



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS
2022年10月（第九期）

本期责任编辑：吴晔教授
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	9
大麻二酚	9
1. 用于癫痫发作管理的大麻二酚处方：由专业药剂师进行初始药物间相互作用管理	9
2. 大麻二酚治疗孤独症谱系障碍：希望还是炒作？	9
3. 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	10
4. 大麻二酚的药理学：人体的危险信号、后果和风险	11
5. 大麻二酚在药物滥用障碍治疗中的应用：系统综述	11
6. 家长和看护人对大麻二酚治疗脆性 X 综合征的观点	12
7. 大麻二酚对于边缘叶发作潜在靶点的探究：计算机方法	12
8. 富含大麻二酚的非精神大麻提取物在体外兴奋毒性模型中的神经保护作用研究	13
9. 基于大麻的标准化配方作为辅助疗法治疗成人药物难治性局灶性癫痫非常有效：一项开放标签前瞻性队列研究	13
10. 大麻二酚对药物难治性癫痫患儿适应行为和生活质量的影响	14
布瓦西坦	14
1. 静脉注射布瓦西坦治疗院内急性癫痫发作：概况性评价	14
2. 布瓦西坦作为局灶性癫痫患者的早期添加治疗：一项回顾性、多中心、真实世界研究	15
唑尼沙胺	16
1. 唑尼沙胺治疗帕金森病和路易体痴呆的疗效和安全性：META 分析和系统评价	16
2. 唑尼沙胺治疗 LAFORA 病的疗效及其在进行性肌阵挛性癫痫中的应用	17
拉考沙胺	17
1. 拉考沙胺治疗儿童癫痫患者的疗效和安全性：一项系统评价和荟萃分析	17
左乙拉西坦	18
1. 维生素 B6 降低癫痫儿童停用左乙拉西坦的风险：一项回顾性研究	18
2. 左乙拉西坦治疗成人癫痫持续状态的系统评价	18
3. 脑肿瘤术后预防性左乙拉西坦的疗程：一项前瞻性随机试验	19
4. 左乙拉西坦剂量评估对创伤性脑损伤后癫痫预防的评价	20
5. 左乙拉西坦调节颞叶癫痫的脑电图微状态	20
森巴考特	21
1. 森巴考特滴定期间的疗效和不良事件发生率	21
2. 森巴考特成功治疗成人 DRAVET 综合征	21
司替戊醇	22

1. 司替戊醇添加治疗药物难治性局灶性癫痫	22
2. 司替戊醇长期治疗儿童和成人药物难治性癫痫的疗效和安全性：196 例患者的回顾性队列研究	23
醋酸艾司利卡西平	24
1. 醋酸艾司利卡西平在韩国和白种人受试者中的药代动力学、安全性和耐受性特征具有可比性	24
2. 醋酸艾司利卡西平作为成人特发性全面强直阵挛发作的辅助治疗：一项前瞻性观察研究	24
吡仑帕奈	25
1. 吡仑帕奈在欧洲的真实世界有效性和安全性：概况性评价	25
2. 吡仑帕奈辅助治疗癫痫性脑病：一项常规临床实践的多中心研究	26
3. 长期开放标签吡仑帕奈研究：特发性全面性癫痫中全面强直阵挛发作	26
4. 特发性全面强直阵挛性癫痫患者应用吡仑帕奈超过随机化前每月发作次数的时间：一个潜在的临床终点	27
5. 作为唯一添加药物的吡仑帕奈疗效：癫痫患者的回顾性、多中心、观察性真实生活研究	28
6. 癫痫患儿吡仑帕奈治疗药物监测：关注影响血浆浓度剂量比的因素	28
奥卡西平	29
1. 奥卡西平对癫痫儿童青少年甲状腺功能的纵向影响	29
丙戊酸	30
1. 丙戊酸钠治疗癫痫持续状态：负荷剂量、血清水平与临床反应的相关性	30
2. 丙戊酸引起的神经兴奋性反弹可能预示其对癫痫发作的控制不足	30
托吡酯	31
1. 对依从性不良事件的托吡酯剂量推荐模拟	31
临床研究	32
1. 难治性 DRAVET 综合征的治疗：新型药物的考虑	32
2. ANGELMAN 综合征患者癫痫发作的药物治疗	32
3. 癫痫和妊娠：专科护理研究	32
4. 药物难治性癫痫的当前和未来药物治疗选择	33
5. 多囊卵巢综合征与新型抗癫痫药物：系统评价	34
6. 癫痫发作和抗癫痫发作药物对胶质瘤患者生存的影响	34
7. 局灶性癫痫持续状态二线治疗的疗效：三级医院经验	35
8. 左乙拉西坦、磷苯妥英或丙戊酸钠在既定癫痫状态治疗试验患者中毒素相关癫痫持续状态的治疗	36
9. PROMOTE-SAH 研究中动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者使用抗癫痫发作治疗的多中心观察研究	36
10. 幕上梗死引起的持续性呃逆，吡仑帕奈和巴氯芬联合治疗成功：1 例报告	37

11. 急诊科患者惊厥性癫痫持续状态治疗后的电发作.....	37
12. 左乙拉西坦在脑出血急性期预防癫痫发作的安全性和有效性(PEACH):一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期试验.....	38
13. DYKE-DAVIDOFF-MASSON 综合征:尼日利亚东北部阿达马瓦一家三级医院一例青春期男孩的病例报告.....	39
14. 美国成人癫痫患者发作控制的精神健康状况发生率.....	39
15. 妊娠期抗癫痫药物的使用.....	40
16. 癫痫的负担和局灶性癫痫患者未满足的需求.....	41
17. 生酮饮食对中国成人与儿童药物难治性癫痫的疗效:一项初步研究.....	41
18. 癫痫与妊娠: 妊娠期间癫痫发作相关因素.....	42
19. 脑肿瘤相关性癫痫:病理生理学方法及抗癫痫发作药物的合理管理.....	43
20. 婴儿痉挛症的治疗:由德语神经儿科学会交叉学科指导委员会指南更新.....	43
21. 吡仑帕奈单药治疗癫痫:临床试验和真实世界证据.....	44
22. 生酮饮食、癫痫和认知:目前我们知道什么?系统回顾.....	44
23. 日本老年患者的非病灶性迟发性癫痫:与共病性痴呆有关的特征和癫痫发作结果.....	45
24. 抗癫痫和抗精神病治疗的双向性:一项基于人群的研究.....	45
25. 急诊环境下儿童癫痫持续状态的最佳处理:近期进展综述.....	46
26. 帕西伏尼添加治疗成人药物难治性局灶性癫痫的疗效和安全性:来自两项双盲、随机、安慰剂对照试验的结果.....	47
27. 在美国医院治疗的癫痫患者流行病学和注射抗癫痫药物治疗模式.....	48
28. 三 X 综合征患者癫痫的临床和脑电图特征:一个病例系列.....	48
29. 癫痫患儿停药后癫痫复发的风险及长期预后.....	49
30. 继发于癫痫持续状态处理的钠通道毒性引起奇怪的广泛复杂性心动过速:1 例报告.....	50
31. 线粒体 POLG 相关疾病的营养干预:疗效和安全性的系统综述.....	50
32. 饮食对抗癫痫药物代谢和癫痫管理的影响.....	50
33. 生酮饮食在儿童难治性癫痫中的有效性.....	51
34. 抗癫痫发作治疗对癫痫患者睡眠的影响:一篇文献综述.....	51
35. 改良生酮饮食治疗成人癫痫患者降低全基因组 DNA 甲基化:一项前瞻性研究.....	52
36. 澳大利亚癫痫女性妊娠的胎儿畸形.....	52
37. 抗癫痫发作药物治疗预防脑损伤患者癫痫发作的有效性:一项荟萃分析.....	53
38. 成人抗癫痫发作治疗(抗癫痫药物):开始、监测和停止.....	53
39. 生酮饮食治疗癫痫:一项系统回顾和荟萃分析概述.....	54
40. 丙戊酸治疗癫痫患者的高氨血症和认知功能障碍——初步研究 HYPERAMMONAEMIA AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN EPILEPSY PATIENTS TREATED WITH VALPROIC ACID - PRELIMINARY STUDY.....	54

41. 生酮饮食在儿童和婴儿癫痫患者中的多系统并发症综述.....	55
42. 抗癫痫发作药物在 PRRT2 相关婴儿癫痫中的疗效、耐受性和保留情况.....	55
43. 基因 PANEL 指导抗癫痫发作药物处方:成本是否与收益相符?.....	56
44. 复杂轻度创伤性脑损伤患者抗癫痫发作药物使用的国际调查:纽约神经创伤联盟研究.....	56
45. 根据机制靶点推测治疗 SARS-CoV-2 和癫痫发作的老药新用.....	57
46. 特发性全面性癫痫的耐药性:证据和概念.....	58
47. 回顾性研究生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的疗效、保留率及影响因素.....	58
48. 20 个月期间癫痫患者因 COVID-19 住院及死亡的风险: 意大利 EPI LINK BOLOGNA 队列.....	58
49. 儿童和青少年不明原因癫痫患者小脑体积差异作为诊断和预后标志物.....	59
50. 迷走神经刺激治疗难治性癫痫.....	60
51. 利托那韦/奈马特韦与抗癫痫发作药药物相互作用: 癫痫患者 COVID-19 管理建议.....	60
52. 癫痫性痉挛患者脑脊液犬尿喹啉酸减少: 一个皮质类固醇反应的生物标志物.....	61
53. 结节性硬化遗传和神经病理学进展: 离靶向治疗更近了.....	61
54. 癫痫持续状态管理和死亡危险因素: 一项回顾性研究.....	62
55. 澳大利亚和新西兰神经外科医生开颅手术预防性抗癫痫药物使用及驾驶限制.....	63
56. 静脉加奈索酮治疗难治性癫痫持续状态: 来自一项开放性、剂量确定 2 期临床试验.....	63
57. 在癫痫医疗保险患者抗癫痫发作药停药发生率和预测因素: 一项回顾性队列研究.....	64
58. 日本成人癫痫患者的抗癫痫发作药处方趋势: 一项使用 2015 年至 2019 年健康保险理赔数据库的回顾性队列研究.....	64
59. 药剂师参与急诊室癫痫持续状态的抗癫痫治疗.....	65
60. METTU KARL 专科医院门诊癫痫患者治疗结局及相关因素: 一项横断面研究.....	66
61. 成人癫痫患者多病和慢病共处方和潜在的相互作用: MORBINET 研究.....	66
62. 脑炎患者的急性症状性癫痫发作风险: 来自两个独立的前瞻性多中心队列的临床预测模型的开发和验证.....	67

副作用 68

1. 在一例青少年中与使用奥卡西平相关的低丙种球蛋白血症.....	68
2. 与应用拉莫三嗪相关的心脏病发病率及死亡率.....	68
3. 应用拉莫三嗪的患者心脏风险评估: 一项系统综述.....	69
4. 长期口服抗癫痫发作药对癫痫患者甲状腺激素的副作用: 一项系统综述和网状 META 分析.....	69
5. 胶质瘤患者左乙拉西坦及拉考沙胺相关皮疹高发生率和危险因素.....	70
6. 静脉-动脉体外膜肺氧合治疗拉考沙胺中毒致宽 QRS 波心动过速.....	71

7. 人白细胞抗原在抗癫痫药诱发的 STEVENS-JOHNSON 综合征/中毒性表皮坏死松解症的作用：一项 META 分析	71
8. 儿童癫痫患者抗癫痫发作药物副作用的性别差异：一项系统综述	72
9. 拉莫三嗪诱导的狼疮合并无菌性脑膜炎和噬血细胞淋巴组织细胞增生症	72
10. 与致死性丙戊酸谱系障碍相关的 III 级角膜皮样改变部分自发消退	73
11. 无标记电化学阻抗谱检测 HLA-B*15:02 和 HLA-B*15:21 预防卡马西平诱导的 STEVENS-JOHNSON 综合征	73
12. 丙戊酸诱导的 FANCONI 综合征：临床特征，危险因素，诊断及管理	74

机制研究75

1. 癫痫与有丝分裂受损及自噬相关痴呆 (MAD) 的相互作用：治疗方法综述	75
2. 唑尼沙胺预处理减轻奥沙利铂诱导的大鼠 DRG 神经元以及 DRG 神经元-施万细胞共培养毒性	75
3. 大鼠中托吡酯治疗匹鲁卡品诱导的癫痫持续状态的抗惊厥作用伴随着抑制共病行为及边缘区的神经保护作用	76
4. 大麻二酚通过 CB1 信号触发的 AKT 和 ERK 通路促进神经分化	76
5. 预防性予大麻二酚可减少红藻氨酸诱导的癫痫发作和神经生成相关的小胶质细胞炎症反应	77
6. 左乙拉西坦对癫痫大鼠海马 CA1 突触可塑性和齿状回分子变化的差异影响	77
7. 维生素 D3 和卡马西平通过恢复巨噬细胞溶酶体酸化保护小鼠免受艰难梭菌感染	78
8. 甘丙肽类似物 810-2 和抗癫痫药物左乙拉西坦在啮齿动物癫痫模型中的协同作用	78
9. 从 HDAC 到电压门控离子通道：下一步是什么？抗癫痫药在癌症中再利用的漫长道路	79
10. AMPA 受体拮抗剂吡仑帕奈抑制人局灶性皮质发育不良的癫痫活动	79
11. 左乙拉西坦对大鼠记忆和焦虑的不同作用	80
12. 拉考沙胺减少新生儿癫痫发作而不增加细胞凋亡	80
13. 生酮饮食对急性癫痫持续状态的改善作用：对大鼠海马体生化和组织学变化的见解	81
14. 产前丙戊酸诱导的自闭症大鼠模型中穿透通路齿状回突触的社交作用和海马长时程增强作用受损	81
15. 大麻二酚通过调节甲基-CpG 结合蛋白 2 的多巴胺受体 D1 介导的钙依赖性磷酸化来预防甲基苯丙胺诱导的神经毒性	82
16. 生酮饮食可能通过 ASIC1A 和颞叶癫痫大鼠模型中线粒体介导的凋亡途径缓解海马神经变性	83
17. 大麻二酚对大鼠脑切片中缝背核 5-羟色胺能神经元作用的功能特点	83
18. 抗癫痫丙戊酸通过 C-JUN N-末端激酶改善进行性神经性腓骨肌萎缩症 2W (CMT2W) 相关的 HARS1 突变诱导的神经元细胞形态分化抑制作用	84
19. 丙戊酸诱导的焦虑和抑郁行为在 p39 CDK5 激活剂缺陷小鼠中得到改善	84
20. 大麻二酚与地塞米松的体外抗炎作用比较	85

21. 大麻二酚在戊烯四唑诱导的癫痫发作中的作用取决于 PI3K	85
22. 基于肠道的调节刺激了小儿癫痫模型大鼠的海马线粒体生物能量学	86
23. 长期施用 Q808 对健康大鼠海马转录组的影响	86
24. 灵芝酸 A 的抗癫痫作用及其对戊烯四唑诱导的癫痫大鼠的机制研究	87
25. 大鼠脑癫痫发生过程中突触密度的时间空间变化	87
26. 芦丁预防海藻酸大鼠模型的癫痫发作：谷氨酸水平、炎症和神经元损失调节的证据	88

药物监测89

1. 一种高灵敏度和快速的 LC-MS3 方法用于确定癫痫患者血清中的奥卡西平及活性代谢物水平及其在治疗药物监测中的应用	89
2. 不依从性对左乙拉西坦药代动力学的影响和使用蒙特卡罗模型的补救剂量建议	89
3. 围绕左乙拉西坦应用于神经危重症中预防癫痫发作的药代动力学考虑因素-概述	90
4. 比较现实中新药和仿制药的卡马西平暴露水平	90
5. 直接经鼻入脑的大麻二酚纳米乳化制剂的研发：统计优化，体外和体内评估	91
6. 加巴喷丁会影响抗胆碱能药物对膀胱过度活动症的效果吗？	91
7. 联合血液灌注和连续静脉-静脉血液滤过治疗卡马西平中毒	92
8. 癫痫患儿血浆拉考沙胺监测：治疗血药浓度范围及影响因素	93
9. 电化学驱动的 CYP2C19 体系中苯妥英的生物转化	93
10. 用于 SPME 的磁性限入碳纳米管，通过 UHPLC-MS / MS 测定血浆样品中的大麻素	94

药物新载体95

1. 药物输送到大脑：原位胶凝制剂通过粘蛋白增强卡马西平的经鼻粘膜扩散	95
2. 含有大麻提取物的脂质纳米载体用于癫痫治疗-体外表征和体内功效研究	95
3. 体内长效药物递送的自组装抗癫痫药物的设计	96

药物相关基因研究97

1. 钠电压门控通道 α 亚基 1 (SCN1A -A3184G) 基因在非病灶性癫痫患儿中的多态性：病例对照研究	97
2. 一例新发 TET3 功能丧失变异病例表现为神经发育迟缓和慢波睡眠期癫痫性电持续状态	97
3. 病例报告：新型 PPP3CA 在调节域内截短突变所致严重的发育性和癫痫性脑病一例	98

4. 与神经发育迟缓和癫痫发作相关的功能获得性 GRIA2 变异：功能表征和靶向治疗	98
5. 生酮饮食对 EHLERS-DANLOS 综合征和 STXBP1 相关癫痫性脑病患儿的益处	99
6. 大麻二酚对抗显性负性致病 Kv7.2 变异的作用	99
7. GABRA1 RS2279020 和 GABRA6 RS3219151 多态性与亚洲和阿拉伯人群的癫痫风险和抗癫痫药物反应性没有 关联：来自 META 分析的证据与试验序贯分析	100
8. 克立咪唑和曲唑酮在 STXBP1 斑马鱼模型中有抗惊厥治疗效应	100
9. 编码 Na ⁺ /K ⁺ 泵的基因的复发性新发单点变异可导致癫痫	101

指南 102

1. 在森巴考特治疗期间联用抗癫痫发作药物的剂量调整：专家意见共识建议	102
---	-----

药物

大麻二酚

1. 用于癫痫发作管理的大麻二酚处方：由专业药剂师进行初始药物间相互作用管理

Prescription cannabidiol for seizure disorder management: Initial drug-drug interaction management by specialty pharmacists

DOI: 10.1093/ajhp/zxac155

Dial H, Owens W, DeClercq J, Choi L, Zuckerman AD, Shah NB, Johnson K.

目的：描述大麻二酚（CBD）治疗开始时药物间相互作用（DDI）的现状、类型和管理。

方法：我们对2019年1月至2020年4月从医学中心神经科门诊开具CBD进行癫痫发作管理的患者进行了一项单中心、回顾性研究。若患者入组CBD临床试验或中心的专业药房未完成保险批准或药物履行过程则将被排除。主要结局是开局CBD处方时确定的DDI数量、类型和管理。

结果：在纳入的136例患者中，109例（80%）在基线检查时发现存在DDI。在260个DDI中，71%（n=184）是药效学性质的，29%（n=76）是药代动力学性质的。检测到的260例DDI的管理包括仅咨询（89%[n=232次交叉反应]）、停用具有交互作用的制剂[9%（n=22次交叉反应）]和调整交互作用制剂的计量[2%（n=6次交叉反应）]。氯巴占是最常见的相互作用药物（n=63，24%），而丙戊酸占DDI的10%（n=26）。人群主要为白人（n=115，85%），18岁或以下（n=92，68%），并且有存在Lennox-Gastaut综合征CBD适应证的患者（n=117，86%）。

结论：本研究对于综合专业药师在确定和管理开始使用处方CBD的患者的初始DDI方面可以发挥作用方面提供了新信息。

2. 大麻二酚治疗孤独症谱系障碍：希望还是炒作？

Cannabidiol for the treatment of autism spectrum disorder: hope or hype?

DOI: 10.1007/s00213-022-06196-4

Pedrazzi JFC, Ferreira FR, Silva-Amaral D, Lima DA, Hallak JEC, Zuardi AW, Del-Bel EA, Guimarães FS, Costa KCM, Campos AC, Crippa ACS, Crippa JAS.

理由：孤独症谱系障碍（ASD）被定义为一组神经发育障碍，其症状包括交流和社会互动受损、刻板或受限的行为模式以及不同程度的智力障碍。ASD发生于儿童早期，是流行率、发病率和对社会影响方面最严重的慢性儿童疾病之一，通常伴有注意缺陷多动障碍、焦虑、抑郁、睡眠障碍和癫痫。ASD的治疗效果较差，可能是因为它具有异质性，其神经生物学基础尚不清楚。利培酮和阿立哌唑等药物是美国食品和药物管理局唯

一认可的两种药物，主要用于治疗这种疾病的行为症状。这些药物疗效有限，极有可能产生不良反应，影响治疗依从性。因此，人们对研究内源性大麻素系统非常感兴趣，该系统调节其他神经递质的活性，在社会行为中起作用，并且似乎在 ASD 患者中发生改变。因此，大麻二酚 (CBD) 成为治疗 ASD 症状的一种可能策略，因为它对内源性大麻素系统具有相关的药理作用，并且在与中枢神经系统疾病相关的研究中显示出良好的结果。

目的：回顾支持 CBD 作为 ASD 相关症状和共病治疗潜力的临床前和临床数据并讨论和提供信息，希望不要轻视这种药物的使用。

3. 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：药物级大麻二酚 (CBD) 是治疗药物难治性癫痫的最新抗癫痫发作药物之一，其对 EEG 的影响尚未完全描述。

方法：纳入 CBD 扩展研究的患者在 CBD 治疗药物难治性癫痫开始前和 12 周后进行脑电图检查。除了评估临床 EEG 报告外，还对背景 EEG 进行了无偏定量 EEG (qEEG) 分析，以确定在服用 CBD 后 EEG 是否发生一致性变化。

结果：脑电图振幅 (RMS 振幅、振幅标准差、偏度或峰度)、频率 (相对 δ 、 θ 或 α 功率)、Spearman 相关性或脑区间一致性的定量标记物均未出现显著的定性变化。然而，相对 β 功率和 1/f 斜率，信号噪声的测量值随着 CBD 的增加而增加。当根据 CBD 减少癫痫发作将患者分为有效者和无效者时，有效者在添加 CBD 后也降低了额极和枕区之间的 Spearman 相关性，这表明有效者可能在 CBD 启动后定量改善了 EEG 背景组织。在 CBD 治疗后，与无效者相比，CBD 有效者的 β 斜率和 1/f 斜率差异也更明显。当仅对未服用苯二氮卓类药物的患者进行分析时这些差异消失了，这表明 CBD 对癫痫发作的影响与已经服用苯二氮卓类药物患者大脑对 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 CBD 之前，有效者与无效者的 1/f 斜率也存在显著差异。因此，为了探索有效者和无效者的基线 EEG，我们使用变量选择程序来确定基线 EEG 特征，以预测患者的癫痫发作是否会随着 CBD 而改善。在最优多变量 logistic 模型中，基线相干性、Spearman 相关性和患者性别共同预测了该队列中的患者是否会对 CBD (定义为癫痫发作减少 40%或以上) 有效，准确率为 74%。该模型在持续时间和变异性减少的数据集上表现不佳，突出了任何临床相关模型的真实测试的重要性。

结论：这些结果表明，即使在基线检查时，qEEG 检测到的某些指标也有细微变化，这些变化在定性 EEG 分析中可能无法察觉，并可在未来用作生物标记物来预测患者对 CBD 的临床反应。开发这种预测性脑电生物标记

物，尤其是在药物试验开始之前，可以减少不必要的抗癫痫发作药物暴露，并改善面临新药物选择的癫痫患者的预后。

4. 大麻二酚的药理学：人体的危险信号、后果和风险

Pharmacology of cannabidiol: Red flags, consequences and risks in humans

DOI: 10.1016/j.therap.2022.02.001

Micallef J, Batisse A, Revol B.

关于大麻二酚（CBD）的科学知识表明，CBD 是一种非药理惰性物质。如果它不能有效作用于大麻素受体（四氢大麻酚[THC]固定的受体），它就会作用于大脑受体，尤其是多巴胺和 5-羟色胺受体，使其本身成为一种精神活性产品。因此，食用它可以产生精神刺激作用，例如镇静和嗜睡。在人类中，CBD 与抗癫痫发作药物、抗凝剂、免疫抑制剂或美沙酮等药物之间的相互作用已被强调。因此，慢性病患者的药物治疗可能会因为与 CBD 的未知相互作用而受到影响。此外，最近的一项实验研究表明，使用 CBD 通过蒸发（电子烟）产生的热解产物中含有 THC；就临床影响和/或副作用（包括对驾驶的影响）而言，它可能会给使用者带来负面的健康后果。最后，在现阶段纯粹是推测性的治疗主张（授权药物之外）可能会转移使用者对已证实的管理的注意力（停止药物治疗，支持 CBD 或“自我用药”）。所有这些数据都强调了为避免公共健康后果和更好地保护用户，实施与 CBD 无障碍相关的措施的重要性。

5. 大麻二酚在药物滥用障碍治疗中的应用：系统综述

Cannabidiol in the context of substance use disorder treatment: A systematic review

DOI: 10.1016/j.addbeh.2022.107360

Paulus V, Billieux J, Benyamina A, Karila L.

简介：大麻二酚（CBD）是大麻植物中发现的一种植物大麻素。CBD 因其抗惊厥、抗焦虑和抗精神病的特性而受到医学界的广泛关注。最近发表了越来越多的关于 CBD 抗成瘾特性的研究。在这篇系统综述中，我们旨在全面综述 CBD 对于物质滥用障碍（SUD）影响的动物和人类研究。

方法：我们在 PubMed 数据库中对 2021 年 2 月前的相关文献进行系统搜索，并纳入了所有评估 CBD 对物质滥用障碍影响的文章。

结果：根据现有的动物和人体研究，目前的系统综述表明，CBD 可能为 SUD 的治疗提供有前景的治疗潜力。动物研究表明，在酒精、类阿片和甲基苯丙胺使用情况下，CBD 具有积极影响（例如减少吸毒行为）。关于可卡因使用的结果在所审查的研究中混杂，动物研究中未发现 CBD 在大麻使用的影响。没有发现任何动物研究关注 CBD 对尼古丁使用的影响。人类研究表明，CBD 对尼古丁、大麻和类阿片的使用（例如消费频率和数

量)产生了积极影响。相比之下,在人类对可卡因或酒精使用的研究中,没有发现 CBD 有影响。没有发现任何人体研究调查了 CBD 对甲基苯丙胺使用的影响。

结论: 根据现有的人体研究, CBD 可能为 SUD 的治疗,特别是尼古丁、大麻和阿片类药物使用障碍提供有前景的治疗潜力。然而,现有的研究证据很少,需要对人群进行更多的研究。

6. 家长和看护人对大麻二酚治疗脆性 X 综合征的观点

Parent and Caregiver Perspectives towards Cannabidiol as a Treatment for Fragile X Syndrome

DOI: 10.3390/genes13091594

Maertens M, Silver H, Dixon Weber J, Rosselot H, Lozano R.

大麻二酚 (CBD) 是大麻植物中的一种非中毒性化学物质,目前作为治疗脆性 X 综合征 (FXS) 的候选药物受到研究。脆性 X 综合征是遗传性智力障碍的主要已知原因。研究表明, CBD 可以减轻焦虑、社交回避、多动、攻击和睡眠问题等症状。这是一项采用自愿匿名调查的定性研究,包括关于人口统计、医疗信息、CBD 使用的形式、类型、品牌、剂量和频率、使用的理由、效果感知、副作用和成本的问题。整个调查共有 34 个问题,包括多项选择题、Likert 量表和可选自由回答问题。这项研究表明,父母和看护人给 FXS 患者服用了多种类型、品牌和剂量的 CBD。选择 CBD 的原因有很多,最常见的原因是受访者从社区成员那里听到了关于 CBD 的积极信息,认为 CBD 的副作用比其他药物少,并且认为 CBD 是一种更自然的物质。大多数家长和看护人都同意 CBD 改善了 FXS 的一些症状,总体上有积极影响。CBD 有助于缓解某些 FXS 症状的治疗潜力。未来的研究对于了解 CBD 在 FXS 中的好处是必要的。

7. 大麻二酚对于边缘叶发作潜在靶点的探究: 计算机方法

Investigation of cannabidiol's potential targets in limbic seizures. In-silico approach

DOI: 10.1080/07391102.2022.2124454

Olafuyi O, Kapusta K, Reed A, Kolodziejczyk W, Saloni J, Hill GA.

尽管目前有大量 FDA 批准的抗癫痫发作药物,但超过三分之一的患者对药物无效,这就需要可替代药物。在临床和临床前研究中,各种研究表明,特定植物基大麻二酚 (CBD) 在治疗某些对传统疗法无效的边缘癫痫患者群体方面具有优势。这项工作旨在研究 CBD 具有抗惊厥特性的可能机制。CBD 治疗边缘癫痫的分子靶点,包括超极化激活环核苷酸门控通道 1 (HCN1)、 γ -氨基丁酸转氨酶 (GABA-AT) 和 γ -氨基丁酸 A 型受体

(GABAA), 用于评估其结合亲和力。与 CB1 受体的相互作用最初被建模为基准,这进一步证明了本文提出的方法的有效性。考虑到成功的基准测试,我们以感兴趣的蛋白质为靶点在电子调查中进一步使用了相同的概念。作为分子对接的结果,我们提出并评估了 CBD 受体复合物的分子力学和分子动力学模拟模型。虽然

CBD 在 GABA-AT 的结合囊和 GABAA 的一些结合位点内具有相当高的亲和力和稳定性，但最稳定的是 CBD 复合体与 HCN1 受体的结合。100 ns 分子动力学模拟显示，CBD 结合 HCN1 受体的开放孔，形成与强效拉莫三嗪相似的相互作用模式。因此，我们可以认为 HCN1 可以作为大麻素抗癫痫药治疗的最有效靶点。

8. 富含大麻二酚的非精神大麻提取物在体外兴奋毒性模型中的神经保护作用研究

Investigation on the neuroprotective effect of a cannabidiol-enriched non-psychotropic Cannabis sativa L. extract in an in vitro model of excitotoxicity

DOI: 10.1016/j.fitote.2022.105315

Borgonetti V, Biagi M, Galeotti N, Manetti F, Governa P.

本研究的目的是评估富含大麻二酚的非精神药物大麻提取物（CSE）及其主要成分大麻二酚和 β -石竹烯的神经保护作用。我们利用 SH-SY5Y 细胞优化了谷氨酸诱导神经元兴奋毒性的体外模型，进而评估 CSE 对谷氨酸损伤细胞活力、脑源性神经营养因子释放、CB1 蛋白表达和 ERK 水平的影响。与 CB1 拮抗剂 AM4113 的联合治疗证实了 CB1 调节的参与。CSE 能够显著保护 SH-SY5Y 免受谷氨酸损伤的细胞活力，并通过涉及 ERK 调节的作用机制抵消脑源性神经营养因子水平的变化。此外，CSE 完全逆转了谷氨酸诱导的 CB1 受体表达的减少，CB1 拮抗剂 AM4113 的存在降低了 CSE 的有效性，表明 CB1 在调节神经元兴奋毒性中起作用。这项工作证明了 CSE 作为神经保护剂的体外有效性，相较于其主要成分，整个大麻植物复合体可能是更有效的策略，并建议在转入体内研究之前使用更复杂的细胞模型进行进一步的研究。

9. 基于大麻的标准化配方作为辅助疗法治疗成人药物难治性局灶性癫痫非常有效：一项开放标签前瞻性队列研究

Cannabis-based magistral formulation is highly effective as an adjuvant treatment in drug-resistant focal epilepsy in adult patients: an open-label prospective cohort study

DOI: 10.1007/s10072-022-06393-1

Navarro CE.

简介：一种高含量大麻二酚（CBD）和低含量 Δ 9-四氢大麻酚（THC）配方的安全性和有效性用于治疗药物难治性癫痫曾在儿童中进行检测，而未在成人中进行。本研究的目的是评估富含 CBD 的油作为常规抗癫痫药物的补充治疗，在成人药物难治性局灶性癫痫（DRFE）患者中是否有效、安全且耐受性良好。

方法：一个开放标签、单中心、前瞻性队列中的成人 DRFE 患者接受稳定剂量的抗癫痫药物（AEDs）。以大麻为基础的标准化配方（CBMF）（100 mg/ml CBD 和 THC<1.9 mg/ml）每 12 小时舌下注射 0.1 ml，每周递增滴定。主要结局是在 12 周时癫痫发作频率降低>50%。同时进行药物不良反应监测。p 值<0.05 具有统计学意义。

结果：2020年8月至2022年7月，44名患者（38.6%）完成了3个月以上的随访。CBD的平均每日剂量为200mg，THC为4mg，每公斤体重的CBD为3.7mg。CBD治疗前的平均每月癫痫发作次数为11次，CBD治疗后的平均每月发作次数为2.5次（ $p < 0.001$ ）。79.5%的患者在12周时癫痫发作次数减少 $>50\%$ 。12周时，每月癫痫发作频率的中位百分比变化为84.1%。5例患者报告存在药物不良反应。

结论：CBMF治疗成人DRFE是一种高效、安全的治疗方法。随着时间的推移，癫痫发作频率的减少保持不变。

10. 大麻二酚对药物难治性癫痫患儿适应行为和生活质量的影响

Effects of Cannabidiol on Adaptive Behavior and Quality of Life in Pediatric Patients With Treatment-Resistant Epilepsy

DOI: 10.3988/jcn.2022.18.5.547

Kim SH, Choi HS, Koo CM, Joo BR, Park BJ, Lee HK, Lee JS, Kim HD, Kang HC.

背景和目的：关于大麻二酚（CBD）对生活质量（QOL）影响的数据目前尚不充分。我们评估了接受CBD治疗的癫痫患儿的生活质量。

方法：这项前瞻性、开放性研究包括患有Dravet综合征或Lennox-Gastaut综合征的儿童和青少年患者（年龄2-18岁），口服CBD剂量为10 mg/kg/d。在CBD治疗开始时和6个月后再次使用韩国版的儿童癫痫生活质量（QOLCE）问卷。适应性行为使用韩国版的儿童行为检查表（K-CBCL）和第二版的Vineland适应性行为量表（Vineland-II）进行测量。

结果：本研究包括41例患者（11例为Dravet综合征，30例为Lennox-Gastaut综合征），其中25例为男性。中位年龄为4.1岁。6个月后，26.8%（11/41）的患者出现癫痫发作次数减少 $\geq 50\%$ 。从基线检查到CBD治疗6个月后，QOLCE问卷总分没有变化（分别为 85.71 ± 39.65 和 83.12 ± 48.01 ； $p = 0.630$ ）。治疗6个月后，Vineland II的运动技能领域得分从基线时的 48.67 ± 13.43 降至 45.18 ± 14.08 （ $p = 0.005$ ）。CBD治疗6个月后，其他Vineland II评分和K-CBCL评分均无变化。

结论：CBD是治疗Dravet综合征和Lennox-Gastaut综合征的有效抗癫痫发作药物。然而在我们的研究中，并没有改善患者的生活质量，可能是因为我们所有的患者都有严重的智力障碍。

布瓦西坦

1. 静脉注射布瓦西坦治疗院内急性癫痫发作：概况性评价

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

DOI: 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、药物间相互作用、剂量、给药途径以及危重病引起的药代动力学变化等变量。急性癫痫的治疗需要简单且快速给予、耐受性好且有效的治疗方案。本综述的目的是关注与静脉注射布瓦西坦 (IV-BRV) 治疗医院急性癫痫相关的临床考虑, 重点关注危重患者。

方法: 这是一篇截至 PubMed 数据库 2021 年 4 月 13 日的检索界定文献综述, 并在美国神经病学学会 (AAN) 2021 年会网站上搜索英文出版物/会议摘要所报导的住院患者, 特别是在重症护理环境中静脉注射 BRV 的结果。对与 IV 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回顾和讨论。

结果: 纳入 12 项研究进行分析。一项研究表明, 接受静脉注射 BRV 作为一种脉冲式输注或静脉输注的患者在第一次给药 15 分钟后的血浆浓度相似。在医院环境中, 急性癫痫患者对静脉注射 BRV 的耐受性较好, 被归类为行为障碍的个体 TEAE 的发生率较低。IV BRV 的疗效和有效性反应迅速, 几分钟内观察到癫痫发作的临床和电生理改善。虽然超说明书用药, 但几项研究的结果表明, 静脉注射 BRV 可以减少癫痫发作, 并且癫痫持续状态患者通常耐受性良好。

结论: 静脉注射 BRV 在需要快速给药的住院患者的急性癫痫发作管理中显示出有效性, 并且通常耐受性良好, 这是一种临床相关的抗癫痫药物, 可用于危重病护理。

2. 布瓦西坦作为局灶性癫痫患者的早期添加治疗: 一项回顾性、多中心、真实世界研究

Brivaracetam as Early Add-On Treatment in Patients with Focal Seizures: A Retrospective, Multicenter, Real-World Study

DOI: 10.1007/s40120-022-00402-3

Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, Casciato S, Cerulli Irelli E, Chiesa V, Dainese F, De Maria G, Didato G, Di Gennaro G, Falcicchio G, Fanella M, Ferlazzo E, Gangitano M, La Neve A, Mecarelli O, Montalenti E, Morano A, Piazza F, Pizzanelli C, Pulitano P, Ranzato F, Rosati E, Tassi L, Di Bonaventura C; BRIVAracetam add-on First Italian netwoRk Study (BRIVAFIRST) Group.

简介: 在随机对照试验中, 添加布瓦西坦 (BRV) 可降低药物难治性局灶性癫痫患者的癫痫发作频率。大多数关于 BRV 的现实研究都集中于药物难治性癫痫。本分析的目的是评估 BRIVAFIRST 研究中的患者早期或晚期辅助治疗时辅助性 BRV 的 12 个月有效性和耐受性。

方法: BRIVAFIRST 是一项为期 12 个月的回顾性多中心研究, 包括成人患者服用辅助 BRV。疗效结果包括持续有效率、持续无发作率和停药率。安全性和耐受性结果包括不良事件 (AEs) 导致的停药率和 AEs 发生率。对 1-2 (早期添加) 和 ≥ 3 (后期添加) 之前的抗癫痫发作药物。

结果: 共有 1029 例局灶性癫痫患者被纳入研究, 其中 176 例 (17.1%) 接受了 BRV 作为早期添加治疗。12 个月时, 早期添加组 BRV 的平均每日剂量为 125 (100-200) mg, 晚期添加组为 200 (100-2000) mg

($p < 0.001$)。早期添加组的 97/161 名患者 (60.3%) 和晚期添加组的 286/833 名患者 (34.3%) 达到持续有效 ($p < 0.001$)。早期添加组的 51/161 名患者 (31.7%) 和晚期添加组的 91/833 名患者 (10.9%) 实现了持续无发作 ($p < 0.001$)。在 1 年的研究期间, 早期添加组中有 29 名患者 (16.5%) 和晚期添加组中的 241 名患者 (28.3%) 停用了 BRV ($p = 0.001$)。在早期和晚期接受 BRV 附加治疗的患者中, 不良事件发生率分别为 38.7% 和 28.5% ($p = 0.017$)。

结论: 布瓦西坦作为局灶性癫痫患者的一线辅助治疗和晚期辅助治疗均有效且耐受性良好。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺治疗帕金森病和路易体痴呆的疗效和安全性: Meta 分析和系统评价

Zonisamide's Efficacy and Safety on Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies: A Meta-Analysis and Systematic Review

DOI: 10.1155/2022/4817488

Kong L, Xi J, Jiang Z, Yu X, Liu H, Wang Z.

目的: 最近的临床数据表明, 帕金森病 (PD)、路易体痴呆 (DLB) 和唑尼沙胺之间存在关联。本研究旨在全面评估唑尼沙胺治疗 PD 和 DLB 的疗效和安全性。

方法: 在 Pubmed、Cochrane 图书馆、科学网和 Embase 数据库中搜索截至 2022 年 4 月 18 日完成的关于唑尼沙胺在 PD 和 DLB 中作用的所有随机临床试验 (RCTs)。UPDRS II 总分、UPDRS III 总分、每日“关”时间和 UPDRS 第四部分第 32、33 和 34 号被用作临床疗效终点。RCT 中报告的不良事件将在最终安全性分析中予以考虑。为了更好地了解唑尼沙胺对 PD 和 DLB 疗效和安全性的影响, 在亚组中检查了 UPDRS III 总分和六个重叠不良事件。固定效应模型分析 (OR) 或随机效应模型分析用于计算平均差 (MD) 和相对风险。

结果: 本研究共纳入 7 篇文献, 包括 1749 例患者 (916 例 PD 和 833 例 DLB)。与对照组相比, 唑尼沙胺可显著降低 PD 和 DLB 患者的 UPDRS III 总分 (WMD-2.27[95%CI:-3.06, -1.48], $p < 0.0001$)。与对照组相比, 唑尼沙胺可显著降低 PD 患者, UPDRS II (off) 总分 (WMD-0.81[95%CI:1.36, -0.26], $p = 0.004$)、每日“关”时间 (WMD-0.67[95%CI:-1.10, 0.24], $p = 0.002$), 且 UPDRS 第四部分 32 号病情恶化 (OR-3.48[95%CI:1.20, 10.10], $p < 0.02$)。就安全性而言, 与对照组相比, 唑尼沙胺可显著增加 DLB 患者挫伤的发生率 (OR-0.60[95%CI:0.38, 0.96], $p = 0.03$), 并可增加食欲下降的概率 (OR-3.13[95%CI:1.61, 6.08], $p = 0.0008$)。对于 PD 患者, 唑尼沙胺可能会增加嗜睡的概率 (OR-2.17[95%CI:1.25, 3.76], $p = 0.006$)。

结论: 对于当前研究结果的分析, 我们的结果表明, 唑尼沙胺可以改善 PD 和 DLB 患者的运动功能, 改善 PD 患者的日常生活活动能力和药效消退能力, 缩短运动障碍的持续时间。就安全性而言, 唑尼沙胺的使用显著增加了 DLB 患者的挫伤概率, 并可能增加 DLB 患者食欲减退的概率和 PD 患者嗜睡的概率。唑尼沙胺似乎是 PD 和 DLB 患者新的治疗选择。然而, 唑尼沙胺治疗 PD 和 DLB 的有效性和安全性有待进一步研究。

2. 唑尼沙胺治疗 Lafora 病的疗效及其在进行性肌阵挛性癫痫中的应用

Efficacy of zonisamide in Lafora's disease case and brief review of its use in progressive myoclonic epilepsy

DOI: 10.33588/rn.7506.2021397

Rubio-Nazábal E, Álvarez-Pérez P, Cores-Bartolomé C, Lema-Facal T.

简介: 进行性肌阵挛性癫痫 (MPE) 是一组临床和遗传异质性神经退行性疾病, 这些疾病与自发和动作诱发的肌阵挛以及进行性认知障碍相关。Lafora 病是 MPE 的一个亚型, 由于 EPM2A 或 EPM2B 基因突变而呈常染色体隐性遗传。其癫痫发作, 尤其是肌阵挛发作, 通常对抗癫痫药物 (AD) 无效。

病例报告: 在本文中, 我们报告了一例诊断为 Lafora 病的患者, 既往对几种 AD 效果欠佳, 对唑尼沙胺有良好和稳定的疗效。事实上, 我们简要回顾了唑尼沙胺在 MPE 中的疗效的相关研究。

结论: 唑尼沙胺可作为 MPE 的良好治疗方案。

拉考沙胺

1. 拉考沙胺治疗儿童癫痫患者的疗效和安全性: 一项系统评价和荟萃分析

Efficacy and safety of lacosamide in pediatric patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108781

Yang C, Yang Y, Peng Y, Zhang L, Yu D.

目的: 拉考沙胺 (LCM) 是第三代抗癫痫发作药物, 用于儿科的临床证据有限。我们旨在评估 LCM 在儿童癫痫患者中的疗效和安全性的证据。

方法: 利用 MEDLINE、Embase、Cochrane 图书馆和四个中文数据库中检索截至 2022 年 2 月发表的文献进行系统综述, 收集疗效和安全性结果数据并进行荟萃分析。

结果: 共纳入 21 项研究, 包括 1230 名儿科患者。从基线检查到维持期, 每 28 天癫痫发作频率的中位数减少率为 33.1% (95%CI 22.7%, 43.5%)。治疗 6 个月后, 50%、75%和 100%有效率分别为 53.3% (95%CI 40.7%、

65.9%)、28.3% (95%CI 20.8%、35.8%) 和 20.4% (95%CI 12.6%、28.2%)。治疗 12 个月后, 50%、75%和 100%有效率分别为 42.0% (95%CI 29.5%、54.5%)、19.5% (95%CI 11.1%、27.8%) 和 15.2% (95%CI 6.6%、23.8%)。最常见的不良事件是嗜睡 (15.0%)、头晕 (9.9%) 和嗜睡 (8.3%)。

结论: 拉考沙胺治疗儿童癫痫有效且耐受性良好。然而, 仍需要利用高质量数据进行进一步研究, 并对儿童中 LCM 的使用进行长期随访。

左乙拉西坦

1. 维生素 B6 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.

目的: 左乙拉西坦 (LEV) 是一种抗癫痫发作药物 (ASM), 对癫痫儿童有显著的行为相关不良反应。补充维生素 B6 (吡哆醇) 可以改善这些不良反应。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 月间接受 LEV 治疗的所有儿科患者的人口统计学和临床特征。采用 T 检验、卡方检验和 Fisher 精确检验来评估 LEV 停用的预测因素。p 值 < 0.05 被认为具有统计学意义。

结果: 150/240 名 (62%) 儿童在接受 LEV 治疗的同时, 还服用了其他药物。35% 的儿童报告有不良反应, 特别是行为和情绪问题。在报告 LEV 不良反应的患者中, 71% 服用了维生素 B6 (n=59)。服用维生素 B6 的儿童停用 LEV 的比率显著低于未服用 B6 的孩子, 无论是单药还是多药治疗 (分别为 49% 和 88%, p=0.001)。与那些无法继续服用 LEV 的患者相比, 半数以上能够继续服用 LEV 的患者报告补充 B6 后行为改善 (17/30, 57% 对 0/26, 0%; p<0.001)。

结论: 左乙拉西坦的不良反应显著影响癫痫儿童 ASM 的耐受性。我们的结果表明, 补充维生素 B6 可以显著降低因其行为相关不良反应而停止服用 LEV 的几率。

2. 左乙拉西坦治疗成人癫痫持续状态的系统评价

Levetiracetam for Status Epilepticus in Adults: A Systematic Review

DOI: 10.4212/cjhp.v75i1.3254

Webb CA, Wanbon R, Otto ED.

背景: 癫痫持续状态 (SE) 是一种神经系统急症, 有可能导致严重的死亡率和发病率。肠外注射苯二氮卓类药物是公认的一线治疗方法, 但约三分之一的患者不能控制 SE。左乙拉西坦可用于对苯二氮卓治疗无效的 SE。

目的: 通过系统综述, 探讨静脉注射左乙拉西坦治疗成人 SE 的作用。

数据来源: 截至 2020 年 8 月 18 日, 检索了 MEDLINE、Embase、CENTRAL 和 CINAHL 数据库。

研究选择和数据提取: 本综述包括前瞻性随机对照试验, 比较左乙拉西坦与另一种抗癫痫药 (与苯二氮卓类药物合用或合用后) 在成人 SE 患者中的疗效。主要结局是 SE 停止。使用 Cochrane 偏倚风险工具评估证据质量。使用描述性统计报告所纳入研究的特征。

数据综合: 五项研究比较了静脉注射左乙拉西坦与丙戊酸、苯妥英钠 (或其前药磷苯妥英) 或两者。所有 5 项研究均未发现疗效或安全性终点的统计显著差异。苯妥英钠引起的低血压和呼吸衰竭的病例数更多, 左乙拉西坦引起的精神不良反应 (如发作后精神病) 的病例数也更多。

结论: 现有证据表明, 左乙拉西坦在成人 SE 的停止方面与丙戊酸或苯妥英钠一样有效。因此, 其他因素应决定 SE 患者抗癫痫药的选择, 如不良反应概况、给药后勤、药物成本、医院处方中的内容以及药物可用性。

3. 脑肿瘤术后预防性左乙拉西坦的疗程: 一项前瞻性随机试验

Duration of Prophylactic Levetiracetam After Surgery for Brain Tumor: A Prospective Randomized Trial

DOI: 10.1227/neu.0000000000002164

Rahman M, Eisenschenk S, Melnick K, Wang Y, Heaton S, Ghiaseddin A, Hodik M, McGrew N, Smith J, Murad G, Roper S, Cibula J.

背景: 左乙拉西坦通常用于脑肿瘤手术切除患者的预防性抗癫痫发作药物。

目的: 采用确切的量表定量评估预防性左乙拉西坦治疗 1 周和 6 周患者产生神经毒性和抑郁相关不良反应。

方法: 无癫痫病史的幕上肿瘤手术切除患者在手术后 48 小时内随机接受预防性左乙拉西坦治疗, 为期 1 周或 6 周。在本研究的第一部分, 患者口服左乙拉西坦缓释片 1000 mg。由于药物短缺, 本研究后期入选的患者接受了 500 mg BID 左乙拉西坦。主要结局是药物启动 6 周后神经毒性评分的变化。次要结局是癫痫发作发生率。

结果: 共纳入 81 例患者, 随机分为 1 周 (40 例) 和 6 周 (41 例) 预防性左乙拉西坦治疗。在整个队列中, 再评估时神经毒性得分相较基线期略有改善。两组之间在神经毒性或抑郁评分方面没有显著差异。在整个患者队列中, 癫痫发作发生率较低, 随访期间每组仅有 1 名患者发生癫痫。

结论: 预防性使用左乙拉西坦 1 周或 6 周均不会导致明显的神经毒性或抑郁。无论治疗时间长短, 肿瘤切除开颅术后癫痫发作发生率都较低。

4. 左乙拉西坦剂量评估对创伤性脑损伤后癫痫预防的评价

Evaluation of Levetiracetam Dosing Strategies for Seizure Prophylaxis Following Traumatic Brain Injury

DOI: 10.1007/s12028-022-01599-9

Ohman K, Kram B, Schultheis J, Sigmon J, Kaleem S, Yang Z, Lee HJ, Vatsaas C, Komisarow J.

背景: 尽管左乙拉西坦越来越多地被用作苯妥英钠的替代品, 以预防创伤性脑损伤 (TBI) 后的早期创伤性癫痫发作, 但最佳剂量策略尚未阐明。本研究的目的是确定左乙拉西坦的不同给药策略是否与创伤后早期癫痫发作的发生率相关, 并将其用作 TBI 后的预防措施。

方法: 这项回顾性单中心队列研究纳入 2013 年 7 月 1 日至 2019 年 9 月 1 日期间 ≥ 18 岁确诊 TBI, 且接受左乙拉西坦用于创伤后早期癫痫预防的患者。本研究的主要结局是评估左乙拉西坦的三种不同剂量策略(≤ 1000 毫克/天、1500 毫克/天, 以及 ≥ 2000 毫克/天) 和创伤后早期癫痫发作的相关比率。次要结局是总结有早期创伤后癫痫发作的患者与无早期创伤后发作的患者的每日左乙拉西坦绝对总维持剂量, 确定三种不同剂量策略对住院时间和住院死亡率的影响, 并评估患者特定变量对创伤后癫痫发生的影响。重叠倾向评分加权用于解决混淆的可能性。

结果: 在研究期间接受左乙拉西坦早期创伤后癫痫预防治疗的 1287 名患者中, 866 名患者纳入标准, 并被纳入了研究队列 (其中 ≤ 1000 毫克/天组 289 例, 1500 毫克/天组 137 例, ≥ 2000 毫克/天组 440 例)。加权后, 早期创伤后癫痫的累积发病率分别为为 2.9% (≤ 1000 毫克/天组)、8.8% (1500 毫克/天组) 及 9% (≥ 2000 毫克/天组)。1500 毫克/天组和 ≥ 2000 毫克/天组和 ≤ 1000 毫克/天组相比, 创伤后早期癫痫的亚分布危险分别增加了 209%和 216%, 但差异无统计学意义。

结论: 总之本研究结果表明, 三种不同的左乙拉西坦给药策略在创伤性脑损伤后 7 天内的早期癫痫累积发病率无统计学显著差异。加权后 ≤ 1000 毫克/天组的早期创伤后癫痫发作、无癫痫死亡和住院死亡率最低。

5. 左乙拉西坦调节颞叶癫痫的脑电图微状态

Levetiracetam Modulates EEG Microstates in Temporal Lobe Epilepsy

DOI: 10.1007/s10548-022-00911-2

Ricci L, Croce P, Pulitano P, Boscarino M, Zappasodi F, Narducci F, Lanzone J, Sancetta B, Mecarelli O, Di Lazzaro V, Tombini M, Assenza G.

在一组新诊断的颞叶癫痫 (TLE) 患者中, 使用 EEG 微观状态分析确定左乙拉西坦 (LEV) 治疗的效果。我们假设, LEV 治疗对大脑电活动的影响可以通过 EEG 微观状态进行全面研究。对 27 例 TLE 患者进行了检查。我们进行了静息状态微状态脑电图分析, 并比较了基线 (EEGpre) 和 LEV 治疗 3 个月后 (EEGpost) 的微状态

指标。微观状态 A、B、C 和 D 最稳定。LEV 诱导微状态 B 和 D 平均持续时间和每秒发生率降低 ($p < 0.01$)。此外，LEV 处理增加了微状态 A 到 C 和微状态 B 到 D 的方向优势 ($p = 0.01$)。LEV 治疗诱导新诊断 TLE 患者静息状态脑电图微状态的调节。微状态分析有可能确定 LEV 治疗活性的神经生理学指标。这项对癫痫患者脑电图微状态的研究为识别潜在的 LEV 活性生物标记物开辟了一条有趣的途径，这些标记物可能涉及癫痫神经网络的神经抑制增强。

森巴考特

1. 森巴考特滴定期间的疗效和不良事件发生率

Onset of efficacy and adverse events during Cenobamate titration period

DOI: 10.1111/ane.13659

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

目的：森巴考特是欧洲批准的一种抗癫痫发作药物 (ASM)，作为对癫痫控制不佳的成年人的辅助治疗。本事后分析报告了森巴考特滴定期间最常见的治疗突发不良事件 (TEAE) 的起效情况，并描述了起效时间、持续时间和严重程度。

材料与方法：服用 1-3 种 ASM 未控制的局灶性癫痫成年患者随机接受辅助性森巴考特或安慰剂 (双盲研究 C013 和 C017) 或森巴考特 (开放标签研究 C021)。结果评估包括疗效 (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：在研究 C013 和 C017 中，通过使用比研究 C021 更快的滴定计划，在滴定的第 1 至第 4 周观察到疗效的开始。在 C013 研究中，服用森巴考特的患者癫痫发作频率降低的中位数百分比为 36.7%，而服用安慰剂的患者为 16.3% ($p = 0.002$)；在 C017 研究中，所有森巴考特组和安慰剂组在第 1 周出现癫痫发作频率的显著差异，并在整个滴定过程中持续存在差异 ($p < 0.001$)。最常见的 TEAE 是嗜睡、头晕、疲劳和头痛，每种 TEAE 最早在第一周出现；然而，大多数人解决了这个问题。

结论：滴定过程中癫痫发作频率降低，在达到目标剂量之前观察到初始疗效。这些减少被视为具有临床意义，因为它们可能表明低剂量的早期疗效，并对患者的生活质量产生重大影响。长期使用辅助性森巴考特治疗通常是安全的，耐受性良好。

2. 森巴考特成功治疗成人 Dravet 综合征

Successful treatment of adult Dravet syndrome patients with cenobamate

DOI: 10.1111/epi.17427

Makridis KL, Friedo AL, Kellinghaus C, Losch FP, Schmitz B, BoBelmann C, Kaindl AM.

Dravet 综合征 (DS) 是一种罕见的、耐药的、严重的发育性癫痫性脑病, 由电压门控钠通道基因 SCN1A α 亚基的致病性变异引起。DS 的超兴奋性是由于抑制性中间神经元功能丧失所致。因此, 钠通道阻滞剂通常禁用于 DS 患者, 因为它们可能导致疾病加重。森巴考特 (CNB) 是一种新型抗癫痫发作药 (ASM), 在局灶性癫痫患者中具有良好的抗癫痫发作率。CNB 通过促进钠通道的失活状态来阻断持续性钠电流。在一项多中心研究中, 我们回顾性分析了添加 CNB 治疗成人 DS 患者的效果。我们报告了四名成人 DS 患者, 使用 CNB 后癫痫发作显著减少 80% 以上, 随访时间长达 542 天。CNB 是这些患者中第一种能够长期显著减少癫痫发作的药物。未发生严重不良事件。我们发现 CNB 可能使成人 DS 患者癫痫发作频率显著降低。然而, 尚不清楚是否所有 DS 患者都受益, 需要进一步研究和功能实验。

司替戊醇

1. 司替戊醇添加治疗药物难治性局灶性癫痫

Stiripentol add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy

DOI: 10.1002/14651858.CD009887.pub6

Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL.

背景: 这是 Cochrane Review 的更新版本, 首次发布于 2014 年, 最后一次更新于 2018 年。对于近 30% 的癫痫患者, 癫痫发作不能被药物治疗控制。司替戊醇是一种抗癫痫药物 (AED), 于法国研发 2007 年被欧洲药品管理局 (EMA) 批准用于治疗 Dravet 综合征, 作为丙戊酸钠和氯巴占的辅助治疗。

目的: 评价司替戊醇作为药物难治性局灶性癫痫患者的添加治疗的疗效和耐受性。

搜索方法: 对于最新更新, 我们于 2020 年 2 月 27 日搜索了以下数据库: Cochrane 研究登记册 (CRS Web); 和 MEDLINE 自 1946 年至 2020 年 2 月 26 日期间研究。我们联系了 Biocodex (司替戊醇制造商) 和癫痫专家, 以确定已发表、未发表和正在进行的试验。

选择标准: 司替戊醇在药物难治性局灶性癫痫患者中的随机、对照、添加治疗试验。

数据收集和分析: 审查作者独立选择的试验, 以纳入和提取数据。我们调查的结果包括癫痫发作频率减少 50% 或以上、癫痫无发作、不良反应、停药和生活质量的改变。

主要结果: 根据我们的选择标准, 我们没有在本次审查更新中纳入新的研究。我们仅纳入了早期回顾中的一项研究 (32 例儿童局灶性癫痫)。这项研究采用了一种应答者富集设计, 该研究未发现明显的证据表明癫痫

发作频率降低($\geq 50\%$ 癫痫发作减少) (风险比 (RR) 1.51, 95%置信区间 (CI) 0.81 至 2.82; 低确定性证据) 或癫痫无发作的证据 (RR 1.18, 95%CI 0.31 至 4.43; 低确定性的证据)。总体而言, 司替戊醇导致更大的不良反应风险 (RR 2.65, 95%CI 1.08 至 6.47; 低确定性证据)。当我们考虑具体的不良事件时, 置信区间非常宽, 表明神经系统不良反应 (RR 2.65, 95%CI 0.88 至 8.01; 低确定性证据) 和胃肠道不良反应风险 (RR 11.56, 95%CI 0.71 至 189.36; 低确定性的证据) 大幅增加和小幅度降低的可能性。研究人员注意到, 退出研究的风险没有明显降低 (RR 0.66, 95%CI 0.30 至 1.47; 低确定性证据), 这在两组中都很高 (添加安慰剂组为 35.0%, 司替戊醇组为 53.3%; 低确定性的证据)。这项研究的外部有效性受到限制, 因为只有对司替戊醇有反应的患者 (即经历过随机、附加、安慰剂对照、双盲阶段的癫痫发作频率比基线减少 $\geq 50\%$)。此外, 遗留效应和戒断效应可能会影响与癫痫发作频率相关的结果。从唯一纳入的研究中获得的非常有限的信息表明, 从整体上看, 添加司替戊醇的副作用似乎比添加安慰剂的副作用更常见。

作者的结论: 自本综述的上一版本发表以来, 我们没有发现新的研究。因此, 我们没有对初步审查中提出的这一更新的结论作出任何更改。我们不能得出结论支持使用司替戊醇作为耐药局灶性癫痫的附加治疗。还需要其他大型、随机、良好的试验。

2. 司替戊醇长期治疗儿童和成人药物难治性癫痫的疗效和安全性: 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

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, 被认为是氯巴占和丙戊酸钠不能控制的 Dravet 综合征患者的辅助治疗。然而, 关于其在其他癫痫病因和类型中的疗效有零散的数据。我们之前报道了我们在 132 例不同类型难治性癫痫患者中的单中心辅助性司替戊醇治疗的疗效。

目的: 我们旨在将分析扩大到 196 名长期随访患者的更大队列。

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

结果: 在应用司替戊醇后的初始中位随访 3 个月后, 我们观察到有效率为 53%, 其中 9% 的患者无癫痫发作。在随后的 12 个月和 24 个月随访中, 有效率分别为 29% 和 22%。病因学与随时间的持续反应相关, Dravet 综合征是 48 个月时有效率最高的病因 (64%), 其他遗传原因或未知病因学的综合征有效率分别为 13% 和 38%。随着时间的推移, 全面性癫痫患者 (44%) 和全面合并局灶性癫痫患者 (28%) 的有效率也高于局部性

癫痫患者的有效率（20%）。当在最小年龄（0-4岁）或成年时开始服用司替戊醇时，无复发生存率最高。12个月时的保留率（即继续服用司替戊醇且药物或非药物治疗均无变化的患者比例）为53%，24个月时为33%。

结论：根据我们的研究结果，我们认为司替戊醇不仅对 Dravet 综合征有效，而且对其他有或无明确遗传病因的癫痫综合征也是一种耐受性良好的治疗选择。反应持续时间在不同病因中受司替戊醇起始应用年龄的影响。

醋酸艾司利卡西平

1. 醋酸艾司利卡西平在韩国和白种人受试者中的药代动力学、安全性和耐受性特征具有可比性

The pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of eslicarbazepine acetate are comparable between Korean and White subjects

DOI: 10.1111/cts.13344

Hwang S, Lee S, Kim E, Hwang I, Cho JY, Chung JY, Jang IJ, Oh J.

醋酸艾司利卡西平（ESL）是治疗局灶性癫痫的前药抗癫痫药物。ESL 显示了一种良好的药代动力学（PK）-药效学关系，并且在不同种族中具有类似的外源性癫痫相关因素。本研究评估并比较了韩国和白种人受试者的 ESL 安全性、耐受性和 PK 特征。对健康的韩国和白种成年患者进行了随机、双盲、安慰剂对照、单剂量和多剂量递增研究。参与者随机接受单剂量和多剂量口服 ESL（400-1600 mg）或安慰剂，每天一次，共 11 天，比例为 8:2。采集了一系列血样，以测定 ESL 及其代谢物（伊西卡巴西平、R-伊西卡巴西平和奥卡西平）的血浆浓度。在整个研究过程中评估了安全性和耐受性。共有 29 例韩国受试者和 20 例白种人受试者完成了研究。韩国和白种人受试者之间 ESL 代谢物的 PK 谱相似。几何平均比在多次口服 400 mg 和 1600 mg ESL 后，在依西卡巴西平给药间隔内，韩国人和白种人受试者的浓度-时间曲线下面积（90%置信区间）分别为 1.06（0.97-1.17）和 0.96（0.87-1.06）。两个种族的其它 PK 参数也相似。健康的朝鲜族和白人受试者对 ESL 有良好的耐受性，两个种族的 PK 特征相似。本研究结果支持在白种人和韩国癫痫患者中使用相同的 ESL 剂量方案。

2. 醋酸艾司利卡西平作为成人特发性全面强直阵挛发作的辅助治疗：一项前瞻性观察研究

Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Therapy for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Adults: A Prospective Observational Study

DOI: 10.1007/s40263-022-00954-w

Winter Y, Sandner K, Vieth TL, Melzer N, Klimpe S, Meuth SG, Groppa S.

背景：醋酸艾司利卡西平（ESL）是一种新型钠通道阻滞剂，被批准用于局部癫痫发作的单药和辅助治疗，无论是否伴有继发性全面性发作。其对特发性全面性癫痫的疗效尚未评估。

目的：通过一项观察性研究，评价 ESL 治疗特发性全面强直阵挛发作（PGTCS）的疗效和安全性。

方法：数据收集自前瞻性人群登记系统。有效性通过标准化发作频率（SSF）、有效率的相对降低来衡量（SSF 减少 $\geq 50\%$ ），ESL 开始后 6 个月和 12 个月的癫痫无发作率，使用患者日记评估安全性和耐受性。

结果：56 例成人 PGTCS 患者接受了 ESL 作为辅助治疗。其中，除 PGTCS 外，30.4%（n=17）还出现肌阵挛性癫痫。12 个月后的保留率为 80.4%（n=45）。开始 ESL 治疗后，6 个月后 PGTCS 对 ESL 的 SSF 降低了 56.0%，12 个月后降低了 56.9%（ $p < 0.01$ ），而肌阵挛性癫痫发作的频率没有明显改善。6 个月后 PGTCS 有效率为 64.3%，12 个月后为 66.1%，癫痫无发作率分别为 32.1% 和 35.7%。43 例患者（73.2%）报告无不良反应。据报道，ESL 治疗的不良反应中，头痛（7.1%）、头晕（8.9%）、疲劳（7.1%）最常见。

结论：我们的数据表明 ESL 可能在 PGTCS 患者的治疗中提供额外的益处，并促进该适应证的随机对照试验。

吡仑帕奈

1. 吡仑帕奈在欧洲的真实世界有效性和安全性：概况性评价

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

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108777

为了描述吡仑帕奈在欧洲临床应用中的真实有效性和安全性，我们对欧洲青少年（ ≥ 12 岁）或在 2016 年 1 月至 2021 年 7 月发表的在特发性全面性癫痫中局灶性癫痫或原发性全面强直-阵挛性癫痫患者的成人。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）；中位研究持续时间为 12 个月。大多数患者（76.1%）在开始使用经导管时接受了两种或两种以上的抗癫痫发作药物（ASD）。维持吡仑帕奈的剂量范围为 2 至 16 毫克/天（最常见的是 6 毫克/天）。12 个月时的保留率为 46% 至 90.5%（中位数为 71.1%）。吡仑帕奈应用期间无癫痫发作的患者比例在 1.8% 至 84.6% 之间，但在患者平均接受 ≥ 5 例既往 ASD，超过 20% 的患者平均接受了 < 5 例的既往 ASD。达到目标的患者比例应用吡仑帕奈期间癫痫发作减少 $\geq 50\%$ ，范围为 20.0% 至 85.7%。在所有研究中，不良事件（AEs）的发生率为 18.2% 至 67.4%（中位数 37.1%），因 AEs 而停药的发生率从 6.2% 至 56%（中位数 12.5%）。英国研究中的停药率往往高于意大利或西班牙的研究。最常见的个人 AE 为头晕/眩晕（中位数发病率 13.7%）、嗜睡（中位数 11.9%）、攻击性（中位数 9.8%）、易怒（中位数 9.1%）和认知缺陷（中位数 7.0%）。AEs 的总发生率与吡仑帕奈剂量、血浆水平或伴

随用药数量之间没有关系。我们对欧洲吡仑帕奈观察研究的全球综述提供了证据，证明该药物在一系列国家、患者和环境的临床实践中是有效和安全的。

2. 吡仑帕奈辅助治疗癫痫性脑病：一项常规临床实践的多中心研究

Perampanel as adjuvant treatment in epileptic encephalopathies: A multicenter study in routine clinical practice

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108836

目的：发育性和癫痫性脑病（DEEs）是一组异质性综合征，包括 Lennox-Gastaut 综合征（LGS），对多种治疗方法均无效。据报道，吡仑帕奈治疗 LGS 患者有效，但在 DEE 患者中还需要进一步的实际证据。

方法：对 DEE 患者进行了一项多中心、回顾性、1 年的观察研究，以评估在真实环境中对此类患者进行吡仑帕奈辅助治疗的安全性和有效性。癫痫类型[局灶性发作（FOS）、全面性强直阵挛性发作（GTCS）、强直性发作（TS）、失张力发作（AtS）、非典型失神发作（AA）和肌阵挛发作（MS）]和发作簇被分为不同的频率组：每日、每周和每月发作，以及缺失或无发作。患者可能有多种发作类型。对于每个频率组，分析组变化和癫痫无发作。

结果：纳入 87 例诊断为 DEE 的患者（45 名男性），平均年龄 22 岁[1-70]岁。最常见的 DEE 是 LGS（35.6%）和 Lennox 样综合征（37.9%）。基线检查时，20 例患者有 3-5 种癫痫发作类型，36 例患者有 2 种发作类型，31 例患者有 1 种主要发作类型。基线检查时每例患者的癫痫发作类型平均数为 2.12 ± 0.97 ，12 个月时降至 1.62 ± 0.91 ($p < 0.001$)。总的来说，51.7% 的患者至少在一种发作类型上有显著改善。基线检查时，45 例患者有 GTCS、42 例 FOS、41 例 TS、18 例 AA、16 例 AtS、11 例 MS 和 30 例癫痫发作簇。GTCS 患者中有 35% ($p < 0.001$)、TS 患者中有 17% ($p = 0.016$) 和癫痫簇患者中有 37% ($p < 0.001$) 在 12 个月时都能显著地实现每种特定类型的癫痫无发作。患者无其他类型的癫痫发作，但无统计学意义：7% 无 FOS，28% 无 AA，6% 无 Ats，18% 无 MS。关于 12 个月时该组的变化，22% 的 TS 和 19% 的 FOS 明显改善为癫痫发作频率较低的组（分别为 $p = 0.004$ 和 $p = 0.02$ ）。在其余组（4% 的 GTCS、11% 的 AA、18% 的 Ats、18% 的 MS 和 13% 的癫痫簇）中，改善没有统计学意义。29 例患者因不良事件停止了吡仑帕奈：18 例（21%）由于不良反应，8 例（9%）因无效，3 例（3%）因癫痫加重。53% 的患者报告了不良事件，大多为轻度或中度，最常见的是易怒/情绪变化（22%）和嗜睡（17%）。

结论：这是第一次对 DEE 患者不同发作类型使用吡仑帕奈进行大规模真实研究。吡仑帕奈对 GTCS、TS 和 FOS 以及癫痫发作簇有效。吡仑帕奈耐受性良好，无特殊不良事件。

3. 长期开放标签吡仑帕奈研究：特发性全面性癫痫中全面强直阵挛发作

Long-term open-label perampanel: Generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy

DOI: 10.1002/epi4.12602

目的: 基于研究 332 开放标签扩展 (OLEx) 研究, 评估辅助性吡仑帕奈 (高达 12 mg/天) 治疗 12 岁以上具有全面强直阵挛发作患者的长期疗效和安全性阶段研究, 以确定长期治疗期间是否保持核心研究期间获得的疗效。

方法: 先前参与吡仑帕奈随机安慰剂对照试验的 GTC 癫痫患者可进入 OLEx 期, 包括 6 周的盲转 (在此期间, 先前随机服用安慰剂的患者转为吡仑帕奈) 和长达 136 周的维持期 (最大吡仑帕奈剂量为 12 mg/天)。在 OLEx 期间的最后一次就诊后, 所有患者都完成了为期 4 周的随访。我们从组前基线和核心研究随机化前阶段评估了癫痫发作频率结果、保留率、所选剂量和治疗引发的不良事件 (TEAE)。

结果: 总的来说, 138 例患者进入 OLEx。患者每 28 天 GTC 发作的中位数减少率分别为 77% (第 1-13 周) 和 90% (第 40-52 周)。保留率分别为 88% (6 个月) 和 75% (12 个月)。无论在核心研究期间接受过何种治疗, 癫痫无发作至少维持了 2 年。最常见的模式日剂量为 >4-8 mg/天 (n=93)。在核心期和 OLEx 期, 120 (87%) 名患者出现 TEAE; 最常见的是头晕。

意义: 吡仑帕奈的耐受性普遍良好, 本文报道的 TEAE 与已知的吡仑帕奈安全性相一致。吡仑帕奈为大于等于 12 岁患者提供长期治疗选择。

4. 特发性全面强直阵挛性癫痫患者应用吡仑帕奈超过随机化前每月发作次数的时间: 一个潜在的临床终点

Time to exceed pre-randomization monthly seizure count for perampanel in participants with primary generalized tonic-clonic seizures: A potential clinical end point

DOI: 10.1111/epi.17411

目的: 评估超过随机化前癫痫发作计数 (T-PSC) 的探索时间, 以确定辅助性吡仑帕奈对特发性全面强直阵挛 (PGTC) 癫痫发作患者的疗效。

方法: 在这项多中心、双盲研究 (ClinicalTrials.gov 标识符: NCT01393743) 中, 参与者 ≥12 岁的难治性特发性全面性癫痫患者被随机分为安慰剂组和辅助性吡仑帕奈组 (≤8 mg/天)。我们使用 Kaplan-Meier 分析评估了预先计划的 T-PSC 勘探终点。我们还重新评估了在 T-PSC 和试验结束时计算的中位癫痫发作频率变化百分比 (MPC) 和 50% 有效率 (50RR) 的主要终点的对应性。

结果: 安慰剂组中位 T-PSC 的探索终点为 43 天, 吡仑帕奈组 >120 天 (对数秩 $p < 0.001$)。T-PSC 计算的主要终点与试验结束时的终点没有显著差异 (T-PSC 组 MPC 31% vs 42%; T-PSC 时 50RR 32% vs 51%)。在达到 T-PSC 后, 参与者在安慰剂组中有 5 次 (3-13 次) 额外癫痫发作, 在吡仑帕奈组中有五次 (2-10 次) 额外发作。

意义：尽管监测时间较短，但 T-PSC 的探索终点证明了吡仑帕奈的有效性。T-PSC 后发生的癫痫发作不影响试验结论；因此，T-PSC 可能是降低参与者风险的传统试验终点的可行替代方案。

5. 作为唯一添加药物的吡仑帕奈疗效：癫痫患者的回顾性、多中心、观察性真实生活研究

Effectiveness of Perampanel as the Only Add-on: Retrospective, Multicenter, Observational Real Life Study on epilepsy patients

DOI: 10.1002/epi4.12649

目的：吡仑帕奈（PER）被认为是青少年和成人癫痫患者的辅助抗癫痫药物。临床试验数据表明，PER 具有良好的疗效和耐受性，但关于 PER 常规临床应用的信息有限，尤其是仅作为添加治疗时。

方法：我们对从 52 个意大利癫痫中心连续招募的年龄>12 岁的局灶性或全身性癫痫患者进行了一项观察性、回顾性、多中心研究。根据标准临床实践，所有患者均接受 PER 作为背景 ASM 的唯一添加治疗。在引入 PER 后的 3 个月、6 个月和 12 个月记录保留率、癫痫发作频率和不良事件。还进行了早期或晚期使用 PER 和伴随 ASM 的亚分析。

结果：共纳入 503 例患者，年龄 36.5 ± 19.9 岁。81% 患有局灶性癫痫。总体而言，根据疗效测量，整个组的保留率非常高（12 个月时为 89%）。在子分析中未观察到重大差异，尽管使用 PER 作为早期附加的患者与晚期附加的患者相比，在随访 3 个月时更容易达到早期癫痫无发作（66% vs 53%， $p=0.05$ ）。治疗引起的不良事件发生率为 25%，远低于 PER 随机试验。

意义：本研究证实了 PER 在现实生活中治疗局灶性或全身性癫痫的良好疗效和安全性。我们提供了关于其作为唯一添加治疗的有效性的可靠数据，即使是在有长期癫痫病史且以前曾接受过许多 ASM 治疗的患者中。

6. 癫痫患儿吡仑帕奈治疗药物监测：关注影响血浆浓度剂量比的因素

Therapeutic drug monitoring of perampanel in children diagnosed with Epilepsy: Focus on influencing factors on the plasma concentration-to-dose ratio

DOI: 10.1002/epi4.12653

目的：本研究旨在探讨吡仑帕奈（PER）治疗的疗效和耐受性，并优化儿童 PER 的特定血浆参考范围。另一个主要目的是评估 PER 浓度的潜在决定因素。

方法：分析 2021 至 2022 年 80 例儿童的常规治疗药物监测（TDM）浓度。回顾性分析这些患者的临床资料，并在治疗开始后 3 个月评估疗效。在不同潜在影响因素的患者中比较 PER 的谷浓度剂量比（C₀/剂量比）。

结果：3 个月的 PER 治疗后 58.8% 的患者癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 。12 例患者报告了至少一种不良反应（AE），主要是头晕。监测数据显示，中位数 C₀ 为 325.5 mg/L。在维持剂量下，约 75% 的 C₀ 值为 180.0-610.0 mg/L。

1 至<4 岁患者的 C0/剂量比明显低于 4 至≤12 年 (P=0.001)。酶诱导 ASM (EIASM) 使 PER 的 C0/剂量比降低 25.9% (P=0.165)。此外, 应答者的癫痫发作频率降低, PER C0 中值为 357 mg/L, 与无应答者的 314 mg/L 相似 (P=0.288)。有 AE 和无 AE 患者的 PER C0 值无显著差异 (P=0.082)。

意义: 在本研究中, PER 治疗在中国癫痫儿童中显示出可接受的疗效和耐受性。确定了年龄与可变 C0/剂量比等影响因素, 并观察到复杂的 PER-ASM 相互作用。值得注意的是, 常规 PER 监测的参考范围, 即 180.0-610.0 mg/L, 可能更适用于他们。常规 TDM 应被视为管理 PER 有效性和安全性的积极尝试。

奥卡西平

1. 奥卡西平对癫痫儿童青少年甲状腺功能的纵向影响

The longitudinal effect of oxcarbazepine on thyroid function in children and adolescents with epilepsy

DOI: 10.1111/epi.17407

Park H, Heo J, Kim MJ, Lee JH, Kim MS, Jin DK, Kim TH, Chung JH, Cho SY, Kim SW.

目的: 甲状腺激素异常与抗癫痫发作药物 (ASM) 有关。奥卡西平被认为比卡马西平更安全, 因为它诱导的肝细胞色素 P450 代谢酶比卡马西平少。然而, 关于奥卡西平对儿童和青少年甲状腺功能影响的数据有限。本研究的目的是确定奥卡西平对这些患者甲状腺功能的影响。

方法: 共有 162 例儿童癫痫患者于 2003 年 4 月至 2020 年 5 月首次服用奥卡西平。奥卡西平对甲状腺功能的纵向影响通过一般估计方程得到证实。

结果: 在 5 年的随访中, 血清三碘甲状腺原氨酸 (T3)、甲状腺素 (T4) 和游离甲状腺激素 (FT4) 水平显著下降 (均 $p < 0.001$)。特别是在奥卡西平治疗的前 2 年, T3 和 FT4 水平急剧下降。奥卡西平治疗期间促甲状腺激素无明显变化。

意义: 在使用奥卡西平期间, 血清 T3、T4 和 FT4 水平显著下降, 并且在治疗期间保持这种变化。对于接受奥卡西平治疗的患者, 建议定期进行甲状腺功能检测, 尤其是在开始 ASM 后的前 2 年内。我们的结果表明, 奥卡西平诱发的甲状腺功能减退似乎不会伴随 TSH 的显著增加, 因此, 如果仅监测 TSH 作为甲状腺功能障碍的衡量指标, 可能会遗漏奥卡西平相关甲减。

丙戊酸

1. 丙戊酸钠治疗癫痫持续状态：负荷剂量、血清水平与临床反应的相关性

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.

背景和目的：静脉注射丙戊酸钠（VPA）是公认的癫痫持续状态（SE）治疗方法，但最佳负荷剂量尚未完全评估。我们旨在分析 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 月间接受 VPA 治疗的所有在 SE 期间连续性应用 VPA 应用，其中可获得静脉负荷剂量后的总 VPA 波谷血浆水平。对 VPA 的反应，定义为 SE 消退前最后一次使用的抗癫痫药物（无需额外治疗），与 VPA 负荷剂量和谷值相关。根据其他 SE 特征调整相关性。

结果：在 128 次 SE 发作中，53 次（41%）对 VPA 有反应。VPA 负荷剂量中位数为 25.2 mg/kg（范围为 7-58 mg/kg）。负荷剂量和血浆总水平与反应或死亡率无关。纠正其他可能的混杂因素（先前尝试的治疗次数、人口统计学、SE 严重程度）并没有改变这些发现。对 VPA 有反应的 SE 发作中，只有 3.8% 的发作剂量大于 30 mg/kg。

结论：在 SE 患者中，高负荷剂量（>30 mg/kg）与较高的有效率无关。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，25-30 mg/kg 的剂量在 SE 中似乎足够。

2. 丙戊酸引起的神经兴奋性反弹可能预示其对癫痫发作的控制不足

Neural excitatory rebound induced by valproic acid may predict its inadequate control of seizures

DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104218

Zou X, Zhu Z, Guo Y, Zhang H, Liu Y, Cui Z, Ke Z, Jiang S, Tong Y, Wu Z, Mao Y, Chen L, Wang D.

背景：丙戊酸钠（VPA）是治疗全面性和局灶性癫痫最有效的抗癫痫发作药物之一，但一些患者可能无法通过 VPA 单一疗法进行有效控制。在这项研究中，我们旨在验证抑制力诱导的兴奋性动态反弹可能导致 VPA 治疗无效的假设，并成为术后癫痫控制不足的预测因素。

方法：对 16 例患者进行清醒开颅手术，术中记录高密度皮层脑电图（ECoG）。通过诊断试验和单变量分析进一步确定癫痫控制与兴奋性反弹之间的关系。随后，用卡那酸（KA）诱导的癫痫小鼠模型证实其行为和神经活动受 VPA 控制。最后，建立了一个计算仿真模型来验证该假设。

研究结果：VPA 单药治疗癫痫控制不足和术后癫痫持续状态与 VPA 注射后的显著兴奋性反弹密切相关（反弹电极 $\geq 5/64$, $p=0.008$ ），同时增加了局部场电位（LFP）的同步性。此外，模型小鼠的神经活动在尖峰放电时表现出显著的反弹（53/77 单位，68.83%）。在动物实验中注射 VPA 后，LFP 增加了多个波段的功率谱密度（ $p<0.001$ ）。计算模拟实验表明，抑制功率引起的兴奋性反弹是神经网络的固有特征。

解释：尽管存在局限性，但我们提供的证据表明，VPA 单一疗法对癫痫的控制不足可能与术中 ECoG 分析预测的神经兴奋性反弹有关。结合计算模型和动物实验的证据，我们的发现表明，无效的 ASM 可能是由于兴奋性反弹，而兴奋性反弹是由抑制力增加所介导的。

托吡酯

1. 对依从性不良事件的托吡酯剂量推荐模拟

Simulations of topiramate dosage recommendations for poor compliance events

DOI: 10.1007/s00228-022-03390-3

Methaneethorn J, Charoenchokthavee W.

目的：通过蒙特卡罗模拟，确定一个或两个连续错过托吡酯（TPM）剂量对 TPM 药代动力学的影响，并建议合适的 TPM 替代剂量方案。

方法：使用公布的人群药代动力学模型中的参数，对各种替代给药方案进行蒙特卡罗模拟。对于每个替代给药方案，超出参考范围 5-20 mg/L 的模拟浓度与合规情况的最小偏差百分比被用作选择合适替代给药计划的标准。

结果：对于一个漏掉的剂量，用即时常规剂量和部分剂量替代导致浓度百分比分别最低和最高低于 5 mg/L。而在参考范围的上限（20 mg/L）中观察到相反的结果。对于连续两个漏服剂量，用一个半漏服剂量替代导致低于 5 mg/L 的浓度偏离依从性方案的百分比低于用一个常规剂量替代。

结论：对于一个漏服剂量，立即服用常规剂量可能适合需要较高 TPM 水平的患者，而对于需要较低 TPM 水平患者，可以立即服用部分剂量。对于连续两次错过的剂量，立即服用一个半常规剂量可能是合适的。然而，这些结果仅仅基于模拟；因此它们应该与临床医生基于癫痫控制调整一起使用。

临床研究

1. 难治性 Dravet 综合征的治疗：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，没有美国食品和药物管理局批准的药物用于治疗 Dravet 综合征 (DS) 的癫痫发作的药物。DS 患者抗癫痫药方案中常用的药物包括氯巴占、丙戊酸、托吡酯和左乙拉西坦等；然而仅这些药物很少能提供足够的癫痫控制疗效。近年来，随着 2018 年大麻二酚和司替戊醇以及 2020 年芬氟拉明的批准，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、司替戊醇以及芬氟拉明的有效性和安全性数据，并对给药策略、药代动力学以及与其使用相关的监测干预措施进行了实际审查。

2. Angelman 综合征患者癫痫发作的药物治疗

Pharmacotherapeutic management of seizures in patients with Angelman Syndrome

DOI: 10.1080/14656566.2022.2105141

Samanta D.

简介：大约 80-90% 的 Angelman 综合征 (AS) 患者发生儿童期起病的顽固性癫痫，对生活质量产生重大负面影响。因此，适当管理癫痫发作是改善 AS 儿童健康相关生活质量的最重要优先事项。

涵盖的领域：审查的主要重点是癫痫的药物治疗管理。为了更好地理解药物治疗决策，本文第一部分简要分析了与 AS 相关的癫痫发生和多种癫痫发作类型。接下来，该综述探讨了个体抗癫痫发作药物 (ASM) 及其潜在的治疗效用。最后，讨论了一些未来和新兴的治疗方案，这些方案可以改变 AS 患者癫痫发作的管理。

专家意见：治疗 AS 癫痫的证据主要来自低质量的研究。左乙拉西坦和氯巴占是最常用的 ASM。虽然其他几种 ASM (丙戊酸盐、托吡酯、拉莫三嗪、乙琥胺、氯硝西洋) 的潜在效用已有一段时间的充分证明，但由于新的、耐受性更好的 ASM (大麻二酚、布瓦西坦、吡仑帕奈) 的可用性，治疗前景可能会迅速发展。此外，更好地理解潜在的发病机制和分子疗法的发展为精确治疗癫痫提供了希望。

3. 癫痫和妊娠：专科护理研究

Epilepsy and Pregnancy: An Audit of Specialized Care

DOI: 10.1017/cjn.2021.190

Li J, Toffa DH, Nguyen DK.

背景: 孕期癫痫患者 (WWE) 的护理面临着独特的挑战。我们对癫痫诊所为孕妇 WWE 提供的护理进行了审核。

方法: 我们对 2003 年 1 月至 2021 年 3 月在加拿大三级护理中心癫痫诊所由癫痫学家随访的所有妊娠进行了回顾性研究。在 53 例患者的 81 次妊娠中, 分析了 50 例患者的 72 次妊娠, 以确定与患者相关、与随访相关、与抗癫痫发作药物相关和与儿童相关的妊娠特征。进行单变量分析, 以探讨这些特征是否与妊娠期致残性癫痫发作相关。

结果: 大多数妊娠是计划内的 (72%), 发生在孕前使用叶酸的妇女 (76%), 以及遵循推荐的抗癫痫发作药物 (ASM) 水平血液检测的妇女 (71%)。在 49% 的妊娠中, ASM 剂量被修改; 其中 53% 的修改是针对 ASM 血液水平做出的。最常用的 ASM 是拉莫三嗪 (43%), 其次是卡马西平 (32%) 和左乙拉西坦 (13%)。一名儿童出生时患有甲状舌管囊肿; 因此, 我们的先天畸形率为 2%。24% 的妊娠发生致残性癫痫。探索性分析表明, 妊娠期癫痫发作的致残与患者年龄较低 ($p=0.018$)、妊娠期使用 ASM 的数量较高 ($p=0.048$)、多药治疗中使用拉莫三嗪 ($p=0.008$) 以及妊娠前癫痫发作的致残有关 ($p=0.027$)。

结论: 这项加拿大研究深入描述了受益于癫痫专科护理的怀孕情况。我们的结果表明, 妊娠期致残性癫痫发作与拉莫三嗪在综合治疗中的使用之间存在关联, 值得进一步评估。

4. 药物难治性癫痫的当前和未来药物治疗选择

Current and future pharmacotherapy options for drug-resistant epilepsy

DOI: 10.1080/14656566.2022.2128670

Elkommos S, Mula M.

引言: 癫痫是最常见和最严重的神经疾病之一, 全世界有 7000 多万人患有癫痫, 尽管治疗取得了进展, 但耐药患者的比例基本保持不变。

涵盖的领域: 本论文回顾了目前和未来 (临床前和临床发展中) 治疗药物难治性局灶性和全面性癫痫的药物治疗选择。

专家意见: 目前药物难治性癫痫的药物治疗方案包括吡仑帕奈、布瓦西坦和新批准的用于局灶性癫痫的森巴考特; 大麻二酚 (Epidiolex) 治疗 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS)、Dravet 和结节性硬化综合征 (TSC); 芬氟拉明治疗 Dravet 综合征和加奈索酮治疗细胞周期蛋白 5 基因 (CDKL5) 缺乏症癫痫发作。许多化合物正在临床开发中, 有望用于未来的药物治疗。对于成人局灶性癫痫, 帕西伏尼和卡立氨酯处于临床三期实验, 其次是临床二期药物, 如 selurampanel、XEN1101 和 JNJ-40411813。对于特定癫痫综合征, 用于治疗钾电压门控通道亚家族 Q 成员 2 发育性和癫痫性脑病 (KCNQ2-DEE) 的 XEN 496 处于也处于临床三期实验,

用于治疗 LGS 的卡立氨酯和治疗 TSC 的加奈索酮均正在进行三期临床实验。最后，在临床前模型中，动物模型中已确定了几个分子靶点，包括糖酵解抑制、神经炎症和钠通道抑制，但还需要动物和后期人体研究的进一步数据。

5. 多囊卵巢综合征与新型抗癫痫药物：系统评价

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:探讨抗癫痫药物在育龄妇女合并多囊卵巢综合征(PCOS)的可能性。

方法:纳入观察性研究(队列、横断面和病例对照)的系统评价，回顾 1966 年 1 月至 2021 年 1 月使用抗癫痫药的育龄妇女 PCOS 情况。搜索涵盖了 Cochrane、MEDLINE、Embase 和 LILACS 数据库。

纳入标准:纳入报告育龄妇女使用抗癫痫药物后多囊卵巢综合征发生率的研究。

排除标准:没有绝对相关测量的研究、仅以摘要形式发表的研究以及调查治疗的研究。根据 PECOT 策略进行数据提取。

结果:共获得文献 2043 篇，其中按标题和摘要选出 22 篇。4 篇文章符合纳入标准。未发现任何文章描述暴露于左乙拉西坦、非巴酯、加巴喷丁、拉科沙胺、普瑞巴林、鲁非那胺、替加滨、托吡酯、维加巴昔或佐尼沙胺后的多囊卵巢综合征风险。只发现了与奥卡西平和拉莫三嗪相关的文章，其中 PCOS 的发生率与无癫痫的女性相似。

结论:抗癫痫药物可能更安全，但由于研究不足，尚不能确定与抗癫痫药物相关的多囊卵巢综合征风险。

6. 癫痫发作和抗癫痫发作药物对胶质瘤患者生存的影响

Impact of seizures and antiseizure medication on survival in patients with glioma

DOI: 10.1007/s11060-022-04108-2

Kumar TS, Afnan WM, Chan CY, Audrey C, Fong SL, Rajandram R, Lim KS, Narayanan V.

目的:癫痫是低级别和高级别胶质瘤患者的常见症状。然而，癫痫发作、抗癫痫发作药物(ASM)和生存率之间的影响和相互关系尚不清楚。我们回顾性分析了我们的神经胶质瘤患者队列中癫痫发作的发生率，并确定了抗癫痫药物对生存率的模式和关系。

方法:我们评估了 2008 年至 2020 年在马来亚大学医学中心(UMMC)接受治疗的所有胶质瘤患者。分析了癫痫发作的人口学和临床数据以及 ASM 给药模式与总体生存率的比较。

结果:共研究了 235 例患者, 治疗后进行了至少一年的临床随访。低级别胶质瘤的中位生存期为 38 个月, 而高级别胶质瘤的中位生存期为 15 个月。三分之一的胶质瘤患者($n = 74$)出现癫痫发作。所有有癫痫发作的患者和 31%没有癫痫发作的患者术前开始服用抗癫痫药物。在单因素分析中, 癫痫发作和左乙拉西坦(LEV)与总体生存率显著相关。然而, 只有 LEV (HR 0.49;95%可信区间 0.23-0.87; $p=0.02$)在多因素分析中与改善总生存率(OS)显著相关。一旦 ASM 根据相关因素和其他因素进行调整, LEV 与提高所有级别胶质瘤的生存率相关(HR 0.52;95%可信区间 0.31-0.88; $p=0.02$), 特别是高级别胶质瘤(HR 0.53;95%可信区间 0.30-0.94; $p = 0.03$)。

结论:胶质瘤患者的术前癫痫表现出较好的总体预后。在我们的回顾性队列患者中, ASM, 特别是 LEV 与显著的生存优势相关。

7. 局灶性癫痫持续状态二线治疗的疗效:三级医院经验

Reponse of second-line treatment in focal status epilepticus: A tertiary hospital experience

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106988

Llauradó A, Campos D, Quintana M, Ballvé A, Fonseca E, Abreira L, Giffreu A, Toledo M, Santamarina E.

目的:探讨不同抗癫痫发作药物(ASMs)治疗局灶性癫痫持续状态(SE)稳定期的疗效及镇静前多次使用抗癫痫药物的效果。

方法:前瞻性收集 2011 年 2 月至 2019 年 4 月在我中心接受非苯二氮卓类治疗的所有>16 岁 SE 病例。共分析了 281 例病例。

结果:SE 发病的中位年龄为 65.1 岁;47%为局灶性运动发作, 53%为局灶性非运动发作。使用二线药物的患者有 79% SE 停止, 而使用三线药物(麻醉剂)的患者有 47 例。在第一个 ASM 中, 只有 27%的人实现了 SE 停止, 第二个是 48%, 第三个是 51%。第一个或第二个 ASM 治疗后 SE 迅速缓解的患者比需要大量药物治疗的患者预后更好($p = 0.024$)。我们样本中的第一种选择是 70%的病例使用左乙拉西坦。在所有以左乙拉西坦作为首选 ASM 治疗的无反应 SE 病例中, 107 例随后给予拉考沙胺(53.3%癫痫停止)和 34 例丙戊酸(29.4%癫痫停止)($p = 0.015$)。

结论:我们的研究结果进一步支持早期终止 SE (第一个或第二个 ASM) 可获得更好的预后。

8. 左乙拉西坦、磷苯妥英或丙戊酸钠在既定癫痫状态治疗试验患者中毒素相关癫痫持续状态的治疗

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

DOI: 10.1016/j.annemergmed.2022.04.020

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

目的:我们描述了癫痫发作/癫痫持续状态的毒素相关患者亚组, 这些患者加入了既定癫痫持续状态治疗试验(ESETT)。

方法:ESETT 是一项前瞻性、双盲、适应性试验, 评估左乙拉西坦、丙戊酸盐和磷苯妥英作为二线药物治疗成人和儿童的苯二氮卓类难治性癫痫持续状态。主要结局是研究给药后 1 小时无癫痫发作和意识水平改善。在事后分析中, 描述了二线药物在一组与毒素相关癫痫患者中的安全性和有效性。

结果:共有 249 例成人和 229 例儿童参加了 ESETT。29 例成人(11.6%)和 1 例儿童(0.4%)存在毒素相关癫痫。在成人中, 男性比女性更容易发生与毒素相关癫痫发作(145 例中 25 例, 17.2%; 104 例中 4 例, 3.9%)。最常见的毒素相关物品是酒精和可卡因, 30 例患者中各有 11 例(37%)。11 例患者中大多数(91%)与可卡因一起使用其他药物, 11 例患者中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发作, 左乙拉西坦、丙戊酸钠和磷苯妥英治疗成功的比例分别为 3 例(100%)、6 例(50%)和 2 例(50%)。对于可卡因相关癫痫, 左乙拉西坦治疗成功率为 1 / 7(14%), 丙戊酸治疗成功为 0 / 1(0%), 磷苯妥英治疗成功为 1 / 3(33%)。一例患者在服用可卡因和阿片类药物后, 服用了磷苯妥英, 出现了危及生命的低血压。

结论:在 ESETT 中, 大约十分之一的癫痫持续状态成年患者出现毒素相关癫痫发作。戒断酒精和可卡因/阿片类药物使用是最常见的与毒素相关的诱因。42%的患者通过单剂量二线抗癫痫药物成功治疗了与毒性相关的苯二氮卓类难治性癫痫状态。

9. PROMOTE-SAH 研究中动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者使用抗癫痫发作治疗的多中心观察研究

A multicentre observational study of the use of antiseizure medication in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage in the PROMOTE-SAH study

DOI: 10.1016/j.jocn.2022.06.022

Carnegie V, Schweikert S, Anstey M, Wibrow B, Delaney A, Flower O, Cohen J, Finnis M, Udy A; PROMOTE-SAH Investigators.

我们的目的是描述 ICU 收治动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者抗癫痫发作治疗(ASM)的处方模式, 以及 ASM 使用与死亡和残疾结局之间的关系。这是一项多中心前瞻性观察研究。这项研究在澳大利亚和新西兰的 11 个 ICU 中进行。数据收集时间为 2017 年 4 月 1 日至 2018 年 10 月 1 日。357 名患有 aSAH 的成年患者被纳

入研究。主要结果是描述 ASM 处方模式。次要结局是 6 个月时的死亡或残疾(改良 Rankin 评分(mRS)≥4 分), 及其与 ASM 的关系, 以及相关的临床亚组。40%患者接受了 ASM, 最常用的药物是左乙拉西坦。ASM 给药的中位时间为 8 天(IQR 4.5-12.5)。一些院前癫痫发作的患者没有接受 ASM 治疗(14/ 55,2725%)。对于放射学和临床分级较高的 aSAH 患者, 都倾向于使用 ASM 处方。6 个月时死亡或残疾(mRS≥4)与有无应用 ASM 处方之间无显著相关性。aSAH 分级较低的患者中使用 ASM 的预后较差(p = 0.04)。总之, 在澳大利亚, ASM 治疗 aSAH 的处方在不同中心之间是不同的, 大多数患者没有接受 ASM 化学预防。研究证实 6 个月时死亡或残疾与使用 ASM 之间没有显著关联。低级别 aSAH 患者预后较差可能与此有关。这一发现需要进一步探索。

10. 幕上梗死引起的持续性呃逆, 吡仑帕奈和巴氯芬联合治疗成功:1 例报告

Persistent Hiccups Induced by Supratentorial Infarcts and Successful Treatment With a Combination of Perampanel and Baclofen: A Case Report

DOI: 10.1097/WNF.0000000000000514

Morita K, Nuki Y, Hashizume H, Togo M.

病例:52 岁男性, 右侧大脑中动脉闭塞导致脑梗死, 脑梗死广泛损伤右侧岛叶。脑梗死发病 3 个月后, 出现持续性呃逆, 发生在睡眠中。胸腹腔未见病变;因此, 呃逆被认为是由中枢神经系统功能障碍引起的。胃复安、氯丙嗪、地西洋无效, 左乙拉西坦部分有效。巴氯芬联合吡仑帕奈最终控制了症状。

讨论:右岛叶病变损害呼吸反射, 可表现为呃逆, 作为呼吸反射解除抑制的症状。在这里, 我们回顾了类似的治疗难治性呃逆病例, 以及吡仑帕奈和巴氯芬在肌阵挛病例中的疗效。

结论:我们的病例提示巴氯芬对由于呼吸反射解除抑制引起的肌阵挛可能有效, 并可用于治疗脑梗死引起的呃逆。

11. 急诊科患者惊厥性癫痫持续状态治疗后的电发作

Electroencephalographic Seizures in Emergency Department Patients After Treatment for Convulsive Status Epilepticus

DOI: 10.1097/WNP.0000000000000800

Zehtabchi S, Silbergleit R, Chamberlain JM, Shinnar S, Elm JJ, Underwood E, Rosenthal ES, Bleck TP, Kapur J.

目的:目前尚不清楚癫痫持续状态患者获得早期脑电图的频率和方式。已确定的癫痫持续状态治疗试验中纳入了苯二氮卓类药物难治性癫痫患者, 并随机纳入磷苯妥英、左乙拉西坦或丙戊酸钠治疗的患者。在已确定的癫痫持续状态治疗试验参与者中, 早期使用脑电图的情况, 包括电发作的频率。

方法:对 58 家医院共 475 例入组患者进行二次分析, 以确定癫痫持续状态出现 24 小时内的脑电图频率。记录 EEG 类型、电发作频率以及与获得早期 EEG 的相关特征。根据分类变量和连续变量选择卡方和 Wilcoxon 秩和检验进行统计学分析, 报告比值比为 95%置信区间。

结果:在已建立的癫痫持续状态治疗试验队列的 475 例患者中, 共有 278 例(58%)在 24 小时内进行了 EEG(记录脑电图的中位时间:5 小时[四分位数间隔范围:3-10])。整个队列的电发作发生率为 14%(95%置信区间, 10%-19%;39/278), 已建立的癫痫持续状态治疗试验队列亚组中的发生率 13%(95%置信区间, 7%-21%)。在 39 例被诊断为电发作的受试者中, 15 例(38%;95%置信区间, 25%~54%)在脑电图监测中发作与脑电图变化不相关。

结论:惊厥性癫痫持续状态治疗后临床停止发作的患者可出现电发作。这些发现支持惊厥性癫痫持续状态患者的早期脑电图记录, 包括那些有临床证据证明治疗成功的患者。

12. 左乙拉西坦在脑出血急性期预防癫痫发作的安全性和有效性(PEACH):一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期试验

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, Catenox H, Convers P, Mazzola L, Gouttard M, Esteban M, Fontaine J, Mechtouff L, Ong E, Cho TH, Nighoghossian N, Perreton 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:连续脑电图(EEG)在诊断亚临床发作时, 脑出血后早期发作(发生在卒中后 7 天内)的发生率可达 30%。早期癫痫发作可能与血肿扩张和更差的神经结果有关。目前指南不建议在这种情况下进行预防性抗癫痫治疗。我们的目的是评估预防性使用左乙拉西坦是否能降低脑出血患者急性癫痫发作的风险。

方法:双盲、随机、安慰剂对照的 PEACH 3 期临床试验在法国的三个卒中单位进行。发病后 24 小时内出现非外伤性脑出血的患者(18 岁或以上)被随机分配(1:1)左乙拉西坦(每 12 小时静脉注射 500 mg)或匹配的安慰剂。通过网络系统进行随机分组, 并根据中心和国家卫生研究院卒中量表(NIHSS)基线评分进行分层。持续治疗 6 周。连续脑电图在纳入后 24 小时内开始, 并在 48 小时内进行记录。主要终点是在纳入后 72 小时内至少发生一次临床发作, 或在连续脑电图上记录至少一次电发作, 在改良的意向性治疗人群中进行分析, 该人群包括所有随机分配到治疗组并进行连续脑电图的患者。该试验已在 ClinicalTrials.gov 注册, NCT02631759, 现已关闭。由于招募率低和停止资助, 在达到 48%的招募目标后, 过早地停止了患者招募。

结果:在 2017 年 6 月 1 日至 2020 年 4 月 14 日期间, 50 例轻至中度脑出血患者被纳入:24 例患者被分配使用左乙拉西坦, 26 例患者被分配使用安慰剂。在前 72 小时内, 左乙拉西坦组 19 例患者中有 3 例(16%)出现临床或电发作, 而安慰剂组 23 例患者中有 10 例(43%)出现临床或电发作(优势比 0.16,95% CI 0.03 - 0.94, p= 0.043)。

所有前 72 小时的癫痫发作均仅为电发作。在 1 个月或 3 个月时，两组之间的抑郁或焦虑报告没有观察到差异。3 名(13%)接受左拉西坦的患者记录了抑郁症，2 名(8%)患者报告了焦虑；4 名(15%)接受安慰剂的患者记录了抑郁症，1 名(4%)患者报告了焦虑。左乙拉西坦组与安慰剂组中最常见的治疗紧急不良事件是头痛(9 例[39%] vs. 6 例[24%])、疼痛(3 例[13%] vs. 10 例[40%])和跌倒(7 例[30%] vs. 4 例[16%])。最常见的严重不良事件是由于脑出血导致的神经系统功能恶化(1 例[4%] vs. 4 例[16%])和严重肺炎(2 例[9%] vs. 2 例[8%])。两组均无治疗相关死亡报告。

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

13. Dyke-davidoff-masson 综合征:尼日利亚东北部阿达马瓦一家三级医院一例青春期男孩的病例报告

Dyke-davidoff-masson syndrome: A case report of an adolescent boy at a tertiary hospital in Adamawa, North-Eastern Nigeria

DOI: 10.4103/njcp.njcp_1955_21

Usman AB, Emmanuel P, Namuya NP, Manchan DB, C Dahiru AM, Raheem N, Usman AU, Hirayama K.

dyke- davidoff - masson 综合征(DDMS)是一种罕见的临床疾病，在胎儿或幼儿时期大脑损伤，导致一侧大脑半球萎缩或发育不全，导致多种临床表现，如偏瘫、癫痫、表达性失语和智力障碍。这种罕见的综合征主要出现在儿童，在成人中不常见。DDMS 是一种罕见的癫痫病因，在难治性癫痫发作时应予以考虑和排除。像尼日利亚这样的发展中国家报告的病例很少，但据我们所知，尼日利亚东北部没有。虽然阿达马瓦州的专家较少，但需要加强培训更多的专家和教育医务人员来管理这种罕见病例。这里是一个青春期男孩的案例，反复的全面性强直阵挛性惊厥并发左侧偏瘫、表达性失语症，根据 Goodenough“一个人画一个人”测试，他的智力年龄相当于 6 岁。肥胖，体重指数(BMI) 29 kg/m² (Z-score >2 标准差 SD)，小头畸形，枕额围(OFC) 45 cm (Z-score > -3 SD)，左侧痉挛性偏瘫，偏瘫步态。脑磁共振显示右脑半球高信号，右脑半球广泛萎缩，累及同侧额颞顶叶、大脑脚，对侧巨脑，同侧侧脑室扩张，颅骨肥厚，蝶窦过度充气，右侧因体积减少导致中线移位。诊断为 Dyke-Davidoff-Masson 综合征;患者接受卡马西平和物理治疗后效果良好。患者出院回家，目前正在随访。

14. 美国成人癫痫患者发作控制的精神健康状况发生率

Incidence of mental health conditions by seizure control among adults with epilepsy in the United States

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108865

Schabert VF, Stern S, Ferrari L, Wade CT, Willke RJ, Hauser WA.

背景:心理健康状况(MHCs)是癫痫患者常见的共患病;然而, 癫痫控制对 MHCs 发病率的影响还没有很好的报道。这项基于索赔数据的回顾性观察队列研究评估了癫痫控制不良指标对癫痫患者 MHCs 发生率的影响。我们假设癫痫控制不良与新发病 MHC 诊断和/或针对 MHC 的新处方药物有关。

方法:本研究利用来自 HealthVerity 市场的患者样本, 其中包括 150 多名美国商业、医疗保险和医疗补助支付者, 以确定一组现患癫痫的成人(年龄 \geq 18 岁)队列。在 2017 或 2018 年的 1 年资格评估期结束后的第 1 天(1 月 1 日)开始跟踪。对患者进行随访, 直到发生 MHC 事件(主要结局), 定义为精神健康诊断或精神药物处方。从随访到 MHC 事件诊断或到特定于抑郁症或焦虑症的药物处方的时间作为次要结果进行分析。多变量 Cox 比例风险回归用时变协变量进行估计, 在随访 6 个月期间进行测量。时变协变量基于 4 个变量的发生情况, 这 4 个变量被用作前一时期癫痫控制不良的指标:癫痫相关急诊入院, 癫痫相关住院, 癫痫脑电图转诊, 以及接触一种或多种新的抗癫痫药物(ASMs)。

结果:从随机抽样的 4 万名癫痫患者中, 2563 名(平均年龄 46.1 岁;50.6%为男性)纳入分析。MHC 事件发生率为 27.7%(在 2915.7 人年的随访中, 每 100 人年的发生率为 24.4 例)。平均(标准差[SD])发生时间为 232.7(186.3)天。在 4 个变量中, 与癫痫相关的紧急护理入院与随后 6 个月 MHC 事件发生的风险增加相关(风险比[HR] = 1.676, 95%可信区间[CI]: 1.386, 2.026, $p < 0.001$), 而在之前的 6 个月期间, 开具新的 ASMs 处方(HR = 1.702, 95% CI: 1.359, 2.132, $p < 0.001$)。既往与癫痫相关的急诊入院(HR = 1.650, 95% CI: 1.347, 2.021, $p < 0.001$)和新的痉挛(HR = 1.6332, 95% CI: 1.280, 2.081, $p < 0.001$)也预测在接下来的 6 个月期间发生抑郁或焦虑的风险增加。

结论:先前癫痫控制不良的指标, 包括癫痫相关的急诊入院和新的抗癫痫发作治疗, 预测在接下来的 6 个月间隔期间癫痫患者发生新的 MHC 事件的风险增加, 包括抑郁和焦虑。这些数据表明, 癫痫控制不良可能会增加癫痫患者随后进行新的精神健康诊断和治疗的风险。

15. 妊娠期抗癫痫药物的使用

Use of antiepileptic drugs by trimester

DOI: 10.1080/14767058.2022.2122039

Logue TC, Huang Y, Benson RJ, Pack AM, Wright JD, D'Alton ME, Friedman AM.

目的:探讨孕妇在妊娠 3 个月时应服用哪些抗癫痫药物。

方法:采用 IBM Watson Health MarketScan Research 数据库进行回顾性队列研究, 评估妊娠期患有癫痫的孕妇服用了哪些抗癫痫药物。分析包括在 2008 年至 2017 年期间经历分娩住院的 15-54 岁有癫痫史的妇女。进行描述性统计。

结果:在 34144 例被诊断为癫痫并住院分娩的妇女中, 10289 例(30.1%)在怀孕期间接受了抗癫痫药物治疗, 其中一半以上接受了拉莫三嗪或左乙拉西坦。在研究期间, 5%的患者在任何一个三个月期间使用的其他抗癫痫

药物包括卡马西平、氯硝西洋和托吡酯。在评估第 1 个三个月与第 2 个三个月的用药情况时，从 1 个三个月到第 2 个三个月接受抗癫痫药物的患者中，氯巴占的使用从 5.6% 下降到 3.8%，减少了 32.0% (95% CI 60.0%，77.0%)，加巴喷丁从 4.1% 下降到 3.2%，减少了 22.1% (95% CI 0.90%，0.90%)，托吡酯从 7.2% 下降到 5.1%，减少了 30.0% (95% CI 62.8%，77.9%)。相比之下，从第 1 个三个月到第 3 个三个月，左乙拉西坦从 22.5% 增加到 33.3%，拉莫三嗪从 22.2% 增加到 27.5%，分别增加了 48.3% 和 24.0%。

结论:具有不利的胎儿风险的抗癫痫药物如托吡酯在妊娠期每 3 个月使用逐渐降低，而有利胎儿风险的药物如拉莫三嗪和左乙拉西坦增加。这些发现提示有机会改善对癫痫妇女的孕前咨询。

16. 癫痫的负担和局灶性癫痫患者未满足的需求

The burden of epilepsy and unmet need in people with focal seizures

DOI: 10.1002/brb3.2589

Ioannou P, Foster DL, Sander JW, Dupont S, Gil-Nagel A, Drogon O'Flaherty E, Alvarez-Baron E, Medjedovic J.

背景:癫痫是最常见的神经系统疾病之一。作为一种慢性疾病，癫痫给癫痫患者和社会带来了巨大的负担。我们的目的是评估癫痫患者及其照顾者的负担和未满足的需求，重点关注局灶性癫痫，这是成人和儿童癫痫的主要类型。

方法:对癫痫负担进行有针对性的证据审查，重点关注局灶性癫痫，通过整理已报道的文章明确流行病学、死亡率、发病率、生活质量(QoL)和成本。

结果:局灶性癫痫影响高达 61% 的癫痫患者。与一般人群相比，它们与受伤和过早死亡的风险增加有关。癫痫患者也有很高的共病率，特别是抑郁、焦虑和认知障碍。更高的癫痫发作频率、不良治疗事件和就业问题降低了生活质量。护理人员的生活质量下降也经常被报道。癫痫需要长期治疗，个人费用很高。住院和抗癫痫药物(asm)是住院管理和高失业率间接成本的主要成本驱动因素，特别是在耐药人群中。尽管出现了新的治疗方法，但仍有大量未满足的需求未得到解决;约 40% 的癫痫患者为药物难治性癫痫，进一步增加了与癫痫有关的风险。

结论:我们的发现突出了局灶性癫痫患者的巨大疾病负担和未满足的需求，特别是那些药物难治性癫痫患者。不理想的治疗方案对生活质量产生了负面影响，从而带来了巨大的经济负担，表明需要新的治疗方法并优先考虑这种情况。

17. 生酮饮食对中国成人与儿童药物难治性癫痫的疗效:一项初步研究

Efficacy of the ketogenic diet in Chinese adults versus children with drug-resistant epilepsy: A pilot study

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108820

He F, Qiu J, Li H, Guo H, Wang S, Ding Y, Xu S, Wang Z, Feng J, Zhang P, Ding M, Wang S.

目的:比较生酮饮食(KD)治疗中国成人与儿童药物难治性癫痫的疗效和安全性。

方法:对 19 例成人和 29 例儿童药物难治性癫痫患者进行经典 KD。生酮小组对 KD 比例和抗癫痫药物(ASM)的剂量进行了精细调节。

结果:在开始饮食后 12 个月, 11 例成人(8 例 KD 比例为 3:1, 3 例 KD 比值为 2:1)和 20 例儿童(9 例 KD 比例为 3:1, 11 例 KD 比例为 2:1)继续饮食。成人 KD 治疗组在饮食开始后 6 个月和 12 个月保留率分别为 79.0%和 57.9%, 与儿童保留率(6 个月和 12 个月分别为 82.8%和 68.9%; $P > 0.05$)。KD 治疗的有效率(无发作率或发作减少 $\geq 50\%$)在成人(63.2%)和儿童(75.8%, $P = 0.517$)之间的差异无统计学意义。在 KD 治疗中, 68.4%成人和 63.6%儿童癫痫发作严重程度减轻。在末次随访中, 48 例中有 34 例减少了抗癫痫药物使用。

结论:我们的研究表明 KD 治疗对中国成人和儿童耐药癫痫是一种安全有效的治疗方法。

18. 癫痫与妊娠: 妊娠期间癫痫发作相关因素

Epilepsy and pregnancy. Factors associated with epileptic seizures during pregnancy

DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.04.029

Jiménez M, Grau-López L, Cuirans J, García-Esperón C, Fumanal A, Barambio S, Chies E, Codina M, Becerra JL.

引言:妊娠期癫痫的管理需要最佳的癫痫控制, 避免抗癫痫药物的潜在致畸作用。

目的:本研究旨在描述孕妇癫痫患者的临床特征和围产期结局;分析妊娠期癫痫发作的相关因素;描述这些患者最常用的抗癫痫药物;并分析 2000-2010 年和 2011-2018 年两个时期治疗方案的变化。

方法:我们对 2000 年至 2018 年报告怀孕的癫痫患者进行了前瞻性观察研究。患者在怀孕的前三个月、中三个月、分娩后和一年后进行评估。数据收集人口学变量, 癫痫、围产期和产科相关变量。

结果:共纳入 101 例孕妇。患者平均年龄 32.6 岁;局灶性癫痫占 55.4%, 全面性癫痫占 38.6%, 发作类型未明的癫痫占 5.9%。我们记录了 90 例活产, 9 例流产和 5 例先天性畸形, 其中 4 例是由接受丙戊酸单药治疗的妇女所生。40 例(39.6%)患者出现癫痫发作, 16 例(40%)出现全面性强直阵挛发作。与怀孕期间癫痫发作相关的变量是怀孕前一年癫痫发作控制不良(66.7% vs 15.1%; $P < 0.001$), 使用 2 种或 2 种以上抗癫痫药物治疗(30% vs 14.8%; $P < 0.001$)和未治疗的癫痫(25% vs 0%; $P < 0.001$)。单药治疗中应用最广泛的抗癫痫药物为拉莫三嗪($n = 19$;27.1%), 丙戊酸($n = 17$;24.2%)、左乙拉西坦($n = 12$;17.1%)。在最近期间(2011-2018 年), 我们观察到接受单药治疗的患者比例更高(81.5%和 55.3%), 卡马西平(2.3%和 23.1%)和丙戊酸(20.5%和 30.8%)的使用减少;左乙拉西坦的使用显著增加(27.3%, 而不是 0%)。

结论:妊娠期癫痫发作的相关因素为既往癫痫控制不良、使用 2 种或 2 种以上抗癫痫药物治疗以及妊娠期间缺乏治疗。最常用的药物是拉莫三嗪、丙戊酸和左乙拉西坦, 在后期(2011-2018 年)观察到左乙拉西坦的使用增加, 丙戊酸的使用减少。

19. 脑肿瘤相关性癫痫:病理生理学方法及抗癫痫发作药物的合理管理

Brain tumor related epilepsy: pathophysiological approaches and rational management of antiseizure medication

DOI: 10.1186/s42466-022-00205-9

Seidel S, Wehner T, Miller D, Wellmer J, Schlegel U, Grönheit W.

背景:脑肿瘤相关性癫痫(Brain tumor related epilepsy, BTRE)是脑肿瘤常见的并发症, 其发病率高度依赖于肿瘤类型, 脑转移瘤的发病率为 10-15%, 低级别胶质瘤的发病率>80%。临床管理具有挑战性, 必须考虑到非肿瘤性癫痫治疗之外的方面。

正文:对 BTRE 的病理生理学, 特别是对肿瘤发生和癫痫发生的谷氨酸作用机制的认识增加, 可能会影响抗肿瘤和 BTRE 治疗的未来。第一次发作意味着脑肿瘤患者的癫痫诊断。由于 BTRE 缺乏前瞻性随机试验, 目前局灶性癫痫一般建议启动抗癫痫药物(ASM)治疗。非酶诱导的 ASM 优先。需要前瞻性试验来评估像吡仑帕奈这样的 AMPA 抑制剂是否具有抗肿瘤作用。ASM 停用必须非常谨慎地权衡癫痫复发的风险, 但可以在选定的患者中实现。一些 BTRE 患者在条件明确的情况下可以获得驾驶许可, 但需要进行彻底的神经学、放射学、眼科和神经心理学检查。

结论:BTRE 病理生理学知识的不断发展可能会影响未来的治疗。需要在 BTRE 中进行具有可靠终点的 ASM 随机试验。停用 ASM 和驾驶许可要求彻底的诊断以及神经肿瘤和癫痫学专业知识共同参与。

20. 婴儿痉挛症的治疗:由德语神经儿科学会交叉学科指导委员会指南更新

Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics

DOI: 10.1055/a-1909-2977

Ramantani G, Bölsterli BK, Alber M, Klepper J, Korinthenberg R, Kurlmann G, Tibussek D, Wolff M, Schmitt B.

目的:本文作为对目前婴儿痉挛症(ISS)管理实践的更新。它包括对 ISS 不同治疗方案的当前证据水平的详细总结, 并为 ISS 患者的治疗和护理提供了建议。

方法:使用 Cochrane 和 Medline 数据库(2014 年至 2020 年 7 月)进行文献检索。所有的研究都是由苏格兰校际指导网络客观评定的。在建议方面, 这些研究的证据与 2014 年指南中使用的研究证据相结合。

建议:如果怀疑 ISS, 应在几天内做脑电图(EEG), 如果确认, 应立即开始治疗。对一线治疗的反应应在 14 天后进行临床和脑电图评估。ISS 的首选一线治疗包括以激素为基础的单药治疗[促肾上腺皮质激素(ACTH)或强的松龙]或激素和氨己烯酸的联合治疗。结节性硬化症患者和有激素治疗禁忌症的患儿应使用氨己烯酸治疗。如果一线药物无效, 则应考虑二线治疗方案, 如生酮饮食疗法、舒噻嗪、托吡酯、丙戊酸、唑尼沙胺或苯二氮卓类药物。对药物治疗难治性的儿童应及早进行癫痫手术评估, 特别是当存在局灶性脑损伤时。应告知父母有关疾病、药物的疗效和不良反应, 以及对家庭的支持选择。建议定期进行后续治疗。

21. 吡仑帕奈单药治疗癫痫:临床试验和真实世界证据

Perampanel monotherapy for the treatment of epilepsy: Clinical trial and real-world evidence

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108885

Yamamoto T, Gil-Nagel A, Wheless JW, Kim JH, Wechsler RT.

吡仑帕奈是一种选择性、非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体拮抗剂, 是一种每日一次的口服抗癫痫药物(ASM), 用于治疗局灶性癫痫(FOS)和全面强直阵挛性癫痫(GTCS)。在美国, 吡仑帕奈被批准用于 ≥ 4 岁患者的 FOS(辅助和单药治疗)治疗, 伴或不伴双侧强直阵挛发作(FBTCS), 并作为 ≥ 12 岁患者的 GTCS 辅助治疗。美国的单药治疗批准是基于食品和药物管理局(FDA)的政策, 允许在没有随机对照单药治疗试验的情况下推断单药治疗数据;自那时以来, 吡仑帕奈单药疗法已在约 48 个国家获得批准。由于吡仑帕奈作为辅助治疗与单药治疗的临床证据存在关键差异, 我们回顾了吡仑帕奈作为主要或次要单药治疗的临床结果。在我们的文献检索中, 选择了八篇报道吡仑帕奈单药治疗在临床试验和现实环境中的有效性和安全性结果的出版物, 并纳入其中;这些研究包括 Eisai 赞助的三项癫痫患者研究:一项针对新诊断癫痫患者的前瞻性、开放标签的 III 期临床试验(研究 342 [FREEDOM])和两项对在常规临床护理期间接受吡仑帕奈的癫痫患者的回顾性、真实的 IV 期研究(研究 504 和 506 [PROVE])以及五项回顾性、真实的研究。这些研究的结果表明, 使用吡仑帕奈单药治疗(主要或次要)后, 癫痫发作可能达到无发作, 具有良好的保留率和安全性。总的来说, 临床证据支持在新诊断的患者和那些其他药物无法控制其癫痫发作的患者中使用吡仑帕奈单药治疗。

22. 生酮饮食、癫痫和认知:目前我们知道什么?系统回顾

Ketogenic diet, epilepsy and cognition: what do we know so far? A systematic review

DOI: 10.1093/nutrit/nuac021

Lima MC, Gabiatti MP, Moreira JD, Ribeiro LC, Lunardi MDS, Lin K, Venske DK.

背景:癫痫是一种慢性神经系统疾病, 对患者有社会、认知和心理有影响。

目的:研究生酮饮食(KD)对儿童和成人药物难治性癫痫患者认知功能的影响。

数据来源:MEDLINE、Cochrane Library、Scopus、Web of Science 和 LILACS 数据库一直搜索到 2021 年 2 月。

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

结果:19 项研究描述了 KD 对认知功能的改善;在 2 项研究中未观察到改善, 但也未观察到加重。根据评估认知的方法不同, 有 3 项研究报告了相互矛盾的结果。粗略看, 认知功能似乎与癫痫发作的次数、饮食效果、摄入碳水化合物的数量和抗癫痫药物的使用有关。然而, 由于评估认知功能的方法多样, 特别是患者对认知改善的自我感知, 这一假设无法得到证实。

结论:不能确定 KD 本身是否促进了药物难治性癫痫患者认知功能的改善。当然, 还需要更多的研究, 更高质量的研究方法, 更大和更均匀的样本, 有关癫痫综合征和该疾病的临床方面, 需要更严格的饮食监测, 并使用标准化测试进行神经心理评估。

23. 日本老年患者的非病灶性迟发性癫痫:与共病性痴呆有关的特征和癫痫发作结果

Non-lesional late-onset epilepsy in the elderly Japanese patients: Presenting characteristics and seizure outcomes with regard to comorbid dementia

DOI: 10.1016/j.jocn.2022.05.003

Nagino N, Kubota Y, Nakamoto H, Miyao S, Kodama T, Ito S, Oguni H, Chernov M.

本回顾性研究的目的是分析日本老年患者非病灶性迟发性癫痫(NLLOE)的临床、放射学和电生理特征, 并比较该人群与共病性痴呆的癫痫发作结果。该研究队列包括 89 例年龄 ≥ 65 岁的 NLLOE 患者。49 例(55%)nlloe 表现为单一类型的癫痫发作。局灶性意识损害癫痫(FIAS)最常见(69 例;78%)。10 例(11%)有癫痫持续状态史。31 例(35%)患者被诊断为共病性痴呆。局限性或弥漫性白质高信号是最常见的影像学表现(66 例)。24 例发作间期脑电图异常以颞叶区癫痫样放电最为常见。64 例患者中有 46 例(72%)达到无发作状态 ≥ 12 个月, 随访 ≥ 12 个月(范围, 12 - 110 个月), 其中 42 例接受单药治疗, 主要是左乙拉西坦(21 例)、卡马西平(10 例)或拉考沙胺(8 例)。与对照组相比, 共病痴呆患者 ≥ 12 个月无发作率显著降低(81% vs. 52%; $P = 0.0205$)。总之, 日本 65 岁以上 NLLOE 患者有不同的表现特征, 三分之一的病例被诊断为共病性痴呆。超过三分之二的接受治疗的患者可以达到 ≥ 12 个月的无发作状态, 但共病痴呆与抗癫痫治疗反应较差显著相关。

24. 抗癫痫和抗精神病治疗的双向性:一项基于人群的研究

Bidirectionality of antiseizure and antipsychotic treatment: A population-based study

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108911

Revdal E, Morken G, Bakken IJ, Bråthen G, Landmark CJ, Brodtkorb E.

目的:研究挪威癫痫和精神病共病的患病率和定向性。

方法:挪威处方数据库(NorPD)提供了 2004-2017 年期间所有抗癫痫药物(ASM)和抗精神病药物(APDs)的个人信息。在研究期间结束时, 受试者年龄 ≥ 18 岁。采用《国际疾病分类》第 10 版/《国际初级保健分类》第 2 版(ICD-10/ICPC-2)中的诊断专用代码与 ATC 代码结合作为诊断指标。受试者至少四次因癫痫而收集到 ASM 或因精神病而收集到 APDs, 至少一次从专科医疗服务机构获得 ICD-10 代码。对接受两种治疗的受试者进行定向性分析。为了减少普遍的共病偏差, 我们采用了四年无共病期(2004-2007 年)。分析了特异性 ASM 和 APDs 的使用情况。

结果:31,289 名受试者至少 4 次收集到 ASM 用于癫痫, 28,889 名 APD 用于精神病。癫痫和精神病治疗的患病率均为 0.8%。此外, 891 名受试者接受了两种情况的治疗;2.8%的癫痫患者以精神病治疗, 3.1%的精神病患者以癫痫治疗。在 558 名被试方向性分析中, 56%的被试在 ASM 之前收集了第一个 APD, 41%的被试在 ASM 之前收集了第一个 APD。在共病发病前的最后一年, 左乙拉西坦、托吡酯或唑尼沙胺用于癫痫的比例约为 40%, 而奥氮平和喹硫平用于精神病患者的比例最多, 氯氮平为 13%。

结论:在癫痫发作时接受抗精神病药物治疗的患者比例高于先前认为的比例, 正如这项全国性研究所证明的那样。除了共同的神经生物学易感性外, 癫痫和精神病的双向性可能受到各种环境因素的影响, 包括药效学作用的相互作用。APDs 可能会促进癫痫发作;抗癫痫药物可能引起精神症状。在接受联合治疗的患者中, 这些潜在的药物效应应该得到足够的关注, 以及疾病的心理社会后果。需要谨慎的多学科治疗。

25. 急诊环境下儿童癫痫持续状态的最佳处理:近期进展综述

Optimal Management of Status Epilepticus in Children in the Emergency Setting: A Review of Recent Advances

DOI: 10.2147/OAEM.S293258

Messahel S, Bracken L, Appleton R.

惊厥性癫痫持续状态(CSE)是儿童最常见的神经急症, 是成人第二常见的神经急症。死亡率较低, 但包括神经残疾、学习困难和新发癫痫在内的发病率可能高达 22%。CSE 持续时间越长, 越难终止, 发病风险越大。惊厥性癫痫持续状态通常采用特定的国家或地方策略进行治疗。一线治疗是在强直阵挛或局灶性运动性阵挛发作持续 5 分钟(即将发生或先兆 CSE)时进行的。当两剂一线治疗(已建立的 CSE)后 CSE 仍持续时, 则进行二线治疗。随机临床试验(RCT)证据支持使用苯二氮卓类药物作为一线治疗, 其中最常见的是口腔或鼻内咪达唑仑、直肠地西洋和静脉劳拉西洋。可供选择的药物有肌注咪达唑仑和静脉注射氯硝西洋, 但 RCT 数据较少。直到 2019 年, 苯巴比妥和苯妥英(或苯妥英)是首选的二线治疗, 但没有良好的 RCT 证据支持。目前已有可靠的随机对照试验数据, 提供了关于二线治疗的重要信息, 特别是苯妥英(或磷苯妥英)、左乙拉西坦和丙戊酸钠。拉考沙胺是一种替代的二线治疗, 但没有 RCT 证据支持。目前的证据表明, 首先, 口腔或鼻内咪达唑仑或静脉注射劳拉西洋是治疗即将发生或先兆的 CSE 最有效、最适合患者和护理人员的一线抗癫痫药物;其次,

左乙拉西坦、苯妥英(或磷苯妥英)或丙戊酸钠对已经发生的 CSE 的治疗效果没有差异。实际上,左乙拉西坦或丙戊酸钠优于苯妥英(或磷苯妥英),因为它们易于服用,而且没有严重的副作用,包括可能致命的心律失常。丙戊酸钠必须慎用在三岁及以下的儿童,因为罕见的肝毒性风险,特别是如果有潜在的线粒体紊乱。

26. 帕西伏尼添加治疗成人药物难治性局灶性癫痫的疗效和安全性:来自两项双盲、随机、安慰剂对照试验的结果

Efficacy and safety of adjunctive padsevonil in adults with drug-resistant focal epilepsy: Results from two double-blind, randomized, placebo-controlled trials

DOI: 10.1002/epi4.12656

Rademacher M, Toledo M, Van Paesschen W, Liow KK, Milanov IG, Esch ML, Wang N, MacPherson M, Byrnes WJ, Minh TDC, Webster E, Werhahn KJ.

目的:在两项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组试验中,研究帕德帕西伏尼(PSL)与 ≤ 3 种抗癫痫发作药物(ASM)同时使用对成人药物难治性局灶性癫痫的疗效、安全性/耐受性和药代动力学。

方法:2b 期临床试验(EP0091/NCT03373383)将患者随机分为 PSL 50/100/200/400 mg 或安慰剂,每日两次(b.i.d)。三期疗效试验(EP0092/NCT03739840)将患者随机分为 PSL 100/200/400mg 或安慰剂对照组,患者随机分为 1:1:1:1:1。可观察到的(局灶意识伴运动症状、局灶意识受损、局灶至双侧强直阵挛)局灶性癫痫发作 ≥ 3 年,每 28 天发生 ≥ 4 次,包括在 4 周基线期,尽管接受了 ≥ 4 种 ASM(包括当前的 ASM)治疗。

结果:在 EP0091 和 EP0092 中,分别有 410 和 231 例患者随机接受了至少一剂试验药物。在服用 PSL 50/100/200/400 mg b.i.d 的 EP0091 组患者中(n=80/82/81/81),与安慰剂组(n=81)相比,在 12 周维持期内,结果包括可观察到的局灶性癫痫发作频率比安慰剂组降低的百分比:17.2%, 19.1% (P=.128), 19.2% (P=.128), 12.4% (P=.248);75%应答率(比值比的 P 值):13.8%, 12.2% (P=.192), 11.1% (P=.192), 16.0% (P=.124), 6.2%;50% 应答率:33.8% (P = .045), 31.7% (P = .079), 25.9% (P = .338),32.1% (P = .087),和 21.0%; TEAEs 分别为 82.7%(67/81)、78.3%(65/83)、74.4%(61/82)、90.1%(73/81)和 78.3%(65/83)。在服用 PSL 100/200/400 mg b.i.d (n=60/56/56)的 EP0092 组患者中,与安慰剂组(n=54)相比,结果包括比安慰剂组降低的百分比:-5.6% (P=.687), 6.5% (P=.687), 6.3% (P=.687);75%应答率:15.3% (P = .989), 12.5% (P = .989), 14.3% (P = .989)和 13.0%;50%应答率:35.6% (P=.425), 33.9% (P=.625), 42.9% (P=.125)和 27.8%; TEAEs 分别为 80.0%(48/60)、78.9%(45/57)、83.1%(49/59)和 67.3%(37/55)。

意义:在两项试验中,与安慰剂组相比,任何 PSL 剂量组的主要结果均未达到统计学意义。PSL 的耐受性良好,未发现新的安全问题。

27. 在美国医院治疗的癫痫患者流行病学和注射抗癫痫药物治疗模式

Epidemiology and injectable antiseizure medication treatment patterns of seizure patients treated in United States hospitals

DOI: 10.3389/fneur.2022.941775

Beaty S, Rosenthal N, Gayle J, Dongre P, Ricchetti-Masterson K, Rhoney DH.

目的:本研究旨在研究在美国医院治疗的癫痫患者的癫痫发作流行病学、临床结果和抗癫痫药物治疗模式。

设计:采用回顾性横断面研究，数据来自一个大的地理差异的医院患者出院数据库。

地点:美国 860 家急症护理医院。

参与者:年龄≥18 岁，2016 年 7 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日期间在急诊门诊部或住院的患者纳入研究。

干预:无。

主要结果和测量:主要结果包括癫痫患病率、癫痫类型、入院点、重症监护室住院、出院状况和抗癫痫注射药物的使用情况。癫痫由国际疾病分类，第十版，临床修改诊断代码确定。

结果:分析了 36,598,627 名急诊门诊患者(72,372,464 人次门诊就诊)和 16,543,592 名住院患者(24,923,489 人次住院就诊)中，2.1%的门诊患者(1.87%门诊就诊)和 4.9%的住院患者(4.8%住院就诊)出现癫痫发作。在总体发作患者中，49.1%为未分类，4.4%为全身性发作，2.9%为局灶性发作，42.8%为其他类型(包括 38.5%为惊厥)。在癫痫相关住院患者中，<1%的患者直接从熟练护理机构或其他长期护理机构转院，但 22.7%的患者转院到这些机构。近三分之一(31%)的住院患者被送入 ICU。约 88.3%的可注射性 ASM 患者接受了单一治疗，4.6%的患者接受了 1 天或多个非连续重叠天的多次治疗，7.0%的患者接受了连续重叠≥2 天的多次治疗。未降至任何口服 ASM 的患者比例为 34.0-57.0%。

结论:癫痫发作影响大量的医院急诊科门诊和住院患者，与不良的临床结果和重大的医疗负担相关。可注射性 ASM 的同时使用是不常见的，在诊断为癫痫的静脉注射 ASM 使用者中，有很高比例的人没有下降到口服治疗。

相关性:研究结果可使临床医生和医院决策者了解当前的临床实践和癫痫发作的负担，并确定改善癫痫发作患者总体预后的方向。

28. 三 X 综合征患者癫痫的临床和脑电图特征:一个病例系列

Clinical and electroencephalographic features of epilepsy in patients with triple X syndrome: A case series

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.09.010

Dell'Isola GB, Mencaroni E, Prontera P, Cara GD, Ferraro L, Bonanni P, Carotenuto M, Iapadre G, Matricardi S, Operto F, Orsini A, Parisi P, Pavone P, Salpietro V, Savasta S, Striano P, Verrotti A.

目的:三 X 综合征 (47,XXX) , 是一种经常未诊断的染色体异常, 发病率为 1/1000 的女性。主要相关疾病有泌尿生殖系统畸形、卵巢早衰或原发性闭经、胃肠道问题、精神障碍和癫痫。到目前为止, 三 X 综合征与特定的癫痫综合征无关。因此, 本临床病例系列的目的是分析 13 例癫痫合并三 X 综合征患者的癫痫症状学、脑电图特征和长期预后。

方法:我们回顾性评估了在意大利 11 个癫痫中心转诊的三 X 综合征患者的长期癫痫预后。密切的电临床随访进行了至少 2 年, 并报告了结果。

结果:我们的病例系列证实, 癫痫不是一个偶然的发现, 而是该综合征表型谱的一部分。癫痫症状学显示 62% 的患者发生局灶性癫痫的几率更高。85% 的患者报告了局灶性癫痫的脑电图。抗癫痫药物治疗在我们所有患者中都是成功的, 在大多数情况下对单一疗法有反应。

结论:根据我们的病例系列, 最成功的药物是 VPA 和 LEV。我们的癫痫病例的长期预后良好。我们的经验表明, 所有的三 X 综合征患者都获得了良好的癫痫控制, 69% 的病例脑电图恢复正常。

29. 癫痫患儿停药后癫痫复发的风险及长期预后

Risk of seizure relapse and long-term outcomes after discontinuation of antiseizure medication in children with epilepsy

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108779

Yıldırım M, Bektaş Ö, Kartal AT, Yeniay Süt N, Teber S.

目的:本研究的目的是评估停用抗癫痫药物(ASM)的癫痫儿童的人口统计学和临床特征, 确定癫痫复发的潜在预测因素, 计算癫痫复发率, 并检测长期癫痫预后。

方法:对 269 例癫痫患儿进行回顾性评估, 这些患儿决定停止 ASM 治疗, 并在 ASM 停用后对其进行了至少 18 个月的随访。

结果:入选儿童随访时间中位数为 46 个月(范围 18-126 个月;IQR: 29-61), 90 例(33.5%)癫痫复发。癫痫复发的中位时间为 8 个月(范围为 0.23-117 个月;差:2-25)。90 例患儿 1 个月时癫痫复发的发生率为 16.7%, 6 个月时为 45.6%, 1 年时为 62.2%, 2 岁时为 74.4%, 5 年时为 94.4%。单因素 logistic 回归分析显示 6 个与复发显著相关的预测因素:第一次发作年龄、癫痫确诊年龄、智力残疾、ASM 停止后脑电图结果、ASM 减少时间和 ASM 发作次数。在多变量 logistic 回归分析中, 首次发作年龄、智力障碍和 ASM 减少时间不再显著相关。其他三个仍然是独立预测因素。在 93.3% 的癫痫复发儿童中, 单药治疗使癫痫发作得到控制。

结论:本研究评估了癫痫复发的潜在预测因素, 其中一些在以往的研究中很少被评估。诊断时青春期、ASM 停药后脑电图异常、ASM 发作次数多与癫痫复发风险较高相关。MRI 异常发现如皮质发育畸形和脑积水可能是癫痫复发风险的潜在生物标志物。

30. 继发于癫痫持续状态处理的钠通道毒性引起奇怪的广泛复杂性心动过速:1 例报告

Bizarre wide complex tachycardia caused by sodium channel toxicity secondary to the management of status epilepticus: Case report

DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104558

AlMutairi GT.

引言和重要性:抗癫痫发作药物治疗与很多不良反应有关。一些抗癫痫药物(AEDs)抑制钠通道, 如果给药剂量过高, 可能导致心律失常和血流动力学不稳定。

病例介绍:我们描述了一个广泛性复杂心动过速的患者, 可能继发于癫痫持续状态的医疗管理, 特别是继发于钠通道药物, 成功地通过支持性护理和一次血液透析处理。

结论:在本病例报告中, 我们首次报道联合用药(苯妥英和拉考沙胺)毒性最终应用支持性护理和体外移除的成功管理。

31. 线粒体 POLG 相关疾病的营养干预:疗效和安全性的系统综述

Nutritional Interventions for Patients with Mitochondrial POLG-Related Diseases: A Systematic Review on Efficacy and Safety

DOI: 10.3390/ijms231810658

Pedersen ZO, Holm-Yildiz S, Dysgaard T.

生酮饮食被推荐作为一种治疗方法, 以减少难治性癫痫患者的发作频率。对致病性聚合酶 γ (POLG)变异和难治性癫痫患者进行饮食干预的证据和安全性结果很少。本系统综述的目的是总结饮食治疗对由致病性 POLG 变异引起的线粒体疾病患者的癫痫发作频率、临床症状和肝脏受累的潜在有害影响。在 PubMed, Embase 检索文献和 Cochrane;至 2022 年 4 月;没有施加过滤限制。检索研究的参考文献列表被定义为额外的文献。纳入标准包括证实致病的 POLG 变异和饮食治疗。总共确定了 880 项研究, 提供了 8 个病例报告研究共 9 例患者符合纳入条件。9 例中有 8 例临床症状得到改善;9 例中有 6 例报告癫痫发作频率有所改善。然而, 9 例中有 4 例在开始生酮饮食后发现肝酶水平升高, 其中 1 例在开始限制长链甘油三酯后发现肝酶水平下降。综合来看, 这些研究表明生酮饮食对癫痫发作频率有积极影响, 但可能导致致病性 POLG 变异患者的肝损害进展。

32. 饮食对抗癫痫药物代谢和癫痫管理的影响

Dietary effects on antiseizure drug metabolism and management of epilepsy

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.09.009

Tayutivutikul N, Wanleenuwat P, Panapongvasin T, Klajing R, Iwanowski P.

近年来,人们对食药相互作用对抗癫痫药物(ASM)代谢和癫痫治疗的影响越来越感兴趣。研究已经证明生酮饮食(KD)在控制难治性癫痫方面的有效性。然而,膳食干预,如KD或其变体可能诱导血清药物浓度的显著变化,这抵消了ASM的抗癫痫作用,导致癫痫发作的风险增加。与细胞色素P450系统内酶的相互作用也可以解释饮食对抗癫痫药物血清浓度的影响。ASM的生物利用度也受到多种食物和营养补充剂的影响。然而,需要更多的研究来探索潜在的食物-药物相互作用机制以及药物-食疗联合疗法的风险和收益。

33. 生酮饮食在儿童难治性癫痫中的有效性

The effectiveness of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy

DOI: 10.24953/turkjped.2021.4

Yılmaz Ü, Edizer S, Akışın Z, Köse M, Güzin Y, Gürbüz G, Baysal BT, Sarıtaş S, Pekuz S, Kırkgöz HH, Yavuz M, Ünalp A.

背景:我们旨在研究生酮饮食(KD)对儿童不同类型难治性癫痫的疗效。

方法:共91例(49例女性),3~193个月(中位数52个月),接受KD治疗至少12个月的难治性癫痫患儿纳入研究。记录癫痫发作频率、饮食依从性、KD停药原因和不良反应。与基线相比,有效定义为发作频率改善 $\geq 50\%$ 。我们还研究了不同变量对结果的影响。

结果:意向治疗分析显示,在第1、3、6、9和第12个月时,73.6%、80.2%、75.8%、73.6%和70.3%的患者中癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 。总体而言,32例(35.2%)患者在第12个月时仍无癫痫发作。有效和无效患者在癫痫发病年龄、KD开始年龄、性别或病因学方面无显著差异。轻度高脂血症与较高的有效率相关。最后一次随访(中位数:20个月),38例(41.8%)患者仍维持KD。虽然15.4%的患者成功的通过饮食控制了癫痫发作,其余患者因缺乏疗效(23.1%)、无法坚持饮食(11%)、并发感染(4.4%)、不良反应(3.3%)和死亡(1.1%)而停止KD。

结论:生酮饮食治疗似乎对约三分之二患有各种类型难治性癫痫的儿童有效,其中三分之一完全无发作。轻度高脂血症似乎与较高的反应率有关。KD的停用主要是由于缺乏疗效或难以坚持,很少有副作用。

34. 抗癫痫发作治疗对癫痫患者睡眠的影响:一篇文献综述

Effects of anti-seizure therapies on sleep in patients with epilepsy: A literature review

DOI: 10.1111/ane.13699

Ye L, Xu J, Chen C, Zhang L, Wang S.

睡眠障碍在癫痫中很常见。随着睡眠医学的快速发展,人们越来越认识到抗癫痫治疗,无论是抗癫痫发作药物(ASM)还是非药物方法,都可以直接或间接地影响癫痫患者的睡眠。在此,我们系统地回顾了抗癫痫发作治疗对睡眠的影响。针对不同靶点ASM对睡眠结构和睡眠质量都有不同的影响。非药物治疗包括手术、生酮饮食和经颅磁刺激似乎对睡眠有积极影响,而迷走神经刺激、脑深部刺激和脑反应性神经刺激则可能中断

睡眠并加剧睡眠障碍。本文还讨论了非药物方法影响睡眠的潜在机制。大多数研究的局限性在于，它们在很大程度上是基于短期观察的小规模队列。这一领域的进一步精心设计和大规模研究是有必要的。了解抗癫痫发作治疗对睡眠的影响，可以指导临床医生在未来优化癫痫的治疗。

35. 改良生酮饮食治疗成人癫痫患者降低全基因组 DNA 甲基化:一项前瞻性研究

Genome-wide decrease in DNA methylation in adults with epilepsy treated with modified ketogenic diet: A prospective study

DOI: 10.1111/epi.17351

Pedersen S, Kverneland M, Nakken KO, Rudi K, Iversen PO, Gervin K, Selmer KK.

目的:探讨改良生酮饮食对成年癫痫患者 DNA 甲基化的影响。

方法:前瞻性收集 58 例经改良生酮治疗 12 周的成人癫痫患者，检测其全血全基因组 DNA 甲基化水平。2011 年 3 月 1 日至 2017 年 2 月 28 日，我们从挪威国家癫痫中心(National Center for Epilepsy)招募了患者。采用 Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip 芯片进行 DNA 甲基化分析。采用方差分析和配对 t 检验确定饮食治疗 4 周和 12 周后甲基化位点差异。并进行了多重比较校正。

结果:在 4 周和 12 周的饮食治疗后，我们观察到全基因组的 DNA 甲基化水平下降，包括全球范围内和特定位点。相当一部分差异甲基化位点(cpg)被注释到与癫痫(n = 7)、脂质代谢(n = 8)和转录调节(n = 10)相关的基因。其中 5 个基因与磷酸肌醇代谢相关，这可能是生酮饮食减轻癫痫发作的可能机制。

意义:更好地理解改良生酮饮食在分子水平上的影响，可能是解开该饮食改善癫痫发作机制的关键，并可能发现新的治疗靶点。

36. 澳大利亚癫痫女性妊娠的胎儿畸形

Fetal malformations in successive pregnancies in Australian women with epilepsy

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108848

Vajda F, O'Brien T, Graham J, Hitchcock A, Perucca P, Lander C, Eadie M.

目的:利用澳大利亚妊娠期抗癫痫药物登记系统(Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy, APR)的数据，确定女性癫痫患者在再次妊娠或妊娠合并胎儿畸形的风险，并确定与风险相关的因素。

结果:初次妊娠胎儿畸形率为 7.4%。如果没有初始妊娠畸形，则后续妊娠畸形率为 4.2%，但如果初始妊娠畸形，则为 21.2% (or = 6.1448, 95% ci 2.3396, 16.1386)。在两次妊娠间抗癫痫药物(ASM)治疗无变化的妊娠中(N = 196)，初次妊娠畸形率为 10.2%，但如果初次妊娠有畸形，再次妊娠的畸形率为 30.0%，如果没有畸形，则为 2.35% (or = 17.7857, 95% C.I. 4.4847, 70.5361)。24%的初次妊娠有胎儿畸形的女性似乎在后续妊娠中对胎儿

畸形具有内在的脆弱性:当他们的癫痫类型被记录时,他们都有遗传性全面性癫痫,相比之下,在初次但没有后续妊娠畸形的女性中,全面性癫痫的发生率为 45.8% (P = 0.0121)。

结论:初次 ASM 治疗后发生胎儿畸形的孕妇,尤其是遗传性全面性癫痫的孕妇,在再次妊娠时发生胎儿畸形的风险显著增加。

37. 抗癫痫发作药物治疗预防脑损伤患者癫痫发作的有效性:一项荟萃分析

Effectiveness of antiseizure medications therapy in preventing seizures in brain injury patients: A network meta-analysis

DOI: 10.3389/fphar.2022.1001363

Huo X, Xu X, Li M, Xiao L, Wang Y, Li W, Wang C, Sun T.

目的:探讨不同抗癫痫药物预防外伤后癫痫(post-traumatic epilepsy, PTE)早期及晚期的成效。采用排序模型比较不同治疗方案的疗效、治疗相关不良反应和病死率,以确定最佳治疗方案。

方法:通过 Pubmed、Medline、Embase 和 Cochrane library 数据库进行全面的文献检索。对截至 2022 年 3 月 10 日发表的所有相关文献进行评估。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具或 Newcastle-Ottawa 量表对提取的数据进行质量评估。主要结局指标为创伤后早期或晚期癫痫发作。次要结局指标为死亡率、治疗相关不良反应、住院时间和重症监护病房(ICU)住院时间。结果:共纳入 7 项随机对照试验和 18 项非随机对照试验。试验包括苯妥英(PHT)+苯巴比妥(PB)、左乙拉西坦(LEV)、PHT、PHT-LEV、拉考沙胺(LCM)和丙戊酸钠(VPA) 6 种干预措施。与安慰剂相比,除 VPA 外的所有干预措施均显著降低了 TBI 患者的早期 PTE 发生率。7 项研究报告了 4 种治疗方案(PHT + PB、LEV、PHT、VPA)对晚期癫痫发作的影响,并显示与安慰剂相比,TBI 患者的晚期癫痫发作发生率显著降低。有 9 项研究报道了 PHT、LEV 和 VPA 对死亡率的影响。PHT 对病死率无影响,但 LEV 和 VPA 联合治疗患者的病死率高于安慰剂治疗患者。有 5 项研究报道了 LEV、PHT 和 LCM 治疗相关的不良反应。LEV 和 PHT 的治疗相关不良反应发生率高于安慰剂,而 LCM 对治疗相关不良反应无影响。

结论:LEV 和 PHT 均可预防早期和晚期 PTE, PHT 还可降低 TBI 患者的病死率。LEV 和 PHT 的治疗相关不良反应均高于安慰剂。但与 PHT 相比,LEV 的治疗相关不良反应发生率略低。与 PHT 相比,LEV 并未减少住院时间,但缩短了 ICU 住院时间。因此,根据本荟萃分析的结果,我们推测 LEV 是 TBI 患者的最佳治疗选择。但仍需更多高质量的随机对照试验来证实这些发现。

38. 成人抗癫痫发作治疗(抗癫痫药物):开始、监测和停止

Antiseizure medications (antiepileptic drugs) in adults: starting, monitoring and stopping

DOI: 10.1007/s00415-022-11378-3

Angus-Leppan H, Sperling MR, Villanueva V.

在活到 80 岁的人中，多达 10% 会有一次或多次癫痫发作；许多人不需要抗癫痫发作治疗(ASMs)。在 85% 的患者中，诊断来自首次事件的病史。有 1/3 明显“首次癫痫发作”的患者有既往事件，因此将其诊断改为癫痫。有针对性的调查对分类和风险预测很重要。癫痫复发风险低的患者通常不接受 ASM 治疗。高危患者有多次癫痫发作、神经功能缺损、智力障碍和/或相关检查异常；并提供了 ASM。未来的集成技术为癫痫发作监测和预测提供了改变游戏规则潜力，但尚不强大、方便或负担得起。对服用 ASM 的患者进行治疗药物监测可以确认 ASM 的毒性，或者当依从性差、吸收不良或快速代谢被怀疑是发作的原因时。当这些因素是间歇性或不规则时，它们就不那么有用了。目前的证据并不支持常规监测血清水平，因为它既不能可靠地预测控制、复发或不良反应。停止 ASM 的决定应在与患者充分讨论风险和获益之后做出。除了癫痫复发的人群危险因素外，还必须考虑患者的生活方式和偏好。ASM 通常在至少两年缓解后，以缓慢的阶梯式方式停药，每次停一个。癫痫复发风险仅在 ASM 停药后 2 年后达到平台期，在此期间患者需要接受专科随访。

39. 生酮饮食治疗癫痫:一项系统回顾和荟萃分析概述

Ketogenic diet for epilepsy: an overview of systematic review and meta-analysis

DOI: 10.1038/s41430-021-01060-8

Ruan Y, Chen L, She D, Chung Y, Ge L, Han L.

生酮饮食疗法(Ketogenic diet therapy, KDT)是一种公认的用于各种类型癫痫的非药物治疗方法。评价 KDT 治疗癫痫的系统评价和荟萃分析(SRMAs)的质量，总结其疗效的证据。我们在 MEDLINE、EMBASE、Cochrane Database of Systematic Review 和 Web of Science 上检索了从建库至 2020 年 9 月 3 日的综述。由 2 名研究者独立筛选纳入 SRMAs 的研究，提取数据，并采用 AMSTAR-2 和 PRISMA 声明评估 SRMAs 的质量。共纳入 24 篇 SRMAs，包含 255 篇原始研究。4 篇综述评估了 KDT 对婴儿患者的影响；13 篇综述报道了儿童和青少年患者；8 篇综述侧重于成人或全部患者；4 项评估认知和行为结果；3 项评估生活质量；2 项评估生长发育结果；17 项报告了不良反应；7 项报告了留职情况；10 项报告了人员流失及其原因；4 项报告了死亡结局。总体而言，KDT 在降低癫痫发作频率、认知和行为方面具有积极作用。而 KDT 对生活质量、生长发育的影响则存在较大争议。目前的概述表明 KDT 是安全的。最常见的不良事件是 GI、体重下降和代谢紊乱，而最常见的停药原因是未观察到疗效和饮食不耐受。

40. 丙戊酸治疗癫痫患者的高氨血症和认知功能障碍——初步研究 HYPERAMMONAEMIA AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN EPILEPSY PATIENTS TREATED WITH VALPROIC ACID - PRELIMINARY STUDY

DOI: 10.36740/WLek202206106

Szczygieł-Piłut EE, Zajączkowska-Dutkiewicz A, Pilut D, Dutkiewicz J.

目的:研究丙戊酸钠 (VPA) 药物治疗(主要是在使用亚治疗剂量 VPA 的患者中)是否会导致认知功能障碍的发生。

患者与方法:材料与方法:共纳入 14 例癫痫患者, 其中女 6 例, 男 8 例, 年龄 24~77 岁, 平均(SD±52.36±13.71)岁, 临床主因除癫痫发作控制不佳外, 还表现为注意力、注意力和记忆力减退。

结果:结果:4 例(28.57%)患者被诊断为轻度认知障碍/MCI(3 例伴血氨升高, 1 例无血氨升高), 1 例(7.14%)患者被诊断为轻度痴呆。仅 1 例 MCI 患者血清丙戊酸浓度升高。需要强调的是, 在 VPA 治疗之前, 这组患者从未被诊断出认知障碍。5 例患者中, 4 例停药后临床症状改善。在轻度痴呆患者中, 终止治疗未产生类似效果。

结论:无论血氨浓度和剂量如何, VPA 治疗均可引起癫痫患者各种显著的功能障碍, 并显著影响患者的生活质量。

4.1. 生酮饮食在儿童和婴儿癫痫患者中的多系统并发症综述

A Review of the Multi-Systemic Complications of a Ketogenic Diet in Children and Infants with Epilepsy

DOI: 10.3390/children9091372

Newmaster K, Zhu Z, Bolt E, Chang RJ, Day C, Mhanna A, Paudel S, Farooq O, Swaminathan A, Acharya P, Cheungpasitporn W, Gupta S, Samanta D, Mahfooz N, Mainali G, Carney PR, Naik S.

生酮饮食(Ketogenic diet, KDs)在治疗癫痫方面非常有效。然而, 许多并发症已被报道。在饮食开始阶段, 常见的副作用包括呕吐、低血糖、代谢性酸中毒和拒绝饮食。在饮食方面, 副作用涉及以下系统:胃肠道、肝脏、心血管、肾脏、皮肤、血液和骨骼。通过仔细监测, 包括血细胞计数、肝酶、肾功能测试、尿分析、维生素水平、矿物质水平、血脂谱和血清肉碱水平, 许多常见的副作用都可以很容易地解决。文献报道的一些罕见和严重的副作用包括胰腺炎、蛋白丢失性肠病、QT 间期延长、心肌病和基底节改变。这些严重的并发症可能需要更深入的检查和立即停止饮食。在适当监测和密切随访的情况下, KDs 可有效治疗难治性癫痫。

4.2. 抗癫痫发作药物在 PRRT2 相关婴儿癫痫中的疗效、耐受性和保留情况

Efficacy, Tolerability, and Retention of Antiseizure Medications in PRRT2-Associated Infantile Epilepsy

DOI: 10.1212/NXG.0000000000200020

Döring JH, Saffari A, Bast T, Brockmann K, Ehrhardt L, Fazeli W, Janzarik WG, Klabunde-Cherwon A, Kluger G, Muhle H, Pendsziwiat M, Møller RS, Platzer K, Santos JL, Schröter J, Hoffmann GF, Kölker S, Syrbe S.

背景与目的:编码富含脯氨酸的跨膜蛋白 2 (PRRT2)的致病性变异已被确定为自限性散发性和家族性婴儿癫痫的主要原因。已报道的单基因癫痫患者对抗癫痫药物(ASMs)的治疗反应数据有限。本研究的目的是评估单基因 PRRT2 相关婴儿癫痫患儿的 ASMs 治疗反应。

方法:采用多中心、回顾性、横断面队列研究方法,按照《加强流行病学观察性研究报告规范》的要求进行。病例纳入标准为发生婴儿惊厥且基因诊断为可能致病/致病性 PRRT2 变异。

结果:共纳入 52 例 PRRT2 相关婴儿癫痫患者,共 79 次治疗(定义为每例患者使用 ASM)。左乙拉西坦(LEV)、奥卡西平(OXC)、丙戊酸钠(VPA)和苯巴比妥(PB)的使用率最高。22 例患者使用钠通道阻滞剂,除 1 例发作频率减少 50%以上外,其余患者均无发作。相比之下,LEV 治疗在 2/25 次(8%)治疗中与癫痫发作活动恶化相关,在 10/25 次(40%)治疗中与无效相关。LEV 的疗效也显著低于 VPA 和 PB。LEV 的保留率明显低于上述所有 ASM。没有严重不良事件的报告,也没有因副作用而停止治疗的报告。

讨论:综上所述,大多数 ASMs 治疗儿童 PRRT2 相关癫痫的疗效较好,尤其是钠通道阻滞剂卡马西平、奥卡西平,而左乙拉西坦的疗效及保留率较低。这些儿童对队列中报告的所有 ASM 的耐受性良好。

证据分类:本研究提供了 IV 类证据,表明在 PRRT2 相关婴儿癫痫患者中,钠通道阻滞剂与癫痫发作频率降低相关,而左乙拉西坦与之无关。

43. 基因 panel 指导抗癫痫发作药物处方:成本是否与收益相符?

Gene panel to guide antiseizure medication prescribing: Does the cost justify the benefits?

DOI: 10.1111/epi.17418

Widjaja E.

药物基因组学具有识别与药物不良反应和抗癫痫药物疗效相关的变异的潜力。Gordon 及其同事基于模型进行的成本效用分析表明,与常规治疗相比,遗传指导的治疗费用较高,产生了较高的质量调整生命年结局,并且被认为具有成本效益。本研究为药物遗传学检测在难治性癫痫患者中的价值提供了初步证据。然而,模型的数据输入是基于需要经验性检验的假设。此外,还有许多其他可能影响药物遗传检测成本效益的因素需要考虑,包括提供服务的模式、其在复杂临床服务中的实施、临床医师是否会根据药物遗传信息修改治疗决策,以及在真实世界中检测建议的忠实度。当有关于药物遗传学有效性的更可靠数据时,应重复进行成本效益分析,并与预算影响分析一起进行,其中包括实施广泛检测所需的直接医疗资源和治疗的潜在后续变化。

44. 复杂轻度创伤性脑损伤患者抗癫痫发作药物使用的国际调查:纽约神经创伤联盟研究

International Survey of Antiseizure Medication Use in Patients with Complicated Mild Traumatic Brain Injury: A New York Neurotrauma Consortium Study

DOI: 10.1016/j.wneu.2022.09.110

Hickman ZL, Spielman LA, Barthélemy EJ, Choudhri TF, Engelman B, Giwa AO, Greisman JD, Margetis K, Race M, Rahman J, Todor DR, Tsetsou S, Ullman JS, Unadkat P, Dams-O'Connor K.

背景:创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)后的癫痫发作和癫痫对生活质量和寿命有负面影响。重度 TBI 后预防性使用抗癫痫发作药物(ASM)与结局改善相关;这些药物很少用于轻度 TBI。然而,关于 ASM 在复杂轻度脑损伤(cmTBI)中的应用,目前缺乏相关研究,也没有基于经验的临床治疗指南。我们的目的是确定治疗 cmTBI 患者的临床医师使用的癫痫预防和管理策略,以确定标准治疗的特征,并为 ASM 预防的临床决策提供系统的方法。

方法:通过专业组织名单和社交媒体平台招募多学科、国际性队列。我们的问卷在个人、机构和整个卫生系统层面评估了影响 cmTBI 后 ASM 预防的因素。

结果:92 名具有 cmTBI 管理经验的医务人员完成了调查。我们发现 ASM 在 cmTBI 中的使用具有显著的多样性,30%的受访者报告不/不经常使用,42%报告经常使用;这些趋势没有因提供者或机构特征而不同。某些情况普遍增加或减少了 ASM 使用的可能性,这代表了共识。根据调查结果,对于有急性、继发性发作或选择性神经影像学阳性表现的 cmTBI 患者,常使用 ASMs;我们建议老年患者和伴发神经精神疾病的患者要谨慎。

结论:本研究首次基于多学科、多中心临床实践,分析了影响 cmTBI 后 ASM 预防临床决策的因素。有必要开展前瞻性对照研究来指导标准化指南的制定。

45. 根据机制靶点推测治疗 SARS-CoV-2 和癫痫发作的老药新用

Pharmacotherapy for SARS-CoV-2 and Seizures for Drug Repurposing Presumed on Mechanistic Targets

DOI: 10.2174/1874467214666211013122528

Goel D, Srivastava A, Aledo-Serrano Á, Krishnan A, Vohora D.

目前流行的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)使全世界陷入了停滞。近年来的研究揭示了病毒的基因组结构、流行病学特征,并正在揭示多种致病机制。除了非典型肺炎和肺部疾病表现外,该疾病还被发现与神经系统症状相关,包括头晕、头痛、中风或癫痫发作等。然而,SARS-CoV-2 与癫痫发作之间可能存在的直接或间接关联仍不清楚。无论如何,在癫痫背景下分析用于治疗病毒感染的药物可能是有意义的,反之亦然。在癫痫患者或 COVID-19 癫痫患者中确定最可信的 COVID-19 候选药物。我们对原始和综述进行了文献检索,并进一步利用比较毒理基因组学数据库(Comparative Toxicogenomics Database)挖掘出最可信的候选药物。我们根据影响 SARS-CoV-2 和癫痫发作的共同机制靶点进行了搜索,结果发现伊维菌素、地塞米松、阿那白滞素和托珠单抗均可预防 COVID-19 和癫痫发作。在抗癫痫发作药物中,我们发现丙戊酸是 COVID-19 癫痫患者最有可能的治疗药物。这些发现有望为进一步研究这种新出现的感染的发病机制和药物靶向策略提供基础。

临床试验注册: ClinicalTrials.gov NCT04513314。

46. 特发性全面性癫痫的耐药性:证据和概念

Drug resistance in idiopathic generalized epilepsies: Evidence and concepts

DOI: 10.1111/epi.17410

Gesche J, Beier CP.

虽然约 10% ~ 15%的特发性全面性癫痫(idiopathic generalized epilepsy, IGE)/遗传性全面性癫痫患者仍对药物耐药,但其潜在的机制和患病率尚未达成共识或明确概念。本文就耐药性 IGE 的机制研究进展作一综述。检索 PubMed 和 Embase 中 1980 年以来发表的有关耐药机制的文献。文献显示,对于 IGE 或其亚综合征耐药的定义既没有达成共识,也没有一个被广泛接受的模型来解释。大规模遗传学研究未能确定与药代动力学相关的独特遗传原因或受影响的基因。我们发现了四个假说:(1)"网络假说"-IGE 的耐药程度反映了皮质网络改变的严重程度,(2)"易感脑中的微小病灶假说"-微小皮质病灶对耐药性很重要(3)"中间神经元假说"- γ -氨基丁酸能中间神经元功能受损导致耐药性,(4)"药物动力学的改变"-抗癫痫发作药物(ASM)的遗传动力学受损会降低现有 ASM 的有效性。总之,IGE 耐药的确切定义和原因尚不清楚。然而,已发表的证据提示有 4 种不同的机制可能需要进一步研究。

47. 回顾性研究生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的疗效、保留率及影响因素

Efficacy, retention rate and influencing factors of ketogenic diet therapy in children with refractory epilepsy: a retrospective study

DOI: 10.1055/a-1942-2447

Shen J, Jiang T, Gao F, Jiang K.

目的评估生酮饮食(KD)治疗儿童难治性癫痫(RE)的疗效和保留率,并分析影响 KD 疗效的因素。方法回顾性分析 2013 年 1 月至 2019 年 12 月接受 KD 治疗的 56 例 RE 患儿的疗效及保留率。癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 的患者被定义为有反应。保留率的计算方法为入组时继续 KD 的患儿比例/随访患儿总数。分析不同因素(如性别、KD 初始年龄、KD 病程、癫痫综合征类型等)对 KD 疗效的影响。结果(1)KD 治疗 3、6、12、18 个月的有效率分别为 51.8%、53.6%、39.2%、23.2%;(2) KD 治疗 3、6、12 和 18 个月的保留率分别为 100%、69.6%、41.1%和 23.2%。(3)性别、癫痫起病年龄、癫痫综合征类型、脑电图改善情况、抗癫痫发作药物(ASMs)使用数量与疗效无相关性,头颅磁共振成像(MRI)异常、KD 病程、KD 初始年龄影响 3 个月时疗效。结论(1)KD 治疗儿童难治性癫痫疗效确切,保留率高;(2) MRI 异常、KD 起始年龄及病程影响其对 RE 患儿的近期疗效。

48. 20 个月期间癫痫患者因 COVID-19 住院及死亡的风险:意大利 EpiLink Bologna 队列

Risk of hospitalization and death for COVID-19 in persons with epilepsy over a 20-month period: The EpiLink Bologna cohort, Italy

DOI: 10.1111/epi.17356. Epub 2022 Jul 17

Muccioli L, Zenesini C, Taruffi L, Licchetta L, Mostacci B, Di Vito L, Pasini E, Volpi L, Riguzzi P, Ferri L, Baccari F, Nonino F, Michelucci R, Tinuper P, Vignatelli L, Bisulli F

目的: 目前缺乏癫痫患者(PWE) COVID-19 预后的数据。我们的目的是研究在 2020 年 3 月 1 日至 2021 年 10 月 31 日的大型队列中 PWE 因 COVID-19 住院和死亡风险。

方法: 历史队列研究设计(EpiLink Bologna)。将成年 PWE 分组为局灶性癫痫 (PFE)、特发性全面性癫痫(PIGE)和发育性/癫痫性脑病(PDEE)患者。对照组为居住在博洛尼亚当地卫生基金会(约 80 万居民)的年龄、性别、居住地和共病(用多源共病评分进行评估)匹配的人群队列(比例为 1:10)。临床数据与卫生管理数据相关联。

结果: 两个队列中(EpiLink: 共 1575 例受试者, 1128 例 PFE, 267 例 PIGE, 148 例 PDEE, 32 例为其他患者;对照组为 15 326 名受试者), 52%为女性, 平均年龄 50 岁(SD = 18)。研究期间, PWE 组因 COVID-19 住院的人数为 49 人(3.1%), 对照组为 225 人(1.5%)。PWE 的校正风险比(aHR)为 1.9(95% CI: 1.4-2.7)。亚组分析显示 PFE (aHR = 1.9, 95% CI = 1.3-2.8)和 PDEE (aHR = 3.9, 95% CI = 1.7-8.7)住院风险更高, 而 PIGE 的风险与对照组相当(aHR = 1.1, 95% CI = 0.3 -3.5)。对两个流行阶段 (2020 年 3 月至 5 月, 2020 年 10 月至 2021 年 5 月)的分层分析显示, 在 COVID-19 第一个流行阶段(2020 年 3 月至 5 月, aHR = 3.8, 95% CI = 2.2-6.7), 癫痫患者住院风险更高。抗癫痫发作药物的综合治疗增加了住院的风险。PWE 组和对照组住院后 30 天死亡风险均为 14%。

意义: 在博洛尼亚爆发 COVID-19 的 20 个月里, PWE 患者因 COVID-19 住院风险是匹配对照人群的两倍, 但癫痫不是 COVID-19 相关死亡的危险因素。

49. 儿童和青少年不明原因癫痫患者小脑体积差异作为诊断和预后标志物

Differences in Cerebellar Volume as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Children and Adolescents With Epilepsy of Unknown Etiology

DOI: 10.1177/08830738221114241

Glutig K, Lange L, Krüger PC, Gräger S, de Vries H, Brandl U, Gaser C, Mentzel HJ

前言和目的: 癫痫是儿童和青少年时期最常见的脑部疾病之一。癫痫患者大脑不同区域可能出现萎缩。本研究旨在研究应用磁共振成像(MRI)是否可检测儿童癫痫患者小脑体积差异。

方法: 该项回顾性研究共纳入 41 例病因不明的癫痫患儿(年龄为 3.1-18.8 岁, 病程为 1.9 ± 3 年)。采用 3 维、t1-加权序列头颅 MRI 进行体积分析。应用 26 例(5.3 ~ 17.1 岁)头痛患者的 MRI 作为对照进行比较。使用基于区域的形态测量法对小脑进行体积分析。计算小脑总体积、脑白质和脑灰质总体积及 48 个区域(L)。小脑体积以小脑体积占颅内总体积的体积比表示:CV/TIV。

结果: 病例组总白质体积比明显降低(23.93×10^{-3} , $P = 0.039$)。LV 右侧($P = 0.031$)和左侧($P = 0.014$), LVIIIB 右侧($P = 0.011$)和 LVIIIB 左侧($P = 0.019$), LVIIIA 左侧($P = 0.009$)区域白质体积比明显较低。

结论: 我们的研究表明, 单纯的小脑总容积分析不足以表征癫痫儿童的小脑差异。相反, 在使用基于区域形态测量法的特定小脑区域体积分析中, 癫痫儿童负责感觉运动功能(LV, LVIII)和高级认知功能(crus I)的小叶区域体积明显降低。

50. 迷走神经刺激治疗难治性癫痫

Vagus Nerve Stimulation in Intractable Epilepsy

DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.33775-21.2

Cem Boluk 1, Cigdem Ozkara, Cihan Isler, Mustafa Uzan

目的: 探讨并比较迷走神经刺激(VNS)治疗不同类型癫痫的疗效和安全性。

材料和方法: 回顾性纳入 2005 年至 2020 年期间植入 VNS 的患者。记录年龄、性别、发作时年龄、癫痫类型、VNS 植入年份、置换年份、VNS 前后发作频率、VNS 有效数量、抗癫痫发作药物数量和不良事件。

结果: 本研究共纳入 41 例患者。21 例(51.2%)患者为局灶性癫痫, 10 例(24.4%)为全面性癫痫, 10 例(24.4%)为全面性合并局灶性癫痫(Lennox-Gastaut 综合征, Dravet 综合征)。局灶性癫痫患者组 VNS 植入前中位发作频率为 1.5 次/天, 全面性癫痫患者组为 0.6 次/天, 全面性合并局灶性癫痫患者为 6 次/天。VNS 治疗后第 12 个月, 局灶性癫痫患者组发作频率降至 0.3 次/天 ($p < 0.001$), 全面性癫痫患者组降至 0.2 次/天 ($p = 0.004$), 全面性合并局灶性癫痫患者组降至 3.0 次/天 ($p < 0.001$)。VNS 术后 12 个月有效率为 68.3%。VNS 治疗后 12 个月, 抗癫痫发作药物数目从 3.6 个减少到 3.1 个 ($p < 0.001$)。2 例病人(4.9%)因不良事件中止 VNS 治疗。

结论: 本研究表明 VNS 治疗局灶性、全面性及全面性合并局灶性癫痫安全有效。尽管癫痫无发作率较低, VNS 对因为任何原因不适合切除手术的患者仍是一个较好的替代治疗选择。

51. 利托那韦/奈马特韦与抗癫痫发作药药物相互作用: 癫痫患者 COVID-19 管理建议

Clinically Relevant Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir and Concomitant Antiseizure Medications: Implications for the Management of COVID-19 in Patients with Epilepsy

DOI: 10.1007/s40262-022-01152-z

Wanounou M, Caraco Y, Levy RH, Bialer M, Perucca E.

利托那韦/奈马特韦 (RBN)作为一种口服活性抗 SARS-CoV-2 最近已在几个国家获得批准, 用于发展为重症 COVID-19 的高风险患者。奈马特韦 (Nirmatrelvir) 针对 SARS-CoV-2 病毒的活性成分, 而利托那韦是一种强效 CYP3A 抑制剂, 旨在通过增加 Nirmatrelvir 在血浆中的浓度来提高其活性, 帮助药物以更高的浓度在体内存留更长时间。RBN 可与许多药物发生药物相互作用, 这可能使其在接受抗癫痫发作药物(ASMs)治疗的患者中的使用复杂化。RBN 与 ASM 之间的相互作用是双向的。一方面, RBN 可能增加一些作为 CYP3A4 底物的 ASM 的

血药浓度，增加其毒性。另一方面，RBN 通过与酶诱导剂 ASM (卡马西平，苯妥英，苯巴比妥和 primidone)同时使用，可能影响 RBN 疗效。根据美国和欧洲的处方信息，治疗与这些 ASM 合用是使用 RBN 的禁忌症。尽管瑞德西韦是 RBN 的一种有价值的替代品，但由于成本和/或静脉给药的需要，在某些情况下可能不容易获得。如果瑞德西韦不是一个合适的选择，可以考虑贝特洛维单抗或莫诺拉韦。然而，关于贝特洛维单抗临床疗效的证据仍然有限，而莫诺拉韦相比 RBN 和瑞德西韦效果较差。

52. 癫痫性痉挛患者脑脊液犬尿喹啉酸减少：一个皮质类固醇反应的生物标志物

Decreased cerebrospinal fluid kynurenic acid in epileptic spasms: A biomarker of response to corticosteroids

DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104280

Yan J, Kothur K, Innes EA, Han VX, Jones HF, Patel S, Tsang E, Webster R, Gupta S, Troedson C, Menezes MP, Antony J, Ardern-Holmes S, Tantsis E, Mohammad S, Wienholt L, Pires AS, Heng B, Guillemin GJ, Guller A, Gill D, Bandodkar S, Dale RC.

背景:癫痫性痉挛（婴儿痉挛症）是发生在婴儿期最常见的癫痫性脑病，与异常的神经发育结局相关。癫痫性痉挛有多种已知的(遗传的，结构的)和未知的病因。虽然皮质类固醇的作用机制尚不清楚，但大剂量皮质类固醇治疗 4 周后往往可缓解痉挛发作。癫痫性痉挛的动物模型显示脑犬尿喹啉酸下降，在生酮饮食治疗后增加。我们量化了癫痫性痉挛婴儿脑脊液(CSF)中的犬尿氨酸途径代谢物，并探讨了临床相关性。

方法:采用液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)测定犬尿氨酸通路中的 9 种代谢物(色氨酸、犬尿氨酸、犬尿喹啉酸、3-羟基犬尿氨酸、黄嘌呤酸、邻氨基苯甲酸、3-羟基氨基苯甲酸、喹啉酸和吡啶酸)。收集 3 岁以下癫痫性痉挛患者脑脊液(共 34 例, 19 例男性, 平均年龄 0.85 岁, 中位年龄 0.6 岁, 范围 0.3-3 岁), 对照组为其他癫痫综合征(共 26 例, 9 例男性, 平均年龄 1.44 岁, 中位年龄 1.45 岁, 范围 0.3-3 岁), 其他非炎症性神经系统疾病 (OND) (共 29 例, 18 例男性, 平均年龄 1.47, 中位年龄 1.6 岁, 范围 0.1-2.9 岁)和炎症性神经系统疾病 (共 12 例, 4 例男性, 平均年龄 1.8 岁, 中位年龄 1.8 岁, 范围 0.8-2.5 岁)。

结果:与 OND 相比，癫痫性痉挛患者脑脊液中犬尿喹啉酸水平明显降低 ($p < 0.0001$)。此外，癫痫性痉挛患者的犬尿喹啉酸/犬尿氨酸比值 (KYNA/KYN)明显低于 OND 组 ($p < 0.0001$)。与对类固醇无反应的患者相比，类固醇有效或部分有效的癫痫性痉挛患者的 KYNA/KYN 比值较低($p < 0.005$, $p < 0.05$)。

结论:本研究显示癫痫性痉挛中脑脊液犬尿喹啉酸和 KYNA/KYN 降低，且可能是类固醇反应的生物标志物。犬尿喹啉酸具备抗炎和神经保护特性，应该进一步探索能够增加犬尿喹啉酸的治疗方法。

53. 结节性硬化遗传和神经病理学进展：离靶向治疗更近了

Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy

DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00213-7

Curatolo P, Specchio N, Aronica E

结节性硬化是一种由 TSC1 或 TSC2 基因突变导致的罕见遗传疾病，这种突变会导致 mTOR 复合物的过度激活。在过去的 5 年里，人们对 TSC1 和 TSC2 基因变异和神经元和神经胶质细胞中 mTORC1 过度激活的细胞后果以及它们对网络功能障碍的贡献有了更多的了解。患有结节性硬化症的婴幼儿和儿童(1-5 岁)现在可能从基因变异状态和嵌合体的早期评估中受益。在过去的 5 年里，我们对 mTOR 相关神经病理学以及癫痫发生和共存神经发育障碍的分子方面的理解也取得了较大进展。许多潜在的疾病改善策略已经被确定，包括基于癫痫分子发现的靶向治疗进展。现在可靠的脑电图和核磁共振可更早识别存在癫痫、自闭症和发育迟缓风险的结节性硬化症患者。氨己烯酸已被成功地用于在癫痫发作前脑电图异常的结节硬化症患儿的治疗。且可应用 mTOR 抑制剂，如西罗莫司和依维莫司减轻结节性硬化症相关症状。临床和基础神经科学家之间的密切合作为未来的进展提供了新的机会。

54. 癫痫持续状态管理和死亡危险因素：一项回顾性研究

Status epilepticus management and mortality risk factors: a retrospective study

DOI: 10.1016/j.jnrleng.2019.06.009

Prieto Montalvo J, Galiano Fragua ML, Massot-Tarrús A.

前言:癫痫持续状态(SE)是一种神经系统急症，死亡率相对较高。在这项研究中，我们分析了 SE 的管理，识别可能通过教育干预或修改医院方案来解决的死亡危险因素。

方法:在这项回顾性研究中，我们分析了在 18 个月期间入住我们三级医院，符合 2015 年国际抗癫痫联盟的 SE 标准的 65 例患者（平均年龄为 59 岁，范围为 44.5-77 岁，53.8%为女性患者）的人口统计学、治疗和预后数据。

结果:30 例患者(46.2%)有癫痫病史。SE 最常见的病因是脑血管疾病(27.7%)和全身感染(16.9%)。应用的抗癫痫药方面：仅 33 例(50.8%)患者首选苯二氮卓类药物；7 例(10.8%)患者联合应用 2 种苯二氮卓类药物；5 例(7.7%)患者应用拉考沙胺治疗（超说明书用药）。26 例(40%)患者进行了脑电图检查，仅 5 项研究(7.7%的患者)在癫痫发作后 12 小时内进行。死亡率为 21.5%。急性卒中和脑血管并发症与较高的死亡率相关，而既往癫痫病史和 ICU 住院的患者预后更好 ($P < 0.05$)。

结论:为改善 SE 管理和降低死亡率，应开展针对急诊科医生的培训，同时对有多种死亡危险因素(如无癫痫史、急性卒中或心血管并发症)的患者选择性重症监护住院治疗。

55. 澳大利亚和新西兰神经外科医生开颅手术预防性抗癫痫药物使用及驾驶限制

The use of prophylactic antiepileptic medication and driving restrictions for craniotomies among Australian and New Zealand neurosurgeons

DOI: 10.1016/j.jocn.2022.07.014

Cho HJ, Olson S.

除可能用于创伤性脑损伤(TBI)外,目前文献均未支持预防性抗癫痫药(pAED)用于开颅手术。使用澳大利亚指南的后颅骨切开术后驾驶限制是基于TBI的文献,而不是专门的开颅术。这项研究综述了澳大利亚和新西兰的神经外科医生使用pAED的情况,并对开颅手术后的驾驶限制提出建议。通过澳大拉西亚神经外科学会(澳大拉西亚神经外科学会)通讯,向其成员分发了一份自愿和匿名的调查链接,该调查于2021年8月至12月在SurveyMonkey平台上发布。调查人员向参与者提出了有关pAED的使用和驾驶限制期限的问题。231名神经外科医生中有61人(26%)回答了调查。36%的受访者表示,他们常规开pAEDs处方,而32%的受访者不常规为开颅手术开pAEDs处方。驾驶限制各不相同,但最常见的开颅手术后的驾驶限制是6个月。对于pAED的使用和驾驶限制,美国国家安全局的成员意见不一。在开颅手术中使用pAED和延长驾驶限制的理由需要用当前的文献重新评估。这可能会对患者的健康和生活质量产生重大影响,在开处方或长时间驾驶限制之前,需要考虑到这一点。

56. 静脉加奈索酮治疗难治性癫痫持续状态: 来自一项开放性、剂量确定2期临床试验

Intravenous ganaxolone for the treatment of refractory status epilepticus: Results from an open-label, dose-finding, phase 2 trial

DOI: 10.1111/epi.17343

Vaitkevicius H, Ramsay RE, Swisher CB, Husain AM, Aimetti A, Gasior M.

目的:难治性癫痫持续状态(RSE)患者指使用苯二氮卓类药物和 ≥ 1 种二线静脉抗癫痫发作药物(ASM)治疗失败的患者。指南建议当二线ASM失败时应用静脉麻醉药物,但存在潜在的危害。需要新的治疗方法来停止和持久控制RSE,而不升级为静脉麻醉剂。加奈索酮是一种正在研究的治疗RSE的神经活性类固醇激素。本研究的目的是确定RSE患者静脉给药的适当剂量,并初步评估疗效和安全性。**方法:**这是一项开放性的2期临床试验,于2018年2月19日至2019年9月18日在美国的三个地点进行。入组标准为:患者年龄 ≥ 12 岁,有惊厥性或非惊厥性SE,且 ≥ 1 种二线静脉ASM无效。共筛选了21例患者,纳入17例患者。患者在标准的ASM治疗中加用加奈索酮治疗。静脉加奈索酮的用法为:静推负荷量(超过3分钟),持续输注48-96h,在之后的18个小时逐渐减少剂量。所有患者分为三个给药队列:低剂量500mg/天;中剂量650毫克/天;高剂量:713毫克/天。主要终点是在加奈索酮开始24小时内不需要升级到静脉麻醉治疗的患者数量。

结果:17例入选患者中的大多数(65%)有非惊厥性SE,既往治疗失败的中位ASM数目为3种,包括一线苯二氮卓和二线静脉ASM治疗。加奈索酮给药后SE停止的中位时间为5分钟。在加奈索酮给药后24小时内,没有

患者需要升级到三线静脉麻醉药。共 2 例患者出现与治疗相关的严重不良事件(镇静)。三例死亡病例中, 没有一例被认为与加奈索酮有关, 3 例死亡均发生在应用加奈索酮后 9-22 天。

意义: 加奈索酮在 RSE 患者中实现了快速、持久的癫痫控制, 且安全性和耐受性较好。

57. 在癫痫医疗保险患者抗癫痫发作药停药发生率和预测因素: 一项回顾性队列研究

Incidence of and predictors for antiseizure medication gaps in Medicare beneficiaries with epilepsy: a retrospective cohort study

DOI: 10.1186/s12883-022-02852-6

Hirano K, Hirai D, Kiuchi M, Tanaka T, Nakasato N.

背景: 对于三分之二通过抗癫痫发作药物(ASM)实现癫痫发作缓解的癫痫患者, 患者和临床医生必须权衡长期 ASM 治疗的利弊。然而, 很少有工作评估 ASM 停药在实践中发生的频率。我们描述了 ASM 停药的发生率和预测因素以识别可能停用 ASM 药物的患者。

方法: 这是一项医保患者的回顾性研究。我们纳入按照国际疾病分类编码符合癫/惊厥以及 2014-2016 年至少开具过一次 ASM 处方, 且 2014-2015 年没有因癫痫急诊就诊(即可能有资格停用 ASM)的癫痫患者。主要结局指标为 2016-2018 年 ASM 中断的第一天(30、90、180 或 360 天无药)。累及发生率及预测因素的识别应用 COX 回归。

结果: 在 21,819 名医保患者中, 5191 例(24%)中断用药 30 天, 1753 例(8%)中断用药 90 天, 803 例(4%)中断 180 天, 381 例(2%)中断 360 天。增加 180 天停药的预测因素包括 2015 年单一药物的数量(每种药物的风险比 [HR] 1.03, 95% CI 1.01-1.05)和癫痫医生处方医生($\geq 25\%$ 的医生癫痫就诊; HR 2.37, 95% CI 1.39-4.03)。减少 180 天停药的预测因素包括医疗补助双重资格(HR 0.75, 95% CI 0.60-0.95), 2015 年 ASM 数量(例如, 2vs1, HR 0.37, 95% CI 0.30-0.45), 以及更大的基线依从性(2015 年 ASM 应用 $> 80\%$ vs $\leq 80\%$, HR 0.38, 95% CI 0.32-0.44)。

结论: 持续的 ASM 停药比当前指南所建议的更少。未来的工作应该进一步探索 ASM 停药的障碍和使能因素, 以了解合理的停药率。

58. 日本成人癫痫患者的抗癫痫发作药处方趋势: 一项使用 2015 年至 2019 年健康保险理赔数据库的回顾性队列研究

Prescription trends in anti-seizure medications for adult patients with epilepsy in Japan: A retrospective cohort study using the database of health insurance claims between 2015 and 2019

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108841

Jin K, Obara T, Hirano K, Hirai D, Kiuchi M, Tanaka T, Nakasato N.

目的:调查新型抗癫痫发作药物(ASM_s)在日本是否广泛用于既往和新诊断的癫痫成年患者, 或局灶性和全面性癫痫成年患者。方法:利用包括 840 万人的日本保险理赔数据库进行回顾性队列研究, 以确定 2015 年 1 月至 2018 年 12 月期间诊断为癫痫的成年患者(≥ 16 岁)。基线时已诊断癫痫的患者被纳入患病人群, 如果距离基线至少 12 个月前未诊断为癫痫或开具 ASM 处方的患者则被纳入新发癫痫患者。从第一次开具 ASM 处方则对患者进行长达 4 年的随访, 直到 2019 年底。根据人群(患病与发病人群)和发作形式(局灶性与全面性)分析处方的比例。根据批准日期为 1990 年前或后分为传统抗癫痫药或新型抗癫痫药。

结果:共有 24691 例患者符合入组标准。其中, 21046 人为患病人群, 3645 人为发病人群。研究期间传统 ASM 的比例明显下降, 新型 ASM 的比例明显增加 ($p < 0.0001$)。新发癫痫人群以及局灶性癫痫患者应用新型 ASM 的比例更高, 但在全面性癫痫患者新型 ASM 的比例与传统 ASM 比例相当。左乙拉西坦为最常见的 ASM。

结论:本研究期间, 癫痫患病人群、新发癫痫患者及局灶性癫痫患者广泛应用新型抗癫痫药。新型抗癫痫药的优势如更好的安全性可能导致处方比例的增加, 且新型抗癫痫药可增加患者的治疗选择。

59. 药剂师参与急诊室癫痫持续状态的抗癫痫治疗

Pharmacist involvement with antiepileptic therapy for status epilepticus in the emergency department

DOI: 10.1016/j.ajem.2022.07.002

Gawedzki P, Celmins L, Fischer D.

背景: 尽管估计每年因癫痫持续状态急诊就诊 50000-150000 次, 但关于药剂师参与数据有限。本研究的目的是评估当药剂师在场或不在场时, 应用抗癫痫药物 (AED) 的时间以及适当的 AED 使用和剂量的差异。

方法: 本研究为回顾性单中心观察性研究, 研究对象为 2018 年 1 月至 2020 年 7 月间在急诊室就诊的成年癫痫持续状态患者。主要结局指标是应用 AED 的时间。次要结果包括适当的 AED 选择和剂量、护理升级、住院时间 (LOS) 和 30 天死亡率。应用 Wilcoxon 秩和检验用于连续变量分析, 分类变量应用卡方检验或 Fisher 精确检验进行分析。

结果: 纳入患者 20 例, 药剂师参与组和无药剂师参与组各 13 例及 7 例。药剂师参与组和无药剂师参与组应用一线 AED 的中位时间分别为 26 分钟 (IQR 17-177) 和 37 分钟 (IQR 21-206) ($p=0.58$)。药剂师参与组和无药剂师参与组应用二线 AED 的中位时间分别为 51 分钟 (IQR 30-221) 和 171 分钟 (IQR 99-433) ($p=0.07$)。两组在 AED 的选择方面没有差异。但药物剂量方面, 药剂师参与组应用劳拉西泮的剂量更高 (2.5 mg[IQR 2-4]vs 2 mg[IQR 2-2]; $p=0.04$), 且应用 4mg 以上劳拉西泮的比例更高 (38%vs 0%; $p=0.11$)。两组住院时间和 30 天死亡率没有差异。

结论: 与药剂师不在场时相比, 药剂师参与癫痫持续状态患者管理应用抗癫痫药的时间更短, 且用药剂量更符合指南, 更多患者应用劳拉西泮的剂量为至少 4mg。

60. Mettu Karl 专科医院门诊癫痫患者治疗结局及相关因素: 一项横断面研究

Treatment outcome and associated factors among epileptic patients at ambulatory clinic of Mettu Karl Comprehensive Specialized Hospital: A cross-sectional study

DOI: 10.1177/20503121221125149

Bekele F, Gezimu W

目的:本研究旨在评估 Mettu Karl 专科医院(MKCSH)癫痫患者 2 年无发作率和相关因素。

方法:于 2020 年 2 月 12 日至 2020 年 8 月 11 日在 MKCSH 进行回顾性横断面研究。治疗结局为癫痫发作控制现状和发作频率。如果患者 2 年无癫痫发作, 则为治疗效果良好, 如果患者在过去 2 年有癫痫发作, 治疗效果较差。应用欧洲药物管理指南评估药物治疗相关问题。采用多变量 logistic 回归分析, 采用粗 OR (COR)和校正后 OR (AOR), 95%置信区间(CI)进行分析。如果 p 值 ≤ 0.05 , 则为癫痫治疗结果的预测因子。

结果:在研究期间, 超过一半的参与者(172 例, 57.7%)为男性患者。参与者的中位年龄为 29 岁, 多数为 18-30 岁。超过 1/4 (85, 28.5%) 的患者存在失神发作及全面强直阵挛发作 (83 例, 27.9%)。最常见的抗癫痫药为苯巴比妥 (34 例, 11.41%), 而丙戊酸 (8 例, 2.68%) 应用最少。总体而言, 131 例患者 (43.96%) 治疗结果较差, 治疗效果较差的预测因素为头部外伤 (AOR = 5.7, 95% CI: 3.18,-10.31), 癫痫家族史 (AOR = 5.6, 95% CI: 3.07-10.46) 和存在药物治疗问题 (AOR = 5.2, 95% CI: 2.79- 9.69)。

结论:癫痫治疗效果不良的比例较高。脑损伤史、癫痫家族史和药物治疗问题是癫痫治疗效果较差的预测因素。因此, 为了改善癫痫患者的治疗结局, 医护人员应密切关注已发现的因素。此外, 应落实临床药学服务, 尽量减少任何与用药有关的问题。

61. 成人癫痫患者多病和慢病共处方和潜在的相互作用: MorbiNet 研究

Multimorbidity and chronic co-prescription networks and potential interactions in adult patients with epilepsy: MorbiNet study

DOI: 10.1007/s10072-022-06375-3

Moratalla-Navarro F, Moreno V, López-Simarro F, Barceló ME, Aguado A.

我们构建了癫痫多病网络来研究其与慢性疾病的关系, 以及联合处方和药物-疾病网络来评估潜在的相互作用。我们在西班牙加泰罗尼亚进行了一项基于人群的研究, 使用了 3135,948 例患有多种疾病的成年患者的电子档案, 其中 32,625 例患有癫痫(在 2006-2017 年的任何时间诊断)。我们使用 logistic 回归模型构建癫痫共病网络, 根据年龄、性别和共病调整 OR 比值, 应用 R 软件进行检验。我们使用混合模型构建了药物-疾病和

共同处方网络，通过年龄、性别和慢性处方票据进行调整。癫痫之前的共病包括脑血管意外(OR: 3.59)、先天性异常(OR: 2.18)和多发性硬化(OR: 1.33)；癫痫之后的共病包括痴呆(OR: 1.91)、人格障碍(OR: 1.59)、酗酒(OR: 1.22)和帕金森(OR: 1.21)。精神发育迟缓(OR: 13.08)、神经系统癌症(OR: 8.49)、良性肿瘤(OR: 4.69)、感染(OR: 3.14)、精神病(OR: 1.58)可能先于或不先于癫痫。常见的进展是精神分裂症、痴呆和其他神经系统疾病（主要是脑瘫和其他神经系统退行性疾病）。主要与其他药物存在潜在相互作用的抗癫痫药有卡马西平（54%），苯妥英（61%），苯巴比妥（53%），丙戊酸（32%）。主要的潜在相互作用的药物为抗精神病药物、抗焦虑药物、阿片类药物、心血管药物和其他抗癫痫药物(ASMs)。癫痫最常见的共病是先天性疾病、脑血管、神经和精神疾病。高共病率和具有潜在相互作用的联合处方可增加癫痫患者的护理复杂性。

62. 脑炎患者的急性症状性癫痫发作风险:来自两个独立的前瞻性多中心队列的临床预测模型的开发和验证

Acute seizure risk in patients with encephalitis: development and validation of clinical prediction models from two independent prospective multicentre cohorts

DOI: 10.1136/bmjno-2022-000323

Wood GK, Babar R, Ellul MA, Thomas RH, Van Den Tooren H, Easton A, Tharmaratnam K, Burnside G, Alam AM, Castell H, Boardman S, Collie C, Facer B, Dunai C, Defres S, Granerod J, Brown DWG, Vincent A, Marson AG, Irani SR, Solomon T, Michael BD.

目的:在脑炎患者中，急性症状性癫痫发作的发展不同个体间差异性较大，但当出现时与较差的结局相关。我们的目的是确定脑炎癫痫发作的相关因素，并开发一个临床预测模型。

方法:我们分析了来自 24 家英国医院（2005-2008 年）的 203 例患者（队列 1）。结局指标为入院前和住院期间的癫痫发作以及住院患者的癫痫持续状态。将二元 Logistic 回归风险模型转换为临床评分，并对来自 31 家英国医院（2013-2016 年）的另外 233 名患者进行独立验证（队列 2）。

结果:在队列 1 中，121 例（60%）患者存在癫痫发作，其中 103 例（51%）为住院患者。格拉斯哥昏迷评分（GCS） $\leq 8/15$ 为后续住院患者癫痫发作（OR: 5.55, 95% CI: 2.10 ~ 14.64, $p < 0.001$ ）的预测因素，包括入院时无癫痫发作史的患者（OR 6.57, 95% CI: 1.37 ~ 31.5, $p = 0.025$ ）。总体癫痫发作风险的临床模型确定了入院 GCS 和病因，包括自身抗体相关疾病（OR 11.99, 95% CI 2.09-68.86）和单纯疱疹病毒感染（OR 3.58, 95% CI 1.06-12.12）（受试者工作特征曲线下面积=0.75, 95% CI: 0.701-0.848, $p < 0.001$ ）。同样的模型在队列 2 中进行了外部验证(AUROC=0.744, 95% CI: 0.677-0.811, $p < 0.001$)。临床评分系统按十分位数对住院患者癫痫发作风险进行分层，使用入院时可用的变量显示出良好的识别力，包括年龄、GCS 和发热（AUROC=0.716, 95% CI: 0.634-0.798, $p < 0.001$ ）和病因（AUROC=0.761, 95% CI: 0.684-0.839, $p < 0.001$ ）。

结论:年龄、GCS、发热及病因能有效地对脑炎患者急性癫痫发作风险进行分层。这些发现可以支持靶向干预的发展，并帮助抗癫痫药物预防的临床试验设计。

副作用

1. 在一例青少年中与使用奥卡西平相关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: 既往文献中未见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。病例: 该患者为一名服用了螺环酮、米氮平和奥卡西平稳定情绪的青少年女性。她因为营养不良被住院。在营养不良评估中, 发现患者血清 IgA 低, IgM 低, IgG 正常低限。在逐渐停用奥卡西平后, 免疫球蛋白逐渐恢复。

讨论: 加巴喷丁是住院期间添加的药物, 但不知道会影响免疫球蛋白。营养不良是在病人住院期间发生变化的唯一其他重要因素。仅在营养不良的情况下, 免疫球蛋白是正常的, IgA 可能增加, 这基本上排除了营养不良和饮食失调是该患者低丙种球蛋白血症的原因, 暗示了奥卡西平是病因。

结论:长期使用奥卡西平是该患者发生低丙种球蛋白血症最可能的原因, 且这不是目前报道的奥卡西平的副作用。这个病例强调了合理使用所有药物的重要性, 且需考虑到罕见的潜在副作用的风险。

2. 与应用拉莫三嗪相关的心脏病发病率及死亡率

Cardiac morbidity and mortality associated with the use of lamotrigine

DOI: 10.1111/epi.17339

Christensen J, Trabjerg BB, Dreier JW.

目的: 美国食品和药物管理局(FDA)最近发布了一项警告, 禁止在有心律失常和传导异常风险的人群中使用抗癫痫药物拉莫三嗪。本研究评估了新应用拉莫三嗪患者心脏病发病率和死亡率的风险。

方法: 在一项丹麦人群的队列研究, 我们对开始拉莫三嗪治疗的年龄 ≥ 15 岁成员进行2年的随访。主要结局为既往无心脏疾病人群的心脏传导障碍发生率和既往存在心脏疾病人群的全因死亡率。Cox 比例风险模型提供了风险比(HRs)和相应的95%置信区间(CI)来比较当前和过去应用拉莫三嗪的风险。

结果: 新应用拉莫三嗪的患者共 91949 人, 其中男性 36618 人, 占 39.8%, 中位年龄为 45.7 岁 (IQR: 32.0 - 60.2 岁)。86769 例患者既往无心脏病史, 其中 94 例 (0.23%) 患者出现心脏传导障碍。对比当前和过去拉莫三嗪治疗期间的风险, 新发心脏传导障碍的校正 HR 为 1.03 (95% CI = 0.76-1.40)。在已有心脏疾病的使用者中(n = 5180), 1150 人(22.2%)死亡。比较当前和过去拉莫三嗪治疗期间的风险, 全因死亡率的校正 HR 为 1.05 (95% CI = 0.93-1.19)。

意义: 在这项大型队列研究中, 拉莫三嗪的使用与既往无心脏疾病的人群发生心脏传导障碍的风险及既往有心脏疾病的人群全因死亡率均无关。

3. 应用拉莫三嗪的患者心脏风险评估: 一项系统综述

The assessment of cardiac risk in patients taking lamotrigine; a systematic review

DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2022.06.004

Restrepo JA, MacLean R, Celano CM, Huffman JC, Januzzi JL, Beach SR.

目的: 美国食品和药物管理局(FDA)根据体外实验数据对拉莫三嗪致心律失常的作用提出警告。本系统综述研究了拉莫三嗪对心脏传导以及心血管疾病和非心血管疾病患者心源性猝死(SCD)的风险。

方法: 我们检索了从建库至 2021 年 8 月发表于 Web of Science 和 PubMed 的文献。我们纳入了在服用拉莫三嗪的患者中记录心电图(ECG)变化、实验室异常或 SCD 的研究。排除因癫痫意外死亡的研究。两名作者评估文章并提取数据。我们使用 Effective Public Healthcare Panacea Project 工具来评估证据的可信度。

结果: 共纳入 8 项随机对照试验, 9 项非随机观察性研究, 24 项病例报告, 共纳入 3054 例以上参与者, 其中 1606 以上应用拉莫三嗪。一项针对老年患者的随机试验发现 QRS 平均增加 3.5 ± 13.1 ms。15 项研究报告心电图参数没有变化。病例报告记录 QRS 增宽 (13 例), Brugada 综合征 (6 例), QTc 延长 (1 例) 和 SCD (2 例), 尽管许多人摄入了有毒剂量的拉莫三嗪和/或其他药物。

结论: 证据不足以支持 FDA 关于拉莫三嗪心脏风险的警告。治疗剂量的拉莫三嗪可能与适度的、无危险的 QRS 增宽有关。

4. 长期口服抗癫痫发作药对癫痫患者甲状腺激素的副作用: 一项系统综述和网状 Meta 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

背景: 抗癫痫发作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,所有报告接受抗癫痫发作药物和对照组癫痫患者甲状腺激素水平的观察性研究均被纳入。应用 Stata MP.14 进行分析。

结果: 共纳入 35 项研究,包括 4135 例参与者和 8 种抗癫痫药物。使用下列抗癫痫发作药物 TSH 水平升高(托吡酯:均值 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)。应用奥卡西平后 FT4 水平下降(均值-6.13, 95%CI: - 8.25 ~ - 4.02)。应用卡马西平及苯妥英后 T4 水平下降(卡马西平:均值- 1.55, 95%CI: - 2.05~- 1.05; 苯妥英:均值-1.33, 95%CI: - 1.80~- 0.85]。尽管应用苯巴比妥后 FT3 稍下降(均值- 0.31, 95%CI: -0.99~0.37), 但无统计学差异。应用卡马西平可降低 T3 水平(均值- 0.52, 95%CI: - 0.81 ~- 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 T4、T3 水平的降低作用最大,托吡酯对 TSH 水平的升高作用最大。奥卡西平可能导致血清 FT4 和 FT3 降低,这与中枢性甲状腺功能减退有关。苯巴比妥降低了 FT3。使用左乙拉西坦和丙戊酸可能导致亚临床甲状腺功能减退。对甲状腺激素水平影响最小的抗癫痫发作药物是拉莫三嗪。

5. 胶质瘤患者左乙拉西坦及拉考沙胺相关皮疹高发生率和危险因素

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: 抗癫痫发作药物(ASD)引起的皮疹是胶质瘤患者癫痫治疗的主要副作用。新一代 ASD,如左乙拉西坦(LEV)和拉莫三嗪(LCM)与传统 ASD 相比,皮疹发生率较低。然而,关于 LEV 和 LCM 在胶质瘤患者中的皮疹发生率的报道很少。因此,本研究旨在探讨胶质瘤患者 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 并接受手术的 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 相关皮疹之间的关系,我们进行了单变量和多变量分析。

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,辅助放疗治疗($p = 0.023$)和药物过敏史($p = 0.023$)是 ASD 相关皮疹的显著危险因素。胶质瘤患者 ASD 相关皮疹的发生率也高于先前报道的癫痫患者 1-3% 的发生率。

结论: 我们的研究结果表明,在接受 LEV 和 LCM 的胶质瘤患者中,辅助放疗和药物过敏史与 ASD 相关皮疹的高发生率相关。存在这两个因素的患者应该仔细检查是否有皮疹。

6. 静脉-动脉体外膜肺氧合治疗拉考沙胺中毒致宽 QRS 波心动过速

Lacosamide Intoxication-induced Wide QRS Tachycardia Successfully Treated with Veno-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation

DOI: 10.2169/internalmedicine.0145-22

Takai C, Misumi K, Kaito D, Nishida H, Yoshii M, Yamada S, Kobayashi T, Koinuma T, Kadoya T, Kimura T, Hagiwara Y, Ogura T.

拉考沙胺是一种作用于电压门控钠离子通道的抗癫痫发作药物，2008 年被食品和药物管理局批准为抗癫痫发作药物。尽管拉考沙胺的有效性和安全性已经在以前的许多试验中得到证实，但一些病例报告显示，它可能导致心血管副作用，特别是在有心脏传导系统障碍的患者中。我们在此报告一例成功应用静脉-动脉体外膜肺氧合治疗由拉考沙胺中毒引起的危及生命的心律失常患者。

7. 人白细胞抗原在抗癫痫药诱发的 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症的作用：一项 Meta 分析

Role of human leukocyte antigen in anti-epileptic drugs-induced Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis: A meta-analysis

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.09.011

Rashid M, Rajan AK, Chhabra M, Kashyap A, Chandran VP, Venkataraman R, Nair S, Thunga G.

目的：抗癫痫药物(AEDs)被广泛用于治疗癫痫和其他与癫痫发作相关的共病。人白细胞抗原(HLA)与 AED 诱导的严重皮肤不良反应密切相关。

目的：我们旨在对 HLA 相关 AED 诱导的 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症(SJS/TEN)进行系统综述和 Meta 分析，以识别、评估和综合最佳证据。

方法：检索建库至 2022 年 7 月发表于 MEDLINE/PubMed、Scopus 和 Cochrane 的文献。纳入分析 HLA 及 AED 诱导的 SJS/TEN 相关性的病例对照研究。我们使用基因研究质量(Q-genie)工具评估研究的偏倚风险。结局指标为：HLA 和 AED 诱导的 SJS/TEN 之间的关联(风险)，以 OR 值表示。

结果：共纳入 37 项研究，共 51422 名参与者，包括患者 7027 例及 44,395 例对照。应用卡马西平诱发 SJS/TEN 与 HLA-A (OR: 1.50, 95% CI: 1.03-2.17), HLA-B (OR: 1.94, 95% CI: 1.45 -2.58), HLA-C (OR: 7.83, 95% CI: 4.72-12.98), HLA-DRB1 (OR: 2.82, 95% CI: 1.94-4.12)相关。拉莫三嗪诱发的 SJS/TEN 与 HLA-A (OR: 2.38, 95% CI: 1.26 - 4.46)和 HLA-B (OR: 2.79, 95% CI: 1.75-4.46)相关。苯妥英诱导的 SJS/TEN 与 HLA-A (OR: 3.47, 95% CI: 2.17-5.56), HLA-B (OR: 1.72, 95% CI: 1.38-2.15), HLA-C (OR: 2.92, 95% CI: 1.77-4.83)相关。苯巴比妥诱导的 SJS/TEN 与 HLA-A (OR: 6.98, 95% CI: 1.81 -26.84), HLA-B (OR: 2.40, 95% CI: 1.39-4.17), HLA-C (OR: 3.37, 95% CI: 1.03-11.01)相关。唑尼沙胺诱导的 SJS/TEN 与 HLA-A*02:07 (OR: 9.77, 95% CI: 3.07 -31.1), HLA-

B*46:01 (OR: 6.73, 95% CI: 2.12-21.36)和 HLA-DRB1*08:03 (OR: 3.78, 95% CI: 1.20-11.97)显著相关。其他 HLA 等位基因与 AED 诱导的 SJS/TEN 无显著相关性。所有纳入的研究质量良好, 得分均 > 50 分, 平均得分 54.96 分(总分 77 分)。

结论: 我们的研究显示, 少数 HLA 等位基因变异与 AED 诱导的 SJS/TEN 显著相关。来自我们研究的证据对基于人群的研究和实施个体化治疗方案有帮助。这些发现可能是有助于精准治疗的转化研究的一部分。

8. 儿童癫痫患者抗癫痫发作药物副作用的性别差异: 一项系统综述

Sex differences in side effects of antiseizure medications in pediatric patients with epilepsy: A systematic review

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.09.013

Loretta Giuliano, Chiara Vecchio, Vincenzo Mastrangelo, Vania Durante, Elena Zambrelli, Gaetano Cantalupo, Angela La Neve Caterina Ermio, Barbara Mostacci, Epilepsy and Gender Commission of the LICE (Italian chapter of the ILAE)

目的: 对儿童癫痫患者抗癫痫发作药物(ASM)副作用与性别的差异进行系统回顾。

方法: 检索于建库至 2020 年 4 月发表于 PubMed 数据库为文献。文章的标题、摘要和全文由两位作者独立筛选。我们纳入了所有评估 18 岁以下癫痫患者 ASM 副作用并涉及性别的研究。排除 ASM 用于癫痫以外适应症的研究。

结果: 共筛选了 5164 项研究。最终纳入了 67 项研究, 其中 5 项包括成人患者。16 项研究对 ASM 副作用不同性别差异进行了研究, 表明女孩 ASM 副作用更常见。服用丙戊酸的女孩超重、高氨血症、高瘦素水平和肉碱缺乏症的风险更高;服用托吡酯的女孩发生身高增长缓慢、体重减轻、急性精神病的风险更高, 应用氨己烯酸的男孩发生视网膜毒性的风险更高。

结论: 目前关于 ASM 副作用性别差异的研究较少, 性别差异可能被低估。我们的研究结果指出了性别差异的存在, 仍需进一步的研究来证实, 强调了在临床研究中, 系统性评估性别作为影响药物反应的决定性变量的必要性。

9. 拉莫三嗪诱导的狼疮合并无菌性脑膜炎和噬血细胞淋巴组织细胞增生症

Lamotrigine-Induced Lupus With Aseptic Meningitis and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

DOI: 10.7759/cureus.29629

Tran DH, Jaggon KS, Mikdashi J, Chow RD, Verceles AC, Sood A.

噬血细胞淋巴组织细胞增多症(HLH)是一种危及生命的综合征, 其特征是免疫紊乱, 导致细胞因子风暴。我们报告一个 27 岁的女性, 应用拉莫三嗪后出现发热和弥漫性皮炎, 后出现脑膜炎及关节痛。实验室结果显

示细胞减少，血清转氨酶升高，低纤维蛋白原血症和铁蛋白升高。脑脊液分析提示无菌性脑膜炎。抗核抗体和类风湿因子血清学阳性，补体 C3 水平降低，抗组蛋白抗体阴性。骨髓活检显示可见嗜血细胞，诊断为 HLH。患者开始经验性静脉注射大剂量地塞米松，之后她的精神状态和实验室指标均有明显改善。拉莫三嗪已被证明可诱导狼疮样综合征、无菌性脑膜炎和 HLH，但不是同时发生。我们的病人最近开始服用拉莫三嗪，可能诱发了狼疮，且导致无菌性脑膜炎和细胞因子风暴进而导致 HLH。

10. 与致死性丙戊酸谱系障碍相关的 III 级角膜皮样改变部分自发消退

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

DOI: 10.1097/ICO.0000000000002989

Hayyam Kiratli, Dilan Colak, İrem Koç

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）相关的儿童双侧中央角膜皮样囊肿（III 级），并报告这些肿瘤的自发消退。

方法：回顾一名 14 个月大的儿童的临床记录，其母亲在怀孕期间一直服用丙戊酸钠。FVSD 的诊断是基于表型特征和相关的先天性畸形。面部特征包括三角头症、扁平鼻梁和小上翘鼻、腭裂和小颌畸形。全身性异常包括双侧桡骨缺损和曲手畸形、马蹄内翻足、尿道下裂、继发房间隔缺损、动脉导管未闭和主动脉功能不全。细胞遗传学正常。

结果：眼部表现包括保留角膜缘及周边角膜的双侧中央角膜皮样囊肿，双侧无晶状体，左前房缺失，双侧肿块样玻璃体混浊。电脑断层扫描显示轻度左小眼。由于全麻的高危和其他严重全身异常的优先次序，没有进行眼部手术干预。随访 5 年以上，观察到角膜肿瘤的和部分自发消退。

结论：FVSD 患儿发生双侧 III 级角膜皮样囊肿可能不仅仅是偶然的，可能为 FVSD 相关眼部异常的一部分。角膜皮样囊肿可自发消退。

11. 无标记电化学阻抗谱检测 HLA-B*15:02 和 HLA-B*15:21 预防卡马西平诱导的 Stevens-Johnson 综合征

Development of label-free electrochemical impedance spectroscopy for the detection of HLA-B*15:02 and HLA-B*15:21 for the prevention of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome

DOI: 10.1016/j.ab.2022.114931

Sirinart Chomean, Nontaya Nakkam, Wichitra Tassaneeyakul, Jirapat Attapong, Chollanot Kaset

背景：卡马西平（CBZ）是 FDA 批准的抗惊厥药，广泛用于治疗癫痫、双相情感障碍、三叉神经痛和慢性疼痛。几项研究报告了 HLA-B*15:02 与卡马西平诱导的 Stevens-Johnson 综合征（SJS）或中毒性表皮坏死松解症

(TEN) 密切相关。然而，在卡马西平诱导的 SJS/TEN 患者中发现了 HLA-B75 血清型 (HLA-B*15:02、HLA-B*15:08、HLA-B*15:11 和 HLA-B*15:21)。

方法: 本研究旨在建立 PCR-SSP 扩增后检测 HLA-B*15:02 和 HLA-B*15:21 的无标记电化学阻抗谱 (EIS)。共检测了 208 份 DNA 样本。测量阻抗并与标准凝胶电泳进行比较。

结果: 开发的无标签 EIS 鉴定出 HLA-B*15:02 和 HLA-B*15:21 等位基因，敏感性 (95%CI: 86.773%-100.000%) 和特异性 95.05% (95%CI: 90.821%-97.714%)，与商用 DMSc 15:02 检测试剂盒相当。

结论: 我们成功开发了一种与信号阻抗变化相关的新型 PCR-SSP，用于检测 HLA-B*15:02 等位基因和 HLA-B*15:21，无需下游扩增子大小分析，适合在 CBZ 治疗指征前进行筛查。

12. 丙戊酸诱导的 Fanconi 综合征：临床特征，危险因素，诊断及管理

Valproic-induced Fanconi syndrome: Clinical features, risk factors, diagnosis and management

DOI: 10.3389/fmed.2022.945244

Chunjiang Wang, Yulu Zhou, Liying Song, Zhenzhen Deng, Weijin Fang

目的: 虽然丙戊酸 (VPA) 诱发的范科尼综合征 (FS) 偶尔有报道，但该病的详细临床特征尚不清楚。本研究的目的是阐明 VPA 诱导 FS 患者的临床特征。

方法: 检索 2022 年 3 月之前发表在中文和英文数据库的有关 VPA 诱导 FS 的所有原始研究、临床报告和病例报告。

结果: 共纳入 29 篇文章，包括 54 例患者 (男性 28 例，女性 24 例)。患者中位年龄为 7 岁 (2-34 岁)，87.0% 患者患严重残疾，64.8% 患者需管饲喂养，平均服用 1.8 种药物 (VPA 除外)。VPA 治疗的中位持续时间为 4 (0.7-15.5) 年。病理性骨折 (25.9%)、不明原因发热 (11.1%)、肌肉无力 (9.3%) 和水肿 (9.3%) 为最常见的症状，18 例患者因偶然的实验室检查被诊断。血液检查示低钾血症 (69.2%)、低磷血症 (98.0%) 和低尿酸血症 (93.3%)。尿液分析显示糖尿 (96.1%)、蛋白尿 (100.0%)、全面性高氨基酸尿 (100.00%)、 β_2 巨球蛋白 (100.0%)。94.1% 患者磷酸盐总重吸收百分比 (%TRP) 降低，100% 的患者尿酸排泄分数 (FEUA) 增加。停止药物治疗后 FS 消退的中位时间为 3 (0.25-18) 月。

结论: 长期服用 VPA 需要考虑 FS 的可能性，尤其是在年轻、管饲、严重残疾的需服用抗惊厥药的患者。接受 VPA 的患者应定期进行血液和尿液检查。VPA 停用后，异常实验室值恢复到正常水平。

机制研究

1. 癫痫与有丝分裂受损及自噬相关痴呆 (MAD) 的相互作用：治疗方法综述

The interplay of epilepsy with impaired mitophagy and autophagy linked dementia (MAD): A review of therapeutic approaches

DOI: 10.1016/j.mito.2022.07.002

Siva Prasad Panda, Yogita Dhurandhar, Mehak Agrawal

痴呆症的持续时间和年龄与癫痫发作的高风险有关。在回顾了 Scopus、Publon 和 Pubmed 数据库后，我们对有丝分裂受损和自噬相关痴呆 (MAD) 患者癫痫发生的确切机制进行了全面的定义。阿尔茨海默病痴呆 (ADD) 和帕金森病痴呆 (PDD) 患者的癫痫发生是由于淀粉样斑块 (A β)、磷酸化 tau (pTau)、Parkin、NF-kB 和 NLRP3 炎性体的参与。小胶质细胞是大脑中主要的保护性和炎性细胞，在有丝分裂和炎症之间产生相互作用。一些研究人员认为，炎症性脑细胞小胶质细胞可能是 MAD 相关癫痫的治疗靶点。有传统的抗癫痫药物，如加巴喷丁、拉莫三嗪、苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平、非巴马酸、拉莫三嗪、丙戊酸钠和托吡酯，可降低癫痫发作频率。此外，常规药物会产生严重的副作用，并会加重痴呆。卡马西平的副作用是神经毒性，也会损害造血系统和呼吸道。苯妥英钠治疗会导致小脑缺损和贫血。痴呆症和癫痫有着复杂的关系，因此以丝裂原为靶点治疗癫痫性痴呆症是有意义的。补充和替代医学 (CAM) 是世界上正在兴起的策略之一，不仅可以抑制癫痫发作频率，还可以缓解患者的痴呆特征。因此，我们目前的综述侧重于癫痫和 MAD 之间的相互作用及其 CAM 方法治疗。

2. 唑尼沙胺预处理减轻奥沙利铂诱导的大鼠 DRG 神经元以及 DRG 神经元-施万细胞共培养毒性

Pretreatment with Zonisamide Mitigates Oxaliplatin-Induced Toxicity in Rat DRG Neurons and DRG Neuron-Schwann Cell Co-Cultures

DOI: 10.3390/ijms23179983

Shizuka Takaku, Kazunori Sango

奥沙利铂 (OHP) 是一种铂类药物，可引起周围神经病变，这是一种以背根神经节 (DRG) 神经元为靶点的不良反应。唑尼沙胺在体外对成年大鼠 DRG 神经元具有神经保护作用，因此，我们旨在评估其对 OHP 诱导的神经毒性的潜在疗效。用唑尼沙胺 (100 μ M) 预处理可减轻 OHP (75 μ M) 引起的 DRG 神经元死亡，与 25 μ M 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK; MEK/ERK) 抑制剂 U0126 或磷脂酰肌醇-3'-磷酸激酶 (PI3K) 抑制剂 LY294002 共同孵育可减弱保护作用。唑尼沙胺预处理也抑制了 OHP 诱导的 DRG 神经元 ND7/23 的 p38 MAPK 磷酸化，而 OHP 诱导 DRG 神经元的死亡通过预处理 p38 MAPK 抑制剂 SB239063 (25 μ M) 得到缓解。尽管唑尼沙胺不能保护永生大鼠雪旺细胞 IFRS1 免受 OHP 诱导的细胞死亡，但它可以防止神经突起变性和脱髓鞘

样改变，以及在接触 OHP 的 DRG 神经元-IFRS1 共培养物中丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶 (AKT) 磷酸化的减少。唑尼沙胺对 OHP 诱导的周围感觉神经病变的神经保护可能通过刺激 MEK/ERK 和 PI3K/AKT 信号通路以及抑制 DRG 神经元中的 p38 MAPK 通路介导。未来的研究将使我们巩固唑尼沙胺作为对抗 OHP 神经毒性副作用的一种有希望的药物。

3. 大鼠中托吡酯治疗匹鲁卡品诱导的癫痫持续状态的抗惊厥作用伴随着抑制共病行为及边缘区的神经保护作用

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，常伴有多种共病。本研究旨在评估托吡酯 (TPM) 对颞叶癫痫 (TLE) 大鼠模型中自发运动性癫痫、共病和认知障碍、海马神经元丢失、氧化应激和炎症的效果。在匹鲁卡品 (pilocarpine) 诱导的癫痫持续状态 (SE) 后 3 小时给予载体/TPM 治疗 (80 mg/kg, 口服)，并在 Wistar 大鼠中持续长达 12 周。慢性 TPM 治疗对幼稚大鼠产生了副作用，包括记忆障碍、焦虑和抑郁样反应。然而，在癫痫发作期间服用该药物，其抗惊厥作用伴随着对共病行为障碍的有益作用。药物治疗抑制 SE 诱导的边缘结构神经元损伤，包括背部 (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，但对氧化应激和炎症的无效。我们的结果表明，神经保护是 TPM 对抗自发全身性癫痫发作以及伴随的情绪和认知损伤的基本机制。

4. 大麻二酚通过 Cb1 信号触发的 Akt 和 Erk 通路促进神经分化

Cannabidiol Promotes Neuronal Differentiation Using Akt and Erk Pathways Triggered by Cb1 Signaling

DOI: 10.3390/molecules27175644

Blando S, Raffaele I, Chiricosta L, Valeri A, Gugliandolo A, Silvestro S, Pollastro F, Mazzon E.

最近，科学界开始关注大麻二酚的神经生成潜力。浓度不同，植物化合物大麻二酚 (CBD) 在大麻受体 1 (CB1) 显示出不同的信号机制。在这项研究中，我们研究了在 5 μ M 和 10 μ M 的浓度下，CBD 是否可以诱导体外神经元分化。为此，我们使用脊髓神经母细胞瘤杂交细胞系 (NSC-34)，因为它处于增殖和未分化状态。使用高通量测序技术检测信使 RNA (mRNAs) 表达谱，并使用 Western blot 分析确定不同途径中的主要蛋白数量。有趣的是，治疗显示了与神经分化相关的基因如 Rbfox3, , Tubb3、Pax6 和 Eno2 存在明显的差异。10 μ M 下在 p-ERK 和 p-AKT 的参与下，CB1 信号通路负责神经元分化，而 5 μ M 不同。我们观察到 CBD、神经元分化和维甲酸相关孤儿受体 (RORs) 之间存在新的相关性。

5. 预防性予大麻二酚可减少红藻氨酸诱导的癫痫发作和神经生成相关的小胶质细胞炎症反应

Prophylactic Administration of Cannabidiol Reduces Microglial Inflammatory Response to Kainate-Induced Seizures and Neurogenesis

DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.06.010

Tanya R Victor, Zachary Hage, Stella E Tsirka

小胶质细胞是中枢神经系统的动态固有免疫细胞。癫痫中小胶质细胞的激活导致癫痫发作部位周围产生炎症环境，促进癫痫的发生和发展。大麻二酚（CBD）对两种严重的儿童癫痫发作有效。大麻二酚既往广泛用于治疗疼痛，近期美国食品和药物管理局（FDA）批准其为新的癫痫药物治疗方法。尽管 CBD 在商店和在线零售商中很容易获得，但其作用机制，特别是其对小胶质细胞的影响及其功能尚未完全了解。在这项研究中，我们研究了商用 CBD 在癫痫发作前后对小胶质细胞炎症激活和神经源性反应的影响。我们使用红藻氨酸全身给药诱导小鼠癫痫发作，并对其行为进行评估。CBD 以不同的给药方式和时间给药，以分析其对癫痫发作强度、小胶质细胞活化和异常癫痫相关神经发生的影响。CBD 显著抑制小胶质细胞向海马的迁移和积聚。虽然长期使用 CBD 并不能防止或减轻癫痫发作的严重程度，但 CBD 因其抑制癫痫发作的能力成为一种有希望的辅助药物。这些研究表明，CBD 是有益的，因为它既可以减少中枢神经系统的炎症，又可以减少癫痫发作后海马区异位神经元的数量。

6. 左乙拉西坦对癫痫大鼠海马 CA1 突触可塑性和齿状回分子变化的差异影响

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）是最常见的局灶性癫痫。抗癫痫发作药物（ASD）是癫痫治疗的主要方法。左乙拉西坦（LEV）是第二代 ASD，作用靶点主要是中枢神经突触囊泡蛋白(SV2A)，适用于治疗局灶性癫痫。虽然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清楚。目前它对神经元兴奋性、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到评估。在锂-匹鲁卡品诱导癫痫持续状态（SE）六周后，予癫痫大鼠注射左乙拉西坦（54 mg/kg，腹腔注射），每日一次，持续两周。LEV 治疗后，评估 Schaffer 侧支 CA1（CA3-CA1）突触可塑性以及海马 CA3 和 CA1 亚区的结构变化。评估双皮质素（DCX+）和瑞林（RLN+）阳性神经元的数量。此外，通过 Timm 染色评估 DG 中苔藓纤维发芽，并进行飞溅试验评估焦虑样行为。慢性癫痫导致基底节突触传递减少，双脉冲易化增加，但不影响强直后增强和长时程增强。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 reelin 表达和苔状纤维增生，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配对脉冲易化率。LEV 还恢复了慢性癫痫患者的 CA1 亚区容积。LEV 不影响癫痫诱导的成年海马神经发生异常、新生颗粒细胞异位迁移、DG 苔藓纤维发芽和焦虑样行为。我们的结果表明，除了减少癫痫发作外，LEV 对慢性癫痫的突触传递和结构可塑性也有良好的影响。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奠定了基础。

7. 维生素 D3 和卡马西平通过恢复巨噬细胞溶酶体酸化保护小鼠免受艰难梭菌感染

Vitamin D3 and carbamazepine protect against *Clostridioides difficile* infection in mice by restoring macrophage lysosome acidification

DOI: 10.1080/15548627.2021.2016004

Chan H, Li Q, Wang X, Liu WY, Hu W, Zeng J, Xie C, Kwong TNY, Ho IHT, Liu X, Chen H, Yu J, Ko H, Chan RCY, Ip M, Gin T, Cheng ASL, Zhang L, Chan MTV, Wong SH, Wu WKK.

艰难梭菌感染 (CDI) 是医院内腹泻的常见原因。TcdB 是一种主要的艰难梭菌外毒素，可激活巨噬细胞，引起炎症和上皮损伤。溶酶体损伤是已知的炎症触发因素。在此，我们假设 TcdB 可以损害巨噬细胞溶酶体功能，从而在 CDI 期间介导炎症。在培养的巨噬细胞和小鼠 CDI 模型中评估 TcdB 对溶酶体功能和下游促炎 SQSTM1/p62 NFκB 信号通路的影响。评估了两种溶酶体激活剂（即维生素 D3 和卡马西平）的保护作用。结果表明，TcdB 抑制 CTNNB1/β-catenin 活性，下调 MITF（黑素细胞诱导转录因子）及其编码溶酶体膜空泡型 ATP 酶组分的直接靶基因，从而抑制巨噬细胞溶酶体酸化。由此导致的溶酶体功能障碍随后损害了自噬通量并激活了 SQSTM1-NFκB 信号，以驱动 IL1B/IL-1β、IL8 和 CXCL2 的表达。通过强制 MITF 表达或用 1α, 25 二羟维生素 D3 或卡马西平恢复溶酶体酸化来恢复 MITF 功能，从而在体外抑制促炎细胞因子的表达。在小鼠中，用 TcdB 过度产生艰难梭菌灌胃或将 TcdB 注射到结扎的结肠导致巨噬细胞 MITF 下调。维生素 D3 和卡马西平可减轻 TcdB 诱导的溶酶体功能障碍、炎症和组织学损伤。总之，在 CDI 期间，TcdB 抑制 CTNNB1-MITF 轴以抑制溶酶体酸化，并激活巨噬细胞下游的 SQSTM1-NFκB 信号。维生素 D3 和卡马西平通过恢复小鼠的 MITF 表达和溶酶体功能来对抗 CDI。

8. 甘丙肽类似物 810-2 和抗癫痫药物左乙拉西坦在啮齿动物癫痫模型中的协同作用

Synergistic Effects of the Galanin Analog 810-2 with the Antiseizure Medication Levetiracetam in Rodent Seizure Models

DOI: 10.1111/epi.17420

Cameron S Metcalf, Saurabh Gagangras, Grzegorz Bulaj, H Steve White

目的：由于药物耐药性和剂量限制性副作用，许多抗癫痫发作药物 (ASM) 的使用受到限制，探索新型癫痫治疗方法非常重要。神经甘丙肽可在几种临床前癫痫发作和癫痫发作模型中减少癫痫发作，但由于新陈代谢快和血脑屏障通透性差，其临床应用受到限制。含铅甘丙肽类似物 810-2 具有全身生物利用性，单用时可减

少癫痫发作。进一步开发这种类似物，并将其用作癫痫患者的附加治疗，需要研究其与 ASM 的联合应用。我们试图评估甘丙肽类似物 810-2 与 ASM 在啮齿动物癫痫模型中的作用。

方法：采用小鼠 6Hz 癫痫发作试验，以 1:1 的剂量比测试 810-2 与左乙拉西坦 (LEV)、丙戊酸 (VPA) 或拉考沙胺 (LCM) 联合使用的疗效。在小鼠角膜电刺激试验和大鼠 6 Hz 试验中，对 810-2 和 LEV 的组合进行了进一步研究。

结果：虽然 810-2 与 VPA 和 LCM 的结合产生了正性相互作用，但 810-2 和 LEV 的结合在小鼠 6 Hz 试验中显示出协同作用。在小鼠角膜电刺激试验和大鼠 6Hz 试验中，也观察到这种组合的正性效应。

意义：810-2 与 LEV 的联合应用表明，这种甘丙肽类似物有进一步发展为癫痫患者的附加治疗的潜力，尤其是与 LEV 联合应用时。

9. 从 HDAC 到电压门控离子通道：下一步是什么？抗癫痫药在癌症中再利用的漫长道路

From HDAC to Voltage-Gated Ion Channels: What's Next? The Long Road of Antiepileptic Drugs Repositioning in Cancer

DOI: 10.3390/cancers14184401

Pellegrino M, Ricci E, Ceraldi R, Nigro A, Bonofiglio D, Lanzino M, Morelli C.

癌症是全世界的主要健康负担。尽管在过去几十年中确定了许多分子靶点，并开发出了新的治疗方法，显著改善了患者的预后，但对治疗产生耐药性仍然是复发和死亡的主要原因。因此，需要努力寻找新的标记物作为癌症治疗的分子靶点。本文首先综述组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 和电压门控离子通道 (VGIC) 在癌症中的诊断和治疗意义。然而，HDAC 和 VGIC 也被报道为抗癫痫药 (AED) 发挥抗癌活性的分子靶点。这应该被称为一个巨大的优势。事实上，由于药品批准程序缓慢，尝试将已经批准的药品扩展适应证是非常可取的。因此，本综述将对乳腺癌、前列腺癌、脑癌和其他癌症中应用 AED (主要是丙戊酸、拉莫三嗪、卡马西平、苯妥英和加巴喷丁) 的临床前和临床数据进行更新和准确的概述。最后，还简要介绍了通过设计药物传递系统 (DDS) 来管理 AED 以限制毒性和提高生物利用度的新尝试。

10. AMPA 受体拮抗剂吡仑帕奈抑制人局灶性皮质发育不良的癫痫活动

The AMPA receptor antagonist perampanel suppresses epileptic activity in human focal cortical dysplasia

DOI: 10.1002/epi4.12549

Brito da Silva A, Penniford J, Henley B, Chatterjee K, Bateman D, Whittaker RW, Joshi A, Kumar H, Nicholson C, Baker MR, Greenhill SD, Walsh R, Seri S, Jones RSG, Woodhall GL, Cunningham MO.

局灶性皮质发育不良 (FCD) 是导致难治性癫痫的最常见畸形之一。谷氨酸能系统失调在 FCD 病变中发育不良神经元的过度兴奋性中起着关键作用。与 FCD 相关的癫痫耐药性可能是由于缺乏可靶向谷氨酸受体的

耐受性良好的且精确的抗癫痫药物。在这里，首次在人 FCD 脑切片中，我们证实了，AMPA 受体拮抗剂吡仑帕奈具有有效的抗癫痫作用。此外，我们证明这种效应是由于人类 FCD 微电循环中爆发放电行为的减少。这些数据支持治疗与 FCD 相关的难治性癫痫在人类患者中的潜在作用。

11. 左乙拉西坦对大鼠记忆和焦虑的不同作用

The differential effect of levetiracetam on memory and anxiety in rats

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108917

Zwierzyńska E, Pietrzak B.

目的：左乙拉西坦 (LEV) 是最新的抗惊厥药物之一。它可能在各种适应症中有效，不仅与抽搐有关。中枢神经系统并发症在抗惊厥治疗期间很常见。本研究的目的是评估 LEV 对大鼠各种记忆和焦虑的影响。

方法：成年雄性 Wistar 大鼠 (n = 58) 以单次 (100mg / kg 或 500mg / kg) 或重复剂量 (300mg / kg) 口服给药。在莫里斯水迷宫 (MWM) (空间记忆)，被动回避 (PA) (情绪记忆) 和新型物体识别 (NOR) (识别记忆) 中评估药物对记忆的影响。在升高加迷宫 (EPM) 中评估焦虑症。

结果：重复剂量给予 LEV 会干扰 NOR 中的长期识别记忆和 EPM 中的运动活动。单剂量影响 PA 的情绪记忆。LEV 没有改变 MWM 的空间记忆

结论：LEV 可能导致记忆和运动障碍，但其中一些不良反应似乎是暂时的，仅限于急性剂量的影响。

12. 拉考沙胺减少新生儿癫痫发作而不增加细胞凋亡

Lacosamide decreases neonatal seizures without increasing apoptosis

DOI: 10.1111/epi.17423

Langton RL, Sharma S, Tiarks GC, Bassuk AG, Glykys J.

目的：许多惊厥发作新生儿对一线抗惊厥药物无反应。苯巴比妥是 GABAA 受体的变构调节剂，在治疗新生儿癫痫发作上疗效低且引起神经元凋亡。然而，它是这个年龄组中最常用的抗惊厥药之一。在新生儿小鼠中，苯巴比妥的有效性较差，部分原因是神经元内氯化物浓度高，导致 GABA 发挥去极化作用。因此，治疗新生儿癫痫发作的另一种方法可能是使用不依赖于 GABA 能调节的抗惊厥药。我们评估了拉考沙胺是否减少新生小鼠的癫痫发作，如果它增加体外和体内的细胞凋亡。

方法：在体外，我们测量了不同拉考沙胺浓度对新生小鼠 (产后 8-11 天) 和成年 (1-1.6 个月大) C57BL / 6J 小鼠的新皮质脑切片 (IV / V 层) 中诱导的癫痫发作样活性的影响。在体内，我们记录了不同拉考沙胺浓度对

卡英酸诱导的新生儿行为癫痫发作的影响。我们在体外和体内研究了新皮质细胞凋亡，测量了 TUNEL 信号和切割的 caspase 3。

结果：拉考沙胺以浓度依赖性方式降低了新生儿和成人新皮质脑切片中的癫痫样活性。在体内，拉考沙胺减少了行为癫痫发作的持续时间和数量。拉考沙胺在体外或体内没有增加新皮层的总或神经元凋亡

意义：拉考沙胺降低体外和体内新生小鼠的新皮质癫痫样活性，而细胞凋亡没有急性增加。我们的研究结果支持使用拉考沙胺治疗新生儿癫痫发作，其优点是不会急性增加细胞凋亡。

13. 生酮饮食对急性癫痫持续状态的改善作用：对大鼠海马体生化和组织学变化的见解

Ameliorating effect of ketogenic diet on acute status epilepticus: Insights into biochemical and histological changes in rat hippocampus

DOI: 10.1111/jfbc.14217

Shehata NI, Abdelsamad MA, Amin HAA, Sadik NAH, Shaheen AA.

本研究旨在评估生酮饮食 (KD) 对锂-毛果芸香碱大鼠模型中癫痫持续状态 (SE) 诱导的神经元破坏的潜在神经保护作用。包括四组雌性大鼠，I 组和 III 组接受标准饮食，II 组和 IV 组接受 KD3 周。I 组和 II 组未经治疗，III 组和 IV 组分别注射 LiCl (127 mg/kg, 腹腔注射) 后 18~24 h 后再注射盐酸毛果芸香碱 (10 mg/kg, 腹腔注射)，直到诱导 SE。KD 有效地改善了兴奋性 (谷氨酸盐) 和抑制性 (GABA) 神经递质之间的平衡以及氧化应激指数，腺嘌呤核苷酸增加，iNOS、TNF α 、神经胶质纤维酸性蛋白和突触素的免疫反应性降低。这与 SE 大鼠海马体炎症反应和神经元组织特征的改善有关。组织学变化显示神经元完整性得以保留。这些发现强调了 KD 在 SE 后急性期通过改善所涉及的生化和组织学变化的保护作用。实际应用：癫痫是第四大最常见的神经系统疾病，需要终身治疗。它患者及其家属身心受累。使用生酮饮食 (KD) 作为癫痫的治疗方法是从禁食可以减少癫痫发作的观察发展而来的。从 20 世纪 20 年代开始，KD 是一种常见的癫痫治疗方法，直到它逐渐被抗惊厥药物所取代，因此到 20 世纪 80 年代它很少被使用。然而，自世纪之交以来，人们对 KD 治疗癫痫的兴趣和使用重新抬头。尽管 KD 历史悠久，但 KD 表现出其抗癫痫作用的机制尚不完全清楚。我们的研究旨在确定 KD 的机制，这可能有助于进一步的研究，以达到与药物或补充剂相同的益处，以克服其难吃性和胃肠道副作用。

14. 产前丙戊酸诱导的自闭症大鼠模型中穿透通路齿状回突触的社交作用和海马长时程增强作用受损

Impairment in social interaction and hippocampal long-term potentiation at perforant pathway-dentate gyrus synapses in a prenatal valproic acid-induced rat model of autism

DOI: 10.1093/braincomms/fcac221

Mohammadkhani R, Ghahremani R, Salehi I, Safari S, Karimi SA, Zarei M.

众所周知，大鼠产前丙戊酸暴露会导致自闭症样行为和社会缺陷。大脑中的长时程增强作用已被提出为自闭症行为发展的潜在机制。然而，关于子宫内丙戊酸暴露对长时程增强的影响存在争议。本研究研究了产前暴露于丙戊酸诱导的自闭症大鼠模型的雄性后代穿透通路-齿状回突触的社交作用和长时程增强诱导。在胚胎日 12.5，怀孕的母亲接受了 500mg / kg 丙戊酸（腹膜内）的注射以产生自闭症模型。社交能力测试在产后第 37 天和第 40 天之间进行。将后代进行聚氨基酯麻醉，并放入立体定位装置中，以便在产后第 45-55 天进行手术，电极植入和现场电位记录。在齿状回区，测量了兴奋性突触后电位斜率和种群峰值幅度。暴露于丙戊酸的后代表现出显著的社交受损。暴露于丙戊酸的大鼠的出生体重显著低于对照组。齿状回突触诱导长时程增强的能力受到丙戊酸暴露的阻碍。长期增强的兴奋性突触后电位斜率和种群峰值幅度的下降为这一观点提供了证据。人们普遍认为，海马体在学习和记忆以及社交和社会记忆的过程中起着核心作用。因此，海马突触可塑性的缺陷可能至少部分地导致暴露于丙戊酸的大鼠的社会互动缺陷。

15. 大麻二酚通过调节甲基-CpG 结合蛋白 2 的多巴胺受体 D1 介导的钙依赖性磷酸化来预防

甲基苯丙胺诱导的神经毒性

Cannabidiol prevents methamphetamine-induced neurotoxicity by modulating dopamine receptor D1-mediated calcium-dependent phosphorylation of methyl-CpG-binding protein 2

DOI: 10.3389/fphar.2022.972828

Shen B, Zhang R, Yang G, Peng Y, Nie Q, Yu H, Dong W, Chen B, Song C, Tian Y, Qin L, Shu J, Hong S, Li L.

在过去十年中，甲基苯丙胺（METH）滥用在美国、东亚和东南亚急剧增加。甲基安非他明会滥用不仅导致严重的药物依赖，而且还会产生不可逆的神经毒性。目前，没有批准用于治疗 METH 使用障碍的药物。大麻二酚（CBD）是来自大麻植物的主要非精神活性（和非成瘾性）大麻素，在 METH 暴露下显示出神经保护，抗氧化和抗炎特性。然而，目前，这些性质背后的机制尚不清楚，这继续阻碍对其治疗潜力的研究。在目前的研究中，计算模拟表明，CBD 和 METH 可能通过两个重叠的结合位点直接与多巴胺受体 D1（DRD1）结合。此外，CBD 可能与 METH 竞争 PHE-313 结合位点。我们还发现，METH 通过半胱天冬酶-8/半胱天冬酶-3 级联体外和体内活化而强烈诱导细胞凋亡，而 CBD 预处理阻止了这些变化。此外，METH 增加了 DRD1 的表达，丝氨酸 421（Ser421）处甲基 CpG 结合蛋白 2（MeCP2）的磷酸化以及细胞内 Ca²⁺ 体外和体内水平，但这些作用被 CBD 预处理阻断。DRD1 拮抗剂 SCH23390 可显著预防 METH 诱导的细胞凋亡、MeCP2 磷酸化和 Ca²⁺ 体外超负荷。相比之下，DRD1 激动剂 SKF81297 显著增加细胞凋亡、MeCP2 磷酸化和 Ca²⁺ 过载，被 CBD 体外预处理阻断。这些结果表明，CBD 通过调节 DRD1 介导的 MeCP2 和 Ca²⁺ 信号传导的磷酸化来预防 METH 诱导的神经毒性。本研究表明，CBD 预处理可能通过竞争性结合抵抗 METH 对 DRD1 的影响。

16. 生酮饮食可能通过 ASIC1a 和颞叶癫痫大鼠模型中线粒体介导的凋亡途径缓解海马神经变性

Ketogenic Diet Alleviates Hippocampal Neurodegeneration Possibly via ASIC1a and the Mitochondria-Mediated Apoptotic Pathway in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy

DOI: 10.2147/NDT.S376979

Qiao Q, Qu Z, Tian S, Cao H, Zhang Y, Sun C, Jia L, Wang W.

背景: 生酮饮食 (KD) 是一种经过验证的难治性癫痫疗法。虽然这种饮食的抗癫痫特性在一定程度上被理解, 但对其神经保护作用 and 潜在机制的探索仍处于起步阶段。组织性酸中毒是致病病灶的常见特征。有趣的是, 酸感应离子通道 1a (ASIC1a) 的激活, 其介导酸中毒期间 Ca^{2+} 依赖性神经元损伤, 已被发现在体外被酮体抑制。这促使我们研究 KD 诱导的神经保护作用是否通过 ASIC1a 发生, 并且在颞叶癫痫大鼠模型中相互连接的下游机制。

方法: 雄性 Sprague-Dawley 大鼠经毛果芸香酸诱导癫痫持续状态 (SE) 后, 用 KD 或正常饮食喂养 4 周。随后分别通过视频脑电图、Morris 水迷宫试验和 Nissl 染色评估了 KD 对癫痫大鼠癫痫发生、认知障碍和海马神经元损伤的影响。在 SE 后的慢性期使用蛋白质印迹分析测定了海马体中 ASIC1a 和裂解的半胱天冬酶-3 的表达。此外, 通过流式细胞术检测细胞内 Ca^{2+} 浓度、线粒体膜电位 (MMP)、线粒体活性氧 (mROS) 和海马细胞凋亡。

结果: 我们发现 KD 治疗强烈减弱了自发性复发性癫痫发作, 改善了学习和记忆障碍, 并防止了海马神经元损伤和凋亡。KD 还被证明可以抑制癫痫大鼠海马体中 ASIC1a 的上调和随后的细胞内 Ca^{2+} 超负荷。此外, KD 治疗逆转了癫痫发作诱导的神经元线粒体结构破坏, MMP 丢失和 mROS 积累, 表明它对线粒体具有保护作用。最后, 半胱天冬酶-3 的活化也受到 KD 的抑制。

结论: 这些发现表明, KD 可能通过调节 ASIC1a 发挥神经保护作用来抑制线粒体介导的细胞凋亡。这可能为 KD 的治疗效果提供机械解释。

17. 大麻二酚对大鼠脑切片中缝背核 5-羟色胺能神经元作用的功能特点

Functional characterization of cannabidiol effect on the serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus in rat brain slices

DOI: 10.3389/fphar.2022.956886

Mendiguren A, Aostri E, Alberdi E, Pérez-Samartín A, Pineda J.

大麻二酚 (CBD) 是大麻植物中发现的主要非精神活性大麻素, 通过 5-HT_{1A} 受体引发几种药理作用。中缝背核 (DRN) 是大脑中表达 5-HT_{1A} 受体的主要 5-羟色胺能簇。迄今为止, CBD 对 DRN 5-HT 细胞神经元活性的影响及其与神经元树突 5-HT_{1A} 自身受体的相互作用尚未得到表征。我们的目的是研究 CBD 对雄性

Sprague-Dawley 大鼠脑切片中 DRN 5-HT 细胞的激发活性和 5-HT_{1A} 自身受体的影响。灌注 CBD (30 μ M, 10 分钟) 没有显著改变 DRN 5-HT 细胞的放电速率或 5-HT 的抑制作用 (50-100 μ M, 1 分钟)。然而, 在 CBD (30 μ M, 10 分钟) 存在下, 8-OH-DPAT (10nM) 和伊沙匹隆 (100nM) 的抑制作用分别降低了 66%和 53%。CBD 未能逆转伊沙匹隆诱导的抑制作用, 而用 5-HT_{1A} 受体拮抗剂 WAY100635 (30 nM) 灌注完全恢复了 97.05 \pm 5-HT 细胞的 14.63%的放电活性。AM251 (1 μ M), MDL100907 (30nM) 或微微毒素 (20 μ M) 的施用没有改变 CBD (30 μ M) 对伊沙匹隆诱导的抑制作用产生的阻断。我们的研究还表明, CBD 未能改变 KCl (15 mM, 4 分钟) 诱发的[Ca²⁺]_i 增加或伊沙匹隆 (1 μ M, 4 分钟) 对 KCl 诱发[Ca²⁺]_i 的抑制作用。综上所述, CBD 不会激活 5-HT_{1A} 自身受体, 但它通过不涉及 CB₁, 5-HT_{2A} 或 GABA_A 受体的机制阻碍了选择性 5-HT_{1A} 受体激动剂对 DRN 5-HT 细胞的激发活性产生的抑制作用。我们的数据说明了 CBD 对 DRN 神经元树突 5-HT_{1A} 受体的负性变构调节。

18. 抗癫痫丙戊酸通过 c-Jun N-末端激酶改善进行性神经性腓骨肌萎缩症 2W (CMT2W) 相关的 HARS1 突变诱导的神经元细胞形态分化抑制作用

The Antiepileptic Valproic Acid Ameliorates Charcot-Marie-Tooth 2W (CMT2W) Disease-Associated HARS1 Mutation-Induced Inhibition of Neuronal Cell Morphological Differentiation Through c-Jun N-terminal Kinase

DOI: 10.1007/s11064-022-03587-z

Memezawa S, Sato T, Ochiai A, Fukawa M, Sawaguchi S, Sango K, Miyamoto Y, Yamauchi J.

进行性神经性腓骨肌萎缩症 (CMT) 作为一种遗传性周围神经病, 影响感觉神经以及运动神经元。CMT 由一组异质性疾病组成。它们的特征是肌肉无力和消瘦等症状。2 型 CMT (CMT2) 是一种神经病变, 神经元分化中, 具有钝化或中断的神经元形态表型, 包括外周神经元轴突的过程形成。在 CMT2 的早期阶段, 很少观察到施旺细胞 (神经胶质细胞) 中发生的脱髓鞘。CMT2W 是一种常染色体显性遗传疾病, 因编码组氨酸-tRNA 合成酶 1 (HARS1) 的基因突变引起, 该基因是细胞质氨基酰基-tRNA 合成的家族分子, 通过将组氨酸与其同源 tRNA 连接来发挥作用。尽管越来越多的人了解负责基因的突变与疾病的关系, 但目前尚不清楚每个突变如何影响神经元分化。在这里, 我们表明, 在神经元 N1E-115 细胞中, HARS1 的严重 Asp364 到 Tyr (D364Y) 突变导致 HARS1 蛋白的小聚集体的形成, 相反, 野生型蛋白质分布在整个细胞体内。D364Y 突变蛋白的表达抑制了过程形成, 而野生型蛋白的表达则具有正常的生长过程分化能力。用抗癫痫丙戊酸预处理通过 c-Jun N-末端激酶信号通路恢复 D364Y 突变蛋白对过程形成的抑制作用。综上所述, 这些结果表明, HARS1 的 D364Y 突变导致 HARS1 蛋白形成小聚集体, 抑制过程生长, 并且这些效应被丙戊酸逆转。这可能是 CMT2W 在细胞水平上的潜在治疗药物。

19. 丙戊酸诱导的焦虑和抑郁行为在 p39 Cdk5 激活剂缺陷小鼠中得到改善

Valproic Acid-Induced Anxiety and Depression Behaviors are Ameliorated in p39 Cdk5 Activator-Deficient Mice

DOI: 10.1007/s11064-022-03642-9

Takahashi M, Takasugi T, Kawakami A, Wei R, Ando K, Ohshima T, Hisanaga SI.

丙戊酸 (VPA) 是一种用于治疗癫痫, 癫痫发作, 偏头痛和双相情感障碍的药物。细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (Cdk5) 是一种由神经元中的 p35 或 p39 激活的 Ser / Thr 激酶, 在各种神经元功能中起作用, 包括精神行为。我们之前报道过, VPA 通过减少皮质神经元中 p35 的表达来抑制 Cdk5 活性, 使 p39 保持不变。在这项研究中, 我们探究了 Cdk5 在 VPA 诱导的焦虑和抑郁行为中的作用。野生型 (WT) 小鼠在长期给予 VPA 14 天后表现出增加的焦虑和抑郁, 此时 p35 的表达减少。为了澄清它们之间的关系, 我们使用 p39 敲除 (KO) 小鼠, 其中 p35 是唯一的 Cdk5 激活剂。当 p39 KO 小鼠接受 VPA 慢性治疗时, 出乎意料的是, 它们表现出比 WT 小鼠更少的焦虑和抑郁行为。效果为 p39 cdk5r2 基因剂量依赖性。总之, 这些结果表明 Cdk5-p39 在 VPA 诱导的焦虑和抑郁行为中起着特定的作用。

20. 大麻二酚与地塞米松的体外抗炎作用比较

Comparison of the in vitro Anti-Inflammatory Effect of Cannabidiol to Dexamethasone

DOI: 10.2147/CCID.S378798

Wang Y, Wang X, Yang Y, Quan Q, Huo T, Yang S, Ju R, An Q.

背景: 大麻二酚 (CBD) 是大麻的一种非精神活性植物大麻素成分, 具有止痛和抗炎特性。随着化妆品中对天然成分的重视, CBD 由于其缓解炎症的能力而成为一种新的化妆品成分。

目的: 本研究的目的是研究 CBD 在脂多糖 (LPS) 刺激的 RAW264.7 巨噬细胞中的抗炎作用, 并将其与地塞米松 (DEX) 进行比较。

方法: 将 RAW264.7 型巨噬细胞置于对数生长阶段, 在 LPS 存在或不存在的条件下孵育。之后, 测量一氧化氮 (NO), 白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的产生。对核因子 kappa B (NF- κ B) 进行荧光素酶报告基因检测, 测定丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 NF- κ B 信号通路的磷酸化水平。

结果: 本研究表明, CBD 通过减弱 LPS 诱导的 NO, IL-6 和 TNF- α 的产生, 具有与 DEX 相似的抗炎作用。然而, 只有 CBD 衰减了 JNK 磷酸化水平, 只有 DEX 衰减了 IKK 磷酸化水平。

结论: CBD 和 DEX 对 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞表现出相似的抗炎作用, 主要是通过抑制 MAPK 和 NF- κ B 信号通路, 但具有不同的细胞内机制。这些发现表明, CBD 可能被认为是一种天然的抗炎剂, 用于保护皮肤免受免疫紊乱的侵害。

21. 大麻二酚在戊烯四唑诱导的癫痫发作中的作用取决于 PI3K

Cannabidiol effect in pentylenetetrazole-induced seizures depends on PI3K

DOI: 10.1007/s43440-022-00391-y

de Assis Lima IV, Pinto HPP, Bellozi PMQ, da Silva MCM, Vilela LR, Moreira FA, Moraes MFD, de Oliveira ACP.

背景: 植物大麻素大麻二酚 (CBD) 先前已在临床前和临床研究中显示出抗惊厥作用。最近, CBD 已被批准用于治疗某些类型的耐药性癫痫综合征。然而, 潜在的作用机制尚不清楚。已经提出了磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 信号通路来调节癫痫发作, 并且可能与 CBD 有关。因此, 我们测试了 CBD 的抗惊厥作用涉及戊烯四唑 (PTZ) 诱导的癫痫发作模型中 PI3K 的假设。

方法: 我们采用药理学和遗传学方法来抑制 PI3K 并量化其对癫痫发作持续时间、潜伏期和发作数量的影响。

结果: PI3K 基因消融增加了癫痫发作的持续时间和数量。CBD 抑制了 PTZ 诱导的小鼠癫痫发作。PI3K 的遗传缺失或用选择性抑制剂 LY294002 预处理阻止了 CBD 效应。

结论: 我们的数据验证了 CBD 抗惊厥作用需要 PI3K 信号通路的假设。

22. 基于肠道的调节刺激了小儿癫痫模型大鼠的海马线粒体生物能量学

Gut-based manipulations spur hippocampal mitochondrial bioenergetics in a model of pediatric epilepsy

DOI: 10.1016/j.bbadis.2022.166446

Mu C, Tompkins TA, Rho JM, Scantlebury MH, Shearer J.

越来越多的证据支持肠道微生物群在调节各种生理过程中的作用, 包括通过肠脑轴的神经功能和新陈代谢。婴儿痉挛综合征是一种早发性癫痫性脑病, 与脑线粒体生物能量学紊乱有关。本研究采用婴儿痉挛的新生大鼠模型, 通过线粒体呼吸测量和生化分析, 表明通过饮食, 抗生素和益生菌操纵肠道微生物群具有增强海马线粒体生物能量的潜力。虽然本质上是初步的, 但我们的数据显示, 调节大脑线粒体功能的微生物操作可能是治疗癫痫症的新策略。

23. 长期施用 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

DOI: 10.1248/cpb.c22-00357

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

抗癫痫药物治疗癫痫通常需要多年。Q808 是一种创新的抗癫痫化学品。它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学是必要的。在本研究中, 进行了海马体 RNA 测序, 揭示了 Q808 处理 28 d 前后大鼠的转录组谱。结果证实了 Q808 和健康对照组之间的 51 个差异表达基因 (DEG)。基因聚类分析显示, 大多数上调的 DEGs 与对药物和细胞核的反应有关, 大多数下调的 DEGs 与运动, 神经元细胞体和药物结合有关。大多数 DEG 在信号转导, 物质依赖, 神经系统和神经退行性疾病途径中富集。此外,

定量实时荧光定量 PCR 分析证实, Q808 显著增加了神经保护基因 (如 Mdk) 的表达, 并降低了在癫痫模型中高度表达的 Penk, Drd1 和 Adora2a 的 mRNA 水平。此外, Q808 降低了 Pde10A 和 Drd2 的 mRNA 表达, 已知它们与精神分裂症密切相关。我们的研究可能为探索 Q808 对癫痫和其他神经系统疾病易感性的影响提供理论依据。

24. 灵芝酸 A 的抗癫痫作用及其对戊烯四唑诱导的癫痫大鼠的机制研究

Investigation into Antiepileptic Effect of Ganoderic Acid A and Its Mechanism in Seizure Rats Induced by Pentylentetrazole

DOI: 10.1155/2022/5940372

Pang W, Lu S, Zheng R, Li X, Yang S, Feng Y, Wang S, Guo J, Zhou S.

灵芝酸 A (GAA) 在体外癫痫研究中表现出神经元保护作用, 但尚未在体内进行过研究。每天给予大鼠腹腔注射戊烯四唑 28 天以诱导癫痫发作。将癫痫评分 II 级以上大鼠分为 3 组, 分别给予安慰剂、丙戊酸钠或 GAA 治疗 7 d。用脑电图 (EGG) 监测大脑的电信号; 使用 Racine 量表评估癫痫行为; 分别采用 HE 染色和 TUNEL 染色评估皮质神经元的形态变化和凋亡率。采用免疫印迹法和免疫组织化学法分别观察海马组织中钙感受器 p-ERK、p-JNK 和 p-p38 的蛋白表达, 以及皮质组织中 Bcl-2、裂解的 caspase-3 和 Bax 的蛋白表达。GAA 治疗后, 伴有明显心律失常和尖峰波的明显癫痫样脑电图减少或消失, 脑电图波幅显著降低。GAA 对丙戊酸钠治疗癫痫显示出相似的效果。与对照组相比, 治疗组的癫痫行为明显改善, 癫痫潜伏期显著增加, 癫痫发作持续时间缩短。GAA 治疗改善了在癫痫组中严重出现的神经元的核固缩。GAA 治疗显著降低了癫痫的皮质神经元凋亡和钙感受器 p-P38、p-JNK、裂解的 caspase -3 和 Bax 的表达, 但增加了 p-ERK 和 Bcl-2 的表达。综上所述, GAA 治疗通过降低皮质神经元凋亡和钙感受器的表达, 刺激 MAPK 通路, 显示出较强的抗癫痫作用。

25. 大鼠脑癫痫发生过程中突触密度的时间空间变化

Spatio-Temporal Alterations in Synaptic Density During Epileptogenesis in the Rat Brain

DOI: 10.1016/j.neuroscience.2022.07.020

Mikkelsen JD, Aripaka SS, Bascuñana P, Bankstahl M, Bankstahl JP, Pazarlar BA.

突触囊泡糖蛋白 2A (SV2A) 是一种跨膜蛋白, 与左乙拉西坦结合, 并通过未知机制参与神经传递。SV2A-免疫反应性在癫痫动物模型和颞叶癫痫患者的死后海马体中降低。目前尚不清楚海马体以外的其他区域是否在癫痫中受到影响, 以及 SV2A 的表达是否随着时间的推移而永久减少或调节。在这项研究中, 我们通过全身给予锂-毛果芸香碱对成年雌性大鼠诱导全身性癫痫持续状态 (SE)。收集治疗后不同时间点的 SE 动物大脑样本。放射性示踪剂 [11C]-UCB-J 与具有高亲和力的 SV2A 结合, 并已用于体内成像, 作为突触密度的标记。在这里, 我们通过半定量放射自显确定了大脑皮层, 海马体, 丘脑和下丘脑以及皮质次区域中研磨的

UCB-J 结合水平。在 SE 后的第一天，在大脑皮层和海马体中观察到 SV2A 结合能力显著降低，但在丘脑和下丘脑中并没有观察到。海马体和梨状皮层的 SV2A 结合水平减少比其他皮质幅度更大且发生更早。有趣的是，在受测的所有区域中，在 SE 后 12 周，SV2A 结合能力恢复到与慢性癫痫期相当的对照水平。这些数据表明，锂-毛果芸香碱诱导的癫痫的发生中突触的丢失和重建是时间依赖性的。

26. 芦丁预防海藻酸大鼠模型的癫痫发作：谷氨酸水平、炎症和神经元损失调节的证据

Rutin prevents seizures in kainic acid-treated rats: evidence of glutamate levels, inflammation and neuronal loss modulation

DOI: 10.1039/d2fo01490d

Chang A, Chang Y, Wang SJ.

芦丁是一种天然衍生的类黄酮分子，具有已知的神经保护特性，已被证明具有抗惊厥潜力，但这种作用的机制尚不清楚。目前的研究旨在使用海藻酸 (KA) 诱导癫痫发作模型研究大鼠芦丁的可能抗惊厥机制。在 KA (15mg/kg) 腹膜内注射之前，口服每天给予芦丁 (50 和 100mg/kg) 和卡马西平 (100mg/kg) 7 天。评价了癫痫发作行为、神经元细胞死亡、谷氨酸浓度、兴奋性氨基酸转运蛋白 (EAAT)、谷氨酰胺合成酶 (GS)、谷氨酰胺酶、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体亚基 GluA1 和 GluA2、N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体亚基 GluN2A 和 GluN2B、活化的星形胶质细胞以及海马体中的炎症和抗炎分子。补充芦丁可减轻 KA 治疗大鼠的癫痫发作严重程度，并逆转 KA 诱导的海马神经元丢失和谷氨酸升高。在芦丁给药时，观察到谷氨酰胺酶和 GluN2B 降低，以及 EAATs, GS, GluA1, GluA2 和 GluN2A 增加。芦丁预处理还抑制活化的星形胶质细胞，下调炎症分子 (白细胞介素-1 β (IL-1 β), 白细胞介素-6 (IL-6), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 高迁移率蛋白箱 1 (HMGB1), 白细胞介素-1 受体 1 (IL-1R1) 和 Toll 样受体-4 (TLR-4)) 的蛋白质水平，以及上调抗炎分子白细胞介素-10 (IL-10) 蛋白表达。综上所述，结果表明，芦丁通过降低谷氨酸能兴奋性和抑制 IL-1R1/TLR4 相关的神经炎症级联反应可以减轻 KA 诱导的癫痫发作和神经元丢失。

药物监测

1. 一种高灵敏度和快速的 LC-MS3 方法用于确定癫痫患者血清中的奥卡西平及活性代谢物水平及其在治疗药物监测中的应用

Development and Validation of a Highly Sensitive and Rapid LC-MS3 Strategy to Determine Oxcarbazepine and Its Active Metabolite in the Serum of Patients with Epilepsy and Its Application in Therapeutic Drug Monitoring

DOI: 10.3390/molecules27175670

Ji Z, Li T, Zhao X, Ma W, Li Y, Huang J.

基于混合三重线性四极离子阱质谱仪上的 LC-MS3 策略, 结合蛋白质沉淀提取进行样品预处理, 开发并验证了一种灵敏快速的生物分析方法, 用于同时测定人血清中抗癫痫药物奥卡西平 (OXC) 及其主要活性代谢物 (MHD) 水平。分离在 Waters XBridge BEH C18 柱 (2.5 μ m, 2.1 \times 50mm) 上进行, 以 0.1%甲酸和甲醇 (50:50, v:v) 作为流动相进行等度洗脱。每个样品的运行时间为 2.0 分钟。OXC 的校准曲线范围为 25 至 1600 ng / mL, MHD 的校准曲线范围为 0.5 至 32 μ g / mL, 相关系数 (r) 优于 0.99。所有验证数据, 如精度、准确度和其他参数, 都符合当前生物分析方法验证指南的要求。将用于定量 OXC 和 MHD 的 LC-MS3 方法与 LC-MRM 的方法进行了比较。通过巴布洛克回归系数和布兰德-阿尔特曼图表明, 所开发的 LC-MS3 方法是一种可靠的 OXC 和 MHD 定量分析方法。证实了 LC-MS3 方法可测定 OXC 和 MHD 的血清浓度, 以支持临床研究。

2. 不依从性对左乙拉西坦药代动力学的影响和使用蒙特卡罗模型的补救剂量建议

Effect of Nonadherence on Levetiracetam Pharmacokinetics and Remedial Dose Recommendations Using Monte Carlo Simulations

DOI: 10.1007/s13318-022-00774-9

Methaneethorn J.

背景和目标: 不依从左乙拉西坦 (LEV) 的使用可导致治疗浓度低于治疗水平, 并增加癫痫发作的风险。缺乏漏服 LEV 对其药代动力学的影响以及适当补救剂量的证据。本研究确定了漏服 LEV 剂量对其药代动力学的影响, 并探索了适当的补救剂量方案。

方法: 使用蒙特卡罗模型来评估不同补救剂量方案对 LEV 浓度的影响。针对依从性情景和每种补救剂量方案计算个体治疗范围之外的模拟 LEV 浓度。还计算了不完全遵嘱情况的百分比。偏差百分比最低的方案被认为是最合适的。

结果: 合适的 LEV 补救剂量根据补药延迟时间会有所不同。对于漏服 1 次的剂量, 常规剂量后常规剂量的补救方案适用于小于 6 小时的延迟时间, 而用常规剂量替代后部分剂量的补救方案似乎适合 6 小时或更长时间

的延迟时间。这是根据对补救剂量接近下一个预定剂量时 LEV 毒性的考量。对于连续两次错过的剂量，如果与下一剂量之间的间隙大于 6 小时，则使用常规剂量的一半的补救剂量是合适的。

结论：本文提出了针对一剂和两剂连续漏服 LEV 剂量的适当补救剂量方案。然而，这些补救方案应根据患者的临床状态进行临床医生的判断。

3. 围绕左乙拉西坦应用于神经危重症中预防癫痫发作的药代动力学考虑因素-概述

Pharmacokinetic considerations surrounding the use of levetiracetam for seizure prophylaxis in neurocritical care-an overview

DOI: 10.1080/17425255.2022.2117606

D'Onofrio G, Riva A, Amadori E, Lattanzi S, Rose K, Verrotti A, Striano P.

简介：左乙拉西坦 (LEV) 是临床实践中使用最广泛的抗癫痫药物 (ASM) 之一。这既是由于与其他 ASM 相比具有不同的作用机制，也是由于易于应用。事实上，由于其有趣的药代动力学特性，它经常在标记的适应症之外使用，特别是在神经危急环境中作为癫痫发作的预防。

涵盖领域：进行了文献检索，两名独立研究人员选择了关于 LEV 药代动力学特性的最相关研究。还回顾了目前关于在神经危重症环境中使用 ASM 预防的证据，强调并讨论了 LEV 作为在这种情况下抗癫痫预防的首选药物的优势和局限性。

专家意见：LEV 具有“接近理想”的药代动力学特征，这使其成为神经危重症护理中 ASM 预防的有吸引力的药物。然而，目前的建议将 ASM 的预防限制在非常特殊的情况下，LEV 的作用很小。此外，研究通常旨在比较 LEV 与苯妥英，而缺乏比较 LEV 与安慰剂的研究。此外，还需要随机试验来更好地阐明 LEV 的效用及其在神经重症中的神经保护作用。

4. 比较现实中新药和仿制药的卡马西平暴露水平

Comparing real-life carbamazepine exposure between innovator and generic formulation

DOI: 10.1016/j.j.therap.2022.01.017

Gaïes E, Jebabli N, Zerei S, Charfi R, Salouage I, Ben Sassi M, El Jebari H, Daghfous R, Trabelsi S.

背景：卡马西平是一种抗惊厥药，主要用于治疗癫痫。使用抗癫痫仿制药是有争议的，因为最终可能无法控制癫痫发作。我们研究的目的是比较含有卡马西平的两种产品，原研药（得理多-诺华）和仿制药（Taver-MEDOCHEMIE®）的浓度与剂量比。

方法：本回顾性研究（2009-2016 年），纳入 32 例卡马西平治疗患者。患者最初由原研药治疗，然后切换到仿制药，反之亦然。所有患者至少 1 次在使用原研药或仿制药的卡马西平时检测了药物血浆浓度（C₀）。使用免疫测定法（ARCHITECT-ABOTT®）监测卡拉巴马西平。

结果：我们患者的平均年龄为 28.4 岁，范围为 2 至 55 岁。性别比 M/F 为 1.46。原研药组的 C₀/剂量平均比为 0.723（最小/最大：0.017/1.73），仿制药组的 C₀/剂量平均比为 0.607（最小/最大：0.064/1.68）。两组间无统计学意义差异（P=0.16）。

结论：我们的研究结果证实了卡马西平的原研药和仿制药之间的差异。因此，从原研药转向仿制药似乎是安全的，并且卡马西平的暴露水平保持不变。

5. 直接经鼻入脑的大麻二酚纳米乳化制剂的研发：统计优化，体外和体内评估

Development of cannabidiol nanoemulsion for direct nose to brain delivery: statistical optimization, in vitro and in vivo evaluation

DOI: 10.1088/1748-605X/ac9267

大麻二酚（CBD）是治疗癫痫的处方药，但口服生物利用度低，胃不稳定。由于鼻腔和中枢神经系统之间的直接联系，CBD 作为纳米乳剂的鼻内给药似乎提高了生物利用度。采用水滴定法，分别以辛醇 90、聚山梨醇酯 80 和二乙二醇单乙基醚作为油、表面活性剂和助表面活性剂制备 CBD 纳米乳剂（NEs）。然后，使用 Box-Behnken 设计，对 CBD-NE 进行了统计优化，以选择所需的赋形剂浓度，以获得最佳的 CBD-NE 配方。作为统计设计中的自变量，使用了辛醇 90（油，编码 A），聚山梨醇酯 80（表面活性剂，编码 B）和二乙二醇单乙基醚（助表面活性剂，编码 C）。因变量为液滴大小（DS，编码 R1）和多分散指数（PDI，编码 R2）。经优化的 CBD-NE 的平均 DS、PDI 和 zeta 电位分别为 88.73±2.67 nm、0.311±0.015 和 -2.71±0.52 mV。纯 CBD 和冻干 CBD-NE 傅立叶变换红外吸收光谱显示赋形剂与药物之间没有理化相互作用。此外，差示扫描量热法和 X 射线衍射测量揭示了 NE 中的无定形 CBD。与纯 CBD 相比，优化的 CBD-NE 在体外药物释放以及活体鼻内通透性方面显示出更好的表现。本研究发现，优化的 CBD-NE 的药物靶向效率和直接运输百分比分别为 419.64%和 76.17%。此外，鼻内给予 CBD-NE 后的药代动力学研究显示，大脑中的药物浓度显著升高，具有更好的大脑靶向效率。因此，研发 CBD-NE 可能是更好的鼻内用药的选择。

6. 加巴喷丁会影响抗胆碱能药物对膀胱过度活动症的效果吗？

Does gabapentin impact response to anticholinergics for overactive bladder?

DOI: 10.1007/s00192-022-05231-4

Roberts K, Dao A, Alfahmy A, Mitchell D, Sheyn D.

介绍和假设：目前尚不清楚加巴喷丁是否调节抗胆碱能药物（AC）在膀胱过度活动症患者中的治疗效果。我们假设预先存在的加巴喷丁使用会提高这些患者的反应率。

方法：选取 2010~2018 年接受 AC 治疗的女性患者。收集了加巴喷丁使用、适应症、剂量和使用持续时间以及人口统计学和临床特征的数据。患者按仅服用 AC 的患者和同时服用 AC 和加巴喷丁的患者（“联合治疗”）进行分层。疗效是通过图表审查确定的。描述性统计量为中位数和四分位间距（IQR）。使用秩和检验进行成对分析。多变量逻辑回归用于识别预测疗效的独立变量。对慢性疼痛障碍患者进行了亚组分析。

结果：七百五十六名受试者符合所有标准，16.5%（n = 125）接受联合治疗。服用加巴喷丁的人更容易出现慢性疼痛（49.6% vs. 22.5%， $p < 0.001$ ）或神经性疼痛（25.6% vs. 9.4%， $p < 0.001$ ）并使用麻醉药品（41.6% vs. 15.5%， $p < 0.001$ ）。与单独服用 AC 的患者相比，联合疗法的患者并没有更大改善（41.6% vs. 47.7%， $p = 0.211$ ），在调整混杂因素结果相同（aOR = 1.02，95%CI: 0.63-1.65）。在 182 名慢性疼痛患者中，接受联合治疗的患者比单独服用 AC 的患者疗效更好（35.2% vs. 21.9%， $p = 0.0015$ ），尽管在调整混杂因素后没有得到相同结果（aOR = 1.15，95% CI: 0.70-1.90）。

结论：预先使用加巴喷丁似乎不影响膀胱过度活动症患者对 AC 的反应。

7. 联合血液灌注和连续静脉-静脉血液滤过治疗卡马西平中毒

Combined Hemoperfusion and Continuous Veno-Venous Hemofiltration for Carbamazepine Intoxication

DOI: 10.1159/000520520

Baylis S, Costa-Pinto R, Hodgson S, Bellomo R, Baldwin I.

简介：卡马西平（CBZ）是一种广泛使用的低分子量抗惊厥药，可通过透析和血液灌注技术在体外清除游离药物，特别是在大剂量过量且血清蛋白结合饱和的情况下。本报告介绍了一个 CBZ 中毒的案例，在联合治疗中，我们比较使用血液灌注清除过量 CBZ 与连续肾脏替代疗法（CRRT）清除过量 CBZ 疗效。

方法：将 Jaftron HA230 树脂血液灌注滤芯与连续静脉血滤（CVVH）回路串联。收集了基线和持续的血药浓度以及血液灌注前后以及 CVVH 流出物的血药浓度。

结果：联合 CVVH 和树脂血液灌注治疗使 CBZ 水平在 3 h 内下降 50%，从 16 mg/L 降低到 8 mg/L，远比单独使用 CVVH 或在前几个小时没有体外药物清除的情况下观察到的速度快得多。联合疗法清除了接近 35mg/h 的 CBZ。

结论：联合应用 CRRT 与血液灌注易于操作，且看起来安全，并且能够将各自清除 CBZ 效能相结合，从而最大限度地提高 CBZ 清除率。

8. 癫痫患儿血浆拉考沙胺监测：治疗血药浓度范围及影响因素

Plasma lacosamide monitoring in children with epilepsy: Focus on reference therapeutic range and influencing factors

DOI: 10.3389/fped.2022.949783

Li Y, Guo HL, Zhang YY, Dong N, Hu YH, Chen J, Lu XP, Chen F.

背景：拉考沙胺 (LCM) 是一种较新的抗癫痫发作药物 (ASM)，于 2018 年在中国获得批准，但其真实世界的临床数据和在中国癫痫患儿的血浆浓度非常有限。值得注意的是，常规 LCM 治疗药物监测的参考范围仍然未知。本研究的目的是探讨 LCM 作为单一疗法或与其他 ASM 的辅助治疗的疗效和安全性，并评估影响其在中国癫痫患儿中疗效和可变 LCM 血浆浓度的潜在因素。

方法：回顾性收集 2019 年 3 月至 2021 年 12 月南京医科儿童医院药剂科血浆 LCM 监测癫痫患儿 (< 18 岁)。临床数据从医院信息系统获得。

结果：最终纳入 76 例儿科患者 (男性 52 例)。平均年龄为 7.9 岁 (1.3-17.3 岁)，平均剂量为 LCM 6.3mg/Kg/day (2.0-11.3 mg/Kg/day)。TDM 数据示血浆谷值浓度 (C₀) 为 3.42μg/mL (1.25-8.31 μg/mL)。为期 6 个月的 LCM 附加疗法使 70% 的患者实现了 ≥50% 的癫痫发作频率降低，一年随访结果为 81%。有趣的是，更多服用 LCM 单药治疗的患者在同一时期的随访观察中实现了无癫痫发作。在维持剂量下，约 92.1% 的 C₀ 值为 2.0-7.0μg/mL。血浆 C₀/日剂量 (C₀/剂量) 比值与年龄和体重 (BW) 显著相关。1 至 6 岁和 6 至 12 岁患者的 C₀/日剂量分别比 12 至 18 岁患者高 81% 和 29%。体重 ≥40 kg 的患者的 C₀/日剂量是体重 ≤20 kg 的患者低 1.7 倍。此外，还观察到复杂的 LCM-ASMs 相互作用。奥卡西平显著降低了 LCM 的 C₀/日剂量 28%。

结论：这项回顾性研究证实了 LCM 治疗在局灶性癫痫患儿中单独使用或与其他 ASM 一起使用的有效性和耐受性。体重较高和年龄较大的儿童的 C₀/日剂量比较低。揭示了 LCM 与其他伴随的 ASMs 之间的复杂药物相互作用。值得注意的是，根据我们手中的数据，用于常规 LCM 监测的参考范围，即 2.0-7.0μg/mL 可能是可行的。这项研究的真实证据支持 LCM 是局灶性癫痫患儿的一种有希望的选择。

9. 电化学驱动的 CYP2C19 体系中苯妥英的生物转化

Biotransformation of phenytoin in the electrochemically-driven CYP2C19 system

DOI: 10.1016/j.bpc.2022.106894

Kuzikov AV, Filippova TA, Masamrekh RA, Shumyantseva VV.

本文首次评估了以细胞色素 P450 2C19 (CYP2C19) 为示例，使用固定化细胞色素 P450 与苯妥英羟基化的电化学系统检测药物生物转化的非典型动力学特征的可能性。为此，我们开发了一种电化学系统，其中一个电极被十二烷基二甲基溴化铵 (DDAB) 修饰，并用作电子供体，用于还原固定的 CYP2C19 的血红素铁离子和引发催化反应，而第二个电极未被修饰并用于 4-羟基苯妥英的电化学定量，这是抗癫痫药物苯妥英的代谢

物。结果表明，4-羟基苯妥英形成速率对苯妥英浓度的依赖性由两种酶或两个结合位点决定，表明存在高亲和力和低亲和力形式的酶。电化学系统中 CYP2C19 介导的苯妥英羟基化的非典型动力学和动力学参数与其他作者在替代酶系统中获得的结果相似。我们的结果表明，基于细胞色素 P450 的电化学系统可用于检测药物代谢的非典型动力学特征。

10. 用于 SPME 的磁性限入碳纳米管，通过 UHPLC-MS / MS 测定血浆样品中的大麻素

Magnetic restricted-access carbon nanotubes for SPME to determine cannabinoids in plasma samples by UHPLC-MS/MS

DOI: 10.1016/j.aca.2022.340160

Cruz JC, Rosa MA, Morés L, Carasek E, Crippa JAS, Figueiredo EC, Queiroz MEC.

本文描述了磁性限入碳纳米管 (M-RACNTs) 的开发，该碳纳米管用作 SPME 吸附剂，通过 UHPLC-MS / MS 测定人血浆样品中的大麻二酚 (CBD) 和 δ -9-四氢大麻酚 (THC)。通过 M-RACNT 与连接到不锈钢棒 (直径 3 mm x 40 mm 高度) 的圆柱形钕磁铁 (直径 3 mm x 8 mm 高度) 之间的电磁相互作用，吸附相固定在 SPME 装置上。将 Fe₃O₄ 磁性纳米粒子 (MNPs) 掺入商用碳纳米管 (CNTs) 中合成了 M-RACNTs。然后将所得吸附剂的表面进一步涂覆一层牛血清白蛋白 (BSA)。表征技术 (扫描电镜、傅里叶变换红外和 Zeta 电位) 证实了 MNP 和 BSA 层的存在分散在碳纳米管的结构中。M-RACNTs 具有足够的吸附能力、稳定的物理/化学特性和适当的磁性.蛋白质排阻能力 (约 98.5%) 归因于吸附剂外表面 BSA 网络产生的化学扩散屏障。通过实验设计 (分数阶乘计划) 优化了 SPME 参数 (样品 pH 值, 平衡时间和解吸条件)。该方法 (根据 FDA 指南验证) 在从定量下限 (LLOQ) (10ng mL⁻¹) 到定量上限 (ULOQ) (300ng mL⁻¹) 的浓度范围内, 对于 CBD 和 THC 都具有足够的选择性和线性度 (决定系数高于 0.99)。精度和准确率分别在 4.47%至 19.84% (LLOQ) 和-6.90%至 17.78% (LLOQ) 之间变化。结转和基质效应不显著。该方法已成功应用于确定单次口服药物给药的健康志愿者的血浆 CBD 水平和频繁吸烟者中的 THC 水平。

药物新载体

1. 药物输送到大脑：原位胶凝制剂通过粘蛋白增强卡马西平的经鼻粘膜扩散

Drug delivery to the brain: In situ gelling formulation enhances carbamazepine diffusion through nasal mucosa models with mucin

DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106294

这项工作的目的是优化热敏感的原位胶凝制剂，以改善抗癫痫发作药物卡马西平（CBZ）的鼻内和鼻脑递送。利用将不同比例的泊洛沙姆 407（P407）和泊洛沙姆 188（P188）混合获得了具有相变温度，凝胶化时间和适合鼻腔输送的 pH 值的制剂。随后，通过添加不同粘度等级的羟丙基甲基纤维素类型来调整最佳制剂的粘膜粘附性能，并通过测试体外时间和粘膜粘附强度对绵羊鼻粘膜标本的影响来评估粘附聚合物的效果。在体外表现出最大的粘膜粘附力的制剂，粘膜粘附的时间和力分别等于 1746,75 s 和 3.66×10^{-4} N，该制剂由 22%P407，5%P188 和 0.8%HPMC 低粘度组成，并进一步研究了其增加药物溶解度和控制药物释放的能力。最后，验证了候选载体在仿生膜 Permeapad®（一种具有分层结构的人造磷脂基屏障）上的药物渗透能力，并证实其与富含粘蛋白层的屏障相同。最终制剂的特征是 pH 值为 6.0，在 32.33°C 下在 37.85 秒内进行凝胶化，从而得出用于鼻腔输送的原位胶凝热敏制剂所需的所有特征，更值得注意的是，它保留了在粘蛋白存在下有利于药物渗透的能力。这些发现表明，优化的凝胶系统可能是一种有前途且易于实现的策略，可以利用直接和间接途径改善 CBZ 向大脑的递送。

2. 含有大麻提取物的脂质纳米载体用于癫痫治疗-体外表征和体内功效研究

Lipid nano-carriers loaded with Cannabis sativa extract for epilepsy treatment - in vitro characterization and in vivo efficacy studies

DOI: 10.1016/j.xphs.2022.09.012

Mihailova L, Tchekalarova J, Shalabaliya D, Geskovski N, Stoilkovska Gjorgievska V, Stefkov G, Krasteva P, Simonoska Crcarevska M, Glavas Dodov M.

因大麻二酚（CBD）和大麻二酸（CBDA）抗惊厥作用以及脂质纳米系统作为靶向脑递送载体的优势，本研究旨在研究装有大麻苜蓿提取物的纳米脂质体和纳米结构脂质载体的体外物理化学和生物制药表征和体内评估，进而找到安全有效地通过血脑屏障运输药物和治疗癫痫的方法。这些纳米脂质体和纳米结构脂质制剂具有 z 平均直径 < 200 nm、单峰粒径分布、z 电位负值、高药物包裹效率以及 24h（38.84~60.91%）缓慢释放等特征。与提取物相比，制备的制剂显示出统计学上显著的更高的抗氧化能力。抗惊厥活性的体内研究表明，所有制剂都显着提高了肌阵挛，阵挛和强直发作的潜伏期，因此可用于预防不同类型的癫痫发作。纳米系统潜力出众，这可能与制剂的类型和特点有关。

3. 体内长效药物递送的自组装抗癫痫药物的设计

Design of self-assembling anti-epileptic drug for long-acting drug delivery in vivo

DOI: 10.1039/d2bm01064j

Ikeda Y, Tajika Y, Nagasaki Y.

丙戊酸 (VPA) 已被广泛用于治疗癫痫发作。血液中推荐的 VPA 浓度在 50-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的范围内, 其治疗效果得到广泛认可。由于其治疗范围相对狭窄, 因此需要严格安排每日用药, 以优化治疗结果并避免不良反应。为了方便患者进行长期和慢性治疗, 开发 VPA 的持续药物递送系统是一种有前途的策略。本研究合成了一种具有丙戊酸酯聚乙二醇-b-聚丙戊酸乙烯酯的酶代谢嵌段共聚物。所合成的嵌段共聚物在生理条件下自组装形成稳定的纳米颗粒 (记为纳米 VPA), 并通过酶水解释放 VPA。与丙戊酸钠相比, 纳米 VPA 改善了体内的药代动力学, 并且在戊四氮唑 (PTZ) 诱导的惊厥小鼠模型中显示出治疗效果。

药物相关基因研究

1. 钠电压门控通道 α 亚基 1 (SCN1A -A3184G) 基因在非病灶性癫痫患儿中的多态性：病例对照研究

Polymorphisms of the sodium voltage-gated channel, alpha subunit 1 (SCN1A -A3184G) gene among children with non-lesional epilepsy: a case-control study

DOI: 10.1186/s13052-022-01350-2

Ghazala E, Shahin DA, Wahba Y.

背景: 神经元钠电压门控通道 α 亚基 1 (SCN1A) 基因的突变与癫痫有关。我们研究了埃及儿童和青少年非病灶性癫痫的 SCN1A-A3184G 多态性。

方法: 在埃及曼苏拉大学儿童医院进行前瞻性病例-对照观察性研究, 包括 326 例非病灶性癫痫患儿 (163 例抗癫痫药物 (AED) 耐药病例及 163 例抗癫痫药有效者) 和 163 例健康对照组。实时聚合酶链反应 (PCR) 用于分子分析。t 检验, 蒙特卡洛, 卡方和曼惠特尼检验用于统计分析。

结果: 所有研究参与者的年龄, 性别和体重均匹配 ($p=0.07$, 0.347 和 0.462)。他们有 (AA) 和 (AG) 基因型, 但没有 (GG) 基因型。病例和对照组在 (AG) 和 (AA) 基因型以及 A 和 G 等位基因方面均无显著差异 ($p=0.09$ 和 0.3)。我们没有发现 AED 反应者和耐药病例之间在所研究的基因型和等位基因方面的显著差异 ($p=0.61$ 和 0.746)。在耐药组中, 我们观察到 (AG) 基因型与癫痫发作频率 ($p=0.05$)、强直阵挛发作 ($p < 0.001$)、首次癫痫发作的年轻年龄 ($p = 0.03$)、异常脑电图 (EEG) ($p < 0.001$)、癫痫阳性家族史 ($p = 0.006$)、托吡酯 ($p = 0.03$) 和丙戊酸 ($p < 0.001$) 之间的显著关联, 而 (AA) 基因型与卡马西平相关 ($p = 0.03$)。而在抗癫痫药有效组中, AG 基因型与异常脑电图、左乙拉西坦、卡马西平之间存在显著关联 ($p = 0.016$, 0.028 和 0.02)。

结论: SCN1A-A3184G 基因型和等位基因与埃及儿童癫痫风险无关。AG 基因型与一些难治性癫痫预测因子之间存在显著关联。

2. 一例新发 TET3 功能丧失变异病例表现为神经发育迟缓和慢波睡眠期癫痫性电持续状态

A novel de novo TET3 loss-of-function variant in a Turkish boy presenting with neurodevelopmental delay and electrical status epilepticus during slow-wave sleep

DOI: 10.1016/j.braindev.2022.09.004

Sager SG, Turkyilmaz A, Gunbey HP, Karatoprak EY, Aslan ES, Akın Y.

背景: Beck-Fahrner 综合征是由 2p13 染色体上 TET3 的纯合子或杂合子突变引起的。这种综合征的一般特征包括行为异常, 如孤独症特征, 注意力缺陷多动障碍, 学习障碍和癫痫。

病例表现: 通过全外显子组测序 (WES) 分析发现 6 岁男性患者有从头 TET3 功能丧失变异, 并根据临床表现和脑电图 (EEG) 特征诊断为慢波睡眠中癫痫性电持续状态 (ESES)。患者从 3 个月大开始出现神经发育迟缓, 5 岁时开始出现全身强直阵挛发作和发育倒退。脑电图结果符合 ESES, WES 分析揭示了 TET3 中一种新的杂合子无义突变 NM_001366022.1: c.1594C>T (p.Arg532*)。前 6 个月给予丙戊酸和免疫治疗, 并在接下来的 6 个月内口服氯巴占和丙戊酸。前 6 个月临床症状改善。使用氯巴占后脑电图改善。停止免疫治疗后未观察到任何倒退。

结论: TET3 酶活性降低可能是 ESES 遗传病因之一。

3. 病例报告: 新型 PPP3CA 在调节域内截短突变所致严重的发育性和癫痫性脑病一例

Case report: A novel PPP3CA truncating mutation within the regulatory domain causes severe developmental and epileptic encephalopathy in a Chinese patient

DOI: 10.3389/fneur.2022.889167

Li J, Cao J.

简介: 发育性和癫痫性脑病 91 (DEE91;OMIM#617711) 是由杂合子 PPP3CA 变异引起的严重神经发育障碍。据我们所知, 只有少数 DEE91 病例被报道。

结果: 该研究报告了一名男孩在 2 个月大时经历反复发热性抽搐和痉挛。在接受左乙拉西坦、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、泼尼松、托吡酯和氯硝西洋等多种抗癫痫药物治疗后, 他的癫痫发作没有完全缓解。4 月龄时, 患者出现运动发育迟缓和喂养困难;在 6 个月大时, 出现运动倒退, 伴有反复痉挛和肌阵挛性发作, 氨己烯酸治疗可能有效。1 岁 4 个月时, 患者出现严重的全面发育迟缓 (GDD), 伴有间歇性失神发作。全外显子组测序 (WES) 在 PPP3CA 中发现了一种新型功能丧失变异 c.1258_1259insAGTG (p.Val420Glufs*32)。

结论: 这一发现扩展了 PPP3CA 基因的遗传谱, 并佐证了 DEE91 相关截短变异簇在 PPP3CA 调控域 (RD) 的 26 个氨基酸区域。

4. 与神经发育迟缓和癫痫发作相关的功能获得性 GRIA2 变异: 功能表征和靶向治疗

A gain-of-function GRIA2 variant associated with neurodevelopmental delay and seizures: functional characterization and targeted treatment

DOI: 10.1111/epi.17419

Coombs ID, Ziobro J, Krotov V, Surtees TL, Cull-Candy SG, Farrant M.

AMPA 型谷氨酸受体 (AMPA) 是由 GluA1-4 亚基组合形成的配体门控通道。在发育迟缓、智力障碍、孤独症谱系障碍和癫痫发作患者中均有 GRIA1-4 致病性变异的报道, GRIA2 变异通常导致 AMPAR 功能丧失。我们在一名患有癫痫、发育落后和生长迟缓的一岁男孩中确定了 GRIA2 (c.1928 C > T, p.A643V, NM_001083619.1) 的一种新发杂合致病性错义突变。我们进行了膜片钳记录, 以比较突变和野生型 HEK293 细胞中表达的受体的功能和药理特性。结果表明含 GluA2 A643V 的 AMPAR 获得新的功能表型, 其失活速度大大减慢, 不敏感度显著降低, 谷氨酸敏感性增加。吡仑帕奈是一种抗癫痫 AMPAR 阴性变构调节剂, 能够完全阻断 GluA2 A643V / $\gamma 2$ 电流, 这表明潜在的治疗效果。随后将吡仑帕奈引入患者的治疗方案, 癫痫发作显著减轻, 生长迟缓得到缓解, 并观察到明显的发育进步。我们的研究表明, GRIA2 相关疾病可由功能获得性变异引起, 并且提示了吡仑帕奈对其有治疗效果。吡仑帕奈可能也使其他功能获得性 GRIA 变异的患者受益。

5. 生酮饮食对 Ehlers-Danlos 综合征和 STXBP1 相关癫痫性脑病患儿的益处

Benefits of ketogenic diet in a pediatric patient with Ehlers-Danlos syndrome and STXBP1-related epileptic encephalopathy

DOI: 10.1080/00207454.2020.1858825

Ünalp A, Gazeteci Tekin H, Karaoğlu P, Akışın Z.

目的: Ehlers-Danlos 综合征 (EDS) 是一种遗传性结缔组织疾病。癫痫不是 EDS 中常见的神经系统发现。在这里, 我们报告了一名患有 EDS 并伴有 STXBP1 相关癫痫性脑病的患儿, 其癫痫发作为慢波睡眠中癫痫性电持续状态 (ESES), 该患儿难治性癫痫发作通过生酮饮食控制。

病例报告: 一名患有 EDS 的 6 岁女孩出现难治性癫痫发作和认知功能倒退。她的睡眠脑电图 (EEG) 显示慢波睡眠中癫痫性电持续状态 (ESES)。癫痫性脑病小组揭示了 STXBP1 基因中从头 c.560C > T (p.pro187Leu) 杂合子突变。针对她的难治性癫痫发作予以经典的 3:1 生酮饮食治疗, 生酮饮食三个月后癫痫发作停止。

结论: 本病例报道了罕见的 EDS 合并癫痫性脑病, 其中 STXBP1 相关的癫痫性脑病以 ESES 为发作形式。生酮饮食可用于 STXBP1 相关的难治性癫痫性脑病和 ESES 的治疗。

6. 大麻二酚对抗显性负性致病 Kv7.2 变异的作用

Cannabidiol counters the effects of a dominant-negative pathogenic Kv7.2 variant

DOI: 10.1016/j.isci.2022.105092

Zhan X, Drummond-Main C, Greening D, Yao J, Chen SWR, Appendino JP, Au PYB, Turner RW.

癫痫和神经发育障碍可由 KCNQ (Kv7) 通道的致病性变异引起。一名患有发育性和癫痫性脑病的患者在 Kv7.2 上表现出组氨酸 260 的框内缺失, Kv7.2 突变亚基与 Kv7.3 共表达引起电流密度降低、激活电压去极化偏移以及膜电导降低。生物素化显示, 与 Kv7.3 相比, 表面 Kv7.2 突变水平增加, 而总膜蛋白表达没有变化。

超分辨率和 FRET 成像证实了异构通道的形成和 Kv7.2 突变的高表达。大麻二酚 (1 μ M) 通过诱导电压的超极化偏移来抵消 Kv7.2 突变的作用, 以独立于 CB1 或 CB2 受体激活。这些数据表明, 大麻二酚减少 Kv7.2 突变的致病影响的能力, 进一步证实其可减少癫痫发作。

7. GABRA1 rs2279020 和 GABRA6 rs3219151 多态性与亚洲和阿拉伯人群的癫痫风险和抗癫痫药物反应性没有关联: 来自 meta 分析的证据与试验序贯分析

No association of GABRA1 rs2279020 and GABRA6 rs3219151 polymorphisms with risk of epilepsy and antiepileptic drug responsiveness in Asian and Arabic populations: Evidence from a meta-analysis with trial sequential analysis

DOI: 10.3389/fneur.2022.996631

Zhang T, Yang Y, Sima X.

据报道, γ 氨基丁酸 A 型受体 (GABAAR) 参与癫痫和慢性复发性癫痫的发病机制。GABRA1 和 GABRA6 中的遗传多态性可能与癫痫及其多重耐药性相关, 但目前研究尚有争议。我们旨在通过荟萃分析评估 GABRA1 rs2279020 和 GABRA6 rs3219151 的癫痫相关风险。检索了 Pubmed, Ovid, Web of Science 和中国国家知识基础设施的数据库。计算汇总优势比 (OR) 和 95% 置信区间 (CI), 并使用固定或随机效应模型评估基因多态性与癫痫风险之间的关联。进行试验序贯分析 (TSA) 以评估荟萃分析的结果。在亚洲和阿拉伯人群中, GABRA1 rs2279020 和 GABRA6 rs3219151 与癫痫风险之间没有显著关联。在比较 GABRA1 rs2279020 和 GABRA6 rs3219151 多态性与抗癫痫药物反应性时, 也观察到阴性结果。TSA 证实了荟萃分析的结果。这项荟萃分析表明, GABRA1 rs2279020 和 GABRA6 rs3219151 不是亚洲和阿拉伯人群癫痫病因和抗癫痫药物反应性的危险因素。

8. 克立咪唑和曲唑酮在 STXBP1 斑马鱼模型中有抗惊厥治疗效应

Clemizole and trazodone are effective antiseizure treatments in a zebrafish model of STXBP1 disorder

DOI: 10.1002/epi4.12604

Moog M, Baraban SC.

利用 CRISPR-Cas9 建立在 stxbp1b 基因中携带 12 个碱基对缺失的斑马鱼模型, 该模型与人类有 79% 氨基酸序列相同, 在其幼年发育阶段表现出自发性癫痫性电发作。斑马鱼 stxbp1b 变异模型是检测抗惊厥治疗的有效试验模型。本研究旨在检测已用于临床的抗惊厥药物和最近发现的两种具有抗惊厥活性的老药。幼年纯合子 stxbp1b 斑马鱼 (受精后 4 天) 被琼脂糖包裹并使用局部电极监测中脑癫痫发作活动。在基线和连续药物暴露 45 分钟后 (1mM, 浴用) 评估发作性事件的频率。由对药物治疗和基因型均单盲的实验者对编码文件进行分析。苯妥英 (PHT), 丙戊酸盐 (VPA), 乙琥胺 (ESX), 左乙拉西坦 (LEV) 和地西洋 (DZP) 对 stxbp1b 突变斑马鱼的发作性事件频率没有影响。克立咪唑和曲唑酮使 stxbp1b 突变斑马鱼的发作性事件频率分别降低了 80% 和 83%。这些结果表明, 具有 5-羟色胺受体结合亲和力的老药可能有抗惊厥治疗效应。既往

在 Dravet 综合症的幼年斑马鱼模型也试验过克立咪唑和曲唑酮。基于这些临床前斑马鱼研究，这两种药物的同情用药和双盲临床试验已经取得进展。本研究将这种方法扩展到 STXBP1 相关疾病的临床前斑马鱼模型，并表明未来的可进一步进行临床研究。

9. 编码 Na⁺/K⁺泵的基因的复发性新发单点变异可导致癫痫

Recurrent de novo single point variant on the gene encoding Na⁺/K⁺ pump results in epilepsy

DOI: 10.1016/j.pneurobio.2022.102310

Duan R, Li HM, Hu WB, Hong CG, Chen ML, Cao J, Wang ZX, Chen CY, Yin F, Hu ZH, Li JD, Xie H, Liu ZZ.

三分之二的癫痫患者病因仍未确定。在这里，我们鉴定出 ATP1A2 的一个新发变异 (c.2426 T > G, p.Leu809Arg)，它编码 Na⁺/K⁺-ATP 酶的α2 亚基，来自一个特发性癫痫家族。该变异引起患者癫痫伴偏瘫性偏头痛。我们建立了点突变小鼠模型 Atp1a2L809R，该模型模拟了在患者中观察到的癫痫。在 Atp1a2L809R/WT 小鼠中，观察到抽搐，认知和记忆功能受损。这种变异影响了蛋白质的钾结合功能，使其离子转运能力丧失，从而增加了神经冲动的频率。丙戊酸盐 (VPA) 和卡马西平 (CBZ) 在改善 Atp1a2L809R / WT 小鼠的癫痫综合征方面的治疗效果有限。我们的研究表明，ATP1A2L809R 变异会导致癫痫的易感性。此外，我们还为癫痫研究和药物筛选提供了点突变小鼠模型。

指南

1. 在森巴考特治疗期间联用抗癫痫发作药物的剂量调整：专家意见共识建议

Dose Adjustment of Concomitant Antiseizure Medications During Cenobamate Treatment: Expert Opinion Consensus Recommendations

DOI: 10.1007/s40120-022-00400-5

Smith MC, Klein P, Krauss GL, Rashid S, Seiden LG, Stern JM, Rosenfeld WE.

简介：对于现有抗癫痫发作药（ASM）难以控制的局灶性癫痫发作患者，本共识旨在对加用森巴考特期间联用 ASMs 药物剂量调整提供专家建议，以此提高患者对治疗的耐受性。

方法：由七位在使用 ASM（包括森巴考特）方面经验丰富的癫痫学家组成的小组使用改良的 Delphi 过程来达成共识。小组成员讨论了在森巴考特滴定过程中联用的 ASM 的耐受性问题，以及可能预防或减轻不良反应的剂量调整策略。由此产生的建议考虑了联用的 ASM 剂量水平，并根据联用的 ASM 药代动力学和药效学与森巴考特的相互作用，提出针对预先（在不良反应出现之前）和反应后（在不良反应出现之后）的剂量调整建议。具体的剂量调整建议均在此共识中提供。

结果：我们建议预先降低氯巴占、苯妥英和苯巴比妥的剂量，因为已知它们与森巴考特的药物间相互作用，也建议预先降低拉考沙胺，因其与森巴考特的药效学相互作用，以防止在森巴考特滴定过程中产生不良反应。对于标准剂量下的其他 ASM，出现药物不良反应后降低联用的 ASM 剂量就足够了，因为不良反应可得到快速处理。对于卡马西平和拉莫三嗪剂量超过标准剂量上限（例如，卡马西平，大于 1200mg /天，拉莫三嗪，大于 500mg /天），我们鼓励考虑在森巴考特 200mg /天时主动减少剂量，以防止潜在的不良反应。根据不良反应的不同，可以根据不良反应每 2 周重复一次剂量调整。在森巴考特 200mg /天时，我们建议对患者进行评估，以保证显着改善癫痫发作，并考虑进一步减少剂量以减少潜在的不必要的多药治疗。

结论：推荐减少联用 ASM 剂量的主要目标是预防或解决不良反应，从而使森巴考特达到最佳剂量，以达到改善癫痫发作控制的最大潜力。