



癫痫药物时讯

ANTI-EPILEPTIC DRUGS NEWS

2023年2月(第十三期)

本期责任编辑：王学峰教授
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

目录.....1

药物研究.....8

大麻二酚.....8

1. 大麻二酚治疗各种癫痫亚型的真实世界数据：一项回顾性多中心研究.....	8
2. 在 DRAVET 综合征 SCN1A+/- 小鼠模型中，GPR55 的杂合缺失不影响高热诱发的癫痫发作、自发性癫痫发作或存活.....	8
3. 大麻在耐药性和药物反应性癫痫中的使用模式：单一三级转诊中心调查.....	9
4. 大麻二酚对儿童和成人难治性癫痫的难治性发作的治疗和临床基础.....	9
5. 大麻二酚治疗小儿难治性癫痫的临床疗效和安全性：一项系统综述和荟萃分析.....	10
6. 癫痫中的大麻素：临床疗效和药理学考虑.....	11
7. FDA 批准的大麻二酚对颞叶癫痫和复杂局灶性发作的进展和持续的疗效.....	11
8. 肌阵挛性超级难治性癫痫持续状态在患有发热感染相关的癫痫综合征中具有良好的预后发展：迷走神经刺激和大麻二酚的联合治疗有效吗？.....	12
9. 基于大麻的标准化配方作为成人耐药性局灶性癫痫的辅助治疗非常有效：一项开放标签的前瞻性队列研究.....	12
10. 分析 YOUTUBE 视频作为大麻二酚油治疗癫痫的可靠性和有效性的信息来源.....	13
11. 毛细管电泳法测定不同基质中大麻素的应用.....	14
12. 食品组学揭示大麻油中大麻素的抗肥胖特性.....	14
13. 大麻素对脑肿瘤患者的治疗和支持作用.....	14
14. 外用大麻二酚治疗硬皮病患者手指溃疡：比较分析和文献复习.....	15
15. 对猫单剂量给药大麻二酚的药代动力学.....	15
16. 植物大麻素——检测和量化治疗和娱乐相关大麻化合物的分析方法概述.....	16
17. 内源性大麻素系统在脆性 X 综合征中的作用：大麻二酚治疗获益的潜在机制.....	16
18. 低剂量大麻二酚口服的安全性和有效性：证据评估.....	17
19. UHPLC-MS-MS 测定轻度大麻吸食者全血中的 THC、CBD 及其代谢物.....	17
20. 为期 4 周的大麻二酚治疗对认知功能的影响：一项治疗大麻滥用失常的随机临床试验的次要结果.....	18
21. 单一大麻二酚给药以性别和浓度依赖的方式影响小鼠的焦虑、强迫症、物体记忆和注意力样行为.....	19
22. 大麻二酚的替代品 8,9-二氢大麻二酚及其制备及抗菌抗氧化性能.....	19
23. 大麻二酚和 Δ^9 -四氢大麻酚单独和联合使用在最大电休克惊厥模型中的作用.....	20

24. 大麻二酚修复胎儿酒精谱系障碍模型中的行为和大脑功能紊乱	20
25. 用于治疗脑部疾病的大麻二酚：治疗潜力和给药途径	21
26. 口服 Δ^9 -四氢大麻酚和大麻二酚组合对大鼠持续注意力的影响	21
27. 1: 1 和 2: 1 主客体化学计量中 β -环糊精与大麻二酚和 Δ^9 -四氢大麻酚的结构研究：分子对接和密度泛函计算	22

森巴考特23

1. CENOBAMATE 用于治疗局灶性癫痫：一份意大利专家意见书	23
2. 一项回顾性非干预性研究，评估森巴考特和氯巴占之间的药代动力学相互作用	23

吡仑帕奈24

1. 一种用于定量人血浆中吡仑帕奈的高效液相色谱-串联质谱方法：伴随抗癫痫药物对癫痫患者体内吡仑帕奈浓度的影响	24
2. 吡仑帕奈与卡马西平在癫痫患者中药物相互作用的群体药代动力学分析	24

唑尼沙胺25

1. 唑尼沙胺改善退行性脊髓型颈椎病大鼠模型中 FAS/FASL 介导的细胞凋亡和炎症	25
---	----

布瓦西坦25

1. 对布瓦西坦的认知和行为结果的回顾	25
2. 布瓦西坦还是左乙拉西坦治疗癫痫持续状态？：光敏模型的经验教训	26
3. BRIVEST：一项“真实世界”的观察性单中心研究，调查了布瓦西坦的有效性、安全性和耐受性	26
4. 长期辅助布瓦西坦治疗期间的保留、疗效、耐受性和生活质量与终生抗癫痫药物的数量相关：局灶性癫痫成人 3 期临床试验的事后分析	27

拉考沙胺28

1. 拉考沙胺单药治疗对癫痫患者睡眠结构的影响：初步证据	28
2. 拉考沙胺在中国小儿癫痫患者中的治疗性药物监测：疗效及影响血药浓度的因素	29
3. 拉考沙胺治疗儿童耐药性癫痫的疗效及耐受性	29

普瑞巴林30

1. L 型氨基酸转运体 1 (SLC7A5) 介导普瑞巴林在大鼠血-脊髓屏障的转运及其对血浆支链氨基酸的敏感性	30
2. 一种简单易行的非衍生化气相色谱-质谱法同时定量人血浆中丙戊酸、加巴喷丁、普瑞巴林和维加巴昔 ...	30

左乙拉西坦31

1. 左乙拉西坦浓度与孕妇癫痫发作频率的关系	31
------------------------------	----

2. 1-36 个月儿童癫痫的药物和饮食治疗：系统综述.....	31
3. 左乙拉西坦减轻成年大鼠精神分裂症相关的青少年压力诱导的行为和电生理变化.....	32
4. 神经危重症护理患者中左乙拉西坦相关行为不良事件.....	33
5. 左乙拉西坦与苯巴比妥治疗新生儿癫痫：一项回顾性队列研究.....	33
6. 用左乙拉西坦治疗坐骨神经损伤的实验模型：一项随机对照试验.....	34
7. 苯巴比妥和左乙拉西坦在癫痫患儿中的交叉反应性调查：一项前瞻性、观察性多中心研究.....	35
8. 通过临床管理最大限度地减少达比加群酯和左乙拉西坦之间的药物-药物相互作用：一例报告.....	35
9. 左乙拉西坦与苯妥英治疗新生儿癫痫急性期的疗效和安全性比较.....	36
10. 一线左乙拉西坦与酶诱导抗癫痫药物在胶质瘤癫痫患者中的比较.....	36
11. 多组分手性定量的紫外圆二色光谱：左乙拉西坦的三元和四元相图.....	37
12. 脑瘤术后预防性左乙拉西坦的持续时间：一项前瞻性随机试验.....	37

托吡酯..... 39

1. 托吡酯治疗酒精使用障碍的强化纵向检查：一项随机对照试验数据的二次分析.....	39
2. 静脉注射托吡酯治疗癫痫持续状态的潜力.....	40
3. 托吡酯和口服避孕药之间潜在的相互作用对意外妊娠结局的真实世界研究.....	40
4. 托吡酯可能不会影响口服避孕药的有效性.....	41
5. 托吡酯对酒精使用障碍患者有效性的贝叶斯荟萃分析.....	42
6. 托吡酯和托吡酯联合新型葡甲胺胃肠外溶液治疗癫痫持续状态的临床前药代动力学和耐受性.....	42

拉莫三嗪..... 43

1. 在全重复交叉生物等效性研究中，仿制拉莫三嗪缓释片与创新药具有生物等效性.....	43
2. 拉莫三嗪可以防止认知缺陷、突触和神经细胞损伤，以及阿尔茨海默病小鼠模型的标志性神经病变.....	44
3. 拉莫三嗪诱导的持续性兴奋症候群及其潜在治疗方法.....	44
4. 使用拉莫三嗪和其他钠通道抗癫痫药物导致癫痫猝死（SUDEP）的风险.....	45
5. 拉莫三嗪对毛果芸香碱诱导的小鼠癫痫持续状态的抗惊厥和抗氧化作用.....	45

丙戊酸..... 46

1. HOMER1B/C 过表达可诱导癫痫患者丙戊酸耐药.....	46
2. 神经精神障碍患者丙戊酸诱导的高氨血症：一项 2 年临床调查.....	46
3. 丙戊酸辅助治疗惊厥性癫痫持续状态：一项随机临床试验.....	47
4. 丙戊酸对白消安药代动力学的影响：潜在药物-药物相互作用的体外评估.....	48
5. 中国抑郁症患者中丙戊酸盐预防与抗抑郁药相关转换的系统评价和荟萃分析.....	48
6. 丙戊酸诱发肾小管损伤的系统文献复习.....	49

7. 丙戊酸代谢物的治疗和毒性作用	49
丙戊酸	50
1. 苯巴那酯治疗耐药性癫痫患者中局灶性癫痫的成本-效益	50
2. 西班牙的苯巴那酯与第三代抗癫痫药物治疗局灶性癫痫患者所需的治疗数量和相关成本分析	51
奥卡西平	52
1. 渗透促进剂对抗癫痫药物奥卡西平微乳透皮给药的影响	52
临床研究	54
1. 2015 年至 2019 年波兰癫痫育龄妇女抗癫痫药物使用趋势	54
2. 在耐药性癫痫患儿长期视频脑电图监测中快速停用抗癫痫药物的安全性和有效性：一项回顾性研究	54
3. 颅脑手术后癫痫发作和抗癫痫药物使用的短期结局：一项回顾性记录	55
4. 48 小时苯妥英预防早期创伤后癫痫发作的疗效	56
5. 产妇硫酸镁治疗预防癫痫发作后的足月新生儿结局	56
6. 右美托咪定与丙泊酚对清醒开颅术中癫痫发作的影响：回顾性研究	57
7. 分析卫生专业人员和合法大麻使用者对大麻二酚治疗慢性疼痛的观点：方案的复习	57
8. 自身免疫性脑炎的抗惊厥治疗：系统分析	58
9. 老年人癫痫的内科和外科治疗：一项全国性调查	59
10. 成人癫痫患者的原发性头痛类型	59
11. 服用抗癫痫药后出现精神病：频率、时间和持续时间	60
12. 在美国，迷走神经刺激作为抗癫痫发作药物辅助治疗耐药性癫痫的经济评估	61
13. 来自美国电子健康记录数据库的 BRCA-阳性转移性乳腺癌女性人群的癫痫发作风险	61
14. 癫痫患者抗癫痫发作药物停药讨论和决定的频率及相关因素：一项多中心回顾性图表回顾	62
15. 抗癫痫发作药物停药风险评估和建议：美国神经病学学会和 EpiCARE 成员的调查	63
16. 炎症性癫痫 (FIRES) 和吞噬性淋巴组织细胞增多症 (HLH)：一项成人病例	63
17. 针对患有癫痫的青少年进行依从性社会规范干预的随机对照临床试验	64
18. 跨年龄段的吡哆醇依赖性癫痫谱：一项全国性回顾性观察研究	64
19. 成人和儿童首次非诱发的癫痫发作后的预后	65
20. GABA A 受体神经传递与癫痫：原理、疾病机制和药物治疗	67
21. 脑肿瘤相关性癫痫 (BTRE) 的管理：叙述性回顾和治疗建议	67
22. 抗癫痫发作药物的相互作用和联合治疗的建议	68
23. 癫痫药物治疗的基础	68

24. 父母对癫痫治疗的看法和决策：定性证据综合	69
25. 镇静疗法对患有慢性非传染性疾病的老年患者的影响：一项荟萃分析	69
26. 成人抗癫痫药物（抗癫痫药物）：开始、监测和停止	70
27. 抗癫痫药物的坚持模式会影响癫痫患者不明原因猝死的风险：一项使用处方的数据关联研究	70
28. 使用日本药物不良事件报告数据库评估抗癫痫药物诱发自杀相关事件发生的药物警戒方法	72
29. 癫痫和偏头痛共病相关药物靶点和机制的生物信息学和网络药理学分析	72
30. 道路交通事故与抗癫痫药物类之间的关联：VigiBASE 中的药物警戒分析	73
31. 抗癫痫药物供应问题在德国癫痫患者中很常见	73
32. 扩展 KCNK4 的表型谱：从综合征性神经发育障碍到运动性癫痫	74
33. 抗癫痫药物靶点扰动和颅内动脉瘤风险：孟德尔随机化和共定位研究	75
34. 抗癫痫药物的研究现状、合成及临床应用	75
35. 一项关于识别基因特征作为预测患者对抗癫痫药物反应的标志物的试点研究	75

专家共识 76

1. 成人癫痫患者抑郁症治疗建议：专家共识	77
-----------------------------	----

基础研究 77

1. 过氧化物酶体增殖物激活受体是癫痫治疗的假定靶点吗？目前的证据和未来的展望	78
2. 抗癫痫药物在 HCN1 发育性和癫痫性脑病小鼠模型中的疗效	78
3. 膳食锌差异调节 GPR39 受体激动剂 TC-G 1008 在最大电击癫痫发作试验和戊四唑点燃癫痫模型中的作用	78
4. 利拉鲁肽通过其抗氧化和抗炎特性对 PTZ 诱发惊厥的抗癫痫作用	79
5. MDR1 和 NAC1 基因多态性对约旦癫痫患者抗癫痫药物耐药性的潜在影响：一项横断面研究	80
6. 布洛芬衍生物通过 GABA 能神经调节对成年斑马鱼的抗焦虑和抗惊厥作用	80
7. DDIT4 的下调通过 PI3K/AKT 通路抑制铁死亡来改善自闭症的异常行为	81
8. 惊厥药物对神经元和内皮一氧化氮合酶的反作用——一氧化氮双重促惊厥/抗惊厥作用的可能解释	81
9. 甘草酸通过 miR-194-5p/PTGS2 轴调节神经元铁死亡，预防幼鼠颞叶癫痫	82
10. 甘草酸参与调控癫痫持续状态 HMGB1/P38MAPK 信号通路	82
11. 二甲双胍和亚治疗剂量丙戊酸联合治疗可预防丙戊酸诱导的癫痫动物模型毒性	83
12. 大麻二酚对老年马免疫功能和健康参数的影响	83
13. CB1 受体和大麻二酚对 CAV3.2 和 CAV2.2 钙通道的差异调节	84

14. 子宫内安定暴露减少新生大鼠儿茶酚胺能和血清素能神经元的数量.....	84
15. 急性和重复使用 NLX-101 (一种选择性 5-羟色胺-1A 受体激动剂) 可减少发育中的 FMR1 基因敲除小鼠的听源性癫痫发作.....	85
16. 血管扩张萘呋胺酯在不提供神经保护的情况下减弱锂-匹罗卡品癫痫持续状态大鼠模型中的短期脑葡萄糖代谢减退.....	86
17. 新型螺 [茚-1,2'-喹唑啉]-4'(3'H)-ONE 衍生物作为有效的抗惊厥药: 一锅法合成、体内生物学评价和分子对接研究.....	86
18. 癫痫持续状态后微粒体前列腺素 E 合酶 1 的瞬时抑制减弱脑部炎症并具有神经保护作用.....	87
19. 丙泊酚对比硫喷妥钠治疗犬癫痫持续状态和难治性癫痫持续状态.....	87

药物监测 88

1. 由乳清蛋白-麦芽糊精偶联物稳定的乳液中大麻二酚的消化行为、体内/外生物利用度: 载体油的影响.....	88
2. 枣糖蜜对健康大鼠左乙拉西坦药代动力学的影响.....	89
3. 开发一种有用的单参考 HPLC 方法, 用于人血浆中苯妥英和卡马西平的治疗药物监测.....	89
4. 干燥毛细血管血液中拉考沙胺、拉莫三嗪和左乙拉西坦监测的转化系数验证.....	90
5. 液相色谱-串联质谱法测定干血斑中 425 种药物及在法医案件中的应用.....	90

其他 91

1. 抗寄生虫药物伊维菌素是否适合治疗癫痫?	91
2. 在 HEIDENHAIN 变异型克雅氏病中加用氯巴占成功治疗耐药性癫痫发作: 病例报告.....	92
3. 重新利用卡马西平治疗女性淋球菌感染: 口服给药控制癫痫可使阴道分泌物达到治疗有效水平.....	92

药物研究

大麻二酚

1. 大麻二酚治疗各种癫痫亚型的真实世界数据：一项回顾性多中心研究

Real world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: a retrospective, multicenter study

Epilepsia Open. 2023 Jan 24

Kühne F, Becker LL, Bast T, Bertsche A, Borggraefe I, Boßelmann CM, Fahrbach J, Hertzberg C, Herz NA, Hirsch M, Holtkamp M, Janello C, Kluger GJ, Kurlemann G, Lerche H, Makridis KL, von Podewils F, Pringsheim M, Schubert-Bast S, Schulz J, Schulze-Bonhage A, Steinbart D, Steinhoff BJ, Strzelczyk A, Syrbe S, De Vries H, Wagner C, Wagner J, Wilken B, Prager C, Klotz KA, Kaindl AM.

目的：大麻二酚 (CBD) 已被批准用于治疗 Dravet 综合征 (DS)、Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 和结节性硬化症 (TSC)。几项研究表明，除了这三种癫痫综合征外，它还具有抗癫痫发作的作用。

方法：在一项回顾性多中心研究中，我们分析了 CBD 在 16 个癫痫中心的癫痫患者中的有效性和耐受性。

结果：研究队列包括 311 名癫痫患者，中位年龄为 11.3 (0-72) 岁 (235 名儿童和青少年，76 名成人)。在 91.3% 的病例中，由于年龄、癫痫亚型、缺乏氯巴占的联合治疗和/或应用了更高的剂量，CBD 的治疗是超说明书的。CBD 滴定方案比推荐的要慢，对较高剂量具有良好的耐受性，尤其是在儿童中。在所有患者中，36.9% 的患者癫痫发作频率减少一半以上，与他们的癫痫亚型或氯巴占联合用药无关。中位观察期为 15.8 个月。由于不良反应或缺乏疗效，大约三分之一的患者在观察期内停止治疗。46.9% 的患者出现了不良反应。

意义：我们的研究表明 CBD 在治疗癫痫亚型中具有与其他抗癫痫发作药物相当的抗癫痫发作作用和安全性。与氯巴占的联合治疗与更好的治疗结果无关。为了实现癫痫发作频率降低，使用更高的剂量是安全的，尤其是在儿童中。这些发现需要进一步试验，以扩大 CBD 应用于对其他癫痫亚型和 2 岁以下儿童的批准。

2. 在 Dravet 综合征 Scn1a+/- 小鼠模型中，Gpr55 的杂合缺失不影响高热诱发的癫痫发作、自发性癫痫发作或存活

Heterozygous deletion of Gpr55 does not affect a hyperthermia-induced seizure, spontaneous seizures or survival in the Scn1a+/- mouse model of Dravet syndrome

PLoS One. 2023 Jan 26;18(1):e0280842.

Anderson LL, Bahceci DA, Hawkins NA, Everett-Morgan D, Banister SD, Kearney JA, Arnold JC.

大麻成分大麻二酚 (CBD) 的纯化制剂已被批准用于治疗难治性儿童癫痫，如 Dravet 综合征。CBD 的广泛药理学特性显示其对许多分子靶标具有活性，但其抗惊厥作用机制尚未明确。许多人认为 CBD 的抗惊厥作用是 G 蛋白偶联受体 55 (GPR55) 抑制的结果。在这里，我们评估了 Gpr55 是否有助于 Dravet 综合征的 Scn1a+/- 小鼠模型的应变依赖性癫痫发作表型。具有 129S6/SvEvTac (129) 遗传背景下的 Scn1a+/- 小鼠没有明显的表型，而具有 [129 x C57BL/6J] F1 背景下的小鼠表现出严重的表型，包括高热诱发的癫痫发作、自发性癫痫发作和存活率降低。我们观察到，与具有抗癫痫 129 基因遗传背景的小鼠相比，具有癫痫易感 F1 基因背景的小鼠皮质和海马体中 Gpr55 转录本表达更高，这表明 Gpr55 可能是 Scn1a+/- 小鼠的基因修饰剂。我们研究了 Gpr55 的杂合基因缺失和 GPR55 的药理学抑制对 F1.Scn1a+/- 小鼠癫痫发作表型的影响。Gpr55 的杂合缺失和 CID2921524 对 GPR55 的抑制不影响 F1.Scn1a+/- 小鼠热诱导癫痫发作的温度阈值。也没有观察到 Gpr55 杂合缺失对自发性癫痫发作频率或 F1.Scn1a+/- 小鼠存活率的影响。我们的结果表明，GPR55 拮抗可能不是 Dravet 综合征药物开发项目的合适抗惊厥靶点，尽管需要未来的研究来提供更明确的结论。

3. 大麻在耐药性和药物反应性癫痫中的使用模式：单一三级转诊中心调查

Cannabis use patterns in drug-resistant and pharmacoresponsive epilepsy: Single tertiary referral center survey investigation

PLoS One. 2023 Jan 27;18(1):e0281040.

McDermott D、Darwin ML、Fetrow K、Coulter I、Biesecker K、Thompson JA

本研究旨在确定大麻使用的差异以及对大麻在减轻癫痫患者癫痫发作相关症状方面的看法，并评估耐药性癫痫与药物反应性癫痫之间这些模式的差异。通过收集癫痫患者(n = 76)完成的自我报告调查，回顾性比较耐药癫痫患者与药物反应性癫痫患者在以下方面的差异：1) 使用大麻的比例，2) 使用频率，3) 使用大麻的方法，4) 使用的原因。Cochran-Armitage 趋势检验表明，在使用大麻的患者中，耐药组患者比药物反应组患者更频繁地使用大麻。耐药组中近一半 (48%) 的患者每天使用，而药物反应组中约三分之一 (36%) 的患者每天使用。此外，两组中都没有患者报告大麻对癫痫发作相关症状有害。这项研究的结果表明，癫痫提供者需要正式评估患者对非处方大麻的看法和使用情况，以便为临床护理决策提供信息，尤其是在耐药性癫痫人群中。

4. 大麻二酚对儿童和成人难治性癫痫的难治性发作的治疗和临床基础

Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies

Exp Neurol. 2023 Jan;359:114237.

Reddy DS.

需要新型有效的抗癫痫发作药物来治疗难治性和罕见类型的癫痫。从大麻植物中提取的大麻素具有悠久的医疗用途历史，包括用于治疗神经系统疾病。2018 年，美国食品和药物管理局批准了第一种植物大麻素大麻二酚 (CBD, Epidiolex)，目前适用于与三种罕见类型的发育性和癫痫性脑病相关的严重癫痫发作：Dravet 综合

征、Lennox-Gastaut 综合征和结节性硬化症。有充分的证据支持 CBD 在实验模型和癫痫患者中的疗效。在随机临床试验中，高度纯化的 CBD 已证明对儿童和成人难治性癫痫发作有效且安全。尽管 CBD 在人类中潜在的抗癫痫机制尚未阐明，但临床前发现的 CBD 新的抗癫痫靶点表明了包括非大麻素途径在内的多模式机制。除了抗癫痫作用外，CBD 还具有很强的抗炎和神经保护作用，这可能有助于对癫痫和其他疾病的保护作用。本文简要概述了 CBD 的治疗方法和临床基础，强调了 CBD 在治疗与难治性和罕见癫痫相关的癫痫发作方面的临床效用。CBD 已被证明是一种安全有效的抗癫痫发作药物，在多种癫痫发作类型中表现出广泛的疗效，包括与儿童期癫痫严重发作相关的癫痫类型。尽管有这样的希望，但 CBD 的许多危险因素阻碍了它的广泛使用，包括对药效学的了解有限、暴露-反应关系有限、持续使用无癫痫发作的信息有限、药物相互作用的复杂药代动力学、不良反应的风险以及缺乏专家治疗指南。这些科学问题需要通过进一步研究来解决，这将决定 CBD 在难治性癫痫治疗中的独特作用。

5. 大麻二酚治疗小儿难治性癫痫的临床疗效和安全性:一项系统综述和荟萃分析

Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis

Exp Neurol. 2023 Jan;359:114238. Doi: 10.1016/j.expneurol.2022.114238.

Talwar A, Estes E, Aparasu R, Reddy DS

抗癫痫发作药物 (ASM) 是治疗癫痫的主要药物。然而，大约三分之一的癫痫患者对目前的 ASM 没有反应。大麻二酚(CBD)最近被批准作为儿童和成人三种难治性癫痫综合征适应症的 ASM。在这项研究中，我们通过系统回顾和荟萃分析评估了口服 CBD 治疗 Dravet 综合征 (DS)、Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 和结节性硬化症 (TSC) 患者难治性癫痫的整体临床潜力。对数据库进行了全面搜索，包括评估 CBD 对癫痫患者影响的随机对照试验 (RCT)。根据系统评价和荟萃分析(PRISMA)首选报告项目指南进行了综述。该综述集中于随机对照试验，涉及患者接受高纯度口服 CBD (Epidiolex, 10 - 50 mg/kg/天)长达 16 周。以综合征和 CBD 伴或不伴氯巴占联合治疗进行亚组分析。主要结果是癫痫发作频率的降低、50% 反应率的差异、不良事件以及与氯巴占作为联合治疗的相互作用。优势比 (OR) 和 95% 置信区间 (CI) 进行评估。在筛选的 1183 篇文章中，我们纳入了 6 篇符合我们资格标准的随机对照试验。所有研究都被认为具有低偏倚风险。在汇总分析中，发现 CBD 治疗比安慰剂更有效 (OR = 2.45, 95% CI = 1.81-3.32, $p < 0.01$)。按综合征进行的亚组分析表明，使用 CBD 治疗 DS 患者癫痫发作减少 $\geq 50\%$ (OR = 2.26, 95% CI: 1.38-3.70)、LGS (OR = 2.98, 95% CI: 1.83-4.85) 和 TSC (OR = 1.99, 95% CI = 1.06-3.76)。与安慰剂相比，CBD 与腹泻、嗜睡和镇静等不良事件 (OR = 1.81, 95% CI = 1.33-2.46) 和任何严重不良事件 (OR = 2.86, 95% CI = 1.63-5.05) 增加相关。其他因素，包括剂量和氯巴占联合治疗，与 CBD 对癫痫发作控制和副作用的更大影响显著相关。总之，该研究表明，CBD 作为独立疗法和与氯巴占的联合疗法在控制 DS、LGS 和 TSC 的癫痫发作方面都非常有效，同时限制了副作用。有必要对 CBD 作用、药物相互作用评估和治疗管理指南进行进一步的药效学研究。

6. 癫痫中的大麻素：临床疗效和药理学考虑

Cannabinoids in epilepsy: clinical efficacy and pharmacological considerations

Neurologia (Engl Ed) . 2023 Jan-Feb;38(1):47-53.

C Espinosa-Jovel

引言：具有新型作用机制的药物的开发进展还不足以显著降低耐药性癫痫患者的百分比。由于缺乏令人满意的临床结果，人们开始寻找具有新机制的更有效的治疗方案。

发展：本研究的目的是调查使用大麻产品治疗癫痫的流行病学，特别强调主要作用机制、使用适应症、临床疗效和安全性。我们对从 PubMed、EMBASE 和 Google Scholar 数据库以及相关出版物的参考部分收集的文章进行了叙述性回顾。

结论：近年来，人们对使用基于大麻的产品来治疗包括癫痫在内的各种疾病的兴趣越来越大。目前已知大麻植物含有 100 多种萜酚类化合物，称为大麻素。最丰富的两种是 delta-9-四氢大麻酚和大麻二酚。对癫痫临床前模型的研究表明，这些大麻素具有抗惊厥作用，100% 纯化的大麻二酚和富含大麻二酚的大麻提取物现在正用于治疗人类癫痫。几项开放标签研究和随机对照临床试验已经证明了这些产品的有效性和安全性。

7. FDA 批准的大麻二酚对颞叶癫痫和复杂局灶性发作的进展和持续的疗效

Efficacy of the FDA-approved cannabidiol on the development and persistence of temporal lobe epilepsy and complex focal onset seizures

Exp Neurol. 2023 Jan;359:114240.

Reddy DS、Mbilinyi RH、Ramakrishnan S.

目前尚无治愈癫痫的药物疗法。尽管癫痫研究取得了许多进展，但仍有近 30% 的癫痫患者对目前的抗癫痫发作药物 (ASM) 无效。大麻二酚 (CBD) 最近已被批准作为小儿难治性癫痫发作的 ASM，但它尚未被广泛用于成人癫痫发生和局灶性发作。在这项研究中，我们使用人类颞叶癫痫的小鼠点燃模型研究了 FDA 批准的 CBD 在控制癫痫发生和复杂局灶性癫痫发作方面的功效。我们还测试了 CBD 与其他 ASM 的组合方案。两项主要结果指标是疾病缓解和全身性癫痫发作的控制。在癫痫发生研究中，CBD 在抑制点燃发展方面具有显著效果，行为和脑电图的发作活动的剂量依赖性降低。在保留研究中，先前用 CBD 治疗的小鼠显著降低了总体癫痫发作负担，表明疾病得到了改善。在一项完全点燃的癫痫发作研究中，CBD 对全面性癫痫发作产生了快速和非典型的 U 形剂量依赖性保护 (ED₅₀、52 毫克/千克，腹腔注射)。在一项时间过程研究中，CBD 在注射后 1 小时内显示出最大的保护作用，并在 4 小时内下降，呈双相反应。在联合研究中，CBD 在与咪达唑仑和加奈索酮联合使用时产生了协同/附加保护作用，但与噻加宾联合使用时则没有，表明其作为辅助的 ASM 的强大潜

力。最后，CBD 的保护作用与运动和功能障碍无关。这些临床前研究结果证明了 CBD 联合治疗控制成人复杂局灶性癫痫发作的潜力。

8. 肌阵挛性超级难治性癫痫持续状态在患有发热感染相关的癫痫综合征中具有良好的预后发展：迷走神经刺激和大麻二酚的联合治疗有效吗？

Myoclonic super-refractory status epilepticus with favourable evolution in a teenager with FIRES: Is the association of vagus nerve stimulation and cannabidiol effective?

Brain Dev. 2023 Jan 30;S0387-7604(23)00004-9.

Bonardi CM、Furlanis GM、Toldo I、Guarrera B、Luisi C、Pettenazzo A、Nosadini M、Boniver C、Sartori S、Landi A

背景：发热感染相关性癫痫综合征 (FIRES) 是一种罕见的严重的临床综合征，发生在既往健康的患者身上。其病因仍然未知，预后通常很差。我们报道了一名在意大利帕多瓦儿科重症监护病房收治的 FIRES 肌阵挛性患者表现为长期的超级难治性癫痫持续状态 (P-SRSE)。

案例报告：一名既往健康的 14 岁女孩在轻度发热后出现肌阵挛性癫痫持续状态，被诊断为 FIRES 入院。大量的诊断检查尚无定论。每次尝试停止使用麻醉剂时，癫痫持续状态和电临床发作都会复发。最终，分别在 P-SRSE 发作后 43 天和 70 天植入迷走神经刺激器 (VNS) 并给予大麻二酚 (CBD) 治疗。CBD 使用两天后，癫痫持续状态消失，女孩迅速恢复完全意识。在 12 个月后的最后一次随访中，她在服用多种抗癫痫发作药物后 8 个月没有癫痫发作，只有轻度神经心理障碍，没有神经和智力缺陷。

结论：据我们所知，这代表了一个独特的案例，VNS 和 CBD 与传统抗癫痫发作药物的关联可能有效。

9. 基于大麻的标准化配方作为成人耐药性局灶性癫痫的辅助治疗非常有效：一项开放标签的前瞻性队列研究

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

Neurol Sci. 2023 Jan;44(1):297-304.

Navarro CE.

简介：先前已在儿童中研究过高含量大麻二酚 (CBD) 和低含量 Δ^9 -四氢大麻酚 (THC) 制剂治疗耐药性癫痫的安全性和有效性，但未在成人中进行研究。本研究的目的是评估富含 CBD 的油作为常规抗癫痫发作药物的添加治疗，是否对患有耐药性局灶性癫痫 (DRFE) 的成人有效、安全且耐受性良好。

方法：一个开放标签、前瞻性、单中心的成年 DRFE 患者队列接受稳定剂量的抗癫痫药物 (AED)。每 12 小时舌下含服 0.1 毫升以大麻为基础的标准化配方 (CBMF) (100 毫克/毫升 CBD 和 THC <1.9 毫克/毫升)，每周向上滴定。主要结果是确定 12 周时癫痫发作频率降低 >50%。进行了药物不良反应监测。p 值 <0.05 具有统计学意义。

结果：2020 年 8 月至 2022 年 7 月期间，44 名 (38.6%) 患者完成了 >3 个月的随访。CBD 的中位日剂量为 200 毫克，THC 的日剂量为 4 毫克，每公斤体重的 CBD 日剂量为 3.7 毫克。CBD 治疗前每月癫痫发作的中位数为 11 次，CBD 治疗后为 2.5 次 (p<0.001)。79.5% 的患者在 12 周时癫痫发作减少了 >50%。12 周时每月癫痫发作频率的中位数变化百分比为 84.1%。五例患者报告存在不良药物反应。

结论：CBMF 是治疗成人 DRFE 的一种高效、安全的治疗方法。随着时间的推移，癫痫发作频率的降低得以维持。

10. 分析 YouTube 视频作为大麻二酚油治疗癫痫的可靠性和有效性的信息来源

Analysis of YouTube videos as a source of information for reliability and effectiveness of cannabidiol oil in treatment of epilepsy

Epilepsy Behav. 2023 Jan;138:109017.

Silek H, Bilgin Topcuoglu O.

目的：大麻二酚 (CBD) 油长期以来被用于治疗难治性癫痫。在这项研究中，我们旨在调查有关使用 CBD 油治疗癫痫的 YouTube 视频的质量和可靠性。

方法：共回顾了 100 个视频。视频的评估由两位经验丰富的神经科医生同时进行，但在不同的环境中进行，以防止出现偏差。记录视频的图像类型、视频内容、视频长度、上传日期、每日观看次数、评论和喜欢次数、上传者的资格、DISCERN 和 GQS 分数。

结果：发现视频是由医生 (46%)、健康频道 (33%)、电视频道 (7%)、患者 (2%) 和其他人 (12%) 上传的。在所有视频中，平均 DISCERN 得分为 3.71 ± 1.17 ，平均 GQS 得分为 3.21 ± 1.05 。根据 DISCERN 量表，医生上传的视频得分为 3.82 ± 1.02 ，非医生上传的视频得分为 3.07 ± 1.12 (p < 0.001)。根据 GQS 量表，医生上传的视频得分为 3.51 ± 1.02 ，非医生上传的视频得分为 3.01 ± 1.17 (p < 0.001)。

结论：32 个 (32%) 视频较差，43 个 (43%) 视频中等，只有 25 个 (25%) 视频在质量和可靠性方面良好。与健康问题相关的 YouTube 视频需要经过严格审核才能公开访问。

11. 毛细管电泳法测定不同基质中大麻素的应用

Applications of Capillary Electrophoresis for the Determination of Cannabinoids in Different Matrices

Molecules. 2023 Jan 8;28(2):638.

Blebea NM, Hancu G, Vlad RA, Pricopie A.

大麻素是一种仅在大麻中发现的萜酚类化学物质，主要发挥大麻的药理作用；迄今为止，已鉴定出近 150 种不同的大麻素。其中，主要的精神活性分子四氢大麻酚 (THC) 和非精神活性分子大麻二酚 (CBD) 是可区分的。在过去的十年中，一种含有 CBD 的药物制剂被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于治疗儿童耐药性癫痫发作，以及针对 CBD 被建议作为治疗各种其他医学病症的研究试验正在进行。此外，“含有 CBD 的”膳食补充剂的数量正在迅速增加，这些补充剂主要在网上提供。最后，大麻产量由于治疗性大麻产品的增加而上升。在大麻素分析中具有良好潜力的分析方法之一是毛细管电泳 (CE)。它具有分离效率高、分析时间相对较短、分析物和试剂消耗少等优点，与其他方法相比，运行成本相对较低。本综述侧重于使用 CE 技术检查生物基质和植物材料中是否存在大麻素和大麻中发现的其他生物活性化合物。还评估了各种电泳方法的优点、缺点和适用性。本文概述了基于 CE 的大麻素测定方法的“最先进”和最新趋势。

12. 食品组学揭示大麻油中大麻素的抗肥胖特性

Foodomics Reveals Anti-Obesity Properties of Cannabinoids from Hemp Oil

Mol Nutr Food Res. 2023 Jan;67(2):e2200508.

Ding Z, Jiang F, Shi J, Wang Y, He M, Tan CP, Liu Y, Xu YJ.

范围：分子网络 (MN) 分析旨在为用户的潜在生物学问题提供非靶向质谱 (MS) 数据的化学洞察力。食品组学是使用先进的组学方法研究食品中的化合物。在这项研究中，开发了一种基于 MS-MN 的食品组学方法来研究大麻油中大麻素的组成和抗肥胖活性。

方法和结果：使用开发的方法在大麻油的优化微波预处理中总共测定了 16 种大麻素。非靶向代谢组学分析表明，大麻素提取物 (CE) 及其主要成分（大麻二酚，CBD）可以缓解高糖引起的脂质和碳水化合物增加以及氨基酸和核酸减少。此外，CE 和 CBD 还被发现抑制 mdt-15、sbp-1、fat-5、fat-6、fat-7、daf-2 的表达水平，并提高 daf-1、daf-7、daf-16、sod-3、gst-4、lip1-4，导致脂质合成减少，运动能力增强。典型对应分析 (CCA) 揭示了特定代谢改变与基因表达水平之间的强烈关联。

结论：这项探索性研究的这些发现为大麻素在治疗肥胖和相关并发症中的作用提供了新的见解。

13. 大麻素对脑肿瘤患者的治疗和支持作用

Therapeutic and Supportive Effects of Cannabinoids in Patients with Brain Tumors (CBD Oil and Cannabis)

2023 Jan;24(1):30-44.

J Eduardo Rodriguez-Almaraz, Nicholas Butowski

大麻的潜在药用特性继续引起人们的关注，尤其是在脑肿瘤领域。这种关注集中在生活质量和症状管理上；然而，由于严重缺乏针对这一特定患者群体的治疗选择，它的药用特性被放大了。虽然关于这个问题的最新文献还很少，但已发表的证据表明，大麻可用于治疗化疗引起的恶心和呕吐、刺激食欲、减轻疼痛和控制癫痫发作。它还可以减少炎症和癌细胞增殖和存活，从而提高患者的总体存活率。目前的文献提出了挑战，即它没有为上述潜在适应症的剂量提供标准化指导。此外，需要进行综合和纵向研究，但由于围绕此类物质合法性的法律原因，这些研究是一项挑战。迫切需要就大麻的潜在危害和益处进行基于证据的论证，不仅对癌症患者，而且对其他医疗用途和娱乐目的也越来越需要。

14. 外用大麻二酚治疗硬皮病患者手指溃疡：比较分析和文献复习

Topical Cannabidiol in the Treatment of Digital Ulcers in Patients with Scleroderma: Comparative Analysis and Literature Review

Adv Skin Wound Care. 2023 Jan 1;36(1):18-23.

Spinella A, de Pinto M, Baraldi C, Galluzzo C, Testoni S, Lumetti F, Parenti L, Guerzoni S, Salvarani C, Giuggioli D.

目的：探讨外用大麻二酚（CBD）治疗系统性硬化症（SSc）患者手指溃疡的疗效。

方法：在2019年1月至2019年12月期间，共有45名患有指端溃疡的SSc患者被连续纳入。其中，25名在手术清创期间接受了CBD治疗，20名接受了标准局部治疗。在基线和治疗结束时对疼痛和健康评估问卷残疾指数进行数字评定量表。

结果：CBD局部治疗与较低的疼痛评分、较高的健康评估评分和参与者总睡眠时间的增加显著相关。对照组患者更频繁地需要额外的镇痛治疗。

结论：局部CBD可能是治疗SSc患者手指溃疡相关疼痛的一种有价值的工具。

15. 对猫单剂量给药大麻二酚的药代动力学

Pharmacokinetics of escalating single-dose administration of cannabidiol to cats

J Vet Pharmacol Ther. 2023 Jan;46(1):25-33.

Rozental AJ, Gustafson DL, Kusick BR, Bartner LR, Castro SC, McGrath S.

本研究旨在评估葵花籽油中大麻二酚（CBD）分离物的单剂量药代动力学和耐受性，并在八只健康的专门饲养的猫中增加口服剂量。八只猫被随机分为六个剂量组，每组四只猫。猫单次口服2.5、5、10、20、40或80 mg/kg剂量，两次剂量之间至少有两周的清除期。在给药前后评估行为评分、全血细胞计数、血清生化分析、

体格检查和 CBD 血浆水平。所有猫都成功完成了研究。在所有服用 CBD 油的猫的血浆中测量了 CBD。在所有给药组中，C_{max} 和 AUC 以与剂量成比例的方式增加。尽管所有剂量的治疗后 BUN 和肌酐值均有所下降，但没有重大的血液检查结果或行为变化。没有观察到不良反应，并且行为变化仅限于在给药后立即摇头、咂嘴唇和过度流涎。在这组猫中，高达 80 mg/kg 的单次口服 CBD 剂量是安全且耐受性良好的，并且在整个浓度范围内显示出与剂量成正比的药代动力学。

16. 植物大麻素——检测和量化治疗和娱乐相关大麻化合物的分析方法概述

Phytocannabinoids - An Overview of the Analytical Methodologies for Detection and Quantification of Therapeutically and Recreationally Relevant Cannabis Compounds

Crit Rev Anal Chem. 2023;53(1):211-231.

Madden O、Walshe J、Kishore Patnala P、Barron J、Meaney C、Murray P.

低含量的 Δ^9 -四氢大麻酚 (Δ^9 -THC) 和高含量的大麻二酚 (CBD) 大麻种植合法化由于对含 CBD 的产品的需求不断增加，植物在世界范围内的发展势头越来越大。在许多国家，CBD 油、提取物和注入 CBD 的食品和饮料在健康商店和超市销售，对这些产品进行适当测试是一项法律要求。通常这涉及确定 Δ^9 -THC 和 CBD 及其前体四氢大麻酚酸 (THCA) 和大麻二酚酸 (CBDA) 的总含量。随着我们对其他相关大麻素知识的扩展，对它们作为许多消费品中的添加剂的需求也可能会增加，从而确保需要量化方法和协议来识别它们。本文讨论了在大麻植物中发现的与治疗相关的大麻素。

17. 内源性大麻素系统在脆性 X 综合征中的作用：大麻二酚治疗获益的潜在机制

Role of the endocannabinoid system in fragile X syndrome: potential mechanisms for benefit from cannabidiol treatment

J Neurodev Disord. 2023 Jan 9;15(1):1.

Palumbo JM、Thomas BF、Budimirovic D、Siegel S、Tassone F、Hagerman R、Faulk C、O'Quinn S、Sebree T

多项证据表明内源性大麻素系统 (ECS) 在神经元发育和认知功能以及脆性 X 综合征 (FXS) 的发病机制中起着核心作用。这篇综述描述了 ECS 在中枢神经系统中的作用、它在 FXS 中如何失调，以及大麻二酚作为 FXS 治疗的潜在作用。FXS 是由脆弱的 X 信使核糖核蛋白 1 (FMR1) 蛋白 FMRP 的缺陷或缺失引起的，通常是由于存在 >200 个胞嘧啶、鸟嘌呤、鸟嘌呤序列重复导致 FMR1 基因启动子甲基化。在 FMR1 基因沉默后，FMRP 的缺失会破坏 ECS 信号，这与 FXS 发病机制有关。ECS 通过大麻素受体 1、CB1 促进突触稳态和可塑性，在突触前末梢，导致神经元信号的反馈抑制。ECS 介导的反馈抑制和突触可塑性被认为在 FXS 中被破坏，导致突触前 CB1 受体过度刺激、脱敏和内化。大麻二酚可作为 CB1 的负变构调节剂，从而减轻受体过度刺激、脱敏

和內化，从而帮助恢复突触稳态。此外，大麻二酚影响 DNA 甲基化、血清素 5HT1A 信号转导、 γ -氨基丁酸受体信号转导以及多巴胺 D2 和 D3 受体信号，这可能有助于对 FXS 患者产生有益影响。与大麻二酚在 FXS 中提出作用机制一致，在 CONNECT-FX 试验中，大麻二酚凝胶 ZYN002 与社会回避、易怒和社会互动措施的改善相关，特别是在受影响最严重的患者中，显示 FMR1 基因甲基化 $\geq 90\%$ 。

18. 低剂量大麻二酚口服的安全性和有效性：证据评估

The safety and efficacy of low oral doses of cannabidiol: An evaluation of the evidence

Clin Transl Sci. 2023 Jan;16(1):10-30

Arnold JC、McCartney D、Suraev A、McGregor IS

全球对非致幻大麻成分大麻二酚(CBD)的兴趣正在增加，据称它对各种健康状况都有治疗作用。目前，有足够的临床试验证据支持使用高口服剂量的 CBD（如 10-50 mg/kg）治疗顽固性儿童癫痫。然而，关于“低剂量”CBD 产品是否具有任何治疗益处的问题仍然存在。这是一个需要回答的重要问题，因为低剂量 CBD 产品在许多国家都可以广泛使用，通常作为营养制剂。因此，本综述评估了低剂量口服 CBD 的有效性和安全性。该综述包括干预性研究，这些研究测量了成年人（即 ≥ 18 岁）每天口服 CBD 剂量小于或等于 400 毫克的任何健康状况的临床疗效和/或安全性和耐受性。如果所使用的产品 $\Delta 9$ -四氢大麻酚含量大于 2.0%，则排除研究。当剂量大于或等于 300 毫克时，CBD 的治疗效果变得更加明显。剂量从 60 毫克/天增加到 400 毫克/天似乎与不良反应频率增加无关。在 300-400 毫克的剂量下，有证据表明药物依赖者在减少焦虑和抗成瘾方面具有疗效。对失眠、神经系统疾病和慢性疼痛的治疗效果更边缘和更不一致的效果也很明显。需要更大规模、更有力的临床试验来确认口服较低剂量（即 < 300 毫克/天）CBD 的治疗潜力。

19. UHPLC-MS-MS 测定轻度大麻吸食者全血中的 THC、CBD 及其代谢物

UHPLC-MS-MS Determination of THC, CBD and Their Metabolites in Whole Blood of Light Cannabis Smokers

J Anal Toxicol. 2023 Jan 24;46(9):e256-e261.

Alfredo Fabrizio Lo Faro, Anastasio Tini, Josué Gottardi, Simona Pichini, Jeremy Carlier, Raffaele Giorgetti, Francesco Paolo Busardò

$\Delta 9$ -四氢大麻酚 (THC) 浓度 $< 0.2\%$ ，大麻二酚 (CBD) 含量可变的“轻型大麻”，是一种在欧洲合法销售的产品。在这项研究中，我们旨在评估 10 名健康参与者在吸一支或四支轻型大麻烟（0.16%的 THC 和 5.8%的 CBD）后全血中 THC 和代谢物（11-去甲-9-羧基-THC 和 11-羟基-THC）以及 CBD 和代谢物（CBD-7-甲酸、7-羟基-CBD、6 α -羟基 CBD 和 6 β -羟基 CBD）的时间进程。给药后 0.5-4 小时采集血样。在碱性和酸性条件下葡萄糖醛酸水解和液-液萃取后，通过反相超高效液相色谱-串联质谱在多反应监测模式下进行血液分析。该方法根据最新

的毒理学指南进行了验证：该方法线性、准确、精确且灵敏（定量下限范围为 0.005 至 0.01 ng/mL）；还评估了残留物、基质效应、回收率、工艺效率和稀释完整性。正如之前报道的那样，THC 的主要代谢物是 THC-COOH，然后是 11-OH-THC，而 CBD 的主要代谢物是 7-OH-CBD，然后是 7-COOH-CBD。第一次采集的时间可能发生在大多数分析物的最大浓度之后，并且监测时间短（吸烟后最多 4 小时）限制了药代动力学参数的评估。

20. 为期 4 周的大麻二酚治疗对认知功能的影响：一项治疗大麻滥用失常的随机临床试验的次要结果

Effect of four-week cannabidiol treatment on cognitive function: secondary outcomes from a randomised clinical trial for the treatment of cannabis use disorder

Psychopharmacology (Berl). 2023 Feb;240(2):337-346.

Lees R、Hines LA、Hindocha C、Baio G、Shaban NDC、Stothart G、Mofeez A、Morgan CJA、Curran HV、Freeman TP

理由：长期使用大麻与认知功能受损有关。证据表明大麻二酚 (CBD) 可能有益于治疗大麻滥用失常。CBD 也可能具有促进认知的作用；然而，它对大麻滥用失常患者认知的影响目前尚不清楚。

目的: 我们旨在评估为期 4 周的 CBD 治疗是否影响认知功能。我们假设与安慰剂相比，CBD 治疗会改善从基线到第 4 周的认知。

方法: 在为期 4 周、每天 200 毫克、400 毫克和 800 毫克 CBD 治疗大麻滥用失常的 2a 期随机、双盲、平行组和安慰剂对照临床试验中，认知被评估为次要结果。参与者有中度或重度 DSM-5 大麻滥用失常，并打算戒掉大麻。我们预先登记的主要认知结果是延迟散文回忆。次要认知结果是即时散文回忆、停止信号反应时间、追踪任务表现、语言流畅性和数字跨度。

结果: 70 名参与者被随机分配到安慰剂组(n = 23)、400 mg CBD 组(n = 24)和 800 mg CBD 组(n = 23)。200 mg 组从试验中被淘汰，因为在中期分析(n = 12)中，该剂量无效，因此未在此进行分析。对于主要认知结果，与安慰剂相比，CBD 没有任何影响，这可以从 400 mg (0.46, 95% CIs: - 1.41, 2.54)和 800 mg (0.89, 95% CIs: - 0.99, 2.81) 的剂量-时间相互作用中得到证明。与安慰剂相比，CBD 对次要认知结果没有影响，除了 800mg CBD 后的数字倒背增加(0.30, 95% ci: 0.02, 0.58)。

结论：在这项针对大麻滥用失常的临床试验中，CBD 不影响延迟言语记忆。CBD 没有广泛的认知功能影响，但每天 800 毫克的治疗可能会改善工作记忆。

21. 单一大麻二酚给药以性别和浓度依赖的方式影响小鼠的焦虑、强迫症、物体记忆和注意力样行为

Single cannabidiol administration affects anxiety-, obsessive compulsive-, object memory-, and attention-like behaviors in mice in a sex and concentration dependent manner

Pharmacol Biochem Behav. 2023 Jan;222:173498.

Huffstetler CM、Cochran B、May CA、Maykut N、Silver CR、Cedeno C、Franck E、Cox A、Fadool DA

理由：大麻二酚 (CBD) 的行为影响尚未得到充分研究，但考虑到其治疗潜力和作为天然补充剂的广泛使用，这一点很重要。

目的：本研究的目的是测试单次注射 CBD 是否会影响野生型小鼠或因电压依赖性钾通道 Kv1.3 中的靶向基因缺失而报告的特质焦虑小鼠的焦虑样或注意力样行为或记忆。

方法：将两种性别的野生型 C57BL/6 J 和 Kv1.3/- 小鼠饲养至成年，然后腹腔注射 10 或 20 mg/kg CBD。使用大理石掩埋测试、明暗盒 (LDB)、短期 (1 小时) 和长期 (24 小时) 对象记忆测试、高架+迷宫 (EPM) 和基于对象的注意力任务对小鼠进行行为表型分析，以评估强迫、焦虑和注意力样行为以及记忆力。

结果：我们发现，急性 CBD 治疗减少了雄性小鼠的大理石掩埋，而不是雌性小鼠。CBD 可有效减轻 LDB 测试确定的雄性和雌性野生型小鼠的焦虑样行为，因此观察雌性小鼠的效果所需的有效剂量较少。在 Kv1.3/- 小鼠中，CBD 浓度较高时，增加了两种性别 LDB 中的焦虑样行为，并且在 CBD 浓度较低时同样增加了 EPM 中雌性的焦虑样行为。在较低浓度的 CBD 下，雄性野生型小鼠的长期对象记忆减少。最后，在野生型小鼠中，CBD 并未改变注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 或类似注意力的行为，但在 Kv1.3/- 小鼠中，观察到雌性小鼠注意力下降，而雄性小鼠表现出注意力改善。

结论：我们得出结论，单剂量 CBD 的给药对剂量、性别和焦虑状态依赖的小鼠行为有直接影响，并且这些行为结果对于在平行人体试验中进行检查很重要。

22. 大麻二酚的替代品 8,9-二氢大麻二酚及其制备及抗菌抗氧化性能

8,9-Dihydrocannabidiol, an Alternative of Cannabidiol, Its Preparation, Antibacterial and Antioxidant Ability

Molecules. 2023 Jan 3;28(1):445.

Wu Q, Guo M, Zou L, Wang Q, Xia Y.

来自大麻的大麻二酚 (CBD) 由于其抗菌和抗氧化特性在北美被用于化妆品中，但除最近外，许多国家已被禁止；因此，寻找一种无毒的 CBD 替代品并阐明 CBD 类似物的结构-功能关系变得越来越重要。在此，合成了一组包括 8,9-二氢大麻二酚 (HCBD) 的 CBD 类似物，并研究了它们的抗菌、杀菌和抗氧化活性，以及它们的结

构-功能关系。结果表明，对 HCBd 的催化选择性接近 100%，产率为 85%。每种 CBD 类似物都具有不同的抗菌和抗氧化活性。结果表明，酚羟基部分是 CBD 类似物发挥抗菌和抗氧化活性的必要基团。其中，HCBd 的抗菌活性明显强于常用抗菌药物。HCBd 和化合物 4 表现出非常相似的自由基清除活性和对维生素 C 脂质氧化的抑制作用，但热稳定性更好。此外，HCBd 对人皮肤成纤维细胞的毒性较低，其浓度比其对金黄色葡萄球菌的 MIC 值 (1.25 µg/mL) 高 64 倍。综上所述，在所有性能实验中，HCBd 表现出与 CBD ($p < 0.05$)，包括相似的时间杀伤动力学曲线。本研究发现 HCBd 是 CBD 的替代品，在抗菌、杀菌和抗氧化活性方面具有很高的潜力，而且对人皮肤成纤维细胞的毒性较低。

23. 大麻二酚和 $\Delta 9$ -四氢大麻酚单独和联合使用在最大电休克惊厥模型中的作用

The effects of cannabidiol and $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol, alone and in combination, in the maximal electroshock seizure model.

Epilepsy Res. 2023 Jan 13;190:107087.

Lukasz Dlugosz 1, Han Zhong Zhou 1, Brian Wayne Scott 1, McIntyre Burnham

在本研究中，大麻二酚 (CBD)、 $\Delta 9$ -四氢大麻酚 (THC) 以及 CBD 和 THC 联合应用的作用在小鼠最大电休克惊厥模型 (MES) 中进行了评估。向雄性 CF-1 小鼠腹腔注射 CBD、THC 或 CBD 和 THC 的组合。在注射 CBD 后 2 小时和注射 THC 后 1 小时进行 MES 测试。测试了广泛的剂量范围以构建剂量-反应曲线。使用行为评定量表对毒性进行评估。结果发现：(1) 单独使用 THC 的 ED50 为 52 mg/kg，治疗指数 (TI) 为 1.7；(2) 仅 CBD 的 ED50 为 190 mg/kg，其 TI 为 2.4；(3) CBD+THC 的 15: 1 组合的 ED50 为 130 mg/kg+8.6 mg/kg (CBD + THC)。因此，CBD 和 THC 在 MES 模型中都是有效的，在低剂量 (非治疗性) THC 存在的情况下，CBD 更有效。然而，CBD 效果的改善没有过去在杏仁核点燃模型实验中看到的那么引人注目 (Fallah 等人，2021 年)。单独使用 CBD 和 CBD+THC 的联合应用对治疗全面性癫痫发作有效。然而，在 CBD 中添加 THC 治疗局灶性发作的优势就不明显。

24. 大麻二酚修复胎儿酒精谱系障碍模型中的行为和大脑功能紊乱

Cannabidiol repairs behavioral and brain disturbances in a model of fetal alcohol spectrum disorder.

Pharmacol Res. 2023 Jan 13;188:106655. DOI:10.1016/j.phrs.2023.106655.

Ani Gasparyan 1, Daniela Navarro 1, Francisco Navarrete 1, Amaya Austrich-Olivares 2, Ernest R Scoma 3, Vedangi D Hambardikar 3, Gabriela B Acosta 4, María E Solesio 3, Jorge Manzanares 5

胎儿酒精谱系障碍 (FASD) 包括与妊娠期和哺乳期乙醇暴露有关的神经精神障碍。现有的治疗方法很少，不能调节乙醇引起的损害。开发模拟 FASD 的动物模型对于了解潜在的大脑变化和寻找有效的治疗方法至关重要。本研究的主要目的是评估早期和长期服用大麻二酚 (CBD) 对 FASD 动物模型后代的影响。在妊娠第 7 天

和产后第 21 天间, 对有饮酒的 C57BL/6J 雌性小鼠进行乙醇灌胃 (3 g/kg/12 h, p.o.)。在断奶当天, 幼鼠按性别分开, 并开始服用 CBD (30 mg/kg/day, i.p.)。治疗 4-6 周后, 分析行为和神经生物学变化。结果发现暴露于 CBD 的 FASD 动物模型的小鼠表现出更高的焦虑和抑郁样行为和认知障碍。这些行为伴随有基因、细胞和代谢组学的改变。CBD 给药使 FASD 模型诱导的情绪和认知障碍、基因表达和具有性别依赖性差异的细胞变化正常化。CBD 调节了在海马和前额叶皮层检测到的代谢组学变化。有趣的是, 在线粒体和细胞的氧化状态中没有发现变化。这些结果表明, 早期和反复给予 CBD 可以调节 FASD 模型所引起的长期行为、基因和蛋白质改变, 提高了进行临床试验以评估 CBD 对 FASD 患儿影响的可能性。

25. 用于治疗脑部疾病的大麻二酚: 治疗潜力和给药途径

Cannabidiol for the Treatment of Brain Disorders: Therapeutic Potential and Routes of Administration.

Pharm Res. 2023 Jan 12. DOI:10.1007/s11095-023-03469-1.

Grace Tsz Yan Yau 1, Waiting Tai 1, Jonathon Carl Arnold 2 3, Hak-Kim Chan 1, Philip Chi Lip Kwok 4

使用大麻二酚 (CBD) 治疗脑部疾病已获得越来越多的关注。虽然 CBD 在这些情况下的作用机制仍在研究中, 但 CBD 已被证明可以影响大脑中与脑部疾病相关的许多不同的药物靶点。在这里, 我们回顾了 CBD 在治疗各种脑部疾病方面的潜在治疗作用的临床前和临床证据。此外, 我们还研究了已经应用于 CBD 的各种给药方法。由于目前口服 CBD 疗法吸收缓慢且生物利用度低, 应考虑采用更有效的给药途径来绕过肝脏代谢, 特别是肺部给药。不同给药途径的药代动力学研究比较突出了鼻内和吸入给药比其他给药途径 (口服、注射、舌下、口腔和透皮) 治疗脑部疾病的优势。这两种给药途径是非侵入性的, 能够实现快速吸收并提高生物利用度, 在 CBD 的应用中吸引了越来越多的兴趣, 预计不久的将来会有更多的研究和开发。

26. 口服 Δ^9 -四氢大麻酚和大麻二酚组合对大鼠持续注意力的影响

Effects of oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol combinations on a sustained attention task in rats.

Exp Clin Psychopharmacol. 2023 Jan 12. DOI:10.1037/pha0000635

Catherine F Moore 1, Catherine M Davis 2, Cristina Sempio 3, Jost Klawitter 3, Uwe Christians 3, Elise M Weerts 1

大麻和 Δ^9 -四氢大麻酚 (THC) 急性给药的一个有据可查的副作用是认知和注意力缺陷。大麻二酚 (CBD) 是大麻的一种非毒性成分, 可以调节 THC 的损害作用。本研究的一个目标是确定 THC 和 CBD 单独或联合使用对啮齿动物精神运动警觉性测试 (rPVT) 的影响, 这是一种用于量化持续注意力的转化模式。rPVT 的结果测量包括运动速度、过早反应和注意力缺失。对 Sprague Dawley 大鼠进行训练, 使其按照获得标准进行 rPVT, 然后在 rPVT 训练前接受 THC 的口服 (1-17.6mg/kg)、CBD (1-100) 和 THC+CBD 在芝麻油中的组合, 以受试者内随机设计的方式进行。从接受选定剂量的单独 THC 或 THC+CBD 的大鼠中采集血液, 用于分析 THC 及其代

谢物。单独使用 THC 会导致精准度显著下降, 并且在较高的剂量下 (10 mg/kg; $p < .05$), 注意力缺失会增加。与单独服用 THC 相比, CBD (10mg/kg) 与 THC (3 或 10mg/kg) 共同给药对持续注意力的损害更大 ($p < .05$)。rPVT 是一个转化平台, 对检测与 THC 和其他大麻成分有关的注意力损害很敏感。需要进一步的工作来确定 THC 和 CBD 相互作用对持续注意力损害的机制。

27. 1: 1 和 2: 1 主客体化学计量中 β -环糊精与大麻二酚和 Δ -9-四氢大麻酚的结构研究: 分子对接和密度泛函计算

Structural Investigation of Beta-Cyclodextrin Complexes with Cannabidiol and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in 1:1 and 2:1 Host-Guest Stoichiometry: Molecular Docking and Density Functional Calculations.

Int J Mol Sci. 2023 Jan 12;24(2):1525. DOI: 10.3390/ijms24021525.

Nat Triamchaisri 1, Pisanu Too-chinda 1, Luckhana Lawtrakul 1

利用分子对接和 M062X/6-31G(d,p) 计算研究了 β -环糊精 (β -CD) 与大麻二酚 (CBD) 和 Δ -9-四氢大麻酚 (THC) 的复合物。计算结果表明, β -CD 与 CBD 和 THC 的主客体分子比例为 1:1 和 2:1, 可能形成两种复合物。本研究中所有复合物的首选取向是 CBD 和 THC 的羟基取代的苯环与宽边缘的 β -CD 的次级羟基之间的氢键。计算的络合能表明, 2:1 络合物的形成 (-83.53 至 -135.36 kcal/mol) 比 1:1 络合物 (-30.00 至 -34.92 kcal/mol) 在能量上更有利, 化学上更稳定。然而, 2:1 复合物中主体和客体成分的变形能 (37.47-96.91 kcal/mol) 远远高于 1:1 复合物中的变形能 (3.49-8.69 kcal/mol), 这意味着由于二聚体 β -CDs 的刚性, 2:1 复合物的形成过程更为困难。因此, β -CD 与 CBD 和 THC 的包涵体复合物更可能是 1:1 的主客体比例, 而不是 2:1。本研究结果支持了实验结果, 即 1:1 的 β -CD/CBD 的络合常数 ($K_s = 300 \text{ M}^{-1}$) 大于 2:1 的 β -CDs/CBD ($K_{ss} = 0.833 \text{ M}^{-1}$)。总的来说, 本研究引入的拟合参数可以表明每个化学计量主客体比例的复合物形成中分子拟合的稳定性, 这对于评估夹杂物机理及化学反应中反应物和产物的关系非常重要。

森巴考特

1. Cenobamate 用于治疗局灶性癫痫：一份意大利专家意见书

Use of cenobamate for the treatment of focal epilepsy: an Italian expert opinion paper

Expert Rev Neurother. 2023 Jan 24;1-6.

Villani F, Cianci V, Di Bonaventura C, Di Gennaro G, Galimberti CA, Guerrini R, La Neve A, Mecarelli O, Pietrafusa N, Specchio N, Vigeveno F, Perucca E.

简介：Cenobamate 是最近在美国推出的一种新的抗癫痫发作药物(ASM)，用于治疗成人局灶性癫痫发作。2021年3月，欧盟委员会授权其用于局灶起源伴或不伴继发性全面性发作（根据当前的 ILAE 术语，局灶性发作伴或不伴双侧强直阵挛性发作），尽管已经使用至少两种 ASM 进行治疗，但仍没有得到控制的患者的辅助治疗。

涵盖的领域：本综述总结了 Cenobamate 的作用机制、功效和安全性。作者就该药物的使用提供了他们的专家意见。

专家意见：本文的目的是报告意大利使用森巴考特的初步经验，重点关注治疗目标、最佳剂量和滴定方案、尽量减少不良反应的策略以及确定合适的治疗候选者。人们一致认为，缓慢滴定可以提高耐受性，并且许多患者在相对较低的剂量下可以获得临床上显著的益处。对相对低剂量的 cenobamate 的良好反应可能是最终反应的早期预测因素。总的来说，对于对传统 ASM 有耐药的局灶性癫痫发作的成年人来说，森巴考特是一种受欢迎的新疗法。

2. 一项回顾性非干预性研究，评估森巴考特和氯巴占之间的药代动力学相互作用

A retrospective non-interventional study evaluating the pharmacokinetic interactions between cenobamate and clobazam.

Epilepsia. 2023 Jan 20. DOI:10.1111/epi.17515.

Sally Elakkary 1, Anne Hagemann 2, Dennis Klimpel 3, Christian G Bien 1 3, Christian Brandt 1

森巴考特是一种抗癫痫发作的药物 (ASM)，被批准用于治疗成人部分性癫痫发作。作为肝酶的诱导剂和抑制剂，森巴考特影响其他 ASM 的代谢，其中包括氯巴占。据我们所知，森巴考特和氯巴占之间相互作用程度及其临床意义还没有研究过。在这项回顾性研究中，我们评估了 5 名患者在与森巴考特联合用药前后的氯巴占和 N-去甲基氯巴占的血清浓度，并计算了两者的浓度-剂量比 (CDR) 增加的百分率。我们能够证明，在所有患者中，加入森巴考特会导致 N-去甲基氯巴占的血清浓度增加，从而使 CDR 增加。然而这种情况在不同程度上发生：一名患者的 NCLB 浓度增加了 1208 $\mu\text{g/l}$ (CDR145%)，其他四名患者的 NCLB 浓度增加了 1691 $\mu\text{g/l}$ (CDR819%) 至 3995 $\mu\text{g/l}$ (CDR1852%)。这导致疲劳，并且在减少 CLB 的剂量后得以改善。因此，可以得出结论，同时服用森巴考特和氯巴占可以导致 N-去甲基氯巴占的血清浓度显著增加。一方面可以产生积极的治疗效果。然而，在另一方面，这可能会导致不必要的疲劳。

吡仑帕奈

1. 一种用于定量人血浆中吡仑帕奈的高效液相色谱-串联质谱方法：伴随抗癫痫药物对癫痫患者体内吡仑帕奈浓度的影响

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.

J Pharm Biomed Anal. 2023 Jan 20;223:115155.

Yu-Fei Zhang 1, Yue Yu 2, Ming-Kang Zhong 2, Xun-Yi Wu 3, Chun-Lai Ma 4

吡仑帕奈是第一类 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体拮抗剂，是一种新型抗癫痫药物。目前，它被用作12岁以上患者的部分性癫痫发作的辅助治疗。随着吡仑帕奈的临床应用越来越多，在某些临床条件下监测其浓度是非常重要的。本研究开发了一种快速、灵敏的高效液相色谱-串联质谱法来定量检测人血浆中的吡仑帕奈。用乙腈进行蛋白质沉淀来制备样品。使用C18色谱柱在梯度条件下分析吡仑帕奈和吡仑帕奈-d5（内标）。流动相由0.1%（v/v）甲酸水溶液（溶剂A）和0.1%（v/v）甲酸乙腈（溶剂B）组成，流速为0.4 mL/min。质量检测采用正电离模式下的多重反应监测进行。该方法在0.5-500 ng/mL的范围内得到了验证。该方法的线性度（ r^2 值）高于0.999，线性方程为 $y = 0.00116x + 0.0116$ 。低、中、高质量对照样品的准确度在103%和113%之间，日内和日间的精密度低于6.81%。根据美国食品药品监督管理局的工业生物分析方法验证指南，对拟议方法的质量进行了评估。使用该验证方法成功地测定了25名患者血浆中的吡仑帕奈浓度为38.7-577.7 ng/mL。

2. 吡仑帕奈与卡马西平在癫痫患者中药物相互作用的群体药代动力学分析

Population Pharmacokinetic Analysis of Drug-Drug Interactions Between Perampanel and Carbamazepine Using Enzyme Induction Model in Epileptic Patients.

Ther Drug Monit. 2023 Jan 16. 10.1097/FTD.0000000000001055.

Yuito Fujita 1, Mariko Murai 1, Shota Muraki 1, Kimitaka Suetsugu 2, Yuichi Tsuchiya 2, Takeshi Hirota 2, Naoya Matsunaga 1, Ichiro Ieiri 2

背景：吡仑帕奈（PER）是一种口服抗癫痫发作药物，与卡马西平（CBZ）同时使用会导致PER浓度降低。然而，其影响的程度可能不同，这取决于CBZ的酶诱导特性的动力学。本研究旨在建立一个考虑到酶诱导动态的群体药代动力学（PPK）模型，评估CBZ对PER药代动力学的影响。

方法：我们从电子病历中回顾性地收集了患者背景、实验室检查和处方药等数据。建立了2个包含CBZ介导的酶诱导作用的PPK模型，以描述PER的时间-浓度曲线，采用了以下不同的方法：（1）将同时使用CBZ作

为分类协变量（经验性 PPK 模型）；（2）包含 CBZ 介导的酶量变化的时间过程（半机械性 PPK 模型）。通过计算平均误差、平均绝对误差和平均平方根误差，研究了预测的偏差和精度。

结果：共有 64 名患者的 133 个 PER 浓度可用于建立 PPK 模型。PPK 分析显示，CBZ 的联合用药增加了 PER 的清除率。良好的拟合图表明对观察到的数据进行了有利的描述和低偏差。基于半机械模型的平均误差、平均绝对误差和均方根误差值都小于使用经验性 PPK 模型预测 CBZ 患者 PER 浓度的结果。

结论：我们根据不同的方法，利用电子病历数据建立了 2 个 PPK 模型来描述 PER 的药代动力学。我们的 PPK 模型支持 PER 在临床实践中的应用。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺改善退行性脊髓型颈椎病大鼠模型中 Fas/FasL 介导的细胞凋亡和炎症

Zonisamide improves Fas/FasL-mediated apoptosis and inflammation in a degenerative cervical myelopathy rat model.

Tissue Cell. 2023 Jan 13;81:102024. DOI:10.1016/j.tice.2023.102024.

Zhengguang Wang 1, Yongfang Tan 2, Fei Xu 3

退行性脊髓型颈椎病（DCM）是一种由慢性压迫引起的脊髓严重疾病。然而，到目前为止，还没有任何研究考察过唑尼沙胺（ZNS）通过 Fas/FasL 介导的途径对 DCM 的影响。本研究的目的是研究 ZNS 对 DCM 大鼠模型的影响，并探索其潜在机制。首先，用 40 只成年 Sprague-Dawley 大鼠建立 DCM 大鼠模型，并分为四组：Sham 组、DCM 模型组（DCM）、ZNS 组（用 ZNS 治疗 DCM 模型大鼠，30mg/kg/天）和 ZNS+CD95 组（用 ZNS 和 CD95 治疗 DCM 模型大鼠）。通过苏木精和伊红染色、TUNEL 检测以及免疫荧光和蛋白质印迹分别检测组织病理学损伤和细胞凋亡、Fas 和 Fas 配体（FasL）表达以及 Fas/FasL 相对蛋白水平。我们的研究表明，ZNS 可以促进 DCM 大鼠的运动恢复，同时逆转组织病理学损伤和细胞凋亡。此外，DCM 大鼠的 Iba-1、Fas 和 FasL 表达下降，同时伴随着裂解 caspase-3/caspase-3、裂解 caspase-8/caspase-9、裂解 caspase-10/caspase-10 和 B 细胞淋巴瘤-2（Bcl-2）/Bcl-2 相关 X（Bax）水平下降。所有这些结果表明，ZNS 通过调节 Fas 和 FasL 信号来减轻大鼠模型中的 DCM 损伤。我们的研究表明，ZNS 对 DCM 有有益的影响，从而为后续 DCM 损伤的学术和临床研究提供了一种新的理论。

布瓦西坦

1. 对布瓦西坦的认知和行为结果的回顾

A review of cognitive and behavioral outcomes of Brivaracetam.

Kaohsiung J Med Sci. 2023 Jan 20. doi: 10.1002/kjm2.12648.

Kuan-Ying Li 1 2 3, Chung-Yao Hsu 2 3 4 5, Yuan-Han Yang 1 2 3 4 5 6

抗癫痫药物 (ASMs) 会引起认知或行为方面的药物不良反应, 这是选择适当的 ASMs 时需要考虑的一个重要因素。布瓦西坦 (BRV) 是一种较新的突触囊泡蛋白 2A 配体, 由于其作用机制, 预计会导致较少的神经精神不良反应。为了解 BRV 与其他 ASMs 相比对认知和行为的影响, 我们利用 Cochrane 图书馆、PubMed/MEDLINE 和 Embase 进行了文献回顾。经过筛选, 共包括两项动物研究、一项随机对照试验、一项临床试验的汇总分析、一项对照研究和九项观察性研究。动物研究显示, BRV 不会使啮齿动物的认知或行为表现恶化。人类研究显示, 与其他第二代或第三代 ASMs 相比, BRV 与较少的认知不良事件有关。此外, 与左乙拉西坦相比, BRV 与行为障碍的关系较小。总之, 本综述显示, BRV 对认知和行为的影响有限。对于不能耐受左乙拉西坦并有左乙拉西坦相关行为障碍副作用的患者, 改用 BRV 可能是有益的。然而, 研究之间的异质性导致了证据质量低下, 需要进一步的试验来证实这些发现。

2. 布瓦西坦还是左乙拉西坦治疗癫痫持续状态?: 光敏模型的经验教训

Brivaracetam or levetiracetam in status epilepticus?: Lessons from the photosensitivity model

Epilepsy Behav 2023 Jan;138

Dorothee Kasteleijn-Nolst Trenite, Ronald C Reed

首先, 使用脑电图作为抗癫痫药物 (ASM) 的疗效的生物标志物的发展有一个简短的历史。间歇性光刺激下的广泛性癫痫样脑电图反应, 特别是光效脑电图反应 (PPR), 自 20 世纪 50 年代以来一直是一种可靠的可重复性测量方法。随着时间的推移, “光敏模型” 已经成功开发出来, 在同一患者中测试潜在的新的口服 ASM 对 PPRs 的影响, 以及剂量范围数据。经典的光敏性模型包括 IPS 和连续三天在上午 8 点至下午 5 点之间每小时进行的 ASM 测量的血液采样。这种单盲、安慰剂对照、药代动力学 (PK/PD) 模型现在通常被用作概念验证 2a 期试验。对于广泛性强直阵挛性癫痫持续状态 (GTCSE), 了解静脉注射 ASM 治疗后的中枢神经系统进入时间和效果尤其相关, 因为 “时间就是大脑”。因此, 我们成功地将该模型调整为时间效率模型, 并确定了等效剂量静脉注射布瓦西坦 (BRV) 和左乙拉西坦 (LEV) 后几分钟内的光敏度范围。这种改进的设计允许人们监测 FDA 批准的速效 ASM 给予静脉注射的 CNS 效应 (即消除 PPR) 的时间, 这是癫痫持续状态治疗的关键因素。本文在 2022 年 9 月举行的第 8 届伦敦-因斯布鲁克癫痫持续状态和急性发作研讨会上发表。

3. BRIVEST: 一项 “真实世界” 的观察性单中心研究, 调查了布瓦西坦的有效性、安全性和耐受性

BRIVEST: A 'real-world' observational, single-centre study investigating the efficacy, safety and tolerability of Brivaracetam

Epilepsy Behav 2023 Jan;138

Sophie Naddell, Megan Manuel, Rebecca Cavill, Paul White, Katarzyna Sieradzan

目的：通过有效性、耐受性和安全性的衡量，这项开放标签、单中心研究评估了布瓦西坦（BRV）在“真实世界”临床实践中治疗癫痫的整体有效性。

方法：招募未选择的连续患者，并根据其 BRV 处方是历史的、当前的还是未决的，根据完全前瞻性、完全回顾性或混合数据收集将其分为 3 组。前瞻性数据在基线、3 个月和 6 个月，以及之后每隔 6 个月从患者访谈和癫痫日记中获得，并从医疗记录中获得回顾性数据。疗效变量来自癫痫发作相关的变化，耐受性和安全性变量来自报告的治疗突发不良事件（TEAEs）、BRV 戒断和问卷评分的变化。此外，我们还调查了既往使用左乙拉西坦（LEV）、有精神共病史、学习障碍和老年患者的治疗结果。

结果：纳入 109 例患者（58.7%为女性，平均年龄 42 岁，范围：18 - 72 岁），59 例患者的前瞻性随访最少 6 例（47 例，不包括退出的患者），最多 24 个月（2 例）。在整个队列中，87.2%患有耐药癫痫。滞留：在研究结束时，中位治疗持续时间为 384 天（范围：6 - 1514 天），BRV 滞留为 68.8%。Kaplan-Meier 生存函数预测 6 个月和 12 个月的保留率分别为 74.0%和 70.0%。

疗效：在最后一次随访中，≥50%的应答率为 30.8%，12.1%无癫痫发作。发作频率类别在 31.4%的患者中有所改善，44.2%的患者保持不变，24.4%的患者恶化。每月强直阵挛发作频率显著降低，在报告这些发作的患者中，58.3%的患者发作减少，25.0%的患者完全没有强直阵挛发作。

耐受性：91.7%的患者报告至少 1 次 TEAE，以疲劳（30.3%）、易怒（29.4%）和抑郁/情绪低落（28.4%）最为常见。只有 58.4%的 TEAE 是持续性的。27.5%的队列患者因副作用而停药。随着时间的推移，抑郁和焦虑得分保持稳定，生活质量得分有所提高。亚组：根据先前的 LEV 暴露，BRV 疗效和耐受性的测量没有差异。有学习障碍、精神合并症史和老年患者的耐受性与其他队列患者差异不大。值得注意的是，特定的抑郁史预示着自杀意念的报告。

结论：BRIVEST 研究为 BRV 的有效性提供了现实世界的证据，表明无论是耐药性癫痫还是既往的 LEV 失败都不应排除其使用。此外，BRV 似乎具有良好的耐受性，甚至在来自弱势患者群体的患者中也是如此。

4. 长期辅助布瓦西坦治疗期间的保留、疗效、耐受性和生活质量与终生抗癫痫药物的数量相关：局灶性癫痫成人 3 期临床试验的事后分析

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.

Epilepsy Behav 2023 Jan;138

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

目的：通过终生抗癫痫药物（ASMs）的使用次数，评估局灶性癫痫成人辅助布瓦西坦（BRV）治疗期间的长期保留、停药原因、疗效、耐受性和与健康相关的生活质量（HRQOL）。

方法：一项随机、双盲、安慰剂对照试验（N01358；NCT01261325）和相应的开标签扩展（OLE）（N01379；NCT01339559）用于伴有局灶性癫痫的成人（16-80岁）的辅助 BRV。在双盲试验（随机分为 BRV 组）或开放标签试验（随机分为安慰剂组）中，从 BRV 治疗的第一天开始，根据终生性 ASM 次数（1-2、3-4、5-6 或 ≥7 次）评估结果。终生性 ASM 定义为既往（在 BRV 开始前停止）和 BRV 开始时伴随性 ASM。

结果：740 例患者接受了辅助 BRV（安全组[SS]；中位模式剂量：200 mg/天[N = 737]；中位治疗时间：2.67 年），其中 13.8% 为 1-2 次，20.8% 为 3-4 次，21.1% 为 5-6 次，44.3% 为 ≥7 次。终生 ASM 次数越多的患者癫痫发病年龄越小，癫痫持续时间越长，基线癫痫发作频率越高。Kaplan-Meier 估计 BRV 在 12 个月（83.2- 65.9%）和 36 个月（63.0- 44.1%）时在 1-2 次终生 ASM 患者中保持最高，并随着终生 ASM 次数的增加而降低。由于缺乏疗效或治疗引发的不良事件（TEAEs）而停用 BRV 的患者估计比例随着终生 ASM 次数的增加而增加。疗效分析包括 738 例患者（意向治疗组[ITT]）。在 BRV 治疗期间，病灶性发作频率/28 天（76.3- 39.6%）、50% 应答率（66.7- 39.8%）、75% 应答率（51.0- 19.6%）和连续发作时间 ≥12 个月（35.3- 6.1%）的中位百分比降低在 1-2 次终生 ASM 患者中最高，并随着终生 ASM 次数的减少而降低。各寿命期 ASM 亚组 teae（SS）的总发生率基本相似（84.4- 90.5%）。teae 导致的停药随着终生 ASM 数量的增加而增加（7.8- 20.1%）。qollie - 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 个月时终身性高潮的数量没有明确的模式，24 个月时 1-2 次终生性高潮的患者改善最高。24 个月时，1-2 和 3-4 终身 ASM 患者（SS）的医院焦虑和抑郁量表（HADS）焦虑子量表评分有所改善。HADS 抑郁子量表得分一般稳定，独立于终生 ASM 的数量。

结论：疗效、耐受性和 HRQOL 之间的平衡对于在 BRV 开始前暴露于 1 或 2 次 ASM 的局灶性癫痫患者最为有利。然而，在 BRV 开始前暴露于 ≥7 个 ASM 的患者也受益于长期的 BRV 辅助治疗。

拉考沙胺

1. 拉考沙胺单药治疗对癫痫患者睡眠结构的影响：初步证据

The effect of lacosamide monotherapy on sleep architecture in patients with epilepsy: a preliminary evidence

Clementina Lupo, Mariana Fernandes, Matteo Spanetta, Oana Elena Sarbu, Carola Carnovale, Battista Di Gioia, Fabio Placidi, Francesca Izzi, Nicola Biagio Mercuri, Claudio Liguori

J Neural Transm (Vienna) 2023 Feb;130(2)

DOI: 10.1007/s00702-022-02581-7

拉考沙胺是第三代抗癫痫发作药物，它对睡眠结构的影响得到了一些针对耐药性癫痫患者的研究的支持，在这些研究中，LCM 被用作附加治疗。本研究旨在评估 LCM 单药治疗对局灶性癫痫患者睡眠的影响。纳入 10 例以 LCM 单药治疗开始的癫痫患者。通过多导睡眠脑电图评估基线和 6 个月随访时的睡眠结构。癫痫发作频

率显著降低，随访时所有患者均无癫痫发作。基线时，8例患者睡眠效率较差（ $< 85\%$ ）。随访时睡眠效率有所提高，仅有3例患者的睡眠效率指数 $< 85\%$ 。从基线到随访，观察到睡眠潜伏期和睡眠后觉醒率显著降低。此外，第1阶段和第3阶段的非快速眼动睡眠比例显著降低。这项研究表明，LCM单一疗法可能对癫痫患者的睡眠结构产生积极影响。随访中观察到LCM患者睡眠效率提高，睡眠潜伏期和睡眠后觉醒程度降低，突出表明接受LCM治疗的患者睡眠稳定性和连续性更好。值得注意的是，所有患者在随访时都没有癫痫发作，无癫痫发作也可能与睡眠结构的改善相一致。

2. 拉考沙胺在中国小儿癫痫患者中的治疗性药物监测：疗效及影响血药浓度的因素

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

Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2023 Jan;48(1)

DOI: 10.1007/s13318-022-00808-2

Ting Zhao, Hong-Jian Li, Hui-Lan Zhang, Jing Yu, Jie Feng, Ting-Ting Wang, Yan Sun, Lu-Hai Yu

背景与目的：患者个体变量对药物代谢的影响在抗癫痫发作药物治疗中尤为重要，而拉考沙胺在中国儿童癫痫患者中尚未得到研究。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发作药物（EIASM）对拉考沙胺血药浓度的影响。

方法：本研究共纳入来自中国两家医院的500名儿科患者。用超高效液相色谱法测定拉考沙胺血浆浓度。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对疗效进行评价。

结果：对拉考沙胺治疗的有效率为72.2%（361/500）。乳酸酰胺日剂量与乳酸酰胺血药浓度之间的相关性较弱。患者血浆拉考沙胺浓度为1.5~19.7 $\mu\text{g/mL}$ ，平均 $6.9\pm 3.2\mu\text{g/mL}$ 。研究结果显示，年龄、体重指数、癫痫病程、用药时间、EIASM对拉考沙胺血药浓度有显著贡献（ $p < 0.05$ ）。同时服用EIASM和拉考沙胺的患者的平均拉考沙胺血药浓度（ $5.9\pm 2.6\mu\text{g/mL}$ ）明显低于同时服用非EIASM的患者（ $7.5\pm 3.5\mu\text{g/mL}$, $p < 0.001$ ）。

结论：为保证拉考沙胺治疗儿科患者的临床疗效和安全性，有必要监测其血药浓度。

3. 拉考沙胺治疗儿童耐药性癫痫的疗效及耐受性

Effectiveness and tolerability of lacosamide in children with drug resistant epilepsy

Epilepsy Behav Rep 2023;21

J T Driessen, E A Wammes-van der Heijden, P Verschuure, K C F M Fasen, M W A Teunissen, H J M Majoie

本研究回顾性研究了2013年至2019年在荷兰三级护理中心的拉考沙胺对耐药性癫痫儿童的疗效和耐受性，随访期两年。纳入年龄 < 18 岁儿童79例。分析保留率、疗效、终止原因及副作用。此外，还确定了停药的预后变量以及副作用的发生率。在3个月、12个月和24个月时分析LCM保留率和反应有效性。LCM的保留率

分别为 89.9%、68.4%和 54.4%。在三个随访期间，仍在服用 LCM 的参与者中，有 60.5%、67.9%和 71.4%的人存在有效反应。疗效不足是最常见的停药原因（58.3%）。50.6%的患者出现了副作用，最常见的是嗜睡（18.2%），其次是行为改变（15.6%）、头痛（9.1%）和头晕（9.1%）。使用≥1 种钠通道阻滞剂（SCB）与副作用风险增加相关（OR = 4.038）。抗癫痫药物数量的增加与停止 LCM 的风险降低相关（OR = 0.524）。综上所述，LCM 是一种对儿童耐药癫痫有效且副作用可接受的 ASM。

普瑞巴林

1. L 型氨基酸转运体 1 (SLC7A5) 介导普瑞巴林在大鼠血-脊髓屏障的转运及其对血浆支链氨基酸的敏感性

L-type Amino Acid Transporter 1 (SLC7A5) -Mediated Transport of Pregabalin at the Rat Blood-Spinal Cord Barrier and its Sensitivity to PLASMa Branched-Chain Amino Acids

J Pharm Sci 2023 Jan 07

Tomoya Akashi, Saki Noguchi, Yu Takahashi, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi

普瑞巴林是一种抗神经性疼痛药物，抑制脊髓中电压依赖性钙通道的 $\alpha 2\delta$ 亚基。本研究的目的是通过大鼠体内实验和原代培养大鼠脊髓内皮细胞的体外研究来表征普瑞巴林在血-脊髓屏障（BSCB）的转运机制。我们在嘌呤霉素存在的情况下通过培养大鼠脊髓组织分离内皮细胞，并证实了 BSCB 标志物 Cd31、Mdr1a 和 Claudin-5 的表达。原代培养的大鼠脊髓内皮细胞对普瑞巴林的摄取不依赖于钠通道，并被 L-亮氨酸、2-氨基双环-(2,2,1)-庚烷-2-羧酸和 JPH203 显著抑制。这些结果表明，L 型氨基酸转运体（LAT）1 参与其中。LAT1 mRNA 和蛋白在原代培养的大鼠脊髓内皮细胞中表达，与 BSCB 中 LAT1 的表达一致。在体内研究中，预先给予 LAT1 内源性底物支链氨基酸（BCAAs）后，普瑞巴林向大鼠脊髓和大脑的转移显著降低。结果表明普瑞巴林通过 BSCB 的转运至少部分由 LAT1 介导，并被血浆 BCAAs 抑制。

2. 一种简单易行的非衍生化气相色谱-质谱法同时定量人血浆中丙戊酸、加巴喷丁、普瑞巴林和维加巴昔

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

J Sep Sci 2023 Jan;46(2)

DOI: 10.1002/jssc.202200622

Peng Jin, Yu-Xin Yo, Lin-Lin Zhao, Yan-Lin Zhao, Xiao-Xiao Zheng, Yan Du, Dao-Quan Tang

目前还没有用于丙戊酸、维加巴昔、普瑞巴林和加巴喷丁定量的商业试剂盒，这些试剂盒也不能受到具有相似结构的物质干扰的限制。色谱法是免疫分析法的一种很好的替代方法。在本研究中，开发了一种简单、可

靠的非衍生化气相色谱-质谱法同时测定人血浆中上述四种药物，并用于治疗性药物监测。该方法以苯甲酸为内标，盐酸为血浆酸化剂，ACN 为沉淀蛋白。上清液直接注入气相色谱-质谱联用分析。4 种分析物的线性相关系数为 0.9988 ~ 0.9996，线性良好。丙戊酸、维加巴昔、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%，相对标准偏差值小于 12.6%。批内和批间精密度、准确度和稳定性分析均可接受。综上所述，本研究开发的新方法血浆预处理简单，提取收率好，色谱分辨率高，已通过 46 例癫痫患者血浆中丙戊酸的定量检测成功验证。

左乙拉西坦

1. 左乙拉西坦浓度与孕妇癫痫发作频率的关系

Association of Levetiracetam Concentration With Seizure Frequency in Pregnant Women With Epilepsy

Neurology 2023 Jan 10;100(2)

DOI: 10.1212/WNL.0000000000201348

Meike Schelhaas, Ilse Wegner, Mireille Edens, Elisabeth Wammes-Van Der Heijden, Daniel Touw, Peter Ter Horst

背景和目的：孕妇癫痫的药物治疗需要平衡母亲和胎儿的风险。左乙拉西坦被认为是安全的，因为它的低致畸潜力和与其他抗癫痫药物缺乏药物-药物相互作用。最近的研究表明，由于生理上的药代动力学变化，妊娠期间 ASM 浓度下降。在本研究中，我们证实了妊娠期间 LEV 浓度的下降。此外，我们旨在调查低 LEV 水平在怀孕期间的水平，并为怀孕期间的水平制定一个目标值。

方法：在这项回顾性队列研究中对使用左乙拉西坦的怀孕患者进行研究。采用静脉穿刺或干血点法每月采集血样。至少在怀孕前 6 个月和怀孕每个月测定 ASM 血清浓度。从患者记录中获取妊娠期间癫痫发作频率和 ASM 剂量。患者被分为两组：无癫痫发作组和非癫痫发作组，这两组孕妇分别在怀孕前 12 个月以上和 12 个月以下经历过癫痫发作。

结果：我们发现在 29 例妊娠中，整个妊娠月的浓度/剂量比下降。在非无癫痫发作组，低 LEV 浓度与癫痫发作增加频率相关 ($p = 0.022$)。对于该组，灵敏度和特异性之和最高的临界值为 0.466。

讨论：总而言之，我们建议对所有 LEV 的孕妇进行治疗性药物监测，因为 LEV 的浓度在怀孕的大部分时间内显著降低。然而，LEV 浓度的降低仅与怀孕前一年发生癫痫的患者的癫痫恶化显著相关。因此，我们建议更仔细地监测非癫痫发作无患者，因为他们经历癫痫发作频率增加的风险更高。对于这一群体，我们建议医生将 LEV 浓度保持在孕前浓度的 65%以上。对于无癫痫发作的患者，我们建议 LEV 阈值约为孕前浓度的 46%。

2. 1-36 个月儿童癫痫的药物和饮食治疗：系统综述

Pharmacologic and Dietary Treatments for Epilepsies in Children Aged 1-36 Months: A Systematic Review

Neurology 2023 Jan 03;100(1)

Jonathan R Treadwell, Sudha Kilaru Kessler, Mingche Wu, Nicholas S Abend, Shavonne L Massey, Amy Y Tsou

背景和目标：早期癫痫是常见的，往往使人衰弱，但除了婴儿痉挛之外，没有循证管理指南。我们对 1-36 个月无婴儿痉挛的癫痫患儿的药物和饮食治疗的有效性和危害进行了系统综述。

方法：检索 EMBASE、MEDLINE、PubMed 和 Cochrane 图书馆 1999 年 1 月 1 日至 2021 年 8 月 19 日发表的研究。使用预先指定的标准，本研究确定了报告 1-36 个月儿童癫痫接受药物或饮食治疗数据的研究。本研究不要求研究报告病原学特异性数据。我们排除了新生儿、婴儿痉挛和癫痫持续状态的研究。本研究纳入了 29 种药物治疗中的 1 种和/或 5 种饮食治疗中的 1 种的研究，报告了 ≥ 12 周的有效性结果。本研究回顾了全文，以找到 1-36 个月儿童的任何亚组分析。

结果：23 项研究符合纳入标准（6 项随机研究，2 项非随机比较研究，15 项预研究/后研究）。所有结论均被评为证据强度低。左乙拉西坦可导致一些婴儿无癫痫发作（32%和 66%的研究报告无癫痫发作），但其他 6 种药物的数据不足以得出关于有效性的结论（托吡酯、拉莫三嗪、苯妥英、氨己烯酸、鲁非那胺和司替戊醇）。三种药物（左乙拉西坦、托吡酯和拉莫三嗪）很少因不良反应而停用，严重事件也很少发生。在饮食方面，生酮饮食可使一些婴儿无癫痫发作（发生率为 12%-37%），生酮饮食和改良阿特金斯饮食均可降低平均癫痫发作频率，但生酮饮食的降低幅度更大（一项随机对照试验报告，生酮饮食在 6 个月时降低了 71%，而改良阿特金斯饮食仅降低了 28%）。饮食危害的报道并不充分。

讨论：很少有高质量的证据存在于药物和饮食治疗早期癫痫。未来的研究应分离治疗如何影响结果，进行病原学特异性分析，并报告以患者为中心的结果，如住院、神经发育、功能表现、睡眠质量以及患者和护理人员的生活质量。

3. 左乙拉西坦减轻成年大鼠精神分裂症相关的青少年压力诱导的行为和电生理变化

Levetiracetam Attenuates Adolescent Stress-induced Behavioral and Electrophysiological Changes Associated With Schizophrenia in Adult Rats

Schizophr Bull 2023 Jan 03;49(1)

DOI: 10.1093/schbul/sbac106

Andreza M Cavichioli, Thamyras Santos-Silva, Anthony A Grace, Francisco S Guimarães, Felipe V Gomes

背景和假设：青少年时期的压力是精神分裂症的主要危险因素。我们之前在大鼠中发现，青春期压力导致成年后行为变化和腹侧被盖区（VTA）多巴胺系统活性增强，这与腹侧海马体（vHip）兴奋性-抑制（E/I）平衡失调有关。左乙拉西坦是一种抗惊厥药物，通过抑制 SV2A 调节神经递质的释放，包括谷氨酸。它还通过 Kv3.1 通道调节 parvalbumin 神经元中间活性。因此，左乙拉西坦可以改善 E/I 平衡的缺陷。我们测试了左乙拉西坦是否能减弱成年大鼠青少年压力诱导的行为改变、vHip 亢进和增强 VTA 多巴胺系统活性。

研究设计：雄性 SD 大鼠接受每日足底休克（出生后[PD] 31-40）和 3 次 1 小时约束应激（PD31、32 和 40）的组合。在成年期（PD62），对动物进行焦虑反应（升高的迷宫和光暗盒）、社会互动和认知功能（新物体识别测试）的测试。同时记录 vHip 锥体神经元和 VTA 多巴胺神经元的活动。

研究结果：青少年的压力产生了类似焦虑的反应，损害了社交能力和认知功能。左乙拉西坦（10 mg/kg）可逆转这些变化。左乙拉西坦还逆转了青少年压力引起的 VTA 多巴胺神经元群体活动的增加和 vHip 锥体神经元放电率的增强。

结论：这些发现表明，左乙拉西坦可减轻青少年压力引起的精神分裂症相关不良后果。

4. 神经危重症护理患者中左乙拉西坦相关行为不良事件

Levetiracetam-associated behavioral adverse events in neurocritical care patients

Pharmacotherapy 2023 Jan 06

Micheal Strein, John P Holton-Burke, Spiro Stilianoudakis, Carley Moses, Sulaiman Almohaish, Gretchen M Brophy

研究目的：本研究的目的是确定 NCC 患者中左乙拉西坦相关 BAEs 的发生率。

设计：单中心回顾性队列分析。

数据来源：患者图表。

患者：965 名接受左乙拉西坦治疗的神经损伤成人 ICU 患者被送入重症监护室。

测量及主要结果：纳入 965 例患者；52%为男性，GCS 中位数为 13。损伤类型包括 TBI（43.1%）、ICH（21.8%）、SAH（20.5%）、CI（14.6%）。在 46%的患者中发现了 BAEs。其中 60%的患者在接受左乙拉西坦治疗时有躁动/不安、谵妄或焦虑的记录，只有 25%的患者有 CAM-ICU 阳性，13%的患者被要求进行约束，42%的患者接受了抗精神病药物治疗。脑外伤患者 BAEs 发生率最高（52.4%）。入院后左乙拉西坦开始使用的中位时间为 6.4 小时，在左乙拉西坦开始使用 1.3 天后发生 BAEs。

结论：在这项研究中，我们发现近一半的 NCC 人群经历了左乙拉西坦相关的 BAEs，这些 BAEs 大多在本质上是过度活跃的。我们认为，在我们特定的患者群体中，BAEs 的发生率不能完全归因于 ICU 谵妄，因为与其他亚型相比，ICU 患者发生亢进性谵妄的风险较低。因此，高度鼓励监测和确定 BAEs 患者的获益与风险。

5. 左乙拉西坦与苯巴比妥治疗新生儿癫痫：一项回顾性队列研究

Levetiracetam versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Retrospective Cohort Study

Pediatr Neurol 2023 Jan;138

DOI: 10.1016/ /j.pediatrneurol.2022.10.004

Linda Bättig, Corinne Dünner, Dorottya Cserpan, Andrea Rügger, Cornelia Hagmann, Bernhard Schmitt, Francesco Pisani, Georgia Ramantani

背景：虽然苯巴比妥（PB）通常被用作新生儿癫痫发作的一线抗癫痫药物，但在 2015 年，我们选择用第三代 ASM 左乙拉西坦（LEV）取代它。在这里，考虑到我们修改治疗方案前后的年份，我们比较了 LEV 和 PB 作为一线 ASM 的安全性和有效性。

方法：我们对 2012 年至 2020 年接受一线 LEV 或 PB 治疗的 108 例脑电图（EEG）确诊癫痫的新生儿进行了回顾性队列研究。

结果：一线 ASM 为 LEV：33 例（31%），PB 75 例（69%）。病因包括 69% 的急性症状性癫痫发作（30% 的缺氧缺血性脑病，32% 的结构性血管病，6% 的感染性或代谢性）和 22% 的新生儿癫痫（5% 的结构性脑畸形，17% 的遗传性）。108 名新生儿中有 42 名（39%）在一线治疗后达到无癫痫发作。在所有新生儿、急性症状性癫痫发作或新生儿发作性癫痫患者中，治疗反应不因一线 ASM 而异。癫痫发作频率较高的新生儿治疗效果最低，特别是癫痫持续状态与罕见癫痫发作的新生儿（ $P < 0.001$ ），与胎龄、病因或脑电图检查结果无关。使用 PB 治疗的 22 例新生儿出现不良事件，使用 LEV 治疗的仅 1 例出现不良事件（ $P < 0.001$ ）。

结论：我们的研究表明 LEV 具有潜在的非劣效性和更可接受的安全性，因此可能是替代 PB 作为一线 ASM 治疗新生儿癫痫的合理选择。治疗应尽早开始，因为较高的发作频率易导致不良反应。

6. 用左乙拉西坦治疗坐骨神经损伤的实验模型：一项随机对照试验

Levetiracetam treatment in an experimental model of sciatic nerve injury: A randomized controlled trial

Neurol Res 2023 Jan;45(1)

DOI: 10.1080/01616412.2022.2143617

Aydin Sinan Apaydin, Cansu Sahin, Sevil Cayli, Ercan Bal, Ceylan Bal, Fatma Gökçem Yıldız, Giyas Ayberk

目的：本研究在实验大鼠模型中检验左乙拉西坦是否有助于改善轴神经损伤。

材料和方法：48 只体重 250-300 克的 Wistar 白化成年雄性大鼠随机分为 6 组，有或没有坐骨神经损伤，接受不同剂量（无，300 和 600 mg/kg）左乙拉西坦，对照组（非左乙拉西坦）。在光学显微镜和苏木精-伊红染色的帮助下，评估两组之间的功能步态分析和组织样本分析。采用扫描电镜（SEM）对坐骨神经进行详细检查。采用免疫组化法检测坐骨神经 S-100（雪旺细胞标记物）的免疫反应性。

结果：给予 300 mg/kg 左乙拉西坦治疗的损伤大鼠第 2 周和第 6 周坐骨功能指数分别为 -65.59 ± 29.48 和 -47.13 ± 21.36 （ $p < 0.001$ ）。此外，对照组的 IMA 和 TOS 水平明显高于接受左乙拉西坦的对照组（ $p = 0.001$ 和 $p < 0.001$ ）。以 LEV（600 mg/kg）损伤组神经再生最显著（ $p < 0.05$ ）。

结论：左乙拉西坦治疗大鼠坐骨神经损伤后，坐骨功能指数、组织病理学表现及显示组织氧化状态的参数均有明显改善。进一步的研究应评估左乙拉西坦作为坐骨神经损伤的治疗方式的贡献。

7. 苯巴比妥和左乙拉西坦在癫痫患儿中的交叉反应性调查：一项前瞻性、观察性多中心研究

Investigation of cross-reactivity between phenobarbital and levetiracetam in children with epilepsy: A prospective, observational multicenter study

Epilepsy Behav Rep 2023;21

DOI: 10.1016/j.ebr.2023.100583

Samane Rahimi, Bardia Danaei, Mohammad Mehdi Nasehi, Sasan Saket, Nazanin Farahbakhsh, Maryam Rajabnejad, Mohammad Mehdi Taghdiri

目的：抗癫痫药物引起的药物过敏反应是患者管理中的主要问题之一。找到一种不会引起过敏反应且疗效可接受的 ASM 是很困难的。在这方面，本研究试图调查苯巴比妥和左乙拉西坦在癫痫控制治疗儿童中的交叉反应。

材料与amp;方法：本研究是一项前瞻性、观察性、独立评估者研究。研究了 30 例对苯巴比妥治疗过敏的癫痫患儿。为了评价药物的交叉反应性，左乙拉西坦取代苯巴比妥控制癫痫发作。在 6 个月内评估患者的过敏反应和癫痫复发情况。

结果：本研究中 53% 的儿童为女性。患者平均年龄为 42.4 个月。在患者的随访中，没有观察到任何患者的交叉反应反应。随访前 6 个月癫痫复发率为 30%，随随访后 6 个月剂量的增加，复发率下降至 10%。

结论：本研究结果表明，在苯巴比妥控制的癫痫患儿中，如发生苯巴比妥过敏反应，可选择左乙拉西坦作为替代药。

8. 通过临床管理最大限度地减少达比加群酯和左乙拉西坦之间的药物-药物相互作用：一例报告

Minimizing drug-drug interactions between dabigatran and levetiracetam through clinical management: a case report

Eur Heart J Case Rep 2023 Jan;7(1)

DOI: 10.1093/ehjcr/ytad006

Danilo Menichelli, Daniele Pastori, Pasquale Pignatelli, Arianna Pani

背景：直接口服抗凝剂 (DOACs) 可有效预防房颤 (AF) 患者中风。然而，同时给药左乙拉西坦限制了它们在临床实践中的使用，尽管一些作者对相互作用的临床相关性提出了怀疑。

病例总结：我们报告一例 54 岁男性房颤、肝硬化和癫痫，由于同时使用左乙拉西坦，需要评估达比加群血药浓度。本例中达比加群血药浓度未见相应降低。延迟左乙拉西坦给药可能会使达比加群的血清峰值水平升高。患者随后在我们的诊所进行了随访，在 32 个月的随访中没有发生缺血或出血事件。

讨论：DOACs 浓度的评估有助于对虚弱患者进行针对性的治疗。

9. 左乙拉西坦与苯妥英治疗新生儿癫痫急性期的疗效和安全性比较

Comparing the Efficacy and Safety of Levetiracetam Versus Phenytoin for Treating the Acute Phase of Neonatal Seizures

Iran J Child Neurol 2023;17(1)

DOI: 10.22037/ijcn.v17i1.36008

Mahmoud Mohammadi, Maliheh Kadivar, Razieh Sangsari, Kayvan Mirnia, Maryam Saeedi, Pegah Adhami

目的：新生儿癫痫发作是新生儿生命过程中的一个重要问题，及时有效的治疗至关重要。在这项研究中，我们比较了左乙拉西坦和苯妥英在治疗新生儿癫痫急性期的疗效。

材料和方法：在这项单盲病例对照研究中，研究了 2018 年伊朗德黑兰儿童医疗中心收治的 60 名连续的新生儿癫痫患儿。苯巴比妥治疗后癫痫发作至少 30 分钟的新生儿通过分组随机分配接受苯妥英（20 mg/kg）或左乙拉西坦（初始剂量 40-60 mg/kg）。两组间比较两种药物的疗效和安全性。

结果：苯妥英和左乙拉西坦组有效率分别为 83.3%和 86.7%，两组间差异无统计学意义（ $P=1.000$ ）。各组间不良反应几乎相似（苯妥英组为 6.7%，左乙拉西坦组为 3.3%， $P=1.000$ ）。

结论：左乙拉西坦和苯妥英治疗新生儿癫痫安全实用。

10. 一线左乙拉西坦与酶诱导抗癫痫药物在胶质瘤癫痫患者中的比较

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

Epilepsia 2023 Jan;64(1)

DOI: 10.1111/epi.17464

Pim B van der Meer, Marta Maschio, Linda Dirven, Martin J B Taphoorn, Johan A F Koekkoek

目的：本研究旨在直接比较一线单药治疗左乙拉西坦（LEV）与酶诱导抗癫痫药物（EIASMs）治疗胶质瘤患者的疗效。

方法：在这项全国性的回顾性观察队列研究中，纳入 2-4 级胶质瘤患者，最长随访时间为 36 个月。主要结局是抗癫痫药物（ASM）治疗因任何原因失败，次要结局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 治疗和 ASM 治疗失败之间的关系，估计了多变量原因特异性 cox 比例风险模型，并对潜在的混杂因素进行了调整。

结果：在原队列中，共纳入 808 例脑肿瘤合并癫痫患者，其中 109 例胶质瘤患者使用了一线 LEV, 183 例胶质瘤患者使用了一线 EIASMs。与 LEV 相比，EIASMs 组因任何原因出现治疗失败的风险均显著高于 LEV 组（校正风险比[aHR] = 1.82, 95%可信区间[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：本研究证明，与 EIASMs 相比，LEV 具有明显更好的疗效（即，由于任何原因或不良反应导致的 ASM 治疗失败更少），支持当前神经肿瘤学指南建议在胶质瘤患者中避免 EIASM。

11. 多组分手性定量的紫外圆二色光谱：左乙拉西坦的三元和四元相图

Multicomponent Chiral Quantification with Ultraviolet Circular Dichroism Spectroscopy: Ternary and Quaternary Phase Diagrams of Levetiracetam

Mol Pharm 2023 Jan 02;20(1)

DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00825

Maxime D Charpentier, Raghunath Venkatramanan, Céline Rougeot, Tom Leyssens, Karen Johnston, Joop H Ter Horst

手性分子是制药工业的挑战，因为尽管对映体的物理性质在非手性体系中是相同的，但它们在手性体系中表现出不同的作用，如人体。对映异构体的分离是需要的，但很复杂，因为对映异构体最常结晶为外消旋化合物。实现外消旋化合物手性分离的一种技术是利用手性共聚体生成手性共晶体，并利用溶解性差异从溶液中结晶分离，从而在热力学系统中产生不对称性。然而，这样的四元体系是复杂的，需要分析方法来量化不同的手性分子在溶液中。本文利用紫外-圆二色光谱和多元偏最小二乘定标模型建立了一种新的手性定量方法，建立了多组分手性相图。在乙腈中研究了 (R)-和 (S)-2-(2-氧吡咯烷-1-基)丁酰胺对映体与 (S) 扁桃酸的四元体系，首次准确地测量了四元相的完整图。通过了解外消旋化合物和对映特异共晶体的相稳定性，可以设计左乙拉西坦的手性分辨率，因为外消旋组合物两侧的总溶解度存在很大的不对称性。该方法为复杂多组分手性体系的手性分子定量提供了改进，可应用于其他手性光谱技术。

12. 脑瘤术后预防性左乙拉西坦的持续时间：一项前瞻性随机试验

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

Neurosurgery 2023 Jan 01;92(1)

DOI: 10.1227/neu.0000000000002164

Maryam Rahman, Stephan Eisenschenk, Kaitlyn Melnick, Yu Wang, Shelley Heaton, Ashley Ghiaseddin, Marcia Hodik, Nina McGrew, Jessica Smith, Greg Murad, Steven Roper, Jean Cibula

背景：左乙拉西坦是脑肿瘤手术切除患者常用的预防性抗癫痫药物。

目的：使用有效的神经毒性和抑郁措施，量化 1 周和 6 周预防性左乙拉西坦治疗患者的副作用。

方法：接受幕上肿瘤手术切除且无癫痫病史的患者在手术后 48 小时内随机接受预防性左乙拉西坦治疗，疗程为 1 周或 6 周。在本研究的第一部分，患者给予口服左乙拉西坦缓释 1000mg。由于药物缺货，本研究后期纳入的患者接受了左乙拉西坦 500 mg BID 治疗。主要结局是药物开始后 6 周神经毒性评分的变化。次要结果是癫痫发生率。

结果：共有 81 例患者入选并随机分为预防性左乙拉西坦治疗 1 周（40 例）或 6 周（41 例）。在基线和再评估之间，整个队列的神经毒性评分略有改善。两组在神经毒性或抑郁评分上无显著差异。在整个队列患者中，癫痫发作发生率较低，在随访期间，每组 1 名患者发生癫痫发作。

结论：使用预防性左乙拉西坦 1 周或 6 周均未导致明显的神经毒性或抑郁。无论治疗时间长短，开颅肿瘤切除术后癫痫发作的发生率都很低。

13 左乙拉西坦作为 WHO2 级胶质瘤的一线抗癫痫药物：无癫痫发作时间和治疗失败率

Levetiracetam as a first-line antiseizure medication in WHO grade 2 glioma: Time to seizure freedom and rates of treatment failure.

Epilepsia. 2023 Jan 13. DOI:10.1111/epi.17508.

Sam Fairclough 1 2 , John Goodden 3 , Paul Chumas 3 , Ryan Mathew 2 3 , Melissa Maguire 1 2

目的：WHO2 级胶质瘤的高癫痫发作负担是有据可查的。本研究旨在确定影响 WHO 2 级胶质瘤患者无癫痫发作（12 个月的癫痫缓解）和治疗失败（停止使用抗癫痫药物[ASM]或引入替代药物）的可能因素。

方法：这是对来自英国地区神经外科中心的回顾性观察分析，这些患者（n = 146）具有组织学证明的 WHO 2 级胶质瘤和脑瘤相关癫痫。采用 Kaplan-Meier 和 Cox 比例风险模型进行统计分析，特别关注常用的 ASM 左乙拉西坦（n = 101）作为一线处方时的治疗结果。

结果：用左乙拉西坦作为一线 ASM 治疗，与用其他 ASM 治疗相比，在 2 年内实现无癫痫发作的概率显著增加（ $p < .05$ ）。与癫痫发作并进展为双侧强直-阵挛活动的患者相比，发作时未出现双侧强直-阵挛性活动的患者，在 10 年内达到无癫痫发作的可能性明显降低 39%至 42%（ $p < .05$ ），在 5 年内治疗失败的可能性增加 132%（ $p < .01$ ）。ASM 的选择对治疗失败率没有显著影响。

重要性：超过三分之二的 WHO 2 级胶质瘤相关癫痫患者在接受左乙拉西坦一线治疗后，在 2 年内实现了无癫痫发作，它是一种合理的首选药物。遇到主要是局灶性发作而没有继发全面发作的情况，意味着长期无癫痫发作的机会明显减少。需要进一步的研究来指导 ASM 的选择。

托吡酯

1. 托吡酯治疗酒精使用障碍的强化纵向检查：一项随机对照试验数据的二次分析

An intensive longitudinal examination of topiramate treatment for alcohol use disorder: a secondary analysis of data from a randomized controlled trial

Addiction 2023 Jan 05 DOI: 10.1111/add.16126

Victoria R Votaw, Katie Witkiewitz, M Lee Van Horn, Richard C Crist, Timothy Pond, Henry R Kranzler

背景和目的：对于编码谷氨酸受体亚基的 GRIK1 中的单核苷酸多态性 (rs2832407) 是否调节托吡酯治疗减少饮酒的效果，以往的研究结果一直不明确。我们利用密集的纵向数据来提供更高的精度，并允许对解决这一问题的中间结果进行检查。我们使用随机对照试验 (RCT) 的数据来检验托吡酯治疗减少每日大量饮酒、饮酒欲望和阳性酒精期望的假设，这些影响在 rs2832407* C 等位基因纯合子中更强。

设计：随机对照试验的二次数据分析。地点：美国宾夕法尼亚大学治疗研究中心。

参与者/病例：参与者为 164 名寻求减少或停止饮酒的个体 (70.1%为男性，平均年龄为 51.42 岁，36.0%为 rs2832407* C 等位基因纯合子)。

干预和比较：参与者被分配到药物治疗组 (托吡酯或安慰剂)，并按基因型组 (CC vs AA/AC) 和治疗目标 (减少 vs 戒酒) 进行分层。

测量方法：在 12 周的治疗期间，参与者每天完成交互式语音应答 (IVR) 调查。

研究结果：在治疗期间的任何一天，接受托吡酯治疗的参与者比接受安慰剂治疗的参与者有较低的 IVR 报告重度饮酒的几率 [优势比 (OR) = 0.259, b (标准误差, SE) = -1.351 (0.334), $P < 0.001$] 和较低的饮酒欲望水平 [b (SE) = -0.323 (0.122), $P = 0.009$] 和阳性酒精预期 [b (SE) = -0.347 (0.138), $P = 0.013$]。在治疗的前 2 周，接受托吡酯治疗的参与者也报告了比接受安慰剂治疗的参与者更大的阳性酒精预期减少 [b (SE) = -0.028 (0.008), $P = 0.001$]，但托吡酯对重度饮酒或饮酒欲望的每日变异性没有影响。基因型没有调节托吡酯对任何检查结果的影响 ($P > 0.05$)。

结论：托吡酯对寻求减少重度饮酒的个体是一种有效的药物。单核苷酸多态性 rs2832407 并不能减缓这种影响。

2. 静脉注射托吡酯治疗癫痫持续状态的潜力

The potential of intravenous topiramate for the treatment of status epilepticus

Epilepsy Behav 2023 Jan;138

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109032

Wolfgang Löscher, Eugen Trinka

有相当多的临床证据表明托吡酯 (TPM) 在治疗难治性和超难治性癫痫持续状态 (RSE, SRSE) 方面具有很高的潜力。因为 TPM 只被批准口服, 它是作为悬浮液通过鼻胃管用于治疗癫痫持续状态。然而, 这种给药途径在紧急情况下是不切实际的, 并导致吸收变化, 血浆水平和达到峰值浓度的时间不可预测。因此, 开发一种用于 TPM 的静脉注射 (i.v) 解决方案是非常可取的。在这里, 我们提供了目前正在开发的两种 TPM 肠外配方的数据。其中一种解决方案是使用磺丁醚- β -环糊精 (SBE- β -CD; Captisol[®]) 作为辅料。在健康志愿者和癫痫或偏头痛患者的安全性研究中, 1%的 TPM 溶液在 10% Captisol[®]中具有良好的耐受性, 但尚未获得疗效数据。另一种解决方案使用 FDA 和 EMA 批准的辅料氨基糖葡胺。葡胺比 Captisol[®]更有效地溶解水中 TPM。用 0.5-1%的葡胺可获得 1%的 TPM 溶液。虽然含 Captisol[®]溶液的使用在儿童和肾损害患者中受到限制, 但这种限制不适用于葡胺。最近, 报道了一种基于氨基葡胺的 TPM 溶液的首次人体数据, 表明在女性癫痫患者中作为口服给药的替代品是安全和有效的。基于 TPM 的多种作用机制, 直接针对分子神经元的改变, 这些改变被认为是苯二氮卓类药物和其他抗癫痫药物在长时间 SE 期间药效丧失的基础, 以及其在静脉注射给药后快速渗透大脑的原因, 我们建议静脉注射 TPM 是处理 RSE 和 SRSE 的理想选择。本文在 2022 年 9 月举行的第 8 届伦敦-因斯布鲁克癫痫持续状态和急性发作研讨会上发表。

3. 托吡酯和口服避孕药之间潜在的相互作用对意外妊娠结局的真实世界研究

Real-world effect of a potential drug-drug interaction between topiramate and oral contraceptives on unintended pregnancy outcomes.

Contraception. 2023 Jan 11:109953. DOI:10.1016/j.contraception.2023.109953.

Amir Sarayani 1 , Almut Winterstein 1 , Rodrigo Cristofolletti 2 , Valva Vozmediano 2 , Stephan Schmidt 2 , Joshua Brown 3

目的: 评价同时使用托吡酯和口服激素避孕药与意外怀孕的相关性。

研究设计: 我们在 MarketScan 研究数据库 (2005-2018) 中对 12-48 岁患有偏头痛或慢性头痛并同时使用托吡酯和口服避孕药的女性进行了回顾性队列设计。我们将口服避孕药并同时使用其他偏头痛预防疗法 (普萘洛尔、美托洛尔、阿米替林、文拉法辛或维拉帕米) 的患者队列作为对比对象。我们对患者进行了长达 1 年的随访, 以评估意外怀孕的发生情况 (即避孕失败)。怀孕事件是通过利用活产、终止妊娠或产前检查的医疗接触信息的算法来衡量的。统计模型考虑了多个队列条目, 并通过倾向性评分加权方法对测量的混杂因素进行调整。

结果：我们确定了 63,649 例口服避孕药+托吡酯和 59,012 例口服避孕药+其他维持疗法。研究队列的平均年龄为 (29.2 ± 9.0) 岁和 (29.0 ± 9.3) 岁。在调整后的分析中，口服避孕药+托吡酯队列的避孕失败率 (95%CI) 为 1.3/100 人年 (1.1, 1.6)，口服避孕药+其他维持疗法队列为 1.3 (1.1, 1.6)。调整后的比率和率差衡量标准为 1.00 (0.80, 1.26) 和 0.00 (-0.3, 0.3)。

结论：偏头痛患者同时使用小剂量托吡酯和口服避孕药与意外怀孕的高风险无关。

意义：我们的现实世界研究证实了临床药理学试验，表明低剂量 (≤ 200 mg/d)。

4. 托吡酯可能不会影响口服避孕药的有效性

托吡酯及药物反应与嗜酸性粒细胞增多症及全身症状的综合分析。

A Comprehensive Analysis of Topiramate and Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms.

Cureus. 2023 Jan 12;15(1):e33713. DOI:10.7759/cureus.33713.

Amelia Thoms 1, Patrina Muller 2, Brigitte Schaufelberger 1, Eva De La Torre 1, Steven S Smugar 3

前言：最近有研究报道了托吡酯引起的嗜酸性粒细胞增多和全身性症状 (DRESS) 的药物反应。托吡酯与其他严重的皮肤不良反应有关，包括 Stevens-Johnson 综合征，但与 DRESS 的关系尚未确定。为了确定托吡酯与 DRESS 之间是否存在因果关系，我们对 Janssen Research & Development 全球安全数据库 (GSD)、信号数据库和文献中的数据进行了全面的文献回顾。

方法：主要数据是托吡酯上市后全球安全数据库中 DRESS 的报告 (累计到 2022 年 7 月 1 日)，患者年 (PY) 暴露量 $> 14,000,000$ 。对病例进行综述，利用 RegiSCAR 评分，并根据时间性、合并用药、停药/再停药和基线患者因素，评估托吡酯对 DRESS 的总体贡献。在欧洲药品管理局的 EudraVigilance (EV) 安全数据库和美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 中对统计学上的不相称性进行了评估。对于 EV 来说，总体不相称性阈值是报告优势比 (ROR025) > 1 和 $N \geq 5$ 的 95% 置信区间 (CI) 的下限。FAERS 的总体阈值是 $EBGM \geq 2$ ，90%CI (EB05) 的下限 > 1 ，且 $N \geq 3$ 。为了说明伴随药物的作用，计算了 ERAM 得分，阈值 ≥ 2 ，90%CI (ER05) 的下限为 > 1 ， $N \geq 3$ 。对主要的生物医学文献进行了综合检索，以寻找托吡酯和 DRESS 的报告。结果 GSD 中共有 17 份 DRESS 的报告 (报告率为 0.12/100,000 PY)。RegiSCAR 评分从 -3 至 7 (平均 -0.4)。没有病例符合完整的诊断标准，并因存在其他可疑药物而高度混淆。在 FAERS 中，不相称性得分超过了统计学意义的阈值 ($N=72$, $EBGM=2.06$, $EB05=1.69$)，但在 EV 中没有 ($N=33$, $ROR025=0.79$)。当考虑到合用药物时，ERAM 对卡马西平 (4.53)、拉莫三嗪 (ERAM=6.54)、苯妥英 (ERAM=2.91) 和唑尼沙胺 (ERAM=2.25) 超过不相称性阈值具有统计学意义，但托吡酯的得分不再有意义 (0.25)。结论：对所有现有证据的全面审查不支持托吡酯与 DRESS 之间的因果关系。

5. 托吡酯对酒精使用障碍患者有效性的贝叶斯荟萃分析

A Bayesian meta-analysis of topiramate's effectiveness for individuals with alcohol use disorder.

J Psychopharmacol. 2023 Jan 17:2698811221149643.

Dimy Fluyau 1, Vasanth Kattalai Kailasam 2, Christopher G Pierre 3

背景：托吡酯 (TPM) 有可能成为酒精滥用 (AUD) 最主要的治疗方案之一。我们结合以前四项发表的文献后进行的随机对照试验调查了 TPM 治疗 AUD 的疗效。

方法：我们检索了六个主要数据库，比较了 TPM 和安慰剂对 AUD 治疗的作用。我们进行了贝叶斯荟萃分析，分析了年龄、TPM 剂量、治疗持续时间、性别和失访率对测量结果的影响。该方案已在 PROSPERO 注册：CRD42021286266。

结果：TPM 减少了重度饮酒的天数 ($d=0.401$, 贝叶斯系数 (BF) =23.088) 和周数 ($d=0.461$, BF=3.784)，降低了对酒精的渴望 ($d=0.477$, BF=107.749)，延长了整个试验期间的戒酒时间 ($d=0.505$, BF=54.998)，并降低了血液中 γ -谷氨酰转移酶的含量 ($d=0.345$, BF=39.048)。分析指出，TPM 可以减少焦虑 ($d = 0.517$, BF = 5.993)。TPM 在缓解酒精戒断、减少复发和减少抑郁症状方面的疗效尚无定论。有证据表明，失访率对重度饮酒天数和渴求的影响以及治疗时间对戒断的影响存在 meta 回归效应。

结论：TPM 有可能成为治疗 AUD 的一种关键药物。

6. 托吡酯和托吡酯联合新型葡甲胺胃肠外溶液治疗癫痫持续状态的临床前药代动力学和耐受性

Preclinical pharmacokinetics and tolerability of a novel meglumine-based parenteral solution of topiramate and topiramate combinations for treatment of status epilepticus

Epilepsia. 2023 Jan 27. doi: 10.1111/epi.17520.

Chris Rundfeldt, Pavel Klein, Detlev Boison, Alexander Rotenberg, Raimondo D'Ambrosio, Cliff Eastman, Benton Purnell, Madhuvika Murugan, Howard P Goodkin, Wolfgang Löscher

目的：为了使抗癫痫发作药物 (ASM) 对癫痫持续状态 (SE) 有效，药物应静脉内给药 (iv) 以快速进入大脑。然而，水溶性差是胃肠外药物溶液开发中的主要问题。鉴于其多种作用机制，托吡酯 (TPM) 是治疗已确诊或难治性 SE 的有前途的候选药物，这得到了使用鼻胃管 TPM 给药的临床研究的支持。然而，TPM 在临床上不能用作静脉内给药的解决方案，这阻碍了它在 SE 治疗中的应用。在这里，我们描述了一种使用 FDA 批准的赋形剂葡甲胺的新型易于使用和易于制备的 iv TPM 配方。

方法：在配方开发过程中，我们比较了 TPM 在双蒸水中的溶解度，有无葡甲胺浓度范围。此外，测定了 TPM 和左乙拉西坦的组合以及 TPM、左乙拉西坦和阿托伐他汀在水性葡甲胺浓度中的溶解度。随后，在大鼠中评

估了基于葡甲胺的 TPM 和 TPM 组合溶液的药代动力学和耐受性，包括液体冲击损伤或毛果芸香碱诱导的 SE 后的动物。

结果：氨基糖葡甲胺显著增强了 TPM 的水溶性。与使用磺丁基醚-β-环糊精 (Captisol®) 溶解 TPM 的数据进行比较表明，葡甲胺溶解 TPM 的效果要好得多。此外，葡甲胺可用于制备药物鸡尾酒，其中 TPM 与另一种 ASM 共同给药以治疗 SE。基于葡甲胺的 TPM 溶液和基于葡甲胺的 TPM 组合在正常大鼠和大鼠液体敲击损伤和毛果芸香碱诱导的 SE 模型中的耐受性研究表明新型药物溶液具有出色的耐受性。正在对 SE 模型中的抗癫痫发作功效进行临床前研究。

意义：总而言之，这里介绍的基于葡甲胺的新型 TPM 解决方案可能非常适合临床开发。

拉莫三嗪

1. 在全重复交叉生物等效性研究中，仿制拉莫三嗪缓释片与创新药具有生物等效性

Generic lamotrigine extended-release tablets are bioequivalent to innovator drug in fully replicated crossover bioequivalence study

Epilepsia 2023 Jan;64(1)

DOI: 10.1111/epi.17438

Lanyan Fang, Zhichuan Li, Minoru Kinjo, Sara Lomonaco, Nan Zheng, Wenlei Jiang, Liang Zhao

目的：拉莫三嗪是一种常用的抗癫痫药物。美国食品和药物管理局（FDA）资助的临床研究证明了非专利拉莫三嗪速释（IR）产品在非专利替代癫痫患者中的生物等效性（BE）。考虑到控释系统的复杂性和与可能的受试者内变异性（WSV）相关的药代动力学变化，为解决拉莫三嗪缓释（ER）产品通用品牌替代风险的潜在担忧，本前瞻性研究评估了（1）在健康受试者中完全重复的 BE 研究设计中拉莫三嗪 ER 产品的 BE，以及（2）这种完全重复的研究设计和 WSV 数据是否能够更好地支持拉莫三嗪 ER 仿制产品的批准。

方法：这项开放标签、单剂量、两次治疗、四个周期、两个序列、完全重复交叉 BE 研究比较了 30 名健康受试者在喂食条件下的普通拉莫三嗪 ER 片和品牌拉莫三嗪 XR（200mg）。基于长达 144 小时的密集血液取样，生成药代动力学（PK）谱。

结果：两种产品的血浆峰值浓度（C_{max}）、从时间零点到最后一个可测量时间点的浓度-时间曲线下面积（AUC）（AUC_{0-t}）和外推至无穷远的 AUC（AUC_{0-inf}）具有可比性，而中位时间到 C_{max}（T_{max}）值不同，即通用产品为 10 h，品牌产品为 22 h。PK 指标的 WSVs 较小（C_{max} 的~8%和 AUC 的~6%），两种产品之间相似。PK 模拟预测了两种产品在稳态和品牌到通用转换后的等效 PK 测量值（转换的第一天除外）。无严重不良事件报告。

意义：在健康受试者的完全重复 BE 研究设计中，拉莫三嗪 ER 片产品证明了 BE 与品牌产品的关系，支持双向交叉研究设计证明了拉莫三嗪 ER 产品的 BE 与仿制品牌替代的充分性。

2. 拉莫三嗪可以防止认知缺陷、突触和神经细胞损伤，以及阿尔茨海默病小鼠模型的标志性神经病变

Lamotrigine protects against cognitive deficits, synapse and nerve cell damage, and hallmark neuropathologies in a mouse model of Alzheimer's disease

Neural Regen Res 2023 Jan;18(1) DOI: 10.4103/1673-5374.343888

Xin-Xin Fu, Rui Duan, Si-Yu Wang, Qiao-Quan Zhang, Bin Wei, Ting Huang, Peng-Yu Gong, Yan E, Teng Jiang, Ying-Dong Zhang

拉莫三嗪 (LTG) 是一种广泛用于治疗癫痫的药物。新出现的临床证据表明，LTG 可能改善阿尔茨海默病患者的认知功能。然而，潜在的分子机制尚不清楚。本研究采用淀粉样前体蛋白/早老素 1 (APP/PS1) 双转基因小鼠作为阿尔茨海默病模型。5 月龄 APP/PS1 小鼠灌胃 30 mg/kg LTG 或对照剂，每天 1 次，连续 3 个月。Morris 水迷宫法测定动物认知功能。Western blot 法检测突触和胶质细胞中过磷酸化的 tau 蛋白及标记物。采用苏木精和伊红染色观察脑细胞损伤情况。采用酶联免疫吸附法检测脑内淀粉样蛋白 β 水平及白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 浓度。通过高通量 RNA 测序和实时聚合酶链反应分析 LTG 治疗后脑内差异表达基因。我们发现 LTG 显著改善了 APP/PS1 小鼠的空间认知缺陷；减轻大脑突触和神经细胞的损伤；减少淀粉样蛋白 β 水平，tau 蛋白过度磷酸化和炎症反应。高通量 RNA 测序显示，LTG 对阿尔茨海默病相关神经病变的有益作用可能是通过调节大脑中 Ptgds、Cd74、Map3k1、Fosb 和 Spp1 的表达来介导的。这些发现揭示了 LTG 治疗改善阿尔茨海默病的潜在分子机制。此外，这些数据表明，LTG 可能是一种有前途的治疗阿尔茨海默病的药物。

3. 拉莫三嗪诱导的持续性性兴奋症候群及其潜在治疗方法

Lamotrigine-Induced Persistent Genital Arousal Disorder and a Potential Treatment

J Sex Marital Ther 2023;49(1)

Serena Suwarno, Samhita Vedula, Neet Shah, Kim Artounian, Alena Petty

持续性性兴奋症候群 (PGAD) 是一种罕见的疾病，其特征是性高潮后不自主的生殖器唤起没有缓解或主观的性兴奋感。关于 PGAD 有效治疗的数据很少，它会给患者造成严重的痛苦、焦虑和抑郁。我们报告一例患有重度抑郁症(MDD)和创伤后应激障碍(PTSD)的患者，在开始使用拉莫三嗪治疗情绪稳定后不久被诊断为 PGAD。增加舍曲林剂量的住院精神治疗导致她的症状减轻，这表明舍曲林可能在 PGAD 的治疗和管理中发挥作用。

4. 使用拉莫三嗪和其他钠通道抗癫痫药物导致癫痫猝死 (SUDEP) 的风险

Risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) with lamotrigine and other sodium channel modulating antiseizure medications.

Epilepsia Open. 2023 Jan 17.

Russell Nightscales # 1 2 , Sarah Barnard # 1 2 3 , Juliana Laze 3 , Zhibin Chen 1 2 4 , Gerard Tao 5 , Clarissa Auvrez 6 , Shobi Sivathamboo 1 2 5 6 , Mark J Cook 7 , Patrick Kwan 1 2 5 6 , Daniel Friedman 3 , Samuel F Berkovic 8 9 , Wendy D'Souza 7 , Piero Perucca 1 2 6 8 9 , Orrin Devinsky # 3 , Terence J O'Brien # 1 2 5 6

目的: 体外数据促使美国食品药品监督管理局警告: 拉莫三嗪是一种常见的钠通道调节性抗癫痫药物 (NaM-ASM), 可能会增加结构性或缺血性心脏病患者的猝死风险, 然而它对癫痫猝死 (SUDEP) 的影响还不清楚。

方法: 这项回顾性的病例对照研究确定了来自澳大利亚和美国的癫痫监测单位 (EMU) 的 101 例癫痫猝死 (SUDEP) 病例和 199 名癫痫对照组。比较了入院时病例和对照组使用拉莫三嗪和 NaM-ASM 比例的差异, 并进行了从入院时到 16 年的生存分析。多变量 logistic 回归和生存分析比较了每个 ASM 亚组, 调整了 SUDEP 风险因素。

结果: EMU 入院时, 服用拉莫三嗪 ($p=0.166$)、一种 NaM-ASM ($p=0.80$) 或 ≥ 2 NaM-ASM ($p=0.447$) 的病例和对照组的比例没有显著差异。入院时服用拉莫三嗪 (调整后的风险比[aHR]=0.56; $p=0.054$)、一种 NaM-ASM (aHR=0.8; $p=0.588$) 或 ≥ 2 种 NaM-ASM (aHR=0.49; $p=0.139$) 的患者, 在入院后 16 年内没有增加 SUDEP 风险。EMU 入院时的活动性强直-阵挛性发作与 >2 倍的 SUDEP 风险有关, 与拉莫三嗪 (aHR=2.24; $p=0.031$) 或 NaM-ASM 使用 (aHR=2.25; $p=0.029$) 无关。对随访时不完整的 ASM 数据进行的敏感性分析表明, 未被发现的 ASM 使用变化不太可能改变我们的结果。

重要性: 这项研究提供了额外的证据, 表明在 EMU 入院后 16 年, 拉莫三嗪和其他 NaM-ASMs 不太可能与 SUDEP 的长期风险增加有关。

5. 拉莫三嗪对毛果芸香碱诱导的小鼠癫痫持续状态的抗惊厥和抗氧化作用

Anticonvulsant and antioxidant effects of lamotrigine on pilocarpine-induced status epilepticus in mice.

Neuroreport. 2023 Jan 14;34(1):61-66. 10.1097/WNR.0000000000001859.

Kouhei Onishi 1 , Tohru Kamida, Minoru Fujiki, Yasutomo Momii, Kenji Sugita

目的: 拉莫三嗪对癫痫持续状态 (SE) 的抗惊厥和抗氧化作用尚不完全清楚。我们评估了拉莫三嗪对毛果芸香碱 (Pilo) 诱发的小鼠癫痫的这些作用。

方法: 雄性 C57BL/J6 小鼠被分配到三组: 对照组、Pilo (400mg/kg, s.c.) 诱导的 SE (皮洛组) 和拉莫三嗪 (20mg/kg, 静脉注射) 处理 (Pilo/拉莫三嗪组)。检查了 Racine's 3 级或更高的 SE 潜伏期, Pilo 给药后 2 小

时内的死亡率以及直至处死的 SE 持续时间。在上述各组处死动物的海马中检测到一氧化氮 (NO)、丙二醛和谷胱甘肽。在用 4 μ M Pilo、Pilo+100 μ M 拉莫三嗪 (Pilo/拉莫三嗪) 和 Pilo/拉莫三嗪+N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂 (10 μ M MK-801, 3 μ M ifenprodil) 处理的培养的大鼠海马神经元中也检测了 NO, 以检查拉莫三嗪通过非 NMDA 相关途径的抗氧化作用。

结果: 拉莫三嗪延长了 PiloSE 的潜伏期、SE 持续时间, 并降低了 Pilo 诱导的 SE 小鼠死亡率。拉莫三嗪还降低了 SE 模型中海马的 NO 和丙二醛浓度, 增加了谷胱甘肽的浓度。此外, 用 Pilo 和 Pilo/拉莫三嗪, 以及用 Pilo/拉莫三嗪和 Pilo/拉莫三嗪+MK-801 处理的各组培养的大鼠海马神经元之间的 NO 浓度有显著差异。

结论: 我们的研究表明, 拉莫三嗪对 SE 发挥了抗惊厥和抗氧化作用, 但其抗氧化活性可能不完全是通过 NMDA 相关途径发挥的。

丙戊酸

1. Homer1b/c 过表达可诱导癫痫患者丙戊酸耐药

Overexpression of Homer1b/c induces valproic acid resistance in epilepsy.

CNS Neurosci Ther . 2023 Jan;29(1):331-343DOI: 10.1111/cns.14008

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

目的: 对丙戊酸 (VPA) 的耐药性是癫痫治疗的主要挑战。我们的目标是探索这种耐药性背后的机制。

方法: 戊四唑诱导的慢性癫痫大鼠给予 VPA (250 mg/Kg) 14 d; 癫痫发作分期受控 (癫痫发作评分 14 -前 \leq 0) 和潜伏期 (潜伏期 14 -前 \geq 0) 的大鼠被认为是 VPA 反应性大鼠, 其余大鼠被认为是无反应性大鼠。鉴定了 VPA 反应和无反应大鼠海马转录组之间的差异表达基因 (DEGs), 并评估了它们的功能。突触后密度 (PSD) 和 Homer1 的作用也被确定。此外, 在 HT22 细胞中过表达或沉默 Homer1 亚型 (Homer1b/c), 以确定其对 VPA 功效的影响。此外, 还评估了直接结合 Homer1b/c 的 mGluR1/5 的膜水平。

结果: 总体而言, 在 VPA 反应性大鼠和无反应性大鼠的 PSD 中, 共有 264 个 DEGs 富集。其中, Homer1 在无反应组海马区表达高于有反应组。Homer1b/c 的过表达通过增加活性氧的产生、乳酸脱氢酶的释放和钙含量来中断 VPA 的功效。此外, 诱导 mGluR1 和 mGluR5 过表达。

结论: Homer1b/c 的过表达影响 VPA 的疗效, 可作为提高 VPA 疗效的靶点。

2. 神经精神障碍患者丙戊酸诱导的高氨血症: 一项 2 年临床调查

Valproic acid-induced hyperammonemia in neuropsychiatric disorders: a 2-year clinical survey.

Psychopharmacology (Berl) . 2023 Jan;240(1):149-156

Hosseini H, Shafie M, Shakiba A, Ghayyem H, Mayeli M, Hassani M, Aghamollaii V.

简介：丙戊酸（VPA）诱导的高氨血症（HA）是一种罕见的不良反应，即使在治疗 VPA 水平。本研究旨在探讨 VPA 诱导 HA 的特征及其与总剂量、持续时间和 VPA 水平的关系。本研究还调查了 VPA 与其他药物联合使用是否对升高血清氨水平有任何影响。

方法：共有 316 名因潜在神经精神障碍而有用 VPA 病史的患者符合研究条件。从我们的医院记录中提取并回顾包括人口统计学信息、病史和诊断、VPA 剂量、VPA 治疗时间、VPA 水平和氨血清水平等数据。其他神经精神药物的使用史也被包括在内。

结果：316 例 VPA 患者中，54 例（17%）出现 HA，15 例出现症状。在有症状的 HA 组和无症状的 HA 组之间，除了共同给药的数量之外，在人口统计学上没有显著差异（ $p = 0.044$ ）。VPA 持续时间、剂量两组间差异无统计学意义。此外，除 VPA 外，使用利培酮的患者 VPA 水平显著升高（ $p = 0.019$ ）。最终，在调整了可能的混杂因素后，VPA 水平显示出与氨水平（ $p = 0.025$ ）和症状性 HA（ $p = 0.033$ ）显著相关。

结论：VPA 水平与血氨水平及症状性 HA 有显著相关性。此外，利培酮等联合用药可能对血清 VPA 水平有影响。建议进一步的研究来证实这些发现。

3. 丙戊酸辅助治疗惊厥性癫痫持续状态：一项随机临床试验

Valproic acid as adjuvant treatment for convulsive status epilepticus: a randomised clinical trial.

Crit Care . 2023 Jan 9;27(1):8.DOI: 10.1186/s13054-022-04292-7

Sharshar T, Porcher R, Asfar P, Grimaldi L, Jabot J, Argaud L, Lebert C, Bollaert PE, Harlay ML, Chillet P, Maury E, Santoli F, Blanc P, Sonnevile R, Vu DC, Rohaut B, Mazeraud A, Alvarez JC, Navarro V, Clair B, Outin H; Valse investigators and for the Groupe d' Explorations Neurologiques en Reanimation (GENER) .

背景：全身性惊厥性癫痫持续状态（GCSE）是一种急症。指南建议采用循序渐进的苯二氮卓类药物治疗策略，然后服用二线抗癫痫药物（ASM）。然而，GCSE 在 20-40% 的患者中不受控制，并与长期住院、残疾和死亡有关。本文目的是确定丙戊酸（VPA）作为逐步治疗策略的补充治疗是否能改善 GCSE 患者的预后。

方法：这是一项多中心、双盲、随机对照试验，在 2013 年至 2018 年期间，在 16 家法国医院的重症监护病房接受 GCSE 治疗的 244 名成年人中进行。患者接受标准的苯二氮卓类药物治疗和二线 ASM 治疗（VPA 除外）。干预组患者接受 30mg /kg VPA 负荷剂量，然后输注 1mg /kg/h 12 小时，而安慰剂组接受相同的 0.9% 生理盐水静脉注射并持续输注。主要终点为患者在第 15 天出院的比例。次要结局是癫痫发作控制、不良事件和第 90 天的认知。

结果：共有 126 例（52%）和 118 例（48%）患者被纳入 VPA 组和安慰剂组。224 例（93%）和 227 例（93%）在 VPA 或安慰剂输注前接受了一线和二线 ASM。第 15 天出院的患者组间无差异[VPA, 77（61%）vs 安慰剂, 72（61%），调整后相对风险 1.04；95%置信区间（0.89-1.19）；P = 0.58]。次要结果组间无差异。

结论：VPA 加入成人 GCSE 推荐方案耐受性良好，但未增加患者在第 15 天出院的比例。

4. 丙戊酸对白消安药代动力学的影响:潜在药物-药物相互作用的体外评估

Impact of valproic acid on busulfan pharmacokinetics: In vitro assessment of potential drug-drug interaction.

PLoS One . 2023 Jan 25;18(1):e0280574.DOI: 10.1371/journal.pone.0280574

Al-Enezi BF, Al-Hasawi N, Matar KM.

白消安（Bu）是一种烷化剂，通常在造血干细胞移植（HSCT）的制备方案中以高剂量使用。已有研究表明，如此高剂量的 Bu 与全身性癫痫发作有关，通常由预防性抗癫痫药物如丙戊酸（VPA）来治疗。VPA 是一种强酶抑制剂，可抑制 Bu 代谢，从而增加其潜在毒性。尽管具有临床相关性，但 Bu 和 VPA 之间的潜在相互作用尚未得到评估。本研究的目的是评估和评价 Bu 和 VPA 之间的潜在药物-药物相互作用（DDI）。本研究通过在实验室制备的大鼠肝脏亚细胞组分（包括 S9、微粒体和细胞质）中单独或与 VPA 联合培养 Bu 进行。用肝匀浆差速离心制备肝组分。采用完全验证的 LC-MS/MS 方法对 Bu 进行分析。验证参数在国际标准指南的建议范围内。以浓度为 8 μg/ml 的 Bu 在 37°C 的肝馏分中孵育，评估 Bu 的代谢稳定性。S9 和细胞质组分中 Bu 水平显著降低，而微粒体中 Bu 水平无显著变化（P>0.05）。但在 VPA 存在的情况下，S9 馏分中 Bu 含量保持不变。这些结果首次表明，Bu 和 VPA 的潜在代谢相互作用仅存在于 S9。这可以解释为通过共享相同的代谢酶或所需的辅因子与 VPA 相互作用抑制 Bu 的细胞质代谢。总之，目前的研究结果首次表明，在体外使用大鼠肝脏馏分，Bu 和 VPA 之间存在潜在的 DDI。为了证实这种相互作用，需要在人类肝中进行进一步的研究。

5. 中国抑郁症患者中丙戊酸盐预防与抗抑郁药相关转换的系统评价和荟萃分析

Systematic Review and Meta-Analysis of Salt Valproate Preventing Switch Associated with Antidepressants in Chinese Patients With Depressive Episodes.

Altern Ther Health Med. 2023 Jan 13:AT7888. PMID: 36634315.

Shen Dong, Wangqiang Lv, Sun Fengli, Jin Weidong

目的：本文对系统综述（SRs）和荟萃分析进行综述，旨在批判性地评估相关 SRs 和荟萃分析的方法和报告质量，以确定在中国抑郁症发作的患者中，使用丙戊酸钠是否可以防止与抗抑郁剂治疗相关的躁狂症的转换。

方法：电子数据库中国知网（CNKI）、中国科学期刊数据库（VIP 数据库）和万方数据库在中文限制范围内搜索了从开始到搜索日期的相关 SR 和 meta 分析。共有 2 名评审员独立筛选 SR 和 meta 分析并收集相关数据，

如果在评估过程中出现分歧，则引入第三名评审员。采用系统回顾和 Meta 分析（PRISMA）和美国医疗研究和质量机构（AHRQ）来评估报告和方法的质量。

结果：丙戊酸钠组的转换率为 99%，明显低于仅使用抗抑郁药组（0% vs 5.7%；OR = 0.18；95% CI, 0.04-0.84；Z = 2.18；P = .03）。丙戊酸镁组与丙戊酸钠组的转换率相似；抗抑郁药组的转换率为（2.2% vs 16.92%；OR = 0.11；95% CI, 0.03-0.39；Z = 3.47；P = .0005）。丙戊酸盐联合选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）组的转换率低于 SSRI 组（0.51% vs 8.4%；OR = 0.15；95% CI, 0.04-0.51；Z = 3.01；P = .003）。丙戊酸钠联合血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）组的转换率与丙戊酸钠联合 SNRI 组相似（2.3% vs 17.5%；OR = 0.12；95% CI, 0.03-0.53；Z = 2.79；P = .05）。

结论:丙戊酸盐可降低抑郁症患者抗抑郁药物治疗相关的转换率。

6. 丙戊酸诱发肾小管损伤的系统文献复习

Kidney tubular injury induced by valproic acid: systematic literature review.

Pediatr Nephrol. 2023 Jan 16. 10.1007/s00467-022-05869-8.

Giulia Anguissola # 1 , Dennis Leu # 2 , Giacomo D Simonetti 1 2 , Barbara Goeggel Simonetti 1 2 3 , Sebastiano A G Lava 4 5 , Gregorio P Milani 6 7 , Mario G Bianchetti 2 , Martin Scoglio 2

背景：丙戊酸用于癫痫的治疗，也用于预防双相情感障碍和偏头痛。它也被认为是肾小管损伤的一个原因。

方法：我们对文献进行了回顾，以确定明显的肾小管损伤的生化和组织病理学特征，并评估可能存在的无症状性损伤。预先注册的综述（CRD42022360357）是按照系统回顾和 Meta 分析的首选报告项目（PRISMA）方法进行的。在 Excerpta Medica、国家医学图书馆和 Web of Science 进行了检索。此外，还考虑了灰色文献。

结果：在最终分析中，我们保留了 36 篇文章。28 篇病例报告记录了 48 名使用丙戊酸 7 个月或更长时间的癫痫患者，并出现了与明显的肾小管损伤相一致的特征。有以下异常：低磷酸盐血症（N = 46），正常血糖尿（N = 46），蛋白尿（N = 45），代谢性酸中毒（N = 36），高尿酸血症（N = 27），肾小管蛋白尿（N = 27），低钾血症（N = 23）和低钙血症（N = 8）。在 6 个病例中获得的活检结果显示，近端肾小管细胞发生了改变，伴有巨大的、畸形的线粒体。有 8 个病例报道了存在轻度或甚至无症状的肾脏损伤。在报告的 285 例服用丙戊酸 7 个月或更长时间的受试者中，经常出现孤立的肾小管蛋白尿，主要是 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶。

结论：丙戊酸可能诱发明显的肾小管损伤，这与近端肾小管线粒体毒性有关。治疗 7 个月或更长时间，通常与无症状或少症状的肾小管损伤有关。

7. 丙戊酸代谢物的治疗和毒性作用

Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites.

Metabolites. 2023 Jan 16;13(1):134. 10.3390/metabo13010134.

Natalia A Shnayder 1 2 , Violetta V Grechkina 1 , Aiperi K Khasanova 3 , Elena N Bochanova 2 , Evgenia A Dontceva 2 , Marina M Petrova 2 , Azat R Asadullin 4 , German A Shipulin 5 , Kuanysh S Altynbekov 6 7 , Mustafa Al-Zamil 8 , Regina F Nasyrova 1

丙戊酸 (VPA) 及其盐类广泛用于神经系统疾病 (癫痫、神经性疼痛、偏头痛等) 和精神疾病 (精神分裂症、双相情感障碍、成瘾疾病等)。此外, 近年来, 随着对 VPA 在人体内的治疗和毒性代谢物新作用机制的研究, 其适应症也在不断扩大。因此, VPA 被认为是多种肿瘤、神经退行性疾病 (亨廷顿氏病、帕金森氏病、杜氏进行性肌营养不良等) 和人类免疫缺陷综合征调节疗法的一个组成部分。VPA 的代谢是复杂的, 需要继续研究。已知的 VPA 代谢途径包括: 三羧酸循环中的 β -氧化 (乙酰化); 在细胞色素 P-450 同工酶参与下的氧化 (P-氧化); 葡萄糖醛酸化。VPA 的复杂代谢解释了其活性和非活性代谢物的多样性, 这些代谢物具有治疗或毒性作用。众所周知, VPA 的一些活性代谢物可能比 VPA 本身具有更强的临床效果。这些原因解释了这篇叙述性综述的意义, 它从药物基因组学和药物代谢组学的角度总结了 VPA 的血液 (血清、血浆) 和尿液代谢物的研究结果。此外, 提出了一种新的个性化方法来评估发生 VPA 诱发的不良反应的累积风险, 并根据患者的药物遗传学特征和人体体液 (血液、尿液) 中治疗性和毒性 VPA 代谢物的水平, 提出了纠正的方案。

丙戊酸

1. 苯巴那酯治疗耐药性癫痫患者中局灶性癫痫的成本-效益

Cost-effectiveness of cenobamate for focal seizures in people with drug-resistant epilepsy.

Epilepsia . 2023 Jan 10. doi: 10.1111/epi.17506.DOI: 10.1111/epi.17506

Laskier V, Agyei-KyerEMAteng KK, Eddy AE, Patel D, Mulheron S, James S, Thomas RH, Sander JW.

目的: 评估在英国, 苯巴那酯用于治疗以前至少使用两种抗癫痫药物 (包括至少一种辅助使用) 不能充分控制成年人的耐药性局灶性癫痫时的成本效益。

方法: 我们估计了在英国国家卫生服务体系中, 与布立西坦、艾司利卡西平、拉考沙胺和吡仑帕奈相比, 苯巴那酯的每质量调整生命年 (QALY) 成本。我们使用马尔可夫队列结构来确定对治疗的反应, 使用来自苯巴那酯的三个长期研究的汇总数据。网络荟萃分析表明布立西坦、艾司利卡西平、拉考沙胺和吡仑帕奈相对于苯巴那酯治疗的反应可能性。一旦个体停止治疗, 他们就会过渡到后续治疗的健康状态, 包括其他抗癫痫药物、手术和迷走神经刺激。费用包括治疗、管理、常规监测、事件管理和不良事件。已发表的证据和专家意见告知后续治疗的反应可能性、相关不良事件和费用。效用数据基于六维效用的简写形式。根据国家健康和护理卓越研究所的指导, 每年以 3.5% 的比例进行折扣。通过确定性和概率敏感性分析探讨了不确定性。

结果: 在基础病例中, 苯巴那酯使成本节约了 51,967 英镑 (与布立西坦相比), 21,080 英镑 (与艾司利卡西平相比), 33,619 英镑 (与拉考沙胺相比) 和 28,296 英镑 (与吡仑帕奈相比), 并在一生的时间范围内增加每个人的 QALYs 1.047 (与布立西坦相比), 0.598 (与艾司利卡西平相比), 0.776 (与拉考沙胺相比) 和

0.703（与吡仑帕奈相比）。在大多数敏感性分析中，苯巴那酯也在四种药物中占主导地位。差异是由于与比较组相比，苯巴那酯降低了癫痫发作频率。

意义：苯巴那酯改善 QALYs，且成本低于布立西坦、艾司利卡西平、拉考沙胺和吡仑帕奈。因此，对耐药性局灶性癫痫患者而言，苯巴那酯可能被认为是一种具有成本效益的辅助抗癫痫药物。

2. 西班牙的苯巴那酯与第三代抗癫痫药物治疗局灶性癫痫患者所需的治疗数量和相关成本分析

Number needed to treat and associated cost analysis of cenobamate versus third-generation anti-seizure medications for the treatment of focal-onset seizures in patients with drug-resistant epilepsy in Spain.

Epilepsy Behav 2023 Feb;139:109054.

Villanueva V, Serratosa JM, Toledo M, Ángel Calleja M, Navarro A, Sabaniego J, Pérez-Domper P, Álvarez-Barón E, Subías S, Gil A.

引言：癫痫是一种严重的神经系统疾病，在致残原因中排名靠前。其治疗的主要目标是在没有无法忍受的不良反应的情况下实现癫痫发作停止。然而，尽管有称为第三代抗癫痫药物（ASMs）的最新选择，仍有约 40% 的患者患有耐药性癫痫（DRE）。苯巴那酯是西班牙批准的第一个用于 DRE 成人患者局灶性发作性癫痫（FOS）辅助治疗的 ASM。一种新药的引入增加了可用的治疗方案的数量，因此在临床效益和效率方面将其与现有的替代方案进行比较非常重要。

目的：本研究旨在比较苯巴那酯与西班牙第三代 ASM 用于 DRE 患者 FOS 辅助治疗的临床效益（就需要治疗的数量（NNT）而言）和效率（就每 NNT 成本（CNT）而言）。

方法：治疗所需数据的数量是根据 $\geq 50\%$ 的应答者率和癫痫自由终点（分别定义为癫痫发作频率降低 50% 和 100% 的患者百分比）计算的，这些数据来自苯巴那酯、布立西坦、吡仑帕奈、拉考沙胺和艾司利卡西平进行的关键临床试验。NNT 被建立为治疗应答者率减去安慰剂应答者率的倒数，并根据每个 ASM 的关键临床试验中研究的最小、中范围每日限定剂量（DDD）和最大剂量计算。CNT 的计算方法是将每年的治疗费用乘以每种治疗方案的 NNT 值。

结果：就 NNT 而言，与替代药物相比，苯巴那酯是所有剂量下最低的 ASM，无论是 $\geq 50\%$ 的应答率还是癫痫发作自由度。在 CNT 方面，对于 $\geq 50\%$ 的应答者率，苯巴那酯是与 DDD 最低 CNT 值相关的 ASM，而拉考沙胺和艾司利卡西平在最小和最大剂量时分别与最低 CNT 值相关。在癫痫发作自由度方面，苯巴那酯与 DDD 时 CNT 值最低、最大剂量和拉考沙胺在最小剂量时相关。

结论：与第三代 ASM 相比，苯巴那酯在所有研究剂量中都是最有效的 ASM，并且在 DDD $\geq 50\%$ 的应答率和癫痫发作自由度方面是最有效的选择。该研究从临床和经济角度为西班牙成年 DRE 患者 FOS 治疗选择最合适的治疗方案做出了重要贡献。

奥卡西平

1. 渗透促进剂对抗癫痫药物奥卡西平微乳透皮给药的影响

Effect of Penetration Enhancers on Transdermal Delivery of Oxcarbazepine, an Antiepileptic Drug Using Microemulsions.

Pharmaceutics . 2023 Jan 4;15(1):183 DOI: 10.3390/pharmaceutics15010183

Virani A, Puri V, Mohd H, Michniak-Kohn B.

奥卡西平 (OXC) 是一种抗惊厥药物, 用于治疗神经系统疾病, 癫痫。本研究的目的是评价使用不同渗透增强剂的 OXC 微乳透皮给药效果。使用 Transcutol®P (TRC)、油酸 (OA)、桉树脑 (cin)、Labrasol (LS)、Tween 80 (T80) 和 n-甲基吡咯烷酮 (NMP) 作为渗透增强剂和微乳液成分。在丙二醇 (PG) 中加入各种渗透促进剂和渗透促进剂组合的 OXC 的简单配方也被评估为透皮给药。利用在 Franz 扩散细胞上的人尸体皮肤进行了药物传递和穿透增强研究。结果表明, 与对照相比, 所有渗透促进剂均能提高 OXC 的渗透速率。不同配方的给药通量依次为: cin > OA + TRC > NMP > TRC > OA。总的来说, 使用桉树脑、Tween 80 和 Transcutol®P (TRC) 制备的微乳液对 OXC 的渗透增强效果最好。

2 奥卡西平对新诊断小儿癫痫患者语言功能的影响

Effect of Oxcarbazepine on Language Function in Patients With Newly Diagnosed Pediatric Epilepsy.

J Clin Neurol. 2023 Jan;19(1):76-82 DOI: 10.3988/jcn.2023.19.1.76

Han MJ, Min JH, Kim SJ.

背景与目的: 本研究旨在探讨奥卡西平 (OXC) 对小儿癫痫患者语言功能的影响。

方法: 我们使用问题解决测试 (TOPS) 和接受性和表达性词汇测试 (REVT-R) 评估 5-17 岁新诊断局灶性癫痫患者和相同数量年龄匹配的健康儿童的语言能力。使用平均话语长度 (MLU-w) 来评估 OXC 启动前后的语言生产力。所有患者均接受 OXC 单药治疗, 起始剂量为 10mg/kg/天, 持续 1 周, 在某些情况下增加到 30mg/kg/天 (或 1200 mg/天)。

结果: 研究最终纳入 41 例儿科患者 (男性 22 例, 女性 19 例; 年龄 9.9 ± 3.0 岁, 均值 \pm 标准差)。OXC 使用后 TOPS 的所有语言参数均有显著改善 ($12.5 \pm 4.8 \sim 13.7 \pm 4.1$ [$p=0.016$]; 推论: $15.6 \pm 5.6 \sim 17.4 \pm 6.4$ [$p<0.001$]; 预测为 $9.8 \pm 5.0-11.6 \pm 4.5$ [$p=0.001$])。然而, 接受 OXC 的患者并没有表现出明显的 MLU-w 延长 ($p=0.493$; 推论, $p=0.386$; 预测, $p=0.341$)。接受语言评分在服用 OXC 后也显著提高 (REVT-R: $121.0 \pm 43.1-129.4 \pm 43.8$, $p=0.002$), 但发育年龄与实龄年龄的比例没有变化 (REVT-发育商: $p=0.075$)。

结论：我们的研究表明 OXC 对儿童癫痫患者是安全的，并保留了语言功能。

临床研究

1. 2015 年至 2019 年波兰癫痫育龄妇女抗癫痫药物使用趋势

Trends in antiseizure medications utilization among women of childbearing age with epilepsy in Poland between 2015 and 2019.

Epilepsy Behav. 2023 Jan 20;139:109091. 10.1016/j.yebeh.2023.109091.

Katarzyna Wójcik 1 , Mateusz Franciszek Kołek 2 , Małgorzata Dec-Ćwiek 3 , Agnieszka Słowik 3 , Magdalena Bosak 4

目的：确定 2015 年至 2019 年期间波兰育龄妇女（WOCA）和 12-14 岁癫痫女性患者的抗癫痫药物（ASM）使用趋势。

方法：该研究使用了 Pex 数据库的数据，该数据库采集了波兰 85% 的社区药店的处方信息。研究了由在波兰提供癫痫治疗的神经科医生开出的处方。分析了六种最常用的 ASM：卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯和丙戊酸钠。

结果：所有年龄组的丙戊酸钠和卡马西平的使用都有所减少。在较新的 ASM 中，拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯的使用有所增加，奥卡西平在 WOCA 中的使用明显减少。在所有 ASM 处方中，唯一有统计学显著变化的亚组是 19-34 岁的女性。对于 12-14 岁的女性，只发现丙戊酸钠和卡马西平有明显变化。在观察的最后一年（2019 年），丙戊酸钠和拉莫三嗪占 WOCA ASM 的三分之二。丙戊酸钠在 12-14 岁女性处方药物中占一半。在 19-34 岁的女性中，VPA 处方率最低。

结论：在波兰，患有癫痫的 WOCA 的处方习惯有所改变，趋向于使用致畸性较低的 ASM。然而，尽管已知有致畸风险，许多 WOCA 仍使用丙戊酸钠和托吡酯治疗。丙戊酸钠仍然是 WOCA 和 12-14 岁女性最常用的 ASM。需要对医护人员进行教育干预，以改善波兰患有癫痫的 WOCA 的处方实践。

2. 在耐药性癫痫患儿长期视频脑电图监测中快速停用抗癫痫药物的安全性和有效性：一项回顾性研究

Safety and efficacy of rapid withdrawal of anti-seizure medications during long-term video-electroencephalogram monitoring in children with drug resistant epilepsy: A retrospective study.

Epilepsia Open. 2023 Jan 17. DOI:10.1002/epi4.12680.

Shuang Wang 1 2 , Wen Wang 1 , Guojing Yu 1 , Lin Wan 3 4 , Yuying Fan 5 , Hongjie Wang 1 , Tong Liu 1 , Taoyun Ji 1 2 , Qingzhu Liu 1 , Lixin Cai 1 , Xiaoyan Liu 1 2

目的：进行长期视频脑电图监测（LTVEM）以获得发作期脑电图（EEG）对手术前评估非常重要。本研究旨在研究我们在北京大学第一医院（PUFH）制定方案的安全性和有效性，即在 LTVEM 期间快速停用抗癫痫药物（ASMs）以诱导表现为非每日发作的耐药性癫痫（DRE）儿童的癫痫发作。

方法：纳入了 2018 年至 2021 年期间遵循 PUFH 方案在 LTVEM 期间快速停用 ASMs 的 DRE 患儿。在 LTVEM 期间评估癫痫发作的发生、停用的 ASMs 数量、ASM 减量开始后的癫痫发作时间、发作间期癫痫样放电（IED）的变化以及不良事件。

结果：在本研究评估的 80 名儿童中，有 72 名（90%）儿童成功诱发了癫痫发作。此外，在这 72 名儿童中，在开始减少 ASM 后，没有观察到 IED 部位的变化，而 2 名儿童出现了继发性双侧强直-阵挛发作。从 ASM 减量开始到第一次发作的中位时间是 3 天（2-4），而停用 ASM 的中位数是 2（1-2）。

意义：PUFH 方案可用于 DRE 患儿在 LTVEM 期间快速停用 ASMs。使用该方案，大多数患者可以在相对较短的时间内获得发作性脑电图模式，并且在 LTVEM 期间不良反应较少，这可能为手术前评估提供有意义的电-临床信息。

3. 颅脑手术后癫痫发作和抗癫痫药物使用的短期结局：一项回顾性记录

The Short-Term Outcome of Seizure and Anti-epileptic Use After Cranial Surgery: A Retrospective Record Review.

Cureus. 2023 Jan 13;15(1):e33749. 10.7759/cureus.33749.

Nada H Abdulaziz 1 , Abeer A Alyami 2 , Alaa A Basuliman 2 , Khlod A Ywsef 2 , Ahlam H Alsulami 2 , Mohammed A Alyousef 3

目的:本研究旨在研究开颅手术及其对癫痫活动的影响，并评估用于预防开颅手术后癫痫发作的预防性抗癫痫药物（AEDs）的影响。方法：这是对 2010-2021 年在沙特阿拉伯吉达三级中心阿卜杜勒-阿齐兹国王大学医院（KAUH）接受开颅手术的患者进行的单中心回顾性研究。根据术前抗癫痫药物的使用情况和术后癫痫发作的情况，患者被分为两组。在 192 名患者中，24.6%在手术前有过癫痫发作，而其余患者则报告没有癫痫发作。我们使用描述性统计对研究人群进行分类，并应用 t 检验和卡方检验来比较不同的组别和结果。结果：192 名患者接受了研究，其中 24.6%的患者术前有癫痫发作史，82.1%的患者预防性服用 AED。有抗癫痫预防措施的患者，开颅术后癫痫发作的发生率为 7.6%，术前没有预防措施的为 2.7%。几乎四分之三的患者（72.4%）是因脑瘤切除和再次开颅手术，其余（25.5%）是因颅内出血而进行的手术（ $P=0.052$ ）。经多因素分析，开颅术后癫痫发作的主要预测因素是术前的癫痫发作史。最后，使用 AEDs 并不能预防开颅手术后癫痫发作的发生（ $p=0.153$ ）。此外，预防措施的类型和手术的原因在癫痫发作中没有起到重要作用。结论：开颅手术后的癫痫发作很常见，术前使用预防癫痫发作的 AED 与开颅手术后癫痫发作的低发生率无关。

4. 48 小时苯妥英预防早期创伤后癫痫发作的疗效

Efficacy of 48 hours dose of phenytoin in prevention of early post-traumatic seizure.

BMJ Neurol Open. 2023 Jan 11;5(1):e000377. DOI:10.1136/bmjno-2022-000377.

Toyin Ayofe Oyemolade 1 2 , Augustine A Adeolu 3 4 , Oluwakemi A Badejo 3 4 , James A Balogun 3 4 , Matthew T Shokunbi 3 4 , Adefolarin O Malomo 3 4 , Amos O Adeleye 3 4

背景：一些报告显示抗癫痫药物，如苯妥英钠，可以降低创伤后早期癫痫发作的发生。然而，这些药物并非没有副作用，这些副作用可能与剂量或疗程有关。与短期治疗有关的风险很小，并且往往与剂量有关（因此可以避免）。本研究旨在确定短疗程（48 小时的剂量）的苯妥英对预防创伤后早期癫痫发作的疗效。

方法：这是一项前瞻性的随机双盲临床干预研究。在最初 24 小时内就诊的头部外伤患者被随机分配到 48 小时剂量的苯妥英或对照组，并在一周内观察临床发作情况。两组之间早期创伤后癫痫发作的发生率的差异通过 χ^2 检验确定。 $P<0.05$ 被认为是具有统计学意义的。

结果：共有 94 名患者被纳入研究，对照组和苯妥英组各 47 人。其中男性 77 人，女性 17 人（男：女 4.5:1）。两组患者的人口统计学和临床情况相似。对照组的癫痫发作率为 21.3%，而治疗组为 2.1% ($P<0.01$)。对照组的所有癫痫发作都发生在创伤后 24 小时内，而治疗组的唯一一次癫痫发作发生较晚。

结论：短疗程（48 小时的剂量）的苯妥英可能是降低早期创伤后癫痫发作发生率的一种有效的预防性治疗。

5. 产妇硫酸镁治疗预防癫痫发作后的足月新生儿结局

Term Neonatal Outcomes after Maternal Magnesium Sulfate Treatment for Seizure Prophylaxis.

Am J Perinatol. 2023 Jan 12. 10.1055/a-2011-8369.

Rebecca L Chornock 1 , Elissa Trieu 2 , Tetsuya Kawakita 2 , Brynley Dean 3 , Rachael Overcash 1

目的：评估产妇接受硫酸镁预防癫痫发作治疗后的足月新生儿结局。方法：这是一项单中心的回顾性队列研究，研究对象是 2013 年 1 月至 2020 年 12 月期间所有需要硫酸镁治疗癫痫发作的足月单胎妊娠妇女及其各自的新生儿结局。我们的主要结局是新生儿重症监护室（NICU）的入院率。我们比较了在分娩前使用硫酸镁治疗 24 小时或更长时间的妇女和使用硫酸镁治疗不到 24 小时的妇女的结局。进行多变量 logistic 回归计算调整后的比值比（aOR）和 95% 置信区间（95%CI），控制基于双变量分析的 $P<0.05$ 的变量。结果：在分析的 834 名妇女中，有 173 名（20.7%）新生儿被送入 NICU。与硫酸镁治疗少于 24 小时的女性相比，硫酸镁治疗 24 小时或更长时间的女性更有可能在住院期间让新生儿入住 NICU（27.3% vs 18.9%; $P=0.01$ ）、需要立即收入 NICU（24.6% vs 18.3%; $P<0.01$ ）和由于新生儿嗜睡而收入 NICU。调整变量后，只有因新生儿嗜睡而入住 NICU 仍有统计学意义（aOR 4.78[95%CI 1.50-15.21]）。结论：硫酸镁长期治疗 24 小时或更长时间与新生儿因嗜睡而进入 NICU 的几率增加有关。

6. 右美托咪定与丙泊酚对清醒开颅术中癫痫发作的影响：回顾性研究

EFFECT OF DEXMEDETOMIDINE VERSUS PROPOFOL ON INTRAOPERATIVE SEIZURE ONSET DURING AWAKE CRANIOTOMY: A RETROSPECTIVE STUDY.

World Neurosurg. 2023 Jan 19;S1878-8750(23)00060-8. DOI:10.1016/j.wneu.2023.01.046.

Cristian Deana 1, Sara Pez 2, Tamara Ius 3, Davide Furlan 2, Annacarmen Nilo 4, Miriam Isola 5, Maria De Martino 5, Stefano Mauro 6, Lorenzo Verriello 4, Christian Lettieri 4, Barbara Tomasino 7, Mariarosaria Valente 2, Miran Skrap 4, Luigi Vetrugno 8, Giada Pauletto 4

前言：与丙泊酚相比，右美托咪定（DEX）对清醒开颅手术中使用皮质脑电图（ECoG）检测的术中癫痫发作（IOS）的影响尚不清楚。本研究旨在比较接受右美托咪定或丙泊酚作为镇静剂的患者 IOS 率。

材料和方法：在这项回顾性单中心研究中，对 2014 年 1 月至 2019 年 12 月进行的清醒开颅手术进行了分析。记录了所有由 ECoG 检测到的术中癫痫发作以及生命参数。

结果：168 名成人患者被纳入研究，58 人使用 DEX，110 人使用丙泊酚。与丙泊酚组（11%）相比，DEX 组（22%）IOS 发生率更高（ $P=0.046$ ）。在 DEX 组，心动过缓的发生率也较高（ $P<0.001$ ）。丙泊酚组的高血压发生率和平均心率较高（分别为 $p=0.006$ 和 $p<0.001$ ）。两组都没有发现需要积极用药的严重不良事件。在单变量回归分析中，DEX 显示出有利于 IOS 发病的趋势，但没有统计学意义（ $OR=2.36$, $p=0.051$ ）。在术后一年的随访中，DEX 组和丙泊酚组的患者有相似的癫痫结局。

结论：在清醒开颅手术中，用 ECoG 检测到的 IOS 在 DEX 组比丙泊酚组更频繁。然而，前者并没有在统计学上被证明是 IOS 发生的重要危险因素，因此在受肿瘤相关癫痫影响的患者中，DEX 是清醒开颅手术中丙泊酚的有效替代品。

7. 分析卫生专业人员和合法大麻使用者对大麻二酚治疗慢性疼痛的观点：方案的复习

Analyzing the Perspectives of Health Professionals and Legal Cannabis Users on the Treatment of Chronic Pain With Cannabidiol: Protocol for a Scoping Review.

JMIR Res Protoc. 2023 Jan 20;12:e37697. DOI: 10.2196/37697.

Priyanka Kumar # 1, Charles Mpofu # 1, Dianne Wepa # 2 3

背景：医用大麻是慢性疼痛最常报告的治疗方法之一。转换医学的广泛接受和研究使医用大麻成为人们关注的焦点，研究人员正在广泛研究其治疗效果，包括对慢性疼痛的治疗。

目的：本综述的目的是概述卫生专业人员和合法大麻使用者对大麻二酚作为慢性疼痛替代疗法的看法。

方法：Arksey 和 O'Malley 的框架指导此综述的设计，所报告的内容采用了 PRISMA-ScR 的推荐指南。全面的文献检索通过 EBSCO、澳大利亚/新西兰参考资料中心、PsycINFO、Ovid Emcare、Wiley Online Library、Scopus、Informit New Zealand Collection 和 Google Scholar 访问数据库 CINAHL Complete 和 MEDLINE，以获取已发表的

文献，然后扩展到灰色文献。灰色文献搜索包括搜索数据库 Australia/New Zealand Reference Centre, Informit New Zealand Collection, INNZ: Index New Zealand, ProQuest Dissertations & Theses Global, and AUT Tuwhera Research Repository, 以及网站 nzresearch.org.nz。本系统性综述所包括的研究采用以下标准评估其纳入资格：2000 年后以英文发表，在新西兰 (NZ) 或澳大利亚进行，旨在通过访谈收集数据来调查卫生专业人员和医用大麻使用者的观点。使用 Covidenc 对研究进行筛选，并使用批判性评价技能方案工具评估偏倚风险。数据将在 Braun 和 Clarke 的指导下使用主题分析法进行分析。数据分析的结果将以表格的形式呈现，然后告知讨论的关键主题。

结果：数据库检索于 2021 年 10 月开始，2021 年 12 月完成。本综述收录的研究总数为 5 项 (n=5)。纳入的研究是在新西兰或澳大利亚进行的，并使用受试者访谈的方式对观点进行研究。

结论：使用观点是了解卫生专业人员和医用大麻使用者所经历的与医用大麻治疗有关的挑战的一个宝贵工具。通过观点强调的干预措施来应对这些挑战，如教育卫生专业人员以增加在新西兰获得医用大麻的机会，可能有助于在新西兰范围内重新制定医用大麻的政策。因此，本综述强调了医用大麻研究的重要性，并提出了一些建议，以指导和通报新西兰的医用大麻政策。

8. 自身免疫性脑炎的抗惊厥治疗：系统分析

Anticonvulsive treatment in autoimmune encephalitis: a systematic literature review.

Wien Med Wochenschr. 2023 Jan 17. DOI:10.1007/s10354-022-00998-z.

Judith N Wagner 1

背景：癫痫发作是自身免疫性脑炎 (AIE) 的一种常见表现。免疫抑制剂 (IT) 是一种有效的治疗方法，特别是在与针对细胞外结构的抗体有关的 AIE 中。抗癫痫药物治疗 (ASM) 的作用不太清楚。然而，在对 IT 难治性疾病或 AIE 后的慢性癫痫中，它可能是有益的。

方法：我们对 PubMed 和 Cochrane 数据库进行了系统回顾，以确定所有关于 AIE 导致的癫痫发作患者使用 ASM 的报告，并根据系统评价和荟萃分析进行报告。我们纳入了病例系列（至少 3 名符合条件的患者）、回顾性和前瞻性观察性研究以及随机对照试验。评估的主要结果是 ASM 的疗效。次要结果包括 ASM 的数量、类型和不良反应。采用了描述性统计。证据等级是根据循证医学中心评估的。

结果：我们共筛选了 3371 项研究，纳入了 30 项（7 项前瞻性研究，23 项回顾性研究）。这些报告共涉及 708 名患者，其中大多数（72.5%）患有针对细胞外结构抗体的 AIE。AIE 的类型、发作频率以及使用的 ASM 的数量和类型都不尽相同。虽然大多数患者从 IT 和/或 ASM 中获益，但 ASM 的效果很少能被分离出来。九项研究报告了接受 ASM 单药治疗的患者，或在开始使用 IT 前或 IT 失败后使用 ASM 的相关时间。一项研究报告了癫痫发作与使用钠通道抑制剂之间的显著关联。然而，证据水平普遍较低。

结论：关于 ASM 在自身免疫性脑炎癫痫发作中的特殊疗效，目前可靠的数据较少。虽然这些患者对 ASM 或手术干预的反应一般较差，但与其他相比，钠通道阻滞剂可能有额外的好处。然而，证据水平很低，早期 IT 仍然是 AIE 治疗的主流。未来的试验应解决 AIE 的最佳 ASM 选择和剂量问题。

9. 老年人癫痫的内科和外科治疗：一项全国性调查

The medical and surgical treatment of epilepsy in older adults: a national survey

Epilepsia. 2023 Jan 22.

Husein N, Langlois-Thérien T, Rioux B, Josephson CB, Jetté N, Keezer MR.

目的：没有专门针对老年人癫痫治疗的临床指南。我们调查了医生关于治疗 65 岁或以上癫痫患者的意见和做法。我们还试图研究我们的观点和实践与老年病学家、普通神经病学家和癫痫神经病学家（即癫痫病学家）之间有何不同。

方法：我们最初试行了我们的调查，以衡量测试再测试的可靠性。调查完成后，我们通过两轮传真和常规邮件将调查分发给国家名录中列出的符合条件的加拿大医生。我们使用描述性统计数据（例如堆叠条形图和表格）来说明我们的发现。

结果：144 名医生 [104 名普通神经病学家、25 名老年病学家和 15 名癫痫病学家] 完整地回答了我们的调查（总体回应率为 13.2%）。左乙拉西坦和拉莫三嗪是治疗老年癫痫的首选抗癫痫发作药物 (ASM)。三分之二的癫痫病学家和几乎一半的普通神经病学家会考虑为超过 50% 的 65 岁以上的人开拉考沙胺处方；只有一位老年病学家持相同意见。超过 40% 的普通神经科医生和老年病学家错误地认为，我们调查中提到的 ASM 中没有一个以前在专门针对老年人癫痫治疗的随机对照试验中进行过研究。与普通神经病学家和老年病学家相比，癫痫病学家更有可能推荐癫痫手术(例如，老年人中 66.6%对 22.9%-37.5%)。

意义：针对老年癫痫患者的治疗决策在不同的医生群体之间存在差异，有时与现有的临床证据不一致。我们接受调查的医生在选择 ASM 的方法以及对老年癫痫患者手术的看法上存在差异。这些发现可能反映出缺乏专门针对该人群的临床指南以及最佳实践的实施不足。

10. 成人癫痫患者的原发性头痛类型

Primary headache types in adult epilepsy patients

Eur J Med Res. 2023 Jan 27;28(1):49.

Schiller K, Rauchenzauner M, Avidgor T, Hannan S, Lorenzen C, Kaml M, Walser G, Unterberger I, Filippi V, Broessner G, Luef G

背景：头痛是癫痫最常见的共病之一。本研究调查了不同的原发性头痛在癫痫患者队列中的分布。根据性别、癫痫类型和抗癫痫药物 (AED) 对头痛类型进行了分析。

方法：在这项前瞻性单中心研究中，对 500 例癫痫患者(250 例女性，平均年龄:45.52±17.26 岁)的主要头痛类型进行了评估，使用经过验证的德国头痛问卷对偏头痛(MIG)、紧张性头痛(TTH)或三叉神经自主性头痛(TAC)进行分类，并对其组合和不可分类的头痛进行了分类。收集有关癫痫类型、癫痫发作相关头痛、AED 治疗和没有癫痫发作的数据。

结果：在 500 名癫痫患者中，163 名 (32.6%) 患者 (108 名女性和 55 名男性) 每月至少有 1 天患有头痛。偏头痛 (无先兆、有先兆) 和紧张性头痛是最常见的头痛类型 (MIG 33.1%，TTH 33.1%)。女性癫痫患者报告头痛的频率明显高于男性患者 ($x^2 = 8.20, p = 0.0042$)。相反，癫痫类型对头痛分布没有显著影响。在 163 名头痛患者中，66 名 (40.5%) 患者有癫痫发作相关性头痛，157 名患者使用了 AED。重要的是，与接受联合治疗的患者相比，接受 AED 单一治疗的患者发生 MIG 的频率较低 ($x^2 = 4.79, p = 0.028$)。

结论：MIG 和 TTH 是癫痫患者最常见的头痛类型，女性癫痫患者头痛更为常见。与联合疗法相比，AEDs 的单一疗法可能对头痛的频率产生有益影响。

11. 服用抗癫痫药后出现精神病：频率、时间和持续时间

Psychoses after an antiepileptic drug administration: Frequency, timing, and duration

Epilepsy Behav. 2023 Jan 24;140:109087.

Adachi N, Onuma T, Kato M, Sekimoto M, Okazaki M, Hara K, Ishii R, Ito M, Akanuma N, Fenwick P.

目的：为了阐明新给予抗癫痫药物 (AED) 后精神病的病理生理学，我们分析了年发病率、发病时间和发作持续时间。

方法：对八家日本神经精神病学机构中，对局灶性癫痫患者使用 AED 或未使用 AED 后的前 6 个月内的精神病结果进行了详尽的回顾。在有精神病发作的病例中，评估了精神病的亚型、发病时间、既往精神病史和发作持续时间。

结果：1981 年至 2015 年间，2067 名局灶性癫痫患者服用了 5018 种新药 (4402 种 AED 和 616 种非 AED)。在前 6 个月期间，发生了 105 例精神病发作 (81 例发作间期精神病 [IIP] 和 24 例发作后精神病)。此外，55 例为首发，50 例为复发。与非 AED 给药 ($n = 3$) 相比，服用 AED 后 ($n = 102$) 出现精神病的频率明显更高。精神病最常发生在新 AED 给药后的最初 1 个月内，并且随着时间的增加趋于减少。新的 AED 给药后所有精神病的估计年发病率为 3.5% (首发精神病为 2.0%，首发 IIP 为 1.8%)。精神病持续时间 (平均 38.5 周) 相当于总体 IIP。IIP 的持续时间没有随着新给药 AED 的停用而缩短。

意义：与未服用 AED 相比，服用新 AED 后癫痫患者表现出精神病的频率更高。本研究显示了 AED 给药后精神病的病理生理学、年发病率、发病时间和 PAP 持续时间，这些都很少被报道。

12. 在美国，迷走神经刺激作为抗癫痫发作药物辅助治疗耐药性癫痫的经济评估

An economic evaluation of vagus nerve stimulation as an adjunctive treatment to anti-seizure medications for the treatment of drug resistant epilepsy in the United States

J Med Econ. 2023 Jan 24;1-37.

Christopher Raspin, Edward Faught, Jeanne Armand, Francesca Barion, Vicki Pollit, Joanna Murphy, Vanessa Danielson

简介：反复癫痫发作的患者通常接受抗癫痫发作药物 (ASM) 治疗。大约三分之一的癫痫患者未能对 ASM 产生足够的反应，如果他们不适合手术，可能会接受迷走神经刺激 (VNS) 治疗来控制耐药性癫痫 (DRE)。VNS 获得了美国食品和药物管理局机构的批准。然而，迄今为止，在美国还没有对 VNS 进行全面的成本效益评估。本研究旨在使用美国医疗保险的视角，与单独的 ASM 相比，旨在估算 VNS 作为持续 ASM 治疗的辅助手段的成本和质量调整寿命 (QALYs)。

方法：我们在 Microsoft Excel® 中开发了队列状态转换模型，其中四种健康状态由癫痫发作频率的不同百分比减少定义，周期为 3 个月，转换概率来自已发表的临床试验和注册数据。进行敏感性分析以了解参数不确定性的影响。成本包括 VNS 设备、放置、编程、电池更换和拆卸；ASM 疗法；与 VNS 相关的不良事件（呼吸困难、声音嘶哑和咳嗽）；以及与癫痫发作负担相关的费用（即住院、急诊就诊、神经科医生就诊）。

结果：根据基本情况假设，与单独使用 ASM 治疗相比，VNS 治疗与每位患者的 0.385QALY 增益和节省 109,678 美元相关。在每 QALY 的阈值为 50,000 美元下，增量净货币收益 (iNMB) 为 128,903 美元，iNMB 为正表明 VNS 是一种高成本效益的治疗方法。这一结果可以用 VNS 组经历的相对癫痫发作频率的模型化减少和相关的医疗资源使用减少来解释。敏感性分析支持这一结论。

结论：VNS 被评估为在美国医疗保险范围内治疗 DRE 的当前护理标准的成本效益的补充。

13. 来自美国电子健康记录数据库的 BRCA-阳性转移性乳腺癌女性人群的癫痫发作风险

Risk of seizures in a population of women with BRCA-positive metastatic breast cancer from an electronic health record database in the United States

BMC Cancer. 2023 Jan 24;23(1):78.

Alexander Liede, Wendy Sebbby, Ashok Kumar Reddy Miriyala, Ravi Potluri, Debasish Mazumder, Anirban Ghosh, Eros Papademetriou, Ryan Kilpatrick, Jerzy E Tyczynski

背景：患有晚期乳腺癌 (BC) 和脑转移的女性癫痫发作的发生率和危险因素尚未在治疗相关或临床亚型中有很好的特征。本研究利用一个大型真实世界数据集来描述 BRCA 相关转移性乳腺癌癫痫发作的发生率和危险因素。

方法：使用了 Optum® 去识别电子健康记录数据库。包括在 2008 年至 2018 年之间诊断为 BC、就诊 12 次在 BC 指数日期前的几个月、有 BRCA 突变证据 (BRCA+)、有转移证据且之前没有患过癌症的女性。分析按总体 BRCA+ 队列和 4 种分子表型进行分层：HER2+/HR- (人表皮生长因子 2/激素受体)、HER2-/HR+、HER2+/HR+ 和三阴性 BC (TNBC; HER2-/HR-)。使用诊断代码和自然语言处理识别癫痫发作。计算从诊断转移到随访结束期间的癫痫发作的发生率、发生率和累积发生率。对 PARP 抑制剂的使用、诊断出的脑转移、癫痫病史、和 BC 前抗惊厥药使用进行表型和分层比较。所有比较均包括转移时的年龄、既往治疗线的数量和转移位置作为协变量。

结果：在 2.35 年的平均随访时间内，7941 名 BRCA+ 患者中有 27.8% 有 ≥1 次癫痫发作。每 100 人的年发病率和发生率分别为 11.83 (95% CI: 11.35-12.33) 和 201.3 (95% CI: 198.05-204.50)。HER2-/HR+ 和 TNBC 患者的癫痫发作发生率分别最低和最高 (10.94 [95% CI: 10.23-11.71] 和 16.83 [95% CI: 15.34-18.46])。以 HER2-/HR+ 作为竞争风险分析中的参考组，TNBC (风险比, HR = 1.35; 95%CI: 1.21、1.52; p < 0.001) 和 HER2+/HR- (HR = 1.29; 95%CI: 1.07, 1.56; p < 0.01) 患者癫痫发作的风险更大。诊断为脑转移或有癫痫病史的患者癫痫发作率较高。使用 PARP 抑制剂后，发病率呈上升趋势，但患者人数较少。

结论：这项研究提供了关于 BRCA+BC 患者癫痫发病率的新的真实世界证据，即使是那些没有诊断出脑转移的患者，并强调在评估癫痫发作风险时需要了解患者的肿瘤表型。这些发现可能对临床实践和评估新的治疗药物的效益风险比有意义。

14. 癫痫患者抗癫痫发作药物停药讨论和决定的频率及相关因素：一项多中心回顾性图表回顾

Sleep quality and circadian rhythm profile of persons with juvenile myoclonic epilepsy in a tertiary epilepsy center: A case-control study

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.11.002

Koike, C (Koike, Camila); Lima, EM (Lima, Ellen M.); Paiva, ML (Paiva, Maria L.); Pentagna, A (Pentagna, Alvaro); Bimbatti, I (Bimbatti, Isabelle); Valente, KD (Valente, Kette D.)

目的：本研究评估了青少年肌阵挛性癫痫 (JME) 患者的睡眠质量、睡眠时间型和白天过度嗜睡及其与临床变量的可能关联。方法：这项横断面对照研究评估了 49 名电临床诊断为 JME 的连续患者 (65% 为女性，平均年龄 27.53 岁) 和 49 名健康对照者 (55% 为女性，平均年龄 28.55 岁)。匹兹堡睡眠质量量表 (PSQI) 用于评估睡眠质量，Epworth 嗜睡量表 (ESS) 用于评估白天过度嗜睡。患者的睡眠类型通过早晚问卷 (MEQ) 进行评估。从病历和个人访谈中收集的癫痫相关因素包括癫痫持续时间、发病年龄、肌阵挛 (MCI) 频率、抗惊厥药药物 (ASM)。结果：JME 患者与对照组在日间嗜睡方面没有差异 (p=0.840); 然而，JME 组的睡眠质量比对照组差 (p=0.01)。患有 JME 的人比对照组表现出更多的夜间睡眠类型 (p = 0.003)。发病年龄、癫痫持续时间、MCI 发作频率、GTC 发作频率、ABS 发作频率和药物反应不能预测 ESS 和 MEQ 量表。与药物耐药患者相比，药物反

应患者的 PSQI 评分较低 ($p=0.036$)。结论：JME 患者睡眠质量较差，睡眠时间较多。值得注意的是，由于睡眠剥夺与癫痫发作恶化之间的关系，耐药患者的睡眠质量较差，值得关注 and 特别护理。

15. 抗癫痫发作药物停药风险评估和建议：美国神经病学学会和 EpiCARE 成员的调查

Antiseizure medication withdrawal risk estimation and recommendations: a survey of American Academy of Neurology and EpiCARE members

DOI: 10.1002/epi4.12696

Epilepsia Open. 2023 Jan 31.

Terman SW、van Griethuysen R、Rheaume CE、Slinger G、Haque AS、Smith SN、Kerr WT、van Asch C、Otte WM、Ferreira-Atuesta C、Galovic M、Burke JF、Braun KP

目的：选择在控制良好的癫痫患者中停用抗癫痫发作药物 (ASM) 具有挑战性。我们评估了 1) 神经科医生的癫痫发作风险估计 (“临床医生预测”) 与计算预测之间的相关性，2) 查看计算预测如何影响建议，以及 3) 使用风险计算的障碍。

方法：我们要求美国和欧洲的神经学家预测 ASM 停药后两年的癫痫发作风险。我们使用广义线性模型比较了查看计算预测之前和之后的 ASM 停药建议。

结果：346 名神经科医生做出了回应。临床医生和计算的预测之间存在中等相关性 (Spearman 系数 0.42)。临床医生的预测差异很大，例如，对于没有癫痫样异常的两年无癫痫发作的成人，预测范围为 5%-100%。平均临床医生预测超过计算预测的癫痫样异常 (例如，儿童失神性癫痫：临床医生 65%，95% 置信区间 [CI] 57%-74%；计算的 46%) 和手术 (例如，局灶性皮质发育不良 6 月无癫痫发作平均临床医生 56%，95% CI 52%-60%；计算的 28%)。与计算器 (14%、95% 13%-14%) 相比，临床医生高估了癫痫样脑电图结果对停药风险的影响 (26%、95% CI 24%-28%)。查看计算的预测会略微降低退出意愿 (-0.8/10 变化，95% CI -1.0 至 -0.7)，尤其是对于没有癫痫样异常。使用计算器的最大障碍是怀疑其准确性(44%)。

意义：与计算器相比，临床医生高估了异常脑电图的影响，尤其是对低风险患者的影响，并高估了手术患者的风险和无癫痫发作持续时间的影响。这些数据可能会质疑脑电图的广泛排序或手术患者基于时间的无癫痫发作阈值。查看计算的预测会降低退出的意愿，尤其是在没有癫痫样异常的情况下。

16. 炎症性癫痫 (FIRES) 和吞噬性淋巴组织细胞增多症 (HLH)：一项成人病例

Inflammatory epilepsy (FIRES) and haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): an adult case

DOI: 10.1136/bcr-2022-252637

BMJ Case Rep. 2023 Jan 31;16(1):e252637.

Kam I、Prentice D、Kho LK、Dharsono F.

我们描述了一名 30 多岁的男性，他患有继发于上呼吸道感染的吞噬性淋巴组织细胞增多症 (HLH)，随后出现与发热性感染相关的癫痫综合征。他住院时间较长，在此期间他接受了 HLH 化疗和难治性癫痫发作的抗癫痫发作药物治疗。他出院后一直住在护理机构，在 11 个月后死于吸入性肺炎。本病例报告重点介绍了他的治疗方法，并讨论了这些病症的病理生理学和未来的治疗方法。

17. 针对患有癫痫的青少年进行依从性社会规范干预的随机对照临床试验

Pilot randomized controlled clinical trial of an adherence social norms intervention for adolescents with epilepsy

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109082

Epilepsy Behav. 2023 Jan 30;140:109082.

Modi AC、Patel AD、Mara CA、Schmidt M、Tenney JR、Stevens J.

目的：抗癫痫发作药物 (ASM) 的不依从性在患有癫痫的青少年中很常见，这可能会带来毁灭性的后果。现有的癫痫依从性干预措施无法应对青少年面临的独特挑战。利用社会规范利用了同伴影响力的重要性，同时针对许多青少年的低动机水平。目前的研究考察了对患有癫痫的青少年进行社会规范依从性干预的可行性、可接受性和满意度。

方法：对基线期间表现出不依从性 ($\leq 95\%$ 依从性) 的癫痫青少年进行了 mHealth 社会规范干预的试点 RCT。青少年被随机分配到 (1) mHealth 社会规范 (提醒、个性化和社会规范依从性反馈) 或 (2) 对照组 (提醒和个性化依从性反馈)。主要结果包括可行性、可接受性和满意度。探索性结果包括电子监测的依从性、癫痫发作严重程度和健康相关生活质量 (HRQOL)。

结果：招募了 104 名青少年 (53% 为女性；平均年龄 = 15.4 ± 1.4 年；81% 白人：非西班牙裔；5% 黑人，10% 双/多种族；2% 白人：西班牙裔；1% 其他：西班牙裔；1% 双/多种族-西班牙裔)。45% 的人因依从性高而未能通过筛查，16% 的人退出，38% 的人被随机分配到治疗组 ($n = 19$) 或对照组 ($n = 21$)。招募 (75%)、保留 (78%) 和治疗满意度中等偏高。参与干预的程度适中，64% 的参与者参与了干预通知。探索性分析显示，在控制了 COVID-19 的影响后，与对照组相比，社会规范干预组随着时间的推移保持了更高的依从性。组间癫痫发作严重程度和 HRQOL 的影响大小从小到中等。

结论：该试点干预措施似乎可行且可以接受。与对照组相比，治疗组的依从性有所提高，但未来需要进行更大规模、更有说服力的研究来检测效果。值得注意的是，在我们的试验期间，COVID 大流行似乎影响了依从性行为。

18. 跨年龄段的吡哆醇依赖性癫痫谱：一项全国性回顾性观察研究

The spectrum of pyridoxine dependent epilepsy across the age span: A nationwide retrospective observational study

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107099

Epilepsy Res. 2023 Jan 27;190:107099.

Jamali A、Kristensen E、Tangeras T、Arntsen V、Sikiric A、Kupliauskiene G、Myren-Svelstad S、Berland S、Sejersted Y、Gerstner T、Hassel B、Bindoff LA、Brodtkorb E

背景：吡哆醇依赖性癫痫 (PDE) 是一种罕见的癫痫病，通常表现为新生儿癫痫发作。大多数病例是由双等位基因致病性 ALDH7A1 变异引起的。虽然抗癫痫发作药物无效，但吡哆醇可控制癫痫发作，饮食干预可能有益。由于青春期之后的自然史研究不足，我们的研究旨在评估挪威不同年龄段的 PDE 范围。

方法：通过联系所有挪威儿科、神经科和神经康复科以及相关专业协会来确定患者。收集并审查了医疗记录。

结果：我们确定了 15 名接受治疗的 PDE 患者；13 例有 ALDH7A1 变异体 (PDE-ALDH7A1)，1 例有 PNPO 缺陷，1 例病因不明。在 PDE-ALDH7A1 患者中，有 12 人在研究时还活着；五名 > 18 岁，六名 < 4 岁。中位年龄为 10 岁（范围 2 个月至 53 岁）。估计最低患病率在儿童中为 6.3/百万，在成人中为 1.2/百万。10 人在出生后的第一天就开始癫痫发作。围产期并发症和神经放射学异常表明一些患者有其他癫痫发作病因。吡哆醇对 6 例有立竿见影的效果，而 6 例则有延迟 (>1 小时) 或不确定的效果。从第一次癫痫发作到持续治疗的中位延迟为 11 天（范围 0-42）。9 例经历了伴有并发症或停用吡哆醇的爆发性癫痫发作。认知功能结果从正常到严重智力障碍不等。这种情况在成年后似乎保持稳定。

意义：我们发现 PDE-ALDH7A1 在儿童中的患病率比成人高得多，这表明既往诊断不足和早期死亡。围产期并发症很常见，可能会延迟其诊断和开始吡哆醇的治疗。终生持续使用吡哆醇治疗势在必行。由于更好的诊断和预后，成年患者的数量预计会增加。

19. 成人和儿童首次非诱发的癫痫发作后的预后

Prognosis of adults and children following a first unprovoked seizure

DOI:10.1002/14651858

Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jan 23;1(1):CD013847.

Neligan A, Adan G, Nevitt SJ, Pullen A, Sander JW, Bonnett L, Marson AG.

背景：癫痫的临床定义是间隔超过 24 小时的两次或两次以上的非诱发的癫痫发作。鉴于癫痫的诊断可能与显著的发病率和死亡率相关，临床医生(以及癫痫患者及其亲属)必须获得准确和可靠的预后评估以指导临床实践了解单次非诱发的癫痫发作后进一步发展为非诱发性的癫痫发作(根据定义，诊断为癫痫)的风险。

目标：1. 对任何类型的单一非诱发的癫痫发作(或 24 小时内的丛集性的癫痫发作，或癫痫持续状态后的首次发作)后在后续时间点继续发生进一步的非诱发的癫痫发作的个体比例进行准确评估(总体预后)。2. 评估第一次非诱发的癫痫发作后的死亡率。

检索方法：我们检索了 2019 年 9 月 19 日到 2021 年 3 月 30 日发表在 Cochrane Register of Studies (CRS Web)、MEDLINE Ovid (1946 年至 2021 年 3 月 29 日)、SCOPUS (1823 年起)、ClinicalTrials.gov、世界卫生组织 (WHO) 国际临床试验注册平台 (ICTRP)。CRS Web 包括来自 PubMed、Embase、ClinicalTrials.gov、世界卫生组织国际临床试验注册平台 (ICTRP)、Cochrane 对照试验中心注册中心 (CENTRAL) 和 Cochrane 专业注册中心的含的随机或半随机对照试验和 Cochrane 审核组包括癫痫的专门登记，没有语言限制。在 MEDLINE (Ovid) 中，覆盖范围结束日期总是比检索日期晚几天。

选择标准：我们纳入了仅有单次非诱发的癫痫发作的所有年龄组的回顾性和前瞻性研究(新生儿期(< 1 月龄)除外)，至少随访 6 个月，无随访上限，研究终点为癫痫复发、死亡或失去随访。要入选，研究必须包括至少 30 名参与者。我们排除了因急性诱因或诱发因素，或在时间上接近急性神经损伤的癫痫患者，因为这些在病因学上不被认为是癫痫(急性症状性癫痫发作)。我们也排除了情境性癫痫发作的患者，如热性惊厥。

数据收集与分析：两位评估作者对通过电子搜索确定的标题和摘要进行了初步筛选，并删除了不相关的文章。我们获得了所有剩余的潜在相关研究的全文文章，或者那些无法仅从摘要确定相关性的文章，并且两位作者独立评估了入选标准。所有分歧均通过讨论解决，无需遵从第三位评估作者。我们使用数据提取表从纳入的研究中提取数据，该表基于用于预测模型研究 (CHARMS) 的系统评价的关键评估和数据提取清单。两位评估作者随后使用基于预后研究质量 (QUIPS) 工具的标准方法对纳入的研究进行了评估，该工具适用于总体预后 (癫痫复发)。我们使用 Review Manager 2014 进行了荟萃分析，使用随机效应通用逆方差荟萃分析模型，该模型解释了预后效应中的任何研究间异质性。然后，我们通过汇总估计 (平均预后因素效应)、其 95% 置信区间 (CI)、 I^2 和 τ^2 估计值 (异质性) 以及预后效应的 95% 预测区间总结了荟萃分析在 6 个月、12 个月和 24 个月这三个不同时间点的单个人群。根据纳入队列的年龄进行亚组分析；涉及所有年龄段的研究，仅招募成人的研究和纯粹儿科的研究。

主要结果：58 项研究 (涉及 54 个队列) 共有 12,160 名参与者 (中位数 147 名，范围 31 至 1443 名) 符合审查的纳入标准。在这 58 项研究中，26 项研究是儿科研究，16 项研究是成人研究，其余 16 项研究是儿科和成人人群的组合。大多数纳入的研究采用队列研究设计，包括两项病例对照研究和一项巢式病例对照研究。32 项研究 (29 个队列) 报告了前瞻性纵向设计，15 项研究采用回顾性设计，其余研究为随机对照试验。其中九项研究包括首次非诱发的癫痫发作后的死亡率数据。要纳入死亡率研究，必须在第一次非诱发的癫痫发作后的特定时间点给出比例死亡率 (PMR) 或标准化死亡率 (SMR)。要纳入荟萃分析，一项研究必须在 6 个月、12 个月或 24 个月时提供明确的癫痫发作复发数据。荟萃分析中包含 46 项研究，其中 23 项是儿科研究，13 项是成人研究，10 项是儿科和成人的组合。在三个时间点进行了荟萃分析；所有年龄段的儿童和成人研究分别为六个月、一年和两年。我们发现所有纳入研究的总体癫痫发作复发率在六个月时分别为 27% (95% CI 24% 至 31%)、一年时 36% (95% CI 33% 至 40%) 和 43% (95% CI 两年后 37% 至 44%，成人亚组分析的估计值略低，儿科亚组分析的估计值略高。由于大多数纳入的研究都是短期随访，而且很少有研究显示超过两年的单

一时间点的复发率，因此无法提供超过这些时间点的癫痫发作复发风险的汇总估计。所提供的证据具有中等确定性。

作者的结论：尽管数据存在局限性（中等质量证据），主要与临床和方法学异质性有关，但我们提供了儿童和成年人在 6 个月、1 年和 2 年时癫痫复发的可能风险的汇总估计。这提供的信息可能有助于临床医生就短期内进一步癫痫发作的可能风险向患者（或其父母）提供咨询，但是同时我们也承认缺乏长期复发数据，尤其是 10 年以上。

20. GABA A 受体神经传递与癫痫：原理、疾病机制和药物治疗

GABAA receptor neurotransmission & epilepsy: principles, disease mechanisms & pharmacotherapy

DOI:10.1111/jnc.15769

J Neurochem. 2023 Jan 22.

Bryson A, Reid C, Petrou S.

癫痫是一种常见的神经系统疾病，与大脑神经元网络中兴奋-抑制平衡的改变有关。GABA A 受体神经传递是最普遍的抑制性神经传递形式，与癫痫的病理生理学和治疗密切相关，一个多世纪以来一直是抗癫痫发作药物的主要靶标。现已确定，GABA 通过一系列 GABA A 受体亚型发挥多方面影响，其影响远远超出简单地抵消兴奋性活动。作为 GABA A 的作用详细阐述了抑制回路中的神经传递，这将有助于开发能够纠正癫痫病理学潜在网络功能障碍的精确疗法。

21. 脑肿瘤相关性癫痫 (BTRE) 的管理：叙述性回顾和治疗建议

Management of brain tumour related epilepsy (BTRE): a narrative review and therapy recommendations

DOI: 10.1080/02688697.

Br J Neurosurg. 2023 Jan 24;1-8.

Vacher E, Rodriguez Ruiz M, Rees JH.

脑肿瘤相关性癫痫 (BTRE) 对生活质量有重大影响，对驾驶、就业和社交活动都有影响。由于耐药性发生率较高以及抗癌治疗和抗癫痫发作药物 (ASM) 之间可能存在相互作用，BTRE 的管理很复杂。治疗这些患者的神经内科医生、神经外科医生、肿瘤科医生、姑息治疗医师和临床护士将从最新的临床指南中受益。我们的目标是回顾当前的文献并概述 BTRE 最佳治疗的具体建议，包括原发性脑肿瘤 (PBT) 和脑转移瘤 (BM)。在 PubMed、MEDLINE 和 EMCARE 中对 2000 年以来关于 BTRE 的文献进行了全面的检索。使用了广泛的搜索策略，证据根据牛津循证医学中心的证据等级进行评估和分级。BM 患者的癫痫发作频率在 10% 到 40% 之间变化，而 PBT 患者的癫痫发作频率从 30%（高级别胶质瘤）到 90%（低级别胶质瘤）不等。在 BM 患者中，危险因素包括 BM 数量和黑色素瘤组织学。在 PBT 患者中，BTRE 在组织学级别较低、额叶和颞叶肿瘤、存在 IDH（异柠檬酸脱氢酶）突变和皮质浸润的患者中更为常见。所有 BTRE 患者都应接受 ASM 治疗。非酶诱导型 ASM 被推荐

作为 BTRE 的一线治疗，但高达 50% 的因 PBT 导致的 BTRE 患者仍然耐药。尽管没有随机试验测试更新的药物，但没有证明使用预防性 ASM 有好处。手术和肿瘤治疗，即放射疗法和化学疗法可改善 BTRE。迷走神经刺激已取得部分成功。该综述强调了 BTRE 管理的高质量证据的相对缺乏，并为旨在改善控制癫痫发作、生活质量和 ASM 适应症的进一步研究提供了框架。

要点：无论患者的癫痫是局灶性发作还是全面性发作，对所有有癫痫发作的原发性或转移性脑肿瘤患者提供左乙拉西坦或拉莫三嗪。由于癫痫复发率高，不建议缓解期患者停用 ASM。新发癫痫患者不推荐进行 ASM 预防。左乙拉西坦和拉莫三嗪在怀孕和哺乳期间都是安全的。

22. 抗癫痫发作药物的相互作用和联合治疗的建议

Interactions between anti-seizure medications and recommendations for combination treatment

DOI: 10.1007/s00115-022-01434-8

Nervenarzt. 2023 Jan 25.

Hoppe B, Weber Y, Wolking S.

药物治疗是癫痫治疗中最重要的支柱。在大约 50% 的癫痫患者中，抗癫痫发作药物 (ASM) 的单一疗法是不够的。了解联合治疗中特定药物相互作用对于识别和避免不良副作用以及相关治疗风险（包括效率损失和中毒）至关重要。相互作用可以是药代动力学或药效学性质。联合疗法中相互作用的某些效果也可能是有利的。并非所有 ASM 都需要血清中的治疗药物监测，应合理使用，但是，如果存在适应症，则应始终如一地进行。

23. 癫痫药物治疗的基础

The Basis of Medication Therapy for Epilepsy

DOI: 10.11477/mf.1436204720

No Shinkei Geka. 2023 Jan;51(1):95-104.

Ryosuke Hanaya

一到三种抗癫痫发作药物 (ASM) 可使 60-70% 的癫痫患者实现良好的癫痫发作控制。然而，大量患者出现不良反应，不得不更换 ASM。与传统 ASM 相比，新型 ASM 引起的不良反应和药物相互作用更少。据报道，它们的致畸性也很低。新型 ASM 的抗癫痫发作作用并不强于传统 AEM；然而，这些 ASM 特性提高了依从性，并允许联合治疗耐药性癫痫。新开发的 ASM 与传统药物相比，药物相互作用更少。因此，即使是脑血管疾病或脑肿瘤等脑部病变引起的症状性癫痫，抗癫痫发作药物与其他药物联合使用更容易治疗这些疾病。此外，随着老龄化社会的发展，老年人癫痫病的处方应该不会增加抗癫痫发作药物引起的中风或骨折的风险，同时尽量减少抗癫痫发作药物对认知功能和精神障碍的影响。本综述概述了癫痫患者的药物治疗。

24. 父母对癫痫治疗的想法和决策：定性证据综合

Parent perceptions and decision making about treatments for epilepsy: a qualitative evidence synthesis

DOI: 10.1136/bmjopen-2022-066872

BMJ Open. 2023 Jan 31;13(1):e066872.

Uhl S, Konnyu K, Wilson R, Adam G, Robinson KA, Viswanathan M.

目标：癫痫治疗决策是复杂的，了解是什么让看护者做出有关儿童癫痫治疗的决策对于更好地支持看护者及其孩子至关重要。我们综合了照顾者对儿童癫痫治疗的观点和经验的证据。

设计：使用最适合的框架对定性研究进行系统回顾，并使用定性研究回顾 (GRADE-CERQual) 方法对证据进行评估、制定和评估置信度分级。

数据来源：搜索 Embase、PubMed、CINAHL、PsycINFO、SocINDEX 和 Web of Science，时间为 1999 年 1 月 1 日至 2021 年 8 月 19 日。

资格标准：我们纳入了定性研究，以检验看护者对儿童癫痫的抗癫痫发作药物、饮食或手术治疗的看法。我们排除了未以英文报告的研究。

数据提取和合成：我们将定性证据提取到理论领域框架 (TDF) 定义的 14 个领域中的 1 个领域。一名审查员提取研究数据和方法学特征，两名审查员提取定性结果。该团队验证了所有提取。我们确定了 TDF 域内的主题并综合了这些主题的摘要陈述。我们使用 GRADE-CERQual 评估了我们对总结陈述的可靠性。

结果：我们确定了五项研究（在六份报告中）具有良好的方法学质量，重点关注家长对神经外科的看法；我们发现有关父母对药物或饮食的看法的间接证据有限。我们确定了与治疗决策相关的 14 个 TDF 领域中的 6 个主题：知识、情感；社会/职业角色和身份；社会影响力；关于治疗结局的可靠性；环境背景和资源。

25. 镇静疗法对患有慢性非传染性疾病的老年患者的影响：一项荟萃分析

Effects of tranquilization therapy in elderly patients suffering from chronic non-communicable diseases: A meta-analysis

DOI: 10.2478/acph-2023-0003

Acta Pharm. 2023 Jan 24;73(1):43-57.

Li J, Li J, Cui Y, Li H, Hou X, Zhao F, Zhao Q, Zhao J, Lin P.

目前的荟萃分析搜索了与用于治疗老年人的不同镇静剂相关的文献，并根据剂量、结果类型和不良反应对其进行评估，以确定安全和可接受的镇静剂及其最佳剂量。使用 PubMed、Ebsco、SCOPUS 和 Web of Science 对老年患者使用镇静剂的随机对照试验、病例对照、回顾性和前瞻性研究进行了系统的文献综述。PICOS 标准

用于选择研究，并收集相关事件数据。该荟萃分析包括 2000 年至 2022 年间的 16 项随机对照试验，使用了 2224 名患者的数据。纳入的试验使用了各种镇静剂，例如地西洋、阿普唑仑、替马西洋和劳拉西洋，并表明治疗效果高，不良反应低。与 Egger 检验的 p 值为 0.853，Begg's 检验的 p 值为 0.13，当前的荟萃分析显示发表偏倚的可能性极小。最近的一项荟萃分析支持在老年人中使用镇静剂来治疗失眠、癫痫或焦虑症，但只能使用适度的剂量，因为大剂量是有害的并会产生许多戒断症状。

26. 成人抗癫痫药物（抗癫痫药物）：开始、监测和停止

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

J Neurol . 2023 Jan;270(1):573-581 DOI: 10.1007/s00415-022-11378-3

Angus-Leppan H, Sperling MR, Villanueva V.

在活到 80 岁的人中，多达 10% 的人有一次或多次癫痫发作；而且许多人不需要抗癫痫药物。在 85% 的患者中，诊断来自于有发作事件的历史。三分之一的明显“首次癫痫发作”的患者有既往事件，将诊断为癫痫。有针对性的调查对分类和风险预测很重要。癫痫复发风险低的患者通常不接受 ASM 治疗。高危患者有多重癫痫发作、神经功能缺损、智力障碍和/或相关异常检查需要 ASM。个人因素调节这种决策。未来的集成技术为癫痫监测和预测提供了改变游戏规则潜力，但还不够强大、方便或负担得起。对服用 ASM 的患者进行药物监测可以证实 ASM 毒性，或者当不粘附、吸收不良或代谢快被怀疑是突发性癫痫发作的原因时。当这些因素是间歇性或不规则时，它们就不那么有用了。目前的证据不支持常规血清水平监测，因为它不能可靠地预测控制、复发或不良反应。停止 ASM 的决定应在与患者充分讨论风险和收益后做出。除了癫痫复发的人群危险因素外，还必须考虑患者的生活方式和偏好。ASM 通常在至少两年的缓解后，以缓慢的分步方式停用，一次停用一种。ASM 停药 2 年后，癫痫复发风险才会达到平稳期，患者需要在此期间接受专家随访。

27. 抗癫痫药物的坚持模式会影响癫痫患者不明原因猝死的风险：一项使用处方的数据关联研究

Adherence patterns in antiseizure medications influencing risk of sudden unexplained death in epilepsy: A data linkage study using dispensed prescriptions.

Epilepsia . 2023 Jan 8. doi: 10.1111/epi.17502. DOI: 10.1111/epi.17502

Tan M, AllEMAnn SS, Qin XS, D'Souza WJ.

目的：药物依从性被认为是癫痫（SUDEP）突然意外死亡的重要危险因素，尽管测量准确性困难。本研究旨在估计抗癫痫药物（ASM）的依从性，并确定影响癫痫死亡率的依从性模式。

方法：这是一项回顾性队列研究，对 2012 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日在澳大利亚维多利亚州墨尔本圣文森特医院就诊的三级癫痫门诊患者进行研究。与澳大利亚国家处方、死亡和验尸官数据库进行隐私保护数

据链接。在 2012 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日的 3 年“里程碑期”中，我们使用粘附包对 ASM 依从性进行了四类纵向分组的轨迹模型拟合，这些轨迹来自反复出现的 90 天处方分发窗口。在 2015 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日的“观察期”中，我们估计了每种坚持模式下 SUDEP 和全因死亡的风险。Cox 比例风险和逻辑回归模型对年龄、性别、社会经济地位、癫痫病程、共病、耐药性和癫痫控制不足进行了调整。

结果：对 1187 名参与者进行了中位 3.2 年的观察（四分位数范围= 2.4-4.0 年）。在观察期内观察到 66 例死亡，其中 10 例 SUDEP 病例。我们确定了四种 ASM 依从性模式：良好，51%；下降，24%；弱，16%；非常弱，9%。依从性下降与 SUDEP 风险增加相关，1 年的危险比 (HR) = 8.43 (95%可信区间[CI] = 1.10-64.45)，3 年的 HR = 9.17 (95% CI = 1.16-72.21)。与不改变 ASM 治疗相比，在持续耐药癫痫患者中，添加第 2 至第 4 个 ASM 可增强对 SUDEP 的保护。

意义：半数门诊癫痫患者存在 ASM 不依从。在四分之一的患者中观察到依从性下降与 SUDEP 风险增加 8 倍以上相关。如果我们要降低 SUDEP 的风险，任何持续的药物干预都必须包括维持和改善 ASM 依从性的策略。

28 中药治疗癫痫的疗效和安全性：一项最新的随机对照试验荟萃分析

Efficacy and safety of traditional Chinese medicine for the treatment of epilepsy: A updated meta-analysis of randomized controlled trials.

Epilepsy Res . 2023 Jan;189:107075

Lu H, Luo M, Chen R, Luo Y, Xi A, Wang K, Xu Z.

目的：评价中药治疗癫痫的疗效和安全性。

方法：对中文和英文数据库进行全面检索。所选研究的数据由两位作者独立提取和分析。

结果：荟萃分析共纳入 30 项随机对照试验 (rct)，共 2471 例患者。其中，4 项试验 (n = 235) 侧重于中药单一治疗，而其他 26 项试验 (n = 2236) 评估了中药作为抗癫痫药物 (ASMs) 的附加治疗的益处。对于疗效，meta 分析发现 (1) 中药单药治疗组有效率高于对照组 (OR = 4.92, 95% CI: 2.29 ~ 10.57, Z = 4.08, P 0.0001)；(2) 添加中药也能提高有效率 (OR = 3.37, 95% CI: 2.65 ~ 4.30, Z = 9.85, P 0.00001) 和无发作率 (OR = 1.93, 95% CI: 1.53 ~ 2.44, Z = 5.58, P 0.00001)。在安全性方面，添加中药可降低总不良事件发生率 (OR = 0.46, 95% CI: 0.31 ~ 0.67, Z = 3.96, P 0.0001) 以及胃肠道和神经系统不良事件发生率。在这些随机对照试验中使用了 26 种不同的中药处方。其中，使用频率最高的 5 种药材为石菖蒲 (19/26)、甘草 (13/26)、天麻 (12/26)、半夏 (11/26)、茯苓 (11/26)。

结论：中药治疗癫痫可能是一种较为有效、安全的临床治疗策略。但仍存在一些局限性，如纳入研究存在偏倚风险，中药处方成分多样化，研究设计质量相对较低。

28. 使用日本药物不良事件报告数据库评估抗癫痫药物诱发自杀相关事件发生的药物警戒方法

A pharmacovigilance approach for assessing the occurrence of suicide-related events induced by antiepileptic drugs using the Japanese adverse drug event report database

Front Psychiatry . 2023 Jan 9;13:1091386

Takeao Koseki, Mikako Horie, Satomi Kumazawa, Tetsuo Nakabayashi, Shigeki Yamada

抗癫痫药物 (AED) 治疗后自杀倾向增加仍然存在争议。本研究旨在调查日本自杀相关事件 (SREs) 的发生情况。通过使用 2004 年 4 月至 2021 年 12 月的日本药物不良事件报告 (JADER) 数据库, 计算报告比值比 (RORs) 和信息成分 (ICs), 评估口服 AED 的 SREs 信号。此外, 还分析了影响 SREs 发生的因素和初始 AED 治疗的起始时间。在 22 种 AED 中, 12 种 (吡仑帕奈、硝西洋、左乙拉西坦、氯硝西洋、氯巴占、丙戊酸钠、苯巴比妥、拉莫三嗪、拉考沙胺、加巴喷丁、唑尼沙胺和卡马西平) 显示出 SREs 信号。患者年龄在 20 岁和 30 岁, 女性, 同时使用多种 AED 影响 SREs 的发生。在 6 种 AED 中, 服用所有 AED 的患者发生 SREs 的中位时间 < 100 天。药物警戒方法揭示了几种 AED 显示自杀信号。女性患者, 年龄在 20 ~ 30 岁, 正在接受 2 个以上 AED 联合治疗的患者, 以及 AED 治疗早期 (距离初始治疗 < 100 天) 患者应注意 SREs。

29. 癫痫和偏头痛共病相关药物靶点和机制的生物信息学和网络药理学分析

Bioinformatics and network pharmacology analysis of drug targets and mechanisms related to the comorbidity of epilepsy and migraine

Epilepsy Res . 2023 Jan;189:107066 DOI:

Ziyi Shen, Shengxiong Pu, Xing Cao, Ming Tang, Shenglin Wang, Dazhang Bai, Guohui Jiang

Affiliations expand

目的: 本研究旨在探索癫痫和偏头痛共病的潜在机制, 确定药物干预的潜在共同靶点, 并利用生物信息学和网络药理学方法为疾病预防和治疗提供新的途径。

方法: 使用 DisGeNET 数据库筛选癫痫和偏头痛的疾病靶点, 以确定交叉基因靶点。然后使用 WebGestalt 数据库进行基因本体 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。此外, STRING 数据库用于构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, Cytoscape 软件用于分析癫痫和偏头痛交叉点的蛋白质分子信号。

Drugbank 数据库用于确定癫痫和偏头痛中抗癫痫药物的常见靶点, 以进一步分析疾病基因靶向药物相互作用网络。最后, 进行了分子对接模拟, 以验证偏头痛和癫痫具有共同疾病和药物靶点的假设。

结果: 使用 DisGeNET 数据库共鉴定出 178 个癫痫和偏头痛的常见靶点, 使用 Score_gda 基因评分系统筛选出与疾病最相关的 24 个基因。GO 富集分析表明, 共同靶点主要富集在生物过程和分子功能中, 包括膜电位调节、无机离子跨膜转运、轴突信号、离子通道活性等。KEGG 通路富集分析表明, 其作用机制可能与神经活性

配体受体、AGE-RAGE、cAMP、VEGF 信号通路有关。PPI 网络构建和分析结果表明，PPI 网络有 23 个中心节点和 24 个连通边，平均节点度为 2.09，平均聚类系数为 0.384。在癫痫和偏头痛中具有潜在重要作用的 10 个基因是 CACNA1A、KCNQ2、KCNA1、SCN1A、PRRT2、SCN8A、KCNQ3、SCN2A、GRIN2A 和 GABRG2。药物库数据库的结果表明，抗癫痫药物，包括拉莫三嗪、托吡酯、丙戊酸、卡马西平、加巴喷丁和吡仑帕奈，也是偏头痛的共同靶点。在分子对接模拟中，三个最重要的靶点与药物表现出较强的结合亲和力。

结论：我们对疾病-基因-靶标-药物相互作用网络的系统和全面分析确定了偏头痛和癫痫常见的几种生物过程和分子功能，其中大多数与神经活性配体-受体相互作用有关。这些数据为癫痫和偏头痛的临床治疗提供了新的理论基础和参考，并可能有助于开发新的药理策略。

30. 道路交通事故与抗癫痫药物类之间的关联:VigiBase 中的药物警戒分析

Association between road traffic accidents and drugs belonging to the antiseizure medications class: A pharmacovigilance analysis in VigiBase.

Br J Clin Pharmacol . 2023 Jan;89(1):222-231

Chrétien B, Nguyen S, Dolladille C, Morice PM, Heraudeau M, Loilier M, Fedrizzi S, Bourguine J, Cesbron A, Alexandre J, Bocca ML, Freret T, Lelong-Boulouard V.

目的：根据其作用机制，抗癫痫药物（ASMs）可能有损害驾驶技能的不良反应。它们在神经精神疾病中的广泛应用使其成为具影响道路交通事故（RTA）潜力的一类药物。我们旨在利用世界卫生组织药物警戒数据库（VigiBase）评估 ASM 和 RTAs 之间的报告相关性。

方法：我们进行了歧化分析，计算调整后的报告优势比，以评估 ASM 和 RTAs 之间报告相关性的强度。采用单因素报告比值分析评估 ASM 和 RTAs 之间的药物-药物相互作用。

结果：VigiBase 共报告 1 341 509 例至少 1 例 ASM，其中 RTAs 报告 2.91%。与其他研究相比，8 个 ASM 与较高的 RTAs 报告相关（拉莫三嗪为 1.35[95%置信区间 1.11-1.64]，大麻二酚为 4.36[95%置信区间 3.56-5.32]）。在 ASMs 与 RTA 发病之间发现了 8 种显著的药物-药物相互作用，主要涉及 CYP450 的诱导。

结论：RTAs 与部分 ASM 之间存在明显的安全信号。多个 ASM 的联合可能进一步增加 RTA 的发生。对于已确定有 RTA 危险因素的患者，应谨慎考虑 ASM 处方。

31. 抗癫痫药物供应问题在德国癫痫患者中很常见

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

Epilepsy Behav . 2023 Jan;138:108988.

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

方法：Epi2020 研究是一项多中心研究，重点关注德国成人 PWE 的不同保健方面。除了基本的临床和人口统计学特征外，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。记录药物的通用切换，并使用利物浦不良事件量表（LAEP）测量不良反应。分析数据以发现供应问题的预测因素。

结果：共有 434 例 PWE 参与研究，平均年龄 40 岁（中位数 37 岁，SD = 15.5，范围 18-83 岁，254 例女性）。53.7% 的 PWE（n = 233）报告说，在过去 12 个月里，他们至少有一次在药店买不到 ASM，24.9%（n = 108）报告说，在过去 12 个月里，他们遇到过三次或更多 ASM 供应问题。用卡马西平和唑尼沙胺治疗的癫痫患者报告了频繁的供应问题，分别为 45.8% 和 44.8%，而用拉考沙胺和丙戊酸治疗的癫痫患者报告了较少的供应问题（分别为 17.0% 和 16.4%）。9 名患者（2.1%）在过去 12 个月内因供应问题而无法按处方服用至少一次 ASM。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）的患者发生了仿制药替换。那些有供应问题的患者更有可能接受更多的 ASM 治疗，LAEP 得分也更高。

结论：ASM 的供应问题在德国的 PWE 中很常见，并且在较老和较新的 ASM 中都有报道。供应问题导致 ASM 不依从性，并与服用 ASM 的数量和不良事件呈正相关。

32. 扩展 KCNK4 的表型谱：从综合征性神经发育障碍到运动性癫痫

Expanding the phenotypic spectrum of KCNK4: From syndromic neurodevelopmental disorder to rolandic epilepsy.

Front Mol Neurosci . 2023 Jan 5;15:1081097. doi: 10.3389/fnmol.2022.1081097. eCollection 2022.

Yan HJ, He YY, Jin L, Guo Q, Zhou JH, Luo S.

KCNK4 基因主要分布在神经元中，在控制静息膜电位和调节细胞兴奋性方面起着重要作用。此前，只有两种变异被确定与人类疾病相关，即面部畸形、多毛症、癫痫、智力/发育迟缓和牙龈过度生长（FHEIG）综合征。在这项研究中，我们对一组癫痫患者进行了基于三基的全外显子测序（WES）。在两个不相关的异质表型病例中发现了两种可能的从头致病变异，包括一种罗兰德癫痫和一种 FHEIG 综合征。大多数的硅算法预测这两个变体会被破坏。这些变异在对照组中没有显示出等位基因频率，在病例队列中呈现出统计上高于对照组的频率。FHEIG 综合征相关变异均位于对稳定传导构象起重要作用的区域，而 Rolandic epilepsy 相关变异则分布在对传导构象影响较小的区域。本研究扩展了 KCNK4 的遗传和表型谱。KCNK4 的表型变异可能与分子亚区域效应有关。卡马西平/奥卡西平和丙戊酸钠可能是 KCNK4 变异患者有效的抗癫痫药物。

33. 抗癫痫药物靶点扰动和颅内动脉瘤风险：孟德尔随机化和共定位研究

Anti-Epileptic Drug Target Perturbation and Intracranial Aneurysm Risk: Mendelian Randomization and Colocalization Study.

Stroke . 2023 Jan;54(1):208-216

Bakker MK, van Straten T, Chong M, Paré G, Gill D, Ruigrok YM.

背景：在一项颅内动脉瘤（IA）的全基因组关联研究中，发现 IA 相关基因与编码有效抗癫痫药物靶点的基因之间富集。我们的目的是评估这种多效性是否由共同的疾病机制驱动，这可能突出 IA 的治疗策略。

方法：使用 2 个样本的逆方差加权孟德尔随机化和遗传共定位分析，我们评估：（1）癫痫倾向是否一般影响 IA 风险，以及（2）血液和动脉组织中抗癫痫药物靶点的基因和蛋白质表达水平的变化是否可能因果影响 IA 风险。

结果：我们没有发现癫痫对 IA 的整体影响。与抗癫痫药物靶点对应的 21 个基因和 13 个蛋白的表达支持 IA 风险的因果效应 ($P < 0.05$)。在这些基因和蛋白质中，影响 CNNM2 水平的遗传变异显示出与 IA 风险共定位的强有力证据（后验概率 $> 70\%$ ）。动脉组织中 CNNM2 水平升高与 IA 风险增加相关（优势比，3.02；[95% ci, 2.32-3.94]； $P = 3.39 \times 10^{-16}$ ）。CNNM2 的表达以 rs11191580 为最佳代理。如果系统血压是导致 IA 的唯一机制，那么该变异的影响程度比预期的要大。

结论：CNNM2 是 IA 与抗癫痫药物靶点多效性的驱动因素。服用抗癫痫药物苯妥英、丙戊酸或卡马西平有望降低 CNNM2 表达水平，从而降低 IA 风险。因此，CNNM2 在 IA 发病机制中的作用是进一步研究的重要靶点。

34. 抗癫痫药物的研究现状、合成及临床应用

Research Status, Synthesis and Clinical Application of antiepileptic drugs.

Curr Med Chem. 2023 Jan 17. 10.2174/0929867330666230117160632.

Si-Jie Wang 1, Min-Yan Zhao 1, Peng-Cheng Zhao 1, Wen Zhang 1, Guo-Wu Rao 1

根据 2017 年 ILAE 的官方定义，癫痫是一种以反复发作为特征的慢性脑部疾病。根据 ILAE 在 2017 年发布的信息，它可以分为四种类型，包括局灶性癫痫、全面性癫痫、局灶合并全面性癫痫，以及发作类型不明的癫痫。自 1989 年以来，已有 24 种新的抗癫痫药物被批准用于治疗不同类型的癫痫。此外，还有多种抗癫痫药物处于临床实验中。这些新型抗癫痫药物有很多优点。在过去的 33 年里，市场上出现了许多抗癫痫药物，但还没有找到能够完全治愈癫痫的药物。本文根据靶点对上述药物进行了分类，并对每种药物的基本信息和临床研究进行了描述。对不同化学结构的构效关系进行了总结。本文为癫痫药物的后续研究提供了帮助。

35. 一项关于识别基因特征作为预测患者对抗癫痫药物反应的标志物的试点研究

A pilot study on identifying gene signatures as markers for predicting patient response to antiseizure medications.

Neurol Sci. 2023 Jan 20. DOI:10.1007/s10072-023-06605-2.

Yifei Duan # 1 , Liyuan Kang # 2 , Yujie He 2 , Menglong Li 2 , Ting Li 3 , Zhining Wen 4 5 , Lei Chen 6

很多生物标志物与癫痫的诊断有关，但很少有生物标志物可以用于预测对抗癫痫药物（ASMs）的反应。在这项研究中，我们通过比较对丙戊酸钠有反应的癫痫患者和未使用任何 ASM 的癫痫患者的基因表达谱，确定了 26 个显著上调和 32 个下调的基因。基因集富集分析的结果表明，在对丙戊酸钠有反应的患者中，铁死亡通路受到了明显的影响（ $P = 0.0087$ ）。有趣的是，该通路中的基因 NCOA4 在两组之间表现出明显不同的表达水平，表明 NCOA4 可以作为一个潜在的生物标志物来更好地了解丙戊酸钠耐药的机制。此外，六个上调基因 SF3A2、HMGN2、PABPN1、SSBP3、EFTUD2 和 CREB3L2 以及六个下调基因 ZFP36L1、ACRC、SUB1、CALM2、TLK1 和 STX2 也在两组之间表现出明显不同的表达模式。此外，根据丙戊酸钠、卡马西平和苯妥英治疗患者的基因表达谱，我们提出了一种通过使用 the Connectivity Map 评分方法预测对 ASMs 反应的策略。我们的研究结果有助于更好地理解 ASMs 的耐药机制，改善癫痫的临床治疗。

专家共识

1. 成人癫痫患者抑郁症治疗建议：专家共识

Proposed Recommendations for the Management of Depression in Adults with Epilepsy: An Expert Consensus

Neurol Ther. 2023 Jan 24.

Villanueva V, Artal J, Cabeza-Alvarez CI, Campos D, Castillo A, Flórez G, Franco-Martin M, García-Portilla MP, Giráldez BG, Gotor F, Gutiérrez-Rojas L, Albanell AM, Paniagua G, Pintor L, Poza JJ, Rubio-Granero T, Toledo M, Tortosa-Conesa D, Rodríguez-Uranga J, Bobes J.

简介：专家们一致认为，需要制定协议来指导卫生专业人员如何最好地管理癫痫患者 (PWE) 的精神疾病合并症。我们旨在为 PWE 抑郁症管理的关键问题制定实用建议。

方法：这是一项分四个步骤进行的定性研究：(1) 制定一份关于 PWE 抑郁症管理的问卷调查；(2) 文献综述，如果有来自指南/共识或系统综述的证据，起草初步建议；(3) 在没有可用证据的情况下，用于审查初始建议并针对这些问题制定新建议的名义小组方法；(4) 起草和批准最终建议。一个科学委员会（一名神经科医生和一名精神科医生）负责该项目的开发及其科学完整性。科学委员会选择了一个专家小组（九名神经科医生和九名在该领域有经验的精神科医生）参与名义小组会议并制定最终建议。

结果：制定了 15 条建议。四条关于筛查诊断：抑郁症筛查诊断、自杀风险评估、癫痫继发抑郁症诊断；九条关于抑郁症的管理：转诊给精神科医生，选择抗癫痫发作药，改变抗癫痫发作药，开始抗抑郁治疗，选择抗抑郁药，怀孕期间使用抗抑郁药，使用心理治疗，抗抑郁治疗持续时间和停止抗抑郁治疗；二条关于随访：通常情况下的随访持续时间，以及对有自杀风险的患者的随访。

结论：我们提供基于专家意见共识的建议，以帮助医疗保健专业人员评估 PWE 中的抑郁症。重度抑郁症的检测和治疗是改善癫痫预后和避免自杀风险的关键因素。

基础研究

1. 过氧化物酶体增殖物激活受体是癫痫治疗的假定靶点吗?目前的证据和未来的展望

Is the peroxisome proliferator-activated receptor gamma a putative target for epilepsy treatment? Current evidence and future perspectives.

Pharmacol Ther . 2023 Jan;241:108316

Senn L, Costa AM, Avallone R, Socała K, Wlaź P, Biagini G.

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 属于核受体家族, 主要认为与代谢障碍有关。然而, 近年来, PPAR γ 在不同神经系统疾病中的潜在作用被越来越多地研究。特别是在寻找癫痫患者的治疗靶点时, PPAR γ 参与癫痫发作控制的问题被提出。癫痫是一种慢性神经系统疾病, 除了疾病本身的问题外, 还对患者及其家庭的心理、社会和经济状况产生重大影响。考虑到癫痫的世界患病率在 0.5% - 1.0%之间, 这种疾病在其他神经系统疾病中排名第四, 仅次于偏头痛、中风和痴呆症。其中, 颞叶癫痫 (TLE) 是成人患者中最常见的癫痫形式。在接受抗癫痫药物治疗的患者中, 约 65%的人可以消失。对于那些癫痫仍然复发的人, 研究 PPAR γ 可能会导致新的 ASM 的发展。这篇综述的重点是最近关于不同化合物抗癫痫作用背后潜在的细胞内 PPAR γ 依赖过程的研究中最重要的发现。此外, 还讨论了最近的临床研究, 以及 PPAR γ 激动剂和生酮饮食 (KD) 在各种癫痫啮齿动物模型中的有希望的结果。

2. 抗癫痫药物在 HCN1 发育性和癫痫性脑病小鼠模型中的疗效

Efficacy of antiseizure medication in a mouse model of HCN1 developmental and epileptic encephalopathy

Epilepsia . 2023 Jan;64(1):e1-e8

Lauren E Bleakley, Chaseley E McKenzie, Christopher A Reid

在罕见癫痫患者中, 药物敏感谱的获取具有挑战性。证据表明, 在 HCN1 发育和癫痫性脑病 (DEEs) 患者中, 阻断钠通道作为其主要作用机制的抗癫痫药物会加剧癫痫发作, 而丙戊酸钠对一些患者有效。Hcn1 M294L 杂合敲入 (Hcn1M294L) 小鼠携带复发性功能获得 Hcn1 M305L 致病性变体的同源物, 并在患者中观察到癫痫发作和一些行为表型。我们用该小鼠模型研究了 HCN1 DEE 的药物疗效。HCN1M294L 小鼠在皮质电图 (ECoG) 上表现为癫痫样峰, 我们将其作为药物效果的可量化指标。苯妥英、拉莫三嗪和替加滨显著增加了 ECoG 峰值频率, 拉莫三嗪和替加滨在测试的小鼠中触发癫痫发作。此外, 卡马西平有很强的增加峰值趋势。相比之下, 左乙拉西坦、地西洋、丙戊酸钠和乙琥胺均显著降低了 ECoG 峰值频率。减少峰值的药物没有引起任何一致的 ECoG 谱变化, 而增加峰值的药物都增加了较慢的 δ 和/或 θ 波段的功率。这些数据提供了一个框架, 在此基础上建立我们对临床环境中功能获得性 HCN1 DEE 药敏性的理解。

3. 膳食锌差异调节 GPR39 受体激动剂 TC-G 1008 在最大电击癫痫发作试验和戊四唑点燃癫痫模型中的作用

Dietary Zinc Differentially Regulates the Effects of the GPR39 Receptor Agonist, TC-G 1008, in the Maximal Electroshock Seizure Test and Pentylentetrazole-Kindling Model of Epilepsy.

Cells . 2023 Jan 9;12(2):264. doi: 10.3390/cells1202026

Doboszewska U, Socała K, Pieróg M, Nieoczym D, Sawicki J, Sajnog A, Szewczyk B, Mlyniec K, Sowa I, Baratkiewicz D, Wlaź P.

G 蛋白偶联受体 39 (GPR39) 作为未来药物的作用靶点正受到越来越多的关注, 但对其药理学的理解还存在差距。锌是一种内源性激动剂或变构调节剂, 而 TC-G 1008 是一种合成的小分子激动剂。锌也是 TC-G 1008 在 GPR39 上活性的正变构调节剂。TC-G 1008 激活 GPR39 可促进戊四唑 (PTZ) 诱发癫痫模型的癫痫发作。TC-G 1008 可降低最大电休克发作阈值 (MEST) 的癫痫发作阈值。在此, 我们研究了 TC-G 1008 在缺锌情况下的作用。小鼠分别喂足锌饲料 (ZnA, 50 mg Zn/kg) 或缺锌饲料 (ZnD, 3 mg Zn/kg) 4 周。在饮食锌限制 4 周后, TC-G 1008 单次给药, 并进行 MEST 试验。另外几组小鼠开始 PTZ -点燃模型, 在此期间反复给药 TC-G 1008, 并继续饮食。在 MEST 测试中, 给予 TC-G 1008 可显著降低 ZnD 饮食小鼠的癫痫阈值, 但 ZnA 饮食小鼠则没有。长期给药的 TC-G 1008 增加了 ZnA 饮食组小鼠的最大癫痫严重程度和完全点燃小鼠的百分比, 但在 ZnD 饮食组小鼠中没有。我们的数据表明, 日粮中锌的含量是影响 TC-G 1008 在体内作用的一个因素。

4. 利拉鲁肽通过其抗氧化和抗炎特性对 PTZ 诱发惊厥的抗癫痫作用

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

Neurochem Res . 2023 Jan;48(1):188-195

Erdogan MA, Erdogan A, Erbas O.

癫痫是一种普遍且经常具有灾害性的神经系统疾病, 其定义是由脑异常电活动引起的复发性自发性癫痫发作。全世界有超过 1000 万人患有耐药性癫痫。这种严重的疾病需要新的治疗方法。氧化应激和亚硝化应激都被认为在癫痫的病因学中起作用。利拉鲁肽是一种胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物, 用于治疗 2 型糖尿病。根据最近的研究, 利拉鲁肽还显示出神经保护特性, 改善小鼠的记忆保留和海马锥体神经元总数。本研究旨在观察利拉鲁肽对戊四唑 (PTZ) 所致癫痫大鼠模型的抗癫痫和抗氧化作用。

48 只大鼠被随机分为两组: 一组有脑电图 (EEG) 记录, 另一组进行行为评估。大鼠接受两种不同剂量 (3-6 mg/kg) 的利拉鲁肽腹腔注射 (IP) 或安慰剂, 然后是戊四唑 (IP)。为了确定利拉鲁肽是否具有抗癫痫发作的特征, 我们使用脑电图、拉辛惊厥量表 (RCS)、第一次肌阵挛时间 (FMJ) 以及 MDA、SOD、TNF- α 、IL-1 β 和 GAD-67 水平检测了大鼠的癫痫发作活动。平均脑电图峰值波百分比评分从 75.8% (安慰剂) 降低到 59.4% (低剂量) 和 41.5% (高剂量)。FMJ 从平均 70.6 s (安慰剂) 增加到 181.2 s (低剂量) 和 205.2 s (高剂量)。RCS 从平均 5.5 (安慰剂) 降低到 2.7 (低剂量) 和 2.4 (高剂量)。利拉鲁肽 (3 和 6 mg/kg i.p) 成功地降低了 PTZ 诱导的癫痫相关的 spike 百分比和 RCS, 并显著降低了 MDA, TNF- α , IL-1 β 和升高的 SOD, GAD-67 水平。与对照组相比, 利拉鲁肽在两种剂量下都显著降低了癫痫发作活动, 很可能是由于其抗氧化和抗炎特性。利拉鲁肽作为抗癫痫药物的潜在临床作用有待进一步探讨。

5. MDR1 和 NAC1 基因多态性对约旦癫痫患者抗癫痫药物耐药性的潜在影响：一项横断面研究

The potential implication of MDR1 and NAC1 genetic polymorphisms on resistance to antiepileptic drugs among Jordanian epileptic population: a cross-sectional study

Ann Hum Biol. 2023 Jan 30;1-29.

Abduljabbar R, Tamimi DE, Yousef AM.

背景：对抗癫痫药物 (AED) 的耐药性仍然是神经科医生面临的主要挑战之一。药物外排转运蛋白的多态性，如多药耐药 (MDR1) 基因和靶位点，如伏隔核相关 1 (NAC1) 基因，已被认为会影响对治疗的反应性。

目的：评估 MDR1 和 NAC1 多态性与约旦癫痫患者 AEDs 耐药性的关联。

对象和方法：86 名约旦癫痫患者被纳入研究。提取 DNA 并通过聚合酶链式反应进行基因分型，然后进行测序。研究了 MDR1 上的九个单核苷酸多态性 (SNP) 和 NAC1 上的六个 SNP。

结果：MDR1 和 NAC1 多态性似乎不影响基因型或等位基因水平的 AED 耐药性。然而，在 MDR1 rs2032588 (OR = 5; 95%CI = [1.3-18.8], p = 0.01) 和等位基因水平的男性 AEDs 耐药性之间发现了很强的关联。此外，数据还揭示了 MDR1 rs1128503 与女性 AEDs 耐药性在等位基因水平上的关联。

结论：数据表明 MDR1 和 NAC1 多态性不影响约旦癫痫患者的 AEDs 耐药性。然而，在两个 SNP (rs2032588 和 rs1128503) 的 MDR1 多态性和 AED 耐药性之间存在性别依赖性关联。

6. 布洛芬衍生物通过 GABA 能神经调节对成年斑马鱼的抗焦虑和抗惊厥作用

Anxiolytic and anticonvulsant effect of Ibuprofen derivative through GABAergic neuromodulation in adult Zebrafish

DOI: 10.1080/07391102.

J Biomol Struct Dyn. 2023 Jan 25;1-8.

Rodrigues Garcia T, Freire PTC, da Silva AW, Ferreira MKA, Rebouças EL, Mendes FRS, Marinho EM, Marinho MM, Teixeira AMR, Marinho ES, Bandeira PN, de Menezes JESA, Dos Santos HS.

焦虑和癫痫影响着全世界数百万人，而这些病症的治疗涉及使用苯二氮卓类药物，这些药物具有依赖性和镇静等严重的副作用，因此有必要发现新的抗焦虑和抗癫痫发作药物。许多布洛芬衍生物的合成路线已被开发出来，这些衍生物已显示出良好的药理作用。因此，本研究旨在通过计算机研究评估布洛芬 (IBUACT) 对成年斑马鱼动物模型的抗焦虑和抗惊厥作用及其与 GABA 能受体的相互作用。光/暗偏好测试 (Scototaxis 测试) 用于评估用 IBUACT 和地西洋急性处理的成年斑马鱼的抗焦虑行为，并通过戊四氮 (PTZ) 诱导的癫痫模型研究了它们的抗惊厥作用。用 IBUACT 治疗的动物表现出与地西洋相似的抗焦虑行为，用氟马西尼预处理可逆转这种行为。PTZ 诱发的癫痫发作在所有三个阶段都被 IBUACT 延迟，并显示在 GABA 的地西洋区域强烈结合一个。

此外，这项工作提供了布洛芬衍生物在中枢神经系统 (CNS) 病理学中新药理学应用的证据，为新研究开辟了视野。

7. DDIT4 的下调通过 PI3K/Akt 通路抑制铁死亡来改善自闭症的异常行为

Downregulation of DDIT4 ameliorates abnormal behaviors in autism by inhibiting ferroptosis via the PI3K/Akt pathway

DOI: 10.1016/j.bbrc. 2022.12.032.

Biochem Biophys Res Commun. 2023 Jan 22;641:168-176.

Ting Luo, Si-Si Chen, Ye Ruan, Hua-Ying Chen, Yu-Mei Chen, Ya-Min Li, Wen Zhou

自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种病因不明的复杂疾病。研究表明，铁死亡也与 ASD 进展有关，但具体机制尚不清楚。丙戊酸 (VPA) 在体外诱导神经元铁死亡。机理研究表明，VPA 和铁死亡诱导剂均可促进神经元中 DDIT4 的表达，从而抑制 PI3K/Akt 通路的激活。DDIT4 增加了 ROS、MDA 和 Fe²⁺ 的积累，通过灭活 PI3K/Akt 通路抑制神经元活力并下调 GPX4 表达。铁死亡抑制剂逆转了 DDIT4 的抗存活作用，表明 DDIT4 通过 PI3K/Akt 通路增强铁死亡，从而抑制神经元活力。进一步体内实验发现，自闭症小鼠 ROS、MDA 和 Fe²⁺ 水平较高，DDIT4 表达增加，GPX4、p-PI3K 和 p-Akt 表达水平下调；DDIT4 表达下调后，ROS、MDA 和 Fe²⁺ 的积累显著降低，而 GPX4、p-PI3K 和 p-Akt 的表达水平上调，表明 DDIT4 敲低减少了自闭症小鼠的铁死亡。此外，DDIT4 下调、PI3K/Akt 通路激活和铁死亡抑制剂均改善了自闭症小鼠的社交行为缺陷、重复刻板和强迫行为、焦虑和探索行为，但 PI3K/Akt 通路抑制剂显著阻断了 DDIT4 对异常行为的拯救自闭症小鼠的下调。因此，下调 DDIT4 表达可通过 PI3K/Akt 通路抑制铁死亡来改善自闭症的异常行为，表明 DDIT4、PI3K/Akt 通路和铁死亡在自闭症中起关键作用。

8. 惊厥药物对神经元和内皮一氧化氮合酶的相反作用——一氧化氮双重促惊厥/抗惊厥作用的可能解释

The opposite effect of convulsant drugs on neuronal and endothelial nitric oxide synthase - A possible explanation for the dual proconvulsive/anticonvulsive action of nitric oxide

DOI: 10.2478/acph-2023-0004

Acta Pharm. 2023 Jan 24;73(1):59-74.

Vega Rasgado LA, Ramón-Gallegos E, Rodríguez-Páez L, Alcántara-Farfán V.

一氧化氮 (NO) 参与内皮依赖性血管舒张和神经传递/神经调节等过程。NO 在癫痫中的作用是有争议的，将其归因于抗惊厥和促惊厥的特性。阐明 NO 的这种双重作用可能会有助于开发新的抗癫痫发作药物。我们实验室之前的结果表明，NO 在癫痫发作中的这种矛盾作用可能取决于所涉及的一氧化氮合酶 (NOS) 亚型，它可能在癫痫发生中发挥相反的作用，其中一个促惊厥药，另一个是抗惊厥药。研究了惊厥药对神经元一氧化氮 (nNO) 和内皮一氧化氮 (eNO) 水平的影响。考虑到神经元和内皮 NOS 在神经元和星形胶质细胞中的分布，神

经元和星形胶质细胞的原代培养物被用作研究模型。使用分光光度法研究了戊四唑、氨基硫脲、4-氨基吡啶和荷包牡丹碱对 NO 水平的影响。它们对神经元和星形胶质细胞中 NO 水平的影响取决于治疗的浓度和时间。这些惊厥药物导致 nNO 增加，但 eNO 减少与两种情况下的治疗持续时间成正比。显然，nNO 具有惊厥性财产，可能通过 GABA 受体介导其对谷氨酸能和 GABA 能系统的影响。eNO 的抗惊厥特性可能是其对内皮血管扩张的影响和诱导血管生成的能力的结果。所描述的效果与癫痫发作一样持久。考虑到这些研究的局限性和诱导型 NO 的未知影响，还需要进一步的研究。

9. 甘草酸通过 miR-194-5p/PTGS2 轴调节神经元铁死亡，预防幼鼠颞叶癫痫

Glycyrrhizic acid protects against temporal lobe epilepsy in young rats by regulating neuronal ferroptosis through the miR-194-5p/PTGS2 axis.

Kaohsiung J Med Sci. 2023 Jan 17. DOI:10.1002/kjm2.12642.

Ting-Ting Yi 1, Li-Mei Zhang 1, Xiang-Nan Huang 1

颞叶癫痫 (TLE) 导致患者生活质量下降。据报道，甘草酸 (GA) 对癫痫持续状态有神经保护作用。在此，本研究着手探索 GA 在 TLE 幼鼠中的功能机制。首先，用氯化锂和毛果芸香碱方案建立 TLE 幼鼠模型，然后用不同剂量的 GA、miR-194-5p-antagomir 或/和 sh-前列腺素内氧化合酶 2 (PTGS2) 治疗，观察海马中铁含量、谷胱甘肽和丙二醛水平、GPX4 (谷胱甘肽过氧化物酶 4) 和 PTGS2 蛋白水平变化。通过 HE、Nissl 和 TUNEL 染色评估神经元损伤和凋亡。此外，还检测了 miR-194-5p 的表达模式。miR-194-5p 和 PTGS2 的结合位点用双荧光素酶试验进行了验证。简而言之，不同剂量的 GA (20、40 和 60mg/kg) 降低了 TLE 幼鼠的癫痫评分、频率和持续时间，同时降低了海马中的铁含量、脂质过氧化、神经元损伤和细胞凋亡。沉默 miR-194-5p 部分地取消了 GA 对 TLE 幼鼠的抑制铁死亡和减轻神经元损伤的作用。此外，PTGS2 被验证为 miR-194-5p 的一个靶点。GA 通过 miR-194-5p/PTGS2 轴抑制了 TLE 幼鼠的铁死亡并改善了神经元损伤。总体而言，我们的研究结果表明，GA 通过 miR-194-5p/PTGS2 轴抑制铁死亡，对 TLE 幼鼠的神经元损伤起到了保护作用。

10. 甘草酸参与调控癫痫持续状态 HMGB1/P38MAPK 信号通路

Glycyrrhizin regulates the HMGB1/P38MAPK signalling pathway in status epilepticus.

Mol Med Rep. 2023 Feb;27(2):45. 10.3892/mmr.2023.12932.

Zhong Luo 1, Meng Xu 1, Linhai Zhang 1, Haiqing Zhang 1, Zucui Xu 1, Zhongxiang Xu 1

近几十年来，有研究报告炎症在癫痫中起着关键作用，HMGB1 可能参与癫痫持续状态的发生发展。然而，HMGB1 是否通过调节 p38 丝裂原激活蛋白激酶 (p38MAPK) 信号通路参与癫痫持续状态的发病机制，尚未有报道。在本研究中，Sprague-Dawley 大鼠被随机分为以下四组：对照组、癫痫持续状态 (SE) 组、二甲基亚砜处理组 (DMSO + SE) 和甘草酸处理组 (GL + SE)。然后用 Racine 评分来评估行为变化。在海马中，用蛋白质印迹法评估 HMGB1 的表达水平，用苏木精和伊红染色以及透射电镜评估神经元的损伤，用免疫化学和免疫荧光法评估小胶质细胞的激活情况。结果表明，在海马中，HMGB1 存在于神经元和星形胶质细胞中，用

GL 处理后, HMGB1、p38MAPK 和磷酸化 p38MAPK 的蛋白表达水平被明显抑制。此外, GL 可以减轻海马 CA1 区的神经元损伤, 并防止 HMGB1 从细胞核转入细胞质。这些发现扩展了对 HMGB1 如何参与 SE 的理解, 并为 HMGB1 作为药物靶点的评估奠定了基础。

11. 二甲双胍和亚治疗剂量丙戊酸联合治疗可预防丙戊酸诱导的癫痫动物模型毒性

Combination of metformin and sub-therapeutic dose of valproic acid prevent valproic acid-induced toxicity in animal model of epilepsy.

Drug Chem Toxicol. 2023 Jan 17;1-9. DOI:10.1080/01480545.2023.2168689.

Muhammad Jamal 1 , Muhammad Azam 2 , Shabana Usman Simjee 12

丙戊酸 (VPA) 是治疗癫痫最主要药物之一。长期使用 VPA 不仅会诱发肝毒性, 还会损害认知功能。据报道, 二甲双胍可以预防癫痫发生并增强记忆。为了应对 VPA 诱发的不良事件, 我们假设将亚治疗剂量的 VPA 与二甲双胍联合使用, 可以减轻治疗剂量的 VPA 所产生的毒性。用戊四唑 (PTZ) 诱导的小鼠癫痫模型来评估亚治疗剂量的 VPA (100mg/kg) 和二甲双胍 (200mg/kg) 的联合效应。通过被动回避试验分析小鼠的记忆表现, 同时用碱性彗星试验来确定遗传毒性。进行组织病理学检查和血清生化分析以确定肝毒性。结果显示, VPA 与二甲双胍的联合剂量降低了癫痫发作的评分。VPA (300mg/kg) 作为单剂给药并没有增强 PTZ 引起的记忆障碍, 然而, 亚治疗剂量的 VPA 与二甲双胍联合使用可增强记忆功能。此外, 在碱性彗星试验中, 与 VPA 300 mg/kg 相比, 联合治疗显示出更低的遗传毒性。肝脏的组织病理学检查和血清肝酶的分析显示, 联合治疗 (VPA+二甲双胍) 逆转了 PTZ 或 VPA (300mg/kg) 治疗动物的毒性。根据研究数据, 可以得出结论, 亚治疗剂量的 VPA 与二甲双胍的联合治疗可用于癫痫发作。与 VPA 单药治疗相比, 该组合将防止肝脏毒性并增强记忆功能。

12. 大麻二酚对老年马免疫功能和健康参数的影响

The effects of cannabidiol on immune function and health parameters in senior horses.

Vet Immunol Immunopathol. 2023 Jan 19;257:110549. DOI:10.1016/j.vetimm.2023.110549.

Shelley Turner 1 , Heather K Knych 2 , Amanda A Adams 3

大麻二酚 (CBD) 有可能减少人类的疼痛和炎症, 从而引起人们对马科动物中使用 CBD 的兴趣。本研究的目的是通过测量炎症细胞因子和对疫苗接种的抗体反应以及其他健康参数来确定 CBD 对免疫功能的影响。从 2021 年 7 月到 2021 年 11 月, 每天给马口服 CBD (2 mg/kg: 13 匹) 或对照 (大豆油: 14 匹), 持续 90 天。在第 0、30、60 和 90 天收集外周血样。在第 90 天, 所有马匹继续接受治疗并接种马流感疫苗, 并在接种后的第 14 天和 21 天收集血样。对于所有的时间点的血浆样品用串联质谱测定 CBD 和代谢物, 7-OH CBD 和 7-COOH CBD。在 0、30、60 和 90 个时间点, 对血样进行 CBC 和化学分析。此外, 分离外周血单核细胞 (PBMC), 用佛波酯 (PMA) 和离子霉素刺激, 对细胞内干扰素 γ (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 进行染色, 然后通过流式细胞仪分析。RT-PCR 分析了受刺激的 PBMCs 和全血的细胞因子基因表达。炎症蛋白 C-

反应蛋白、白细胞介素 1 受体激动剂和前列腺素 E2 是用马特异性酶联免疫吸附法进行测定。在研究前后对所有马匹进行了促甲状腺激素释放激素刺激试验和口服糖试验，以分析代谢功能。血凝抑制 (HI) 滴度法测量了接种疫苗前后的免疫反应。所有数据均采用配对 t 检验或双向重复测量方差分析。测定 CBD 和代谢物的血浆浓度，与对照组处理的马相比，CBD 组 7-COOH CBD 是最重要的代谢物。与对照组马匹相比，CBD 治疗马匹的全血炎症细胞因子 IFN- γ 在第 60 天的表达明显下降，IL6 在第 60 天和第 90 天的表达也明显下降。CBD 对其他任何免疫因子、HI 滴度或健康参数没有明显影响。这项研究表明，CBD 治疗减少了一些炎症细胞因子的产生，但从 CBC 或化学成分的角度来看，没有负面的作用。这项研究是对 CBD 影响马的初步认识，但还需要更深入的研究来充分了解它对马健康的功效。

13. CB1 受体和大麻二酚对 Cav3.2 和 Cav2.2 钙通道的差异调节

Differential regulation of Cav3.2 and Cav2.2 calcium channels by CB1 receptors and cannabidiol.

Br J Pharmacol. 2023 Jan 17. DOI:10.1111/bph.16035.

Erika K Harding 1 2 3 , Ivana A Souza 2 3 , Maria A Gandini 2 3 , Vinicius M Gadotti 2 3 4 , Md Yousof Ali 2 3 4 , Sun Huang 2 3 , Flavia T T Antunes 2 3 , Tuan Trang 1 2 3 , Gerald W Zamponi 2 3

背景和目的：大麻素是慢性疼痛的一种有前途的治疗药物，然而临床试验往往无法肯定大麻素的镇痛效果。抑制电压门控钙通道是大麻素可能产生镇痛作用的一种机制。我们假设大麻素和大麻素受体激动剂可通过不同的机制调控不同类型的电压门控钙通道。

实验方法：对表达 Cav3.2 或 Cav2.2 的 tsA-201 细胞进行电生理记录，以评估 HU-210 或大麻二酚 (CBD) 在 CB1 受体 (CB1R) 存在和不存在时的抑制作用。同源模型评估了 CBD 在 Cav2.2 和 Cav3.2 的潜在相互作用位点。在炎症和神经性疼痛的小鼠模型中评估了 CBD 的镇痛效果。

结果：HU-210 (1 μ M) 在 CB1R 存在的情况下可抑制 Cav2.2 的功能，无论 CB1R 是否共同表达，对 Cav3.2 都没有影响。相比之下，CBD (3 μ M) 没有产生对 Cav2.2 的抑制作用，而是独立于 CB1Rs 抑制 Cav3.2。同源模型支持这些发现，表明 CBD 与 Cav3.2 的孔结合关闭，而不是 Cav2.2。鞘内 CBD 减轻了雄性和雌性小鼠的热和机械超敏反应，而在 Cav3.2 无效的小鼠中没有这种效果。

结论和意义：我们的发现揭示了 CB1R 和 CBD 对 Cav2.2 和 Cav3.2 通道的差异调控。这推进了我们对不同大麻素如何通过作用于不同的电压门控钙通道产生镇痛作用的理解，并可能影响大麻素治疗慢性疼痛新疗法的开发。

14. 子宫内安定暴露减少新生大鼠儿茶酚胺能和血清素能神经元的数量

Intra-uterine diazepam exposure decreases the number of catecholaminergic and serotonergic neurons of neonate rats

DOI: 10.1016/j.neulet

Neurosci Lett. 2023 Jan 31;795:137014.

da Silva Junior CA, Marques DA, Patrone LGA, Biancardi V, Bicego KC, Gargaglioni LH.

苯二氮卓类药物，如地西洋 (DZP)，用于治疗焦虑症，并开给孕妇用于治疗目的。当它们穿过胎盘并与胚胎相互作用时，人们越来越担心它们对产后发育的影响。畸形和行为综合征的发生在不同年龄段都有报道，但对于在宫内生活期间暴露后它们对大脑的影响知之甚少。因此，我们试图使用免疫荧光标记酪氨酸羟化酶 (TH) 和血清素 (5-HT)，评估宫内暴露于 DZP 对出生后 (P) 12-13 天雄性和雌性大鼠与呼吸控制有关的脑干儿茶酚胺能和血清素能神经元数量的影响。我们观察到男性和女性的儿茶酚胺能神经元数量减少。特别注意 A6 区域神经元密度的降低，参与对 CO₂ 的通气反应。有趣的是，只有男性表现出血清素能神经元数量减少，而女性则没有受到影响。这些发现表明，在子宫内暴露于 DZP 会对 P12-13 大鼠产生有害的神经解剖学影响，并引起临床医生对女性的关注，以便在妊娠期间就抗焦虑治疗的使用做出更明智的选择。

15. 急性和重复使用 NLX-101 (一种选择性 5-羟色胺-1A 受体激动剂) 可减少发育中的 FMR1 基因敲除小鼠的听源性癫痫发作

Acute and Repeated Administration of NLX-101, a Selective Serotonin-1A Receptor Biased Agonist, Reduces Audiogenic Seizures in Developing Fmr1 Knockout Mice.

Neuroscience. 2023 Jan 15;509:113-124.

X Tao 1, A Newman-Tancredi 2, M A Varney 2, K A Razak 3

脆性综合征 (FXS) 是自闭症谱系障碍 (ASD) 和智力障碍的主要已知遗传原因。FXS 的一个一致且使人衰弱的表型是感觉过敏，在听觉领域表现强烈，可能导致语言延迟和高度焦虑。FXS 的小鼠模型，即 Fmr1 KO 小鼠，也显示出听觉过敏，其极端形式为听源性癫痫发作 (AGS)。中脑下丘 (IC) 在产生听源性癫痫发作方面起着关键作用。5 羟色胺-1A 受体 (5-HT_{1A}) 的激活可减少 IC 活动。因此，我们测试了 5-HT_{1A} 的激活是否足以减少 Fmr1 KO 小鼠的听源性癫痫发作。在诱导癫痫发作前 15 分钟，给 Fmr1 KO 小鼠注射选择性和突触后 5-HT_{1A} 受体激动剂，3-氯-4-氟苯基-[4-氟-4[[[5-甲基咪唑-2-基甲基)氨基]甲基]哌啶-1-基]甲酮 (NLX-101, 0.6、1.2、1.8 或 2.4mg/kg, i.p.)。0.6mg/kg 的剂量对减少癫痫发作无效，而 1.2、1.8 和 2.4mg/kg 的 NLX-101 剂量则大大减少了癫痫发作，并增加了小鼠的存活率。用 NLX-101 和 5-HT_{1A} 受体拮抗剂联合治疗可阻止 NLX-101 的保护作用，表明 NLX-101 选择性地通过 5-HT_{1A} 受体发挥作用，减少听源性癫痫发作。NLX-101 (1.8mg/kg) 即使在重复给药 5 天后仍能有力地减少癫痫发作，表明对该化合物的作用没有快速反应。这些研究表明，靶向突触后 5-HT_{1A} 受体的治疗方案很有前景，可以减少 FXS 的听觉过敏，也可能涉及整个自闭症谱系障碍。

16. 血管扩张萘呋胺酯在不提供神经保护的情况下减弱锂-匹罗卡品癫痫持续状态大鼠模型中的短期脑葡萄糖代谢减退

The vasodilator naftidrofuryl attenuates short-term brain glucose hypometabolism in the lithium-pilocarpine rat model of status epilepticus without providing neuroprotection.

Eur J Pharmacol. 2023 Jan 15;939:175453.

Luis García-García 1 , Francisca Gomez 2 , Mercedes Delgado 3 , Rubén Fernández de la Rosa 4 , Miguel Ángel Pozo 5

由锂-匹罗卡品引发的癫痫持续状态 (SE) 是一种广泛使用的大鼠癫痫模型, 其再现了人类颞叶癫痫 (TLE) 的许多病理学特征。SE 后, 在反复自发发作前会出现一个沉默期。这个潜伏期的特点是大脑葡萄糖代谢减退和强烈的神经元损伤, 特别是在海马体。重要的是, 人类发作间期的低代谢是癫痫发生的预测性标志, 与神经元损伤的范围和严重程度相关。在支撑葡萄糖代谢障碍和随后的脑损伤潜在机制中, 有人提出了脑血流量的减少。因此, 我们的目标是评估萘呋胺酯 (25mg/kg, i.p., 损伤后两次) 的潜在有益影响, 萘呋胺酯是目前用于循环功能不全相关病理的血管扩张药物。因此, 我们测量了萘呋胺酯对 SE 诱发的大鼠短期脑代谢紊乱和海马损伤的影响。我们进行了 2-脱氧-2-[18F]氟-D-葡萄糖 ([18F]FDG) 正电子发射断层扫描 (PET) 神经成像, 以及旨在评估脑损伤的各种神经组织化学检测。SE 导致了癫痫相关关键区域严重的葡萄糖代谢减低和海马神经元损伤。尽管萘呋胺酯没有显示出抗惊厥的特性, 但它改善了匹罗卡品引起的短期脑代谢低下。引人注目的是, 后者既没有神经保护作用, 也没有抗炎作用。我们认为, 萘呋胺酯通过急性增强 SE 前后的脑血流, 改善了大脑的代谢状态, 但这种作用不足以保护人们免受 SE 诱发的损害。

17. 新型螺 [茛-1,2'-喹唑啉]-4'(3'H)-one 衍生物作为有效的抗惊厥药: 一锅法合成、体内生物学评价和分子对接研究

Novel spiro[indene-1,2'-quinazolin]-4'(3'H)-one derivatives as potent anticonvulsant agents: One-pot synthesis, in vivo biological evaluation, and molecular docking studies

J Biochem Mol Toxicol. 2023 Jan;37(1):e23234.

DOI: 10.1002/jbt.23234

Mohammadi AA、Taheri S、Shisheboran S、Ahdenov R、Mohammadi-Khanaposhtani M、Darjani PS、Masihi PH、Shakiba A、Larijani B、Mahdavi M、Ahangar N.

通过一锅法合成了一系列新的螺[茛-1,2'-喹唑啉]-4'(3'H)-酮衍生物 4a-m, 并使用戊四唑 (PTZ) 和最大电休克 (MES) 诱发的癫痫发作评估了其抗惊厥活性。获得的结果表明, 这些化合物在 PTZ 试验中没有抗惊厥活性, 但在 MES 试验中具有活性。在合成的化合物中, 化合物 4h 的抗惊厥活性最好。该化合物也没有神经毒性。鉴于标题新化合物具有苯二氮卓 (BZD) 受体激动剂的药效团要求, 最有效的化合物作为 BZD 受体激动剂在体内和计算机中进行了测定。用氟马西尼作为标准 BZD 受体拮抗剂治疗后, 化合物 4h 的抗惊厥活性降低。所

以，证实了 BZD 受体参与该化合物的抗惊厥活性。此外，化合物 4h 在 GABAA 受体 BZD 结合位点的对接研究证实该化合物与重要残基相互作用。

18. 癫痫持续状态后微粒体前列腺素 E 合酶 1 的瞬时抑制减弱脑部炎症并具有神经保护作用

Transient inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 after status epilepticus blunts brain inflammation and is neuroprotective

DOI: 10.1186/s13041-023-01008-y

Mol Brain. 2023 Jan 25;16(1):14.

Yasmen N, Sluter MN, Li L, Yu Y, Jiang J.

人类的癫痫持续状态 (SE) 的特点是长时间的惊厥性癫痫发作，这些癫痫发作是全面性的，而且通常难以控制。目前的抗癫痫药 (ASD) 旨在足够快地停止癫痫发作，以防止 SE 引起的脑部炎症、损伤和长期后遗症。然而，仅仅依赖急性治疗是不明智的，因为在某些情况下可能并不总是能够及时治疗。SE 破坏性后果背后的病理生理机制可能与神经炎症反应有关，其中前列腺素 E₂ (PGE₂) 起着关键作用。作为致病性 PGE₂ 的末端合成酶，微粒体前列腺素 E 合酶 1 (mPGES-1) 被长时间的癫痫发作迅速而强烈地诱导。mPGES-1 在小鼠中的先天性缺失具有神经保护作用，并在化学惊厥发作后减弱神经胶质增生，表明 mPGES-1 作为潜在抗癫痫靶点的可行性。在此，我们研究了双重物种 mPGES-1 抑制剂在小鼠毛果芸香碱 SE 模型中的作用。在 SE 后用 mPGES-1 抑制剂治疗小鼠，即用地西洋（一种速效苯二氮卓类药物）终止，时间依赖性地消除了脑内 SE 诱导的 PGE₂。它对环氧合酶（负责 PGE₂ 生物合成的初始步骤的酶）的影响可以忽略不计，验证了其对 mPGES-1 的特异性。mPGES-1 的 SE 后抑制还减弱了海马体中的促炎细胞因子和反应性神经胶质增生，并广泛防止了许多脑区的神经元损伤。因此，小分子抑制剂对 mPGES-1 的药理学抑制可能提供一种辅助策略，可以在 SE 后数小时与一线 ASD 一起实施，以减少 SE 引起的脑部炎症和损伤。

19. 丙泊酚对比硫喷妥钠治疗犬癫痫持续状态和难治性癫痫持续状态

Propofol versus sodium thiopentone for the treatment of status epilepticus and refractory status epilepticus in dogs

N Z Vet J. 2023 Jan 23;1-14.

I Espiñeira, D Alzate, J Araos, F Pellegrino, M Tunesi, M Jensen, P A Donati

目的：比较异丙酚与硫喷妥钠对癫痫持续状态 (SE) 和难治性癫痫持续状态 (RSE) 犬的死亡率和住院时间的影响。

方法：在这项队列研究中，对阿根廷一家兽医转诊诊所的医疗记录进行了回顾性检索，以查找住院并需要使用丙泊酚或硫喷妥钠诱导治疗性昏迷 (TC) 以治疗任何原因引起的 SE 或 RSE 的狗。采用逻辑回归模型以评估使用的麻醉剂类型与住院死亡率之间的相关性，并根据癫痫类型（特发性、结构性或反应性）进行调整。使用对数秩检验（死亡被视为审查事件）比较了麻醉药物类型对住院时间的 Kaplan-Meier 估计生存曲线。Cox 比例风险回归用于估计出院时间的风险比，未调整和针对癫痫类型进行调整。

结果：共有 24 只患有 SE 的狗被纳入研究：8 只接受异丙酚治疗，16 只接受硫喷妥钠治疗。四只接受异丙酚治疗的狗（比例 = 0.50；95% CI = 0.15-0.84）和八只接受硫喷妥钠治疗的狗（比例 = 0.50；95% CI = 0.50-0.74）在住院期间死亡。接受异丙酚治疗的犬的中位住院时间为 43 (IQR 24-56) 小时，接受硫喷妥钠治疗的犬为 72 (IQR 64-96) 小时。没有证据表明接受异丙酚（12 (IQR 8-24) 小时）或硫喷妥钠（12 (IQR 7.5-20) 小时； $p = 0.946$ ）治疗的狗的 TC 中位持续时间存在差异。在逻辑回归模型中，没有证据表明用于 RSE 管理的麻醉方案与院内死亡率之间存在关联，并针对癫痫类型进行了调整（OR 1.09（95% CI = 0.17-6.87）； $p = 0.925$ ）。Cox 回归分析显示，根据癫痫类型调整后，治疗组之间的出院时间存在差异（HR = 0.05 (95% CI = 0.01-0.54)； $p = 0.013$ ）。

结论和临床相关性：与接受丙泊酚治疗的犬相比，接受硫喷妥钠治疗的 RSE 患犬出院前的住院时间更长。然而，由于样本量非常小，应谨慎分析本研究中获得的结果。应纳入更多的样本以进行进一步的研究。

药物监测

1. 由乳清蛋白-麦芽糊精偶联物稳定的乳液中大麻二酚的消化行为、体内/外生物利用度：载体油的影响

Digestion behavior, in vitro and in vivo bioavailability of cannabidiol in emulsions stabilized by whey protein-maltodextrin conjugate: Impact of carrier oil.

Colloids Surf B Biointerfaces. 2023 Jan 18;223:113154.

Ce Wang 1 , Chao Dong 2 , Yingcong Lu 3 , Kalev Freeman 4 , Cuina Wang 5 , Mingruo Guo 6

乳剂输送系统在消化行为和输送物质的生物利用度方面可能会受到油相成分的显著影响。在这项研究中，以中链甘油三酯（MCT）、长链甘油三酯（LCT）或 MCT/LCT（1:1）作为载体油，以乳清蛋白-麦芽糊精偶联物作为乳化剂，制备了加载大麻二酚（CBD）的乳液，并在体外和体内评估了乳液的消化行为和 CBD 的生物利用率。在整个体外消化过程中，乳剂的粒大小顺序为 MCT < MCT/LCT < LCT，三种乳剂的粒径变化一致：在口服阶段稳定，在胃肠阶段急剧增大，小肠期减小。肠道消化后，约 90% 的游离脂肪酸（FFA）在 MCT 乳液中释放，其次是 MCT/LCT（76%），然后是 LCT（45%）。CBD 在胃肠道消化过程中被降解，CBD 在油相中的转化稳定性依次为 LCT > MCT/LCT > MCT。尽管 CBD 在 MCT 和 MCT/LCT 乳剂中的生物利用率较高，但 CBD 在 LCT 中的生物利用率最高（43%），其次是 MCT/LCT（39%），MCT（33%）。体内药代动力学研究表明，MCT/LCT 和 LCT 更有利于 CBD 的运输和吸收。这些结果可能为构建传输系统、保护 CBD 分子和提高其生物利用率提供有用的信息。

2. 枣糖蜜对健康大鼠左乙拉西坦药代动力学的影响

Effect of date molasses on levetiracetam pharmacokinetics in healthy rats.

Sci Rep. 2023 Jan 14;13(1):758. DOI:10.1038/s41598-023-28074-5.

Wael Abu Dayyih # 1 , Raghad Layth # 2 , Mohammad Hailat # 3 , Bayan Alkhawaja # 2 , Lina Al Tamimi 4 , Zainab Zakaraya 5 , Aseel Aburumman 6 , Nisreen Al Dmour 7 , Mohamed J Saadh 8 , Hisham Al-Matubsi 2 , Saed M Aldalaen 9

随机选择 12 只健康的 8 周龄雄性 Wistar 大鼠，体重 200 克，通过尾巴进行标识并被分成笼子/组。第一组在 5mL 水中加入 11.5mg 左乙拉西坦，第二组给予枣糖浆（250g 与 250mL 水混合）7 天，然后在第 7 天给予 11.5mg LEV 在 5mL 水中。预先服用枣糖浆一周后，大鼠体内的左乙拉西坦药代动力学参数明显下降，如 Cmax（72 vs. 14 ng/mL, $p = 0.01$ ）、Tmax（1.78 vs. 0.44 h, $p < 0.001$ ）和 AUC（880 vs. 258 ng.h/mL, $p < 0.001$ ）。枣糖浆引起的血浆左乙拉西坦水平的这种下降可能是由于左乙拉西坦的吸收减少。另一方面，目前的研究发现，给大鼠服用枣糖浆一周后，吸收率和程度都有所下降。因此，枣糖浆可能会增加口服 LEV 治疗的癫痫发作的风险。"

3. 开发一种有用的单参考 HPLC 方法，用于人血浆中苯妥英和卡马西平的治疗药物监测

Development of a useful single-reference HPLC method for therapeutic drug monitoring of phenytoin and carbamazepine in human plasma.

Anal Sci. 2023 Jan 13. 10.1007/s44211-023-00266-z.

Yuko Sakaguchi 1 , Ryo Arima 2 , Runa Maeda 2 , Takuji Obayashi 3 , Akihide Masuda 3 , Mari Funakoshi 3 , Yumi Tsuchiya 3 , Nobuhiro Ichikawa 2 , Koichi Inoue 2

开发并验证了单参比高效液相色谱（SR-HPLC）法，用于患者血浆中苯妥英（PHT）和卡马西平（CBZ）治疗药物监测（TDM）。根据美国食品药品监督管理局（FDA）指南，评估的分析参数包括线性度、定量限（LOQ）、选择性、准确性和稳定性。所开发的方法显示出良好的线性关系（ $r^2 > 0.999$ ；LOQ-50 $\mu\text{g/mL}$ ），在 254nm 处，

PHT 的 LOQ 值为 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CBZ 为 0.40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。为了建立 SR-HPLC 方法, 我们评估了改进 SR 的检测波长、搅拌保留时间和稳定性, 并选择了 5-(对甲基苯基)-5-苯基海因作为 PHT 的检测剂 (相对摩尔灵敏度, $\text{RMS}=0.848$) 和 10-甲氧基亚氨基苄作为 CBZ 的检测剂 ($\text{RMS}=0.263$)。使用 RMS 和基于 $\text{RSD}<5.10\%$ 的绝对校准方法, 血浆样品中 PHT 和 CBZ 的既定差定量相似。使用化学发光免疫法和 SR-HPLC 法进行了初步应用, 其中相关系数和截距斜率的可检测值分别为 PHT: 0.964 和 0.992647, CBZ: 0.969 和 1.072089。基于这些结果, 我们建议将带有 RMS 的 SR-HPLC 方法用于血浆/血清样品中各种药物的有效和准确的药物监测。

4. 干燥毛细血管血液中拉考沙胺、拉莫三嗪和左乙拉西坦监测的转化系数验证

Validation of Conversion Factors for Therapeutic Drug Monitoring of Lacosamide, Lamotrigine, and Levetiracetam in Dried Capillary Blood.

Ther Drug Monit. 2023 Jan 17. DOI:10.1097/FTD.0000000000001056.

Anne Hagemann 1, Dennis Klimpel 2, Elisabeth Schmitter 2, Christian G Bien 1 3, Bertin Dufaux 2, Theodor W May 4, Christian Brandt 1 3

背景: 根据干燥毛细血管血液评估抗癫痫药物 (ASMs) 的浓度是癫痫治疗药物监测的一种替代方法。本研究的目的是验证拉考沙胺 (LCM)、拉莫三嗪 (LTG) 和左乙拉西坦 (LEV) 的转换系数, 并确定最准确的转换方法 (简单比率和回归)。

方法: 在早晨服药前 (T1) 和大约 2 小时后 (T2), 从接受 LCM ($n=25$)、LTG ($n=27$) 和/或 LEV ($n=29$) 治疗的成年癫痫住院患者处采集静脉和毛细血管血样。使用容量吸收微量采样法收集毛细血管血, 并使用有效的干血样液相色谱-质谱法测量 ASM 浓度。使用转换系数估计血清浓度, 并与使用常规实验室方法测量的浓度进行比较。

结果: 对于所有 3 种 ASMs, 简单比率法的表型优于比回归法。类内相关系数显示, 估计和测量的血清浓度之间有很高的一致性 (LCM T1: 0.93, T2: 0.90; LTG T1: 0.91, T2: 0.91; 和 LEV T1: 0.97, T2: 0.94)。LCM (T1: 72%; T2: 75%) 和 LEV (T1: 86%; T2: 75%) 符合欧洲药品管理局的交叉验证标准, 而对于 LTG, 只有在毛细血管血药浓度 $\leq 11 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时才符合标准 ($42.9 \mu\text{mol}/\text{L}$; T1: 72%, T2: 67%)。

结论: 正如临床实践中发现的那样, 在很宽的浓度范围内, 利用毛细血管血药浓度来估计 LCM 和 LEV 的血清浓度是可行且准确的。这种方法对 LTG 的适用性因其在较高浓度下的变异性而受到限制; 然而, 对大部分低、中浓度的 LTG 患者来说, 取得了可接受的结果。

5. 液相色谱-串联质谱法测定干血斑中 425 种药物及在法医案件中的应用

Liquid chromatography with tandem mass spectrometric method for determination of 425 drugs and poisons in dried blood spots and application to forensic cases

Forensic Toxicol. 2023 Jan 31.

Guo C, Yan H, Liu W, Xiang P, Di B, Shen M.

目的：建立并验证了一种使用液相色谱串联质谱法 (LC-MS/MS) 的分析方法，用于筛查干血斑 (DBS) 中的 425 种药物和毒物。

方法：将血液 (20 μ L) 点样在 Whatman FTA™ 经典卡上以制备 DBS 样品，然后用 150 μ L 甲醇提取并使用多反应监测方法通过 LC-MS/MS 进行分析。

结果：化合物的检出限为 0.1-10 ng/mL。回收率和基质效应的值分别为 40.3-114.9% 和 40.2-118.4%。该方法成功应用于 105 名疑似药物中毒人员的 DBS 样本，这些样本在室温下保存了 3-5 年。102 例确诊为苯二氮卓类、抗精神病药、抗抑郁药、解热镇痛药、非甾体类抗炎药、抗生素、抗癫痫发作药、新型精神活性药物等 33 种药物，其余 3 例未检出化合物。艾司唑仑是一种在临床实践中广泛用作镇静、催眠和抗焦虑药物的苯二氮卓类药物，是最常检出的物质，出现在 34.2% 的病例中。

结论：DBS 中的大部分药物在保存 3-5 年后仍可检出，但氨溴索、佐匹克隆、克百威、毒死蜱、丙戊酸等常温保存 3-5 年后检测不到。DBS 中测得的成分与采集时全血中测得的成分一致，从而证实了 DBS 样品具有室温稳定储存的优势。

其他

1. 抗寄生虫药物伊维菌素是否适合治疗癫痫?

Is the antiparasitic drug ivermectin a suitable candidate for the treatment of epilepsy?

Epilepsia. 2023 Jan 16. DOI:10.1111/epi.17511.

Wolfgang Löscher 1 2

只有少数几种药物可以真正获得 "神奇药物" 的称号，而伊维菌素就在其中，它是世界上第一个杀虫剂和一类全新的抗寄生虫剂的先驱。伊维菌素是两种大分子内酯衍生物 (阿维菌素 B1a 和 B1b 的比例为 80:20) 的混合物，通过激活谷氨酸门控氯离子通道发挥其高度有效的抗寄生虫作用，而这种通道在脊椎动物中是不存在的。然而，在哺乳动物中，伊维菌素会激活其他几个 Cys-loop 受体，包括抑制性的 γ -氨基丁酸 A 型和甘氨酸

受体以及脑神经元的兴奋性烟碱乙酰胆碱受体。基于对脊椎动物受体的这些影响，伊维菌素最近被提议构成一种多方面的神奇药物，用于各种神经系统疾病，包括酒精滥用、运动神经元疾病和癫痫。本综述批判性地讨论了伊维菌素抗癫痫作用的临床前和临床证据，并提供了几个支持伊维菌素不是治疗癫痫合适候选药物的论据。首先，伊维菌素在哺乳动物大脑中的渗透性很差，所以它不会通过哺乳动物的配体门控离子通道在大脑中发挥任何药理作用，除非它的使用量很大、有潜在的毒性、或者血脑屏障的功能受损。第二，伊维菌素没有选择性，但能激活许多抑制和兴奋性受体。第三，伊维菌素抗癫痫作用的临床前证据是不明确的，至少在某种程度上，癫痫模型中的有效中位数是在致死剂量的范围内。第四，唯一有力的抗癫痫作用的临床证据来自对盘尾丝虫病患者的治疗，其中癫痫发作的减少是由于微丝虫密度的降低，而不是伊维菌素的直接抗癫痫作用。我们希望这种对现有数据的批判性分析能够避免与最近使用伊维菌素控制 COVID-19 在癫痫等神经系统疾病中复发的不合理的炒作。

2. 在 Heidenhain 变异型克雅氏病中加用氯巴占成功治疗耐药性癫痫发作：病例报告

Addition of clobazam successfully treating drug resistant seizures in Heidenhain variant Creutzfeldt Jakob disease: A case report.

Epilepsy Behav Rep. 2023 Jan 12;21:100585.

Jason M Maille 1 , Sebastian S Hanna 2 , Darshan N Shah 3

克雅氏病 (CJD) 是一种快速进展的、致命的神经退行性疾病，较少伴有癫痫发作。在这份病例报告中，我们描述了一名 63 岁的男性患者，他有 3 周的视觉障碍和左臂的阵挛性运动。此外，据报道，该患者在此期间还出现了异常行为和失眠。脑电图显示有 4 次双侧颞枕部的癫痫发作，其特点是 1.5Hz 的周期性放电，持续 2-13 分钟。开始使用左乙拉西坦并将其滴定到最大剂量，癫痫发作仍在继续，因此开始使用拉考沙胺和氯硝西泮。尽管进行了积极治疗，但癫痫仍未控制，于是口服氯巴占 5 mg BID 代替了氯硝西泮。由于持续的癫痫发作，氯巴占剂量增加到 10mg BID 之后癫痫发作停止；值得注意的是，双侧的周期性放电 (LPDs) 仍然存在。该患者的症状与 Heidenhain 变异体一致，同时由于 RT-QuIC 检测阳性、14-3-3 蛋白阳性、MRI FLAIR 高密度和 EEG 发现，可能是 CJD。虽然该患者在入院后 3 周因 CJD 而去世，但我们认为对于疑似 CJD 患者出现癫痫发作时使用氯巴占可能有临床益处，其使用值得进一步研究。

3. 重新利用卡马西平治疗女性淋球菌感染：口服给药控制癫痫可使阴道分泌物达到治疗有效水平

Repurposing Carbamazepine To Treat Gonococcal Infection in Women: Oral Delivery for Control of Epilepsy Generates Therapeutically Effective Levels in Vaginal Secretions

Antimicrob Agents Chemother. 2023 Jan 24;67(1):e0096822.

Shewell LK, Day CJ, De Bisscop X, Edwards JL, Jennings MP

淋病奈瑟菌对之前用于治疗的所有抗生素都产生了耐药性。这突出表明迫切需要新型抗菌药物来治疗淋球菌感染。我们之前表明，最常用的抗癫痫发作药之一卡马西平 (Cz) 可以阻断淋球菌菌毛与人补体受体 3 (CR3) I 域区域之间的相互作用——这种相互作用对于女性宫颈感染至关重要。我们还表明，Cz 可以完全清除原代人宫颈细胞的已建立的淋病奈瑟氏球菌感染。在这项研究中，我们量化了从 16 名定期服用或未定期服用 Cz 的女性收集的血清、唾液和阴道分泌物中的 Cz。我们使用竞争性 ELISA 在测试组（服用 Cz 的女性）的下生殖道粘膜分泌物中检测到潜在治疗水平的 Cz。此外，我们发现服用这种药物的原发性宫颈细胞感染的女性阴道液中存在的 Cz 浓度足以使从阴道分泌物中回收的活淋球菌数量减少 99% 以上（24 小时内）。这些数据为进一步开发 Cz 作为治疗淋球菌性宫颈炎的新型宿主靶向疗法提供了强有力的支持。