测量特性 12
8. 附加 Δ^9 -四氢大麻酚在小儿耐药性癫痫中的潜在益处：一个案例 12
9. Δ^9 -四氢大麻酚和大麻二酚对 HC11 细胞乳蛋白和脂质水平的影响 12
10. 定量脑电图分析作为大麻二酚治疗反应的潜在生物标志物 13
11. Cis- Δ^9 -四氢大麻酚在大麻中的分布 14
12. 大麻中不常见的拟大麻素的生物合成来源综述 14

布瓦西坦 15

1. 基于 CYP2C19 表型的布瓦西坦生理药理学模型及其与利福平的相互作用 15

吡仑帕奈 15

1. 欧洲吡仑帕奈类的现实有效性和安全性：范围评述 15
2. 吡仑帕奈在亚洲老年癫痫患者中的最佳应用：专家意见 16

临床研究 17

1. 脑胶质瘤患者左乙拉西坦和拉考沙胺相关皮疹的高发及危险因素分析 17
2. 抗癫痫药物治疗脑卒中后癫痫的疗效和安全性 17
3. 加巴喷丁联合苯二氮卓类药物戒断的回顾性研究 18
4. 抗癫痫药物数量对癫痫儿童长期健康相关生活质量的影响：一项前瞻性队列研究 18

5. 左乙拉西坦、拉莫三嗪和丙戊酸钠治疗青少年肌阵挛性癫痫发作和脑电图障碍的疗效:一项双盲随机临床试验.....	19
6. 使用 CENOBAMATE 治疗小儿癫痫患者的真实经验.....	19
7. 癫痫的临床特征、治疗和 KCNH5 突变.....	20
8. ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与耐药癫痫风险的关系:一项最新的系统综述和荟萃分析.....	20
9. 注意缺陷多动障碍和癫痫患者的兴奋剂和非兴奋剂药物治疗.....	21
10. 围手术期左乙拉西坦用于预防未发作脑肿瘤患者的癫痫发作, 重点关注神经认知功能.....	22
11. 成人局灶性癫痫大麻二酚辅助治疗: 一项随机临床试验.....	23
12. 用于治疗婴儿痉挛的褪黑激素补充剂: 随机安慰剂对照三盲试验方案.....	23
13. 使用左乙拉西坦与其他抗癫痫药物的患者急性肾功能衰竭发生率: 一项自愿参与并授权的安全性研究....	24
14. 左乙拉西坦或苯巴比妥作为足月新生儿窒息后的一线抗惊厥药物?一项非盲、单中心、随机、对照、实用性临床研究.....	25
15. DRAVET 综合征患者的患病率与卫生保健资源利用:回顾性队列研究.....	25
16. 产前接触抗癫痫药物与自闭症和智力障碍风险的关联.....	26
17. 地西洋鼻喷雾剂在儿童和青少年癫痫患者中的安全性: 一项长期 3 期安全性研究的结果.....	27
18. 卡马西平在 SLC13A5 癫痫严重电临床表现中的疗效.....	27
19. 布瓦西坦在成人难治性癫痫中的疗效、耐受性和药代动力学变异性.....	28
20. 新诺贝特 (CENOBAMATE) 在局灶性癫痫不同亚型的疗效: 3 期、多中心、开放标签研究的事后分析.....	28
21. 用雷帕霉素治疗的结节性硬化症合并癫痫患者中灭活 COVID-19 疫苗的安全性.....	29
22. 静脉注射 PERAMPANEL 作为口服 PERAMPANEL 的可互换替代品: 一项随机、交叉、I 期药代动力学和安全性研究.....	29
23. 通过多标准决策分析芬氟拉明对西班牙 DRAVET 综合征治疗的贡献.....	30
24. 一种灵敏的 LC-MS/MS 方法, 用于定量苯妥英及其主要代谢物, 适用于静脉内和鼻内苯妥英给药的体内研究.....	30
25. 抗癫痫药物治疗 LENNOX-GASTAUT 综合征的近期和长期疗效和安全性: 一项网络荟萃分析.....	31
26. 间充质干细胞治疗局灶性癫痫: 临床前模型和临床研究的系统评价.....	31
27. 三庚酸甘油酯治疗葡萄糖转运蛋白 1 缺乏综合征耐药性癫痫的随机、双盲试验.....	32
28. 中部地区 2 型局灶性皮质发育不良患者癫痫手术的益处和风险.....	33
29. 在 4 小时内第二剂鼻内地西洋用于急性发作群的急性治疗后, 在安全性和药代动力学方面缺乏临床相关差异: 一项人群分析.....	33
30. 抗癫痫药物对局灶性癫痫儿童智力的累积影响.....	34
31. 多囊卵巢综合征和新型抗癫痫药物: 系统回顾.....	35

32. 使用左乙拉西坦、氟苯妥英或丙戊酸钠治疗已确定的癫痫持续状态治疗试验的患者的毒素相关癫痫持续状态.....	35
33. 丁内酯滴定期间的疗效开始和不良事件.....	36
34. 司地戊醇长期治疗儿童和成人耐药癫痫的疗效和安全性:一项 196 例患者的回顾性队列研究.....	36
35. 静脉注射布伐拉西坦在医院急性癫痫发作管理中的应用:一项范围综述.....	37
36. 维生素 B6 可降低癫痫儿童停用左乙拉西坦的风险: 一项回顾性研究.....	38
37. 预防性左乙拉西坦预防急性脑出血期癫痫发作的安全性和有效性:一项随机、 双盲、 安慰剂对照的 3 期临床试验.....	38

副作用 40

1. 慢性唑尼沙胺、舒替安、拉考沙胺、氯巴占和卢非酰胺抗癫痫药物对青春期前非癫痫大鼠卵巢滤泡发生的影响.....	40
2. 抗癫痫药物和毒性致畸原丙戊酸改变自闭症环境小鼠模型的小胶质细胞.....	40
3. 左乙拉西坦引起的牙龈增生.....	40
4. 阿片类药物、抗抑郁药物和抗惊厥药物对性激素的不良影响: 通常不被注意, 但临床上相关.....	41
5. 卡马西平过量儿科患者刺激诱发的局灶性运动癫痫发作.....	41
6. 拉莫三嗪治疗癫痫患者血氨水平升高的危险因素.....	42
7. 癫痫患者骨密度与左乙拉西坦单药治疗的关系.....	42
8. 特制苯二氮卓类药物的毒性: 依替唑仑和可卡因中毒一例.....	42
9. 用高流量连续静脉血液滤过法处理大量丙氨酸摄入及相关毒物动力学问题.....	43
10. 使用托吡酯期间的尿液代谢紊乱及其停药后的可逆性.....	43
11. 与胎儿丙戊酸谱系障碍相关的双侧 III 级角膜皮样病变的自发部分退化.....	44
12. 一名青少年因使用奥卡西平而导致的低丙种球蛋白血症.....	44
13. 长期丙戊酸治疗对儿科癫痫患者血脂的影响: 荟萃分析.....	45
14. 苯二氮卓类药物诱导的癫痫发作导致斑马鱼记忆获得和巩固的损害.....	45
15. 长期口服抗癫痫药物对癫痫患者甲状腺激素的副作用:系统回顾和网络荟萃分析.....	46
16. 左卡尼汀对丙戊酸诱导的成年大鼠记忆损伤和焦虑样行为的保护作用.....	46
17. 丁香酸和水飞蓟素同时给药可抑制丙戊酸钠导致的大鼠肝损伤.....	47
18. 抗癫痫药物对儿童食欲和体重的影响.....	47

化学药 48

1. 氟吡汀和瑞替加宾的碳基团类似物替代可增强抗氧化性并降低喹诺酮代谢物形成风险	48
2. 反式-4-丁基环己烷羧酸抑制 AMPA 受体的结构基础	48
3. (R)-N-苄基-2-(2, 5-二氧吡咯烷-1-基)丙酰胺[(R)-AS-1]的发现, 这是一种新型口服生物可利用的 EAAT2 调节剂, 具有药物样性质和有效的体内抗癫痫活性	49

机制研究 49

1. 左乙拉西坦抑制中性粒细胞和单核细胞浸润, 下调匹罗卡品诱导的癫痫状态小鼠癫痫发生过程中许多炎症细胞因子	49
2. 左乙拉西坦诱导的小鼠癫痫状态模型中 FosL1 的抑制对炎症相关基因的调控	50
3. TRPC 通道作为癫痫发作的新靶点	50
4. 亚低温不能保护幼年猕猴免受长期服用抗癫痫药物引起的脑损伤	50
5. 一种大麻二酚氨基醌衍生物激活 PP2A/B55A/HIF 通路并在创伤性脑损伤小鼠模型中显示出保护作用	51
6. Cu(II)、Ni(II)、Co(II) 和 Mn(II) 配合物与抗惊厥治疗剂加巴喷丁的光谱和分子对接研究	52
7. 在毛果芸香碱诱导的癫痫持续状态后用托吡酯长期治疗的抗惊厥作用伴随着对大鼠边缘区域共病行为障碍的抑制和强大的神经保护作用	52
8. 慢性大麻二酚对自然发生的神经炎症、神经变性和自发性癫痫小鼠模型的影响	52
9. 补充维生素 A 可改善产前丙戊酸诱导的大鼠自闭症样行为	53
10. 氟化 N-苯甲酰胺类氨基酮类抗惊厥药物作为 T 型钙通道阻滞剂的评价	53
11. 红藻氨酸致病过程中突触囊泡糖蛋白 2A 的时空变化:放射自显影研究	54
12. 生酮饮食对小鼠癫痫点燃模型中氧化翻译后蛋白质修饰和脑匀浆变	55
13. 突触前和突触后的 A 型 K(+)通道调节谷氨酸传递和网络切换到癫痫样震荡中	55
14. A(2A)-肾上腺素受体抑制大鼠海马 CA3 癫痫样活性的药理特征:配体疗效和效力的比较	56
15. 卡马西平水化机理的振动成像研究	56
16. 不动杆菌脂肪酶生物催化合成(S)- 2-氯丁酸甲酯的优化	57
17. 从表达 PARVALBUMIN 的中间神经元中去除 KCNQ2 可提高瑞替加宾的抗癫痫疗效	57
18. 氟吡汀和利雷加宾的 GABAA 类似物增强抗氧化性和降低喹诺酮代谢物形成的风险	58
19. 通过转录组学分析发现分枝珊瑚中抗癫痫的 KUNITZ 样肽	58
20. 利拉鲁肽通过其抗氧化和抗炎特性对 PTZ 引起的惊厥的抗癫痫作用	59
21. N-乙酰半胱氨酸治疗对苯妥英耐药模型的预防和逆转涉及血脑屏障处的 NRF2/P-糖蛋白途径	59
22. 长期应用 Q808 对健康大鼠海马转录组的影响	60
23. 人源重组蛋白对海人酸诱发的自发性癫痫模型的抗癫痫和神经保护作用	60

24. 使用多电极阵列和无干预手段对培养的神经网络中的抗癫痫药物进行分类60

其他药物61

1. 基于临床证据和特点的潘德培治疗癫痫患者的最佳应用 61

2. 培安帕尼增强耐药颞叶癫痫患者的心迷走神经张力和心率变异性 (HRV) 62

3. 左乙拉西坦与苯妥英钠治疗儿童惊厥持续状态和急性反复发作的疗效比较 62

4. 安定栓剂配合对乙酰氨基酚预防疑似单纯性热性惊厥患儿同一发热期间癫痫复发的有效性、安全性和经济影响 63

5. 合成和天然香豆素作为有效的抗惊厥剂: 结构-活性关系的回顾 63

6. 银杏叶提取物和左旋肉碱在戊四唑癫痫模型中的抗惊厥作用 64

7. 大剂量泼尼松龙治疗维加贝特灵难治性婴儿痉挛症 65

8. 人碳酸酐酶同工酶 VII 抑制剂作为潜在抗癫痫药的计算机辅助鉴定 65

9. BUTHUS MARTENSII KARSCH 钠通道调节剂的抗癫痫/促癫痫作用 66

10. 三氮烯基三唑作为治疗癫痫的 NA v1.1 通道阻滞剂的发现 66

11. 左乙拉西坦对癫痫大鼠海马 CA1 突触可塑性及齿状回分子变化的影响 66

12. 泡桐叶的甲醇提取物通过 GABA 能途径发挥睡眠增强和抗惊厥作用 67

13. 环氧化酶-2 抑制成分的虚拟筛选及抗癫痫活性评价 68

药物监测68

1. 抗癫痫药物的生物传感器技术 68

2. 母亲、初乳和母乳喂养新生儿的卡马西平和卡马西平环氧化物浓度: 与分娩期间和成熟乳期测定的浓度比较 69

3. 在产后早期监测母亲、初乳和母乳喂养新生儿的拉莫三嗪浓度 69

4. 医学研究委员会抗癫痫药物停药研究的重新评价: 污染调整和剂量-反应重新分析 70

5. 双相情感障碍伴或不伴共病癫痫患者对锂盐和抗惊厥药的反应——一项基于全国人群的纵向研究 71

6. 适用于血浆中 24 种抗癫痫药物测定的简便高效液相色谱-紫外系统的研制与评价 71

7. 甲状腺功能作为监测抗癫痫药物的一个参数 72

8. 建立 LC-ESI-MS/MS 检测癫痫患儿血浆中 15 种抗癫痫药物的方法 72

9. 难治性 DRAVET 综合征: 新型药物的考虑 73

10. 一项荟萃分析显示, 卡马西平的抗癫痫疗效和保留率在随机对照试验中变化很大 73

11. 易合成 NiO/ZNO 纳米复合材料作为卡马西平电化学测定的有效平台	74
12. 丙戊酸在癫痫持续状态中的作用:负荷剂量、血清水平和临床反应之间的相关性	74
13. 儿童痉挛患儿促肾上腺皮质激素治疗期间的凝血动力学	75

药物相关基因研究 75

1. CYP2C19 和 CYP2C9 基因多态性对癫痫患者丙戊酸钠血药浓度的影响	75
2. 原钙粘蛋白 19 基因突变的遗传和临床特征	76
3. 两种新的遗传性 HCN1 癫痫性脑病小鼠模型的癫痫发作、行为缺陷和药物不良反应	76
4. ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与耐药癫痫风险的关系:一项最新的系统综述和荟萃分析	77

指南 77

1. 中国幕上颅脑手术围手术期抗癫痫药物应用指南	78
2. 抗癫痫药物短缺时期癫痫患者的治疗策略建议	78

药物

拉考沙胺

1. 癫痫患者静脉注射拉考沙胺治疗的心血管问题评价

Evaluation of Cardiovascular Concerns of Intravenous Lacosamide Therapy in Epilepsy Patients

Doi: 10.3389/fneur.2022.891368

Lu YT, Lin CH, Ho CJ, Hsu CW, Tsai MH.

目的:电压门控钠通道(VGSCs)在神经元兴奋性和癫痫中起重要作用。除了大脑, VGSCs 在心脏组织中也很丰富, 并负责正常的心脏节律。理论上, 钠通道阻断抗癫痫药物(SCB-ASMs)可能会产生不必要的心脏副作用。拉考沙胺(LCM)越来越多地用于癫痫持续状态(SE)患者, 由于静脉配方的可用性。由于需要快速给药 LCM, 对促心律失常作用的担忧甚至更高。关于静脉注射 LCM 的心脏安全性的数据有限。因此, 我们在神经系统重症监护病房(NICU)开展了一项观察 LCM 静脉负荷对癫痫发作患者的影响的研究。

方法:回顾性分析急性重症监护室采用非肠道 LCM 治疗癫痫的临床资料。常规输注时间 30min。记录注射 LCM 前后的心电图和血压。

结果:回顾性分析了 38 例 LCM 治疗癫痫发作的临床资料。2 例患者在 LCM 负荷后出现心脏副作用, 1 例(3.0%)为新发一级房室传导阻滞, 另 1 例(3.0%)为房性早搏复合体。心电图参数定量变化分析, 除 PR 间期轻度升高外, QRS 波复度、校正 QT 间期、心率无变化。舒张压和平均动脉压也有轻微降低。上述参数改变均不需要临床干预。

结论:我们评估了现实中需要静脉 LCM 的癫痫患者的心脏安全问题。近一半的队列对 LCM 治疗有反应, 没有危及生命的心脏不良反应。静脉 LCM 对心电图参数和血压有一定影响, 但无临床相关性。尽管理论上存在 LCM 对心脏的不良影响, 但癫痫持续状态或癫痫簇发(如高热、肺水肿、心律失常或心血管衰竭)患者癫痫控制的好处大于其风险。

大麻二酚

1. 大麻二酚治疗难治性患有癫痫的儿童文献综述

Cannabidiol for the treatment of refractory epilepsy in children: a critical review of the literature

Doi:10.1590/1984-0462/2023/41/2021197

Moreira GA, Moraes Neto R, Ribeiro RG, Crippa ACS.

目的:本报告的目的是对大麻二酚 (CBD) 在儿科难治性癫痫治疗中的应用进行严格审查。

数据来源:文献回顾在 Medline (PubMed)、Cochrane 和 Scientific Electronic Library Online (SciELO) 数据库中进行, 描述符为 "Cannabidiol" 和 "Epilepsy"。搜索不受出版日期、语言或研究设计的限制。共收录 69 篇文章。

数据综合:Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征和结节性硬化症的随机对照试验证实了 CBD 治疗癫痫发作的功效。在研究对象中报告的副作用发生率很高。然而, 大多数研究表明该药物具有良好的安全性和耐受性, 大多数不良反应是轻度至中度和短暂的。

结论:世界范围内的药物监管机构对将 CBD 作为治疗工具的发布尚未达成共识。然而, CBD 的使用是有希望的, 因为它在精心设计的研究中在危机控制方面取得了令人满意的结果。此外, 该药物具有良好的安全性和耐受性。然而, 需要进一步的长期随访研究来证实其在儿科患者中的有效性和长期安全性。

2. 纯化植物大麻二酚滥用潜力的临床前评估: 自我管理、药物识别和身体依赖

Preclinical Assessment of the Abuse Potential of Purified Botanical Cannabidiol: Self-Administration, Drug Discrimination, and Physical Dependence

Doi:10.1124/jpet.121.000988.

Gray RA, Heal DJ, Maguire DR, Gerak LR, Javors MA, Smith S, France CP

大麻二酚(CBD)是大麻植物的一种成分, 具有多种药理活性和潜在的治疗用途。CBD 的一种口服制剂(美国的 Epidiolex; 欧洲的 Epidyolex)被批准用于治疗与罕见和严重形式的癫痫有关的癫痫发作。这些支持药物批准的研究, 利用自我给药、药物识别和身体依赖程序, 调查了 CBD 在大鼠和非人类灵长类动物(NHP)中的滥用相关影响, 并表征了其药代动力学。在 5 例自用咪达唑仑(0.01 或 0.032 mg/kg/次输注)和 CBD(0.1-3.2 mg/kg/次输注)的 NHP 中, 未能维持高于载体水平的反应。CBD 在自我注射海洛因(0.015 mg/kg/次)的大鼠(n=7-8)中保持非常温和的自我给药水平, 在经训练以区分 0.5mg/kg(ip)的大鼠(n=6)中, 不增加药物水平的反应。咪达唑仑。在幼年(5-6 周龄)和成年(10-11 周龄)雄性和雌性大鼠中, 停止慢性治疗(每天两次, 连续 20 天), 口服 CBD 制剂(20 或 100 mg/kg, 经口)并不能可靠地产生戒断症状。药代动力学研究证实, 这些研究中使用的给药方案导

致了与治疗相关的血浆水平。总而言之，缺乏可靠的自我给药，未能提高经训练以辨别咪达唑仑的大鼠的药物水平反应，以及在停止慢性治疗时没有停药迹象，表明 CBD 的滥用潜力非常低，不太可能产生身体依赖。重要声明：美国和其他地方大麻合法化导致对大麻及其成分材料，包括大麻二酚(CBD)的安全性和治疗潜力进行了密集的调查。这些关于 CBD 的临床前滥用潜力研究的结果表明，CBD 没有回报特性、身体依赖潜力或与苯二氮卓类药物相似。再加上体外药理学和人类滥用潜力研究的数据，Epidiolex 在人类中的滥用潜力可能可以忽略不计。

3. 大麻二酚通过瞬时受体电位通道的药理作用

Pharmacological effects of cannabidiol by transient receptor potential channels

Doi:10.1016/j.lfs.2022.120582

Etemad L, Karimi G, Alavi MS, Roohbakhsh A.

大麻二酚(CBD)是大麻中的一种主要植物大麻素，在治疗疾病方面具有广阔的应用前景。其多样的药理作用和有限的副作用促使研究人员寻求新的治疗应用。它与经典的大麻素受体(CB1 和 CB2)几乎没有亲和力。考虑到这一点及其不同的药理作用，为寻找 CB1 和 CB2 以外的潜在靶点进行研究是合乎逻辑的。近二十年来，人们发现了一类离子通道，即瞬变电位通道(TRP)。到目前为止，已经对这个家族的 30 多个成员进行了研究。它们调节不同的生理功能，并与各种病理条件有关。其中一些已被认为是辣椒素、薄荷醇和 CBD 等天然化合物的关键靶标。研究表明，CBD 对 TRPV1-4 和 TRPA1 通道具有激动性作用，对 TRPM8 通道具有拮抗作用。在这篇文章中，我们回顾了最近关于 CBD 与这些渠道相互作用的研究结果。综述表明，色氨酸通道至少部分地介导了 CBD 对癫痫、炎症、癌症、疼痛、痤疮和血管松弛的影响。这突出了色氨酸通道在 CBD 介导的效应中的作用，与这些通道的结合可能证明其与经典植物大麻素相比的部分矛盾效应是合理的。

4. 汽化和口服摄入大麻二酚产品后血液中 $\Delta 9$ -四氢大麻酚、大麻二酚和代谢物的药代动力学特征

Pharmacokinetic Profile of $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol and Metabolites in Blood following Vaporization and Oral Ingestion of Cannabidiol Products

Doi:10.1093/jat/bkab124

Bergeria CL, Spindle TR, Cone EJ, Sholler D, Goffi E, Mitchell JM, Winecker RE, Bigelow GE, Flegel R, Vandrey R.

关于大麻二酚 (CBD) 在口服和汽化制剂中的比较药代动力学数据有限。这项在受试者内、双盲、双模拟、安慰剂对照的实验室研究分析了参与者 (n = 18) 在以下每种配方中施用 100 毫克 CBD: (1) 口服 CBD, (2) 汽化 CBD 和 (3) 汽化 CBD 为主的大麻, 含有 10.5% CBD 和 0.39% $\Delta 9$ -THC (3.7 mg); 所有参与者还做了安慰剂实验。口服 CBD 以三种制剂形式给药: (1) 封装的 CBD, (2) 悬浮在药房级糖浆中的 CBD 和 (3) 口服, 允许对口服制剂进行药代动力学比较 (每种情况下 n = 6)。为 6 名参与者完成了可选的第五个实验条件, 其中他们在口服 100 毫克 CBD 之前禁食 12 小时内的所有食物。在每次给药前和给药后 57-58 小时立即收集血液和 OF 样本。进行了免疫测定筛选和 LC-MS-MS 确认测试, $\Delta 9$ -THC 的定量限为 0.5

ng/mL, CBD 的定量限为 1 ng/mL。每种产品的平均 C_{max} 和 CBD 血液浓度范围如下: 以 CBD 为主的汽化大麻、171.1 ng/mL、40.0-665.0 ng/mL、汽化 CBD 104.6 ng/mL、19.0-312.0 ng/mL 和口服 CBD, 13.7 ng/mL, 0.0-50.0 ng/mL。在三种口服制剂中, 口服相对于胶囊(17.8 ng/mL, 2.0 ~ 50.0 ng/mL)和糖浆(2.8 ng/mL, 0 ~ 7.0 ng/mL)产生的 CBD 浓度最高(20.5 ng/mL, 8.0 ~ 37.0 ng/mL)。在使用以 CBD 为主的汽化大麻后, 12/18 名参与者的血液中检测到 Δ9-THC, 但在汽化或仅口服 CBD 给药后, 任何参与者的血液中均未检测到 Δ9-THC 及其代谢物 THC-COOH。这些数据表明, 不同的口服和汽化制剂在 CBD 的药代动力学上产生很大的差异, 单独的 CBD 不太可能转化为 Δ9-THC 或产生 Δ9-THC 或其代谢物的阳性药物测试。

5. 大麻二酚治疗 Rett 综合征女孩癫痫的疗效和安全性: 1 期临床试验

Efficacy and safety of cannabidiol treatment of epilepsy in girls with Rett syndrome: A phase 1 clinical trial

Doi:10.1111/epi.17247

Hurley EN, Ellaway CJ, Johnson AM, Truong L, Gordon R, Galettis P, Martin JH, Lawson JA

目的: 通常由甲基-CpG 结合蛋白 2 (MECP2) 致病性变异引起的 Rett 综合征 (RTT) 具有许多并发症。50%~90% 的 RTT 儿童患有癫痫症, 这通常是耐药性的。大麻二酚 (CBDV) 是一种非致幻性植物大麻素, 已在 MECP2 动物模型中显示出益处。该 1 期试验评估了 CBDV 在 RTT 和耐药性癫痫女性儿童中的安全性和耐受性, 以及对平均每月癫痫发作频率 (MMSF)、脑电图 (EEG) 和非癫痫合并症的影响。

方法: 招募了 5 名患有耐药性癫痫和致病性 MECP2 变异的女性儿童。记录临床和实验室评估结果, 包括每月癫痫发作频率。处方 CBDV 口服溶液 (50 mg/ml) 剂量为 10 mg/kg/天。收集的数据包括药代动力学、癫痫发作类型和频率、不良症状、脑电图以及对 Rett 综合征行为问卷和 Rett 综合征症状严重程度指数的反应, 并与基线数据进行了比较。

结果: 所有五名儿童都达到了 10 mg/kg/天的最大 CBDV 剂量, 并且 MMSF 减少 (中位数 = 79% 减少)。三名儿童的 MMSF 减少 > 75%。这对应于癫痫发作频率从每月 32 次整体减少到 7.2 次。91% 的不良症状是轻度或中度的, 没有人需要停药。62% 被认为与 CBDV 无关。31% 的不良症状被确定为可能相关, 其中几乎所有都是轻微的, 其余的后来被评估为 RTT 症状。嗜睡和流口水被确定为与 CBDV 相关。没有报告与 CBDV 相关的严重不良症状。脑电图或 RTT 的非癫痫相关症状没有显著变化。

意义: 10 mg/kg/天的 CBDV 剂量在儿科 RTT 队列中是安全且耐受性良好的, 表明 MECP2 相关 RTT 儿童的癫痫发作控制得到改善。

6. 大麻二酚的血浆蛋白结合

Plasma protein binding of cannabidiol

Doi:10.1002/ptr.7443

Lara J, Schwedy N, Babayeva M.

大麻在美国许多州的合法化，以及含大麻的药物的批准，导致了对大麻的需求。含有大麻的药物的批准导致了对需要更全面地了解大麻化合物（大麻素）的药代动力学（PK）和大麻化合物（大麻素）的药效学（PD）。一个决定药物的 PK 和 PD 的重要因素之一是血浆蛋白的结合。与血浆蛋白结合的药物太大，无法通过生物膜。只有未结合的（游离的）药物才能达到其活性部位，与受体相互作用，并产生治疗效果。

7. 大麻二酚结果期望问卷（CBD-OEQ）的开发和初始心理测量特性

Development and initial psychometric properties of the Cannabidiol Outcome Expectancies Questionnaire (CBD-OEQ)

Doi:10.1037/pas0001128

Walukevich-Dienst K, Morris PE, Tucker RP, Copeland AL, Buckner JD.

大麻二酚（CBD）是一种非精神活性的大麻素，被许多人用来治疗医疗和心理健康状况，尽管对 CBD 治疗这些状况的功效支持有限。识别与 CBD 有关的结果期望（即有关 CBD 预期效果的信念）可能有助于了解 CBD 使用的病因和维持，并且/或者有助于管理或临床试验研究。虽然有几种衡量大麻结果期望的方法，但大麻包括几种活性化合物（如四氢大麻酚[THC]、CBD）。因此，大麻结果预期可能不反映 CBD 特定的结果预期。然而，目前还没有已知的针对 CBD 的结果预期测量方法。本研究采用了三阶段的混合方法来开发和测试大麻二酚结果期望问卷（CBD-OEQ）的心理测量特性。CBD-OEQ 评估认可度（即个人同意/不同意预期结果的程度）和可取性评级（即预期结果的可取程度）。最初的项目库是对 600 名赞同听说过或使用 CBD 产品的成年人进行的。因素分析支持 60 个项目，六个因素的结构。在目前的样本中，CBD-OEQ 子量表分数的内部一致性和收敛性、判别性和递增有效性得到了初步支持。在大多数分量表中，可取性评分对 CBD 变量的额外变异解释很小，但在全球负效应和无效应分量表中，认可评分和使用行为之间的关系有所调节。新开发的 CBD-OEQ 可作为研究和临床工具使用。

8. 附加 Δ 9-四氢大麻酚在小儿耐药性癫痫中的潜在益处:一个案例

Potential Benefit of Add-on Δ 9-Tetrahydrocannabinol in Pediatric Drug-Resistant Epilepsy: A Case Series

Doi:10.1017/cjn.2021.151

Nowicki M, Bourgeois-Tardif S, Diaz PL, Hebert FO, Sanon NT, Champagne PO, Major P, Sell E, Bitton J, Lewis E, Weil AG

我们报告了五例儿童耐药性癫痫 (DRE)，使用高大麻二酚 (CBD) 剂量治疗失败，但通过重新引入或增加四氢大麻酚 (THC) 剂量，癫痫发作频率显著降低。越来越多的证据支持使用富含全植物 CBD 的提取物 (含有 THC 和其他大麻素) 治疗小儿 DRE 病。基于我们的经验和文献中的报告，我们提出，在初次尝试大剂量 CBD 聚焦治疗失败的患者中，添加以 THC 为重点的制剂可能会起作用。

9. 9-四氢大麻酚和大麻二酚对 HC11 细胞乳蛋白和脂质水平的影响

Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on milk proteins and lipid levels in HC11 cells

Doi: 10.1371/journal.pone.0272819

Josan C, Podinic T, Pfaff N, Raha S

加拿大卫生部一直不鼓励孕妇和哺乳期妇女使用大麻。然而，孕妇使用大麻的比例越来越高，因此迫切需要研究其在围产期的生理影响。在怀孕期间，乳腺（MG）经历了重塑，这涉及乳腺上皮细胞（MECs）的肺泡分化，这对母乳的生产和分泌至关重要。关于大麻或其成分 delta-9-tetrahydrocannabinol（THC）和 cannabidiol（CBD）对 MG 发育或 MEC 分化的影响，报道有限。在这项研究中，我们通过评估细胞活力、脂质积累以及主要乳蛋白和脂质合成标志物的基因和蛋白表达的变化，研究了 THC 和 CBD 对 MECs 分化的影响。以 HC11 细胞为模型。我们假设 THC 和 CBD 会对 HC11 细胞中乳蛋白和脂质的合成以及脂质标志物产生负面影响。我们的结果表明，THC 和 CBD 分别在 30 μ M 和 20 μ M 以上的浓度时降低了细胞的活力。相对于对照组，10 μ M THC 和 10 μ M CBD 降低了乳蛋白（CSN2 和 WAP）、脂质合成和葡萄糖转运标志物（GLUT 1、HK2、FASN、FABP4、PLIN2 和 LPL）的 mRNA 水平，以及乳清酸性蛋白和脂质水平。此外，CB2 拮抗剂与 THC、CB2 激动剂与 CBD 共同处理，分别逆转了 THC 和 CBD 对关键标志物 mRNA 水平的影响。总之，10 μ M THC 和 CBD 改变了 HC11 细胞的分化，部分是通过 CB2 受体。

10. 定量脑电图分析作为大麻二酚治疗反应的潜在生物标志物

Quantitative electroencephalographic analysis as a potential biomarker of response to treatment with cannabidiol

Doi:10.1016/j.eplepsyres.2022.106996

Armstrong C, Zavez A, Mulcahey PJ, Sogawa Y, Gotoff JM, Hagopian S, Minnick J, Marsh ED

目的：药用级大麻二酚（CBD）是治疗难治性癫痫的最新抗癫痫药物之一，而 CBD 对脑电图的影响尚未得到充分描述。

方法：参加 CBD 扩大研究的患者在开始接受 CBD 治疗难治性癫痫之前和 12 周后进行了脑电图检查。除了评估临床脑电图报告外，还对背景脑电图进行了无偏见的定量脑电图（qEEG）分析，以确定脑电图是否因服用 CBD 而发生一致变化。

结果：没有看到明显的质量变化，也没有看到 EEG 振幅（有效值振幅、振幅的标准偏差、偏度或峰度）、频率（相对 δ 、 θ 或 α 功率）、Spearman 相关性或脑区间的一致性定量指标的变化。然而，相对 β 功率和 1/f 斜率（一种衡量信号噪声的指标）随着 CBD 的加入而增加。当患者根据 CBD 的发作减少情况分为应答者和非应答者时，应答者在加入 CBD 后额叶区和枕叶区之间的 Spearman 相关性也有所下降，这表明应答者在 CBD 启动后可能有定量的脑电背景组织改善。在 CBD 启动后，与无反应者相比，CBD 反应者的 β 和 1/f 斜率的差异也更为明显。当只分析未服用苯二氮卓的病人时，这些差异消失了，这表明 CBD 对癫痫发作的影响与已服用苯二氮卓的病人对 CBD 的反应进一步增加 β 的能力有关。我们注意到，即使在开始服用 CBD 之前，与无反应者相比，反应者的 1/f 斜率也有明显不同。因此，为了探索应答者和无应答者的基线脑电图，我们利用变量选择程序来确定基线脑电图特征，以预测患者的癫痫发作是否会随着 CBD 而改善。在最佳的多变量逻辑模型中，基线一致性、Spearman 相关性和患者性别共同预测了本队列中的患者是否会对 CBD 作

出反应（定义为发作减少 40%或更多），准确率为 74%。该模型在持续时间和变异性降低的数据集上表现较差，突出了对任何临床相关模型进行现实世界测试的重要性。

结论。这些结果表明，即使在基线时，qEEG 检测到的某些指标也有细微的变化，这些变化在定性 EEG 分析中可能无法察觉，未来可作为生物标志物来预测病人对 CBD 的临床反应。开发这样的预测性 EEG 生物标志物，特别是在开始药物试验之前，可以减少不必要的 ASM 暴露，改善面临新药物选择的癫痫患者的结果。

11. Cis- Δ (9)-四氢大麻酚酸在大麻中的分布

Cis- Δ (9)-tetrahydrocannabinolic acid occurrence in *Cannabis sativa* L

Doi:10.1016/j.jpba.2022.114958

Tolomeo F, Russo F, Kaczorova D, Vandelli MA, Biagini G, Laganà A, Capriotti AL, Paris R, Fulvio F, Carbone L, Perrone E, Gigli G, Cannazza G, Citti C

众所周知，大麻二酚（CBDA）和反式 Δ 9-四氢大麻酚（trans- Δ 9-THCA）是大麻的主要植物性大麻素，还有它们的脱羧衍生物大麻二酚（CBD）和反式 Δ 9-四氢大麻酚（trans- Δ 9-THC）。 Δ 9-THC 的顺式异构体最近已在几个大麻品种中被鉴定、定性和定量，这些品种在分析前已被加热（脱羧）。由于脱羧处理改变了植物的原始植物性大麻素成分，这项工作报告了对羧基前体顺式- Δ 9-THCA 的鉴定和特征。该化合物也被合成并作为分析标准，用于开发和验证基于液相色谱和高分辨质谱的方法，对不同化学类型的 10 个大麻样品进行定量分析。富含 CBD 的品种中顺式- Δ 9-THCA 的浓度最高，富含大麻酚（CBG）的品种（化学类型 IV）以及 CBD 和 THC 含量均衡的品种（化学类型 III）中顺式- Δ 9-THCA 的浓度较低，而富含大麻色烯（CBC）的品种（化学类型 VI）中则检测不到。THC 和 THCA 的顺式异构体的存在提出了一个问题，即在计算 THC 总量以将大麻品种归类为毒品型或纤维型（大麻）时，是否应包括这一物种。

12. 大麻中不常见的拟大麻素的生物合成来源综述

Biosynthetic origins of unusual cannabimimetic phytocannabinoids in *Cannabis sativa* L: A review

Doi:10.1016/j.phytochem.2022.113282

Welling MT, Deseo MA, Bacic A, Doblin MS

Cannabis sativa L. (Cannabaceae) 植物产生超过 160 种异戊二烯化间苯二酚聚酮化合物，通常称为植物大麻素。这些化合物代表了具有治疗重要性的分子，因为它们可以调节人类内源性大麻素系统 (ECS)。虽然近年来对主要植物大麻素 Δ 9 -四氢大麻酚 (Δ 9 -THC) 和大麻二酚 (CBD) 的生物合成的了解迅速增长，但许多潜在的治疗相关的次要植物大麻素的生物合成来源和遗传调控仍然未知，这限制了 *C. sativa* 化学典型优良品种的开发。这篇综述提供了不寻常的植物大麻素的最新清单，这些植物大麻素表现出类似大麻的活性，并提出了假定的代谢起源。还描述了可用于组合生物合成和具有增强治疗活性的植物大麻素工程的代谢分支点，以及植物大麻素重塑加速 *C. sativa* 治疗组合扩展的作用。

布瓦西坦

1. 基于 CYP2C19 表型的布拉拉西坦生理药动力学模型及其与利福平的相互作用

Physiologically based pharmacokinetic modeling of brivaracetam and its interactions with rifampin based on CYP2C19 phenotypes

Doi:10.1016/j.ejps.2022.106258

Yang H, Yang L, Zhong X, Jiang X, Zheng L, Wang L.

布瓦西坦(BRV)是一种第三代抗癫痫药物(AED),主要通过酰胺酶水解和CYP2C19介导的体内羟基化代谢.本研究利用基于生理学的药代动力学(PBPK)模型,基于CYP2C19基因多态性,探索BRV的药代动力学以及BRV与CYP2C19诱导剂利福平(RIF)之间的药物相互作用.通过调整催化速率常数(kcat)在普通人群和具有不同CYP2C19表型的个体中开发了BRV的PBPK模型,并通过观察到的临床数据验证了该模型.然后将该模型外推以预测具有不同CYP2C19表型的个体中BRV稳态血浆浓度,无论是否联合使用RIF.开发的模型充分描述了上述人群中的BRV暴露情况.与纯合子广泛代谢者(EMs)相比,预测的曲线下面积(AUC_{τ-ss}) 在杂合子广泛代谢者(hEM)中增加20%,在弱代谢者(PMs)中增加55%.当与RIF共同给药时,该模型预测EM中药物-药物相互作用(DDI)的最显著幅度,而BRV的暴露变化在PM中最小.参考治疗药物监测(TDM)的推荐浓度,我们得出结论,无论CYP2C19多态性和与RIF的共同给药如何,BRV的当前临床维持剂量都是可以接受的。

吡仑帕奈

1. 欧洲吡仑帕奈类的现实有效性和安全性: 范围评述

The real-world effectiveness and safety of perampanel in Europe: A scoping review

Doi:10.1016/j.yebeh.2022.108777

Estévez-María JC, Garamendi-Ruiz I

为了表征吡仑帕奈在欧洲临床使用期间的现实世界有效性和安全性,我们对欧洲青少年(年龄≥12岁)或成年人在特发性全身性癫痫的情况下规定吡仑帕奈用于局灶性癫痫或原发性全身性强直-阵挛性癫痫发作的现实世界研究进行了结构化的文献检索和范围评估,发表于2016年1月至2021年7月。我们在3608名患者中确定了29项相关研究(20项回顾性研究和9项前瞻性研究),中位研究时间为12个月。大多数患者(76.1%)在使用吡仑帕奈时接受两种或两种以上的抗癫痫药物治疗。维持剂量范围从2至16毫克/天(最常见

的是 6 毫克/天)。12 个月的保留率为 46% 至 90.5% (中位数为 71.1%)。在吡仑帕奈期间无癫痫发作的患者比例从 1.8% 到 84.6% 不等,但在患者平均接受 ≥ 5 次 ASD 的研究中一直低于 20%,在患者平均接受 < 5 次 ASD 的研究中高于 20%。在吡仑帕奈期间癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 的患者比例从 20.0% 到 85.7% 不等。在所有研究中,不良事件(AE)的发生率从 18.2% 到 67.4% (中位数 37.1%),由于 AE 而中止的发生率从 6.2% 到 56% (中位数 12.5%)。在英国的研究中,停药率往往高于意大利或西班牙的研究。最常见的个体不良事件是头晕/眩晕(中位发病率 13.7%),嗜睡(中位数 11.9%),攻击性(中位数 9.8%),易怒性(中位数 9.1%)和认知缺陷(中位数 7.0%)。不良事件的总发生率与吡仑帕奈剂量、吡仑帕奈血浆水平或伴随药物的数量无关。我们对欧洲吡仑帕奈观察性研究的全球综述提供了证据,表明这种药物在一系列国家、患者和环境的临床实践中是有效和安全的。

2. 吡仑帕奈在亚洲老年癫痫患者中的最佳应用:专家意见

Optimal Use of Perampanel in Elderly Asian Patients with Epilepsy: Expert Opinion Therapeutics and Clinical Risk Management

Doi:10.2147/TCRM.S371396

Huang CW, Boonyapisit K, Gunadharm S, Casanova-Gutierrez J, Jin L, Nayak D, Akamatsu N.

老年人癫痫的治疗仍然复杂,主要是由于与衰老相关的因素。在这一人群中,治疗实践正日益转向使用新一代抗癫痫药物(ASMs),因为与较老的药物相比,这些药物通常具有更好的耐受性和安全性。吡仑帕奈是一种新型 ASM,具有广谱疗效和良好的安全性。然而,由于缺乏信息和使用经验,吡仑帕奈在亚洲真实世界老年人中的处方尚未得到优化。该地区的一组癫痫专家召开了一系列虚拟会议,分享了他们的经验,并讨论了关于老年患者使用吡仑帕奈的建议,包括剂量优化、开始治疗时的考虑因素以及管理不良事件和最大限度提高耐受性的策略。本文总结了吡仑帕奈在老年癫痫患者中的关键临床和真实证据,并总结了优化吡仑帕奈在亚洲老年癫痫患者中的应用的专家意见,为临床医师应对治疗启动和耐受性方面的挑战提供实践指导。

临床研究

1. 脑胶质瘤患者左乙拉西坦和拉考沙胺相关皮疹的高发及危险因素分析

2. The high incidence and risk factors of levetiracetam and lacosamide-related skin rashes in glioma patients

Doi:10.1016/j.clineuro.2022.107366

Onodera M, Saito T, Fukui A, Nitta M, Tsuzuki S, Koriyama S, Masamune K, Kawamata T, Muragaki Y.

目的:抗癫痫药物(ASD)引起的皮疹仍是胶质瘤患者癫痫治疗的主要副作用。新一代的 ASD, 如左乙拉西坦(LEV)和拉考沙胺(LCM), 与传统的 ASD 相比, 皮疹发生率较低。但 LEV 和 LCM 在胶质瘤患者中发生皮疹的报道较少。因此, 本研究旨在探讨胶质瘤患者出现 LEV-和 LCM 相关皮疹的发生率及危险因素。

方法:我们比较了 2017 年至 2019 年在我们机构接受 LEV 或 LCM 手术的 353 例胶质瘤患者和 125 例脑膜瘤患者 ASD 相关皮疹的发生率。此外, 为了评估潜在危险因素与 ASD 相关皮疹之间的关联, 进行了单因素和多因素分析。

结果:胶质瘤患者 ASD 相关皮疹的发生率(11%)高于脑膜瘤患者(1.6%)。多因素回归分析显示, 放疗辅助治疗($p = 0.023$)和药物过敏史($p = 0.023$)是 ASD 相关性皮疹的显著危险因素。胶质瘤患者出现 ASD 相关皮疹的比例也高于此前报道的癫痫患者 1-3 % 的比例。

结论:我们的结果表明, 在接受 LEV 和 LCM 治疗的胶质瘤患者中, 放疗辅助治疗和药物过敏史与 ASD 相关皮疹的高发相关。有这两种因素的患者应该仔细检查是否出现皮疹。

2. 抗癫痫药物治疗脑卒中后癫痫的疗效和安全性

Efficacy and safety of antiseizure medication in post-stroke epilepsy

Doi:10.1016/j.seizure.2022.07.003

Winter Y, Uphaus T, Sandner K, Klimpe S, Stuckrad-Barre SV, Groppa S.

背景:特定的抗癫痫药物 (ASM) 将改善中风后癫痫 (PSE) 的结果。这项多中心观察性研究的目的是比较 PSE 中不同的抗癫痫单药疗法。方法:我们收集了 207 名 PSE 患者的数据, 这些患者在 12 个月期间未改变其初始抗癫痫单药治疗。通过标准化的三个月癫痫发作频率和癫痫发作自由度评估疗效。通过报告的副作用估计安全性。结果:平均 3 个月的癫痫发作频率为: 依斯利卡西平组 1.9 ± 3.1 、拉考沙胺组 2.1 ± 3.2 、左乙拉西坦组 3.4 ± 4.4 、拉莫三嗪组 4.3 ± 6.8 、丙戊酸盐组 5.1 ± 7.3 (与左乙拉西坦相比, 艾司利卡西平或拉考沙胺 $p < 0.05$, 分别为拉莫三嗪和丙戊酸盐)。与其他作用机制相比, 通过钠通道缓慢失活作用的 ASM 的癫痫发作频率最低, 癫痫发作自由度最高 (0.7 ± 0.9 vs 2.2 ± 2.4 , $p < 0.01$)。在副作用中, 最常报告的是眩晕 (25%) 和疲倦 (15.9%)。它们在所有被调查的 ASM 组中都是相似的。在多元回归分析中确定的增加癫痫发作频率的独立因素是梗死面积增加、皮质受累、出血性转化、

入院时的神经功能缺损和功能障碍。通过钠通道缓慢失活作用机制的 ASM 给药是降低癫痫发作频率的独立因素。结论:我们的数据显示,通过缓慢失活钠通道发挥作用的抗癫痫药物,如拉考沙胺和依斯利卡西平,耐受性良好,可能与 PSE 中更好的癫痫控制有关。

3. 加巴喷丁联合苯二氮卓类药物治疗苯二氮卓类药物戒断的回顾性研究

A Retrospective Study of the Adjunctive Use of Gabapentin With Benzodiazepines for the Treatment of Benzodiazepine Withdrawal

Doi:10.1097/PRA.0000000000000639

Leung E, Ngo DH, Espinoza JA Jr, Beal LL, Chang C, Baris DA, Lackey BN, Lane SD, Wu HE.

苯二氮卓类药物的戒断是一个普遍存在的问题,具有潜在的严重和致命后果。目前,唯一可用于治疗苯二氮卓类药物戒断的药物是短效和长效苯二氮卓类药物。确定其他有助于治疗苯二氮卓类药物戒断的药物是必要的。加巴喷丁是一种抗焦虑药物,也用于治疗酒精戒断,是调节苯二氮卓戒断的潜在候选药物。使用来自大型住院精神病院的电子记录,对 172 名出现苯二氮卓类药物戒断症状的患者进行了一项回顾性研究,以确定在其他医疗条件下巧合使用加巴喷丁是否与苯二氮卓类药物戒断的更好结果相关(N=57 加巴喷丁, N=115 没有加巴喷丁)。主要结果是住院时间和给予的苯二氮卓类药物总量(劳拉西洋毫克当量)。在这项对电子病历数据的回顾性分析中,与未接受加巴喷丁辅助使用苯二氮卓类药物的患者相比,苯二氮卓类药物戒断患者的苯二氮卓类药物用量较少,住院时间较短。辅助加巴喷丁。这些结果表明加巴喷丁的潜在用途是作为苯二氮卓类药物治疗苯二氮卓类药物戒断的辅助手段。本研究的局限性包括样本量小和整个样本药物管理策略的可变性。

4. 抗癫痫药物数量对癫痫儿童长期健康相关生活质量的影响:一项前瞻性队列研究

Impact of number of anti-seizure medications on long-term health-related quality of life in children with epilepsy: A prospective cohort study

Doi:10.1016/j.seizure.2022.05.012

Nabavi Nouri M, Puka K, Palmar K, Speechley KN.

目的:癫痫患儿的健康相关生活质量(HRQL)受到影响。我们的目的是确定在前 2 年暴露于较多抗癫痫药物(ASM)的 4-12 岁癫痫儿童,诊断后 10 年 HRQL 是否较差。

方法:数据来自 195 名参加加拿大癫痫儿童健康相关生活质量研究(HERQUEES)的儿童。HRQL 使用由父母在基线至诊断后 10 年完成的儿童癫痫生活质量问卷(QOLCE-55)进行测量。在诊断后的头两年内,医生报告了四次 ASM 的总数。多变量逐块线性回归用于评估 ASM(分类为无、一种或超过一种)以及临床和家庭因素对诊断 10 年后儿童 HRQL 的影响。

结果:儿童在诊断时的平均年龄为 7.9 ± 2.3 岁,其中 92 名(47%)为女性。基线和 10 年的平均 QOLCE 分别为 72.04 ± 14 和 78.7 ± 16 。35% 的儿童在 2 至 10 年的随访中发现 HRQL 有临床意义的改善,所有 ASM 治疗类别的报告相似

($p = .38$)。前两年开具的 ASM 数量与 10 年随访时的 HRQL 相关,但在对 2 年随访时的临床特征、家庭因素和 HRQL 进行调整后,这种相关性并不显著 ($p = .75$)。我们的数据显示,2 年的 HRQL 是唯一与 10 年的 HRQL 评分更好相关的变量 ($p < .001$)。

结论:在新发癫痫儿童中,当考虑到临床和家庭因素以及 2 年 HRQL 时,暴露于较高数量的 ASM 与较低的长期 HRQL 无关。尽管规定了 ASM 的数量,但早期 HRQL 被发现是长期 HRQL 的良好指标。

5. 左乙拉西坦、拉莫三嗪和丙戊酸钠治疗青少年肌阵挛性癫痫发作和脑电图障碍的疗效:一项双盲随机临床试验

Efficacy of levetiracetam, lamotrigine and sodium valproate on seizure attacks and EEG disorders in patients with juvenile myoclonic epilepsy: A double blind randomized clinical trial

Doi:10.22088/cjim.13.3.617

Daneshyar S, Ghiasian M, Moradi S, Khanlarzadeh E.

背景:幼年肌阵挛性癫痫(JME)是广泛性特发性癫痫的重要类型之一。一般来说,患者对标准的抗癫痫药物反应迅速而完美,但终生用药是必要的。丙戊酸钠是大多数文献中首选的药物,但丙戊酸钠有一些不良反应,有些患者不能耐受并发症。由于这一年轻群体特别是育龄妇女需要终身治疗,我们旨在分析这些药物的疗效,以确定哪种药物疗效更好,不良反应更低。

方法:将 102 例青少年肌阵挛性癫痫患者随机分为丙戊酸、左乙拉西坦和拉莫三嗪三组,每隔一段时间随访 12 个月。

结果:患者平均年龄 22.8 岁,男性占 28.4%,女性占 71.6%。丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪的终末有效剂量分别为 1000、1000、250mg。拉莫三嗪组控制癫痫发作和肌阵挛的失败率明显高于左乙拉西坦和丙戊酸钠($P=0.037$)。丙戊酸钠的一般副作用更大;但两组对脑电图结果的影响无显著性差异($P=0.81$)。

结论:左乙拉西坦与丙戊酸钠疗效相当。但在拉莫三嗪组,失败率、肌阵挛和药物不良反应明显高于丙戊酸钠和左乙拉西坦组。根据我们的研究,拉莫三嗪不能作为一种单一治疗 JME 患者的一个合适的治疗选择。左乙拉西坦是丙戊酸钠的一个很好的替代品,尤其是对育龄妇女。

6. 使用 Cenobamate 治疗小儿癫痫患者的真实经验

Real-World Experience Treating Pediatric Epilepsy Patients With Cenobamate

Doi:10.3389/fneur.2022.950171

Makridis KL, Bast T, Prager C, Kovacevic-Preradovic T, Bittigau P, Mayer T, Breuer E, Kaindl AM.

导读:在所有癫痫患者中,三分之一的癫痫发作自由不能通过抗癫痫药物(ASM)实现。这些患者的早期死亡风险增加,认知发展较差,生活质量下降。Cenobamate (CNB)最近被批准为一种有前途的新型 ASM 药物,用于治疗成人局灶性癫痫。但在儿科患者中应用的经验较少。

方法:在一项多中心研究中,我们回顾性评估了 16 例“超适应症”治疗 CNB 的儿童患者的预后。

结果:16 例患者平均年龄 15.38 岁,因 DRE 在 15.05 岁开始发生 CNB。在治疗开始之前,平均 10.56(范围 3-20)ASM 处方。开始时,患者服用 2.63(范围 1-4)ASM。CNB 每 2 周增加 $0.47 \pm 0.27 \text{ mg/kg/d}$, 平均最大剂量为 3.1 mg/kg/d (范围为 0.89 ~ 7), 总日剂量为 182.81 mg (范围为 50 ~ 400 mg)。检出自由率为 31.3%, 检出显著降低 > 为 50%(37.5%)。10 例患者发生不良事件,以疲劳/嗜睡最为常见。除 3 例患者外,所有患者均坚持服用 CNB, 中位随访时间为 168.5 天。

结论:Cenobamate 是治疗小儿耐药癫痫的有效药物。除了极好的癫痫减少或不发作,它具有良好的耐受性。Cenobamate 应被认为是一种治疗小儿 DRE 的新方法。

7. 癫痫的临床特征、治疗和 KCNH5 突变

Clinical Feature, Treatment, and KCNH5 Mutations in Epilepsy"

Doi:10.3389/fped.2022.858008

Hu X, Yang J, Zhang M, Fang T, Gao Q, Liu X.

KCNH5 编码的电压门控 Kv10.2 钾通道广泛表达于哺乳动物组织,包括大脑。其潜在机制尚不清楚。根据以往的研究, Kv10.2 功能障碍可能与癫痫性脑病和自闭症谱系障碍(ASD)有关。到目前为止,只有一种 KCNH5 的致病突变被报道,它涉及一个病例,表现为癫痫和自闭症症状。在这项研究中,我们发现并描述了 KCNH5 的三个从头突变,这些突变可能导致三名中国儿童出现严重的疾病。所有患者均发生癫痫发作,其中 2 例表现为癫痫性脑病,1 例表现为 ASD,1 例停药后无复发。值得注意的是,抗癫痫药物(AEDs)治疗对所有癫痫发作得到控制的患者均有效。三例中有两例预测了突变导致的蛋白质结构。这为 KCNH5 相关疾病的临床异质性和基因型-表型相关性提供了强有力的见解。

8. ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与耐药癫痫风险的关系:一项最新的系统综述和荟萃分析

Association between G2677T/A polymorphism in ABCB1 gene and the risk of drug resistance epilepsy: An updated systematic review and meta-analysis

Doi:10.1016/j.eplepsyres.2022.106977

Krami AM, Ratib C, Charoute H, Rouba H, Roky R, Barakat A, Nahili H.

目的:癫痫是一种常见的以神经元电活动异常为特征的严重脑疾病。在大多数情况下,癫痫患者对抗癫痫药物有反应。大约有三分之一的患者在医学上难以治愈。ABCB1 基因是一个 atp 结合盒(ABC)转运蛋白的超家族,它编码一种药物转运蛋白,导致细胞和器官保护和消除毒性物质。我们进行了这项荟萃分析,以评估 ABCB1 基因中 G2677T/A 与癫痫患者耐药风险之间的关系。

方法:利用 PubMed 和 Scopus 两家网络文库对报道 MDR1 基因 G2677T/A 多态性与抗癫痫药耐药风险关系的研究进行筛选。采用 Review Manager 5.3 软件进行 meta 分析。根据研究之间的异质性,使用随机或固定效应模型计算合并优势比和 95%置信区间(ci)。

结果:共纳入 33 项符合条件的研究, 其中耐药 4192 例, 药敏 5079 例。结果表明, GG+GA 与 AA 遗传模型在总体人群中存在显著相关性(95% CI = 0,56 [0.34,0.93];P = 0.02)。亚组种族分析显示高加索人群抗 AEDs 的风险显著降低。

结论:综上所述, 我们的分析表明 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性降低了耐药风险。多态性在抗 aed 药物抗性中的作用, 还需要在不同族群中进行更多的研究。

9. 注意缺陷多动障碍和癫痫患者的兴奋剂和非兴奋剂药物治疗

Stimulant and non-stimulant drug therapy for people with attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy Cochrane Database

Doi:10.1002/14651858.CD013136.pub2

Eaton C, Yong K, Walter V, Mbizvo GK, Rhodes S, Chin RF.

背景:注意缺陷多动障碍(ADHD)可与高达 40%的癫痫患者并发。兴奋剂和非兴奋剂药物用于治疗注意力缺陷多动障碍和合并癫痫的疗效和耐受性存在争议。

目的:评估兴奋剂和非兴奋剂药物对儿童和成人多动症和共发癫痫的影响, 主要目标包括癫痫发作频率和停药率(主要目标), 以及癫痫发作严重程度、多动症症状、认知状态、一般行为、生活质量和不良反应(次要目标)。

检索方法:我们于 2020 年 10 月 12 日检索了以下数据库:Cochrane Register of Studies (CRS Web)、MEDLINE (Ovid, 1946 年至 2020 年 10 月 9 日)、CINAHL Plus (EBSCOhost, 1937 年起)。没有语言限制。CRS 网站包括 PubMed、Embase、ClinicalTrials.gov、世界卫生组织国际临床试验注册平台(ICTRP)、Cochrane 对照试验中央注册(Central)和 Cochrane 审查小组专门注册(包括癫痫)的随机或准随机对照试验。选择标准:我们纳入了兴奋剂和非兴奋剂药物的随机对照试验, 适用于任何年龄、性别或种族的的多动症和合并癫痫患者。

数据收集与分析:根据预先设定的标准选择文章并提取数据。我们在意向治疗的基础上进行了初步分析。我们以 95%置信区间(cI)的风险比(RRs)表示结果, 但我们引用 99%置信区间的单个不良反应除外。我们进行了最佳和最差灵敏度分析, 以处理缺失的数据。我们使用 Cochrane 偏倚风险工具对每项纳入研究进行偏倚风险评估, 并使用 GRADE 方法评估证据的总体确定性。

主要结果:我们确定了两项符合我们纳入标准的研究:一项美国研究比较了 33 名儿童(平均年龄 10.5±3.0 岁)不同剂量的刺激性药物口服哌醋甲酯(OROS-MPH)与安慰剂的对比, 一项伊朗研究比较了非刺激性药物 omega-3 与利培酮和普通抗癫痫药物(ASM)联合服用与利培酮和 ASM 的 61 名儿童(平均年龄 9.24±0.15 岁)。所有儿童癫痫和注意力缺陷多动障碍的诊断标准分别为《国际癫痫联盟》和《精神障碍诊断与统计手册》第四版。我们评估了这两项研究的检测和报告偏差风险较低, 但评估结果在所有其他领域的偏差风险从低到高不等。没有服用 OROS-MPH 的参与者经历显著的癫痫恶化, 定义为:1. 较试验前 12 个月的最高 14 天或最高 2 天检获率增加一倍;2. 如果在过去两年内没有发生过强直阵挛发作, 则为全面性强直阵挛发作;或 3. 临床意义的癫痫发作持续时间或严重程度强化(33 名参与者, 1 项研究;确定性的证据)。然而, 高剂量的 OROS-MPH 预测每日发作风险增加(P < 0.001;33 名参与者, 1 项研究;确定性的证据)。OROS-MPH 有更大比例的参与者在 ADHD 症状改善工具的临床全球印象中获得“大大改善”

或“大大改善”分数(33名参与者, 1项研究;确定性的证据)。OROS-MPH患者退出治疗的比例也较大(RR 2.80;95% CI 1.14 ~ 6.89;33名参与者, 1项研究;moderate-certainty 证据)。Omega-3 -3联合利培酮和ASM与平均每月癫痫发作次数减少6.6次相关(95% CI 4.24 - 8.96;56名参与者, 1项研究;低确定性证据)和实现月发作频率减少50%或更多人的比例增加(RR 2.79, 95% CI 0.84 - 9.24;56名参与者, 1项研究;低确定性证据)相比于单独使用利培酮和ASM的人。Omega-3加利培酮和ASM的患者退出治疗的比例也较小(RR 0.65, 95% CI 0.12 - 3.59;61名参与者, 1项研究;低确定性证据), 但有更大比例的人发生药物不良事件(RR 1.40, 95% CI 0.44 - 4.42;56名参与者, 1项研究;低确定性证据)相比于单独使用利培酮和ASM的人。

结论:在癫痫和多动症双重诊断的儿童中, 有一些证据表明, 使用兴奋剂药物 OROS-MPH 与癫痫的显著恶化无关, 但更高的剂量可能与癫痫发作的日常风险增加有关;证据的确定性很低。OROS-MPH 也与多动症症状的改善有关。然而, 与安慰剂相比, 这种治疗也与很大比例的治疗终止有关。与非兴奋剂药物-3 有关, 有一些证据表明, 与单独服用利培酮和 ASM 的儿童相比, 同时服用利培酮和 ASM 的儿童癫痫发作频率降低。omega-3 是否增加或减少药物不良事件的风险尚无定论。我们只确定了两项研究——OROS-MPH 和 omega-3 各一项——偏倚风险低或高。我们评估了 OROS-MPH 和 omega-3 治疗结果的总体确定性为低至中等。还需要更多的研究。未来研究应包括:成人参与者;2. 更多种类的兴奋剂和非兴奋剂药物, 如安非他明和阿托西汀;和 3. 其他重要结果, 如癫痫发作相关的住院治疗和生活质量。需要对同一种药物进行评估的研究, 以及建立在本综述中关于 OROS-MPH 和 omega-3 的证据基础上的研究, 以便对结果进行荟萃分析。

10. 围手术期左乙拉西坦用于预防未发作脑肿瘤患者的癫痫发作, 重点关注神经认知功能

Perioperative levetiracetam for seizure prophylaxis in seizure-naive brain tumor patients with focus on neurocognitive functioning

Doi:10.1186/s12883-022-02762-7

Konrath E, Marhold F, Kindler W, Scheichel F, Popadic B, Blauensteiner K, Calabek B, Freydl E, Weber M, Ristl R, Hainz K, Sherif C, Oberndorfer S.

介绍: 在未癫痫发作的脑肿瘤患者中, 围手术期预防性抗癫痫药物治疗的疗效仍存在争议。在给药的情况下, 常见的首选药物是左乙拉西坦(LEV), 因为它具有良好的药理学特性。迄今为止的研究尚未充分确定 LEV 如何在短期内影响认知, 如围手术期的情况。这项前瞻性研究的目的是检查未癫痫发作的脑肿瘤患者在围手术期接受 LEV 后的神经认知功能。

方法: 43名计划接受手术的幕上脑肿瘤患者在手术前3天至术后6天接受 LEV 作为癫痫预防。认知功能(NeuroCogFX)、LEV 血浆水平、血液毒性、副作用以及与健康相关的生活质量(HRQoL、Qolie31), 在 LEV 发作之前(基线)和之后(Pre-Op)进行术前记录, 术后4-6天(术后)和术后21天(随访)。

结果: 术前 LEV 发作后认知功能和 HRQoL 未见显著变化。与基线相比, 随访时 NeuroCogFX 总分有显著改善($p = 0.004$)。总分 Qolie31 显示认知功能同时改善模式($p < 0.001$)。与研究药物相关的最常见副作用是嗜睡(28.6%的患者)。

结论：术后检测到认知功能显著改善，以及 HRQoL 改善。这可能是由于手术的减瘤效果。然而，LEV 对未癫痫发作的脑肿瘤患者围手术期的认知功能没有不利影响。

11. 成人局灶性癫痫大麻二酚辅助治疗：一项随机临床试验

Adjunctive Transdermal Cannabidiol for Adults With Focal Epilepsy: A Randomized Clinical Trial

Doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.20189

O'Brien TJ, Berkovic SF, French JA, Messenheimer JA, Seabee TB, Bonn-Miller MO, Gutterman DL.

意义：大麻二酚在主要影响儿童的特定综合征的耐药性癫痫随机临床试验中显示出疗效。然而，缺乏关于大麻二酚在成人最常见的耐药性癫痫（局灶性癫痫）中的有效性和安全性的高水平证据。

目的：研究经皮给药大麻二酚在成人耐药局灶性癫痫中的疗效、安全性和耐受性。

设计、设置和参与者：在澳大利亚和新西兰的 14 个癫痫试验中心进行的一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验。参与者是患有耐药性局灶性癫痫的成年人，他们接受了多达 3 种抗癫痫药物的稳定治疗方案。数据分析时间为 2017 年 7 月至 2018 年 11 月。

干预：符合条件的参与者被随机分配 (1:1:1) 至 195 毫克或 390 毫克透皮大麻二酚或安慰剂，每天两次，持续 12 周，之后他们可以参加长达 2 年的开放标签扩展研究。使用每日日记自我报告癫痫发作频率。主要疗效终点是 12 周治疗期间每 28 天期间的对数转换总癫痫发作频率的最小二乘平均差，调整为共同基线对数癫痫发作率。

结果：共有 188 名患者 (45% 男性 [85 名患者] 和 54.8% 女性 [103 名患者])，平均 (SD) 年龄为 39.2 (12.78) 岁，被随机分配、治疗和分析 (195 毫克大麻二酚，63 名参与者；390 毫克大麻二酚，62 名参与者；安慰剂，63 名参与者)。在双盲期的第 12 周，安慰剂 (每 28 天平均 [SD] 2.49 [1.31] 次癫痫发作) 和 195 毫克大麻二酚 (每 28 天平均 [SD] 2.51 [1.15] 次癫痫发作) 之间的癫痫发作频率没有差异；最小二乘平均差，0.014；95% CI，-0.175 至 0.203；P = .89) 或 390-mg 大麻二酚 (平均 [SD] 2.59 [1.12] 每 28 天癫痫发作；最小二乘平均差，0.096；95% CI，-0.093 至 0.285；P = .32)。到开放标签扩展的第 6 个月，115 名患者 (60.8%) 的癫痫发作减少了至少 50%。大麻二酚组 50.4% (125 名参与者中的 63 名) 发生治疗中出现的不良事件，安慰剂组为 41.3% (63 名参与者中的 26 名)，治疗差异为 9.1% (95% CI，-6.0% 至 23.6%)，并且在大麻二酚组中的发生率相似。很少有参与者 (7% [188 名参与者中的 14 名])，大多数 (98% [174 名参与者中的 171 名]) 继续进入开放标签扩展。

结论和相关性：两种剂量的透皮大麻二酚均具有良好的耐受性和安全性。在双盲治疗期间，大麻二酚和安慰剂之间的疗效没有显著差异。开放标签扩展证明了经皮大麻二酚给药的长期安全性、耐受性和可接受性。

12. 用于治疗婴儿痉挛的褪黑激素补充剂：随机安慰剂对照三盲试验方案

Melatonin supplementation for the treatment of infantile spasms: protocol for a randomised placebo-controlled triple-blind trial

Doi:10.1136/bmjopen-2021-057970

Sun Y, Feng W, Chen J, Liu M, Shi X, Wang J, Zou L, Xu T, Yang G.

介绍: 婴儿痉挛症 (IS) 是一种发生在婴儿期和儿童早期的严重癫痫性脑病。IS 的临床特征是癫痫痉挛, 常伴有睡眠障碍和昼夜节律异常。反过来, 内源性昼夜节律紊乱会使痉挛恶化。通过调节昼夜节律, 还发现褪黑激素具有抗惊厥和神经保护特性。但目前尚缺乏使用褪黑激素控制 IS 的相关研究。本研究旨在分析补充褪黑激素治疗 IS 的疗效。

方法与分析: 这是一项三盲 (试验参与者、结果评估员和数据分析师)、前瞻性、随机对照试验, 将于 2020 年 11 月在中国北京解放军总医院第一医学中心儿科进行。患者(n=70) 年龄在 3 个月至 2 岁的 IS 将在获得其父母或监护人的书面同意后纳入本研究。患者将被随机分为两组, 并接受促肾上腺皮质激素、硫酸镁和褪黑激素或安慰剂的联合治疗。收集两组患者治疗前后的临床资料并进行比较。主要结果将在 2 周后通过癫痫发作日记进行评估, 并报告为痉挛频率的平均降低率。次要结果包括反应率 (无痉挛率)、脑电图高节律失常评估和精神运动发育评估 (丹佛发育筛查测试)。还将评估睡眠质量和安全性。

道德与传播: 本研究方案经中国人民解放军总医院伦理委员会批准 (参考编号 S2020-337-01), 并根据标准方案项目: 介入试验建议声明进行报告。这项研究的结果将通过国家和国际会议、会议和同行评审期刊传播。

13. 使用左乙拉西坦与其他抗癫痫药物的患者急性肾功能衰竭发生率: 一项自愿参与并授权的安全性研究

Incidence of Acute Renal Failure in Patients Using Levetiracetam Versus Other Antiseizure Medications: A Voluntary Post-Authorization Safety Study

Doi:10.1007/s40264-022-01193-0

Beau-Lejdstrom R, Hong LS, Garcia de Albeniz X, Floricel F, Lorenzen J, Bonfitto F, Kalilani L, Loesch C, Luscombe G, Perez-Gutthann S, Mottet I, Foskett N.

引言: 左乙拉西坦是现代应用最广泛的抗癫痫药物之一, 在欧盟产品特性综述中列明其的不良反应包括急性肾损伤。

目的: 我们进行了一项自愿的授权后安全性研究, 以描述服用左乙拉西坦与其他抗癫痫药物后急性肾功能衰竭的比率。

方法: 在 IBM®MarketScan®数据库 (美国, 2008 年 1 月- 2017 年 12 月) 中, 搜寻既往无肾功能障碍的新服用抗癫痫药物患者, 并随访 30 天。急性肾损伤为在住院中或急诊机构中确诊。我们估计了左乙拉西坦与服用其他抗癫痫药物患者急性肾功能衰竭的调整后发生率、发生率比 (IRRs) 和发生率差异 (IRDs)。

结果: 总体而言, 110336 例患者符合单药治疗队列, 96215 例患者符合多药治疗队列。在指标日期后的前 30 天, 在新的抗癫痫药物后, “单药治疗” 和 “多药治疗” 队列中, 急性肾衰竭的总体粗率分别为 6.0 / 10,000 例和 6.5 / 10,000 例。在单药治疗队列中, 急性肾衰竭的 IRR 为 1.37 (95% 可信区间 [CI] 0.80-2.34), 相应的 IRD 为 2.0 (95% CI - 1.12 - 5.12) / 10,000 患者月。在综合治疗队列中, 校正后的急性肾衰竭 IRR 为 0.94 (95% CI 0.51-1.74), 相应的 IRD 为 - 0.42 例 / 10,000 患者月 (95% CI - 4.01 - 3.17)。

结论: 抗癫痫药物新用户急性肾功能衰竭发生率较低。在以前没有服用过抗癫痫药物的患者中, 启动左乙拉西坦治疗与其他抗癫痫药物相关的急性肾衰竭风险的估计差异很小, 95%的可信区间兼容, 具有较小的保护或有害影响。在接受复合治疗的患者中, 差异与无效性与 95%可信区间一致, 具有较小的保护或有害影响。

14. 左乙拉西坦或苯巴比妥作为足月新生儿窒息后的一线抗惊厥药物?一项非盲、单中心、随机、对照、实用性临床研究

Levetiracetam or Phenobarbitone as a First-Line Anticonvulsant in Asphyxiated Term Newborns? An Open-Label, Single-Center, Randomized, Controlled, Pragmatic Trial

Doi:10.1542/hpeds.2021-006415

Susnerwala S, Joshi A, Deshmukh L, Londhe A.

背景和目的:新生儿癫痫是全球范围内最具挑战性的问题之一。虽然对新生儿癫痫的“理想”治疗还没有达成共识, 但苯巴比妥已经是数十年来首选的药物。不幸的是, 尽管对成人和儿童进行了广泛的研究, 并经常作为一种超说明书用药使用, 但左乙拉西坦在新生儿群体中的应用缺乏严格的评估。这项非盲、单中心、随机、对照、实用性临床研究的目的是比较左乙拉西坦和苯巴比妥作为一线药物治疗足月窒息婴儿的有效性。

方法:本研究纳入的参与者是出生后 48 小时内伴有癫痫发作的足月窒息婴儿。符合纳入标准的婴儿随机接受左乙拉西坦(20 mg/kg)或苯巴比妥(20 mg/kg)治疗, 记录临床癫痫症状是否被控制。对第一种药物没有反应的婴儿被给予另一种药物。

结果:103 名符合条件的婴儿中, 82 名被随机分配(44 名左乙拉西坦组, 38 名苯巴比妥组)。左乙拉西坦组 29 例(65.9%)患儿临床癫痫发作得到控制, 苯巴比妥组 13 例(34.2%)患儿临床癫痫发作得到控制($P < .05$, 相对风险 0.52, 95%可信区间 0.32-0.84)。在苯巴比妥组对原药无反应的婴儿中, 57.8%在添加左乙拉西坦后得到控制。

结论:左乙拉西坦可作为足月儿窒息的一线 and 二线用药, 效果良好。仍然需要对药代动力学和最佳方案进行更广泛的研究。

15. Dravet 综合征患者的患病率与卫生保健资源利用:回顾性队列研究

Prevalence and healthcare resource utilization of patients with Dravet syndrome: Retrospective linkage cohort study

Doi:10.1016/j.seizure.2022.05.018

Owen Pickrell W, Guelfucci F, Martin M, Holland R, Chin RFM.

目的:在这项回顾性队列研究中, 利用初级和二级保健数据, 调查英国 Dravet 综合征 (DS) 的患病率、人口统计学、抗癫痫药物使用情况、医疗资源利用和死亡率。

方法:采用 DS 阅读代码(F25G.;11、 F25G.00) 查阅英国 Clinical Practice Research Datalink (CPRD)数据库 GOLD 数据集 (01/01/1987-31/10/2018)。根据《国际疾病分类-10/癫痫阅读码》加司替戊醇或溴化钾处方确定可能的 DS 患者。CPRD 的数据与医院事件统计数据库和国家统计局连接, 以计算医疗资源利用和死亡率。

结果: 2017 年 DS 确诊患病率($n = 32; 1.1/100000$)和可能患病率($n = 22; 0.6/100,000$) 为 $1.5/100,000$ 。大多数 DS 患者(确诊, $n = 22/28$;可能, $n = 8/14$)在 2017 年年龄 <18 岁。平均(标准偏差)抗癫痫药物使用率在确诊 DS 患者中为 $5.5(2.7)$, 在可能 DS 患者中为 $7.6(3.8)$, 分别超过 $3.4(3.5)$ 年和 $10.0(6.2)$ 年的随访。医疗资源利用(每患者年)在确诊和可能的 DS 患者中也同样高;主要包括全科($4.8-7.9$)、门诊($5.6-8.3$)、入院($0.9-4$)、急诊($0.3-2.3$)。在确诊和可能的 DS 患者中, 死亡病例少于 5 例。

结论:我们的研究显示, 英国初级保健记录的 DS 患病率较低, 大多数病例的患者年龄 <18 岁。在确诊或可能的 DS 患者中, 医疗资源利用和抗癫痫药物使用率同样高。

16. 产前接触抗癫痫药物与自闭症和智力障碍风险的关联

Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability

Doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269

Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, Gilhus NE, Gissler M, Hálfðánarson Ó, Igland J, Sun Y, Tomson T, Alvestad S, Christensen J.

重要性: 癫痫女性经常需要抗癫痫药物 (ASM) 来预防妊娠期癫痫发作。产前暴露于 AMS 后发生神经发育障碍的风险尚不确定。

目的: 确定在单药治疗和双药治疗中产前暴露于 ASM 的儿童是否会增加神经发育障碍的风险。

设计、设置和参与者: 基于北欧登记的妊娠期抗癫痫药物研究 (SCAN-AED) 是一项基于人群的队列研究, 使用来自丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典的健康登记和社会登记数据 (1996 -2017 年; 分析于 2022 年 2 月进行)。本研究共有 4 494 926 名参与者, 从 4 702 774 名具有可用母子身份和母亲处方数据的活产儿童中获得。多胎妊娠或患有染色体疾病或不确定妊娠长度的儿童被排除在外 ($n = 207 848$)。

暴露量: 产前 ASM 暴露量是根据最后一次月经期和分娩之间的产妇处方填充量确定的。

主要结果和措施: 我们估计了暴露和未暴露儿童在 8 岁时的累积发病率。针对潜在混杂因素调整的 Cox 回归得出自闭症谱系障碍 (ASD)、智力障碍 (ID) 或任何神经发育障碍 (ASD 和/或 ID) 的调整后风险比 (aHR) 和 95% 置信区间。

结果: 共纳入 4 494 926 名儿童; 2 306 993 (51.3%) 人为男性, 随访结束时的中位 (IQR) 年龄为 8 (4.0-12.1) 岁。在 21 634 名患有癫痫症的母亲的未暴露儿童中, 1.5% 的人在 8 岁时被诊断为 ASD, 0.8% (由于丹麦的个人数据规定, 分子无法获得) 诊断为 ID。在接受托吡酯和丙戊酸盐单药治疗的癫痫母亲的同龄儿童中, 分别有 4.3% 和 2.7% 患有 ASD, 3.1% 和 2.4% 患有 ID。托吡酯暴露后 ASD 和 ID 的 aHR 分别为 2.8 (95% CI, 1.4-5.7) 和 3.5 (95% CI, 1.4-8.6), 丙戊酸盐暴露后的 aHR 分别为 2.4 (95% CI, 1.7-3.3) 和 2.5 (95% CI, 1.7-3.7)。与来自普通人群的儿童相比, aHRs 随着 ASM 剂量的增加而升高。左乙拉西坦联合卡马西平和拉莫三嗪联合托吡酯与癫痫女性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 年累积发病率, 5.7%; aHR, 3.5; 95% CI, 1.5-8.2; 拉莫三嗪与托吡酯: 8 年累积发病率, 7.5%; aHR, 2.4; 95% CI, 1.1-4.9。左乙拉西坦联合拉莫三嗪没有增加风险 (8 年累积发

病率, 1.6%; aHR, 0.9; 95% CI, 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、加帕喷丁、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持续增加。

结论和相关性: 在这项队列研究中, 产前接触托吡酯、丙戊酸盐和几种双重疗法与神经发育障碍风险增加有关。

17. 地西洋鼻喷雾剂在儿童和青少年癫痫患者中的安全性: 一项长期 3 期安全性研究的结果

Safety of Diazepam Nasal Spray in Children and Adolescents With Epilepsy: Results From a Long-Term Phase 3 Safety Study
Doi:10.1016/j.pediatrneurol.2022.04.011

Tarquinio D, Dlugos D, Wheless JW, Desai J, Carrazana E, Rabinowicz AL.

背景: 评估长期使用地西洋鼻喷雾剂 (Valtoco) 治疗 6 至 17 岁患者频繁癫痫发作的安全性和耐受性。

方法: 该研究招募了年龄在 6 至 65 岁的频繁癫痫发作的患者。给予基于年龄和体重计算的地西洋鼻喷雾剂; 如果需要, 允许第二剂。安全性评估包括治疗中出现的不良事件 (TEAE)。

结果: 在 163 名接受治疗的患者中, 45 名 (27.6%) 年龄在 6 至 11 岁之间, 33 名 (20.2%) 年龄在 12 至 17 岁之间。6 至 11 岁亚组每月平均剂量为 2.1, 12 至 17 岁亚组每月平均剂量为 2.4。在儿科患者的 1634 次癫痫发作中, 186 人 (11.4%) 需要在第一次给药后 24 小时内使用第二次地西洋鼻喷雾剂。分别在 6 至 11 岁 (91.1%、40.0%) 和 12 至 17 岁亚组 (81.8%、30.3%) 中报告了相似比例的 TEAE 和严重 TEAE。没有一个严重的 TEAE 被认为与治疗相关, 也没有患者因 TEAE 而停药。治疗相关的 TEAE 在 12 至 17 岁亚组中更常见; 总体而言, 仅仅鼻出血和嗜睡被两名或多名患者报道。接受联合氯巴占 (90.0%)、先前接受安定直肠凝胶 (90.9%) 和每月给予少于两剂与大于或等于两剂地西洋鼻给药 (两者均为 87.2%) 的亚组的 TEAE 发生率相似。大多数受访者 (88%) 对治疗感到满意或非常满意。

结论: 在对癫痫丛集发作的儿科患者进行的长期安全性分析中, 重复剂量的地西洋鼻喷雾剂在亚组间表现出一致的安全性。这些数据支持根据儿童患者的年龄和体重制定地西洋鼻喷雾剂的剂量指南。

18. 卡马西平在 SLC13A5 癫痫严重电临床表现中的疗效

Carbamazepine efficacy in a severe electro-clinical presentation of SLC13A5-epilepsy

Doi:10.1002/acn3.51581

Santalucia R, Vilain C, Soblet J, De Laet C, Vuckovic A, König J, Aeby A.

纳入编码钠依赖性柠檬酸盐转运蛋白的 SLC13A5 基因的隐性突变是最近发现的发育性和癫痫性脑病的原因。在这里, 我们描述了一个在 SLC13A5 基因 (c.1496C>T-p.Ser499Phe) 中具有新的纯合功能丧失突变的儿童, 并表现出异常的极其严重的新生儿表现, 具有耐药性癫痫发作和爆发-抑制脑电图模式。早期使用卡马西平能使临床和脑电图特征显著改善。我们记录了从新生儿期到 4 岁的随访结果。该病例扩展了与 SLC13A5 相关疾病相关的电临床表型, 并证实了卡马西平在非结构性早发性癫痫中的疗效和安全性。

19. 布瓦西坦在成人难治性癫痫中的疗效、耐受性和药代动力学变异性

Efficacy, tolerability and pharmacokinetic variability of brivaracetam in adults with difficult-to-treat epilepsy

Doi:10.1016/j.eplepsyres.2022.106946

Svendsen T, Brodtkorb E, Linge HL, Burns ML, Johannessen SI, Nakken KO, Lossius MI, Landmark CJ.

目的：布瓦西坦 (BRV) 是我们最新的抗癫痫药物 (ASM) 之一。它是左乙拉西坦的类似物，现实治疗经验有限。本研究目的是评估 BRV 的临床经验，重点关注成人难治性癫痫患者的疗效、耐受性和药代动力学变异性。

方法：我们回顾性收集了 2016-2019 年期间开始使用 BRV 治疗并随访 > 一年或停用 BRV 的年龄 > 18 岁的患者的临床和实验室数据。

结果：研究队列由 120 名患有耐药性癫痫的成年人组成。72 名患者可获得血清 BRV 浓度。经过一年的随访，BRV 的保留率为 52%。57 名患者 (48%) 有反应 (癫痫发作频率降低 >50%)，其中 6 名患者无癫痫发作。78 名患者 (65%) 报告了不良反应；37 (31%) 人经历过诸如易怒、焦虑和抑郁症状增加等精神问题。平均每日 BRV 剂量为 159 mg (SD 80 mg)，平均血清浓度为 5.4 $\mu\text{mol/L}$ (SD 4.1 $\mu\text{mol/L}$)。在 24 名患者中，BRV 替代了左乙拉西坦。患者之间的药代动力学差异很大；浓度/剂量 (C/D) 比率的 14 倍变化。同时使用酶诱导 ASM 可将 C/D 比降低 48%。有反应者与无反应者、经历与未经历不良反应的患者之间的血清浓度没有显著差异。

结论：在 BRV 治疗 > 1 年后，我们发现成人难治性癫痫患者的反应率为 48%。该药物在很大程度上耐受性良好，但三分之一的人经历了精神方面的不良反应。临床和药代动力学数据的结合提供了对新 ASM 疗效和耐受性的影响因素的深入探究思路。

20. 新诺贝特 (cenobamate) 在局灶性癫痫不同亚型的疗效：3 期、多中心、开放标签研究的事后分析

Efficacy of cenobamate by focal seizure subtypes: Post-hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study

Doi:10.1016/j.eplepsyres.2022.106940

Rosenfeld WE, Ferrari L, Kamin M.

目的：报告来自美国 10 个研究地点的局灶性癫痫发作亚型的事后疗效数据，这些数据来自一项大型、全球性、开放标签、辅助性 cenobamate 的 3 期研究。

方法：对 18-70 岁患有不受控制的局灶性癫痫发作且服用稳定剂量的 1-3 种抗癫痫药物的患者给予增加的每日剂量 (12.5、25、50、100、150、200 毫克/天)，间隔 2 周 (目标剂量 200 mg/天)。允许每隔一周以 50 毫克/天的增量进一步增加到 400 毫克/天。

结果：评估了 240 名患者；分别有 27 (11.3%)、224 (93.3%) 和 56 (23.3%) 名患者出现局灶性意识运动 (FAM)、局灶性意识障碍 (FIA) 和局灶性至双侧强直阵挛 (FBTC) 癫痫发作 (患者可能有 ≥ 1 个癫痫发作亚型)。FAM、FIA 和 FBTC

癫痫发作亚型的中位基线癫痫发作频率 (/28 天) 分别为 10.5、2.3 和 0.9。在第 1-3 个月期间观察到癫痫发作频率中位数百分比/28 天从基线减少 (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%) 期间观察到了更大的下降。在 FAM、FIA 和 FBTC 癫痫发作亚型中实现 100% 癫痫发作减少的患者百分比在第 1-3 个月分别为 22.2% (6/27)、21.5% (48/223) 和 50% (26/56)，而在 25-27 个月期间分别增加到 47.8% (11/23)、54.3% (88/162) 和 90.5% (38/42)。最常见的治疗中出现的不良事件 ($\geq 20\%$) 是疲劳、头晕和嗜睡。没有报告 DRESS 病例。

结论：在 25-27 个月内，所有局灶性癫痫发作亚型的癫痫发作均出现减少，FBTC 组发病最早。3 期研究的这一子集分析结果支持 cenobamate 在局灶性癫痫发作类型中的长期疗效。

21. 用雷帕霉素治疗的结节性硬化症合并癫痫患者中灭活 COVID-19 疫苗的安全性

Safety of inactivated COVID-19 vaccine in tuberous sclerosis complex patients with epilepsy treated with rapamycin

Doi: 10.1016/j.seizure.2022.05.010

Lu Q, Wang YY, Wang QH, Tang LN, Yang XY, Dun S, Zou LP.

目的：评估 COVID-19 疫苗在结节性硬化症 (TSC) 癫痫患者中的安全性。

方法：所有癫痫患者均选自西罗莫司治疗小儿结节性硬化症的疗效和安全性项目 (ESOSPIT)，年龄小于 17 岁。患者接受 mTOR 抑制剂 (雷帕霉素) 治疗。在 2021 年 7 月 7 日至 2022 年 1 月 1 日期间，共有 44 名完成两剂灭活 COVID-19 疫苗的患者入组。

结果：癫痫发作的中位年龄为 23 个月。大约三分之二的患者有局灶性癫痫发作。33 名患者使用抗癫痫药物。雷帕霉素治疗的平均持续时间为 55.59 ± 18.42 个月。11 例 (25%) 患者在注射后 28 天内出现不良反应，年龄均在 12 岁以下。注射部位疼痛是报告最多的事件 (20.45%)，其严重程度较轻，并在一天内得到改善。所有患者在接种疫苗后均无癫痫发作相关变化。

结论：本研究表明，灭活的 COVID-19 疫苗在 TSC 癫痫患者以及接受 mTOR 抑制剂治疗的患者中具有良好的耐受性和安全性。

22. 静脉注射 Perampanel 作为口服 Perampanel 的可互换替代品：一项随机、交叉、I 期药代动力学和安全性研究

Intravenous Perampanel as an Interchangeable Alternative to Oral Perampanel: A Randomized, Crossover, Phase I Pharmacokinetic and Safety Study

Doi:10.1002/cpdd.1107

Hussein Z, Majid O, Boyd P, Aluri J, Ngo LY, Reyderman L.

纳入 当口服给药暂时不可行时，静脉内 (IV) 给药能够治疗癫痫。吡仑帕奈 (Perampanel) 是一种每日 1 次的抗癫痫药物，目前可作为口服制剂使用。研究 050 (NCT03376997) 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 (N = 48) 中口服和静脉注射吡仑帕奈的互换性。评估了单次 12 mg 剂量的 IV (30 分钟、60 分钟或 90 分钟输注) 和口服吡仑帕奈 (间隔 ≥ 6 周) 的生物等效性。分析显示了 30 分钟和 60 分钟静脉输注和口服吡仑帕奈剂量血浆浓度-时间曲线下面积的生物等效性 (几何平均比 [90% 置信区间]、0.93 [0.84-1.02] 和 1.03 [0.97- 1.09]，分别)；然而，IV 观察到的最大药物浓度 (C_{max}) 值比口服的高 1.35 至 1.61 倍。使用汇总药代动力学数据模拟的血浆浓度-时间曲线进一步支持两种情况下口服和静脉注射吡仑帕奈的互换性：在从口服稳态维持治疗临时转换的 7 天期间每天静脉给药 12 毫克，以及以 2 毫克开始治疗吡仑帕奈。34 名 (70.8%) 受试者经历了与治疗相关的不良事件。IV 吡仑帕奈的安全性与口服相似，没有新的安全问题。吡仑帕奈 IV 输注可能是口服 吡仑帕奈的合适临时替代方案，用于治疗维持和/或开始。

23. 通过多标准决策分析芬氟拉明对西班牙 Dravet 综合征治疗的贡献

The contribution of fenfluramine to the treatment of Dravet syndrome in Spain through Multi-Criteria Decision Analysis

Doi:10.1016/j.yebeh.2022.108711

Gil-Nagel A, Falip M, Sánchez-Carpintero R, Abad-Sazatornil MR, Poveda JL, Aibar JÁ, Cardenal-Muñoz E, Aras LM, Sánchez R, Sancho-López A, Trillo-Mata JL, Torrejón M, Gil A..

Dravet 综合征 (DS) 是一种严重的发育性癫痫性脑病 (DEE)，始于婴儿期，以耐药性癫痫和神经发育迟缓为特征。尽管有可用的抗癫痫药物 (ASM)，但仍需要新的在降低癫痫发作频率方面更有效、并具有足够的安全性和耐受性的药物。芬氟拉明是一种新的 ASM，用于治疗与 DS 相关的癫痫发作，作为 2 岁及以上患者的其他 ASM 的附加疗法。芬氟拉明可降低癫痫发作频率，延长无癫痫发作期，可能有助于降低癫痫猝死 (SUDEP) 的风险，并提高患者的认知能力，从而对患者的生活质量 (QoL) 产生积极影响。反思性多标准决策分析 (MCDA) 方法允许从相关利益相关者的角度以透明和系统的方式考虑医疗保健决策的所有相关标准，确定给定适应症的价值代表什么。本研究的目的是确定芬氟拉明在西班牙使用 MCDA 治疗 DS 的相对价值贡献。

24. 一种灵敏的 LC-MS/MS 方法，用于定量苯妥英及其主要代谢物，适用于静脉内和鼻内苯妥英给药的体内研究

A sensitive LC-MS/MS method for quantification of phenytoin and its major metabolite with application to in vivo investigations of intravenous and intranasal phenytoin delivery

10.1002/jssc.202200025

Prentice RN, Younus M, Rizwan SB.

苯妥英是一种强大的抗癫痫药物，具有复杂的药代动力学特性，使其成为一种有趣的模型药物，可用于临床前体内研究，特别是在旨在改善药物向大脑输送的配方方面。此外，它具有主要代谢物 5-(4-羟基苯基)-5-苯基乙内酰胺，可以同时对其进行研究，以更好地评估其在体内的行为。在这里，我们描述了一种灵敏的 LCMS/MS 方法的开发和

验证，用于定量大鼠血浆和脑中的苯妥英和 5-(4-羟基苯基)-5-苯基乙内酰脲，可用于此类临床前研究。生成的校准曲线涵盖了两种分析物的 7.81 至 250 ng/mL (血浆) 和 23.4 至 750 ng/g (脑组织) 的范围。该方法经过了特异性、灵敏度、准确度和精密度的验证，发现在这两种组织类型的范围内都在 $\pm 15\%$ 的可接受范围内。该方法应用于两项体内研究：癫痫模型的验证和研究鼻内给药苯妥英溶液的行为，作为未来研究使用专门开发的微粒系统直接鼻对脑递送苯妥英的基础，是对检测大鼠血浆和脑中的苯妥英和 5-(4-羟基苯基)-5-苯基乙内酰脲高度敏感

25. 抗癫痫药物治疗 Lennox-Gastaut 综合征的近期和长期疗效和安全性：一项网络荟萃分析

Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in Lennox Gastaut syndrome: A network meta-analysis

Doi:10.1016/j.seizure.2022.04.004

Devi N, Madaan P, Ameen R, Sahu JK, Bansal D.

目的：评价 ASM 治疗 Lennox-Gastaut 综合征(LGS)的近期和远期疗效和安全性。

方法：通过系统的文献检索，纳入关于 LGS 与安慰剂或其他 ASM 的随机对照试验(RCT)和开放标签扩展(OLE)研究。 \geq 将癫痫发作频率较基线减少 50%和发生治疗紧急不良事件(TEAE)是主要的疗效和安全结果。对于短期结果，进行了网络荟萃分析(NMA)，报告了具有 95%可信区间(CI)的优势比(OR)和竞争干预的等级[累积排名曲线下的表面(SUCRA)]。长期结果按比例报告，其中 95%的顺位采用随机效应模型。

结果：15 项研究包括 1263 名 LGS 患者(年龄 2-54 岁)，他们接受了 6 种 ASM 中的任何一种[大麻二醇(CBD)、氯巴扎姆(CLB)、非氨基甲酸酯(FLB)、拉莫三嗪(LTG)、鲁非尼胺(RFM)、托吡酯(TPM)]或安慰剂。与安慰剂相比，大剂量氯丁酸丁酯(1 mg/kg/d)[OR: 4.9; 95%CI: 2.3-10.8]与 \geq 降低 50%的跌倒发作频率显著相关，并且基于 SUCRA 值获得了更高的搁浅概率(0.89)(尽管在氯丁酸丁酯、射频消毒剂和 CBD 的效应大小的可信区间之间存在重叠)，而高剂量的 CBD(20 mg/kg/天; CBD_H)[OR: 3.8; 95%CI: 1.6-9.0]发生任何 TEAE 的几率显著较高，且具有最高的概率(0.85)。此外，长期使用 CLB[78%; 95%CI: 70-85%]与减少癫痫发作的患者比例显著增加相关，而长期使用 CBD[96%; 95%CI: 95-98%]与 TEAE 的频率较高相关。

结论：从近期和远期疗效来看，CLB_H、CBD 和 RFM 是最有效和最安全的，其中 CLB_H 可能是最有效和最安全的。未来需要对这些 ASM 进行面对面的试验。

26. 间充质干细胞治疗局灶性癫痫：临床前模型和临床研究的系统评价

Mesenchymal stem cell therapy for focal epilepsy: A systematic review of preclinical models and clinical studies

Doi: 10.1111/epi.17266

Ramos-Fresnedo A, Perez-Vega C, Domingo RA, Lee SJ, Perkerson RB, Zubair AC, Takahisa K, Tatum W, Quinones-Hinojosa A, Middlebrooks EH, Grewal SS.

尽管用抗癫痫药物 (ASM) 进行了适当的治疗, 但耐药性癫痫 (DRE) 的特征是反复发作。由于它们具有再生和免疫调节潜力, 间充质干细胞 (MSCs) 等生物制剂治疗为癫痫的结构原因 (如海马硬化) 提供了潜在的治疗益处。在本文中, 我们对评估 MSCs 用于 DRE 的临床前和临床研究的文献进行了系统评价。Medline、Ovid EMBASE、Scopus 和 Cochrane 数据库从成立之日到 2021 年 11 月使用以下关键字进行电子搜索: ((“间充质”) 和 (“干细胞”)) 和 ((“癫痫”) 或 (“抽搐”) 或 (“癫痫发作”))。本次审查遵循系统审查和元分析 (PRISMA) 指南的首选报告项目。最初对具有代表性的 323 份独特手稿的 488 项内容进行研究。应用选择标准后, 本系统评价纳入了 15 项研究; 11 项为临床前研究, 4 项为临床研究。所有临床前研究均在啮齿动物中进行, 所有临床研究均为 1 期试验。到目前为止, MSCs 治疗似乎对人类使用是安全的, 因为没有报道与治疗直接相关的严重不良事件。此外, MSC 疗法似乎通过减少患者的癫痫发作负担、减少癫痫的电生理生物标志物以及改善他们的合并症, 如抑郁和焦虑, 提供了统计学上显著的临床益处。此外, 动物研究表明, 该疗法通过减少异常苔藓纤维发芽 (减少兴奋性途径) 和增加 γ -氨基丁酸 (GABA) 能中间神经元 (增加抑制性途径) 来发挥作用。临床前和临床研究均表明 MSC 治疗是安全且初步有效的, 因此需要进一步研究以研究其治疗潜力。

27. 三庚酸甘油酯治疗葡萄糖转运蛋白 1 缺乏综合征耐药性癫痫的随机、双盲试验

A randomized, double-blind trial of triheptanoin for drug-resistant epilepsy in glucose transporter 1 deficiency syndrome

Doi:10.1111/epi.17263

Striano P, Auvin S, Collins A, Horvath R, Scheffer IE, Tzadok M, Miller I, Kay Koenig M, Lacy A, Davis R, Garcia-Cazorla A, Saneto RP, Brandabur M, Blair S, Koutsoukos T, De Vivo D.

目的: 本研究旨在评估三庚酸甘油酯对大于 1 岁、非生酮饮食、与葡萄糖转运蛋白 1 缺乏综合征 (Glut1DS) 相关的耐药性癫痫发作患者的疗效和预后。

方法: UX007G-CL201 是一项随机、双盲、安慰剂对照试验。在 6 周的基线期后, 符合条件的患者按 3:1 随机分配为三庚酸甘油酯或安慰剂组。在 2 周内将剂量变为每日总热量的 35%。经过 8 周的安慰剂对照期后, 所有患者在第 52 周都接受了开放标签的三庚酸酐治疗。

结果: 该研究包括 36 名患者 (15 名儿童、13 名青少年、8 名成人)。与基线相比, 三庚酸酐组的总癫痫发作频率中位数降低了 12.6%, 与安慰剂相比, 观察到了 13.5% 的差异 ($p = .58$)。在仅失神发作的患者 ($n = 9$) 中, 与基线相比, 三庚酸酐组的癫痫发作频率中位数减少了 62.2%。对照组中仅存在一名失神发作患者, 因此无法进行比较。没有观察到癫痫发作频率的统计学显著差异。常见的治疗出现的不良事件包括腹泻、呕吐、腹痛和恶心, 严重程度大多为轻度或中度。没有严重的不良事件被认为与治疗相关。一名患者因癫痫持续状态而停药。

意义: 三庚酸甘油酯并未显著降低未进行生酮饮食的 Glut1DS 患者的癫痫发作频率。治疗与轻度至中度胃肠道治疗相关事件有关; 大多数在剂量减少或中断和/或药物治疗后得到解决。当剂量水平高达每日总热量摄入的 35% 长达 1 年时, 三庚酸酐与任何长期安全问题无关。

28. 中部地区 2 型局灶性皮质发育不良患者癫痫手术的益处和风险

Benefits and Risks of Epilepsy Surgery in Patients With Focal Cortical Dysplasia Type 2 in the Central Region

Doi:10.1212/WNL.0000000000200345

Chassoux F, Mellerio C, Laurent A, Landre E, Turak B, Devaux B.

背景和目标: 由于功能缺陷, 中心区域的 2 型局灶性皮质发育不良 (FCD2) 可导致耐药性癫痫, 手术仍然具有挑战性。成像和手术技术的进步逐渐改善了结果。我们旨在评估 FCD2 切除后这些高度明确的区域对癫痫的益处和功能风险。

方法: 我们回顾性研究了 2000 年至 2019 年间在中心接受手术且组织学证实位于中部地区的所有连续患者。分析了与解剖功能区 (初级运动皮层 [PMC]、中央旁小叶 [PCL]、辅助运动区 [SMA]、中央前回相关的电临床和影像学特征 (包括 fMRI)、癫痫发作结果以及术后早期和晚期神经系统状态 [PrCG]、中央后回 [PoCG]、中央颞盖 [COp])。

结果: 60 名患者 (35 名女性, 年龄 7-65 岁) 被纳入研究。癫痫的特点是发病早、癫痫发作频率高 (30-90/d)、跌落发作和癫痫持续状态。发作期症状学包括: 感觉运动先兆、运动和姿势表现以及发作后运动障碍。EEG 和立体 EEG 模式与 FCD2 中通常记录的模式类似。63% 的患者 MRI 呈阳性, 86% 的患者 18F-氟脱氧葡萄糖-PET 呈阳性。fMRI 显示接近 FCD2 (59%) 或轻微重组 (41%) 的激活, 但在病灶内没有。53 名患者 (88%) 获得了无癫痫发作结果 (2~20 年的随访), 其中 37 名患者达到了 Engel IA 级 (62%), 这与完全去除 FCD2 相关。52 名患者 (87%) 出现早期短暂的术后缺陷, 其中 19 名患者出现严重缺陷, 主要在 PMC、PCL 和 SMA 切除后, 而 PrCG、PoCG 和 COp 切除与轻微/中度缺陷相关。52 名患者中有 21 名 (40%) 观察到完全康复, 而 31 名患者 (轻微 19 名, 中度 9 名, 严重 3 名) 持续存在永久性缺陷 (>2 年)。最佳结果 (无癫痫发作 [48%] 或轻微癫痫发作 (28%)) 在儿童中显着更高 ($p = 0.025$)。28 名患者 (47%) 停用抗癫痫药物, 生活质量与无癫痫发作的结果和没有术后缺陷; 43 名患者 (72%) 报告了学校教育或社会职业改善。

讨论: 尽管存在功能风险, 中心 FCD2 切除后仍会出现严重的癫痫发作结果和较低的主要永久性残疾率。

证据分类: 由于其回顾性, 本研究提供了 IV 级证据, 表明在中部地区的癫痫手术后可以获得良好的癫痫发作结果和轻微的额外缺陷。

29. 在 4 小时内第二剂鼻内地西洋用于急性发作群的急性治疗后, 在安全性和药代动力学方面缺乏临床相关差异: 一项人群分析

Lack of clinically relevant differences in safety and pharmacokinetics after second-dose administration of intranasal diazepam within 4 h for acute treatment of seizure clusters: A population analysis

Doi:10.1111/epi.17249

Cascino GD, Tarquinio D, Wheless JW, Hogan RE, Sperling MR, Desai J, Vazquez B, Samara E, Misra SN, Carrazana E, Rabinowicz AL; DIAZ.001.05 Study Group.

目的：目前的地西洋鼻喷雾剂标签需要等待 4 小时才能给予第二剂。当前分析的目的是检查在第一次给药后 0-4 小时给予第二次地西洋鼻喷雾剂的安全性和药代动力学特征。

方法：分析了两个数据集。第一项是地西洋鼻喷雾剂的长期、重复剂量安全性研究，比较了接受 ≥ 1 次剂量 ≤ 4 小时的患者与所有患者的治疗出现不良事件 (TEAE)、严重 TEAE 和治疗相关 TEAE 的发生率第二剂在第一次后 > 4 小时。第二个是群体药代动力学分析，使用来自三项 1 期研究的数据来模拟药物暴露，即在第一次给药后跨多个时间点 (1 分钟至 4 小时) 施用第二剂地西洋鼻喷雾剂时的药物暴露。

结果：在重复给药安全性研究中，第二剂地西洋鼻喷雾剂在第一次给药后 24 小时内给药，以治疗 79 名患者的 485 次癫痫发作。在 ≤ 4 小时内接受 ≥ 1 次给药的患者 (89.5%, $n = 38$) 与仅 $> 4-24$ 小时 (80.5%, $n = 41$) 的 TEAE 发生率相似。最常见的与治疗相关的 TEAE 与鼻部不适有关，为轻度或中度和短暂的。没有关于呼吸或心脏抑制的报告。第二剂的药代动力学模拟预测了血浆地西洋浓度与在第一剂后 (1 分钟至 4 小时) 的一系列间隔内给药的相当的升高。

意义：这些数据表明，在第一次给药后 4 小时内给予第二次地西洋鼻喷雾剂的安全性和药代动力学特征与当前标签的相关性一致。这对于在第一次治疗后 4 小时内反复发作的癫痫丛集患者可能很重要，并且可能受益于立即再治疗以降低发展为癫痫持续状态的风险。

30. 抗癫痫药物对局灶性癫痫儿童智力的累积影响

Cumulative effects of antiseizure medication on intelligence in children with focal epilepsy

Doi:10.1684/epd.2022.1467

Stevering CH, Lamberink HJ, Woodfield J, van Schooneveld M, Otte WM, Chin RFM, Bastin ME, Geleijns K, Braun KPJ.

目的：抗癫痫药物治疗可能对儿童的神经发育产生长期影响。我们旨在研究累计抗癫痫药物治疗量与智商 (IQ) 之间的关系，以及与脑容量和皮质厚度的关系。

方法：我们对一个三级癫痫中心 5-12 岁之间接受神经心理学评估和 MRI 检查的局灶性癫痫患儿进行了回顾性分析。累计用药量以用药年限表示。我们用多变量线性回归研究了总用药量和智商之间的关系，并对与癫痫有关的混杂因素进行了校正：首次治疗的年龄、病因、最大发作频率、活动性癫痫持续时间、继发性全身性发作史、癫痫状态史以及在神经心理学评估时使用的抗癫痫药物数量。

结果：我们纳入了 59 名儿童。中位用药量为 5.3 个用药年 (四分位数范围：2.0 - 11.1)，平均总智商 (\pm 标准差) 为 77.4 ± 18.9 。纠正了混杂因素后，发现用药量和总智商之间存在明显的负相关，每用药年减少 1.2 个智商点 (95%置信区间：-2.0 至 -0.3)。用药量和智商都与脑容量或皮质厚度没有显著关系。

重要性：在调整了癫痫相关的混杂因素后，较高的累积用药量与较低的总智商有关。我们没有发现证据支持与药物有关的智商下降是由大脑体积变化所介导的假设。然而，应谨慎解释这些结果，需要对这些发现进行前瞻性、纵向的确认。最后，应该强调的是，有效的癫痫发作预防往往超过了抗癫痫药物的潜在负面影响。

31. 多囊卵巢综合征和新型抗癫痫药物：系统回顾

Polycystic ovary syndrome and the new antiepileptic drugs: A systematic review

Doi:10.1016/j.eplepsyres.2022.106968

Ortiz Salas PA, Rodríguez JH, Florez SJB, Suarez FE.

目的：评估使用抗癫痫药物的育龄妇女是否存在多囊卵巢综合征（PCOS）。

方法：对 1966 年 1 月至 2021 年 1 月关于使用抗癫痫药的育龄妇女 PCOS 的观察分析研究（队列、横断面和病例对照）进行系统性文献回顾。搜索范围包括 Cochrane、MEDLINE、Embase 和 LILACS 数据库。纳入标准：报告了 PCOS 与抗癫痫药物在育龄妇女中的频率的研究。排除标准：没有绝对相关测量结果的研究，仅作为摘要发表的研究，以及研究性治疗的研究。基于 PECOT 策略进行数据提取，考虑干预方法，方法学质量和抗癫痫药物 PCOS 的存在。

结果：共获得 2043 条参考文献，其中 22 篇文章根据标题和摘要被选中。四篇文章符合纳入标准。没有发现描述接触左乙拉西坦、非氨酯、加巴喷丁、拉科酰胺、普瑞巴林、鲁芬酰胺、噻加宾、托吡酯、维拉帕林或佐尼沙胺后发生 PCOS 风险的文章。只发现与奥卡西平和拉莫三嗪有关的文章，其中 PCOS 的频率与在没有癫痫的妇女中发现的一样。

结论：抗惊厥药可能更安全，但由于研究不足，不能确定与抗癫痫药相关的 PCOS 的发病风险。

32. 使用左乙拉西坦、氟苯妥英或丙戊酸钠治疗已确定的癫痫持续状态治疗试验的患者的毒素相关癫痫持续状态

Treatment of Toxin-Related Status Epilepticus With Levetiracetam, Fosphenytoin, or Valproate in Patients Enrolled in the Established Status Epilepticus Treatment Trial" Annals of emergency medicine

Doi:10.1016/j.annemergmed.2022.04.020.

Coralic Z, Kapur J, Olson KR, Chamberlain JM, Overbeek D, Silbergleit R.

研究目的:我们描述了在已建立癫痫状态治疗试验(ESETT)中登记的毒性相关癫痫发作/癫痫状态沉淀的患者子集。

方法:ESETT 是一项前瞻性、双盲、适应性试验，评估左乙拉西坦、丙戊酸钠和苯妥英作为二线药物治疗成人和儿童苯二氮卓-难治性癫痫持续状态。主要结果是研究给药 1 小时后癫痫发作消失和意识水平改善。在这项事后分析中，二线药物在毒性相关癫痫发作患者亚群中的安全性和有效性被描述。

结果:共有 249 名成人和 229 名儿童参加了 ESETT。29 例(11.6%)成人和 1 例(0.4%)儿童发生与毒素相关的癫痫。在成年人中，男性比女性更有可能发生与毒素相关的癫痫发作(145 人中 25 人，17.2% vs . 104 人中 4 人，3.9%)。最常见的毒素相关沉淀是酒精戒断和可卡因，分别占 30 例患者的 11 例(37%)。11 名患者中，大多数(91%)使用可卡因和其他物质，最常见的是与阿片类药物(64%)一起使用。对于酒精戒断相关的癫痫，左乙拉西坦、丙戊酸钠和苯妥英治疗的成功率分别为 3(100%)/ 3、3(50%)/ 6 和 1(50%)/ 2。对于可卡因相关癫痫，左乙拉西坦的治疗成功率为

1(14%)/ 7, 丙戊酸为 0(0%)/ 1, 氟苯妥英为 1(33%)/ 3。一名使用可卡因和阿片类药物的患者服用了氟苯妥英后出现了危及生命的低血压。

结论:在 ESETT 中, 大约 1 / 10 的成人癫痫持续状态患者出现毒素相关的癫痫发作。酒精戒断和可卡因/阿片类药物使用是最常见的毒素相关沉淀。42%的患者通过单剂量二线抗癫痫药物成功治疗了毒素相关的苯二氮卓-难治性癫痫持续状态。

33. 丁内酯滴定期间的疗效开始和不良事件

Onset of efficacy and adverse events during Cenobamate titration period Randomized control trial

Doi:10.1111/ane.13659

Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Brandt C, García Morales I, Rosenfeld WE, Santamarina E, Serratosa JM.

目的:丁内酯是一种抗癫痫药物(ASM), 已获欧洲批准, 用于成人局性癫痫控制不足的辅助治疗。本事后分析报告了丁内酯滴定过程中最常见的治疗紧急不良事件(teae)的疗效开始, 并描述了起效时间、持续时间和严重程度。

材料与amp;方法:1 ~ 3 例伴发的局灶性癫痫患者随机接受辅助丁内酯或安慰剂(双盲研究 C013 和 C017)或丁内酯(开放标签研究 C021)。结果评估包括疗效(癫痫发作频率和发作的中位数百分比变化[研究 C013 和 C017])和安全性(teae 的发作、持续时间和严重程度[所有研究])。

结果:研究 C013 和 C017 使用比研究 C021 更快的滴定计划, 通过第 1 至 4 周的滴定观察到疗效的开始。在研究 C013 中, 接受丁内酯的患者癫痫发作频率降低的中位百分比为 36.7%, 而服用安慰剂的患者为 16.3% (p = .002);在研究 C017 中, 所有丁内酯组和安慰剂组在第 1 周和整个滴定过程中癫痫发作频率出现显著差异(p < .05;措施)。最常报道的为嗜睡、头晕、疲劳和头痛, 每种症状最早出现于第 1 周;然而, 大多数人都决定了。

结论:减少发作频率发生在滴定与初步疗效观察之前达到目标剂量。这些减少被认为具有临床意义, 因为它们可能表明在较低剂量下的早期疗效, 并对患者的生活质量有相当大的影响。辅助治疗丁内酯的长期治疗通常是安全的, 耐受性良好。

34. 司地戊醇长期治疗儿童和成人耐药癫痫的疗效和安全性:一项 196 例患者的回顾性队列研究

Efficacy and Safety of Long-Term Treatment with Stiripentol in Children and Adults with Drug-Resistant Epilepsies: A Retrospective Cohort Study of 196 Patients Drugs Real World Outcomes.

Doi:10.1007/s40801-022-00305-7

Balestrini S, Doccini V, Boncristiano A, Lenge M, De Masi S, Guerrini R.

背景: 司替戊醇是一种具有多种潜在作用机制的抗癫痫药物, 可作为氯巴占和丙戊酸盐不能充分控制癫痫发作的 Dravet 综合征患者的辅助治疗用药。然而, 关于其 在其他病因和类型癫痫中的疗效数据较零散。我们先前已报道了在 132 名不同类型难治性癫痫患者的队列中对司替戊醇辅助治疗疗效的单中心经验。

目的：旨在将分析扩展到更大的包含 196 名患者队列，并进行长期随访。

方法：我们回顾性评估了 196 名患者的长期疗效、耐受性和治疗反应的预测因素并长期随访（范围 0.5-232.8 个月）。

结果：在使用司替戊醇后 3 个月的初始中位随访后，我们观察到应答率为 53%，

包括 9% 的无癫痫发作。在 12 个月和 24 个月的后随访中，应答率分别为 29% 和 22%。随着时间的推移，病因与持续应答有关，与其他遗传原因 (13%) 或未知的综合征 (38%) 相比，Dravet 综合征是 48 个月时的应答率最高 (64%) 的病因。

随着时间的推移，全面性癫痫患者(44%)以及局灶性合并全面性癫痫患者(28%)的应答率也高于局灶性癫痫患者 (20%)。在最小的年龄(0-4 岁)或成年时开始使用施替戊醇，观察到最高的无复发生存率。留存率（即继续使用司替戊醇且药物或非药物治疗均未改变的患者的比例）在 12 个月时为 53%和在 24 个月时为 33%。

结论：基于我们的发现，我们认为，无论是对 Dravet 综合征，还是对其他有或没有确定遗传病因的癫痫综合征，司替戊醇都是一种有效且耐受性良好的治疗选择。在不同的病因中，应答持续时间受司替戊醇起始使用年龄的影响。

35. 静脉注射布伐拉西坦在医院急性癫痫发作管理中的应用:一项范围综述

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

10.1177/08850666211073598

Lee K, Klein P, Dongre P, Choi EJ, Rhoney DH.

背景:急性癫痫发作药物治疗的临床考虑因素包括安全性、耐受性、药物-药物相互作用、剂量、给药途径以及因危重疾病引起的药代动力学改变等变量。急性癫痫的治疗需要简单、快速、不稀释、耐受性好、有效的治疗方案。

本综述的目的是重点讨论在医院使用静脉注射布伐拉西坦(IV BRV)治疗急性癫痫发作的临床考虑，重点是危重患者。

方法:对 PubMed 从成立到 2021 年 4 月 13 日的文献进行综述，并检索美国神经病学学会(AAN) 2021 年年会网站上的英文出版物/会议摘要，报告住院患者使用静脉 BRV 的结果，特别是在重症监护环境中。本文对与静脉 BRV 的临床药理学、安全性、耐受性、疗效和有效性相关的结果进行了综述和讨论。

结果:纳入 12 项研究进行分析。一项研究表明，第一次给药后 15 分钟静脉 BRV 的血浆浓度在接受静脉 BRV 大剂量或输液的患者之间是相似的。IV BRV 在医院环境下的急性癫痫患者中一般耐受性良好，归类为行为障碍的个体发生率较低。IV 型 BRV 疗效显著，起病迅速，几分钟内可观察到癫痫发作的临床和电生理改善。虽然在批准的标签之外，一些研究结果表明，IV BRV 可减少癫痫发作，并在癫痫持续状态患者中一般具有良好的耐受性。

结论:在需要快速给药的住院患者中，IV BRV 在急性癫痫发作的管理中显示出了有效性，并且通常具有良好的耐受性，代表了一种临床相关的抗癫痫药物，可能用于危重病护理环境。

36. 维生素 B6 可降低癫痫儿童停用左乙拉西坦的风险：一项回顾性研究

Vitamin B6 decreases the risk of levetiracetam discontinuation in children with epilepsy: A retrospective study

Doi:10.1016/j.yebeh.2022.108839

Lob K, Bassell-Hawkins J, Patil R, Nie D, Bartolini L.

目标：左乙拉西坦 (LEV) 是一种抗癫痫药物 (ASM)，已知对癫痫儿童有明显的行为副作用。这些副作用可以通过补充维生素 B6 (吡哆醇) 来改善。我们的研究旨在研究 LEV 副作用的风险因素以及维生素 B6 在改变这种风险中的作用。

方法：我们回顾性分析了 2019 年 7 月至 2020 年 12 月期间所有接受 LEV 治疗的儿科患者的人口统计学和临床概况。使用 T 检验、卡方检验和 Fisher 精确检验来评估 LEV 停药的预测因素。p 值 <0.05 被认为具有统计学意义。

结果：150/240 (62%) 的儿童使用除 LEV 之外的其他药物来治疗癫痫。35% 的儿童报告了副作用，尤其是行为和情绪问题。在报告 LEV 副作用的患者中，71% 正在服用维生素 B6 (n = 59)。服用维生素 B6 的儿童 LEV 停药率显著低于未服用维生素 B6 的儿童，无论是单药治疗还是多种药物治疗 (分别为 49% 和 88%，p = 0.001)。与无法继续使用 LEV 的患者相比，能够继续使用 LEV 的患者中，超过一半的患者报告说 B6 补充剂的行为有所改善 (17/30, 57% 对 0/26, 0%; p < 0.001)。

结论：左乙拉西坦的副作用显著影响癫痫患儿对这种 ASM 的耐受性。我们的研究结果表明，补充维生素 B6 可以显著降低由于其行为副作用而停用 LEV 的几率。

37. 预防性左乙拉西坦预防急性脑出血期癫痫发作的安全性和有效性:一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期临床试验

Safety and efficacy of prophylactic levetiracetam for prevention of epileptic seizures in the acute phase of intracerebral haemorrhage (PEACH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Doi:10.1016/S1474-4422(22)00235-6

Peter-Derex L, Philippeau F, Garnier P, André-Obadia N, Boulogne S, Catenoix H, Convers P, Mazzola L, Gouttard M, Esteban M, Fontaine J, Mechtouff L, Ong E, Cho TH, Nighoghossian N, Perretton N, Termoz A, Haesebaert J, Schott AM, Rabilloud M, Pivot C, Dhelens C, Filip A, Berthezène Y, Rheims S, Boutitie F, Derex L.

背景：通过连续脑电图诊断亚临床发作时，脑内出血后早期癫痫发作 (发生在中风发病后 7 天内) 的发生率达到 30%。早期癫痫发作可能与血肿扩大和更差的神经系统结局有关。目前的指南不建议在这种情况下进行预防性的抗癫痫治疗。我们旨在评估预防性的左乙拉西坦是否会降低脑内出血患者的急性发作风险。

方法：双盲、随机、安慰剂对照的 3 期 PEACH 试验在法国的三个卒中单位进行。在发病后 24 小时内出现非创伤性脑内出血的患者 (18 岁或以上) 被随机分配 (1:1) 到左乙拉西坦 (每 12 小时静脉注射 500 毫克) 或相应的安慰剂。随机化是通过网络系统完成的，并按中心和基线时美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分进行分层。治疗持续了 6 周。主要终点是在入组后 72 小时内发生至少一次临床发作或连续脑电图记录的至少一次电击发作，在

修改后的意向治疗人群中进行分析，该人群包括所有被随机分配到治疗并进行了连续脑电图的患者。这项试验在 ClinicalTrials.gov 注册，NCT02631759，现已结束。由于招募率低和停止资助，在达到 48%的招募目标后提前停止招募。

研究结果：在 2017 年 6 月 1 日至 2020 年 4 月 14 日期间，纳入了 50 名轻度至中度严重脑内出血的患者。24 人被分配到左乙拉西坦，26 人被分配到安慰剂。在最初的 72 小时内，左乙拉西坦组的 19 名患者中有 3 名（16%）观察到临床或电学发作，而安慰剂组的 23 名患者中有 10 名（43%）（几率为 0-16，95%CI 为 0-03-0-94，P=0-043）。前 72 小时内的所有发作都只是电击性发作。在 1 个月或 3 个月时，各组之间没有观察到抑郁或焦虑的报告差异。3 名（13%）接受左乙拉西坦的患者与 4 名（15%）接受安慰剂的患者有抑郁症的记录，2 名（8%）患者与 1 名（4%）患者有焦虑症的报告。左乙拉西坦组与安慰剂组相比，最常见的治疗突发不良事件是头痛（9 例[39%]对 6 例[24%]）、疼痛（3 例[13%]对 10 例[40%]）和跌倒（7 例[30%]对 4 例[16%]）。最常见的严重不良事件是脑内出血导致的神经系统恶化（1 例[4%] vs 4 例[16%]）和严重肺炎（2 例[9%] vs 2 例[8%]）。两组都没有治疗相关死亡的报告。

解释：左乙拉西坦可能对预防脑内出血的急性癫痫发作有效。需要更大规模的研究来确定癫痫预防是否能改善脑内出血患者的功能结局。

副作用

1. 慢性唑尼沙胺、舒替安、拉考沙胺、氯巴占和卢非酰胺抗癫痫药物对青春期前非癫痫大鼠卵巢滤泡发生的影响

An investigation of the effects of chronic zonisamide, sultiam, lacosamide, clobazam, and rufinamide anti-seizure medications on folliculogenesis in ovarian tissue in prepubertal non-epileptic rats

Doi:10.1002/jdn.10200

Kart PÖ, Gürgen SG, Esenülkü G, Dilber B, Yıldız N, Yazar U, Sarsmaz HY, Topsakal AS, Kamaşak T, Arslan EA, Şahin S, Cansu A.

我们的目的是确定唑尼沙胺、舒替安、拉考沙胺、氯巴占和卢非酰胺对大鼠卵泡发生的形态学和组织学影响。60只雌性 Wistar 大鼠分为对照组、唑尼沙胺、舒替安、拉考沙胺、氯巴赞、卢非酰胺组;给予对照液和药物灌胃,连续 90 d。对照组健康卵泡数量显著高于给药组($p < 0.001$), 黄体数量显著低于给药组($p < 0.001$)。TUNEL 阳性凋亡滤泡数量在对照组和药物组之间有显著性差异($p < 0.001$)。EGF、IGF-1 和 GDF-9 染色显示,与药物组相比,对照组卵巢多层原代卵泡颗粒细胞和卵母细胞的免疫反应非常强烈($p < 0.001$)。从青春期前到成年期间长期服用唑尼沙胺、舒替安、拉考沙胺、氯巴赞和卢非酰胺等抗癫痫药物可导致非癫痫大鼠卵泡凋亡和卵泡发育中断。

2. 抗癫痫药物和毒性致畸原丙戊酸改变自闭症环境小鼠模型的小胶质细胞

The Antiepileptic Drug and Toxic Teratogen Valproic Acid Alters Microglia in an Environmental Mouse Model of Autism

Doi:10.3390/toxics10070379

Triyasakorn K, Ubah UDB, Roan B, Conlin M, Aho K, Awale PS

自闭症谱系障碍(ASD)是一种神经发育疾病,北美大约每 44 名儿童中就有 1 人患有这种疾病,被认为是一种连通性障碍。丙戊酸(VPA)是一种广泛用于治疗癫痫的多靶点药物。VPA 也是一种有毒的致畸原和组蛋白去乙酰化酶抑制剂,胎儿暴露于 VPA 会增加 ASD 的风险。虽然 VPA 模型已经很好地描述了行为和神经元缺陷,包括超连接,小胶质细胞,中枢神经系统的主要免疫细胞,在早期大脑发育中调节树突和突触的形成,还没有很好地描述,但可能提供了关于这种疾病的病因的潜在线索。因此,在本研究中,我们确定了产前暴露于 VPA 对出生后早期大脑发育中小胶质细胞数量的影响。我们发现,产前暴露于 VPA 会导致出生后早期大脑发育中初级运动皮层(PMC)小胶质细胞数量的显著减少,尤其是在出生后第 6 天(P6)和出生后第 10 天(P10)的雄性小鼠。VPA 模型中早期小胶质细胞的减少与活跃的皮层突触发生相一致,这是非常重要的,因为它可能在介导 ASD 连接受损中发挥作用。

3. 左乙拉西坦引起的牙龈增生

Levetiracetam-induced gingival hyperplasia

Doi:10.4103/jpgm.jpgm_1059_21

James J, Jose J, Gafoor VA.

左乙拉西坦是新一代抗癫痫药物，可结合突触囊泡蛋白 SV2A，抑制神经递质的释放。牙龈增生是苯妥英等传统抗癫痫药物的常见副作用，但在新药物中非常罕见。一名 14 岁男孩在全面性癫痫发作后开始服用左乙拉西坦 250mg，每日两次。5 天后出现牙龈肿胀和口腔溃疡疼痛，无淋巴结肿大或全身症状。血液检查正常。停药一个月后，病灶消失了。这个案例强调了保持良好的口腔卫生和定期牙科复查患者抗癫痫药物的重要性。

4. 阿片类药物、抗抑郁药物和抗惊厥药物对性激素的不良影响: 通常不被注意, 但临床上相关

Adverse effects of opioids, antidepressants and anticonvulsants on sex hormones : Often unnoticed but clinically relevant

Doi:10.1007/s00482-022-00655-9

Wirz S, Schenk M, Kieselbach K.

在慢性疼痛疾病中使用阿片类药物、抗抑郁药和抗惊厥药治疗的雄激素不足是一种普遍存在的副作用.它可能导致临床代谢改变、运动无力、压力不耐受、贫血或骨质疏松症,并对生活质量产生重大影响.阿片类药物、抗抑郁药和抗惊厥药影响性激素的下丘脑-垂体-性腺轴.泌尿科医师、男科医师或内分泌科医师应尽早参与治疗.对某些物质的不同治疗选择的建议仅是指示性的,不符合证据标准.雄激素替代的适应症必须个体化并考虑风险收益概况.必须加强对其他法律艺术药物疼痛疗法的这种副作用的认识,并将其强制包括在鉴别诊断考虑中。

5. 卡马西平过量儿科患者刺激诱发的局灶性运动癫痫发作

Stimulus-induced focal motor seizure in a pediatric patient with carbamazepine overdose

Doi:10.1016/j.braindev.2022.06.007

Ohta K, Okanishi T, Kanai S, Nakamura Y, Fujimoto A, Maegaki Y

介绍: 卡马西平 (CBZ) 是一种常见的抗癫痫药物, 可能会导致药物过量并伴有癫痫发作作为常见的神经系统表现。在以前的报告中, CBZ 过量的患者表现出刺激引起的全身性临床或电癫痫发作。迄今为止, 尚未报告以前的局灶性运动癫痫发作病例。

案例报告: 我们报告了一名 11 岁女孩在过量服用 CBZ 后自发和刺激诱发的局灶性运动癫痫发作的病例。自 6 岁起, 患者已接受 CBZ (每天 150 毫克) 治疗局灶性癫痫。11 岁时, 她忘记服用晨服, 服用 10 粒 CBZ 丸 (CBZ 1000 毫克) 作为补偿, 并出现全身性癫痫发作。病人在昏迷中到达医院。她展示了由疼痛刺激或自发诱发的局灶性至双侧强直阵挛性癫痫发作, 在 EEG 上观察到局灶性癫痫样放电。她的 CBZ 血浓度测量为 40.4 $\mu\text{g/mL}$, 被诊断为 CBZ 过量。患者在没有任何特殊治疗的情况下出现好转, 后来没有神经系统后遗症出院。

结论: 先前因刺激引起的全身性癫痫发作的 CBZ 过量病例导致死亡或需要重症监护。刺激引起的局灶性癫痫发作可能表明 CBZ 过量的良好预后。

6. 拉莫三嗪治疗癫痫患者血氨水平升高的危险因素

Risk factors of elevated blood ammonia level in epilepsy patients treated with lamotrigine

Doi:10.1097/MD.00000000000029780

Chen Y, Chen J, Zhuang X, Chen X, Zeng J, Wang R, Miao J

本研究旨在探讨拉莫三嗪 (LTG) 对癫痫患者血氨水平的影响, 并确定影响血氨水平的危险因素。本研究纳入 2011 年 1 月至 2016 年 4 月在厦门大学中山医院神经内科接受 LTG 治疗的 91 例癫痫患者, 随访 3 年。在发作间期采集血样并分析血液 LTG 和氨水平。总共有 46.1% 的样本超过了中位血氨水平, 2.1% 的患者出现高氨血症。血氨水平与 LTG 血浓度呈正相关。LTG 联合丙戊酸治疗, 1 年内癫痫发作, 中性粒细胞升高影响血氨水平。血氨水平与血浆 LTG 浓度显著相关。LTG 联合丙戊酸治疗、1 年内癫痫发作、中性粒细胞升高可能是 LTG 治疗癫痫患者血氨水平升高的危险因素。。

7. 癫痫患者骨密度与左乙拉西坦单药治疗的关系

Relationship between bone density and levetiracetam monotherapy in epilepsy patients

Doi:10.1016/j.clineuro.2022.107270

Gözükızıl ST, Aydın Z, Yalçın AD

目的: 左乙拉西坦 (LEV) 是一种抗癫痫药 (ASD)。关于其对骨骼健康的影响尚未达成共识。这项横断面研究计划评估 LEV 对骨密度和与骨代谢相关的血液参数的短期、中期和长期影响。

方法: 纳入 47 名癫痫患者, 他们接受 LEV 单药治疗超过 6 个月。所有参与者都超过 18 岁, 并且没有其他骨质疏松症的危险因素。他们之前都没有使用过任何其他抗癫痫药物。使用双能 X 射线骨密度仪 (DEXA) 评估骨矿物质密度 (BMD), 并测量与骨骼健康相关的生化标志物。根据使用 LEV 的时间将患者分为三组 (A 组: <1 年; B 组: 1-5 年, C 组: >5 年), 并在 BMD 评分和血液参数。

结果: 患者的平均年龄为 32 岁。6 ± 13.3 和 20 名患者为女性 (42.5%)。癫痫的平均发病年龄为 28.1 ± 13.4 岁。平均 LEV 消耗期为 2.7 ± 2.7 年, 平均每日剂量为 1041.7 ± 393.9 毫克。LEV 使用 <1 年组的腰椎 BMD 评分显著低于 LEV 使用 1-5 年组 (p<0.05)。LEV 使用时间 <1 年的组腰椎评分低于 LEV 使用时间 >5 年的组, 但差异无统计学意义。

结论: 我们认为, 在不到 1 年的短时间内, LEV 可能会对腰椎水平的骨密度测定产生负面影响。此外, 在长期治疗中未观察到对骨代谢的有害影响。LEV 似乎是治疗癫痫患者的合理药物, 特别是对于骨质疏松症患者, 因为一年和超过 5 年使用数据的比较结果没有显示出任何统计学上的显著差异。

8. 特制苯二氮卓类药物的毒性: 依替唑仑和可卡因中毒一例

Toxicity of designer benzodiazepines: A case of etizolam and cocaine intoxication

Doi:10.1016/j.forsciint.2022.111324

Drevin G, Briet M, Ferec S, Abbara C

在过去的十年中，只有几个急性依替唑仑中毒的案例被详细记录。关于过量服用依替唑仑的毒性影响，人们知之甚少。在这里，作者报告了一名 42 岁的男子因服用依替唑仑和可卡因后出现强烈激动而被送往急诊科的病例。用液相色谱质谱联用法对依替唑仑和可卡因(包括代谢物)进行检测和测定。血药浓度分别为 64 ng/mL 和 10 ng/mL 时，分别检测到依替唑仑和苯甲酰 ecGonine(BZE)。可卡因含量低于定量限值(<5 ng/mL)。据作者所知，唯一详细说明依替唑仑过量的报告是由 O'Connell 等人提供的。以中枢神经系统(CNS)抑郁体征为特征。有趣的是，这里没有中枢神经系统抑制的迹象，只有中枢神经系统兴奋的迹象。关于可卡因和 BZE 的血浆浓度，临床表现不能仅用可卡因的共同消费来解释。临床表现可能与过量服用依替唑仑引起的矛盾反应有关。到目前为止，还没有关于成人使用依替唑仑引起的矛盾兴奋的病例报告。考虑到与大剂量依替唑仑毒性有关的有限数据，这里展示的病例似乎特别有趣。

9. 用高流量连续静脉血液滤过法处理大量丙氨酸摄入及相关毒物动力学问题

Management and Associated Toxicokinetics of Massive Valproic Acid Ingestion with High Flow Continuous Venovenous Hemodiafiltration

Doi:10.1007/s13181-022-00881-8

Comstock G, Kilgallon K, Wang GS, Bourne D, Blanchette E, Stenson E

导读：丙戊酸 (VPA) 中毒通常会导致中枢神经系统抑郁的自限性状态，并通过支持性护理和左旋肉碱进行管理。丙戊酸 (VPA) 的毒性通常导致一种自限性的中枢神经系统抑制状态，通过支持性护理和左旋肉碱进行处理。在大量过量的情况下，患者会出现中毒性脑病、休克、多系统器官衰竭和死亡。我们介绍了一个具有相关毒代动力学的病例，患者出现 VPA 浓度极度升高导致存活，通过支持性护理包括大剂量持续静脉血液滤过 (CVVHDF) 进行治疗。

案例报告：一名 17 岁的女性在家中被发现没有反应，担心大量摄入 VPA 而到急诊科就诊。她到达时已经昏迷，血压过低，最初的 VPA 浓度为 2226 毫克/升，估计是在摄取后 9 小时。她的早期住院过程以低血压为特征，需要多种血管抑制剂，她的检查结果是多种严重的代谢紊乱。在转到一家三级儿童医院后，开始使用大剂量的 CVVHDF，目的是加强 VPA 的清除，使代谢紊乱恢复正常。当时，她的 VPA 浓度为 1071 毫克/升。通过体外治疗，VPA 的表观半衰期略有改善，但她的代谢紊乱和血流动力学不稳定迅速纠正。她的临床过程因坏死性胰腺炎、需要输注多种细胞系的全血细胞减少症、昏迷和癫痫发作而变得复杂。她最终恢复了正常的神经系统功能。

10. 使用托吡酯期间的尿液代谢紊乱及其停药后的可逆性

Urinary Metabolic Disturbances During Topiramate Use and their Reversibility Following Drug Cessation

Doi:10.1016/j.urology.2022.01.027

Pelzman DL, Kazi E, Jackman SV, Semins MJ

目的：了解目前服用托吡酯的结石病患者的代谢紊乱情况，并研究这些紊乱在停药后的可逆性。

材料和方法：对 2010 年 1 月至 2020 年 7 月由一个学术中心的 5 名内科医生撰写的所有包含 "托吡酯"或 "托玛斯"字样的进展记录进行回顾。纳入标准是年龄大于 18 岁，在服用托吡酯时出现 24 小时尿样或结石分析。此外，还确定了一个由 18 名患者组成的亚组，他们在停用托吡酯前后都有 24 小时尿液样本。

结果：共有 93 名患者被确认并纳入最终分析。67 名患者有 24 小时的尿液样本，显示平均柠檬酸盐排泄量为 331 ± 322 mg/d，平均 pH 值为 6.6 ± 0.5 ，平均磷酸钙过饱和度为 1.9 ± 1.1 。在亚组分析中，停用托吡酯后，尿液柠檬酸盐排泄量从 225 mg/d 增加到 614 mg/d ($P < .01$)，pH 值从 6.59 ± 0.54 下降到 6.33 ± 0.47 ($P = .06$)。此外，在 73 名不同的患者中发生了 114 起结石事件，其中 50% 的结石是纯的或大部分 ($\geq 50\%$) 磷酸钙组成。

结论：与普通人群相比，使用托吡酯时出现低尿酸血症和 pH 值升高，从而导致磷酸钙结石的形成率较高。停用托吡酯会导致柠檬酸盐排泄量显著增加和 pH 值正常化。这些代谢紊乱似乎可以通过停药而得到恢复。

11. 与胎儿丙戊酸谱系障碍相关的双侧 III 级角膜皮样病变的自发部分退化

Spontaneous Partial Regression of Bilateral Grade III Corneal Dermoids Associated With Fetal Valproate Spectrum Disorder

Doi: 10.1097/ICO.0000000000002989

Kiratli H, Colak D, Koç İ

目的：本研究的目的是描述一例罕见的与胎儿丙戊酸盐谱系障碍 (FVSD) 相关的双侧中央角膜瘤 (III 级) 的儿童，并报告这些肿瘤的自发消退。

方法：回顾了一名 14 个月大儿童的临床记录，其母亲在怀孕期间一直服用丙戊酸钠。根据表型特征和相关的先天性畸形，诊断为 FVSD。面部特征包括三头畸形、平鼻梁和小翘鼻、腭裂和唇裂以及小颌畸形。全身异常包括双侧桡骨缺损和棍棒手、马蹄内翻、尿道下裂、第二房室缺损、动脉导管未闭和主动脉发育不全。细胞遗传学研究是正常的。

结果：眼部检查结果包括：双侧中央角膜脱膜，不包括角膜边缘和周边角膜，双侧无眼球，无左前房，以及双侧玻璃体混浊等。计算机断层扫描表明，左眼小眼症的程度很轻。由于全身麻醉的高风险类别和优先考虑其他严重的系统性异常，没有进行眼部手术干预。在 5 年的随访中，观察到角膜肿瘤的部分自发消退。

结论：患有 FVSD 的儿童出现双侧 III 级角膜瘤可能不仅仅是偶然的，它扩大了与 FVSD 相关的眼部异常的名单。角膜瘤可能会自动消退。

12. 一名青少年因使用奥卡西平而导致的低丙种球蛋白血症

Hypogammaglobulinemia Associated With Oxcarbazepine Use in a Teen

Doi:10.1016/j.pediatrneurol.2022.06.009

Toohy CV, Middleman AB

背景：文献中还没有报道青少年患者因使用奥卡西平而导致免疫球蛋白下降的病例。案例：该患者是一名青春期末女性，服用了螺环酮、米氮平和奥卡西平来稳定情绪。她因营养不良而被送入一个饮食紊乱的住院项目。在对其

进行营养不良评估时，发现患者的血清 IgA、IgM 和 IgG 均较低，且正常。开始缓慢地减掉奥卡西平，在停止奥卡西平后，所有的免疫球蛋白都呈现出上升的趋势。

讨论：加巴喷丁是住院期间的一种附加药物，但尚不清楚会影响免疫球蛋白。营养不良是患者住院期间唯一改变的其他重要因素。仅营养不良，免疫球蛋白是正常的，IgA 可以增加；这基本上排除了营养不良和饮食失调作为该患者低丙种球蛋白血症的原因，暗示奥卡西平是原因。结论：长期使用奥卡西平是导致该患者出现低球蛋白血症的最可能原因；目前还没有奥卡西平副作用的报道。这个病例强调了明智地使用所有药物的重要性，因为即使是罕见的潜在副作用的风险。

13. 长期丙戊酸治疗对儿科癫痫患者血脂的影响：荟萃分析

Effect of long-term valproic acid therapy on lipid profiles in paediatric patients with epilepsy: a meta-analysis

Doi:10.1684/epd.2022.1460

Guo HL, Dong N, Chen F, Zeng YY, Hu YH, Xia Y, Tian M, Lu XP, Qiu JC

目的：尽管丙戊酸（VPA）在体重增加中具有潜在作用，但 VPA 治疗对血脂水平的影响尚不清楚。本研究旨在回顾 VPA 治疗对癫痫患儿血清脂质谱的影响。

方法：该荟萃分析是在 PubMed，Web of Science，Cochrane 图书馆和 Embase 数据库中的数据上进行的。纳入了评估 VPA 治疗对脂质谱影响的病例对照研究。所有结局均记录为连续变量，并测量效应大小。

结果：VPA 治疗与总胆固醇（平均差异[MD]=-6.34，95%置信区间[CI]：-12.30，-0.37，P=0.04）和低密度脂蛋白胆固醇水平（MD=-7.75，95%CI：-13.48，-2.0，P=0.008）的显著下降有关。关于高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯的水平，没有观察到明显的影响。

意义：总之，这项荟萃分析表明，VPA 治疗导致总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平的降低。

14. 苯二氮卓类药物诱导的癫痫发作导致斑马鱼记忆获得和巩固的损害

Pentylentetrazole-induced seizures cause impairment of memory acquisition and consolidation in zebrafish (*Danio rerio*)

Doi:10.1016/j.bbr.2022.113974

Bertoncello KT, Zanandrea R, Bonan CD

癫痫的特点是发作，而癫痫相关的合并症的高发生率影响了患者的生活质量。我们研究了戊四唑（PTZ）暴露对斑马鱼抑制性回避试验认知表现的影响。在获得阶段（训练前）和巩固记忆阶段（训练后），动物被暴露于 7.5mM PTZ 10 分钟。在获得阶段，将动物置于 PTZ 诱导的癫痫发作中，并在暴露后 1、24 或 48 小时内进行训练，训练后 24 小时进行测试。在巩固阶段，动物被训练并在训练后 10 分钟暴露于 PTZ，24 小时后进行测试。训练前 1、24 或 48 小时或训练后 10 分钟的对照组显示进入暗室的潜伏期明显增加。训练和测试期间的潜伏期在接触和训练 1 和 24 小时或训练后 10 分钟接触 PTZ 的动物组中没有差异。在 48 小时内，暴露于 PTZ 的动物显示出进入暗室的潜伏

期增加。与对照组相比，接触 PTZ 并在 1 小时后训练的动物增加了行走距离。暴露于 PTZ 并在 24 和 48 小时内或训练后 10 分钟内接受训练的动物，其行走距离没有差异。我们的研究表明，PTZ 在训练前和训练后阶段会造成认知缺陷，使我们能够探索在不同记忆阶段发作的影响。

15. 长期口服抗癫痫药物对癫痫患者甲状腺激素的副作用:系统回顾和网络荟萃分析

Side effects of long-term oral anti-seizure drugs on thyroid hormones in patients with epilepsy: a systematic review and network meta-analysis

Doi:10.1007/s10072-022-06120-w

Han Y, Yang J, Zhong R, Guo X, Cai M, Lin W

引言:抗癫痫药物对癫痫患者甲状腺激素水平的影响早已为人所知。目前的研究是一项网络荟萃分析，旨在对甲状腺激素变化进行系统回顾和综合评价，为未来的研究和临床治疗提供信息。

方法:系统检索 PubMed、EMBASE、Web of Science 和 Cochrane Library 数据库，纳入所有报道接受单药治疗和对照治疗的癫痫患者甲状腺激素水平的观察性研究。采用 Stata MP.14 进行分析。

结果:共对 35 项研究(4135 名受试者，8 种抗癫痫药物)进行分析。使用托吡酯后 TSH 水平升高[平均= 1.86;95%CI: 0.83 ~ 2.90]，左乙拉西坦[均值= 1.08;95%CI: 0.07 ~ 2.09]，丙戊酸[均值= 1.54;95%CI: 0.58 ~ 2.50]。奥卡西平可降低 FT4 水平[平均= - 6.13;95%CI: - 8.25 ~ - 4.02]，卡马西平降低 T4[均值= - 1.55;95%CI: - 2.05 ~ - 1.05]和苯妥英[均值= - 1.33;95%CI: - 1.80 ~ - 0.85]。FT3 没有显著变化，尽管使用苯巴比妥导致了不显著的下降[平均= - 0.31;95%CI: - 0.99 ~ 0.37]。卡马西平降低 T3 水平[平均= - 0.52;95%CI: - 0.81 至 - 0.24]。拉莫三嗪对甲状腺激素水平无显著影响。

结论:卡马西平、苯妥英对 TSH 的降低作用最强，托吡酯对 TSH 的升高作用最强。奥卡西平可导致血清 FT4 和 FT3 下降，这种作用与中枢性甲状腺功能减退有关。苯巴比妥可显著降低 FT3。使用左乙拉西坦和丙戊酸可导致亚临床甲状腺功能减退。对甲状腺激素水平破坏作用最小的抗癫痫药物是拉莫三嗪。

16. 左卡尼汀对丙戊酸诱导的成年大鼠记忆损伤和焦虑样行为的保护作用

Protective effects of L-carnitine against valproic acid-induced memory impairment and anxiety-like behavior in adult rat

Doi: 10.1016/j.physbeh.2022.113853

Nouri E, Karimi SA, Raoufi S, Zarei M."

本研究旨在探讨丙戊酸(VPA)对大鼠空间性和被动回避性学习记忆的影响，以及左卡尼汀(LC)对丙戊酸诱导的大鼠记忆障碍的保护作用。雄性 Wistar 大鼠分别给予 VPA (300 mg/kg/d 腹腔注射)或 LC (50 mg/kg/d 腹腔注射)，或丙戊酸和左卡尼汀共同治疗 28 天。28 d 后，采用高架+迷宫(EPM)、Morris 水迷宫(MWM)和被动回避学习(PAL)任务分别评估焦虑型行为、空间学习记忆和被动学习记忆。我们的研究表明，丙戊酸对记忆获取没有影响(在 MWM 和 PAL 中)，但诱导参考记忆损伤。我们发现 LC 治疗能部分改善参考记忆恢复和被动回避学习的损伤。此外，丙戊酸

增加了焦虑样行为，而左卡尼汀的使用部分逆转了这一趋势。综上所述，左卡尼汀可以有效地对抗丙戊酸引起的焦虑样行为和参考记忆损害。因此，左卡尼汀可能作为一种治疗丙戊酸诱导的记忆改变的药物。

17. 丁香酸和水飞蓟素同时给药可抑制丙戊酸钠导致的大鼠肝损伤

Syringic acid and silymarin concurrent administration inhibits sodium valproate-induced liver injury in rats

Doi:10.1002/tox.23557

Gheena S, Ezhilarasan D, Shree Harini K, Rajeshkumar S.

丙戊酸钠(SV)是一种著名的抗癫痫药物，也用于控制惊厥、双相障碍和偏头痛。SV已在临床试验中证明可引起肝毒性。丁香酸(SA)是一种天然的多酚类化合物，具有潜在的抗氧化、抗炎和多种益处。因此，在本研究中，我们评估了SA对SV诱导的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 d。SV给药14天后，血清肝转氨酶和碱性磷酸酶升高，具有显著性差异($p < 0.001$)。在SV给药大鼠中，肝脏MDA水平显著升高($p < 0.001$)，伴随酶抗氧化活性的降低。SV的使用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 κ B、环氧合酶-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，SA和SIL同时给药显著抑制血清中肝转氨酶活性($p < 0.001$)、氧化应激和肝组织中促炎症标志物的表达。目前结果表明，由于SA具有潜在的抗炎作用，因此它可能是一种很有前景的草药，可以抑制SV诱发的肝毒性。

18. 抗癫痫药物对儿童食欲和体重的影响

Impact of Antiepileptic Medications on Appetite and Weight in Children

Doi:10.1007/s40272-022-00505-2

Buraniqi E, Dabaja H, Wirrell EC.

有许多可能影响癫痫儿童生长的潜在因素，必须对任何有食欲和体重问题的儿童进行评估。抗癫痫药物(ASM)具有潜在的副作用，其中许多可能会影响食欲，从而影响正常生长和体重增加。本综述的目的是关注癫痫和ASM对儿童食欲和体重的影响。我们系统地回顾了使用Medline评估ASM对儿童食欲和体重影响的研究。符合条件的研究包括针对或包括儿科人群(0-18岁)的随机对照试验和开放标签研究(开放标签扩展和介入)。每项研究均使用美国神经病学学会(AAN)治疗研究证据分类，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/或体重减轻相关的ASM包括芬氟拉明、托吡酯、唑尼沙胺、非尔氨酯、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ASM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/或体重增加最密切相关的ASM是丙戊酸；然而，普瑞巴林和吡仑帕奈也可能导致儿童体重适度增加或食欲增加。某些ASM可能会影响食欲和体重，这可能导致潜在疾病的发病率增加和对治疗方案的依从性受损。

化学药

1. 氟吡汀和瑞替加宾的碳基团类似物替代可增强抗氧化性并降低喹诺酮代谢物形成风险

Carba Analogues of Flupirtine and Retigabine with Improved Oxidation Resistance and Reduced Risk of Quinoid Metabolite Formation

Doi:10.1002/cmdc.202200262

Wurm KW, Bartz FM, Schulig L, Bodtke A, Bednarski PJ, Link A.

kv7 钾通道激动剂氟吡汀和瑞替加宾是具有治疗疼痛和癫痫价值的药物。然而，由于不良反应，这两种药物目前已不再用于治疗。氟吡汀诱导的肝损伤和瑞替加宾相关的组织褪色反应乍一看并不相关，然而，这两个事件都可以归因于三氨基芳基，它受到氧化的影响，导致产生活性醌二亚胺或氮喹酮二亚胺代谢物。由于作用机制，即 kv7 通道打开，似乎与毒性无关，因此本研究旨在进一步开发更安全的氟吡汀和瑞替加宾的替代品。在一种基于配体的设计策略中，用烷基取代基取代三氨基芳基核心的氨基取代基，可以得到具有更高抗氧化性的碳基类似物，并且可以忽略喹啉代谢物形成的风险。除了这些改进的安全特性外，一些新型类似物表现出明显改善的 KV 7.2/3 通道开放活性，与氟吡汀相比，其效力提高了 13 倍，疗效提高了 176%，因此是有进一步开发价值的候选药物。

2. 反式-4-丁基环己烷羧酸抑制 AMPA 受体的结构基础

Structural basis of AMPA receptor inhibition by trans-4-butylcyclohexane carboxylic acid British Journal of Pharmacology

Doi:10.1111/bph.15254

Yelshanskaya MV, Singh AK, Narangoda C, Williams RSB, Kurnikova MG, Sobolevsky AI.

背景和目的：AMPA 受体形成兴奋性突触后电流，并直接参与癫痫发作期间突触功能的过度激活，是抗癫痫药物公认的靶点。反式-4-丁基环己烷羧酸(4-BCCA)在多种体外和体内癫痫发作模型中已成为一种很有前途的抗癫痫药物，但其作用机制尚不清楚。

目的:表征 4-BCCA 与 AMPA 受体相互作用的结构和动力学。

实验方法：我们通过 x 射线结晶学、诱变、电生理分析和分子动力学模拟，研究了 4-BCCA 抑制 AMPA 受体的分子机制。关键结果:我们在 AMPA 受体的跨膜结构域(TMD)，即跨膜片段 M1-M4 形成的侧入口，发现了 4-BCCA 结合位点。在这个结合位点，4-BCCA 非常动态，具有多种姿态，可以进入离子通道孔。

结论和意义：4-BCCA 是 AMPA 受体的低亲和力抑制剂，作用于 TMD 位点，不同于非竞争性抑制剂，如抗癫痫药物 perampanel 和离子通道阻滞剂。进一步的研究可能会检查协同使用这些抑制剂治疗癫痫和广泛的神经系统疾病和胶质瘤的可能性。

3. (R)-N-苄基-2-(2, 5-二氧吡咯烷-1-基)丙酰胺[(R)-AS-1]的发现, 这是一种新型口服生物可利用的 EAAT2 调节剂, 具有药物样性质和有效的体内抗癫痫活性

Discovery of (R)-N-Benzyl-2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)propanamide [(R)-AS-1], a Novel Orally Bioavailable EAAT2 Modulator with Drug-like Properties and Potent Antiseizure Activity In Vivo

Doi:10.1021/acs.jmedchem.2c00534

Abram M, Jakubiec M, Reeb K, Cheng MH, Gedschold R, Rapacz A, Mogilski S, Socała K, Nieoczym D, Szafarz M, Latacz G, Szulczyk B, Kalinowska-Tłuścik J, Gawel K, Esguerra CV, Wyska E, Müller CE, Bahar I, Fontana ACK, Wlaź P, Kamiński RM, Kamiński K.

(R)-7 [(R)-AS-1] 在小鼠体内癫痫发作模型中显示出广谱抗癫痫活性: 最大电击 (MES)、6 Hz (32/44 mA)、急性戊四唑 (PTZ) 和 PTZ -点燃。还观察到抗癫痫活性和中枢神经系统相关不良反应之间的显著分离。用原代神经胶质培养物和表达谷氨酸转运蛋白 EAAT2 的 COS-7 细胞进行的体外研究显示谷氨酸摄取增强, 揭示了立体选择性正变构调节剂 (PAM) 效应, 进一步得到分子对接模拟的支持。(R)-7 [(R)-AS-1] 在 EAAT1 和 EAAT3 测定中没有活性, 并且没有显示出显著的脱靶活性, 包括与已上市抗癫痫药物报道的靶标相互作用, 表明一种新的和前所未有的机制行动。体内药代动力学和体外吸收、分布、代谢、排泄、毒性 (ADME-Tox) 曲线均证实了该化合物具有良好的类药物潜力。因此, (R)-7 [(R)-AS-1] 可被视为 EAAT2 的一流小分子 PAM, 具有在癫痫和其他可能的中枢神经系统疾病中进一步临床前和临床开发的潜力。

机制研究

1. 左乙拉西坦抑制中性粒细胞和单核细胞浸润, 下调匹罗卡品诱导的癫痫状态小鼠癫痫发生过程中许多炎症细胞因子

Levetiracetam Suppresses the Infiltration of Neutrophils and Monocytes and Downregulates Many Inflammatory Cytokines during Epileptogenesis in Pilocarpine-Induced Status Epilepticus

Doi:10.3390/ijms23147671

Matsuo T, Komori R, Nakatani M, Ochi S, Yokota-Nakatsuma A, Matsumoto J, Takata F, Dohgu S, Ishihara Y, Itoh K.

纳入 癫痫持续状态(SE)后急性脑炎症参与血脑屏障(BBB)功能障碍和脑水肿, 导致 SE 后症状性癫痫的发生。通过使用匹罗卡品诱导的 SE 小鼠, 我们之前报道过 SE 后给予左乙拉西坦(LEV)治疗可以抑制癫痫发生过程中炎症前介质的表达水平, 并防止自发性癫痫复发的发生。然而, LEV 如何抑制 SE 后的神经炎症尚不清楚。在本研究中, 我们证明了 LEV 抑制了 SE 后 CD11b+ cd45 高细胞向大脑的浸润。SE 后 1~4 天, 海马出现 CD11b+CD45^{high} 细胞, 含有 Ly6G+Ly6C⁺和 Ly6G-Ly6C⁺细胞。Ly6G+Ly6C⁺细胞中 IL-1 β 和 TNF α 等促炎细胞因子表达水平较高, 提示这些细胞是炎症性中性粒细胞。抗 Ly6G 抗体(nimpr - r14)治疗 SE 前耗尽外周血 Ly6G+Ly6C⁺细胞完全抑制 Ly6G+Ly6C⁺细胞向大脑的浸润。蛋白质组分析显示多种炎症细胞因子下调, 在 se 后海马区表达增加。以上结果提示, Ly6G+Ly6C⁺中

性粒细胞参与了 SE 后急性脑炎症的诱导。LEV 处理 SE 后海马的蛋白组表达谱与 NIMP-R14 处理后相似。因此，LEV 可能通过抑制炎性中性粒细胞浸润来预防 SE 后的急性脑炎症。

2. 左乙拉西坦诱导的小鼠癫痫状态模型中 Fos11 的抑制对炎症相关基因的调控

Regulation of Inflammation-Related Genes through Fos11 Suppression in a Levetiracetam-Treated Pilocarpine-Induced Status Epilepticus

Doi:10.3390/ijms23147608

Komori R, Matsuo T, Yokota-Nakatsuma A, Hashimoto R, Kubo S, Kozawa C, Kono T, Ishihara Y, Itoh K.

Levetiracetam (LEV)可抑制癫痫持续状态(SE)后癫痫发生过程中促炎分子的上调。根据先前的研究，LEV 可能有助于防止大脑受损后癫痫发作，不同于其他传统的抗癫痫药物。最近，我们发现 LEV 抑制脂多糖(LPS)刺激后 Fos11 表达增加，抑制 Fos11 可以抑制 BV-2 小胶质细胞的炎症反应。这些数据表明，Fos11 是 LEV 的一个重要靶点，也是预防癫痫发作的关键因素。在本研究中，我们检测了 LEV 对 Fos11 表达和神经炎症的体内影响。在癫痫发生过程中，LEV 可抑制 se 后海马 Fos11 水平的上调和多种炎症因子的表达。Fos11 的表达表现出不同于 Fos 家族的即早期基因 Fos 的表达特征。SE 后 2 d, Fos11 主要在星形胶质细胞中表达，在小胶质细胞中表达较少，而 Fos 在各种类型的脑细胞中均有表达。A2 星形胶质细胞标志物表达与 Fos11 相似，LEV 显著抑制 A2 星形胶质细胞标志物表达。这些结果提示 LEV 可能通过调控 Fos11 来调节星形胶质细胞的反应性。"

3. TRPC 通道作为癫痫发作的新靶点

TRPC channels as emerging targets for seizure disorders

Doi:10.1016/j.tips.2022.06.007

Yu Y, Li W, Jiang J.

纳入 癫痫的特点是癫痫发作类型多样，影响全世界约 1-2% 的人口。目前的抗癫痫药物不能令人满意，因为它们只能缓解症状，对约三分之一的患者无效，并引起难以忍受的不良反应。瞬时受体电位经典 (TRPC) 通道是一组参与多种生理功能的非选择性阳离子通道。在这篇综述中，我们概述了最近使用遗传和药理学策略的临床前研究，这些策略揭示了这些受体操作的钙渗透通道也可能在癫痫发作的许多方面发挥基本作用。我们还提出，TRPC 通道代表了癫痫治疗的有吸引力的目标，目的是帮助推动新的抗癫痫和/或抗癫痫治疗的发现和开发。

4. 亚低温不能保护幼年猕猴免受长期服用抗癫痫药物引起的脑损伤

Mild hypothermia fails to protect infant macaques from brain injury caused by prolonged exposure to Antiseizure drugs

Doi:10.1016/j.nbd.2022.105814

Ikonomidou C, Wang SH, Fuhler NA, Larson S, Capuano S 3rd, Brunner KR, Crosno K, Simmons HA, Mejia AF, Noguchi KK.

纳入 巴比妥类药物和苯二氮卓类药物是 GABAA 受体激动剂和强效抗癫痫药物。我们报道了新生猕猴在临床相关剂量和血浆水平下暴露于苯巴比妥和咪达唑仑 (Pb/M) 组合 24 小时，导致广泛的细胞凋亡，影响神经元和少突胶质细胞。值得注意的是，与接触这些药物的时间较短 (8 小时) 相比，损伤程度明显更严重。我们还报告说，在婴儿猕

猴中，亚低温可改善对麻醉剂七氟醚的细胞凋亡反应。这些发现促使我们探索亚低温是否可以保护婴儿非人类灵长类动物免受 Pb/M 的神经和胶质毒性。由于患有癫痫发作的人类婴儿可能会接受苯二氮卓类药物和巴比妥类药物的联合治疗数天，因此我们选择使用 Pb/M 进行 24 小时治疗。新生恒河猴静脉注射苯巴比妥，然后在常温下输注咪达唑仑超过 24 小时 ($T > 36.5^{\circ}\text{C}$ - 37.5°C ; $n = 4$) 或亚低温 ($T = 35^{\circ}\text{C}$ - 36.5°C ; $n = 5$)。测量的药物剂量和血液水平与人类婴儿相当。动物在 36 小时被安乐死，并通过免疫组织化学和立体学检查大脑。治疗耐受性良好。36 h 时，两组新皮质、基底节、海马和脑干内神经元和少突胶质细胞广泛变性。超过 36 小时的轻度低温（维持至终末灌注）对 Pb/M 的神经毒性和胶质毒性没有保护作用。这与我们之前的发现形成鲜明对比，即在婴儿猕猴接触七氟醚 5 小时的情况下，亚低温具有保护作用。这些发现表明，新生儿灵长类动物因长期暴露于 Pb/M 引起的脑损伤不能通过亚低温改善。

5. 一种大麻二酚氨基醌衍生物激活 PP2A/B55 α /HIF 通路并在创伤性脑损伤小鼠模型中显示出保护作用

A cannabidiol aminoquinone derivative activates the PP2A/B55 α /HIF pathway and shows protective effects in a murine model of traumatic brain injury

Doi:10.1186/s12974-022-02540-9

Navarrete C, García-Martín A, Correa-Sáez A, Prados ME, Fernández F, Pineda R, Mazzone M, Álvarez-Benito M, Calzado MA, Muñoz E

背景：创伤性脑损伤 (TBI) 的特点是原发性机械损伤和与神经炎症、血脑屏障 (BBB) 破坏和神经变性相关的继发性损伤。我们开发了一种新型大麻二酚氨基醌衍生物 VCE-004.8，它是一种双 PPAR γ /CB 2 激动剂，也可激活缺氧诱导因子 (HIF) 途径。VCE-004.8 显示出有效的抗纤维化、抗炎和神经保护活性，目前处于系统性硬化症和多发性硬化症的 II 期临床试验中。在此，我们研究了 VCE-004.8 在 HIF 通路中的作用机制，并探讨了其在 TBI 临床前模型中的功效。

方法：我们使用磷酸化蛋白质组学方法研究了 VCE-004.8 对含有脯氨酰羟化酶结构域的蛋白质 2 (PHD2) 翻译后修饰的影响。使用针对 B55 α 的 siRNA 分析了 PP2A/B55 α 在 HIF 激活中的潜在作用。为了评估对 VCE-004.8 治疗的血管生成反应，我们进行了 Matrigel plug 体内测定。研究了脑微血管内皮细胞中的跨内皮电阻 (TEER) 以及血管细胞粘附分子 1 (VCAM) 和小带 1 (ZO-1) 紧密连接蛋白的表达。VCE-004.8 在体内的疗效在 TBI 的受控皮质冲击 (CCI) 小鼠模型中进行了评估。

结果：在此，我们提供了 VCE-004.8 抑制 PHD2 Ser125 磷酸化并通过 PP2A/B55 α 途径激活 HIF 的证据。VCE-004.8 在体内诱导血管生成，增加功能性血管 (CD31/ α -SMA) 的形成，并防止体外血脑屏障 (BBB) 破坏，从而改善促炎条件下 ZO-1 表达的丧失。在 CCI 模型中，VCE-004.8 治疗可改善 TBI 后的早期运动障碍并减轻脑水肿，从而保持 BBB 的完整性。组织病理学分析显示，VCE-004.8 治疗可诱导挫伤周围区域的新血管形成，并防止免疫细胞浸润到脑实质。此外，VCE-004.8 可减轻神经炎症并减少受损区域的神经元死亡和细胞凋亡。

结论：本研究为 VCE-004.8 调节 PP2A/B55 α /PHD2/HIF 通路的作用机制提供了新的见解。此外，我们通过预防 BBB 破坏、增强血管生成和改善脑损伤后的神经

6. Cu(II)、Ni(II)、Co(II) 和 Mn(II) 配合物与抗惊厥治疗剂加巴喷丁的光谱和分子对接研究

Spectroscopic and Molecular Docking Studies of Cu(II), Ni(II), Co(II), and Mn(II) Complexes with Anticonvulsant Therapeutic Agent Gabapentin

Doi: 10.3390/molecules27134311

Refat MS, Gaber A, Althobaiti YS, Alyami H, Alsanie WF, Shakya S, Adam AMA, Kobeasy MI, Asla KA.

使用元素分析、熔融温度、摩尔电导率、UV-Vis、磁测量、FTIR 和表面形态 (扫描 (SEM) 和透射 (TEM) 电子显微镜)。加巴喷丁配体与金属离子 Cu(II)、Ni(II)、Co(II) 和 Mn(II) 的二甲基亚砜溶剂中的摩尔电导测量与 -3 所有产生的复合物的非电解特性相关。为所有金属配合物提出了变形的八面体环境。通过 -NH₂ 基团的氮原子和羧酸根基团的氧原子, Gpn 药物作为二齿配体与 Mn²⁺、Co²⁺、Ni²⁺ 和 Cu²⁺ 金属离子螯合。这种配位行为通过光谱、磁性和电子光谱使用 [M(Gpn)(H₂O)₃(Cl)]·nH₂O 配合物 (其中 n = 2-6)。使用透射电子显微镜检查产生的加巴喷丁配合物的纳米结构。分子对接用于研究 Gpn 药物与其四种金属 [Cu(II)、Ni(II)、Co(II) 和 Mn(II)] 配合物作为配体使用血清素 (5HT_{2A}) 和多巴胺之间的比较相互作用。6CM4 受体。AutoDock Vina 结果通过分子动力学模拟进一步完善, 并且还研究了受体-配体相互作用的分子过程。B3LYP 水平的理论和 LanL2DZ 基组用于 DFT (密度泛函理论) 研究。研究了优化的几何形状以及金属配合物的 MEP 图和 HOMO → LUMO。

7. 在毛果芸香碱诱导的癫痫持续状态后用托吡酯长期治疗的抗惊厥作用伴随着对大鼠边缘区域共病行为障碍的抑制和强大的神经保护作用

The anticonvulsant effect of chronic treatment with topiramate after pilocarpine-induced status epilepticus is accompanied by a suppression of comorbid behavioral impairments and robust neuroprotection in limbic regions in rats

Doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108802

Shishmanova-Doseva M, Atanasova D, Ioanidu L, Uzunova Y, Atanasova M, Peychev L, Tchekalarova J.

癫痫是一种广泛存在的神经系统疾病, 通常与许多合并症有关。本研究旨在评估抗癫痫药物托吡酯 (TPM) 对颞叶癫痫 (TLE) 大鼠模型中自发性运动性癫痫发作、合并情绪和认知障碍、海马神经元丢失以及氧化应激和炎症的发病机制的影响。在毛果芸香碱 (pilo) 诱导的癫痫持续状态 (SE) 后 3 小时给予载体/TPM 治疗 (80 mg/kg, po), 并在 Wistar 大鼠中持续长达 12 周。慢性 TPM 治疗在幼稚大鼠中引起副作用, 包括记忆障碍、焦虑和抑郁样反应。然而, 这种药物在癫痫发生过程中的抗惊厥作用伴随着对共病行为障碍的有益活性。药物治疗抑制了 SE 诱导的边缘结构神经元损伤, 包括背侧 (CA1 和 CA2 亚区)、腹侧 (CA1、CA2 和 CA3) 海马、基底外侧杏仁核和梨状皮质, 而对浪涌无效在氧化应激和炎症中。我们的研究表明, 神经保护是 TPM 针对自发性全身性癫痫发作和伴随的情绪和认知障碍的重要机制。

8. 慢性大麻二酚对自然发生的神经炎症、神经变性和自发性癫痫小鼠模型的影响

Effects of chronic cannabidiol in a mouse model of naturally occurring neuroinflammation, neurodegeneration, and spontaneous seizures

Doi:10.1038/s41598-022-15134-5

Dearborn JT, Nelvagal HR, Rensing NR, Takahashi K, Hughes SM, Wishart TM, Cooper JD, Wong M, Sands MS.

大麻二酚 (CBD) 作为一种治疗剂受到关注, 据称具有免疫调节、神经保护和抗癫痫作用。在这里, 我们确定了慢性 CBD 给药对 CLN1 疾病 (Cln1 -/-) 小鼠模型的影响, 该模型同时表现出神经炎症、神经变性和自发性癫痫发作。蛋白质组学分析表明, -/- 与正常动物相比 Cln1 -/- 小鼠接受 CBD 的口服剂量 (100 mg/kg/天) 六个月, 并评估疾病和癫痫的病理标志物的变化。慢性大麻二酚给药耐受性良好, 在大脑中检测到高水平的 CBD, 星形细胞增多症和小胶质细胞增生的标志物减少。然而, CBD 对癫痫发作频率或神经元存活没有明显影响。这些数据与具有免疫调节作用的 CBD 一致。较高剂量的 CBD 也有可能减少神经退行性变和癫痫发作的频率。

9. 补充维生素 A 可改善产前丙戊酸诱导的大鼠自闭症样行为

Vitamin A supplementation ameliorates prenatal valproic acid-induced autism-like behaviors in rats

Doi:10.1016/j.neuro.2022.05.008

Liu Z, Wang J, Xu Q, Wu Z, You L, Hong Q, Zhu J, Chi X.

背景: 自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种以社会缺陷和重复刻板行为为特征的神经发育障碍。据报道, 产前暴露于抗惊厥药物丙戊酸 (VPA) 会诱发人类 ASD 和啮齿动物的 ASD 样表型。不幸的是, ASD 的病因和发病机制仍不清楚。

方法: 孕鼠在 E12.5 腹腔注射 600 mg/kg VPA, 构建子代 ASD 大鼠模型。通过 RNA 测序确定海马中链非编码 RNA (lncRNA) 和 mRNA 谱的不同表达, 以研究 VPA 诱导的 ASD 的潜在机制。进行基因本体论 (GO) 和通路富集分析以预测失调的 lncRNA 的功能。进行共表达网络和实时聚合酶链反应 (RT-PCR) 分析以验证潜在的调节 lncRNA-mRNA 网络。

结果: VPA 增加了大鼠的总距离、在中心区花费的时间和自我修饰 (旷场测试)。同时, VPA 诱发社交障碍 (三室社交测试) 和重复行为 (大理石掩埋测试)。VPA 组共有 238 个 lncRNA 和 354 个 mRNA 差异表达。此外, 失调的 lncRNA 参与了 ASD 的神经功能和发育过程。5 个 lncRNA 和 7 个 mRNA 不同表达并包含在 lncRNA-mRNA 共表达网络中。RT-PCR 证实了 4 个 lncRNA 和 6 个 mRNA 的上调, 并确定了 NONRATT021475.2 (lncRNA) 和沙漠刺猬 (Dhh) 的潜在调控网络。此外, VPA 降低了后代大鼠在出生后第 21 天和第 49 天的血清维生素 A (VA) 水平。重要的是, 补充 VA 显著恢复了 VPA 诱导的自闭症相关行为以及 NONRATT021475.2 和 Dhh 在海马中的上调自闭症大鼠。

结论: 本研究不仅有助于了解 lncRNA 和 mRNA 在 ASD 进展中的重要性, 而且还将 VA 确定为该病的潜在治疗方法。

10. 氟化 N-苯甲酰胺类氨基酮类抗惊厥药物作为 T 型钙通道阻滞剂的评价

Evaluation of potential anticonvulsant fluorinated N-benzamide enaminones as T-type Ca(2+) channel blockers

Doi:10.1016/j.bmc.2022.116766

Amaye IJ, Jackson-Ayotunde PL, Martin-Caraballo M.

三氟甲基化 N-苯甲酰胺氨基酮类药物已被确定为治疗难治性癫痫的潜在抗惊厥药物。T 型钙通道是抗癫痫药物的重要靶点。我们实验室已经开发了几个氟化 N-苯甲酰胺烯氨基酮类似物，通过它们靶向 T 型钙通道的能力进行了评估。利用全细胞电压钳记录，我们鉴定了两种对 T 型钙通道有显著抑制作用的间三氟甲基 N-苯甲酰胺氨基酮。这些化合物对电压激活的 Na⁺通道没有影响。我们还研究了含氟 N-苯甲酰胺类似物对 T 型钙通道亚基 Cav3.2 和 CaV3.3 的影响。间三氟甲基 N-苯甲酰胺-氨基酮类似物改变了 Cav3.2 T-型钙通道的稳态失活状态，使通道失活恢复时间显著延长。氟化 N-苯甲酰胺-氨基酮类似物对 T 型钙通道的门控机制没有影响，表现为对钙电流的激活和失活时间常数没有影响。相反，间三氟甲基 N-苯甲酰胺基氨基酮类似物改变了 CaV3.3T 型钙通道的门控机制，通道的激活和失活时间常数减小。对 CaV3.3T 型钙通道失活动力学无明显影响。结果表明，间位取代的三氟甲基苯甲酰胺氨基酮通过不同的通道亚基以不同的机制模拟靶向 T-型钙通道。间三氟甲基 N-苯甲酰胺氨基酮类似物可能会导致设计更具特异性的 T 型钙通道阻滞剂来治疗癫痫发作。

11. 红藻氨酸致痫过程中突触囊泡糖蛋白 2A 的时空变化:放射自显影研究

Temporal and spatial changes in synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) under kainic acid induced epileptogenesis: An autoradiographic study

Doi:10.1016/j.eplepsyres.2022.106926

Pazarlar BA, Madsen CA, Oyar EÖ, Eğilmez CB, Mikkelsen JD.

突触囊泡糖蛋白 2A(SV2A)已被认为是多种神经系统疾病的突触前标志物。SV2A 不仅是抗癫痫药物左乙拉西坦的靶标，也被认为是成熟突触前的标志。在这项研究中，我们旨在评估[~3H]UCB-J 作为选择性放射配基与 SV2A 的结合，以通过体外放射自显影显示和确定癫痫发生的不同阶段在大鼠颞叶癫痫模型中的变化。采用两种不同的海人藻酸(KA)注射途径建立大鼠颞叶癫痫模型：全身注射(10 mg/kg KA)和局部注射(1.875 mM KA)。在癫痫持续状态后不同时间点取脑组织，进行半定量[~3H]UCB-J 放射自显影，以确定癫痫发病过程中的时间和空间变化。两种海人酸染毒后，急性期许多脑区[~3H]UCB-J 结合量均下降。在全身治疗的动物(3-10 天内)比局部治疗的动物(5-15 天内)稍早出现峰值下降。有趣的是，在系统模型中，我们观察到在治疗 30 天后，大多数区域的结合水平完全恢复，可能反映了神经元的重组。然而，在海马区局部注射后，海马区、颞叶和梨状叶皮质的结合没有恢复到基础水平。时程分布在局部模型中表现为偏侧化。这些结果表明，在癫痫发作后，突触前 SV2A 结合部位的数量发生了变化，提示 SV2A 可能在诱发自发性癫痫发作和/或作为癫痫发生的生物标志物中起重要作用。本研究表明，SV2a 是特定脑区致痫急性期的生物标志物。

12. 生酮饮食对小鼠癫痫点燃模型中氧化翻译后蛋白质修饰和脑匀浆变

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

Doi:10.1007/s11064-022-03579-z

Andreeva-Gateva P, Sabit Z, Bakalov D, Sayiner S, Tafradjiiska-Hadjiolova R, Zaharinova S, Abarova S, Koynova R, Tenchov B.

本研究侧重于生酮饮食 (KD) 对氧化翻译后蛋白修饰 (PPM) 的影响, 作为与癫痫发生有关的推定因素。进行了 28 天的 KD 治疗。使用了癫痫发生的角膜点燃模型。四组成年雄性 ICR 小鼠 (25-30 g) 随机分为标准啮齿动物食物 (SRC) 组、KD 治疗组; SRC+点火组; KD + 点燃组 (每组 n = 10)。高级氧化蛋白质产物 (AOPP) 和脑匀浆的蛋白质羰基含量连同差示扫描量热法 (DSC) 进行了评估。在对热谱图进行反卷积后, 探索了两个放热跃迁 (Exo1 和 Exo2)。应用因素分析。KD 在点燃模型中的保护作用表现为癫痫发作评分降低和癫痫发作潜伏期增加。KD 显著降低血液中的葡萄糖并增加酮体 (KB)。尽管具有抗癫痫作用, KD 增加了 AOPP 水平和大脑蛋白质组的放热转变, 暗示了定性修饰。KD 与 SRC 处理组的热谱图的两个放热峰 (Exo2/Exo1) 之比差异超过两倍 (3.7 与 1.6)。Kindling 引入了相反的效果, 将 KD + kindling 组的该比率更改为 2.7。Kindling 显著增加血液中的葡萄糖和 KB, 而在 SRC 治疗下降低 BW。无论饮食如何, Kindling 都会减少大脑中的羰基蛋白。需要进一步评估以评估大脑匀浆的量热图像与 PPM 对应的性质。

13. 突触前和突触后的 A 型 K(+)通道调节谷氨酸传递和网络切换到癫痫样震荡中

Pre-synaptic and post-synaptic A-type K(+) channels regulate glutamatergic transmission and switching of the network into epileptiform oscillations

Doi:10.1111/bph.15818

Wang GH, Chuang AY, Lai YC, Chen HI, Hsueh SW, Yang YC.

背景和目的: 针对 K⁺通道的抗惊厥药物尚未在临床上使用, 尽管癫痫发作中的神经元高兴奋性可以通过激活 K⁺通道而得到抑制。电压门控 A 型 K⁺通道 (A 通道) 抑制剂可用于治疗神经肌肉接头的疾病, 但可能引起癫痫发作。一致的是, A 型通道功能的遗传性丧失也可能导致癫痫发作。目前还不清楚为什么与其他类型的 K⁺通道相比, A 通道的抑制特别容易诱发癫痫发作。这阻碍了相关治疗干预措施的发展。

实验方法: 用电生理学、药理学、光遗传学和行为学方法研究了 A 通道抑制的癫痫发生机制和 A 通道激活的抗癫痫作用。

主要结果: 突触前的 KV1.4 和突触后的 KV4.3 A 通道协同作用, 为谷氨酸传递把关, 控制杏仁核中的节律发生。通过 A 通道抑制进入振荡模式的相互连接的神经元会以规则的步调和相同的最高频率进行回响, 显示出一个时空上精心安排的系统, 其内置的振荡节奏通常被 A 通道所抑制。因此, 谷氨酸神经元的选择性过度兴

奋或 A 通道的抑制可以诱发行为性癫痫发作，这可能被 A 通道激活剂（如 NS-5806）或 AMPA 受体拮抗剂（如 perampanel）所改善。

结论和意义：跨突触电压依赖性 A 通道作为一种生物物理-生物化学转换器，负责突触可塑性的一种新形式。这种网络级的开关进入和退出振荡模式可能是端脑信息处理的广泛范围的基础，或者在其极端情况下，癫痫发作。因此，A 通道构成了抗癫痫治疗的一个潜在目标。"

14. $\alpha(2A)$ -肾上腺素受体抑制大鼠海马 CA3 癫痫样活性的药理特征:配体疗效和效力的比较

Pharmacological characterization of the $\alpha(2A)$ -adrenergic receptor inhibiting rat hippocampal CA3 epileptiform activity: comparison of ligand efficacy and potency

Doi:10.1080/10799893.2022.2110896

Biggane JP, Xu K, Goldenstein BL, Davis KL, Luger EJ, Davis BA, Jurgens CWD, Perez DM, Porter JE, Doze VA.

去甲肾上腺素 (NE) 的抗癫痫作用的机制尚不清楚，结果相互矛盾。我们的目标是最终确定参与减弱海马 CA3 癫痫活动的特定肾上腺素能受体 (AR)，并评估用于开发先导药物的化合物。我们利用大鼠脑片中的 picrotoxin 模型进行电生理记录，以产生癫痫发作。肾上腺素 (EPI) 以浓度依赖的方式降低了癫痫爆发的频率。为了确定参与这一反应的特定受体，确定了一组配体的平衡解离常数，并与 $\alpha1$ 、 $\alpha2$ 和其他受体亚型的既定结合值进行比较。发现 $\alpha2A$ -AR 的相关性和斜率是统一的，而其他受体则没有。通过效力 (pEC₅₀) 和相对效力 (RE) 确定了不同化学类别的 α -AR 激动剂在抑制癫痫活动方面的效果。与 NE (pEC₅₀, 6.20; RE, 100%) 相比，咪唑啉类的右美托咪定 (pEC₅₀, 8.59; RE, 67.1%) 和胍类的关纳班 (pEC₅₀, 7.94; RE, 37.9%) 表现出最高的效力 (pEC₅₀)。相比之下，儿茶酚胺类药物 EPI (pEC₅₀, 6.95; RE, 120%) 和 α -甲基-NE (pEC₅₀, 6.38; RE, 116%) 的效力最高。这些研究结果证实，CA3 癫痫活动仅由 $\alpha2A$ -ARs 介导，没有激活其他受体系统。这些发现提示了治疗癫痫的药物目标，并强调需要有能穿过血脑屏障的选择性和有效的 $\alpha2A$ -AR 激动剂。

15. 卡马西平水化机理的振动成像研究

Insightful vibrational imaging study on the hydration mechanism of carbamazepine

Doi:10.1039/d2cp02185d

Fateixa S, Nogueira HIS, Paixão JA, Fausto R, Trindade T.

无水卡马西平 (CBZ) 是一种抗惊厥药物，通常用于治疗癫痫和缓解三叉神经痛。商品 CBZ 片中二水合物形式的存在会改变活性药物成分 (API) 的溶解速度，从而降低其活性。在湿法制粒或储存过程中，水化转变可能发生在几周之内，这取决于环境条件。这项工作旨在通过使用带聚类分析 (CA) 的共聚焦拉曼显微镜，研究相对湿度 (RH) 在纯无水 CBZ (CBZ III) 向水合物形式转变的影响。首先，我们制备了几片含有不同数量 CBZ DH (50%、10%、1%、0.5%) 的纯 CBZ III，并通过拉曼成像与 CA 进行分析。我们的结果表明，

在 CBZ III 片剂中可以检测到 CBZ DH 晶体，其浓度低至 0.5%，为所分析的多晶体提供明显的拉曼特征。然后在室温 (20-22°C) 和不同的相对湿度 (6%、60%和 89%) 下通过拉曼成像监测纯无水 (CBZ III) 片的稳定性。用 CA 进行的拉曼成像显示，无水 CBZ 片在 48 小时后开始转化为水合物形式，在 RH 89%时，120 小时 (5 天) 后完全改变。暴露在 RH 6%和 60%的片剂在暴露 1 周后没有显示出 CBZ DH 的存在。前者的暴露时间延长到 9 个月，没有观察到 CBZ DH。还进行了一项使用红外成像的比较研究，证明了这些振动成像技术作为监测活性药物成分的水化过程的宝贵工具的可行性。

16. 不动杆菌脂肪酶生物催化合成(S)- 2-氯丁酸甲酯的优化

The optimized biocatalytic synthesis of (S)-methyl 2-chlorobutanoate by *Acinetobacter* sp. Lipase Chirality 10.1002/chir.23482 "Lu Y, Zhan R, Song B, Zhou Y, Zhu L, Chen H, Chen X.

癫痫是一种由脑神经元突然异常放电导致短暂性脑功能障碍的慢性疾病。比利时 UCB 公司开发的左乙拉西坦是治疗癫痫的有效药物。(S)- 2-氯丁酸甲酯是左乙拉西坦的重要手性构建基，引起了人们的广泛关注。本研究从土壤样品中筛选出一株脂肪酶产生的不动杆菌 sp. zjutfet-1。在优化的发酵和生物催化条件下，细菌脂肪酶对 2-氯丁酸甲酯的水解表现出较高的催化活性和立体选择性。当酶解反应在 6%的外消旋底物中进行时，对映体过量(e.e.s)达到 95%以上，产率超过 86%。因此，该脂肪酶可以高效分解外消旋 2-氯丁酸甲酯，得到(S)- 2-氯丁酸甲酯，在左乙拉西坦的工业化生产中具有很大的潜力

17. 从表达 parvalbumin 的中间神经元中去除 KCNQ2 可提高瑞加滨的抗癫痫疗效

Removal of KCNQ2 from parvalbumin-expressing interneurons improves anti-seizure efficacy of retigabine

Doi:10.1016/j.expneurol.2022.114141

Jing J, Dunbar C, Sonesra A, Chavez A, Park S, Yang R, Soh H, Lee M, Tzingounis AV, Cooper EC, Jiang X, Maheshwari A.

抗癫痫药物(anti - epilepsy drug, ASD)靶点广泛表达于兴奋性和抑制性神经元。目前尚不清楚 ASD 对抑制性神经元的作用是否会抵消其对兴奋性神经元的有益作用(或反之亦然)，从而降低 ASD 的疗效。在这里，我们研究了 ASD 瑞加滨(RTG)的疗效是否会在从表达细小蛋白的中间神经元(PV-INs)中去除 Kv7 钾通道亚基 KCNQ2 后发生改变，KCNQ2 是 RTG 的药物靶点之一。将 Parvalbumin-Cre (PV-Cre)小鼠与 *Kcnq2*-floxed (*Kcnq2*^{fl/fl})小鼠杂交，有条件地删除 PV-INs 中的 *Kcnq2*。在这些条件敲除小鼠(cKO, PV-*Kcnq2*^{fl/fl})中，与对照品相比，RTG (10 mg/kg, i.p)显著延迟了苦参毒素(PTX, 10 mg/kg, i.p)或卡因酸(KA, 30 mg/kg, i.p)诱导的惊厥发作，而 RTG 对野生型窝伴(WT)无效。KCNQ2 和 KCNQ3 的免疫染色显示，这两个亚基在海马 CA1 PV-INs 的轴突初始节段(AISs)富集，在 cKO 小鼠中特异性表达被选择性地消除。因此，cKO 小鼠中 CA1 PV-INs 记录的 m 电流及其对 RTG 的敏感性显著降低。RTG 对 cKO 小鼠海马片 CA1 兴奋性神经元的抑制作用没有变化，但对 CA1 PV-INs 峰活性的抑制作用较 WT 小鼠显著降低。此外，rtg 诱导的对 WT 小鼠 PV-INs 固有膜兴奋性的抑制在 cKO 小鼠中显著降低。这些结果提示，阻止 RTG 抑制 PV-INs 可提高其抗惊厥作用。"

18. 氟吡汀和利雷加滨的 GABAA 类似物增强抗氧化性和降低喹诺酮代谢物形成的风险

Carba Analogues of Flupirtine and Retigabine with Improved Oxidation Resistance and Reduced Risk of Quinoid Metabolite Formation

Doi:10.1002/cmdc.202200262

Wurm KW, Bartz FM, Schulig L, Bodtke A, Bednarski PJ, Link A.

kv7 钾通道开启剂氟吡汀和瑞加滨是治疗疼痛和癫痫有价值的选择。然而，由于不良反应，这两种药物目前已不再用于治疗。氟吡汀诱导的肝损伤和瑞加滨相关的组织变色乍一看并不相关；然而，这两个事件都可以归因于三氨基芳基支架，它受到氧化的影响，导致难以捉摸的活性醌二亚胺或氮喹酮二亚胺代谢物。由于作用机制，即 kv7 通道打开，似乎与毒性无关，因此本研究旨在进一步开发更安全的氟吡汀和瑞加滨的替代品。在一种基于配体的设计策略中，用烷基取代基取代三氨基芳基核心的氨基取代基，可以得到具有更高抗氧化性的卡巴类似物，并且可以忽略喹啉代谢物形成的风险。除了这些改进的安全特性外，一些新型类似物表现出明显改善的 KV 7.2/3 通道开放活性，与氟吡汀相比，其效力提高了 13 倍，疗效提高了 176%，因此是有吸引力的进一步开发候选药物。

19. 通过转录组学分析发现分枝珊瑚中抗癫痫的 kunitz 样肽

Anti-epileptic Kunitz-like peptides discovered in the branching coral *Acropora digitifera* through transcriptomic analysis

Doi:10.1007/s00204-022-03311-4

Chen H, Siu SWI, Wong CTT, Qiu J, Cheung AK, Lee SMY.

全世界约有 5000 万人患有癫痫。在中医中，珊瑚已被用于治疗癫痫，但这种治疗的机制尚不清楚。在本研究中，我们分析了指状鹿角分枝珊瑚的转录组，获得了其京都基因与基因组百科全书(KEGG)、真核同源群组(KOG)和基因本体论(GO)注释。结合多序列比对和种系发生分析，我们从指形鹿角珊瑚中发现了 3 条与 kunitz 型多肽关系密切的多肽，命名为 AdKuz1、AdKuz2 和 AdKuz3。分子对接和分子动力学模拟结果表明，AdKuz1 - 3 可以与 GABAA 受体相互作用，但 AdKuz2-GABAA 相对稳定。生物学实验表明，AdKuz1 和 AdKuz2 通过降低 LPS 诱导的 BV-2 细胞一氧化氮(NO)、IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 的异常水平而具有抗炎作用。AdKuz1 和 AdKuz2 能显著抑制戊四唑(PTZ)诱导的斑马鱼癫痫效应。AdKuz2 的抗癫痫作用优于其他 2 种多肽。AdKuz2 显著降低了 PTZ 上调的 c-fos 和 npas4a 的表达。此外，AdKuz2 降低了谷氨酸的合成，增强了 γ -氨基丁酸(GABA)的生物合成。结论：AdKuz2 可能通过影响谷氨酸和氨基丁酸的合成，增强氨基丁酸受体的活性来抑制癫痫症状。我们认为 AdKuz2 是一种很有前途的抗癫痫药物，其作用机制有待进一步研究。

20. 利拉鲁肽通过其抗氧化和抗炎特性对 Ptz 引起的惊厥的抗癫痫作用

The Anti-Seizure Effect of Liraglutide on Ptz-Induced Convulsions Through its Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Properties

Doi:10.1007/s11064-022-03736-4

Erdogan MA, Erdogan A, Erbas O

癫痫是一种普遍存在且经常具有破坏性的神经系统疾病，其定义为由大脑异常电活动引起的反复自发性癫痫发作。全世界有超过一千万人患有耐药性癫痫。这种情况需要新的治疗方法。氧化应激和亚硝化应激都被认为在癫痫的病因中起作用。利拉鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物，用于治疗 2 型糖尿病。根据最近的研究，利拉鲁肽还显示出神经保护特性，改善小鼠的记忆保留和海马锥体神经元总数。本研究的目的是确定利拉鲁肽在戊四唑 (PTZ) 诱导的大鼠癫痫模型中的抗癫痫和抗氧化作用。48 只大鼠被随机分配到两组：接受脑电图 (EEG) 记录的组和接受行为评估的组。大鼠接受两种不同剂量 (3-6 mg/kg) 的腹腔内 (IP) 利拉鲁肽或安慰剂，然后是戊四唑 (IP)。为了确定利拉鲁肽是否具有抗癫痫特征，我们使用脑电图、拉辛惊厥量表 (RCS)、第一次肌阵挛发作时间 (FMJ) 和 MDA、SOD、TNF- α 、IL-1 β 和 GAD-67 级别。平均 EEG 尖峰波百分比评分从 75.8% (安慰剂) 降低到 59.4% (低剂量) 和 41.5% (高剂量)。FMJ 从平均 70.6 秒 (安慰剂) 增加到 181.2 秒 (低剂量) 和 205.2 秒 (高剂量)。RCS 从平均 5.5 (安慰剂) 降低到 2.7 (低剂量) 和 2.4 (高剂量)。利拉鲁肽 (3 和 6 mg/kg ip) 成功降低了与 PTZ 诱导的癫痫相关的尖峰百分比和 RCS，并显著降低了大鼠脑中的 MDA、TNF- α 、IL-1 β 和升高的 SOD、GAD-67 水平。与对照相比，利拉鲁肽在两种剂量下都显著降低了癫痫发作活动，这很可能是由于其抗氧化和抗炎特性。应进一步探索利拉鲁肽作为抗癫痫药物的潜在临床作用。

21. N-乙酰半胱氨酸治疗对苯妥英耐药模型的预防和逆转涉及血脑屏障处的 Nrf2/P-糖蛋白途径

The Prevention and Reversal of a Phenytoin-Resistant Model by N-acetylcysteine Therapy Involves the Nrf2/P-Glycoprotein Pathway at the Blood-Brain Barrier

Doi:10.1007/s12031-022-02056-0

Liu Q, Wang Y, Tan D, Liu Y, Zhang P, Ma L, Liang M, Chen Y

转运蛋白假说是耐药性癫痫 (DRE) 最流行的假说之一。P-糖蛋白 (P-gp) 是一种位于血脑屏障 (BBB) 的通道蛋白，在将一些抗癫痫药物从脑组织转运到血管中起重要作用，可降低药物浓度并减弱药物的作用。药物治疗。我们进行了这项研究以测试 P-gp 是否在 DRE 中过度表达，并确定预防和逆转 DRE 的方法。在这项研究中，我们建立了苯妥英 (PHT) 抗性小鼠模型，并揭示 P-gp 在 PHT 抗性小鼠的 BBB 处过表达。P-gp 抑制剂尼莫地平降低了苯妥英的耐药性。N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 的抗氧化预防性治疗可防止小鼠进入 PHT 抗性状态，而 NAC 治疗倾向于将 PHT 抗性逆转为敏感性。我们还能够通过激活 Nrf2/P-gp 途径来诱

导 PHT 抗性, 这表明氧化应激在抗药性中起重要作用。综上所述, 这些发现表明抗氧化疗法可能是克服 DRE 的一种有前途的策略

22. 长期应用 Q808 对健康大鼠海马转录组的影响

Effects of long-term administration of Q808 on hippocampal transcriptome in healthy rats Chem Pharm Bull (Tokyo)

Doi:10.1248/cpb.c22-00357

Li X, Wang Q, Zhang D, Wu D, Liu N, Chen T.

使用抗癫痫药物 (AED) 治疗癫痫通常需要多年时间.Q808 是一种创新的抗癫痫化学品.对各种癫痫模型发挥有效的抗癫痫作用.探索 Q808 长期治疗的基因转录组谱是必要的.在本研究中, 进行海马 RNA 测序以揭示大鼠在 Q808 治疗 28 天前后的转录组谱.结果证实了 Q808 和健康对照组之间的 51 个差异表达基因 (DEG).基因聚类分析表明, 大多数上调的 DEG 与对药物和细胞核的反应有关, 大多数下调的 DEG 与运动、神经元细胞体和药物结合有关.大多数 DEG 富含信号转导、物质依赖、神经系统和神经退行性疾病通路.此外, 定量实时 PCR 分析证实, Q808 显著增加了 Mdk 等神经保护基因的表达, 并降低了在癫痫模型中高表达的 Penk、Drd1 和 Adora2a 的 mRNA 水平.此外, Q808 降低了已知与精神分裂症密切相关的 Pde10A 和 Drd2 的 mRNA 表达.我们的研究可能为探索 Q808 对癫痫等神经系统疾病易感性的影响提供理论依据.

23. 人源重组蛋白对海人酸诱发的自发性癫痫模型的抗癫痫和神经保护作用

Anti-Seizure and Neuronal Protective Effects of Irisin in Kainic Acid-Induced Chronic Epilepsy Model with Spontaneous Seizures

Doi:10.1007/s12264-022-00914-w

Yu J, Cheng Y, Cui Y, Zhai Y, Zhang W, Zhang M, Xin W, Liang J, Pan X, Wang Q, Sun H.

活性氧水平升高是神经元凋亡和癫痫发作的关键因素.据报道, 鸢尾素可减轻氧化应激诱导的细胞凋亡和损伤.因此, 我们评估了外源鸢尾素在红藻氨酸 (KA) 诱导的慢性自发性癫痫大鼠模型中的作用.结果表明, 外源性鸢尾素可显著减轻 KA 诱导的神经元损伤、学习和记忆缺陷以及癫痫发作.鸢尾素治疗还增加了脑源性神经营养因子 (BDNF) 和解偶联蛋白 2 (UCP2) 的水平, 这些水平最初在 KA 给药后降低.此外, 给予 UCP2 的特异性抑制剂 (京尼平) 以评估鸢尾素可能的保护机制.使用鸢尾素治疗的大鼠细胞凋亡、神经变性和自发性癫痫发作的减少被京尼平给药显著逆转.我们的研究表明, KA 诱导的慢性癫痫中的神经元损伤可能与 BDNF 和 UCP2 水平降低有关.此外, 我们的结果证实了外源性鸢尾素对神经元损伤和癫痫发作的抑制作用.鸢尾素的保护作用可能是通过 BDNF 介导的 UCP2 水平介导的.因此, 我们的研究结果强调鸢尾素是一种有价值的治疗神经元损伤和癫痫发作的策略.

24. 使用多电极阵列和无干预手段对培养的神经网络中的抗癫痫药物进行分类

Classification of antiseizure drugs in cultured neuronal networks using multielectrode arrays and unsupervised learning

Doi:10.1111/epi.17268

Bryson A, Mendis D, Morrisroe E, Reid CA, Halgamuge S, Petrou S.

目的：抗癫痫药物 (ASDs) 具有调节突触和离子通道功能，目的是防止神经网络中出现异常的超同步或兴奋性活动，但 ASD 之间的关系与它们对网络活动的影响之间的关系尚不清楚。在这项研究中，我们首先调查了不同的 ASDs 类别是否对网络活动产生不同的影响，然后我们试图根据 ASD 对网络活动的影响对它们进行分类。

方法：我们使用多电极阵列 (MEAs) 来记录培养的皮质神经元在干预 ASDs(钠通道阻滞剂 (SCBs) 和 γ -氨基丁酸 A 型受体阳性变构调节剂 (GABA PAMs))后的网络活动。然后导出网络特征变化的二维图谱，并评估这种低维结果对具有不同分子靶标的 ASDs 进行分类的能力。

结果：网络特征的二维结果揭示了 SCB 和 GABA PAM 药物之间的区别，并且可以对已知通过这些分子靶标起作用的几种测试化合物进行分类。有趣的是，一些具有新靶点的 ASDs(如大麻二酚和瑞替加滨)在对网络活动的影响方面与 SCB 更相似。

意义：这些结果表明，两种常见的 ASDs 的分子靶点可以通过培养神经网络活动特征的变化来反映。此外，网络特征的低维结果可用于推断 ASDs 分子靶标。可以用 MEA 记录中获得的结果进行药物筛选。

其他药物

1. 基于临床证据和特点的潘德培治疗癫痫患者的最佳应用

Optimal Use of Perampanel in the Treatment of Patients with Epilepsy Based on the Clinical Evidence and Characteristics

Doi:10.11477/mf.1416202151

Akamatsu N, Kanemoto K, Maehara T.

Perampanel (PER)在日本已被临床用作局灶性癫痫的单一治疗和辅助治疗，以及作为癫痫患者全面性强直阵挛性癫痫的辅助治疗。近年来，日本及世界各国对不同癫痫发作类型的患者进行了临床研究。结果表明，PER 具有广谱特性。对照试验的汇总分析(PERMIT 研究)显示 PER 对癫痫持续状态、肌阵挛性癫痫发作和失神性癫痫发作患者的疗效。此外，PER 已被证明在青少年肌阵挛性癫痫、Lennox-Gastaut 综合征和老年人癫痫患者中是安全有效的，这些患者通常难以用窄谱 ASM 治疗。本文综述了 PER 的最新研究成果，并对其广谱特性进行了概述。此外，我们讨论了 PER 对癫痫患者的最佳使用，重点是低剂量起始和缓慢滴定 PER 以减少不良事件。

2. 培安帕尼增强耐药颞叶癫痫患者的心迷走神经张力和心率变异性 (HRV)

Perampanel enhances the cardiovagal tone and heart rate variability (HRV) in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy

Doi:10.1016/j.seizure.2022.04.013

Dono F, Evangelista G, Consoli S, Rodorigo D, Russo M, Carrarini C, Di Pietro M, De Angelis MV, Faustino M, Anzellotti F, Onofri M, Di Iorio A, Sensi SL, Frazzini V, Vollono C.

目的：颞叶在中枢自主神经网络和心血管功能的调节中起着核心作用。颞叶谷氨酸能通路的阻断会影响心脏自主神经控制。Perampanel(PER)是 AMPA 受体的非竞争性激动剂。本研究评价了 PER 对耐药 TLE 患者心脏自主神经控制的影响。

方法：40 例成人 DRTLE 患者接受 PER AS 附加治疗(每组)，32 例 DRTLE 年龄、性别和发作频率匹配的对照组接受不同附加抗癫痫药物(ASM)作为附加治疗(无 PER 组)。在引入附加 ASM 前和 6 个月后，对静息状态下的 5 分钟 EKG 进行心率变异性分析。采用线性混合模型(LMM)对 HRV 变量按时间(基线和 6 个月随访)和分组进行分析。

结果：在基线条件下，每组和无每组的心率变异性在时间域和频域参数上没有差异。在随访时，在每组中，MeanRR(Ms)($p=0.03$)、LnRMSSD(Ms)($p=0.04$)、LnHF(Ms²)($p<0.001$)、HF N.U.($P<0.05$)的治疗与时间的交互作用被观察到乘性效应。 $(p=0.001)$ ，HF%($p=0.002$)随值增加，LnLf(MS²)($p=0.001$)，LFN.U.($P=0.001$)、LF%($P=0.01$)、LF/HF($P<0.001$)。附加治疗后两组癫痫发作频率的变化具有可比性($p=0.81$)。

结论：我们的数据支持 PER 增加 DRTLE 迷走神经张力的观点。这种活动可能通过降低发生心律失常的风险而发挥心脏保护作用。此外，考虑到 HRV 改变与 SUDEP 的发生之间的相关性，未来的研究将需要测试 PER 对 SUDEP 的保护作用。

3. 左乙拉西坦与苯妥英钠治疗儿童惊厥持续状态和急性反复发作的疗效比较

Efficacy of intravenous levetiracetam versus phenytoin in convulsive status epilepticus and acute repetitive seizures in children

Doi: 10.1007/s00381-022-05543-2

Köle MT, Sager SG, Zeynel H, Çağ Y, Akın Y.

背景：苯妥英是目前应用最广泛的抗癫痫药物之一，但存在严重的潜在副作用和药物相互作用。尽管研究表明左乙拉西坦的副作用要低得多，但与苯妥英钠相比，其疗效仍有争议。在本研究中，我们旨在确定导致癫痫复发的因素，并比较左乙拉西坦和苯妥英钠治疗癫痫持续状态(CSE)和急性重复发作(ARS)的疗效。

方法：对 185 例确诊为 CSE 或 ARS，年龄 1 个月~18 岁的患者进行回顾性研究，这些患者接受左乙拉西坦或苯妥英钠静脉注射作为二线 AED。

结果：185 例患者中，女孩 85 例(45.9%)，男孩 100 例(54.1%)，其中 54.1%(n=100)服用苯妥英钠，45.9%(n=85)服用左乙拉西坦。苯妥英组和左乙拉西坦组 24 h 的止惊率和预防复发率分别为 84%和 78.8%，差异无统计学意义($p>0.05$)。入院时癫痫发作活跃、年龄 <36 个月与癫痫复发显著相关($P<0.01$)。

结论：左乙拉西坦作为儿童 CSE 和 ARS 的二线治疗方案与苯妥英钠同样有效。

4. 安定栓剂配合对乙酰氨基酚预防疑似单纯性热性惊厥患儿同一发热期间癫痫复发的有效性、安全性和经济影响

Efficacy, safety, and economic impact of diazepam suppositories with as-needed acetaminophen for prevention of seizure recurrence during the same fever episode in children with suspected simple febrile seizures

Doi:10.1111/epi.17271

Tanaka M, Wang Q, Morikawa Y, Tsukamoto J, Sammori H, Takehira K, Yano M, Miyama S, Fujita S, Narita K, Kishibe S, Morikawa EK, Suzuki S, Hataya H.

目的：评价在疑似儿童单纯性发热性惊厥(SFS)的同一发热期间，安定栓剂与对乙酰氨基酚(对乙酰氨基酚)联合应用预防癫痫复发的有效性、安全性和经济影响。

方法：这项单中心前瞻性观察性研究于 2019 年 7 月 29 日至 2021 年 2 月 15 日在一家儿童医院进行。6 个月至 60 个月到急诊科就诊的疑似 SFS 的儿童也包括在内。同时接受安定栓剂和按需服用对乙酰氨基酚的参与者与仅接受按需接受对乙酰氨基酚的受试者进行比较。主要结果是在同一发烧期间癫痫复发。次要结果包括中枢神经系统(CNS)病变的发生率、不良事件和医疗费用。

结果：在 316 名受试者中，228 人(72.2%)首次发热性惊厥。316 名患者中有 88 名(27.8%)服用了安定(0.3-0.5 mg/kg，最多两剂)。研究结果适用于 306 名患者。安定组和对乙酰氨基酚对照组的复发率分别为 3.5%(3/85)和 12.2%(27/221)(相对危险度=0.29，95%可信区间[CI]=0.09~0.93， $P=0.03$)。安定治疗对复发的调整优势比为 0.23(95%CI=0.07-0.78， $p=0.02$)。所有患者均无中枢神经系统病理改变。没有发生严重的不良反应，尽管在接受安定和必要的对乙酰氨基酚的患者中，轻度共济失调的发生率显著增加(29.4%比 18.7%， $p=0.04$)。接受两种药物治疗的那组患者的中位医疗费用为 199 美元(四分位数区间[IQR]=86-244)，而仅接受必要的对乙酰氨基酚治疗的那组患者的平均医疗费用为 202 美元(IQR=114-242)。

意义：在疑似 SFS 的儿童中，与仅使用对乙酰氨基酚相比，安定和对乙酰氨基酚可以在同一发烧期间更多地减少癫痫复发，而不会出现严重的不良事件或额外费用。

5. 合成和天然香豆素作为有效的抗惊厥剂：结构-活性关系的回顾

Synthetic and natural coumarins as potent anticonvulsant agents: A review with structure-activity relationship

Doi:10.1111/jcpt.13644

Keri RS, Budagumpi S, Balappa Somappa S.

已知情况和目标:本综述的主要目的是强调自 1990 年以来 (至今) 在药物化学方面最相关的研究, 为在该领域工作的生物学家/药物化学家提供一个全景, 并将帮助他们努力设计、合成和提取 (来自天然来源) 基于香豆素的抗惊厥剂。此外, 还讨论了结构-活性关系 (SAR) 的研究, 以便进一步合理设计这类衍生物。希望这篇综述能对合理设计活性更强、毒性更低的香豆素类抗癫痫剂的新思路有所帮助。

方法:强调香豆素核心作为抗癫痫剂的应用的文献回顾, 确定与该主题相关的文章; 我们从 1990 年到 2021 年 11 月进行了标准化的搜索, 使用的搜索引擎包括 Scifinder、web of Science、Pubmed 和 Scopus。

结果和讨论:本综述概述了对香豆素衍生物的尝试, 并对已发表的报告进行了汇编, 同时对不同的方法提出了一些意见, 以帮助药物化学家设计未来一代强效但更安全的抗惊厥剂。还将讨论可能的结构-活性关系 (SARs), 为合理设计更有效的候选药物指明方向。

结论:本综述的结果为从合成的和自然形成的香豆素中发现新的和更好的药物作为抗癫痫剂提供了新的指示或方向。在我们的综述中, 我们试图描述最近在设计和开发具有香豆素核的新型抗惊厥化合物方面所做的研究。此外, 所表达的衍生物的 SAR 表明, 选择一个合适的替代物, 包括香豆素的电子抽出/捐献基团或与母体香豆素骨架相连的一些杂环分子, 在改变合成衍生物的抗惊厥活性方面起着重要作用。这些发现鼓励科学界优化这一结构基团的药理特征, 使之成为治疗癫痫的重要支架。

6. 银杏叶提取物和左旋肉碱在戊四唑癫痫模型中的抗惊厥作用

Anti-kindling effect of Ginkgo biloba leaf extract and L-carnitine in the pentylenetetrazol model of epilepsy

Doi:10.1007/s11356-022-19251-6

Essawy AE, El-Sayed SA, Tousson E, Abd El-Gawad HS, Alhasani RH, Abd Elkader HAE.

癫痫是最常见的严重脑部疾病之一, 影响着全世界约 1%的人口。据报道, 银杏叶提取物 (GbE) 和左旋肉碱 (LC) 具有抗氧化活性和神经保护潜力。在这份报告中, 我们研究了银杏叶提取物和左旋肉碱对戊四唑 (PTZ) 诱发的大鼠海马和下丘脑癫痫发作的可能保护和治疗作用。将成年雄性白化病大鼠平均分为八组: 对照组、GbE (100 mg/kg)、LC (300 mg/kg)、PTZ (40 mg/kg)、保护组 (GbE + PTZ 和 LC + PTZ) 以及治疗组 (PTZ + GbE 和 PTZ + LC)。氧化应激、抗氧化剂和神经化学参数, 即。评估了海马和下丘脑区域的氧化应激、抗氧化和神经化学参数, 即丙二醛 (MDA)、一氧化氮 (NO)、还原谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx)、乙酰胆碱酯酶 (AChE)、多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NE) 和 5-羟色胺 (5HT)。注射 PTZ 会导致癫痫发作评分、MDA 和 NO 水平的增加, 以及 GSH、SOD、CAT 和 GPx 活性的下降。此外, 单胺类神经递质、DA、NE 和 5-HT 在 PTZ 诱发的大鼠中被耗尽。此外, PTZ 给药后, AChE 的活性明显升高。经 PTZ 处理的动物的海马和下丘脑切片呈现出严重的组织病理学改变, 并强烈地增加了 Ezrin 免疫标记的星形细胞。用 GbE 和 LC

对 PTZ 大鼠进行预处理和后处理，抑制了点燃过程，并明显缓解了上述 PTZ 诱发的所有影响。GbE 和 LC 通过改善氧化/抗氧化失衡、神经调节和抗癫痫作用，对 PTZ 诱发的羊角风发作具有强有力的保护和治疗作用。

7. 大剂量泼尼松龙治疗维加贝特灵难治性婴儿痉挛症

Treatment with High-Dose Prednisolone in Vigabatrin-Refractory Infantile Spasms

Doi: 10.1017/cjn.2021.156

Al-Shehhi W, Chau V, Boyd J, Snead C, Sharma R, Donner E, Go C, Jain P

目的：本研究旨在研究氨己烯酸难治性婴儿痉挛 (IS) 患儿接受 8 mg/kg/天泼尼松龙治疗后的短期癫痫发作结果。我们假设，与已公布的 ACTH 率相比，高剂量泼尼松龙可能导致类似的电临床缓解率。

方法：所有连续患有高节律失常或高节律失常变异的脑电图伴/不伴 IS，接受氨己烯酸作为一线抗癫痫药物 (ASM) 治疗，随后大剂量口服泼尼松龙 (8 mg/kg/天；最大 60 mg/天) 在对氨己烯酸没有反应的情况下被包括在内。评估治疗开始后 2 周的临床和电临床反应 (ECR) 以及不良反应。

结果：纳入 65 例儿童。遗传性病因占 38.5%。在服用维加巴肽 2 周后，30.8% (20/65) 的患者出现完全 ECR。77.8% (35/45) 的患者在开始使用泼尼松龙后 2 周内发现完全 ECR，而在使用维加巴肽失败的儿童中，66.7% (30/45) 的患者在使用泼尼松龙后 6 周内发现完全 ECR。泼尼松龙一般耐受良好。

结论：高剂量 (8 mg/kg/天) 口服泼尼松龙导致三分之二患有高节律失常或高节律失常变异的儿童在有/无父母报告 IS 的情况下持续完成 ECR (6 周时)。一般来说，它的耐受性良好，并且被认为是安全的。

8. 人碳酸酐酶同工酶 VII 抑制剂作为潜在抗癫痫药的计算机辅助鉴定

Computer-aided identification of human carbonic anhydrase isoenzyme VII inhibitors as potential antiepileptic agents

Doi:10.1080/07391102.2020.1862706

Kumar A, Agarwal P, Rathi E, Kini SG.

人类碳酸酐酶 (hCA) 属于金属酶超家族，可逆地催化二氧化碳的水合作用以产生碳酸氢盐 (HCO_3^-) 和质子 (H^+)。由于 HCO_3^- 离子在神经元信号中起着重要作用，因此，HCA 酶是抗癫痫药物的有吸引力的靶标。在所有的异构体中，hCA VII 主要在大脑皮层和海马区表达，这是在癫痫活动中最受影响的区域。因此，我们利用计算工具，如基于原子的三维定量结构-活性关系 (QSAR)、自动 QSAR、基于药理学的虚拟筛选、分子对接和分子动力学 (MD) 模拟，确定了一些 hCA VII 抑制剂。基于原子的三维 QSAR 模型的表现优于自动 QSAR，其 R^2 和 Q^2 值分别为 0.9634 和 0.9646。开发了一个四特征的药理模型 (AADR₁)，并筛选了一个约 300,000 个化合物的重点库。选择了相位筛选得分大于 2.40 的化合物进行对接研究。利用开发的三维 QSAR 模型对所选化合物的活性进行了预测。最后，三个化合物被用于 MD 模拟研究，这也表明所确定的

化合物可能与 hCA VII 酶形成一个稳定的复合物。此外，还对其他 hCA 异构体如 I、II、IV、IX 和 XII 进行了比较对接研究，以检查所确定的化合物对 hCA VII 的选择性。在这些研究的基础上，已经确定了三个潜在的 hCA VII 抑制剂，它们是类似药物的分子。此外，还需要进行体外研究，以便从这些确定的命题中开发线索。

9. *Buthus martensii* Karsch 钠通道调节剂的抗癫痫/促癫痫作用

Anti-epileptic/pro-epileptic effects of sodium channel modulators from *Buthus martensii* Karsch Sheng Li Xue Bao

Xiao Q, Zhang ZP, Hou YB, Qu DX, Tang LL, Chen LJ, Li GY, Ji YH, Tao J, Zhu YD."

东亚金蝎(*Buthus martensii* Karsch, BmK)是一千多年来治疗癫痫的经典中药之一。从 BmK 毒液中提取的神经毒素被认为是主要的活性成分，作用于膜离子通道。电压门控性钠通道(Voltage-gated sodium channels, VGSCs)在癫痫的发生中起着至关重要的作用，使其成为癫痫的重要药物靶点。BmK 的长链毒素由 60 ~ 70 个氨基酸残基组成，可特异性识别 VGSCs。其中，与 VGSC 受体位点-3 结合的 α 样神经毒素可诱导啮齿类动物发生癫痫，可用于建立癫痫发作模型。与 VGSC 受体位点-4 结合的 β 或 β 样神经毒素在癫痫模型中具有显著的抗惊厥作用。本文旨在阐明 BmK 多肽通过作用于 VGSCs 的抗惊厥/惊厥作用，为抗癫痫药物的设计提供潜在框架。

10. 三氮烯基三唑作为治疗癫痫的 Na v1.1 通道阻滞剂的发现

Discovery of Triazenyl Triazoles as Na(v)1.1 Channel Blockers for Treatment of Epilepsy

Doi:10.1016/j.bmcl.2022.128946

Zhou X, Zeng L, Wang Y, Xu C, Chen Z, Cui S.

电压门控钠(Nav)通道是癫痫治疗的最重要靶点之一，卢非酰胺作为 Nav1.1 通道阻滞剂被批准为第三代抗癫痫药物。在此，通过卢非酰胺的三氮烯化，我们报道了三氮烯基三唑作为新的 Nav1.1 通道阻滞剂用于治疗癫痫。通过电生理活性测定发现，化合物 6a 和 6e 对 Nav 1.1 通道失活电压的调节作用分别为-10.07 mv 和-11.28 mv。在戊四氮(PTZ)小鼠模型中，6a 和 6e 灌胃 50 mg/kg 剂量可降低癫痫发作水平，延长癫痫发作潜伏期，提高癫痫小鼠生存率。此外，6a 在最大电休克(MES)小鼠模型中也显示出良好的有效性，并具有适度的药代动力学特征。这些结果表明，6a 是一种新型的用于治疗癫痫的 Nav1.1 通道阻滞剂。

11. 左乙拉西坦对癫痫大鼠海马 CA1 突触可塑性及齿状回分子变化的影响

Differential effects of levetiracetam on hippocampal CA1 synaptic plasticity and molecular changes in the dentate gyrus in epileptic rats

Doi:10.1016/j.neuint.2022.105378

Salaka RJ, Nair KP, Sasibhushana RB, Udayakumar D, Kutty BM, Srikumar BN, Shankaranarayana Rao BS.

颞叶癫痫(TLE)是局灶性癫痫最常见的形式。抗癫痫药物(ASD)仍然是癫痫治疗的主要方法。左乙拉西坦(LEV)是第二代 ASD，具有新的 SV2A 蛋白靶点，适用于治疗局灶性癫痫。尽管有大量关于急性模型的文献，但其

在慢性癫痫中的作用尚不明确。特别是其对神经元兴奋性、突触可塑性、成年海马神经发生和慢性癫痫组织学变化的影响尚未得知，这是本研究的基础。锂-毛果芸香碱诱导癫痫持续状态(SE)后 6 周，向癫痫大鼠注射左乙拉西坦(54 mg/kg b.w. i.p.), 每日 1 次，持续 2 周。LEV 治疗后，评估了 Schaffer 侧枝- CA1 (CA3-CA1)突触可塑性以及海马 CA3 和 CA1 亚区的结构变化。估计双皮质素(DCX+)和解旋素(RLN+)阳性神经元的数目。此外，在 DG 中通过 Timm 染色评估苔藓纤维发芽，并进行飞溅试验以评估焦虑样行为。慢性癫痫导致基础突触传递减少，双脉冲易化增加，但不影响强直后增强效应和长时程增强。此外，慢性癫痫降低了海马亚区体积，成年海马神经发生，增加了解旋蛋白表达和苔藓纤维发芽，增加了焦虑样行为。LEV 治疗恢复了 CA3-CA1 突触的基础突触传递和双脉冲促进比。LEV 还恢复了慢性癫痫患者的 CA1 子场容积。LEV 不影响癫痫诱导的成人海马神经发生异常、新生颗粒细胞异位迁移、DG 中苔藓纤维发芽和焦虑样行为。我们的结果表明，在慢性癫痫中，LEV 除了能减少癫痫发作外，还对突触传递和结构可塑性有良好的作用。这些发现为 LEV 在慢性癫痫中的应用增加了新的维度，并为进一步研究其对认知和情感行为的影响铺平了道路。

12. 泡桐叶的甲醇提取物通过 GABA 能途径发挥睡眠增强和抗惊厥作用

Methanol leaf extract of *Paullinia pinnata* exerts sleep-enhancing and anticonvulsant effects via a mechanism involving the GABAergic pathway

Doi:10.1016/j.eplepsyres.2022.106943

Ajibade MA, Akhigbemen AM, Okolie NP, Ozolua RI.

泡桐 (*Paullinia pinnata* L., 无患子科) 的叶提取物在民族医学中用于治疗失眠和癫痫等中枢神经系统疾病。我们确定了泡桐叶甲醇提取物 (PPME) 的生物活性成分、睡眠增强和抗惊厥潜力以及可能的作用机制。

方法：采用气相色谱-质谱 (GC-MS) 鉴定 PPME 中的生物活性化合物。使用成年瑞士白化病小鼠。我们先测定了小鼠的口服 LD50 剂量，然后给予 100、200 和 400 mg/kg 的 PPME 口服剂量以测试睡眠增强和抗惊厥特性。为了评估所涉及的可能机制，在评估睡眠增强特性之前，用异烟肼 (INH) 对小鼠进行了五天的 GABA 合成抑制剂预处理。在用提取物处理 7 天后，还评估了小鼠大脑中谷氨酸脱羧酶 (GAD)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 和丙二醛 (MDA) 的活性。

结果：通过 GC-MS 分析鉴定出 25 种植物化学化合物，其中月桂酸和富马酸的脂肪酸酯含量最高。PPME 的口服 LD50 估计大于 5000 mg/kg。PPME 剂量显着 ($p < 0.001$) 降低了苯巴比妥治疗小鼠的睡眠潜伏期并增加了睡眠时间。除了 100 mg/kg，其他剂量还保护小鼠免受最大电击 ($p < 0.001$) 和戊四唑 ($p < 0.05$) 但不是土的宁诱导的惊厥。异烟肼 (INH) 预处理几乎完全逆转了 PPME 的睡眠增强作用。PPME 给药 5 天后，小鼠脑中 GAD、SOD 和 CAT 的活性以及 MDA 水平显着增加 ($p < 0.001$)。

结论：该提取物具有促进睡眠和抗惊厥的特性，这取决于大脑中 GABA 水平的增加。它的抗氧化作用可能对自由基引起的损伤具有神经保护作用。"

13. 环氧化酶-2 抑制成分的虚拟筛选及抗癫痫活性评价

Virtual screening and antiepileptic activity evaluation of COX-2 inhibitory components in *Trachelospermi Caulisetfolium*] *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*

Doi:10.19540/j.cnki.cjcmm.20220307.702

Zhao ZF, Nian M, Ji XT, Lyu H, Qiao HF, Yang XH, Qian MC.

本研究从环氧化酶-2(COX-2)活性成分入手, 探讨其药效物质基础。根据已有文献报道的具有 COX-2 抑制活性的化合物信息, 采用基于药效团的虚拟筛选方法建立了基于 COX-2 配体的 HipHop 药效团模型。收集已报道的黄芩药材成分, 建立化合物文库, 并与药效团进行匹配。随后, 将匹配的小分子化合物与 COX-2 靶点(PDB ID: 3 LN1)进行分子对接, 通过分子动力学进一步探索潜在活性单体与 COX-2 的相互作用。根据戊四唑(PTZ)诱发癫痫模型测定活性单体牛蒡原(15)的抗癫痫作用, 并评价其对 COX-2 水平的调节作用。通过文献检索建立了含 118 个化学成分的 *Trachelospermi Caulisetfolium* 化合物文库。通过试验集验证, 筛选出优选的药效团 04, 进行环孢曲霉化合物文库的虚拟筛选。经过匹配, 获得了 6 个具有 COX-2 抑制活性的潜在成分。通过分子对接分析了 5 种化合物与 COX-2 和 COX-1 的相互作用, 并对 2 种化合物进行了 10ns 分子动力学分析。化合物 15 在中、高剂量时可延长 PTZ 诱发癫痫发作的潜伏期, 改善 PTZ 诱发的焦虑、抑郁样行为, 降低 COX-2 表达水平, 减少海马 CA1 区 COX-2 免疫阳性细胞数量。结果表明, 通过虚拟筛选和活性评价, 对青叶 *Trachelospermi Caulisetfolium* 中具有 COX-2 抑制活性的成分进行研究是合理的。

药物监测

1. 抗癫痫药物的生物传感器技术

Doi:10.1016/j.cca.2022.06.027

Mobed A, Shirafkan M, Charsouei S, Sadeghzadeh J, Ahmatalipour A.

一组广泛的抗癫痫药物 (AED) 通常控制癫痫发作的频率。鉴于药代动力学的可变性、目标范围狭窄以及难以从实验室反应中识别毒性迹象, AED 的治疗监测在优化药物给药方面发挥着至关重要的作用。纳米材料, 尤其是基于生物传感器的方法, 可以促进这些试剂的分析, 具有快速分析、灵敏度、选择性和低成本等独特优势。这篇综述描述了用于分析 AED 的生物传感器的最新进展。首先, 我们描述了常见的电化学测量技术和沉积电极基板的类型。此外, 对提高传感器灵敏度和选择性的各种化学和生物改性剂进行了分类和简要描述。最后, 介绍了开发用于量化 AED 的电化学平台的前景。

2. 母亲、初乳和母乳喂养新生儿的卡马西平和卡马西平环氧化物浓度：与分娩期间和成熟乳期测定的浓度比较

Carbamazepine and carbamazepine-epoxide concentrations in mothers, colostrum, and breastfed newborns: Comparison with concentrations determined during delivery and in the mature milk period

Doi:10.1016/j.biopha.2022.113176

Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H.

目的：了解卡马西平及其活性代谢物卡马西平-环氧化物从母亲到初乳和母乳喂养新生儿的转运信息。

方法：在这项队列研究中，分析了 1990 年 11 月至 2021 年 2 月分娩后第 1 天至第 5 天母体血清（162 名妇女）、牛奶（即初乳）和母乳喂养的新生儿血清中的卡马西平和卡马西平-环氧化物浓度。浓度与分娩期和成熟乳期进行比较。还评估了与酶诱导抗癫痫药物和丙戊酸组合的影响。

结果：母体血清中卡马西平浓度为 1.0 至 11.2 mg/L（环氧化物 0.3-4.4 mg/L）、初乳中为 0.5 至 6.8 mg/L（环氧化物 0.3-2.4 mg/L）和新生儿血清中为 0.5 至 4.7 mg/L（环氧化物 0.3-1.7 mg/L）。卡马西平的中位乳/母体血清浓度比为 0.45（环氧化物 0.71），卡马西平的中位新生儿/母体血清浓度比为 0.20（环氧化物 0.41），卡马西平的中位新生儿血清/乳浓度比为 0.38（环氧化物 0.50）。卡马西平和卡马西平-环氧化物的乳汁和母体血清浓度之间以及卡马西平的乳汁和新生儿血清浓度之间存在高度显著的相关性。

结论：母乳喂养新生儿血清中卡马西平仅 1 个浓度达到一般癫痫人群的参考范围，一半以上低于定量下限。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，对新生儿进行观察是可取的，如果注意到潜在的不良反应迹象，则应测量新生儿的血清浓度。

3. 在产后早期监测母亲、初乳和母乳喂养新生儿的拉莫三嗪浓度

Monitoring of lamotrigine concentrations in mothers, colostrum, and breastfed newborns during the early postpartum period

Doi:10.1016/j.biopha.2022.113167

Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H

目的：分析母乳喂养新生儿母体血清、初乳和血清中拉莫三嗪的浓度，评价酶诱导抗癫痫药和丙戊酸联合用药的效果。

方法：这项队列研究收集了 158 名妇女和 143 名母乳喂养新生儿的数据。在出生后第 2 天和第 5 天收集母体血清、牛奶（即初乳）和新生儿血清样本，并通过高效液相色谱法测量拉莫三嗪的浓度。

结果：母体血清中拉莫三嗪的中位浓度为 2.7 mg/L，初乳中为 1.4 mg/L，新生儿血清中为 1.7 mg/L。中位乳汁/母体血清浓度比为 0.60，中位新生儿/母体血清浓度比也为 0.60，中位新生儿血清/乳汁浓度比为 1.00。观察

到乳汁和母体血清浓度之间以及新生儿血清和乳汁浓度、母体血清浓度、母体日剂量和与母体体重相关的剂量之间存在显著相关性。

结论：母乳喂养新生儿的拉莫三嗪暴露量低于怀孕期间的暴露量。然而，同一母亲使用相同剂量，分娩后母体血清和乳汁中的拉莫三嗪浓度显著增加。这一发现，加上新生儿体内酶的清除功能不成熟，可能是母乳喂养新生儿血药浓度达到了一般癫痫人群治疗参考范围的原因。母乳喂养新生儿拉莫三嗪血清浓度的治疗监测不是强制性的；然而，如果注意到可能的不良事件迹象，则应分析新生儿血清浓度

4. 医学研究委员会抗癫痫药物停药研究的重新评价：污染调整和剂量-反应重新分析

Reappraisal of the Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study: Contamination-adjusted and dose-response re-analysis

10.1111/epi.17273

Terman SW, Wang C, Wang L, Braun KPJ, Otte WM, Slinger G, Kerr WT, Lossius MI, Bonnett L, Burke JF, Marson A.

目的：1991年医学研究委员会(MRC)的研究比较了随机停用和继续使用抗癫痫药物(ASM)的无癫痫患者的癫痫复发情况。我们重新分析了这项试验，以使用污染调整治疗意向(CA ITT)方法解释两组患者之间的交叉，探索剂量-反应曲线，并对照外部数据验证预测。ITT评估随机退出的效果，AS-Treatment分析评估退出的混淆效果，而CA ITT评估实际退出的未混淆效果。

方法：CAITT分为两个阶段。首先，我们使用随机ARM来预测患者是否停用ASM(Logistic)或ASM每日总剂量(线性)。其次，我们使用这些值来预测癫痫的发生(Logistic)。

结果：试验随机选择了503名患者退出，501名患者继续接受ASM治疗。我们发现，在376名随机停药的患者中，有316名(88%)在每次癫痫发作前就诊时减少了剂量，而在424名随机继续治疗的患者中，有35名(8%)减少了剂量($p < 0.01$)。在AS处理分析中，戒除者与未戒除者两年癫痫发作的调整优势比为1.3(95%可信区间为0.9~1.9)，比较随机戒除者与继续戒除者的优势比为2.5(95%CI 1.9~3.4)，与CA ITT的比较为3.1(95%CI 2.14.5)。停药与继续治疗的概率分别为28%与24%(治疗前)、40%与22%(ITT)和43%与21%(CA ITT)。当改变预测因素(达到零ASM)或结果(1年癫痫发作)时，ITT和CA ITT之间的差异更大。在CA ITT分析中，AS处理的剂量-反应曲线显示几乎没有影响，但影响更大。MRC数据高估了Lasius数据中的风险，具有中等的区分度(曲线下面积约0.70)。

意义：CAITT结果(实际撤除ASM对癫痫的影响)略大于ITT效应(建议撤除ASM对癫痫的影响)。这些发现如何影响临床实践必须个体化。

5. 双相情感障碍伴或不伴共病癫痫患者对锂盐和抗惊厥药的反应——一项基于全国人群的纵向研究

Response to lithium and anticonvulsants among patients with bipolar disorder with and without comorbid epilepsy - A nation-wide population-based longitudinal study

Doi:10.1016/j.jad.2022.04.098

Kessing LV, Ziensen SC, Gerds T, Budtz-Jørgensen E

目的：首次在全国范围内进行的基于人群的纵向登记关联研究，目的是：1、调查双相情感障碍伴或不伴癫痫患者对锂的长期反应，2、调查双相情感障碍伴癫痫患者的长期反应比较锂盐、丙戊酸盐和拉莫三嗪的反应差异。

方法：在 1995 年至 2017 年期间，我们对丹麦全国人群纵向登记的 154 名双相情感障碍合并癫痫患者和 8381 名双相情感障碍无合并癫痫患者进行研究。在长达 10 年的随访期间，持续用锂、丙戊酸盐或拉莫三嗪单药进行治疗，无需转换或添加抗精神病药物或抗抑郁药或住院治疗。我们计算了标准化的绝对风险及其在年龄、性别、社会经济地位和与癫痫以外的其他身体疾病共病等方面的差异。

结果：在 10 年的随访期间，双相情感障碍伴与不伴癫痫的患者对锂的反应降低，并且在除癫痫以外的其他疾病的共病进行标准化后差异仍然存在。在双相情感障碍和癫痫共病患者中，与对丙戊酸盐和拉莫三嗪的反应相比，对锂的反应降低。

结论：研究结果表明丙戊酸盐和拉莫三嗪应优先用于双相情感障碍和癫痫共病患者。该研究强调需要对双相情感障碍和癫痫共病患者进行密切的临床监测和心理支持，并强调需要对干预措施的效果进行进一步的长期研究。

6. 适用于血浆中 24 种抗癫痫药物测定的简便高效液相色谱-紫外系统的研制与评价

Development and evaluation of a simple and easy high-performance liquid chromatography-ultraviolet system simultaneously suitable for determination of 24 anti-epileptic drugs in plasma

Doi:10.1002/jssc.202200246

Zhao YL, Zhao LL, You YX, Zheng XX, Du Y, Tang DQ.

我们的目标是建立一个简单易行的高效液相色谱系统，配以紫外检测器，适用于同时测定人血浆中 24 种抗癫痫药物。使用乙腈和 5 mM 磷酸二氢钾水溶液作为流动相，在 ZORBAX Eclipse Plus-C18 (4.6 × 150 mm², 3.5 μm) 色谱柱上进行优化的色谱分离。请注意，将 24 种抗癫痫药物分为三组，分别用不同的梯度程序洗脱。柱温保持在 35°C，检测波长设置为 210 nm。用乙酸乙酯或乙腈处理血浆。24 种抗癫痫药物的校准曲线在测试范围内表现出良好的线性 ($r > 0.996$)。批内和批间精密度和准确度均小于 15%，提取回收率在 74.57-90.89%

之间, 相对标准偏差值小于 15%。经验证的方法已成功应用于大鼠或患者血浆中某些抗癫痫药物的测定。结果表明, 所建立的方法简单易行, 只需改变流动相梯度洗脱程序即可适用于血浆中 24 种抗癫痫药物的测定。

7. 甲状腺功能作为监测抗癫痫药物的一个参数

Thyroid functions as a parameter in monitoring of antiepileptic drugs

Doi:10.1080/01616412.2021.2025317

Comert E, Celebi U, Piri Cinar B, Acikgoz M, Aciman Demirel E, Atasoy HT.

癫痫是一种慢性神经系统疾病, 用多种药物治疗, 可能产生显著的副作用。本研究调查了抗癫痫药物对甲状腺功能的潜在影响。

方法: 本研究的参与者是在后续护理中一直被监测的成年癫痫患者。抗癫痫药物对这些患者血清中促甲状腺激素 (TSH)、游离 T3 (fT3) 和游离 T4 (fT4) 水平的影响, 通过比较三个特定时期的实验室记录进行回顾性研究: 抗癫痫药物治疗前、治疗 6 个月至 1 年之间 (早期) 以及治疗 1 年后 (晚期)。

结果: 共有 300 名癫痫患者 (女/男: 175/125) 被纳入研究。发现晚期的 TSH 和 fT4 血清水平与治疗前相比有显著差异 (分别为 $p=0.006$ 和 $p=0.0005$)。这些病例治疗前和早期的 TSH 值正常, 治疗晚期的 TSH 值有 1 例异常偏高, 5 例偏低; 所有 6 例 t。对接受丙戊酸、左乙拉西坦或卡马西平单药治疗的患者分别进行评估, 各治疗组的 TSH 和 fT3 水平没有统计学意义上的差异, 而 fT4 水平在治疗期间明显升高。

结论: 在接受综合治疗的癫痫患者中发现 TSH 水平明显升高。我们的结果使我们有机会强调抗癫痫药物对甲状腺激素水平的潜在独特或累积效应。

8. 建立 LC-ESI-MS/MS 检测癫痫患儿血浆中 15 种抗癫痫药物的方法

An LC-ESI-MS/MS assay for the therapeutic drug monitoring of 15 anti-seizure medications in plasma of children with epilepsy

Doi:10.1002/bmc.5484

Zhang YY, Xia Y, Guo HL, Hu YH, Wen XY, Chen J, Lu XP, Wang SS, Qiu JC, Chen F.

口服抗癫痫药物(ASMs)是临床治疗癫痫的首选药物。治疗药物监测(TDM)已成为癫痫个体化治疗的重要手段。建立并验证了 LC-ESI-MS/MS 法可同时测定人血浆中 15 种 ASMs(卡马西平、加巴喷丁、普瑞巴林、苯妥英钠、唑尼沙胺、奥卡西平、替加滨、拉莫三嗪、托吡酯、苯巴比妥、拉科酰胺、扑米酮、1,11-二氢-10-羟基卡马西平、乙琥胺、左乙拉西坦)的含量。样品制备程序是用甲醇(MeOH)一步蛋白质沉淀。质量检测采用电离极性切换模式(正-负-正), 采用多反应监测模式。采用“靴形”梯度洗脱程序分离浓缩目标物, 10 min 内峰形对称, 无内源性干扰。该方法在各浓度范围内线性良好, 相关系数为 0.9966~0.9996。批内和批间精密度和准确度均

在±15%以内。因此，该方法成功地应用于接受单药或多药治疗的癫痫患儿，并及时向订购药物的临床医师提供了集中治疗结果。

9. 难治性 Dravet 综合征:新型药物的考虑

Treatment-Refractory Dravet Syndrome: Considerations for Novel Medications

Doi:10.1016/j.pedhc.2022.05.003

Lopez JC, Pare JR, Blackmer AB, Orth LE.

2018 年之前，美国食品药品监督管理局(fda)尚未批准用于治疗 Dravet 综合征(DS)癫痫发作的药物。DS 患者常用抗癫痫药物方案包括氯巴安定、丙戊酸、托吡酯、左乙拉西坦等;然而，单独使用这些药物很少能充分控制癫痫发作。随着 2018 年批准大麻二酚和司替戊醇(stiripentol)，2020 年批准芬氟拉明(fenfluramine)，近年来 DS 的癫痫发作管理发生了变化。这篇继续教育文章总结了涉及大麻二酚、司替戊醇和芬氟拉明的有效性和安全性数据，并提供了与使用相关的给药策略、药代动力学和监测干预措施的实用综述。

10. 一项荟萃分析显示，卡马西平的抗癫痫疗效和保留率在随机对照试验中变化很大

Anti-seizure efficacy and retention rate of carbamazepine is highly variable in randomized controlled trials: a meta-analysis

Doi:10.1002/epi4.12644

Olaciregui-Dague K, Weinhold L, Hoppe C, Schmid M, Surges R.

目的：我们试图评估卡马西平 (CBZ) 的抗癫痫疗效和癫痫随机对照试验 (RCTs) 中的保留率 (RR)。

方法：我们的分析是根据系统回顾和元分析的首选报告项目 (PRISMA) 声明进行的。纳入标准为单药治疗的 CBZ 剂量足够，且 RCT 持续时间≥3 个月。结果衡量标准是发作自由率 (SFR) 和 RR。进行随机效应荟萃分析，以便与其他抗癫痫药物 (ASMs) 进行比较。

结果：纳入了 30 项 RCTs，共 734 项。最后一次随访的 SFR 从 36 个月的 11%到 3 个月的 85%不等。6 个月的综合 SFR 为 58% (CI 49-66%)，12 个月为 48% (CI 40-57%)。盲法研究的 6 个月 SFR 为 55% (CI 43-66%)，而非盲法研究的 SFR 为 61% (CI 50-71%)。12 个月的 SFR 与研究参与者的年龄没有明显联系。RR 从 24 个月的 36%到 6 个月的 81%不等。当调整了盲法后，盲法研究的 6 个月 RR 合计为 59% (CI 52-66%)，而非盲法研究为 76% (CI 71-81%)。所有 RCTs 的 SFR 的点估计值呈现出上升的时间趋势，在 1981 年至 2018 年期间增加了约 15%。

意义:在 RCTs 中，CBZ 的 SFR 和 RR 变化很大，尤其受到研究时间和盲法的影响。这些结果强调了调查 ASM 的 RCTs 设计的影响，并可能对广泛使用 CBZ 作为比较者提出挑战。

11. 易合成 NiO/ZnO 纳米复合材料作为卡马西平电化学测定的有效平台

Facile Synthesis of NiO/ZnO nanocomposite as an effective platform for electrochemical determination of carbamazepine Chemosphere

Doi:10.1016/j.chemosphere.2022.135270

Qambrani N, Buledi JA, Khand NH, Solangi AR, Ameen S, Jalbani NS, Khatoon A, Taher MA, Moghadam FH, Shojaei M, Karimi F.

制药科学需要可持续的和选择性的电化学传感器，表现出超灵敏的能力，监测不同的药物。为了构建一种实用的电化学传感器，我们描述了一种最有效的制备 NiO/ZnO 纳米复合材料的方法-水化学生长法。将成功合成的 NiO/ZnO 纳米复合材料用于修饰玻碳电极，构建灵敏可靠的抗惊厥药物卡马西平(CBZ)电化学传感器。通过红外光谱(FTIR)、x 射线衍射(XRD)、EDX、透射电镜(TEM)和扫描电镜(SEM)对制备的纳米复合材料的形貌、结构、功能和晶体结构进行了表征。利用循环伏安法(CV)和电化学阻抗谱(EIS)研究了复合材料的电荷转移动力学。结果表明: NiO/ZnO 纳米复合材料具有良好的电子转移动力学，其电阻率低于单个 NiO 和 ZnO 纳米颗粒。采用差分脉冲伏安法和循环伏安法对 CBZ 进行快速测定。优化了最佳扫描速率为 60 mV/s、电位范围为 0.4 ~ 1.4 V、BRB 作为支撑电解质、pH 为 3 的方法。所研制的传感器在 5 ~ 100 μM 的线性动态范围内对 CBZ 具有良好的响应。计算出该 NiO/ZnO 传感器对 CBZ 的检出限为 0.08 μM 。研究了制备的电化学传感器在不同药物制剂中的分析方法，可接受的回收率为 96.7 ~ 98.6%。

12. 丙戊酸在癫痫持续状态中的作用:负荷剂量、血清水平和临床反应之间的相关性

Valproate in status epilepticus: Correlation between loading dose, serum levels, and clinical response

Doi:10.1111/ene.15441

Vijjala S, André P, Buclin T, Decosterd LA, Rossetti AO, Novy J.

背景与目的:静脉注射丙戊酸钠(VPA)是一种公认的治疗癫痫持续状态(SE)的方法，但最佳负荷剂量尚未得到充分评估。我们的目的是分析 VPA 负荷剂量和随后血浆水平与 SE 临床反应之间的相关性。

方法:这是一项在一个转诊中心进行的回顾性研究，研究对象为 2013 年 1 月至 2019 年 6 月间使用 VPA 治疗的所有连续 VPA-naïve SE 发作，其中静脉负荷剂量后 VPA 总血浆槽水平可用。对 VPA 的反应，定义为 SE 消退前(不需要额外治疗)最后一次服用抗癫痫药物，与 VPA 负荷剂量和低谷水平相关。相关性根据其他 SE 特征进行了调整。

结果:128 例 SE 发作中，53 例(41%)对 VPA 有反应。VPA 中位负荷剂量为 25.2 mg/kg(范围 7-58 mg/kg)。负荷剂量和血浆总水平与反应概率或死亡率无关。纠正其他可能的混杂因素(先前尝试治疗的数量，人口统计，SE 严重程度)并不能改变这些发现。只有 3.8%对 VPA 有反应的 SE 发作患者服用了 ≥ 30 mg/kg。

结论:在 SE 患者中, 高负荷剂量(>30 mg/kg)与更高的缓解率并不相关。因此, 它似乎没有带来什么好处。如果在进一步的研究中得到证实, SE 的剂量为 25-30 mg/kg 是足够的。

13. 儿童痉挛患儿促肾上腺皮质激素治疗期间的凝血动力学

Blood coagulation dynamics during adrenocorticotrophic hormone therapy in pediatric patients with infantile spasms
Brain Dev

Doi:10.1016/j.braindev.2022.04.005

Takeda Y, Sakakibara T, Ogiwara K, Nogami K.

介绍: 促肾上腺皮质激素(ACTH)治疗是婴儿痉挛的一线治疗, 这种痉挛可能很少引起颅内出血。然而, 对于 ACTH 治疗过程中凝血的变化知之甚少, 在治疗指南中也鲜有描述。

目的: 评估 ACTH 治疗过程中凝血的变化。

方法: 本回顾性研究回顾了 2015 年 1 月至 2021 年 3 月间 10 例确诊为婴儿痉挛并接受 ACTH 治疗的患者的病历。基础疾病包括颅内出血、缺氧缺血性脑病、结节性硬化症和脑梗死。抗癫痫药物为丙戊酸(VPA)、维生素 B6、唑尼沙胺、托吡酯、氯巴扎姆、氯硝西洋和苯巴比妥。

结果: 10 例患者的平均年龄为 8 个月(4-17 个月), 其中 8 例为男性。ACTH 治疗前的中位纤维蛋白原(Fbg)水平为 202mg/dL (125-392mg/dL); 然而, 在治疗期间, 这显著降至 108.5 mg/dL (65-135mg/dL), 中位数为 12 天后(第 8-17 天)($p < 0.01$)。有无 VPA 可降低 Fbg 水平。这表明 ACTH 治疗对 Fbg 水平的可能影响, 与 VPA 组合无关。此外, 与 ACTH 治疗前相比, 国际标准化之比和活化的部分凝血活酶时间显著缩短, 并且 Fbg 水平最低。

结论: 仔细的凝血监测, 特别是在治疗的第二周, 对于 ACTH 治疗的安全完成是必要的, 有或没有伴随 VPA。

药物相关基因研究

1. CYP2C19 和 CYP2C9 基因多态性对癫痫患者丙戊酸钠血药浓度的影响

Impact of CYP2C19 and CYP2C9 gene polymorphisms on sodium valproate plasma concentration in patients with epilepsy

Doi:10.1136/ejhpharm-2020-002367

Song C, Li X, Mao P, Song W, Liu L, Zhang Y.

背景: 丙戊酸(Valproic acid, VPA)是一种广谱抗惊厥药物, 可被细胞色素 P450 (CYP) 2C9 和 2C19 酶部分代谢。本研究旨在探讨癫痫患者 CYP2C19 和 CYP2C9 基因多态性与血浆 VPA 浓度的关系。

方法：83 例癫痫患者，年龄 18 ~ 92 岁。所有患者均接受 VPA 单药缓释治疗。根据 CYP2C19 的基因型和对底物的代谢能力，将受试者分为差代谢者、中间代谢者和广泛代谢者。采用 Sanger 测序法检测患者 CYP2C19(*1、*2、*3)和 CYP2C9(*13)基因型及等位基因频率。采用自动免疫分析方法确定 VPA 的稳态血槽浓度。通过血浆 VPA 浓度随体重和 VPA 日总剂量的变化而变化，得到 VPA 浓度-剂量比(CDRV)。数据采用 SPSS 软件进行分析。

结果：中国云南省使用 VPA 治疗的癫痫患者 CYP2C19*2、CYP2C19*3 和 CYP2C9*13 基因频率分别为 33.1%、3.0%和 5.4%。CYP2C19 广泛代谢者 CDRV(3.33 ± 1.78)显著低于 CYP2C19 中间代谢者(4.45 ± 1.42)和 CYP2C19 差代谢者(6.64 ± 1.06)。CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 等位基因与血浆 VPA 浓度相关，而 CYP2C9*13 等位基因对血浆 VPA 浓度无影响($p=0.809$)。

结论：CYP2C19 基因多态性显著影响 VPA 血药浓度，中低代谢者 VPA 用量可能低于高代谢者。CYP2C9*13 载体与癫痫患者 VPA 血药浓度关系不密切。

2. 原钙粘蛋白 19 基因突变的遗传和临床特征

Expanding the genetic and clinical characteristics of Protocadherin 19 gene mutations

Doi:10.1186/s12920-022-01313-w

Dell'Isola GB, Mencaroni E, Fattorusso A, Tascini G, Prontera P, Imperatore V, Di Cara G, Striano P, Verrotti A.

背景：PCDH19 相关癫痫是一种罕见的 X 连锁类型的癫痫，由原癌基因 19 (PCDH19) 的基因组变异引起。PCDH19 相关癫痫的临床特征是癫痫和非癫痫症状，患者的严重程度差异很大。

案例介绍:我们介绍了一个由 PCDH19 基因的新变体引起的 4 岁女性 PCDH19 相关癫痫的病例。我们的病人在 12 个月大的时候因在冷战状态下出现癫痫发作群而首次入院。脑电图 (EEG) 显示为额叶阵发性活动。基因分析确定了 PCDH19 基因中的两个变体 c.1006G > A (p.Val336Met) 和 c.1014C > A (p.Asp338Glu)。患者接受了卡马西平和氯硝西洋的治疗，实现了癫痫发作的消失。在随访期间，神经系统检查持续正常，没有认知障碍或行为紊乱。从 2 岁起，脑电图控制持续正常。结论。该患者出现了两种新的 PCDH19 基因变异，与轻度癫痫有关，认知能力发育正常，预后明显较好。根据我们的经验，使用卡马西平和氯硝西洋的双重治疗很好的控制了癫痫发作。

3. 两种新的遗传性 HCN1 癫痫性脑病小鼠模型的癫痫发作、行为缺陷和药物不良反应

Seizures, behavioral deficits and adverse drug responses in two new genetic mouse models of HCN1 epileptic encephalopathy"

Doi:10.7554/eLife.70826

Merseburg A, Kasemir J, Buss EW, Leroy F, Bock T, Porro A, Barnett A, Tröder SE, Engeland B, Stockebrand M, Moroni A, Siegelbaum S, Isbrandt D, Santoro B.

电压和配体门控通道的新突变与越来越多的发育性和癫痫性脑病病例有关，这些病例往往对经典的抗癫痫药物没有反应。在此，我们研究了两种复制 HCN1 电压门控通道基因新序列变异的基因敲入小鼠模型，p.G391D 和 p.M153I（小鼠 Hcn1G380D/+和 Hcn1M142I/+），分别与严重耐药的新生儿和儿童发病癫痫有关。两个品系的杂合子小鼠都显示出自发的全身强直-阵挛性发作。复制 p.G391D 变体的动物总体上具有更严重的表型，HCN1 蛋白的水平 and 分布有明显的改变，包括对篮子细胞间神经元轴突终端的定位中断。与致病性 HCN1 序列变异患者的临床报告一致，给予抗癫痫 Na⁺通道拮抗剂拉莫三嗪和苯妥英会导致这两个小鼠品系矛盾地诱发癫痫发作，与进一步损害抑制性神经元功能的效果一致。我们还表明，这些变体可以使 HCN1 通道对经典的拮抗剂没有反应，表明需要筛选突变的通道，以确定具有不同作用机制的新型化合物。我们的结果强调了为特定通道基因变体定制有效疗法的必要性，以及经过有力验证的动物模型如何为实现这一目标提供宝贵的工具。

4. ABCB1 基因 G2677T/A 多态性与耐药癫痫风险的关系:一项最新的系统综述和荟萃分析

Association between G2677T/A polymorphism in ABCB1 gene and the risk of drug resistance epilepsy: An updated systematic review and meta-analysis

Doi:10.1016/j.eplepsyres.2022.106977 "Krami AM, Ratib C, Charoute H, Rouba H, Roky R, Barakat A, Nahili H.

目的:癫痫是一种常见的以神经元电活动异常为特征的严重脑疾病。在大多数情况下，癫痫患者对抗癫痫药物有反应。大约有三分之一的患者在医学上难以治愈。ABCB1 基因是一个 atp 结合盒(ABC)转运蛋白的超家族，它编码一种药物转运蛋白，导致细胞和器官保护和消除毒性物质。我们进行了这项荟萃分析，以评估 ABCB1 基因中 G2677T/A 与癫痫患者耐药风险之间的关系。

方法:利用 PubMed 和 Scopus 两家网络文库对报道 MDR1 基因 G2677T/A 多态性与抗癫痫药耐药风险关系的研究进行筛选。采用 Review Manager 5.3 软件进行 meta 分析。根据研究之间的异质性，使用随机或固定效应模型计算合并优势比和 95%置信区间(CI)。

结果:共纳入 33 项符合条件的研究，其中耐药 4192 例，药敏 5079 例。结果表明，GG+GA 与 AA 遗传模型在总体种群中存在显著相关性(95% CI = 0,56 [0.34,0.93];P = 0.02)。亚组种族分析显示高加索人群抗 AEDs 的风险显著降低。

结论:综上所述，我们的分析表明 ABCB1 基因 G2677T/A 多态性降低了耐药风险。多态性在抗 aed 药物抗性中的作用，还需要在不同族群中进行更多的研究。

指南

1. 中国幕上颅脑手术围手术期抗癫痫药物应用指南

Chinese guideline on the application of anti-seizure medications in the perioperative period of supratentorial craniocerebral surgery

Doi:10.1177/17562864221114357

Liang S, Fan X, Chen F, Liu Y, Qiu B, Zhang K, Qi S, Zhang G, Liu J, Zhang J, Wang J, Wang X, Song Z, Luan G, Yang X, Jiang R, Zhang H, Wang L, You Y, Shu K, Lu X, Gao G, Zhang B, Zhou J, Jin H, Han K, Li Y, Wei J, Yang K, You G, Ji H, Jiang Y, Wang Y, Lin Z, Li Y, Liu X, Hu J, Zhu J, Li W, Wang Y, Kang D, Feng H, Liu T, Chen X, Pan Y, Liu Z, Li G, Li Y, Ge M, Fu X, Wang Y, Zhou D, Li S, Jiang T, Hou L, Hong Z.

癫痫发作是颅脑疾病的常见症状，癫痫是颅脑疾病的共病之一。然而，如何在颅脑手术围手术期合理使用抗癫痫药物(anti-seizures drugs, ASMs)来控制或避免癫痫发作，减少癫痫发作带来的危害是一个难题。中国抗癫痫学会联合中华医学会神经外科分会创伤学组、中国抗癌协会神经胶质瘤专业委员会、中华医学会神经科学分会神经肿瘤学组、中华医学会创伤学组神经创伤学组，结合国内外循证医学研究结果，遴选专家进行咨询。专家参考现有的研究证据、药物特点、中国 fda 批准的适应证以及专家经验，制定了《颅脑手术围手术期应用 ASMs 指南》，旨在指导相关临床实践。本指南包括 6 个部分:指南适用范围、颅脑手术相关癫痫和癫痫的概念、术前无癫痫发作患者的术后应用、术前有病灶相关癫痫发作患者的应用、术后癫痫发作的急诊处理以及 16 条推荐意见。"

2. 抗癫痫药物短缺时期癫痫患者的治疗策略建议

Recommendations for treatment strategies in people with epilepsy during times of shortage of antiseizure medications

Doi:10.1684/epd.2022.1468

Asadi-Pooya AA, Patel AA, Trinka E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Cross JH, Welty TE.

在因紧急情况（如灾难、冲突、国际供应链突然中断）而导致抗癫痫药物（ASM）严重短缺时，用现有的 ASM 管理癫痫患者可能很困难。国际抗癫痫联盟(ILAE)召集了一个专家小组，为这种情况制定建议。我们尽一切努力将这些建议建立在直接发表的文献或从现有的关于 ASM 的基本信息中推断出来。然而，这一领域实际发表的文献是有限的，有时，专家们在提出这些建议时，会做出一些假设。在 ASM 短缺的时候，偶尔可以考虑在不同的 ASM 之间转换（如奥卡西平和卡马西平）作为一种缓解程序。然而，对于许多 ASM 来说，并不存在一夜之间换成另一种药物的选择。如果需要的话，从品牌药换成非专利药或在非专利药之间进行转换往往被证明是安全的。最后，当苯二氮卓类药物的供应或静脉注射药物的设备不可用时，一些 ASMs 的直肠给药可能是治疗连续发作和癫痫状态的紧急替代途径。关于治疗和可能的选择的决策应以对病人最有利的方式为导向。