



# 癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS  
2022年12月 (第十一期)

本期责任编辑：孙红斌教授  
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

## 药物研究

### 大麻二酚 ..... 9

1. 大麻二酚对健康人哌醋甲酯药代动力学的影响 ..... 9
2. 2004 - 2021 年大麻二酚研究的文献计量学和可视化分析 ..... 9
3.  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol 和大麻二酚代谢差异的比较代谢组学分析 ..... 10
4. 大麻二酚对长期给药氟哌啶醇引起的行为和氧化应激参数的影响 ..... 10
5. 预防性大麻二酚对神经调节素 1 小鼠精神分裂症模型的影响 ..... 11
6. 富含大麻二酚的油对耐药性癫痫患儿的长期有效性和安全性 ..... 11
7. 难治性癫痫持续状态中的大麻二酚：临床经验回顾 ..... 11
8. 大麻二酚在癫痫治疗中的应用：Lennox Gastaut 综合征、Dravet 综合征和结节性硬化症 ..... 12
9. 内源性大麻素系统和大麻素在自闭症谱系障碍中的治疗作用：文献综述 ..... 13
10. 大麻二酚在难治性癫痫持续状态中的作用：临床经验回顾 ..... 13
11. 富含大麻二酚的油对耐药性癫痫患儿的长期疗效和安全性 ..... 13
12. 大麻二酚是否使大麻更安全？对四种不同 CBD（大麻二酚）：THC（四氢大麻酚）比例的大麻进行随机、双盲、交叉试验 ..... 14
13. 大麻二酚影响骨骼肌代谢、炎症、组织再生和合成代谢的可能分子机制：综述 ..... 15

### 布瓦西坦 ..... 15

1. 布瓦西坦加用治疗严重耐药癫痫患儿：意大利现实世界的证据 ..... 15
2. 美国局灶性癫痫起病者醋酸埃利卡巴平与布瓦西坦在长期护理环境中的经济效果比较 ..... 16
3. 来自动力学模型的药物特性： $^{11}\text{C}$ -UCB-J 人 PET 显像结合左乙拉西坦和布瓦西坦占用 SV2A ..... 16
4. 通过终身服用抗癫痫药物的数量进行长期辅助性布瓦西坦治疗期间的维持、疗效、耐受性和生活质量评估：对成人局灶性癫痫 3 期试验的事后分析 ..... 17

### 吡仑帕奈 ..... 18

1. 在中国局灶性癫痫患者中，吡仑帕奈辅助治疗的有效性和安全性：一项真实世界的前瞻性观察研究 ..... 18
2. 吡仑帕奈治疗癫痫的疗效和安全性：随机对照试验的系统回顾和荟萃分析 ..... 18

3. 吡仑帕奈治疗癫痫的效果和安全性：随机对照试验系统综述和荟萃分析 .....	19
4. 吡仑帕奈单药治疗癫痫：临床试验和现实世界证据.....	19
5. 吡仑帕奈对癫痫患者癫痫控制、认知、行为和心理状态的影响:一项系统综述 .....	20
6. 儿童难治性癫痫患者(4-12岁)使用吡仑帕奈辅助治疗的有效性和耐受性:一项观察研究.....	20

## 拉科酰胺.....21

1. 拉科酰胺在中国儿童癫痫患者中的治疗药物监测：疗效和影响血浆浓度的因素.....	21
2. 拉科酰胺治疗对儿童和青少年癫痫患者血细胞和 IgA 水平的影响.....	21

## 普瑞巴林.....22

1. 比较普瑞巴林和加巴喷丁治疗带状疱疹后神经痛的疗效和安全性的随机对照试验的 META 分析 .....	22
2. 普瑞巴林治疗化疗引起的神经病变：背景和进一步研究的理由 .....	22

## 左乙拉西坦.....23

1. 一线左乙拉西坦与酶诱导抗惊厥药物治疗脑胶质瘤伴癫痫患者的比较 .....	23
2. 左乙拉西坦与奥卡西平单药治疗新诊断的局灶性癫痫：一项系统评价和荟萃分析.....	23

## 临床研究.....24

1. 澳大利亚女性癫痫患者在连续怀孕期间的癫痫发作控制情况.....	24
2. 癫痫持续状态患者的双重抗谷氨酸治疗:一个病例系列 .....	24
3. 运动干预对特发性癫痫犬睡眠和发作频率的影响 .....	25
4. 新诊断癫痫患者首次抗癫痫药物失败后对后续抗癫痫药物的反应 .....	25
5. 成人癫痫术后开始停用抗癫痫药物的预测模型 .....	26
6. 新冠肺炎疫苗接种对癫痫患者癫痫发作的影响：中国的临床观察 .....	26
7. 功能增益 SCN1A 障碍谱：新的癫痫表型和治疗意义 .....	27
8. 新生儿和 4 个月以下婴儿对生酮疗法的耐受性和反应。哥伦比亚麦德林一家医院中心的系列病例 .....	28

9. 生酮饮食和酮体补充：一种干预治疗策略 .....	28
10. 颅内异常与 PARRY-ROMBERG 综合征患者中癫痫和药物难治性癫痫发展的关系 .....	29
11. 将激素治疗优先于维加伐他林作为婴儿痉挛的第一治疗：一项质量改善举措 .....	29
12. 用咪达唑仑鼻喷雾剂重复治疗癫痫发作丛集性病例的社会心理结局：3 期开放标签扩展试验的结果 .....	30
13. 阿尔茨海默病患者近期住院和启动抗癫痫药物 .....	31
14. 癫痫哺乳期妇女抗癫痫发作药物的管理 .....	31
15. 丙戊酸对 2019 冠状病毒感染或严重程度的疗效：一项初步研究 .....	32
16. 癫痫集中发作的抢救治疗 .....	32
17. 癫痫患者性功能障碍的患病率和诊断 .....	32
18. 母亲使用抗癫痫药物对儿童发育的影响 .....	33
19. 中枢神经系统药物联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗：自杀行为风险的贝叶斯筛查研究 .....	33
20. 新一代抗癫痫药物预防动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性神经血管事件的作用 .....	34
21. 苯二氮卓耐药癫痫持续状态的治疗：系统回顾和网络荟萃分析 .....	34
22. 大麻和大麻素临床试验的特点：治疗或药物开发目的的试验综述 .....	35
23. 处理抗癫痫药物延迟或错过剂量：一个模型通知的个人补救剂量 .....	36
24. 青少年肌阵挛性癫痫患者停药后耐药性和癫痫复发的个体预测：系统综述和个体参与者数据荟萃分析 ...	36
25. 大麻类药物治疗焦虑症：对睡眠障碍影响的系统回顾和思考 .....	37
26. 苯二氮卓耐药性癫痫持续状态的治疗：系统评价和网络荟萃分析 .....	37

## 药物基础研究/机制研究 ..... 38

1. 离体癫痫模型中，大麻二酚可抑制小胶质细胞激活并减轻红藻酸盐诱导的神经元损伤 .....	38
2. 与丙戊酸相比，拉考沙胺对胎盘基本化合物载体的影响：在灌注的人类胎盘中的研究 .....	38
3. 斑马鱼的光运动反应和电生理学揭示了 $\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体上不同部位的麻醉剂的不同相互作用 .....	39
4. DYNORPHIN/KOR 通过激活 MTOR 信号通路抑制神经元自噬，预防癫痫急性发作 .....	40
5. 发现用于治疗癫痫的 NAV1.1 通道阻断剂的三氮唑类药物 .....	40
6. 亚型选择性 GABAA 正向异体调节剂 DARIGABAT 在耐药性局灶性癫痫小鼠模型中明显的抗癫痫活性 .....	40
7. 使用美托咪定、咪达唑仑和芬太尼麻醉后眼压的变化与小鼠初始眼压的关系 .....	41
8. 不同组成的脂质膜上内源和植物大麻素的分子研究 .....	41
9. 喂食三乙酸甘油酯可增加小鼠血浆乙酸水平，但对急性电痉挛模型无抗惊厥作用 .....	42
10. 辣木叶提取物对丙戊酸钠诱导的肌肉氧化损伤的影响 .....	42
11. 分析美洲莲种子对戊四唑诱导小鼠的抗焦虑和抗癫痫潜在作用以及对其生物活性提取物的代谢谱评估 ...	43

12. 河豚毒素 (TTX) 和靶向电压门控钠通道药物对体外自发神经元活动的混合效应 .....	43
13. 对乙酰氨基酚和丙戊酸的磷酸酯衍生物 .....	44
14. 非精神类植物大麻素与电压门控钠通道的相互作用: 大麻素二醇和大麻素醇的最新进展 .....	44
15. HOMER1B/C 过表达诱导癫痫患者对丙戊酸产生耐药性 .....	44
16. 大麻类受体 2 (CB2R) 介导大麻酚 (CBN) 诱导斑马鱼发育缺陷 .....	45
17. 在 KCNT1 基因相关癫痫中发现靶向钾钠 1.1 通道药物的方法 .....	45
18. 丙戊酸通过 PPAR $\alpha$ 依赖机制诱导人脑内皮细胞多药外排转运蛋白 ABCG2/BCRP 的上调 .....	46
19. 激活的星形胶质细胞通过驱动 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶来削减啮齿类动物模型中的皮层癫痫 .....	46
20. 虚拟筛选和体外实验凸显大麻二酚是一种类似药物的磷酸二酯酶 9 抑制剂 .....	47
21. 大麻二酚对 DNA 甲基化的调控及其对精神病学的影响: 来自体内和计算机模型的新见解 .....	47
22. 铁应激减少和氧化应激可能参与在戊四唑诱导的癫痫中的抗癫痫发作和神经保护作用 .....	48
23. 大麻二酚在癫痫大鼠中的神经保护作用: 肠道微生物组和代谢组测序 .....	48
24. A7-NACHR 正变构调节剂对产前暴露于丙戊酸的青春期大鼠社交玩耍行为的影响 .....	49
25. 抗惊厥植物大麻素 CBGVA 和 CBDVA 抑制重组 $\tau$ 型通道 .....	49
26. 普瑞巴林通过 AKT/GSK3 $\beta$ /B-CATENIN 信号通路介导视网膜缺血/再灌注损伤视网膜神经节细胞存活 .....	50
27. 大麻二酚通过衰减内质网应激来保护纹状体神经元 .....	50
28. 海人酸诱导的慢性癫痫模型自发癫痫模型中的抗癫痫和神经元保护作用 .....	51
29. 大麻二酚通过海马 5-HT $1A$ 减弱雌性大鼠恐惧记忆表达, 但不影响 CB1 或 CB2 受体 .....	51

## 药物相关基因研究 ..... 52

1. 在沙特阿拉伯的吉达, 甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性与抗癫痫药物反应的相关性 .....	52
2. 在西班牙人群中, ABC 转运基因单核苷酸遗传多态性与耐药癫痫之间的关联 .....	52
3. 性别和年龄对重症儿童 CYP450 多态性与咪达唑仑水平关系的影响 .....	53
4. 巴基斯坦队列中 GABRG2 C588T 多态性与特发性全身性癫痫有关, 但与抗癫痫药物抵抗无关 .....	53
5. ANKK1 多态性对中国汉族成人术后早期血清丙戊酸浓度的影响 .....	54
6. 西班牙人群中 ABC 转运体基因单核苷酸遗传多态性与耐药癫痫之间的关系 .....	54

## 药物代谢 ..... 55

1. 左乙拉西坦广泛的药代动力学差异。医生们知道吗? .....	55
----------------------------------	----

2. 细胞因子释放综合征和/或促炎性细胞因子作为药物代谢和药物转运下调的基本机制：不同临床条件下这种药物-疾病相互作用的药物的临床药代动力学的系统回顾 .....	55
3. 采用临床前药代动力学方法评估原型抗癫痫药物的疗效 .....	56
4. CYP2C19 基因多态性对韩国癫痫患者拉考沙胺药代动力学的影响 .....	56
5. 一项评估 ELUXADOLINE 对健康参与者中咪达唑仑的单剂量药代动力学影响的开放标签研究 .....	57

## 其他 ..... 58

1. 癫痫发作与多发性硬化症——多病学关联 .....	58
2. 群体性癫痫发作的抢救治疗 .....	58
3. 芬特明/托吡酯：儿科首次批准 .....	58
4. 专业药房整合和高级认证药房技术员在处方大麻酚获取中的作用 .....	59
5. 使用拉莫三嗪导致苯环利定假阳性的案例报告，并进行了确认性测试 .....	59
6. 新型抗癫痫药物的进展报告：第十六届 EILAT 抗癫痫新药和设备会议（EILAT XVI）的总结：II. 更高级的临床开发中的药物 .....	60
7. 新型抗癫痫药物的进展报告。第十六届埃拉特抗癫痫新药和设备会议（EILAT XVI）的总结。I. 临床前和早期临床开发中的药物 .....	60
8. 药物难治性癫痫患者手术治疗与药物治疗的成本效益比较：系统综述 .....	61
9. 一种机器学习指导的预测二级数据源添加和切换的方法：丹麦登记处抗癫痫药物的案例研究 .....	62
10. 德国癫痫患者普遍存在抗癫痫药物供应问题 .....	62
11. 小儿卡马西平口服崩解片的配方和开发 .....	63
12. 补充三个月的叶酸对高半胱氨酸血症的癫痫患者早期血管异常的影响 .....	63
13. 用于无阿片麻醉的多种麻醉药物混合物的相容性和稳定性 .....	64

## 药物新靶点 ..... 64

1. GLUN2C 的选择性抑制是开发新的抗癫痫化合物的一个目标 .....	64
2. 癫痫的创新疗法：毒液肽、大麻素和神经刺激 .....	65
3. 新型三嗪基三唑类抗惊厥药物的设计、合成、分子对接及药理评价 .....	65

4. 鲁非胺, 一种三唑衍生的抗癫痫药物, 刺激 $Ca^{2+}$ 激活的 $K^{+}$ 电流, 同时抑制电压门控的 $Na^{+}$ 电流.....	65
5. KM-408, 一种新型苯氧烷基衍生物, 作为治疗神经性疼痛的潜在抗惊厥和镇痛化合物.....	66

## 药物检测 ..... 67

1. 一种通过气相色谱-质谱法测定人体全血和尿液中丙戊酸的方法及小规模实验室间试验.....	67
2. 偏最小二乘和线性回归模型结合表面增强拉曼光谱快速检测苯妥英钠.....	67
3. 高效液相色谱-串联质谱法定量测定人血浆中肾上腺素浓度: 癫痫患者同时服用抗癫痫药物对肾上腺素浓度的影响.....	67
4. B-环糊精修饰金纳米颗粒的瑞利光散射法测定呼出凝析液中苯妥英钠.....	68
5. 一种利用 FRANZ 细胞扩散来测定透皮贴剂中 CBD 含量和释放量的可靠定量方法.....	68
6. 使用铜珠的多功能化 1,2,3-三唑和抗癫痫药物鲁芬酰胺类似物的机械化学方法.....	69
7. 一种利用 ATR-FTMIR 光谱和非线性支持向量回归监测丙戊酸治疗药物的新方法.....	69
8. 一种灵敏的超高效液相色谱/串联质谱法同时分析血浆和脑中的植物大麻素和内分泌大麻素.....	70
9. 一种简单易行的非衍生化气相色谱-质谱法同时测定人血浆中丙戊酸、加巴喷丁、普瑞巴林和氨己烯酸.....	70
10. 溶剂柱微萃取结合高效液相色谱-二极管阵列检测器和中心复合设计法同时测定生物基质中的咪塞米和卡马西平含量.....	71
11. 难治性癫痫持续状态治疗方案中使用的优化咪达唑仑和戊巴比妥剂量的药代动力学建模.....	71

## 副作用 ..... 72

1. 沙特癫痫儿童维生素 D 缺乏症的患病率及相关危险因素.....	72
2. 儿童时期使用托吡酯会导致成年后睾丸结构受损.....	73
3. 丙戊酸钠对儿童胰岛素抵抗的影响——一项基于医院的印度儿童横断面研究.....	73
4. 抗癫痫药物诱导的 CYP3A4 对皮质类固醇耐受性大疱性类天疱疮 1 例.....	73
5. 拉考沙胺治疗对儿童和青少年癫痫患者的血细胞和 IgA 水平的影响.....	74
6. 抗惊厥药物诱导的长时间背景抑制对振幅综合脑电图的误导解释: 1 例报告.....	74
7. 加巴喷丁增加了同时发生阿片类药物和酒精使用障碍的参与者单独酒精和联合羟考酮的滥用倾向.....	75
8. 森巴考特对癫痫患者认知功能的影响.....	75
9. 吡哆醇治疗左乙拉西坦诱导的行为不良事件: 一项随机双盲安慰剂对照试验.....	76

10. 识别氯巴占相关药物反应的新信号, 伴有嗜酸细胞增多和系统性症状综合征: 一个不相称的分析.....	76
11. 产前接触丙戊酸导致与脊髓微胶质细胞激活有关的异动症.....	77
12. 卡马西平诱导的滤泡性粘液病样药物喷发.....	77
13. 托吡酯快速滴定法早期检测认知副作用的评价.....	78
14. 同时使用直接口服抗凝和抗癫痫药物的血栓栓塞风险: 一项基于人群的分析.....	78
15. 治疗紧急不良事件和抗癫痫药物实际用量.....	79
16. 加巴喷丁增加了同时发生阿片类药物和酒精使用障碍的参与者单独酒精和联合羟考酮的滥用倾向.....	79
17. 苯妥英钠毒性: 病例报告.....	80
18. 服用大麻三个月和六个月后白质连贯性增强.....	80
19. 主要抗癫痫药物单一疗法的致畸安全性比较.....	81
20. 森巴考特对癫痫患者认知能力的影响.....	82
21. 整合基因组学揭示丙戊酸钠诱导的神经发育障碍的致病介质.....	82
22. 新的抗癫痫药物对儿童骨代谢和骨矿物质密度的影响: 荟萃分析.....	83
23. 丙戊酸治疗癫痫儿童的血清酰基肉碱谱及过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 激活在丙戊酸诱导的肝损伤中的保护作用.....	83
24. 长期使用抗癫痫发作药物的影响.....	84
25. 怀孕期间适度饮酒会增加两种不同药物 (抗真菌药氟康唑和抗癫痫药物丙戊酸) 诱导颅面缺陷的效力: 体外大鼠全胚胎培养预测.....	84
26. 拉莫三嗪致儿童阴茎勃起: 病例分析及文献复习.....	85
27. 抗癫痫药物诱导的 CYP3A4 对糖皮质激素耐受的大疱性类天疱疮酶的影响案例.....	85
28. 拉莫三嗪诱导的躁狂: 识别弱势人群和专家临床处方建议的警告报告.....	85

# 药物研究

## 大麻二酚

### 1. 大麻二酚对健康人哌醋甲酯药代动力学的影响

The Influence of Cannabidiol on the Pharmacokinetics of Methylphenidate in Healthy Subjects

DOI:10.1159/000527189

Markowitz JS, De Faria L, Zhang Q, Melchert PW, Frye RF, Klee BO, Qian Y

简介:大麻二酚(CBD)是一种广泛使用的非精神活性大麻素,可作为非处方补充剂,医用大麻的成分,以及儿童癫痫的规定治疗方法。体外研究表明,CBD可能抑制多种药物代谢酶,包括羧酸酯酶1(CES1)。本研究的目的是评价CBD对CES1底物哌醋甲酯(MPH)处置的影响。

方法:在一项随机、安慰剂对照、交叉研究中,12名受试者服用750 mg的CBD溶液,或安慰剂溶液,每天两次,连续3天的试验期间,随后服用额外的CBD剂量(或安慰剂)和单个10 mg剂量的MPH,并完成一系列血液采样进行药代动力学分析。采用液相色谱-串联质谱法测定MPH和CBD浓度。

结果: CBD组和安慰剂组C<sub>max</sub> (mean±CV)分别为13.5±43.7% ng/mL和12.2±36.4% ng/mL。CBD组和安慰剂组AUC<sub>inf</sub> (ng/mL\*h)分别为70.7±32.5%和63.6±25.4%。CBD AUC<sub>0-8h</sub> (mean±CV)为1,542.2±32% ng/mL\*h, C<sub>max</sub>为389.2±39% ng/mL。与仅施用CBD的MPH相比,共同施用CBD的AUC<sub>inf</sub>和C<sub>max</sub>的几何平均比(CBD/对照, 90% CI)分别为1.09(0.89,1.32)和1.08(0.85,1.37)。

讨论/结论:尽管未达到生物等效性的上限,AUC和C<sub>max</sub>比值的平均估计通常较小,不太可能具有临床意义。

### 2. 2004 - 2021 年大麻二酚研究的文献计量学和可视化分析

A bibliometrics and visualization analysis of cannabidiol research from 2004 to 2021

DOI:10.3389/fphar.2022.969883

Liu L, Liu J, Zhao M, Cai M, Lei F, Zeng X, Zhu B

大麻二酚是一种从大麻中提取的非精神活性成分,近年来因其广泛的药理作用而备受关注。本研究旨在利用文献计量学和数据可视化方法揭示大麻二酚的研究热点和前沿。在Web of Science数据库中检索到2004年至2021年与大麻二酚相关的论文3555篇,被引106793次,利用VOSviewer和Citespace软件对大麻二酚领域的合著者、研究类别、关键词burst、被引文献进行分析和可视化。大麻二酚的药理学或药学价值一直受到高度重视,特别是在治疗癫痫、焦虑和精神分裂症等神经精神疾病方面。大麻二酚的作用机制或靶点引起了研究者的极大兴趣,多种受体包括大麻素1型、大麻素2型、5-羟基雷公曲霉1a和G蛋白偶联受体55参与了大麻二酚的药理作用。此外,

最新发展的主题集中于大麻二酚对物质使用障碍的积极作用。综上所述，本研究从文献计量学的角度揭示了大麻二酚领域知识结构的发展与转化及研究热点，并探讨了未来可能的研究方向。

### 3. $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol 和大麻二酚代谢差异的比较代谢组学分析

Comparative Metabolomic Profiling of the Metabolic Differences of  $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol

DOI:10.3390/molecules27217573

Rao Q, Zhang T, Dai M, Li B, Pu Q, Zhao M, Cheng Y, Yan D, Zhao Q, Wu ZE, Li F

在大麻中发现了一百多种大麻素。 $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol (THC)是大麻中公认的成瘾成分;然而, thc 诱导毒性的机制仍不清楚。为了更好地理解大麻诱导的毒性,本研究采用代谢组学方法比较了 THC 及其异构体大麻二酚(CBD)在人和小鼠肝微粒体中的代谢途径。共鉴定出 32 种四氢大麻酚代谢物,其中 9 种未作描述。值得注意的是,在 THC 的代谢中发现了两个谷胱甘肽(GSH)和两个半胱氨酸(Cys)加合物。分子对接结果表明,THC 与 GSH 和 Cys 的亲合力高于母体化合物 THC。人重组细胞色素 P450 酶及其相应的化学抑制剂表明,CYP3A4 和 CYP1B1 是负责 THC-GSH 和 THC-Cys 形成的主要酶,从而使偶联发生。总体而言,本研究采用代谢组学方法对 THC 和 CBD 的代谢进行了系统比较,凸显了代谢组学在识别新型药物代谢物中的关键作用。此外,本研究还有助于对药物代谢和安全性的机理进行推测,以扩大对药物代谢和安全性的认识。

### 4. 大麻二酚对长期给药氟哌啶醇引起的行为和氧化应激参数的影响

The effects of cannabidiol on behavioural and oxidative stress parameters induced by prolonged haloperidol administration

DOI:10.1017/neu.2022.29

Kajero JA, Seedat S, Ohaeri JU, Akindede A, Aina O.

目的:研究口服大麻二酚(CBD)对氟哌啶醇短期和长期给药所致迟发性运动障碍(TD)大鼠模型的真空咀嚼运动(VCM)和氧化应激参数的影响。

方法:6 个实验组分别通过腹腔注射(IP)或肌肉注射(IM)的方式,单独或与 CBD 联合使用氟哌啶醇。在末次给药后不同时间点评估 VCM 和氧化应激参数。

结果:口服 CBD (5mg/kg)可降低亚慢性氟哌啶醇(5mg/kg)产生的 VCM,而对慢性氟哌啶醇(50mg/kg)产生的 VCM 影响最小。在亚慢性和慢性氟哌啶醇组中,与 CBD 单独组和对照组相比,大脑抗氧化参数有显著变化。亚慢性氟哌啶醇组 GSH 活性低于 CBD 前和对照组;亚慢性(IP)氟哌啶醇组的超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和 2,2-二苯基-1-苦酰基肼(DPPH)活性均高于 CBD 组和对照组。亚慢性氟哌啶醇组一氧化氮(NO)活性较其他组增高,而慢性氟哌啶醇组 MDA 活性较其他组增高。

结论:我们的研究表明,亚慢性氟哌啶醇组在 CBD 治疗前,CBD 对 VCM 的改善程度较低,而慢性氟哌啶醇组在 CBD 治疗前,VCM 的改善程度较低。亚慢性组抗氧化活性明显高于慢性组。

## 5. 预防性大麻二酚对神经调节素 1 小鼠精神分裂症模型的影响

The effects of preventative cannabidiol in a male neuregulin 1 mouse model of schizophrenia

DOI:10.3389/fncel.2022.1010478

Visini G, Brown S, Weston-Green K, Shannon Weickert C, Chesworth R, Karl T.

大麻二酚(CBD)是一种非麻醉性大麻素，具有类似抗精神病药物的特性，但其预防精神分裂症发展的潜力尚未被彻底研究。青少年时期的大脑成熟为 CBD 可能限制精神分裂症的发展创造了一个窗口。神经调节蛋白 1 跨膜域杂合(Nrg1<sup>TM HET</sup>)突变小鼠对精神分裂症具有面孔、预测和构建效度。在本研究中，我们试图确定在青春期给予 CBD 是否可以防止精神分裂症相关表型的发展，以及 Nrg1<sup>TM HET</sup> 小鼠对精神活性大麻素 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) 的易感性。将青春期雄性 Nrg1 突变体和野生型(WT)动物每天注射 30 mg/kg CBD，连续 7 周，检测其运动、社会行为、感觉运动门控和认知能力，以及对 thc 诱导的急性行为的敏感性。海马、纹状体和前额叶皮层中的 GAD67、GluA1 和 NMDAR1 蛋白水平被测量。无论基因型如何，青春期慢性 CBD 都能增加动物的运动能力，具有抗焦虑作用，并在对动物进行急性 THC 反应测试时增加了动物的社会行为。CBD 并没有减轻精神分裂症相关的 Nrg1 突变体的超机车表型，也没有减轻社会行为的缺陷。用 CBD 和 THC 处理的 Nrg1 突变小鼠对惊吓脉冲没有表现出习惯性，这表明在突变小鼠中，CBD 增加了对 THC 减少惊吓习惯性效应的脆弱性。在 Nrg1 突变体中，CBD 增加了海马中 GluA1 的水平，但降低了 GAD67 的水平。这些结果表明，青少年 CBD 并不能有效预防突变体中与精神分裂症相关的行为缺陷，实际上可能会导致大脑的病理变化，从而在特定的行为领域增加对 THC 的敏感性。

## 6. 富含大麻二酚的油对耐药性癫痫患儿的长期有效性和安全性

The Long-Term Effectiveness and Safety of Cannabidiol-Enriched Oil in Children With Drug-Resistant Epilepsy

DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2022.06.016

Tzadok M, Hamed N, Heimer G, Zohar-Dayan E, Rabinowicz S, Ben Zeev B.

方法：这是一项回顾性研究，研究对象是 2014 年 1 月至 2019 年 6 月期间接受手工大麻油治疗的各种病因引起的难治性癫痫的儿童和青少年，并至少随访一年。

结果：在 114 名患者中，有 84 名 (73.3%) 报告说在治疗期间的某个时间点发作频率有所改善。在继续治疗至少一年的 86 名患者中，有 51 人 (59%) 的癫痫发作频率改善了 50% 以上。发作病因、发作类型以及患者的年龄和性别与富含大麻二酚的大麻油的反应没有关系。大麻油的副作用不大，而且我们还注意到除减少发作外的积极作用。

结论：手工制作的富含大麻二酚的大麻可能是一种有效和安全的长期治疗难治性癫痫的方法。

## 7. 难治性癫痫持续状态中的大麻二酚：临床经验回顾

Cannabidiol in refractory status epilepticus: A review of clinical experiences

Joanna Duda , Justin P Reinert, Adrián Schwarzenberg, Harry Carpenter, Christopher Wright , Omer Bayazeid, Michał Brokl

目的：总结和评价使用大麻二酚 (CBD) 停止发作活动的难治性癫痫持续状态的临床经验。

方法：在医学参考图书管理员的协助下，使用以下搜索词对 PubMed、MEDLINE、Scopus 和 CINAHL 进行了全面的文献综述：“大麻二酚” [MAJR]、“癫痫状态” [MAJR]、“新发难治性癫痫持续状态”和“大麻二酚”。包括提供给药方案和患者结果的报告。

结果：筛选了 32 篇文章。这篇综述选择了五篇文章，详细介绍了 11 名患者的临床过程。11 名患者中有 5 名在慢性癫痫阶段接受了 CBD，而其余 6 名患者在急性癫痫持续状态期间接受了 CBD。在 CBD 给药之前，患者平均接受了 9 种抗癫痫药物的试验，之后 11 名患者中有 9 名的癫痫发作活动减少。CBD 的剂量范围为 5-25 mg/kg/天，并根据患者对治疗的反应进行滴定。不良反应相对良性，一般仅限于胃肠道不适，在癫痫发作停止后报告。

结论：CBD 可能为难治性癫痫持续状态提供一种潜在有效且安全的管理策略，包括新发难治性癫痫持续状态和热性感染相关性癫痫综合征患者。CBD 和抗癫痫药物之间存在潜在的药物相互作用，需要进行明智的监测。需要进行额外的研究以确定该药物的最终剂量策略。

## 8. 大麻酚在癫痫治疗中的应用：Lennox Gastaut 综合征、Dravet 综合征和结节性硬化症

Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex

DOI: 10.1590/1806-9282.2022D689

Silvinato A, Floriano I, Bernardo WM.

目的：这项系统评价和 meta 分析的目的是评估大麻二酚（CBD）作为辅助治疗的有效性、安全性以及短期和长期耐受性，该药物适用于患有 Dravet 综合征（SD）、Lennox Gastaut 综合征(LGS)或结节性硬化症（TSC）且癫痫发作控制不好的儿童和成人。

方法：这项系统评价是通过在 Mediline/PubMed、Central Cochrane 和 ClinicalTrials.gov 数据库中搜索直到 2022 年 4 月的科学证据进行。选定的随机临床试验（RCTs）显示了结果：癫痫发作频率和总发作（所有类型）的减少、反应大于或等于 50%的患者数量、护理者总体变化印象（CGIC）的变化（改进≥初始量表上的 1 个类别）、不良事件（AE）和治疗耐受性。本次研究遵循了系统评价和 meta 分析的首选报告项目。

结果：值得注意的是，纳入了 6 个随机对照试验，共有 1034 名 SD、LGS 和 TSC 患者，其中 3 名为开放标签扩展随机对照试验。Meta 分析表明，与安慰剂相比，在药物治疗难以缓解的痉挛性癫痫患者中，使用 CBD 可减少 33% 的癫痫发作频率；增加患者数量，癫痫发作频率减少≥50%；无癫痫发作的患者数量增加 3%；护理者或患者（S/CGIC）评估的临床印象改善 21%；总体 AEs 增加 12%；严重 AE 增加 16%；放弃治疗的风险增加 12%；并且转氨酶升高的患者数量(≥转诊的 3 倍) 增加 15%。

结论：这项系统评价和 meta 分析支持使用 CBD 治疗癫痫患者，这些患者起源于 DS、LGS 和 TSC，对常用药物具有耐药性，在减少癫痫发作和耐受毒性方面表现出令人满意的益处。

## 9. 内源性大麻素系统和大麻素在自闭症谱系障碍中的治疗作用:文献综述

Implications of the endocannabinoid system and the therapeutic action of cannabinoids in autism spectrum disorder: A literature review.

DOI: 10.1016/j.pbb.2022.173492

de Camargo RW , de Novais Júnior LR , da Silva LM , Meneguzzo V , Daros GC , da Silva MG , de Bitencourt RM .

自闭症谱系障碍(ASD)是一种神经发育障碍,发病于儿童早期,与认知、社交、行为和感觉障碍有关。病理生理尚不清楚,认为遗传和环境因素完全能够影响 ASD,特别是细胞信号和小胶质功能。此外,内源性大麻素系统(ECS)参与了各种大脑过程的调节,也参与了这种情况的病理生理机制。由于自闭症对患者及其家人的健康和生活质量的影响,以及缺乏有效的药物,文献阐明了大麻植物大麻素对自闭症谱系障碍症状有积极作用的可能性,可能是通过调节神经递质,以及来自花生四烯酸的内源性配体、代谢酶甚至膜转运体。这些发现支持了 ASD 的主要特征与 ECS 之间存在联系的观点,因为大麻二酚(CBD)和其他大麻素对与行为和认知障碍相关的症状、沟通和社交障碍、多动、焦虑和睡眠障碍有良好的作用。因此,植物大麻素成为 ASD 的治疗替代品。

## 10. 大麻二酚在难治性癫痫持续状态中的作用:临床经验回顾

Cannabidiol in refractory status epilepticus: A review of clinical experiences.

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.11.006

Duda J, Reinert JP.

简介:目的:总结和评价应用大麻二酚(CBD)停止癫痫活动治疗难治性癫痫持续状态的临床经验。方法:在一名医学参考图书馆馆员的协助下,在 2022 年 5 月至 6 月间对 PubMed、MEDLINE、Scopus 和 CINAHL 进行综合文献综述,使用以下搜索词:“Cannabidiol” [MAJR]、“Status Epilepticus” [MAJR]、“New-Onset Refractory Status Epilepticus” 和 “Cannabidiol”。包括提供给药方案和患者预后的报告。结果:共筛选出 32 篇文献。本综述共选取了五篇文章,详细介绍了 11 例患者的临床病程。11 名患者中有 5 人在慢性癫痫期服用 CBD,其余 6 人在急性癫痫持续状态期服用 CBD。在服用 CBD 之前,患者平均服用了 9 种抗癫痫药物,在服用 CBD 之后,11 名患者中有 9 名癫痫发作活动减弱。CBD 的剂量范围为 5-25mg/kg/天,并根据患者对治疗的反应进行滴定。不良反应是相对良性的,一般限于胃肠道不适,报告后癫痫停止。结论:CBD 可能为难治性癫痫持续状态(包括新发难治性癫痫持续状态和发热感染相关癫痫综合征患者)提供一种潜在有效且安全的治疗策略。CBD 和抗癫痫药物之间潜在的药物相互作用值得进行明智的监测。还需要进一步的研究来确定这种制剂的确定剂量策略。

## 11. 富含大麻二酚的油对耐药性癫痫患儿的长期疗效和安全性

The Long-Term Effectiveness and Safety of Cannabidiol-Enriched Oil in Children With Drug-Resistant Epilepsy

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.06.016

Tzadok M, Hamed N, Heimer G, Zohar-Dayan E, Rabinowicz S, Ben Zeev B.

背景：几项关于小儿癫痫的回顾性研究报告了富含大麻二酚的手工大麻油和纯大麻二酚油对减少癫痫发作的积极作用。

方法：这是一项对 2014 年 1 月至 2019 年 6 月期间接受手工大麻油治疗的各种病因引起的难治性癫痫儿童和青少年的回顾性研究，并进行了至少一年的随访。

结果：在 114 名患者中，84 名 (73.3%) 报告在治疗期间的某个时间点癫痫发作频率有所改善。继续治疗至少一年的 86 名患者中有 51 名 (59%) 的癫痫发作频率改善 >50%。未发现癫痫发作病因、癫痫发作类型以及患者的年龄和性别与对富含大麻二酚的大麻油的反应相关。副作用很小，并且注意到除了减少癫痫发作之外的积极影响。

结论：富含大麻二酚的手工大麻可能是一种有效且安全的长期治疗难治性癫痫的方法。

## 12. 大麻二酚是否使大麻更安全？对四种不同 CBD（大麻二酚）：THC（四氢大麻酚）比例的大麻进行随机、双盲、交叉试验

Does cannabidiol make cannabis safer? A randomised, double-blind, cross-over trial of cannabis with four different CBD:THC ratios

DOI: 10.1038/s41386-022-01478-z

Englund A, Oliver D, Chesney E, Chester L, Wilson J, Sovi S, De Micheli A, Hodsoll J, Fusar-Poli P, Strang J, Murray RM, Freeman TP, McGuire P

随着各国采取更加宽松的大麻政策，确定能够减少使用大麻的有害影响的策略越来越重要。这项研究旨在确定增加大麻的 CBD 含量是否能减少其有害影响。46 名健康、不经常使用大麻的人参加了一项双盲、对象内、随机的大麻制剂试验，其 CBD 含量不同。有一个初始基线访问，然后是四个给药访问，参与者吸入含有 10 毫克四氢大麻和 0 毫克 (0:1 CBD:THC)、10 毫克 (1:1)、20 毫克 (2:1) 或 30 毫克 (3:1) CBD 的汽化大麻，顺序是随机的，反平衡的。主要结果是霍普金斯言语学习任务中延迟言语回忆的变化。次要结果包括精神病症状严重程度的变化（例如，阳性和阴性综合征量表[PANSS]阳性分量表），以及进一步的认知、主观、愉悦、药理和生理影响。测量了四氢大麻酚和 CBD 的连续血浆浓度。THC (0:1) 与延迟言语回忆受损有关 ( $t(45) = 3.399, d = 0.50, p = 0.001$ )，并在 PANSS 中诱发阳性精神病症状 ( $t(45) = -4.709, d = 0.69, p = 2.41 \times 10^{-5}$ )。这些影响并没有被任何剂量的 CBD 所明显调节。此外，没有证据表明 CBD 能调节 THC 对其他认知、精神病、主观、愉悦和生理措施的影响。CBD 剂量和血浆 CBD 浓度之间存在着剂量反应关系，对血浆 THC 浓度没有影响。在药用和娱乐性大麻产品中最常见的 CBD:THC 比率下，我们没有发现证据表明 CBD 可以防止大麻的急性不良反应。在有关药用和娱乐性大麻的卫生政策和安全决策中应考虑这一点。

### 13. 大麻二酚影响骨骼肌代谢、炎症、组织再生和合成代谢的可能分子机制：综述

Molecular Mechanisms Through Which Cannabidiol May Affect Skeletal Muscle Metabolism, Inflammation, Tissue Regeneration, and Anabolism: A Narrative Review

Moniek Schouten 1, Sebastiaan Dalle 1, Katrien Koppo 1

背景：大麻二酚（CBD）是大麻植物的无毒成分，最近引起了运动员的极大兴趣，因为它不再被世界反兴奋剂机构视为违禁物质。运动员使用 CBD 的流行率不断上升，其驱动力是肌肉恢复的明显改善和疼痛的减少。然而，干预研究缺乏令人信服的证据，CBD 改善肌肉恢复的确切机制仍然未知。这显示了更多的科学研究和循证背景的必要性。在本综述中，总结了关于 CBD 对骨骼肌组织影响的最新知识，特别强调了潜在的分子机制和目标。具体地说，讨论了参与 CBD 生理影响的多种受体家族。总结了研究 CBD 对骨骼肌新陈代谢、炎症、组织再生和合成代谢的确切影响的体内和体外研究，以及 CBD 补充剂在人体干预试验中对肌肉恢复的功能影响。总体而言，CBD 可以有效增加代谢调节剂在肥胖小鼠肌肉中的表达（例如 Akt、糖原合成酶激酶-3）。在肌肉营养不良（如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ ）和肥胖（如 COX-2、NF- $\kappa$ B）模型中，啮齿动物的 CBD 治疗可以减少偏心运动（即核因子 kappa B [NF- $\kappa$ B]）后的肌肉炎症。此外，CBD 不影响体外或体内肌肉合成代谢，但改善了肌营养不良的卫星细胞分化。在人体中，有一些迹象表明，CBD 补充改善了肌肉恢复（如肌酸激酶）和功能（如蹲下表现）。然而，CBD 剂量变化很大（在 16.7 至 150mg 之间），考虑这与研究方法相关。

结论：CBD 有望成为一种适当的补充剂，可以改善肌肉恢复。然而，这个研究领域仍处于起步阶段，未来需要研究 CBD 对运动的分子和功能作用，以进一步阐明 CBD 在人体工程学上的潜力。

## 布瓦西坦

### 1. 布瓦西坦加用治疗严重耐药癫痫患儿:意大利现实世界的证据

Brivaracetam add-on treatment in pediatric patients with severe drug-resistant epilepsy: Italian real-world evidence

DOI:10.1016/j.seizure.2022.10.001

Russo A, Pruccoli J, Cesaroni CA, Belotti LMB, Zenesini C, Bonanni P, Boni A, Cesaroni E, Coppola G, Cordelli DM, Danieli A, Mancardi MM, Marchese F, Matricardi S, Messina T, Nocera GM, Operto FF, Pellino G, Reina F, Vanadia F, Verrotti A

目的:报告布伐拉西坦(BRV)辅助治疗重症耐药癫痫患儿的疗效和耐受性。分析影响临床预后的因素。

方法:对 45 例重度耐药癫痫患儿进行意大利多中心回顾性观察研究，BRV 治疗至少 1 个月，>随访 6 个月。在 T0(基线，引入 BRV)和 T1(引入 BRV 后 6 个月)评估人口统计学、临床和治疗变量。反应被定义为癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ ；然后将有反应者和无反应者进行比较，以评估潜在的预后因素。

结果:45 例患者(M = 28, 平均年龄 12.4±4.4 岁)纳入研究(局灶性癫痫=14;全发性癫痫=2;癫痫性脑病=29)。T1 时, 19/45 例(42.2%)患者有反应(癫痫发作频率降低≥50%), 4 例(8.9%)患者癫痫发作减少≥75%, 2 例(4.4%)患者无癫痫发作。在> 12 月龄时癫痫发作(p = 0.001)、病程≤6 年(p = 0.036)、基线时癫痫发作频率较低(p = 0.008)是改善预后的预后因素。在人口统计学、癫痫类型/病因、智力残疾或治疗变量方面没有出现显著差异。T1 期, 21 例(46.6%)患者停止使用 BRV, 主要原因是缺乏疗效(13 例;8 例(17.8%)发生不良事件。

结论: 布伐拉西坦是一种有效且可耐受的治疗重度耐药癫痫的药物, 尤其是当癫痫发作时间在>12 月龄, 癫痫持续时间≤6 年, BRV 治疗前癫痫发作频率较低时。还需要进一步的对照研究。

## 2. 美国局灶性癫痫起病者醋酸埃利卡巴平与布瓦西坦在长期护理环境中的经济效果比较

Comparative economic outcomes in patients with focal seizures initiating eslicarbazepine acetate versus brivaracetam in the long-term care setting in the USA.

DOI: 10.2217/ce-2022-0170.

Mehta D, Lee I, Liu H, DeKoven M, Wensel B, Williams GR.

简介: 比较美国局灶性癫痫长期护理(LTC)患者开始使用醋酸埃利卡巴平(ESL)或布瓦西坦(BRV)相关的全因和癫痫特异性药物及总成本。方法:回顾性分析使用 IQVIA 新数据仓库的数据。结果:298 例患者开始 ESL, 282 例患者开始 BRV。ESL 相对于 BRV 的启动与全因药品成本降低 33.3%、癫痫特异性药品成本降低 34.4%、全因总成本降低 21.3% 和癫痫特异性总成本降低 30.9%相关。

## 3. 来自动力学模型的药物特性:11C-UCB-J 人 PET 显像结合左乙拉西坦和 brivaracetam 占用 SV2A

Drug characteristics derived from kinetic modeling: combined 11C-UCB-J human PET imaging with levetiracetam and brivaracetam occupancy of SV2A.

DOI: 10.1186/s13550-022-00944-5

Naganawa M, Gallezot JD, Finnema SJ, Maguire RP, Mercier J, Nabulsi NB, Kervyn S, Henry S, Nicolas JM, Huang Y, Chen MK, Hannestad J, Klitgaard H, Stockis A, Carson RE

背景:抗癫痫药物左乙拉西坦(LEV)和 brivaracetam (BRV)与突触囊泡糖蛋白 2A (SV2A)结合。在他们的抗癫痫活动中, 大脑进入的速度可能是一个重要的因素。基于 SV2A 示踪剂 11C-UCB-J 更快的位移, BRV 显示出更快地进入人类和非人灵长类大脑。为了从之前的人类研究中提取更多信息, 我们开发了一个非线性模型, 该模型考虑了药物进入大脑并与 SV2A 结合, 使用大脑 11C-UCB-J 正电子发射断层扫描(PET)数据和时变的血浆药物浓度, 以评估药物的动力学参数 K1(脑进入率)。方法:对 5 名健康受试者进行驱替(示踪剂注射后 60 分钟 LEV 或 BRV p.i)和剂量扫描。采集血液样本测量药物浓度和示踪动脉输入功能。同时应用非线性微分方程拟合位移和剂量扫描的时间-活性曲线 (TACs), 估计 5 个参数:K1(药物), K1(11C-UCB-J, 位移), K1(11C-UCB-J, 剂量后), 11C-UCB-J 在脑中的游离分数 (fND(11C-UCB-J))和 11C-UCB-J 的分布体积(VT(UCB-J))。其他参数(KD(药物), KD(11C-UCB-J), fP(11C-UCB-J, displacement), fP(11C-UCB-J, 剂量后), fND(药物), koff(药物), koff(11C-UCB-J))固定于文献或实测值。结果:该模

型能较好地描述所有受试者的 tac;然而, 与 11C-UCB-J K1 估计相比, 药物 K1 的估计是不稳定的。为了提供 BRV 相对于 LEV 的大脑进入速度的保守估计, 我们通过寻找在统计上与数据一致的最低 BRV K1 或最高 LEV K1 来确定 BRV K1/LEV K1 比值的下界。具体来说, 我们使用 F 检验将固定 BRV K1 与浮动 BRV K1 的残差平方和进行比较, 得到可能的最低 BRV K1;同样的分析被用来寻找最高的 LEV K1。BRV K1/LEV K1 比值的下界为~ 7。结论:在适当条件下, 该先进的非线性模型可通过 PET TACs 分析直接估计药物进入组织的速度。采用保守的统计下限, BRV 进入大脑的速度至少比 LEV 快 7 倍。

#### 4. 通过终身服用抗癫痫药物的数量进行长期辅助性布瓦西坦治疗期间的维持、疗效、耐受性和生活质量评估: 对成人局灶性癫痫 3 期试验的事后分析

Retention, efficacy, tolerability, and quality of life during long-term adjunctive brivaracetam treatment by number of lifetime antiseizure medications: A post hoc analysis of phase 3 trials in adults with focal seizures

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108967

Brandt C, Dimova S, Elmoufti S, Laloyaux C, Nondonfaz X, Klein P.

目的: 通过终身服用抗癫痫药物 (ASMs) 的数量, 评估成人局灶性癫痫的辅助性布瓦西坦 (BRV) 治疗期间的长期维持、停药原因、疗效、耐受性和健康相关生活质量 (HRQOL)。

方法: 一项随机、双盲、安慰剂对照试验 (N01358; NCT01261325) 和相应的开放标签扩展 (OLE) (N01379; NCT01339559) 的事后分析, 对患有局灶性癫痫的成年人 (16-80 岁) 进行辅助性 BRV 治疗。在双盲 (随机接受 BRV 治疗的患者) 或开放标签试验 (随机接受安慰剂治疗的患者) 中, 从 BRV 治疗的第一天开始, 根据终身 ASMs 的数量 (1-2, 3-4, 5-6, 或  $\geq 7$ ) 评估结果。终身 ASMs 定义为先前 (BRV 启动前停止) 和 BRV 启动时伴随的 ASMs。

结果: 740 名患者接受了辅助性 BRV 治疗 (安全组[SS]; 中位模式剂量: 200 mg/天[N=737]; 中位数治疗时间: 2.67 年), 其中 13.8% 的患者接受了 1-2 次治疗, 20.8% 的患者进行了 3-4 次治疗, 21.1% 的患者使用了 5-6 次治疗, 44.3% 的患者接受了  $\geq 7$  次终身 ASMs 治疗。终生 ASMs 数量较多的患者癫痫发作年龄较小, 癫痫持续时间较长, 基线发作频率较高。Kaplan-Meier 估计在 12 个月 (83.2-65.9%) 和 36 个月 (63.0-44.1%) 时 BRV 的维持率在 1-2 种终身 ASMs 用药患者中最高, 并随着终身 ASMs 的数量增加而降低。由于缺乏疗效或治疗紧急不良事件 (TEAEs) 而停用 BRV 的患者的估算比例随着终生 ASMs 的用药数量增多而增加。疗效分析包括 738 名患者 (意向治疗组 [ITT])。在 BRV 治疗期间(35.3-6.1%)的任何时间, 28 天的局灶性发作频率 (76.3-39.6%)、50%应答率 (66.7-39.8%)、75%应答率 (51.0-19.6%) 和持续发作自由度与基线相比的中位百分比降低  $\geq 12$  个月时, 具有 1-2 种终身 ASMs 用药的患者最高, 并且随着终身 ASMs 的数量增加而减少。在每个终身接收 ASMs 治疗亚组中, TEAEs (SS) 的总体发生率大致相似 (84.4-90.5%)。TEAEs 导致的停药率随着 ASMs 用药种类的增加而增加 (7.8-20.1%)。QOLIE-31-P 评分的最大改善出现在“癫痫发作担忧和日常活动/社会功能”子量表中, 12 个月时终生 ASMs 治疗的数量没有明确的模式, 24 个月时 1-2 种终生 ASMs 用药患者的改善最高。

结论: 在 BRV 开始前使用一种或两种 ASMs 的局灶性癫痫患者中, 疗效、耐受性和 HRQOL 之间的平衡最为有利。然而, 在 BRV 开始前使用  $\geq 7$  种 ASMs 药物的病人, 也受益于长期辅助 BRV 治疗。

## 吡仑帕奈

### 1. 在中国局灶性癫痫患者中，吡仑帕奈辅助治疗的有效性和安全性:一项真实世界的前瞻性观察研究

Effectiveness and safety of perampanel as adjunctive therapy among Chinese patients with focal-onset epilepsy: A real-world prospective observational study

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108937.

Wang Q, Xu Y, Chen Y, Wu X, Ge Y, Zhu G.

目的: 吡仑帕奈(PER)作为一种辅助疗法用于局灶性发作(FOS)患者时, 已被证明是有效和可耐受的。本研究旨在评估现实生活条件下 PER 作为辅助治疗对中国人群 FOS 患者 1 年的效果。

方法:在华山医院进行一项前瞻性、单中心、1 年观察性研究, 纳入年龄小于( $\geq 4$  岁)和成年 FOS 患者。通过分析 50%应答率、癫痫无发作率和癫痫发作频率的降低, 在 3 个月、6 个月和 12 个月的检查点评估对 PER 的反应。

结果:纳入 108 例有 FOS 的患者(平均年龄:26.6 岁, 男性 56.5%), 其中 76 例完成 1 年随访(保留率:70.4%, 平均 PER 剂量:4.3 mg/d)。与基线相比, 癫痫发作频率在 3 个月、6 个月和 12 个月时显著降低。

结论: 吡仑帕奈是一种治疗局灶性癫痫发作的附加疗法, 在 12 个月时中国患者被发现是有效和可耐受的。

### 2. 吡仑帕奈治疗癫痫的疗效和安全性:随机对照试验的系统回顾和荟萃分析

Efficacy and safety of perampanel in epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

DOI:10.1016/j.seizure.2022.09.020

Lavu A, Aboulatta L, Abou-Setta AM, Aloud B, Askin N, Rabbani R, Shouman W, Zarychanski R, Eltonsy S.

背景: 吡仑帕奈是一种第三代抗癫痫药物, 属于一种名为 AMPA 受体拮抗剂的新型药物, 被批准用于治疗局灶性发作伴或不伴局灶性双侧强直性阵挛发作和原发性全局性强直性阵挛发作。

方法:这篇综述包括了与安慰剂或一种或多种预先存在的抗癫痫药物相比, 使用吡仑帕奈的癫痫患者的随机对照试验。从开始到 2021 年 7 月, 搜索了 4 个数据库和 2 个临床试验登记处。纳入的结果包括 50%的应答率、癫痫无发作率、因治疗紧急不良事件(TEAE)而停药、有任何 TEAE, 以及大多数报道的 TEAE。用 Cochrane 偏倚风险工具评估纳入的随机对照试验的内部有效性。

结果:2211 篇检索到的引文中, 有 8 篇 RCT 被纳入 META 分析。与安慰剂组相比, 接受吡仑帕奈的患者 50%应答率和癫痫自由率显著更高(RR 1.57, 95% CI 1.35 - 1.82, I<sup>2</sup> 15%和 RR 2.79, 95% CI 1.58 - 4.93, I<sup>2</sup> 7%)。与安慰剂相比, 8mg 和 12mg 组的 50%应答率相似。报告最多的 TEAE 是头晕和嗜睡, 报告严重心理后果的<1%。

结论:这一系统综述报告了癫痫发作的显著减少和由于 TEAE 而停药的潜在剂量性增加。报告最多的 TEAE 无威胁性,有可能出现罕见但严重的不良心理后果。需要进一步开展独立的随机对照试验,研究最有效的剂量对疗效和安全性的影响。

### 3. 吡仑帕奈治疗癫痫的效果和安全性: 随机对照试验系统综述和荟萃分析

Efficacy and safety of perampanel in epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.09.020

Lavu A, Aboulatta L, Abou-Setta AM, Aloud B, Askin N, Rabbani R, Shouman W, Zarychanski R, Eltonsy S

背景:作为一种 AMPA 受体拮抗剂,吡仑帕奈是一种新型有前途的第三代抗癫痫发作药物,获批用于治疗伴发或未伴发局灶性进展为双侧强直阵挛癫痫发作的局灶性癫痫发作和原发性全面性强直阵挛癫痫发作。方法:本综述纳入了多项关于接受安慰剂或一种或多种已存在的抗癫痫发作药物 vs. 吡仑帕奈进行治疗患者的随机对照试验。对四个数据库和两个临床试验注册中心(从建库到 2021 年 7 月)的数据进行了检索。结局包括 50%应答率、无发作率、因治疗期间出现的不良事件(TEAE)而停药、出现任何 TEAE 以及报告频率最高的 TEAE。使用 Cochrane 偏倚风险工具对所纳入随机对照试验的内部有效性进行评估。结果:在检索到的 2211 篇文献中,有 8 项随机对照试验纳入了荟萃分析。与安慰剂相比,接受吡仑帕奈治疗的患者 50%应答率和无发作率明显较高(RR=1.57; 95%CI: 1.35~1.82; I<sup>2</sup>=15%和 RR=2.79; 95%CI: 1.58~4.93; I<sup>2</sup>=7%)。与安慰剂相比,接受 8mg 和 12mg 吡仑帕奈治疗的患者 50%应答率相似。头晕和嗜睡是报告频率最高的 TEAE,有 < 1%的患者报告了严重的不良心理结局。结论:本系统综述报告了吡仑帕奈可明显减少癫痫发作,因 TEAE 停药的次数会出现剂量依赖性增加。报告频率最高的 TEAE 并不致命,但有可能导致罕见且严重的不良心理结局。需要通过进一步的独立性随机对照试验确定实现最佳疗效和安全性的有效剂量。

### 4. 吡仑帕奈单药治疗癫痫: 临床试验和现实世界证据

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

作为一种选择性和非竞争性 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-二唑酸氢溴酸受体拮抗剂,吡仑帕奈是一种口服抗癫痫发作药物(每日一次),可用于治疗局灶性癫痫发作(FOS)和全面性强直阵挛癫痫发作(GTCS)。在美国,吡仑帕奈获批用于治疗 $\geq 4$ 岁伴发或未伴发局灶性进展为双侧强直阵挛癫痫发作的局灶性癫痫发作患者(辅助治疗和单药治疗)以及 $\geq 12$ 岁全面性强直阵挛癫痫发作患者(辅助治疗)。根据美国食品药品监督管理局(FDA)的政策批准吡仑帕奈可用于单药治疗,在未进行随机对照单药治疗试验的情况下将辅助治疗数据应用到单药治疗情境中;之后,已有大约 48 个国家批准了吡仑帕奈的单药治疗。由于吡仑帕奈作为辅助治疗与单药治疗的临床证据存在重要差异,本研究对吡仑帕奈作为主要或次要单药治疗时的临床结局进行了综述。通过文献检索选择了八篇关于吡仑帕奈单药治疗在临床试验和真实世界环境中的疗效和安全性的研究报告,并将这些研究报告纳入本综述;这些研究报告包括三项癫痫患者研究(卫材株式会社赞助):一项针对新确诊癫痫患者的前瞻性开放标签 III 期临床试验(342 研究

[FREEDOM]) 和两项针对在常规临床护理中接受吡仑帕奈治疗癫痫患者的回顾性真实世界 IV 期研究 (504 和 506 研究[PROVE]) ; 以及五项针对在常规临床护理中接受吡仑帕奈处方癫痫患者的回顾性真实世界研究。这些研究的结果表明, 使用吡仑帕奈单药治疗 (一级或二级) 可以实现无癫痫发作, 有良好的保留率和安全性。总结而言, 临床证据支持, 新确诊癫痫患者和经其他抗癫痫发作药物无法控制发作的患者可以接受吡仑帕奈单药治疗。

## 5. 吡仑帕奈对癫痫患者癫痫控制、认知、行为和心理状态的影响:一项系统综述

Effects of Perampanel on Seizure Control, Cognition, Behavior, and Psychological Status in Patients With Epilepsy: A Systematic Review.

DOI: 10.3988/jcn.2022.18.6.653

Fong YO, Huang P, Hsu CY, Yang YH .

背景和目的:让医生充分了解抗癫痫药物(ASMs)的效果对于制定合适的癫痫管理治疗方案至关重要。本文综述了有关患者接受抗癫痫药物吡仑帕奈 (PER)及其对患者认知、行为和心理状态影响的现有证据。方法:在 PubMed 和谷歌 Scholar 数据库中搜索 2015-2021 年期间发表的所有相关文章, 且没有任何其他发表限制, 并手动搜索识别文章中的参考文献列表。感兴趣的结果是发作频率相对于基线、50%缓解率、无发作率和滞留率的变化(在研究终点持续 PER 的参与者比例)。安全性结果包括不良反应和对认知、精神和行为症状产生影响的患者比例。结果:我们确定了 139 项研究, 其中 28 项在筛选后纳入。大多数研究发现发作频率和满意的应答者和滞留率降低, 证明了 PER 的有效性和耐受性。没有发现对认知功能的负面影响, 但与其他反痉挛疗法相比, 对攻击行为的影响不可忽视。既往有精神疾病共病的患者在 PER 治疗下发生精神疾病副作用的风险更大。PER 能全面提高生活质量。结论:综合研究结果, PER 是难治性癫痫患者一种安全有效的附加治疗选择。在实施 PER 之前, 建议对行为和精神风险进行全面评估。

## 6. 儿童难治性癫痫患者(4-12 岁)使用吡仑帕奈辅助治疗的有效性和耐受性:一项观察研究

Effectiveness and tolerability of adjunctive perampanel in pediatric patients (aged 4-12 years) with refractory epilepsy: An observational study

DOI: 10.1097/MD.00000000000031408.

Si-Jia Chu , Yan Li, Ji-Hong Tang

≤12 岁的中国难治性癫痫儿童使用吡仑帕奈的效果证据是有限的; 因此, 我们进行了一项观察性研究, 以评估该儿童人群中吡仑帕奈辅助治疗的有效性、安全性和耐受性。在这项研究中, 我们回顾了 2020 年 1 月至 2021 1 月间在苏州大学儿童医院住院的 4 至 12 岁难治性癫痫患儿的病历, 这些患儿使用了吡仑帕奈辅助治疗。吡仑帕奈的疗效通过使用 50%的有效率、癫痫发作率和 48 周内的药物保留率来衡量。在整个研究过程中监测并记录不良事件。本研究共包括 34 名表现出难治性癫痫的患者 (男性, n=15) , 64.71%的患者出现局灶性发作合并全身性癫痫。患者的平均年龄 (±标准差) 为 7.21 (±2.12) 岁, 发作时的平均年龄为 4.57 (±2.59) 岁。在添加吡仑帕奈后, 4、8、12、24、36 和 48 周的 50%应答率分别为 37.50% (12/32) 、 43.75% (14/32) 、 53.13% (17/32) 、 59.38%

(19/32)、5.938% (19/34) 和 62.07% (18/29)。两名患者在前 2 周因不良事件退出了治疗。44.12% (15/34) 的患者报告了不良事件，36 周和 48 周的保留率分别为 94.12% (32/34) 和 85.29% (29/34)。总的来说，吡仑帕奈在治疗难治性癫痫的儿童患者 (4-12 岁) 中表现出良好的有效性、安全性和耐受性。这些发现表明，个性化治疗和更好的基线癫痫控制可能会提高吡仑帕奈的有效率和保留率。

## 拉科酰胺

### 1. 拉科酰胺在中国儿童癫痫患者中的治疗药物监测：疗效和影响血浆浓度的因素

Therapeutic Drug Monitoring of Lacosamide in Chinese Pediatric Patients with Epilepsy: Efficacy and Factors Influencing the PLASMa Concentration

DOI: 10.1007/s13318-022-00808-2

Zhao T, Li HJ, Zhang HL, Yu J, Feng J, Wang TT, Sun Y, Yu LH.

背景和目的：个体患者变量对药物代谢的影响对于抗癫痫药物尤其重要，而拉科酰胺尚未在中国儿童癫痫患者中进行研究。本研究评估了剂量、年龄、性别、用药时间、癫痫发作类型以及伴随的酶诱导抗癫痫药物 (EIASMs) 对拉科酰胺血浆浓度的影响。

方法：共有 500 名来自中国两家医院的儿科患者参加了这项研究。使用超高效液相色谱分析法处理拉科酰胺血浆浓度。根据中华医学会第一届全国癫痫学术会议制定的四级疗效标准评估疗效。

结果：拉科酰胺治疗的有效率为 72.2% (361/500)。拉科酰胺的日剂量与血浆浓度之间的关系较弱 ( $r=0.238$ )。患者的拉科酰胺血浆浓度范围为 1.5 至 19.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，平均值为  $6.9\pm 3.2\mu\text{g}/\text{mL}$ 。研究结果显示，年龄、体重指数、癫痫持续时间、用药时间和 EIASMs 对拉科酰胺血浆浓度有显著影响 ( $p<0.05$ )。与同时服用非 EIASMs ( $7.5\pm 3.5\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $p<0.001$ ) 的患者相比，同时服用 EIASMs 和拉科酰胺患者的平均拉科酰胺血浆浓度 ( $5.9\pm 2.6\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 显著更低。

结论：为了确保拉科酰胺治疗儿童患者的临床疗效和安全性，有必要监测血浆浓度。

### 2. 拉科酰胺治疗对儿童和青少年癫痫患者血细胞和 IgA 水平的影响

Effect of Lacosamide therapy on blood cells and IgA levels in children and adolescents with epilepsy in a clinical setting.

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.107030

Tateishi Y, Ishikawa N, Kobayashi Y, Izumo H, Eguchi Y, Okada S.

简介:拉科酰胺 (LCM)是第三代抗癫痫药物(AED)，影响钠通道失活。aed 可以影响多个器官系统和血液参数。据报道卡马西平(CBZ)影响血钠、血脂、免疫球蛋白水平和甲状腺功能。尽管有多项关于 aed 不良影响的研究，但很少

有报道讨论 LCM 对血液参数的影响。本研究的目的是阐明 LCM 对血液参数的影响。方法:我们回顾性检查了 15 名儿童和青少年的医疗记录,他们在 2017 年 4 月至 2021 年 3 月期间开始 LCM,在开始治疗后 6 至 12 个月。在基线、LCM 开始后 6 个月和 12 个月,研究血细胞计数、生化和甲状腺功能以及免疫球蛋白水平。结果:LCM 启动后 12 个月中性粒细胞水平显著降低( $p = 0.0046$ );但是,该值没有异常。LCM 启动后 6 个月和 12 个月免疫球蛋白 A 显著升高( $p = 0.0078$  和  $0.020$ )。其他参数无显著差异。与 CBZ 不同,电解质、脂质水平和甲状腺功能未受影响。结论:LCM 可能影响免疫系统,以及血液参数。未来需要更大样本的进一步调查来评估临床影响。

## 普瑞巴林

### 1. 比较普瑞巴林和加巴喷丁治疗带状疱疹后神经痛的疗效和安全性的随机对照试验的 meta 分析

A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing the Efficacy and Safety of Pregabalin and Gabapentin in the Treatment of Postherpetic Neuralgia

DOI:10.1007/s40122-022-00451-4

Cao X, Shen Z, Wang X, Zhao J, Liu W, Jiang G

目的:系统评价普瑞巴林和加巴喷丁治疗带状疱疹后神经痛(PHN)的临床疗效,包括疼痛控制和不良反应发生的差异。

方法:检索 PubMed、MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library 和 Web of Science 数据库,比较普瑞巴林和加巴喷丁治疗 PHN 患者的疗效。提取符合纳入标准的研究数据,并使用 Cochrane 偏倚风险评估工具评估纳入研究的质量。采用 Revman 5.3 和 Stata17 进行 meta 分析并检测发表偏倚。

结果:本研究共纳入 14 项 rct,共 3545 例患者,其中普瑞巴林治疗组 926 例,加巴喷丁治疗组 1256 例,安慰剂对照组 1363 例。普瑞巴林在减轻疼痛、改善疼痛和睡眠变化的整体感知方面优于加巴喷丁。

结论:普瑞巴林在 PHN 患者的整体治疗效果优于加巴喷丁,但加巴喷丁不良反应发生率较低,安全性较好。临床医生应综合考虑患者因素,充分评估每种治疗方案的优缺点,选择最适合患者使用的药物。考虑到现有文献的数量和质量有限,需要高质量的 rct 来确认普瑞巴林在治疗 PHN 中的优势,并指导临床决策。

### 2. 普瑞巴林治疗化疗引起的神经病变:背景和进一步研究的理由

Pregabalin for chemotherapy-induced neuropathy: background and rationale for further study

DOI:10.1007/s00520-022-07317-7

Davis M, Loprinzi C.

摘要：化疗引起的神经病变很难处理，在随机试验中，与神经病变相关的疼痛对加巴喷丁的反应很差。度洛西汀是唯一被发现能有效减少化疗神经病变疼痛的药物。在这篇定性综述中，讨论了普瑞巴林用于化疗引起的神经病变，包括在大型随机安慰剂对照试验中应考虑普瑞巴林的理由和药理原因。

## 左乙拉西坦

### 1. 一线左乙拉西坦与酶诱导抗惊厥药物治疗脑胶质瘤伴癫痫患者的比较

First-line levetiracetam versus enzyme-inducing antiseizure medication in glioma patients with epilepsy

DOI: 10.1111/epi.17464

van der Meer PB, Maschio M, Dirven L, Taphoorn MJB, Koekkoek JAF; Italian League Against Epilepsy Brain Tumor-Related Epilepsy Study Group

目的：本研究旨在直接比较一线单药左乙拉西坦 (LEV) 与酶诱导抗惊厥药 (EIASM) 在神经胶质瘤患者中的疗效。

方法：在这项全国性的回顾性观察队列研究中，纳入了 2-4 级神经胶质瘤患者，最长随访时间为 36 个月。主要结果是由于任何原因导致的抗癫痫药物 (ASM) 治疗失败，次要结果是由于无法控制的癫痫发作和不良反应导致的治疗失败。为了估计 ASM 治疗与 ASM 治疗失败之间的关联，估计了多变量特定原因 cox 比例风险模型，并针对潜在的混杂因素进行了调整。

结果：在原始队列中，共有 808 名伴有癫痫的脑肿瘤患者被纳入，其中 109 名神经胶质瘤患者接受了一线 LEV，183 名神经胶质瘤患者接受了一线 EIASM。与 LEV 相比，EIASM 组因任何原因治疗失败的风险显著更高（调整后风险比 [aHR] = 1.82，95% 置信区间 [CI] = 1.20-2.75， $p = .005$ ）。由于无法控制的癫痫发作导致的治疗失败在 EIASM 和 LEV 之间没有显著差异（aHR = 1.32，95% CI = .78-2.25， $p = .300$ ），但由于不良反应导致的治疗失败有显著差异（aHR = 4.87，95% CI = 1.89-12.55， $p = .001$ ）。

意义：在这项研究中，证明了与 EIASM 相比，LEV 具有明显更好的有效性（即，由于任何原因或由于不良反应导致的 ASM 治疗失败较少），支持当前神经肿瘤学指南建议避免神经胶质瘤患者使用 EIASM。

### 2. 左乙拉西坦与奥卡西平单药治疗新诊断的局灶性癫痫：一项系统评价和荟萃分析

Levetiracetam versus Oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis DOI: 10.1002/brb3.2779

Sanjeev Kharel 1, Rajeev Ojha 2, Surendra Khanal 1

目的：比较左乙拉西坦 (LEV) 与奥卡西平 (OXC) 单药治疗初诊局灶性癫痫的疗效和安全性。

方法：我们检索了 2000 年 1 月 1 日至 2022 年 5 月 11 日期间的 PubMed、Cochrane Library、EMBASE 和 Google Scholar，没有语言限制以及 ClinicalTrials.gov 网站和 WHO 国际对照试验注册平台。我们汇总了疗效和安全性结果的风险比 (RR) 和相应的 95% 置信区间 (95% CI)。使用 Cochrane 协作网的工具评估纳入试验的质量。

结果：两项随机对照试验共纳入 574 名新诊断的局灶性癫痫患者 (LEV 组 [282 名患者] 和 OXC 组 [292 名患者])。与 OXC 组相比，LEV 组在第 24 周时无癫痫发作的汇总估计值没有显著差异。(RR: 0.81; 95% CI: 0.62-1.05,  $p = .11$ )。同样，因不良事件 (AE) 退出的汇总估计也没有显著差异 (RR: 0.87; 95% CI: 0.34-2.23,  $p = .77$ )。两项试验中常见报告的 AE 为头晕、头痛、皮疹、嗜睡和鼻咽炎，药物相关死亡为零，严重 AE 很少。

结论：就第 24 周时无癫痫发作和成年人因 AE 导致的治疗退出率而言，LEV 不劣于 OXC，但长期治疗数据仍然缺失。非常需要未来的多中心双盲随机对照试验和真实世界研究。

## 临床研究

### 1. 澳大利亚女性癫痫患者在连续怀孕期间的癫痫发作控制情况

Seizure control in successive pregnancies in Australian women with epilepsy

DOI:10.1111/ane.13688

Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, et al.

材料和方法：分析 436 个几乎都是长期癫痫的澳大利亚女性癫痫患者在连续怀孕期间的无癫痫发作率。

结果：与第一次怀孕相比，第二次怀孕的无发作率较高 (63.1%对 51.4%；相对风险 (R.R.) = 1.2277; 95%CI 1.0930, 1.3789)，与第一次怀孕相比，第二次怀孕前的无发作率也较高 (63.6%对 52.4%；R.R.=1.2616; 95%CI 1.1337, 1.4040)。在 108 名在两次怀孕期间都没有改变 ASM 治疗的妇女中，第二次怀孕的发作自由率较高 (82.4% vs. 69.4%；R.R. = 1.1867, 95% CI 1.0189, 1.3821)。

结论：在第一次妊娠之后，改变 ASM 治疗并不能完全说明在相应的第二次妊娠中更好的整体发作控制。某种额外的因素可能在起作用，可能是如果癫痫发作已经得到完全控制，就更愿意再怀孕了。

### 2. 癫痫持续状态患者的双重抗谷氨酸治疗:一个病例系列

Double antiglutamatergic treatment in patients with status epilepticus: A case series.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108954

Souidan H, Machado RA, Lagnf A, Elsayed M.

引言:癫痫持续状态(SE)仍然是一个具有挑战性的神经急症与高发病率和死亡率。在治疗期间，不同的方案是实践包括所有已知的癫痫终止机制。据我们所知，这是第一个描述氯胺酮和吡仑帕奈(PER)同时治疗患者的脑电图模式和

临床结果的病例系列报告。目的:评估 SE 患者接受双重抗谷氨酸治疗的临床和心电图结果。结果:25 例患者中有 21 例接受氯胺酮治疗, 4 例氯胺酮患者与 PER 相关。氯胺酮+ PER 组中, 四分之三的患者有惊厥性癫痫发作, 一名患者有非惊厥性癫痫持续状态(NCSE), 而氯胺酮组中有八名患者有 NCSE。四名患者在接受氯胺酮和 PER 治疗后, 心电图出现 $\beta$ 模式的发生率均为 100%, 而另一组为 61.9%。在接受氯胺酮和 PER 治疗的患者中, 有 75%的患者出现了爆发性抑制, 而在接受不同治疗方案的患者中, 这一比例为 28.5%。氯胺酮组 SE 消除时间明显缩短(中位 24 (24-64)h vs. 6 (05-144) h  $p > .05$ )。此外, 静脉麻醉的平均天数稍低的患者与 PER 治疗。在发病率方面, mr 的平均增加在氯胺酮组和 PER 组也较低, 尽管没有统计学意义。结论:双抗谷氨酸能治疗 SE 是一种较好的治疗方法, 尚需通过更大规模的随机对照研究进一步研究。

### 3. 运动干预对特发性癫痫犬睡眠和发作频率的影响

Effect of an intervention of exercise on sleep and seizure frequency in idiopathic epileptic dogs

DOI: 10.1111/jsap.13568.

K Grady , S Cameron , S P Kent , H Barnes Heller , M M Barry

目的: 本研究的目的是比较规定活动增加 20%的癫痫犬和未规定活动增加的癫痫犬的睡眠和发作频率。

方法: 69 只接受抗癫痫药物治疗的狗被纳入一项为期 6 个月的前瞻性、随机、安慰剂对照临床试验, 并进行意向性治疗分析。犬活动监测装置用于测量活动水平和睡眠分数。

结果: 采用意向治疗分析, 与对照组相比, 治疗组每月平均多发作 0.381 次 (95%可信区间: 0.09 至 0.68) , 尽管每月发作天数的差异无统计学意义。在对活动增加至少 10%的狗进行的亚组分析中, 与对照组相比, 部分依从者每月多发作 0.719 次 (95%CI:0.22 至 1.22) , 每月多发作 0.581 天 (95%CI:0.001 至 1.16) 。与对照组相比, 治疗组的睡眠分数增加了 1.2% (95%可信区间: 0.2 至 2.3%) 。

结论: 与对照组相比, 特发性癫痫犬的癫痫发作频率和睡眠评分略有增加, 但显著增加。

### 4. 新诊断癫痫患者首次抗癫痫药物失败后对后续抗癫痫药物的反应

Response to subsequent antiseizure medications after first antiseizure medication failure in newly diagnosed epilepsy

DOI: 10.3389/fneur.2022.1042168. eCollection 2022.

Hire Hersi , Jukka T Saarinen , Jani Raitanen , Jukka Peltola

目的: 缺乏使用国际抗癫痫联盟 (ILAE) 建议来定义耐药性癫痫 (DRE) 的研究。本研究使用 DRE 或 ASM 试验的不同定义, 评估了首次 ASM 失败患者的替代或添加以及随后的抗癫痫药物 (ASM) 治疗的癫痫发作自由率。我们还确定了 1 年无癫痫发作的预后因素。

方法: 本研究包括 459 例癫痫患者, 其中 151 例在首次 ASM 后未完全发作。多水平混合效应逻辑回归用于检查同一患者观察结果之间的相关性。

结果：第一次和第二次 ASM 的总发作自由率为 88.0% (404/459)。当定义为两个 ASM 因任何原因失效时，DRE 的发生率为 20.0%，根据 ILAE 对 DRE 的定义，为 16.3%。在第一次 ASM 失败后，63.6% 的患者 (96/151) 在随后的 ASM 中无癫痫发作，平均尝试 1.9 次 ASM (范围 1-5)。在获得 1 年无癫痫发作的患者中，10.1% (41/404) 正在接受多种疗法，替代疗法和附加疗法之间没有差异。所有全身性癫痫患者均无癫痫发作。一个有利的预后因素是年龄 >60 岁，脑电图无癫痫样活动。不同 ASM 的疗效基本相似，但增强 GABA 介导的抑制性神经传递的药物的发作自由率最低。

意义：在新诊断为癫痫的成年人中，几乎 90% 的患者实现了 1 年无癫痫发作。在第一次 ASM 失败后，三分之二的患者对随后的 ASM 方案有反应。我们的结果支持 ILAE 概念的可行性和适用性，即充分的 ASM 试验以及两个 ASM 作为 DRE 定义的失败。

## 5. 成人癫痫术后开始停用抗癫痫药物的预测模型

Predictive models for starting antiseizure medication withdrawal following epilepsy surgery in adults

DOI: 10.1093/brain/awac437

Ferreira-Atuesta C, de Tisi J, McEvoy AW, Miserocchi A, Khoury J, Yardi R, Vegh DT, Butler J, Lee HJ, Deli-Peri V, Yao Y, Wang FP, Zhang XB, Shakhathreh L, Siriratnam P, Neal A, Sen A, Tristram M, Varghese E, Biney W, Gray WP, Peralta AR, Rainha-Campos A, Gonçalves-Ferreira AJC, Pimentel J, Arias JF, Terman S, Terziev R, Lamberink HJ, Braun KPJ, Otte WM, Rugg-Gunn FJ, Gonzalez W, Bentes C, Hamandi K, O'Brien TJ, Perucca P, Yao C, Burman RJ, Jehi L, Duncan JS, Sander JW, Koeppe M, Galovic M.

超过一半的癫痫患者接受了切除性癫痫手术，实现了长期无癫痫发作，可能会考虑停用抗癫痫药物 (ASMs)。我们旨在确定术后 ASM 停药后癫痫复发的预测因素，并开发和验证预测模型。我们在 9 个三级癫痫转诊中心进行了一项国际多中心观察性队列研究。我们纳入了 850 名成人，他们在癫痫切除手术后开始 ASM 停药，并且在开始 ASM 停药之前，除局灶性非运动意识癫痫发作外，没有癫痫发作。除了非局灶性非运动意识癫痫发作外，我们在推导队列中使用 Cox 比例风险回归建立了一个预测复发性癫痫发作的模型 (n=231)。除了局灶性非运动意识癫痫发作外，ASM 停药开始后癫痫复发的独立预测因素包括术后和停药前局灶性无运动意识癫痫 (校正危险比[aHR]5.5, 95%置信区间[CI]2.7-11.1)、术前局灶至双侧强直阵挛发作史 (aHR1.6, 95%置信度 0.9-2.8)，从手术到开始 ASM 停药的时间 (aHR 0.9, 95%CI 0.8-0.9)，以及手术时 ASM 的用药数量 (aHR 1.2, 95%CI 0.9-1.6)。在外部验证队列 (n=500) 中，模型判别显示出 0.67 的一致性统计 (95%CI 0.63-0.71)。预测任何癫痫 (包括局灶性非运动意识癫痫发作) 复发的二级模型在一个停药前没有局灶性无运动意识癫痫的亚组 (n=639) 中得到开发和验证，显示一致性统计为 0.68 (95%CI 0.64-0.72)。校准图显示两种模型的预测结果和观察结果高度一致。我们的研究表明，一种简单的算法，可用形式为 Nomograms 图形和在线工具 (predictepileptic.github.io)，可以在术后开始停药后提供癫痫发作结果的概率。这些多中心验证的模型可能有助于临床医生与患者讨论术后 ASM 停药。

## 6. 新冠肺炎疫苗接种对癫痫患者癫痫发作的影响：中国的临床观察

The effect of COVID-19 vaccination on epileptic seizures in patients with epilepsy: A clinical observation in China

DOI: 10.1080/21645515.2022.2141519

Huang A, Lu Y, Ji J, Yao Y, Yao S, Chen Z, Yu L.

本观察性回顾性研究对中国至少接种过一剂新冠肺炎疫苗的癫痫患者(PWE)进行了研究,通过分析癫痫发作的变化及其影响因素,探讨了疫苗接种的安全性。2021年6月至2022年5月在癫痫诊所进行了连续随访的PWE患者被纳入研究。通过问卷调查收集了关于疫苗类型、人口统计学信息、癫痫临床特征和治疗的数据,并进行了回顾性分析。根据第一剂疫苗接种后至少90天的发作情况,将PWE分为稳定发作组和恶化发作组。共纳入79名PWE。接种疫苗后,14名患者(17.7%)癫痫发作恶化,其中92.9%的患者癫痫发作频率增加。与稳定发作组患者相比,恶化发作组患者在基线月发作频率( $P=.012$ )、抗癫痫药物(ASM)用药不当( $P=.003$ )和睡眠规律紊乱( $P=.016$ )方面存在显著差异。多变量logistic回归分析显示,ASM给药不当(OR 6.186, 95%可信区间[CI]1.312-29.170;  $p=0.021$ )和睡眠规律紊乱(OR 6.326, 95%可信置信区间 1.326-30.174;  $p=0.021$ )与癫痫发作恶化显著相关。简言之,新冠肺炎疫苗接种对PWE是安全的,只有癫痫控制不佳的患者在接种新冠肺炎疫苗后有癫痫加重的可能性。疫苗接种本身并不代表一个主要的影响因素,但不当使用ASM和睡眠规律紊乱可能与疫苗接种后癫痫发作加重有关。

## 7. 功能增益 SCN1A 障碍谱: 新的癫痫表型和治疗意义

The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications

DOI: 10.1093/brain/awac210

Brunklaus A, Brünger T, Feng T, Fons C, Lehtikoinen A, Panagiotakaki E, Vintan MA, Symonds J, Andrew J, Arzimanoglou A, Delima S, Gallois J, Hanrahan D, Lesca G, MacLeod S, Marjanovic D, McTague A, Nuñez-Enamorado N, Perez-Palma E, Perry MS, Pysden K, Russ-Hall SJ, Scheffer IE, Sully K, Syrbe S, Vaher U, Velayutham M, Vogt J, Weiss S, Wirrell E, Zuberi SM, Lal D, Møller RS, Mantegazza M, Cestèle S.

脑电压门控钠通道 NaV1.1 (SCN1A) 功能缺失变异导致严重癫痫 Dravet 综合征,以及与遗传性癫痫伴热性惊厥相关的较温和表型。功能获得 SCN1A 变异与家族性偏瘫型偏头痛 3 型相关。已经描述了新的 SCN1A 相关表型,包括早期婴儿发育性和癫痫性脑病伴运动障碍,以及最近的新生儿关节病。这里我们描述了受影响个体的临床、遗传和功能评估。通过国际合作网络,使用结构化临床问卷和文献确定了 35 名患者。我们进行了全细胞电压钳电生理记录,比较了含有野生型和变异 NaV1.1 亚基的钠通道。这些发现与 Dravet 综合征和家族性偏瘫型偏头痛 3 型变异有关。我们确定了三种不同的临床表现,其发病年龄和/或运动障碍的存在有所不同。受影响最严重的婴儿 ( $n=13$ ) 表现为先天性关节病、出生前 3 天新生儿发作癫痫、强直性发作和呼吸暂停,并伴有严重的运动障碍和严重的智力残疾。21 名患者在 2 周至 3 个月后出现严重的早期婴儿发育性癫痫脑病和运动障碍。一名患者在 3 个月后出现发育性和癫痫性脑病。相关 SCN1A 变体聚集在与功能增益相关的通道失活区域,与 Dravet 综合征变体不同(优势比=17.8; 置信区间=5.4-69.3;  $P=1.3 \times 10^{-7}$ )。对癫痫和家族性偏瘫型偏头痛 3 型变体的功能研究揭示了门控特性与神经元超兴奋性的变化。虽然癫痫变体导致动作电流幅度适度增加,与轻度功能获得一致,但家族性偏瘫型偏头痛 3 型变体对门控特性产生更大的影响,特别是持续电流的增加,导致动作电流振幅大幅增加,与更强的功能获得一致。临床上,16 个(81%)功能增益变异中的 13 个与钠通道阻断剂治疗(卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、拉莫三嗪或拉科酰胺)引起的癫痫发作减少相关,无症状加重的证据。我们的研究扩展了 SCN1A 相关癫痫表型的功能获得谱,定义了关键的临床特征,为 SCN1A 相关性癫痫和家族性偏瘫型偏头痛 3 型之间的潜在疾

病机制提供了新的见解，并将钠通道阻滞剂确定为潜在有效的治疗方法。在具有致病性 SCN1A 变体和非 Dravet 综合征表型的早期发作癫痫患者中，应考虑功能获得性疾病。

## 8. 新生儿和 4 个月以下婴儿对生酮疗法的耐受性和反应。哥伦比亚麦德林一家医院中心的系列病例

Tolerance and response to ketogenic therapy in neonates and infants younger than 4 months. Case series in a hospital center in Medellin, Colombia

DOI: 10.33588/rn.7510.2022134

Serrano-Tabares C, Trujillo-Gómez J, Morales-Gil RM, Aguilar-Pérez Y, Jiménez-Villegas MJ

简介：生酮疗法（KT）的研究集中在 2 岁以上的儿童和成人。最近有报道说它对婴儿的疗效，但对这个年龄组的研究很少。

患者和方法：我们报告了 9 例新生儿和 4 个月以下的难治性癫痫患儿接受 KT 治疗的系列病例。我们回顾了 2015-2021 年间在我们中心治疗的儿童的病历。

结果：我们收集了 7 名患者的数据。六名患者在出生后的第一天就开始发作，一名患者从第 45 天开始发作。发现了不同的癫痫病因。生酮饮食在出生后 9 天就开始了。开始生酮疗法的平均年龄是出生后 24 天。最初，饮食是以 1:1 或 2:1 的比例开始的，后来发展到 4:1 的比例。KT 一个月后，5/7 名患者的癫痫发作频率明显减少 (>50%)，2/7 名患者的癫痫发作完全控制。在 6 个月时，4/7 名患者实现了完全摆脱癫痫发作，1/7 名患者的癫痫发作减少 >50%。两名患者失去了随访机会。我们的患者中没有人报告需要调整饮食的胃肠道副作用。一名患者有轻度和一名轻度高甘油三酯血症。

结论：尽管关于幼年儿童 KT 的证据开始出现，但我们的经验表明，它可以成功地控制癫痫发作负担，而没有相当的不良反应。关于幼儿 KT 的研究有很大的潜力。

## 9. 生酮饮食和酮体补充：一种干预治疗策略

Ketogenic diets and Ketone supplementation: A strategy for therapeutic intervention

DOI: 10.3389/fnut.2022.947567

Saris CGJ, Timmers S

生酮饮食和口服外源性酮体补充剂是增加血清酮体的策略，作为高能量需求组织的替代能源燃料，如大脑、肌肉和心脏。生酮饮食是一种低碳水化合物和富含脂肪的饮食，而酮体补充剂通常以酯类或盐类形式提供。营养性酮症，定义为血清酮体浓度  $\geq 0.5\text{mmol/L}$ ，具有类似禁食的效果，导致各种代谢转变，从而提高健康状况。在这篇评论中，我们因此讨论了达到营养性酮症的不同干预措施，并总结了对心脏病、癫痫、线粒体疾病和神经退行性疾病的影响。在过去的几年里，人们对营养性酮症的治疗效果的兴趣一直在增长。这种营养干预的意义越来越明显，并显示出有趣的潜力。解释生酮状态的整体健康影响的机制见解，将导致对后一类疾病的精确营养。

## 10. 颅内异常与 Parry-Romberg 综合征患者中癫痫和药物难治性癫痫发展的关系

Association of intracranial abnormalities with the development of epilepsy and drug-resistant epilepsy in patients with Parry-Romberg syndrome

DOI: 10.1016/j.jns.2022.120455

Charlene L Gunasekera, Erik H Middlebrooks, David B Burkholder, Baibing Chen, Joseph I Sirven, Lily C Wong-Kisiel, Brin E Freund, William O Tatum, Cynthia C De la Garza-Ramos, Lela Okromelidze, Anteneh M Feyissa

背景:癫痫是 Parry Romberg 综合征(PRS)的重要组成部分。本研究旨在确定影响 PRS 患者中癫痫和药物难治性癫痫(DRE)发展的临床因素。

方法:回顾性分析 80 例 PRS 患者的医疗记录。数据包括 PRS 发病年龄、癫痫发作史、免疫治疗的使用和时间、抗癫痫药物的使用、脑电图和脑成像结果。为了与癫痫患者(PRSe+)组进行比较,我们从无癫痫患者(PRSe-)队列中采用倾向评分匹配法选择了 18 个年龄和性别匹配的对照组。

结果:18 例(22.5%)患者患有癫痫,其中 12 例为女性,中位年龄为 14.5 岁(范围为 6-48 岁)。11 例患者发生了 DRE。在 PRSe +组和 PRSe-组之间,皮肤症状的出现和诊断、时间和免疫治疗之间的中位潜伏期相似。PRSe +组颅内异常多见(16 比 2,  $p < 0.01$ )。PRSe +组白质病变和同侧萎缩多见。免疫治疗的时机和使用、癫痫样放电和脑成像异常在 DRE 患者和非 DRE 患者之间没有差异。

结论:同侧脑异常的存在及其严重程度是 PRS 患者癫痫发生的危险因素,但不是预测耐药的因子。免疫治疗的时机不影响 PRSe +或 DRE 的发生。需要前瞻性研究来确定癫痫的生物标志物,并评估免疫治疗对 PRSe +癫痫发作结局的作用。

## 11. 将激素治疗优先于维加伐他林作为婴儿痉挛的第一治疗:一项质量改善举措

Prioritizing Hormone Therapy Over Vigabatrin as the First Treatment for Infantile SpASMs: A Quality Improvement Initiative.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000201113

Mytinger JR, Parker W, Rust SW, Ahrens SM, Albert DVF, Beatty CW, Chrisman J, Clark DJ, Debs A, Denney D, Karn M, Herbst J, Ostendorf AP, Taylor MC, Twanow JDE, Vidaurre J, Patel AD

背景和目的:婴儿痉挛(IS)是具有潜在破坏性后果的早期儿童癫痫发作。标准疗法(促肾上腺皮质激素[ACTH],大剂量泼尼松龙和维加巴林)被强烈推荐为首选治疗方法。尽管这一建议没有对标准治疗的偏好,但与维加巴林相比,激素治疗(ACTH 和大剂量泼尼松龙)的早期缓解率更高。使用质量改善(QI)方法,将激素疗法作为第一疗法,我们寻求将新发非结节性硬化症(TSC)相关 IS 儿童 3 个月电临床缓解率从平均 53.8%提高到 $\geq 70\%$ 。方法:这是一项在单一学术三级护理医院进行的观察性连续样本队列研究,比较了前瞻性干预队列(2019 年 5 月-2022 年 1 月,  $N = 57$ )和回顾性基线队列(2015 年 11 月-2019 年 4 月,  $N = 67$ )。我们的计划解决了关键的驱动因素,如常规使用维加伐他林而不是激素治疗作为第一次治疗,以及最初无反应的患者通常在 14 天后开始第二次治疗。我们连续纳入了 2 - 24 个月间诊断并治疗的无 TSC 并伴有新发 IS 的儿童。我们以控制图的形式显示了我们的主要结果和过程度量,其中

中心线是基于统计过程控制方法的季度(前3个月)平均值。结果:包括标准化激素治疗作为第一个治疗的 QI 干预导致3个月缓解率较高,从53.8%(基线队列)上升到75.9%(干预队列)。过程测量结果包括首次接受激素治疗的儿童比例增加(平均44.6%-100%),首次治疗后的临床随访天数减少(平均16.3-12.6天),首次无反应者在14天内开始第二次治疗(平均36.3-17.2天)。讨论:对于IS患儿,QI方法可以提高3个月的电临床缓解率。在其他中心实施类似的QI举措同样可以提高当地的缓解率。

## 12. 用咪达唑仑鼻喷雾剂重复治疗癫痫发作丛集性病例的社会心理结局: 3期开放标签扩展试验的结果

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108989

Psychosocial outcomes of repeated treatment of seizure clusters with midazolam nasal spray: Results of a phase 3, open-label extension trial

Tze-Chiang Meng, Jerzy P Szaflarski, Linda Chen, Marcus Brunnert, Rita Campos, Peter Van Ess, William E Pullman, Toufic Fakhoury

目的:评估癫痫丛集性发作患者在门诊反复间歇性使用便携式咪达唑仑鼻喷雾剂(MDZ-NS)的治疗满意度、焦虑程度、对该药物的信赖度以及健康相关生活质量。

方法:我们分析了3期开放标签扩展试验(ARTEMIS-2;P261-402;NCT01529034)在12岁及以上的癫痫丛集性发作患者中使用稳定的抗癫痫药物。当患者出现癫痫发作时,护理人员给予咪达唑仑鼻喷雾剂5mg。如果癫痫发作在10分钟内没有终止或在10分钟至6小时内复发,可以给予第二剂。药物治疗满意度问卷(TSQM)、鼻内治疗影响问卷(ITIQ)和简表-12健康调查第2版(SF-12v2)由患者和/或护理人员在预先指定的访视中自行管理。

结果:在参加ARTEMIS-2的175名患者中,161名(92.0%)接受了 $\geq 1$ 剂咪达唑仑鼻喷雾剂并进行了治疗后癫痫相关评估,并被纳入本分析的疗效评估组,在中位持续时间为16.8个月内,共有1,998例癫痫丛集性发作的治疗。所有TSQM量表均显示从双盲ARTEMIS-1试验基线(NCT01390220)到ARTEMIS-2的最后一次访问有所改善,表明咪达唑仑鼻喷雾剂在各个方面均有更高的满意度,包括有效性( $n = 135$ ),副作用( $n = 139$ ),便利性( $n = 139$ )和整体满意度( $n = 138$ ),与基线的平均变化分别为8.8, 6.1, 4.3和6.2。TSQM评分相对于基线的变化通常随着咪达唑仑鼻喷雾剂的反复使用而增加。在患者和护理人员中,重复使用MDZ-NS通常会减轻焦虑,自接受咪达唑仑鼻喷雾剂以来,患者焦虑的ITIQ评分从2.5( $n = 138$ )提高到3.5( $n = 145$ ),从访视1到最后一次访视,护理人员的评分从2.6 [ $n = 156$ ]到3.6 [ $n = 160$ ]。从访视1(ARTEMIS-2的筛查和入组)到访视10(在用咪达唑仑鼻喷雾剂治疗16次癫痫丛集性发作后),对于便携式鼻内喷雾剂的信赖度,回答“强烈同意”或“同意”的患者和护理人员的比例 $\geq 79\%$ ,并且在重复使用咪达唑仑鼻喷雾剂后普遍增加。在患者和护理人员中,SF-12v2评分从基线到最后一次就诊的小的正向均数的变化分别为身体功能(0.9, 1.1),角色-身体(2.4, 0.3),身体疼痛(1.7, 0.3),一般健康(0.6, 1.2)和角色情绪(2.1, 0.3)以及身体健康组成(1.6, 1.0)。

结论:患者和护理人员把咪达唑仑鼻喷雾剂作为优选,TSQM中的感知有效性,副作用,便利性和整体满意度较基线有所改善。ITIQ中反复间歇性使用便携式咪达唑仑鼻喷雾剂逐渐降低的焦虑和增高的信赖水平也支持该结论。

从基线到最后一次访视，在 SF-12v2 评分中观察到的正向均数变化幅度很小。这种探索性分析的局限性包括开放标签试验设计，以及这些问卷尚未在癫痫中直接验证以确定临床上重要的变化;然而，这并不意味着这些发现没有临床意义。总体而言，咪达唑仑鼻喷雾剂是一种社会可接受的药物装置，用于丛集性癫痫发作的门诊治疗，有可能提高生活质量和整体独立性。

### 13. 阿尔茨海默病患者近期住院和启动抗癫痫药物

Recent Hospitalization and Initiation of Antiepileptics Among Persons With Alzheimer's Disease

DOI: 10.1016/j.jamda.2022.10.009

Jenna Elo , Anna-Maija Tolppanen , Marjaana Koponen , Miia Tiihonen , Sirpa Hartikainen

目的：抗癫痫药物（AEDs）经常用于阿尔茨海默病（AD）患者，但对该人群中与 AED 启动相关的因素知之甚少。我们调查了近期住院是否与 AD 患者开始使用 AED 有关。

设计：在全国范围内基于注册的药物使用和阿尔茨海默病（MEDALZ）队列中进行嵌套病例对照研究。

纳入及标准：MEDALZ 队列包括 2005-2011 年期间芬兰 70,718 名被诊断患有 AD 的人。本研究共纳入了 6,814 名已启用 AED 治疗和 6,814 名年龄、性别和自 AD 诊断匹配的未启动药物以来的时间。匹配日期是启动 AED 药物治疗的日期。

方法：AED 的购买是从处方登记簿中确定的，住院是从医疗保健护理登记簿中确定的。近期住院被定义为在匹配日期前 2 周内结束的住院治疗。

结果：结果：最常启动的 AEDs 是普瑞巴林（42.9%）和丙戊酸（32.2%）。启动 AED 治疗患者（36.9%）比未启动患者（5.3%）最近住院的比例更高[比值比（OR）10.5，95%CI 9.22-11.9]。痴呆是 AED 启动患者（29.1%）和未启动患者（27.9%）中最常见的出院诊断。在启动 AED 患者中，第二常见的诊断是癫痫（20.6%）。与其他 AED 起始剂相比，伴有肌肉骨骼诊断和镇痛药的使用（包括阿片类药物）的加巴喷丁的使用更常见。

结论和意义：近期住院与启动 AED 治疗显著相关。开始使用抗癫痫药可能与 AD 患者的常见症状有关，如神经性疼痛，癫痫和神经精神症状。

### 14. 癫痫哺乳期妇女抗癫痫发作药物的管理

Management of anti-seizure medications in lactating women with epilepsy

DOI: 10.3389/fneur.2022.1005890

Rong Yan, Jinmei Tuo , Zhenzhen Tai , Haiqing Zhang, Juan Yang, Changyin Yu , Zucui Xu

摘要：癫痫是一种常见的神经系统疾病。目前，全球约有 7000 万癫痫患者，其中一半是女性，30-40%的癫痫患者具有生育功能。具有生育功能的癫痫患者会面临更多挑战，如激素波动导致的癫痫发作，以及服用抗

癫痫发作药物 (ASM) 对母婴产生不良影响的风险。母乳是母亲给宝宝最好的礼物之一，母乳喂养可以给宝宝带来更多的益处。与健康人相比，癫痫患者对母乳喂养有更多的担忧，因为他们担心乳汁中的抗癫痫发作药物会影响婴儿的生长发育，并且总是面临是否选择产后母乳喂养的困境。关于癫痫患者在服用抗癫痫发作药物时是否可以母乳喂养，以及母乳喂养是否会对婴儿产生不利影响，仍然是患者和医生关注的重要话题。本文回顾了现有的关于癫痫患者母乳喂养相关问题的研究，以指导临床实践，提高癫痫患者的母乳喂养依从性。

## 15. 丙戊酸对 2019 冠状病毒感染或严重程度的疗效:一项初步研究

Efficacy of Valproic Acid Against Coronavirus Disease 2019 Infection or Severity: A Pilot Study.

DOI: 10.1097/WNF.0000000000000529

Farazdaghi M , Razavizadegan SMA , Moghimi M , Asadi-Pooya AA.

目的:本研究的目的是调查服用丙戊酸(VPA)是否对癫痫患者的 2019 冠状病毒病(COVID-19)感染或严重程度具有保护作用。方法:这是一项问卷研究，包括 150 名在单一疗法或综合疗法中服用 VPA 的患者(自大流行开始或更长时间以来)和 150 名未服用 VPA 的患者(自大流行开始以来)，在我们的癫痫数据库中注册。数据比较了两组患者的血清阳性率和 COVID-19 感染严重程度。对后者进行代理评估，对比-à-vis 住院率和重症监护室住院率。结果:共研究 241 例患者，其中男性 130 例(53.9%)，女性 111 例(46.1%)。患者平均年龄  $30.7 \pm 11.4$  岁。服用 VPA 患者与未服用 VPA 患者的感染率和严重程度差异无统计学意义( $P = 0.587$ )和( $P = 0.648$ )。结论:在这项初步研究中，未发现 VPA 对 COVID-19 感染率有保护作用的假设的支持。也没有任何迹象表明 VPA 在 COVID-19 活动性感染者中具有疾病调节作用。我们需要更大规模的随机对照试验来证实我们的结论。

## 16. 癫痫集中发作的抢救治疗

Rescue Treatments for Seizure Clusters.

DOI: 10.1016/j.ncl.2022.03.016

Kotloski RJ , Gidal BE .

癫痫聚集的治疗努力防止额外的癫痫发作，并避免进展为病情，如长时间的癫痫发作和癫痫持续状态。抢救疗法是癫痫发作行动计划(SAPs)的关键组成部分。美国批准了三种治疗癫痫聚集性发作的抢救疗法:地西洋直肠凝胶、咪达唑仑鼻喷雾剂和地西洋鼻喷雾剂。安定直肠凝胶是一种有效的癫痫发作的抢救疗法，尽管成人和青少年可能对其使用有社会保留意见。经鼻给药咪达唑仑或安定是直肠给药的一种很有前途的替代方案，因为这些剂型提供简单、社会可接受的给药方法，起效快，并允许自我给药的可能性。与已批准的药物相比，超说明书苯二氮卓类药物，如口服崩解劳拉西洋和经鼻雾化器经鼻内静脉(IV)咪达唑仑制剂的生物利用度和耐受性不太好。

## 17. 癫痫患者性功能障碍的患病率和诊断

Prevalence and Diagnosis of Sexual Dysfunction in People with Epilepsy.

DOI: 10.1016/j.ncl.2022.03.013

Rathore C , Radhakrishnan K .

尽管约有一半的癫痫患者(PWE)会发生性功能障碍, 但这一疾病大多未得到充分报道、认识不足和治疗不足。性功能障碍在无法控制的癫痫、频繁癫痫发作和服用酶诱导抗癫痫药物(ASMs)的患者中更为常见。潜在的焦虑或抑郁的存在与 PWE 中更高频率的性功能障碍相关。尽管证据有限, 但较新的非酶诱导性 ASM 在很大程度上不会导致性功能障碍。需要多学科和多管齐下的方法对 PWE 患者的性功能障碍进行综合评估和管理。

## 18. 母亲使用抗癫痫药物对儿童发育的影响

Effects of Maternal Use of Antiseizure Medications on Child Development.

DOI: 10.1016/j.ncl.2022.03.006

Meador KJ .

患有癫痫(WWE)的妇女所生的大多数孩子都是正常的, 但却增加了畸形和不良神经心理结果的风险。抗癫痫药物(ASMs)是最常开给育龄妇女的致畸药物。然而, WWE 在怀孕期间通常无法避免使用 ASM。不同的 ASM 致畸风险不同。与其他 ASM 相比, 丙戊酸钠在解剖和行为上具有特殊的致畸风险。许多血管痉挛的风险仍不确定。有生育潜力的女性服用 ASM 应该服用叶酸。服用 ASM 的同时母乳喂养似乎是安全的。怀孕前 WWE 应获得知情同意, 概述风险。

## 19. 中枢神经系统药物联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗: 自杀行为风险的贝叶斯筛查研究

Use of central nervous system drugs in combination with selective serotonin reuptake inhibitor treatment: A Bayesian screening study for risk of suicidal behavior

DOI: 10.3389/fpsy.2022.1012650.

Tyra Lagerberg , Arvid Sjölander , Robert D Gibbons , Patrick D Quinn , Brian M D'Onofrio , Clara Hellner , Paul Lichtenstein , Seena Fazel , Zheng Chang

背景: 使用其他中枢神经系统 (CNS) 药物与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 治疗是常见的。尽管如此, 关于联合特定药物对自杀行为的影响的证据有限。我们的目的是在 SSRI 治疗期间和之外使用中枢神经系统药物时, 提供自杀行为风险信号的证据。

材料和方法: 使用瑞典国家登记册的链接, 我们确定了 2006-2013 年居住在瑞典的 6-59 岁 SSRI 使用者的国家队列。我们使用两阶段贝叶斯泊松模型来估计 SSRI 治疗期间中枢神经系统药物开始前和后 90 天内自杀行为的发生率比 (IRR), 同时考虑了多次测试。为了进行比较, 并评估 SSRI 与其他中枢神经系统药物之间是否存在相互作用, 我们还估算了未经 SSRI 治疗的中枢神经系统用药的内部收益率。

结果: 我们确定了 53 种在 SSRI 治疗期间开始的常见中枢神经系统药物, 分配给 262721 名患者。我们发现 20 种中枢神经系统药物具有统计显著的 IRR。其中, 两名患者在服用中枢神经系统药物后出现自杀行为的风险高于服用前

(阿普唑仑, IRR=1.39; 氟硝西泮, IRR=1.83)。我们发现了几种药物的新信号, 这些信号在统计学上与自杀行为风险的降低显著相关。我们没有发现 SSRI 和所选中枢神经系统药物之间存在有害相互作用的证据。

结论: 检测到的几种降低风险的信号与先前有证据表明抗抑郁药物增强有益的药物(如奥氮平、喹硫平、锂、丁螺环酮和米氮平)相对应。自杀行为风险降低的新信号, 包括拉莫三嗪、丙戊酸、利培酮和褪黑激素, 值得进一步研究。

## 20. 新一代抗癫痫药物预防动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性神经血管事件的作用

Effects of New-Generation Antiepileptic Drug Prophylaxis on Delayed Neurovascular Events After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

DOI:10.1007/s12975-022-01101-9

Suzuki H, Miura Y, Yasuda R, Yago T, Mizutani H, Ichikawa T, Miyazaki T, Kitano Y, Nishikawa H, Kawakita F, Fujimoto M, Toma N.

脑动脉瘤性蛛网膜下腔出血(SAH)后迟发性脑缺血(DCI)的发生可能与癫痫发作、皮层扩散性去极化等神经电干扰有关。然而, 预防抗癫痫药物对蛛网膜下腔出血结局的影响仍存在争议。作者调查了预防性给药新一代抗癫痫药物左乙拉西坦和吡仑帕奈是否对蛛网膜下腔出血后迟发性神经血管事件有益。这是一项回顾性单中心队列研究, 研究对象为 121 名连续的蛛网膜下腔出血患者, 包括 56 名世界神经外科医生联合会(World Federation of Neurological Surgeons) IV - V 级入院的患者, 他们在 2013 年至 2021 年期间在蛛网膜下腔出血后 72 小时内接受了动脉瘤闭塞术。预防性抗癫痫药物因研究期限不同而不同:无(2013 - 2015 年), 左乙拉西坦用于高风险癫痫发作患者(2016 - 2019 年), 以及所有患者(2020 - 2021 年)的吡仑帕奈。第 3 项弥散加权磁共振成像迟发性脑梗死发生率最低, 与 DCI 发展程度较低有关。其他结果指标在 3 项中类似, 包括血管造影血管痉挛发生率、计算机断层扫描可检测到的迟发性脑梗死、癫痫发作和 3 个月预后良好(改良 Rankin 量表 0 - 2)。目前的研究表明, 预防性使用左乙拉西坦和吡仑帕奈与更坏的预后无关, 吡仑帕奈可能通过预防 SAH 后的微循环障碍来降低 DCI。在一项大规模的前瞻性研究中, 需要进一步研究选择性 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体拮抗剂吡仑帕奈对 SAH 患者的抗 DCI 作用。

## 21. 苯二氮卓耐药癫痫持续状态的治疗:系统回顾和网络荟萃分析

Treatment of benzodiazepine-resistant status epilepticus: Systematic review and network meta-analyses

DOI:10.1016/j.seizure.2022.09.017

Jain P, Aneja S, Cunningham J, Arya R, Sharma S.

目的:研究了儿童和成人苯二氮卓耐药癫痫持续状态(SE)的多种干预措施。这篇综述旨在总结现有的证据, 并提供治疗效果的比较有效性和排名的估计。

方法:纳入所有研究苯二氮卓耐药 SE 患者(>1 月龄)的随机对照试验。观察 60min 内癫痫停止、24h 无癫痫发作、死亡、插管时呼吸抑制、心血管不稳定等预后。进行了常规和网络元分析(NMA)。

结果:17 项研究被纳入(NMA 中 16 项)。在 60 分钟内停止癫痫发作方面, 苯巴比妥和高剂量左乙拉西坦明显优于苯妥英钠。网络排名显示, 苯巴比妥在高剂量左乙拉西坦和高剂量丙戊酸钠之后被研究的干预中有最高的可能性是最好的。网络荟萃分析受到主要间接证据和高度异质性的限制。在两两比较中, 发现苯巴比妥与需要插管和心血管不稳定的较高风险相关。左乙拉西坦比苯乙妥有更好的安全性。

结论:基于低质量证据, 苯巴比妥似乎是苯二氮卓耐药癫痫持续状态患者给药 60 分钟内停止癫痫发作的最有效药物。大剂量左乙拉西坦、大剂量丙戊酸钠和苯乙妥可能同样有效。药物的选择可以根据有效性、安全性、可用性、成本和全身合并症来指导。

## 22. 大麻和大麻素临床试验的特点:治疗或药物开发目的的试验综述

The Characteristics of Clinical Trials on Cannabis and Cannabinoids: A Review of Trials for Therapeutic or Drug Development Purposes.

DOI: 10.1007/s40290-022-00447-7.

Modaresi F, Talachian K.

简介: 导语:患者和保健从业人员对使用大麻和大麻素来满足未满足的临床需求越来越感兴趣。虽然我们有大麻素医疗使用的临床证据, 但很大一部分数据不是基于随机临床试验, 而随机临床试验被认为是临床研究的黄金标准。我们审查了为治疗或药物开发目的而注册的关于大麻和大麻素的临床试验, 以强调过去和目前为获得强有力的临床证据和确定现有知识差距所作的努力。方法:我们回顾了 4 个临床试验注册(国际临床试验注册计划[ICTRP], ClinicalTrials.gov, 欧洲临床试验注册[EUCTR], 澳大利亚和新西兰临床试验注册[ANZCTR]), 以确定 2000 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日期间关于大麻素(植物或合成)或大麻类药物的临床试验。所有关于大麻素和与内源性大麻素系统相互作用的其他化合物的干预临床试验, 无论调查的医疗条件、评估的健康结果或比较剂的选择, 都包括在内, 只要它们具有治疗或药物开发目的。提取主要资助方、资助方类型、注册日期、招募状态、参与人数、研究设计、研究阶段、国家、医疗条件、调查大麻素和给药途径等数据。根据每项试验的细节确定了大麻素的治疗区域和类别。结果:我们纳入了 2966 项临床试验中的 834 项。临床试验注册数量从 2013 年的 30 个持续增加到 2021 年的 103 个。2021 年, 超过 40%的注册临床试验为 II 期和 III 期临床试验。完成的、正在进行的和终止的试验注册人数分别为 128,156 和 542。 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC)、大麻二酚(CBD)、口服给药途径的临床研究占主导地位。大约三分之二的临床试验是在五个治疗领域进行的(即:“慢性疼痛”、“精神、行为或神经发育障碍”、“神经系统疾病”、“内分泌、营养或代谢疾病”和“肿瘤”)。制药公司赞助了 39%的临床试验。然而, 试验赞助在不同的司法管辖区有明显的差异, 这可能部分是因为不同的监管框架。结论:我们的综述强调了过去 21 年来大麻素类药物临床试验的多样化。这篇综述强调了对新的大麻素给药方法, 如局部应用和新出现的植物和合成大麻素的研究进行临床研究的兴趣增加。此外, 已经设计了更多的临床试验, 以探索大麻素在精神、行为或神经发育障碍和皮肤病等领域的潜在治疗益处。需要对更常研究的治疗领域(如慢性疼痛、神经系统疾病、精神和行为障碍)的临床试验进行细粒度分析, 以便为所有利益攸关方提供更可操作的信息和见解。

### 23. 处理抗癫痫药物延迟或错过剂量:一个模型通知的个人补救剂量

Handling Delayed or Missed Dose of Antiseizure Medications: A Model-Informed Individual Remedial Dosing.

DOI: 10.1212/WNL.000000000201604.

Li ZR, Wang CY, Lin WW, Chen YT, Liu XQ, Jiao Z.

简介: 背景和目的:抗癫痫药物是癫痫患者的主要治疗方式。在长期或终身抗癫痫治疗中, 延迟或错过剂量是常见的。本研究旨在探讨 11 种常用抗癫痫药物延迟或漏诊的最佳个体化治疗给药方案。方法:为了探索治疗给药方案, 采用蒙特卡罗模拟基于以前确定和发表的人群药代动力学模型。研究了延迟或错过剂量的六种治疗策略。在个体治疗范围之外的偏差时间被用来评价每个治疗方案。评估了患者的人口统计学特征、伴随用药和计划给药间隔对治疗方案的影响。采用 R 中的 RxODE 和 Shiny 进行蒙特卡罗模拟, 并推荐个别治疗方案。结果:推荐的治疗方案与抗癫痫药物的延迟时间、预定给药间隔和半衰期高度相关。此外, 儿童和成人患者的最佳治疗方案是不同的。肾功能, 以及伴随而来的影响抗癫痫药物清除的药物, 也可能影响治疗方案。开发了一个基于网络的仪表盘, 为延迟或错过的剂量提供个性化的治疗方案, 并建立了一个用户自定义模块, 所有参数可由用户灵活定义。讨论:基于人群药代动力学模型的蒙特卡罗模拟可能为儿童和成人癫痫患者延迟或错过抗癫痫药物剂量的治疗方案提供一个合理的方法。

### 24. 青少年肌阵挛性癫痫患者停药后耐药性和癫痫复发的个体预测: 系统综述和个体参与者数据荟萃分析

Individualised prediction of drug resistance and seizure recurrence after medication withdrawal in people with juvenile myoclonic epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis

DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101732

Remi Stevelink , Dania Al-Toma , Floor E Jansen , Herm J Lamberink , Ali A Asadi-Pooya

背景: 三分之一的青少年肌阵挛性癫痫 (JME) 患者具有耐药性。四分之三的人在获得癫痫发作自由后尝试停用抗癫痫药物 (ASM) 时癫痫发作复发。目前还无法预测谁可能产生耐药性并安全地退出治疗。我们的目的是确定耐药性和癫痫复发的预测因素, 以便对 JME 患者的治疗结果进行个性化预测。

方法: 我们基于 EMBASE 和 PubMed 中的系统搜索 (上次更新于 2021 3 月 11 日) 进行了个体参与者数据 (IPD) 荟萃分析, 包括前瞻性和回顾性观察性研究, 这些研究报告了确诊为 JME 的患者的治疗结果以及至少一年随访后的可用癫痫发作结果数据。我们邀请作者分享标准化 IPD, 以使用多变量逻辑回归来确定耐药预测因子。我们排除了伪抗药性个体。一个试图退出 ASM 的亚组被纳入关于退出 ASM 后癫痫复发的多变量比例风险分析。

结果: 我们的搜索结果为 1641 篇文章; 53 项符合资格, 其中 24 项研究的作者同意通过分享 IPD 进行合作。利用 2518 名 JME 患者的数据, 我们发现了九个独立的耐药预测因子: 三种发作类型、精神病合并症、癫痫性发作、癫痫样病灶、种族、CAE 病史、癫痫家族史、癫痫持续状态和热性发作。我们的多变量模型的内部-外部交叉验证显示, 接收器工作特性曲线下的面积为 0.70 (95%CI 0.68-0.72)。ASM 停药后癫痫复发 (n=368) 的预测依据是停药

开始时年龄较早、无癫痫发作间隔较短以及目前使用的 ASM 较多，导致平均内外交叉验证一致性统计为 0.70 (95%CI 0.68-0.73)。

解释：我们能够预测和验证 JME 患者的临床相关个性化治疗结果。个性化预测可作为列线图 and 基于 web 的工具访问。

## 25. 大麻类药物治疗焦虑症：对睡眠障碍影响的系统回顾和思考

Cannabinoid treatments for anxiety: A systematic review and consideration of the impact of sleep disturbance

DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104941.

Andrea J Narayan , Luke A Downey , Brooke Manning , Amie C Hayley

大麻酚 (CBD) 的安全性和广泛的作用使其成为焦虑和同时发生的睡眠障碍的流行治疗选择。然而，其在健康人群和临床人群中的疗效、治疗持续时间、配方和最佳治疗效果的剂量仍不清楚。从开始到 2022 年 10 月，对选定的数据库进行了检查，根据 PRISMA 指南进行数据提取和 Cochrane 偏倚风险评估，并在 PROSPERO 数据库 (CRD42021247476) 中注册，其中 58 项全文研究符合资格标准，仅使用 CBD 或使用  $\Delta$ -9-四氢大麻酚 (THC) 在健康人群和临床人群中进行。在健康人群和某些不使用大麻的临床人群中，CBD 具有更大的抗焦虑作用，但对睡眠没有显著影响。倒置的 U 型剂量关系以及联合治疗中 CBD 与 THC 的比率可能会缓和这些影响。从机理上讲，观察到的 CBD 效应是通过内源性大麻素系统的初级调节和神经内分泌功能的次级调节发生的。需要更多的研究来了解 CBD 在不同群体中的作用机制。

## 26. 苯二氮卓耐药性癫痫持续状态的治疗：系统评价和网络荟萃分析

Treatment of benzodiazepine-resistant status epilepticus: Systematic review and network meta-analyses

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.09.017

Puneet Jain 1, Satinder Aneja 2, Jessie Cunningham 3, Ravindra Arya 4, Suvasini Sharma 5

简介：目的：针对儿童和成人的苯二氮卓耐药性癫痫持续状态 (SE) 研究了多种干预措施。本综述旨在总结现有证据并提供比较有效性的估计和治疗效果的排名。

方法：所有研究苯二氮卓耐药 SE 患者 (> 1 个月大) 的随机对照试验均被纳入。研究结果包括 60 分钟内癫痫发作停止、24 小时无癫痫发作、死亡、需要插管的呼吸抑制和心血管不稳定。进行了常规和网络荟萃分析 (NMA)。

结果：共纳入 17 项研究 (NMA 中有 16 项)。在 60 分钟内停止癫痫发作方面，苯巴比妥和高剂量左乙拉西坦明显优于苯妥英钠。网络排名表明，在所研究的干预措施中，苯巴比妥成为最佳干预措施的可能性最高，其次是高剂量左乙拉西坦和高剂量丙戊酸盐。网络荟萃分析受到主要间接证据和高度异质性的限制。在成对比较中，发现苯巴比妥与需要插管和心血管不稳定的较高风险相关。左乙拉西坦的安全性优于磷苯妥英。

结论：基于低质量证据，苯巴比妥似乎是对苯二氮卓耐药性癫痫持续状态患者给药后 60 分钟内停止癫痫发作最有效的药物。大剂量左乙拉西坦、大剂量丙戊酸盐和磷苯妥英可能同样有效。药物的选择可能会受到有效性、安全性问题、可用性、成本和系统性合并症的指导。

## 药物基础研究/机制研究

### 1. 离体癫痫模型中，大麻二酚可抑制小胶质细胞激活并减轻红藻酸盐诱导的神经元损伤

Cannabidiol inhibits microglia activation and mitigates neuronal damage induced by kainate in an in-vitro seizure model

DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105895

Landucci E, Mazzantini C, Lana D, Calvani M, Magni G, Giovannini MG, Pellegrini-Giampietro DE.

背景:癫痫是一种最常见的大脑疾病，尽管可能使用多种治疗方法，但许多患者在其整个生命周期中持续发作，他们需要新的治疗方法。在过去的几年里，人们对大麻中存在的非精神活性化合物的兴趣大幅增加，大麻二酚(CBD)已被证明可以有效治疗不同类型的神经紊乱和神经退行性疾病，如癫痫、缺血、多发性硬化症和阿尔茨海默病。

方法:研究大麻素 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC)、大麻二酚(CBD)和大麻萜酚 (CBG)对大鼠器官型海马片接触红藻酸盐的体外癫痫模型的影响。用碘化丙啶荧光法测定角氨 3 (CA3)海马亚区细胞死亡情况。用免疫组化和共聚焦显微镜观察细胞形态和组织结构，用流式细胞仪和形态学分析评估小胶质细胞的激活和极化。

结果:在培养培养基中，大麻二酚能降低红藻酸盐诱导的 CA3 损伤。相反，与四氢大麻酚孵育会加重海马的损伤。TRPV1、TRPV2、5-HT1A 和 PPAR $\gamma$ 拮抗剂可阻断大麻二酚的神经保护作用。共聚焦显微镜下证实 CBD 而非 THC 对红藻酸盐引起的神经元损伤和组织紊乱具有明显的保护作用。大麻二酚培养可显著阻断红藻酸盐离体癫痫模型中观察到的小胶质细胞从 M0 到 M1 表型的激活，推动小胶质细胞从 M0 向 M2 过渡。

### 2. 与丙戊酸相比，拉考沙胺对胎盘基本化合物载体的影响：在灌注的人类胎盘中的研究

Lacosamide effects on placental carriers of essential compounds in comparison with valproate: Studies in perfused human placentas

DOI:10.1111/epi.17395

Berman E, Kohn E, Berkovitch M, Kovo M, Eyal S.

方法：胎盘来自没有已知癫痫的妇女的剖宫产。在 2.5  $\mu\text{g/ml}$  (10  $\mu\text{mol-L}^{-1}$ ,  $n = 7$ ) 或 10  $\mu\text{g/ml}$  (40  $\mu\text{mol-L}^{-1}$ ,  $n = 6$ ) 的拉考沙胺存在下，对子叶进行插管并灌注 180 分钟，分别代表母体灌注液中的低和高治疗浓度。丙戊酸钠 (83 $\mu\text{g/ml}$ , 500 $\mu\text{mol-L}^{-1}$ ,  $n = 6$ ) 和灌注液 ( $n = 6$ ) 分别作为阳性和阴性对照。用定制的基因板阵列来分析灌注子叶中载体基因的表达。

结果：灌注 3 小时后，用 10  $\mu\text{g/ml}$  拉考沙胺 (50%) 处理的胎盘中 SLC19A1 (编码还原叶酸载体 1) 的 mRNA 表达被下调 ( $p < .05$ )。在所有组别中，观察到 SLC19A3 (硫胺素转运体 2; 10 $\mu\text{g/ml}$  拉考沙胺、83 $\mu\text{g/ml}$  丙戊酸钠和 2.5 $\mu\text{g/ml}$  拉考沙胺分别降低 52%、20%和 9%;  $p < .05$ ) 的表达有明显差异。

重要性：高治疗浓度的拉考沙胺对人类胎盘产生了药理作用。我们的发现，如果在体内表现出来，表明拉考沙胺可能会影响胎儿的叶酸供应，并支持在怀孕期间对拉考沙胺的血浆浓度进行治疗监测和仔细调整

结论:我们的研究表明，CBD 可减轻红藻酸盐诱导的神经元损伤，阻断 M0 表型向 M1 表型的转变。

### 3. 斑马鱼的光运动反应和电生理学揭示了 $\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体上不同部位的麻醉剂的不同相互作用

Photomotor Responses in Zebrafish and Electrophysiology Reveal Varying Interactions of Anesthetics Targeting Distinct Sites on  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Type A Receptors

DOI:10.1097/ALN.0000000000004361

Hoyt H, Fantasia RJ, Bhave K, Yang X, Forman SA.

背景：依托咪酯、巴比妥类药物、阿法沙酮和丙泊酚是通过不同的分子结合位点对 $\gamma$ -氨基丁酸 A 型 (GABAA) 受体进行异生调节的麻醉剂。两态协同共鸣模型说明了麻醉剂的作用，并预测了作用于不同部位的药物对之间的超加性相互作用。一些行为和分子研究支持这些预测，而其他研究结果表明，麻醉剂的相互作用可能很复杂。因此，我们评估了四种麻醉剂在动物和 GABAA 受体之间的相互作用。

方法：作者以视频评估斑马鱼幼虫的光运动反应，并采用同位素分析法来评估催眠药物对的相互作用。电压钳电生理学和异体移位分析评估了由 $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 激活的 $\alpha 1\beta 3\gamma 2\text{L}$  受体与麻醉剂的共同作用 [ $\log(d, \text{AN}) : \log(d, \text{GABA})$  ratio]。在低 GABA 激活的受体中，评估了与斑马鱼有关的浓度的麻醉剂相互作用。

结果：在斑马鱼幼虫体内，依托咪酯与丙泊酚和巴比妥类药物 R-5-烯丙基-1-甲基间三氟甲基戊巴比妥 (R-mTFD-MPAB; 平均值 $\pm$ SD  $\alpha$ 分别为 1.0 $\pm$ 0.07 和 0.96 $\pm$ 0.11, 其中 1.0 表示加成性) 发生加成作用，而其他四对药物显示协同作用 (平均 $\alpha$ 范围 0.76 到 0.89)。电生理学异生转变显示，丙泊酚和 R-mTFD-MPAB 对依托咪酯激活的受体的调节远远小于对 GABA 激活的受体 [对数 (d, AN) : 对数 (d, GABA) 比值分别为 0.09 $\pm$ 0.021 和 0.38 $\pm$ 0.024]，而阿法沙林对 GABA 或依托咪酯激活的受体的调节相当大 [对数比值=0.87 $\pm$ 0.056]。在 GABA 激活较低的情况下，依托咪酯与阿法沙酮联合使用具有超强的增效作用 ( $n = 6$ ; 通过配对 t 检验,  $P = 0.023$ )，但依托咪酯加 R-mTFD-MPAB 或丙泊酚则没有。

结论：在斑马鱼和 GABAA 受体中，麻醉药物的相互作用是不同的，从相加性到协同作用不等。包括依托咪酯在内的药物对在动物和受体中显示出相应的相互作用。其中一些结果对简单的两态共轭模型提出了挑战，并支持不同的麻醉剂可能稳定不同的受体构象，改变其他药物的作用。

#### 4. Dynorphin/KOR 通过激活 mTOR 信号通路抑制神经元自噬，预防癫痫急性发作

Dynorphin/KOR inhibits neuronal autophagy by activating mTOR signaling pathway to prevent acute seizure epilepsy

DOI:10.1002/cbin.11874

Liu L, Liu Z, Zeng C, et al.

摘要：在以前的研究中，我们发现强啡肽通过激活 kappa 阿片受体（KOR）发挥抗癫痫作用。然而，神经元自噬在强啡肽/KOR 介导的抗癫痫中的作用仍不清楚。本研究旨在研究强啡肽通过抑制自噬和减少神经元凋亡的抗癫痫作用的分子机制。这里，建立了匹鲁卡品诱导的大鼠癫痫模型，用无 Mg<sup>2+</sup>暴露的海马神经元进行癫痫活动的诱导。采用实时聚合酶链反应和 Western blot 分析来评估信使 RNA 和蛋白质的表达。TdT 介导的 dUTP-生物素缺口标记染色和流式细胞仪被用来分析体内和体外的细胞凋亡情况。用 Cell Counting Kit-8 检测神经元细胞的生存能力。免疫荧光染色和绿色荧光蛋白-光链 3 免疫荧光被用来测量体内和体外的自噬情况。结果显示，强啡肽原的过量表达减轻了神经元的凋亡，激活了哺乳动物雷帕霉素（mTOR）信号通路，并抑制了癫痫大鼠的神经元自噬。强啡肽抑制了无镁诱导的癫痫样神经元凋亡，部分逆转了无镁对 mTOR 信号通路和癫痫样神经元自噬的影响。此外，使用雷帕霉素，我们发现强啡肽通过激活 mTOR 信号通路抑制了 Mg<sup>2+</sup> free 诱导的癫痫样神经元自噬和凋亡。总之，强啡肽通过激活 mTOR 信号通路抑制自噬，对癫痫急性发作和癫痫引起的脑损伤有保护作用。

#### 5. 发现用于治疗癫痫的 Nav1.1 通道阻断剂的三氮唑类药物

Discovery of triazenyl triazoles as Nav1.1 channel blockers for treatment of epilepsy

DOI:10.1016/j.bmcl.2022.128946

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

摘要：电压门控钠（Nav）通道是治疗癫痫的重要靶点之一，而卢非酰胺作为 Nav1.1 通道阻断剂是已获批准的第三代抗癫痫药物。在此，我们通过对卢非酰胺进行三唑化，报道了三唑类药物作为新的 Nav1.1 通道阻断剂用于治疗癫痫。通过电生理活性测定，发现化合物 6a 和 6e 可以调节 Nav 1.1 通道的失活电压，分别为 -10.07 mV 和 -11.28 mV 的转变。在戊四唑（PTZ）小鼠模型中，6a 和 6e 在胃内给药 50mg/kg 的剂量下，降低了癫痫小鼠的发作水平，延长了发作潜伏期，提高了癫痫小鼠的生存率。此外，6a 在最大电击（MES）小鼠模型中也表现出很好的效果，并且拥有适度的药代动力学特征。这些结果表明，6a 是一种治疗癫痫的新型 Nav1.1 通道阻断剂。

#### 6. 亚型选择性 GABAA 正向异体调节剂 darigabat 在耐药性局灶性癫痫小鼠模型中明显的抗癫痫活性

Pronounced antiseizure activity of the subtype-selective GABAA positive allosteric modulator darigabat in a mouse model of drug-resistant focal epilepsy

DOI:10.1111/cns.13927

Gurrell R, Iredale P, Evrard A, Duveau V, Ruggiero C, Roucard C.

目的: Darigabat 是一种 GABAA 受体的 $\alpha 2/3/5$  亚单位选择性正向异生调节剂, 在几个临床前癫痫模型以及临床光癫痫试验中显示出广谱的活性。这里的目的是评估 darigabat 在中颞叶癫痫 (MTLE) 小鼠耐药局灶性发作模型中的急性抗癫痫作用。

方法: MTLE 模型是通过对成年小鼠单侧海马内注射低剂量 (1 nmol) 卡英酸产生的, 在全身麻醉下植入双极电极后记录随后的癫痫样活动。在癫痫发生期 (约 4 周) 后, 用脑内脑电图记录自发和复发性海马阵发性放电 (HPD; 局灶性发作)。给予对照组 (PO)、darigabat (0.3-10 毫克公斤<sup>-1</sup>, PO) 和阳性对照地西洋 (2 毫克公斤<sup>-1</sup>, IP) 后, 记录 HPD 的数量和累积时间。

结果: Darigabat 剂量依赖性地减少了 HPD 的表达, 在 3 和 10 毫克公斤<sup>-1</sup> 的剂量下显示出与地西洋相当的疗效。

结论: Darigabat 在 MTLE 模型中表现出强大的疗效, 这是一个耐药性局灶性癫痫的临床前模型。一项概念验证的安慰剂对照、辅助治疗的 II 期试验 (NCT04244175) 正在进行, 以评估 darigabat 对耐药性局灶性癫痫患者的疗效和安全性。

## 7. 使用美托咪定、咪达唑仑和芬太尼麻醉后眼压的变化与小鼠初始眼压的关系

Changes in Intraocular Pressure following Narcosis With Medetomidine, Midazolam, and Fentanyl in Association With Initial Intraocular Pressure in Mice

DOI:10.1080/02713683.2022.2101667

Binter M, Lüdtke P, Langer F, et al.

目的: 本文描述了在美托咪定、咪达唑仑和芬太尼的全身麻醉下, 眼压正常和眼压升高的小鼠眼压下降的发展。

方法: 使用 iCare Tonolab 回弹眼压计测量眼压。将 12 只 3-4 个月大的雄性和雌性 C57BL/6J 小鼠随机分为生理性眼压的对照组和高眼压组, 实验中使用地塞米松-21-乙酸盐注射诱导眼压升高。麻醉方面, 使用美托咪定和咪达唑仑, 亚组另外接受芬太尼。每 2.5 分钟测量一次眼压, 持续 30 分钟。

结果: 对照组以 14.89 毫米汞柱 (SEM: 0.58) 与高眼压组最初的 20.44 毫米汞柱 (SEM: 0.75) 有明显差异 ( $P = 0.0002$ )。在全身麻醉下, 所有组别都显示出眼压的显著下降 ( $P < 0.05$ )。额外接受芬太尼的组和不接受芬太尼的组在眼压发展和下降方面没有明显差异。眼压的下降高度依赖于初始值, 高眼压组的下降幅度更大。10 分钟后, 高眼压组和对照组之间的眼压没有明显差异。

结论: 在小鼠中, 用美托咪定和咪达唑仑进行全身麻醉会导致眼压随时间的推移而下降。在麻醉中加入芬太尼并没有改变这些效果。这种下降是随时间和眼压而变化的。

## 8. 不同组成的脂质膜上内源和植物大麻素的分子研究

Molecular study of endo and phytocannabinoids on lipid membranes of different composition.

DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.113020

Laurella LC, Moglioni AG, Martini MF.

内源性大麻素系统(ECS)的发现只有 30 年的历史。尽管许多研究小组已经阐明了它的成分、位置、功能和代谢,但被认为是 ECS 的“神经递质”化合物的特性产生了一些问题,这些问题在文献中尚未得到回答或争议。在此背景下,我们研究了主要内源性大麻素类化合物和主要植物大麻素类化合物在真核生物内外模型膜中的分子行为。这些化合物的高亲脂性使得大麻素可能通过脂质双分子层达到分子靶点的假设成为可能。这种考虑不仅针对大麻素受体,也针对这些生物活性分子调节的其他(许多)靶点(Watkins, 2019;Nelson 等人, 2020 年;Jakowiecki 和 Filipek, 2016)。鉴于这些化合物的多靶点作用和对不同受体的不同行为,研究这些大麻素在 POPC 和 POPE 模型膜中的性质和动力学就变得有意义。为此,我们研究了内源性大麻素 anandamide 和 2-花生四烯醇-甘油以及植物大麻素大麻二醇和 trans- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol 对真核生物内外模型膜的差异调控。结果表明,这种行为有利于真核体外模型膜所研究的生物活性分子的迁移。此外,真核生物内部的模型膜流动性较差,有利于折叠构象的稳定或分子在双分子层中心的定位。这些结果提供了相关的证据,有助于深入理解 ECS 的主要内源配体和 *C. sativa* 的主要植物大麻素的行为。

## 9. 喂食三乙酸甘油酯可增加小鼠血浆乙酸水平,但对急性电痉挛模型无抗惊厥作用

Glyceryl triacetate feeding in mice increases plASMa acetate levels but has no anticonvulsant effects in acute electrical seizure models.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108964.

Xu W, Neal ES, Plan M, Borges K.

简介:醋酸已被证明具有神经保护和抗炎作用。它被星形胶质细胞氧化,因此可以为大脑提供葡萄糖以外的辅助能量。因此,我们假设它可以防止癫痫发作,这是通过喂食三乙酸甘油酯(GTA)来研究的,在不提高钠或酸水平的情况下提供大量的醋酸酯。方法:CD1 雄性小鼠被喂食含或不含 GTA 的控制饮食长达三周。监测体重、血糖水平、血浆短链脂肪酸水平和其他血液学参数。采用 6hz 和最大电休克发作阈(MEST)试验测定癫痫发作阈值。采用铁还原抗氧化能力(FRAP)试验和 Trolox 等效抗氧化能力试验评估大脑皮层和血浆的抗氧化能力。结果:在两个实验中,添加和不添加 GTA 的两种饮食体增重相似。三乙酸甘油酯饲喂组的血浆乙酸和丙酸水平分别增加了 2-3 倍和 1.6 倍。尾尖采集的血液中葡萄糖水平没有改变,但躯干血液中葡萄糖水平升高。脑皮质乙酰辅酶 a 合成酶活性无差异。在 6 Hz 阈值试验中,与对照组相比, GTA 在第 8 天和第 14 天发作阈值分别降低了 3 mA 和 2.4 mA,但在第 16 天无差异,表明 GTA 在该模型中具有较小但不一致的促惊厥作用。在 MEST 试验中, gta 喂养组在第 19 天癫痫发作阈值略有增加(1ma),而在第 21 天的另一项实验中没有发现。两组间血浆或皮层抗氧化能力无差异。结论:尽管三乙酸甘油酯能提高血浆乙酸水平,但对急性电惊厥阈值小鼠模型无抗氧化作用,也无有益改变。

## 10. 辣木叶提取物对丙戊酸钠诱导的肌肉氧化损伤的影响

Effect of Moringa oleifera leaf extract on valproate-induced oxidative damage in muscle

DOI: 10.1080/01480545.2022.2144876. Online ahead of print.

Onur Ertik , Umar Faruk Magaji , Ozlem Sacan , Refiye Yanardag

丙戊酸 (VPA) 是广泛用于治疗癫痫的药物。根据使用情况, 它可能会导致凝血病、肝毒性和脑病等并发症。辣木植物已被证明具有抗肿瘤、抗炎、抗溃疡、解痉、利尿、降压、抗糖尿病和肝脏保护活性。本研究探讨了辣木叶提取物 (70%乙醇) 对抗氧化系统的影响, 以对抗丙戊酸钠诱导的大鼠肌肉组织氧化损伤。雌性大鼠被随机分为四组。I 组: 对照组; 第二组: 只给予辣木提取物和丙戊酸钠均为口服, 并在处死动物后收集肌肉组织。通过对丙戊酸钠组小鼠肌肉组织匀浆的生化分析显示脂质过氧化、天冬氨酸转氨酶、谷丙氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽-S-转移酶、活性氧化物、总氧化状态、氧化应激指数、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、唾液酸、蛋白质羧基、一氧化氮和髓过氧化物酶均升高。而谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、总抗氧化状态、芳基酯酶和钠/钾 ATP 酶降低。而辣木提取物的使用能逆转了这些生化改变。这些结果表明, 辣木叶提取物对丙戊酸钠诱导的肌肉组织损伤具有保护作用。

## 11. 分析美洲莲种子对戊四唑诱导小鼠的抗焦虑和抗癫痫潜在作用以及对其生物活性提取物的代谢谱评估

Evaluation of the Anxiolytic and Anti-Epileptogenic Potential of Lactuca Serriola Seed Using Pentylentetrazol-Induced Kindling in Mice and Metabolic Profiling of Its Bioactive Extract

DOI: 10.3390/antiox11112232.

Muhammad Ihsan Ullah , Rukhsana Anwar , Shahzad Kamran , Bazgha Gul , Sameh S Elhady , Fadia S Youssef

本研究旨在评估美洲莲种子中己烷、氯仿、甲醇和水提取物对小鼠抗惊厥、镇静、抗惊厥和抗癫痫药物的潜在作用。使用孔板、高架+迷宫和明/暗测试评估每种提取物不同剂量的抗焦虑能力。苯巴比妥诱发睡眠试验用于评估镇静作用。用苦防己毒素和土的宁诱发惊厥模型评价急性抗惊厥活性。所有提取物均显著减少了头部下降的次数, 其中正己烷提取物 (400mg/kg) 与对照相比, 头部下降的趋势降低了 96.34%。用提取物处理的小鼠更喜欢高架+迷宫的开放臂, 并显示没有开放臂逃避, 特别是正己烷提取物 (400 mg/kg) 显示 456.14%, 增加了各自对照组开放臂停留的时间。通过减少睡眠潜伏期和大大延长睡眠时间, 美洲莲种子增强了巴比妥酸盐诱导的睡眠效果。在所有提取物处理组中, 观察到苦防己毒素和土的宁诱导的惊厥潜伏期显著增加, 惊厥持续时间减少。根据观察到小鼠的癫痫评分显著降低, 所有提取物都显示出抗癫痫潜力。氯仿提取物与 PTZ 组相比, 其癫痫评分降低了 79.93%。三氯甲烷使脑组织中的超氧化物歧化酶 (SOD) 升高 126%、过氧化氢酶 (CAT) 升高 83.53%、总谷胱甘肽 (tGSH) 升高 149%、丙二醛 (MDA) 水平降低 36.49% (通过组织病理学检查进一步巩固) 来发挥抗氧化作用。使用气相色谱结合质谱对氯仿提取物进行代谢谱分析, 结果显示存在 16 种化合物。这种抗癫痫活性通过活性位点  $\gamma$ -氨基丁酸氨基转移酶 (GABA-AT) 的硅分子模型研究得到进一步证实, 其中所有测试的代谢产物均显示出对 GABA-AT 的有效抑制潜力, 十六烷酸、15 甲基-甲酯显示出最佳拟合、然后是十八烷酸、甲酯。结果表明, 该植物可能具有抗焦虑和抗癫痫的潜力, 并进一步巩固了美洲莲种子的民族药理学用途。

## 12. 河豚毒素 (TTX) 和靶向电压门控钠通道药物对体外自发神经元活动的混合效应

Mixture effects of tetrodotoxin (TTX) and drugs targeting voltage-gated sodium channels on spontaneous neuronal activity in vitro

DOI: 10.1016/j.toxlet.2022.11.005.

Anke M Tukker , Misha F Vrolijk , Regina G D M van Kleef , Dick T H M Sijm , Remco H S Westerink

河豚毒素 (TTX) 有效抑制神经和肌肉细胞中 TTX 敏感的电压门控钠 (NaV) 通道, 可能导致神经传递抑制、瘫痪和呼吸衰竭死亡。已知广泛药物也作用于 NaV 通道, 使用药物可能会使个体对 TTX 毒性更敏感。因此, 我们首先评估了所选药物对 TTX 敏感性 (利鲁唑、氯喹、氟西汀、丙戊酸、拉莫三嗪、利多卡因) 和 TTX 抗性 (卡马西平、美西列汀、氟卡尼) NaV 通道对生长在微电极阵列 (MEA) 上的大鼠原代皮层培养物自发神经元活动的抑制作用。在建立浓度-效应曲线后, 计算药物与 TTX 混合物的 NOEC、IC20 和 IC50 值的来确定 TTX 和这些药物之间是否发生自发神经元活动的药效相互作用。在 IC20 和 IC50 值下, 所有药物都显著增加了 TTX 对体外大鼠皮层细胞自发神经元活动的抑制作用。随后使用生长在 MEA 上的人 iPSC 衍生神经元共培养物进行的实验证实了所选药物 (卡马西平、氟卡尼、利鲁唑、利多卡因) 抑制自发神经元活动的的能力。尽管需要使用人 iPSC 衍生的神经元共培养物进行额外的实验, 但我们的综合数据已经强调了在 TTX 风险评估中识别和包括易受伤害的风险群体的重要性。

### 13. 对乙酰氨基酚和丙戊酸的磷酸酯衍生物

Phosphonate Derivatives of Paracetamol and Valproic Acid

DOI: 10.1002/cmdc.202200526.

Renáta Ballók , Ágnes Kis Varga , Péter Erdélyi , János Fischer

对乙酰氨基酚和丙戊酸是在世界药物市场上处于领先地位的独立药物。合成了这些药物的磷酸盐类似物, 并在体内进行了测试。N-(4-羟基苯基氨基甲酰基) 磷酸在防止乙酸引起的扭体方面的效力是对乙酰氨基酚的四倍。丙戊酸的磷酸酯衍生物, (2-丙基戊酰基) 磷酸, 在戊四唑诱导的点燃小鼠模型中具有与丙戊酸相似的体内活性。

### 14. 非精神类植物大麻素与电压门控钠通道的相互作用: 大麻素二醇和大麻素醇的最新进展

Non-psychoactive phytocannabinoid interactions with voltage-gated sodium channels: An update on cannabidiol and cannabigerol

DOI: 10.3389/fphys.2022.1066455.

Mohammad-Reza Ghovanloo , Sulayman D Dib-Hajj , Samuel J Goodchild , Peter C Ruben , Stephen G Waxman

植物大麻素, 发现于植物大麻中, 是一类具有生理作用的重要天然化合物。这些化合物通常可分为两类: 精神活性和非精神活性。那些不具有精神活性的物质被认为主要通过内源性大麻素受体 (CB) 独立的途径和分子靶点, 包括其他受体和离子通道发挥作用。在这些靶点中, 电压门控钠 (Nav) 通道特别有趣, 因为它们在中枢神经系统中的电信号传导中发挥着广泛的作用。详细研究了主要非精神活性植物大麻素、大麻素二醇 (CBD) 和 Nav 通道之间的相互作用。除 CBD 外, 大麻酚 (CBG) 是另一种非精神活性分子, 可作为多种疾病的潜在治疗药物, 包括通过与 Nav 通道相互作用产生的疼痛。在这篇小综述中, 我们提供了 Nav 通道与 CBD 和 CBG 互动的最新信息。

### 15. Homer1b/c 过表达诱导癫痫患者对丙戊酸产生耐药性

Overexpression of Homer1b/c induces valproic acid resistance in epilepsy

DOI: 10.1111/cns.14008

Wang Y, Li Y, Wang G, Lu J, Li Z

目标：丙戊酸（VPA）耐药性是癫痫治疗的主要挑战。本研究旨在对丙戊酸耐药性的潜在机制进行探讨。方法：在经戊四醇诱导的慢性癫痫大鼠中注射丙戊酸（250mg/Kg），持续 14 天；将发作阶段（发作评分[第 14 天前]≤0）和潜伏时间（潜伏时间[第 14 天前]≥0）得到控制的大鼠看作对丙戊酸治疗有反应；将其他大鼠看作对丙戊酸治疗无反应。在对丙戊酸治疗有反应和无反应的大鼠海马转录组中鉴别出差异常表达基因（DEGs），并对其功能进行评估。确定了突触后致密区（PSD）和 Homer1 的作用。此外，将 Homer1 的一个亚型（Homer1b/c）在 HT22 细胞中过表达或沉默，以便确定其对丙戊酸疗效的影响作用。另外，对直接与 Homer1b/c 结合的 mGluR1/5 的膜水平进行了评估。结果：共有 264 个差异表达基因在对丙戊酸治疗有反应和无反应的大鼠突触后致密区普遍富集。与对丙戊酸治疗有反应的大鼠相比，Homer1 在对丙戊酸治疗无反应大鼠的海马中表达较高。Homer1b/c 过表达可以通过增加活性氧产生、乳酸脱氢酶释放和钙含量来阻断丙戊酸的治疗效果。此外，Homer1b/c 过表达可以诱导 mGluR1 和 mGluR5 过表达。结论：Homer1b/c 过表达会影响丙戊酸的治疗效果，表明 Homer1b/c 过表达是提高这种治疗方法疗效的潜在标点。

## 16. 大麻类受体 2 (Cb2r) 介导大麻酚 (CBN) 诱导斑马鱼发育缺陷

Cannabinoid receptor 2 (Cb2r) mediates cannabinol (CBN) induced developmental defects in zebrafish

DOI: 10.1038/s41598-022-23495-0

Amin MR, Ahmed KT, Ali DW

在大麻中的三种主要大麻素： $\Delta$ 9-四氢大麻酚（ $\Delta$ 9-THC）、大麻二酚（CBD）和大麻酚（CBN）中，对 THC 的主要氧化代谢产物 CBN 的作用知之甚少。我们的目的是确定在原肠形成过程中接触 CBN 是否会改变胚胎发育，如果是，它是否通过典型的大麻素受体起作用。斑马鱼胚胎在原肠形成期间暴露于 CBN，表现出剂量依赖性畸形、死亡率增加、运动能力下降和运动神经元分支减少。此外，幼体对声音刺激的反应显著降低。CBN 暴露改变了与耳囊泡和侧线相关的内耳毛细胞的发育。AM 630 或 JTE 907 对 Cb2rs 的药理学阻断可预防许多 CBN 诱导的发育缺陷，而 AM 251 或 CP 945598 对 Cb1rs 的阻断作用很小或没有。总之，我们的研究表明，胚胎暴露于 CBN 通过 Cb2r 介导的机制导致胚胎生长、神经元和内耳毛细胞发育、生理学和行为的改变。

## 17. 在 KCNT1 基因相关癫痫中发现靶向钾钠 1.1 通道药物的方法

Approaches for the discovery of drugs that target K Na 1.1 channels in KCNT1-associated epilepsy

DOI: 10.1080/17460441.2023.2150164

Miziak B, Czuczwar SJ.

全世界大约有 7000 万癫痫患者，约 30% 的患者没有得到满意的治疗。基因突变与癫痫之间的联系已被充分证明。目前已发现 KCNT1 基因（编码弱电压依赖性钠激活钾通道-K Na 1.1）突变的许多病理变异。例如，游走性局灶性癫痫的婴儿、常染色体遗传的睡眠相关过度运动性癫痫、大田原综合征均与 KCNT1 基因突变有关。

覆盖领域：综述了 K Na 1.1 通道研究的几种方法——膜片钳分析、Förster 共振能量转移光谱和全外显子组测序。作者还回顾了 KCNT1 癫痫治疗的可用药物。

专家意见：目前的方法能够更深入地了解 K Na 1.1 通道的电生理学或其不同激活状态下的功能。也有可能识别给定的 KCNT1 突变。奎尼丁和大麻二酚作为基线抗癫痫药物的补充显示出不同的疗效，因此需要更有效的治疗。结合上述方法，在计算机方法和 KCNT1 癫痫的动物模型中，KCNT1 基因突变患者的个性化治疗是有可能的。

## 18. 丙戊酸通过 PPAR $\alpha$ 依赖机制诱导人脑内皮细胞多药外排转运蛋白 ABCG2/BCRP 的上调

Valproic acid-induced upregulation of multidrug efflux transporter ABCG2/BCRP via PPAR $\alpha$ -dependent mechanism in human brain endothelial cells

DOI: 10.1124/molpharm.122.000568

Kukul S, Bora S, Kanojia N, Singh P, Paul PR, Rawat C, Sagar S, Bhatraju NK, Grewal GK, Singh A, Kukreti S, Satyamoorthy K, Kukreti R.

尽管在开发新的抗癫痫药物 (AEDs) 方面取得了进展，但它们带来的不良反应在癫痫治疗中日益受到关注。在解释 AED 治疗失败的几个假设中，最受认同的理论是血脑屏障中属于 ATP 结合盒 (ABC) 转运蛋白家族的多药转运蛋白的过度表达。先前的数据表明，AEDs 本身可以诱导这些转运蛋白，进而影响其自身的大脑生物利用度。目前，这种诱导作用和涉及人血脑屏障的潜在调节机制尚不清楚。在此，我们试图探讨大多数的一线 and 二线 AEDs 对人脑微血管内皮细胞 hCMEC/D3 中多药转运蛋白的影响。我们的工作表明，将这些细胞暴露于丙戊酸 (VPA) 诱导的 mRNA、蛋白质和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP/ABCG2) 的功能活性。在检查 AEDs 与 BCRP 的底物相互作用状态时，发现 VPA、苯妥英钠和拉莫三嗪是潜在的 BCRP 底物。此外，我们观察到 siRNA 介导的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 的敲除或 PPAR $\alpha$  拮抗剂的使用，导致 VPA 诱导的 BCRP 表达和转运体活性减弱。VPA 可增加 PPAR $\alpha$  的表达，并触发其从细胞质向细胞核的易位。染色质免疫沉淀和荧光素酶测定结果表明，VPA 增强了 PPAR $\alpha$  与其 ABCG2 启动子中的应答元件的结合，导致 ABCG2 转录活性升高。总之，这些体外发现突出了 PPAR $\alpha$  作为防止 VPA 介导的 BCRP 诱导的潜在分子靶点，这可能在 VPA 耐药性中具有重要意义。

重要性声明：血脑屏障中多药转运蛋白的诱导可在很大程度上影响癫痫患者大脑中基质抗癫痫药物的生物利用度，从而影响其治疗效果。本研究报告了人类大脑内皮细胞中丙戊酸通过过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  参与上调乳腺癌耐药蛋白 (BCRP/ABCG2) 的机制途径，从而为预防癫痫患者丙戊酸耐药性提供了潜在策略。

## 19. 激活的星形胶质细胞通过驱动 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶来削减啮齿类动物模型中的皮层癫痫

Activated astrocytes attenuate neocortical seizures in rodent models through driving Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase

DOI: 10.1038/s41467-022-34662-2

Zhao J, Sun J, Zheng Y, Zheng Y, Shao Y, Li Y, Fei F, Xu C, Liu X, Wang S, Ruan Y, Liu J, Duan S, Chen Z, Wang Y.

从神经中枢的观点来看，癫痫发作被广泛认为是兴奋抑制失衡的结果。尽管星形胶质细胞与神经元之间的相互作用在癫痫发作中得到了越来越多的认识，但关于星形胶质细胞在癫痫发作过程中的因果作用的基本问题仍然没有答案。在此，我们发现，光敏感通道蛋白-2 表达星形胶质细胞的光遗传学激活，有效地减轻了啮齿类动物模型中的新皮质癫痫发作。这种抗癫痫作用独立于经典的钙信号传导，而是与星形胶质细胞  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶介导的缓冲  $\text{K}^+$  有关，后者在癫痫发作期间活性依赖性地抑制高活性锥体神经元的放电。与抑制锥体神经元相比，星形胶质细胞刺激表现出抗癫痫作用，具有几个优点，包括更宽的治疗窗口、大的空间效率和最小的副作用。最后，光遗传学驱动的星形胶质细胞  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶在慢性局灶性皮质发育不良癫痫模型中显示出有益的治疗效果。总之，我们发现了一种有前途的抗癫痫策略，该策略具有星形胶质细胞  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶活性的光遗传学控制，为治疗难治性癫痫提供了替代思路和潜在靶点。

## 20. 虚拟筛选和体外实验凸显大麻二酚是一种类似药物的磷酸二酯酶 9 抑制剂

Virtual screening and in vitro experiments highlight cannabidiol as a drug-like phosphodiesterase 9 inhibitor

DOI:10.1111/ejn.15869

Ribaudo G, Landucci E, Giannangeli M, Mazzantini C, Maccarinelli G, Mastinu A, Bonini SA, Memo M, Pellegrini-Giampietro DE, Gianoncelli A

人们对大麻提取物，特别是植物性大麻素对神经变性的治疗潜力越来越感兴趣，但同时对这些天然化合物可能参与的生化途径的了解却很有限。如今，计算工具通常被纳入药物发现的工作流程中，并能指导对这些分子的大分子目标的调查。在本报告中，硅技术已被应用于 *C. sativa* 成分的不同程度的研究，共考虑了 7 种植物性大麻素和 4 种萜类化合物。在基于配体的虚拟筛选方面，计算和评估了物理化学描述符，突出了植物性大麻素具有合适的药物样特性，可能针对中枢神经系统。我们以前的研究结果和文献资料促使我们研究这些分子与磷酸二酯酶 (PDEs) 的相互作用，磷酸二酯酶是一种正在研究的针对神经变性的治疗药物家族。在这些化合物中，基于结构的技术，如对接和分子动力学 (MD)，突出了大麻二酚 (CBD) 作为一个潜在的和有选择性的 PDE9 配体，因为在 MD 模拟的时间范围内预测了一个有希望的计算结合能值 (-9.1 kcal/mol) 和一个稳定的相互作用。此外，PDE9 抑制试验证实了计算结果，并显示 CBD 在体外对该酶的抑制在纳摩尔范围内，为进一步发展这种植物性大麻素作为治疗神经变性的选择铺平道路。

## 21. 大麻二酚对 DNA 甲基化的调控及其对精神病学的影响：来自体内和计算机模型的新见解

Regulation of DNA Methylation by Cannabidiol and Its Implications for Psychiatry: New Insights from In Vivo and In Silico Models

DOI: 10.3390/genes13112165

Luana B Domingos, Nicole R Silva, Adriano J M Chaves Filho, Amanda J Sales, Anna Starnawska, Sâmia Joca

大麻二酚 (CBD) 是一种存在于大麻中的非拟精神病化合物。最近的许多研究表明，大麻二酚对与压力相关的精神疾病，如焦虑、精神分裂症和抑郁症，具有潜在的治疗特征。如此多样化的特征与其复杂的药理学有关，因为大

大麻二酚可以靶向结合不同的神经递质受体、酶、转运蛋白和离子通道。然而，这些机制对大麻二酚疗效的确切作用仍未完全了解。考虑到表观遗传变化是基因表达和环境相互作用之间的桥梁，我们在此回顾并讨论了大麻二酚是如何影响与压力相关精神疾病的发展相关的主要表观遗传机制之一，即 DNA 甲基化 (DNAm)。来自体内和计算机研究的证据表明，大麻二酚可以调节 DNA 甲基化的酶的活性，主要是通过直接与酶结合和/或通过神经递质介导的信号传导间接调节它们的活性。大麻二酚的这种新的潜在的药理学靶点的意义是在其治疗效果和神经发育作用的基础之上进行探讨的。

## 22. 铁应激减少和氧化应激可能参与氙在戊四唑诱导的癫痫中的抗癫痫发作和神经保护作用

Attenuated iron stress and oxidative stress may participate in anti-seizure and neuroprotective roles of xenon in pentylenetetrazole-induced epileptogenesis

DOI: 10.3389/fncel.2022.1007458

Mengdi Zhang , Yao Cheng , Yujie Zhai , Yi Yuan, Haoran Hu, Xianfeng Meng , Xuemeng Fan , Hongliu Sun , Shucui Li

以前的研究已经证明了氙气的神经保护作用。本研究验证了氙在癫痫发生中的抗癫痫发作和神经保护作用，并评估了氙气在氧化应激和铁积累过程中的保护作用。在本实验中癫痫模型是由戊四唑 (PTZ) 诱导 Sprague-Dawley 大鼠发生。在癫痫发生过程中，我们发现铁和氧化应激水平增加，伴随着二价金属转运蛋白 1 和铁调节蛋白 1 水平升高，这与铁积累密切相关。与此同时，自噬和线粒体自噬的水平增加，同时出现严重的神经元损伤和认知缺陷。氙气治疗逆转了这些影响：氧化应激和铁应激减少，使得神经元损伤和癫痫发作严重程度减弱，学习和记忆缺陷得到改善。因此，我们的结果证实了氙气治疗在戊四唑诱导的癫痫发生中的神经保护和抗癫痫作用。氙气治疗的主要机制为氧化和铁应激的减少。因此，本研究为癫痫发作提供了一种潜在的干预策略。

## 23. 大麻二酚在癫痫大鼠中的神经保护作用：肠道微生物组和代谢组测序

Neuroprotection of cannabidiol in epileptic rats: Gut microbiome and metabolome sequencing

DOI: 10.3389/fnut.2022.1028459

Xiaoxiang Gong , Lingjuan Liu, Xingfang Li , Jie Xiong , Jie Xu , Dingan Mao , Liquan Liu

目的：癫痫是一种在广泛发生于世界范围内的神经系统疾病。肠道微生物组成的改变可能与癫痫的发展有关。该研究旨在调查大麻二酚 (CBD) 对肠道微生物群和癫痫大鼠代谢特征的影响。

材料、方法及结果：采用氯化锂-匹罗卡品建立的颞叶癫痫大鼠模型。大麻二酚增加了大鼠的癫痫发作的潜伏期且减少了癫痫发作。与癫痫大鼠组相比，大麻二酚组中小胶质细胞的 M1/M2 比值明显降低。大麻二酚组 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达量下降，而 IL-10、IL-4 和 TGF- $\beta$ 1 的表达量增加。16S rDNA 测序显示，两组之间的 ANOSIM 指数差异显著。在生物属水平上，模型组中幽门螺杆菌普雷沃氏菌科\_UCG-001 群和瘤胃菌科 UCG-005 菌属显著减少。大麻二酚的干预减弱了氯化锂-匹罗卡品的效果。罗氏菌属、Eubacterium\_xylanophilum\_group 和 Ruminococcus\_2 与促炎细胞因子水平呈强正相关。大麻二酚能逆转失调的代谢物，包括甘油磷酸胆碱和 4-乙基苯甲酸。

结论：大麻二酚可以缓解癫痫大鼠肠道菌群失调和代谢紊乱。大麻二酚减弱大鼠的癫痫发作可能与肠道微生物丰度和代谢物水平有关。

## 24. $\alpha 7$ -nAChR 正变构调节剂对产前暴露于丙戊酸的青春期大鼠社交玩耍行为的影响

The Effects of Positive Allosteric Modulators of  $\alpha 7$ -nAChR on Social Play Behavior in Adolescent Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid

DOI: 10.3390/ph15111417

Kinga Gzielo , Agnieszka Nikiforuk

至今仍然没有有效的治疗方法来解决自闭症谱系障碍 (ASD) 的核心症状, 包括社交和沟通缺陷。综合性的证据表明胆碱能系统, 包括 $\alpha 7$ -烟碱乙酰胆碱受体 ( $\alpha 7$ -nAChRs), 是药物治疗的潜在靶点。基于这些受体的正变构调节剂 (PAM) 可能成为一种潜在的方法, 原因是它们优于直接激动剂。然而,  $\alpha 7$  n-AChR 配体尚未在自闭症的背景下广泛研究。因此, 我们采用最广泛使用的自闭症谱系障碍啮齿动物模型之一, 即产前暴露于丙戊酸 (VPA), 我们研究了 $\alpha 7$ -nAChR PAM (PNU-120596 和 CCMI) 对青春期雄性和雌性大鼠在社交玩耍中的社会交际行为的影响。目前的研究表明, PAM 的治疗影响了青春期大鼠社会交际行为的某些方面。因此, PNU-120596 提高了暴露于丙戊酸的雄性缺乏玩耍能力, 表现为在社交接触期间玩耍时间的增加。这种化合物还增强了伴随着互动的超声波的发射。此外, 我们还观察了 PNU-120596 对非玩耍形式的社会行为 (即社会探索) 和发出呼叫的声学参数 (即持续时间) 的总体影响。目前的结果表明 $\alpha 7$ -nAChR PAMs 能够促进青春期大鼠的社会交际行为。

## 25. 抗惊厥植物大麻素 CBGVA 和 CBDVA 抑制重组 t 型通道

The anticonvulsant phytocannabinoids CBGVA and CBDVA inhibit recombinant T-type channels.

DOI: 10.3389/fphar.2022.1048259

Udoh M , Bladen C , Heblinski M , Luo JL , Janve VS , Anderson LL , McGregor IS , Arnold JC .

大麻二酚(CBD)已被临床批准用于治疗顽固性癫痫, 这为开发新的植物大麻素类抗惊厥药物提供了希望。除了 CBD, 我们最近报道了在大麻中发现的一系列生物合成前体分子显示出抗惊厥的特性。然而, 关于这些化合物在中枢神经系统药物靶点上的药理活性的信息是有限的。目前的研究旨在通过调查抗惊厥植物大麻素是否影响 t 型钙通道, 以填补这一知识空白。众所周知, t 型钙通道可调节神经元兴奋性, 并可能与这类化合物的抗癫痫作用有关。材料和方法:采用荧光法筛选植物大麻素抑制 HEK-293 细胞中过表达的人 t 型钙通道的能力。用膜片钳电生理学进一步检测了化合物的一个子集。Alphascreen 技术被用来鉴定针对 HEK-293 细胞中过表达的 G 蛋白偶联受体 55 (GPR55) 的化合物, 因为 GPR55 是植物大麻素的另一个靶点。结果:单 $\mu$  M 荧光检测显示, 植物大麻素对 t 型通道具有明显的抑制作用, 对 Cav3.1 和 Cav3.2 通道的抑制作用明显强于对 Cav3.3 通道的抑制作用。其中, 抗惊厥植物大麻素类药物大麻二酚酸(CBGVA)和大麻二酚酸(CBDVA)的抑制作用最大(对 Cav3.1 和 Cav3.2 的抑制作用 $\geq 80\%$ ), 在浓度-反应研究中具有充分的特征。CBGVA 和 CBDVA 在 Cav3.1 通道上的 IC50 值分别为 6  $\mu$ M 和 2  $\mu$ M;在 Cav3.2 通道上分别为 2  $\mu$ M 和 11  $\mu$ M。Cav3.1 的生物物理研究表明, CBGVA 引起稳态抑制的超极化偏移。CBGVA 和 CBDVA 均具有使用依赖效应, 并优先抑制慢灭活状态下的 Cav3.1 电流。CBGVA 和 CBDVA 也拮抗 GPR55。结论与意义:这些结果表明

CBGVA 和 CBDVA 抑制 t 型钙通道和 GPR55。这些化合物应该进一步研究，以开发新的治疗方法来治疗与功能失调的 t 型通道活性相关的疾病。

## 26. 普瑞巴林通过 Akt/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin 信号通路介导视网膜缺血/再灌注损伤视网膜神经节细胞存活

Pregabalin Mediates Retinal Ganglion Cell Survival From Retinal Ischemia/Reperfusion Injury Via the Akt/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin Signaling Pathway.

DOI: 10.1167/iops.63.12.7

Xu J, Guo Y, Liu Q, Yang H, Ma M, Yu J, Chen L, Ou C, Liu X, Wu J.

目的:视网膜缺血/再灌注(RIR)损伤引起的进行性视网膜神经节细胞(RGC)丢失导致不可逆的视力损害。普瑞巴林(PGB)是一种很有前途的治疗神经退行性疾病的药物。但关于 RGC 的生存,其在 RIR 损伤后的具体作用和确切机制尚不清楚。在本研究中,我们试图研究 PGB 是否能保护 RGCs 免受 RIR 诱导的线粒体相关凋亡的影响,并探讨其可能的机制。方法:在缺血/再灌注建模前,用 PGB 预处理 C57BL/6J 小鼠和原发性 RGCs。通过免疫化学分析和光学相干层析成像评估视网膜结构和细胞形态。CCK8 检测细胞活力,视网膜电图检测 RGC 功能。线粒体损伤用活性氧(ROS)检测试剂盒和透射电镜进行评估。Western blot 和免疫荧光分析量化了 Akt/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 通路相关蛋白的表达。结果:PGB 能提高 RGCs 的体外活性。PGB 保持视网膜正常厚度,上调 Bcl-2,降低体内 caspase-3/caspase-3 的劈裂率和 Bax 的表达。同时,PGB 改善线粒体结构,防止 ROS 过量产生。此外,PGB 恢复了 RIR 后振荡电位和光负响应的振幅。其神经保护作用的机制可能与 Akt/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 通路上调有关。然而,使用 MK2206 (Akt 抑制剂)时,pgb 介导的神经保护被抑制,而使用 TWS119 (GSK3 $\beta$ 抑制剂)时,pgb 介导的神经保护被保留。结论:PGB 通过 Akt/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin 通路对 RIR 损伤诱导的 RGC 凋亡具有保护作用。

## 27. 大麻二酚通过衰减内质网应激来保护纹状体神经元

Cannabidiol Protects Striatal Neurons by Attenuating Endoplasmic Reticulum Stress

Cannabis Cannabinoid Res 2022 Nov 28. DOI: 10.1089/can.2022.0090. Online ahead of print.

Vidhi Patel 1, Fahed Abu-Hijleh 1, Nicolette Rigg 1, Ram Mishra 1

背景:内质网(ER)中错误折叠的蛋白质的聚集是许多神经退行性疾病共有的病理特征。这种聚集导致展开的蛋白质反应(UPR)的持续激活,并最终因 ER 应激而凋亡。大麻二酚(CBD)已被证明在各种细胞和动物神经退化模型中具有神经保护作用,这归功于其抗氧化和抗炎特性。然而,人们对 CBD 在蛋白质折叠和 ER 应激中的作用知之甚少。本研究的目的是研究 CBD 是否对 ER 应激的体外模型具有神经保护作用。

材料和方法:使用不同的暴露模型,小鼠纹状体 STHdhQ7/Q7 细胞暴露在 ER 应激诱导剂 thapsigargin (TG) 和/或 CBD 中。使用细胞活力分析来研究 CBD 预处理、共处理和后处理对 TG 诱导的细胞死亡的影响。实时定量聚合酶链式反应用于测量 ER 应激调节剂和 UPR 基因的变化,如葡萄糖调节蛋白-78 (GRP78)、脑状星形胶质细胞衍生神经营养因子(MANF)、B 细胞淋巴瘤 2 (BCL-2)、BCL-2 细胞死亡相互作用介质(BIM)和 caspase-12。

结果：当细胞在暴露于 TG 之前用 CBD 进行预处理时，细胞的生存能力显著提高。支持生存的 ER 伴侣 GRP78 和 ER 居民神经营养因子 MANF 的基因表达增加与这种效应相吻合，并观察到 ER 介导的促凋亡标志物（如 BIM 和 caspase-12）减少。

结论：这些数据表明，CBD 预处理对 TG 诱导的细胞死亡具有神经保护作用。了解 ER 应激在 CBD 驱动的神保护中的作用，可以深入了解 CBD 的治疗潜力以及 ER 功能障碍在神经退行性疾病中的作用。

## 28. 海人酸诱导的慢性癫痫模型自发癫痫模型中的抗癫痫和神经元保护作用

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

DOI: 10.1007/s12264-022-00914-w

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

活性过氧化物水平的增加是神经元凋亡和癫痫发作的关键因素。据报道，虹膜蛋白可以减轻氧化应激引起的凋亡和损伤。因此，我们评估了外源性虹膜素在海人酸 (KA) 诱导的慢性自发癫痫大鼠模型中的作用。结果表明，外源性虹膜蛋白显著减弱了 KA 诱导的神经元损伤、学习和记忆缺陷以及癫痫发作。虹膜素治疗还增加了脑源性神经营养因子 (BDNF) 和解耦蛋白 2 (UCP2) 的水平，这些水平最初在 KA 给药后有所降低。此外，还使用 UCP2 的特异性抑制剂 (京尼平) 来评估虹膜素的可能保护机制。用虹膜素治疗可显著逆转京尼平给药后的大鼠凋亡、神经退化和自发癫痫发作。我们的发现表明，KA 诱导的慢性癫痫的神经元损伤可能与 BDNF 和 UCP2 水平的降低有关。此外，我们的结果证实了外源性虹膜素对神经元损伤和癫痫发作的抑制作用。虹膜素的保护作用可以通过 BDNF 介导的 UCP2 水平进行调节。因此，我们的结果为虹膜素有效治疗神经元损伤和癫痫发作提供了重要依据。

## 29. 大麻二酚通过海马 5-HT1A 减弱雌性大鼠恐惧记忆表达，但不影响 CB1 或 CB2 受体

Cannabidiol attenuates fear memory expression in female rats via hippocampal 5-HT1A but not CB1 or CB2 receptors

DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109316

Franzen JM, Werle I, Vanz F, de Oliveira BB, Martins Nascimento LM, Guimarães FS, Bertoglio LJ.

越来越多来自雄性啮齿动物和人类研究的证据表明，大麻二酚(CBD)调节厌恶记忆和焦虑相关反应的表达。关于 CBD 是否以及如何影响女性这些方面的有限数据可能具有治疗意义，因为与男性相比，女性更容易患上焦虑和压力相关的疾病。女性研究对于检查可能导致对 CBD 反应差异的内在方面也是必不可少的。我们在成年雌性大鼠身上研究了这些问题。情境恐惧条件下的动物在 45 分钟后接受 CBD (1.0-10 mg/kg)急性治疗。在随后的实验中，我们研究了发情周期效应以及海马背侧(DH)血清素 1A (5-HT1A)和大麻素 1 型(CB1)和 2 型(CB2)受体对 CBD 诱导的记忆检索/表达的影响的贡献。还评估了检索前全身或 dh 内 CBD 给药对随后恐惧消失的影响。最后，我们评估了全身 CBD 治疗后暴露于升高的正迷宫的女性的张开双臂回避和伸展参与姿势。在条件暴露前施用 CBD 3.0 和 10 mg/kg 可减少女性冻伤。这种作用在整个发情周期中保持不变，并涉及 dh5 - ht1a 受体的激活。预提取 CBD 损害记忆再巩固和降低恐惧在早期消失。将 CBD 直接应用于 DH 足以重现全身 CBD 治疗的效果。CBD 3.0 和 10 mg/kg 降低了在升高的+迷宫中焦虑相关的反应。我们的研究表明，CBD 在雌性大鼠中减弱了习得性恐惧和焦虑的行为表现。

# 药物相关基因研究

## 1. 在沙特阿拉伯的吉达，甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性与抗癫痫药物反应的相关性

Association of Polymorphism of the Methyl Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene with Anti-Seizure Medication Response in Pediatric Patients in Jeddah, Saudi Arabia

DOI:10.3390/medicina58111593

Alyoubi R, Althomali A, Magadmi R, Abdel Kawy HS, Al Mahdi HB, Kamel FO, Bakhshwin DM, Jamal M, Alsieni M.

背景与目的：癫痫是一种慢性脑疾病，有固有因素和非固有因素。尽管市面上有超过 20 种抗癫痫药物(ASM)，但近三分之一的患者会患上耐药性癫痫。我们评估了癫痫患儿的临床特征与甲基四氢叶酸(MTHFR) rs1801133 多态性和 ASM 反应之间的关系。材料与方法对吉达地区 101 例癫痫患儿和 59 例健康儿童进行多中心、回顾性、病例对照研究。采用实时聚合酶链反应 TaqMan 基因分型法对 MTHFR rs1801133 多态性进行基因分型。结果癫痫患者中有 56 例对 ASMs 反应良好，45 例反应较差。MTHFR 基因的单核苷酸多态性(SNP) rs1801133 与对 ASM 的反应之间没有显著的遗传关联。然而，在药物诱导的毒性报告和等位基因 a 频率的增加之间有显著的联系。MTHFR rs1801133 基因型与对 ASM 反应良好和不良者的电解质紊乱发展显著相关。结论本研究是沙特阿拉伯癫痫患者 MTHFR 的首个药物遗传学研究，发现 MTHFR SNP rs1801133 与基因易感性和药物反应性之间没有显著关联。未来需要更大的样本量来测试基因多态性。

## 2. 在西班牙人群中，ABC 转运基因单核苷酸遗传多态性与耐药癫痫之间的关联

Association between single nucleotide genetic polymorphisms in ABC transporter genes with drug-resistant epilepsy in the Spanish population

DOI: 10.33588/rn.7509.2022133

Nava-Cedeño DJ, Alonso-Cerezo MC, Sanz-García A, Vega-Zelaya L, Gordillo-Perdomo JJ, Toledo-Heras M, Pastor-Gómez J, Torres-Díaz C, Pulido-Rivas P, García-Sola R

简介:几乎三分之一的癫痫患者(30%)对药物治疗没有反应。个体存在单核苷酸多态性(SNPs)可能会影响药物治疗反应的变异性。转运体假说认为，编码 ABC 蛋白的基因中存在 SNPs 会影响抗癫痫药物在致病灶的生物利用度，从而导致难治性。本研究的目的是评估西班牙人群中 ABCB1、ABCC2、ABCC5 和 ABCG2 基因的 13 个多态性与耐药癫痫(DRE)的相关性。

研究对象和方法:根据国际抗癫痫联盟的标准，一项涉及 327 名癫痫患者的病例对照研究:227 名患者对药物治疗有抗药性，100 名患者的药物治疗使他们能够控制症状。在提取的外周血白细胞 DNA 中，研究了 ABC 转运蛋白基因

的多态性。使用了 iPLEX®Gold 和 Mass ARRAY 技术平台。比较病例组和对照组的等位基因频率、基因型频率、p 值、比值比和 95%置信区间。

结果:本研究的等位基因和基因型频率与基于人群的数据库报道的相似。对于所研究的 SNPs, 在任何遗传模型分析中均未发现显著差异( $p > .05$ )。

结论:我们的结果表明, 在西班牙人群中, ABC 基因的多态性和 DRE 之间没有关联。然而, 进一步的研究将证实或驳斥这些结果。

### 3. 性别和年龄对重症儿童 CYP450 多态性与咪达唑仑水平关系的影响

Sex and Age Influence on Association of CYP450 Polymorphism with Midazolam Levels in Critically Ill Children

DOI: 10.3390/diagnostics12112797

Flores-Pérez C, Flores-Pérez J, de Jesús Castillejos López M, Chávez-Pacheco JL, Tejada-Gutiérrez KM, Aquino-Gálvez A, Torres-Espíndola LM

摘要: 咪达唑仑是一种通过细胞色素 P450 (CYP450) 酶代谢的药物, 特别是 CYP3A4 和 CYP3A5。本研究旨在确定性别和年龄对 CYP450 多态性与危重病儿童咪达唑仑水平的关联的影响。通过实时 PCR 对 72 份 DNA 样本进行了基因分型。携带 CYP3A5 基因中 rs776746 (T) 等位基因的年龄小于 5 岁的儿童与较低的血浆咪达唑仑水平有关。患者的浓度中值为 0.0 纳克/毫升, 而在正常 (C) 等位基因的患者中, 浓度为 438.17 纳克/毫升 (Q25 135.75-Q75 580.24),  $P = 0.005$ 。小 (T) 等位基因的女性患者的咪达唑仑血浆浓度为 0.0 纳克/毫升 (Q250.00-Q75204.3), 而正常 (C) 等位基因的患者中位数为 459.0 纳克/毫升 (Q25296.9-Q75789.7),  $p = 0.002$ 。对 CYP3A4 中 rs2740574 变异的显性模型分析显示, 正常 T 等位基因的女性患者的分布容积参数中位数为 0.38L/kg (Q250.02-Q751.5), 而小 C 等位基因的女性患者显示中位数为 18.1L/kg (Q257.5-Q7528.7)  $p=0.02$ 。我们的结果表明, 由于 CYP3A4 的等位基因 rs2740574 变体和 CYP3A5 的 rs776746 的存在, 以及年龄和性别的强烈影响, 导致咪达唑仑的代谢发生改变。

### 4. 巴基斯坦队列中 GABRG2 C588T 多态性与特发性全身性癫痫有关, 但与抗癫痫药物抵抗无关

GABRG2 C588T Polymorphism Is Associated with Idiopathic Generalized Epilepsy but Not with Antiepileptic Drug Resistance in Pakistani Cohort

DOI: 10.1155/2022/3460792

Saleem T, Maqbool H, Sheikh N, Tayyeb A, Mukhtar M, Ashfaq A

特发性全身性癫痫 (IGE) 是最普遍的遗传性癫痫类型。离子通道基因的突变已被确定为 IGE 的一个常见原因。一些研究报告了不同种族群体中 GABRG2 ( $\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体亚单位  $\gamma 2$  亚单位) 基因的各种癫痫风险变异, 但结果并不一致。这项病例对照研究的目的是确定 GABRG2 多态性是否有助于巴基斯坦人口的 IGE 易感性和抗癫痫药物耐药性。为此, 我们通过限制性片段长度多态性和 Sanger 测序对 87 名药物反应性特发性全身性癫痫患者、55 名

耐药性癫痫患者和 83 名健康对照者的 GABRG2 基因的外显子 2、外显子 5 (C540T 和 C588T)、外显子 7 (T813C)、外显子 8 (K289M) 和外显子 9 进行基因定型。限制性片段长度多态性 (RFLP) 和测序结果表明, 研究对象中只有 C588T 多态性。基因型和等位基因频率的比较显示 IGE 患者和对照组之间存在显著差异 ( $P=0.008$ , 几率=4.2), C588T 多态性在抗癫痫药物耐药患者中的关联不明显 ( $P=0.9$ )。我们的研究结果显示, GABRG2 的 C588T 多态性是巴基斯坦人群中 IGE 的一个风险变异。还需要进一步的研究来验证这些结果。

## 5. ANKK1 多态性对中国汉族成人术后早期血清丙戊酸浓度的影响

Effect of ANKK1 Polymorphisms on Serum Valproic Acid Concentration in Chinese Han Adult Patients in the Early Postoperative Period

Jiuhong Ma , Xiuzhao Fan , Xinfeng Cai , Hongming Ji , Yuanping Li , Jinlin Guo

DOI: 10.1007/s40120-022-00419-8

简介: 本研究旨在探讨中国神经外科成人患者基因多态性及临床因素与丙戊酸 (VPA) 浓度的关系。

方法: 从 313 例患者中收集了 531 份稳态血清浓度样本, 以建立群体药代动力学 (PPK) 模型。使用非线性混合效应建模进行数据分析。协变量包括人口统计学参数、生物学特征和遗传多态性。自举评估表明最终模型是稳定的。通过灵敏分析验证基因多态性与丙戊酸浓度的关系。采用线性回归法分析丙戊酸浓度、ANKK1 与日剂量的关系。

结果: 在招募的患者中, 25 个单核苷酸多态性分布中有 17 个与 Hardy-Weinberg 平衡一致。为丙戊酸进样开发了具有一级吸收和消除功能的单室模型。丙戊酸清除率受三个变量的显著影响: 性别 (男性患者比女性患者高 17.41%), 体重和 ANKK1 基因。消除间隙和中央隔室容积的典型值分别为 0.614 L/min 和 23.5 L。模型评估表明, 最终模型的性能稳定且精确。在使用 Kruskal-Wallis 和 Mann-Whitney U 测试进行敏感分析后, 我们发现 AA 等位基因患者的丙戊酸浓度高于 GG 和 AG 等位基因的患者。线性回归模型表明, ANKK1 的基因多态性对丙戊酸浓度影响不大。

结论: 成功建立了中国汉族患者丙戊酸的 PPK 模型; 有助于建立临床患者护理中的基于模型的精确加药方法, 以及探索丙戊酸诱导体重增加的机制。

## 6. 西班牙人群中 ABC 转运体基因单核苷酸遗传多态性与耐药癫痫之间的关系

Association between single nucleotide genetic polymorphisms in ABC transporter genes with drug-resistant epilepsy in the Spanish population

DOI: 10.33588/rn.7509.2022133

Nava-Cedeño DJ , Alonso-Cerezo MC , Sanz-García A , Vega-Zelaya L , Gordillo-Perdomo JJ , Toledo-Heras M , Pastor-Gómez J , Torres-Díaz C , Pulido-Rivas P , García-Sola R .

导读: 几乎三分之一的癫痫患者 (30%) 对药物治疗无效。个体中单核苷酸多态性 (SNPs) 的存在可能影响对药物治疗反应的可变性。转运体假说认为, 编码 ABC 蛋白的基因中 snp 的存在会影响抗癫痫药物在致病病灶的生物利用度,

从而导致耐药性。本研究的目的是评估西班牙人群中 ABCB1、ABCC2、ABCC5 和 ABCG2 基因 13 个多态性与耐药癫痫(DRE)的相关性。受试者和方法:一项涉及 327 名癫痫患者的病例对照研究:227 名对药物治疗有耐药性, 100 名患者的药物使他们能够控制症状, 根据国际抗癫痫联盟的标准。在提取的外周血白细胞 DNA 中, 研究 ABC 转运体基因的多态性。使用了 iPlex®Gold 和 Mass ARRAY 技术平台。比较病例组和对照组的等位基因和基因型频率、p 值、比值比和 95%置信区间。结果:本研究的等位基因和基因型频率与基于人群的数据库中报道的相似。对于所研究的 snp, 在分析的任何遗传模型中均未发现显著差异( $p > 0.05$ )。结论:我们的结果表明, 在西班牙人群中 ABC 基因的分析多态性与 DRE 之间没有关联。然而, 进一步的研究将证实或反驳这些结果。

## 药物代谢

### 1. 左乙拉西坦广泛的药代动力学差异。医生们知道吗?

Extensive pharmacokinetic variability of Levetiracetam. ¿Are doctors aware?

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2022.107029

de Toledo M, de la Fuente E, Ramos C, Ferreiros-Martinez R, Muro I, Vieira Campos A, de Toledo MP, Lagares A, Sobrado M, Ovejero-Benito MC.

简介:左乙拉西坦是一种具有线性药代动力学的药物。目前有证据表明, 在实际临床实践中, 其广泛的药代动力学差异。目的:描述癫痫患者左乙拉西坦的药代动力学差异在实际临床实践中。评价性别、年龄、肾功能和综合治疗对左乙拉西坦水平的影响。描述临床医生如何根据年龄和联合用药开药。方法:回顾性分析使用左乙拉西坦治疗的癫痫患者的血浆水平。结果:151 例患者。左乙拉西坦中位水平为 17.75 mg/L, 中位剂量为 2000 mg/天。结论:左乙拉西坦的药代动力学变异性比原先认为的要大。年龄和与强酶诱导药物联合用药, 特别是卡马西平, 显著影响左乙拉西坦水平。我们中心的临床医生没有考虑到这种相互作用, 当左乙拉西坦与这些药物或其他药物联合使用时, 他们开出了类似剂量的左乙拉西坦, 所以他们可能没有意识到这种相互作用。

### 2. 细胞因子释放综合征和/或促炎性细胞因子作为药物代谢和药物转运下调的基本机制: 不同临床条件下这种药物-疾病相互作用的药物的临床药代动力学的系统回顾

The Cytokine Release Syndrome and/or the Proinflammatory Cytokines as Underlying Mechanisms of Downregulation of Drug Metabolism and Drug Transport: A Systematic Review of the Clinical Pharmacokinetics of Victim Drugs of this Drug-Disease Interaction Under Different Clinical Conditions

DOI:10.1007/s40262-022-01173-8

Gatti M, Pea F.

方法：我们通过搜索 PubMed-MEDLINE 数据库，从开始到 2022 年 2 月进行了系统回顾，以检索研究细胞因子调节对药物药代动力学行为影响的前瞻性和/或回顾性观察研究、人群药代动力学研究、I 期研究和/或病例系列/报告。只有通过比较正常状态与有记录的细胞因子调节的临床情况，或通过评估抗炎生物制剂对药物的代谢和/或运输的影响，提供药物的定量药代动力学数据的研究被纳入。

结果：总的来说，有 26 项研究被纳入。类风湿性关节炎 (6/26; 23.1%) 和败血症 (5/26; 19.2%) 是最经常调查的两种促炎症临床情况。最经常评估的药物是咪达唑仑 (14/26; 53.8%; 作为细胞色素 P450 [CYP] 3A4 的探针)。细胞因子调节对 CYP3A4 介导的代谢有中度抑制作用 (浓度时间曲线下面积增加和/或清除率下降在 1.98 倍至 2.59 倍之间)，对 CYP1A2、CYP2C9 和 CYP2C19 介导的代谢有弱至中度抑制作用 (在浓度时间曲线下面积增加或清除率下降在 1.29 倍至 1.97 倍之间)。抗白细胞介素-6 制剂在抵消 CYP3A4 介导的活性下调方面显示出显著的活性 (在浓度-时间曲线下的面积增加 1.75 倍至 2.56 倍之间)。

结论：细胞因子的调节可能导致药物的代谢/转运的中度或弱至中度下调，理论上这可能会产生相关的临床后果。

### 3. 采用临床前药代动力学方法评估原型抗癫痫药物的疗效

Evaluating the efficacy of prototype antiseizure drugs using a preclinical pharmacokinetic approach

DOI:10.1111/epi.17402

Mensah JA, Johnson K, Reilly CA, Wilcox KS, Rower JE, Metcalf CS.

方法：在成年雄性 CF-1 小鼠和 Sprague Dawley 大鼠体内进行癫痫发作保护试验。使用液相色谱-串联质谱法对血浆和大脑中的氯巴占 (CLB)、N-去甲基 CLB (NCLB)、卡马西平 (CBZ)、CBZ-10,11-epoxide (CBZE)、丙戊酸钠 (VPA) 和左乙拉西坦 (LEV) 的浓度进行了定量。计算每种分析物的平均浓度，并通过 Phoenix WinNonLin 的非室间分析来确定 PK 参数。

结果：小鼠体内 NCLB 的浓度比 CLB 高约 10 倍。在小鼠体内，CLB 的抗癫痫特征部分地被 NCLB 所维持。大鼠体内的 CLB 浓度低于小鼠体内的浓度。CBZE 在小鼠和大鼠中的血浆暴露量约为 CBZ 的 70%，可能有助于 CBZ 的抗癫痫作用。VPA 在小鼠和大鼠中的半衰期都比较短，这与疗效的急剧下降有关。LEV 的脑和血浆半衰期较长，与小鼠的作用时间延长有关。

重要性：该研究证明了 PK 分析对于了解小鼠和大鼠的癫痫保护时间过程的效用。数据表明，小鼠和大鼠之间不同的抗癫痫药物 PK 谱很可能导致啮齿动物模型之间的药物疗效差异。。

### 4. CYP2C19 基因多态性对韩国癫痫患者拉考沙胺药代动力学的影响

Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of lacosamide in Korean patients with epilepsy

DOI:10.1111/epi.17399

Ahn SJ, Oh J, Kim DY, et al.

方法：在首尔国立大学医院接受 LCM 治疗的成年癫痫患者被纳入研究。从 115 名服用 LCM 超过 1 个月且剂量不变的患者中获取血液样本，用于分析血清 LCM 浓度、浓度/剂量 (C/D) 比以及细胞色素 P450 (CYP) 2C9 和 CYP2C19 基因的单核苷酸多态性 (SNPs)。此外，还收集了临床信息——包括疗效、毒性和并发症药物。

结果：血清 LCM 浓度与每日剂量呈线性相关 ( $r = .66, p < .001$ )。在基因分析中，43 名患者 (38.7%) 为广泛代谢者 (EMs)，51 名 (45.9%) 为中间代谢者 (IMs)，17 名 (15.3%) 为不良代谢者 (PMs)。在分组比较中，平均血清浓度和 C/D 比率在三组之间显示出显著的差异 (分别为  $p = .01$  和  $p < .001$ )。IM (27.78) 和 PM (35.6) 的 C/D 比值分别比 EM (25.58) 的高 13% 和 39%。在药效学亚组分析中，无效的 LCM 组患者的血清浓度明显较低 ( $6.39 \pm 3.25$  vs.  $8.44 \pm 3.68 \mu\text{g/ml}$ ,  $p = .024$ )，而有不良事件的患者的血清浓度高于无不良事件的患者 ( $11.03 \pm 4.32$  vs.  $7.4 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ ,  $p < .001$ )。基于此，我们建议韩国人的 LCM 参考范围为 (6-9  $\mu\text{g/ml}$ )。

重要性：CYP2C19 基因的遗传多态性影响血清 LCM 浓度。由于疗效和毒性显然与血清 LCM 水平有关，因此在为癫痫患者开具 LCM 处方时，应考虑 CYP2C19 的遗传表型。

## 5. 一项评估 Eluxadoline 对健康参与者中咪达唑仑的单剂量药代动力学影响的开放标签研究

An Open-Label Study to Evaluate the Effect of Eluxadoline on the Single-Dose Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Participants

DOI:10.1002/cpdd.1150

Boinpally R, McGeeney D, Kaczynski E, Weissman D.

摘要：Eluxadoline 是一种混合型  $\mu$ -阿片、 $\kappa$ -阿片受体激动剂和  $\delta$ -阿片受体拮抗剂，在美国被批准用于治疗以腹泻为主的成人肠易激综合征。这项 1 期、单中心、开放标签、单序列研究在 30 名健康参与者身上进行，以确定稳态 eluxadoline 是否会增加细胞色素 P450 (CYP) 3A4 底物咪达唑仑的全身性暴露。参与者在第 1 天接受口服咪达唑仑 4 毫克，并有 7 天洗脱期。在第 8-16 天，口服 eluxadoline 100 毫克，每天两次。在第 15 天，咪达唑仑 4 毫克与 eluxadoline 100 毫克的早晨剂量共同服用。主要结果指标是咪达唑仑和 1-羟基咪达唑仑的药代动力学参数。咪达唑仑和 1-羟基咪达唑仑最大血浆药物浓度的几何平均比值和 90%CI 分别为 99.0% (91.6-107.0) 和 113.8% (104.9-123.5)，血浆浓度-时间曲线下面积分别为 90.5% (83.9-97.6) 和 105.1% (99.8-110.7)，表明这两种治疗方法具有生物等效性，并且没有临床意义上的药物相互作用。所有治疗中出现的不良事件都与治疗有关，强度轻微，没有严重的不良事件。这些结果表明，eluxadoline 对 CYP3A4 活性没有临床意义的影响，因此不太可能影响其他 CYP3A4 底物的药代动力学。

# 其他

## 1. 癫痫发作与多发性硬化症——多病学关联

Seizures and multiple sclerosis more than an epidemiological association (Review)

DOI: 10.3892/etm.2022.11625.

Antal DC, Schreiner TG, Crihan TE, Ignat BE, San Antonio-Arce V, Cuciureanu ID.

为了提高癫痫患者的生活质量，必须开发有助于早期疾病诊断和鼓励使用个体化治疗的工具。癫痫发作与其他神经病理学之间的联系是众所周知的，但尚未得到完全的解释，多发性硬化症(MS)与癫痫发作的相关性就是一个相关的例子。在此背景下，本综述旨在强调癫痫病理异质性组与多发性硬化症之间关联的最重要事实，以便为建立诊断和治疗方案提供初步方向。第一部分回顾了癫痫发作最相关的流行病学和临床数据;MS 协会。随后，它强调了最常见和实际接受的病理生理机制，试图解释这两种病理之间的联系。最后，提出了与 MS 相关的癫痫发作相关的临床前研究的重要性和抗癫痫治疗的最佳选择，也揭示了在不久的将来应该探索的几个方向。

## 2. 群体性癫痫发作的抢救治疗

Rescue Treatments for Seizure Clusters

DOI:10.1016/j.ncl.2022.03.016

Robert J Kotloski, Barry E Gidal

群体性癫痫发作的治疗可防止额外的癫痫发作，并避免发展为延长癫痫发作和癫痫持续状态等情况。抢救疗法是癫痫发作行动计划(sapp)的关键组成部分。美国批准了三种治疗癫痫群体性发作的抢救疗法:安定直肠凝胶、咪达唑仑鼻喷剂和安定鼻喷剂。地西洋直肠凝胶是一种有效的治疗集群式癫痫发作的救援疗法，尽管成人和青少年可能对其使用持保留态度。咪达唑仑或地西洋鼻内给药是一种很有前途的直肠给药的替代方法，因为这些制剂提供了简单的、社会可接受的给药方式，表现出快速起效，并允许自我给药的可能性。超标签苯二氮卓类药物，如口服崩解性劳拉西洋和经鼻雾化器经鼻内静脉滴注(IV)咪达唑仑，与已批准的药物相比，其生物利用度和耐受性不太好。

## 3. 芬特明/托吡酯：儿科首次批准

Phentermine/Topiramate: Pediatric First Approval

DOI:10.1007/s40272-022-00532-z

Dhillon S.

芬特明/托吡酯缓释胶囊 (Qsymia®) 是芬特明和托吡酯的固定剂量组合, 由 VIVUS 开发, 用于治疗肥胖症、睡眠呼吸暂停综合症、2 型糖尿病和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。芬特明 (一种拟交感神经胺) 和托吡酯的每日一次配方旨在通过减少食欲和增加饱腹感来对抗肥胖症。2022 年 7 月, 芬特明/托吡酯在美国首次获得批准, 作为减少卡路里饮食和增加体育活动的辅助手段, 用于年龄≥12 岁、BMI 在年龄和性别标准化的 95% 或以上的儿科患者的慢性体重管理。芬特明/托吡酯在美国和韩国被批准用于治疗成年人的肥胖症。芬特明/托吡酯用于肥胖患者的睡眠呼吸暂停综合征和 2 型糖尿病的临床开发以及 NASH 的临床前开发正在美国进行。本文总结了芬特明/托吡酯开发过程中的里程碑, 这些里程碑使这一用于青少年慢性体重管理的儿科能得到首次批准。

#### 4. 专业药房整合和高级认证药房技术员在处方大麻酚获取中的作用

Specialty pharmacy integration and the role of an advanced certified pharmacy technician in prescription cannabidiol access

DOI:10.1016/j.japh.2022.07.006

Owens W, Dial H, DeClercq J, et al.

背景: 保险要求限制了处方大麻酚 (CBD) 的获取, 这是一种用来治疗不受控制的癫痫病的辅助疗法, 可能会导致治疗的开始时间推迟。综合卫生系统专科药房 (IHSSPs) 利用药剂师和高级认证药学技术人员 (CPhTs) 来帮助掌握处方 CBD 的使用要求。

目标: 评估从最初的专科药房转诊到处方 CBD 出货的时间。

方法: 这是对 2019 年 1 月至 2020 年 4 月由神经科门诊处方 CBD 并由该中心 IHSSP 配药的患者进行的单中心、回顾性分析。主要结果是获得 CBD 处方的时间, 定义为专科药房完成最初的病人评估和第一次药物出货之间的天数。次要结果是需经济援助的病人的百分比和获取途径中关键步骤之间的天数。数据收集自电子健康记录和专科药房病人管理数据库。在临床药师的监督下, CPhT 负责完成获取途径的大部分内容。

结果: 经过筛选, 136 名患者被纳入。50%为男性, 85%为白人, 60%有医疗补助, 中位年龄为 14 岁 (四分位数范围[IQR]9-21)。最常见的适应症是 Lennox-Gastaut 综合症 (n = 117, 86%)。在需要事先授权 (PA) 的 129 名患者 (95%) 中, 92%获得了批准 (n = 119)。从初次评估到首次发货的中位时间为 7 天 (IQR 4-13)。在 CPhT 帮助获得财政援助的患者中 (n = 14, 10%), 所有的患者在获得援助后的费用为 0。CPhT 领导的次要结果的中位数时间如下: 初始评估完成到利益调查 (BI) = 0 (IQR 0-0), BI 到提交 PA=0 (IQR 0-0), PA 被拒绝到提交上诉=4 (IQR 1-7)。

结论: IHSSP 团队, 特别是先进的 CPhT 角色, 帮助患者快速负担和启动处方 CBD。

#### 5. 使用拉莫三嗪导致苯环利定假阳性的案例报告, 并进行了确认性测试

Case report of a phencyclidine false positive due to lamotrigine use with confirmatory testing

DOI:10.1016/j.ajem.2022.08.010

Cole J.

背景：尿液毒理学筛查在诊断有药物滥用史的急性精神病患者时非常有用。意识到潜在的假阳性反应物对诊断的准确性是至关重要的。目前，拉莫三嗪未被列入与苯西克定（PCP）的常见交叉反应物中。

案例报告：一名 49 岁的男性（98 公斤）因意识不清和烦躁不安的情况恶化而被家人带入 ED。他有躁郁症 I 型、创伤后应激障碍、精神分裂症、高血压和大麻/阿片类药物滥用的病史。他的家庭用药包括 paliperidone, duloxetine, lamotrigine, tizanidine, hydroxyzine, and lisinopril。经检查，他否认故意用药过量或非法药物，但基本上是语无伦次地嘟囔。血压为 140/90mmHg，脉搏为 113。尿液毒理学检查对 PCP 和 cannabinoids 呈阳性。其他实验室检查结果不明显，同种异物阴性。到了第三天，他的精神状态出现了波动，但他基本上没有做出令人理解的反应。鉴于 PCP 的半衰期很短，对假阳性进行了调查。PCP 的确诊血检（入院时采集）被发现为阴性，而血清拉莫三嗪水平被证实为阳性（1.5µg/ml）。病人清醒后，承认服用了大量的 mirtazapine 和 tizanidine，使血清素综合征成为更可能的诊断。

讨论：医学文献中很少描述拉莫三嗪和 PCP 在尿液药物筛选中的交叉反应。对于一个已知的药物滥用者，如果他们在工作中表现为精神病性的和无贡献的，这可能特别难以推断。

## 6. 新型抗癫痫药物的进展报告：第十六届 Eilat 抗癫痫新药和设备会议（EILAT XVI）的总结：II. 更高级的临床开发中的药物

Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Sixteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XVI): II. Drugs in more advanced clinical development

DOI:10.1111/epi.17376

Bialer M, Johannessen SI, Koeppe MJ, Levy RH, Perucca E, Perucca P, Tomson T, White HS 摘要：第十六届 Eilat 抗癫痫新药和设备会议（EILAT XVI）于 2022 年 5 月 22-25 日在西班牙马德里举行，来自 26 个国家的 157 名代表参加了会议，他们分别代表基础和临床科学、监管机构和制药业。这一天会议专门用于介绍和讨论正在开发的用于治疗癫痫发作和癫痫的研究性化合物。目前的进展报告总结了这些化合物中七个处于更高级临床开发阶段的最新发现和现有知识，这些化合物有新的临床前数据或病人数据。这些化合物包括 bumetanide 和它的衍生物, darigabat, ganaxolone, lorcaserin, soticlestat, STK-001, and XEN11011。其中，ganaxolone 于 2022 年 3 月被美国食品和药物管理局批准用于治疗 2 岁及以上患者与细胞周期蛋白依赖性激酶-5 缺陷症相关的癫痫发作。

## 7. 新型抗癫痫药物的进展报告。第十六届埃拉特抗癫痫新药和设备会议（EILAT XVI）的总结。I. 临床前和早期临床开发中的药物

Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Sixteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XVI): I. Drugs in preclinical and early clinical development

DOI:10.1111/epi.17373

Bialer M, Johannessen SI, Koepp MJ, Levy RH, Perucca E, Perucca P, Tomson T, White HS.摘要：30 年来，Eilat 会议为基础和临床科学家、临床医生、监管机构和制药业的代表提供了一个讨论癫痫新疗法的论坛。最初，Eilat 会议的重点是药物治疗，现在还包括专门讨论治疗和监测设备的会议。第十六届 Eilat 抗癫痫新药和设备会议 (EILAT XVI) 于 2022 年 5 月 22-25 日在西班牙马德里举行，有来自 26 个国家的 157 名代表参加。与以往的 EILAT 会议一样，EILAT XVI 的核心内容包括一系列会议，会上介绍和讨论了正在开发的化合物。本进展报告总结了五个处于临床前或早期临床开发的不同研究性化合物的临床前数据和（如果有的话）一期临床数据，即 GAO-3-02、GRT-X、NBI-921352（原 XEN901）、OV329 和 XEN496（retigabine/ezogabine 的儿科颗粒制剂）。总的来说，本报告中的数据说明了开发抗癫痫药物的新策略，包括对新的分子靶点的兴趣，以及对罕见的和以前被忽视的严重癫痫综合征追求潜在的新疗法的趋势。

## 8. 药物难治性癫痫患者手术治疗与药物治疗的成本效益比较：系统综述

Cost-effectiveness of surgical treatment compared to medical treatment in patients with drug-refractory epilepsy: A systematic review

DOI: 10.1111/ene.15632.

Anne Kitschen , Milda Aleknytytė-Resch , Gabija Sakalytė , Freya Diederich

背景和目的：大约 30%的癫痫患者会发展为药物难治性癫痫，即癫痫发作无法用抗癫痫药物控制。外科手术被认为是一种有效但昂贵的治疗方式。本系统综述的目的是综合现有证据，说明外科治疗与这些患者的医疗治疗相比的成本效益。

方法：截至 2022 年 9 月，在 MEDLINE、Embase、PsycINFO、Cochrane 数据库和国家卫生服务经济评估数据库中进行了系统的文献检索。两名研究人员进行了标题、摘要和全文筛选。以英语或德语发表的原始研究分析了外科手术与医疗相比的成本效益。提取了研究特征、有效性、成本和增量成本效益比 (ICER)。使用 Drummond 检查表评估研究质量。

结果：供纳入 14 项研究。大多数研究认为手术具有成本效益。每名患者无癫痫发作的 ICER 从优势到购买力平价美元 (PPP-USD) 479275 不等。每减少 1%癫痫发作的 ICER 从 PPP-USD 227 到 PPP-USD 342 不等。每年无癫痫发作 ICER 为 PPP-USD 4202，每质量调整生命年 ICER 从优势到 PPP-USD90874 不等。研究方法和时间范围差异很大。

结论：与药物治疗相比，手术治疗更具成本效益，尤其是在采用终身治疗的情况下。总而言之，在评估癫痫治疗的成本效益时，应长期考虑所有特定疾病的费用。从经济角度来看，应努力改善药物难治性癫痫患者获得手术治疗的机会。

## 9. 一种机器学习指导的预测二级数据源添加和切换的方法：丹麦登记处抗癫痫药物的案例研究

A machine-learning guided method for predicting add-on and switch in secondary data sources: A case study on anti-seizure medications in Danish registries

DOI: 10.3389/fphar.2022.954393. eCollection 2022.

Peter Suhr Breitenstein , Israa Mahmoud , Fahed Al-Azzawi , Saeed Shakibfar , Maurizio Sessa

目的：缺乏关于 65 岁或以上癫痫患者在第一次服用抗癫痫药物后的头几年中的转换和附加组件治疗模式的可用证据因为缺乏有效的方法。因此，本研究旨在为抗癫痫药物使用者开发一种使用辅助数据源识别开关和附加组件的算法。方法：采用丹麦全国数据库作为数据来源。1996 年至 2018 年期间，丹麦居民被诊断患有癫痫，并在癫痫诊断后赎回了第一张抗癫痫药物处方，对其进行了 730 天的随访，直到随访期结束、死亡或移民，以评估随访期内发生的转换和附加。研究结果是新开发算法的开关或附加分类的总体准确性。结果：共有 15870 人被纳入研究人群，年龄中位数为 72.9 岁，其中 52.0% 为男性，48.0% 为女性。研究人群中 15879 名患者中，共有 988 人在 730 天的随访期间出现，988 人（6.2%）共经历了 1485 次药物事件，同时接触了两种或多种抗癫痫药物。新开发的算法方法正确识别了 10 个附加组件中的 9 个（总体准确率 92%）和 10 个开关中的 9 个中的 9 个开关（总体准确度 88%）。结论：根据临床建议，大多数开关和附加组件发生在疾病的前 2 年。新开发的算法正确识别了 10 个交换机/附加组件中的 9 个。

## 10. 德国癫痫患者普遍存在抗癫痫药物供应问题

Supply problems of antiseizure medication are common among epilepsy patients in Germany

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108988

Mann C, Maltseva M, von Podewils F, Knake S, Kovac S, Rosenow F, Strzelczyk A.

目的：评估德国癫痫患者(PWE)中报告的抗癫痫药物(ASM)供应问题的频率。

方法：Epi2020 研究是一项多中心研究，重点关注德国成人 PWE 的不同医疗保健方面。除了基本的临床和人口特征外，PWE 还被要求回答一份关于 ASM 供应困难的问卷，以及他们是否因供应问题而不得不停止 ASM 治疗。记录药物的通用转换，并使用利物浦不良事件概况(LAEP)量表测量不良反应。分析数据以检测供应问题的预测因素。

结果：总共有 434 名平均年龄为 40 岁的 PWE (中位 37 岁，SD=15.5，范围：18-83 岁，254 名女性) 参与了这项研究。53.7% 的 PWE (n=233) 报告在过去 12 个月内至少有一次他们的 ASM 在药房无法购得，24.9%

(n=108) 报告在最近 12 个月里有三次或更多的 ASM 供应问题。使用卡马西平和唑尼沙胺治疗的癫痫患者报告的可用性问题频率分别为 45.8% 和 44.8%，而使用拉科酰胺和丙戊酸钠治疗的患者报告的供应问题频率较低 (分别为 17.0% 和 16.4%)。由于供应问题，9 名患者 (2.1%) 在过去 12 个月内无法按规定服用 ASM 至少一

次。49 名患者 (11.3%) 报告由于供应困难而不得不更换 ASM, 39.4% (n=171) 的患者出现了通用替代品。那些有供应问题的患者更有可能接受更多的 ASM 治疗, 并且在 LAEP 中得分更高。

结论: 在德国 PWE 中, ASM 的供应问题很常见, 并且报告了较旧和较新的 ASM。供应问题导致 ASM 无法正常服用, 并与采取的 ASM 数量和不良事件呈正相关。

## 11. 小儿卡马西平口服崩解片的配方和开发

Formulation and development of paediatric orally disintegrating carbamazepine tablets

DOI: 10.1016/j.jsps.2022.09.004

R Canadell-Heredia M Suñé-Pou , A Nardi-Ricart , P Pérez-Lozano , J M Suñé-Negre, E García-Montoya

卡马西平是一种用于治疗癫痫和部分或强直阵挛发作的药物。本研究旨在通过直接压片法配制和获得卡马西平口服分散片, 供儿童使用, 剂量为 50 毫克, 直径不大于 6 毫米, 片剂重量为 80 毫克。SeDeM 预制/配制方法被用来确定卡马西平和所选辅料特性, 以便直接压缩。这项研究成功地配制并获得了拟议的片剂。在应用 SeDeM 方法后, 片剂符合质量均匀性测试, 并显示出口服分散片的适当硬度值。这些片剂也符合美国药典 (USP) 在 t=60 分钟时的测试规范。所获得的口服分散片可以提高卡马西平在儿童治疗中的依从性, 确保药物的安全性和有效性。

## 12. 补充三个月的叶酸对高同型半胱氨酸血症的癫痫患者早期血管异常的影响

Effects of three-months folate supplementation on early vascular abnormalities in hyperhomocysteinemic patients with epilepsy

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.11.009

Mariarosaria De Luca , Antonio Valvano, Pasquale Striano , Giorgio Bosso , Daniela Pirone, Assunta Trinchillo , Leonilda Bilo, Ugo Oliviero

背景: 癫痫与心血管事件的风险增加有关。抗癫痫药物 (ASM) 可能通过多种机制导致血管风险, 包括同型半胱氨酸水平增加。本研究旨在评估长期服用 ASM 的高同型半胱氨酸血症患者 (PWE) 在补充叶酸前后的整体血管负担, 以及接受单一酶诱导或单一非酶诱导 ASM 治疗的 PWE 亚组。

方法: 符合纳入标准的 174 名高同型半胱氨酸血症 (HHcy) PWE 被纳入。进行颈动脉多普勒超声检查、FMD 和在补充叶酸 90 天后对肱动脉特性的超声评估。还检测了血管生物标志物 MMP-9 和 TIMP-1。

结果: 补充叶酸后, HHcy 患者的同型半胱氨酸水平从  $26.8 \pm 10.5$  降至  $20.2 \pm 5.3$   $\mu\text{mol/L}$ , 颈动脉内膜厚度从  $0.83 \pm 0.06$  mm 降至  $0.79 \pm 0.05$  mm, FMD、扩张系数和 $\beta$ -刚度得到改善 ( $P < 0.05$ )。此外, MMP-9 和 TIMP-1

在补充后减少 ( $P < 0.05$ )。与使用非酶诱导型 ASM 治疗的患者相比, 使用单一酶诱导型 ASM 治疗的 PWE 表现出血管参数的损害。

结论: 这些结果强调了评估同型半胱氨酸水平和估计 PWE 的心血管风险的重要性, 在心血管高危患者中更倾向于使用非酶诱导型 ASM。应考虑用叶酸补充剂充分纠正同型半胱氨酸水平, 以改善心血管状况。

### 13. 用于无阿片麻醉的多种麻醉药物混合物的相容性和稳定性

Compatibility and stability of an admixture of multiple anaesthetic drugs for opioid-free anaesthesia

DOI:10.1111/anae.15846

Carpenter AM, Rodseth RN, Coetzee E, Roodt F, Bye S.

摘要: 在一个单一的输液装置中组合和使用药物的能力在资源有限的环境中可能是有用的。这项研究考察了氯胺酮、利多卡因和硫酸镁的阿片类疏通混合物在单个注射器中组合时的化学稳定性。对含有这三种药物混合物的六个注射器进行了高效液相色谱法和原子吸收分光光度法。由于大多数阿片类药物缓解技术通常依赖于 24 小时的输液制度, 我们在最初混合时和 24 小时后测试了稳定性。稳定性被定义为测量的药物浓度在预期的 10% 以内, 没有沉淀或 pH 值的变化。我们进行了药代动力学模拟, 以进一步表明达到的血浆药物浓度在有效镇痛范围内。所有的混合药物浓度测量值都在规定的 10% 参考限值内。没有发生明显的沉淀或相互作用, pH 值保持稳定。药物稳定性保持了 24 小时。药代动力学模拟显示, 氯胺酮和利多卡因都在其最低镇痛效果浓度之内。我们的结果显示, 这种三药混合物在混合后的 24 小时内具有化学稳定性, 药代动力学模拟说明了使用所述混合剂时安全的、临床上有用的预测血浆浓度。

## 药物新靶点

### 1. GluN2C 的选择性抑制是开发新的抗癫痫化合物的一个目标

GluN2C selective inhibition is a target to develop new antiepileptic compounds

DOI:10.1111/epi.17396

Gataullina S, Galvani G, Touchet S, et al.

方法: 从现有的 GluN2C/D 拮抗剂开始, 开发了 NMDA-R 调节化合物, 并使用神经元培养的膜片钳进行筛选, 以选择那些对谷氨酸 NMDA 电流具有最强抑制作用的化合物。对于这些选定的化合物, 我们研究了血液药代动力学和通过血脑屏障的情况。我们用多电极阵列测试了最有希望的化合物对 Tsc1+/- 小鼠脑片的癫痫活动的影响, 然后在出生后的 P14-P17 年龄段进行体内测试, 这与人类 TSC 的癫痫发病的通常年龄相当。

结果：通过对分离的 NMDA 电流进行双电极电压钳，我们确定了最突出的 GluN2C 亚单位的拮抗剂，对 GluN2A 没有影响，以此来防止副作用。选择了通过血脑屏障的最佳化合物。在 P14-P17 的 6 只 Tsc1+/-小鼠体内应用，该化合物减少或完全停止了其中 4 只小鼠的自发性癫痫发作，并减少了背景活动的紊乱。此外，在一个患有 TSC 癫痫的婴儿的人脑样本上，也停止了类似发作的现象。

## 2. 癫痫的创新疗法：毒液肽、大麻素和神经刺激

Innovative treatments for epilepsy: Venom peptides, cannabinoids, and neurostimulation

DOI:10.1002/jnr.25114

Lima LS, Loyola V, Bicca JVML, et al.

摘要：抗癫痫药物已成功治疗癫痫，并使患者持续无发作。然而，约 30%的癫痫患者存在药物耐药性，即对药物治疗无反应。考虑到这一点，寻求替代的治疗方法，以便为这些患者提供适当的治疗，并改善他们的生活质量就变得非常重要。有鉴于此，本综述旨在讨论目前正在研究中的癫痫治疗的一些创新方案，解决从治疗性化合物到临床操作的策略。例如，从动物毒液(如黄蜂、蜘蛛和蝎子)中提取的肽被证明是很有前景的抗癫痫分子，作用于多种靶点。其他选择包括大麻素和调节内源性大麻素系统的化合物，因为目前已知内源性大麻素系统参与癫痫的病理生理学。此外，神经刺激是另一种策略，作为一种替代的临床手术治疗耐药的患者，不适合姑息性手术。

## 3. 新型三嗪基三唑类抗惊厥药物的设计、合成、分子对接及药理评价

Design, synthesis, molecular docking and pharmacological evaluation of novel triazine-based triazole derivatives as potential anticonvulsant agents.

DOI: 10.1016/j.bmcl.2022.129042.

Alhamzani AG, Yousef TA, Abou-Krishna MM, Raghu MS, Yogesh Kumar K, Prashanth MK, Jeon BH.

简介：设计、合成三嗪基三唑类化合物(4a-j)，检测其抗惊厥能力。化合物 4e、4f、4g、4i 和 4j 在最大电击发作(MES)和戊四唑(PTZ)诱发的癫痫中均表现出显著的抗惊厥活性。II 期抗惊厥药物活性统计数据显示，化合物 4e、4f、4g、4i 和 4j 与传统药物甲喹酮和丙戊酸相比表现出优异的活性，支持这些三嗪连接的三唑类似物作为新型抗惊厥药物的潜力。利用研究结果，进行了对接分析和药物相似性预测等计算参数。分子模拟研究支持基本的药典信息，提供的结构活性关系。所研究的三嗪基三唑类似物可作为未来研究和衍生化的有益模型。

## 4. 鲁非胺，一种三唑衍生的抗癫痫药物，刺激 Ca<sup>2+</sup>激活的 K<sup>+</sup>电流，同时抑制电压门控的 Na<sup>+</sup>电流

Rufinamide, a Triazole-Derived Antiepileptic Drug, Stimulates Ca<sup>2+</sup>-Activated K<sup>+</sup> Currents While Inhibiting Voltage-Gated Na<sup>+</sup> Currents.

DOI: 10.3390/ijms232213677

Lai MC, Wu SN, Huang CW.

鲁非胺(Rufinamide, RFM)是一种临床应用的抗癫痫药物,作为一种三唑衍生物,具有独特的结构。这种药物对膜离子电流的影响程度尚不完全清楚。在膜片钳技术的帮助下,我们研究了RFM对垂体GH3乳酸菌离子电流的振幅、门控和迟滞的影响。RFM增加了垂体GH3乳养细胞中Ca<sup>2+</sup>激活的K<sup>+</sup>电流(I<sub>K(Ca)</sub>)的幅度,而进一步添加伊比西林或帕西林可减弱这种增加。将RFM添加到离体膜的胞质表面,可以增强大电导Ca<sup>2+</sup>活化的K<sup>+</sup>通道(BKCa通道)的活性,而paxillin可以逆转这种活性。RFM增加了BKCa通道所表现出的滞后强度,并由反向等腰三角形斜坡脉冲诱导。RFM对快速步进去极化引起的峰值和晚期电压门控Na<sup>+</sup>电流(I<sub>Na</sub>)进行了差分抑制。分子对接方法表明,RFM通过氨基酸残基与KCa1.1通道的胞内结构域结合,从而在功能上影响BKCa通道的活性。本研究首次提出证据,表明RFM除抑制I<sub>Na</sub>外,还能有效地改变I<sub>K(Ca)</sub>,这表明它对神经元功能和兴奋性有影响。

## 5. KM-408, 一种新型苯氧烷基衍生物, 作为治疗神经性疼痛的潜在抗惊厥和镇痛化合物

KM-408, a novel phenoxyalkyl derivative as a potential anticonvulsant and analgesic

DOI: 10.1007/s43440-022-00431-7

Anna Waszkielewicz, Henryk Marona, Katarzyna Pańczyk-Straszak, Barbara Filipek, Anna Rapacz, Kinga Sałat, Monika Kubacka, Agnieszka Cios, Filip Fedak, Maria Walczak, Urszula Hubicka, Anna Kwiecień, Barbara Żuromska-Witek, Przemysław W Szafranski, Paulina Koczurkiewicz-Adamczyk, Elżbieta Pękała, Katarzyna Przejczowska-Pomierny, Krzysztof Pociecha, Elżbieta Wyska

背景: 癫痫经常与神经性疼痛共存。我们的方法基于寻找具有多靶点特征的活性化合物, 得益于其潜在副作用和潜在的多向中心活性的筛选。

方法: 化合物是通过化学合成的方式进行合成的。KM-408及其对映异构体经过活体内抗惊厥和神经毒性筛选后, 我们对其进行镇痛活性评估。进一步的安全性研究包括小鼠的急性毒性, 对大鼠正常心电图和血压的影响, 大鼠的全身体积描记法以及体外和生化测定。通过静脉和口服给药的方式在大鼠身上研究其药代动力学。目前已经完成了其在大鼠血清和尿液中的代谢研究。放射性配体结合研究作为作用机制研究的一部分。

结果: KM-408的选定结果:  $K_i \text{ sigma} = 7.2 \times 10^{-8}$ ,  $K_i \text{ 5-HT1A} = 8.0 \times 10^{-7}$ ; ED50 MES (小鼠, ip) = 13.3 毫克/千克; 福尔马林试验 (I期, 小鼠, ip) -活性为 30mg / kg; SNL (大鼠, ip) -活性为 6mg / kg; STZ 诱导的疼痛 (小鼠, ip) 活性为 1mg / kg (von Frey) 和 10mg / kg (热板); 热板测试 (小鼠, IP) -活性为 30mg / kg; ED50 辣椒素试验 (小鼠, ip) = 18.99 毫克/千克; 尾巴浸入测试 (小鼠) -活性为 0.5%; 角膜麻醉 (豚鼠) -活性为 0.125%; 浸润麻醉 (豚鼠) 活性为 0.125%。

结论: 在上述的研究中, 已经研发出一种具有双重抗惊厥和镇痛活性的新型化合物 R, S-2- ( (2-氯-6-甲基苯氧基) 乙基氨基) 丁烷-1-醇盐酸盐 (KM-408), 该化合物可用于神经性疼痛治疗。

# 药物检测

## 1. 一种通过气相色谱-质谱法测定人体全血和尿液中丙戊酸的方法及小规模实验室间试验

A method for determining valproic acid in human whole blood and urine via gas chromatography-mass spectrometry and small-scale inter-laboratory trial

DOI:10.1016/j.legalmed.2022.102133

Namera A, Uekusa K, Saito T, Yoshimoto K, Ishiuchi N, Murata K, Nagao M. A

我们开发了一种简单而经济的方法来分析生物样品中的丙戊酸 (VPA)。VPA 在甲基叔丁基醚 (MTBE) 中被提取, 并使用三甲基硅基重氮甲烷进行衍生。MTBE 提取物通过气相色谱-质谱法 (GC-MS) 进行分析。人体全血和尿液中的提取回收率超过 90%, 在 1.0 至 250 微克/毫升的 VPA 范围内具有良好的线性。全血中 2.0、20 和 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  VPA 的日内 RSD 为 0.9 至 4.7%, 日间 RSD 为 1.5 至 5.9%。尿液中 2.0、20 和 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  VPA 的 RSD 在日内为 1.9 至 2.6%, 日间为 1.2 至 2.9%。作为初步的交叉验证研究, 使用盲法浓度样本进行了交叉检查。结果表明, 两个实验室的检测数据具有可比性。

## 2. 偏最小二乘和线性回归模型结合表面增强拉曼光谱快速检测苯妥英钠

Rapid detection of phenytoin sodium by partial-least squares and linear regression models combined with surface-enhanced Raman spectroscopy.

DOI:10.1016/j.jpba.2022.115160

Wen Y, Wang X, Li D, Zhang Q, Deng B, Chen Y.

简介: 由于表面增强拉曼光谱(SERS)的增强效果不稳定, 定量分析具有挑战性。然而, 它可以通过与化学计量学相结合来改进。本研究基于偏最小二乘(PLS)和线性回归(LR)模型, 结合 SERS, 建立了苯妥英钠(PS)的定量分析方法。金纳米粒子(AuNPs)是 PS 的最佳增强底物, 以浓度范围为 0.98 ~ 980  $\mu\text{g mL}^{-1}$  的 180 个 PS 样品, 采用 PLS 回归建立定量预测模型, 预测结果准确、稳健。在 1 ~ 80  $\mu\text{g mL}^{-1}$  浓度范围内, SERS 峰强度与 PS 浓度呈良好的线性相关。采用对巯基苯甲酸作为内标后, LR 模型的准确度和精密度较未采用内标的模型明显提高。综上所述, PLS 化学计量学和 LR 内标模型与 SERS 技术相结合, 为建立快速、灵敏的定量分析方法提供了新的可能的分析方法。

## 3. 高效液相色谱-串联质谱法定量测定人血浆中肾上腺素浓度: 癫痫患者同时服用抗癫痫药物对肾上腺素浓度的影响

A high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for quantification of perampanel in human plasma: Effect of concomitant anti-seizure medications on perampanel concentration in patients with epilepsy.

DOI: 10.1016/j.jpba.2022.115155

Zhang YF, Yu Y, Zhong MK, Wu XY, Ma CL.

吡仑帕奈是一种一流的 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑烯丙酸受体拮抗剂，也是一种新型抗癫痫药物。它目前被用作 12 岁以上患者局部癫痫发作的辅助治疗。随着临床应用的日益广泛，在一定的临床条件下监测其浓度显得尤为重要。本研究开发了一种快速、灵敏的高效液相色谱-串联质谱定量测定人血浆中氨氮的方法。用乙腈沉淀蛋白制备样品。Perampanel 和 Perampanel-d5(内标)在梯度条件下使用 C18 柱进行分析。流动相为 0.1% (v/v)甲酸水溶液(溶剂 A)和 0.1% (v/v)甲酸乙腈(溶剂 B)，流速 0.4 mL/min。在正电离模式下采用多反应监测进行质量检测。该方法在 0.5-500 ng/mL 范围内进行了验证。线性( $r^2$  值)大于 0.999，线性方程为  $y = 0.00116x + 0.0116$ 。低、中、高质量对照样品的精密度在 103% ~ 113%之间，日内、日间精密度均低于 6.81%。建议方法的质量是根据美国食品和药物管理局工业生物分析方法验证指南进行评估的。用该方法测定 25 例患者血药浓度为 38.7 ~ 577.7 ng/mL。

#### 4. $\beta$ -环糊精修饰金纳米颗粒的瑞利光散射法测定呼出凝析液中苯妥英钠

A Rayleigh light scattering technique based on  $\beta$ -cyclodextrin modified gold nanoparticles for phenytoin determination in exhaled breath condensate.

DOI: 10.1016/j.jpba.2022.115141

Khajir S, Karimzadeh Z, Khoubnasabjafari M, Jouyban-Gharamaleki V, Rahimpour E, Jouyban A.

在目前的工作中，基于 $\beta$ -环糊精修饰的金纳米颗粒的 RLS 技术被验证用于呼气凝析液中苯妥英钠的测定。它依赖于 $\beta$ -环糊精使用-OH 基团与苯妥英钠的胺基络合，导致聚集诱导的瑞利光散射强度随苯妥英钠的加入而增强。该方法在 0.005 ~ 0.6 $\mu$ g 范围内与苯妥英钠浓度呈良好的线性关系。检出限为 0.003  $\mu$ g.mL<sup>-1</sup>。经验证的瑞利光散射系统已成功用于苯妥英钠患者 EBC 的检测。

#### 5. 一种利用 Franz 细胞扩散来测定透皮贴剂中 CBD 含量和释放量的可靠定量方法

A reliable quantitative method for determining CBD content and release from transdermal patches in Franz cells

DOI: 10.1002/pca.3188.

Liyun Yu, Frederikke Bahrt Madsen, Sofie Helvig Eriksen, Aaron J C Andersen, Anne Ladegaard Skov

简介：市场上有几种大麻二酚 (CBD) 透皮贴剂。然而，没有一个是 FDA 批准的。此外，关于此类 CBD 贴片的释放量和皮肤渗透量的证据尚不多，因此其有效性和可靠性尚不清楚。

目的：我们旨在开发一种利用 Franz 细胞扩散结合定量 <sup>1</sup>H-NMR (qNMR) 的方法来测定透皮贴剂中 CBD 的体外释放和皮肤渗透含量。

结果：当测试已知 CBD 含量的样品时，qNMR 的平均回收率为  $100\% \pm 7\%$ 。对六个市售贴片的测试结果表明，六个贴片中的有五个贴片的 CBD 含量与厂家标记不符合。根据  $\pm 10\%$  的差异分析，其中四个贴片标记不足，一个贴片标记过度。贴片的释放率之间存在显著差异。同时得出 CBD 的最大释放量是在使用后的 39 至 70 小时。

结论：本研究所提出的方法是测定透皮贴剂中 CBD 含量和释放量的可靠方法可用于测试经皮贴药中 CBD 的含量和释放速率。

## 6. 使用铜珠的多功能化 1,2,3-三唑和抗癫痫药物鲁芬酰胺类似物的机械化学方法

Mechanochemical Approach towards Multi-Functionalized 1,2,3-Triazoles and Anti-Seizure Drug Rufinamide Analogs Using Copper Beads

DOI: 10.3390/molecules27227784.

Dhananjay Bhattacharjee , Igor S Kovalev , Dmitry S Kopchuk , Matiur Rahman , Sougata Santra , Grigory V Zyryanov , Pralay Das , Rituraj Purohit , Vladimir L Rusinov , Oleg N Chupakhin

在机械化学条件下，1,3-偶极叠氮化物炔环加成 (AAC) 反应已证明具有高度区域特异性、无铜盐和纯净的条件。一组结构上具有挑战性的炔烃和杂环衍生物被有效地实施，以通过使用 Cu 珠粒而不产生不需要的副产物以良好到优异的产率获得高度官能化的 1, 4-二取代-1, 2-三唑。此外，高速球磨 (HSBM) 策略也已扩展到合成市售药物鲁菲那胺，一种抗癫痫药物 (AED) 及其类似物。同样的策略也适用于鲁芬酰胺的 Cl 衍生物的合成。还对三唑的单晶 XRD 数据进行了分析，以进行最终的结构确认。铜珠很容易从反应混合物中回收并用于进一步的反应而无需任何特殊处理。

## 7. 一种利用 ATR-FTMIR 光谱和非线性支持向量回归监测丙戊酸治疗药物的新方法

A novel approach for therapeutic drug monitoring of valproic acid using ATR-FTMIR spectroscopy and non-linear support vector regression

DOI: 10.1093/jaoacint/qsac146.

Aimen El Orche , Amine Cheikh , Joel B Johnson , Omar Elhamdaoui , Samira Jawhari , Faouzi Moulay El Abbes , Yahia Cherrah , Mohamed Mbarki , Mustapha Bouatia

背景：最近的技术进步促进了将个性化药物从理论引入临床实践的努力。然而，治疗药物监测 (TDM) 等领域的进展仍有些停滞。在具有众所周知的剂量-反应关系的药物中，TDM 可以提高患者疗效并降低医疗保健成本。传统的监测方法，如基于色谱法或免疫分析技术，由于其成本较高且周转时间较慢，因此不适合实时或现场分析。

目的：在这项工作中，我们建议使用傅里叶变换红外光谱 (ATR-FTMIR) 结合化学计量学技术的快速、直接和简单的方法来监测丙戊酸的治疗。

方法：在此背景下，从含有不同浓度丙戊酸的人血浆样品构建 FT-IR 光谱数据库；这些样品通过参考方法（免疫测定技术）进行表征，以测定丙戊酸的含量。ATR-FTMIR 光谱通过两种化学计量学回归方法处理：偏最小二乘回归（PLS）和支持向量回归（SVR）。

结果：该结果为 ATR-FTMIR 光谱和 SVR 模型相结合用于评估人血浆中丙戊酸的有效性提供了良好的证据。SVR 模型在 RMSEC、RMSEP、R2Cal、R2Pred 和 RPD 方面显示出比 PLS 模型更好的预测能力。

结论：该分析工具为临床环境中的实时 TDM 提供了潜力。

## 8. 一种灵敏的超高效液相色谱/串联质谱法同时分析血浆和脑中的植物大麻素和内分泌大麻素

A Sensitive Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Analysis of Phytocannabinoids and Endocannabinoids in PLASMA and Brain

DOI: 10.1089/can.2022.0216.

Faizy Ahmed , Alexa Torrens , Stephen V Mahler , Francesca Ferlenghi , Marilyn A Huestis , Daniele Piomelli

简介： $\Delta^9$ -四氢大麻酚（THC）和大麻酚（CBD）是大麻的主要化学成分，它们可能直接或间接与内源性大麻素和内源性大麻毒素样（“副大麻素”）系统相互作用，这两种基于脂质的信号复合物在生理学中发挥重要作用。立法变化强调需要了解 THC 和 CBD 如何影响内源性大麻素和副大麻素信号传导，并开发分析方法来研究这种影响。在这项研究中，我们描述了一种同时定量 THC、其主要氧化代谢产物[11-羟基- $\Delta$ ，以及一组具有代表性的内大麻素类[花生酰胺和 2-花生酰基-sn-glycerol (2-AG)]和对大麻素[棕榈酰乙醇酰胺（PEA）和油酰基乙醇酰胺（OEA）]化合物。分析物分离依赖于聚合键合 C18 固定相的温度依赖性形状选择性特性。材料和方法：使用乙腈沉淀，然后去除磷脂，从组织中提取分析物。超高性能液相色谱/串联质谱协议使用市售 C18 聚合物键合相柱和简单的梯度洗脱系统。结果：在广泛的分析物浓度范围（0.02-500ng/mL）内，十点校准曲线显示出良好的线性（ $R^2 > 0.99$ ）。最低定量限为阿那达米胺 0.05 ng/mL，11-OH-THC 和 OEA 0.1 ng/mL，THC 和 CBD 0.2 ng/mL，11-COOH-THC 0.5 ng/mL，2-AG 1.0 ng/mL，PEA 2.0 ng/mL。阿那达米胺的最低检测限为 0.02 ng/mL，11-OH-THC 和 OEA 为 0.05 ng/mL，THC 和 CBD 为 0.1 ng/mL，11-COOH-THC 为 0.2 ng/mL，2-AG 为 0.5 ng/mL，PEA 为 1.0 ng/mL。结论：该方法的应用表明，植物大麻素给药可提高青春期雄性和雌性小鼠血浆和大脑中的内源性大麻素水平。

## 9. 一种简单易行的非衍生化气相色谱-质谱法同时测定人血浆中丙戊酸、加巴喷丁、普瑞巴林和氨己烯酸

A simple and easy non-derivatization gas chromatography-mass spectrometry method for simultaneous quantification of valproic acid, gabapentin, pregabalin, and vigabatrin in human PLASMA

DOI: 10.1002/jssc.202200622

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

目前, 商业试剂盒中还没有用于丙戊酸、氨己烯酸、普瑞巴林和加巴喷丁定量的免疫测定法, 这些试剂盒也不受具有类似结构的物质干扰的限制。色谱法是免疫测定的一种很好的替代方法。在这项研究中, 开发了一种简单而稳定的非衍生化气相色谱-质谱法, 用于同时测定人血浆中的上述四种药物, 并对其进行了验证, 以用于治疗时的药物监测。该方法采用苯甲酸作为内标, 盐酸用于血浆酸化, ACN 用于沉淀蛋白。上清液直接注入气相色谱-质谱分析。四种分析物的线性相关系数为 0.9988-0.9996, 线性良好。丙戊酸、氨己烯酸、普瑞巴林和加巴喷丁的提取回收率分别为 91.3%-94.5%、90.0%-90.9%、90.0%-92.1%和 88.0%-92.2%, 相对标准偏差小于 12.6%。批内和批间精密度、准确度和稳定性试验均合格。总之, 本研究中开发的新方法提供了简单的血浆预处理、良好的提取率和高色谱分辨率, 这已通过 46 名癫痫患者血浆中丙戊酸的定量成功验证。

## 10. 溶剂柱微萃取结合高效液相色谱-二极管阵列检测器和中心复合设计法同时测定生物基质中的呋塞米和卡马西平含量

Simultaneous determination of furosemide and carbamazepine in biological matrices by solvent bar microextraction combined with high-performance liquid chromatography-diode array detector and central composite design

DOI: 10.1002/bmc.5476

Nabil N Al-Hashimi , Yahya S Al-Degs , Sawsan Jaafreh , Hatim S Al-Khatib , Amjad H El-Sheikh , Jafar I Abdelghani , Mai R Jaber

建立了一种基于两相溶剂柱微萃取技术和高效液相色谱-二极管阵列检测器 (DAD) 的灵敏而简单的样品前处理方法, 用于同时提取和测定人体尿液和血浆样品中的微量呋塞米和卡马西平。采用全因子设计 (FFD) 对操作因素对卡马西平和呋塞米提取效率% (EE%) 的影响进行了筛选, 同时采用中心综合设计 (CCD) 对整个过程进行建模。二次方模型被认为便于将所选药物的提取效率%与主导的实验因素联系起来。帕累托图也被用来考察各因素对药物 EE%的重要性。该方法在尿液和血浆样品中的分析性能显示出良好的线性 ( $R^2 > 0.992$ ), 检测限为 4.2 至 10.9 微克/升, 尿液和血浆样品中两种药物的提取回收率均超过 89.45%。与已发表的方法进行了比较, 结果表明, 所开发的方法对这两种药物表现出了可靠的灵敏度、可行的操作和简单的分析。最后, 通过成功地将 SBME-HPLC-DAD 方法用于分析病人尿样中的呋塞米和卡马西平, 验证了该方法的实用性。

## 11. 难治性癫痫持续状态治疗方案中使用的优化咪达唑仑和戊巴比妥剂量的药代动力学建模

Pharmacokinetic Modeling of Optimized Midazolam and Pentobarbital Dosing Used in Treatment Protocols of Refractory Status Epilepticus

DOI: 10.1097/PCC.0000000000003106 Matthew Luchette , Kerri LaRovere , Cheuk C Au , Robert C Tasker , Alireza Akhondi-Asl

目的: 模拟用于治疗难治性癫痫持续状态 (RSE) 的咪达唑仑和戊巴比妥的理论血清浓度推注剂量、输注速率和撤机速率。

实验设计：咪达唑仑和戊巴比妥的计算机药代动力学单室-两室模型。

干预措施：我们比较了咪达唑仑和戊巴比妥用于标准的难治性癫痫持续状态方案的模型变量。

测量和主要结果：标准的难治性癫痫持续状态治疗方案导致单室模型的稳态血清浓度高出 6.2-9.0 倍，两室模型高出 2.3-4.7 倍。在该模型中，不包括推注剂量可使咪达唑仑和戊巴比妥的血清稳态浓度分别延迟 0.5 小时和 2.7 小时。突然停用这些药物可使模拟药物暴露分别减少 1.1 小时和 6.4 小时。

结论：我们对难治性癫痫持续状态标准咪达唑仑和戊巴比妥给药方案的计算机药代动力学模型提出了未来临床研究中需要优化的潜在变量。

## 副作用

### 1. 沙特癫痫儿童维生素 D 缺乏症的患病率及相关危险因素

Prevalence and Related Risk Factors of Vitamin D Deficiency in Saudi Children with Epilepsy

DOI:10.3390/children9111696

Al Khalifah R, Hamad MH, Hudairi A, Al-Sulimani LK, Al Homyani D, Al Saqabi D, Bashiri FA.

背景:维生素 D 在许多疾病的发病机制中发挥作用，尤其是中枢神经系统疾病。它对保持儿童骨骼健康至关重要。然而，癫痫患者由于服用抗癫痫药物(ASM)而存在维生素 D 缺乏的高风险。因此，我们的目的是评估癫痫儿童维生素 D 缺乏症的患病率和相关危险因素。

方法:这是一项实用、随机、对照、开放标签试验的基线报告，该试验评估了维生素 D 补充剂在预防维生素 D 缺乏方面的影响(NCT03536845)。我们纳入了 2017 年 12 月至 2021 年 3 月接受 ASM 治疗的 2-16 岁癫痫儿童。既往存在维生素 D 代谢问题、维生素 D 依赖性佝偻病、吸收不良综合征、肾病和肝病的儿童被排除在外。记录基线人口统计学数据、人体测量值、癫痫类型、癫痫综合征、反痉挛和癫痫控制措施。血检维生素 D(25-羟基维生素 D [25(OH)D])、血清钙、血清磷和甲状旁腺激素水平。根据维生素 D 浓度，将患者分为维生素 D 缺乏( $<50$  nmol/L)、不足(49.9-50 nmol/L)和正常( $>75$  nmol/L)。

结果:159 例儿童中，全局性发作 108 例(67.92%)，局灶性发作 44 例(27.67%)，不明起病发作 7 例(4.4%)。接受单药治疗的儿童 128 名(79.0%)，接受多药治疗的儿童 31 名(19.1%)。维生素 D 的平均浓度为  $60.24 \pm 32.36$  nmol/L;72 例(45.28%)患者维生素 D 缺乏，45 例(28.3%)患者维生素 D 不足。在接受单药治疗的儿童和接受多药治疗的儿童之间，没有观察到维生素 D 浓度的显著差异。肥胖和服用酶诱导剂 ASM 是维生素 D 缺乏的主要危险因素。

结论:癫痫患儿维生素 D 缺乏症患病率较高。患有癫痫的肥胖儿童和服用酶诱导剂 ASM 的儿童维生素 D 缺乏的风险增加。需要进一步的研究来建立预防维生素 D 缺乏的策略。

## 2. 儿童时期使用托吡酯会导致成年后睾丸结构受损

Treatment with topiramate in rats during childhood causes testicular structural impairment at adulthood

DOI: 10.1017/S2040174422000587

Borges LI, Forcato S, do Nascimento Olanda LC, Frigoli GF, Vidigal CB, Moura KF, Fernandes GSA, Franco MDCP, Ceravolo GS, Gerardin DCC.

托吡酯(Topiramate, TOP)是一种用于治疗 2 岁以上儿童癫痫和青少年偏头痛的精神药物。有证据表明, TOP 对雄性大鼠的生殖系统有负面影响。本研究旨在评价 TOP 在幼年和青春期对雄性大鼠生殖系统的即刻和晚期治疗作用。2 个试验组分别于出生后 16~28 日(PND)和 28~50 日(TOPa 组)灌胃 TOP, 每日灌胃 41 mg/kg。对照组(CTRc 组和 CTRa 组)每日饮水。半数动物在治疗结束后 24 小时进行评估(分别为 PND 29 和 PND 51), 其余动物在成年期进行评估(PND120)。确定以下参数:肛门-生殖器距离、精子评价、睾丸组织形态测定和血浆睾酮浓度。在 PND 120 时, 音量(CTRc:62.58±2.13;TOPc: 54.54±2.10\*, p = 0.018), 总长度(CTRc: 25.48±1.61;TOPc: 18.94±2.41\*, p = 0.035)减少, 间质组织体积减少(CTRc:37.41±2.13;TOPc: 45.45±2.09\*, p = 0.018), 间质细胞数/睾丸数(CTRc: 277.00±36.70;TOPc 组 TOPc: 400.20±13.23\*, p = 0.013)升高。两组之间的其他参数保持相似。因此, 本研究有助于我们理解儿童期 TOP 处理对成年大鼠生殖系统的影响, 表明这一时期对 TOP 暴露比青春期更敏感。

## 3. 丙戊酸钠对儿童胰岛素抵抗的影响——一项基于医院的印度儿童横断面研究

Insulin Resistance in children on Sodium Valproate - A hospital based cross-sectional study in Indian children

DOI:10.1177/00494755221134141

Lydia James George, Preeti Singh, Satinder Aneja, Ritu Singh, R S Solanki, Anju Seth

我们的目的是比较服用丙戊酸钠(VPA)和苯妥英钠(PS)单药治疗>1 年的儿童胰岛素抵抗(IR)的点患病率。将 150 例 6~18 岁儿童分为 A 组(VPA)、B 组(PS)和 C 组(年龄、性别与 A 组相匹配的健康对照组), 每组各 50 例。无论年龄、性别、青春期和营养状况如何, VPA 组儿童 IR 和非酒精性脂肪性肝病的点患病率显著高于 PS 组和健康对照组(分别为 12%和 34%)。中枢性肥胖、棘皮增生、高血压、血脂异常与 IR 显著相关, 但多变量分析均未显示独立相关性。VPA 治疗使儿童容易发生代谢并发症。密切监测将有助于及早发现和及时干预。

## 4. 抗癫痫药物诱导的 CYP3A4 对皮质类固醇耐受性大疱性类天疱疮 1 例

Case of bullous pemphigoid refractory to corticosteroids by antiepileptic drug-induced CYP3A4

DOI:10.1111/1346-8138.16624

Asakawa R, Ogawa Y, Maejima E, Honobe-Tabuchi A, Okamoto T, Mitsui H, Kagawa Y, Shimada S, Kawamura T.

大疱性类天疱疮患者最常见的治疗选择是全身使用皮质类固醇。CYP3A4 是肝脏中的一种药物代谢酶，可以不同程度地代谢合成类固醇。虽然诱导 CYP3A4 的药物有很多，但抗癫痫药物如苯妥英钠、苯巴比妥等都能强烈诱导 CYP3A4，从而降低皮质类固醇的作用。在此，我们报告一例难治性大疱类天疱疮，在停用苯妥英钠和苯巴比妥后迅速改善。为了实现糖皮质激素的适当药理作用，我们必须始终确保需要糖皮质激素治疗的患者不使用 CYP3A4 诱导药物。

## 5. 拉考沙胺治疗对儿童和青少年癫痫患者的血细胞和 IgA 水平的影响

Effect of Lacosamide therapy on blood cells and IgA levels in children and adolescents with epilepsy in a clinical setting

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.107030

Ateishi Y, Ishikawa N, Kobayashi Y, Izumo H, Eguchi Y, Okada S.

简介: 拉考沙胺 (LCM) 是第三代抗癫痫药物 (AED)，影响钠通道失活。AEDs 可以影响多个器官系统和血液参数。据报道卡马西平 (CBZ) 影响血液钠，脂质，免疫球蛋白水平和甲状腺功能。尽管有多项关于 AED 不良反应的研究，但很少有报道讨论 LCM 对血液参数的影响。本研究的目的是阐明 LCM 对血液参数的影响。

方法: 我们回顾性检查了 15 名儿童和青少年的医疗记录，他们在 2017 年 4 月至 2021 年 3 月期间，即治疗开始后 6 个月和 12 个月开始 LCM。在基线和 LCM 开始后 6 个月和 12 个月检测血细胞计数、生化和甲状腺功能，以及免疫球蛋白水平。

结果: LCM 开始后 12 个月，中性粒细胞水平显著降低 ( $p = 0.0046$ ); 但该值没有异常。LCM 启动后 6 个月和 12 个月，免疫球蛋白 A 显著升高 ( $p = 0.0078$  和  $0.020$ )。其他参数无显著差异。电解质、脂质水平和甲状腺功能未受影响，与 CBZ 不同。

结论: LCM 可影响免疫系统及血液学指标。未来需要更大样本的进一步调查以评估临床影响。

## 6. 抗惊厥药物诱导的长时间背景抑制对振幅综合脑电图的误导解释: 1 例报告

Prolonged Background Suppression Induced by Anticonvulsants Misleading Amplitude-Integrated Electroencephalography's Interpretation: A Single Case Report

DOI: 10.1089/ther.2022.0028

Falsaperla R, Scalia B, Liotta EA, Cimino C, Ruggieri M.

振幅整合脑电图 (aEEG) 的预后作用是不可否认的，但很少有研究关注药物在误导其解释方面的贡献。我们报告一例窒息新生儿登记治疗性低温 (TH)，需要同时使用三种抗惊厥药，其管理导致昏迷状态和在 aEEG 上切换到平坦跟踪。aEEG 长时间平迹提示不可逆脑损伤，可早期停止 TH 以预防治疗顽固性; 出乎意料的是，一旦咪

达唑仑停用, aEEG 恢复到不连续模式。该案例强调了 aEEG 的非绝对正确性, 并建议临床医生考虑在窒息新生儿接受 TH 时使用抑郁药物对其解释的潜在误导作用。

## 7. 加巴喷丁增加了同时发生阿片类药物和酒精使用障碍的参与者单独酒精和联合羟考酮的滥用倾向

Gabapentin increases the abuse liability of alcohol alone and in combination with oxycodone in participants with co-occurring opioid and alcohol use disorder

DOI:10.1016/j.pbb.2022.173482

Castillo F, Jones JD, Luba RR, Mogali S, Foltin RW, Evans SM, Comer SD.

背景:同时发生酒精使用障碍(AUD)和阿片类药物使用障碍(OD)的患者具有更高的不良后果风险, 包括药物过量。早期临床和临床前研究表明, 加巴喷丁可能对这两种疾病都有效。本研究旨在评估加巴喷丁对单独和联合使用羟考酮(OXY)和酒精(ALC)的主观和生理效应的影响。

方法:在一项为期 8 周的住院患者、受试者内、随机、双盲、安慰剂对照交叉研究中, 未寻求治疗的参与者(N = 13;12 米/ 1f;(44.1±3 岁)患者在口服吗啡(120 mg / d)的基础上维持 OD 和 AUD。在加巴喷丁(1800 mg/天)和安慰剂(0 mg/天)维持治疗下, 参与者完成了 9 个单独的测试阶段(每周 3 个阶段), 在此期间, 他们接受含 0、15 或 30 mg/70 kg OXY 的口服溶液和 0、0.5 或 0.75 g/kg ALC。在测试过程中, 主观效果和生理反应被反复评估在 100 毫米视觉模拟量表(VAS)。主要结局变量是接受药物刺激后 VAS 对药物喜好的评分。

结果:单独使用酒精(但不单独使用羟考酮)在若干积极的主观反应中产生剂量相关的增加, 包括药物喜好。加巴喷丁与 ALC 和 OXY + ALC 联合用药时, 药物喜好显著增加。

结论:加巴喷丁可能增加合并 OD 和 AUD 患者 ALC 和 OXY + ALC 的滥用倾向。

## 8. 森巴考特对癫痫患者认知功能的影响

Effects of cenobamate on cognitive performance of epilepsy patients

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.10.004

Schuetz E, Wagner K, Metternich B, Papadopoulou G, Kravalis K, Heers M, Martínez-Lizana E, Castillo-Rodriguez M, Altenmüller DM, Schulze-Bonhage A, Hirsch M.

目的: 森巴考特(CNB)是一种治疗成人局灶性癫痫的新型抗癫痫药物(ASM)。虽然 CNB 的疗效在对照临床试验中得到了证实, 但其对认知功能的影响尚不清楚。ASM 的认知不良影响影响患者的生活质量和保留率。因此, 我们研究了 CNB 辅助治疗是否与认知功能的改变有关。

方法:采用观察性研究方法,对 CNB 的疗效和耐受性进行研究。对 50 例 18~71 岁(Mdn = 37.5 岁)的药物耐药局灶性癫痫患者进行了 T0 前(T0)和 CNB 达到第一个目标剂量(T1)后(通常为 3 个月)的检测。认知表现评估使用 EpiTrack®, 一个变化敏感的注意和执行功能筛选工具。

结果:在 T1 中位 CNB 剂量为 125 mg/天(范围:50 - 250 mg/天)。多数患者同时接受 2-3 次反激治疗。从 T0 到 T1, 个体测试得分稳定在 72%, 显著改善 16%, 显著恶化 12%的患者。

结论:大部分患者表现出稳定或改善的认知能力。因此,有初步证据表明,对于大多数患者,辅助 CNB 与认知副作用风险增加无关。这些发现需要在包含更高剂量的对照试验中得到证实。

## 9. 吡哆醇治疗左乙拉西坦诱导的行为不良事件:一项随机双盲安慰剂对照试验

Pyridoxine for treatment of levetiracetam-induced behavioral adverse events: A randomized double-blind placebo-controlled trial

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108938

Cheraghmakani H, Rezapour M, Asghari F, Alizadeh-Navaei R, Ghazaeian M, Tabrizi N.

背景:左乙拉西坦是一种广谱抗癫痫药物,已知有行为副作用。吡哆醇可能对改善这些精神问题的有益作用,在以往的研究中很少被提出。本临床试验旨在探讨吡哆醇对成人癫痫患者左乙拉西坦行为副作用的影响。

方法:本研究采用随机双盲安慰剂对照临床试验,对 53 例左乙拉西坦治疗后出现行为副作用的成年癫痫患者进行治疗。符合研究标准的患者被随机分为每天服用 40 mg 吡哆醇或安慰剂。采用 SCL-90-R 问卷对治疗前及治疗后 3 周患者的精神状态进行调查。

结果:吡哆醇治疗组与安慰剂组在行为不良反应方面无统计学差异。

结论:虽然本研究显示吡哆醇对左乙拉西坦行为不良反应的有益作用无统计学意义,但尚需更大规模、更大剂量的安慰剂对照试验来确定其是否有效。

## 10. 识别氯巴占相关药物反应的新信号,伴有嗜酸细胞增多和系统性症状综合征:一个不相称的分析

Identification of novel signal of clobazam-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: A disproportionality analysis

DOI:10.1111/ane.13690

Sharma A, Kumar A.

目的:氯巴占是一种著名的苯二氮卓类药物,既可作为抗焦虑药物,也可作为抗癫痫药物,特别是用于对一线治疗没有反应的患者。最近的病例报告表明,氯巴占与嗜酸粒细胞系统症状综合征(DRESS 综合征)的药

物反应有关。然而，目前 DRESS 综合征与氯巴占的关系还未知。因此，本研究的主要目的是确定氯巴占相关的 DRESS 综合征的潜在信号。

材料和方法：使用 OpenVigil 2.1-MedDRA-v24 提取美国 FDA 不良事件报告系统（US FAERS），2004Q1-2021Q3 的药物警戒数据。比例报告率（PRR）、带有 Chi-Square 值（95%置信区间）的报告概率（ROR）和病例数（ $\geq 3$ ）被作为不相称性分析参数。

结果：共报告了 141 个药物-事件组合，不相称性分析的结果表明，DRESS 综合征与氯巴占的信号为正。剔除合并用药的病例（苯妥英、左乙拉西坦和丙戊酸）后，信号强度有所下降；但氯巴占与 DRESS 综合征的关联仍然具有统计学意义。亚组分析结果显示，与其他年龄组相比，18-64 岁年龄组的病例数较多，而男性和女性组的病例数几乎相似。

结论：DRESS 综合征被确定为氯巴占的一个新信号。然而，还需要进一步的因果关系评估。

## 11. 产前接触丙戊酸导致与脊髓微胶质细胞激活有关的异动症

Prenatal exposure to valproic acid causes allodynia associated with spinal microglial activation

DOI:10.1016/j.neuint.2022.105415

Imado E, Sun S, Abawa AR, et al.

摘要：自闭症谱系障碍（ASD）是一种神经发育障碍，其特点是在社会交流和社会互动方面存在缺陷，并且存在限制性、重复性行为。此外，感觉处理方面的困难通常发生在 ASD 中。感觉异常包括对疼痛的敏感度提高或降低，但 ASD 中感觉表型的基础机制仍然未知。新的证据表明，小胶质细胞在形成和完善神经元回路方面起着重要作用，因此有助于神经元可塑性和痛觉信号的传递。在本研究中，我们调查了产前暴露于丙戊酸（VPA）诱导的 ASD 动物模型的年龄依赖性触觉敏感性，随后评估了脊髓中的小胶质细胞参与疼痛处理。怀孕的 ICR（CD1）小鼠在胚胎第 12.5 天腹腔注射生理盐水或 VPA（500 毫克/公斤）。经 VPA 处理的母鼠的雄性后代在 4 周和 8 周龄时均表现出机械性异感。在产前 VPA 处理的小鼠的脊髓背角，电离钙结合适配器分子 1 阳性细胞的数量和染色强度增加，细胞体变大，表明小胶质细胞被激活。用 PLX3397（一种集落刺激因子 1 受体抑制剂）治疗 10 天，可使产前暴露于 VPA 的成年小鼠的脊髓小胶质细胞数量减少，机械性痛觉减弱。此外，鞘内注射 Mac-1-saporin，一种与 saporin 结合的抗 CD11b 抗体，以耗尽小胶质细胞，废除了机械性异动症。这些发现表明，产前 VPA 治疗会导致异动症，脊髓小胶质细胞有助于增加痛觉反应。

## 12. 卡马西平诱导的滤泡性粘液病样药物喷发

Carbamazepine-induced follicular mucinosis-like drug eruption

DOI:10.25259/IJDVL\_136\_2022

Ran D, Wang N, Bao F, Liu Y, Zhou G, Zhou S, Shi Z.

摘要：一名 70 岁的中国男子因躯干和四肢出现瘙痒性毛囊性丘疹和红斑，并伴有面部、嘴唇和耳朵的水肿和红斑，持续了 3 天。病变最初表现为头部和面部的水肿和红斑，随后是躯干和四肢的毛囊性丘疹。他没有其他症状。皮疹是在开始用卡马西平治疗三叉神经痛 5 天后出现的，每天两次，每次口服 100 毫克。在皮疹出现后，卡马西平被停用。近期没有感染、合并症或任何其他药物摄入史。停用卡马西平和使用全身皮质类固醇后迅速缓解。我们报告了这一病例，提请临床医生注意这种由卡马西平诱发的罕见的药物性皮炎（滤泡性粘膜病）。

### 13. 托吡酯快速滴定法早期检测认知副作用的评价

Evaluation of a Rapid Topiramate Titration Scheme for the Early Detection of Cognitive Side Effects.

DOI: 10.1007/s40263-022-00969-3.

Witt JA, Widman G, Hansen N, von Wrede R, Elger CE, Helmstaedter C.

简介：背景:托吡酯(Topiramate, TPM)是治疗癫痫的有效药物，但执行功能障碍是一种常见的副作用，可显著影响日常生活。此外，以前的研究表明，患者可能没有意识到这些变化。目的:评价 TPM 快速滴定法在认知不良反应早期检测中的应用价值。方法:在这项回顾性研究中，我们评估了 49 名癫痫患者在快速滴定 TPM(住院期间每天 50 mg)后客观认知能力(EpiTrack®)的变化，并将这些结果与接受推荐标准滴定的门诊对照组(n = 23, 每周 25-50 mg)进行了比较。结果:使用贝叶斯统计分析，揭示了引入 TPM (BF 3148000000)与滴定速度(BF 0.739)无关对认知表现产生负面影响的决定性证据。当使用快速滴定率时，执行功能缺陷从基线的 53.1 增加到随访时的 73.5%，55.1%经历了统计上显著的个体内部下降。当使用标准滴定方案时，损害从 52.2 增加到 65.2%，52.2%的患者发现个体内部恶化。结论:如果癫痫患者使用更快的滴定速度，同时在几天内重复进行认知评估，医生可能能够更快地检测到不良认知副作用。这种方法可能有助于防止任何不被注意的不容忍和最终的负面后果的病人。因此，我们建议早期监测不良变化，而不是因为预期的副作用而拒绝潜在有效的治疗方案。

### 14. 同时使用直接口服抗凝和抗癫痫药物的血栓栓塞风险:一项基于人群的分析

Thromboembolic Risks with Concurrent Direct Oral Anticoagulants and Antiseizure Medications: A Population-Based Analysis.

DOI: 10.1007/s40263-022-00971-9.

Ip BY, Ko H, Wong GL, Yip TC, Lau LH, Lau AY, Leng X, Leung H, Chan HH, Chan HY, Mok VC, Soo YO, Leung TW.

简介：背景与目的:通过细胞色素 P450 (CYP)或 p-糖蛋白(P-gp)系统直接口服抗凝剂(DOAC)和抗癫痫药物之间的药物-药物相互作用可能导致抗凝不足。这些相互作用的临床意义尚不清楚。我们的目的是阐明 DOAC 和 CYP/P-gp 调节抗癫痫药物并发血栓栓塞的风险。方法:在这项倾向评分加权的基于人群的回溯性队列研究中，我们使用竞争风险回归分析来确定服用 CYP/ p- gp 调节抗癫痫药物(苯妥英钠、丙戊酸、左乙拉西坦、卡马西平或苯巴比妥)的 DOAC 受者与服用 CYP/ p- gp 中性抗癫痫药物(普瑞巴林、加巴喷丁或氯巴桑)的缺血性卒中、

静脉血栓栓塞和死亡的风险。我们还对癫痫和房颤亚组进行了二次分析。结果:在 DOAC 使用者中, CYP/ p- gp 调节抗癫痫药物与缺血性卒中风险增加相关(校正风险比 1.28,95%可信区间 1.05-1.57,p = 0.017)。此外, 苯妥英钠(校正风险比 1.34,95%可信区间 1.07-1.68,p = 0.011)和丙戊酸钠(校正风险比 1.38,95%可信区间 1.10-1.74,p = 0.006)与死亡率升高相关。在癫痫亚组中, CYP/ p- gp 调节药物和 CYP/ p- gp 中性抗癫痫药物之间缺血性卒中和静脉血栓栓塞的风险没有差异。结论:虽然在初步分析中, CYP/ p- tp 调节抗癫痫药物与 DOAC 配合使用时缺血性卒中风险增加相关, 但在服用苯妥英钠、丙戊酸钠或左乙拉西坦的癫痫患者中未发现这种现象。因此, 在伴有 DOAC 的癫痫患者中, 这些抗癫痫药物的选择不应仅仅基于其潜在的药物相互作用而加以限制。然而, DOAC 与苯妥英钠或丙戊酸钠同时使用时增加的死亡率可能需要谨慎。

## 15. 治疗紧急不良事件和抗癫痫药物实际用量

Treatment-emergent adverse events and antiseizure medication actual drug load.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108980

Prétat T, Aícua-Rapún I, André P, Lebon S, Rossetti AO, Decosterd LA, Buclin T, Novy J.

简介: 目的:治疗紧急不良事件(TEAE)和抗癫痫药物(ASM)药物负荷之间的相关性是一个有争议的话题。以往的研究使用每日限定剂量(DDD)来测量药物负荷。我们的目的是评估经体重和血浆水平调整后的 ASM 是否与 TEAE 相关。方法:我们分析了一项治疗药物监测在癫痫门诊患者的临床访问。每次就诊时记录 TEAE、治疗及其变化, 以及 ASM 血浆水平。每个用药水平根据其相对于建议参考范围的位置(以下, 下半部分, 上半部分或以上)进行分层。结果:我们分析了 424 次访问(151 名参与者)。84 例(20%)患者报告了治疗紧急不良事件。在 ASM 药物负荷(以 DDD 计算)、校正体重、自上次就诊以来的变化以及与参考范围相比的总血浆水平方面, 与未接受 TEAE 的患者相比, 没有显著差异。意义:实际药物用量似乎并不是常规随访中记录的 TEAE 的主要决定因素, 即使完全考虑了患者的治疗暴露。使用结构化问卷和神经心理测验可以更准确地评估药物负荷的潜在后果。

## 16. 加巴喷丁增加了同时发生阿片类药物和酒精使用障碍的参与者单独酒精和联合羟考酮的滥用倾向

Adverse Drug Reactions in Children: Comparison of Reports Collected in a Pharmacovigilance Project Versus Spontaneously Collected ADR Reports

DOI: 10.1007/s40272-022-00540-z.

Sarah Leitzen , Diana Dubrall , Irmgard Toni , Julia Stingl , Patrick Christ , Ursula Köberle , Matthias Schmid , Antje Neubert , Bernhardt Sachs

背景: 儿童药物不良反应 (ADR) 和用药错误可能是由于缺乏合适的药物、剂量和药物形式。此外, 儿童对药物的反应与成人不同。因此, 报告儿科人群中的不良反应用于增加安全性数据量非常重要。然而, 目前有不同的方法来收集不良反应。

目的：本研究的目的是分析 KiDSafe 项目中收集的 ADR（845 份 ADR 报告）与同期发送给 EudraVigilance 的自发 ADR 报告（697 份报告）是否存在差异。应该讨论这两种不同方法的优势和局限性。

方法：对 KiDSafe 项目中系统收集的不良反应和 EudraVigilance 的自发报告采用相同的纳入标准，仅考虑与住院相关的不良反应报告。在这两个数据集中，对报告数量（与医院数量相关）、文件质量（VigiGrade）、因果关系（世界卫生组织-乌佩萨拉监测中心[WHO-UMC]标准）、最常报告的药物和 ADR、患者的人口统计参数、报告的病史和 ADR 报告的严重性进行描述性分析。比较了两种分析的结果。

结果：与系统收集的 KiDSafe 报告中的 70.4 份报告（845/12）相比，自发报告（每所医院 0.4 份报告；697/1902）中的 ADRs 报告严重不足。文档的质量评估在两个数据集中得出了类似的结果。在 10 种最常报告的药物中，抗惊厥药物如左乙拉西坦（6.6%）、丙戊酸（5.6%）、奥卡西平（3.6%）和拉莫三嗪（3.4%）主要在 KiDSafe 报告中报告，而在 EudraVigilance 报告中，螨过敏原提取物（4.4%）和过敏原（3.6%）优先报告。癫痫是 KiDSafe 报告中最常报告的临床特异性不良反应，而 EudraVigilance 自发报告中过敏反应和荨麻疹较为突出。值得注意的是，与自发报告相比，KiDSafe 中涉及用药错误和其他用药安全相关问题的报告比例更为突出（分别为 27.8%对 12.6%和 46.0%对 29.0%）。

结论：总的来说，来自两个数据源的报告有助于确定不良反应和与药物治疗相关的问题。然而，这些数据的性质和强度不同，可能是由于单个方法的特性。联合方法可能会弥补单一方法固有的局限性，但只适用于专门的警戒药物或研究目标。

## 17. 苯妥英钠毒性:病例报告

Phenytoin toxicity

DOI: 10.1136/bcr-2022-253250.

Avivar Awasthi , Neeti Agrawal , Partha Pratim Chakraborty , Animesh Maiti

摘要：无。

## 18. 服用大麻三个月和六个月后白质连贯性增强

Increased White Matter Coherence Following Three and Six Months of Medical Cannabis Treatment

DOI: 10.1089/can.2022.0097.

Mary Kathryn Dahlgren , Atilla Gonenc , Kelly A Sagar , Rosemary T Smith , Ashley M Lambros , Celine El-Abboud , Staci A Gruber

背景：先前的研究表明，娱乐性大麻消费者的白质（WM）微观结构异常；然而，医用大麻（MC）使用对 WM 连贯性的长期影响尚不清楚。因此，本研究评估了 MC 治疗对 WM 连贯性的纵向影响。根据临床前研究的结果，我们假设 MC 治疗与各向异性分数（FA）增加和平均扩散率（MD）降低有关。方法：作为一项更大

的纵向调查的一部分，在开始使用 MC 之前（基线 n=37；女性=25，男性=12）以及治疗三（n=31）个月和六（n=22）个月之后，对使用其选择的市售 MC 产品治疗至少一种疾病感兴趣的患者进行评估。通过扩散张量成像评估双侧感兴趣区域的 WM 一致性，包括胼胝体膝、内囊前肢、外囊和辐射前冠，以及预计不会随时间变化的枕部控制区域。结果：在 MC 患者中，治疗 3 个月和 6 个月后，几个胼胝体区域的 FA 值相对于基线显著增加；MD 值在所有胼胝体区域显著降低，但仅在治疗 6 个月后。在对照区域或与常规患者相同的治疗试点样本中未观察到 WM 一致性的显著变化（基线 n=14），这表明 MC 患者中观察到的 WM 一致性增加可能归因于 MC 治疗，而不是混杂因素。有趣的是，MD 值的显著降低与更高的大麻二酚（CBD）暴露相关，但与  $\Delta$ -9-四氢大麻酚暴露无关。结论：总的来说，MC 治疗与 WM 一致性增加相关，这与之前对娱乐性大麻消费者的研究形成对比，这可能与娱乐性消费者和 MC 患者之间的固有差异有关（例如，产品选择、发病年龄）。此外，治疗 6 个月后，CBD 暴露增加与 MD 降低相关，临床前研究的证据表明，CBD 可能对脱髓鞘有神经保护作用。然而，需要更多的研究来阐明 MC 治疗的临床疗效以及长期使用 MC 的风险和益处。

## 19. 主要抗癫痫药物单一疗法的致畸安全性比较

Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations

DOI: 10.1002/ana.26561

Cohen JM、Alvestad S、Cesta CE、Bjørk MH、Leinonen MK、Nørgaard M、Einarsdóttir K、Engeland A、Gissler M、Karlstad Ø、Klungøy K、Odsbu I、Reutfors J、Selmer RM、Tomson T、Ulrichsen SP、Zoega H.

简介：目的：研究妊娠期抗惊厥药物 (ASM) 单一疗法在主要先天性畸形 (MCM) 总体和 MCM 亚型风险方面的比较安全性。

方法：我们使用丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典 (1996-2020) 的国家健康登记数据进行了一项基于人群的队列研究。我们比较了妊娠早期暴露于拉莫三嗪单药治疗、未暴露 ASM、卡马西平、丙戊酸盐、奥卡西平、左乙拉西坦和托吡酯与拉莫三嗪单药治疗的妊娠，并按剂量对单药治疗组进行了分层。结果是非遗传性 MCM 和特定亚型。我们使用对数二项式回归和倾向评分权重估算了调整后的风险比 (aRR) 和 95% 置信区间 (CI)。

结果：与未暴露 ASM (n=4,866,362) 相比，暴露于拉莫三嗪单药治疗的孕妇 (n=8339) 发生任何 MCM 的粗略风险更高，但在混杂因素调整后并非如此 (aRR 0.97, 95% CI 0.87-1.08)。与拉莫三嗪相比，与丙戊酸盐 (n=2031, aRR 2.05, 1.70-2.46) 和托吡酯 (n=509, aRR 1.81, 1.26-2.60) 相关的畸形风险增加，并呈剂量依赖性增加。我们发现卡马西平 (n=2674, aRR 0.91, 0.72-1.15)、奥卡西平 (n=1313, RR 1.09, 0.83-1.44) 或左乙拉西坦 (n=1040, aRR 0.78, 0.53-1.13) 的畸形风险没有差异。丙戊酸盐与几种畸形亚型相关，包括神经系统、心脏、口裂、马蹄内翻足和尿道下裂，而拉莫三嗪和卡马西平则没有。

解释：托吡酯与 MCM 风险增加相关，与丙戊酸盐相似，但较低剂量可能会降低这两种药物的风险。相反，我们发现拉莫三嗪、卡马西平、奥卡西平或左乙拉西坦的风险没有增加，这令人放心。

## 20. 森巴考特对癫痫患者认知能力的影响

Effects of cenobamate on cognitive performance of epilepsy patients.

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.10.004

Schuetz E, Wagner K, Metternich B, Papadopoulou G, Kravalis K, Heers M, Martínez-Lizana E, Castillo-Rodriguez M, Altenmüller DM, Schulze-Bonhage A, Hirsch M.

目标：森巴考特（CNB）是一种治疗成人局灶性癫痫的新型抗癫痫发作药物（ASM）。虽然森巴考特的疗效已在对照临床试验中得到证实，但这种药物对认知的影响尚未明确。抗癫痫发作药物的认知副作用会影响患者的生存质量和保留率。因此，本研究旨在确定森巴考特辅助治疗与认知能力变化的相关性。方法：通过观察性研究探讨森巴考特的疗效和耐受性。纳入了 50 名（18~71 岁，Mdn=37.5 岁）耐药性局灶性癫痫患者，在达到森巴考特第一个目标剂量之前（T0）和之后（通常在三个月之后[T1]）对这些患者进行测试。EpiTrack©可有效评估注意力和执行功能的变化情况，本研究使用 EpiTrack©评估患者的认知能力。结果：T1 时森巴考特剂量中位数为 125mg/天（50~250mg/天）。大多数患者同时使用 2~3 种抗癫痫发作药物进行治疗。从 T0 到 T1，72% 患者的测试分数保持稳定，16% 患者的测试分数明显提高，12% 患者的测试分数明显减小。总组（total group）的 EpiTrack 得分方面明显提高（ $P<.01$ ）。从 T0 到 T1，EpiTrack 得分变化与森巴考特剂量、总载药量变化或癫痫发作频率减少无关。结论：大多数患者的认知能力可保持稳定或得到改善。因此，本研究初步表明，在大多数患者中森巴考特辅助治疗与认知副作用风险增加无关。需要通过纳入更高剂量的对照试验对这些结果进行验证。

## 21. 整合基因组学揭示丙戊酸钠诱导的神经发育障碍的致病介质

Integrative genomics reveals pathogenic mediator of valproate-induced neurodevelopmental disability

DOI: 10.1093/brain/awac296

Feleke R, Jazayeri D, Abouzeid M, Powell KL, Srivastava PK, O'Brien TJ, Jones NC, Johnson MR.

产前服用抗癫痫药物丙戊酸钠（VPA）会增加产后神经发育不良后果的风险，包括智力低下、自闭症谱系障碍和注意力缺陷多动障碍。在这项研究中，我们旨在利用整合基因组学阐明造成妊娠期 VPA 暴露的神经发育后果的分子机制。我们使用经验证的丙戊酸钠致畸性大鼠模型评估了妊娠期 VPA 对胎儿大脑基因表达的影响，该模型模拟了妊娠期慢性口服丙戊酸钠治疗的人类场景，且服药剂量与癫痫治疗相关。对两种不同的大鼠品系进行研究，分别来自斯特拉斯堡的近交遗传缺失癫痫大鼠（一种遗传性广泛性癫痫模型）和近交非癫痫的对照大鼠。在受孕前，雌性大鼠被喂食标准食物或混合在标准食物中的 VPA 2 周，然后与同一品系雄性大鼠交配。在 VPA 暴露的大鼠中，整个妊娠期间继续进行母体口服药物治疗。在妊娠第 21 天（出生前 1 天）通过剖腹产提取胎儿，快速冷冻胎儿大脑并生成全基因组基因表达数据。我们发现，通过母亲长期口服给药的妊娠期 VPA 暴露与幼体大脑中药物诱导的差异基因表达（包括剪接失调）相关，并观察到，这是在缺乏明显的神经元增益或损失证据的情况下发生的。VPA 诱导的基因表达的功能后果通过通路分析以及与精神疾病和

行为特征的遗传风险数据的整合来探索。幼体大脑中 VPA 下调的一组基因在与神经发育和突触功能相关的途径方面显著丰富，且在人类智力、精神分裂症和双相情感障碍的遗传力方面显著丰富。我们的结果提供了慢性胎儿 VPA 暴露与 VPA 诱导的转录失调介导的神经发育障碍之间的机制联系。

## 22. 新的抗癫痫药物对儿童骨代谢和骨矿物质密度的影响：荟萃分析

Effects of new antiseizure medication on bone metabolism and bone mineral density in children: A meta-analysis

DOI: 10.3389/fped.2022.1015691

Zhuo L, Zhang Y

目的：探讨新型抗癫痫药物对儿童骨代谢和骨矿物质密度的影响。

方法：在中英文数据库（PubMed、EMBASE、Cochrane Library、CNKI、万方和 VIP）中系统地检索评价新型抗癫痫药物对儿童癫痫患者骨代谢和骨矿物质密度影响的观察性研究。系统地评估了新的抗癫痫药物对儿童血清钙、磷、碱性磷酸酶、骨碱性磷酸酶、甲状旁腺素、25-羟基维生素 D 和骨矿物质密度的影响。

结果：经过系统的检索和筛选，12 项具有较高文献质量的研究（包括 629 名癫痫患儿和 627 名对照组）被纳入系统评价中。Meta 分析显示，新的抗癫痫药物会降低骨矿物质密度（MD: -0.05, 95%CI, -0.09, -0.02; P = 0.004）。在不同种类的抗癫痫药物中，左乙拉西坦可以降低儿童的血磷浓度（MD: -0.04; 95%CI, -0.07, -0.01）。奥卡西平可增加儿童血清碱性磷酸酶（MD:17.98; 95%CI, 10.43,25.53; P < 0.00001），且增加强度明显高于左乙拉西坦（MD: 7.66; 95%CI, 0.29, 15.02; P = 0.04）。此外，奥卡西平可引起儿童甲状旁腺激素的明显增加（MD: 7.52; 95%CI, 3.37,11.66; P=0.0004），25-羟基维生素 D 减少，且差异有统计学意义（MD: -2.18; 95%CI, -3.23, -1.13; P=0.00006）。然而，新的抗癫痫药物对儿童的血清钙和骨碱性磷酸酶的影响没有统计学意义。

结论：新型抗癫痫药物对儿童癫痫患者的骨代谢和骨矿物质密度有不同的影响，而且不同类型的新型抗癫痫药物的影响也不同。

## 23. 丙戊酸治疗癫痫儿童的血清酰基肉碱谱及过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 激活在丙戊酸诱导的肝损伤中的保护作用

The serum acylcarnitines profile in epileptic children treated with valproic acid and the protective roles of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  activation in valproic acid-induced liver injury.

丙戊酸(Valproic acid, VPA)是一种广泛用于治疗癫痫的主要药物。尽管 VPA 具有无可争议的药理重要性和有效性，但其潜在的肝毒性仍然是一个主要问题。VPA 作为一种简单的脂肪酸，长期以来一直被认为主要是由于干扰脂肪酸 $\beta$ -氧化( $\beta$ -FAO)而引起的肝毒性。本研究的目的是研究 vpa 诱导癫痫儿童肝功能异常的生物标志物，并确定其肝损伤的潜在机制。在儿童血清中进行了酰基肉碱(ACs)的靶向代谢组学分析。代谢组学分析表

明, VPA 诱导的肝功能异常导致血清长链酰基肉碱(LCACs)积累,  $\beta$ -FAO 相关基因(肉碱棕榈酰反式酶(CPT)1、CPT2 和长链酰基辅酶 a 脱氢酶(LCAD))表达减少, 表明 $\beta$ -FAO 被破坏。作为直接过氧化物酶体增殖物激活受体 a (PPAR $\alpha$ )调控的基因, PPAR $\alpha$ 激动剂非诺贝特(Feno)治疗后 CPT1A、CPT2 和 LCAD 表达上调, 表明 $\beta$ -FAO 的改善。芬诺通过激活 PPAR $\alpha$ , 显著改善 vpa 诱导的肝毒性小鼠血浆中各种脂质的积累, 显著降低血浆中 ACs 浓度, 减轻 vpa 诱导的肝脂肪变性。经 Feno 处理后, VPA 暴露引起的氧化应激增强显著恢复。综上所述, VPA 诱导的 $\beta$ -FAO 破坏可能导致肝损伤, 而 Feno 通过逆转脂肪酸代谢对 VPA 诱导的肝毒性具有明显的保护作用。

## 24. 长期使用抗癫痫发作药物的影响

Long-Term Effects of Antiseizure Medications

Carla LoPinto-Khoury 1

DOI: 10.1055/a-1958-0802

摘要: 大多数癫痫患者能通过使用一种抗癫痫发作药物控制癫痫发作。了解这些药物潜在的长期影响对预防整体健康的不良后果至关重要。抗癫痫发作药物对大脑和周围神经、激素、骨矿化、心血管事件、肾脏、肝脏、血液和皮肤病系统的影响各不相同。对病理生理学和人群风险的认识理解在发展, 尽管大多数可用数据仍然是关于老一代抗癫痫药物, 如苯妥英、卡马西平和丙戊酸。一些抗惊厥药物的酶诱导特性对心血管风险和骨骼健康有影响。目前监测癫痫药物长期效果的明确指南很少。在选择抗癫痫发作药物时, 应考虑到药物对其他系统的不良反应。在监测接受长期治疗的患者期间, 代谢检查和骨密度测量等筛查有助于风险的分级并指导管理。

## 25. 怀孕期间适度饮酒会增加两种不同药物 (抗真菌药氟康唑和抗癫痫药物丙戊酸)

### 诱导颅面缺陷的效力: 体外大鼠全胚胎培养预测

Moderate alcohol consumption during pregnancy increases potency of two different drugs (the antifungal fluconazole and the antiepileptic valproate) in inducing craniofacial defects: prediction by the in vitro rat whole embryo culture

Francesca Metruccio , Maria Battistoni , Francesca Di Renzo , Angelo Moretto , Elena Menegola

DOI: 10.1007/s00204-022-03410-2

摘要: 产前暴露于乙醇 (Eth), 氟康唑 (FLUCO) 和丙戊酸 (VPA) 会影响发育, 产生特征性的综合征。在以上的三种分子的胚胎毒性作用中, 颅面形态发生的改变是人类和动物模型的共同特征, 包括体外发育的啮齿动物胚胎。本研究的目的是评估低血清浓度乙醇 (17mM, 相当于英国, 美国, 加拿大和许多其他国家的法定驾驶限制) 分别与浓度增加的抗真菌药物氟康唑 (62.5-500 $\mu$ M) 和浓度增加的抗癫痫发作药物丙戊酸 (31.25-250 $\mu$ M) 的混合物对发育的影响。单独暴露于乙醇 (17-127.5 mM), 单独暴露于氟康唑 (62.5-500 $\mu$ M) 或单独暴露于丙戊酸钠 (31.25-750 $\mu$ M) 的组也被包括在内。选择的替代动物模型是植入后大鼠全胚胎培养 (WEC)。E9.5 胚胎 (对应于任何脊椎动物的发育阶段特征的 48 小时, 对于人类胚胎受精后第 23-31 天)

在整个测试期间体外暴露于测试分子。对数据进行统计分析和处理，以应用基准剂量（BMD）和相对效力因子（RPF）方法进行建模。在所有实验组中都观察到与浓度相关的对面部的影响，且与单纯暴露于乙醇相比，与乙醇共同暴露的组的影响作用显著增强。通过本研究获得的数据表明，在氟康唑或丙戊酸钠治疗期间，即使含量很低的酒精，也可能对孕妇产生额外的影响。

## 26. 拉莫三嗪致儿童阴茎勃起:病例分析及文献复习

Lamotrigine induced priapism in children: case analysis and literature review.

Ge J, Cao SS, Cao XY, Tang M, Mu F, Qiao Y, Guan Y, Wang JW.

DOI: 10.1177/03000605221133988

拉莫三嗪是一种抗癫痫药物，可用于控制多种类型的癫痫发作，作为单药或附加治疗 2 岁以上的患者。除了常见的不良反应，这个目前的病例报告描述了一个儿科男性患者，由于拉莫三嗪的罕见的副作用持续阴茎勃起。此前的研究表明，它可以改善成年男性患者的性功能。该患者患有难治性癫痫和肺炎。长期服用各种抗癫痫药物，拉莫三嗪剂量增加后出现阴茎勃起。停药镇静后阴茎勃起功能改善。需要进一步的研究来阐明这种罕见的副作用的机制。

## 27. 抗癫痫药物诱导的 CYP3A4 对糖皮质激素耐受的大疱性类天疱疮酶的影响案例

Case of bullous pemphigoid refractory to corticosteroids by antiepileptic drug-induced CYP3A4.

DOI: 10.1111/1346-8138.16624

Asakawa R, Ogawa Y, Maejima E, Honobe-Tabuchi A, Okamoto T, Mitsui H, Kagawa Y, Shimada S, Kawamura T.

大疱性类天疱疮患者最常见的治疗选择是全身皮质类固醇。CYP3A4 是肝脏中的一种药物代谢酶，对合成类固醇有不同程度的代谢作用。虽然有很多诱导 CYP3A4 的药物，但一些抗癫痫药物如苯妥英、苯巴比妥等强烈诱导 CYP3A4，从而降低糖皮质激素的作用。在此，我们报告一例难治性大疱性类天疱疮在停用苯妥英和苯巴比妥后迅速改善。为了达到充分的糖皮质激素药理作用，我们必须始终确保需要糖皮质激素治疗的患者不使用 cyp3a4 诱导剂。

## 28. 拉莫三嗪诱导的躁狂:识别弱势人群和专家临床处方建议的警告报告

Lamotrigine-induced mania: warning report for the identification of vulnerable populations and expert clinical recommendations for prescription

DOI: 10.1097/YIC.0000000000000390

Anmella G, Pacchiarotti I, Hidalgo-Mazzei D, Fico G, Murru A, Sagué-Vilavella M, Amoretti S, Verdolini N, Radua J, Vieta E.

拉莫三嗪(LTG)是一种抗惊厥药物，用于预防双相情感障碍(BD)的抑郁发作，在某些情况下可能会诱发躁狂发作。一名 38 岁男性，由于短暂的精神病发作而使用阿西那平稳定，出现抑郁症状，6 周内 LTG 滴定至 200mg

/天。一周后，他被诊断为伴有精神病症状的第一次躁狂发作[年轻躁狂评分量表(YMRS = 31)]和 I 型 BD (BD-I)。停用 LTG，给予锂和鲁拉西酮治疗。1 周后病情缓解。一名 45 岁女性 BD 患者出现持续抑郁症状，并接受 LTG 25 mg/天。3 周后，她被诊断为伴有精神病症状的躁狂发作(YMRS = 35)。LTG 暂停，阿立哌唑增加。10 天内症状缓解。两例患者在 1 年随访后均保持良好状态，无进一步发作。LTG 诱导躁狂发作的倾向可能与其缺乏抗躁狂作用有关，以及其抗抑郁特性，可能与谷氨酸释放减少有关。LTG 随机临床试验的二次分析排除了对躁狂开关具有较高脆弱性的受试者，因此 LTG 诱发躁狂的风险可能被低估了。ltg 诱导的躁狂可能更容易发生在 BD-I、躁狂显性极性、指数型躁狂发作或有抗抑郁药躁狂切换史的患者中。因此，在有上述危险因素的双相障碍患者中，LTG 的使用应谨慎管理:从低剂量开始，延长逐渐减少的长度，使用辅助治疗和密切监测躁狂症状。