



# 癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS

2024年3月(第二十六期)

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.....2-14

药物研究..... 14

大麻二酚..... 14

1. 基于大麻二酚的前药：合成和生物评价 .....	14
2. 大麻二酚 (CBD) :面对消费者的期望与药理疗效现实.....	14
3. 大麻二酚衍生的大麻素：2018 年农业法案后不受监管的设计药物市场.....	15
4. 提高大麻二酚生物利用度和给药策略.....	15
5. 高浓度大麻二酚诱导神经球培养系统的神经毒性.....	16
6. 装载大麻二酚的微粒嵌入多孔水凝胶基质中用于生物医学应用.....	16
7. 妊娠期大麻二酚暴露导致雄性大鼠后代出生后早期不良心脏结局.....	17
8. 增强大麻二酚的大规模长期暴露以改善创伤后应激障碍：一项试点随机临床试验的设计和方法.....	18
9. 药用大麻会影响癌症患者的抑郁、焦虑和压力吗？干预研究的系统回顾和荟萃分析.....	18
10. 大麻二酚进入胎儿、出生后和成年大鼠的大脑.....	19
11. 评估大麻二酚对暴露于铅的 THLE-2 肝细胞系的影响.....	20
12. 重复大麻二酚治疗影响弗林德斯敏感线 (FSL) 抑郁症大鼠模型前额叶皮层的神经可塑性和内源性大麻素信号传导.....	20
13. 大麻二酚在急性冠脉综合征模型中的神经保护和治疗作用的研究.....	21
14. 大麻素对伤口愈合的影响：综述.....	21
15. 将分析转化为最近的大麻使用和损害的复杂性.....	22
16. 富含大麻酚的大麻的植物化学特征和 TRPA 1/TRPM 8 调控模式化学型 IV.....	23
17. 大麻二酚通过调节氧化应激保护 C2 C12 肌管免受顺铂诱导的萎缩.....	23
18. 在小鼠中评价所选次要大麻素和萜类化合物的大麻模拟作用.....	23
19. 在口服含四氢大麻酚和大麻二酚的油后，使用两个收集点测试装置检测口腔液中的 $\Delta$ (9) -四氢大麻酚 (THC) .....	24
20. 在便携式技术和商业产品的发展，以检测生物流体中的 $\Delta$ 9 -四氢大麻酚的最新进展：一个系统的审查.....	25
21. 治疗聚合物为基础的大麻二酚制剂：解决与脑缺血事件相关的神经炎症.....	26
22. 大麻二酚通过激活神经病小鼠中的 PI 3 K $\Gamma$ /NOS/NO/KATP 信号通路诱导全身镇痛。KATP 通道 S-亚硝基化依赖性机制.....	26
23. 探索大麻二酚对睡眠剥夺引起的痛觉过敏的治疗潜力.....	27
24. 大麻的急性影响，有和没有大麻二酚，对于大麻相关线索的注意力偏差：一项随机，双盲，安慰剂对照，交叉研究.....	28
25. 纯化的大麻二酚作为难治性婴儿癫痫痉挛综合征儿童的附加疗法.....	28

26. 护理人员报告了 BECOME 调查中实际使用大麻二酚治疗 LENNOX-GASTAUT 综合征和 DRAVET 综合征的结果.....	29
27. 在综合护理中心坚持和停止使用处方大麻二酚来治疗癫痫.....	30
28. 大麻二酚对托吡酯诱导的记忆丧失的改善作用:大鼠海马和前额皮质 NMDA 受体和 CREB/BDNF 信号通路的作用.....	31
29. 早期癫痫发作后的大麻二酚治疗改变了成年期的眶额-纹状体信号传导.....	31

## **布瓦西坦..... 33**

1. 临床实践中转用布瓦西坦单药治疗: 一项回顾性研究.....	33
2. 布瓦西坦辅助治疗伴特定抗癫痫药物的局灶性癫痫发作患者的疗效和耐受性: 双盲、安慰剂对照试验的汇总分析.....	33

## **唑尼沙胺..... 35**

1. 唑尼沙胺在晚期帕金森病中的作用: 一项随机安慰剂对照研究.....	35
2. 唑尼沙胺: 临床医医师的全面更新综述.....	35

## **拉考沙胺..... 37**

1. 妊娠和哺乳期间接受拉考沙胺单药治疗的结果: 一项前瞻性病例系列研究.....	37
2. 拉考沙胺致癫痫患儿皮疹的临床观察与分析.....	37
3. 拉考沙胺在肝肾损害患者和儿童人群中基于生理学药代动力学模型以支持儿童剂量优化.....	38
4. 拉考沙胺辅助治疗 < 4 岁局灶性癫痫发作患者的疗效和耐受性.....	38
5. 拉考沙胺与妊娠: 来自自发性和征集性报告的数据.....	39
6. 使用拉考沙胺治疗接受腹膜透析的肾衰竭儿童的局灶性癫痫.....	40

## **左乙拉西坦..... 41**

1. 在山羊中成功使用静脉注射和口服左乙拉西坦来控制继发于疑似脊髓灰质炎的难治性癫痫发作.....	41
2. 丙戊酸钠和左乙拉西坦对癫痫患儿后段参数的影响.....	41
3. 与左乙拉西坦和氯巴占相关的药物性超敏反应综合征的发生率可能被低估.....	42
4. 未稀释左乙拉西坦皮下快速注射用于治疗临终病人: 2 个病例.....	42
5. 1 例报道: 丙戊酸和左乙拉西坦治疗癫痫导致脑瘫的 5 岁男孩大股骨骺滑动.....	43
6. 采用高效液相色谱-光电二极管阵列检测的二氧化钛基织物相吸附萃取法测定尿液样品中的抗癫痫药物左乙拉西坦和拉莫三嗪.....	43
7. 与三种抗癫痫药物相关的心律失常风险评估: 系统回顾和单臂荟萃分析.....	43
8. 开发基于生理学的左乙拉西坦在肾功能不全患者中的药代动力学模型, 以指导基于稳态峰值/谷浓度的剂量调整.....	44
9. 妊娠期治疗药物监测: 左乙拉西坦.....	44
10. 颞叶癫痫临床前模型中左乙拉西坦不依从性与突破性癫痫发作之间的时间关系.....	45
11. 更正“左乙拉西坦对 STXBP1 突变引起的早发性癫痫性脑病的显著影响”[BRAIN DEV.38 (1) (2016) 128-131].....	46

12. 左乙拉西坦的使用是否会影响儿童癫痫治疗中的视觉诱发电位? .....	46
13. 儿科机构静脉注射未稀释左乙拉西坦的安全性和耐受性评估 .....	47

## **坦森巴考特 .....** **48**

1. 通过超高效液相色谱-串联质谱法定量分析人血浆中 CENOBAMATE 和伴随的抗癫痫发作药物.....	48
2. 添加森巴考特治疗期间伴随抗癫痫发作药物药物负荷的减少: 来自一项 3 期、多中心、开放标签研究的一部分患者的事后分析 .....	48
3. 森巴考特对局灶性癫痫认知、情感和生活质量的前瞻性研究.....	49
4. 2 期和 3 期临床研究中辅助性森巴考特治疗期间的认知和精神不良事件.....	50
5. 森巴考特对局灶性癫痫发作耐药性癫痫患者认知的影响: 一项探索性研究.....	51

## **吡仑帕奈.....** **53**

1. 中国儿科癫痫患者吡仑帕奈的血浆浓度、疗效和耐受性: 真实世界临床经验.....	53
2. PERAMPANEL 治疗卒中后癫痫的有效性和安全性: 一项多中心、真实世界研究.....	53
3. 年龄、合并用药和 CYP 3A 4/5 多态性对中国癫痫儿童患者 PERAMPANEL 暴露的影响 .....	54
4. 吡仑帕奈治疗卒中后癫痫的有效性和安全性: 一项多中心、真实世界研究 .....	54
5. 年龄、联合用药和 CYP3A4/5 多态性对中国癫痫患儿吡仑帕奈暴露的影响.....	55
6. 单药和添加吡仑帕奈治疗儿科癫痫患者的有效性和安全性: 单中心回顾性研究的经验.....	56
7. 吡仑帕奈在亚洲小儿癫痫管理中的作用: 专家意见.....	56
8. WRAPPER 研究: 香港耐药性癫痫患者使用吡仑帕奈辅助治疗的真实世界有效性和耐受性.....	57
9. 吡仑帕奈作为癫痫患者添加疗法的长期疗效和安全性 .....	58

## **丙戊酸 .....** **59**

1. 体内颗粒祖细胞对丙戊酸反应的追踪.....	59
2. 安全专员表示, 对在英格兰受到网状物或丙戊酸损害的人士给予临时赔偿 25,000 英镑 .....	59
3. 丙戊酸所致的高氨性脑病 .....	59
4. 丙戊酸促进人胚胎干细胞向胆管细胞样细胞分化的作用 .....	60
5. 癫痫患者丙戊酸及其主要代谢物血浆浓度与临床结局的关系: 基于治疗药物监测的 10 年回顾性研究.....	60
6. 暴露于丙戊酸影响斑马鱼幼体的社会视觉偏侧化和不对称基因表达。 .....	61
7. 骨髓间充质干细胞与条件培养液相比在丙戊酸诱导的大鼠自闭症中的益处。 .....	61
8. 丙戊酸对大鼠胚胎早期神经嵴细胞形成和迁移的影响。 .....	62
9. TRANSGELIN 通过 p53 乙酰化促进胶质母细胞瘤干细胞缺氧反应和维持.....	63
10. 丙戊酸联合神经营养 3 基因修饰的嗅鞘细胞移植对脑外伤后神经保护与修复的影响 .....	63
11. 通过使用机器学习的脑电图分析预测儿童失神癫痫对丙戊酸的治疗反应 .....	64
12. 感染弓形虫的 BALB/c 小鼠丙戊酸诱导的自闭症动物模型认知障碍加重.....	64
13. 使用丙戊酸治疗重症监护病房的谵妄和躁动.....	65
14. 产前丙戊酸暴露大鼠行为和认知障碍的代际传递 .....	65
15. 减少丙戊酸钠的使用: 一个有争议的决定.....	66
16. 丙戊酸治疗重症监护室躁动: 一项精神科咨询的观察性研究.....	66

17. 丙戊酸联合神经营养 3 基因修饰的嗅鞘细胞移植对脑外伤后神经保护与修复的影响 .....	67
18. 产前暴露于丙戊酸盐的幼年小鼠类自闭症行为和黑质多巴胺能神经元的性别差异.....	67
19. 服用丙戊酸和左乙拉西坦治疗癫痫的 5 岁脑瘫男孩股骨头骨骺滑脱一例报告 .....	68
20. 育龄妇女与丙戊酸钠：从惰性到粉饰 .....	68
21. 丙戊酸提高了 EGFR TKI 对 EGFR/TP53 共突变肺癌的疗效，并下调突变 P53 水平.....	68
22. 患有胎儿丙戊酸谱系障碍的年轻人生活经历及其父母观点：一项定性研究.....	69

## 托吡酯 ..... 70

1. 托吡酯减轻胰岛素抵抗的分子机制研究：对 C2C12 肌细胞和 3T3L-1 脂肪细胞的研究.....	70
2. 托吡酯对围青春期雄性大鼠血管功能的影响。 .....	70
3. 托吡酯通过抑制氧化应激对乙酸诱导的大鼠结肠炎具有保护作用 .....	71
4. 基于群体药动学模型的托吡酯有效抗癫痫治疗剂量优化 .....	71
5. 周期性呕吐综合征的治疗选择：系统文献综述和荟萃分析的真实世界、单中心经验.....	72

## 拉莫三嗪..... 73

1. 癫痫妇女产前接受拉莫三嗪单药治疗后的神经发育结局:一项系统综述和荟萃分析 .....	73
2. 妊娠期拉莫三嗪单药治疗的剂量监测：目前癫痫孕妇是否得到最佳管理？系统评价.....	73
3. 拉莫三嗪对使用速释片患者的喹替鲁血清浓度的剂量依赖性影响 .....	74
4. 拉莫三嗪对大鼠卵巢缺血再灌注损伤的长期保护作用 .....	75
5. UHPLC-MS/MS 用于血浆拉莫三嗪分析并与均相酶免疫测定进行比较 .....	75
6. 双相情感障碍维持治疗的自然有效性研究 .....	76

## 生酮饮食..... 77

1. 基于智能手机应用程序的生酮饮食治疗小儿难治性癫痫的疗效和安全性。 .....	77
2. 耐药性癫痫患者的生酮饮食:一项临床营养评估 .....	77

## 加巴喷丁..... 79

1. 对长期阿片类药物使用者开新的标签外加巴喷丁处方的队列研究 .....	79
2. 加巴喷丁和普瑞巴林对痴呆激越的影响：10 名患者的病例系列.....	79
3. 通过加巴喷丁调节 NRF-2/HO-1、细胞凋亡和氧化应激信号通路可改善脓毒症诱导的急性肾损伤 .....	80
4. 一个罕见的听神经瘤表现为三叉神经痛的病例.....	80
5. 事实是：加巴喷丁类药物在急诊镇痛中的作用.....	81
6. 在将加巴喷丁戒断归咎于卒中样发作之前，必须排除其他病因.....	81
7. 加巴喷丁对腹腔镜胆囊切除术后疼痛和阿片类药物消耗的影响：系统评价和荟萃分析.....	81
8. 评估加巴喷丁和普瑞巴林在肾功能下降住院患者中的应用.....	82
9. 2013-2019 年医学肿瘤学家阿片类药物处方趋势分析——来自医疗保险和医疗补助服务中心医疗保险 D 部分处方数据库的分析 .....	83
10. 加巴喷丁在创伤性脑损伤中的作用：一项前瞻性比较研究.....	83
11. 加巴喷丁作为选择性背神经根切断术多模式疼痛方案的一部分，不会影响被横断的细根的百分比.....	84

12. 回复：在将加巴喷丁戒断归咎于中风样发作之前，必须排除其他病因.....	85
13. 药物聚类预测药物安全性的新方面：在加巴喷丁类药物和其他电压门控钙通道配体药物中的应用.....	85
14. 加巴喷丁通过过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 途径抑制 M1 巨噬细胞极化，减轻心肌梗死后心脏重构.....	86

## 非氨基甲酸酯.....87

1. 非氨基甲酸酯治疗癫痫伴肌阵挛性无张力发作(EMATS)的疗效观察.....	87
--	----

## 卡马西平.....88

1. 伴有三叉神经痛的桥周动静脉畸形患者的治疗结果.....	88
2. 利用同步加速器高分辨率粉末 X 射线衍射技术测定由两种活性成分形成的新型共晶的结构.....	88
3. 卡马西平诱发的粉刺性狼疮：一例病例报告.....	89
4. KCNQ2 和 KCNQ3 新生儿癫痫的独特幅度积分脑电图发作模式和卡马西平靶向治疗：一项病例系列研究.....	89
5. 三叉神经性疼痛大鼠模型中卡马西平作用的性别差异.....	90

## 普瑞巴林.....91

1. A-硫辛酸和普瑞巴林联合治疗神经性疼痛的随机、双盲、对照试验：PAIN-CARE 试验.....	91
2. 管理局灶性癫痫患者延迟或错过的普瑞巴林剂量：蒙特卡罗模拟研究.....	91
3. 普瑞巴林对脂多糖所致脓毒症肾及肾内皮损伤的保护作用.....	92
4. 成人人群普瑞巴林使用和处方模式的趋势：一项为期 10 年的药物流行病学研究.....	92
5. 普瑞巴林在小鼠模型中的口服及由此产生的药物成瘾特征.....	93
6. 甲基苯丙胺是普瑞巴林滥用中最常见的伴随物质.....	94

## 艾司利卡西平.....95

1. 在真实世界的临床场景中，一夜之间从卡马西平切换到艾司利卡西平：一项回顾性研究.....	95
2. 醋酸艾司卡巴西平治疗局灶性和双侧强直阵挛性癫痫的疗效、安全性和耐受性.....	95

## 芬氟拉明.....97

1. 药物治疗 DRAVET 综合症的疗效：系统评价和网络荟萃分析.....	97
2. 芬氟拉明治疗癫痫持续状态：1 例成人 LENNOX-GASTAUT 综合征患者的应用及文献回顾.....	97
3. 我们从 FFA 在 DS 和 LGS 中的真实疗效中学到了什么？临床实践中的上市后研究.....	98
4. 评估盐酸芬氟拉明作为口服溶液治疗与 LENNOX-GASTAUT 综合征相关的癫痫发作.....	99
5. 评价盐酸芬氟拉明作为口服溶液治疗 LENNOX-GASTAUT 综合征相关癫痫的疗效.....	99

## 氨己烯酸.....101

1. 关于婴儿癫痫痉挛综合征患者使用氨己烯酸 15 年的真实世界数据.....	101
2. 氨己烯酸相关脑异常的 MRI 表现及其鉴别诊断.....	101

## 苯妥英.....103

1. 在学术医疗中心进行初始静脉负荷剂量后苯妥英目标水平的评估.....	103
2. 静脉注射磷妥英治疗急性带状疱疹相关疼痛的疗效和安全性：一项安慰剂对照随机试验.....	103

3. 苯妥英引起的早发性癫痫性脑病: 成纤维细胞生长因子 12 突变的诊断线索 .....	104
<b>地西洋 .....</b>	<b>105</b>
1. 单剂量地西洋鼻喷雾剂后的脑电图活动: 一项初步研究 .....	105
<b>司替戊醇.....</b>	<b>106</b>
1. 添加司替戊醇在真实世界临床实践中的功效和耐受性: DRAVET 综合征和非 DRAVET 发育性脑病和癫痫性脑病的观察性研究.....	106
<b>氯胺酮 .....</b>	<b>107</b>
1. 氯胺酮作为区域麻醉辅助剂的有效性和安全性: 随机对照试验的系统综述和荟萃分析。 .....	107
2. 氯胺酮和曲马多辅助布比卡因用于单侧开放性卵巢囊肿腰麻的效果: 一项随机对照试验.....	107
3. 肠-脑轴在 ARKETAMINE 预防慢性束缚应激雄性小鼠作用中的作用 .....	108
4. 交错使用异丙酚-氯胺酮维持 DBS 生理学和血流动力学稳定性: 一项双盲随机对照试验。 .....	109
5. (R) -氯胺酮恢复社交隔离饲养小鼠的前岛皮质活动和认知缺陷。 .....	109
6. 重度抑郁症患者和健康志愿者服用 (R, S) -氯胺酮后海马体积的变化 .....	110
7. 神经生理学证据表明, 额顶叶连接和 GABA-A 受体的变化支持氯胺酮的抗抑郁反应。 .....	110
8. 硬膜外艾司氯胺酮对腹腔镜和机器人下腹部手术后术后睡眠质量的疗效: 一项随机、双盲、对照试验的研究方案。 .....	111
9. 氯胺酮的快速和持续的抗抑郁作用是由不同的机制驱动的。 .....	111
10. “神秘体验”对氯胺酮和经典致幻剂的抗抑郁作用至关重要吗? .....	112
11. 艾司氯胺酮抑制脊髓背角中的 JNK-C-JUN 通路以缓解大鼠的骨癌疼痛.....	112
12. 围手术期应用氯胺酮对成人患者术后抑郁症状的疗效: 一项系统回顾和荟萃分析及试验序贯分析.....	113
<b>丙戊酸钠.....</b>	<b>114</b>
1. 三级学术医疗中心比较丙戊酸静脉推注与静脉肩负式给药的安全性 .....	114
<b>咪达唑仑.....</b>	<b>115</b>
1. 咪达唑仑对癫痫患者杏仁核和海马高频振荡的影响 .....	115
<b>药物监测.....</b>	<b>116</b>
1. 美国通用抗癫痫发作药物供应链: 来自美国政府数据库分析的观察 .....	116
2. 通过超高效液相色谱-串联质谱法定量血浆和唾液样品中的左乙拉西坦浓度: 在癫痫孕妇治疗药物监测中的应用 .....	116
3. 基于废水的流行病学的可靠性是否受季节影响? 与药品处方的比较分析.....	117

## 药物代谢..... 118

1. 种间脑 PBPK 模型平台预测血脑屏障被动转运及评估目标位点配置.....118
2. 成人和儿童基于生理的生物药剂学模型解释拉莫三嗪立即释放吸收过程.....118
3. 如何处理儿科癫痫患者漏服或延迟服用的拉考沙胺？一种基于模式的个体给药.....119
4. 氨基烯酸对映异构体在大鼠中的药代动力学和组织分布.....119
5. IVIVC 修订版.....120

## 环境毒理..... 122

1. 高雄港与邻近城区大气特异汞的时空变化及其相互输送.....122
2. 高级氧化-生物一体化工艺处理制药废水的研究进展.....122
3. 先进生物系统与光催化联用处理含卡马西平的实际医院废水的中试研究.....123
4. 电和没食子酸协同促进 Fe (III)/Fe (II)循环降解卡马西平的机理研究.....123
5. 北海南部沿海水域药品和其他微污染物的垂直分布和风险评估.....124

## 药物相关基因研究..... 125

1. 早发性肌张力障碍和与 PIGA 基因突变相关的病变前的视觉障碍.....125
2. 突触小泡糖蛋白 2 A 中的双等位基因变异与癫痫性脑病相关.....125
3. 儿童癫痫中磷酸酶和张力蛋白同源多态性 (rs701848) 的药物遗传学研究：与循环 WNT 信号传导的关系.....126
4. 儿童和青少年的药物遗传学和奥卡西平：超越 HLA-B\*15: 02.....126
5. 一组中国儿童癫痫患者 HCN1 致病变异的研究.....127

## 基础研究..... 128

1. 高氨血症的线粒体靶点：解决尿素循环功能以改善药物治疗.....128
2. 神经元活动通过诱导神经胶质瘤干细胞的原神经向间质转化来促进神经胶质瘤进展.....128
3. 胍丁胺可改善丙戊酸诱导的小白蛋白阳性神经元耗竭.....129
4. 抗癫痫发作药物诱导的新生大鼠发育性细胞死亡与缺氧史无关.....129
5. 长梗一叶藤提取物及其有效成分对斑马鱼癫痫样发作的抑制作用和毒性效应.....130
6. DRAVET 综合征药物治疗的疗效：系统评价和网络荟萃分析.....131
7. 抗癫痫药物与食物和饮料之间的相互作用：一项系统综述.....131

8. 癫痫药物和器械的现状.....	132
9. 治疗前新生儿癫痫发作负担与初始抗癫痫药物反应的关系.....	132
10. 哪些心因性非癫痫性发作 (PNES) 患者更可能接受抗癫痫药物治疗?.....	133
11. 耐药癫痫:类固醇治疗的多中心病例系列.....	134
12. 苯二氮卓类药物治疗儿童癫痫及其在法国医疗保健数据队列中的风险.....	134
13. ANGELMAN 综合征的神经过度兴奋性: 遗传因素和药物治疗方法.....	135
14. 葛根素通过调节 SLC7A11 依赖性铁死亡来减弱丙戊酸诱导的雄性小鼠自闭症谱系障碍 (ASD) 特征.....	136
15. 补充乳清蛋白对丙戊酸诱导自闭症 W1STAR 大鼠肠道微生物群的影响.....	136
16. 小鼠和男性: 大脑对药物反应的个体间变异性.....	136
17. 在小鼠最大电休克诱导的癫痫模型中, 欧前胡素与新型抗癫痫发作药物的相互作用是相加的: 一种等效变换.....	137
18. AMPK 在癫痫中的作用: 一个有前景的治疗靶点? .....	138
19. 了解癫痫发病机制的进展: 揭示分子机制: 一项横断面研究.....	138
20. 不同的炎症反应决定了 GABRG2 突变诱导的癫痫的可变表型.....	139
21. P2X7 受体信号通路如何参与癫痫发生? .....	139
22. 膳食补充瑞士乳杆菌 R0052 对小鼠癫痫发作阈值和丙戊酸钠抗癫痫效力的影响.....	140
23. 岩藻黄质通过调节 AKT/GSK-3B 信号通路减轻丙戊酸诱导的自闭症行为.....	141
24. 吡格列酮对丙戊酸诱导的自闭症谱系障碍大鼠产前行为和神经生物学异常的改善作用.....	141

## 临床研究..... 143

1. 儿童期癫痫与学校表现: 一项全国性队列研究.....	143
2. 产前服用抗癫痫发作药物与癫痫母亲患有癫痫的儿童的风险.....	143
3. 使用视频脑电图作为 <4 岁局灶性癫痫发作儿童试验终点的陷阱.....	144
4. 认知和心理功能障碍出现在第一次癫痫发作后, 在第一次癫痫发作门诊进行癫痫诊断和治疗之前。.....	145
5. 脑卒中后癫痫不同脑电图特征的临床意义。常规脑电图的应用.....	146
6. SLC6A8 基因突变所致肌酸转运蛋白缺乏症的癫痫发作特征及脑电图表现.....	147
7. 血清甘丙肽和神经元特异性烯醇化酶水平与儿童惊厥性癫痫持续状态脑电图异常的相关性及三联药物治疗的疗效。.....	147
8. 新生儿缺氧缺血性脑病低温治疗与癫痫发作负荷的关系.....	148
9. 新生儿缺氧缺血性脑病复温后癫痫发作.....	149
10. 符合 PASS 诊所条件的患者的特征和就诊率: 急性症状性癫痫发作后护理模式的过渡.....	149
11. 抗癫痫发作药物诱导细胞色素 P450 3A 的程度: 一项系统综述和网络荟萃分析.....	150
12. 成人癫痫视网膜厚度与疾病特征之间的关联: 横断面 OCT 评估.....	151
13. 脑卒中后癫痫发作风险评估和后续靶向治疗的附加价值: 早期 HTA 分析.....	152
14. 弥散加权成像-表观弥散系数 (DWI-ADC) 匹配和周期性放电治疗癫痫持续状态的时间窗.....	152
15. 长期视频脑电图监测中抗癫痫发作药物停药背景下超长半衰期的意义.....	153

16. 超长半衰期抗癫痫发作药物对局灶性癫痫长期视频脑电监测的影响.....	153
17. 普通神经学家和癫痫专家对癫痫手术的看法：一项调查.....	154
18. 新诊断癫痫患者的保留率和抗癫痫发作药物的成功治疗.....	154
19. 心面皮肤综合征中的癫痫：临床负担和对抗癫痫药物的反应.....	155
20. 变异亚型对 DRAVET 综合征电临床表型的影响——一项南印度队列研究.....	156
21. 迷走神经刺激治疗耐药性癫痫患者后 EpiTRACK 纵向执行功能评估.....	156
22. 根据脑电图结果，美国委员会认证的神经科医生在第一次非诱发性癫痫发作后开始使用抗癫痫发作药物.....	157
23. 指南和癫痫实践：成人首次无诱因癫痫发作后开始使用抗癫痫发作药物.....	158
24. 中国育龄期癫痫妇女妊娠相关知识调查.....	158
25. 血清素综合征和抗精神病药物恶性综合征：一例交叉症状学病例报告.....	159
26. COVID-19 大流行期间成人癫痫患者的医疗保健可及性、社会心理结果和心理健康.....	160
27. 抗癫痫发作药物治疗≤48 小时预示着新发癫痫预后较好.....	161
28. 癫痫患者的注意缺陷障碍合并症：注意力不集中与非惊厥性发作的挑战.....	161
29. 药物治疗变化及癫痫发作结局对耐药性局灶性癫痫患者抑郁和自杀的影响.....	162
30. PMM2 先天性糖基化障碍 (PMM2-CDG) 的神经学表现：深入了解临床放射学特征、随访建议和未来方向.....	163
31. 多发性硬化与癫痫发作：一项多发性硬化自身免疫卓越中心的回顾性观察研究.....	163
32. 抗惊厥药物对局灶性癫痫长期视频脑电图的影响：半衰期的意义.....	164
33. 根据药物反应性重建 LENNOX-GASTAUT 综合征异常功能连接的脑网络：一项回顾性研究.....	164
34. 严重的沟通延迟与癫痫发作负担无关，尽管对 SCN1A+DRAVET 综合征进行了现代治疗，但仍会持续存在：来自 ENVISION 自然史研究的见解.....	165
35. LEBER 遗传性视神经病变和癫痫 1 例女性同卵双生子.....	166
36. 60 天大婴儿脑内的动脉瘤破裂：一例极端病例.....	166
37. 小儿大脑半球切开术后功能结果的决定因素.....	167
38. E = MC (2)：教育(E)，药物(M)和有条件现金(C (2))，以提高低资源人群抗癫痫发作药物的摄取：随机试验方案.....	167
39. 第三代抗癫痫发作药物的真实世界比较：COMPARE 研究的结果.....	168
40. 进行性肌阵挛性癫痫是 NGLY1 相关先天性去糖基化障碍的一种扩展表型：一例报告和文献综述.....	169
41. DRAVET 综合征患儿的诊断、癫痫治疗和神经发育支持：照顾者报告的经验需求.....	170
42. 小儿癫痫手术后的长期智力和发育结果：一项系统综述和荟萃分析.....	170
43. 一名 5 岁男孩患有超难治性癫痫持续状态和 RANBP2 变异，需要进行大脑半球切开术以挽救生命.....	171
44. 癫痫专科服务和抗癫痫发作药物依从率在接受紧急护理的癫痫患者队列中的利用.....	172
45. 癫痫控制良好患者停药后癫痫发作风险增加的变化：一项汇总分析.....	173
46. KBG 综合征癫痫新增病例分析.....	174
47. 2019 年至 2022 年间波兰育龄妇女和孕妇癫痫患者的治疗模式——一项基于人群的全国性队列研究.....	174
48. 癫痫的过渡——一项针对学术中心内外患者的初步研究.....	175

49. E = MC (2): 教育(E), 药物(M)和有条件现金(c (2)), 以提高低资源人群抗癫痫发作药物的摄取: 随机试验方案.....	176
50. 治疗性低体温室息新生儿 2 年和 5 年癫痫发作与神经发育结局之间的关联.....	176
51. 癫痫患者的生活质量: 抗癫痫发作药物与生物心理社会变量的关联.....	177

## 机制研究..... 178

1. 新型咪唑二氮卓类似物, 5-(8-溴-6-(吡啶-2-基)-4H-苯并[F]咪唑[1,5-A][1,4]二氮卓-3-基)噁唑, 提供简化的合成方案, 高口服血浆和脑部暴露度, 并在小鼠中产生抗发作效能, 以及在患有颞叶内侧癫痫患者脑切片中的神经网络中表现出抗癫痫形成活性.....	178
2. 嘌呤能 P2X3 和 P2X4 受体拮抗剂作为抗癫痫药物是否有生化基础? .....	178
3. 用于癫痫发作的药用植物: 植物成分, 药理学和机制重新审视.....	179
4. 生酮饮食产生的 $\beta$ -羟基丁酸积累脑 GABA, 增加 GABA/谷氨酸比值, 抑制癫痫.....	180
5. 增强 GABA 能强直性抑制可减少新生小鼠海马和新皮层的癫痫样活动.....	180
6. 木犀草素通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路改善戊四唑诱导的癫痫发作.....	181
7. 香兰素对戊四氮致小鼠癫痫及相关记忆丧失的改善作用: NRF2/HO-1/NQO1 和 HMGB1/RAGE/TLR4/NF $\kappa$ B 通路的作用.....	181

## 不良反应..... 183

1. 关于索拉非尼、丙戊酸和二甲双胍诱导的肝细胞癌细胞死亡的机制见解.....	183
2. 拉莫三嗪诱导的噬血细胞性淋巴组织细胞增多症与 DRESS.....	183
3. 艾司利卡西平诱发的低钠血症: 一项回顾性单中心真实临床实践研究.....	183
4. 苯妥英引起的药物反应伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状综合征: 一例临床病例报告.....	184
5. 丙戊酸和左乙拉西坦单药治疗对全身性癫痫患者平衡功能的影响.....	184
6. 丙戊酸钠、利培酮和帕立酮: 一例丙戊酸钠诱导的高氨血症性脑病.....	185
7. 布瓦西坦对各种实验模型中认知过程和焦虑的影响.....	185
8. 加巴喷丁类药物和慢性阻塞性肺疾病严重恶化的风险: 一项基于人群的队列研究.....	186
9. 抗癫痫发作药物对骨健康的影响: 动物研究的系统评价.....	187
10. 女性癫痫患者抗癫痫药物二联疗法的致畸风险.....	187
11. 以斑马鱼胚胎血管破裂为终点预测发育毒性.....	188
12. 基于临床副作用的抗癫痫活性药物重新定位.....	189

## 药物载体..... 190

1. 二甲基亚砜-聚乙二醇(2000)-甲氨蝶呤纳米颗粒包裹苯巴比妥通过诱导细胞焦亡杀死癌细胞.....190

**综述 ..... 191**

1. 抗癫痫发作药物在慢性和急诊治疗中的鼻内给药: 希望和挑战.....191  
 2. 婴儿痉挛症的治疗方式: 临床实践中的当前考虑因素和不断发展的策略.....191  
 3. SUNCT、SUNA 和短暂的单侧神经痛性头痛发作: 争论和最新进展.....192  
 4. 抗惊厥治疗自身免疫性脑炎的系统文献回顾.....192

**其他 ..... 194**

1. 妊娠剧吐的住院管理.....194  
 2. 治疗 1 型糖尿病肥胖症——疗效和安全性综述.....194  
 3. A 型肉毒毒素可改善下巴麻木综合征的疼痛.....195  
 4. 静脉注射药物治疗急性紊乱（激越和其他升级行为）的有效性和安全性：前瞻性干预研究的系统评价.....195  
 5. 儿童和青少年的原发性针刺样头痛.....196  
 6. 脑性瘫痪肌张力障碍的药物治疗.....196  
 7. 研究基于 hiPSC 的 PLURILUM 测定的适用性领域：化学品和药物的胚胎毒性评估.....197  
 8. 产前护理开始和致畸药物暴露.....197  
 9. 小儿肥胖药物治疗的现状和未来.....198  
 10. 诊断为多囊卵巢综合征后的自杀未遂：一项队列研究.....199  
 11. NARYL-2- (N-二取代) 乙酰胺化合物的晶体结构、量子化学见解和分子对接研究：神经退行性酶的潜在抑制剂.....200  
 12. 癫痫和抗癫痫药物对癫痫患儿心脏自主神经功能的影响.....200  
 13. 低升糖指数饮食对儿童癫痫患者癫痫发作频率的疗效：系统评价和荟萃分析.....201  
 14. 抗癫痫药物治疗对斑马鱼戊四氮诱发癫痫发作模型行为及神经递质的影响。.....201  
 15. 儿童新型抗癫痫药物的肝毒性：VIGIBASE 的概述和分析。.....202  
 16. 第三代抗癫痫药物治疗全球局灶性癫痫发作的疗效、耐受性和安全性：一项随机、安慰剂对照试验的网络荟萃分析.....203  
 17. 对南亚三级医疗机构精神病患者的临床和社会人口学特征和处方模式进行自然、非干预性调查.....204  
 18. 50 岁处方阿片类药物中毒病例中的多重用药和医疗保健服务使用情况.....204  
 19. 管理住院患者中的特定慢性疾病.....205  
 20. 预测替加环素在中国人群中引起的低纤维蛋白原血症的列线图.....205  
 21. 外用黑种草产品：治疗糖尿病周围神经病变的新候选药物.....206  
 22. 疼痛综合征和心血管疾病患者的疼痛管理注意事项.....207  
 23. 综述文章: 肥胖的药物管理-批准的药物更新, 适应症和风险.....207

24. 肝硬化患者镇痛药的安全使用：叙述性综述.....	208
25. 儿科患者最常涉及的活性物质用药错误的根本原因分析.....	208
26. 通过分子动力学模拟探索 ABCB1 膜转运蛋白 P-糖蛋白在 ATP 和活性/非活性化合物存在下的动力学...209	209
27. CGRP 单克隆抗体的介绍及其对三级头痛中心慢性偏头痛预防药物处方模式的影响：回顾性观察分析.210	210
28. 情绪稳定剂对创造力的影响.....	210
29. 系统性硬化症患者的膀胱阴道瘘和膀胱直肠瘘：一项病例报告 .....	211
30. 酒精毁损星状神经节与热消融治疗慢性乳房切除术后疼痛的随机试验.....	211
31. 金黄色葡萄球菌甘油磷酸二酯酶的 STD-NMR 和分子对接研究 .....	212
32. 自闭症谱系障碍相关烦躁症状的新兴治疗药物 .....	213

## 指南 ..... 214

1. 中度至重度创伤性脑损伤住院成人癫痫发作预防指南: 神经危重症护理协会医护人员临床实践指南.....	214
--	-----

# 药物研究

## 大麻二酚

### 1. 基于大麻二酚的前药：合成和生物评价

Cannabidiol-Based Prodrugs: Synthesis and Bioevaluation

ACS Med Chem Lett. 2024 Jan 16;15(2):221-229.

DOI: 10.1021/acsmchemlett.3c00461

Pankaj Singh Cham, Pankul Kotwal, Kuhu Sharma, Sumit Dhiman, Lakhvinder Singh, Varun Pratap Singh, Ajay Kumar, Utpal Nandi, Parvinder Pal Singh

大麻二酚 (CBD 1) 是美国 FDA 批准用于治疗难治性癫痫, 即 Lennox-Gastaut 和 Dravet 综合征的非精神病性大麻素类药物。然而, 它的低水溶性和口服生物利用度可以通过高剂量来弥补, 并且对性能改善的缀合物的需求增加。在这个方向上, 目前的工作重点是合成基于 CBD 的前药, 以解决溶解度和口服生物利用度差的问题。合成了几种基于 CBD 的前药, 并通过一系列试验进行了研究: 释放动力学 (体外)、溶解度 (体外)、化学稳定性 (体外)、血浆稳定性 (体外)、药代动力学 (体内) 和疗效研究 (体内)。在合成的前药中, 基于 morpholinyl CBD 的前药 3a 和 3aa 表现出良好的释放行为、稳定性、较好的溶解度和血浆谱。前药候选物 3aa 的治疗效果较好。本研究确定了基于 CBD 的前药具有改善的物理化学性质和口服暴露。

### 2. 大麻二酚 (CBD): 面对消费者的期望与药理疗效现实

Cannabidiol (CBD): Confronting consumers' expectations of therapeutic benefits with pharmacological reality  
Therapie.

Therapie. 2024 Feb 7;S0040-5957(24)00027-1.

DOI: 10.1016/j.therap.2024.01.006

Bruno Revol, Julie Bagnolati, Joëlle Micallef, Emilie Jouanjus

近年来, 欧洲大麻二酚 (CBD) 销售的增加引发了人们对该产品的法律地位及其使用安全性的质疑。消费者似乎在寻找各种健康问题的解决方案。然而, 科学现实要微妙得多。欧洲 CBD 市场于 2016 年在瑞士出现, 随后扩展到整个欧洲大陆。这些产品的 $\delta$ -9-四氢大麻酚 (THC) 浓度限值的建立促进了这一扩展。然而, 目前市场上提供的 CBD 产品种类繁多, 往往缺乏关于原材料、产品浓度和推荐剂量的明确信息。监管这些产品是具有挑战性的, 因为 CBD 的适当分类仍然不确定。CBD 产品在世界范围内需求量很大, 许多人都在寻求医疗条件或一般健康和福祉的替代疗法。然而, CBD 产品的使用往往依赖于自我用药, 缺乏足够的科学证据。需要改善患者和医疗保健专业人员之间的沟通, 以确保知情的决定, 并解决与其他药物的潜在相互作用。

用。关于 CBD 的科学证据目前有限，含 CBD 产品的功效仅在 Epidyolex®作为附加治疗的临床试验中得到证实。对于 CBD 的长期安全性、适当的剂量、时间表或给药途径尚无共识。与 CBD 相关的健康声明与现有的科学研究并不一致，这些研究仍处于早期阶段。需要进一步的临床研究来确定 CBD 在各种医疗条件下的有效性和安全性。对基于 CBD 的产品的热情应该受到其有效性的有限科学证据，患者期望的不足，监管问题和潜在的药物相互作用的影响。

### 3. 大麻二酚衍生的大麻素：2018 年农业法案后不受监管的设计药物市场

Cannabidiol-Derived Cannabinoids: The Unregulated Designer Drug Market Following the 2018 Farm Bill

Med Cannabis Cannabinoids. 2024 Feb 13;7(1):10-18.

DOI: 10.1159/000536339

Charles N Zawatsky, Sara Mills-Huffnagle, Corinne M Augusto, Kent E Vrana, Jennifer E Nyland

背景：在这篇综述中，我们总结了目前由大麻二酚（CBD）合成的精神活性大麻素的科学知识，并在响应 2018 年美国农业改进法案（俗称 2018 年农业法案）通过而建立的半合法市场上销售。讨论的重点是最近的事态发展，这些事态发展表明，这个不受管制的市场可能是潜在健康危机的沃土。

摘要：目前对 CBD 衍生的大麻素的研究主要局限于 $\Delta 8$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta 8$ -THC) 产品，最近一些出版物开始探索 O-乙酰-四氢大麻酚，一个描述 $\Delta 8$ -THC 或 $\Delta 9$ -THC 的醋酸酯的术语，及其潜在的肺毒性。我们推进了关于 CBD 衍生大麻素市场的讨论，揭示了新型大麻素的引入和相关危险，可能通过使用 CBD 侧链变体的完全合成路线生产，据称在人类大麻素受体 1（作为致欣快活性的来源）具有比 $\Delta 9$ -THC 更大的激动剂活性。我们讨论了乙酸酯基序在其他四氢大麻酚类似物中的扩展结合。我们还讨论了对 CBD 衍生大麻素的生产缺乏监管，以及在出售的 CBD 衍生大麻素产品中作为反应副产物形成的未经研究的大麻素的未标记存在。因此，我们建议监测 cbd 衍生大麻素市场和调查大麻素被消耗的药理学的方法。最后，讨论了重要的流行病学发现，并提出了未来的研究方向，以呼吁调查人员进入这一研究不足的领域。

关键信息：CBD 衍生大麻素市场正在国际上增长，市场已经多样化，包括强效合成大麻素。尽管在这个不受监管的市场上销售的产品越来越多，消费者的兴趣也越来越大，但对这些产品的研究却不足。欧内斯特调查这些新型大麻素的药理学和 CBD 衍生大麻素产品的含量对于监测另一种与电子烟相关的流行病的潜在来源至关重要。

### 4. 提高大麻二酚生物利用度和给药策略

Strategies to Improve Cannabidiol Bioavailability and Drug Delivery

Pharmaceuticals (Basel). 2024 Feb 13;17(2):244.

DOI: 10.3390/ph17020244

Saoirse Elizabeth O'Sullivan, Sanne Skov Jensen, Aditya Reddy Kolli, Gitte Nykjær Nikolajsen, Heidi Ziegler Bruun, Julia Hoeng

大麻二酚 (CBD) 较差的理化性质阻碍了其临床应用。本综述的目的是研究文献, 以确定新的 CBD 口服产品和给药策略, 同时评估其临床意义和可译性。对已发表文献的评估显示, 口服 CBD 策略主要集中在脂质和乳剂溶液或胶囊上, 这改善了 CBD 的整体药代动力学(PK)。一些乳剂配方显示出更快速的全身递送。不同口服 CBD 产品的 PK 效应在不同物种之间是明显的。存在几种新的 CBD 给药途径, 可能为特定适应症提供希望。例如, 鼻内给药和吸入可以将 CBD 快速输送到血浆和大脑, 而经皮和经黏膜给药途径则更慢地将 CBD 输送到全身。关于肌肉注射和皮下注射等新型给药途径的数据有限, 但很有前景。非常有限的数据表明, CBD 通常在组织中分布良好, 一些 CBD 产品可以增加 CBD 向不同大脑区域的输送。然而, 关于 CBD PK 谱和组织分布的变化是否等同于跨适应症的优越治疗效果以及特定 CBD 产品是否适合特定适应症的证据有限。

## 5. 高浓度大麻二酚诱导神经球培养系统的神经毒性

High Concentrations of Cannabidiol Induce Neurotoxicity in Neurosphere Culture System

Neurotox Res. 2024 Feb 13;42(1):14.

DOI: 10.1007/s12640-024-00692-5

Simone A A Romariz, Viviam Sanabria, Karina Ribeiro da Silva, Miguel L Quintella, Bruna A G de Melo, Marimélia Porcionatto, Danilo Candido de Almeida, Beatriz M Longo

最近的研究表明, 大麻素在治疗各种神经系统疾病方面可能有效, 大麻二酚 (CBD) 是研究最多的化合物之一, 已被提出作为一种无毒的选择。然而, CBD 对神经发育过程的不良影响很少在细胞培养系统中进行研究。为了更好地了解 CBD 对神经发育的影响, 我们将神经祖细胞 (NPC) 暴露于不同浓度的 CBD (1  $\mu\text{M}$ , 5  $\mu\text{M}$  和 10  $\mu\text{M}$ ) 中。我们在 2D 和 3D 生物打印模型中评估了形态学、迁移、分化、细胞死亡和基因表达, 以更有效地刺激生理条件。我们的研究表明, 在 2D 和 3D 模型中, 较高浓度 (5  $\mu\text{M}$  和 10  $\mu\text{M}$ ) 的 CBD 毒性更大, 并且影响 NPC 的生存能力, 低于较低浓度 (1  $\mu\text{M}$ )。此外, 我们的研究表明, 高浓度的 CBD 显著减少了神经球的大小和神经球内 NPC 的数量, 损害了神经元和星形胶质细胞分化后的形态和流动性, 减少了神经突的发芽。有趣的是, 我们还发现 CBD 通过影响代谢途径早期和晚期糖酵解酶和 $\beta$ -氧化酶的表达来改变细胞代谢。因此, 我们的研究表明, 较高浓度的 CBD 促进了在中枢神经系统发育过程中至关重要的细胞功能的重要变化。

## 6. 装载大麻二酚的微粒嵌入多孔水凝胶基质中用于生物医学应用

Cannabidiol-loaded microparticles embedded in a porous hydrogel matrix for biomedical applications

J Mater Sci Mater Med. 2024 Feb 14;35(1):14.

DOI: 10.1007/s10856-023-06773-9

Carla David, Jaqueline F de Souza, Adriana F Silva, Guillermo Grazioli, Andressa S Barboza, Rafael G Lund, André R Fajardo, Rafael R Moraes

在这项研究中，合成了装载大麻二酚（CBD）的聚乳酸-羟基乙酸（PLGA）微颗粒（PLGA@CBD 微颗粒），并在硫酸软骨素/聚乙烯醇水凝胶基质中包埋高达 10 wt%。在体外进行了化学、物理和生物试验，以验证改性水凝胶作为生物材料的潜在用途。微颗粒呈球形，粒径分布范围窄。CBD 包封率约 52%，载药量约 50%。在水凝胶中加入微粒会引起其形态的微小变化，红外光谱和热分析证实了这些变化。微颗粒的存在降低了水凝胶的溶胀度和总孔隙度，但所有水凝胶在磷酸盐缓冲溶液中的亲水性和降解行为相似。在改性水凝胶中，破裂力和破裂时的最大应变更高，而弹性模量在所有材料中相似。添加 PLGA@CBD 微颗粒后，初代人牙髓细胞存活 21 天的能力一般不受影响。对照水凝胶对金黄色葡萄球菌无抑菌活性，而含有 5%和 10% PLGA@CBD 微颗粒的水凝胶对金黄色葡萄球菌有抑菌带。总之，PLGA@CBD 微粒子被制备并成功嵌入水凝胶基质中。尽管 CBD 具有疏水性，但含和不含 CBD 微粒的水凝胶的物理化学和形态性质基本相似。本研究报告的数据表明，这种装载 CBD 油的原始生物材料具有使其能够用作组织/细胞再生支架的特性。

## 7. 妊娠期大麻二酚暴露导致雄性大鼠后代出生后早期不良心脏结局

Cannabidiol Exposure During Gestation Leads to Adverse Cardiac Outcomes Early in Postnatal Life in Male Rat Offspring

Cannabis Cannabinoid Res. 2024 Feb 14.

DOI: 10.1089/can.2023.0213

Kendrick Lee, Sebastian Vanin, Mina Nashed, Mohammed Halit Sarikahya, Steven R Laviolette, David R C Natale, Daniel B Hardy

简介：研究表明，北美约 7% 的孕妇在怀孕期间吸食大麻。临床前研究已经证实，母体接触  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol（四氢大麻酚；大麻中的主要精神活性成分）导致胎儿生长受限和后代心脏功能受损。然而，母亲暴露于大麻二酚（CBD；主要非欣快成分）对后代心脏结局的影响尚不清楚。因此，我们的目标是研究怀孕期间暴露于 CBD 的后代心脏的功能和潜在的分子影响。方法：妊娠 Wistar 大鼠从妊娠第 6 天至足月，每天暴露于 3 或 30 mg/kg CBD 或对照物。采用超声心动图评价雌雄子代产后（PND）的心功能。此外，对 PND21 子代心脏进行定量聚合酶链反应（qPCR）、免疫印迹和大量 RNA 测序（RNA-seq）。

结果：尽管心脏体重比没有差异，但两种剂量的 CBD 都导致 3 周龄雄性后代的心脏功能下降。在此基础上，内源性大麻素系统（ECS；例如，观察到大麻素受体 2 降低。此外，大量 RNA-seq 数据显示，转录途径在线粒体功能/代谢和发育中显著富集。

结论：总的来说，我们首次证明妊娠期暴露于 CBD（一种被认为是安全的成分）会导致后代早期性别特异性的产后心脏功能缺陷和心脏 ECS 的改变。

## 8. 增强大麻二酚的大规模长期暴露以改善创伤后应激障碍：一项试点随机临床试验的设计和 方法

Enhancing massed prolonged exposure with cannabidiol to improve posttraumatic stress disorder: Design and methodology of a pilot randomized clinical trial.

Contemp Clin Trials Commun. 2024 Feb 15;38:101270.

Doi: 10.1016/j.conctc.2024.101270.

Straud CL, Roache JD, Ginsburg BC, Baig RM, King VL, Barron S, Blount TH, Young-McCaughan S, Peterson AL.

背景：创伤后应激障碍(post - traumatic stress disorder, PTSD)的影响是实质性的，经常导致广泛的功能损害。尽管 PTSD 的循证治疗已建立，但仍有改进的空间，因为许多患者在成功完成治疗后仍继续符合诊断标准。大麻二酚(CBD)因其治疗多种健康疾病的潜力而引起了相当大的关注。CBD 可以减少焦虑和促进消退学习过程，这是创伤心理治疗的两个关键目标。我们提出了一项试验性随机临床试验的设计和  
方法，以研究 CBD 联合长期暴露对 PTSD 的影响。

方法：参与者(n = 24)将被随机分配接受为期 18 天的 CBD 或安慰剂治疗，并在两周期间每日接受 10 次延长暴露。研究药物为 Epidiolex®(250 mg BID)。在基线、治疗期间和 1 个月随访时，DSM-5 的 PTSD 检查表将作为评估 PTSD 严重程度的主要结局。治疗期间将收集血液、唾液和心率，以评估干预对与 PTSD 和内源性大麻素系统相关的生物学结局产生的影响。

结果：与先导试验的目的的一致，我们的目标是评估研究程序的可行性、干预的安全性和 CBD 的初步效果，为更大规模的试验提供依据。我们将使用描述性和推断性统计来实现研究目的。

结论：研究结果将为将 CBD 与 PTSD 的行为干预措施相结合提供决策依据，以改善 PTSD 的结局并降低其发病率。

## 9. 药用大麻会影响癌症患者的抑郁、焦虑和压力吗？干预研究的系统回顾和荟萃分析

Does medicinal cannabis affect depression, anxiety, and stress in people with cancer? A systematic review and meta-analysis of intervention studies.

Maturitas. 2024 Feb 15;184:107941.

Doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107941.

Crichton M, Dissanayaka T, Marx W, Gamage E, Travica N, Bowers A, Isenring E, Yates P, Marshall S.

背景：药用大麻可能在支持癌症患者的心理健康方面发挥作用。此项系统综述和荟萃分析比较了与任何对照相比，药用大麻作为癌症患者抑郁、焦虑和压力症状干预措施的有效性和安全性。次要目的是比较低剂量和高剂量 $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC)对这些结局的影响。

方法：统检索 5 个数据库，并辅以滚雪球搜索，检索时间从建库至 2023 年 5 月，包括任何年龄、任何癌症类型的任何类型的干预性研究。主要结局是抑郁、焦虑和压力症状的发生率和严重程度。次要结局包括情绪、认知、生活质量、食欲、营养状况、胃肠道症状和不良事件。使用 Review Manager 进行数据合并。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对证据进行评价。采用 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)评估合并结局效应的信度。

结果：15 项研究( $n = 11$  项随机试验,  $n = 4$  项非随机试验)涉及 18 种干预措施(共计 1898 例参与者;100%  $\geq 18$  岁)。10 项研究检测了四氢大麻酚(70%合成), 2 项含或不含四氢大麻酚的合成大麻二酚, 以及 6 项全植物提取物。本试验未发现药用大麻对主要结局有临床显著影响。与低剂量相比, 高剂量的合成 THC 增加焦虑事件的可能性(OR: 2.0;95% ci: 1.4, 2.9; $p < 0.001$ ;信心:非常低)。药用大麻(THC、大麻二酚和全植物提取物)增加了食欲改善的可能性(比值比:12.3;95% ci: 3.5, 45.5; $p < 0.001$ ;N = 3 次干预;信心:中度)和食欲丧失的严重程度降低(SMD: -0.4;95% ci: -0.8, -0.1; $P = 0.009$ ;信心:非常低)。认为较高剂量的合成四氢大麻酚会增加任何不良事件发生的可能性(OR: 0.5;95% ci: 0.3, 0.7; $p < 0.001$ )。药用大麻对情绪功能、情绪变化、困惑、定向障碍、生活质量和胃肠道症状没有影响。一些研究的偏倚风险高或不明确, 并且合并估计值不精确, 因此限制了研究结果的可信度。

结论：没有足够的证据确定药用大麻作为活动性癌症患者抑郁、焦虑或压力干预治疗的有效性和安全性。应进一步研究药用大麻是否可能改善和维持食欲, 以及大剂量合成四氢大麻酚是否可能增加焦虑等副作用的发生率。为了指导临床实践, 我们有必要开展统计学功效高且设计严格的试验来评估用于治疗焦虑、抑郁和压力的药用大麻的效果。

## 10. 大麻二酚进入胎儿、出生后和成年大鼠的大脑

Entry of cannabidiol into the fetal, postnatal and adult rat brain

Cell Tissue Res. 2024 Feb 17.

DOI: 10.1007/s00441-024-03867-w

Georgia Fitzpatrick , Yifan Huang , Fiona Qiu , Mark D Habgood , Robert L Medcalf , Heidi Ho , Katarzyna M Dziegielewska , Norman R Saunders

大麻二酚是大麻的主要成分, 但没有已知的精神活性。它具有抗炎、镇痛、抗癌、抗癫痫和抗焦虑等多种作用。然而, 作为一种纯化形式的相当新的化合物, 人们对大麻二酚是否进入大脑知之甚少, 尤其是在发育过程中。Sprague Dawley 大鼠在四个发育年龄: 胚胎 E19 日, 出生后 P4 和 P12 日以及未怀孕的成年雌性以

10mg/kg 的腹腔内给予[3H]标记的大麻二酚。在 E19 孕鼠静脉注射药物，观察胎盘转移的程度。采用液体闪烁计数法检测血浆、脑脊液和脑组织中[3H]-大麻二酚水平。通过聚丙烯酰胺凝胶电泳鉴定大麻二酚的血浆蛋白结合，通过超滤测定其结合部分和非结合部分。利用 E19 大鼠脑、脉络丛和胎盘，以及 P5 大鼠脑和成年大鼠脑和脉络丛的 RNA 测序数据，分析了 13 种主要大麻二酚受体的表达。结果表明，大麻二酚迅速进入发育和成年的大脑。CSF 的准入更有限。由于在胎儿血浆中仅检测到约 50% 的母体血浆大麻二酚浓度，因此大麻二酚在胎盘中的转运受到了很大限制。白蛋白是所有年龄段主要但非唯一的大麻二酚结合蛋白。大麻二酚受体的几个转录本以年龄和组织特异性的方式表达，表明大麻二酚在胎儿和成人脑中可能具有不同的功能效应。

## 11. 评估大麻二酚对暴露于铅的 THLE-2 肝细胞系的影响

Evaluation of the effect of cannabidiol on the THLE-2 liver cell line exposed to lead.

Sci Total Environ. 2024 Feb 22:170901.

Doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.170901.

Şahin S, Azarkan SY, Türksoy VA.

环境和土壤污染增加了人类接触有毒金属的可能性。因此，需要新的方法和物质来保护个人免受有毒金属造成的有害影响。该研究首次旨在确定大麻二酚 (CBD) 对转化的人肝上皮细胞-2 (THLE-2) 细胞系 (代表健康肝细胞) 中有毒金属暴露诱导的氧化应激和炎症的保护作用。通过使用 XTT 试剂盒将 THLE-2 人肝健康细胞系暴露于不同摩尔浓度的铅 (Pb) 来确定 IC 50 值。CBD 的保护功效通过向在细胞系中产生的 Pb 组中添加 5  $\mu$ M CBD 以及在 IC 50 水平下确定的 Pb 剂量来评估。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测细胞内 GSH、MDA、MPO、CAT、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的含量。通过 ICP-MS 分析评估 CBD 对有毒金属进入细胞的抑制。铅的 IC 50 值在 2D 细胞系中测定为 10  $\mu$ M，在 3D 细胞系中测定为 25  $\mu$ M。观察到施加 5  $\mu$ M 浓度的 CBD，沿着测定的 Pb 的 IC 50 剂量，增加了细胞增殖速率。此外，在仅用 Pb 处理的细胞系中观察到的 GSH 和 CAT 水平的降低以及 MDA、MPO、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平的升高在应用 CBD 时被逆转。ICP-MS 分析表明，CBD 降低了铅的细胞吸收。由 Pb 诱导的氧化应激和炎症的逆转、细胞增殖的增加以及 CBD 对有毒金属的细胞摄取的减少可以被认为是 CBD 在 Pb 暴露中的保护性使用的有力证据

## 12. 重复大麻二酚治疗影响弗林德斯敏感线 (FSL) 抑郁症大鼠模型前额叶皮层的神经可塑性和内源性大麻素信号传导

Repeated cannabidiol treatment affects neuroplasticity and endocannabinoid signaling in the prefrontal cortex of the Flinders Sensitive Line (FSL) rat model of depression.

Neuropharmacology. 2024 Feb 23;248:109870.

Doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.109870.

Domingos LB, Müller HK, da Silva NR, Filiou MD, Nielsen AL, Guimarães FS, Wegener G, Joca S

延迟的治疗反应和有限的疗效是现有抗抑郁药物的主要挑战，从而激励寻找新的潜在治疗方法。大麻二酚 (CBD) 是大麻的非拟精神病成分，在不同的啮齿动物模型中显示出有希望的抗抑郁作用，但其作用机制尚不清楚。在本文中，我们研究了重复 CBD 治疗对弗林德斯敏感线 (FSL) (抑郁症的遗传动物模型) 和对照弗林德斯抵抗线 (FRL) 大鼠前额叶皮层 (PFC) 中的行为，神经可塑性标志物和脂质组学特征的抗抑郁样作用。雄性 FSL 动物用 CBD (10 mg/kg; i. p.) 或媒介物 (7 天)，随后进行旷场试验 (OFT) 和强迫游泳试验 (FST)。通过 a) 蛋白质印迹法分析 PFC，以评估突触体和胞质组分中突触可塑性和大麻素信号传导的标志物; b) 基于质谱的脂质组学，以研究内源性大麻素水平 (eCB)。CBD 减弱了 FSL 中观察到的增加的不动性，与 FST 中的 FRL 相比，而不改变 OFT 中的运动行为。在突触体中，CBD 增加 ERK 1, mGluR 5 和突触素，但未能逆转 FSL 大鼠中 CB 1 和 CB 2 水平的降低。在胞浆组分中，CBD 增加 FSL 大鼠中 ERK 2 的表达并降低 mGluR 5 的表达。令人惊讶的是，CBD 治疗后 eCB 水平没有显著变化。这些研究结果表明，CBD 在 FSL 动物中的作用与突触可塑性标志物的变化有关，这些标志物涉及 PFC 中的 mGluR 5, ERK 1, ERK 2 和突触素信号传导，而不会增加该脑区内源性大麻素的水平。

### 13. 大麻二酚在急性冠脉综合征模型中的神经保护和治疗作用的研究

Investigation of neuroprotective and therapeutic effects of cannabidiol in an acute coronary syndrome model.

Neurosci Lett. 2024 Feb 23;825:137689.

Doi: 10.1016/j.neulet.2024.137689.

Dogan Unlu M, Uysal D, Karakuyu NF, Asci S, Ozmen O, Tepebasi MY.

目的：心脏缺血再灌注(I/R)损伤会对大脑等重要器官造成严重损害。从大麻中提取的大麻二酚(CBD)如今被用于治疗各种疾病。本研究旨在探讨 CBD 对大鼠心脏 I/R 引起的脑损伤的神经保护和治疗作用。

材料：大鼠分为 4 组; sham、I/R、I/R + 预防性 CBD、I/R + 治疗性 CBD。实验结束后取脑组织进行生化、组织病理学和基因检测。

结果：I/R 损伤增加了退行性神经元数量、caspase-3 和 TNF- $\alpha$  免疫表达、总氧化状态水平和氧化应激指数。CBD 的预防性和治疗性给药均降低了这些增加的值。此外，I/R 组 AMPK、PGC-1 $\alpha$ 、SIRT1 和 Bcl 2 的相对变化倍数降低，而 Bax 的相对变化倍数升高，这是内质网应激和细胞凋亡的指标。两种 CBD 处理均逆转了这些基因的相对倍数变化。

结论：CBD 可通过抗氧化、抗炎、抗凋亡等机制对心脏 I/R 损伤引起的脑损伤起到保护作用。

### 14. 大麻素对伤口愈合的影响：综述

The effect of cannabinoids on wound healing: A review.

Health Sci Rep. 2024 Feb 25;7(2):e1908.

Doi: 10.1002/hsr2.1908

Parikh AC, Jeffery CS, Sandhu Z, Brownlee BP, Queimado L, Mims MM.

背景和目的：大麻及其各种衍生物通常用于娱乐和药用目的。大麻素已被证明具有抗炎特性。炎症是伤口愈合的重要组成部分，大麻素对伤口愈合的影响已成为近年来的研究热点。本文旨在通过文献回顾，总结大麻素对皮肤创伤愈合的影响，并指导未来的研究方向。

方法：查阅相关文献，评价大麻素对皮肤创面愈合的影响。

结果：大麻素通过多种机制促进皮肤伤口愈合。这一观点得到了各种体外和动物研究的支持。动物研究表明，应用大麻素可能会改善术后和慢性伤口的愈合。评估大麻素对伤口愈合影响的人体研究很少，其中许多是病例系列和观察性研究。他们确实认为大麻素可能有一些好处。然而，不能从中得出明确的结论。

结论：虽然需要进一步的人体研究，局部应用大麻素可能是术后和慢性伤口的潜在治疗选择。

## 15. 将分析转化为最近的大麻使用和损害的复杂性

Complexity of Translating Analytics to Recent Cannabis Use and Impairment.

J AOAC Int. 2024 Feb 26:qsae015.

Doi: 10.1093/jaoacint/qsae015.

Degregorio MW, Kao CJ, Wurz GT.

虽然目前的分析方法可以很容易地查明大麻使用情况，但在损害窗口内明确确定最近的使用情况已证明要复杂得多，需要采取新的办法。最近的研究表明，损伤与血液或唾液中的 $\Delta 9$ -四氢大麻酚 ( $\Delta 9$ -THC) 浓度之间没有直接关系，使得法律的“本身” $\Delta 9$ -THC 限制在科学上是不合理的。目前专注于血液，唾液，尿液或呼出气中 $\Delta 9$ -THC 和/或代谢物浓度的方法可能导致最近使用的假阳性结果，因为 $\Delta 9$ -THC 的持久性远远超出了大麻吸入后典型的三到四小时潜在损害窗口。还有其他致醉物质造成的损害问题-仅仅因为受试者表现出损害迹象并发现使用大麻并不排除涉及其他药物。更糟糕的是，在 2018 年农业法案通过后，大麻衍生的大麻二酚 (CBD) 产品越来越受欢迎，该法案使美国的工业大麻合法化，其中许多产品含有不同水平的 $\Delta 9$ -THC，这可能导致大麻使用的假阳性测试。此外，大麻衍生的 CBD 用于合成 $\Delta 8$ -THC，其具有类似于 $\Delta 9$ -THC 的精神活性，并且被法律的争议所包围。为了准确起见，分析方法必须能够区分各种 THC 异构体，它们具有相同的质量并表现出免疫交叉反应性。一种新的测试方法已经开发出来，基于呼出气和血液采样，其中包括动力学变化和关键大麻素的存在，以检测最近在损伤窗口内使用大麻，而不会出现其他方法的假阳性结果。确定最近可能导致损害的大麻使用的复杂性需要这样一种全面的方法，以便可以准确地检测不负责任的用户，而不会错误地指责可能不公正地遭受严重，改变生活后果的负责任用户。

## 16. 富含大麻酚的大麻的植物化学特征和 TRPA 1/TRPM 8 调控模式化学型 IV

Phytochemical Characterization and TRPA1/TRPM8 Modulation Profile of the Cannabigerol-Rich Cannabis sativa L. Chemotype IV.

J Nat Prod. 2024 Feb 26.

Doi: 10.1021/acs.jnatprod.3c00831.

Gargiulo E, Moriello AS, Benetti E, Pagni L, Arnoldi L, De Petrocellis L, Chianese G, Vitale RM, Tagliatela-Scafati O. 首次对大麻富含大麻萜酚 (CBG) 的化学型 IV 进行了详细的植物化学分析。导致分离预期的大麻萜酚酸/大麻萜酚 (CBGA/CBG) 和大麻二酚酸/大麻二酚 (CBDA/CBD) 以及九种新的植物大麻素 (5-13), 其通过 HR-ESIMS 和 1D 和 2D NMR 充分表征。这些包括单羟基或二羟基化的 CBGA/CBG 类似物, 具有截短侧链的同源物 (10), cyclocannabigerol B (11) 和 CBD 衍生物 cannabifuranols (12 和 13)。

Cyclocannabigerol B 和 cannabifuranols 的特征在于一种新的植物大麻素结构架构。在受体通道 TRPA 1 和 TRPM 8 上测定分离的植物大麻素, 揭示了化合物 6、7 和 14 的有效双重 TRPA 1 激动剂/TRPM 8 拮抗剂特性。5 的两种对映体的手性分离导致发现两种对映体对 TRPA 1 的协同效应。

## 17. 大麻二酚通过调节氧化应激保护 C2 C12 肌管免受顺铂诱导的萎缩

Cannabidiol protects C2C12 myotubes against cisplatin-induced atrophy by regulating oxidative stress.

Am J Physiol Cell Physiol. 2024 Feb 26.

Doi: 10.1152/ajpcell.00622.2023.

Le Bacquer O, Sanchez P, Patrac V, Rivoirad C, Saroul N, Giraudet C, Kocer A, Walrand S.

癌症和化疗都可以引起恶病质, 一种复杂的多器官综合征, 其特征是由于脂肪组织和骨骼肌消耗导致体重减轻。体重和肌肉质量的变化可以预测化疗的反应、治疗相关并发症的发生率以及最终患者的生存率, 但目前仍没有明确的治疗策略来对抗恶病质。大麻二酚 (CBD) 是一种生物活性的植物大麻素, 从一种名为大麻的植物中产生。近年来, CBD 在肌肉萎缩症或饮食诱导的肥胖模型中对维持骨骼肌质量、功能和代谢具有有益作用。在这里, 我们使用培养的肌管模型来评估 CBD 对顺铂诱导的骨骼肌萎缩的潜在有益作用。24 小时顺铂治疗导致肌管直径减少约 30%, 这是由蛋白质合成速率急剧降低和蛋白质水解增加两倍驱动的。24 小时顺铂治疗也显著增加肌管 TBARS 含量, 过氧化氢酶活性和抗氧化系统的 mRNA 水平 (GPX 1, SOD 1, SOD 2 和 CAT) 表明增加氧化应激。24 小时顺铂处理还增加了 NDUFB 8、UQCRC 2、COX 4 和 VDAC 1 的线粒体蛋白质含量, 这些蛋白质参与线粒体呼吸和细胞凋亡的控制。重要的是, CBD 被发现通过促进蛋白质稳态和减少氧化应激来拮抗化疗诱导的 C2 C12 肌管萎缩。我们的研究表明, CBD 可用作癌症恶病质治疗的辅助药物, 以帮助维持肌肉质量并提高患者的生活质量

## 18. 在小鼠中评价所选次要大麻素和萜类化合物的大麻模拟作用

Evaluation of cannabimimetic effects of selected minor cannabinoids and Terpenoids in mice.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2024 Feb 27;132:110984.

Doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.110984.

Wiley JL, Marusich JA, Blough BE, Namjoshi O, Brackeen M, Akinfiresoye LR, Walker TD, Prioleau C, Barrus DG, Gamage TF.

背景：大麻植物含有几种大麻素和许多萜类物质，这些物质赋予了大麻独特的味道和香气。Δ9-Tetrahydrocannabinol (Δ9-THC)是该植物的主要精神活性成分。鉴于Δ9-THC 的滥用责任，评估小大麻素和其他植物成分的精神活性效应很重要，特别是对于可能用于药用的化合物。本研究旨在评估选择性小大麻素和萜类在小鼠Δ9-THC 药物鉴别中的Δ9-THC-like 精神活性，并确定它们在 CB1 和 CB2 受体上的结合亲和力。

方法：Δ9-THC、大麻二酚(CBD)、大麻酚(CBN)、大麻色胺(CBC)、大麻色胺素(CBCV)、Δ8-tetrahydrocannabinol (Δ8-THC)、(6aR,9R)-Δ10-tetrahydrocannabinol [(6aR,9R)-Δ10-THC]、Δ9-tetrahydrocannabinol 瓦林(THCV)、β-石竹烯(BC)、β-石竹烯氧化物(BCO)进行检测。

结果：所有次要大麻素均可与大麻素 1 (cannabinoid 1, CB1)和大麻素 2 (cannabinoid 2, CB2)受体结合，其中 CB1 受体与 CBC、CBCV 和 CBD 的结合最弱。BC 和 BCO 对 CB1 和 CB2 受体的亲和力可忽略不计。在药物鉴别中，只有Δ8-THC 完全取代了Δ9-THC, CBN 和(6aR,9R)-Δ10-THC 部分取代了Δ9-THC。THCV 和 BCO 不改变Δ9-THC 的辨别刺激效应。

结论：综上所述，在大麻植物中发现的大量大麻素和其他化学物质中，只有一些能有效地与已鉴定的大麻素受体结合。此外，本文测试的化合物中只有 4 种[Δ9-THC, Δ8-THC, (6aR,9R)-Δ10-THC 和 CBN]产生了 Δ9-THC-like 的辨别刺激效应，表明它们可能具有大麻模拟的主观效应。鉴于正在对植物大麻素和萜类化合物的药用特性进行科学研究，因此确定它们的潜在不良效应(包括产生Δ9-THC-like 中毒的能力)至关重要。

## 19. 在口服含四氢大麻酚和大麻二酚的油后，使用两个收集点测试装置检测口腔液中的δ(9)-四氢大麻酚 (THC)

Detection of delta(9) -tetrahydrocannabinol (THC) in oral fluid using two point-of-collection testing devices following oral administration of a THC and cannabidiol containing oil.

Drug Test Anal. 2024 Feb 27.

Doi: 10.1002/dta.3658.

Suraev A, McCartney D, Kevin R, Gordon R, Grunstein RR, Hoyos CM, McGregor IS.

收集点检测 (POCT) 设备广泛用于路边和工作场所的药物检测，通过测量口腔液 (OF) 中Δ 9 -四氢大麻酚 (THC) 的存在来识别最近的大麻使用。然而，POCT 器械与口服药用大麻产品的性能仍然描述不多。在一项随机、双盲、交叉试验中，患有失眠症的成年人 (n = 20) 在睡前接受了单次 (2 mL) 口服剂量的含有 10 mg THC + 200 mg 大麻二酚的油或安慰剂。在基线 (治疗前) 以及治疗后 0.5、10 和 18 小时，使用

Securetec DrugWipe® 5S (10 ng/mL THC 临界值) 和 Dräger DrugTest® 5000 (25 ng/mL THC 临界值) POCT 装置对参与者进行测试。还使用液相色谱-串联质谱法分析了在每个时间点采集的 OF 样品。在给药后 0.5 h 观察到 OF THC 浓度的较大个体变异性 (范围: 0-425 ng/mL; 平均值 (SD) 48.7 (107.5) ng/mL)。Securetec DrugWipe® 5S 和 DrugTest® 5000 在治疗后 0.5 小时对 THC 的敏感性均较差 (分别为 25% 和 50%)。在治疗后 10 和 18 小时, 所有参与者的 OF THC 浓度均低于筛选截止值, 所有检测结果均为阴性。这些发现强调了两种设备在检测最近使用口服药用大麻产品方面的灵敏度相对较低。他们还建议在使用 (“一次性”) 后的第二天早上获得阳性 THC 结果的可能性很低。需要进一步研究, 以确定定期使用药用大麻获得阳性 THC 结果的可能性。

## 20. 在便携式技术和商业产品的发展, 以检测生物流体中的 $\Delta$ 9-四氢大麻酚的最新进展: 一个系统的审查

Recent advances in the development of portable technologies and commercial products to detect  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in biofluids: a systematic review.

J Cannabis Res. 2024 Feb 27;6(1):9.

Doi: 10.1186/s42238-024-00216-0.

Clément P, Schlage WK, Hoeng J.

研究背景: 大麻的主要成分是植物大麻素, 这是一种从大麻植物中提取的 100 多种亲脂性次级代谢物。尽管许多植物大麻素表现出药理作用, 但人们最关注的是 $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) 和大麻二酚 (cannabidiol), 这两种最丰富的植物大麻素在人类中的潜在应用。尽管四氢大麻酚和大麻二酚在结构上相似, 但它们的精神治疗作用却不同, 四氢大麻酚可引起显著的心理改变。我们显然需要准确、快速的 THC 测量方法, 以提供可靠、易于获取和具有成本效益的分析信息。本综述全面介绍了现有替代技术的现状, 这些技术可能有助于创建适合现场使用或作为个人监视器的便携式设备, 实现非侵入性 THC 测量。

方法: 利用 PubMed、Scopus 和谷歌 Scholar 等电子数据库, 对 2017—2023 年关于生物体液中四氢大麻酚便携式检测技术和商业化产品开发的文献进行检索。使用 Preferred Reporting Items for systematic 对现有文献进行系统综述。综述和 meta 分析 (PRISMA) 指南。

结果: 89 篇文献符合纳入标准。57 项同行评议的研究与目前仍被认为是金标准的分析实验室使用的常规分离技术检测四氢大麻酚有关。研究还确定了使用光学 (n = 12) 和电化学 (n = 13) 便携式传感器和生物传感器以及市售设备 (n = 7) 的研究。

讨论：THC 检测技术的前景主要是由免疫分析试验决定的，因为它们已确立了可靠性。然而，这些方法有明显的缺点，特别是对于定量分析。电化学传感技术在克服定量挑战方面具有巨大的潜力，并呈现出多种优势，包括小型化的可能性和多样化的修改，以提高灵敏度和选择性。然而，这些传感器有相当大的局限性，包括非特异性相互作用和生物流体中存在的化合物和物质的潜在干扰。

结论：THC 检测的首要挑战是创建稳定持久的电化学传感器，同时表现出优异的选择性，最小的非特异性相互作用，并降低对基质干扰的敏感性。在这些传感器成功引入市场之前，需要解决这些问题。

## 21. 治疗聚合物为基础的大麻二酚制剂：解决与脑缺血事件相关的神经炎症

Therapeutic Polymer-Based Cannabidiol Formulation: Tackling Neuroinflammation Associated with Ischemic Events in the Brain.

Mol Pharm. 2024 Feb 27.

Doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00244.

Chevalier MT, Al-Waeel M, Alsharabasy AM, Rebelo AL, Martin-Saldaña S, Pandit A.

大麻二酚（CBD）是在大麻中发现的最相关的非精神兴奋剂植物化合物。CBD 已被广泛研究，并已被提议作为神经炎症相关疾病的治疗候选药物。然而，作为一种高度亲脂性的药物，它在药物用途上有几个缺点，包括低溶解度和高渗透性。合成聚合物可用作药物递送系统，以改善 CBD 的稳定性，半衰期和生物分布。在这里，我们建议使用合成聚合物作为 CBD（NPCBD）的纳米颗粒载体，以克服游离药物的药理学缺点。我们在原代皮层细胞（PCC）的相关氧和葡萄糖剥夺（OGD）模型中，在缺血事件的背景下测试了 NPCBD 工程系统。此外，我们已经表征了相关细胞类型，如 THP-1（人单核细胞）、HMC 3（人小胶质细胞）和 PCC 对 NPCBD 的炎症反应，并观察到缺血事件后经处理的细胞的炎症状态的转变。此外，在低剂量 1 和 0.2  $\mu$  M CBD 下，NPCBD 在 HMC 3 和 PCC 细胞中均表现出恢复 OGD 损伤后线粒体功能的有希望的能力。总之，这些结果表明了临床前使用的潜力。

## 22. 大麻二酚通过激活神经病小鼠中的 PI 3 K $\gamma$ /nNOS/NO/KATP 信号通路诱导全身镇痛。

### KATP 通道 S-亚硝基化依赖性机制

Cannabidiol induces systemic analgesia through activation of the PI3K $\gamma$ /nNOS/NO/KATP signaling pathway in neuropathic mice. A KATP channel S-nitrosylation-dependent mechanism.

Nitric Oxide. 2024 Feb 28:S1089-8603(24)00028-4.

Doi: 10.1016/j.niox.2024.02.005.

de Almeida DL, Mendes Ferreira RC, Fonseca FC, Dias Machado DP, Aguiar DD, Guimaraes FS, Duarte IDG, Romero TRL.

背景：大麻二酚(Cannabidiol, CBD)是大麻中含量第二丰富的药理活性成分。与 $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC)不同，它没有精神模拟作用，并因其治疗焦虑和癫痫的潜力而受到科学界的关注。CBD 具有良好的抗炎潜力，可用于治疗某些类型的炎症和神经病理性疼痛。在此背景下，本研究旨在评估大麻二酚用于治疗神经病理性疼痛的镇痛机制，并确定参与这种镇痛的内源性机制。

方法：采用坐骨神经缩窄术建立小鼠神经病理性痛模型，采用足跖压迫实验测定小鼠伤害性阈值。

结果：腹腔注射 CBD 可产生剂量依赖性的抗伤害效应。选择性抑制 PI3K $\gamma$ 剂量依赖性地逆转 cbd 诱导的抗伤害刺激。选择性抑制 nNOS 酶可逆转 CBD 诱导的抗伤害效应，而选择性抑制 iNOS 和 eNOS 酶则不能改变这种抗伤害效应。然而，鸟苷酸环化酶抑制 cGMP 的产生并不能改变 cbd 介导的抗伤害性刺激，但选择性阻断 atp 敏感性 K<sup>+</sup>通道可以剂量依赖性地逆转 cbd 诱导的抗伤害性刺激。抑制 s-亚硝基化可剂量依赖性地完全逆转 cbd 介导的抗伤害性刺激。

结论：大麻二酚全身性给药具有抗伤害效应，这种效应是通过激活外周伤害感受器的 PI3K $\gamma$ 、一氧化氮和随后的直接 s-亚硝基化 KATP 通道介导的。

### 23. 探索大麻二酚对睡眠剥夺引起的痛觉过敏的治疗潜力

Exploring the therapeutic potential of cannabidiol for sleep deprivation-induced hyperalgesia.

Neuropharmacology. 2024 Feb 28:109893.

Doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.109893.

Zhu K, Chen S, Qin X, Bai W, Hao J, Xu X, Guo H, Bai H, Yang Z, Wang S, Zhao Z, Ji T, Kong D, Zhang W.

由睡眠剥夺 (SD) 引起的痛觉过敏在有限的治疗选择下构成了显著的全局公共卫生挑战。延髓核 (NAc) 在疼痛和睡眠的调节中起着至关重要的作用，其活性由两种不同类型的表达多巴胺 1 或多巴胺 2 (D1-或 D2) 受体 (分别称为 D1-MSN 和 D2-MSN) 的中型多刺神经元 (MSN) 调节。然而，具体参与的 NAc 在 SD 引起的痛觉过敏仍然不确定。大麻二酚 (CBD) 是一种非精神活性的植物大麻素，在临床和临床前研究中显示出镇痛作用。然而，它在解决这一具体问题方面的潜力仍有待确定。在这里，我们报告说，SD 诱导一个显著的 pronociceptive 效应归因于提高内在兴奋性的 D2-MSNs 内的 NAC 在雄性 C57 BL/6 N 小鼠。CBD (30 mg/kg, i.p.) 表现出抗痛觉过敏的作用。CBD 显著提高了热痛和机械痛的阈值，并通过降低 $\delta$ 功率来增加觉醒。此外，CBD 在体外和体内均抑制 D2-MSN 的内在兴奋性。双侧 NAc 微量注射选择性 D2 受体拮抗剂雷氯必利可部分逆转 CBD 的镇痛作用。因此，这些发现强烈地表明，SD 激活 NAc D2-MSNs，有助于提高疼痛敏感性。CBD 通过激活 D2 R 表现出抗伤害感受作用，从而抑制 D2-MSN 的兴奋性并在 SD 条件下促进觉醒。

## 24. 大麻的急性影响，有和没有大麻二酚，对于大麻相关线索的注意力偏差：一项随机，双盲，安慰剂对照，交叉研究

The acute effects of cannabis, with and without cannabidiol, on attentional bias to cannabis related cues: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study.

Psychopharmacology (Berl). 2024 Feb 28.

Doi: 10.1007/s00213-024-06543-7.

Hall D, Lawn W, Ofori S, Trinci K, Borissova A, Mokrysz C, Petrilli K, Bloomfield MAP, Wall MB, Freeman TP, Curran HV.

理论基础：对药物相关刺激的注意偏向被假设有助于成瘾。然而， $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC)对大麻线索的注意偏向的急性影响，成人和青少年的差异反应，以及大麻二酚(CBD)的调节作用尚不清楚。

目的：我们的研究调查了(1)汽化大麻对成人和青少年对大麻相关图像的注意偏向的急性影响，以及(2)年龄和CBD的调节影响。

方法：我们进行了一项随机、双盲、安慰剂对照、交叉研究，使用三种体重调整的蒸发大麻制剂：“THC” (75公斤体重的人服用8毫克THC)、“THC + CBD” (75公斤体重的人服用8毫克THC和24毫克CBD)和PLA(匹配的安慰剂)。48名参与者分别在3天内接受大麻治疗，每周使用大麻0.5-3天:24名青少年(12名女性，年龄16-17岁)和24名成年人(12名女性，年龄26-29岁)。参与者以大麻为线索完成视觉探测任务。我们的主要结局是在200 ms试验中，对大麻刺激的注意偏倚(使用对大麻的反应时间与中性探针的反应时间差异进行测定)。

结果：与假设相反，在安慰剂组中，注意力从大麻线索转移，并且药物存在主效应( $F(2,92) = 3.865, p = 0.024, \eta^2p = 0.077$ )，表明THC消除了这一偏倚。CBD没有显著影响，也没有年龄-药物相互作用。

结论:急性THC中毒消除了对大麻线索的注意偏向。没有证据表明青少年与成人相比有不同的反应，也没有证据表明中度挥发剂量的CBD改变了大麻对注意偏向的影响。

## 25. 纯化的大麻二酚作为难治性婴儿癫痫痉挛综合征儿童的附加疗法

Purified cannabidiol as add-on therapy in children with treatment-resistant infantile epileptic spasms syndrome

Seizure, 2024 Feb;115:94:94-99.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.01.010.

Gabriela Reyes Valenzuela, Adolfo Gallo, Agustin Calvo, Santiago Chacón, Lorena Fasulo, Santiago Galicchio, Javier Adi, Pablo Sebastian Fortini, Roberto Caraballo

目的：本研究的目的是评估高纯度大麻二酚油（CBD）作为附加疗法治疗一系列婴儿癫痫痉挛综合征（IESS）患者的疗效、安全性和耐受性抗癫痫发作药物和生酮饮食疗法。

材料和方法：我们对 2021 年 7 月至 2023 年 6 月期间接受高度纯化 CBD 的 28 名 6 至 21 个月大的难治性 IESS 婴儿的医疗记录进行了回顾性分析。收集有关神经系统检查、脑电图、视频脑电图和测谎记录、影像学检查、实验室检查、癫痫发作频率、类型和持续时间以及不良反应的数据。作为主要结局，评估了癫痫痉挛（ES）频率的降低。在没有 ES 的最短 1 个月后考虑 ES 自由度。

结果：纳入 16 名男性和 12 名女性患者，年龄在 6-21 个月之间，接受 CBD 治疗难治性 IESS。10 例病因为结构性病因，7 例为唐氏综合征，9 例为遗传性病因，2 例病因不明。CBD 的初始剂量为 2 毫克/千克/天，将其提高到 25 毫克/千克/天的中位剂量（范围，2-50）。在开始使用 CBD 之前，患者每天的中位数为 69 例 ES（范围，41-75），每周有 10 次局灶性癫痫发作（范围，7-13）。在平均和中位随访 15 个月和 12.5 个月（范围为 6-26 个月）后，7 名患者无 ES，12 名患者的 ES 降低 >50%。七名唐氏综合症患者中有五名（71%）和三分之五（60%）脑瘫患者反应良好。不良反应较轻。脑电图改善与 ES 减少相关。

结论：在这项评估 CBD 在 IESS 儿童中的使用时，19/28（67.8%）的 ES 降低了 50% 以上，耐受性良好。

## 26. 护理人员报告了 BECOME 调查中实际使用大麻二酚治疗 Lennox-Gastaut 综合征和 Dravet 综合征的结果

Caregiver-reported outcomes with real-world use of cannabidiol in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey

Epilepsy Res, 2024 Feb;200:107280:107280.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2023.107280.

Anne T. Berg, Tracy Dixon-Salazar, Mary Anne Meskis, Sherry R. Danese, Ngoc Minh D. Le, M. Scott Perry

目的：在安慰剂对照的 3 期临床试验中，植物来源的高纯度大麻二酚（CBD）降低了与 Lennox-Gastaut 综合征（LGS）和 Dravet 综合征（DS）相关的癫痫发作频率，并改善了患者的整体状况。轶事报告还表明，这对非均衡结果有积极影响。在这项研究中，我们旨在通过护理人员调查来确定这些患者最有可能改变哪些非分型结果。

方法：Epidiolex®的 BEhavior、COgnition 和 More（BECOME）是一项 20 分钟的横断面在线调查，由护理人员、医疗保健专业人员和癫痫研究人员广泛参与，基于经验证的测量结果和先前发表的护理人员报告中的问题。要求接受 CBD（Epidiolex®，100 mg/mL 口服溶液）治疗 ≥3 个月的 LGS 或 DS 患者的美国护理人员（来自 Jazz Pharmaceuticals 患者/护理人员数据库）将过去一个月与 CBD 开始治疗前进行比较，并使用对称的 Likert 量表对其变化印象进行评分。

结果：共有 498 名 LGS (80%) 或 DS (20%) 患者的照顾者 (97%的父母) 完成了调查。患者的平均 (范围) 年龄为 16 (1-73) 岁, 52%为男性。患者的中位 CBD 剂量为 14 mg/kg/d, 中位同时服用 4 种抗癫痫发作药物。很大一部分受访者表示, 在所有与警觉性、认知和执行功能相关的领域,  $\geq 1$  个调查问题都有所改善 (85%) ; 情绪功能 (82%) ; 语言和沟通 (非语言患者占 79%, 言语患者占 74%) ; 日常生活活动 (51%) ; 睡眠 (51%) ; 以及身体功能 (46%) 。受访者报告了癫痫发作相关领域的改善, 包括总体癫痫发作频率 (85%) 、总体癫痫发作严重程度 (76%) 、 $\geq 1$  种癫痫发作类型的每周无癫痫发作天数 (67%) 和过去一个月的癫痫发作自由度 (16%) 。大多数报告癫痫发作频率降低的受访者也报告了非分型结果领域的改善 (51-80%) 。然而, 在癫痫发作频率没有变化或恶化的患者中, 也报告了非分型结果的改善 (18-56%) 。

结论：这项调查描述并量化了护理人员对服用 CBD 附加治疗的患者癫痫发作和非癫痫结局变化的印象。总体而言, 93%的护理人员报告计划继续 CBD 治疗, 主要是因为癫痫负担减轻, 但也因为非癫痫相关结果的改善。尽管基于回顾性调查的研究设计存在局限性, 但这些结果支持进一步评估 CBD 治疗对 LGS 或 DS 患者非分型结果的影响。

## 27. 在综合护理中心坚持和停止使用处方大麻二酚来治疗癫痫

Adherence and discontinuation of prescription cannabidiol for the management of seizure disorders at an integrated care center

Epilepsy Res, 2024 Feb;200:107300:107300.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107300.

J. Paige Barnes, Holly Dial, Wendi Owens, Josh DeClercq, Leena Choi, Nisha B. Shah, Autumn D. Zuckerman, Kayla Johnson

目的：评估在综合护理中心开始后 12 个月内处方 CBD 的依从性、停药率以及不依从和停药的原因。

方法：这是一项前瞻性研究, 从 2019 年 1 月到 2020 年 4 月, 由神经病学诊所提供者开具 CBD 处方, 并通过该中心的专科药房进行初步处方。从电子健康记录中收集基线人口统计学和不依从性和/或停药的原因, 并使用药房索赔历史来计算使用覆盖天数比例 (PDC) 的依从性。如果患者在研究期间至少有 3 次填充, 则被纳入 PDC 分析。不依从性被定义为  $PDC < 0.8$ 。描述性统计用于汇总数据, 分类变量表示为频率和百分比, 连续变量表示为中位数和四分位距 (IQR) 。

结果：我们纳入了 136 例中位年龄为 14 岁 (IQR 9-21) 的患者。大多数患者为白人 ( $n=115, 85\%$ ) , 诊断为顽固性癫痫 ( $n=100, 74\%$ ) 。在 128 例 3 次或更多填充的患者中, 中位 PDC 为 0.99 (IQR 0.95 - 1.00) , 6% ( $n = 8$ ) 的患者出现不依从性。不依从的最常见原因是副作用 ( $n = 2, 25\%$ ) 。23% ( $n = 31$ ) 的患者停用处方 CBD, 停药的中位时间为 117 天 (IQR 68 - 216) 。停药的最常见原因是主要副作用

(n=12,39%)。导致停药的最常见副作用是躁动/易激惹 (n = 4)、情绪变化 (n = 4)、攻击性行为 (n = 3) 和癫痫发作频率增加 (n = 3)。

结论：综合护理中心对方剂 CBD 的依从性很高，大约 94% 的患者被认为依从性。医务人员和药剂师可以通过对患者进行反应时间表、潜在副作用和剂量调整可能性的教育来提高依从性和停药率。

## 28. 大麻二酚对托吡酯诱导的记忆丧失的改善作用:大鼠海马和前额皮质 NMDA 受体和 CREB/BDNF 信号通路的作用

Ameliorative Effect of Cannabidiol on Topiramate-Induced Memory Loss: The Role of Hippocampal and Prefrontal Cortical NMDA Receptors and CREB/BDNF Signaling Pathways in Rats

Neurochem Res, 2024 Feb;49(2):363:363-378.

DOI: 10.1007/s11064-023-04041-4.

Helia Aghamiri, Majid Jafari-Sabet, Mahmood Hoormand

大麻二酚(CBD)是一种很有前途的神经药物，对记忆和认知功能具有潜在的有益作用。CBD 联合托吡酯治疗某些神经系统疾病已经引起了人们的极大兴趣。由于托吡酯诱导的记忆丧失是其临床应用的主要缺点，并且 CBD 和托吡酯联合应用对记忆的总体影响尚不清楚，因此我们在这里研究了 CBD 对托吡酯诱导的记忆丧失的影响以及潜在的分子机制。一个试验性的逐步抑制试验被用来评估大鼠的记忆巩固。此外，通过 CA1 内注射 MK-801 和 NMDA，评估了 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)在记忆巩固中 CBD 和托吡酯联合应用中的作用。蛋白质印迹分析用于评估脑源性神经营养因子(BDNF)和磷酸化环 AMP 应答元件结合蛋白(pCREB)/CREB 比率在脑前额叶外皮(PFC)和海马(HPC)中的变化。尽管腹腔内(i.p.)施用托吡酯(50,75 和 100mg/kg)显著降低抑制时间潜伏期，但腹腔内施用 CBD (20 和 40mg/kg)可以有效地逆转这些效应。类似地，亚有效剂量的 NMDA 加 CBD (10mg/kg)可以改善托吡酯诱导的记忆丧失以及 PFC 和 HPC 中 BDNF 和 pCREB 表达的增强。相反，亚有效剂量的 NMDAR 拮抗剂(MK-801)的施用减少了 CBD (20mg/kg)对托吡酯诱导的记忆丧失的保护作用，这与 PFC 和 HPC 中 BDNF 和 pCREB 水平降低有关。这些发现表明，CBD 可以改善托吡酯诱导的记忆损伤，部分由 PFC 和 HPC 的 NMDAR 引起，可能受 CREB/BDNF 信号通路的调节。

## 29. 早期癫痫发作后的大麻二酚治疗改变了成年期的眶额-纹状体信号传导

CBD treatment following early life seizures alters orbitofrontal-striatal signaling during adulthood

Epilepsy Behav, 2024 Mar;152:109638:109638.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109638.

Natalie A. Cashen, Michelle L. Kloc, Davi Pressman, Samuel A. Liebman, Gregory L. Holmes

强迫症（OCD）是癫痫的合并症，通常会增加癫痫的负担。强迫症和癫痫都是过度兴奋回路的障碍。额纹状体回路功能障碍与强迫症有关。我们实验室先前的研究表明，在一系列氟酰诱导的早期生活癫痫发作（ELS）后，大鼠幼崽表现出额叶功能障碍以及眶额叶皮层（OFC）和背内侧纹状体（DMS）之间的电时间协调改变，与强迫症有关的回路。在这里，我们使用大理石掩埋试验（MBT）研究了雄性和雌性大鼠幼崽中 ELS 对成年强迫症样行为的影响。由于大麻二酚（CBD）是一种有效的抗癫痫发作药物，并且在治疗强迫症患者方面显示出疗效，我们还在 ELS 之后将大鼠随机分配到 CBD 或载体治疗组，以确定 CBD 是否对强迫症样行为有任何影响。虽然 ELS 的氟酰基模型没有诱导强迫症样行为，但在 MBT 中测量，ELS 确实改变了与强迫症有关的结构中的神经信号传导，CBD 具有时间协调的性别依赖性效应，这表明它可能对癫痫相关的强迫症有有益的影响。

## 布瓦西坦

### 1. 临床实践中转用布瓦西坦单药治疗：一项回顾性研究

Conversion to Brivaracetam Monotherapy in Clinical Practice: A Retrospective Study

Neurol Ther, 2024 Feb 1.

DOI: 10.1007/s40120-024-00580-2.

Simona Lattanzi, Nicoletta Foschi, Chiara Martellino, Daniela Audenino, Giovanni Boero, Paolo Bonanni, Edoardo Ferlazzo, Valentina Chiesa, Filippo Dainese, Marta Piccioli, Alessandra Ferrari, Angelo Labate

引言：该研究旨在评估布瓦西坦（BRV）作为在真实世界临床实践背景下治疗的局灶性癫痫成人转化单一疗法的有效性和安全性。

方法：这是一项回顾性、观察性、非干预性研究，对象是局灶性癫痫成人患者，他们在停用背景抗癫痫发作药物（ASM）后转为 BRV 单药治疗。主要有效性结局是 BRV 作为单一 ASM 在 6 个月和 12 个月时的保留率。次要结局包括 6 个月和 12 个月的无癫痫发作率。安全性和耐受性结局包括不良事件（AEs）的频率和类型，以及因不良事件而停止治疗的发生率。

结果：共纳入 44 名受试者，中位年龄为 63.5 岁（四分位距 44-73.5 岁）；17 名受试者在基线时无癫痫发作，其中 9 名受试者因缺乏耐受性而从左乙拉西坦转用。BRV 单药治疗 6 个月的保留率为 88.6%（39/44），12 个月的保留率为 83.9%（26/31）。随访 6 个月的受试者的癫痫发作率为 72.7%（32/44），随访 12 个月的受试者的癫痫发作率为 58.1%（18/31）。BRV 单药治疗的中位维持剂量在 6 个月时为 150（100-200）mg/天，在随访 12 个月的受试者中为 125（100-200）mg/天。6/44（13.6%）受试者记录了不良事件，2/44（4.5%）病例导致 BRV 停药。报告的不良事件为嗜睡（n = 3）、疲劳（n = 2）和易激惹（n = 1）；没有经历过严重的不良事件。在 21/44（47.7%）的受试者中，BRV 单药治疗是由左乙拉西坦直接转换而来的。在从左乙拉西坦转为 BRV 单药治疗的患者中，6 个月和 12 个月的治疗保留率和无癫痫发作率更高。

结论：在真实世界中转为单药治疗的患者，布瓦西坦可能是一种有价值的局灶性癫痫发作治疗方法。

### 2. 布瓦西坦辅助治疗伴特定抗癫痫药物的局灶性癫痫发作患者的疗效和耐受性: 双盲、安慰剂对照试验的汇总分析

Efficacy and Tolerability of Adjunctive Brivaracetam in Patients with Focal-Onset Seizures on Specific Concomitant Antiseizure Medications: Pooled Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled Trials.

Adv Ther. 2024 Feb 15.

DOI: 10.1007/s12325-024-02795-z.

Brian Moseley , Dimitrios Bourikas , Svetlana Dimova , Sami Elmoufti , Simon Borghs

简介: 本研究旨在评估布瓦西坦(BRV)辅助治疗合并使用特定抗癫痫发作药物(ASMs)的成人局灶性癫痫发作的疗效和耐受性。

方法:这是一项对双盲、安慰剂对照试验(N01252/NCT00490035, N01253/NCT00464269 和 N01358/NCT01261325)汇总数据的事后分析, 这些试验在试验开始时将未控制局灶性发作的患者随机分配接受 BRV (50-200 mg/d)或安慰剂治疗最常见的伴发性 ASMs。

结果: 共分析了卡马西平(CBZ)、拉莫三嗪(LTG)、丙戊酸钠(VPA)、奥卡西平(OXC)、托吡酯(TPM)、苯妥英钠(PHT)、拉考沙胺(LCM)、氯巴占(CLB)和苯巴比妥(PHB) 9 种伴随的 ASMs。与安慰剂组相比, BRV 组每 28 日局灶性发作频率降低 11.7%(伴随 OXC)-33.5%(伴随 PHB)。在 BRV 组患者中, 每 28 天局灶性发作频率相对于基线的中位降低百分比范围为 25.5%-42.8%(安慰剂 4.4-21.2%)。BRV 组患者的 50%应答率为 31.9%-44.9%(安慰剂组为 11.4-25.2%)。BRV 患者的无发作率范围为 1.4%(合并 PHT)-12.5%(合并 LCM); 安慰剂组患者的无发作率范围为 0%-1.2%。BRV 组的所有疗效终点在数值上均高于安慰剂组。治疗中出现不良事件的总体发生率在各亚组中总体相似。在 BRV 患者(35.2-48.3%)中, 所有亚组的药物相关 TEAEs 均高于安慰剂组(23.9-37.1%)。在各亚组中, BRV 组患者的 TEAEs 停药率为 2.9% -13.3%, 安慰剂组为 0-5.7%。

结论: 无论其治疗方案合并使用何种 ASMs, BRV 均有效且耐受性良好。这些数据表明, 在局灶性发作的患者中, BRV 对多种 ASMs 具有额外疗效。

## 唑尼沙胺

### 1. 唑尼沙胺在晚期帕金森病中的作用：一项随机安慰剂对照研究

Role of zonisamide in advanced Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled study

Neurol Sci. 2024 Feb 20.

DOI: 10.1007/s10072-024-07396-w

Mohamed Essam , Eman Hamid , Eman Abushady, Mahmoud El-Balkimy , Angelo Antonini , Ali Shalash

背景：唑尼沙胺(Zonisamide, ZNS)对帕金森病的运动症状有一定疗效;但其对非运动症状(NMSs)和生活质量(QoL)的影响仍有待研究。这项随机、双盲、安慰剂对照的交叉研究探讨了 ZNS 对晚期 PD 患者运动和 NMS 症状以及 QoL 的影响。

方法：将 Hoehn 和 Yahr 分级 $\geq 2$  级(“开”状态)且每天至少有 2h 关闭时间的 PD 患者随机分为 ZNS 25mg 组、ZNS 50mg 组和安慰剂组。在基线、1 个月和 3 个月随访时对各组进行评估。主要终点为总 MDS-UPDRS III “开”的变化，次要终点为总 MDS-UPDRS I、IV 部分、非运动症状量表和帕金森病问卷-39 的变化。

结果：69 例患者在 1 个月随访时评估疗效，58 例在 3 个月随访时评估疗效。主要终点显示 ZNS 25 mg 组较安慰剂组有显著改善( $p = 0.009$ )。在最终评估时，ZNS 25mg 组与安慰剂组相比，在 MDS-UPDRS 总分和第 VI 部分、运动迟缓、震颤和功能波动方面均有显著改善。除镇静外，患者的运动障碍、NMSs、QoL 及不良反应均无明显变化。

结论：ZNS 与其他多巴胺能药物联合治疗对运动障碍患者的运动症状具有良好的疗效，且不会加重运动障碍，对 NMSs 和 QoL 的影响有限。

### 2. 唑尼沙胺:临床医医师的全面更新综述

Zonisamide: A Comprehensive, Updated Review for the Clinician

Neurol Clin Pract, 2024 Feb;14(1):e200210.

DOI: 10.1212/cpj.0000000000200210.

Barry E. Gidal, Trevor Resnick, Michael C. Smith, James W. Wheless

综述目的: 唑尼沙胺(ZNS)于 2000 年首次在美国被批准用于辅助治疗 16 岁以上的部分(局灶性)癫痫发作患者。虽然 ZNS 已被证明可以治疗多种类型的癫痫发作，但是在美国的临床实践中，ZNS 的应用还很不充分。

最近的发现: 已发表的文献表明, 作用于  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  通道的抗癫痫发作药物(ASMs)可能通过降低癫痫发作频率和导致整体改善而在许多癫痫发作类型中增加有益的作用。此外, ZNS 的作用可能导致帕金森氏症、酒精和睡眠障碍、疼痛和偏头痛的临床改善。ZNS 有多种配方, 是一种安全有效的广谱 ASM。

总结: 本综述的目的是提供关于 ZNS 疗效的最新信息, 以及 ZNS 通过其许多独特的作用机制在治疗癫痫和其他中枢神经系统疾病患者方面显示出的益处。

## 拉考沙胺

### 1. 妊娠和哺乳期间接受拉考沙胺单药治疗的结果:一项前瞻性病例系列研究

Outcomes following exposure to lacosamide monotherapy during pregnancy and breastfeeding - a prospective case series

Neurol Neurochir Pol, 2024 Feb 2.

DOI: 10.5603/pjnns.97120.

Magdalena Bosak, Radosław Dziedzic, Katarzyna Matwiej, Agnieszka Słowik

研究目的: 评估拉考沙胺 (LCM) 单药治疗在怀孕和哺乳期间的安全性。

材料和方法: 在大学癫痫诊所接受治疗的 LCM 单药治疗患者在怀孕、分娩和母乳喂养期间进行了前瞻性随访。收集癫痫发作频率、LCM 剂量、妊娠病程、分娩和母乳喂养、出生结局、先天性畸形和新生儿发育的数据。

结果: 报告了 3 例接受 LCM 单药治疗的难治性局灶性癫痫患者中有 4 例妊娠。其中一次怀孕在妊娠第七周以流产告终。受孕时的平均日 LCM 剂量为 300mg。LCM 治疗在整个怀孕和哺乳期间继续进行。LCM 的剂量在两次妊娠中增加: 一种是在癫痫发作复发后, 另一种是作为预防措施, 以避免癫痫发作频率增加。2 例妊娠期癫痫发作频率保持稳定。所有分娩均通过剖腹产进行, 出生时的平均胎龄为 37.6 周。所有新生儿的 Apgar 评分为 10 分, 未发现先天性畸形。在 12 个月大时, 达到了正常的发育里程碑。婴儿母乳喂养, 没有任何并发症。

结论和临床意义: 该病例系列增加了越来越多的证据表明 LCM 单药治疗在整个妊娠期和哺乳期的相对安全性。

### 2. 拉考沙胺致癫痫患儿皮疹的临床观察与分析

Clinical observation and analysis of rash caused by lacosamide in children with epilepsy

Seizure. 2024 Feb 13:117:105-110.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.02.006

Yingying Guo, Yu Liu, Dan Li, Xueying Wang, Shaoping Huang, Lin Yang

目的: 引起临床对拉考沙胺引起的皮疹的重视。

方法: 回顾性分析西安交通大学第二附属医院儿科于 2021 年 1 月至 2023 年 9 月收治的患者。我们重点研究了拉考沙胺治疗后出现皮疹的患者, 并分析了所有在拉考沙胺治疗后出现皮疹的患者, 以分析危险因素。

结果: 190 例患者接受拉考沙胺治疗, 其中 4 例发生过敏 (2.1%)。3 例患者出现严重皮疹, 2 例患者出现高烧。所有这些不良事件在停用拉考沙胺后均有所改善。在迄今报告的 13 例患者中, 包括本研究中的 4 例

患者，8例使用了各种抗癫痫药物，其中7例使用了四种或四种以上的抗癫痫药物。4例患者行 HLA-B\*1502 检测，2例阳性。患者在治疗开始后 1-10 天内出现皮疹，皮疹持续时间为 2-37 天。

结论：在我们的队列中，有 2.1% 的患者检测到拉考沙胺引起的皮疹。皮疹可能很严重，需要及时评估。当同时使用多种抗癫痫药物时，通常在治疗开始后 10 天内更容易发生皮疹。

### 3. 拉考沙胺在肝肾损害患者和儿童人群中基于生理学药代动力学模型以支持儿童剂量优化

Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Lacosamide in Patients With Hepatic and Renal Impairment and Pediatric Populations to Support Pediatric Dosing Optimization

Clin Ther. 2024 Feb 17:S0149-2918(24)00017-1.

DOI: 10.1016/j.clinthera.2024.01.008

Xinyu Zhu , Lingfeng Guo, Lei Zhang , Yichao Xu

目的：拉考沙胺 (Lacosamide, LCM) 是新一代抗癫痫药物，对局灶性癫痫发作伴或不伴继发性全身性发作的病人有效。迄今为止，LCM 在中国癫痫患者中的疗效、安全性和耐受性尚不明确，尤其是在儿童和合并肝肾损害的癫痫患者中。

方法：建立基于生理学的药代动力学(PBPK)模型，研究 LCM 在中国人群中的药代动力学特征，并预测其在中国儿童人群和肾、肝损害患者中的药代动力学特征。利用临床调查数据，通过比较预测和实际血药浓度数据来验证建立的 PBPK 模型。

结果：轻、中、重度肾功能损害和终末期肾病患者的剂量应分别降低至中国健康成人剂量的 82%、75%、63%和 76%左右；儿童 Pugh-A、B、C 级肝功能损害患者的剂量分别为中国健康成人剂量的 89%、72%、36%。对于儿童，应将静脉剂量调整为新生儿 1.75 mg/kg，幼儿 2.5 mg/kg，学龄前和学龄儿童 2.2 mg/kg，青少年 2 mg/kg，以达到相当于成人 2 mg/kg LCM 的血浆暴露量。幼儿应将口服剂量调整为 20 mg(学龄前)、32 mg(学龄)、45 mg(学龄)和 95 mg(青少年)，以达到与成人约等量的 100 mg LCM 血浆暴露。

意义：LCM 的 PBPK 模型可用于优化特殊人群的给药方案。

### 4. 拉考沙胺辅助治疗 < 4 岁局灶性癫痫发作患者的疗效和耐受性

Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in patients aged <4 years with focal seizures

Ann Clin Transl Neurol. 2024 Feb 20.

DOI: 10.1002/acn3.52004

Iryna Makedonska, Yu-Tze Ng , Cynthia Beller , Ali Bozorg, János Csikós, Carrie McClung, Holger Moeltgen, Mark Kristof Farkas ; SP0967 Study Group

目的：主要目的是评估拉考沙胺联合 1-3 种抗癫痫发作药物治疗控制不佳的局灶性(部分性)癫痫幼儿的疗效。

方法：于 2015 年 6 月至 2020 年 5 月在 25 个国家的医院和诊所开展双盲、平行组试验(SP0967: NCT02477839/2013-000717-20)。使用交互式语音/网络应答系统，将未控制的局灶性癫痫发作的患者(年龄 $\geq 1$  个月至  $< 4$  岁)按 1:1 随机分配接受拉考沙胺辅助治疗或安慰剂治疗，并按年龄分层。经过 20 日的滴定期后，达到目标剂量范围(8-12 mg/kg/d)的患者进入 7 日维持期。区域特异性主要疗效变量是基于 $\leq 72$  小时视频脑电图:与基线时视频脑电图相比，维持治疗结束时脑电图局灶性发作的平均每日频率(ADF)变化(美国)；维持期 50%应答率(局灶性癫痫 ADF 减少 $\geq 50\%$ )(欧盟)。

结果：255 例患者被随机分配(拉考沙胺/安慰剂:128/127)，接受 $\geq 1$  个试验药物剂量。拉考沙胺组(116 例患者)与安慰剂组(120 例患者)相比，局灶性癫痫发作的 ADF 降低了 3.2%(95%可信区间= -13.6-17.5, $p = 0.69$ )。拉考沙胺的 50%应答率为 41.4%(116 例患者)，安慰剂为 37.5%(120 例患者)( $p = 0.58$ )。拉考沙胺组 44.5%的患者报告了治疗中出现的不良事件(安慰剂组 51.2%)。

解读：在局灶性癫痫的幼儿中，与安慰剂相比，拉考沙胺辅助治疗未显示出更好的疗效。然而，在视频脑电图判读中，不同阅片者之间的高变异性和低可靠性可能会影响疗效变量。拉考沙胺的耐受性良好，安全性是可接受，与成人和 $\geq 4$  岁儿童的安全性一致。

## 5. 拉考沙胺与妊娠：来自自发性和征集性报告的数据

Lacosamide and pregnancy: Data from spontaneous and solicited reports.

Epilepsia. 2024 Feb 27.

Doi: 10.1111/epi.17924.

Perucca P, Bourikas D, Voinescu PE, Vadlamudi L, Chellun D, Kumke T, Werhahn KJ, Schmitz B.

目的：妊娠期抗癫痫药物可能对母体和胎儿产生致畸作用，需要权衡这两方面的风险。服用拉科酰胺(LCM)患者的妊娠结局数据有限，尤其是作为单药治疗时。本分析的目的是评估 lcm 暴露孕妇的妊娠结局。方法:该分析包括 UCB Pharma 药物预警数据库中所有关于妊娠期 LCM 暴露的自发来源(常规临床环境)或干预性临床研究和非干预性上市后研究的请求报告。前瞻性和回顾性报告分别进行分析。结果:在数据截止日期(2021 年 8 月 31 日)，共有 202 例孕妇暴露于 LCM 且结局已知。44 例(21.8%)接受 LCM 单药治疗，158 例(78.2%)接受 LCM 多药治疗。大多数患者在妊娠早期接受了 LCM 治疗(LCM 单药治疗:39 例[88.6%];LCM 多药治疗:143 例[90.5%])。在有母亲 LCM 暴露的前瞻性妊娠病例中，报告了 204 例结局(多药治疗组发生了 2 例双胞胎妊娠)。LCM 单药治疗的活产率为 84.1% (37/44)，LCM 联合治疗的活产率为 76.3%(122/160)。LCM 单药治疗组流产率为 15.9% (7/44)，LCM 联合治疗组流产率为 22.5%(36/160)。在已知的妊娠结局中，2.3%(1/44)的孕妇暴露于 LCM 单药治疗，6.9%(11/160)的孕妇暴露于 LCM 多药治疗。重要意义:我们

的初步数据并没有引起对妊娠期使用 LCM 的主要担忧。大多数 LCM 暴露的妊娠可健康活产，未发现新的安全问题。我们应谨慎解读这些结果，因为我们需要更多数据来全面评估妊娠期 LCM 的安全性。

## 6. 使用拉考沙胺治疗接受腹膜透析的肾衰竭儿童的局灶性癫痫

Use of lacosamide for focal epilepsy in a child with kidney failure undergoing peritoneal dialysis

Brain Dev, 2024 Feb;46(2):114:114-117.

DOI: 10.1016/j.braindev.2023.10.003.

Yuki Ueda, Ayako Furugen, Masaki Kobayashi, Yasuyuki Sato, Yasuhiro Ueda, Asako Hayashi, Takeru Goto, Shuhei Kimura, Masashi Narugami, Sachiko Nakakubo, Midori Nakajima, Kiyoshi Egawa, Takayuki Okamoto, Atsushi Manabe, Hideaki Shiraishi

背景：拉考沙胺（LCM）因其高耐受性和低药物相互作用而被广泛用于治疗局灶性癫痫发作。与血液透析（HD）患者不同，接受腹膜透析（PD）患者的药代动力学数据和剂量建议很少。病例报告：一名接受腹膜透析（PD）的终末期肾病 2 岁女孩出现长时间局灶性癫痫发作。该患者因 EYA1 基因突变而患有与鳃耳肾综合征相关的先天性肾脏和泌尿道异常。她还在一个月大时出现了复苏后脑病的神经系统后遗症。首选药物相互作用少、对神经发育状态影响较小且可静脉给药的抗癫痫发作药物。LCM 符合这些标准并且经过精心管理。尽管患者在滴定期间反复出现长时间癫痫发作，但 LCM 可以继续进行治疗，没有任何明显的副作用。LCM 的血液水平线性增加至最佳水平。我们确认了腹膜透析液中 LCM 的排泄。三个月后进行了肾移植，她的癫痫发作得到了很好的控制。结论：对于接受 PD 的患者来说，LCM 可能是一个有前途的选择。由于 PD 的去除效果低于 HD，因此应密切注意可能的药物过量。

## 左乙拉西坦

### 1. 在山羊中成功使用静脉注射和口服左乙拉西坦来控制继发于疑似脊髓灰质炎的难治性癫痫发作

Successful use of intravenous and oral levetiracetam in a goat to control refractory seizures secondary to suspected polioencephalomalacia

J Am Vet Med Assoc, 2024 Feb 1;262(2):1:1-3.

DOI: 10.2460/javma.23.09.0514.

Emma D. Stapley, Ryan M. Breuer, Alexandra J. Burton

目的：评估左乙拉西坦对癫痫山羊的临床疗效和血浆浓度。

动物：5 个月大的小雏羊。临床表现、进展和程序：该山羊因 3 天内进行性厌食和嗜睡而被转诊。临床症状包括无力、迟钝、角弓反张、瞳孔大小不等和皮质盲。初步评估与脊髓灰质炎最为一致。

治疗和结果：服用硫胺素后 4 小时内神经系统出现改善，食欲在 12 小时内恢复。住院第 3 天，这只山羊出现急性反复癫痫发作，对 3 小时内的标准干预措施反应不完全。静脉注射左乙拉西坦 (60 mg/kg) 可在 20 分钟内消除癫痫发作。左乙拉西坦每天继续静脉注射两次，然后在第 6 天后口服。静脉注射和口服左乙拉西坦后，血浆浓度高于或处于先前为其他物种建立的治疗范围 (5 至 45  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 内。口服给药 (60 mg/kg, 口服, 每 12 小时一次) 导致给药后 2 小时血浆左乙拉西坦浓度为 48.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 下一次给药前 2 小时血浆左乙拉西坦浓度为 23.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

临床相关性：左乙拉西坦是一种新型抗惊厥药由于其功效、成本和广泛的安全范围，常用于人类和小动物。此前尚未报道其在家养小型反刍动物中的使用。在本例中，左乙拉西坦在面对难治性癫痫发作时表现出了优异的临床疗效，并且没有明显的副作用。口服给药期间的血浆浓度处于治疗范围的高端，表明非单胃动物的吸收。需要进一步研究以确定小型反刍动物的最佳剂量。

### 2. 丙戊酸钠和左乙拉西坦对癫痫患儿后段参数的影响

Effects of sodium valproate and levetiracetam on posterior segment parameters in children with epilepsy

Int Ophthalmol. 2024 Feb 8;44(1):28.

DOI:10.1007/s10792-024-02987-0

Asena Keles Sahin, Sevgi Cirakli

目的：评价小儿癫痫患者使用丙戊酸钠或左乙拉西坦单药治疗至少 12 个月后段参数的变化。

方法：本研究纳入 45 名 6-17 岁的全身性癫痫患儿和 32 名年龄和性别匹配的健康受试者。患者被分为三组：第一组患者使用丙戊酸钠单药治疗，剂量为 20-40 mg/kg/天；第二组患者使用左乙拉西坦单药治疗，剂量为 20-40 mg/kg/天；第三组为健康对照。采用光谱域光学相干断层扫描（OCT）测量视网膜乳头周围神经纤维层（RNFL）和黄斑神经节细胞层-内丛状层（mGCIPL）厚度。

结果：两组患者年龄、性别分布、视敏度、球当量、眼压差异无统计学意义（ $p > 0.05$ ）。组 1 的平均、颞、鼻、上象限 RNFL 值显著小于组 2（ $p = 0.001$ ,  $p = 0.023$ ,  $p = 0.011$ ,  $p = 0.001$ ）和组 3（ $p < 0.001$ ,  $p = 0.032$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ）。2、3 组 OCT 参数差异无统计学意义（ $p > 0.05$ ）。在第一组中，平均 mGCIPL 与治疗剂量呈负相关（ $r = -0.501$ ）。2 组 OCT 参数与癫痫治疗持续时间、治疗剂量、治疗起始年龄值无显著相关性（ $p > 0.05$ ）。

结论：这些发现支持丙戊酸钠治疗与癫痫患者 RNFL 厚度减少之间存在关联。左乙拉西坦治疗似乎是一种安全的选择，但应注意长期和大剂量使用丙戊酸钠可能产生的眼部副作用。

### 3. 与左乙拉西坦和氯巴占相关的药物性超敏反应综合征的发生率可能被低估

Incidence of drug-induced hypersensitivity syndrome associated with levetiracetam and clobazam is likely underreported

Ann Allergy Asthma Immunol. 2024 Feb 10:S1081-1206(24)00079-6.

DOI: 10.1016/j.anai.2024.02.003

Nikhita R Kichili, Alyssa Hansen, Dheeraj Kagithala, Ayezel Munoz Gonzalez, Michael Wilkerson

暂时无摘要。

### 4. 未稀释左乙拉西坦皮下快速注射用于治疗临终病人：2 个病例

Subcutaneous Bolus Infusions of Undiluted Levetiracetam for End-of-Life Patients: Two Cases

J Pain Palliat Care Pharmacother. 2024 Feb 12:1-5.

DOI: 10.1080/15360288.2024.2311379

Kenneth Skov, Astrid Lyager

我们报告了两例临终病人无意中接受了未稀释的皮下左乙拉西坦的大剂量输注治疗。两组患者分别治疗 3 天和 4 天。这两个病例的治疗过程都很顺利。特别是，没有癫痫发作，也没有局部刺激。未稀释的左乙拉西坦皮下间歇静脉滴注，对临终病人具有诱人的特性。该治疗减少了患者的不适，增加了行动自由，并通过消除对使用注射器的需求而获得必要的癫痫预防，从而帮助照顾许多希望在自己家中死亡的患者。然而，药代动力学、疗效和安全性，包括皮下制剂的最佳稀释度和给药时间，仍需在临床对照试验中确定。

## 5. 1 例报道：丙戊酸和左乙拉西坦治疗癫痫导致脑瘫的 5 岁男孩大股骨骺滑动

Slipped capital femoral epiphysis in a 5-year-old boy with cerebral palsy on valproic acid and levetiracetam for epilepsy: a case report

J Surg Case Rep. 2024 Feb 13;2024(2):rjae058.

DOI: 10.1093/jscr/rjae058

Osama R Aldhafian

本研究报告一例罕见的单侧股骨头骨髓炎手术治疗的 5 岁脑瘫男孩，他出生在妊娠 27 周，并发 III 级脑室内出血和脑室周围白质软化，并服用抗癫痫药物，包括丙戊酸和左乙拉西坦 > 3 年。患者无内分泌、肾脏病史，无明显家族性疾病。

## 6. 采用高效液相色谱-光电二极管阵列检测的二氧化钛基织物相吸附萃取法测定尿液样品中的抗癫痫药物左乙拉西坦和拉莫三嗪

Titania-based fabric phase sorptive extraction approach for the determination of antiepileptic drugs, levetiracetam and lamotrigine in urine samples using high-performance liquid chromatography-photo diode array detection

J Chromatogr A. 2024 Feb 14;1719:464737.

DOI: 10.1016/j.chroma.2024.464737

Songül Ulusoy, Halil İbrahim Ulusoy, Marcello Locatelli, Abuzar Kabir

建立了一种基于织物相吸附萃取 (FPSE) 分离富集的新型抗癫痫药物左乙拉西坦 (LEV) 和拉莫三嗪 (LTG) 的灵敏测定方法。FPSE 后，采用配备光电二极管阵列检测器 (HPLC-PDA) 的高效液相色谱对这些药物分子进行分析。HPLC 分析采用苯基己基柱，流动相为 pH 3.0 缓冲液-乙腈 (77:23 v: v)，等容条件下，对影响分离富集过程的各项参数进行了逐步研究和优化。在 10.0 ~ 1000.0 ng mL<sup>-1</sup> 的线性工作范围内计算出药物分子 (LEV 和 LTG)。方法的检出限 (LODs) 分别为 2.72 和 3.64 ng mL<sup>-1</sup>。该方法的相对标准偏差 (%RSD) 值作为精密度指标在 4.0 ~ 7.3 之间变化。通过加标样品的回收率试验，确定了优化后的 FPSE 方法的准确度，结果在 94.6 ~ 106.3% 范围内。这是溶胶-凝胶型二氧化钛聚己内酯-聚二甲基硅氧烷-聚己内酯 (Ti-PCAP-PDMS-PCAP) 基 FPSE 膜在抗癫痫药物分子测定中的首次应用。

## 7. 与三种抗癫痫药物相关的心律失常风险评估:系统回顾和单臂荟萃分析

Risk assessment of arrhythmias related to three antiseizure medications: a systematic review and single-arm meta-analysis

Front Neurol. 2024 Feb 14;15:1295368.

DOI: 10.3389/fneur.2024.1295368

Yulong Li, Shen Su, Mengwen Zhang, Limin Yu, Xinyuan Miao, Hongjun Li, Yanping Sun

目的：抗癫痫发作药物是治疗癫痫的一线药物。它们对心律失常的影响，特别是与拉考沙胺（LCM）、左乙拉西坦（LEV）和吡仑帕奈（PER）相关的心律失常风险，已被深入研究。

方法：我们检索了 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 和 Web of Science 四个数据库，检索时间截止到 2023 年 8 月 6 日。我们使用了一个共同效应模型，并报告了 95% CIs 的合并发生率数据。Meta 分析阐明不同药物对心律失常的风险，Egger 回归检测发表偏倚分析。

结果：我们纳入了 11 项临床试验，1031 名受试者。LEV 组心律失常合并发生率为 0.005（95% CI: 0.001-0.013），LCM 组为 0.014（95% CI: 0.003-0.030）。发表偏倚分析显示 LEV 组无显著偏倚（ $t = 0.02$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.9852$ ），而 LCM 组有显著偏倚（ $t = 5.94$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0.0095$ ）。我们在 LCM 组中使用修整填充法纠正了这一偏倚，得出了相似的合并发生率为 0.0137（95% CI: 0.0036-0.0280），表明了良好的可靠性。由于研究不足，我们无法对 PER 进行 meta 分析，我们在系统综述中对其进行了分析。

结论：LCM 可显著提高心律失常发生风险，而 LEV 无明显致心律失常作用。至于 PER 的致心律失常作用，还需要进一步的临床试验。

## 8. 开发基于生理学的左乙拉西坦在肾功能不全患者中的药代动力学模型，以指导基于稳态峰值/谷浓度的剂量调整

Development of a physiologically based pharmacokinetic model for levetiracetam in patients with renal impairment to guide dose adjustment based on steady-state peak/trough concentrations

Xenobiotica. 2024 Feb 21:1-8.

DOI: 10.1080/00498254.2024.2317888

Rongrong Wang, Tianlin Wang, Xueliang Han, Mengli Chen, Shu Li

高血浆水平的左乙拉西坦可引起急性肾衰竭和肌阵挛脑病，尤其是肾功能不全的患者。本研究的目的是建立基于生理学的药代动力学(PBPK)模型，预测左乙拉西坦在中国成人癫痫伴肾损害患者中的药代动力学，并确定合适的左乙拉西坦给药方案。针对健康受试者和有肾损害的癫痫患者，开发、验证和调整了 PBPK 模型。利用最终 PBPK 模型预测肾功能损害患者左乙拉西坦的稳态谷浓度和峰浓度，从而为不同肾功能阶段推荐合适的左乙拉西坦给药方案。预测的最大血药浓度(C<sub>max</sub>)、达峰时间(T<sub>max</sub>)、血药浓度-时间曲线下面积(AUC)与实际值具有较好的一致性(0.8≤误差倍数≤1.2)，终末期肾病(ESRD)患者血药浓度的误差倍数为 0.77-1.22。预测模拟结果显示，轻、中、重度肾功能不全和 ESRD 癫痫患者的左乙拉西坦推荐剂量分别为 1,000、750、500 和 500mg，每日 2 次，足以达到左乙拉西坦的血浆目标浓度。

## 9. 妊娠期治疗药物监测：左乙拉西坦。

Therapeutic drug monitoring in pregnancy: Levetiracetam.

Epilepsia. 2024 Feb 24.

Doi: 10.1111/epi.17925.

Fallik N, Trakhtenbroit I, Fahoum F, Goldstein L.

目的：左乙拉西坦(LEV)是一种主要由肾脏排泄的抗癫痫药物。由于其致畸风险低，LEV 常用于女性癫痫患者(WWE)。妊娠期生理变化影响 LEV 的药代动力学特征。本研究的目的是描述妊娠期和产后 LEV 清除率的变化，以便更好地为孕妇制定 LEV 给药模式。

方法：这项回顾性观察性研究纳入了 2020—2023 年在特拉维夫 Sourasky 医疗中心(Tel Aviv Sourasky Medical Center)妊娠期癫痫门诊随访的女性队列。个体化的 LEV 目标浓度和产后经验性减量用于控制癫痫发作和降低毒性的可能性。每 1 ~ 2 个月对患者进行 1 次访视，包括评估用药剂量、LEV 血药谷水平、妊娠周和测定 LEV 血药谷水平时的剂量，以及癫痫发作日记。根据 LEV 水平和剂量计算 LEV 总浓度/剂量，以此估算 LEV 清除率。

结果：共收集到 38 例妊娠患者的 263 份样本。LEV 浓度/剂量(C/D)随妊娠进展呈下降趋势，产后突然升高。与妊娠晚期相比，C/D 在妊娠早期下降最显著(斜率= .85)，在妊娠中期变化不显著(斜率= .11)。C/D 在产后显著增加(斜率= 5.23)。LEV 剂量较孕前逐渐增加 75%。平均血清水平( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )在妊娠期间下降。与妊娠晚期相比，产后血清 LEV 水平升高，LEV 剂量降低 24%。

意义：LEV 血清水平监测在 WWE 孕前、孕期及产后监测中具有重要意义。我们的数据有助于确定妊娠期和产后 LEV 的合理治疗和给药模式。

## 10. 颞叶癫痫临床前模型中左乙拉西坦不依从性与突破性癫痫发作之间的时间关系

Temporal relationship between levetiracetam nonadherence and breakthrough seizures in a preclinical model of temporal lobe epilepsy

Epilepsia, 2024 Feb;65(2):497:497-510.

DOI: 10.1111/epi.17835.

Michelle Guignet, Jonathan Vuong, Alejandra Martinez, Ticha Ballapapinan, H. Steve White

目的：药物依从性差仍然是使用抗癫痫发作药物 (ASM) 治疗癫痫的患者所关心的问题；然而，关于停止用药的伦理问题使得研究漏服药与患者癫痫发作之间的因果关系变得不可能。我们小组之前的临床前研究表明，机制不同的 ASM 在漏服剂量时具有不同程度的宽容性。然而，由于只有少数 ASM 在不依从性的情况下进行了研究，我们试图扩展之前的工作，以了解左乙拉西坦 (LEV) 不依从性和突破性癫痫发作之间的关系。

研究方法：通过我们的自动食物给药系统结合 24/7 视频脑电图记录，在癫痫大鼠模型中启动长期口服给药。在招募受试对象进入为期 4 周的 LEV 治疗期之前，以 100%完全依从 (75 mg/kg，每日 4 次) 或 50%完全依从的模式建立基线癫痫发作负荷 4 周。漏服剂量和突破性癫痫发作之间的时间关系与单独动物队列中的 LEV 血浆和脑浓度相关。

结果：完全遵从 LEV 治疗显著改善癫痫发作控制 50% 的一半的动物。依从性差使癫痫发作频率恶化了 85%，大多数大鼠在错过剂量后形成更严重的癫痫发作。在依从性差的动物中，LEV 浓度保持低于治疗水平 ( $<10 \mu\text{g/mL}$ )，脑和血浆水平与 24 小时内的粘附程度直接相关。漏服 LEV 会立即增加突破性癫痫发作的风险；然而，随着 24 小时内依从性的改善，这种风险显著降低。

重要性：这些发现增强了我们对临床前模型中 ASM 不依从性的理解，强调了错过剂量的时间及其对癫痫发作的影响可能在不同的 ASM 之间存在差异。值得注意的是，LEV 表现出对漏服剂量的强大药代动力学依赖性，导致突破性癫痫发作。

## 11. 更正“左乙拉西坦对 STXBP1 突变引起的早发性癫痫性脑病的显著影响” [Brain Dev.38 (1) (2016) 128-131]

Corrigendum to "Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation" [Brain Dev. 38(1) (2016) 128-131]

Brain Dev, 2024 Feb;46(2):124:124.

DOI: 10.1016/j.braindev.2023.11.006.

Robertino Dilena, Pasquale Striano, Monica Traverso, Maurizio Viri, Gloria Cristofori, Laura Tadini, Sergio Barbieri, Antonino Romeo, Federico Zara

## 12. 左乙拉西坦的使用是否会影响儿童癫痫治疗中的视觉诱发电位?

Does levetiracetam use affect visual evoked potentials in the treatment of childhood epilepsy?

Minerva Pediatr (Torino), 2024 Feb;76(1):86-92.

DOI: 10.23736/s2724-5276.21.05879-1.

Hilal Aydin, Ibrahim H. Bucak, Erman Altunisik

背景：抗癫痫药物的副作用取决于药物本身、药物剂量和使用时间。这些副作用之一与视力有关。

方法：本研究纳入了 2017 年 10 月 1 日至 2019 年 10 月 1 日期间因各种原因在儿科神经科门诊接受视觉诱发电位 (VEP) 测量的患者，以及接受左乙拉西坦单药治疗局灶性/全身性癫痫至少 6 个月的患者，并对其文件进行了回顾性扫描 (研究组: SG)。评价患者档案的年龄、性别、左乙拉西坦使用剂量和持续时间、癫痫家族史的存在、EEG 结果、颅磁共振成像和 VEP 测试结果，并记录参数。24 例年龄相近的无癫痫患者作为对照组 (CG) 纳入研究。

结果：研究组 18 例，男 8 例 (44.4%)，女 10 例 (55.6%)；健康对照组 24 例，男 9 例 (37.5%)，女 15 例 (62.5%)。比较患者组和对照组右眼 ( $P=0.451$ ) 和左眼 ( $P=0.323$ ) 的平均 VEP 潜伏期时，未发现统

计学显著差异。当比较 SG 和 CG 的右眼和左眼的 VEP 振幅时，两组之间分别存在统计学显著差异 (P=0.001; P=0.001)。左乙拉西坦剂量与治疗持续时间和 VEP 参数之间无相关性。

结论: 本研究中获得的数据表明, 左乙拉西坦的使用影响 VEP 振幅结果, 但不影响儿童患者的 VEP 潜伏期结果。

### 13. 儿科机构静脉注射未稀释左乙拉西坦的安全性和耐受性评估

Evaluation of the safety and tolerability of intravenous undiluted levetiracetam at a pediatric institution

Pharmacotherapy, 2024 Feb;44(2):141:141-148.

DOI: 10.1002/phar.2898.

Lily Price, Lisa Garrity, Sarah Stiehl

研究目的: 最近的研究表明, 快速给予大剂量、未稀释的左乙拉西坦对成年人是安全的; 然而, 在儿科患者中没有信息存在。本研究的目的是评估未稀释左乙拉西坦在儿科机构的安全性和耐受性。

设计: 回顾性单中心队列研究。

单位: 儿科学术医学中心。

患者: 所有接受高剂量 > 60mg/kg (-10%)高达 4500mg 未稀释或稀释静脉注射左乙拉西坦的患者都包括在内。

干预: 快速静脉注射未稀释和稀释左乙拉西坦。

测量和主要结果: 总共包括 776 剂左乙拉西坦, 358 剂给药和 418 剂浪费。给药剂量(61 个未稀释和 297 个稀释)共计 252 名患者(39 名接受未稀释, 213 名接受稀释左乙拉西坦)(中位数[最小-最大范围]年龄, 2 岁[1 天至 32.7 岁], 平均(标准差[ SD ])体重, 20.1 kg [22.1 kg ])。未稀释组(24.6%)和稀释组(26.3%)的血流动力学紊乱和输液相关反应的发生率无统计学意义( $p = 0.87$ )。一线抗癫痫发作药物和左乙拉西坦治疗的中位数(四分差[ IQR ])时间差在未稀释组为 18 分钟(10.5-30.5), 而在稀释组为 36.5 分钟(21.8-67.3)( $p < 0.01$ )。此外, 与未稀释的小瓶(57.6% 稀释比 18.7% 未稀释,  $p < 0.001$ )相比, 分配但未给药的稀释袋剂量有显着量的药物废物。

结论: 与高剂量稀释的左乙拉西坦相比, 未稀释的左乙拉西坦与不良反应发生率增加无关, 儿科患者在 5 分钟内给予高达 4500 毫克左乙拉西坦。

## 坦森巴考特

### 1. 通过超高效液相色谱-串联质谱法定量分析人血浆中 Cenobamate 和伴随的抗癫痫发作药物

Quantitative Analysis of Cenobamate and Concomitant Anti-Seizure Medications in Human Plasma via Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry

Molecules. 2024 Feb 17;29(4):884.

DOI: 10.3390/molecules29040884

Linda Molteni , Bruno Charlier , Albino Coglianese , Viviana Izzo , Giovanni Assenza , Pierantonio Menna , Ugo de Grazia , Annachiara D'Urso

Cenobamate (CNB)是新近被 FDA 和 EMA 批准用于成人局灶性癫痫发作附加治疗的新型抗癫痫发作药物 (ASM)。虽然 CNB 的作用机制尚未完全清楚, 但 CNB 在合并 ASMs 治疗的患者中显示出良好的临床疗效。CNB 的可及性为难治性或药物难治性癫痫的治疗铺平了道路。在这种情况下, 治疗药物监测(TDM)为更好地管理癫痫患者提供了巨大的机会, 尤其是那些接受联合治疗的癫痫患者。在这里, 我们描述了第一个完全验证的超高效液相色谱-串联质谱(UHPLC-MS/MS)方法用于定量人血浆中 CNB 和伴随的 ASMs, 样品可以手动提取或通过液体处理器提取。根据最新的 ICH 国际指南 M10《生物分析方法验证和研究样本分析》对我们的方法进行了验证。该方法对 CNB 有良好的选择性, 线性范围为 0.8-80mg/L;不存在基质效应( $98.2 \pm 4.1\%$ ), 日内、日间准确度和精密度均在可接受范围内。此外还评估了不同条件下 CNB 在血浆中的短期和长期稳定性。以剩余人血浆样本作为研究样本进行方法验证。该方法具有较高的灵敏度和选择性, 可用于定量人血浆中 CNB 和伴随的 ASMs。因此, 这种方法可以用于常规的基于 TDM 的方法, 以支持医师管理癫痫患者。

### 2. 添加森巴考特治疗期间伴随抗癫痫发作药物药物负荷的减少: 来自一项 3 期、多中心、开放标签研究的一部分患者的事后分析

Reductions in concomitant antiseizure medication drug load during adjunctive cenobamate therapy: Post-hoc analysis of a subset of patients from a phase 3, multicenter, open-label study

Epilepsy Res, 2024 Feb;200:107306:107306.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107306.

Sami Aboumatar, Louis Ferrari, Sean Stern, Clarence T. Wade, Mindl Weingarten, Gregory S. Connor, William E. Rosenfeld

目的：许多癫痫患者需要多药治疗，这会增加他们的抗癫痫发作药物（ASM）药物负荷，该措施考虑了患者正在服用的所有 ASM 的剂量。在开放标签 3 期研究的一个子集中事后评估了添加森巴考特后伴随 ASM 药物负荷的变化。

方法：选取 18-70 岁未控制的局灶性癫痫发作患者，服用 1-3 片 ASM。根据世界卫生组织的说法，总伴随 ASM 药物负荷（不包括西诺巴酯）是通过将患者对每个 ASM 的规定剂量除以其定义的每日剂量来计算的，然后将比率相加。通过总和类别特异性 ASM 药物负荷，以 3 个月的间隔测量从基线到 24 个月的伴随 ASM 药物负荷的变化。感兴趣的亚组包括：老年人（65-70 岁）、既往癫痫相关手术与无手术，以及基线癫痫发作频率 < 3 次与 ≥ 3 次癫痫发作/28 天。

结果：有 240 例患者的数据（平均年龄 41.8 岁，平均基线载量 3.57）。开始使用西诺巴酯后，平均伴随的 ASM 药物负荷在第 12 个月降低了 29.4%，在第 24 个月降低了 31.8%。所有评估的 ASM 药物类别均出现减少，其中苯二氮卓类药物的减少幅度最大（第 24 个月为 55.2%）。在第 24 个月时，每个评估的亚组伴随的 ASM 药物负荷减少了 30%。在 24 个月内，89.3%、86.4% 和 90.6% 的患者维持了 ≥ 50% 的反应，伴随 ASM 药物负荷较基线分别降低低（-0.25 至 <0）、中度（-0.59 至 -0.25）或高（-3.3 至 -0.59），而药物负荷无变化的患者为 86.0%；80.7%、84.3% 和 70.0% 的患者维持 100% 缓解，伴随 ASM 药物负荷减少，中度或高度减少，而无变化的患者为 82.0%。

结论：在治疗 1 年和 2 年中，添加塞诺氨酯可降低平均伴随的 ASM 药物负荷。无论 ASM 药物类别、患者年龄或癫痫疾病特征如何，均发生减少，并且不影响缓解率的维持。

### 3. 森巴考特对局灶性癫痫认知、情感和生活质量的前瞻性研究

Prospective study of cenobamate on cognition, affectivity, and quality of life in focal epilepsy

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):223:223-235.

DOI: 10.1002/epi4.12857.

Judit Catalán-Aguilar, Kevin G. Hampel, Irene Cano-López, Mercedes Garcés, Alejandro Lozano-García, Paula Tormos-Pons, Esperanza González-Bono, Vicente Villanueva

目的：森巴考特是一种最近批准的抗癫痫发作药物，随机对照试验证明其安全有效。然而，人们对其对一些经常受癫痫影响的区域的影响知之甚少。为此，我们探讨了西诺巴酯对耐药性癫痫患者样本的认知能力、消极情感和生活质量的影响。

方法：进行了两项前瞻性队列研究。在研究 1 中，32 名患者（22 名男性和 10 名女性）在服用森巴考特 3 个月后接受了基线 (T0) 和短期 (T1) 神经心理学评估。在研究 2 中，T1 样本中的 22 名患者（16 名男性和 6 名女性）也在 T0 后 6 个月接受了基线和随访评估 (T2)。

结果：在认知变量、消极情感和情绪方面没有发现显著差异。研究 1 或研究 2 中的生活质量。同样，根据可靠的变化指数，发现大多数患者在这些变量上没有变化。

意义：这些结果表明，就认知而言，森巴考特是一种安全的抗癫痫发作药物，负面情绪或生活质量，因为治疗 3 个月和 6 个月后未发现不良事件。

简单语言摘要：森巴考特是一种新型抗癫痫发作药物。对于癫痫患者，森巴考特似乎不会影响认知、焦虑、抑郁或生活质量。

#### 4. 2 期和 3 期临床研究中辅助性森巴考特治疗期间的认知和精神不良事件

Cognitive and psychiatric adverse events during adjunctive cenobamate treatment in phase 2 and phase 3 clinical studies

Epilepsy Behav, 2024 Feb;151:109605:109605.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109605.

Gregory L. Krauss, Steve S. Chung, Louis Ferrari, Sean Stern, William E. Rosenfeld

目的：癫痫患者的认知和精神不良事件是治疗结果和患者生活质量的重要决定因素。我们评估了在患有未控制的局灶性癫痫的成年人中，选择性认知和精神治疗突发不良事件（TEAEs）与辅助性森巴考特治疗之间的关系。

方法：这是对两项 2 期随机双盲临床试验中合并的局灶性癫痫患者群体的回顾性分析；这些试验的两个开放标签扩展（OLE）；以及一项长期、开放标签的 3 期安全性研究。在双盲治疗期间，评估了接受辅助新诺巴酯或安慰剂治疗的患者的认知和精神 TEAE 的发生率。在合并的 OLE 和 3 期患者群体中确定了认知和精神 TEAE 的暴露调整后发病率，定义为在长达 7 年的长期辅助森巴考特治疗期间，每个患者治疗年的 TEAE 数量。

结果：合并随机试验产生了 442 名接受森巴考特治疗的患者（100 mg/天：n=108；200 mg/天；n=223；400 mg/天，n=111）和 216 名接受安慰剂治疗的患者。联合开放标签研究得出了接受森巴考特治疗的患者的汇总人群，从第 1 年的 1690 人到第 7 年的 103 人不等。在双盲治疗期间，接受森巴考特治疗（所有剂量）和安慰剂治疗的患者中，认知 TEAE 分别报告≤1.9%（范围，0%-1.9%）和≤0.5%（范围，5%-0.5%），精神 TEAE 分别报道≤3.6%（范围，4%-3.6%）和≤3.2%（范围，0%-3.2%）。在长达 7 年的开放标签辅助森巴考特治疗期间，暴露调整后的认知和精神 TEAE 发生率分别为每患者年<0.018 和<0.038 事件。在双盲或开放标签治疗期间，本研究中评估的因认知或精神 TEAE 而停用辅助新诺巴酯的患者分别为≤0.3%和≤1.7%。

结论：在双盲辅助新诺治疗期间，接受新诺和安慰剂治疗的患者报告了相似数量的认知和精神 TEAE (<4% 的患者)，并且在长达 7 年的开放标签新诺治疗中，这些 TEAE 的暴露调整后发病率保持较低。由于这些 TEAE 而中断治疗的情况很少见。这项事后分析的结果表明，在不受控制的局灶性癫痫患者中，辅助森巴考特治疗的认知或精神 TEAE 发生率较低。

## 5. 森巴考特对局灶性癫痫发作耐药性癫痫患者认知的影响：一项探索性研究

Effect of Cenobamate on Cognition in Patients with Drug-Resistant Epilepsy with Focal Onset Seizures: An Exploratory Study

CNS Drugs, 2024 Feb;38(2):141:141-151.

DOI: 10.1007/s40263-024-01063-6.

Pedro J. Serrano-Castro, Teresa Ramírez-García, Pablo Cabezudo-Garcia, Guillermina Garcia-Martin, Juan De La Parra

背景和目的：大多数第二代和第三代抗癫痫发作药物（ASM）与认知不良事件有关，这是患者的主要关注点。然而，认知不良事件的特征在 ASM 之间有所不同。本研究调查了西诺巴酯对西班牙扩展访问计划（EAP）内耐药性癫痫（DRE）患者认知的影响。

方法：这是一项回顾性观察性研究。纳入标准是年龄≥18 岁，DRE 伴局灶性癫痫发作，以及认知评估和 EAP 授权的可用性。数据来自参加西班牙塞诺氨酯 EAP 的患者的临床记录。主要终点包括认知（基于 20 个神经心理学结局，包括言语和视觉空间情景记忆、言语流畅性、执行功能、工作记忆、注意力和处理速度）、癫痫发作频率和 6 个月时伴随的抗癫痫发作药物（ASM）使用情况。

结果：该研究包括 20 例患者；10 例患者（50%）每日癫痫发作，7 例（35%）每周癫痫发作，3 例（15%）每月癫痫发作。既往抗癫痫发作药物（ASM）和伴随 ASM 的中位数分别为 10 和 3。基线时平均司诺巴酯剂量为 12.5 mg/天，6 个月时为 191.2 mg/天。在基线和 6 个月之间，两项言语情景记忆测量（ $p = 0.0056$  和  $p = 0.0013$ ）和一项视觉空间情景记忆测量（ $p = 0.011$ ）的认知评分在统计学上有显著改善，注意力认知评分显著恶化（ $p = 0.030$ ）。6 个月时，14 例患者（70%）癫痫发作频率≥降低 50%，3 例患者（15%）≥减少 90%，1 例患者（5%）无癫痫发作。伴随 ASM 的平均数量（ $p = 0.0009$ ）、伴随 ASM 的处方日剂量/每日定义剂量（DDD 总比值）之和（ $p < 0.0001$ ）和伴随的 ASM 药物负荷（ $p = 0.038$ ）在基线和 6 个月之间显著降低。与基线相比，吡仑帕奈（ $p = 0.0016$ ）、苯二氮卓类药物（ $p = 0.035$ ）和钠通道阻滞剂（ $p = 0.0005$ ）在 6 个月时 DDD 的总比率显著降低。基于协方差分析，与言语或视觉空间情景记忆（例如，FCSRT 的 RT 或 ROCFT）、执行功能（例如 TMT-B）和处理速度（一些 5 位数测试子测试）相关的认知测试似乎与药理学负担的减轻密切相关，而不是癫痫发作控制的改善。

结论：在真实世界环境中，在 DRE 患者中引入塞诺巴酯后，观察到认知、癫痫发作频率和伴随 ASM 使用方面的显著改善。协方差分析支持伴随 ASM 的减少是推动森巴考特改善认知的重要因素。由于这是一项探索性研究，采用非对照、回顾性设计且患者数量较少，因此需要进一步的研究来证实这些发现。

## 吡仑帕奈

### 1. 中国儿科癫痫患者吡仑帕奈的血浆浓度、疗效和耐受性：真实世界临床经验

Plasma Concentration, Efficacy, and Tolerability of Perampanel in Chinese Pediatric Patients with Epilepsy: Real-World Clinical Experience

Ther Drug Monit, 2024 Feb 1;46(1):111:111-117.

DOI: 10.1097/ftd.0000000000001140.

Ting Zhao, Hong-Jian Li, Hui-lan Zhang, Ji-Rong Feng, Jing Yu, Jie Feng, Ting-ting Wang, Yan Sun, Lu-Hai Yu

背景：关于吡仑帕奈（PER）在中国儿童癫痫患者中的疗效和血浆浓度的信息有限。因此，本项真实世界回顾性研究旨在评估 PER 最大剂量治疗中国儿童癫痫的疗效、耐受性和血浆浓度。

方法：本研究共纳入来自中国 2 家医院的 107 名儿童患者。学习。使用超高效液相色谱法测定 PER 的血浆浓度。主要疗效终点是末次随访时 PER 治疗后癫痫发作减少率。

结果：PER 治疗的有效率为 59.8% (64/107)。作者观察到，6 岁以下患者 (n = 49) 的浓度剂量比显著低于 6 至 14 岁患者 (n = 58) ( $2.2 \pm 1.7$  vs.  $3.0 \pm 1.8$  mcg) 分别为  $\cdot\text{mL}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{mg}^{-1}$  ;  $P < 0.05$ )。接受酶诱导抗癫痫发作药物的患者的浓度与剂量比显著低于未接受酶诱导抗癫痫发作药物 (EIASM) 的患者 ( $2.1 \pm 1.8$  vs.  $3.1 \pm 2.0$  mcg $\cdot\text{mL}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{mg}^{-1}$ ,  $P < 0.05$ )。共有 37 名患者 (34.6%) 报告了治疗不良事件。嗜睡和易激惹患者的 PER 血浆浓度显著高于“无治疗引起的不良反应”组 ( $P < 0.05$ )。

结论：PER 是癫痫患者有效且耐受性良好的治疗选择。为保证 PER 在儿科患者中的临床疗效和安全性，有必要监测其血浆浓度。

### 2. Perampanel 治疗卒中后癫痫的有效性和安全性：一项多中心、真实世界研究

Efficacy and safety of Perampanel in the treatment of post stroke epilepsy: A multicenter, real-world study.

Heliyon. 2024 Feb 21;10(5):e26376.

Doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26376.

Yan C, Yang T, Sun Y, Hu J, Yi X, Li C, Chen J, Wei K, Jiang J, Xiang Q, Liu A, Han Y, Yang L, Liu X, Han T, Liu X.

背景与目的：自 2019 年以来，吡仑帕奈(Perampanel, PER)已被国内推荐用于局灶性发作(伴或不伴意识障碍)以及局灶性发作向双侧强直阵挛发作转变的辅助治疗。国内关于 PER 治疗脑卒中后癫痫(post-stroke epilepsy, PSE)疗效的研究有限。经验性研究对指导治疗方案至关重要。我们于 2019 年 10 月至 2023 年 7 月，对 58 例 PSE 病人进行了一项回顾性研究，以评估 PER 的疗效及耐受性。

方法：本研究共纳入 58 例 PSE 患者，接受 PER 单药治疗或作为部分辅助治疗，并进行至少 6 个月的随访。本研究评估了 PER 治疗后癫痫发作频率、不良事件(ae)、药物保留率、维持剂量和不良反应的变化。

结果：本研究共纳入 58 例 PSE 病人，男性占 60.3%，女性占 39.7%，年龄 18 ~ 89 岁，以 61 ~ 70 岁居多。缺血性卒中占 58.6%，出血性卒中占 41.4%。62.1%的患者出现局灶性发作(伴或不伴意识障碍)，32.8%的患者从局灶性发作转变为双侧强直阵挛发作。PER 治疗 3 个月和 6 个月的保留率分别为 94.8%和 84.5%，最常用的维持剂量为 4 mg/d(41.28%)。在辅助治疗组中，3 个月和 6 个月时的有效率分别为 66.7%和 78.6%，而单药治疗组的有效率分别为 80.0%和 85.7%。在疗效分析中，以癫痫发作频率减少≥ 50%为标准，3 个月和 6 个月的总有效率分别为 69.1%和 79.6%。46.6%的患者发生了不良反应，主要包括易激惹和嗜睡(均为 27.6%)，辅助治疗组和单药治疗组的发生率无显著差异(P >0.05)。

结论：PER 在中国 PSE 患者中显示出良好的疗效和耐受性，可能需要更低的剂量。

### 3. 年龄、合并用药和 CYP 3A 4/5 多态性对中国癫痫儿童患者 Perampanel 暴露的影响

Effect of Age, Comedications, and CYP3A4/5 Polymorphisms on Perampanel Exposure in Chinese Pediatric Patients With Epilepsy.

J Clin Pharmacol. 2024 Feb 21.

Doi: 10.1002/jcph.2415.

Wang H, Wang J, Lin B, Zhang H, Sun Y, Wu Y, Ye W, Miao J.

Perampanel (PER) 是一种用于部分性或全身性癫痫发作的新型抗癫痫药物。然而，血药浓度在儿童中显示出明显的个体差异。本研究旨在确定年龄、合并用药和细胞色素 P450 (CYP) 3A 4/5 多态性对中国儿童癫痫患者 PER 暴露的影响。回顾性收集了 2021 年 1 月至 2022 年 12 月在三级儿童医院病历系统中的临床数据。考察了影响 PER 日剂量、血药浓度和浓度剂量比 (CDR) 的因素。共涉及 135 名儿科患者的 178 份血液样本。中位日剂量为 4.0 mg (四分位距, 3.0-5.0 mg)，中位血药浓度为 409.4 ng/mL (四分位距, 251.7-639.4 ng/mL)。4 岁以下患者的 CDR 显著降低 48.0%和 39%。与 4-11 岁和 12 岁或以上的儿童相比，分别为 1%。酶诱导剂使 PER 的 CDR 显著降低 34.5%，而丙戊酸显示增加 71.7%。CYP 3A 5 \*3/\*3 基因型携带者比 CYP 3A 5 \*1/\*3 基因型表达者增加 21.5%。未观察到 CDR 与 CYP 3A 4 Δ 1G 多态性之间的相关性。PER 显示个体血浆浓度差异较大。年龄小于 4 岁、与酶诱导剂或丙戊酸合并用药以及具有 CYP 3A 5 \*3 基因型可能预测癫痫儿童患者的 PER 暴露。

### 4. 吡仑帕奈治疗卒中后癫痫的有效性和安全性:一项多中心、真实世界研究

Efficacy and safety of Perampanel in the treatment of post stroke epilepsy: A multicenter, real-world study.

Heliyon. 2024 Feb 21;10(5):e26376.

DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e26376

Cuihua Yan, Tingting Yang, Yuanping Sun, Junji Hu, Xiangming Yi, Chunxiao Li, Juan Chen, Kunkun Wei, Jing Jiang, Qi Xiang, Anru Liu, Yuxiang Han, Liling Yang, Xiaoyun Liu, Tao Han, Xuewu Liu

背景：自 2019 年以来，吡仑帕奈(Perampanel, PER)已被国内推荐用于局灶性发作(伴或不伴意识障碍)以及局灶性发作向双侧强直阵挛发作转变的辅助治疗。国内关于 PER 治疗脑卒中后癫痫(post-stroke epilepsy, PSE)疗效的研究有限。经验性研究对指导治疗方案至关重要。我们于 2019 年 10 月至 2023 年 7 月，对 58 例 PSE 病人进行了一项回顾性研究，以评估 PER 的疗效及耐受性。

方法：本研究共纳入 58 例 PSE 患者，接受 PER 单药治疗或辅助治疗，并进行至少 6 个月的随访。本研究评估了 PER 治疗后癫痫发作频率、不良事件(AE)、药物保留率、维持剂量和不良反应的变化。

结果：本研究共纳入 58 例 PSE 患者，男性占 60.3%，女性占 39.7%，年龄 18-89 岁，以 61-70 岁居多。缺血性卒中占 58.6%，出血性卒中占 41.4%。62.1%的患者出现局灶性发作(伴或不伴意识障碍)，32.8%的患者从局灶性发作转变为双侧强直阵挛发作。PER 治疗 3 个月和 6 个月的保留率分别为 94.8%和 84.5%，最常用的维持剂量为 4 mg/d(41.28%)。在辅助治疗组中，3 个月和 6 个月时的有效率分别为 66.7%和 78.6%，而单药治疗组的有效率分别为 80.0%和 85.7%。在疗效分析中，以癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 为标准，3 个月和 6 个月的总有效率分别为 69.1%和 79.6%。不良反应发生率为 46.6%，主要表现为易激惹和嗜睡(均为 27.6%)，辅助治疗组和单药治疗组的发生率无显著差异( $P > 0.05$ )。

结论：PER 在中国 PSE 患者中显示出良好的疗效和耐受性，可能在较低的剂量下。

## 5. 年龄、联合用药和 CYP3A4/5 多态性对中国癫痫患儿吡仑帕奈暴露的影响

Effect of Age, Comedications, and CYP3A4/5 Polymorphisms on Perampanel Exposure in Chinese Pediatric Patients With Epilepsy.

J Clin Pharmacol. 2024 Feb 21.

DOI: 10.1002/jcph.2415

Huijuan Wang, Junyan Wang, Bin Lin, Huifen Zhang, Yangyang Sun, Yuanyuan Wu, Weifeng Ye, Jing Miao

吡仑帕奈(PER)是一种新型抗癫痫药物，用于治疗部分性或全面性癫痫发作。但儿童的血药浓度存在明显的个体差异。本研究旨在明确年龄、合并用药和细胞色素 P450 (CYP) 3A4/5 基因多态性对中国癫痫患儿 PER 暴露的影响。回顾性收集 2021 年 1 月至 2022 年 12 月某三级甲等儿童医院病案系统的临床资料。分析影响 PER 日剂量、血药浓度、血药浓度剂量比(CDR)的因素。共纳入 135 例患儿 178 份血样。中位日剂量为 4.0 mg(四分位距, 3.0-5.0mg)，中位血浆浓度为 409.4 ng/mL(四分位距, 251.7-639.4 ng/mL)。4 岁以下患儿的 CDR 较 4-11 岁和 $\geq 12$  岁患儿分别下降 48.0%和 39.1%。酶诱导剂使 PER 的 CDR 降低了 34.5%，而丙戊酸使其升高了 71.7%。此外，CYP3A5\*3/\*3 基因型携带者较 CYP3A5\*1/\*3 基因型携带者显著增加

21.5%。未观察到 CDR 与 CYP3A4\*1G 多态性之间存在相关性。PER 个体血浆浓度差异很大。年龄小于 4 岁、服用酶诱导剂或丙戊酸以及携带 CYP3A5\*3 基因型可能预测癫痫患儿的 PER 暴露。

## 6. 单药和添加吡仑帕奈治疗儿科癫痫患者的有效性和安全性：单中心回顾性研究的经验

Effectiveness and safety of mono- and add-on perampanel in pediatric patients with epilepsy: Experience from a single-center retrospective study

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):268-277.

DOI: 10.1002/epi4.12865.

Yue Li, Hong-Li Guo, Ya-Hui Hu, Jie Wang, Yuan-Yuan Zhang, Jian Huang, Jing Xu, Jing Chen, Xiao-Peng Lu, Feng Chen

目的：评价吡仑帕奈（PER）单药治疗（MT）或添加治疗（AT）治疗中国癫痫儿童的有效性和安全性，以及评估 PER 常规治疗药物监测（TDM）数据。

方法：对南京医科大学附属儿童医院 2020 年至 2022 年的癫痫儿童（n = 340 例）进行回顾性观察研究。结果指标包括 MT 和 AT 组的缓解率（癫痫发作减少 50% 或以上）、长期疗效和耐受性（不良事件的数量和类型）。如果有的话，还分析了从这些患者获得的血浆 PER 浓度。

结果：总共 279 名患者完成了至少 3 个月的治疗，58.1% 对 PER 治疗有反应。53 名响应者（32.7%）没有癫痫发作。治疗后保留率从 3 个月时的 88.0% 下降至 12 个月时的 40.6%。MT 患者比 AT 患者获得更好的癫痫控制（ $P < 0.001$ ）。有趣的是，PER 对服用超过 2 种 ASM 或被诊断患有耐药性癫痫的患者的影响非常微弱。两组之间的耐受性没有显著差异。此外，对 179 名患者进行了 PER 常规监测，这些患者的谷浓度（C0）范围为 30.0 至 992.0 ng/mL。然而，反应者和无反应者之间的 C0 没有显著差异（333ng/mL vs 325.5ng/mL,  $P = 0.264$ ）。

意义：本研究提供了中国癫痫儿童接受 PER 作为 MT 或 AT 治疗的有效性和安全性数据。作为 AT。接受 MT 的患者疗效比接受 2 种以上 ASM 或诊断为耐药性癫痫的患者要好得多。此外，未发现血浆 PER 浓度与疗效或安全性之间存在关联。

简单的语言摘要：该研究报告了吡仑帕奈对中国 18 岁以下癫痫患者癫痫发作的影响和不良反应。58.1% 的患者（应答者）癫痫发作减少；其中三分之一的响应者的癫痫发作停止了。治疗开始后，88% 的患者在 3 个月时仍在服用吡仑帕奈，40.6% 的患者在 12 个月时仍在服用吡仑帕奈。仅接受吡仑帕奈治疗的患者比接受吡仑帕奈和其他抗癫痫治疗的患者更有可能做出反应，尽管这些组中吡仑帕奈的耐受性同样良好。血浆吡仑帕奈浓度不能预测癫痫反应或不良反应。

## 7. 吡仑帕奈在亚洲小儿癫痫管理中的作用：专家意见

Role of Perampanel in the Management of Pediatric Epilepsies in Asia: Expert Opinion

Pediatr Neurol, 2024 Feb;151:5:5-16.

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.09.023.

Wang-Tso Lee, Derrick Wei Shih Chan, Sheffali Gulati, Surachai Likasitwattanukul, Byung Chan Lim, Akihisa Okumura, Benilda Sanchez-Gan, Yi Wang, Kam Tim Liu

小儿癫痫的治疗在诊断、治疗选择、合并症以及这些因素与大脑发育过程相互作用的潜力方面提出了独特的挑战。对于儿科患者，首选广谱抗癫痫发作药物 (ASM)，其不良事件 (AE) 可能性最小且对认知和行为影响有限。吡仑帕奈是一种一流的 ASM，具有广谱疗效、可耐受的安全性、对认知功能的负面影响最小以及其他特性，使其成为该患者群体中可行的治疗选择。然而，其在儿科患者中使用的证据和经验不如成人患者广泛。该地区小儿癫痫专家召开了一系列会议，讨论吡仑帕奈在儿科患者中的使用，包括剂量优化、AE 预防和管理以及特定群体的注意事项。本文总结了吡仑帕奈在儿科人群中的关键证据，并综合了专家关于使用 ASM 治疗小儿癫痫的建议。

## 8. WRAPPER 研究:香港耐药性癫痫患者使用吡仑帕奈辅助治疗的真实世界有效性和耐受性

WRAPPER study: Real-world effectiveness and tolerability of adjunctive perampanel for people with drug-resistant epilepsy in Hong Kong

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):345:345-354.

DOI: 10.1002/epi4.12882.

Charlie C. H. Chan, Ho Wan Leung

目的：威尔士亲王医院 (PWH) 对药物耐药性癫痫 (DRE) 患者进行的真实世界分析 (WRAPPER) 研究评估了在 PWH 就诊的 DRE 患者中使用辅助帕痛的 effective 性和耐受性。

方法：这是一项前瞻性的单中心真实世界观察性研究，涉及 2016 年 7 月至 2021 年 6 月期间的 70 名 DRE 患者。初次研究 16 年后的事后分析 长达 52 周的长期评估结果 周。

结果：16 岁后 周，万帕的中位剂量为 2 mg (IQR 24 mg) 。在 16 岁、26 岁和 52 岁时，50% 的应答率分别为 40.0%、41.5% 和 48.7% 周。在 16 岁、26 岁和 52 岁时，癫痫发作自由度分别为 12.9%、20.7% 和 25.6% 周。月癫痫发作频率从基线时的 3.0 (IQR 3.0-6.6) 降至 2.0 (IQR 2.0-6.0,  $p = 0.005$ ) 在 16 周; 2.0 (IQR 2.0-5.0,  $p = 0.01$ ) 在 26 周; 和 2.0 (IQR 0.0-4.0,  $p = 0.018$ ) 在 52 周。老年人预测有 50% 的应答者 (OR 1.08, 95%CI 1.01-1.14,  $p = 0.048$ ). 16 岁 51.4% (36/70) 的患者出现了治疗后出现的不良反应 (TEAE) 。最常见的是 35.7% (25/70) 的癫痫发作加重，其次是 15.7% (11/70) 的疲劳。NPI-12 和 ZBI 评分显示鼓室神经精神症状没有增加。

意义：低剂量 2-4 在香港一家三级中心的真实世界环境中，用于 DRE 患者的 mg 辅助帕帕奈显著改善了癫痫发作的减少，而没有显著的神经精神不良反应，并且随着年龄的增长，具有更好的抗癫痫效果。

简单的语言总结：这项来自香港的真实世界研究发现，低剂量万帕尼对耐药癫痫患者有效且可耐受。此外，随着年龄的增长，吡仑帕奈也可能更有效。

## 9. 吡仑帕奈作为癫痫患者添加疗法的长期疗效和安全性

Long-term efficacy and safety of perampanel as an add-on therapy in patients with epilepsy

Epilepsy Res, 2024 Feb;200:107307:107307.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107307.

Yukika Arai, Motoki Inaji, Kazuhide Shimizu, Shizukoto Kondo, Satoka Hashimoto-Fujimoto, Juri Kiyokawa, Yoshihisa Kawano, Shinji Yamamoto, Taketoshi Maehara

背景：吡仑帕奈（PER）是一种新开发的氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑-丙酸（AMPA）受体拮抗剂，已在全球范围内获批用于治疗局灶性和全身性癫痫发作。到目前为止，PER 的疗效和安全性仅在短期治疗中被报道。本研究旨在阐明 PER 作为附加疗法的长期疗效和安全性。

方法：这项回顾性观察性研究调查了 2016 年 6 月至 2022 年 7 月期间在两个日本癫痫中心接受 PER 作为附加药物治疗的 176 名癫痫患者。在辅助 PER 治疗开始后 6 个月、12 个月和 24 个月或更长时间三个时间点评估 PER 的依从性、癫痫发作频率和血浆浓度。

结果：112 例接受 PER 治疗的患者在 6 个月时进行了评估，86 例在 12 个月时进行了评估，52 例在 24 个月或更长时间时进行了评估。总体而言，分别有 42.9%（48/112）、45.4%（40/86）和 44.2%（23/52）的患者在 6、12 和 24 个月或更长时间内无癫痫发作。在 6、12 和 24 个月或更长时间时，PER 耐受率分别为 78.3%、69.9% 和 54.7%。在最新的时间点，无癫痫发作组服用的 PER 剂量明显低于癫痫残余组，抗癫痫发作药物（ASM）的数量与癫痫发作结局相关。此外，接受 PER 作为第一个附加药物的患者的无癫痫发作率明显高于作为晚期附加药物接受的患者。在 24 个月或更长时间时，无癫痫发作组和癫痫残留组之间的 PER 血浆浓度没有显著差异。然而，在接受 2mg 剂量 PER 的患者中，无癫痫发作组的血浆浓度明显高于癫痫残余组（ $282.7 \pm 109.8 \mu\text{g}/\text{ml}$  vs  $94.7 \pm 54.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $p = 0.0024$ ）。

结论：这项长期回顾性观察性研究为日本 PER 超过 2 年治疗期的疗效和安全性提供了证据。值得注意的是，从长期开始将 PER 作为第一个附加药物的患者比长期接受 PER 作为晚期附加药物的患者显示出更好的癫痫发作结果。测得的血浆浓度可为患者的管理提供有价值的指导。低剂量 PER 下较高的血浆浓度可能提示癫痫发作控制较好。

## 丙戊酸

### 1. 体内颗粒祖细胞对丙戊酸反应的追踪

Tracking of Internal Granular Progenitors Responding to Valproic Acid in the Cerebellar Cortex of Infant Ferrets

Cells, 2024 Feb 7;13(4):308.

DOI: 10.3390/cells13040308.

Shiori Kamiya, Tetsuya Kobayashi, Kazuhiko Sawada

雪貂发育中的小脑皮层中的内部颗粒祖细胞 (IGP) 分化为神经和神经胶质谱系。本研究追踪了响应丙戊酸 (VPA) 而增殖的 IGP, 以确定它们在小脑皮质组织发生过程中的命运。雪貂试剂盒用于在出生后第 6 天和第 7 天施用 VPA (200 µg/g 体重)。EdU 和 BrdU 分别在出生后第 5 天和第 7 天注射, 以在暴露于 VPA 时标记增殖后和增殖细胞。在出生后第 20 天, 当外部颗粒层扩增最多时, 与对照组相比, 暴露于 VPA 的雪貂的内颗粒层中的 EdU 和 BrdU 单标记细胞的密度明显更高。在浦肯野细胞和分子层中间神经元中未发现 EdU 或 BrdU 标记。在暴露于 VPA 的雪貂中, 显着更高的 NeuN 和 Pax6 免疫染色百分比揭示了 VPA 诱导的 IGP 向 BrdU 单标记细胞中颗粒神经元的分化。相比之下, EdU 和 BrdU 单标记细胞在 VPA 暴露的雪貂的内部颗粒层中表现出显着更高的 PCNA 免疫染色百分比, 这出现在未成熟的 Bergman 神经胶质细胞中。这些发现表明, VPA 影响 IGP 的增殖, 诱导向颗粒神经元的分化分裂, 以及增殖后 IGP 向 Bergmann 胶质细胞的分化。

### 2. 安全专员表示, 对在英格兰受到网状物或丙戊酸损害的人士给予临时赔偿 25,000 英镑

Award people in England harmed by mesh or valproate interim £25 000, says safety commissioner

Bmj, 2024 Feb 7;384:q303:q303.

DOI: 10.1136/bmj.q303.

Zosia Kmietowicz

### 3. 丙戊酸所致的高氨性脑病

Hyperammonemic encephalopathy induced by valproic acid

BMJ Case Rep. 2024 Feb 13;17(2):e257144.

DOI: 10.1136/bcr-2023-257144

Qiuyu M Zhu, Amitosh K Singh, Huai-En Rachel Chang, Sandeep A Konka

丙戊酸钠 (VPA) 是一种广谱抗癫痫药物。一些不良反应, 包括肝毒性, 胎儿风险和胰腺炎是众所周知的, 并标记为黑框警告在美国。一种不太为人所知, 但因其严重发病率而具有临床意义的不良反应是高氨血症脑病。我们提出了一例妇女高氨血症脑病开始后的 VPA 治疗; 她停药后及时用乳果糖和左旋肉碱治疗, 结果良好。

#### 4. 丙戊酸促进人胚胎干细胞向胆管细胞样细胞分化的作用

Effect of Valproic Acid on Promoting the Differentiation of Human Embryonic Stem Cells Into Cholangiocyte-Like Cells

Stem Cells Transl Med. 2024 Feb 14;13(2):166-176.

DOI: 10.1093/stcltm/szad079

Shuai Deng, Xiaoyu Zhao, Ziyang Kou, Yanlun Zhu, Xuerao Zhang, Hon Fai Chan

胆管细胞在肝脏中形成一个复杂的三维胆管网络, 并有助于肝功能。胆管细胞的损伤或破坏可导致胆道疾病, 胆管细胞的缺乏仍然是针对胆道疾病的药物开发的障碍。丙戊酸 (VPA) 是胆管细胞分化所必需的 Notch 信号通路的有效激活剂。在这里, 我们报告了一种基于 VPA 的方法用于人类多能干细胞的胆管细胞分化。VPA 在 hESC 源性肝母细胞中激活 Notch2 表达, 上调 HES-1、HEY-1 和 Sox9 基因表达。治疗 7 天后, VPA 促进肝母细胞成功分化为表达胆管细胞标记基因 (AE2、AQP1、CFTR) 和蛋白 (CK19、CK7) 的胆管细胞。此外, 分化的胆管细胞植入 NOD/SCID 小鼠脾脏后形成胆管样结构。我们的结果表明, VPA 可以促进 hESC 向胆管细胞样细胞分化。诱导的胆管细胞可作为胆管病变体外建模和再生治疗的潜在细胞来源。这些发现还可以支持进一步开发基于小分子的胆管细胞分化方案。

#### 5. 癫痫患者丙戊酸及其主要代谢物血浆浓度与临床结局的关系:基于治疗药物监测的 10 年回顾性研究

Association of Valproic Acid and Its Main Metabolites' PLASMA Concentrations with Clinical Outcomes among Epilepsy Patients: A 10-Year Retrospective Study Based on Therapeutic Drug Monitoring

Drug Metab Dispos. 2024 Feb 14;52(3):210-217.

DOI: 10.1124/dmd.123.001539

Rui-Tong Li, Zi-Yi Chen, Si-Yuan Tang, Ding-Sheng Wen, Rui-Na Ren, Xiao-Xu Zhang, Song-Ze Liu, Shan Zhou, Xue-Ding Wang, Lie-Min Zhou, Min Huang

丙戊酸 (VPA) 是一种疗效广泛的一线抗癫痫药物。由于其代谢存在显著的个体差异, 因此常用治疗药物监测。然而, 推荐的治疗范围 (50-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 不足以预测临床结果。此外, VPA 代谢物与临床结果之间的关系尚不清楚。在这项回顾性研究中, 对 485 例接受 VPA 单药治疗的中国南方汉族癫痫患者在达到稳态水平后进行了分析。采用液相色谱-质谱法 (LC-MS) 测定 VPA 及其 5 种主要代谢物的血浆浓度。我们评估了推荐的 VPA 治疗范围与临床结果的相关性, 并探讨了 VPA/代谢物水平与治疗疗效/不良反应之间的关系。

体外实验评价 4-烯-VPA 的肝毒性。VPA 的治疗范围与临床结果无显著相关性，血浆 VPA 浓度不能作为治疗反应/不良反应的预测指标。治疗应答者的 2-PGA 浓度较高（中位数为 26.39 ng/mL vs 13.68 ng/mL），最佳癫痫治疗阈值为 36.5 ng/mL。肝功能异常患者 4-ene-VPA 中位浓度较高（6.41  $\mu$ g/mL vs 4.83  $\mu$ g/mL），且 4-ene-VPA 与 VPA 比值（曲线下面积 0.718）比 4-ene-VPA 浓度更能预测 VPA 诱导的肝毒性。体外实验表明，4-烯-VPA 对 HepaRG 和 L02 细胞株的肝毒性大于 VPA。血浆总 VPA 浓度不能作为临床结果的预测因子。2-PGA 浓度可能与疗效有关，而 4-烯-VPA 与 VPA 的比值可能被认为是 VPA 诱导的肝毒性的更好的生物标志物（阈值 10.03%）。

意义声明：这是中国第一个也是最大的观察性队列，旨在探讨癫痫患者维持 VPA 单药治疗期间患者亲本和 VPA 代谢物浓度与临床结局之间的关系。本研究与以往研究相比，样本量更大，为 VPA 用于癫痫临床治疗提供了可行的参考，基于现实情况得出了更明确的结论。我们发现了两个潜在的生物标志物，分别预测疗效和肝损伤。这一突破有可能有助于 VPA 的合理使用。

## 6. 暴露于丙戊酸影响斑马鱼幼体的社会视觉偏侧化和不对称基因表达。

Valproic acid exposure affects social visual lateralization and asymmetric gene expression in zebrafish larvae. *Sci Rep.* 2024 Feb 23;14(1):4474.

Doi: 10.1038/s41598-024-54356-7.

Messina A, Sovrano VA, Baratti G, Musa A, Gobbo A, Adiletta A, Sgadò P.

大脑的不对称性对典型的大脑功能和发育至关重要;同时，改变的大脑侧化似乎与神经精神疾病有关。斑马鱼越来越多地成为研究大脑侧化的模式物种，利用缰核（一种与社会和情感处理相关的遗传学上古老的大脑结构）的不对称发育来研究大脑不对称与社会行为之间的关系。我们将受精后 5 小时的斑马鱼胚胎暴露于丙戊酸（VPA）中，丙戊酸是一种用于模拟许多脊椎动物中 ASD 核心体征的化合物，并评估了丘脑和端脑中的社会互动，视觉偏侧化和基因表达。VPA 暴露的斑马鱼表现出社会赤字和解构的社会视觉偏侧的镜子。我们还观察了成年斑马鱼上丘脑标记残留物的不对称表达和缰核背外侧部分大小的变化。我们的数据表明，VPA 暴露中和了动物的视野偏差，在自己的镜像面前完全丧失了左眼使用偏差，并改变了大脑的不对称基因表达和形态，为研究大脑侧化及其与非典型社会认知发展的联系开辟了新的视角。

## 7. 骨髓间充质干细胞与条件培养液相比在丙戊酸诱导的大鼠自闭症中的益处。

Benefits of bone marrow mesenchymal stem cells compared to their conditioned medium in valproic acid-induced autism in rats.

*Mol Biol Rep.* 2024 Feb 24;51(1):353.

Doi: 10.1007/s11033-024-09292-0.

Noshadian M, Ragerdi Kashani I, Asadi-Golshan R, Zarini D, Ghafari N, Zahedi E, Pasbakhsh P.

背景：孤独症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)是一种神经发育障碍，以重复行为、活动受限和社交障碍为特征。骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)可分泌刺激周围微环境的因子，BM-MSCs 条件培养基(BM-MSCs- cm)含有细胞分泌的产物，已被推测为 ASD 的潜在治疗方法。比较 BM-MSCs 和 BM-MSCs- cm 对丙戊酸(valproic acid, VPA)诱导的孤独症动物模型行为学和小胶质细胞改变的治疗效果。

方法和结果：Wistar 孕鼠在受孕后 12.5 d 给予 VPA 600 mg/kg 灌胃。出生后，雄性幼鼠被纳入研究。6 周龄时，一组大鼠经鼻注射 BM-MSCs，另一组大鼠经鼻注射 BM-MSCs- cm。大鼠休息 2 周。进行行为学测试、实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)和免疫组织化学检测。BM-MSCs 和 BM-MSCs- cm 治疗均显著改善了某些行为缺陷。此外，这些治疗显著降低了与小胶质细胞增生相关的 Iba-1 标志物。此外，在 BM-MSCs 和 BM-MSCs- cm 注射的大鼠中，促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 和 IL-6 的表达显著降低，而抗炎细胞因子 IL-10 的水平显著增加。

结论：发育后给予 BM-MSCs 和 BM-MSCs- cm 可以改善产前神经发育缺陷，恢复认知和社会行为，调节小胶质细胞和炎症标志物。结果表明，BM-MSCs 组的好转率高于 BM-MSCs- cm 组。

## 8. 丙戊酸对大鼠胚胎早期颅神经嵴细胞形成和迁移的影响。

Effect of valproic acid on the formation and migration of cranial neural crest cells at the early developmental stages in rat embryos.

Congenit Anom (Kyoto). 2024 Feb 25.

Doi: 10.1111/cga.12553.

Suzuki R, Imai H.

颅神经嵴细胞 (NCCs) 是颅面发育的关键。妊娠雌性动物给予丙戊酸 (VPA) 可导致后代发生颅面畸形。然而，VPA 对哺乳动物颅内 NCC 的体内影响仍不清楚。在本研究中，我们的目的是阐明 VPA 对颅神经嵴 (NC) 形成前即刻给予妊娠雌性大鼠单剂量 VPA 对颅神经嵴的发育阶段特异性影响。我们进行了整体免疫组织化学或原位杂交，以检查与颅 NC 的上皮-间充质转化相关的基因转录物的定位变化 (即，颅 NCC 形成) 和颅 NCC 迁移。结果显示，通过 VPA 给药，在中脑-菱形节 (R) 1/2 NC 中异常检测到 Hoxa 2 mRNA，并降低 Sox 9 mRNA 表达，从而减少 SNAI 2 阳性 NCC 的形成，所述中脑-菱形节 (R) 1/2 NC 形成向额鼻块 (FNM) 和鳃弓 (BA) 1 迁移的颅 NCC。在 BA 2 中正常检测到 Hoxa 2 阳性 NCC，在 FNM 和 BA 1 中异常检测到 Hoxa 2 阳性 NCC，FNM 和 BA 1 通常不含 Hox，这意味着 VPA 诱导的异常颅 NCC 迁移。使用全胚胎培养系统的体外验证实验显示，中脑-R4 NCC 迁移异常。这些结果表明，VPA 以发育阶段特异性的方式减少了中脑-R1/2 NCC 的形成/分层，随后导致 R4 NCC 的异常迁移，这表明颅侧 NCC 的异常形成和迁移有助于抑制三叉神经中的轴突伸长和头部尺寸减小。

## 9. Transgelin 通过 p53 乙酰化促进胶质母细胞瘤干细胞缺氧反应和维持

Transgelin Promotes Glioblastoma Stem Cell Hypoxic Responses and Maintenance Through p53 Acetylation

Adv Sci (Weinh), 2024 Feb;11(7):e2305620.

DOI: 10.1002/advs.202305620.

Huan Li, Chao Song, Yang Zhang, Guohao Liu, Hailong Mi, Yachao Li, Zhiye Chen, Xiaoyu Ma, Po Zhang, Lidong Cheng, Peng Peng, Hongtao Zhu, Zirong Chen, Minhai Dong, Sui Chen, Hao Meng, QunGen Xiao, Honglian Li, Qiulian Wu, Baofeng Wang, Suojun Zhang, Kai Shu, Feng Wan, Dongsheng Guo, Wenchao Zhou, Lin Zhou, Feng Mao, Jeremy N. Rich, Xingjiang Yu

胶质母细胞瘤 (GBM) 是一种致命的癌症, 其特征是缺氧引起的血管过度和坏死。在这里, 发现缺氧优先诱导 GBM 干细胞 (GSCs) 中的肌动蛋白结合蛋白 Transgelin (TAGLN)。从机制上讲, TAGLN 调节 HIF1 $\alpha$  转录并稳定 HDAC2 去乙酰化 p53 并维持 GSC 自我更新。为了将这些发现转化为临床前治疗模式, 我们发现丙戊酸钠 (VPA) 是 TAGLN/HDAC2 功能的特异性抑制剂, 与天然冰片 (NB) 在体内联合使用时, 其疗效增强。因此, TAGLN 促进癌症干细胞在缺氧条件下的存活, 并为新的治疗模式提供信息。

## 10. 丙戊酸联合神经营养 3 基因修饰的嗅鞘细胞移植对脑外伤后神经保护与修复的影响

Effect of valproic acid combined with transplantation of olfactory ensheathing cells modified by neurotrophic 3 gene on nerve protection and repair after traumatic brain injury

Neuropeptides, 2024 Feb;103:102389:102389.

DOI: 10.1016/j.npep.2023.102389.

Haiming Li, Zhijie Yin, Shuangzhu Yue, Yunying An, Xiaoyin Wang, Shifang Zhou, Lei Meng, Baozhe Jin

背景: 创伤性脑损伤 (TBI) 常常导致认知和神经功能障碍。丙戊酸 (VPA) 对急性中枢神经系统疾病具有神经保护作用; 神经营养蛋白 3 基因 (NT-3) 可以维持神经元的存活, 嗅鞘细胞 (OEC) 可以促进神经轴突的生长。本研究旨在评价 VPA 联合 NT-3 修饰的 OECs (NT-3-OECs) 对 TBI 后神经功能的恢复作用。方法: 评估大鼠第 1、7、14 天的神经严重程度评分 (NSS), 以及 TBI 建模和相应干预后第 28 天。造模后 28 天采用苏木精-伊红 (HE) 染色、p75 神经生长因子受体 (P75)、胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 和神经丝蛋白 (NF) 染色以及嗜银染色观察脑组织形态。此外, TdT 介导的 dUTP 缺口末端标记 (TUNEL) 用于检测神经元的凋亡率。电镜观察损伤区域突触和线粒体的变化。结果: NT-3-OECs 移植可增加脑组织中 NT-3 的含量, 且 NT-3-OECs 可存活 > 28 天。细胞移植后 28 天, TBI-VPA-NT-3-OECs 组的 NSS 评分显著低于其他模型治疗组 ( $P < 0.05$ )。脑组织形态结构更加完整, 神经丝纤维排列整齐, 取得了比其他组更好的结果。TBI-VPA-NT-3-OECs 组神经细胞凋亡率显著低于其他治疗组 ( $P < 0.05$ )。此外, 联合干预组突触数量显著高于其他治疗组, 线粒体结构更加完整。结论: NT-3-OECs 具有良好的生物学功能, VPA 联合 NT-3-OECs 移植能有效改善 TBI 大鼠的预后。

## 11. 通过使用机器学习的脑电图分析预测儿童失神癫痫对丙戊酸的治疗反应

Predicting the therapeutic response to valproic acid in childhood absence epilepsy through electroencephalogram analysis using machine learning

Epilepsy Behav, 2024 Feb;151:109647:109647.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109647.

Sheng-Ping Li, Lung-Chang Lin, Rei-Cheng Yang, Chen-Sen Ouyang, Yi-Hung Chiu, Mu-Han Wu, Yi-Fang Tu, Tung-Ming Chang, Rong-Ching Wu

儿童失神癫痫 (CAE) 是一种常见的特发性全身性癫痫, 表现为每日多次失神发作。尽管大多数患者的癫痫发作可以通过一线抗癫痫发作药物 (ASM) 得到充分控制, 但大约 25% 的患者对一线 ASM 反应不佳。此外, 缺乏预测一线药物反应性的准确方法。我们使用 CAE 患者的定量脑电图 (QEEG) 特征以及机器学习来预测丙戊酸在该人群中的治疗效果。我们招募了来自多个医疗中心的 25 名 CAE 患者。12 名需要额外药物控制癫痫发作或转移到另一种 ASM 的患者和 13 名在 6 个月内使用丙戊酸实现无癫痫发作的患者作为无反应组和反应组。使用机器学习, 我们分析了 ASM 前没有癫痫样放电的发作间期背景脑电图数据。分析了以下特征: 脑电频带、Hjorth 参数、去趋势波动分析、樋口分形维数、Lempel-Ziv 复杂度 (LZC)、Petrosian 分形维数和样本熵 (SE)。我们应用了支持向量机、K 最近邻 (KNN)、随机森林、决策树、Ada 提升和极端梯度提升的留一交叉验证, 并测试了这些模型的性能。与无应答者相比, 应答者的 $\alpha$ 波段功率和更低的 $\delta$ 波段功率明显更高。应答者颞叶、顶叶和枕叶的 Hjorth 迁移率、LZC 和 SE 值高于无应答者。在几乎所有大脑区域, 无应答者的 Hjorth 复杂性都高于应答者, 除了导联 FP1 和 FP2。在颞叶中使用 $\theta$ 带功率的 KNN 分类产生了最佳性能, 灵敏度为 92.31%, 特异性为 76.92%, 准确率为 84.62%, 曲线下面积为 88.46%。我们使用各种脑电图特征以及机器学习来准确预测 CAE 患者是否会对丙戊酸有反应。我们的方法可以为小儿神经科医生选择合适的 ASM 提供有价值的帮助。

## 12. 感染弓形虫的 BALB/c 小鼠丙戊酸诱导的自闭症动物模型认知障碍加重

Aggravation of cognitive impairments in the valproic acid-induced animal model of autism in BALB/c mice infected with *Toxoplasma gondii*

Int J Dev Neurosci, 2024 Feb;84(1):64:64-74.

DOI: 10.1002/jdn.10308.

Saeed Sheikhshoae, Farahnaz Taheri, Khadijeh Esmaeilpour, Nima Firouzeh, Saeid Reza Nouroollahi Fard

目的: 弓形虫病是一种由一种称为弓形虫的球虫原生动植物寄生虫感染引起的疾病。弓形虫病与神经退行性疾病中认知障碍之间的关系已得到证实。还有证据表明, 弓形虫感染的母亲所生的孩子更容易患自闭症。方法: 在本研究中, 弓形虫感染的怀孕 BALB/c 小鼠被给予丙戊酸以诱导其雄性后代患自闭症, 并观察其社会行为、学习和记忆进行了检查。通过腹膜内注射弓形虫包囊形式在 BALB/c 小鼠中建立慢性弓形虫病。为了

诱导自闭症，在怀孕第 12.5 天给小鼠腹腔注射 600mg/kg 的丙戊酸。在 50 天对雄性后代进行社交互动、新物体识别和被动回避任务等行为实验。结果：胚胎期弓形虫和丙戊酸导致后代社交沟通缺陷，扰乱了后代的识别记忆和回避记忆。我们的研究表明，给感染弓形虫的母亲服用丙戊酸会加剧其后代的认知障碍。

### 13. 使用丙戊酸治疗重症监护病房的谵妄和躁动

Use of Valproic Acid for the Management of Delirium and Agitation in the Intensive Care Unit

J Pharm Pract, 2024 Feb;37(1):118:118-122.

DOI: 10.1177/08971900221128636.

Rebecca Swayngim, Candice Preslaski, Jordan Dawson

目的：与使用其他抗精神病药物相比，评估丙戊酸 (VPA) 对重症监护病房 (ICU) 中谵妄和躁动的疗效和安全性。材料和方法：这是一项针对在 ICU 接受谵妄和躁动治疗的患者的回顾性队列研究。如果患者的 Richmond 躁动-镇静量表  $\geq 2$  且 ICU 混乱评估方法呈阳性，则患者被纳入。根据 VPA 暴露情况，患者被分为两组。主要结果是无谵妄天数。次要结局包括无躁动天数、ICU 住院时间 (LOS)、机械通气持续时间和死亡率。结果：共纳入 108 例患者，其中 VPA 组 49 例，对照组 59 例。各组之间的基线特征相似。主要结局没有显著差异 (差异  $-0.15$ , 95% CI:  $0.63$ - $0.93$ ,  $P = .70$ )。无躁动天数、死亡率、机械通气持续时间或 ICU LOS 没有显著差异。结论：我们的研究表明，与其他非 VPA 药物相比，VPA 与类似的谵妄和无躁动天数相关，并有一些副作用。需要更大规模的前瞻性研究来验证 VPA 在这种情况下的常规使用。

### 14. 产前丙戊酸暴露大鼠行为和认知障碍的代际传递

Transmission of behavioral and cognitive impairments across generations in rats subjected to prenatal valproic acid exposure

Birth Defects Res, 2024 Feb;116(2):e2309.

DOI: 10.1002/bdr2.2309.

Farahnaz Taheri, Sara Joushi, Khadijeh Esmailpour, Mohammad Navid Ebrahimi, Zahra Taherizadeh, Parichehr Taheri, Vahid Sheibani

背景：自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种可遗传的神经发育疾病，其特征是社交沟通障碍和重复行为。大量研究强调了遗传和环境因素在 ASD 病因学中的重要作用，并且已知这些因素会使行为障碍持续几代人。

目的：本研究的主要目的是评估雄性和雌性大鼠的第二代子代 (F2) 的行为和认知特征，特别关注那些父母在胚胎发育期间暴露于丙戊酸 (VPA) 的大鼠。

方法：在这项研究中，来自第二子代 (F2) 的 32 只雄性和 32 只雌性大鼠的队列被称为母亲。自闭症父亲。自闭症或两者皆有。ASD 进行了检查。这些名称表明母亲、父亲或父母双方是否在胚胎期接触过丙戊酸

(600 毫克/千克，腹腔注射)。在青春期，F2 幼仔接受了行为和认知评估，包括开阔场地测试、大理石掩埋、社会互动评估和莫里斯水迷宫任务。

结果：我们的数据显示母亲。ASD 和父亲。ASD 组，无论性别如何，在开阔场地测试中都表现出焦虑样行为。只有母亲。ASD 组表现出重复行为和社会记忆缺陷。此外，在两性中都观察到了空间记忆障碍。这些发现强调了自闭症样行为在母亲后代中的传播。两性 ASD 大鼠。然而，未来的研究工作应该更有针对性地确定负责这种传播的特定基因。

结论：总之，我们的发现强调了自闭症样行为的遗传，包括焦虑样行为、重复行为、社交互动障碍和记忆缺陷。ASD 群体，不分性别。

## 15. 减少丙戊酸钠的使用：一个有争议的决定

Reducing the uses of valproate: a controversial decision

Lancet Neurol, 2024 Feb;23(2):123:123.

DOI: 10.1016/s1474-4422(23)00507-0.

Neurology The Lancet

## 16. 丙戊酸治疗重症监护室躁动：一项精神科咨询的观察性研究

Valproic acid for agitation in the intensive care unit: an observational study of psychiatric consults

Int J Clin Pharm, 2024 Feb;46(1):177:177-185.

DOI: 10.1007/s11096-023-01661-2.

Geneviève White, Noah Adessky, Fei-Wen Chen, Anne Regazzoni, Leon Tourian, Miguel Chagnon, Ashvini Gursahaney, Majed Alharbi, David Williamson, Marc M. Perreault

背景：躁动是重症监护室（ICU）常见的临床问题。治疗方案基于临床经验和少量高质量文献。

目的：本研究的目的是描述丙戊酸（VPA）作为 ICU 中激越症辅助治疗的效果，确定对 VPA 反应的预测因子，并评估与标准护理（SOC）相比 VPA 对激越症的独立效果。

方法：这项回顾性单中心观察性研究评估了因躁动管理而要求精神科会诊的入住 ICU 的成年患者，躁动定义为 Richmond 躁动镇静评分  $\geq 2$  分。对每天随访的无激越患者的比例、激越相关事件的发生率以及联合药物使用随时间的演变进行了描述性分析。使用逻辑回归模型评估 VPA 反应的预测因子，定义为第 7 天无激越，使用广义估计方程评估 VPA 作为重症患者激越辅助治疗的独立效果。

结果：175 名患者被纳入研究，其中 78 名接受 VPA 治疗。VPA 患者中无激越症状的患者比例在第 1 天为 6.5% (5/77)，第 3 天为 14.1% (11/78)，第 7 天为 39.5% (30/76)。临床和人口统计学变量的多变量回归模型确定女性性别是第 7 天反应的预测因素 (OR 6.10 [1.18-31.64]， $p = 0.03$ )。与 SOC 相比，VPA 的独立效应不显著。

结论：尽管 VPA 作为辅助治疗与躁动的减少有关，但与 SOC 相比，其效果并未产生显著效果。

### 17. 丙戊酸联合神经营养 3 基因修饰的嗅鞘细胞移植对脑外伤后神经保护与修复的影响

Effects of Valproic Acid Therapy on Rats with Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis

World Neurosurg, 2024 Feb;182:12:12-28.

DOI: 10.1016/j.wneu.2023.10.135.

Qinglin Yang, Huaibin Zhang, Zhuanmei Jin, Baolin Zhang, Yongping Wang

背景：创伤性脑损伤 (TBI) 常常导致认知和神经功能障碍。丙戊酸 (VPA) 对急性中枢神经系统疾病具有神经保护作用；神经营养蛋白 3 基因 (NT-3) 可以维持神经元的存活，嗅鞘细胞 (OEC) 可以促进神经轴突的生长。本研究旨在评价 VPA 联合 NT-3 修饰的 OECs (NT-3-OECs) 对 TBI 后神经功能的恢复作用。方法：评估大鼠第 1、7、14 天的神经严重程度评分 (NSS)，以及 TBI 建模和相应干预后第 28 天。造模后 28 天采用苏木精-伊红 (HE) 染色、p75 神经生长因子受体 (P75)、胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 和神经丝蛋白 (NF) 染色以及嗜银染色观察脑组织形态。此外，TdT 介导的 dUTP 缺口末端标记 (TUNEL) 用于检测神经元的凋亡率。电镜观察损伤区域突触和线粒体的变化。结果：NT-3-OECs 移植可增加脑组织中 NT-3 的含量，且 NT-3-OECs 可存活 >28 天。细胞移植后 28 天，TBI-VPA-NT-3-OECs 组的 NSS 评分显著低于其他模型治疗组 ( $P < 0.05$ )。脑组织形态结构更加完整，神经丝纤维排列整齐，取得了比其他组更好的结果。TBI-VPA-NT-3-OECs 组神经细胞凋亡率显著低于其他治疗组 ( $P < 0.05$ )。此外，联合干预组突触数量显著高于其他治疗组，线粒体结构更加完整。结论：NT-3-OECs 具有良好的生物学功能，VPA 联合 NT-3-OECs 移植能有效改善 TBI 大鼠的预后。

### 18. 产前暴露于丙戊酸盐的幼年小鼠类自闭症行为和黑质多巴胺能神经元的性别差异

Sex differences in autism-like behavior and dopaminergic neurons in substantia nigra of juvenile mice prenatally exposed to valproate

Dev Psychobiol, 2024 Feb;66(2):e22469.

DOI: 10.1002/dev.22469.

David Zarate-Lopez, Andrea P. Garzón-Partida, Oscar Gonzalez-Perez, Alma Y. Gálvez-Contreras

自闭症谱系障碍 (ASD) 的特征是社交互动和沟通缺陷以及重复和受限的行为。大脑中的性别二态性，包括中脑多巴胺能回路，可以解释男性和女性 ASD 患者之间社会行为障碍和刻板行为的差异。这些异常模式可

能是由于腹侧被盖区 (VTA) 和黑质 (SN) 中多巴胺合成的改变所致。我们通过产前丙戊酸 (VPA) 暴露使用自闭症样小鼠模型。在妊娠第 12.5 天, 向 CD1 怀孕雌性小鼠注射 500 mg/kg VPA 或 0.9% NaCl 作为载体。在后代中, 在出生后第 31 天, 我们按性别检查了 VTA 和 SN 中的社交和重复行为以及酪氨酸羟化酶 (TH) 阳性细胞的数量。与雄性载体相比, 雄性 VPA 小鼠表现出社会行为受损和重复行为增加。在女性中, 我们没有发现两组之间社交或重复行为的统计学显著差异。雄性 VPA 小鼠在 SN 中的 TH+ 细胞比对照载体小鼠少。有趣的是, 在雌性之间没有观察到细胞变化。这项研究支持了某些大脑区域的性别二态性参与 ASD 的病因发病机制和临床表现的观点。

## 19. 服用丙戊酸和左乙拉西坦治疗癫痫的 5 岁脑瘫男孩股骨头骨骺滑脱一例报告

Slipped capital femoral epiphysis in a 5-year-old boy with cerebral palsy on valproic acid and levetiracetam for epilepsy: a case report

J Surg Case Rep, 2024 Feb;2024(2):rjae058.

DOI: 10.1093/jscr/rjae058.

Osama R. Aldhafian

本研究介绍了一例罕见的单侧股骨头骨骺滑脱的病例, 该病例为一名 5 岁脑瘫男孩, 出生于妊娠 27 周, 发生 III 级脑室内出血和脑室周围白质软化症, 并接受抗癫痫药物治疗, 包括丙戊酸和左乙拉西坦 > 3 年。患者无内分泌、肾脏和重大家族性疾病史。

## 20. 育龄妇女与丙戊酸钠: 从惰性到粉饰

Women of childbearing age and valproate: From inertia to window dressing

Australas Psychiatry, 2024 Feb;32(1):99:99.

DOI: 10.1177/10398562231223082.

Alain Brailon, Marine Martin

## 21. 丙戊酸提高了 EGFR TKI 对 EGFR/TP53 共突变肺癌的疗效, 并下调突变 p53 水平

Valproic acid increased the efficacy of EGFR TKIs on EGFR/TP53 co-mutated lung cancers and downregulated mutant-p53 levels

Mol Carcinog, 2024 Feb;63(2):275:275-285.

DOI: 10.1002/mc.23651.

Mengdi Hu, Hanyue Cheng, Yijing Yang, Lu Xu

TP53 肿瘤抑制基因是人类癌症中最常见的突变基因。对于 p53 靶向治疗, 策略之一是针对突变型 p53 进行降解。在 EGFR 突变肺癌患者中, 并发 TP53 突变与 EGFR-TKI 更快耐药相关。在这项研究中, 我们发现丙

戊酸 (VPA) 是一种广泛使用的抗癫痫发作药物, 与 EGFR-TKI 联合使用, 对具有 EGFR/TP53 共突变的敏感和获得性耐药肺癌具有协同作用。在体外和体内模型中, VPA 极大地提高了 EGFR-TKI 的疗效, 包括预防获得性耐药的发生并提高对 EGFR-TKI 的敏感性。从机制上讲, VPA 显着促进敏感细胞和获得性耐药细胞中突变型 p53 的降解, 而仅在敏感细胞中抑制突变型 TP53 mRNA 转录。总之, 这项研究表明, VPA 联合治疗可以对早期和晚期同时存在 p53 突变的 EGFR 突变型肺癌产生有益作用, 从而扩大了 VPA 的潜在临床应用。

## 22. 患有胎儿丙戊酸谱系障碍的年轻人生活经历及其父母观点: 一项定性研究

The lived experience of young adults with Fetal Valproate Spectrum Disorder, and the perspective of their parents: A qualitative study

Epilepsy Behav. 2024 Mar;152:109680.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109680

S Khanom, D Astill, N Astill, J Cozens, B Mann, J Garratt, R L Bromley

背景: 虽然研究已经调查了产前丙戊酸暴露对身体和神经发育的影响, 但我们对正式诊断为胎儿丙戊酸谱系障碍 (FVSD) 的个体的了解, 特别是在成年期的背景下, 仍然有限。

目的: 探讨 FVSD 在成年期的症状和挑战。

方法: 30 人参与研究, 包括 13 名年龄在 21-37 岁之间的年轻人, 15 名母亲, 2 名父亲。在所有病例中, 丙戊酸都被用于治疗母体癫痫。使用半结构化访谈收集数据, 并使用专题分析进行分析。

结果: 确定了六大主题: 1.健康与发展; 2.就业; 3.日常生活和独立; 4.社交技巧和人际关系; 5.获得服务; 6.对家庭的影响。患有 FVSD 的人生活在一系列身体、精神和发育方面的挑战中, 这些挑战远远超出了儿童时期, 极大地改变了他们及其家庭的生活轨迹。随着 FVSD 患者年龄的增长, 他们在就业、独立生活、社交和恋爱关系方面面临的挑战越来越大。尽管他们一直需要支持, 但为成年 FVSD 患者提供的服务要么有限, 要么完全没有。提供了来自家庭的关于优化支持系统的建议。

结论: 本研究强调了与 FVSD 相关的终生身体、认知、情感、社会和行为症状。年轻人和他们的父母希望进一步研究这种情况, 同时改善成年后的支持和保健服务。

## 托吡酯

### 1. 托吡酯减轻胰岛素抵抗的分子机制研究：对 C2C12 肌细胞和 3T3L-1 脂肪细胞的研究

Examining the molecular mechanisms of topiramate in alleviating insulin resistance: A study on C2C12 myocytes and 3T3L-1 adipocytes

Endocrine, 2024 Feb 3.

DOI: 10.1007/s12020-024-03706-6.

Ya-Hui Yang, Xi-Xin Fan, Lichao Ye, Wen-Jian Huang, Chih-Yuan Ko

偏头痛是一种严重的衰弱性疾病，托吡酯可以有效治疗。托吡酯因其预防偏头痛和减轻体重的特性而闻名，因为它可以改变身体肌肉和脂肪成分，提高胰岛素敏感性。然而，托吡酯调节脂肪细胞和肌细胞胰岛素反应的机制仍然难以捉摸。这项研究旨在阐明这些分子机制，深入了解其在偏头痛患者体重管理中的作用，并为其临床应用奠定基础。

方法：通过测量 C2C12 肌肉细胞和 3T3L-1 脂肪细胞的葡萄糖摄取，并在脂肪细胞上进行油红 O 染色，来评估胰岛素抵抗的改善。RNA-seq 转录组分析用于鉴定托吡酯在这些细胞中的调控靶基因。通过蛋白质印迹分析进一步验证了关键基因和途径的参与。

结果：托吡酯能有效降低 C2C12 和 3T3L-1 细胞的胰岛素抵抗。在 C2C12 细胞中，它显著降低了 SORBS1 基因和蛋白质水平。在 3T3L-1 细胞中，托吡酯上调 CTGF，下调 MAPK8 和 KPNA1 基因。核质转运和昼夜节律信号通路的变化是显著的。此外，与胰岛素抵抗模型相比，它引起 MKK7、pJNK1/JNK1、BMAL1 和 CLOCK 蛋白的下调。

结论：本研究为托吡酯调节 C2C12 肌细胞和 3T3L-1 脂肪细胞胰岛素抵抗的机制提供了初步见解，增强了我们对其在偏头痛患者控制体重和胰岛素敏感性方面的治疗潜力的理解。

### 2. 托吡酯对围青春期雄性大鼠血管功能的影响。

Vascular dysfunction programmed in male rats by topiramate during peripubertal period.

Life Sci. 2024 Feb 28:122488.

Doi: 10.1016/j.lfs.2024.122488.

Moura KF, da Silva DG, Vidigal CB, E Silva GSS, Pinto IC, Simão ANC, Marques BVD, de Andrade FG, Casagrande R, Gerardin DCC, Akamine EH, Franco MDCP, Ceravolo GS.

目的：探讨托吡酯(TPM)对雄性大鼠青春期血管参数的影响，以及氧化应激是否在其中发挥作用。

主要方法: 从出生后第 28 天(PND)开始, 给予 TPM (41 mg/kg/d, 灌胃)或溶剂(CTR 组)。术后第 51 和 120 天检测大鼠胸主动脉对去氧肾上腺素的反应性、有无内皮细胞(Endo+)、乙酰胆碱和硝普钠(SNP)、主动脉厚度和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达。检测血清抗氧化能力:采用铁还原抗氧化能力测定法;内源性抗氧化剂还原型谷胱甘肽和超氧阴离子。结果以均数±标准差(mean±s.e.m)表示, 差异在  $p < 0.05$ 。

统计: 双因素方差分析(和 Tukey' s)或学生 t 检验。主要发现:在 PND 51 时, 与 CTR 相比, TPM 在 Endo+环中引起的去氧肾上腺素收缩更高。术后 120 d, TPM 大鼠主动脉对乙酰胆碱的敏感性较 CTR 大鼠降低。各组大鼠主动脉内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达及主动脉厚度差异无统计学意义。注射后 51、120 d, TPM 组抗氧化剂含量较对照组降低, 注射后 120 d, TPM 组超氧阴离子含量较对照组升高。

意义: 综上所述, TPM 可能通过氧化应激促进了大鼠围青春期血管内皮功能的永久性损伤。

### 3. 托吡酯通过抑制氧化应激对乙酸诱导的大鼠结肠炎具有保护作用

Protective effects of topiramate on acetic acid-induced colitis in rats through the inhibition of oxidative stress

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024 Feb;397(2):1141:1141-1149.

DOI: 10.1007/s00210-023-02677-1.

Reza Varzandeh, Mohammad Rafi Khezri, Zeinab Esmaeilzadeh, Abbas Jafari, Morteza Ghasemnejad-Berenji

溃疡性结肠炎是一种肠道炎症性疾病, 其特征是炎症介质产生和氧化应激增加。托吡酯是一种抗惊厥药, 对多种癫痫发作有效, 具有抗氧化作用。本研究旨在探讨托吡酯对乙酸诱导的大鼠溃疡性结肠炎的保护作用。将大鼠随机分为四组: 对照组、醋酸组、醋酸 + 托吡酯组、醋酸 + 地塞米松组。连续六天给予托吡酯 (100mg/kg/天) 或地塞米松 (2mg/kg/天), 并在研究的第一天通过经直肠给予 4%乙酸诱发溃疡性结肠炎。最后一次治疗后四小时, 处死各组动物, 取出结肠组织进行进一步的肉眼观察、组织病理学和生化分析。托吡酯治疗显著减少结肠病变和宏观评分, 并改善组织病理学变化。托吡酯还有效降低丙二醛水平并上调抗氧化酶的活性, 包括过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶。我们的结果表明, 托吡酯的给药通过抗氧化特性改善了乙酸诱导的大鼠结肠炎, 进一步的研究可能会将其作为降低溃疡性结肠炎严重程度的有效治疗候选者。

### 4. 基于群体药动学模型的托吡酯有效抗癫痫治疗剂量优化

Topiramate dosage optimization for effective antiseizure management via population pharmacokinetic modeling

Ann Clin Transl Neurol, 2024 Feb;11(2):424:424-435.

DOI: 10.1002/acn3.51962.

Seolah Lee, Hyun Chul Kim, Yoonhyuk Jang, Han Sang Lee, Seon-Jae Ahn, Soon-Tae Lee, Keun-Hwa Jung, Kyung-Il Park, Ki-Young Jung, Jaeseong Oh, SeungHwan Lee, Kyung-Sang Yu, In-Jin Jang, Soyoung Lee, Kon Chu, Sang Kun Lee

目的：尽管建议托吡酯血清水平为 5-20 mg/L，但许多机构已经观察到较低水平的药物反应。我们的目的是调查托吡酯血清水平，药物反应性和不良事件之间的相关性，以建立一个更准确和量身定制的治疗范围。

方法：我们回顾性分析了 2017 年 1 月至 2022 年 1 月在首尔国立大学医院收集的临床资料。对托吡酯的药物反应通过减少癫痫发作频率 $\geq 50\%$  被归类为“不足”或“足够”。人群药代动力学模型从现场测量估计血清水平。ROC 曲线分析确定了最佳截止值。

结果：389 例癫痫患者的平均剂量为  $178.4 \pm 117.9$  mg/d，血清水平为  $3.9 \pm 2.8$  mg/L，只有 5.6% 的样本反应不足，平均血清水平为  $3.6 \pm 2.5$  mg/L，94.4% 的样本反应足够，平均  $4.0 \pm 2.8$  mg/L，无统计学意义。在报告的 69 例不良事件中，Logit 模型分析发现共济失调与血清浓度之间存在显著关联( $p = 0.04$ )，最佳临界值为 6.5 mg/L。

解释：本研究根据患者对药物的反应性和不良反应的发生率，提出了托吡酯的最佳治疗浓度。我们建议血清水平低于 6.5 mg/L，以减轻共济失调相关副作用的风险，而剂量增加对于次优反应者是不必要的，因为药物的有效性在最小剂量时处于平台状态。

## 5. 周期性呕吐综合征的治疗选择：系统文献综述和荟萃分析的真实世界、单中心经验

Treatment Options for Cyclic Vomiting Syndrome: A Real-World, Single-Center Experience with Systematic Literature Review and Meta-Analysis

J Clin Pharmacol, 2024 Feb;64(2):227:227-239.

DOI: 10.1002/jcph.2374.

Raffaele Falsaperla, Bruna Scalia, Ausilia Desiree Collotta, Valentina Giacchi, Carla Cimino, Martino Ruggieri

周期性呕吐综合征 (CVS) 的最佳治疗方法仍然难以捉摸。本研究的目的是记录我们在圣马可医院儿科的临床经验，并调查有关儿科 CVS 治疗的文献，旨在更新针对这种并不罕见的疾病的最有效治疗策略的指导。该研究汇总了 2011 年 9 月至 2021 年 12 月期间入住我们儿科的 70 名 CVS 患者的数据。根据系统评价和荟萃分析的首选报告项目 (PRISMA) 指南对文献进行了系统评价。使用诊断准确性研究质量评估 2 (QUADAS-2) 工具和评估系统评价的测量工具 2 (AMSTAR-2) 方法评估纳入研究的质量。根据文献和我们自己的经验，治疗反应是可变的。在我们的队列中，托吡酯表现出优于其他药物治疗的优势，在治疗的患者中显示出 85% 的疗效。尚未建立普遍接受的儿科 CVS 治疗方案。一线治疗的疗效通常不理想，这表明托吡酯可能作为儿童 CVS 的安全有效的主要治疗选择。

## 拉莫三嗪

### 1. 癫痫妇女产前接受拉莫三嗪单药治疗后的神经发育结局:一项系统综述和荟萃分析

Neurodevelopmental outcomes after prenatal exposure to lamotrigine monotherapy in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis

BMC Pregnancy Childbirth, 2024 Feb 2;24(1):103.

DOI: 10.1186/s12884-023-06242-9.

Audrey Peron, Cyndie Picot, Lucie Jurek, Mikail Nourredine, Emmanuelle Ripoché, Priscilla Ajji, Michel Cucherat, Judith Cottin

背景：拉莫三嗪已成为妊娠期癫痫女性最常用的抗癫痫发作药物（ASM）之一，因此需要定期更新其安全性。本研究的目的是评估子宫内暴露于拉莫三嗪单药治疗与神经发育结局发生之间的相关性。

方法：检索所有评估妊娠期接受拉莫三嗪单药治疗后神经发育结果的比较研究。首先，通过滚雪球的方法确定参考文献，然后通过 2015 年至 2022 年 6 月的电子数据库（Medline 和 Embase）确定参考文献。一名研究者评估研究资格并提取数据，另一名独立研究者审查荟萃分析（MA）。采用基于网络的荟萃分析合作平台（metaPreg.org）和注册方案（osf.io/u4gva）进行了系统综述和随机效应模型方法。

结果：总共纳入了 18 项研究。对于至少 4 项研究报告的结果，纳入暴露儿童（N1）和未暴露儿童（N0）的混合优势比和 95%置信区间为：神经发育障碍总体为 0.84【0.66; 1.06】（N1 = 5271; n0 = 22230）；语言障碍或延迟 1.16【0.67; 2.00】（N1 = 313; n0 = 506）；ASD 的诊断或风险 0.97【0.61; 1.53】（N1 = 至少 5262; N0 = 33, 313）；多动症的诊断或风险 1.14【0.75; 1.72】（N1 = 至少 113; N0 = 11, 530）和精神运动发育障碍或延迟 2.68【1.29-5.56】（N1 = 163; N0 = 220）。认知结果的 MA 包括不到 4 项研究，检索到 3 岁以下暴露于拉莫三嗪的婴儿与较大年龄组无显著关联。

结论：未发现产前暴露于拉莫三嗪单一疗法与整体神经发育障碍、语言障碍或延迟、ASD 诊断或风险以及 ADHD 诊断或风险有统计学关联。然而，MA 发现 3 岁以下儿童精神运动发育障碍或发育迟缓和认知发育迟缓的风险增加。然而，这些发现完全基于存在偏见的观察性研究和有限数量的纳入儿童。更多研究应评估产前暴露于拉莫三嗪的儿童神经发育结果。

### 2. 妊娠期拉莫三嗪单药治疗的剂量监测：目前癫痫孕妇是否得到最佳管理？系统评价

Dose Monitoring of Lamotrigine Monotherapy in Pregnancy: Are Pregnant Women with Epilepsy Currently Optimally Managed? A Systematic Review

Ther Drug Monit. 2024 Feb 16.

DOI: 10.1097/FTD.0000000000001186

Yeonkyung Goo, Anne Marijn der Nederlanden, Andrew Bleasel, Jan-Willem Alffenaar, Hannah Yejin Kim

背景：拉莫三嗪单药治疗是孕妇癫痫的一线治疗。然而，妊娠期间药代动力学的改变可能导致药物浓度不理想，并增加癫痫发作风险。系统评价拉莫三嗪单药治疗妊娠合并癫痫患者的治疗药物监测(TDM)策略，为监测和剂量调整提供指导。

方法：系统检索 Ovid-MEDLINE、Ovid-EMBASE 和 Ovid-Cochrane Central Register of Controlled Trials 数据库。如果有关于拉莫三嗪剂量、浓度、TDM 策略、疗效或安全性的数据，则纳入研究。

结果：共纳入 11 项研究，结果显示 TDM 策略的选择性报告存在异质性；然而，观察到明显的相似之处。妊娠期间每 1-3 个月采集 1 次血液样本，以维持妊娠前基线药物水平。拉莫三嗪的表观和相对清除率在各妊娠期均增加，尤其是在妊娠中期和晚期，这与癫痫发作频率增加和需要调整剂量的时期相吻合。有关剂量调整的详细信息有限。一些研究提出使用与目标浓度比值的阈值来预测癫痫发作风险增加。未观察到新生儿不良结局与拉莫三嗪剂量或血清浓度之间有明显关联。分娩后很少有产妇不良反应的报道，这证实了经验性产后减量的必要性。

结论：需要进一步研究以证据为基础，建立涵盖 TDM 各方面的标准化方案。早期干预措施，如孕期经验性增加剂量和产后减量，以及从孕前到产后的常规监测，可加强癫痫控制，降低母亲和胎儿的突破性发作风险。

### 3. 拉莫三嗪对使用速释片患者的喹替鲁血清浓度的剂量依赖性影响

Dose-dependent effect of lamotrigine on quetiapine serum concentration in patients using instant release tablets.

Eur J Clin Pharmacol. 2024 Feb 23.

Doi: 10.1007/s00228-024-03655-z.

Hole K, Lorentsen SK, Nordby KL, Slettvik M, Sørum IT, Molden E, Haslemo T.

研究目的：拉莫三嗪曾被报道可降低喹硫平的血清浓度。本研究的目的是探讨拉莫三嗪剂量或喹硫平配方是否对药物相互作用有重要影响。

方法：从常规治疗药物监测(TDM)服务中回顾性纳入拉莫三嗪联合喹硫平的患者(病例组)，以及使用喹硫平但无相互作用的对照组患者。病例组和对照组分别采用喹硫平速释(IR)组和喹硫平缓释(XR)组。病例组进一步分为高剂量( $>200$  mg/d)和低剂量( $\leq 200$  mg/d)拉莫三嗪使用者。采用方差分析和 t 检验比较对照组和剂量分离病例组的喹硫平浓度/剂量(C/D)比值和代谢物/亲本比值(MPR)。

结果：共纳入 406 例患者。高剂量拉莫三嗪组 IR 喹硫平的平均 C/D 比对照组低 46% ( $P < 0.001$ )，而低剂量拉莫三嗪组不存在交互作用( $P = 0.7$ )。无论拉莫三嗪剂量如何，使用 XR 制剂的患者喹硫平 C/D 比值无差异( $P = 0.4$ )。喹硫平 MPR 与拉莫三嗪剂型和剂量无关( $P \geq 0.06$ )。结论：拉莫三嗪降低喹硫平血药浓度的作

用仅在使用喹硫平 IR 片且同时接受拉莫三嗪剂量和 gt 治疗的患者中显著;200 毫克/天。喹硫平与大剂量拉莫三嗪的交互作用存在较大变异性，与大剂量拉莫三嗪合用时应推荐使用喹硫平进行 TDM。

#### 4. 拉莫三嗪对大鼠卵巢缺血再灌注损伤的长期保护作用

Long-term protective effects of lamotrigine in a rat ovarian ischemia-reperfusion model

Tissue Cell, 2024 Feb;86:102297:102297.

DOI: 10.1016/j.tice.2023.102297.

Riza Aktepe, Yilmaz Ucuncu, Levent Tumkaya, Tolga Mercantepe, Atilla Topcu, Huseyin Avni Uydu, Mehtap Atak

卵巢扭转是一种妇科急症，常见于育龄妇女，需要早期诊断和干预。在这项研究中，我们旨在研究拉莫三嗪在大鼠实验中建立的缺血-再灌注 (I-R) 模型中卵巢的长期解剖学、组织学和生化保护作用。该研究共使用了 40 只雌性 Sprague-Dawley 大鼠，14 周龄，体重 220-270 克。受试者随机分为 4 组，分别命名为 SHAM 组、I-R 组、I-R+拉莫三嗪 (LTG) 组和 R+LTG 组。在全身麻醉下，到达大鼠的卵巢，并用血管钳产生缺血 3 小时。在缺血前 30 分钟腹腔内 (ip.) 给予第 3 组，再灌注前 30 分钟给予第 4 组。在缺血的第三小时，打开血管钳，并根据外科手术闭合大鼠的腹部。术后对大鼠进行 28 天随访，对第 28 天采集的卵巢组织进行解剖学和组织学检查。在生化方面，从他们心脏采集的血液样本中测量雌二醇 (E2)、促卵泡激素 (FSH) 和抗苗勒管激素 (AMH) 水平。在 I-R 组的退化性卵泡中观察到具有弥漫性卵泡的颗粒细胞。同样，在该组中，在卵巢基质中观察到严重的出血，纤维化和水肿区域 (卵巢组织病理学评分 (OHS) : 7)。在 I-R+LTG 组中，OHS 在统计学上显著低于 I-R 组 (OHS: 2;p <0.000)。在 R+LTG 组中，尽管 OHS 评分低于 I-R 组，但无统计学意义差异 (OHS: 6;p>0.05)。LTG 对实验产生的缺血和再灌注损伤的保护作用在解剖学和组织学上确定。从大鼠血清中测得的 FSH, E2 和 AMH 值方面未观察到 LTG 的保护作用。这些发现可能为未来使用 LTG 治疗卵巢缺血再灌注损伤的研究提供基础。

#### 5. UHPLC-MS/MS 用于血浆拉莫三嗪分析并与均相酶免疫测定进行比较

UHPLC-MS/MS for plasma lamotrigine analysis and comparison with a homogenous enzyme immunoassay

Bioanalysis, 2024 Feb;16(4):233:233-243.

DOI: 10.4155/bio-2023-0183.

Xiaoxu Shi, Dongjie Zhang, Zhigang Zhao, Shenghui Mei

目的：开发和验证用于人血浆中拉莫三嗪 (LTG) 分析的 UHPLC-MS/MS 方法，并评估其与均相酶免疫测定 (HEIA) 的一致性。材料和方法：UHPLC-MS/MS 方法是根据 USFDA/EMA 指南开发和验证的。使用 Bland-Altman 图评估 UHPLC-MS/MS 与 HEIA 之间的一致性。结果：样品采用一步法蛋白沉淀预处理，2.6 min 分离。日内和日间偏差和不精确度分别为-15.8%至 15.0%和小于 11.17%。回收率和基质因子分别

为 98.30%至 111.97%。与 HEIA 相比, UHPLC-MS/MS 的平均高估率为 21.57%。结论: 开发并验证了一种快速、灵敏、稳健的 UHPLC-MS/MS 血浆 LTG 分析方法, 与 HEIA 相比, 高估了 21.57%。

## 6. 双相情感障碍维持治疗的自然有效性研究

A naturalistic effectiveness study of maintenance therapies for the bipolar disorders

Acta Psychiatr Scand, 2024 Feb;149(2):98:98-109.

DOI: 10.1111/acps.13646.

Michael J. Spoelma, Joanne Leidreiter, Adam Bayes, Artin Jebajian, Gordon Parker

背景: 对躁郁症患者的治疗决策是困难的。临床实践指南的建议可能受到多种方法学限制的影响, 而药物流行病学数据表明, 各地区的处方实践差异很大。鉴于这些不一致之处, 本研究旨在透过考虑自然资料, 提供另一个角度看待常用躁郁症维持治疗的成效。

方法: 通过诊所和/或网站共招募了 246 名躁郁症患者(84 名双相 I 型患者, 162 名双相 II 型患者)。他们都是安乐死患者, 并且至少试用了一种情绪稳定剂。他们完成了一项在线调查, 调查内容包括人口统计学、临床变量、症状学以及他们服用的任何情绪稳定剂(MST)或非典型抗精神病药(AAP)的有效性/副作用概况。

结果: 锂和拉莫三嗪是最常用的 MST 处方, 在情绪稳定方面最有效。锂盐和拉莫三嗪对 BP-I 和 BP-II 分别有效, 但只有后者的差异有统计学意义。此外, 拉莫三嗪具有更有利的副作用。在 AAP 中, 奎硫平和奥氮平是最常用的处方药, 但它们比其他 AAP 的优越性可以忽略不计。

结论: 本研究明确建立了拉莫三嗪维持治疗 BP-II 的优先选择。虽然文献一直强调锂在躁郁症治疗中的首要地位, 但是在这项研究中观察到的锂的副作用仍然令人担忧。未来的研究考虑治疗反应的调节剂和伴随药物可能有助于确定进一步的细微差别, 以考虑治疗决策。

## 生酮饮食

### 1. 基于智能手机应用程序的生酮饮食治疗小儿难治性癫痫的疗效和安全性。

Efficacy and safety of a smartphone application-based treatment of ketogenic diet in pediatric refractory epilepsy

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):278-286.

DOI: 10.1002/epi4.12867.

Wei Li, Wei Gu, Chao Liang, Fulai Tu, Le Ding, Xiaopeng Lu, Hu Guo, Guo Zheng, Chunfeng Wu

目的：我们的目的是寻找基于智能手机应用的生酮饮食（KD）治疗有效性和安全性的预测因子。

方法：根据 KD 干预后癫痫发作频率的降低来评估疗效；根据不良反应评估安全性。采用序数 logistic 回归分析探讨疗效的影响因素。结果：研究样本包括男性 116 例，女性 65 例，中位年龄 2.27 岁。123 名儿童的基线癫痫发作频率超过 5 次/天，其中 50.83% 接受了三种或更多抗癫痫药物（AED）。72 名患者的 KD 启动模式为门诊，73 名患者完成了 12 个月的随访。共有 88 名（48.62%）患者报告癫痫发作减少  $\geq 50\%$ 。与 12 个月相比，仅接受 KD 治疗 3 个月（ $P=0.009$ ）和 6 个月（ $P=0.005$ ）的患者更可能出现负面结果。门诊患者启动比住院患者启动具有更好的结果（ $P = 0.029$ ）。就所使用的 AED 数量而言，使用两种 AED 的患者更有可能获得更好的结果（ $P = 0.001$ ）。77 名患者出现不良事件；开始 KD 时的 BMI Z 评分与不良反应相关（ $P = 0.003$ ）。

意义：我们的研究表明应鼓励门诊开始 KD 治疗并进行长期治疗。通俗语言摘要：我们的研究表明 KD 是一种有益的治疗方法。对难治性癫痫儿童进行治疗，近一半病例的癫痫发作减少了 50% 以上，其中一些患者的癫痫发作完全消失。我们使用智能手机应用程序来改善患者与其医疗团队之间的沟通，从而提高保留率，并且应用程序的使用与减少不良反应有关。我们建议对两种 AED 失败的患者尽早考虑 KD 治疗，鼓励门诊患者开始治疗，并提倡长期使用 KD。

### 2. 耐药性癫痫患者的生酮饮食：一项临床营养评估

Ketogenic diet in pharmacoresistant epilepsies: a clinical nutritional assessment

Arq Neuropsiquiatr, 2024 Feb;82(2):001:1-7.

DOI: 10.1055/s-0044-1779269.

Cecilia Nascimento de Mendonça, Adelia Maria de Miranda Henriques-Souza, Larissa de Andrade Viana, Paula Azoubel de Souza, Luis Bandeira Alves Neto, Maria Júlia Gonçalves de Mello

背景：癫痫是最普遍的慢性神经系统疾病之一，通常始于儿童期。大约 30% 的癫痫患儿会出现难以通过药物控制的癫痫发作。反复发作的癫痫发作会阻碍饮食摄入，损害营养状况。尽管非药物干预（例如生酮饮食疗法）可以改善癫痫发作频率，但很少有研究分析它们对癫痫儿童和青少年营养状况的影响。

目的：评估生酮饮食对耐药性癫痫患者营养状况和临床病程的影响。

方法：这项横断面研究包括 2015 年 12 月至 2021 年 12 月期间在 Instituto de Medicina Integral 教授 Fernando Figueira 教授生酮饮食门诊随访的 18 岁以下患者。从生酮饮食期间不同时间点的医疗记录中收集社会经济、临床、营养和实验室数据。

结果：样本包括 49 名年龄在 5 个月至 17 岁之间（中位数 = 4.4 岁）的患者，大多数是男性（62.1%），来自累西腓和大都市地区（51%）。体重不足的患者（年龄别 BMI）在六个月内改善了他们的营养状况。然而，体重正常和超重的患者保持了营养状况。血脂异常是一种常见的短期不良反应。此外，该治疗降低了癫痫发作的频率和抗癫痫发作药物的摄入量。

结论：生酮饮食可防止营养不良恶化，减少癫痫发作和抗癫痫发作药物摄入。

# 加巴喷丁

## 1. 对长期阿片类药物使用者开新的标签外加巴喷丁处方的队列研究

Cohort study of new off-label gabapentin prescribing in chronic opioid users

Reg Anesth Pain Med, 2024 Feb 5;49(2):88:88-93.

DOI: 10.1136/rapm-2023-104613.

Jessica I. Billig, Mark C. Bicket, Maryam Yazdanfar, Vidhya Gunaseelan, Erika D. Sears, Chad M. Brummett, Jennifer F. Waljee

引言：加巴喷丁通常被用作阿片类药物的标签外辅助药物，因为其风险更安全。最近的证据表明，与阿片类药物合用时死亡风险会增加。因此，我们的目的是评估在长期阿片类药物使用的患者中添加超说明书加巴喷丁是否与阿片类药物剂量的减少相关。

方法：我们对慢性阿片类药物使用患者使用新的超说明书加巴喷丁进行了一项回顾性队列研究处方（2010-2019）。我们感兴趣的主要结局是添加新的标签外加巴喷丁处方后，每天通过口服吗啡当量 (OME) 测量的阿片类药物剂量减少。

结果：在我们的 172,607 名患者队列中，新的标签外加巴喷丁处方是 67,016 名患者 (38.8%) 的阿片类药物剂量减少（中位 OME/天减少：13.8），24,468 名患者 (14.2%) 的阿片类药物剂量没有变化，81,123 名患者 (47.0%) 的阿片类药物剂量增加（OME/天增幅中位数：14.3）。物质/酒精使用障碍史与添加新的标签外加巴喷丁后阿片类药物剂量减少有关 (aOR 1.20, 95%CI 1.16 至 1.23)。疼痛疾病史与开始新加巴喷丁处方后阿片类药物剂量减少相关，包括关节炎 (aOR 1.12, 95%CI 1.09 至 1.15)、背痛 (aOR 1.10, 95%CI 1.07 至 1.12) 和其他疼痛症状 (aOR 1.08, 95%CI 1.06 至 1.10)。

结论：在这项针对长期使用阿片类药物的患者的研究中，超说明书加巴喷丁处方并没有减少大多数患者的阿片类药物剂量。应严格评估这些药物的共同处方，以确保最佳的患者安全。

## 2. 加巴喷丁和普瑞巴林对痴呆激越的影响：10 名患者的病例系列

The effect of gabapentin and pregabalin on agitation in dementia: Case series of ten patients

Rev Neurol (Paris), 2024 Feb 3.

DOI: 10.1016/j.neurol.2023.11.006.

M. Kandemir Yilmaz

痴呆患者的神经行为症状难以控制。躁动可能会对患者的健康产生负面影响，并增加照料者的负担。可以采用药理学和非药理学方法来减少躁动。最近，在病例报告中发现了加巴喷丁类药物的积极作用，具有可喜的

结果和良好的安全性。这项观察性研究旨在评估加巴喷丁类药物（加巴喷丁和普瑞巴林）对痴呆患者躁动的影响，并记录任何不良反应。这是一项观察性研究，由 10 名患者（6 名女性，4 名男性）组成。平均年龄为 85.6 岁（范围：67-97 岁）。其中八名患者（80%）被诊断患有阿尔茨海默病，两名被诊断为混合性痴呆。所有患者均使用乙酰胆碱酯酶抑制剂和美金刚作为单药治疗或联合治疗。未发现实验室异常。使用改良的显性攻击量表来评估激越。每种药物在睡前以最小剂量开始（加巴喷丁 100 毫克，普瑞巴林 25 毫克），并根据其效果和不良反应逐渐增加。加巴喷丁的中位剂量为 366.7mg/d（范围：200-600），普瑞巴林的中位剂量为 109.4mg/d（范围：25-300）。9 例患者（90%）（3 例接受加巴喷丁治疗，6 例接受普瑞巴林治疗）的躁动在数天内得到控制。镇静是唯一记录在案的 4 例患者（40%）的不良反应。一名患者的药物因镇静而从普瑞巴林改用加巴喷丁，另一名患者因无效而停用普瑞巴林。加巴喷丁类药物在老年人中耐受性良好，即使在较低剂量下，在躁动患者中也有希望的结果。普瑞巴林可能是这些患者的有用选择。

### 3. 通过加巴喷丁调节 Nrf-2/HO-1、细胞凋亡和氧化应激信号通路可改善脓毒症诱导的急性肾损伤

Modulating Nrf-2/HO-1, apoptosis and oxidative stress signaling pathways by gabapentin ameliorates sepsis-induced acute kidney injury

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024 Feb;397(2):947:947-958.

DOI: 10.1007/s00210-023-02650-y.

Mahmoud Abdelnaser, Rania Alaaeldin, Mina Ezzat Attya, Moustafa Fathy

目的：在全球范围内，脓毒症是由严重感染引起的炎症引起的主要健康问题，是第五大死亡原因。本研究旨在通过盲肠结扎和穿刺（CLP）首次评估加巴喷丁可能的肾脏保护潜力对脓毒症大鼠的分子影响。

方法：CLP 在雄性 Wistar 大鼠中产生脓毒症。进行了组织病理学和肾功能评估。测量 MDA、SOD、GSH、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平。qRT-PCR 检测 Bax、Bcl-2 和 NF-kB 基因的表达。Western blotting 检测 Nrf-2 和 HO-1 蛋白的表达。

结果：CLP 引起急性肾功能损害，使血液中肌酐、尿素氮、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平升高，Nrf-2 和 HO-1 蛋白表达降低，Bcl-2 基因表达降低，NF-kB 和 Bax 基因上调。然而，加巴喷丁显著降低了 CLP 产生的生化、分子和组织病理学改变的程度。加巴喷丁可降低促炎介质和 MDA 水平，提高肾脏 GSH 和 SOD 含量，提高 Nrf-2 和 HO-1 蛋白以及 Bcl-2 基因的表达，降低 NF-kB 和 Bax 基因的肾脏表达。

结论：加巴喷丁通过上调 Nrf-2/HO-1 通路，抑制细胞凋亡，通过降低促炎介质水平和增强抗氧化状态来减轻 CLP 诱导的脓毒症相关急性肾损伤。

### 4. 一个罕见的听神经瘤表现为三叉神经痛的病例

A rare case of vestibular schwannoma manifesting as trigeminal neuralgia

J Am Dent Assoc, 2024 Feb;155(2):177:177-183.

DOI: 10.1016/j.adaj.2023.10.004.

Sowmya Ananthan, Upasana Kumar, Stephen Johnson

背景: 在这个病例报告中, 作者回顾了一个罕见的听神经瘤表现为三叉神经痛(TN)的病例。颅内肿瘤可有多种口面部疼痛症状。在良性桥小脑角肿瘤中, 听神经瘤是最常见的 TN 样表现。虽然听神经瘤最常见的症状是听力丧失和前庭病变, 但这个病例的独特特征是症状表现与 TN 一致。

病例描述: 患者有右侧发作性面部疼痛, 持续时间短, 强度大。最初的鉴别诊断包括短暂的、单侧的、神经痛性头痛发作伴结膜注射和撕裂以及 TN。作为常规评估的一部分, 病人被转诊进行脑部磁共振成像, 结果显示右侧有听神经瘤。患者每天 3 次服用 200 毫克加巴喷丁, 并被转诊到神经外科进行神经鞘瘤切除术。手术切除导致疼痛完全消失。

实际意义: 这个案例说明了跨学科治疗的重要性, 以及它如何为患有的口腔面部疼痛症状患者带来最佳结果。

## 5. 事实是: 加巴喷丁类药物在急诊镇痛中的作用

Just the facts: the role of gabapentinoids for analgesia in the emergency department

Cjem, 2024 Feb;26(2):82:82-85.

DOI: 10.1007/s43678-023-00626-8.

Chirag Bhat, Daniel James, Hans Rosenberg

## 6. 在将加巴喷丁戒断归咎于卒中样发作之前, 必须排除其他病因

Alternative etiologies must be ruled out before gabapentin withdrawal can be blamed for stroke-like episodes

Pm r, 2024 Feb;16(2):200:200.

DOI: 10.1002/pmrj.13040.

Josef Finsterer, Sounira Mehri

## 7. 加巴喷丁对腹腔镜胆囊切除术后疼痛和阿片类药物消耗的影响: 系统评价和荟萃分析

Effects of Gabapentin on Postoperative Pain and Opioid Consumption Following Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-analysis

J Perianesth Nurs, 2024 Feb;39(1):132:132-141.

DOI: 10.1016/j.jopan.2023.06.005.

Katherine A. Froehlich, Zeus G. Deleon, Tito D. Tubog

目的：检查加巴喷丁对腹腔镜胆囊切除术后疼痛评分和阿片类药物消耗的疗效。设计：系统回顾和荟萃分析。

方法：PubMed、EBSCO、CINAHL、Cochrane 对照试验中心注册库、Google Scholar 和灰色文献用于检索文献。仅纳入随机对照试验。使用风险比和平均差 (MD) 报告结果。使用偏倚风险和推荐等级、评估、开发和评价 (GRADE) 系统来评估证据质量。结果：对涉及 2,068 名患者的 19 项试验进行了分析。与安慰剂相比，加巴喷丁降低了手术后前 24 小时内的累积疼痛评分 (MD, -1.19; 95% CI, -1.39-0.99;  $P < .00011$ )、阿片类药物消耗量 (MD, -3.51; 95% CI, -4.67 至 -2.35;  $P < 0.00001$ )，以及首次镇痛救援时间延长术后恶心和呕吐的发生率 (风险比, 0.64; 95% CI, 0.52-0.78;  $P < 0.00001$ ) (MD, 210.9) ; 95% CI, 76.90-344.91;  $P = .002$ )。然而，加巴喷丁对镇静、嗜睡和呼吸抑制的发生率几乎没有影响。

结论：加巴喷丁可以作为腹腔镜胆囊切除术患者多模式疼痛管理的一部分。将这些发现外推到临床环境必须考虑本次综述中确定的局限性。

## 8. 评估加巴喷丁和普瑞巴林在肾功能下降住院患者中的应用

Evaluation of Gabapentin and Pregabalin Use in Hospitalized Patients With Decreased Kidney Function

J Pharm Technol, 2024 Feb;40(1):30:30-36.

DOI: 10.1177/87551225231217906.

Gwendolyn M. Knowles, Grace E. LaFleur, Mariann D. Churchwell

背景：加巴喷丁和普瑞巴林是耐受性良好的药物，主要由肾脏清除。接受较高剂量的加巴喷丁类药物伴肾功能下降的患者发生不良反应 (AE) 的风险可能增加，但评估该人群加巴喷丁类药物剂量和 AE 的证据有限。目的：确定肌酐清除率 (CrCl) 降低的患者在入院时是否经历了与加巴喷丁类药物剂量相关的 AE 频率增加。

方法：对成人进行单中心回顾性队列研究，在入院时使用加巴喷丁类药物处方和血清肌酐测量。主要结局是基于 CrCl (按 CrCl 分层  $\geq 60$  mL/min、 $< 60$  mL/min、15-29 mL/min 和  $< 15$  mL/min) 开具加巴喷丁类药物处方的适当性。次要结局包括与加巴喷丁类药物相关的不良事件的发生率，以及伴随的阿片类药物和精神科处方。

结果：本研究共纳入 286 例患者 (加巴喷丁  $n=234$ ，普瑞巴林  $n=52$ )。CrCl  $< 60$  mL/min 且剂量高于制造商推荐剂量的患者开具加巴喷丁 (34%) 和普瑞巴林 (22.7%)。对于 CrCl 为 15 至 29 mL/min 和

<15 mL/min 组的患者，加巴喷丁（48.8%）和普瑞巴林（45%）的剂量不适当。在 CrCl <60 mL/min 的患者中发现记录的跌倒显著增加（P = 0.029）。

结论：CrCl <60 mL/min 的患者经常被开具不适当的高剂量加巴喷丁类药物。加巴喷丁类药物剂量、肾功能与入院时加巴喷丁类相关 AE 发生率之间的关系需要更大规模的多中心研究。

## 9. 2013-2019 年医学肿瘤学家阿片类药物处方趋势分析——来自医疗保险和医疗补助服务中心医疗保险 D 部分处方数据库的分析

Characterizing Opioid Prescribing Trends of Medical Oncologists From 2013 to 2019: Analysis From the Centers for Medicare & Medicaid Services Medicare Part D Prescribers Database

JCO Oncol Pract, 2024 Feb;20(2):268:268-277.

DOI: 10.1200/op.23.00285.

Mark R. Korst, Marco Santos Teles, Hassaam S. Choudhry, Joseph G. Santitoro, Daniel J. Garcia, Sophia Marie T. Schwab, Joshua A. Kra

目的：2017 年以后，即美国疾病预防控制中心更新非癌症环境中阿片类药物处方指南后的一年，医学肿瘤学中的阿片类药物处方趋势尚不明确。我们的目标是通过分析 2013 年至 2019 年阿片类药物和加巴喷丁处方趋势来表征医学肿瘤学家的疼痛管理，确定与处方模式相关的医生相关因素，并评估 CDC 非肿瘤治疗指南是否改变了处方模式。

方法：医疗保险和医疗补助服务中心(CMS)医疗保险 D 部分处方者-由提供者，CMS 医疗保险 D 部分处方者-由提供者和药物，以及 CMS 医生国家可下载文件从 2013 年到 2019 年通过国家提供者识别合并。该数据库包括医生的性别、执业年限、地区和执业设置。多变量二元 Logit 模型确定了总阿片类药物、长效阿片类药物和加巴喷丁处方的显著预测因子。

结果：二元 Logit 模型模型显示 2013 年至 2017 年阿片类药物平均每日处方量没有显著差异。2017 年后，肿瘤内科医生开出的每日阿片类药物处方显著减少(P < .001)。阿片类药物处方的增加与男性医生(P < 0.001)，执业超过 10 年(P < 0.001)，以及非城市地区的执业(P < 0.001)有关。阿片类药物处方在美国南部和中西部最多(P < .001)。在长效阿片类药物处方中观察到相同的模式，而加巴喷丁处方从 2013 年到 2019 年有所增加(P < .001)。

结论：2013 年至 2019 年，肿瘤内科医生开出的阿片类药物处方显著减少，但 2017 年至 2019 年减少幅度最大。这些结果可能意味着，2016 年 CDC 指南影响了医学肿瘤学家，特别是城市环境中更多的初级医生，用替代疗法治疗慢性癌症疼痛。

## 10. 加巴喷丁在创伤性脑损伤中的作用：一项前瞻性比较研究

Role of Gabapentin in Traumatic Brain Injury: A Prospective Comparative Study

Indian J Crit Care Med, 2024 Feb;28(2):120:120-125.

DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24634.

Sanjeev Kumar, Afzal Azim, Siddharth Singh, Prabhakar Mishra, Ritu Singh, Suruchi Ambasta, Bhawesh Upreti, Prateek Singh Bais

背景：创伤性脑损伤（TBI）是年轻人死亡的主要原因，占道路交通事故死亡人数的 65%。阵发性神经多动症（PSH）是一种与 TBI 相关的常见综合征。这项研究代表了旨在评估加巴喷丁对 TBI 患者影响的首次前瞻性研究，重点是预防继发性脑损伤和脑水肿，同时增强格拉斯哥昏迷量表（GCS）。

材料和方法：该研究在获得伦理委员会批准后于 2019 年 9 月至 2021 年 7 月进行。它包括患有中度和重度 GCS 的成年 ICU 患者（≥18 岁）。18 岁以下、48 小时内死亡、未经同意、怀孕女性和对加巴喷丁过敏的患者被排除在研究之外。患者被随机分配到两组：研究组每天两次口服 300 mg 加巴喷丁，对照组每天两次接受多种维生素片剂。治疗期为 2 周。随访在 ICU 进行，并在出院后持续长达 3 个月，包括电话交谈。

结果：约 60 例患者参与分析。从入院到出院的 GCS 变化、30 天和 90 天的格拉斯哥结果量表（GOS）、PSH 发作和每天镇静推注均存在显著差异。研究组的格拉斯哥昏迷量表变化为 53%，而对照组为 25%（ $p = 0.009$ ）。研究组的死亡率显著降低。格拉斯哥结果量表在 30 和 90 天之间的变化显示病例改善了 25%，对照组没有变化（ $p = 0.001$ ）。

结论：这项开创性研究强调了加巴喷丁在治疗创伤性脑损伤方面的潜力。

## 11. 加巴喷丁作为选择性背神经根切断术多模式疼痛方案的一部分，不会影响被横断的细根的百分比

Gabapentin as part of a multimodal pain protocol for selective dorsal rhizotomy does not impact percentage of rootlets transected

Childs Nerv Syst, 2024 Feb;40(2):487:487-494.

DOI: 10.1007/s00381-023-06124-7.

Mary E. Lynch, David J. Daniels, Joline E. Brandenburg

目的：我们的目的是确定术前开始使用加巴喷丁控制疼痛是否会影响在受监测的有限椎板切除术选择性背神经根切断术（SDR）手术中切根的百分比。

方法：这项回顾性队列研究包括接受 SDR 治疗痉挛的脑瘫患者 2010 年至 2019 年间在单一机构三级护理中心。一级椎板切除术 SDR 旨在通过 EMG 监测评估 L2-S1 水平的马尾根。加巴喷丁滴定在 SDR 前 3 周开始。使用简单线性回归分析数据。三十一人符合纳入标准。平均年龄为 7 岁 4 个月。18 名参与者（58%）为

男性，12 名参与者 (39%) 为女性，1 名参与者 (3%) 为非二元性别。三十 (97%) 患有双侧 CP。十六个 (52%) GMFCS II、四个 (13%) GMFCS III、五个 (16%) GMFCS IV 和六个 (19%) GMFCS V。

结果：横切根的平均百分比为 50.75% (SD 6.00, 范围 36.36) -60.87)。SDR 时加巴喷丁的剂量与切根率之间没有关系，线性回归斜率为 - 0.090, R<sup>2</sup> 为 0.012 (P = 0.56)。

结论：结果表明，术前开始加巴喷丁并不影响横断的细根的百分比。因此，加巴喷丁可以在 SDR 之前以中等剂量启动，而不影响 SDR 手术结果。

## 12. 回复：在将加巴喷丁戒断归咎于中风样发作之前，必须排除其他病因

Reply to: Alternative etiologies must be ruled out before gabapentin withdrawal can be blamed for stroke-like episodes

Pm r, 2024 Feb;16(2):201:201.

DOI: 10.1002/pmrj.13045.

Andrew Rothka, Sarahrose Jonik, Neyha Cherin

## 13. 药物聚类预测药物安全性的新方面：在加巴喷丁类药物和其他电压门控钙通道配体药物中的应用

Drug clustering to anticipate new aspects of drug safety profile: Application to gabapentinoids and other voltage-gated calcium channel ligand drugs

Br J Clin Pharmacol, 2024 Feb;90(2):475:475-482.

DOI: 10.1111/bcp.15931.

Thibault Viguier, Marie-Sara Agier, Annie-Pierre Jonville-Béra, Bruno Giraudeau, Bérénger Largeau

目的：加巴喷丁和普瑞巴林与电压门控钙通道 (Cav) 的  $\alpha_2\text{-}\delta$  亚基结合。其他针对 Cav 的药物包括心血管钙通道阻滞剂 (CCB) 和抗惊厥药 (左乙拉西坦、乙舒酰亚胺和唑尼沙胺)。除了药效学之外，加巴喷丁类药物的安全性似乎与心血管 CCB (水肿) 和 Cav 阻断抗惊厥药 (自杀和共济失调) 的安全性重叠。本研究的目的是通过关注加巴喷丁类药物是否呈现出与心血管 CCB 和抗惊厥药不同的药物不良反应 (ADR) 特征，对不同 Cav 配体药物的安全性进行聚类。

方法：我们提取了所有 ADR 中至少有一个显着不成比例的不良反应 (ADR)。VigiBase 中与加巴喷丁类、CCB 或抗惊厥药相关的报告 (报告比值比)。主成分分析预处理后，进行层次上升分类，以对具有相似 ADR 特征的加巴喷丁类药物和其他 Cav 配体药物进行聚类。结果的稳健性通过四项敏感性分析 (根据数据集或聚类方法的不同) 来确定。

结果：总共纳入了 16 种药物和 65 种 ADR。加巴喷丁类药物属于第 1 类药物，其中包括其他八种药物（伊拉地平、尼卡地平、拉西地平、乐卡地平、乙舒酰亚胺、左乙拉西坦、唑尼沙胺和尼莫地平）。集群#2 包含两种药物（地尔硫卓和维拉帕米），集群#3 包含四种药物（氨氯地平、非洛地平、硝苯地平和尼群地平）。所有敏感性分析中的聚类结果都是一致的。

结论：加巴喷丁类药物的安全性与一些二氢吡啶 CCB 和 Cav 阻断抗惊厥药的安全性重叠。这些结果可用于根据旧药物积累的信息并共享共同的分子靶点和 ADR 特征来预测加巴喷丁类药物的一些未识别的 ADR。

## 14. 加巴喷丁通过过氧化物酶体增植物激活受体- $\gamma$ 途径抑制 M1 巨噬细胞极化，减轻心肌梗死后心脏重构

Gabapentin attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction by inhibiting M1 macrophage polarization through the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  pathway

Eur J Pharmacol. 2024 Mar 15;967:176398.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176398

Zhenjun Li, Shaoxian Wang, Ying Qin, Bo Yang, Chengcheng Wang, Tianyi Lu, Jie Xu, Lige Zhu, Chen Yuan, Wei Han

目的：炎症调节心肌梗死（MI）后心室重构，加巴喷丁具有抗炎作用。我们研究了加巴喷丁在心肌梗死后的抗炎作用及其机制。

方法：将大鼠分为假手术组（ $n = 12$ ）、心肌梗死组（ $n = 20$ ）和心肌梗死 + 加巴喷丁组（ $n = 16$ ）。左冠状动脉结扎诱导心肌梗死。体外观察加巴喷丁对 THP-1 源性巨噬细胞的影响。

结果：在体内，心肌梗死后 1 周，加巴喷丁显著降低诱导型一氧化氮合酶（iNOS）；M1 巨噬细胞标志物表达和促炎因子（肿瘤坏死因子[TNF]- $\alpha$ 和白细胞介素[IL]-1 $\beta$ ）降低。加巴喷丁上调 M2 巨噬细胞标志物精氨酸酶-1 及 CD163 表达，增加几丁质酶样 3、IL-10、转化生长因子- $\beta$ 等抗炎因子表达。心肌梗死后 4 周，加巴喷丁治疗后心功能、梗死面积和心脏纤维化得到改善。加巴喷丁抑制心肌梗死大鼠交感神经活动，降低心室电不稳定性。加巴喷丁抑制酪氨酸羟化酶和生长相关蛋白 43。加巴喷丁下调神经生长因子（NGF），降低促炎因子（iNOS、TNF- $\alpha$ 和 IL-1 $\beta$ ）。在体外，加巴喷丁降低脂多糖刺激的巨噬细胞中 NGF、iNOS、TNF- $\alpha$ 和 IL-1 $\beta$ 的表达。机制研究表明，过氧化物酶体增植物激活受体- $\gamma$ 拮抗剂 GW9662 减弱了加巴喷丁的作用。加巴喷丁降低巨噬细胞质膜 $\alpha 2\delta 1$  表达，降低巨噬细胞钙含量。

结论：加巴喷丁通过过氧化物酶体增植物激活受体- $\gamma$ 活化抑制炎症，防止钙超载，从而减轻心脏重构。

## 非氨基甲酸酯

### 1. 非氨基甲酸酯治疗癫痫伴肌阵挛性无张力发作(EMAtS)的疗效观察

Efficacy of felbamate in a cohort of patients with epilepsy with myoclonic atonic seizures (EMAtS)

Epilepsy Res, 2024 Feb 2;201:107314:107314.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107314.

Laurel Reed, Michael Ciliberto, Susan L. Fong, Katherine Nickels, Eric Kossoff, Elaine Wirrell, Charuta Joshi

伴有肌阵挛性无张力性发作(EMAtS)的癫痫是一种罕见的儿童期发展性和癫痫性脑病，通常难以药物治疗。最佳的抗癫痫发作药物仍然是未知的。本研究报告了非氨基甲酸酯治疗儿童 EMATS 的疗效。六个大型儿童癫痫中心对其机构诊断为 EMAtS 的患者进行了回顾性图表回顾，并收集了有关非氨酸甲酯使用和疗效的数据。应答者被归类为在给定治疗下癫痫发作减少 50% 或更多的患者。在 259 名患者中，37 名(14%)接受了非氨基甲酸酯治疗。非氨基甲酸酯的有效率为 62%，高于左乙拉西坦或丙戊酸(分别为 15%， $p < 0.001$ 和 32%， $p = 0.001$ )，与生酮饮食相似(69%， $p = 0.8$ )。非氨基甲酸酯似乎是治疗 EMAtS 的有效药物，应在该疾病的治疗过程中予以积极考虑。

## 卡马西平

### 1. 伴有三叉神经痛的桥周动静脉畸形患者的治疗结果

Management outcomes of peripontine arteriovenous malformation patients presenting with trigeminal neuralgia

J Neurosurg, 2024 Feb 1;140(2):1:515-521.

DOI: 10.3171/2023.5.Jns23771.

Wuyang Yang, Shahab Aldin Sattari, James Feghali, Alice Hung, Yuxi Chen, Risheng Xu, Chetan Bettegowda, Michael Lim, Judy Huang

目的：以三叉神经痛为脑动静脉畸形（bAVM）的主要症状的报道很少。对于这些稀有且位于深部的脑动静脉畸形，报告病例的治疗偏向于手术治疗。在这里，作者报告了他们所在机构对患有同侧三叉神经痛（TN）的 bAVM 患者的治疗和结果。

方法：这是一项回顾性队列研究。在作者的机构 bAVM 数据库中查询了脑桥、脑池、脑干、三叉神经或小脑幕位置的非遗传性出血性毛细血管扩张 bAVM。具有完整数据的患者被纳入搜索三叉神经痛或“面部疼痛”作为主诉症状的患者中，TN 与 bAVM 在同一侧。分析了人口统计学、TN 和 bAVM 特征、管理策略以及 bAVM 和 TN 管理结果。

结果：确定了 57 例桥周 bAVM；其中 8 例（14.0%）因同侧 TN 被发现，其中 4 例（50%）患者出现 V2 分布面部疼痛。5 名患者（62.5%）接受卡马西平作为初始药物治疗，2 名患者（25%）接受多次神经根切断术，1 名患者（12.5%）接受微血管减压术。与 TN 相关的 bAVM 患者中没有一人出现出血，而与 TN 无关的 bAVM 患者中有 25 名（51%）（ $p < 0.01$ ）。TN 相关的 bAVM 总体上小于非 TN 相关的 bAVM，但差异无统计学意义（1.71 cm vs 2.22 cm,  $p = 0.117$ ），并且 Spetzler-Martin 分级相似。6 名患者（75%）接受了 bAVM 放射外科治疗（平均剂量 1800 cGy，平均靶体积 0.563 cm<sup>3</sup>），TN 症状完全缓解

（100%）。从放射外科手术到 TN 消退的平均时间为 193 天（范围 21-360）天，经治疗的 TN 相关 bAVM 中有 83.3% 通过放射外科手术消除。两名患者（12.5%）建议进行保守治疗，其中一名患者随后接受神经根切断术，另一名患者在随访期间因出血死亡。

结论：TN 相关的 bAVM 是一种罕见疾病，用于治疗指导的证据有限。放射外科可以安全有效地实现 TN 相关 bAVM 患者的持久 TN 控制。尽管其位置较深且未破裂，但放射外科治疗的闭塞率可达 83.3%。

### 2. 利用同步加速器高分辨率粉末 X 射线衍射技术测定由两种活性成分形成的新型共晶的结构

Using synchrotron high-resolution powder X-ray diffraction for the structure determination of a new cocrystal formed by two active principle ingredients

Acta Crystallogr C Struct Chem, 2024 Feb 1;80(Pt 2):37:37-42.

DOI: 10.1107/s2053229624000639.

Mathieu Guerain, Natalia T. Correia, Luisa Roca-Paixão, Hubert Chevreau, Frederic Affouard

卡马西平和 S-萘普生 (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O·C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>) 通过粉末 X 射线衍射 (PXRD) 求解。PXRD 方向图是在同步加速器 SOLEIL (法国) 的高分辨率光束线 CRISTAL 上测量的。使用蒙特卡洛模拟退火求解结构, 然后使用 Rietveld 细化进行细化。H 原子的位置是通过密度泛函理论 (DFT) 基态计算得到的。对称性与空间群 P212121 (No. 19) 和以下晶格参数是正交的:  $a = 33.5486$  (9),  $b = 26.4223$  (6),  $c = 5.3651$  (10) Å 和  $v = 4755.83$  (19) Å<sup>3</sup>。

### 3. 卡马西平诱发的粉刺性狼疮: 一例病例报告

Carbamazepine-induced comedonic lupus: A case report

Australas J Dermatol, 2024 Feb;65(1):82:82-84.

DOI: 10.1111/ajd.14184.

Roberto Fernandes Soares-Neto, Geysel Maria Lima da Piedade, Priscila Soares Pereira, Marcela Sampaio Lima, Pedro Dantas Oliveira, Jonnia Maria Sherlock Araújo, Paulo Ricardo Martins-Filho

### 4. KCNQ2 和 KCNQ3 新生儿癫痫的独特幅度积分脑电图发作模式和卡马西平靶向治疗: 一项病例系列研究

Distinctive Amplitude-Integrated EEG Ictal Pattern and Targeted Therapy with Carbamazepine in KCNQ2 and KCNQ3 Neonatal Epilepsy: A Case Series

Neuropediatrics, 2024 Feb;55(1):032:32-41.

DOI: 10.1055/a-2190-9521.

Ana Vilan, Ana Grangeia, José Mendes Ribeiro, Maria Roberta Cilio, Linda S. de Vries

背景: 卡马西平 (CBZ) 可有效治疗 KCNQ 2/3 相关性癫痫发作, 其可呈现独特的振幅整合脑电图 (aEEG) 模式。

目的: 评估如何提高与 KCNQ 2/3 变体相关的独特 aEEG 发作模式的识别能力, 从而实现 CBZ 的早期有效靶向治疗。

方法: 回顾性描述性研究 5 名新生儿与 KCNQ 2/3 致病基因变异入院 3 级新生儿重症监护病房 (NICU) 超过 8 年的时间。

结果：4名新生儿在首次电临床癫痫发作后平均61.5小时（最短12小时，最长120小时）后识别出独特的发作aEEG模式，并提示使用CBZ，这在所有新生儿中均有效。最近诊断的两名患者可以避免多药治疗，因为他们分别接受CBZ作为第一和第二种抗癫痫发作药物。连续正常电压（CNV）、睡眠-觉醒循环（SWC）和较短发作后抑制的5例患者中有3例神经发育结果正常。关于其余2例婴儿，1例未接受CBZ试验，癫痫发作负荷高，均表现为持续的发作后抑制，无SWC，并有中度至重度发育迟缓。除一名婴儿进行了产前诊断外，所有婴儿的遗传结果都在新生儿期后公布。

结论：在NICU中识别独特的发作aEEG模式，允许在遗传结果可用之前对4名新生儿进行早期有效的CBZ靶向治疗。此外，CNV背景模式与SWC和短期发作后抑制与正常发育结果相关。

## 5. 三叉神经性疼痛大鼠模型中卡马西平作用的性别差异

Sex differences in carbamazepine effects in a rat model of trigeminal neuropathic pain

Eur J Pharmacol, 2024 Mar 15;967:176386:176386.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176386.

Darciane Favero Baggio, Fernanda Mariano Ribeiro da Luz, Julia Maria Zortea, Vanessa Bordenowsky Pereira Lejeune, Juliana Geremias Chichorro

卡马西平（CBZ）是三叉神经痛的一线治疗方法，三叉神经痛是一种主要影响女性的面部疼痛疾病。眶下神经慢性收缩（CCI-ION）是研究这种情况的广泛使用模型，但大多数研究不包括女性。因此，本研究旨在表征CCI-ION后雌性大鼠的感觉和情感变化，并比较CBZ对两性的影响。在用CBZ（10和30mg/kg，ip）或载体治疗的大鼠的CCI-ION手术后15天评估机械异常性疼痛，并进行露天试验。独立组在条件位置偏好（CPP）范式和超声发声（USV）分析中进行了测试。收集血样以用于主要CBZ代谢物的剂量。30mg/kg的CBZ损害了CCI-ION雄性和假大鼠和CCI-ION雌性大鼠的运动，并导致后者的10-11-EPX-CBZ血浆浓度显著升高。只有雄性CCI-ION大鼠表现出增加的面部修饰，CBZ在10mg/kg时显著降低。10mg/kg的CBZ显著减少机械异常性疼痛，并且仅在雌性CCI-ION大鼠中诱导CPP。此外，女性CCI-ION表现出食欲USV的发射减少，但没有表现出焦虑样行为。综上所述，雄性和雌性CCI-ION大鼠在情感动机疼痛成分的表达上存在差异，CBZ在雌性中比雄性更有效。有必要在三叉神经性疼痛模型中使用两性进行进一步研究，以更好地了解药物治疗的病理生理机制和疗效的潜在差异。

## 普瑞巴林

### 1. $\alpha$ -硫辛酸和普瑞巴林联合治疗神经性疼痛的随机、双盲、对照试验：PAIN-CARE 试验

Randomized, double-blind, controlled trial of a combination of alpha-lipoic acid and pregabalin for neuropathic pain: the PAIN-CARE trial

Pain, 2024 Feb 1;165(2):461-469.

DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003038.

Ian Gilron, Sylvia Robb, Dongsheng Tu, Ronald R. Holden, Alan C. Jackson, Scott Duggan, Roumen Milev

我们比较了非镇静抗氧化剂 $\alpha$ -硫辛酸 (ALA) 与镇静抗惊厥药普瑞巴林的组合与每种单一疗法治疗周围神经病引起的神经性疼痛的效果。在这项随机、双盲、3 个周期的交叉试验中，参与者接受口服 ALA、普瑞巴林及其组合药物，每种药物为期 6 周。主要结果是最大耐受剂量 (MTD) 下的平均每日疼痛强度；次要结局包括生活质量 (SF-36)、睡眠 (医疗结果研究-睡眠量表)、不良反应、药物剂量和其他指标。在 55 名随机参与者 (20 名糖尿病神经病、19 名小纤维神经病和 16 名其他神经病) 中，46 名完成了 2 个周期，44 名完成了 3 个周期。在 MTD 时，平均疼痛强度 (0-10) 的主要结果为 5.32 (标准误差, SE = 0.18)、基线、ALA、普瑞巴林和联合用药分别为 3.96 (0.25)、3.25 (0.25) 和 3.16 (0.25) (ALA 与联合用药和普瑞巴林相比,  $P < 0.01$ )。糖尿病神经病变和其他神经病变亚组的治疗差异相似。ALA、普瑞巴林和联合用药的 SF-36 总分 (数字越高表示生活质量越好) 分别为 66.6 (1.88)、70.1 (1.88) 和 69.4 (1.87) (ALA 与联合用药和普瑞巴林相比,  $P < 0.05$ )。在 MTD 时，不良反应或药物剂量没有统计学上显著的治疗差异。该试验证明了普瑞巴林相对于 ALA 的优越性，但没有提供证据表明 ALA 与普瑞巴林联合治疗神经性疼痛有额外的益处。

### 2. 管理局灶性癫痫患者延迟或错过的普瑞巴林剂量：蒙特卡罗模拟研究

Managing delayed or missed pregabalin doses in patients with focal epilepsy: a Monte Carlo simulation study

Int J Clin Pharm, 2024 Feb;46(1):150-157.

DOI: 10.1007/s11096-023-01657-y.

Helin Xie, You Zheng, Chenyu Wang, Shiwei Song, Yihai Dai, Xian Huang, Maobai Liu, Xuemei Wu

背景：在癫痫药物治疗中，延迟或错过剂量是不可避免的。美国食品和药物管理局 (FDA) 目前推荐的针对不依从性的补救措施是通用的，缺乏临床证据。

目的：使用蒙特卡罗模拟评估癫痫患者延迟或错过普瑞巴林剂量的补救策略。

方法：使用已发表的普瑞巴林群体药代动力学模型进行蒙特卡罗模拟。通过模拟八个人群 (包括肾功能不全患者) 的各种依从性差的情况，评估了五种提议的治疗方案以及 FDA 建议的适用性。

结果：所有提议的治疗策略均与延迟时间和肾功能相关。当延迟时间相对较短时，建议立即常规剂量。对于轻度肾功能损害且肾功能正常、中度肾功能损害、重度肾功能损害和终末期肾病患者，服用常规剂量作为治疗方案的截止时间点为 1、2、4 和 12 小时，分别。然而，当延迟与给药间隔密切相关时，常规剂量与部分剂量相结合被证明是有效的。一般来说，在下一个预定时间补充常规剂量的 1.3 倍足以补偿错过的剂量。

结论：基于模型的模拟为错过或延迟普瑞巴林剂量的补救策略的有效性和可行性提供了定量证据。

### 3. 普瑞巴林对脂多糖所致脓毒症肾及肾内皮损伤的保护作用

Protective effect of pregabalin on renal and renal endothelial damage in sepsis induced by lipopolysaccharide

Immunopharmacol Immunotoxicol, 2024 Feb;46(1):55:55-66.

DOI: 10.1080/08923973.2023.2250911.

Dilek Çevik, Nurhan Gümrül, Rahime Aslankoç, Özlem Özmen, Arzu Yalçın, Oğuzhan Kavruk

目的：探讨普瑞巴林 (PRG) 对脂多糖 (LPS) 所致脓毒症肾脏及肾内皮损伤的保护作用。

材料与方法：将大鼠随机分为三组：对照组、LPS 组和 LPS+PRG 组。向对照组口服 30mg/kg 盐溶液和腹腔内(i.p.)5mg/kg 盐溶液。LPS 的施用量为 5 mg/kg，腹腔内注射。到 LPS 组。在 LPS+PRG 组中，在 LPS 给药前一小时口服 PRG 30mg/kg，一小时后腹腔注射 5mg/kg。应用 LPS。LPS 给药后 6 小时处死大鼠。

结果：白细胞 (WBC)、粒细胞、血尿素氮 (BUN)、肌酐、尿酸、总氧化状态 (TOS) 和氧化应激指数 (OSI) 显著升高 ( $p < 0.05$ );与对照组相比，LPS 组的血小板 (PLT)、活化部分凝血活酶时间 (aPTT) 和总抗氧化状态 (TAS) 显著降低 ( $p < 0.05$ )。LPS+PRG 组 WBC、粒细胞、BUN、肌酐、尿酸、TOS 和 OSI 显著降低 ( $p < 0.05$ )；与 LPS 组相比，PLT、aPTT 和 TAS 显著增加 ( $p < 0.05$ )。组织病理学检查显示 LPS 组肾脏及肾内皮损伤较 LPS+PRG 组减轻。免疫组化结果显示,与 LPS 组相比,LPS 组肾组织中 IL1- $\beta$ 、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 的表达量以及肾内皮组织中 Toll 样受体-4(TLR-4)和 NF- $\kappa$ B 的表达量显著增加。与对照组相比，LPS+PRG 组显著降低 ( $p < 0.001$ )。

结论：脓毒症导致肾脏和肾内皮损伤，PRG 减轻了这种损伤。因此 PRG 可用于脓毒症的预防性治疗，并得到更多研究的支持。

### 4. 成人人群普瑞巴林使用和处方模式的趋势：一项为期 10 年的药物流行病学研究

Trends in Pregabalin Use and Prescribing Patterns in the Adult Population: A 10-Year Pharmacoepidemiologic Study

CNS Drugs, 2024 Feb;38(2):153:153-162.

DOI: 10.1007/s40263-024-01064-5.

Nofar Benassayag Kaduri, Reuven Dressler, Wiessam Abu Ahmad, Victoria Rotshild

背景和目标：普瑞巴林在世界范围内稳步普及，流行病学研究表明，标签、标签外和娱乐用途有所增加。在以色列，普瑞巴林处方不受管制物质立法的管制，因此需要检查其使用趋势，以便进行潜在的政策调整。本研究的目的是评估 10 年期间普瑞巴林处方的趋势，表征普瑞巴林处方个体的人口统计学和临床特征，并确定与高强度普瑞巴林使用相关的风险因素。

方法：这项回顾性纵向研究根据从克拉利特医疗集团（CHS）电子数据库中提取的数据，检查了 2010 年至 2019 年普瑞巴林处方的趋势。每个报告年度分别计算普瑞巴林处方率。进行了单变量分析，以比较 2019 年和 2010 年普瑞巴林使用者的人口统计学和临床特征。进行多变量回归分析，以评估特定人口统计学和临床特征的剂量相关模式。

结果：普瑞巴林处方率在 10 年内增加了一倍多 [比值比 (OR) 2.3,  $p = 0.001$ ]，2019 年达到每 100 名 CHS 成员 7.2 张 [95% 置信区间 (CI) 7.18-7.28] 张处方。老年人口的处方率最高 (55-74 岁和 75 岁以上的人群分别为每 100 名 CHS 成员 13.2 和 24.1 张处方)。同年普瑞巴林与阿片类药物、苯二氮卓类药物和 Z 类药物的给药很常见;然而，与 2010 年相比，2019 年同时使用这些药物的患者比例有所下降 ( $P < 0.001$ )。男性、社会经济地位低下的患者、35-54 岁的患者以及服用阿片类药物、苯二氮卓类药物和 Z 类药物的患者接受更高的普瑞巴林剂量。

结论：普瑞巴林在以色列成人 CHS 人群中的使用量显著增加，与全球数据一致。随着时间的流逝，使用量的增加可能表明处方过量。需要对滥用模式进行更多研究，以确定最容易使用高剂量和高强度普瑞巴林的人群。

## 5. 普瑞巴林在小鼠模型中的口服及由此产生的药物成瘾特征

Oral self-administration of pregabalin in a mouse model and the resulting drug addiction features

Saudi Pharm J, 2024 Feb;32(2):101935:101935.

DOI: 10.1016/j.jsps.2023.101935.

Yusuf S. Althobaiti

处方药滥用是一个在全球迅速增长的问题。普瑞巴林是一种抗惊厥、镇痛和抗焦虑药物，可有效治疗多种神经系统疾病;然而，人们越来越关注其广泛的非法使用。已有文献报道普瑞巴林可诱导小鼠条件性位置偏爱。在目前的调查中，普瑞巴林的潜力，以引起自由选择饮酒的药物成瘾的小鼠模型，其识别和强制戒断后的戒断行为的影响，进行了研究。将 22 只雄性 BALB/c 小鼠随机分为 3 组 ( $n = 7-8$ /组)：对照组、普瑞巴林-30 和普瑞巴林-60。研究分为三个阶段：习惯 (第 1-5 天) 与免费水的获取，自由选择饮用 (第 6-13 天) 与接受一个水和一个普瑞巴林瓶的普瑞巴林组，和强制禁欲 (第 14-21 天) 与免费水的获取。在第 13 天，进行第一次旷场测试，然后进行新物体识别测试。在第 21 天，进行第二次旷场试验，随后进行悬尾试验和

强迫游泳试验。普瑞巴林引起高剂量组的自愿饮酒，同时导致新物体识别测试中的识别记忆表现下降。此外，普瑞巴林诱导戒断一段时间后，在强迫游泳和尾部悬挂测试。这是第一个报告，以建立一个动物模型的自由选择普加巴林饮用，可用于进一步的分子研究和靶向治疗普加巴林成瘾。

## 6. 甲基苯丙胺是普瑞巴林滥用中最常见的伴随物质

Methamphetamine as the most common concomitant substance used with pregabalin misuse

J Pharm Biomed Anal, 2024 Apr 15;241:115996:115996.

DOI: 10.1016/j.jpba.2024.115996.

Duygu Yeşim Ovat, Rukiye Aslan, Umut Kirli, Serap Annette AkgÜR

背景和目的：普瑞巴林（PGB）的非医疗用途在许多国家越来越受到关注，因为滥用普瑞巴林会带来严重后果。缓刑系统内的司法案件、多个吸毒者和治疗计划中的患者以高于建议的剂量服用 PGB，通常无需处方。因此，在确定 PGB 是用于医疗目的还是滥用时，通过将其添加到常规分析量表中来分析 PGB 非常重要。在这项研究中，通过液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）分析了法医和临床病例尿液样本中的 PGB（单一或多种物质使用、伴随物质）。除了普瑞巴林阳性病例的社会人口学和临床特征外，还从临床和法医角度分别评估了结果。

方法：2022 年 12 月至 2023 年 4 月期间从“药物滥用缓刑系统”（法医案件，n = 640）和本院各科室（临床病例，n = 371）收治到成瘾毒理学实验室的所有尿液样本。对 1011 例患者进行免疫分析。LC-MS/MS 方法同时分析尿液样品中的苯丙胺、苯并蛻皮碱、可卡因、可待因、甲基苯丙胺、吗啡、3,4-甲基二氧基-N-甲基苯丙胺（MDMA）、11-nor-9-karboksi-Δ9-tetrahydrokannabinol 和普瑞巴林。PGB 于 2022 年 12 月被添加到我们的常规物质筛选分析量表中，以检测普瑞巴林的使用情况。

结果：在 12.3% 的概率病例和 13.2% 的临床病例中检测到 PGB。PGB 阳性病例的平均年龄为 26.55 岁 ± 7.52 岁，主要是男性（%85,9）。在 53.2% 的法医病例（n = 42）和 38.7% 的临床病例（n = 19）中检测到单个 PGB。与 PGB 同时检测到的最常见物质是苯丙胺类兴奋剂（苯丙胺类兴奋剂：苯丙胺、甲基苯丙胺、摇头丸/摇头丸等）。（22.8% 的法医案件和 46.9% 的临床案件），其次是同时使用大麻（24.1% 的法医案件和 26.5% 的临床案件）。同时使用阿片类药物的情况很少见（法医病例的 1.3% 和临床病例的 4.1%）。PGB 的检出率在采集样本的月份之间有显著差异（ $\chi^2 = 82.8$ ,  $df=4$ ,  $p < 0.001$ ）。

结论：与先前的研究表明阿片类药物是伴随 PGB 的最普遍物质不一致，我们的结果表明，兴奋剂（尤其是 ATSSs）是伴随 PGB 的最普遍物质，其次是大麻。在概率病例中，PGB 检测的比例很高，通常是因为单一的药物滥用引起了人们的注意。这些结果表明，PGB 可用于避免法律后果。对于实验室来说，重要的是要意识到，他们需要在必要时进行更改，以便在分析面板中添加新滥用的物质，因为地区和文化之间的差异会影响物质使用模式。

## 艾司利卡西平

### 1. 在真实世界的临床场景中，一夜之间从卡马西平切换到艾司利卡西平：一项回顾性研究

Overnight switch from carbamazepine to eslicarbazepine in a real-life clinical scenario: a retrospective study

Neurol Sci, 2024 Feb 5.

DOI: 10.1007/s10072-024-07354-6.

Biagio Maria Sancetta, Lorenzo Ricci, Jacopo Lanzone, Marilisa Boscarino, Flavia Narducci, Giulia Lippa, Marianna Nesta, Vincenzo Di Lazzaro, Mario Tombini, Giovanni Assenza

背景：卡马西平（CBZ）是一种首选的抗癫痫发作药物（ASM），其疗效通常因不良反应（AE）而无效。艾司利卡西平（ESL）是CBZ的结构衍生物，具有更好的药代动力学/耐受性特征。我们描述了癫痫患者（PwE）夜间CBZ到ESL转换的经验，以改善癫痫发作控制、AE和ASM依从性。

方法：我们回顾性纳入了19例PwE（12例女性， $53 \pm 21$ 岁），他们因单个/多个问题而接受了CBZ到ESL过夜转换：疗效差（pEff, N = 8,42%）、耐受性（pToll, N = 11,58%）、依从性（pAdh, N = 2,10%）。9/19（47%）有精神合并症。在 $3.5 \pm 3$ 个月（T1）和 $6.5 \pm 1.5$ 个月（T2）后的转换时间（T0）记录临床变量、癫痫发作频率和AE。

结果：在T1时，pEff组1/8（13%）无癫痫发作，2/8（25%）为反应者（> 50%癫痫发作减少），2/8（25%）无癫痫发作变化，3/8（37%）癫痫发作恶化；后者是那些患有最严重的癫痫和脑病的人。在pToll组中，所有PwE都经历了AE的消失/改善。在pAdh组中，所有PwE都报告了依从性改善。四名辍学者。在T2时，组内没有记录到变化，而在整个样本中，6/15（40%）是反应者，4/15（27%）是无癫痫发作者。没有人抱怨 Powered by Aries Systems Corporation 的编辑经理®和 ProduXion 经理®精神恶化，而6/19（32%）的人经历了情绪/行为的好处。

结论：CBZ到ESL的夜间转换为提高疗效、耐受性、依从性和精神症状提供了机会。

### 2. 醋酸艾司卡巴西平治疗局灶性和双侧强直阵挛性癫痫的疗效、安全性和耐受性

Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive eslicarbazepine acetate in patients with focal to bilateral tonic-clonic seizures

Epilepsy Res, 2024 Feb;200:107285:107285.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2023.107285.

Steve Chung, Samy Guirguis, David Cantu, Joana Moreira, Luís M. Magalhães, Diane Hall, Todd Grinnell

目的：报告醋酸艾司利卡巴西平(ESL)辅助治疗减少局灶性强直阵挛发作(FBTCS)的有效性、安全性和耐受性。

方法: 数据汇集在 3 个随机临床试验(RCT)中, 辅助 ESL 治疗局灶性癫痫发作。包括接受 800 或 1200 毫克/天 ESL 治疗且在基线期间经历 $\geq 1$  FBTCS 的患者。使用 FBTCS 标准化癫痫发作频率(SSF), 应答率( $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$  和  $100\%$ )以及首次 FBTCS 的时间来测量疗效。不良事件(AE)列表为每个亚组。

结果: 在原始的 1447 例患者中, 安全人群中的 438 例患者在基线时 FBTCS  $\geq 1$ (有效人群,  $n = 429$ )。还分析了基线时 $\geq 2$  FBTCS (安全性,  $n = 354$ ; 疗效,  $n = 346$ )和 $\geq 3$  FBTCS (安全性,  $n = 294$ ; 疗效,  $n = 288$ )的患者。1200mg/天 ESL 组在 $\geq 1$  基线 FBTCS ( $P = 0.0395$ )和 $\geq 3$  基线 FBTCS ( $P = 0.0091$ )的患者中经历了较低的最小二乘平均 SSF 与安慰剂。与安慰剂相比, 1200mg/天 ESL 的 50% 有效率改善( $\geq 1$  FBTCS,  $P = 0.005$ ;  $\geq 2$  FBTCS,  $P = 0.0063$ ;  $\geq 3$  FBTCS,  $P = 0.0016$ )。与安慰剂相比, 1200mg/天 ESL 的 75% 有效率改善( $\geq 1$  FBTCS,  $P = 0.0315$ ;  $\geq 2$  FBTCS,  $P = 0.0215$ ;  $\geq 3$  FBTCS,  $P = 0.0099$ ), 800mg/天 ESL  $\geq 2$  FBTCS ( $P = 0.0486$ )。1200 毫克/天 ESL 治疗的患者的 100% 有效率更高(不显著)。对于 $\geq 1$  FBTCS 亚组, 第一次 FBTCS 的时间较长, 800( $P = 0.0008$ )和 1200 mg/天( $P = 0.0020$ ) ESL 与安慰剂相比,  $\geq 2$  FBTCS ( $P = 0.0060$ )和 $\geq 3$  FBTCS ( $P = 0.0152$ )亚组。总体而言, 不良事件发生率在各亚组之间相似, 并且低于原始随机对照试验。

结论: 辅助性 ESL 在 FBTCS 患者中产生了强烈的反应, FBTCS 是一种与 SUDEP 相关的癫痫发作类型, 损伤率高。辅助性 ESL 在经历 FBTCS 的患者中耐受性良好

## 芬氟拉明

### 1. 药物治疗 Dravet 综合征的疗效:系统评价和网络荟萃分析

Efficacy of pharmacological treatments for Dravet syndrome: Systematic review and network meta-analysis

Seizure. 2024 Feb 7:117:90-97.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.02.004

Dujiang Xia, Peng Zhang, Yankun Chen, Xi Liu, Yangmei Chen

背景: 许多抗癫痫药物 (ASM) 已被开发用于治疗 Dravet 综合征 (DS)。本网络荟萃分析旨在综合分析 ASMs 在退行性椎体滑移患者治疗后的疗效, 特别是对非无癫痫发作患者的疗效。

方法: 检索 PubMed、EMBASE、Cochrane Library、Chinese National Knowledge Infrastructure 数据库。通过每月惊厥发作频率 (MCSF) 较基线降低的百分比或个体惊厥发作频率 (CSF) 较基线降低至少 50%或 75%来评估治疗效果。

结果: 包括 6 个随机对照试验, 633 名参与者和 7 个方案, 基于 4 个附加的 ASMs-芬氟拉明 (FFA), 司替戊醇 (STP), 大麻二酚 (CBD) 和索替司他。在脑脊液减少至少 50%和 75%方面, 所有药物方案都优于安慰剂, 但只有 STP、0.4 mg/kg/d FFA (FFA0.4) 和 0.7 mg/kg/d FFA (FFA0.7) 降低 MCSF。STP (50 mg/kg/d) 与降低 MCSF 的相关性最高, CSF 中 MCSF 至少比基线降低 50%, 其次是 FFA0.4 和 FFA0.7。索替司他和 CBD 也可有效减少退行性椎体滑移患者的癫痫发作。

结论: STP 可作为减少 DS 患者癫痫发作的首选药物方案, 而 FFA0.4 可作为第二选择。其他药物疗法也可以作为替代疗法。STP、FFA0.4 和 FFA0.7 可能在大多数 DS 患者中始终表现出良好的疗效, 而其他方案可能存在显著的个体差异。在使用这些药物治疗退行性痴呆时, 适当的剂量选择和密切监测是必要的。

### 2. 芬氟拉明治疗癫痫持续状态: 1 例成人 Lennox-Gastaut 综合征患者的应用及文献回顾

Fenfluramine for the treatment of status epilepticus: use in an adult with Lennox-Gastaut syndrome and literature review.

Neurol Res Pract. 2024 Feb 22;6(1):10.

Doi: 10.1186/s42466-023-00306-z.

Strzelczyk A, Becker H, Tako L, Hock S, Hattingen E, Rosenow F, Mann C.

背景: 需要新的治疗方法来控制难治性癫痫持续状态(status epilepticus, SE)。本研究旨在评估芬氟拉明 (FFA)作为 SE 急性治疗方案的潜在有效性。我们总结了在 SE 中使用口腔 FFA 的临床病例。

方法: 报道 1 例因难治性 SE 接受 FFA 治疗的 Lennox-Gastaut 综合征(LGS)患者的临床资料。为了确定评价 FFA 在 SE 中的应用的研究, 我们进行了系统性的文献检索。

结果：共获得 4 例儿童和成人 Dravet 综合征(DS)合并 LGS 患者急性期 FFA 治疗的病例报道。我们详细报告了一名 30 岁女性结构性 LGS 患者，其表现为高频率的全身性强直和利尿性癫痫发作，但未恢复到临床基线水平，从而构成 SE 的诊断。拉科酰胺(600 mg/d)、布伐拉西坦(300 mg/d)、丙戊酸(1600 mg/d)和各种苯二氮䓬类药物均未缓解 SE。由于持续的难治性 SE 和无明显的超声心动图，开始使用 FFA 治疗，初始剂量为 10 mg/d (0.22 mg/kg 体重[bw])，并在 10 天内迅速增加到 26 mg/d (0.58 mg/kg 体重)。随后，患者的 SE 在 4 天内消退，临床表现明显改善，并恢复了活动能力，可以在理疗师的帮助下行走。在文献报道的 3 例 DS 合并 SE 患者中，均给予 FFA 治疗，并在数天内观察到 SE 停止。4 例患者在 FFA 治疗期间均未观察到治疗相关不良事件。

结论：FFA 可作为 DS 合并 LGS 患者 SE 急性期的有效治疗手段。观察数据显示，FFA 检查时 SE 频率降低，提示 FFA 在这些人群中具有潜在的预防作用。

### 3. 我们从 FFA 在 DS 和 LGS 中的真实疗效中学到了什么？临床实践中的上市后研究

What have we learned from the real-world efficacy of FFA in DS and LGS? A post-marketing study in clinical practice  
*Epilepsy Behav*, 2024 Feb;151:109620:109620.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109620.

Adrián Valls Carbó, Álvaro Beltrán, Irene Sánchez-Miranda Román, Borja Cabal, Pablo Gómez-Porro, Ángel Aledo-Serrano, Gloria López Sobrino, Fernando Ayuga, María Gómez Eguilaz, Antonio Gil-Nagel

目的：评估芬氟拉明（FFA）在常规临床实践中治疗 Dravet 综合征（DS）和 Lennox-Gastaut 综合征（LGS）人群的有效性和耐受性。

方法：这是对 2018 年至 2022 年在单一中心开始 FFA 治疗的 DS 或 LGS 患者的回顾性分析。从电子病历中收集患者人口统计学、病史、癫痫发作特征和治疗结果。提取并分析 FFA 治疗的持续时间、剂量方案、癫痫发作频率、癫痫发作严重程度、认知、社交和运动结局的改善以及不良事件。在 12 个月时，每月癫痫发作频率与基线相比连续  $\geq 2$  个月持续降低  $\geq 50\%$  来评估有效性；无缛获是次要措施。

结果：研究中纳入的 68 名患者中有 56 名患者有癫痫发作频率数据。12 个月时，50 例患者 (89.3%) 继续接受 FFA 治疗；这些患者中有 58% 达到了  $\geq 50\%$  的持续缓解，10% 的患者没有癫痫发作。分别有 70.7%、36.2% 和 27.6% 的患者出现认知、运动和社会改善。在 29.4% 的患者中，伴随的抗癫痫发作药物的总数减少了  $\geq 1$ 。唐氏综合征和 LGS 患者在这些结局上没有发现差异；FFA 开始时的年龄和 12 个月时间点的年龄没有影响。59.7% 的患者至少经历过一次 AE；在 86.5% 的病例中，不良事件与治疗有合理关系。虽然 70.3% 的 AE 是自我解决的，其余 81.8% 的患者经历了轻度 AE，但 1 名患者经历了与 FFA 无关的严重 AE，导致患者死亡。没有肺动脉高压或室性心脏病的病例。

意义：在对真实世界数据的回顾性分析中，DS 或 LGS 患者 FFA 治疗的有效性和耐受性与随机临床试验中的有效性和耐受性一致。

#### 4. 评估盐酸芬氟拉明作为口服溶液治疗与 Lennox-Gastaut 综合征相关的癫痫发作

Evaluating fenfluramine hydrochloride as an oral solution for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome

Expert Rev Neurother, 2024 Mar;24(3):235-249.

DOI: 10.1080/14737175.2024.2313548.

Frank M. C. Besag, Michael J. Vasey, Richard F. M. Chin

引言：Lennox-Gastaut 综合征（LGS）是一种严重的儿童期发病发育性和癫痫性脑病，其特征是难治性癫痫发作，包括强直/失张力“滴”癫痫发作，以及智力障碍和脑电图上的缓慢棘波放电。芬氟拉明以前作为减肥药处方，但后来被撤回，最近在美国、欧盟和英国被批准用于辅助治疗与 LGS 相关的癫痫发作。

涵盖领域：作者回顾了芬氟拉明治疗 LGS 的临床试验的疗效和安全性结果。然后，作者讨论了芬氟拉明可能特别关注的不良反应的证据，即心脏异常和体重减轻，在使用芬氟拉明治疗 LGS 难治性癫痫发作的背景下。

专家意见：芬氟拉明在短期和长期临床试验中已证明可有效降低 LGS 癫痫发作频率，尤其是下降癫痫发作。这些研究中使用的低剂量（≤26 mg/天）尚未报告瓣膜性心脏病和肺动脉高压，但数据有限。由于其新颖的作用机制，芬氟拉明可能对其他抗惊厥药物反应不足的 LGS 有益。然而，在大多数情况下，包括芬氟拉明在内的这些药物都无法实现无癫痫发作的最终目标。

#### 5. 评价盐酸芬氟拉明作为口服溶液治疗 Lennox-Gastaut 综合征相关癫痫的疗效

Evaluating fenfluramine hydrochloride as an oral solution for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome

Expert Rev Neurother. 2024 Mar;24(3):235-249.

DOI: 10.1080/14737175.2024.2313548

Frank M C Besag, Michael J Vasey, Richard F M Chin

Lennox-Gastaut 综合征（LGS）是一种严重的儿童期发病的发育性和癫痫性脑病，其特征是治疗难治性癫痫发作，包括强直性/失张力性“下降”癫痫发作，以及脑电图上的智力损伤和慢尖波放电。芬氟拉明，以前作为一种减肥药，但后来被撤销，最近在美国，欧盟和英国被批准用于辅助治疗与 LGS 相关的癫痫发作。

涉及领域：作者回顾了芬氟拉明治疗 LGS 的临床试验的有效性和安全性结果。作者随后讨论了在使用芬氟拉明治疗 LGS 难治性癫痫发作的背景下，可能与芬氟拉明特别相关的不良反应的证据，即心脏异常和体重减轻。

专家意见：在短期和长期临床试验中，芬氟拉明已证明可有效减少 LGS 患者的癫痫发作频率，特别是减少癫痫发作。然而，在这些研究中使用的低剂量（ $\leq 26$  mg/天）下，没有关于瓣膜性心脏病和肺动脉高压的报道，数据有限。由于其新的作用机制，芬氟拉明可能对其他抗癫痫药物反应不充分的 LGS 有益。然而，在大多数情况下，这些药物，包括芬氟拉明，都不能达到消除癫痫发作的最终目标。

## 氨己烯酸

### 1. 关于婴儿癫痫痉挛综合征患者使用氨己烯酸 15 年的真实世界数据

Fifteen years of real-world data on the use of vigabatrin in individuals with infantile epileptic spasms syndrome

Epilepsia, 2024 Feb;65(2):430-444.

DOI: 10.1111/epi.17808.

Mathieu Kuchenbuch, Tommaso Lo Barco, Nicole Chemaly, Catherine Chiron, Rima Nabbout

目的：本研究旨在评估我们在 2000 年至 2018 年期间使用的婴儿癫痫痉挛综合征（IESS）治疗方案。我们开始使用氨己烯酸（VGB），如果对 VGB 的临床电反应（痉挛和脑电图[EEG]）未获得或不完整，则添加类固醇。

研究方法：根据 2009 年以来生成的包含相关关键词的电子健康记录（EHR），从我们医院的临床数据仓库中招募接受 VGB 治疗的 IESS 患者。我们确诊了 IESS。从 EHR 中提取临床、EEG、成像和生物学数据。我们分析了与短期缓解、缓解时间、复发、痉挛复发时间以及末次随访时痉挛的存在相关的因素。

结果：我们收集了 198 例患者的数据（女性：46.5%，IESS 发作：6 [4.5-10.3]个月，随访：4.6 [2.5-7.6]年，中位数[Q1-Q3]），包括 129 例（65.2%）可识别病因的患者。在 IESS 诊断后 17 (5-57.5) 天开始 VGB。共有 113 名个体是应答者（队列的 57.1%），64 名单独使用 VGB，38 名 VGB 进一步联合类固醇（分别为应答者的 56.6%和 33.6%）。在应答者中，33 例（29%）经历了痉挛复发，大多数是痉挛发作较晚的患者（ $p = .002$ ）和痉挛停止后接受 VGB <24 个月的患者，而 VGB 的持续时间较长（45% vs. 12.8%， $p = .003$ ）。在随访时，92 名患者无复发（占整个队列的 46.5%），其中 26 名患者无治疗（13.1%）。112 人（56.6%）仍在接受 VGB，持续时间为 3.2 (1.75-5.7) 年。

意义：我们的序贯方案引入 VGB，然后添加类固醇是一个有效的替代联合 VGB 类固醇的方法在 IESS。它避免了类固醇相关的不良事件，以及那些从 VGB-类固醇组合。根据我们的数据，7 天的时间似乎足以评估 VGB 反应，并在需要时快速添加类固醇。持续 VGB 2 年可以平衡复发和治疗引起的不良事件的风险。

### 2. 氨己烯酸相关脑异常的 MRI 表现及其鉴别诊断

The vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI and their differential diagnosis

Clin Radiol, 2024 Feb;79(2):94-94-101.

DOI: 10.1016/j.crad.2023.11.010.

D. G. Corrêa, B. Telles, T. de A. L. Freddi

氨己烯酸是一种抗癫痫药物，可抑制 $\gamma$ -氨基丁酸（GABA）-转氨酶。氨己烯酸的抗惊厥作用涉及增加 GABA 水平和减弱谷氨酸-谷氨酰胺循环。氨己烯酸适应症包括婴儿痉挛和难治性局灶性癫痫发作。尽管氨己烯酸在儿科癫痫学中具有重要作用，但在使用 1 年后高达 30% 的患者中，氨己烯酸具有不良反应，例如视网膜毒性，以及磁共振成像（MRI）的脑部异常。在使用氨己烯酸治疗婴儿痉挛症的儿童中，MRI 显示大脑异常的患者百分比在 22-32% 之间变化。出现这些影像学异常的危险因素是隐源性婴儿痉挛、年龄 < 12 个月、高剂量和可能伴随的激素治疗。临床上，这些异常通常是无症状的。组织学分析显示白色物质空泡化和髓鞘内水肿。氨己烯酸相关脑异常的典型 MRI 表现为双侧，T2 加权成像显示对称性高信号，弥散受限，通常累及苍白球、丘脑、丘脑底核、大脑脚、中脑、背侧脑干（包括内侧纵束）和小脑齿状核。在这篇文章中，作者的目的是综述氨己烯酸相关脑异常的临床表现、组织病理学特征、影像学方面和 MRI 鉴别诊断。

## 苯妥英

### 1. 在学术医疗中心进行初始静脉负荷剂量后苯妥英目标水平的评估

Evaluation of Goal Phenytoin Levels After an Initial Intravenous Loading Dose at an Academic Medical Center

Ann Pharmacother, 2024 Feb;58(2):148:148-155.

DOI: 10.1177/10600280231174570.

Christine S. Kim, Lena K. Tran, Melanie Z. Goodberlet, Paul M. Szumita, Kaylee K. Marino

背景：苯妥英静脉负荷剂量用于癫痫持续状态，以迅速达到治疗水平。由于苯妥英钠复杂的药代动力学特征和非标准化的基于体重的负荷剂量，在初始负荷后准确评估苯妥英水平可能具有挑战性。

目的：本分析的目的是确定初始负荷剂量后达到苯妥英目标水平的患者发生率，并描述有助于达到目标水平的因素。

研究方法：这项单中心、回顾性队列分析得到了我们机构审查委员会的批准，纳入了 2016 年 5 月至 2021 年 3 月接受苯妥英负荷的成人患者。如果在负荷前 24 小时内未抽取总苯妥英水平，如果在抽取第一个水平前给予维持剂量，或如果患者在负荷前接受苯妥英，则将患者排除。主要终点为初始负荷后达到校正目标苯妥英水平  $\geq 10$  mcg/mL 的患者百分比。采用多元回归分析确定达到苯妥英钠目标水平的预测因子。

结果：在纳入的 152 名患者中，139 名患者 (91.4%) 在第一次负荷后达到了校正的目标水平。达到目标的患者接受了显著更高的基于体重的中位负荷剂量 (19.1 mg/kg [15.0-20.0] vs 12.6 mg/kg [10.1-15.0],  $P < 0.01$ )。多变量分析确定基于体重的给药是达到校正目标水平的统计学显著预测因素 (比值比, 1.30; 95%CI, 1.12-1.53;  $P < 0.01$ )。

结论和相关性：大多数患者在初始负荷后达到了校正的苯妥英目标水平。较高的中位体重负荷剂量被证明是达到目标水平的预测因子，应鼓励快速终止癫痫发作。未来的研究是必要的，以确认影响快速达到目标苯妥英水平的患者特异性因素。

### 2. 静脉注射磷妥英治疗急性带状疱疹相关疼痛的疗效和安全性：一项安慰剂对照随机试验

Efficacy and safety of intravenous fosphenytoin for patients with acute herpes zoster-associated pain: A placebo-controlled randomized trial

J Dermatol, 2024 Feb;51(2):234:234-242.

DOI: 10.1111/1346-8138.17054.

Masako Iseki, Takenobu Yamamoto, Youichi Ogawa, Yuta Majima, Yoichiro Abe, Daisuke Watanabe, Fumimasa Amaya, Toshio Hasegawa, Kazuhiro Inafuku, Toshifumi Kosugi, Yukiko Nomura, Tokiko Deguchi, Toshihisa Hamada, Kenji Shimizu, Saori Arai, Morito Takahashi, Izumi Hamada, Yuko Ishikawa, Makoto Kawashima

大多数带状疱疹患者出现急性带状疱疹相关疼痛。非阿片类镇痛药通常用于治疗急性带状疱疹相关性疼痛，但通常无效。我们给急性带状疱疹相关性疼痛患者静脉注射苯妥英的前体药物磷苯妥英，以检查其镇痛效果和安全性。在日本的 13 个医疗机构，我们进行了一项 II 期，双盲，安慰剂对照，随机试验静脉注射磷苯妥英治疗日本急性带状疱疹相关性疼痛患者，非阿片类镇痛剂对其镇痛效果不足。患者被随机分配(1:1:1)接受 18mg/kg (高剂量)单次静脉注射磷苯妥英，12mg/kg (低剂量)单次静脉注射磷苯妥英，或安慰剂。主要终点是从基线评分到给药后 120 分钟数值评分量表评分的每小时平均变化(斜率)。十七名患者被随机分配到低剂量磷苯妥英组(n = 6, 中位年龄 62.5 岁, 范围 39-75 岁), 高剂量磷苯妥英组(n = 5, 中位年龄 69.0 岁, 范围 22-75 岁)和安慰剂组(n = 5, 中位年龄 52.0 岁, 范围 38-72 岁)。一名患者因研究性药物稀释失败而被排除在外。由于 2019 年冠状病毒病的影响，这项研究被中止。高剂量和低剂量磷苯妥英组的斜率显著低于安慰剂组(分别为  $P < 0.001$  和  $P = 0.016$ )。在血浆总苯妥英浓度为 10-15 $\mu\text{g}/\text{mL}$  时推断对静脉注射磷酸苯妥英的反应性(从基线到给药后 120 分钟的数值评分评分降低 $\geq 2$  分)。治疗紧急不良事件在临床上没有引起安全问题，静脉注射磷苯妥英耐受性良好。静脉注射磷苯妥英似乎是治疗急性带状疱疹相关性疼痛的有效和有希望的替代疗法。试验注册 [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) : nCT04139330。

### 3. 苯妥英引起的早发性癫痫性脑病: 成纤维细胞生长因子 12 突变的诊断线索

Early-Onset Epileptic Encephalopathy Responsive to Phenytoin: A Diagnostic Clue for Fibroblast Growth Factor 12 Mutation

Cureus, 2024 Feb;16(2):e53906.

DOI: 10.7759/cureus.53906.

Nadia M. Saleem, Nidheesh Chenchery, Sen Thomas, Gail Alexander, Biju Madathil

我们介绍了一个三岁女孩的病例，她患有罕见的遗传性癫痫，发育迟缓。她出生于非血亲家庭，在剖宫产分娩后不久就需要复苏。患者在出生后 36 小时内首次癫痫发作，并发展为难治性癫痫。由于长时间癫痫发作，她需要多次住院。尽管多年来尝试了多种药物组合，但她只对苯妥英有反应。基本影像学检查和其他研究（包括基因分析）揭示了成纤维细胞生长因子 12 (FGF12) 突变。这些基因的突变会导致与严重发育迟缓相关的难治性早发性癫痫发作。由于对苯妥英的早期和适当干预，她的癫痫发作控制良好，这可能带来更好的发育结果。

## 地西洋

### 1. 单剂量地西洋鼻喷雾剂后的脑电图活动：一项初步研究

Intracerebral electrographic activity following a single dose of diazepam nasal spray: A pilot study

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):380:380-387.

DOI: 10.1002/epi4.12890.

Michael D. Privitera, Lucy C. Mendoza, Enrique Carrazana, Adrian L. Rabinowicz

目的：苯二氮卓类补救药物可用于治疗癫痫发作簇，这是与患者通常的癫痫发作模式不同的频繁癫痫发作活动的间歇性刻板发作。NeuroPace RNS®系统是一种通过颅内电极检测异常电图活动并通过电刺激控制癫痫发作的器械。电图活动在数天至数周内的减少与每日抗癫痫发作药物（ASM）的长期疗效有关。在这项初步研究中，检查了数小时至数天的电描记活动，以评估单剂量经证实的补救治疗（地西洋鼻喷雾剂）快速起效的影响。

研究方法：患有临床指征 RNS（稳定设置和 ASM 使用）的成人志愿者（>18 岁）在没有临床癫痫发作的情况下接受基于体重的地西洋鼻喷雾剂。计算了 7 天（给药前）基线期内 10 min、每小时和 24 h 间隔的检测次数和检测持续时间总和的描述性统计量。使用 1 SD 阈值将每个时间间隔的给药后检测结果与相应的基线检测间隔进行比较。还将给药后发生的长时间发作次数与基线进行了比较。

结果：五名参与者入组，四名完成了研究；被排除的参与者在研究期间反复发作。给药后和平均基线值之间的检测结果没有一致的变化（差异>1 SD）。虽然变异性很高（1 SD 通常接近或超过平均值），但 3 名受试者在治疗后显示出一个或多个电描记变量降低的可能趋势。

重要性：在这一小组参与者中，RNS 评估的电图检测和持续时间并不是与单剂量急救药物相关的短期效应的敏感指标。检测的变异性可能掩盖了可测量的药物效应。

简单的语言总结：急救药物用于治疗癫痫发作簇。反应性神经刺激（RNS）设备检测并记录癫痫脑电波，然后发送脉冲以帮助停止癫痫发作。这项初步研究观察了一剂补救治疗是否会改变 RNS 检测到的大脑活动。检测范围非常广泛，这使得很难看到药物是否或如何改变大脑活动。新的研究应该着眼于其他类型的大脑活动，多剂量和更大的患者群体。

## 司替戊醇

### 1. 添加司替戊醇在真实世界临床实践中的功效和耐受性：Dravet 综合征和非 Dravet 发育性脑病和癫痫性脑病的观察性研究

Efficacy and tolerability of add-on stiripentol in real-world clinical practice: An observational study in Dravet syndrome and non-Dravet developmental and epileptic encephalopathies

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):164:164-175.

DOI: 10.1002/epi4.12847.

Antonio Gil-Nagel, Angel Aledo-Serrano, Álvaro Beltrán-Corbellini, Laura Martínez-Vicente, Adolfo Jimenez-Huete, Rafael Toledano-Delgado, Irene Gacía-Morales, Adrián Valls-Carbó

目的：评估司替戊醇 (STP) 作为 Dravet 综合征和非 Dravet 难治性发育性和癫痫性脑病 (DREE) 辅助治疗的疗效和耐受性。

方法：对鲁伯医院所有患有 DREE 和处方辅助 STP 的儿童和成人进行回顾性观察研究 2000 年 1 月至 2023 年 2 月的国际研究。结果包括保留率、应答者率（总癫痫发作频率相对于基线减少  $\geq 50\%$  的患者比例）、无癫痫发作率、癫痫持续状态应答者率、不良事件发生率和个体不良反应事件，在第 3、6 和 12 个月以及最后一次访视时报告。总体报告了 Dravet 和非 Dravet 亚组的癫痫结果。结果：总共纳入 82 名患者（55 名 Dravet 综合征患者和 27 名非 Dravet DREE）。中位年龄为 5 岁（范围 1-59 岁），Dravet 组癫痫发作的中位年龄（4.9 [3.6-6] 个月）比非 Dravet 组（17.9 [6-42.3]， $P < 0.001$ ）更年轻。中位随访时间 STP 为 24.1 个月（2 年；范围 0.3-164 个月），Dravet 组（35.9 个月；范围 0.8-164）比非 Dravet 组（17 个月范围 0.3-62.3， $P < 0.001$ ）更长）。12 个月时，保留率、应答率和无癫痫发作率分别为 68.3% (56/82)、65% [48-77%] 和 18% [5.7-29%]。这些癫痫发作结果在各组之间没有统计学上的显著差异。46.3% 的患者 (38/82) 报告了不良事件，组间无差异。

意义：在癫痫和发育性脑病患者群体中，非 Dravet DREE 患者与 Dravet 患者的辅助 STP 结局相似综合症。

## 氯胺酮

### 1. 氯胺酮作为区域麻醉辅助剂的有效性和安全性：随机对照试验的系统综述和荟萃分析。

Efficacy and safety of ketamine as an adjuvant to regional anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

J Clin Anesth. 2024 Feb 22;94:111415.

Doi: 10.1016/j.jclinane.2024.111415.

Xiang J, Cao C, Chen J, Kong F, Nian S, Li Z, Li N.

目的：探讨局部麻醉(local anesthesia, LA)中添加氯胺酮是否会延长镇痛持续时间。设计：对随机对照试验进行系统回顾和荟萃分析。设置：主要数据是在手术室和术后恢复病房获得的。患者：共 1011 例患者纳入分析，ASA 分级 i、ii 级。实施的手术包括剖宫产术、骨科手术、乳腺癌根治术、泌尿外科或下腹部手术和腔内近距离治疗植入物植入。干预措施：在电子数据库中广泛检索后，将接受区域麻醉联合或不联合全身麻醉、LA 加或不加氯胺酮的患者纳入分析。区域麻醉包括椎管内麻醉、臂丛神经阻滞、胸神经阻滞、腹横肌平面阻滞、股神经和坐骨神经阻滞。测量：主要结局是镇痛持续时间。次要观察指标为运动和感觉阻滞持续时间和起效时间以及氯胺酮相关不良反应。数据用连续数据的均数差和二分类数据的比值比(OR)及其 95%置信区间表示。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入研究进行偏倚风险评估。根据 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and evaluation)工作组系统对各结局的证据质量进行分级。

主要结果：共纳入 20 项随机对照试验。氯胺酮辅助 LA 可延长镇痛持续时间(172.21 min, 95% CI, 118.20 ~ 226.22;0.00001, I<sup>2</sup> = 98%)，尤其是周围神经阻滞(366.96 min, 95% CI, 154.19 ~ 579.74;P = 0.0007, I<sup>2</sup> = 98%)。次要结局显示氯胺酮可延长感觉阻滞持续时间(29.12 min, 95% CI, 10.22 ~ 48.01;P = 0.003, I<sup>2</sup> = 96%)，对运动阻滞(6.94 min, 95% CI -2.65 ~ 16.53;P = 0.16, I<sup>2</sup> = 84%)、运动和感觉阻滞起效时间(运动起效时间-1.17 min, 95% CI -2.67 ~ 0.34;P = 0.13, I<sup>2</sup> = 100%;感觉起效时间, -0.33 min, 95% CI, -0.87 ~ 0.20;P = 0.23, I<sup>2</sup> = 96%)以及氯胺酮相关不良反应(OR, 1.97, 95% CI,0.93 ~ 4.17;

结论：氯胺酮是一种理想的局麻药辅助用药，无论何种麻醉方式。总体而言，证据质量较低。

### 2. 氯胺酮和曲马多辅助布比卡因用于单侧开放性卵巢囊肿腰麻的效果：一项随机对照试验

Effects of Ketamine and Tramadol As Adjuvants to Bupivacaine in Spinal Anesthesia for Unilateral Open Ovarian Cystectomy: A Randomized Controlled Trial.

Cureus. 2024 Feb 23;16(2):e54776.

Doi: 10.7759/cureus.54776.

Mahdi AH, Kahloul M, Mohammed MJ, Mohammed AK.

背景与目的: 脊椎麻醉有许多优点和可取的特点。然而, 它与局部麻醉药物相关的各种副作用相关。椎管内麻醉时减少局麻药的剂量有助于减少副作用, 但可能导致镇痛效果降低或麻醉失败。因此, 添加佐剂可能在增加获益的同时减轻副作用。目的: 评价氯胺酮和曲马多作为布比卡因的佐剂对脊髓镇痛持续时间的影响。比较三组的镇痛效果、安全性和优越性。主要结局是脊髓镇痛持续时间, 以及感觉和运动阻滞的起效时间和持续时间。次要结局包括心率、平均动脉压以及恶心、呕吐、镇静、寒战和术后头痛等不良反应的发生率。方法: 采用随机双盲对照研究方法, 选择 120 例择期在蛛网膜下腔麻醉下行开放单侧卵巢囊肿剥除术的女性患者。纳入标准: 年龄 16 ~ 45 岁, 美国麻醉医师协会(ASA)分级 i、ii 级。采用随机数字表法将患者分为布比卡因组(B 组, n=40)、布比卡因混合不含防腐剂氯胺酮组(BK 组, n=40)和布比卡因混合不含防腐剂曲马多组(BT 组, n=40)。结果: 两组的平均脊髓镇痛持续时间(以分钟计)有显著性差异( $P < 0.001$ ), BK 组( $165 \pm 4$ )与 B 组( $170 \pm 5$ )比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ ), BT 组( $313 \pm 8$ )与 B 组( $170 \pm 5$ )比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。BK 组( $165 \pm 4$ )与 BT 组( $313 \pm 8$ )比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。结论: 布比卡因腰麻时联合应用 25 mg 氯胺酮和 25 mg 曲马多可显著影响术后镇痛持续时间。曲马多可延长椎管内麻醉时间, 氯胺酮可缩短椎管内麻醉时间。两种佐剂的使用均未产生不期望的效果。

### 3. 肠-脑轴在 arketamine 预防慢性束缚应激雄性小鼠作用中的作用

A role of gut-brain axis on prophylactic actions of arketamine in male mice exposed to chronic restrain stress.

Pharmacol Biochem Behav. 2024 Feb 23;238:173736.

Doi: 10.1016/j.pbb.2024.173736.

Ma L, Eguchi A, Liu G, Qu Y, Wan X, Murayama R, Mori C, Hashimoto K.

肠-脑轴, 包括肠道微生物群和微生物群衍生的代谢物, 可能与抑郁症有关。本文报道了新型抗抑郁药 arketamine 对慢性束缚应激 (CRS) 抑郁模型的持续预防作用。在本研究中, 我们研究了肠-脑轴在 CRS (7 天) 模型中对 arketamine 预防作用的作用。预先给予 arketamine (10 mg/kg, CRS 发作前 1 d) 可显著抑制 CRS 诱导的雄性小鼠体重减轻, 增加强迫游泳试验的不动时间, 降低蔗糖偏好试验的蔗糖偏好性, 并降低前额叶皮质 (PFC) 突触蛋白 (GluA 1 和 PSD-95) 的表达。肠道微生物群分析表明, arketamine 预处理可能会恢复 CRS 暴露小鼠肠道微生物群丰度的改变。非靶向代谢组学分析揭示了四种代谢物 (例如, L-亮氨酸, N-乙酰基-L-谷氨酰胺, 2-(2, 4-二氯苯基)-3-[4-(二甲氨基)苯基]丙烯腈, L-苏氨酸酰胺), 其在对照组和 CRS 组之间改变;然而, 发现在盐水+CRS 组和 arketamine + CRS 组之间改变。网络分析表明 PFC 中的突触蛋白与某些微生物群和血液代谢物之间存在相关性。这些结果表明, 肠-脑轴 (包括其代谢产物) 可能部分促成 CRS 模型中 arketamine 的持续预防作用。

#### 4. 交错使用异丙酚-氯胺酮维持 DBS 生理学和血流动力学稳定性：一项双盲随机对照试验。

Interleaved Propofol-Ketamine Maintains DBS Physiology and Hemodynamic Stability: A Double-Blind Randomized Controlled Trial.

Mov Disord. 2024 Feb 23.

Doi: 10.1002/mds.29746

Kornilov E, Baker Erdman H, Kahana E, Fireman S, Zarchi O, Israelashvili M, Reiner J, Glik A, Weiss P, Paz R, Bergman H, Tamir I.

背景与目的脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)的金标准麻醉是“唤醒”方式,仅使用局部麻醉。虽然它提供了高质量的微电极记录和治疗窗评估,但它可能导致患者过度紧张,并可能导致欠佳的手术结局。全身麻醉或深度镇静是一种替代方法,但可能降低生理测试的可靠性和导线定位的准确性。目的:探讨一种新的用于 DBS 手术生理测试阶段的氯胺酮诱导清醒镇静麻醉方案。方法:将拟行丘脑底核 DBS 手术的帕金森患者随机分为实验组和对照组。生理实验时,各组分别输注氯胺酮 0.25 mg/kg/h 和生理盐水。生理测试前后两组均给予丙泊酚中度镇静。主要结局是记录质量。次要结局包括血流动力学稳定性、导线准确性、运动和认知结局、患者满意度和不良事件。结果:共纳入 30 例患者,每组 15 例。术中氯胺酮和生理盐水下电生理特征和导线定位相似。氯胺酮作用下震颤幅度稍低。术后氯胺酮组患者对麻醉的满意度明显高于对照组。两组统一帕金森病评定量表第三部分的改善程度相似。围手术期未发现氯胺酮对血流动力学稳定或认知功能有负面影响。结论:氯胺酮清醒镇静可提供与清醒状态相当的高质量微电极记录。此外,它似乎可以提供更好的患者满意度和血流动力学稳定性,同时保持相似的术后结局。因此,它有望成为 DBS 的一种新的替代麻醉方案。

#### 5. (R)-氯胺酮恢复社交隔离饲养小鼠的前岛皮质活动和认知缺陷。

(R)-ketamine restores anterior insular cortex activity and cognitive deficits in social isolation-reared mice.

Mol Psychiatry. 2024 Feb 23.

Doi: 10.1038/s41380-024-02419-6.

Yokoyama R, Ago Y, Igarashi H, Higuchi M, Tanuma M, Shimazaki Y, Kawai T, Seiriki K, Hayashida M, Yamaguchi S, Tanaka H, Nakazawa T, Okamura Y, Hashimoto K, Kasai A, Hashimoto H.

长期的社会孤立会增加心理健康问题的风险,包括认知障碍和抑郁症。虽然亚麻醉氯胺酮被认为对抑郁症患者的认知障碍有效,但其作用背后的神经机制尚不清楚。在这里,我们确定了独特的激活前岛叶皮层(aIC)作为一个特征性特征,在全脑区域的小鼠饲养在社会隔离和治疗(R)-氯胺酮,氯胺酮对映体。使用自由移动小鼠的纤维光度测定记录,我们发现社交隔离减弱了社交接触时的 aIC 神经元激活,并且(R)-氯胺酮而不是(S)-氯胺酮能够抵消这种减少。(R)-氯胺酮在社交记忆测试中促进了社交隔离饲养小鼠的社交认

知。aIC 失活抵消了 (R) -氯胺酮对社会记忆的影响。我们的研究表明, (R) -氯胺酮有希望作为一种有效的干预措施, 通过恢复 aIC 功能的社会认知缺陷的潜力。

## 6. 重度抑郁症患者和健康志愿者服用 (R, S) -氯胺酮后海马体积的变化

Hippocampal volume changes after (R,S)-ketamine administration in patients with major depressive disorder and healthy volunteers.

Sci Rep. 2024 Feb 24;14(1):4538.

Doi: 10.1038/s41598-024-54370-9.

Evans JW, Graves MC, Nugent AC, Zarate CA Jr.

海马和杏仁核与抑郁症的病理生理和治疗有关。临床前模型表明, 这些区域的压力相关变化可以通过抗抑郁药 (包括氯胺酮) 逆转。临床研究已经确定了抑郁症的减少量, 这被认为是由早期生活压力增强和反复抑郁发作恶化。本研究使用 3 T 和 7 T 结构磁共振成像数据来检查与氯胺酮治疗相关的海马和杏仁核子域体积的纵向变化。数据来自于之前的一项双盲、安慰剂对照、交叉试验, 试验对象为健康志愿者 (HV) 和未用药的难治性抑郁症 (TRD) 患者。(3 T: 18 例 HV, 26 例 TRD, 7 T: 17 例 HV, 30 例 TRD), 在基线和 40 分钟 IV 氯胺酮后扫描两次 (0.5mg/kg) 或盐水输注 (急性: 输注后 1-2 天, 中期: 输注后 9-10 天)。两组之间未观察到基线差异。输注后 10 天, 在 TRD 个体中, 氯胺酮和安慰剂扫描之间观察到整个左杏仁核体积略有增加。在任一场强下, TRD 和 HV 个体之间没有发现其他差异。这些发现揭示了氯胺酮对皮质结构影响的时间。

## 7. 神经生理学证据表明, 额顶叶连接和 GABA-A 受体的变化支持氯胺酮的抗抑郁反应。

Neurophysiological evidence that frontoparietal connectivity and GABA-A receptor changes underpin the antidepressant response to ketamine.

Transl Psychiatry. 2024 Feb 24;14(1):116.

Doi: 10.1038/s41398-024-02738-w.

Sumner RL, McMillan RL, Forsyth A, Muthukumaraswamy SD, Shaw AD.

揭示抗抑郁剂量氯胺酮在抑郁症患者中的急性皮质药效学是确定缓解症状的具体作用机制的关键。虽然下游效应的特征是可塑性增加和抑郁症减少, 但正是大脑中的急性反应引发了这一系列事件。皮质层间和皮质-皮质连接和受体动力学的计算建模提供了使用氯胺酮输注过程中记录的人类脑电图 (EEG) 数据来询问这个问题的机会。在此, 在基线和 0.44 mg/kg 氯胺酮剂量 (包括推注和输注) 期间, 记录了一组 30 例重度抑郁症 (MDD) 患者的静息状态 EEG。额顶叶连接进行了评估, 使用动态因果模型, 以适应丘脑皮质模型的层次连接节点内侧前额叶皮层和上级顶叶小叶。我们发现一个显著增加, 顶叶到额叶 AMPA 介导的连接和额叶 GABA 时间常数显著下降。这两个参数的变化与参与者对氯胺酮的抗抑郁反应相关。NMDA 受体的时间常数和抑制性神经元内输入到浅表锥体细胞的变化没有生存校正多重比较, 并没有与抗抑郁反应。这些结果提供

的证据表明，氯胺酮的抗抑郁作用可能是由急性额顶叶连接和 GABA 受体动力学介导的。此外，它支持大量文献，表明氯胺酮抗抑郁特性的急性机制与 GABA-A 和 AMPA 受体相关，而不是 NMDA 受体拮抗作用。

## 8. 硬膜外艾司氯胺酮对腹腔镜和机器人下腹部手术后术后睡眠质量的疗效：一项随机、双盲、对照试验的研究方案。

Efficacy of epidural esketamine on postoperative sleep quality after laparoscopic and robotic lower abdominal surgeries: a study protocol for randomised, double-blind, controlled trial.

BMJ Open. 2024 Feb 27;14(2):e081589.

Doi: 10.1136/bmjopen-2023-081589.

Yang Y, Zhang Y, Zhou G, Yang Z, Yan H, Zhang J.

简介：术后睡眠障碍显著影响术后恢复。静脉给予艾司氯胺酮已被证明有可能改善术后睡眠质量。然而，硬膜外应用艾司氯胺酮改善术后睡眠质量的有效性仍有待阐明。本研究旨在探讨术中及术后使用硬膜外艾司氯胺酮对下腹部微创手术患者术后睡眠质量的影响。方法：本研究为随机、双盲、平行组、安慰剂对照试验。将以 1 : 1 的比例将共计 128 例接受微创下腹部手术的成人患者随机分配至艾司氯胺酮组或安慰剂组。艾司氯胺酮组：术中给予硬膜外艾司氯胺酮 0.2 mg/kg，术后给予硬膜外艾司氯胺酮 25 mg。所有患者术后均行硬膜外镇痛。本研究的主要结局是术后第 3 天睡眠质量差的发生率。睡眠质量评估将使用匹兹堡睡眠质量指数和睡眠数字评定量表进行。主要的次要结局指标包括术后疼痛和焦虑抑郁评分。术后 5 d 内采用数字评分法对静息痛和运动痛进行评估。手术前后采用医院焦虑抑郁量表进行焦虑抑郁评分。安全性结果将包括谵妄、烦躁不安、幻觉、头晕和噩梦。分析将按照意向治疗原则进行，伦理学和传播：本研究已获得上海癌症中心伦理委员会的伦理学批准(2309281-9)。在参与试验之前，所有患者均提供书面知情同意。试验结果将发表在同行评议的期刊上。

## 9. 氯胺酮的快速和持续的抗抑郁作用是由不同的机制驱动的。

Ketamine's rapid and sustained antidepressant effects are driven by distinct mechanisms.

Cell Mol Life Sci. 2024 Feb 27;81(1):105.

Doi: 10.1007/s00018-024-05121-6.

Rawat R, Tunc-Ozcan E, Dunlop S, Tsai YH, Li F, Bertossi R, Peng CY, Kessler JA.

相对于单次氯胺酮给药，多次亚麻醉剂量氯胺酮给药增加了抗抑郁作用的持续时间，但介导这种持续作用的机制尚不清楚。在这里，我们证明了氯胺酮对情感行为的快速和持续影响是由单独的和时间上不同的机制介导的。单剂量氯胺酮的快速效应是由于海马齿状回中未成熟神经元的活性增加而不增加神经发生。在两周内

用六剂氯胺酮治疗，使最后一次注射氯胺酮后的行为效应持续时间增加了一倍。然而，与氯胺酮的快速作用不同，这种更持续的行为效应与未成熟神经元活性的增加无关，而是与钙视黄蛋白阳性和双皮质蛋白阳性未成熟神经元数量的增加相关。这种神经发生的增加与骨形态发生蛋白（BMP）信号传导（一种已知的神经发生抑制剂）的减少有关。将表达 BMP 4 的慢病毒注射到齿状回中维持了龕中的 BMP 信号传导，并阻断了氯胺酮的持续（但不是快速）行为效应，表明 BMP 信号传导的减少是氯胺酮持续效应所必需的。因此，虽然氯胺酮的快速作用是由于齿状回中未成熟神经元的活性增加而不需要神经发生的增加，但氯胺酮的持续作用需要 BMP 信号传导的减少和神经发生的增加以及神经元活性的增加沿着。了解氯胺酮的双重作用机制将有助于开发新的速效疗法，这些疗法也具有安全，可靠和持续的效果。

## 10. “神秘体验”对氯胺酮和经典致幻剂的抗抑郁作用至关重要吗？

Are "mystical experiences" essential for antidepressant actions of ketamine and the classic psychedelics?

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2024 Feb 27.

Doi: 10.1007/s00406-024-01770-7.

Hashimoto K.

对解离性麻醉剂氯胺酮和经典致幻剂（如裸盖菇素）的快速和持续抗抑郁作用的兴趣越来越大，这是值得注意的。然而，氯胺酮和迷幻剂都被认为会引起急性神秘体验；氯胺酮会导致分离症状，如体外体验，而迷幻剂通常会带来幻觉体验，如与宇宙或自然的深刻统一感。这些神秘体验在增强抑郁症患者抗抑郁疗效方面的作用目前是一个正在进行的研究和辩论的领域。临床研究表明，氯胺酮或（S）-氯胺酮（艾司氯胺酮）给药后的分离症状与其抗抑郁特性无直接关系。相比之下，（R）-氯胺酮（arketamine）的抗抑郁潜力，被认为缺乏解离性副作用，尚未在大规模临床试验中得到最终证明。此外，尽管 5-羟色胺 5-HT 2A 受体的激活对于致幻剂在人类中的致幻作用至关重要，但其在抗抑郁作用中的确切作用仍在讨论中。本文探讨了神秘的经验，在提高氯胺酮和经典迷幻药的抗抑郁疗效的重要性。

## 11. 艾司氯胺酮抑制脊髓背角中的 JNK-c-Jun 通路以缓解大鼠的骨癌疼痛

Esketamine inhibits the JNK-c-Jun pathway in the spinal dorsal horn to relieve bone cancer pain in rats.

Mol Pain. 2024 Feb 28:17448069241239231.

Doi: 10.1177/17448069241239231.

Duan C, Zhu Y, Zhang Z, Wu T, Shen M, Xu J, Gao W, Pan J, Wei L, Su H, Shi C.

癌症引起的骨痛（CIBP）是晚期肿瘤患者最常见和最可怕的症状之一。X-C 基序趋化因子配体 12（CXCL 12）和 CXCR 4 受体与骨癌疼痛中的胶质细胞活化相关。此外，丝裂原活化蛋白激酶（MAPK），作为下游 CXCL 12/CXCR 4 信号，和 c-Jun，作为激活蛋白 AP-1 组分，有助于发展的各种类型的疼痛。然而，具体的 CIBP 机制仍然未知。艾司氯胺酮是一种非选择性 N-甲基-D-天冬氨酸受体（NMDA）抑制剂，临床上常

用作镇痛药，但其在骨癌疼痛中的镇痛机制尚不清楚。我们使用肿瘤细胞植入 (TCI) 模型，并探讨了 CXCL 12/CXCR 4, p-MAPK 和 p-c-Jun 在脊髓中稳定上调。免疫荧光图像显示 TCI 后第 14 天脊髓中活化的小胶质细胞和小胶质细胞中 CXCL 12/CXCR 4、p-MAPK (p-JNK、p-ERK、p-p38 MAPK) 和 p-c-Jun 的共表达。鞘内注射 CXCR 4 抑制剂 AMD 3100 可减少 JNK 和 c-Jun 磷酸化，鞘内注射 JNK 抑制剂 SP 600125 和艾司氯胺酮也可减轻 TCI 诱导的疼痛，并减少小胶质细胞中 p-JNK 和 p-c-Jun 的表达。总体而言，我们的数据表明，脊髓中小胶质细胞的 CXCL 12/CXCR 4-JNK-c-Jun 信号通路介导了癌症诱导骨痛中的神经元致敏和疼痛超敏反应，艾司氯胺酮通过抑制 JNK-c-Jun 通路发挥其镇痛作用。

## 12. 围手术期应用氯胺酮对成人患者术后抑郁症状的疗效：一项系统回顾和荟萃分析及试验序贯分析

Efficacy of perioperatively application of ketamine on postoperative depressive symptoms in adult patients: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis.

J Affect Disord. 2024 Feb 28;353:27-35.

Doi: 10.1016/j.jad.2024.02.085.

Wei Q, Li M, Jiang Y, Liu X.

背景：围手术期使用氯胺酮是否能降低术后抑郁症状的风险仍不确定。对氯胺酮用于成人手术患者的临床疗效进行系统评价和荟萃分析。

方法：从数据库建立至 2023 年 5 月 24 日，两名研究者使用相关的医学主题词和自由文本关键词，独立地系统地检索了 Cochrane 对照试验中央注册库(Central)、Medline、Web of Science 和 PsycINFO 数据库。

结果：共纳入 29 篇文献，5327 例患者。汇总分析显示氯胺酮组与对照组相比并没有显著降低术后抑郁情绪的发生率，试验序贯分析(trial sequential analysis, TSA)未得出结论。氯胺酮组术后抑郁量表评分显著降低。局限性:大多数手术患者的随机对照试验将抑郁量表评分作为主要结局。术后抑郁的发生率被作为次要结局进行评估或未进行评估。此外，不统一的评估量表引入了更大的异质性。需要更严格的方法和更高质量的证据进行进一步研究，以更好地了解氯胺酮对手术麻醉围手术期抑郁的影响。

结论：现有证据表明，氯胺酮不能显著降低成人手术患者术后抑郁情绪的发生率。但氯胺酮可降低术后抑郁评分。

## 丙戊酸钠

### 1. 三级学术医疗中心比较丙戊酸静脉推注与静脉肩负式给药的安全性

Safety of Intravenous Push Valproate Compared with Intravenous Piggyback at a Tertiary Academic Medical Center

Clin Drug Investig. 2024 Mar;44(3):175-181.

DOI: 10.1007/s40261-024-01349-z

Felicia Y Wang , Kevin C McLaughlin , Michael J Schontz , Jeremy R DeGrado , Robert E Dannemiller

背景与目的：目前关于丙戊酸钠静脉推注(IVP)与静脉肩负式(IVPB)给药的安全性的数据有限。这项回顾性前后分析的目的在于比较 2022 年 3-5 月通过 IVPB 给药和 2022 年 6-8 月通过 IVP 给药的丙戊酸的安全性。

方法：共纳入 890 例 IVPB 和 440 例 IVP。本分析的主要终点是输液部位反应(浸润或静脉炎)的发生率。

结果：记录的静脉(IV)部位反应的发生率在 IVPB 和 IVP 给药队列之间显示出最小的差异。根据 Naranjo 算法，将所有 IVPB 和 IVP 输注部位反应归类为可能或可疑。其他安全性终点包括由丙戊酸钠引起的心动过缓、低血压或镇静。本试验观察到类似的安全性特征，包括与丙戊酸相关的心动过缓、低血压和镇静事件。使用 Naranjo 算法将所有安全事件进一步归类为可能或可疑。收集药师审核至丙戊酸给药的时间。与 IVPB 队列相比，IVP 队列中从药师医嘱验证到丙戊酸盐给药的平均时间显著更快。

结论：IVP 丙戊酸给药可能被认为是安全的，可以在急症护理环境中获得更优化的临床和操作结果。

## 咪达唑仑

### 1. 咪达唑仑对癫痫患者杏仁核和海马高频振荡的影响

Effects of midazolam on high-frequency oscillations in amygdala and hippocampus of epilepsy patients

Epilepsia. 2024 Feb 17.

DOI: 10.1111/epi.17916

Jonas M Hebel , Michael Lanz , Thomas Malina , Stefan R G Stodieck, Michel Le Van Quyen

高频振荡(HFOs)与正常脑功能相关,但也越来越多地被认为是致痫组织的潜在生物标志物。鉴于中间神经元活性在 HFO 生理性产生中的重要作用,我们研究了 $\gamma$ -氨基丁酸 A 型(GABAA)-苯二氮卓受体激动剂咪达唑仑(MDZ)对其的调节作用。在这里,我们分析了 13 例药物难治性局灶性癫痫患者的杏仁核和海马的 80 个颅内电极触点,这些患者在术前监测期间接受了咪达唑仑来终止癫痫发作。在 MDZ 应用之前和之后比较了波纹(80-250Hz)和快速波纹(FRs;250-400Hz),并根据其来源分为发作起始区(SOZ)内和 SOZ 外。我们发现 MDZ 明显抑制了所有 HFOs(波纹和 FRs),而非 SOZ 触点相比,SOZ 内波纹的减少明显较少。SOZ 内 FRs 发生率受影响较小,尤其是在海马接触中。在少数病例中,MDZ 给药后 FRs 甚至明显增加。我们的结果首次证明了 MDZ 对杏仁核和海马中 HFO 的显著调节,从而为在致痫区 GABA 介导的抑制功能障碍及其在 HFO 产生中的作用提供了见解。

# 药物监测

## 1. 美国通用抗癫痫发作药物供应链: 来自美国政府数据库分析的观察

US Generic Antiseizure Medication Supply Chain: Observations from Analysis of US Government Databases

Seizure, 2024 Feb 5;117:83:83-89.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.02.003.

Pradeep Javarayee, Jennifer Meylor, Shamshad Shahrukh, Shannon Pollock, Rene Andrade-Machado, Jeetendra Sah, Hema Patel

背景: 在过去的几十年里, 仿制药的生产已经从美国转移出去。从生产商到经销商的药品供应链日益全球化和复杂化。这导致了制造瓶颈, 造成药物短缺。回顾这一过程, 因为它涉及抗癫痫发作药物(ASM)显示差距, 我们的理解其复杂性。了解这些过程对于防止药物短缺至关重要。

目的: 这项研究的目的是检查通用手工制品的供应, 重点是生产, 标签和重新包装。

方法: 使用来自美国食品和药物管理局(FDA)和国家医学图书馆(NLM)网站 DailyMed 的数据来评估供应链细节, 以收集关于抗癫痫发作药物配方、生产地点和标签的信息。

结果: 在 3142 个 ASM 相关的现行国家药品规范(NDC-9)编码中, 2663 个 NDC-9 编码具有简化新药申请(ANDA)状态。大部分(94.8%)为肠内, 只有 5.2% 为肠外(静脉和肌肉注射)。我们确定了 82% 的这些代码的制造国, 对应于 306 个唯一的 ANDA 号码。12 个国家的 119 个生产厂家生产通用的 ASM 成品剂型(FDF): 103 种用于肠内, 21 种用于肠外。印度是内部 ASM FDF 的主要生产国, 有 49 个网站, 其次是美国, 有 36 个。关于肠外制剂, 5 个国家有 21 个独特的制造地点。42% 的 103 个肠内手工制造厂生产多个手工制造厂, 其中一个设施生产 8 个不同的手工制造厂。34.4% 的设施与 3 个以上的安达相关, 15.1% 的设施与 5 个以上的安达相关。22.7% 的 ADA 缺乏生产设施标识符。加巴喷丁和普瑞巴林是最常见的口服 ASM。

结论: 印度是一般手工制造业 FDF 生产的主要来源, 这导致了对该国整体供应依赖性的担忧。全球供应静脉手工和小额金融机构发展基金的设施很少。许多 NDC-9 规范缺少数据, 这些规范强调了供应链透明化的紧迫性。

## 2. 通过超高效液相色谱-串联质谱法定量血浆和唾液样品中的左乙拉西坦浓度: 在癫痫孕妇治疗药物监测中的应用

Quantitation of levetiracetam concentrations in plasma and saliva samples by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application to therapeutic drug monitoring for pregnant women with epilepsy

Biomed Chromatogr, 2024 Feb;38(2):e5777.

DOI: 10.1002/bmc.5777.

Mengyu Zhang, Ying Jin, Wanling Li, Chaoqun He, Xiangjie Di, Yifei Duan, Lei Chen, Zhenlei Wang

尽管左乙拉西坦 (LEV) 具有良好的线性药代动力学特性, 但治疗药物监测 (TDM) 对于癫痫孕妇来说仍然是必要的。本研究旨在建立一种简单、可靠、灵敏的超高效液相色谱-串联质谱 (UPLC-MS/MS) 方法来测定血浆和唾液样本中的 LEV 浓度, 以支持中国孕妇 LEV 的常规 TDM 患有癫痫。使用稳定同位素标记的 LEV-d6 作为内标。使用具有正电喷雾电离功能的 UPLC-MS/MS 系统对提取的样品进行分析。流动相 A 是含有 5mM 乙酸铵和 0.1% 甲酸的水, 而 B 相是含有 0.1% 甲酸的 1:1 甲醇-乙腈。该方法经过验证并用于测定非妊娠和妊娠癫痫患者的 LEV 浓度。所开发的方法在浓度范围为 0.1-50 $\mu$ g/mL 的血浆和唾液样本中得到验证。LEV 的批次内和批次间准确度范围为 -7.0% 至 2.9%, 精度介于 2.7% 至 9.3% 之间。妊娠患者的平均剂量标准化 LEV 谷血浆浓度显着低于非妊娠患者 ( $4.73 \pm 2.99$  vs.  $7.74 \pm 3.59$  ng/mL/mg/天;  $P < 0.0001$ )。建议在妊娠不同阶段常规进行 LEV TDM。

### 3. 基于废水的流行病学的可靠性是否受季节影响? 与药品处方的比较分析

Is the reliability of wastewater-based epidemiology affected by season? Comparative analysis with pharmaceuticals prescriptions

Environ Sci Pollut Res Int, 2024 Mar;31(11):16426:16426-16436.

DOI: 10.1007/s11356-024-32110-w.

Marco Carnevale Miino, Tomáš Macsek, Taťána Halešová, Tomáš Chorazy, Petr Hlavínek

几位作者已经提出了基于废水的流行病学 (WBE) 来估计药物的消费量, 主要是非法药物。然而, 由于没有与实际消耗量进行比较, 关于该工具的实际可靠性的信息并不多。这项工作旨在评估 WBE 作为估算城市地区药品消费量的工具的可靠性。用 WBE 方法回溯计算的测量消费量与作为“对照”的药品处方进行比较。此外, 还评估了季节性对 (i) 药品消费、(ii) 下水道系统中药品负荷和 (iii) WBE 可靠性的影响。环丙沙星、磺胺甲噁唑、美托洛尔、卡马西平和西酞普兰的 WBE 估计, 相对于“对照”值的差异低于 0.2 个数量级, 而只有甲氧苄啶和索他洛尔的差异超过了 0.5 个数量级但低于 1 个数量级。镇静剂是 WBE 的最佳代表 (与处方数据相比, 平均差异为 0.15 个数量级)。然而, 建议进一步研究以充分估计 AP 类型对 WBE 可靠性的影响。下水道中环丙沙星的负荷以及磺胺甲噁唑和甲氧苄啶的消耗量存在季节性规律, 但季节变化对 WBE 的可靠性没有显著影响 ( $p > 0.05$ )。尽管在优化工具的可靠性方面仍然存在一些差距, 但 WBE 可以被认为是一种有效的方法, 可以通过对下水道系统的分析来估计处方药的消耗量。

# 药物代谢

## 1. 种间脑 PBPK 模型平台预测血脑屏障被动转运及评估目标位点配置

Interspecies Brain PBPK Modeling Platform to Predict Passive Transport through the Blood-Brain Barrier and Assess Target Site Disposition

Pharmaceutics, 2024 Feb 4;16(2):226.

DOI: 10.3390/pharmaceutics16020226.

Parsshava Mehta, Amira Soliman, Leyanis Rodriguez-Vera, Stephan Schmidt, Paula Muniz, Monica Rodriguez, Marta Forcadell, Emili Gonzalez-Perez, Valvanera Vozmediano

中枢神经系统 (CNS) 药物的高失败率部分与对靶部位暴露的了解不足有关。需要血脑屏障 (BBB) 通透性评估工具来探索药物进入中枢神经系统的能力。基于生理学的药代动力学 (PBPK) 模型的一个突出方面是整合了有关药物特异性和系统特异性特征的知识，从而可以识别与靶位点分布相关的相关因素。我们旨在鉴定 PBPK 平台模型，以用作在缺乏显著转运蛋白活性且人类数据稀疏或不可用时预测 CNS 浓度的工具。收集了关于对乙酰氨基酚、羟考酮、拉考沙胺、布洛芬和左乙拉西坦的大鼠和人类血浆和中枢神经系统文献的数据。使用 BBB 表面积的同种差异从大鼠推断出人类 BBB 通透性值。在 1.25 倍标准内，大鼠和人类的预测 AUC 和 Cmax 百分比分别为 85% 和 100%，所有情况下的总体 GMFE 为 <1.25。这项工作证明了 PBPK 平台在预测被动穿过 BBB 的药物的人体中枢神经系统浓度方面的成功应用。未来的应用包括选择有前途的中枢神经系统候选药物和评估现有药物的新可能性。

## 2. 成人和儿童基于生理的生物药剂学模型解释拉莫三嗪立即释放吸收过程

Adult and pediatric physiologically-based biopharmaceutics modeling to explain lamotrigine immediate release absorption process

CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2024 Feb;13(2):208:208-221.

DOI: 10.1002/psp4.13071.

Edilainy Rizzieri Caleffi-Marchesini, Amanda Antunes Herling, Julia Macente, Rodolfo Hernandez Bonan, Priscila de Freitas Lima, Rafaela Moreno, Veriano Alexandre, Nitin Bharat Charbe, Fernanda Belincanta Borghi-Pangoni, Rodrigo Cristofolletti, Andréa Diniz

基于生理学的生物制药模型 (PBBM) 具有加速新药和制剂开发的潜力。PBBM 的一个重要应用是针对药代动力学依赖于成熟过程的特殊人群，例如儿科。拉莫三嗪 (LTG) 是一种生物药剂学分类系统 (BCS) II 药物，被广泛使用。因此，本研究的目的是在考虑胃肠道 (GIT) 生理参数的个体发育时评估低溶性药物 LTG 的生物制药风险。使用 GastroPlus™ 软件针对成人和儿童 (2-12 岁, 12-52 公斤) 开发并验证了基于口服生理

学的药代动力学模型和 PBBM。通过敏感性分析评估生物药剂学特性和胃肠道生理参数。模拟高剂量时假设了最坏的情况，即成人剂量为 200 mg，2 岁儿童剂量为 5 mg/kg（最高为 200 mg）。尽管一些作者认为个体发育可能对胃肠道液体体积有影响，但我们的研究没有发现液体和剂量体积之间对 LTG 体内溶解的干扰的证据。发现最有影响的参数是胃传输时间。因此，提出假设是为了检验 LTG 是否在体外表现出 BCS II 分类的特征，同时在体内表现出类似 BCS I 的行为。这一假设可以作为针对特定人群和临床条件针对模型知情的精确剂量进行新颖研究的基础。此外，它还有助于评估各种释放曲线对成人和儿童体内性能的影响。

### 3. 如何处理儿科癫痫患者漏服或延迟服用的拉考沙胺？一种基于模式的个体给药

How to handle a missed or delayed dose of lacosamide in pediatric patients with epilepsy? a mode-informed individual dosing

Epilepsy Behav, 2024 Feb;151:109601:109601.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109601.

Jun Wang, Yan Mei, Song Liang, Si-chan Li, Chen Chen, Gang Nie, Ya-li Tuo, Dan Sun, Yang Wang

本研究旨在探讨对拉考沙胺 (LCM) 药代动力学 (PK) 的影响，并指导儿童和服药依从性差的儿童的个体给药方案。基于 113 名年龄在 1.75 至 14.42 岁之间的儿科患者的 164 份血浆样本进行人群 PK 研究。

LCM 的 PK 特性是由具有一阶消除的单室模型开发的。表观间隙 (CL) 和表观分布容积 (Vd) 的典型值分别为 1.91 L·h<sup>-1</sup> 和 56.53 L。在最终模型中，CL 的变异性与体表面积 (BSA) 和尿酸 (UA) 水平升高显著相关。相比之下，丙戊酸、左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪和吡仑帕奈等一些流行的抗癫痫发作药物以及细胞色素 P450 (CYP) 2C19、ATP 结合盒 (ABC) B1 和 ABCC2 的基因多态性对 LCM 的 PK 参数没有临床意义。根据蒙特卡罗模拟方法提供基于 BSA 的 LCM 给药方案；而 UA 水平超过 400 μmol·L<sup>-1</sup> 与 UA 水平 100 μmol·L<sup>-1</sup> 的。在错过或延迟剂量的六种常见情况下，建议个体化补救剂量约为常规剂量的 0.5 至 1.5 倍，具体取决于延迟时间。在目前的研究中，成功开发了癫痫患儿 LCM 的群体 PK 模型。建议采用基于 BSA 的给药方案和个体化补救策略，以保证 LCM 的精确给药。

### 4. 氨基烯酸对映异构体在大鼠中的药代动力学和组织分布

Pharmacokinetics and tissue distribution of vigabatrin enantiomers in rats

Saudi Pharm J, 2024 Feb;32(2):101934:101934.

DOI: 10.1016/j.jsps.2023.101934.

Qiang Zheng, Shuai He, Song-Lin Xu, Meng-Die Ma, Min Fan, Jin-Fang Ge

目的：研究 VGB 外消旋体及其单一对映体的药代动力学和组织分布，探讨单一对映体 S-VGB 的临床开发潜力。

方法：在药代动力学研究中，雄性 Sprague-Dawley 大鼠灌胃给予 50、100 或 200 mg/kg 剂量的 VGB 外消旋体或其单一对映体，并在 12 h 内定期采集血样。在组织分布实验中，静脉给予 VGB 及其单一对映体 200 mg/kg，并在不同时间分离心、肝、脾、肺和肾、眼、海马和前额叶皮质等组织。采用 HPLC 法测定血浆和组织中 R-VGB 和 S-VGB 的浓度。

结果：在给予 VGB Racetate 的大鼠血浆中可检测到 S-VGB 和 R-VGB，在约 0.5 h 达到  $C_{max}$ ， $t_{1/2}$  为 2-3 h。当给予 200 mg/kg 和 100 mg/kg 时，两种对映体之间的药代动力学无显著差异。然而，当以 50 mg/kg 剂量给药时，S-VGB 的  $t_{1/2}$  比 R-VGB 短， $Cl/F$  比 R-VGB 高，表明 S-VGB 代谢更快。此外，当分别给予单一对映体时，S-VGB 表现出比 R-VGB 更慢的代谢，如较长的  $t_{1/2}$  和 MRT，但较低的  $C_{max}$ 。与 VGB 外消旋体相比，单一对映体 S-VGB 和 R-VGB 的  $t_{1/2}$  和 MRT 较短， $C_{max}$  和 AUC/D 较高， $V_z/F$  和  $Cl/F$  较低，说明单一对映体的口服吸收更强，代谢更快。此外，无论 VGB 外消旋体给药还是单一对映体给药，S-VGB 和 R-VGB 在组织分布上具有相似的特点，海马、前额皮质和肝脏中 S-VGB 的含量远高于 R-VGB。

结论：虽然 S-VGB 和 R-VGB 在体内不发生转化，但这两种对映体在药代动力学和组织分布方面存在一定差异，并相互作用。这些结果可能是对 VGB 的药理和毒性作用的一种可能的解释，并为单一对映体 S-VGB 的开发和优化提供了潜在的方向。

## 5. IVIVC 修订版

IVIVC Revised

Pharm Res, 2024 Feb;41(2):235-246.

DOI: 10.1007/s11095-024-03653-x.

Nikolaos Alimpertis, Antony Simitopoulos, Athanasios A. Tsekouras, Panos Macheras

目的：考虑到生理上合理的有限吸收时间 (F.A.T.) 和有限溶解时间 (F.D.T.) 概念，修订 IVIVC。

方法：F.A.T.和 F.D.T.的估计值 $\tau$ 和 $\tau_d$  分别受不等式 $\tau_d \leq \tau$ 的约束;它们的相对大小取决于药物的 BCS 分类。开发了一个改进的 Levy 图，其中包括  $\tau$  和  $\tau_d$  的时间估计值。IVIVC 还根据  $\tau$  和  $\tau_d$  估计值进行了考虑。I 类药物茶碱的改良 Levy 图，加上快速 (30 min) 和极快 (15 min) 溶出时间限制，表明 I 类药物的药物溶出/吸收发生在不到一个小时的时间内。我们使用 PBFTPCK 模型重新分析了卡马西平 (Tegretol) 的生物等效性研究，以揭示其具有两个或三个阶段的复杂吸收动力学。

结果：与体内溶解/吸收过程的持续时间 (~ 17 小时) 相比，修改后的 Levy 图揭示了体外溶出度数据的短时间跨度 (~ 2 小时)。使用改良的 IVIVC 图观察到类似的结果。使用 PBFTPCK 模型对另一组卡马西平数据的分析证实了三阶段吸收过程。使用 PBFTPCK 模型对儿科研究的稳态 (Tegretol) 数据进行分析，揭示了持续时间为 3.3 小时的单个输入阶段。相应的修正 Levy 和 IVIVC 图被发现是非线性的。

结论：根据 F.A.T. 和 FDT 概念考虑 Levy 图和 IVIVC，可以更好地了解体外和体内药物溶解/吸收过程的生理学见解。

# 环境毒理

## 1. 高雄港与邻近城区大气特异汞的时空变化及其相互输送

Bioremediation of rapid sand filters for removal of organic micropollutants during drinking water production

Water Res, 2024 Feb 1;249:120921:120921.

DOI: 10.1016/j.watres.2023.120921.

Peer H. A. Timmers, Wolter Siegers, Maria Lousada Ferreira, Paul W. J. J. van der Wielen

快速砂滤 (RSF) 在饮用水生产过程中用于去除颗粒、可能的有害微生物、有机物质和无机化合物, 如铁、锰、铵和甲烷。然而, RSF 也可用于去除某些有机微污染物 (OMP)。在本研究中, 研究了是否可以通过生物增强 (即来自另一个 RSF 的沙子接种 RSF) 和/或生物刺激 (即添加营养物质、维生素和微量元素刺激微生物生长)。结果表明, 柱中 PFOA、卡马西平、1-H 苯并三唑、酰胺三唑酯和碘帕醇的去除率较低 (< 20%)。普萘洛尔和双氯芬酸的去除率较高 (50-60%), 普萘洛尔的去除可能是通过吸附过程发生的, 而对于双氯芬酸, 尚不清楚去除是否是物理化学和生物过程的结合。此外, 生物增强和生物刺激使加巴喷丁和美托洛尔在孵育 38 天后去除了 99%, 在孵育 52 天后去除了 99% 安赛蜜。没有生物刺激的生物增强柱显示, 52 天后加巴喷丁和美托洛尔去除率达到 99%, 安赛蜜在 80 天后去除率达到 99%。相比之下, 非生物增强柱没有去除加巴喷丁, 去除了 < 40% 美托洛尔, 并且仅在孵育 80 天后才显示出 99% 的安赛蜜去除率。这些 OMP 的去除与氨氧化和氨氧化细菌的绝对丰度呈负相关。16S rRNA 基因测序表明, OMP 对安赛蜜、加巴喷丁和美托洛尔的去除与具有异养和需氧或反硝化代谢物种的特定细菌属的相对丰度呈正相关。这些结果表明, RSF 的生物强化可以成功去除 OMP, 而生物刺激可以加速这种去除。

## 2. 高级氧化-生物一体化工艺处理制药废水的研究进展

Advanced oxidation and biological integrated processes for pharmaceutical wastewater treatment: A review

J Environ Manage, 2024 Feb 27;353:120170:120170.

DOI: 10.1016/j.jenvman.2024.120170.

John Busayo Adeoye, Yie Hua Tan, Sie Yon Lau, Yee Yong Tan, Tung Chiong, Nabisab Mujawar Mubarak, Mohammad Khalid

随着工业化进程的加快, 制药和个人护理产品 (PPCPs) 向水体和环境排放的压力减少了清洁水的供应。这对动物和人类生命构成了潜在的健康危害, 因为水污染是气候、植物、人类和水生栖息地的重大问题。全世界水生环境中药物化合物的浓度范围为 ng/L 到  $\mu\text{g/L}$ 。根据 (Alsubih 等, 2022), 卡马西平、磺胺甲恶唑、鲁伐他汀、环丙沙星及氯羟安定的浓度分别为 616-906ng/L、16,532-21635ng/L、694-2068ng/L、734-1178ng/L 及 2742-3775ng/L。保护和我们的环境必须由所有部门推动, 以维持发展。各种方法已被用

来消除新出现的污染物，如吸附和生物和高级氧化工艺。这些方法在去除药物方面有其优缺点。成功的废水处理可以拯救水体；将绿色倡议纳入行动者公司的主要目的，加上不断定期地认识到环境/水污染的现有和潜在影响，将在节约用水方面发挥重要作用。本文综述了吸附法、生物法和高级氧化法去除水环境中药物的研究进展。阐述了吸附法、生物法和高级氧化法的药物吸附能力及其对药物浓度的去除效果。为了消除与制药废物有关的问题，已经确定了一个研究空白，供研究人员探索。因此，今后的研究应该集中在结合高级氧化和吸附过程，以一个很好的方法来消除药品，即使在低浓度。生物过程应侧重于理想的环境和微生物过程，以便能够同时去除药物化合物和不同环境对去除效率的影响。

### 3. 先进生物系统与光催化联用处理含卡马西平的实际医院废水的中试研究

Combination of advanced biological systems and photocatalysis for the treatment of real hospital wastewater spiked with carbamazepine: A pilot-scale study

J Environ Manage, 2024 Feb;351:119672:119672.

DOI: 10.1016/j.jenvman.2023.119672.

Abhradeep Majumder, Philipp Otter, Dominic Röher, Amit Bhatnagar, Nadeem Khalil, Ashok Kumar Gupta, Riccardo Bresciani, Carlos A. Arias

在过去的几十年里，对医疗设施的依赖增加导致产生大量富含化学需氧量（COD）、总悬浮固体（TSS）、氨、难降解药物活性化合物（HWW）的医院废水（HWW）。PhAC）和其他致病微生物。传统的处理方法往往无法有效去除废水中的 PhAC。因此，最近已使用由生物处理和高级氧化工艺组成的混合工艺来处理复杂的废水。当前的研究探索了使用移动和固定床生物反应器沉淀池（MBSST）、曝气水平流人工湿地（AHFCW）组合对添加卡马西平（CBZ）的实际 HWW（3000 L/d）进行中试规模处理的性能）和光催化。MBSST 和 AHFCW 的组合可以去除 85% COD、93% TSS、99% 氨和 30% CBZ。然而，当 AHFCW 的废水经过光催化处理时，观察到 CBZ 去除率提高了约 85%。此外，光催化后形成的中间产物（IP）的毒性也低于生物过程中形成的 IP。这项研究的结果表明，所开发的中试规模的处理装置辅以光催化可以有效地用于处理 HWW。

### 4. 电和没食子酸协同促进 Fe (III)/Fe (II)循环降解卡马西平的机理研究

Mechanistic investigation of the electricity and gallic acid synergistically accelerated Fe(III)/Fe(II) cycle for the degradation of carbamazepine

Chemosphere, 2024 Feb;349:140915:140915.

DOI: 10.1016/j.chemosphere.2023.140915.

Zijing Wu, Yang Liu, Rongfu Huang, Weixiong Huang

研究了天然植物多酚没食子酸(GA)与铁形成络合物促进铁(III)/铁(II)氧化还原循环的电化学(EC)体系活化过氧单硫酸盐(PMS), 以有效降解卡马西平(CBZ)。结果表明, GA 和 EC 的协同作用显著提高了去除效率, EC/GA/Fe (III)/PMS 体系在 3.0 ~ 7.0 的初始 pH 范围内有效去除了 100% 的 CBZ。确定了 GA 与 Fe (III) 的最佳化学计量比为 2:1。研究包括淬灭实验、化学探针分析和电子自旋共振分析, 以确定一级反应自由基为  $\cdot\text{OH}$ 、 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ , 以及  $^1\text{O}_2$  和 Fe (IV)。在 EC/GA/Fe (III)/PMS 体系中, GA 和电化学的协同作用使羟基的产生显著增强。在实验和仪器分析的基础上, 提出了 GA 和 Fe (III)的络合还原机理, 证明 GA 的半醌产物是促进 Fe (III)/Fe (II)循环的主要物质。质谱法结果显示, CBZ 在降解过程中产生了 27 个副产物, 其中甲酸是 GA 的主要产物。EC/GA/Fe (III)/PMS 体系在氯离子、 $\text{NO}_3^-$  等无机阴离子以及黄腐酸(FA)等天然有机物存在下的降解性能良好。结果表明, EC/GA/Fe (III)/PMS 体系可以有效地处理实际废水, 不需要调节 pH 值。

## 5. 北海南部沿海水域药品和其他微污染物的垂直分布和风险评估

Vertical distribution and risk assessment of pharmaceuticals and other micropollutants in southern North Sea coastal waters

Mar Pollut Bull, 2024 Mar;200:116099:116099.

DOI: 10.1016/j.marpolbul.2024.116099.

Adenike Adenaya, Ruben Rios Quintero, Thorsten Brinkhoff, Pablo A. Lara-Martín, Oliver Wurl, Mariana Ribas-Ribas

药物化合物是新出现的微污染物, 以及其他类别的化学品, 如紫外线过滤剂和人造甜味剂。它们通过废水处理厂、水产养殖径流、医院污水和航运活动进入海洋环境。虽然许多研究已经调查了这些污染物在许多沿海地区的存在和分布, 但我们的研究是第一个关注它们在海面微层 (SML) 和海洋环境近表层中的发生、空间分布和垂直分布的研究。我们分析了 62 种药物化合物、一种紫外线过滤剂和 6 种人造甜味剂, 从 SML 到相应的底层水 (0 cm、20 cm、50 cm、100 cm 和 150 cm), 位于北海南部的四个站点。一个车站是封闭的翡翠湾, 一个是不来梅港的威悉河口, 另外两个车站 (NS\_7 和 NS\_8) 位于开阔的德国湾。翡翠湾接收来自周围污水处理厂的污染物, 而威悉河口则接收来自不来梅港等城市的污染物, 这些城市人口稠密, 工业活动频繁。上层水层 (从 SML 到 20 cm) 的药物化合物浓度较高。在 >95% 的样品中检测到 11 种药物化合物 (咖啡因、卡马西平、吉非罗齐、布洛芬、美托洛尔、水杨酸、克拉霉素、新生物素、克林霉素、甲氧苄啶和泰乐菌素)。在我们所有样品中, 83% 含有一种紫外线过滤剂 (二苯甲酮-4), 100% 含有三种人造甜味剂 (安赛蜜、糖精和三氯蔗糖)。所有人造甜味剂都对淡水无脊椎动物大蚤构成高风险。了解药物和其他微污染物在海洋环境中的空间和垂直分布对于评估它们在其他水生环境中的扩散和检测可能至关重要。

# 药物相关基因研究

## 1. 早发性肌张力障碍和与 PIGA 基因突变相关的病变前的视觉障碍

Early-Onset Dystonia and Visual Impairment Preceding Epileptic Encephalopathy Associated with PIGA Gene Mutation

Neuropediatrics, 2024 Feb 2.

DOI: 10.1055/a-2239-1985.

Catarina Franquelim, Andreia Romana, Augusto Rachão, Joana Sousa Martins, José Paulo Monteiro, João Carvalho

肌张力障碍和早发性癫痫性脑病 (EOEE) 之间的关联可能具有遗传基础。磷脂酰肌醇聚糖生物合成 A 类蛋白 (PIGA) 种系突变在过去十年中已被描述, 并与难治性 EOEE 相关。还报告了畸形和内脏异常。在这里, 我们提出的情况下, 现在 8 个月大的孩子谁是评估肌张力障碍, 视力障碍, 发育迟缓, 在 2 个月的年龄, 其次是难治性局灶性癫痫发作时, 他是 4 个月大。除加速线性生长外, 其余检查正常。他的大脑磁共振和广泛的代谢研究没有显示任何异常。在 7 月龄时, 外显子组测序发现半合子 PIGA 致病性变体-c. 1352 T> C (p. (Ile451Thr) )。在卡马西平与左乙拉西坦联合用药和开始生酮饮食后, 癫痫发作得到改善。据我们所知, 这是第一次描述与这种特定突变相关的表型。我们的病人在癫痫发作前 2 个多月表现出明显的肌张力障碍。我们还指出基因测序方法在诊断肌张力障碍和 EOEE 患者中的实用性, 因为遗传原因的鉴定可能有助于患者的管理和家庭的赋权。

## 2. 突触小泡糖蛋白 2 A 中的双等位基因变异与癫痫性脑病相关

Biallelic variants in the synaptic vesicle glycoprotein 2 A are associated with epileptic encephalopathy

Eur J Hum Genet, 2024 Feb;32(2):243:243-246.

DOI: 10.1038/s41431-023-01493-8.

Almundher Al-Maawali, Fathiya Al-Murshedi, Amna Al-Futaisi, Ahmed Mansy, Asila Al-Habsi, Katta M. Girisha

突触小泡糖蛋白 2 A (SV2A) 是突触小泡的膜蛋白, 是抗癫痫药物左乙拉西坦的结合位点。双等位基因 Arg383Gln 曾在一个患有难治性癫痫的家族中报道过。在这里, 我们报告第二个患有早发耐药性癫痫的家庭。我们通过外显子组测序鉴定出与该家族表型分离的纯合 Arg289Ter 变体。这两个家庭中受影响的儿童出生时正常, 但从出生第二个月开始出现反复癫痫发作, 并出现继发性生长发育障碍。早期的基因敲除小鼠模型复制了在这两个家族中观察到的人类表型。这些发现支持 SV2A 的双等位基因功能缺失变异会导致人类早发性难治性癫痫。

### 3. 儿童癫痫中磷酸酶和张力蛋白同源多态性 (rs701848) 的药物遗传学研究：与循环 Wnt 信号传导的关系

Pharmacogenetic study of phosphatase and tensin homolog polymorphism (rs701848) in childhood epilepsy: relation to circulating Wnt signaling

Neurol Res, 2024 Feb;46(2):99:99-110.

DOI: 10.1080/01616412.2023.2257465.

Mohammed H. Hassan, Ahmed Y. Nassar, Abdel-Raheim M. A. Meki, Shima A. Nasser, Ali Helmi Bakri, Eman Radwan

目的：本研究旨在评估磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 及其基因多态性 (PTEN rs701848 T/C) 在儿童癫痫中与 Wntless/整合酶-1 (Wnt) 信号传导相关的潜在贡献以及抗癫痫药物的影响。

方法：这项研究包括 100 名癫痫儿童 (50 名耐药儿童和 50 名药物反应儿童) 和 50 名匹配对照者。使用 TaqMan™ 检测和实时 PCR 评估所有受试者的 PTEN rs701848T/C 多态性基因型。采用夹心 ELISA 技术测定 PTEN 和 Wnt3a 的血浓度。

结果：癫痫患者血清 Wnt3a 水平显著高于对照组,  $p < 0.001$ 。接受奥卡西平治疗的癫痫儿童的血清 Wnt3a 水平显著低于未接受奥卡西平治疗的儿童,  $p < 0.001$ 。AUC 为 0.71, 血清 Wnt3a  $> 6.2\text{ng/mL}$  诊断癫痫的敏感度为 55%, 并且特异性为 80%。与对照组相比, 癫痫儿童的基因型 (TT) 明显增多, 而基因型 (TC 和 CC) 明显减少, 所有儿童的  $p < 0.05$ 。癫痫儿童的 (T) 等位基因频率显著高于对照组,  $p = 0.006$ , OR (95%CI) = 1.962(1.206-3.192)。与药物反应型相比, 耐药性癫痫儿童的 (TT) 基因型显著较高 ( $p = 0.020$ )。

结论：我们最初发现 PTEN rs701848 T/C 与儿童癫痫, 特别是耐药型癫痫之间存在很强的相关性。癫痫患者血清 Wnt3a 水平升高, 但不同 PTEN 等位基因之间没有显著差异。在药物反应儿童中, 不同 PTEN 基因型之间的 Wnt3a 水平存在显著差异。抗癫痫药可能会影响 Wnt3a 水平。

### 4. 儿童和青少年的药物遗传学和奥卡西平：超越 HLA-B\*15: 02

Pharmacogenetics and Oxcarbazepine in Children and Adolescents: Beyond HLA-B\*15:02

J Child Adolesc Psychopharmacol, 2024 Feb;34(1):61:61-66.

DOI: 10.1089/cap.2023.0064.

Stephani L. Stancil, Tracy Sandritter, Jeffrey R. Strawn

背景：奥卡西平被认为比其前身卡马西平具有更好的耐受性, 并且不易发生药物相互作用。建议在特定人群中进行 HLA-B\*15: 02 基因检测, 以识别严重超敏反应高风险人群;然而, 可能涉及其他可能影响药物处置的药理学和药物遗传学因素。

方法：我们介绍了一例接受奥卡西平治疗的 8 岁男孩，他发生药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状（DRESS），伴有 Stevens-Johnsons 综合征重叠，HLA-B\*15:02 阴性。我们回顾了与奥卡西平处置相关的现有文献，以及醛酮还原酶 1C（AKR1C）2-4 中可能导致这种风险的潜在药物遗传学变异。结果：奥卡西平处置途径的遗传变异性可能有助于耐受性和毒性，包括超敏反应的发展。

结论：虽然建议对亚洲血统的个体进行先发制人的 HLA-B\*15:02 基因检测，以防止对奥卡西平的严重超敏反应，但奥卡西平浓度和 AKR1C 变异可能导致严重不良反应的风险。我们为未来的研究提供了建议，以阐明这些个体因素是否对降低严重不良事件的风险很重要。

## 5. 一组中国儿童癫痫患者 HCN1 致病变异的研究

HCN1 pathogenic variants associated with childhood epilepsy in a cohort of Chinese patients

Epileptic Disord, 2024 Feb;26(1):90:90-97.

DOI: 10.1002/epd2.20182.

Zhuanyi Yang, Zhuo Kuang, Hongmei Liao, Siyi Gan, Xiaomei Peng, Haiyan Yang, Liwen Wu

目的：HCN 离子通道家族在神经元中广泛表达，近年来越来越多的研究证实其在癫痫中的作用。

方法：回顾性研究患者的临床资料。对不明原因的反复发作和不同程度的发育迟缓的患者进行外显子测序。

结果：在这项研究中，在 8 名患者中发现了 8 种 HCN1 基因的从头变异，其中包括 6 种错义变异、1 种无义变异和 1 种移码插入变异；其中五项为首次报道。八名患者的发病年龄从一个月到一岁不等。其主要临床表现为癫痫和不同程度的发育迟缓，发作类型主要为局灶性继发性全身强直阵挛发作。重要的是，在我们的研究中，一个病例出现了一种文献中未报道的迁移性局灶性癫痫发作。八名儿童中的五名的癫痫发作得到有效控制，包括丙戊酸、左乙拉西坦和奥卡西平等抗癫痫药物。一名儿童发育正常，四名儿童出现轻度发育迟缓。一名儿童接受了托吡酯治疗，抽搐得到部分控制，并表现出中度至重度发育迟缓。另外两名儿童抗癫痫治疗失败，先后使用丙戊酸钠、奥卡西平、拉莫三嗪、氯巴赞、左乙拉西坦、硝基西洋治疗，但惊厥未得到控制，并出现中重度发育迟缓。

意义：本研究报告 HCN1 基因的八种变异导致癫痫；在这些变体中，有五个变体以前从未报道过。HCN1 相关性癫痫通常始于婴儿期，局灶性继发性全身强直阵挛性癫痫发作是最常见的癫痫发作类型。重要的是，我们报道的迁移性局灶性癫痫发作的病例很少见报道。我们的研究扩展了 HCN1 相关癫痫的基因型和表型

# 基础研究

## 1. 高氨血症的线粒体靶点: 解决尿素循环功能以改善药物治疗

Mitochondrial targets in hyperammonemia: Addressing urea cycle function to improve drug therapies

Biochem Pharmacol, 2024 Feb 1;222:116034:116034.

DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116034.

Marco F. Moedas, Ricardo J. M. Simões, Margarida F. B. Silva

尿素循环 (UC) 是处理氨基酸分解代谢产生的氮 (氨) 的至关重要的代谢过程。由原发性遗传缺陷或继发性原因 (即与肝病或药物给药相关的原因) 诱导的这种肝脏特异性通路的损伤可能导致严重的临床后果。尿素循环障碍 (UCD) 和某些有机酸尿症是遗传性罕见疾病的主要组别, 表现为高氨血症 (HA) 伴 UC 失调。重要的是, 几种常用处方药, 包括单药治疗中的抗癫痫药或从卡马西平到丙戊酸或特异性抗肿瘤药物 (如天冬酰胺酶或 5-氟尿嘧啶) 的多药, 可能与 HA 相关的机制尚未完全阐明。HA 揭示了氨生成和通过 UC 处理氨之间的不平衡, 可演变为脑病, 这可能导致严重的发病率和中枢神经系统损伤。本综述将重点关注与 HA 相关的生化机制, 强调 UC 和线粒体能量代谢破坏背后的一些鲜为人知的观点, 即: i) 亚细胞区室中乙酰辅酶 A 或 NAD<sup>+</sup> 水平的变化;ii) 关键 UC 相关酶的翻译后修饰, 即乙酰化, 可能影响其催化活性;iii) 线粒体 sirtuins 介导的在尿素生成中的作用。此外, 将总结与 HA 相关的主要 UCD, 以强调研究可能的基因突变以解释某些药物治疗期间意外 HA 的相关性。应避免或克服氨引起的影响, 作为更安全的治疗策略的一部分, 以保护接受可能与 HA 相关的药物治疗的患者。

## 2. 神经元活动通过诱导神经胶质瘤干细胞的原神经向间质转化来促进神经胶质瘤进展

Neuronal Activity Promotes Glioma Progression by Inducing Proneural-to-Mesenchymal Transition in Glioma Stem Cells

Cancer Res, 2024 Feb 1;84(3):372:372-387.

DOI: 10.1158/0008-5472.Can-23-0609.

Xiaofan Guo, Wei Qiu, Chaochao Wang, Yanhua Qi, Boyan Li, Shaobo Wang, Rongrong Zhao, Bo Cheng, Xiao Han, Hao Du, Zijie Gao, Ziwen Pan, Shulin Zhao, Gang Li, Hao Xue

神经元活动可以通过介导丝裂原的产生和神经元-胶质瘤突触通讯来驱动高级别胶质瘤的进展。胶质瘤干细胞 (GSC) 在胶质瘤的进展、治疗抗性和复发中也起着重要作用, 这暗示了神经元活性和 GSC 生物学之间的潜在串扰。在这里, 我们在体外和体内使用化学遗传学操纵神经元活动, 以研究它如何影响 GSC。神经元活性支持胶质母细胞瘤 (GBM) 的进展和辐射抗性通过外泌体诱导的前神经间质转化 (PMT) 的 GSC。在分子水平上, 神经元活化导致神经元来源的外泌体中 miR-184- 3 p 升高, 这些外泌体被 GSC 摄取, 并通过抑制

RBM 15 表达降低 mRNA N6-甲基腺苷 (m6 A) 水平。RBM 15 缺陷减少 DLG 3 mRNA 的 m6 A 修饰, 随后通过激活 STAT 3 途径诱导 GSC PMT。皮质神经元中 miR-184- 3 p 的缺失降低了 GSC 异种移植物的生长, 即使当神经元被激活时也是如此。抗癫痫药物左乙拉西坦减少了富含 miR-184- 3 p 的外泌体的神经元产生, 抑制了 GSC PMT, 并增加了肿瘤的放射敏感性, 从而延长了异种移植小鼠模型的生存期。总之, 这些发现表明, 来源于活性神经元的外泌体通过诱导 GSC 的 PMT 促进 GBM 进展和辐射抗性。

意义: 活跃的神经元分泌富含 miR-184- 3 p 的外泌体, 通过驱动胶质瘤干细胞中的原神经向间充质转化来促进胶质母细胞瘤的进展和放射抗性, 这可以通过抗癫痫药物左乙拉西坦逆转。

### 3. 胍丁胺可改善丙戊酸诱导的小白蛋白阳性神经元耗竭

Agmatine ameliorates valproic acid-induced depletion of parvalbumin-positive neuron

Int J Dev Neurosci, 2024 Feb 2.

DOI: 10.1002/jdn.10314.

Khadijeh Mirzaee Khoram-Abadi, Mohsen Basiri, Mozhdeh Nemati, Masoumeh Nozari

自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种病因不明的广泛神经发育障碍。包括前额叶皮层 (PFC)、海马体和小脑在内的多个大脑区域的功能障碍与 ASD 相关的认知和行为缺陷有关。几项研究报告了 ASD 患者和动物模型 (如小腿突变小鼠模型和接受胎儿丙戊酸 (VPA) 给药的啮齿动物) 大脑区域中小白蛋白免疫反应性 (PV+) 神经元的数量减少。开发恢复 PV 中间神经元的的治疗干预措施可能是 ASD 的未来治疗方法。本研究检查了内源性 NMDA 拮抗剂胍丁胺 (AG) 对自闭症 VPA 动物模型中 PV+ 神经元数量的可能影响。AG 在改善 ASD 样行为方面的治疗作用先前在 VPA 大鼠中报道过。从妊娠日 (GD) 6.5 至 18.5, 以 0.001、0.01 和 0.1 mg/kg 的剂量灌胃 AG, 并通过免疫组化分析 1 月龄大鼠 PV 中间神经元的数量。产前 VPA (GD 12.5) 或 AG 导致小脑 PFC、山茱萸氨 (CA1) 和分子层 (ML) 中的 PV 神经元减少。然而, 暴露于 AG 恢复了 VPA 诱导的 PV 种群。AG 可能会改变潜在的神经元机制, 从而增加 PV 种群的存活或恢复。

### 4. 抗癫痫发作药物诱导的新生大鼠发育性细胞死亡与缺氧史无关

Anti-seizure medication-induced developmental cell death in neonatal rats is unaltered by history of hypoxia

Epilepsy Res, 2024 Feb 4;201:107318:107318.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107318.

Anjlik Ghosh, Sean Quinlan, Patrick A. Forcelli

背景: 许多抗癫痫发作药物 (ASMs) 触发神经元细胞死亡时, 在一个封闭的时期内的早期生活在啮齿动物。用于治疗早期癫痫发作的原型 ASM (如苯巴比妥) 可诱导这种效应, 而左乙拉西坦则不会。然而, 大多

数先前的研究已经检查了 ASM 在幼稚动物中的作用，并且对潜在的脑损伤与这些药物相互作用以改变细胞死亡的程度研究甚少。此外，药物诱导的神经元细胞死亡的程度作为性别的函数是未知的。

方法：我们用溶剂、苯巴比妥（75 mg/kg）或左乙拉西坦（200 mg/kg）处理出生后第 7 天的 Sprague 道利大鼠幼仔。单独组的幼仔预先暴露于常氧或分级全球缺氧。使用单独的雄性和雌性动物组。药物处理后 24 小时，收集大脑并处理细胞死亡的标志物。

结果：与先前的研究一致，苯巴比妥，而不是左乙拉西坦，增加皮质区，基底神经节，海马，隔，外侧丘脑的细胞死亡。缺氧并没有改变细胞死亡的基础水平。与雄性动物相比，雌性动物在给药和缺氧状态下虚脱，表现出扣带皮层、体感皮层以及 CA 1 和 CA 3 海马中细胞死亡的小幅但显著增加；这些效应不受缺氧或药物给药的调节。

结论：我们发现，分级全球缺氧的历史并不改变苯巴比妥的神经毒性。左乙拉西坦在正常发育的动物中不诱导细胞死亡，在新生儿缺氧的背景下保持良性。我们发现了基于性别的差异，因为雌性动物在所有治疗条件下均显示出细胞死亡水平升高。总之，这些数据解决了我们对出生后早期发育期间抗癫痫发作药物神经毒性特征的理解中的几个长期存在的空白。

## 5. 长梗一叶藤提取物及其有效成分对斑马鱼癫痫样发作的抑制作用和毒性效应

Inhibition of Seizure-Like Paroxysms and Toxicity Effects of *Securidaca longepedunculata* Extracts and Constituents in Zebrafish *Danio rerio*

ACS Chem Neurosci, 2024 Feb 7;15(3):617:617-628.

DOI: 10.1021/acscchemneuro.3c00642.

Nastaran Moussavi, Wietske van der Ent, Drissa Diallo, Rokia Sanogo, Karl E. Malterud, Camila V. Esguerra, Helle Wangenstein

传统医学中用于癫痫治疗的植物可能会产生具有抗癫痫特性的新型药物化合物。药用植物长梗一叶藤广泛用于非洲大陆的传统医学，癫痫是其中的几种适应症。关于其毒性和药用作用（如抗惊厥活性）的知识有限。本研究探讨了二氯甲烷（DCM）和乙醇（EtOH）提取物以及 S.长梗类从 DCM 提取物中分离出 10 种酚类化合物。所有物质均通过核磁共振光谱法进行了鉴定。在斑马鱼幼鱼中进行了戊四唑（PTZ）诱导的类癫痫发作的毒性和抑制试验。在最大耐受浓度（MTC）试验中评估的化合物中，2-羟基-6-甲氧基苯甲酸苄酯（MTC 12.5  $\mu\text{M}$ ）、4, 8-二羟基-1, 2, 3, 5, 6-五甲氧基氧杂蒽酮（MTC 25  $\mu\text{M}$ ）和 1, 7-二羟基-4-甲氧基氧杂蒽酮（MTC 6.25  $\mu\text{M}$ ）毒性最大。DCM 提取物、1, 7-二羟基-4-甲氧基氧杂蒽酮和 2-羟基-1, 7-二甲氧基氧杂蒽酮通过改变 GABAA 受体拮抗剂 PTZ 的运动行为而显示出最显著的对诱发斑马鱼幼鱼癫痫发作的抑制作用。乙醇提取物，苯甲酸苄酯，苯甲酸苄酯-2-羟基-6-甲氧基-苯甲酸酯出乎意料地增加运动活动在处理的斑马鱼幼虫和减少运动活动在未处理的斑马鱼幼虫，似乎是由于矛盾的兴奋。结果揭示了这种植

物有前途的药用活性，有助于我们了解其作为抗癫痫药物的用途。它还向我们展示了未来药物开发的潜在新先导化合物的存在。

## 6. Dravet 综合征药物治疗的疗效：系统评价和网络荟萃分析

Efficacy of pharmacological treatments for Dravet syndrome: Systematic review and network meta-analysis

Seizure, 2024 Feb 7;117:90:90-97.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.02.004.

Dujiang Xia, Peng Zhang, Yankun Chen, Xi Liu, Yangmei Chen

背景: 许多抗癫痫发作药物(ASMs)已被开发用于治疗 Dravet 综合征(DS)。这项网络荟萃分析旨在全面分析 ASM 在 DS 患者中的疗效，特别是在治疗后无癫痫发作的患者中。

方法: 检索 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆和中国国家知识基础设施数据库。通过每月惊厥发作频率(MCSF)从基线降低的百分比或在惊厥发作频率(CSF)中从基线降低至少 50% 或 75% 的个体来评估治疗效果。

结果: 包括 6 个随机对照试验, 633 名参与者和 7 个方案, 基于 4 个附加 ASMs-fenfluramine (FFA), stiripentol (STP), 大麻二酚(CBD)和 soticlestat-被纳入。所有药物方案均优于安慰剂, CSF 降低至少 50% 和 75%, 但只有 STP, 0.4 mg/kg/d FFA (FFA0.4)和 0.7 mg/kg/d FFA (FFA0.7)降低 MCSF。STP (50mg/kg/d)与降低 MCSF 的相关性最高, 与 CSF 基线相比至少降低 50%, 其次是 FFA0.4 和 FFA0.7。Soticlestat 和 CBD 也可能有效减少 DS 患者的癫痫发作。

结论: STP 可作为减少 DS 患者癫痫发作的首选方案, 而 FFA0.4 可作为第二选择。其他的药物疗法可以作为替代疗法。STP、FFA0.4 和 FFA0.7 可能在大多数 DS 患者中始终呈现有利的疗效, 而其他方案可能呈现显著的个体间变异性。在使用这些药物治疗 DS 时, 必须进行适当的剂量选择和密切的监测。

## 7. 抗癫痫药物与食物和饮料之间的相互作用:一项系统综述

Interactions between antiseizure medications and foods and drinks: A systematic review

Epilepsia Open. 2024 Feb 12.

DOI: 10.1002/epi4.12918

Ali A Asadi-Pooya, Cecilie Johannessen Landmark, Nafiseh Mirzaei Damabi, Khatereh Fazelian

抗癫痫药物 (ASM) 是治疗癫痫患者的主要药物, 通常需要长期治疗。本系统综述的目的是为 ASM 与食品和饮料之间相互作用的各个方面提供实用和有用的信息。检索了 MEDLINE 和 ScienceDirect 从成立到 2023

年 7 月 15 日的相关出版物。在这两个电子数据库中，采用了以下搜索策略，并使用了以下关键词（在标题/摘要中）：“食物或饮料”和“抗癫痫或抗癫痫”。最初的搜索产生了 738 项研究。在实施我们的纳入和排除标准后，我们可以确定 19 项关于我们感兴趣的问题的研究。在复核过程中发现了四项研究，而不是通过初级检索。所有的研究都提供了低水平的证据。食物和 ASM 之间的相互作用是一种普遍现象。许多因素可能对这种相互作用起作用；这些包括药物性质、给药途径和给药时间表等。药物-食物（-饮料）相互作用可能改变药物暴露或药物的血浆水平（例如，葡萄柚汁增加卡马西平浓度，同时摄入富含脂肪的食物，大麻二酚的生物利用度增加 4-5 倍）；这可能需要调整剂量。ASM 与食物和饮料之间的相互作用可能很重要。在向患者及其护理人员咨询 ASM 时，应认真考虑这一点。未来精心设计的研究应该探索食物（和饮料）和 ASM 之间的具体相互作用，以澄清它们是否具有临床重要性。总结：抗癫痫药物与食物和饮料之间的相互作用可能很重要。癫痫患者应考虑到这一点。

新型咪唑类药物类似物 5-(8-溴-6-(吡啶-2-基)-4H-苯并咪唑[f]咪唑[1,5-a][1,4]二氮卓-3-基)恶唑，提供了一种简化的合成方案，高口服血浆和脑暴露，并在小鼠中产生抗癫痫作用，并在中颞叶癫痫患者脑切片的神经网络中产生抗癫痫活性。

## 8. 癫痫药物和器械的现状

Current state of the epilepsy drug and device pipeline

Epilepsia. 2024 Feb 12.

DOI: 10.1111/epi.17884

Samuel W Terman, Laura Kirkpatrick, Lisa F Akiyama, Wadih Baajour, Deniz Atilgan, Maria Kristina C Dorotan, Hyoung Won Choi, Jacqueline A French

随着我们开发出新的药物和设备，癫痫领域已经取得了实质性进展。然而，在开发广泛有效、耐受性良好的治疗方法，以及针对罕见癫痫的精确治疗和癫痫监测设备方面，仍存在相当大的挑战。我们总结了 2023 年 5 月 31 日至 6 月 2 日在佛罗里达州 Aventura 举行的第 17 届癫痫治疗与诊断开发 (ETDD) 会议上提出的诊断和治疗产品的主要近期和正在进行的创新。正在开发的治疗方法针对遗传学，离子通道和其他神经递质，以及许多其他潜在的一流干预措施，如干细胞，糖原代谢，胆固醇，肠道微生物组，以及传递神经电调节的新模式。

## 9. 治疗前新生儿癫痫发作负担与初始抗癫痫药物反应的关系

Relationship of Neonatal Seizure Burden Before Treatment and Response to Initial Antiseizure Medication

J Pediatr. 2024 Feb 13:268:113957.

DOI: 10.1016/j.jpeds.2024.113957

Adam L Numis, Hannah C Glass, Bryan A Comstock, Fernando Gonzalez, Nathalie L Maitre, Shavonne L Massey, Dennis E Mayock, Ulrike Mietzsch, Niranjana Natarajan, Gregory M Sokol, Sonia Bonifacio 11, Krisa Van Meurs 11, Cameron Thomas, Kaashif Ahmad, Patrick Heagerty, Sandra E Juul, Yvonne W Wu, Courtney J Wusthoff

目的：评估缺氧缺血性脑病（HIE）新生儿队列中，预处理最大小时癫痫发作负担和总癫痫发作持续时间与初始抗癫痫药物（ASM）成功反应的关系。

研究设计：这是一项回顾性研究，收集了 2017 年 1 月 25 日至 2019 年 10 月 9 日期间参加 HEAL 试验（NCT02811263）的婴儿数据。我们评估了一组妊娠≥36 周出生的患有中重度 HIE 的新生儿，他们接受了持续的脑电图监测，并有急性症状性癫痫发作。泊松回归分析了（1）预处理最大小时癫痫负担；（2）预处理总癫痫持续时间；（3）从第一次癫痫发作到初始 ASM 的时间；（4）对初始 ASM 的成功反应之间的关系。

结果：在 39 名符合纳入标准的新生儿中，更大的预处理最大小时癫痫发作负担与更低的初始 ASM 成功反应的机会相关（癫痫发作负担每增加 5 分钟调整相对风险 0.83,95%CI 0.69-0.99）。预处理总发作时间和成功应答的机会之间没有关联。较短的治疗时间与较低的治疗成功反应机会矛盾地相关，尽管这种差异在幅度上很小（相对危险度 1.007,95%CI 1.003-1.010）。

结论：在预测急性发作治疗反应方面，最大发作负担可能比其他更常用的指标更重要。

## 10. 哪些心因性非癫痫性发作（PNES）患者更可能接受抗癫痫药物治疗？

Which psychogenic nonepileptic seizure (PNES) patients are more likely to be treated with anti-seizure medications?

Seizure. 2024 Feb 13;117:111-114.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.02.008

Ronen Spierer, Moshe Herskovitz

背景：心因性非癫痫性发作（PNES）诊断的平均时间约为 7.5 年。在此期间，许多患者接受的治疗不充分，有时甚至是危及生命的治疗，如气管插管。

目的：探讨 PNES 误诊为癫痫的危险因素。

方法：回顾性分析经视频脑电图监测的患者的病历。无癫痫发作（ES）的 PNES 患者纳入本研究。收集基线个人和监测特征。然后根据患者的治疗状态将其分为两组。治疗组患者根据抗癫痫药物（ASM）的剂量再次分为两组。

结果：本研究纳入了 57 例确诊为 PNES 的患者。37 例患者正在接受治疗，20 例患者在监测时未接受治疗。治疗组患者运动癫痫发作、间期脑电图异常及脑影像学病理表现明显高于对照组（ $p < 0.05$ ）。运动性癫痫发

作患者比仅为渗渗性非运动性癫痫发作的患者更有可能出现多发 ASM ( $p < 0.05$ )。最后，治疗组患者监测时间更长，监测期间癫痫发作次数较少 ( $p < 0.05$ )。

结论：伴有脑电图异常和脑影像学病理表现的 PNES 患者更容易接受 ASM 治疗。癫痫发作的纯粹透析性质不太可能被误诊为 ES。此外，这种癫痫发作的患者不太可能接受多种治疗方案。

## 11. 耐药癫痫:类固醇治疗的多中心病例系列

Drug resistant epilepsies: A multicentre case series of steroid therapy

Seizure. 2024 Feb 13:117:115-125.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.02.007

Raffaele Falsaperla, Ausilia Desiree Collotta, Simona D Marino, Vincenzo Sortino, Roberta Leonardi, Grete Francesca Privitera, Alfredo Pulvirenti, Agnese Suppiej, Marilena Vecchi, Alberto Verrotti, Giovanni Farello, Alberto Spalice, Maurizio Elia, Orazio Spitaleri, Marco Micale, Janette Mailo, Martino Ruggieri

目的：本研究旨在评价糖皮质激素对耐药癫痫 (DREs) 癫痫发作的控制效果。我们的主要目的是评估类固醇对各种潜在病因、间期脑电图 (EEG) 模式和电临床癫痫发作描述的反应。我们的第二个目标是比较不同治疗方案对类固醇的反应性。

方法：这是一项根据 STROBE 指南 (加强流行病学观察性研究报告) 进行的回顾性多中心队列研究。收集每位患者的以下数据：癫痫病因、间期脑电图图、癫痫发作类型和类固醇治疗方案类型。

结果：30 例 DRE 患者纳入研究。治疗 6 个月后，62.7% 的患者癫痫发作频率降低了 50%，6.6% 的患者癫痫发作完全停止。与类固醇有利反应相关的发现包括癫痫的结构/病变病因、免疫/感染病因和脑电图局灶性间期异常。比较四种不同的类固醇治疗方案，最有效的癫痫发作控制是用甲基强的松龙治疗，剂量为 30 mg/kg/天，给药 3 天，85.7% 的患者在 6 个月时癫痫发作减少 50% 以上。地塞米松 6 mg/天治疗 5 天，71.4% 的患者癫痫发作频率降低。氢化可的松 10 mg/kg 给药 3 个月，71% 的人对治疗有良好的反应。

结论：在我们的研究中，三分之二的 DRE 患者在接受类固醇治疗后癫痫发作明显减少。我们建议考虑类固醇作为对常规抗癫痫药物 (ASM) 无效的儿童癫痫的潜在治疗选择。

## 12. 苯二氮卓类药物治疗儿童癫痫及其在法国医疗保健数据队列中的风险

Benzodiazepines for pediatric epilepsies and their risks in a cohort within the French health care data

Epilepsia. 2024 Feb 14.

DOI: 10.1111/epi.17906

Stéphane Auvin, Sylvie Guillo, Yann de Rycke, Diep Tran, Florence Tubach

目的：癫痫患者抗癫痫治疗的管理依赖于获益-风险比。儿童使用抗癫痫药物（ASM）的数据有限。我们描述了法国儿童癫痫（CwE）的抗癫痫药物使用情况，重点关注苯二氮卓类药物的慢性使用及其相关影响。

方法：我们从 2012 年 1 月开始进行了一项为期 5 年的队列研究，使用的数据来自法国国家卫生保健数据系统（Système National des Données de Santé）。我们纳入了 2012 年 1 月至 2015 年 12 月通过国际疾病分类、第十次修订代码和药物鉴定的 CwE，并随访至 2016 年 12 月。我们描述了 ASMs，并评估了双疗法后开始多疗法的风险是否取决于双疗法中是否含有苯二氮卓类药物。

结果：共鉴定出 62,885 个 CwE。丙戊酸是报销最多的 ASM（40%），其次是拉莫三嗪（17.6%）、左乙拉西坦（9.3%）、氯巴唑（6.1%）和卡马西平（5.8%）。74.5%的 CwE 是在医院开处方的。我们观察到至少有一种苯二氮卓类药物报销的 CwE 数量从 2013 年的 15.3% 下降到 2016 年的 10.1%（ $p < 0.0001$ ）。左乙拉西坦报销组的 CwE 患病率上升，而丙戊酸报销组的 CwE 患病率下降。当双疗法包括苯二氮卓类药物时，从双疗法转向多疗法的可能性更大（亚分布风险比[sHR] = 1.20[1.03-1.39]）。

意义：在研究期间，至少有一次苯二氮卓类药物报销的 CwE 患病率下降。苯二氮卓类药物与随后 ASM 综合治疗的使用增加有关。

### 13. Angelman 综合征的神经过度兴奋性：遗传因素和药物治疗方法

Neural hyperexcitability in Angelman syndrome: Genetic factors and pharmacologic treatment approaches

Epilepsy Res, 2024 Feb;200:107286:107286.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107286.

Paul J. Fitzgerald

Angelman 综合征（AS）是一种罕见的神经发育障碍，通常由泛素连接酶 E3A（UBE3A）基因母体拷贝的缺失或功能丧失突变引起。该疾病的特征是严重的智力障碍、言语障碍、运动异常、脑电图（EEG）活动改变、自发性癫痫发作、睡眠障碍和快乐的举止和频繁的笑声。特别是关于电生理异常，在 AS 中已经记录了增强的 $\delta$ 振荡功率和升高的兴奋/抑制（E/I）比，特别是在啮齿动物模型中研究了 E/I 比。这些电生理学特征似乎与 AS 患者的癫痫发病率大大升高以及相关的超同步神经活动有关。在这里，我们简要回顾了 AS 中脑电图、E/I 比值和癫痫发作的结果，包括来自该疾病的啮齿动物模型的数据。我们总结了用于治疗 AS 行为方面的药理学方法，包括神经精神现象和睡眠障碍，以及该疾病背景下的癫痫发作。抗抑郁药（如 SSRIs）和非典型抗精神病药是行为上使用的药物之一，而抗惊厥药物（如丙戊酸和拉莫三嗪）经常用于控制 AS 的癫痫发作。最后，我们提出了一些现有药物在 AS 中的新用途，包括去甲肾上腺素能传递减少药物（ $\alpha 2$  激动剂， $\beta$  受体阻滞剂， $\alpha 1$  拮抗剂）和胆碱酯酶抑制剂，这些不同类别的药物可能具有改善行为障碍和癫痫发作的能力。

## 14. 葛根素通过调节 Slc7a11 依赖性铁死亡来减弱丙戊酸诱导的雄性小鼠自闭症谱系障碍 (ASD) 特征

Puerarin attenuates valproate-induced features of ASD in male mice via regulating Slc7a11-dependent ferroptosis  
*Neuropsychopharmacology*, 2024 Feb;49(3):497-507.

DOI: 10.1038/s41386-023-01659-4.

Peiyan Jiang, Lianyu Zhou, Linyang Zhao, Xinghang Fei, Zhifei Wang, Tianyao Liu, Yexi Tang, Dabing Li, Hong Gong, Yi Luo, Song Li, Hui Yang, Huiling Liao, Xiaotang Fan

自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种复杂的神经发育障碍，其特征是社交缺陷和刻板行为。越来越多的证据表明，铁死亡与自闭症谱系障碍的发生有关，但其潜在机制仍不清楚。葛根素具有抗铁死亡的作用。在这里，我们发现在 P12 至 P15 期间服用葛根素可通过抑制海马神经干细胞的铁死亡来改善暴露于 VPA 的雄性自闭症小鼠模型中的自闭症相关行为。我们强调了铁死亡在海马神经发生中的作用，并证实葛根素治疗可抑制铁超载、脂质过氧化积累和线粒体功能障碍，并增强海马中铁死亡抑制蛋白的表达，包括 Nrf2、GPX4、Slc7a11 和 FTH1 建立自闭症 VPA 小鼠模型。此外，我们还证实，抑制 xCT/Slc7a11 介导的海马铁死亡与葛根素发挥的治疗作用密切相关。总之，我们的研究表明葛根素通过抑制铁死亡来针对核心症状和减少海马神经发生，这可能是干预自闭症的潜在药物。

## 15. 补充乳清蛋白对丙戊酸诱导自闭症 Wistar 大鼠肠道微生物群的影响

Effects of whey protein supplementation on gut microbiota of Wistar rats with valproic acid-induced autism symptoms

*Future Microbiol*, 2024 Feb;19(3):213-226.

DOI: 10.2217/fmb-2023-0051.

Quezia Damaris Jones Severino Vasconcelos, Marisa Jadna Silva Frederico, Renata de Sousa Alves, Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira, Maria Elisabete Amaral de Moraes, Gislei Frota Aragão

目的：评估补充乳清蛋白 (WP) (1.24 mg/g, 24 天) 对丙戊酸 (400 mg/kg, 单剂量) 诱导的自闭症谱系障碍 (ASD) 大鼠的影响。材料和方法：将 Wistar 大鼠 (14 日龄) 分为四组：对照组、ASD、ASD 加 WP 组和 WP 组。结果：WP 增加了细菌多样性和菌落数量。厚壁菌门的细菌主要存在于补充组中 ( $p < 0.05$ )。WP 还改善了 Y 迷宫测试中动物的记忆力，并减少了雄性动物在“孤独室”中度过的时间 ( $p < 0.05$ )。结论：补充 WP 对肠道菌群和记忆力有正向影响。

## 16. 小鼠和男性：大脑对药物反应的个体间变异性

Of Mice and Men: The Inter-individual Variability of the Brain's Response to Drugs

*eNeuro*, 2024 Feb;11(2):Eneuro.0518-23.2024.

DOI: 10.1523/eneuro.0518-23.2024.

Wolfgang Löscher

生物变异在自然界中无处不在。尽管在受控环境条件下进行了高度标准化的育种和饲养，但实验室小鼠和大鼠的表型多样性与人类一样存在。由此产生的个体间变异性会影响动物疾病模型的各种特征，包括对药物的反应性。因此，在实验组内平均数据的常见做法可能会导致神经科学和其他研究领域的误解。在本综述中，通过啮齿动物颞叶癫痫模型中抗癫痫发作药物测试的例子来说明个体间差异对药物反应性的影响。根据标准化方案通过治疗使癫痫病变的个体小鼠和大鼠分为对抗癫痫发作药物有反应或无反应的组，从而模仿癫痫患者的临床情况。总体响应不是正态分布的，并且分歧响应隐藏在进行参数统计检验的平均值中。遗传、表观遗传和环境因素被认为有助于药物反应的个体间差异，但具体的分子和生理原因尚不清楚。了解啮齿动物的个体间变异性可以在药理学实验中更好地解释行为表型和药物作用。

## 17. 在小鼠最大电休克诱导的癫痫模型中，欧前胡素与新型抗癫痫发作药物的相互作用是相加的：一种等效变换

Imperatorin interacts additively with novel antiseizure medications in the mouse maximal electroshock-induced seizure model: an isobolographic transformation

Pharmacol Rep, 2024 Feb;76(1):216:216-222.

DOI: 10.1007/s43440-023-00555-4.

Jarogniew J. Łuszczki, Ewelina Kochman-Moskal, Hubert Bojar, Magdalena Florek-Łuszczki, Krystyna Skalicka-Woźniak

背景：欧前胡素（IMP）的抗惊厥作用已在早期得到实验证实，但当与新型抗癫痫发作药物（ASM）联合使用时，这种天然香豆素的相互作用特征尚无信息。在小鼠最大电休克惊厥（MES）模型上，观察 IMP 对拉考沙胺（LCM）、奥卡西平（OXC）、普瑞巴林（PGB）和托吡酯（TPM）抗惊厥作用的影响。

研究方法：新型 ASM（LCM、OXC、PGB 和 TPM）与恒定剂量 IMP（25 和 50 mg/kg）联合给药时产生的抗惊厥作用进行了等效变换，以精确分类小鼠 MES 模型中观察到的相互作用。采用高压液相色谱法测量 ASM 的总脑浓度，以排除 IMP 和检测的 ASM 之间相互作用的药代动力学性质。

结果：IMP（50 mg/kg）能显著增强 LCM、OXC、PGB 和 TPM 的抗惊厥作用（ $p < 0.01$ ）。IMP（25 mg/kg）可轻度增强 LCM、OXC、PGB 和 TPM 的抗惊厥作用，但这些联合用药未报告统计学显著性。MES 试验数据的等密度变换显示，新型 ASM 与 IMP 的相互作用是相加的。此外，IMP（50 mg/kg）不影响实验小鼠中任何新型 ASM 的总脑含量。

结论：IMP 与 LCM、OXC、PGB 和 TPM 在小鼠 MES 模型中的相加相互作用，以及 ASM 总脑含量的药代动力学变化，值得推荐用于进一步研究。

## 18. AMPK 在癫痫中的作用：一个有前景的治疗靶点？

AMPK role in epilepsy: a promising therapeutic target?

J Neurol, 2024 Feb;271(2):748-748-771.

DOI: 10.1007/s00415-023-12062-w.

Yingbei Qi, Yong-mei Zhang, Ya-nan Gao, Wen-gang Chen, Ting Zhou, Liulu Chang, Yi Zang, Jia Li

癫痫是一种复杂且多方面的神经系统疾病，其特征是自发性和反复发作。由于其病因多样且通常难治性，它带来了重大的治疗挑战。这篇全面的综述强调了 AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 的关键作用，AMPK 是一种参与细胞能量稳态的关键代谢调节因子，可能是癫痫的一个有前途的治疗靶点。目前的治疗策略，如抗癫痫发作药物 (ASM) 可以缓解癫痫发作（高达 70%）。然而，30%的癫痫患者可能会发展为难治性癫痫。由于难治性癫痫的复杂性，可以采用其他治疗方案，例如生酮饮食、辅助治疗，在少数情况下还可以采用手术干预。这些治疗方案仅适合特定的患者群体，并且有其自身的局限性。目前癫痫的治疗方案需要改进。新出现的证据强调大脑中 AMPK 功能受损与癫痫发作之间存在潜在关联，促使人们深入研究 AMPK 对神经兴奋性和离子通道调节的影响，这两个因素都与癫痫发作有关。通过二甲双胍等药物激活 AMPK 在各种临床前和临床环境中显示出有希望的抗癫痫作用。这些作用主要通过抑制 mTOR 信号通路、激活 AMPK-PI3K-c-Jun 通路和刺激 PGC-1 $\alpha$  通路来介导。尽管 AMPK 靶向治疗具有潜力，但有几个方面值得进一步探索，包括 AMPK 在不同脑区作用的详细机制、AMPK 在神经损伤和锌毒性等各种条件下的影响、长期安全性和有效性慢性二甲双胍在癫痫治疗中的应用，以及涉及 AMPK 激活剂的联合治疗的潜在益处。此外，AMPK 激活剂对难治性癫痫的疗效仍然是一个悬而未决的问题。本综述为进一步研究奠定了基础，旨在增强我们对 AMPK 在癫痫中的作用的理理解，有可能为这种具有挑战性和衰弱性疾病开发出更有效的、针对 AMPK 的治疗策略。

## 19. 了解癫痫发病机制的进展：揭示分子机制：一项横断面研究

Advances in understanding the pathogenesis of epilepsy: Unraveling the molecular mechanisms: A cross-sectional study

Health Sci Rep, 2024 Feb;7(2):e1896.

DOI: 10.1002/hsr2.1896.

Sanobar Shariff, Halah A. Nouh, Samuel Inshutiyimana, Charbel Kachouh, Maya M. Abdelwahab, Abubakar Nazir, Magda Wojtara, Olivier Uwishema

引言：癫痫的特征是两次或两次以上无缘无故的癫痫发作。了解癫痫的发病机制，需要深入研究其分子机制。这有助于开发诊断技术、治疗方法和药物治疗。它还增强了精准医疗和个性化治疗过程。本文综述了所有诱发癫痫的分子机制，介绍了当前的诊断技术和药物治疗，并提出了以更全面和整体的方法治疗癫痫的未来前景。

方法：四位作者在分子水平上检索了有关癫痫、癫痫诊断技术和技术、抗癫痫发作药物治疗和精准医学的关键词。对每个关注点进行了单独的检索策略，并对检索到的文章进行了相关结果的审查。

结果：传统的癫痫诊断技术及其发病机制不足以突出大脑的动态变化。为此，包括基因测序和分析以及功能神经成像技术在内的新兴技术正在盛行。在治疗方面，目前的方法侧重于使用抗癫痫发作药物控制症状和停止癫痫发作。然而，它们的使用受到对此类药物产生耐药性的限制。尽管大多数抗癫痫发作药物不能预防癫痫，但一些疗法显示出希望。

讨论：在分子和基因水平上了解癫痫发生有助于开发新的抗癫痫发作药物治疗。其目的是开发可以预防癫痫发作或改变病程、降低严重程度和避免耐药性的疗法。基因治疗和精准医学很有前途，但由于动态研究癫痫大脑的异质性，应用受到限制。癫痫脑及其合并症的动态研究与精准医学携手合作，制定个性化治疗计划。

## 20. 不同的炎症反应决定了 GABRG2 突变诱导的癫痫的可变表型

Differential inflammation responses determine the variable phenotypes of epilepsy induced by GABRG2 mutations  
CNS Neurosci Ther, 2024 Feb;30(2):e14583.

DOI: 10.1111/cns.14583.

Jiahui Sui, Longwu Zhan, Shengtao Ji, Wenwen Wu, Yuhan Chen, Feng Yun, Wenpeng Liang, Jie Wang, Maohong Cao, Dingding Shen, Qi Zhang

目的：探讨 $\gamma$ -氨基丁酸 A 型 $\gamma 2$  亚基 (GABRG2) 突变诱导的癫痫模型可变表型的机制。

方法：采用 Tol2kit 转基因系统和 Gateway 方法，建立携带野生型 GABRG2、突变体 GABRG2 (P282S)、GABRG2 (F343L) 和 GABRG2 (I107T) 的斑马鱼。利用 DanioVision Video-Track 框架对不同转基因斑马鱼进行行为分析，并利用 MD3000 生物信号采集处理系统进行场电位记录分析斑马鱼的脑活动。采用转录组分析检测不同 GABRG2 突变引起的可变表型的潜在机制。

结果：已建立的 Tg (hGABRG2P282S) 斑马鱼表现出多动和自发性癫痫发作，对化学和物理癫痫刺激更敏感。传统的抗癫痫药物，如氯硝西洋 (CBZ) 和丙戊酸 (VPA) 可以改善 Tg (hGABRG2P282S) 斑马鱼的多动症。斑马鱼 Tg (hGABRG2P282S) 脑转录组的代谢途径发生显著变化。此外，3 种突变斑马鱼品系的行为活性、促炎因子的产生和 IL-2 受体信号通路的激活各不相同。

结论：成功建立了表达人类突变体 GABRG2 (P282S) 的转基因斑马鱼癫痫模型，其中 CBZ 和 VPA 具有抗癫痫作用。差异性炎症反应，尤其是 SOCS/JAK/STAT 信号通路，可能与 GABRG2 突变诱导的遗传性癫痫表型有关。进一步的研究将拓展遗传性癫痫的病理机制，为寻找有效的药物治疗提供理论依据。

## 21. P2X7 受体信号通路如何参与癫痫发生？

How is the P2X7 receptor signaling pathway involved in epileptogenesis?

Neurochem Int, 2024 Feb;173:105675:105675.

DOI: 10.1016/j.neuint.2024.105675.

Caichuan Wei, Miaoying Fu, Haiju Zhang, Baozhen Yao

癫痫是一种以自发性复发性癫痫发作为特征的疾病，是最普遍的神经系统疾病之一。据估计，这种疾病影响全世界约 7000 万人。尽管抗癫痫发作药物被认为是癫痫的一线治疗方法，但大多数可用的抗癫痫发作药物对近三分之一的患者无效。这需要开发更有效的药物。来自动物模型和癫痫患者的证据表明，通过与三磷酸腺苷（ATP）结合来干扰 P2X7 受体的策略是该患者群体的潜在治疗方法。本文综述了 P2X7 受体信号通路在癫痫发生中的作用。我们重点介绍了该过程中涉及的基因、嘌呤能信号传导、Pannexin1、谷氨酸能信号传导、腺苷激酶、钙信号传导和炎症反应因子，并总结了这些关键联系的概要。通过揭示 P2X7 受体与癫痫发生之间错综复杂的相互作用，本综述为设计有效的临床疗法提供了思路，这些疗法将彻底改变癫痫患者的预防和治疗。

## 22. 膳食补充瑞士乳杆菌 R0052 对小鼠癫痫发作阈值和丙戊酸钠抗癫痫效力的影响

Effect of dietary supplementation with *Lactobacillus helveticus* R0052 on seizure thresholds and antiseizure potency of sodium valproate in mice

Psychopharmacology (Berl), 2024 Feb;241(2):327:327-340.

DOI: 10.1007/s00213-023-06489-2.

Piotr Właź, Adrian Wiater, Małgorzata Majewska, Elżbieta Wyska, Marcin Grąz, Joanna Śliwa-Dominiak, Nikola Gapińska, Katarzyna Socąła

目的：动物和人体研究虽然有限，但表明补充多菌株益生菌可以减少癫痫发作次数和/或癫痫发作严重程度。在这里，我们评估了单一菌株益生菌补充剂对小鼠癫痫易感性、丙戊酸钠的抗癫痫功效以及一些行为参数的影响。

方法：口服瑞士乳杆菌 R0052，持续 28 天。在 ivPTZ 和电诱发癫痫发作测试中评估了其对癫痫阈值的影响。在 scPTZ 试验中评估了丙戊酸抗惊厥效力的影响。我们还研究了补充益生菌对焦虑相关行为（在高架十字迷宫和明暗盒测试中）、运动协调性（在加速转棒测试中）、神经肌肉力量（在握力测试中）和自发行为的影响。运动活动。使用 HPLC 方法测定丙戊酸的血清和脑浓度以及盲肠中 SCFA 和乳酸的含量。

结果：瑞士乳杆菌 R0052 显著增加了 6 Hz 诱导的精神运动性癫痫发作的阈值。ivPTZ 测试中肌阵挛和阵挛发作的阈值也略有增加。在最大电击和 ivPTZ 诱导的癫痫发作测试中，瑞士乳杆菌 R0052 均不影响强直性癫痫发作的阈值。丙戊酸对 PTZ 引起的癫痫发作的抗癫痫效力没有变化的报告。有趣的是，瑞士乳杆菌 R0052 增加了血清中的丙戊酸浓度，但大脑中的丙戊酸浓度却没有增加。此外，*L. helveticus* R0052 并未

对焦虑相关行为、运动协调性、神经肌肉力量和运动活动产生任何显著影响。补充瑞士乳杆菌 R0052 会导致总 SCFA、乙酸盐和丁酸盐的浓度增加。

结论：总而言之，这项研究表明单菌株益生菌 - 瑞士乳杆菌 R0052 可能会降低癫痫易感性，并且这种作用是可以介导的，至少在部分是通过增加 SCFA 的产量。此外，瑞士乳杆菌 R0052 可能会影响丙戊酸的生物利用度，这值得进一步研究。

### 23. 岩藻黄质通过调节 AKT/GSK-3 $\beta$ 信号通路减轻丙戊酸诱导的自闭症行为

Fucoxanthin mitigates valproic acid-induced autistic behavior through modulation of the AKT/GSK-3 $\beta$  signaling pathway

Eur J Pharmacol, 2024 Mar 15;967:176335:176335.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176335.

Piyush Anand, Arshbir Kaur, Shamsheer Singh

本研究旨在使用丙戊酸 (VPA) 诱导的大鼠模型研究岩藻黄质 (一种在海藻中发现的天然化合物) 对自闭症各个方面的影响。怀孕大鼠在妊娠第 12.5 天给予 VPA (600mg / kg)，雄性幼崽从出生后第 23-43 天 (PND) 开始以 50,100 或 200mg / kg 口服岩藻黄质。在 PND 45-53 上进行行为评估，在 PND 54 上，通过紫外光谱法将动物处死以进行进一步的生化分析 (超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽 (GSH)，一氧化氮 (NO))。还采用夹心 ELISA 分析炎症标志物 (IL-17、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ )，并通过 ELISA 评估分子参数。结果显示，与 VPA 相比，岩藻黄质改善了行为和神经元形态。具体来说，岩藻黄质的给药被发现可以增强空间记忆，降低疼痛敏感性，并改善社交互动、运动活动、平衡和运动协调。岩藻黄质还具有抗炎和抗氧化作用，如 SOD 和 GSH 水平的恢复以及炎性细胞因子水平的降低所表明的那样。分子分析表明，岩藻黄质恢复了 GSK-3 $\beta$  和 AKT 的水平。此外，岩藻黄质调节神经递质，这与增加 GABA 和降低皮层和小脑中的谷氨酸水平有关。治疗效果是剂量依赖性的，高剂量 (200 mg/kg) 比低剂量 (100 mg/kg) 在改善行为、生化、神经递质和分子参数方面显示出更大的疗效。岩藻黄质是自闭症的潜在治疗方法，但需要进一步的研究，包括临床试验，以确定其对人类的有效性。

### 24. 吡格列酮对丙戊酸诱导的自闭症谱系障碍大鼠产前行为和神经生物学异常的改善作用

Ameliorating effect of pioglitazone on prenatal valproic acid-induced behavioral and neurobiological abnormalities in autism spectrum disorder in rats

Pharmacol Biochem Behav, 2024 Apr;237:173721:173721.

DOI: 10.1016/j.pbb.2024.173721.

Arushi Sandhu, Kajal Rawat, Vipasha Gautam, Alka Bhatia, Sandeep Grover, Lokesh Saini, Lekha Saha

自闭症谱系障碍(ASD)是一种神经发育障碍，主要由于大脑不同区域的异常引起，导致行为缺陷。除了其多样的表型特征外，ASD还与复杂多样的病因有关，在理解其精确的神经病理生理学方面提出了挑战。据报道，吡格列酮在各种其他神经系统疾病的神经保护中具有重要作用。本研究旨在探讨吡格列酮对Wistar大鼠产前丙戊酸(vPA)自闭症模型的治疗潜力。怀孕雌性Wistar大鼠在胚胎期接受VPA(E.D12.5)诱导其后代发生类似自闭症的行为和神经生物学改变。暴露于VPA的大鼠表现出ASD的核心行为症状，如社交障碍、空间和学习行为不良、焦虑增加、运动和重复活动增加、探索活动减少。除此之外，暴露于VPA还会刺激大脑不同区域的神经化学和组织病理学神经退行性疾病。我们给予三种不同剂量的吡格列酮，即2.5,5和10毫克/千克，以评估各种参数。在所有的剂量中，我们的研究强调10毫克/千克吡格列酮有效地减轻了自闭症症状以及其他神经化学改变，如氧化应激，神经炎症和细胞凋亡。此外，吡格列酮通过恢复海马和小脑的神经元损失显著减弱了神经退行性疾病。综上所述，我们的研究表明吡格列酮在减轻产前暴露于VPA诱导的大鼠行为异常方面具有治疗潜力。然而，要充分了解 and 确立吡格列酮治疗ASD的有效性还需要进一步的研究。

# 临床研究

## 1. 儿童期癫痫与学校表现：一项全国性队列研究

Epilepsy in childhood and school performance: a nation-wide cohort study

Brain, 2024 Feb 1;147(2):532-532-541.

DOI: 10.1093/brain/awad382.

Julie W. Dreier, Betina B. Trabjerg, Oleguer Plana-Ripoll, Niels Skipper, Esben Agerbo, Chris Cotsapas, Anne T. Berg, Jakob Christensen

儿童癫痫与学习成绩差有关，但缺乏大规模的研究。在这项全国范围的学龄儿童研究中，我们根据表型和治疗相关特征，在标准化测试中检查了儿童癫痫和学校表现之间的关联。我们对出生于丹麦（1997-2009）并在2010年至2019年期间参加丹麦国家学校测试计划的儿童进行了一项基于匹配登记的队列研究。我们使用人口和健康登记册来识别癫痫儿童和随机抽样的性别和年龄匹配的无癫痫参考队列（比例为1:10）。语言和数学的常模考试成绩反映了全国分数分布的百分位数（1-100级），用于评估学习成绩。采用线性回归模型估计了癫痫儿童和非癫痫儿童的平均标准化评分的校正差异。在582 840名参加学校测试计划的儿童中，我们确定了4659名（0.8%）癫痫儿童（52.8%为男性）和46 590名匹配的参考儿童。癫痫发作时的中位年龄为7.5岁（四分位距：4.0-10.6）。儿童癫痫与总体上较差的学校表现有关（平均评分=48.2，对比参考=56.7；校正差异=-6.7，95%CI：-7.4至-6.0），并且在所有癫痫亚组中发现了更差的表现，包括3534例无并发症癫痫儿童（即无其他既存神经或智力残疾，且未确定癫痫的可能原因；校正差异=-6.0，95%CI：-6.8至-5.2）。没有观察到性别、年龄或受试者的重大差异，但在测试时使用抗癫痫药物的儿童中观察到较大的评分差异（例如，丙戊酸盐单药治疗，校正差异=-9.3，95%CI：-11.5至-7.0；拉莫三嗪单药治疗，校正差异=-13.1，95%CI：-15.0至-11.3）和精神共病儿童，特别是癫痫伴智力残疾的儿童（校正差异=-27.0，95%CI：-30.0至-23.9）和癫痫伴注意力缺陷/多动障碍共病（校正差异=-15.7，95%CI：-19.0至-12.4）。癫痫儿童的评分显著低于其未受影响的兄弟姐妹（校正差异=-6.2，95%CI：-7.1至-5.4）。总之，儿童癫痫与整个学校的学习成绩受损，这表明有一个广泛的需要癫痫儿童的教育支持，即使当孩子没有其他合并症，当癫痫似乎管理良好。

## 2. 产前服用抗癫痫发作药物与癫痫母亲患有癫痫的儿童的风险

Prenatal Exposure to Antiseizure Medications and Risk of Epilepsy in Children of Mothers With Epilepsy

JAMA Netw Open, 2024 Feb 5;7(2):e2356425:e2356425.

DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.56425.

Julie Werenberg Dreier, Jakob Christensen, Jannicke Iglund, Mika Gissler, Maarit K. Leinonen, Håkon Magne Vegrim, Yuelian Sun, Torbjörn Tomson, Helga Zoega, Marte-Helene Bjørk, Rebecca L. Bromley

重要性：妊娠期使用丙戊酸钠和某些其他抗癫痫发作药物（ASM）与胎儿大脑发育异常有关，对儿童具有潜在的长期影响。

目的：探讨癫痫母亲在妊娠期使用丙戊酸钠和其他 ASM 是否与其子女的癫痫风险有关。设计、环境和参与者：这项前瞻性、基于人群的注册队列研究包括 1996 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日在丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典出生的癫痫母亲所生的单身人士。数据分析于 2022 年 10 月至 2023 年 12 月进行。暴露：从怀孕前 30 天到分娩的 ASM 处方。主要结局和措施：主要结局是儿童癫痫，使用国际疾病和相关健康问题统计分类，第十修订版医院护理诊断进行评估。使用 Cox 比例风险回归估计校正风险比（AHR）和 95% CI。次要分析包括剂量反应分析、使用怀孕前停止 ASM 的母亲的孩子作为参考的分析以及兄弟姐妹分析。

结果：该队列研究包括 38 663 名患有癫痫的母亲的孩子（19 854 名 [51.4%] 男孩）。从孩子出生开始就随访；平均随访时间为 7.2 年（范围为 0-22 年）。与 22 207 例未在妊娠期使用 ASM 的母亲的孩子相比，在妊娠期使用丙戊酸钠的母亲的孩子患癫痫的风险增加（单一疗法：AHR, 2.18;95%CI, 1.70-2.79;多药治疗：AHR, 2.10;95%CI, 1.49-2.96）。然而，没有剂量依赖性关联，暴露于和未暴露于丙戊酸钠的兄弟姐妹的癫痫风险相似（AHR, 0.95;95% CI, 0.50-1.82）。产前暴露于托吡酯单药治疗与癫痫风险增加相关（AHR, 2.32;95% CI, 1.30-4.16），高剂量的风险更大，但与妊娠前停用托吡酯的母亲的孩子相比，风险减弱（AHR, 1.19;95% CI, 0.26-5.44）。产前暴露于氯硝西洋单药治疗也与癫痫风险增加有关（AHR, 1.90;95% CI, 1.16-3.12），但随访有限且数量少，无法进行进一步分析。未观察到产前暴露于拉莫三嗪（AHR, 1.18;95% CI, 0.95-1.47）、左乙拉西坦（AHR, 1.28;95% CI, 0.77-2.14）、卡马西平（AHR, 1.13;95% CI, 0.85-1.50）或奥卡西平（AHR, 0.68;95% CI, 0.44-1.05）的关联。

结论和相关性：在这项针对癫痫母亲所生儿童的队列研究中，发现产前暴露于某些 ASM 与儿童癫痫风险之间的关联在敏感性分析中没有持续存在，这表明母亲在怀孕期间使用 ASM 可能不会增加儿童的癫痫风险，超出与母亲癫痫本身相关的风险。这些发现让需要在妊娠期接受 ASM 治疗的妇女感到放心。

### 3. 使用视频脑电图作为 <4 岁局灶性癫痫发作儿童试验终点的陷阱

Pitfalls of using video-EEG for a trial endpoint in children aged <4 years with focal seizures

Ann Clin Transl Neurol, 2024 Feb 6.

DOI: 10.1002/acn3.51999.

Ali Bozorg, Cynthia Beller, Lori Jensen, Alexis Arzimanoglou, Catherine Chiron, Dennis Dlugos, John Gaitanis, James W. Wheless, Carrie McClung

目的：双盲、随机和安慰剂对照试验 SP0967（NCT02477839/2013-000717-20）未证明拉考沙胺对 ≥1 个月至 <4 岁未控制的局灶性癫痫发作患者的疗效优于安慰剂，根据 ≤72 小时视频脑电图（video-EEG）

的主要终点（维持期 [EOM] 与基线末期 [EOB] 相比，患者局灶性癫痫发作的平均日频率降低，反应为  $\geq 50\%$ ）。这是出乎意料的，因为随机对照试验 SP0969 (NCT01921205) 显示拉考沙胺对年龄在  $\geq 4$  至  $< 17$  岁未控制的局灶性癫痫发作患者中有效。SP0969 的主要终点是基于癫痫发作日记而不是视频脑电图，后者的问题是读者之间的变异性。我们在 SP0967 中评估了视频脑电图解释中的读者间一致性，据我们所知，这是安慰剂对照试验中针对局灶性癫痫发作的极幼儿的第一个此类数据。

方法：事后分析视频脑电图解释中的当地研究者和中央读者的一致性。

结果：分析包括 105 个 EOB 和 98 个 EOM 视频脑电图。当地研究人员和中央读者根据 EOB 的  $\geq 2$  局灶性癫痫发作 (Kappa = 0.01) 显示一致性较差，而基于 EOM 的  $\geq 2$  局灶性癫痫发作 (Kappa = 0.23) 的一致性较差。在两个时间点，当地研究者和中央读者对癫痫发作计数的解释差异很大，特别是对于局灶性癫痫发作，以及原发性全身性和未分类的癫痫发作。

解释：对癫痫发作类型和计数的解释的读者间差异性高，读者间可靠性低，无法得出关于拉考沙胺在该人群中缺乏疗效的可靠结论。我们建议对非常年幼的儿童进行的研究不要仅仅为了准确纳入研究或作为疗效测量而使用视频脑电图。

#### 4. 认知和心理功能障碍出现在第一次癫痫发作后，在第一次癫痫发作门诊进行癫痫诊断和治疗之前。

Cognitive and psychological dysfunction is present after a first seizure, prior to epilepsy diagnosis and treatment at a First Seizure Clinic

Epilepsia Open, 2024 Feb 6.

DOI: 10.1002/epi4.12909.

Remy Pugh, David N. Vaughan, Graeme D. Jackson, Jennie Ponsford, Chris Tailby

目的：在病程早期也报道了慢性癫痫中发现的神经心理合并症。然而，复发性癫痫发作、抗癫痫发作药物 (ASM) 和慢性诊断的调整仍然是该文献的潜在混淆因素。因此，目前尚不清楚这些合并症是癫痫的主要还是次要特征。为了尽可能接近疾病发作的个体，我们研究了成人在第一次癫痫发作后，但在癫痫诊断和治疗之前的认知和心理功能。

方法：使用基于远程医疗的前瞻性设计，我们筛选了转诊至首次癫痫发作诊所 (FSC) 的成年患者的认知、情绪和焦虑症状，这些患者年龄超过 18 岁，会说英语且未服用 ASM。我们通过电话筛查认知，通过在线问卷筛查心理症状，所有这些都是患者在诊断评估之前进行的。收集了 32 名随后在 FSC 被诊断患有癫痫的个体和来自社区的 30 名健康对照者的数据，他们在年龄、性别和教育程度上与癫痫组相匹配。

结果：多变量方差分析显示，两组在具有较大效应量的联合认知测量上存在显著差异 ( $F[1,56] = 5.75, p < 0.001, \eta^2 = 0.45$ )。事后分析表明，新诊断的癫痫组在言语记忆、工作记忆和执行功能方面的表现明显低于对照组。癫痫组也表现出更高的临床显著抑郁和焦虑症状发生率。

意义：认知和心理功能障碍早在癫痫患者首次癫痫发作时就普遍存在，在诊断、ASM 和复发性癫痫发作的影响之前。他们的神经心理学特征与慢性癫痫相似，表明这种功能障碍在疾病发作时就已经存在。目前的研究证明了远程医疗神经心理学筛查对所有新癫痫病例的可行性。

通俗易懂的语言陈述：这项研究的结果表明，使用基于电话的认知评估和在线问卷调查，新诊断的癫痫患者早在第一次癫痫发作后就会出现思维和记忆能力问题，情绪低落和焦虑。这些问题在疾病开始时、癫痫诊断之前和抗癫痫发作药物开始之前就很明显，这表明它们是由于潜在的脑部障碍，而不是癫痫发作、治疗或生活方式改变的继发性影响。建议对所有新发癫痫病例进行思维技能和心理健康的远程医疗筛查，以促进此类问题的早期管理。

## 5. 脑卒中后癫痫不同脑电图特征的临床意义。常规脑电图的应用

Clinical Implications of Various Electroencephalographic Patterns in Post-Stroke Seizures. The Utility of Routine Electroencephalogram

Clin EEG Neurosci, 2024 Feb 6:15500594241229825.

DOI: 10.1177/15500594241229825.

Erum Shariff, Saima Nazish, Azra Zafar, Rizwana Shahid, Norah A. AlKhalidi, Modhi Saad A. Alkhalidi, Danah AlJaafari, Nehad M. Soltan, Mohammed AlShurem, Aishah Ibrahim Albakr, Feras AlSulaiman, Majed Alabdali

目的：脑卒中后癫痫发作 (post-stroke seizures, PSS) 是脑卒中相关的主要并发症之一。早期治疗干预至关重要，因此使用脑电图 (EEG) 作为未来复发的预测工具可能会有所帮助。我们旨在评估 PSS 患者不同脑电图模式的频率及其与癫痫发作复发和功能结局的相关性。

方法：纳入所有因 PSS 入院的患者，入院期间行发作间期脑电图记录，监测癫痫发作复发 24 个月。

结果：106 例患者报告了 PSS。广义慢波活动 (GSWA) 是观察到的最常见的脑电图模式 ( $n = 62, 58.5%$ )，其次是局灶性锐波放电 (FSWD) ( $n = 57, 55.8%$ )、局灶性慢波活动 (FSWA) ( $n = 56, 52.8%$ )、周期性放电 (PD) ( $n = 13, 12.3%$ ) 和发作期癫痫样异常 ( $n = 6, 5.7%$ )。FSWA 和发作期 EA 与癫痫发作复发呈正相关 ( $p$  分别为  $< .001$  和  $p = .015$ )，即使在调整年龄、性别、卒中严重程度、卒中亚型或使用抗癫痫发作药物 (ASM) 后，FSWA 和发作期 EA 仍然显著。其他正相关是癫痫持续状态 (SE) ( $p = .015$ ) 和使用较旧的 ASM ( $p < .001$ )。脑电图中的 FSWA 和 GSWA 与严重功能障碍呈正相关 (分别为  $p = 0.055, p = 0.015$ )。其他协会是：糖尿病 ( $p = .034$ )、慢性肾病 ( $p = .002$ )、使用较旧的 ASM ( $p = .037$ )、存在晚期 PSS ( $p = .021$ ) 和缺血性中风 ( $p = .010$ )。

结论：识别和记录 PSS 相关的脑电图特征很重要，因为某些脑电图模式可能有助于识别有复发风险或功能结局较差的患者。

## 6. SLC6A8 基因突变所致肌酸转运蛋白缺乏症的癫痫发作特征及脑电图表现

Characterization of seizures and EEG findings in creatine transporter deficiency due to SLC6A8 mutation

Am J Med Genet A, 2024 Feb;194(2):337-345.

DOI: 10.1002/ajmg.a.63418.

Myriam Abdennadher, Sara K. Inati, Samar Rahhal, Omar Khan, Luca Bartolini, Audrey Thurm, William Theodore, Judith S. Miller, Forbes D. Porter, Simona Bianconi

癫痫发作发生在高达 59% 的男孩肌酸转运蛋白缺乏症 (CTD)。虽然先前已描述了癫痫发作表型，但仅在几份病例报告中报告了脑电图 (EEG) 结果。在这项前瞻性观察性研究中，我们报告了 20 例 CTD 男性患者的癫痫发作特征和 EEG 结果，以及神经行为和 SLC 6A 8 致病变异。18 名研究参与者 (SP) 进行了视频 EEG，7 人进行了后续 EEG 记录。癫痫发作通常发生在 2 岁时。13 例 (65%) 有非热性惊厥，9 例需要抗癫痫发作药物。四个有热性惊厥。7 例 SP 的癫痫发作为双侧强直阵挛性发作，5 例 SP 为局灶性意识受损；通常对 1 至 2 种抗癫痫发作药物有反应。脑电图显示 5 SP， $\beta$  活动 6 SP，局灶性/多灶性，和/或全身性癫痫样活动 9 SP。后续脑电图显示出现癫痫样活动在 7 SP 1 SP，增加活动在 2 SP。总之，癫痫发作频繁，但往往对抗癫痫药物有反应。纵向随访提供了对癫痫发作和 EEG 异常发生的进一步了解，要求未来进行长期随访研究。CTD 中致病性的生物标志物需要预测该人群的癫痫发作。

## 7. 血清甘丙肽和神经元特异性烯醇化酶水平与儿童惊厥性癫痫持续状态脑电图异常的相关性及三联药物治疗的疗效。

Correlation between serum galanin and neuron-specific enolase levels with EEG abnormalities in pediatric convulsive status epilepticus and the efficacy of triple drug therapy

Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2024 Feb;28(3):1194-1201.

DOI: 10.26355/eurrev\_202402\_35358.

M. A. Ansari, R. Syed, M. Shahid, J. Yin

目的: 本研究旨在探讨惊厥性癫痫持续状态(CSE)患儿血清甘丙肽(gAL)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平之间的关系及其与异常脑电图(EEG)模式的关系。此外，该研究还评估了咪唑安定、地西洋和苯巴比妥联合治疗 CSE 的有效性。

病人和方法: 研究涉及 100 名确诊为 CSE 的儿童，并包括 50 名健康儿童的对照组。检测血清 GAL 和 NSE 水平，分析 CSE 组脑电图异常情况。在健康对照组和 CSE 组之间进行比较，特别是在持续性癫痫发作后的前 24 小时内。脑电图异常的严重程度与 GAL 和 NSE 水平相关。治疗组接受咪唑安定、地西洋和苯巴比妥

三联疗法，对照组接受地西洋和苯巴比妥三联疗法。评估临床疗效、症状改善、癫痫持续状态严重程度评分 (STESS) 和不良反应。

结果: 结果显示 CSE 组 GAL 和 NSE 水平升高，持续性癫痫发作后 24 小时内 GAL 和 NSE 水平升高。此外，脑电图异常的严重程度与 GAL 和 NSE 水平呈正相关。与对照组相比，接受三联疗法的组显示出优越的疗效，癫痫发作和发热的更快解决，STES 评分降低，不良反应减少。总之，本研究强调了血清 GAL 和 NSE 水平与儿童 CSE 脑电图异常严重程度之间的正相关性。三联疗法是治疗 CSE 的有效方法，可以改善临床症状，减少脑损伤，提高安全性。

结论: 该研究得出结论，惊厥性癫痫持续状态患儿血清 GAL 和 NSE 水平与脑电图异常程度呈正相关。咪达唑仑、地西洋和苯巴比妥的联合治疗可有效治疗癫痫持续状态惊厥的儿童，显著改善临床症状，减少脑损伤，并确保安全。

## 8. 新生儿缺氧缺血性脑病低温治疗与癫痫发作负荷的关系

The Association of Therapeutic Hypothermia With Seizure Burden in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

Pediatr Neurol, 2024 Feb;151:143:143-148.

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.12.005.

Noa Arad, Irina Meledin, Itai Hazan, Iris Noyman, Kyla A. Marks, Ramy Abramsky, Eilon Shany

目的: 比较接受治疗性低温 (TH) 治疗的新生儿与未接受治疗的新生儿的癫痫发作负担，并比较一组诊断为新生儿缺氧缺血性脑病 (HIE) 的婴儿对抗癫痫发作药物 (ASM) 的需求。

方法: 这是一项对妊娠 35 周后出生的婴儿进行的回顾性队列研究，诊断为中度至重度 HIE，采用振幅积分脑电图 (aEEG) 监测，符合 TH 条件。将 2008 年实施 TH 之前出生的婴儿与实施 TH 之后出生的婴儿进行比较。癫痫发作负荷由脑电图评估为每小时记录癫痫发作活动的分钟总时间。其他临床和人口统计学数据是从一个前瞻性的当地 HIE 婴儿数据库中检索出来的。

结果: 总体而言，207 名婴儿中有 149 名被纳入研究: 112 名暴露于 TH，37 名未暴露于 TH。冷却的婴儿总体癫痫发作负担较低 (0.4 vs 2.3 min/h,  $P < 0.001$ )，ASM 治疗的可能性也较低 (74% vs 100%， $P < 0.001$ )。在多变量回归模型中，未暴露于 TH，具有抑郁的 aEEG 背景，并且具有较高的 Apgar 评分与较高的癫痫发作负担相关 (发病率比: 非冷却婴儿为 4.78,  $P < 0.001$ )；此外，未暴露于 TH 与多药 ASM 的可能性较高相关 (比值比: 4.83,  $P < 0.001$ )。

结论: 中重度 HIE 患儿的 TH 与癫痫发作负担和 ASM 治疗的显著减少有关。

## 9. 新生儿缺氧缺血性脑病复温后癫痫发作

Seizures after initiation of rewarming in cooled infants with hypoxic ischaemic encephalopathy

Pediatr Res, 2024 Feb;95(3):752:752-757.

DOI: 10.1038/s41390-023-02863-0.

Malcolm R. Battin, Suzanne L. Davis, Marisa Gardner, Priscilla Joe, Maynard Rasmussen, Richard Haas, Cynthia Sharpe

背景资料：新生儿脑病治疗性低温复温后癫痫发作是公认的，但不容易预测。

方法：对 NEOLEV 2 试验数据进行了次要分析，这是一项比较左乙拉西坦与苯巴比妥治疗新生儿癫痫发作的多中心随机试验。入组婴儿接受连续视频 EEG (cEEG) 监测。对 42 名在治疗性低温期间发生癫痫发作的婴儿和 118 名接受治疗性低温但 cEEG 未发生癫痫发作的婴儿的试验数据进行了审查。

结果：总体而言，112/160 例 (70%) 持续进行 cEEG 监测，直至复温完成。在 42 例既往有癫痫发作的婴儿中，有 30 例婴儿的 cEEG 有效，8 例 (26.6%) 在复温开始后发生癫痫发作。对于 118 名未接受过癫痫治疗的婴儿，82 名 (69.5%) 继续进行 cEEG，直到复温完成或 90 h 龄，没有记录到癫痫发作。

结论：总体而言，在有既往癫痫发作史的婴儿中，超过四分之一的婴儿在复温开始后 24 小时内有至少一次癫痫发作的 cEEG 证据，但未接受过癫痫治疗的婴儿在复温时没有癫痫发作的 cEEG 证据。重要的是，通过分别报告这两个组，数据可以为 EEG 监测的持续时间提供指导。

影响：患有缺氧缺血性脑病的婴儿在治疗性低温期间有癫痫发作的 cEEG 证据，在复温时有进一步癫痫发作的显著风险。对于患有缺氧缺血性脑病但在低温治疗期间没有癫痫发作的 cEEG 证据的婴儿，新生癫痫发作的风险很小。正在进行的工作，利用大的队列可能会产生 EEG 标准，完善风险的估计复温癫痫发作。根据目前的经验，如果在治疗缺氧缺血性脑病的低温期间发生癫痫发作，则应在复温期间继续进行 EEG 监测，并在复温后持续 12 小时，以最大限度地降低遗漏事件的风险。

## 10. 符合 PASS 诊所条件的患者的特征和就诊率：急性症状性癫痫发作后护理模式的过渡

Characteristics and Attendance of Patients Eligible for the PASS Clinic: A Transition of Care Model After Acute Symptomatic Seizures

Neurol Clin Pract, 2024 Feb;14(1):e200232.

DOI: 10.1212/cpj.0000000000200232.

MarieElena Byrnes, Nicolas R. Thompson, Stephen T. Hantus, Jessica R. Fesler, Zhong Ying, Neishay Ayub, Clio Rubinos, Sahar Zafar, Adithya Sivaraju, Vineet Punia

背景和目的：尽管癫痫发展风险较低，但大多数急性症状性癫痫发作 (ASyS) 患者仍长期服用抗癫痫发作药物 (ASM)。急性症状性癫痫发作后 (PASS) 诊所是 ASyS 患者的一种护理模式过渡，这些患者以安

全开处方为目标进行个体化 ASM 管理。我们评估了在目击或疑似 ASyS 后因 ASM 出院的患者，以分析他们的 PASS 门诊就诊率及其预测因素。

方法：一项单中心、回顾性队列研究，研究对象为 2019 年 1 月 1 日至 2019 年 9 月 30 日出院的无癫痫成人，因目击或疑似 ASyS（符合 PASS 诊所条件）而首次出现 ASM。我们拟合了特定原因的 Cox 比例风险模型来分析与 PASS 门诊就诊率相关的因素，这取决于该患者群体的生存率，该患者群体的早期出院后死亡率很高（竞争风险）。我们检查了多重共线性和比例风险的假设。

结果：在 307 例符合 PASS 临床条件的患者中，95 例（30.9%）就诊，136 例（44.3%）在中位随访 14 个月期间死亡（四分位距 = 2-34）。ASyS 发生率为 60.2%（惊厥性 47%；体图学 26.7%）。在 27% 的患者中，在没有 ASyS 或癫痫样异常（EA）的情况下继续 ASM。多变量分析显示，EA 的存在（HR=1.69,95%CI 1.10-2.59）、出院前提供的 PASS 门诊预约（HR=3.39,95%CI 2.15-5.33）和较少注意的 ASyS 病因（如自身免疫性脑炎）（HR=2.03,95%CI 1.07-3.86）与门诊就诊率增加有关。

Medicare/Medicaid 保险（HR = 0.43,95% CI 0.24-0.78, p = 0.005）和进行性脑损伤（即肿瘤;HR = 0.55,95% CI 0.32-0.95, p = 0.032）与 PASS 门诊就诊率降低相关。

讨论：我们的真实世界数据强调了对 ASyS 患者进行适当出院后随访的必要性，这可以通过 PASS 诊所模型来实现。通过坚持结构化的出院计划流程，在出院前提供预约，可以显着提高适度的 PASS 门诊就诊率。未来的研究需要将患者结局进行比较，特别是 PASS 诊所模型中的安全 ASM 停药与常规临床护理。

## 11. 抗癫痫发作药物诱导细胞色素 P450 3A 的程度：一项系统综述和网络荟萃分析

The extent of cytochrome P450 3A induction by antiseizure medications: A systematic review and network meta-analysis

Epilepsia, 2024 Feb;65(2):445:445-455.

DOI: 10.1111/epi.17822.

Hagar Cohen, Ghadeer Mahajna, Tomer Ben-Shushan, Ilan Matok, Sara Eyal

目的：抗癫痫发作药物（ASM）通常根据其增强伴随给药药物代谢的倾向分为酶诱导剂和非酶诱导剂。这项系统综述和网络荟萃分析旨在基于对 ASM 诱导的敏感底物药物浓度降低的比较评估，将 ASM 列为细胞色素 P450 3A (CYP3A) 诱导剂。

方法：该方案已在 PROSPERO（国际前瞻性研究中心）注册。遵循系统评价登记册；CRD42022335846）和 PRISMA（系统评价和荟萃分析的首选报告项目）标准。我们检索了 MEDLINE、Embase 和 Cochrane，截止时间为 2023 年 3 月 14 日，没有初始日期限制。数据还通过美国食品和药物管理局数据库获得。研究必须是前瞻性的，ASM 单一疗法≥5 天。主要参数是 ASM 处理后 CYP3A 底物浓度-时间曲线下

面积的变化幅度。使用标准化平均差 (SMD) 作为使用成对方法对 ASM 之间进行间接比较的点估计。使用 PKclin 工具评估偏倚风险。

结果：我们确定了 14 项开放标签、固定序列研究，共有 370 名受试者参与。600mg/天卡马西平的效应大小与 300mg/天苯妥英 (SMD = -.06, 95% 置信区间 [CI] = -.18 至 .07) 和 200mg/天西诺贝酯 (SMD) 的效应大小没有差异 = -.11, 95% CI = -.26 至 0.04)。600 mg/天的卡马西平是最强的 CYP3A 诱导剂 (P 值 = .88)，其次是卡马西平 400 mg/天 (.83)、苯妥英 300 mg/天 (.79) 和西诺贝酯 200 mg/天 (.73)。艾斯利卡西平 (800mg/天) 的排名高于西诺贝酯 100mg/天和奥卡西平 900mg/天 (分别为 0.60、0.39 和 0.37)。

意义：尽管研究数量有限，但我们的网络荟萃分析强调 ASM 对 CYP3A 底物代谢的影响程度是剂量依赖性的连续体。如果可能，ASM 分类为诱发因素应应用根据结果定制的截止值。处方者应监测 CYP3A 底物的血浆浓度或临床效果，并考虑相应地选择伴随药物。

## 12. 成人癫痫视网膜厚度与疾病特征之间的关联：横断面 OCT 评估

Association between retinal thickness and disease characteristics in adult epilepsy: A cross-sectional OCT evaluation  
*Epilepsia Open*, 2024 Feb;9(1):236:236-249.

DOI: 10.1002/epi4.12859.

Luisa Delazer, Han Bao, Michael Lauseker, Livia Stauner, Georg Nübling, Julian Conrad, Soheyl Noachtar, Joachim Havla, Elisabeth Kaufmann

目的：通过光学相干断层扫描 (OCT) 测量的视乳头周围视网膜神经纤维层 (p-RNFL) 变薄最近被引入作为癫痫患者 (PwE) 脑神经元损失的有希望的标志物。然而，其临床意义仍有待阐明。因此，我们的目标是 (1) 系统地表征广谱未选择的 PwE 中视网膜神经轴突损失的程度，以及 (2) 评估主要的临床决定因素。

方法：在这项前瞻性研究中，对 98 名特征明确的 PwE 和 85 名健康对照 (HC) (18-55 岁)。评估所有视网膜内层和总黄斑体积。进行组比较和逐步向后选择的线性回归分析，以确定视网膜神经轴突完整性的相关临床和人口统计学调节因素。

结果：PwE (年龄：33.7±10.6 岁；58.2% 女性) 显示所有评估的视网膜层均存在显著的神经轴突损失 (全局 pRNFL, P = 0.001, Δ = 4.24 μm; 黄斑 RNFL, P < 0.001, Δ = 0.05 mm<sup>3</sup>; 神经节细胞内丛状层, P < 0.001, Δ = 0.11 mm<sup>3</sup>; 内核层, INL, P = 0.03, 与 HC (年龄：31.2±9.0 岁；57.6% 女性) 相比, Δ = 0.02 mm<sup>3</sup>) 以及黄斑总体积显著减小 (TMV, P < 0.001, Δ = 0.18 mm<sup>3</sup>)。视网膜神经轴突缺失的程度与强直阵挛发作的发生和频率以及抗癫痫发作药物的数量相关，并且在男性患者中最为明显。

意义: PwE 呈现广泛的视网膜神经轴突缺失, 不仅影响视乳头周围, 还影响黄斑结构。通过 OCT 进行的无创且经济的测量有可能成为为患者管理提供信息的实用工具, 因为视网膜神经轴突损失的程度反映了疾病严重程度和性别特异性脆弱性的各个方面。

简单的语言总结: 视网膜是视网的延伸大脑并与其紧密相连。因此, 脑萎缩等大脑变化也反映在视网膜水平上。这是有利的, 因为借助光学相干断层扫描可以轻松接近和测量视网膜。在这里, 我们报告说, 患有癫痫症的成年人的视网膜比健康人明显薄。尤其是经常癫痫发作和服用大量药物的人, 其视网膜较薄。我们建议, 视网膜的测量可作为疾病严重程度的标志并为患者管理提供信息。

### 13. 脑卒中后癫痫发作风险评估和后续靶向治疗的附加价值: 早期 HTA 分析

The added value of risk assessment and subsequent targeted treatment for epileptic seizures after stroke: An early-HTA analysis

Epilepsy Behav, 2024 Feb;151:109594:109594.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109594.

Elles P. Elschot, Manuela A. Joore, Rob P. W. Rouhl, Rob J. Lamberts, Walter H. Backes, Jacobus F. A. Jansen

引言: 脑卒中后癫痫(PSE)的发生与脑卒中患者较差的临床预后有关。在 PSE 的临床诊断过程中添加生物标志物可能有助于为高危患者建立有针对性的个性化治疗, 从而改善患者的预后。我们通过进行早期健康技术评估来评估风险评估和随后的靶向治疗的附加价值。

方法: 采访 PSE 领域的四个相关利益相关者, 以获得对当前医疗保健的现实看法, 以及他们对 PSE 风险评估和随后的靶向治疗的潜在价值的看法。基于文献综述的信息和利益相关者的投入, 建立了具有完善风险评估的假设护理路径对生活质量和当前护理成本的影响模型。随后, 计算出最大附加值(净空)。进行敏感性分析以测试该结果对假定输入参数变化的稳健性, 即风险评估的准确性, 抗癫痫发作药物(ASM)的功效以及预期发展为 PSE 的患者的概率。

结果: 所有利益相关者都认为增加 PSE 风险评估的预测性生物标志物是有价值的。净资产净值为 12,983 英镑。敏感性分析表明, 当改变风险评估的准确性、ASM 疗效和预期发生 PSE 的患者数量时, 净空仍然是有益的。

讨论: 我们表明对 PSE 开发的风险评估具有潜在的价值。这项工作表明, 值得进行临床研究, 以评估生物标志物预测患者的高风险 PSE 和评估的价值, 有针对性的预防性治疗。

### 14. 弥散加权成像-表观弥散系数 (DWI-ADC) 匹配和周期性放电治疗癫痫持续状态的时间窗

Therapeutic Time Window With DWI-ADC (Diffusion-Weighted Imaging-Apparent Diffusion Coefficient) Match and Periodic Discharges for Status Epilepticus

Cureus, 2024 Feb;16(2):e53811.

DOI: 10.7759/cureus.53811.

Daiki Gohara, Shuichiro Neshige, Hideaki Sakahara, Narumi Ohno, Hirofumi Maruyama

一名 70 多岁的酒精性痴呆症患者因急性、长期意识障碍而入院。血液和脑脊液检查结果无异常。脑部 MRI 显示多个高信号皮质区域。地西洋和左乙拉西坦给药后，脑电图 (EEG) 显示 <1 Hz 的偏侧周期性放电，表明癫痫发作停止。在第 10 天的逐渐恢复过程中，周期性放电消失;然而，皮质动脉自旋标记结果仅在表现出细胞毒性水肿的区域持续存在。没有额外的抗癫痫药物，没有癫痫复发，但认知功能障碍仍然存在。他被转移到康复医院，继续口服左乙拉西坦 1, 000 mg/天。DWI-ADC (弥散加权成像-表观弥散系数) 匹配可能表明错过了癫痫发作的合适治疗窗。

## 15. 长期视频脑电图监测中抗癫痫发作药物停药背景下超长半衰期的意义

The significance of very long half-life in the context of antiseizure medication withdrawal during long-term video-EEG monitoring

Seizure, 2024 Feb;115:111:111-112.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.01.006.

Kevin Gil Hampel, Carlos Morata-Martínez, Mercedes Garcés-Sánchez, Vicente Villanueva

## 16. 超长半衰期抗癫痫发作药物对局灶性癫痫长期视频脑电监测的影响

Impact of antiseizure medication with a very long half-life on long term video-EEG monitoring in focal epilepsy

Seizure, 2024 Feb;115:100:100-108.

DOI: 10.1016/j.seizure.2023.12.010.

Kevin G. Hampel, Carlos Morata-Martínez, Mercedes Garcés-Sánchez, Vicente Villanueva

目的: 评价半衰期很长的抗癫痫发作药物对局灶性癫痫患者长期视频脑电监测(LTM)的影响。

方法: 在这项回顾性队列研究中，我们搜索了 2013 年 1 月至 2019 年 12 月在巴伦西亚拉菲大学医院 LTM 期间接受 ASM 复位的 FE 患者的当地数据库。考虑到半衰期，有 FE 的人被分为两组: A 组包括在入院时服用至少一种半衰期很长的半衰期的人，B 组包括那些服用半衰期不长的半衰期的人。使用多变量分析来控制重要的混杂因素，我们比较了两组之间的以下结果: 每天癫痫发作率，首次癫痫发作时间和 LTM 持续时间。

结果: 研究包括了三百七个人(a 组 154 人，b 组 216 人)。中位数记录的癫痫发作率(每天 1.3 次发作，范围 0-15.3 比 1.3 次发作/天，范围 0.9.3，p 值 = 0.68)，第一次发作的中位时间(24 小时，范围 2-119 比 24

小时, 范围 2-100,  $p$  值 = 0.92)和中位 LTM 持续时间(4 天, 范围 2-5 比 4 天, 范围 2-5,  $p$  值 = 0.94)在两组中相似。多变量分析没有显示两组之间三个结果的显著差异(所有  $p$  值 > 0.05)。

结论: 作为联合用药的半衰期非常长的 ASM 不会显著影响重要的 LTM 结果, 包括记录的癫痫发作率、第一次癫痫发作的时间或 LTM 持续时间。因此, 一般来说, 没有必要在 LTM 之前终止具有很长半衰期的 ASM。

## 17. 普通神经学家和癫痫专家对癫痫手术的看法: 一项调查

Epilepsy surgery perceptions among general neurologists and epilepsy specialists: A survey

Clin Neurol Neurosurg, 2024 Feb;237:108151:108151.

DOI: 10.1016/j.clineuro.2024.108151.

Zulfi Haneef, Kamakshi Patel, Angela Nguyen, Gina Kayal, Sharyl R. Martini, Erin Sullivan-Baca

目的: 耐药性癫痫 (DRE) 的手术干预是一种安全有效的循证治疗。然而, 神经科医生历来对转诊患者进行手术评估犹豫不决。本研究调查了普通神经科医生和癫痫专家, 以评估他们对转诊患者进行专业癫痫护理和癫痫手术的看法和过程。

方法: 一项 14 项调查评估癫痫转诊和癫痫手术观点, 使用 REDCap 分发给目前在大型国家综合卫生系统中执业的所有神经科医生。对反应进行定性分析, 并使用卡方检验评估普通神经科医生和癫痫科医生之间的差异。

结果: 总共收到了来自 67 名普通神经科医生和 33 名癫痫科医生的 100 份回复, 两组之间出现了一些相似之处和不同之处。两组都认可手术和神经调控作为 DRE 的治疗选择, 认为癫痫发作频率而不是持续时间与考虑癫痫手术有关, 并表示患者偏好是限制癫痫手术的最大障碍。与癫痫科医生 (45% vs. 15%,  $p < 0.01$ ) 相比, 普通神经科医生更有可能需要  $\geq 3$  次 ASM 才能诊断出 DRE (45% vs. 15%,  $p < 0.01$ )。癫痫学家也比神经科医生更有可能尝试新的 ASM (75.8%对 53.7%,  $p < 0.05$ ) 或优化 DRE 中的当前 ASM (75.8%对 49.3%,  $p < 0.05$ )。普通神经科医生更有可能认为癫痫手术效果较差 ( $p = 0.001$ ) 或安全性较低 ( $p < 0.05$ )。

意义: 总体而言, 神经科医生似乎对癫痫手术普遍持积极态度, 这与先前的文献相比有所变化, 代表了对这种干预的看法的变化。此外, 癫痫学家和普通神经科医生在手术和转诊步骤方面认可的相似之处多于差异, 这是另一个令人鼓舞的发现。癫痫学家和普通神经科医生之间仍然存在的差距, 特别是在 ASM 处方标准方面, 可以通过更一致的 DRE 教育和简化外科转诊程序来解决。

## 18. 新诊断癫痫患者的保留率和抗癫痫发作药物的成功治疗

Retention Rates and Successful Treatment with Antiseizure Medications in Newly-Diagnosed Epilepsy Patients

Yonsei Med J, 2024 Feb;65(2):89:89-97.

DOI: 10.3349/ymj.2022.0539.

Sungeun Hwang, Hyungmi An, Dong Woo Shin, Hyang Woon Lee

目的：癫痫的治疗主要涉及抗癫痫发作药物（ASM），可以使用临床数据仓库（CDW）数据库进行表征。在这项研究中，我们比较了各种 ASM 的保留率和成功治疗的时间，以反映新诊断癫痫患者的疗效和不良反应。

材料和方法：我们使用三级转诊医院的 CDW 确定了新诊断的癫痫患者，接受 ASM 治疗超过 12 个月。比较治疗成功和不成功的组之间的临床特征。进行 Cox 回归分析以评估 ASM 方案的年龄、性别、合并症和属性的自变量。

结果：在 2515 名符合条件的受试者中，46.2% 成功接受了第一种 ASM 方案治疗，74.7% 接受了所有 ASM 方案治疗，中位治疗成功时间为 14 个月。与第一代 ASM 的受试者相比，第二代 ASM 作为第一种 ASM 的受试者更有可能成功接受第一种方案治疗（51.6% vs. 42.3%， $p < 0.001$ ），并且治疗更成功[风险比（HR）=1.26;95%置信区间（CI）：1.15-1.39]。总体而言，丙戊酸是 65 岁以下广泛年龄段中最常见的 ASM，而左乙拉西坦在 65 岁以上患者中或拉莫三嗪在女性成年患者中。与较差治疗结局相关的临床因素包括肾脏疾病（HR=0.78;95% CI: 0.66-0.92）、肝病（HR=0.65;95% CI: 0.52-0.81）、抑郁（HR=0.70;95% CI: 0.57-0.84）和机械通气（HR=0.58;95% CI: 0.50-0.67）。

结论：与第一代药物相比，第二代 ASM 具有治疗更成功、ASM 方案改变更少的优势。在选择 ASM 时，应考虑各种合并症以及年龄和性别。

## 19. 心面皮肤综合征中的癫痫：临床负担和对抗癫痫药物的反应

Epilepsy in cardiofaciocutaneous syndrome: Clinical burden and response to anti-seizure medication

Am J Med Genet A, 2024 Feb;194(2):301:301-310.

DOI: 10.1002/ajmg.a.63428.

Daniel L. Kenney-Jung, Josue E. Collazo-Lopez, Dante J. Rogers, Ryan Shanley, Abigail L. Zatkalik, Ashley E. Whitmarsh, Amy E. Roberts, Martin Zenker, Elizabeth I. Pierpont

难治性癫痫是心面皮肤综合征（CFCS）最严重的并发症之一，CFCS 是一种罕见的疾病，由 RAS-MAPK 信号通路中的种系变异引起。本研究分析了多国 CFCS 队列中癫痫的临床特征和对抗癫痫药物（ASMs）的反应。一项护理人员调查提供了有关癫痫发作史、使用 ASM 和其他治疗方法、不良反应、护理人员对治疗反应的看法以及 CFCS 患者神经系统疾病负担影响的数据。结合分子遗传学结果和神经学记录，对 138 份调查问卷的结果进行了定量分析。CFCS 的疾病负担影响在癫痫患者中更高（ $n = 74/138$ ），尤其是癫痫发作更严重的患者。奥卡西平是一种钠通道阻滞剂，具有最好的癫痫控制效果，不良反应相对较少。最常用的 ASM，左乙拉西坦，表现出相对较差的癫痫控制。ASM 的疗效与 BRAF 和 MAP 2K 1 基因变异的个体基本

相似。尽管使用了多种 ASM，但癫痫控制不佳的 CFCS 患者比例很高，这突出了大量未满足的治疗需求。对 ASM 疗效的前瞻性研究和减弱 RAS-MAPK 信号传导的治疗的临床试验可能会改善临床管理的途径。

## 20. 变异亚型对 Dravet 综合征电临床表型的影响——一项南印度队列研究

Impact of variant subtype on electro-clinical phenotype of Dravet syndrome- a South Indian cohort study

Seizure, 2024 Feb;115:81:81-86.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.01.004.

S. Krishna, Alfiya Fasaludeen, Manna Jose, Moinak Banerjee, Soumya Sundaram, Ashalatha Radhakrishnan, Ramshekhar N. Menon

目的：我们旨在比较 Dravet 综合征（DS）儿童 SCN1A 变异的截断和错义变异的电临床相关性，并确定与已识别变异和癫痫发作结果相关的表型特征。

方法：对南印度队列进行了一项单中心前瞻性研究。纳入符合唐氏综合征临床标准的 18 岁以下患者，这些患者接受了基因检测并完成了至少一年的随访。我们比较了错义和截断变异患者在临床特征、癫痫发作结局、发育特征和抗癫痫发作药物（ASM）反应特征方面的差异。

结果：在 2015-2021 年期间共 3967 名耐药性癫痫患儿中，研究了 49 名符合纳入标准的患者。37 例基因检测呈阳性，其中 29 例为 SCN1A 变异株，9 例为其他新变异株。错义（14 例;48.3%）和截断 SCN1A 变体（15 例，51.7%）的比例相似。在具有截断变异的儿童中观察到发生多种癫痫发作类型的显着趋势（ $p = 0.035$ ），并且在具有错义变异的儿童中更有可能出现癫痫发作自由（ $p = 0.042$ ）。所有截短变异型患者均有 ASM 耐药性癫痫（ $p = 0.020$ ）。变异亚型之间的发育结局没有差异。

结论：我们的结果表明，携带错义变异的儿童表现出多种癫痫发作亚型的倾向显著降低，并且无癫痫发作的比例更高。然而，发育意义似乎与变异亚型无关。

## 21. 迷走神经刺激治疗耐药性癫痫患者后 EpiTrack 纵向执行功能评估

Longitudinal EpiTrack assessment of executive functions following vagus nerve stimulation therapy in patients with drug-resistant epilepsy

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):150:150-163.

DOI: 10.1002/epi4.12855.

Niina Lähde, Pabitra Basnyat, Jani Raitanen, Kai Lehtimäki, Eija Rosti-Otajärvi, Jukka Peltola

目的：在一组接受迷走神经刺激（VNS）的耐药性癫痫（DRE）DR 患者中，通过重复 EpiTrack 评价研究长达 5 年的随访期内的执行功能和注意力。

方法：研究涉及 33 例 DRE 患者，作为临床 VNS 方案的一部分，使用 EpiTrack 进行评估。在 VNS 植入前、6 个月、12 个月和此后每年安排评价。然而，COVID-19 疫情中断了后续工作。因此，使用线性混合效应 (LME) 模型分析 EpiTrack 总分随时间的变化，以补偿预测 5 年内 EpiTrack 总分变化时随访持续时间的变化。

结果：中位随访时间为 29 个月。在每个月内，EpiTrack 总评分预计增加 0.07 个单位 (95%置信区间[CI]: 0.01-0.12,  $P = 0.02$ )，对应于从基线评分 27.3 (重度损伤) 到第 2 年评分 28.9 (轻度损伤) 和第 5 年评分 31.5 (几乎正常) 的变化。在有精神疾病合并症的患者组中，EpiTrack 总分每月增加 0.14 个单位 ( $P = 0.003$ )，是无精神疾病合并症患者增加的 3.5 倍。对于服用 1-2 种抗癫痫发作药物 (ASMs) 的患者，EpiTrack 总分每月增加 0.11 个单位 ( $P = 0.005$ )，几乎是服用 3-4 种 ASMs 患者的 4 倍。

重要性：基于 EpiTrack 总评分，LME 模型预测在开始 VNS 后 5 年，DRE 患者的执行功能改善 4 分，这代表了具有临床意义的变化。DRE 伴抑郁症患者似乎经历了最多的认知益处。此外，如果患者服用少于三种 ASM，则可以获得更好的认知结果。

简单的语言总结：在迷走神经刺激治疗期间，耐药性癫痫患者的执行功能和注意力可能会得到改善。患有抑郁症或使用少于三种抗癫痫发作药物的癫痫患者可能从治疗中获得更多的认知益处。

## 22. 根据脑电图结果，美国委员会认证的神经科医生在第一次非诱发性癫痫发作后开始使用抗癫痫发作药物

Initiation of Antiseizure Medications by US Board-Certified Neurologists After a First Unprovoked Seizure Based on EEG Findings

Neurol Clin Pract, 2024 Feb;14(1):e200249.

DOI: 10.1212/cpj.000000000200249.

Hernan Nicolas Lemus, Mauricio F. Villamar, Julie Roth, Steven Tobochnik

背景和目的：根据报告的脑电图解释，调查神经科医生在第一次非诱发性癫痫发作后开始抗癫痫发作药物 (ASM) 的实践变异性。

方法：我们开发了一项包含 15 个问题的多项选择调查，其中包含一名首次无诱因癫痫发作患者的标准化临床病例场景，该患者为其提供了不同的脑电图报告。该调查分发给在美国执业的董事会认证神经科医生。使用 Fisher Exact 检验评估分类变量之间的关联。采用 logistic 回归法进行多因素分析。

结果：共有 106 名神经科医生对调查做出了回应。大多数应答者 (75%-95%) 会因脑电图上有明确的癫痫样特征而开始 ASM，亚组之间的发生率相似，在实践年限、是否接受过亚专科脑电图培训以及自我报告的对脑电图解释的信心方面有所不同。在实践中，非特异性脑电图异常的变异性更大，活动轮廓清晰、瞬时急剧

和局灶性三角洲减慢与最高的变异性和不确定性相关。具有>5年实践经验 (21% vs 44%, OR 0.35 [95% CI 0.13-0.89],  $p = 0.021$ )、亚专科脑电图培训 (15% vs 50%, OR = 0.17 [95% CI 0.06-0.48],  $p < 0.001$ ) 和更高的脑电图解释可信度 (21% vs 52%, OR 0.24 [95% CI 0.09-0.62],  $p = 0.001$ ) 的神经科医生不太可能因  $\geq 2$  非特异性脑电图异常而开始 ASM, 并报告了更大的不确定性。在多变量分析中, 资历 ( $p = 0.039$ ) 和亚专科脑电图培训 ( $p = 0.032$ ) 与非特异性脑电图特征的 ASM 启动减少相关。

讨论: 在第一次非诱发性癫痫发作并伴有非特异性脑电图异常后, 委员会认证的神经科医生之间的 ASM 启动实践存在很大差异。这些发现阐明了可以优化脑电图报告的具体领域, 并强调了实施循证实践指南的重要性。

### 23. 指南和癫痫实践: 成人首次无诱因癫痫发作后开始使用抗癫痫发作药物

Guidelines and epilepsy practice: Antiseizure medication initiation following an unprovoked first seizure in adults

Epilepsy Res, 2024 Feb;200:107304:107304.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107304.

Shir Levi-Abayo, Shimon Ben-Shabat, Revital Gandelman-Marton

研究目的: 循证临床实践指南的依从率相对较低, 指南对癫痫临床实践的影响是可变的。2015年关于成人无诱因首次癫痫发作管理的实践指南规定了与癫痫复发风险增加相关的临床变量以及立即抗癫痫发作药物 (ASM) 治疗对癫痫发作结果的影响。我们旨在评估成人无诱因首次癫痫发作管理的循证指南对我们成人神经病学部门临床实践的影响。

方法: 我们回顾性回顾了 2011 年 10 月至 2018 年 10 月期间首次无端癫痫发作后在 Shamir-Assaf Harofeh 医疗中心成人神经病科住院的 169 名成年患者的计算机化数据库。

结果: 86% 的首次无诱因癫痫发作患者在指南发布前和指南发布后入院的所有患者中都启动了 ASM。在指南前组中, 单药治疗和使用老一代 ASM 在两组中以及旧一代和新一代 ASM 的组合中更常见。开始 ASM 治疗的指南前决定仅受到脑电图 (EEG) 中癫痫样放电的显著影响。

讨论: 这是第一项评估 2015 年实践指南对成人首次无诱因癫痫发作后开始 ASM 治疗的影响的研究。需要进一步的研究来评估该指南对临床实践的全球贡献及其对患者结局的影响。

### 24. 中国育龄期癫痫妇女妊娠相关知识调查

Pregnancy-related knowledge in women with epilepsy in childbearing age: A pilot questionnaire survey from China

Brain Behav, 2024 Feb;14(2):e3400.

DOI: 10.1002/brb3.3400.

Qiwei Li, Yina Cao, Jingxin Zhang, Yanlu Fu, Beibei Shen, Shuang Wang, Jiajia Fang

目的：我们旨在了解癫痫女性（WWE）及其护理人员对怀孕问题的知识和态度，并分析问卷的答案，以揭示需要教育活动的主题；因此，WWE 的怀孕体验更好。

方法：邀请 WWE 育龄患者和/或其护理人员在 2022 年 3 月 1 日至 11 月 31 日期间进入浙江大学附属第四医院接受治疗，填写问卷。

结果：共有 205 名 WWE 和 142 名护理人员完成了问卷调查。在接受调查的 WWE 中，大多数人（63.74%）报告说至少经历过一次流产或人工流产。然而，这些 WWE 中有很一部分（84.62%）仍然能够成功生下至少一个孩子。此外，正如 93.51% 的参与者所报告的那样，与没有癫痫的女性的后代相比，这些 WWE 的后代没有显著差异。参与者对癫痫对怀孕影响的了解具有可比性，平均得分分别为 7.74 和 7.84。参与者对抗癫痫发作药物（ASM）相关知识的理解有限，特别是与怀孕期间的 ASM 调整（17.56% 对 16.90%）和后代结局（30.24% 对 26.06%）有关的知识。统计分析显示，总分与教育水平（ $p < .001$ ）以及癫痫持续时间（ $p = .008$ ）之间存在显著相关性。关于知识的来源，与会者承认主要依靠神经科医生，他们仍然是他们首选的咨询选择。

结论：在我们的研究中，对怀孕相关知识的理解与 WWE 及其护理人员没有区别，两者在某些方面都远不能令人满意。WWE 及其护理人员迫切需要提高他们对怀孕相关的癫痫知识。由于他们的主要途径来自神经科医生等知识渊博的医疗保健专业人员，因此需要训练有素的怀孕期间癫痫管理神经科医生。

## 25. 血清素综合征和抗精神病药物恶性综合征：一例交叉症状学病例报告

Serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome: A case report of intersecting symptomatology

Ment Health Clin, 2024 Feb;14(1):23:23-27.

DOI: 10.9740/mhc.2024.02.023.

Loulwa Maktabi, Denver Shipman, Justin P. Reinert

引言：血清素综合征和抗精神病药物恶性综合征由 2 种不同的病理引起；然而，与这两种综合征相关的临床表现有许多共同特征。

方法：我们描述了一名 56 岁的男性患者，他因癫痫发作、白细胞增多、发热、四肢反射亢进和心血管不稳定所证明的自主神经功能障碍体征而到我们的机构就诊。据悉，患者正在服用沃替西汀、曲唑酮、拉莫三嗪、鲁拉西酮和卡比多巴-左旋多巴作为治疗抑郁症、一种未指明的情绪障碍和帕金森病的门诊药物。在强有力的检查和其他疗法失败后，所有血清素能和多巴胺能药物都被搁置，患者尝试使用赛庚啶治疗血清素综合征，这导致发烧停止。溴隐亭被添加到治疗方案中，这导致患者其余症状的消退。

结果：血清素综合征和抗精神病药物恶性综合征的几个关键诊断标准的症状重叠，以及它们作为排除性诊断的性质，需要评估患者在针对这两种综合征的靶向药理学策略后的总体改善。赛庚啶和溴隐亭同时给药时的疗效支持并发病理。

讨论：床边的临床医生必须认识到临床相关药物相互作用的可能性，这些相互作用可能表现为重叠的病理表现。

## 26. COVID-19 大流行期间成人癫痫患者的医疗保健可及性、社会心理结果和心理健康

Health care access, psychosocial outcomes and mental health in adults living with epilepsy during the COVID-19 pandemic

Epilepsy Behav, 2024 Feb;151:109617:109617.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109617.

L. Mc Carthy, B. Mathew, L. J. Blank, G. Van Hyfte, E. Gotlieb, J. Goldstein, P. Agarwal, C. S. Kwon, A. Singh, M. Fields, L. Marcuse, J. Y. Yoo, E. Sivarak, K. Gururangan, A. Navis, N. Jetté

目的：与一般人群相比，癫痫患者（PLWE）的心理健康合并症患病率更高，社会心理结局更差。本研究的目的是检查 COVID-19 大流行期间 PLWE 的社会心理结果、心理健康、医疗保健可及性和癫痫发作负担。

方法：我们对 2021 年至 2022 年在城市多中心卫生系统接受治疗的成人癫痫患者进行了一项横断面研究。评估 COVID-19 病史、合并症、抗癫痫发作药物（ASM）和神经系统护理的可及性、癫痫发作负担和社会心理结局（例如就业、社会和经济支持）的标准化问卷。患者健康问卷-9（PHQ-9）和广泛性焦虑症 7（GAD-7）用于评估抑郁和焦虑。计算分类变量的频率和比例以及连续变量的中位数和四分位距。

结果：55 名 PLWE 参与（95%的响应率）。中位年龄为 40 岁（IQR 31.5-66.5），61.8%为女性，47.3%拥有学士学位或更高学位，29.1%拥有医疗补助和医疗保险。种族（从高到低）是：32.7%的白人，20%的黑人，20%的拉丁裔，14.5%的亚洲人，12.7%的人选择“其他”或“不愿说”。21.8%的参与者被诊断出患有 COVID-19。焦虑和抑郁症状分别由 43.6%和 34.5%的患者自我报告，许多人将这种症状描述为大流行后的新症状（分别为 37.5%和 31.6%）。使用经过验证的量表，52.7%患有抑郁症（PHQ-9 评分 $\geq$ 5），30.9%患有中度/重度抑郁症（PHQ-9 评分 $\geq$ 10），而 29.1%可能患有广泛性焦虑症（GAD-7 评分 $\geq$ 8）。自 COVID-19 大流行以来，21.8%的参与者的癫痫发作负担增加，而 20%的参与者报告癫痫发作减少，29.1%的参与者没有癫痫发作。大流行的经济影响包括失业（在大流行开始时就业的人中有 25%），新的或恶化的财务困难（40%），以及新的或恶化的社会支持问题（30.9%）。在所有参与者中，18.2%的人报告说难以获得 ASM，25.5%的人取消了就诊，但在那些被取消就诊的人中，78.6%的人将他们的预约重新安排为远程医疗就诊。

结论：我们的 PLWE 队列在 COVID-19 大流行期间遇到了一些挑战，包括较差的心理健康以及与财务和就业相关的压力源。令人鼓舞的是，在 COVID-19 危机期间，医疗保健的可及性相对较少，一些患者甚至报告癫痫发作负担减轻。然而，PLWE 需要持续的社会心理支持，特别注意可能因 COVID-19 大流行而加剧的心理健康和社会压力源的失代偿。

## 27. 抗癫痫发作药物治疗 ≤48 小时预示着新发癫痫预后较好

Antiseizure medication ≤48 hours portends better prognosis in new-onset epilepsy

Eur J Neurol, 2024 Feb;31(2):e16107.

DOI: 10.1111/ene.16107.

Eric Ménétré, Pia De Stefano, Pierre Megevand, François P. Sarasin, Maria I. Vargas, Andreas Kleinschmidt, Serge Vulliemoz, Fabienne Picard, Margitta Seeck

背景资料：几项研究发现，如果新发癫痫（NOE）患者先前已经出现癫痫发作，则其癫痫发作复发率较高。这些观察结果表明，抗癫痫发作药物（ASM）的时间是至关重要的，应在首次癫痫发作后立即提供。在这里，我们想要评估即时 ASM 是否与改善的结果相关。

研究方法：一项在 2010 年 3 月 1 日至 2017 年 3 月 1 日期间在急诊科出现可能首次癫痫发作的 1010 例患者（≥16 岁）中开展的单中心研究。抵达后即开始进行全面检查，包括常规脑电图、脑计算机断层扫描/磁共振成像、长期通宵脑电图和专门咨询。我们对患者进行了 5 年的随访，比较了 48 小时内治疗患者与治疗 >48 小时患者的复发率。

结果：487 例患者被诊断为 NOE。在 416 例患者（162 例女性，年龄：54.6 ± 21.1 岁）中，80%（333/416）在 48 小时内接受治疗。立即治疗后的复发率（32%；107/333）明显低于随后治疗的患者（56.6%；47/83；p < 0.001）。对于可获得完整 5 年随访的患者（N = 297，123 例女性），治疗 ≤48 h 的患者（N = 228；76.8%）保持无复发的机会显著高于随后治疗的患者（N = 69；23.2%；p < 0.001）。

结论：在这项回顾性研究中，立即 ASM 治疗（即，48 小时内）与指标事件后 5 年内的良好预后相关。需要进行前瞻性研究以确定 NOE 患者立即检查和药物治疗的价值。

## 28. 癫痫患者的注意缺陷障碍合并症：注意力不集中与非惊厥性发作的挑战

Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder in a patient with epilepsy: Staring down the challenge of inattention versus nonconvulsive seizures

Epilepsy Behav Rep, 2024;25:100651:100651.

DOI: 10.1016/j.ebr.2024.100651.

Derryl J. Miller, Hannah Komanapalli, David W. Dunn

癫痫是一种反复发作的异质性疾病，常伴有焦虑、抑郁、注意缺陷障碍、智能障碍和其他精神症状。治疗癫痫和来自精神疾病的行为症状可能导致多药治疗，药物的相互作用导致由于精神药物作用导致的抗癫痫发作药物疗效恶化和由于抗癫痫发作药物副作用导致的精神症状恶化。我们的目标是根据国际抗癫痫联盟儿科委员会指南和其他文献综述，为神经科医生诊断和治疗癫痫患者合并多动症提供实用的策略。ADHD 症状筛查工具的选择在实践国家得到验证，并用家庭语言编写，但是将讨论各种筛查工具以及每种筛查工具的优缺点。一旦确诊为 ADHD，最近的安全性数据表明，哌醋甲酯、安非他明和原托西汀对癫痫患者通常是安全的。我们提出一个儿童癫痫和多动症的病例，并讨论临床症状，症状和治疗策略，以及何时参考儿童精神病学。

## 29. 药物治疗变化及癫痫发作结局对耐药性局灶性癫痫患者抑郁和自杀的影响

Effect of drug treatment changes and seizure outcomes on depression and suicidality in adults with drug-resistant focal epilepsy

Epilepsia, 2024 Feb;65(2):473-473-482.

DOI: 10.1111/epi.17856.

Marco Mula, Simon Borghs, Bruno Ferro, Gaetano Zaccara, Filippo Dainese, Edoardo Ferlazzo, Andrea Romigi, Antonio Gambardella, Emilio Perucca

目的: 探讨成人抗癫痫发作药物治疗后抑郁和自杀状态的变化及其与癫痫发作结局的关系。

方法: 七百七名连续入选的患者在开始使用新引入的 ASM 治疗后的 6 个月内进行评估和前瞻性随访，以了解癫痫发作的结果和抑郁状态。采用癫痫神经障碍抑郁量表(NDDIE)筛查抑郁症和自杀倾向。使用逐步 Logit 模型模型评估 NDDIE 结果与临床和治疗相关变量的相关性。

结果: 在基线时，50% 的患者抑郁筛查结果为阳性，13% 的患者自杀念头筛查结果为阳性。基线时的精神病合并症与初始 NDDIE 阴性筛查结果在 6 个月后重新评估时变为阳性的风险增加 2.3 倍有关。此外，基线时采取的 ASM 数量与随访期间抑郁筛查测试结果从阴性到阳性的变化风险增加相关，而与社会人口学和癫痫相关变量(包括癫痫发作结果)没有关联。在 6 个月的重新评估中，大约有 6% 的患者在筛查自杀念头时呈阴性反应。在基线时对抑郁症筛查呈阳性的个体中，自杀念头筛查结果从阴性转为阳性的风险增加了两倍以上，并且与引入的 ASM 类型、社会人口变量或癫痫发作结果无关。

意义: 近 1/5 的成人抗药性局灶性癫痫谁筛选阴性抑郁症成为阳性时，重新评估 6 个月后，治疗改变。经过 6 个月后的再评估，6.1% 的被动自杀念头检测结果最初呈阴性，但最终变为阳性。筛查状态的这些变化与引入的 ASM 类型或癫痫发作结局无关，但与基线时的精神状态相关。

### 30. PMM2 先天性糖基化障碍 (PMM2-CDG) 的神经学表现：深入了解临床放射学特征、随访建议和未来方向

Neurological manifestations in PMM2-congenital disorders of glycosylation (PMM2-CDG): Insights into clinico-radiological characteristics, recommendations for follow-up, and future directions

Genet Med, 2024 Feb;26(2):101027:101027.

DOI: 10.1016/j.gim.2023.101027.

Karthik Muthusamy, Judit M. Perez-Ortiz, Anna N. Ligezka, Ruqaiyah Altassan, Christin Johnsen, Matthew J. Schultz, Marc C. Patterson, Eva Morava

目的：由于缺乏有关神经系统症状、疾病结果或磷酸甘露聚糖变位酶 2 先天性糖基化障碍 (PMM2-CDG) 系统特异性治疗的前瞻性数据，我们旨在收集和审查自然史数据。

方法：51 对参与糖基化先天性疾病前沿自然史研究的分子证实患有 PMM2-CDG 的个体进行了回顾。此外，我们前瞻性地回顾了一小部分接受超说明书乙酰唑胺治疗的 PMM2-CDG 个体。

结果：诊断时的平均年龄为 28.04 个月。发育迟缓是一种恒定的表型。神经系统表现包括共济失调 (90.2%)、肌病 (82.4%)、癫痫发作 (56.9%)、神经病变 (52.9%)、小头畸形 (19.1%)、锥体外系症状 (27.5%)、中风样发作 (SLE) (15.7%) 和痉挛 (13.7%)。进行性小脑萎缩是特征性神经影像学发现。此外，成年后幕上白质发生变化。尽管所有 SLE 患者过去都曾有过癫痫发作，但癫痫严重程度与 SLE 风险之间没有观察到相关性。在较小的亚队列中进行“标签外”乙酰唑胺治疗可改善言语流畅性，但在客观共济失调评分方面并未显示出统计学上的显著改善。

结论：临床和放射学结果表明神经发育和神经退行性病理生理学。癫痫发作可能出现在任何年龄，并且在大多数情况下对左乙拉西坦单药治疗有反应。热性惊厥是 SLE 的最常见诱因。乙酰唑胺耐受性良好。

### 31. 多发性硬化与癫痫发作：一项多发性硬化自身免疫卓越中心的回顾性观察研究

Multiple sclerosis and seizures: A retrospective observational study in a multiple sclerosis autoimmunity center of excellence

Seizure, 2024 Feb;115:44:44-49.

DOI: 10.1016/j.seizure.2023.12.020.

Emily R. Nurre, Anna Shah, Craig J. Hansen, Catherine Dowling, Smathorn Thakolwiboon, Yang Mao-Draayer, Temenuzhka G. Mihaylova

目的：多发性硬化症患者的癫痫发病率是普通人群的三到六倍。导致癫痫发作风险增加的机制尚不完全清楚。我们的目标是描述多发性硬化和癫痫患者的诊断时间，多发性硬化和癫痫发作(SZ)类型，脑电图结果提示皮质功能障碍，癫痫持续状态频率(SE)和癫痫发作自由度。

方法: 这是一个单中心回顾性研究。由二〇〇六年一月一日至二〇一六年十月十二日期间, 病人透过数据直通密歇根大学电子医疗纪录获取。密歇根大学医疗系统是一个大型的学术机构, 拥有一个三级转诊中心和一个自身免疫卓越中心。如果图表列出前 62 位癫痫中的一个或多个, 以及前 2 位 MS 中的一个或多个, 最常输入的是 ICD9 和 ICD10 代码, 则包括患者。排除了可选择性癫痫病因的患者。纳入 361 例患者中 74 例。我们收集了有关人口统计学, MS 和 SZ 类型, 诊断年龄, 影像学, 脑电图, 癫痫发作自由度, 药物和 SE 的信息。

结果: 我们发现 SE 患者的比例很高。大多数影像学检查的患者在癫痫发作时有多个病灶。27/54 的患者的脑电图数据显示皮层功能障碍的电图证据。6/8 的脑电图表现为皮质功能障碍, 9/17 的脑电图表现为 SPMS, 11/23 的脑电图表现为 RRMS。7/8 的 PPMS 患者脑电图显示颞叶功能障碍。

结论: 与 MS 诊断相关的癫痫发作时间随 MS 类型的不同而不同, 提示了不同的病理生理学特征。脑电图结果与 PPMS 皮层损伤和时间功能障碍增加的报道相一致, 但作为一种功能模式(EEG)作为灰质功能障碍的指标是独特的。脑电图表现不同的 RRMS 和进行性 MS 提示支持性诊断标志物的可能性。我们的数据表明, 进行性多发性硬化患者中 SE 的风险较高, 癫痫发作自由度降低。我们得出结论, 抗癫痫发作药物的早期治疗将有利于 MS 患者的 SE 和进行性 MS 形式和 SZ, 与以前的研究一致。

### 32. 抗惊厥药物对局灶性癫痫长期视频脑电图的影响: 半衰期的意义

Influence of antiseizure medication on long-term video-eeg in focal epilepsy: The significance of half-life

Seizure, 2024 Feb;115:109:109-110.

DOI: 10.1016/j.seizure.2023.12.014.

Prateek Kumar Panda, Indar Kumar Sharawat

### 33. 根据药物反应性重建 Lennox-Gastaut 综合征异常功能连接的脑网络: 一项回顾性研究

Brain network reconstruction of abnormal functional connectivity in Lennox-Gastaut syndrome according to drug responsiveness: A retrospective study

Epilepsy Res, 2024 Feb;200:107312:107312.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107312.

Kang Min Park, Soyoung Park, Yun Jung Hur

目的: Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 患者切除或姑息性癫痫手术的功能网络效应因癫痫发作结果而异。本研究旨在阐明对抗癫痫发作药物 (ASM) 的反应是否会影响脑网络连接的改变。

方法：在这项回顾性研究中，招募了 37 例接受第一次脑电图（EEG）的 LGS 患者和 40 例健康对照。其中，24 例 LGS 患者有随访脑电数据，根据 ASM 反应分为药物应答者和无应答者。使用静息态脑电图进行图形理论分析以评估功能连接。

结果：与健康对照组相比，第 1 次脑电图显示 LGS 患者的半径减小（3.987 vs. 4.279， $P = 0.003$ ）。LGS 患者的随访脑电图数据显示，根据 ASM 反应，功能连接存在显著差异。在随访脑电图中，无应答者（ $n = 11$ ）表现出全局网络参数的显著增加，而应答者（ $n = 13$ ）与健康对照组相比，在功能连接方面没有显著差异。

结论：LGS 患者的功能连接模式与健康对照组不同。对药物有反应的 LGS 患者的功能连接倾向于以类似于健康对照的模式保留大脑连接网络，而无反应者则表现出更多的功能连接中断。

### 34. 严重的沟通延迟与癫痫发作负担无关，尽管对 SCN1A+Dravet 综合征进行了现代治疗，但仍会持续存在：来自 ENVISION 自然史研究的见解

Severe communication delays are independent of seizure burden and persist despite contemporary treatments in SCN1A+ Dravet syndrome: Insights from the ENVISION natural history study

Epilepsia, 2024 Feb;65(2):322:322-337.

DOI: 10.1111/epi.17850.

M. Scott Perry, Ingrid E. Scheffer, Joseph Sullivan, Andreas Brunklaus, Susana Boronat, James W. Wheless, Linda Laux, Anup D. Patel, Colin M. Roberts, Dennis Dlugos, Deborah Holder, Kelly G. Knupp, Matt Lallas, Steven Phillips, Eric Segal, Patricia Smeyers, Dennis Lal, Elaine Wirrell, Sameer Zuberi, Tobias Brünger, Mary Wojnaroski, Benit Maru, Penrose O'Donnell, Magda Morton, Emma James, Maria Candida Vila, Norman Huang, Jacqueline S. Gofshteyn, Salvador Rico

目的：Dravet 综合症（DS）是一种发育性和发作性脑病，其特点是高发作负担、抗治疗性癫痫和发育停滞。家庭成员将沟通缺陷评为最有影响的疾病表现之一。我们评估了患有 DS 的儿童的发作负担和语言/通信发展。

方法：ENVISION 是一项前瞻性的观察性研究，评估与 SCN1A 致病变体（SCN1A+DS）相关的 DS 儿童在 ≤5 岁时入组。通过 Bayley 婴儿和幼儿发展量表第三版和家长报告的 Vineland 适应性行为量表第三版，每 3 个月评估一次发作负担和抗发作药物，每 6 个月评估一次沟通和语言。我们报告了第一年观察的数据，包括在基线下按年龄分层的分析。0:6-2:0 年：月（Y:M；最年轻），2:1-3:6 Y:M（中间），和 3:7-5:0 Y:M（最老）。

结果：在 2020 年 12 月至 2023 年 3 月期间，国际上有 58 名 DS 儿童在 16 个地点注册。随访中位数为 17.5 个月（范围=0-24.0），其中 54 个月（93.1%）至少随访 6 个月，51 个月 58 个月（87.9%）随访 12 个月。月度可数发作频率（MCSF）随着年龄的增长而增加（最年轻的[1.0-70.0]和中等的[1.0-242.0]年龄组

的中位数[最小-最大]=1.0, 最老的年龄组的中位数[.0-2647.0]), 尽管使用了目前批准的抗震荡药物, 但仍然很高。早期观察到语言/交流延迟, 2岁后两种乐器的发展停滞。在预测性建模中, 年龄是发作频率的唯一重要协变量(效应大小=0.52,  $p=0.024$ )。MCSF、抗发作药物的数量、首次发作时的年龄和发作时的卷曲状态的发作并不是语言/交流原始分数的预测因素。

意义: 在患有 SCN1A+ DS 的婴儿和幼儿中, 语言/交流延迟和停滞与发作负担无关。我们的研究结果强调, 防止语言/通信延迟的最佳治疗窗口是在 3 岁之前。

### 35. Leber 遗传性视神经病变和癫痫 1 例女性同卵双生子

Leber's hereditary optic neuropathy and epilepsy in a female monozygotic twin

Epileptic Disord, 2024 Feb;26(1):148:148-150.

DOI: 10.1002/epd2.20161.

Gabrielle T. Petito, Paula K. Shear, James D. Lynch, Heather R. McKee

### 36. 60 天大婴儿脑内的动脉瘤破裂: 一例极端病例

Ruptured Intracranial Aneurysm in a 60-Day-Old Infant: An Extreme Case

Cureus, 2024 Feb;16(2):e53442.

DOI: 10.7759/cureus.53442.

Regina Pinto Silva, Cláudia Teles Silva, Marta João Silva, Pedro Alberto Silva, Augusto Ribeiro

与成人相比, 儿童动脉瘤的患病率较低, 在出生后第一年更为罕见。它们可能继发于感染、创伤性脑损伤、自身免疫性疾病或结缔组织病。解剖病因很少见。一名既往健康、既往健康的 60 日龄女婴因前一天以来易激惹和食欲不振、持续 1 小时发热和呕吐到急诊科就诊。实验室分析显示血红蛋白水平为 6.5 g/dL, 炎症标志物无升高。在急诊室, 她经历了两次发作, 间隔一小时, 上眼睑和右上肢的阵挛运动, 以及向同一侧的共轭凝视偏差, 在静脉注射地西泮后消退。左乙拉西坦是在第二发作后开始的。前囟门逐渐紧张。脑部计算机断层扫描 (CT) 显示大量脑实质内和蛛网膜下腔出血, 左侧大脑中动脉 (MCA) 分叉处有动脉瘤。最初, 尝试了血管内入路, 但由于技术问题而没有成功。因此, 进行了 Vaso-CT 扫描, 确认左侧 MCA 的夹层动脉瘤/假性动脉瘤 (8 mm × 10 mm × 10 mm), 起源于 M1 段的上壁。接下来, 她接受了使用微夹子排除动脉瘤的显微外科手术。术后脑部 CT 显示整个 MCA 区域急性缺血。随访血管造影显示完全排除动脉瘤。在六个月的间隔随访中, 她发展为上肢 3 级单瘫, 随着身体康复的逐渐改善。用于动脉瘤和动脉夹层的下一代测序 (NGS) 面板未检测到任何致病变异。婴儿脑动脉瘤的临床表现可能不明显, 在出现易激惹、

意识改变、癫痫发作、凶门膨出和运动障碍时，需要高度怀疑。早期发现至关重要，因为它与中度死亡率有关。在这种情况下，使用夹子的手术治疗被证明是有效的。

### 37. 小儿大脑半球切开术后功能结果的决定因素

Determinants of Functional Outcome after Pediatric Hemispherotomy

Ann Neurol, 2024 Feb;95(2):377:377-387.

DOI: 10.1002/ana.26830.

Georgia Ramantani, Dorottya Cserpan, Martin Tisdall, Willem M. Otte, Georg Dorf Müller, J. Helen Cross, Monique van Schooneveld, Pieter van Eijsden, Frauke Nees, Gitta Reuner, Niklaus Krayenbühl, Josef Zentner, Christine Bulteau, Kees P. J. Braun

目的：我们的目的是在最近的一个大型多中心队列中评估儿童半球切除术后功能结果的决定因素。

方法：我们回顾性调查了 2000 年至 2016 年在 5 个癫痫中心接受半球切除术的 455 名儿童的功能结果。我们确定了独立行走、偏瘫手自主抓握以及使用缺失数据插补通过贝叶斯多变量回归模型说话的决定因素。

结果：75% 的儿童没有癫痫发作，44% 在 5.1 年停止了抗癫痫发作药物治疗平均随访（范围 = 1-17.1）。在最后一次随访中，77% 的儿童可以独立行走，8% 可以自主抓握，68% 可以说话。当儿童出现对侧磁共振成像 (MRI) 异常 (40/73,  $p = 0.04$ )、大脑半球切开术后反复癫痫发作 (62/109,  $p = 0.04$ ) 和中等程度 (50/61,  $p = 0.03$ ) 时，儿童不太可能行走) 或严重受损 (127/199,  $p = 0.001$ ) 术后智力功能，但在结果确定时他们可能会在年龄较大时行走 ( $p = 0.01$ )。当患有拉斯穆森脑炎 (0/61,  $p = 0.001$ ) 或斯特奇-韦伯综合征 (0/32,  $p = 0.007$ ) 时，儿童不太可能用手术对侧的手自主抓握。当儿童患有对侧 MRI 异常 (30/69,  $p = 0.002$ ) 和癫痫持续时间较长 ( $p = 0.01$ ) 时不太可能说话，但当他们患有 Sturge-Weber 综合征时可能会说话 (29/35,  $p = 0.01$ )，手术时年龄较大 ( $p = 0.04$ )，结果确定时年龄较大 ( $p < 0.001$ )。

解释：大脑结构异常的病因学和双侧性是半球切开术后功能结果的关键决定因素。较长的癫痫持续时间会影响语言结果。毫不奇怪，在结果评估中，行走和说话的能力随着年龄的增长而增加。

### 38. E = mc (2) : 教育(E)，药物(m)和有条件现金(c (2))，以提高低资源人群抗癫痫发作药物的摄取: 随机试验方案

E = mc(2) : Education (E), medication (m), and conditional cash (c(2)) to improve uptake of antiseizure medications in a low-resource population: Protocol for randomized trial

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):445:445-454.

DOI: 10.1002/epi4.12889.

Shawheen J. Rezaei, Fodé Abass Cissé, Mohamed Lamine Touré, Rui Duan, Dylan R. Rice, Andrew Siyoon Ham, Damien de Walque, Farrah J. Mateen

目的: 大多数癫痫患者如果使用一种或多种抗癫痫发作药物(ASMs)治疗, 可以免于癫痫发作。世界卫生组织(WHO)估计, 在资源匮乏的环境中, 75% 的 PWE 缺乏足够的抗癫痫治疗。围绕癫痫的教育有限, 特别是手工作业者支付的自付费用, 对在资源匮乏、低收入环境中管理癫痫造成了障碍。本研究的目的是实施和测试一种新的策略, 以改善癫痫护理级联的结果, 其标志是(1)癫痫护理中的保留, (2)坚持 ASM, (3)癫痫发作减少, 癫痫发作自由的测量目标。

方法: 一项随机、双盲的临床试验将在科纳克里的 Ignace Deen Hospital 进行, 几内亚在西方撒哈拉以南非洲。二百名临床诊断为癫痫的患者, 年龄在 18 岁及以上, 将接受有关癫痫的教育, 然后被随机分配到(i)免费手术和(ii)有条件现金, 条件是返回癫痫诊所。参与者将被跟踪 360 天, 并在入学后每 90 天进行一次访问学习。

意义: 我们为几内亚的 PWE 设计了一个随机试验, 一个低资源环境, 高比例的未治疗的 PWE 和一个几乎完全私有化的医疗系统。这项试验包括一项有条件的现金转移干预措施, 目前尚未作为改善慢性神经系统疾病患者治疗效果的有针对性的手段进行测试。该试验旨在为在这种情况下治疗癫痫提供证据基础。

简单的语言概述: 我们提出了一个临床试验方案, 对 200 名非洲低资源几内亚癫痫患者进行随机、盲法研究, 提供教育干预(E), 然后以 1:1 的比例随机分配免费抗癫痫发作药物(m)或有条件现金(c2)360 天。测量结果包括(1)恢复门诊癫痫护理, (2)坚持抗癫痫发作药物治疗, (3)减少癫痫发作次数。这项研究是在撒哈拉以南非洲和大脑紊乱的情况下, 为改善癫痫的预期结果(或“轻推”)提供少量现金的初步观察。

### 39. 第三代抗癫痫发作药物的真实世界比较: COMPARE 研究的结果

A real-world comparison among third-generation antiseizure medications: Results from the COMPARE study

Epilepsia, 2024 Feb;65(2):456-472.

DOI: 10.1111/epi.17843.

Roberta Roberti, Gianfranco Di Gennaro, Francesca Anzellotti, Dario Arnaldi, Vincenzo Belcastro, Simone Beretta, Giovanni Boero, Paolo Bonanni, Laura Canafoglia, Alfredo D'Aniello, Filippo Dainese, Carmen De Caro, Giancarlo Di Gennaro, Roberta Di Giacomo, Jacopo C. DiFrancesco, Fedele Dono, Giovanni Falcicchio, Edoardo Ferlazzo, Nicoletta Foschi, Silvia Franciotta, Antonio Gambardella, Alfonso Giordano, Luigi Francesco Iannone, Angelo Labate, Angela La Neve, Simona Lattanzi, Ugo Leggio, Claudio Liguori, Marta Maschio, Annacarmen Nilo, Francesca Felicia Operto, Angelo Pascarella, Giada Pauletto, Rosaria Renna, Gionata Strigaro, Emilio Russo

目的: 目前国内外关于第三代抗癫痫发作药物的比较研究较少。我们的目的是评估和比较布瓦西坦(BRV), 醋酸艾司卡巴西平(ESL), 拉考沙胺(LCM)和吡仑帕奈(PER)在癫痫患者(PWE)中的有效性。疗效和耐受性作为次要目标进行比较。

方法: 这项多中心、回顾性研究收集了 22 个意大利神经病学/癫痫中心的数据。所有在 2018 年 1 月至 2021 年 10 月期间开始使用所研究的 ASM 之一进行附加治疗的成年 PWE 都包括在内。以保留率作为有效性指标, 采用 Kaplan-Meier 曲线和最佳拟合生存模型进行描述。应答者状态和不良事件发生率分别用于评价疗效和安全性。通过两个多水平 logistic 模型估计不良事件发生的几率和药物疗效。

结果: 共有 960 名患者(52.92% 为女性, 中位年龄 = 43 岁)符合纳入标准。结构性癫痫发作占 52.29%, 局灶性癫痫发作占 69.58%, 月发作占 46.2%。与 LCM 相比, 所有研究的 ASM 具有更高的辍学风险, 在 BRV 左乙拉西坦(LEV)-天真(风险比[ HR ] = 1.97,95% 置信区间[ CI ] = 1.17-3.29)和 PER 组(HR = 1.64,95% CI = 1.06-2.55)。女性停用 ESL 的风险较高(HR = 5.33,95% CI = 1.71-16.61), 以及 PER 治疗的未知癫痫病因患者与结构性病因患者(HR = 1.74,95% CI = 1.05-2.88)。既往接受 LEV 治疗的 BRV 与 LCM 相比疗效较低(优势比[ OR ] = .08,95% CI = .01-.48), 而接受 BRV 和 LEV 治疗的女性(OR = 10.32,95% CI = 1.55-68.78)与男性相比。LEV 初治患者的 PER (OR = 6.93,95% CI = 3.32-14.44)和 BRV (OR = 6.80,95% CI = 2.64-17.52)发生不良事件的几率高于 LCM。

意义: 来自真实世界研究的比较证据可能有助于临床医生根据患者的人口统计学和临床特征来定制治疗。

#### 40. 进行性肌阵挛性癫痫是 NGLY1 相关先天性去糖基化障碍的一种扩展表型: 一例报告和文献综述

Progressive myoclonic epilepsy as an expanding phenotype of NGLY1-associated congenital deglycosylation disorder: A case report and review of the literature

Eur J Med Genet, 2024 Feb;67:104895:104895.

DOI: 10.1016/j.ejmg.2023.104895.

Yuri Sonoda, Atsushi Fujita, Michiko Torio, Takahiko Mukaino, Ayumi Sakata, Masaru Matsukura, Kousuke Yonemoto, Ken Hatae, Yuko Ichimiya, Pin Fee Chong, Masayuki Ochiai, Yoshinao Wada, Machiko Kadoya, Nobuhiko Okamoto, Yoshiko Murakami, Tadashi Suzuki, Noriko Isobe, Hiroshi Shigeto, Naomichi Matsumoto, Yasunari Sakai, Shouichi Ohga

引言: NGLY1 相关的去糖基化先天性障碍(CDDG1: OMIM # 615273)是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病, 由糖蛋白降解过程中内质网功能受损引起。CDDG1 患者的神经认知功能障碍已被证实; 然而, 受影响个体的恶化表型仍然难以捉摸。

病例介绍: 一个精神运动发育迟缓的日本男孩从 5 岁开始表现出共济失调运动, 从 12 岁开始表现出肌阵挛发作。食欲下降, 运动和认知能力下降在 12 岁时变得明显。电生理学研究确定阵发性放电的肌阵挛发作和巨大的体感诱发电位。吡仑帕奈对肌阵挛性发作有良好的控制作用。外显子组测序显示患者分别携带从母亲和父亲遗传的 NGLY1, NM\_018297.4: c. 857G > A 和 c-17\_12del 中的复合杂合变体。文献回顾证实,

28.5% 的癫痫患者出现肌阵挛性发作。没有其他患者的进行性肌阵挛性癫痫或认知能力下降与 NGLY1 的功能丧失变异有关。

结论: 我们的数据提供的证据表明, 一组 CDdg1 患者在长期临床过程中表现出缓慢的进行性肌阵挛性癫痫和认知能力下降。

#### 41. Dravet 综合征患儿的诊断、癫痫治疗和神经发育支持: 照顾者报告的经验和需求

Diagnosis, epilepsy treatment and supports for neurodevelopment in children with Dravet Syndrome: Caregiver reported experiences and needs

Epilepsy Behav, 2024 Feb;151:109603:109603.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109603.

Josefin Soto Jansson, Björn Bjurulf, Michaela Dellenmark Blom, Tove Hallböök, Colin Reilly

背景: Dravet 综合征是一种罕见的婴儿型癫痫综合征, 包括难治性癫痫和神经发育障碍。有有限的数据有关的诊断, 治疗和支持相关的神经发育问题的照顾者的经验。

方法: 对 36/48 名 Dravet 综合征儿童 (占瑞典总人口的 75%) 的照顾者进行半结构化访谈。采用专题分析法对数据进行了分析。

结果: 关于诊断经验, 主题是: 诊断过程中的延迟, 基因检测不是最佳的, Dravet 综合征诊断和诊断后不久的支持和信息的沟通。护理人员认为, 诊断和检测的延误是可以避免的, 而诊断和诊断后的支持沟通的经验各不相同。在癫痫发作的治疗方面, 主题是: 对治疗满意、紧急治疗、抗癫痫发作药物治疗、通过温度调节/避免感染控制癫痫发作的策略以及使用设备和辅助工具。护理人员主要接受 Dravet 综合征的癫痫发作非常难以治疗, 并且癫痫发作自由通常是无法实现的目标。许多人感到沮丧的是, 他们被期望在选择药物方面承担责任。他们经常使用的策略 (例如, 避免体力活动), 以减少癫痫发作或其影响。在对神经发育问题的支持方面, 主题是: 难以获得支持, 缺乏综合医疗保健和对学校的满意度。许多照顾者认为, 为其子女以及发展和行为需要获得必要的支助是一场斗争, 而且支助的提供往往缺乏整合, 儿童残疾服务机构与学校之间缺乏合作。护理人员还表示希望在急诊室和学校更好地了解 Dravet 综合征, 护理将更好地整合, 并对相关神经发育问题的评估和干预提供更多支持。

结论: Dravet 综合征儿童的照顾者的反应强调了癫痫和神经发育问题的诊断需要支持。已经确定了提供服务的好例子, 但父母往往觉得他们缺乏支持, 而支持往往来自对该综合征缺乏了解的提供者。医疗、残疾和学校服务之间往往缺乏合作。

#### 42. 小儿癫痫手术后的长期智力和发育结果: 一项系统综述和荟萃分析

Long-term intellectual and developmental outcomes after pediatric epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis

Epilepsia, 2024 Feb;65(2):251:251-265.

DOI: 10.1111/epi.17834.

Ilona Stefanos-Yakoub, Kevin Wingeier, Ulrike Held, Beatrice Latal, Elaine Wirrell, Mary Lou Smith, Georgia Ramantani

除了消除癫痫发作的主要目标外，小儿癫痫手术的一个关键次要目标是稳定并可能优化认知发展。尽管手术治疗控制癫痫的疗效已经确定，但长期的智力和发育轨迹仍有待描绘。我们对癫痫手术时年龄 $\leq 18$ 岁的局灶性病变癫痫儿童的术前和术后智力或发育商数（IQ/DQ）进行了系统回顾和荟萃分析，并在术后2年以上进行评估。我们确定了IQ/DQ变化，并进行了随机效应荟萃分析和荟萃回归来评估其决定因素。我们纳入了15项研究，报告了341名患者。手术时的加权平均年龄为7.1岁（范围=0.3-13.8）。加权平均术后随访时间为5.6年（范围=2.7-12.8）。术前平均IQ/DQ的总体估计为60（95%置信区间[CI]=47-73），术后IQ/DQ为61（95%CI=48-73），变化为+0.94 IQ/DQ（95%CI=-1.70至3.58， $p = .486$ ）。术前IQ/DQ $\geq 70$ 的儿童比术前IQ/DQ $< 70$ 的儿童表现出更高的增益趋势（ $p = .059$ ）。更高的增益取决于停止抗癫痫发作药物（ASM； $p = .041$ ），而不仅仅是癫痫发作。我们的研究表明，癫痫手术后长期随访的平均智力和发育功能稳定。一旦实现无癫痫发作，停止ASM就可以优化受影响儿童的智力和发育轨迹。

### 43. 一名5岁男孩患有超难治性癫痫持续状态和RANBP2变异，需要进行大脑半球切开术以挽救生命

A 5-year-old boy with super-refractory status epilepticus and RANBP2 variant warranting life-saving hemispherotomy

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):424:424-431.

DOI: 10.1002/epi4.12863.

Barbora Straka, Miroslav Koblížek, Barbora Splítková, Radka Valkovičová, Lenka Krsková, Markéta Kalinová, Markéta Vičková, Josef Zámečník, Petra Laššuthová, Lucie Sedláčková, David Staněk, Alice Maulisová, Michal Tichý, Martin Kynčl, Pavel Kršek

局灶性皮质发育不良（FCD）是成人和儿童外科手术中耐药性癫痫的最常见原因。然而，导致FCD严重表型的遗传因素仍然未知。我们介绍了一位患者，其耐药性癫痫发展异常迅速，演变为超难治性癫痫持续状态。我们进行了多项临床（连续脑电图、MRI）、生化（代谢和免疫学筛查）、遗传学（来自血液和脑源DNA的WES）和组织病理学研究。该患者在无并发症的水痘感染1个月后就诊。MRI以及其他生化和免疫学检查均为阴性。血液来源DNA的全外显子组测序检测到杂合父系遗传变异

NM\_006267.4(RANBP2):c.5233A>G p.(Ile1745Val) (Chr2[GRCh37]:g.109382228A>G)，该基因与对感染引起的急性坏死性脑病的易感性。抗癫痫发作药物的组合没有导致持续的癫痫发作，患者需要用高剂量静

脉注射咪达唑仑和持续呼吸支持进行异丙酚麻醉诱导，但未能中止癫痫发作。脑活检显示 FCD IIa 型；这一发现导致需要紧急进行右侧大脑半球切除术，使患者暂时摆脱癫痫发作。手术后，他继续服用抗癫痫发作药物，并经历了罕见的非致残性癫痫发作。该报告强调了 RANBP2 变异可能改变的 FCD 独特的严重临床过程。简单的语言总结：我们报告了一位患者的病例摘要，该患者因药物无法控制的癫痫而引起我们的注意。他的临床病程迅速发展为危及生命的癫痫持续状态，并伴有其他不寻常的神经系统发现。因此，我们决定通过手术切除一块脑组织，以明确诊断，该诊断显示出与严重癫痫相关的结构性脑异常（局灶性皮质发育不良）的特征。后来，发现了与另一种病症相关的基因的遗传变异，我们假设这种遗传变异可能导致了我们的患者的这种严重的临床病程。

#### 44. 癫痫专科服务和抗癫痫发作药物依从率在接受紧急护理的癫痫患者队列中的利用

Utilisation of specialist epilepsy services and antiseizure medication adherence rates in a cohort of people with epilepsy (PWE) accessing emergency care

Seizure, 2024 Feb;115:59:59-61.

DOI: 10.1016/j.seizure.2023.12.019.

M. Taha, S. Hanif, G. Dickson, J. Todd, D. Fyfe, S. MacBride-Stewart, R. Hassett, A. D. Marshall, C. A. Heath

背景：与癫痫相关的急诊就诊与随后 6 个月内死亡的风险增加有关。虽然需要进一步开展工作，对这些调查结果作出明确的解释，但在此期间，设计服务以确保及时获得服务并在风险最大的时候提供支助似乎是合理的。我们的目的是确定癫痫相关入院/非计划护理事件后接受专科神经科服务的患者的频率，并考虑在出诊点的 ASM 依从性。

方法：在 2022 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 30 日期间，通过 NHS 大格拉斯哥和克莱德实时整合癫痫仪表盘，在不定期的癫痫相关入院或急诊就诊后对患者进行回顾性鉴定。我们计算了入院前 6 个月的抗癫痫发作药物依从性，并将不良药物依从性定义为药物占有率小于 80%。我们评估了癫痫相关非计划护理发作后随后 3 个月、6 个月和 12 个月的任何门诊神经科门诊就诊率。通过电子病人记录确定了其他临床信息。

结果：2022 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 30 日，有 266 例与癫痫发作相关的急诊就诊。平均入学年龄为 46 岁(范围: 16-91 岁)。大多数 PWE 患者为男性(63%)，37% 为女性。癫痫分类-29.3% 有 GGE，41.7% 有局灶性癫痫，29% 的癫痫未分类。其中 107/266(40.2%)在入院后 6 个月内进行了随访。54/266 例(20.3%)患者服药依从性差。28.2% 的病例在入院/急诊就诊期间接受了随叫随到的神经科服务，其中 60% 的病例调整了手部动作模式。18% 的出席者有学习障碍的背景诊断。PWE 三分之一的出勤者有 35% (93/266)的精神病史。25% 的急诊就诊者有滥用酒精或/和毒品的活跃历史。14 人(5.5%)在感兴趣期间死亡(上次就诊后 12 个月)。6/14(42.3%)死亡与药物依从性差有关。

结论: 这项研究表明, 有相当比例的患者经历了癫痫发作相关的住院/就诊没有及时获得专科神经科服务。此外, 药物依从性差仍然是大量癫痫患者的一个问题。尽早获得专家服务可能会在一定程度上改善 PWE 的护理和降低过高的死亡率, 允许对抗癫痫发作药物进行滴定, 并解决那些风险最大的患者服药依从性差的问题。

#### 45. 癫痫控制良好患者停药后癫痫发作风险增加的变化: 一项汇总分析

Variation in seizure risk increases from antiseizure medication withdrawal among patients with well-controlled epilepsy: A pooled analysis

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):333:333-344.

DOI: 10.1002/epi4.12880.

Samuel W. Terman, Geertruida Slinger, Adriana Koek, Jeremy Skvarce, Mellanie V. Springer, Julie M. Ziobro, James F. Burke, Willem M. Otte, Roland D. Thijs, Morten I. Lossius, Anthony G. Marson, Laura J. Bonnett, Kees P. J. Braun

目的: 指南建议在无癫痫发作的患者中考虑停用抗癫痫发作药物(ASM)。过去的研究很少探讨停药效果在患者之间的差异。我们评估了(1)哪些因素改变了停药对癫痫发作风险的影响;(2)低风险和高风险患者停药后癫痫发作风险增加的范围。

方法: 我们汇集了三个数据集, 其中包括没有癫痫发作的患者, 他们是否停止了 ASM 治疗。我们进行了首次发作的时间分析。首先, 我们评估了哪些个体患者因素通过相互作用项改变了 ASM 停药对癫痫发作风险的相对影响。然后, 我们通过调整后的逻辑回归来评估 2 年风险增加的分布。

结果: 我们纳入了 1626 例患者, 其中 678 例(42%)计划终止所有 ASM。平均预测 2 年癫痫发作风险为 43% [95% 置信区间(CI)39%-46%], 而持续性癫痫发作风险为 21% (95% CI 19%-24%)。平均 2 年绝对癫痫发作风险增加 21% (95% CI 18%-26%)。在校正多重比较后, 没有个体交互作用项显著。患者的中位四分差风险增加为 19% (中位数为 14% -24%, 范围为 7% -37%)。当限制分析仅限于两个随机对照试验时, 结果没有变化。

意义: 没有单一的患者因素显著改变了停药对癫痫发作风险的影响, 尽管我们掌握了绝对风险如何增加低风险和高风险患者的变化。如果 2 年内癫痫发作几率增加 7% 就太多, 患者应该继续使用手术, 如果 37% 的风险增加太少, 患者应该停止使用手术。在这两个极端之间, 个性化的风险计算和对患者偏好的仔细理解是至关重要的。今后的工作将进一步开发一个双臂个性化扣押风险计算器, 并将扣押风险阈值确定为低于这一阈值时考虑中止。

简单的语言总结: 了解多少抗癫痫发作药物(ASMs)降低癫痫发作风险是决定哪些癫痫患者应该接受治疗的重要部分, 特别是对于那些已经有一段时间没有癫痫发作的患者。我们发现 ASM 中止增加癫痫发作风险的幅

度很大，在 7% 到 37% 之间。我们发现没有一个病人因素可以改变这个数量。了解病人的癫痫发作风险可能是什么，如果他们停止与继续 ASM 治疗是至关重要的作出明智的决定是否治疗的好处大于坏处。

#### 46. KBG 综合征癫痫新增病例分析

Epilepsy in KBG Syndrome: Report of Additional Cases

Pediatr Neurol, 2024 Feb;151:138:138-142.

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.12.006.

Robyn Whitney, Madeline Komar, Sangeetha Yoganathan, Gregory Costain, Puneet Jain

背景: KBG 综合征是一种遗传性疾病，拥有属性矮小、畸形、大牙畸形、认知障碍和肢体畸形。癫痫是 KBG 综合征的一个重要合并症，尽管整个表型谱可能没有得到充分认识。

方法: 我们确定了 5 个新的 KBG 综合征相关性癫痫患者，并将其表型与文献中先前报道的病例进行比较。

结果: 确诊了 5 例 KBG 综合征相关性癫痫患者。三名患者(60%)为男性。癫痫发作的中位年龄为 18 个月(四分差 5,32)。癫痫类型在 3 例患者中广泛存在(60%);在 2 例患者中，癫痫类型合并(40%)，伴有局灶性和全身性癫痫发作。其中一名患者(20%)的癫痫可分类，并被诊断为肌阵挛-无张力性癫痫。所有五名患者的 ANKRD11 基因均有致病性变异。2 例(40%)为难治性癫痫。没有特异性抗癫痫发作药物(ASM)被发现是优越的。文献回顾 134 例，癫痫发作中位年龄 4 岁，癫痫发作全面(n = 60,44%)，局灶性(n = 26,19%)或联合(n = 13,10%)。12 名患者(8.8%)被诊断为癫痫。有 ASM 反应记录的患者(49 例)中，22.4% 为难治性(11 例)。

结论: 我们的研究证实，很少有癫痫和 KBG 综合征患者有可识别的癫痫，全身性癫痫发作最为常见。我们强调，与 KBG 综合征相关的癫痫可能发生在一岁之前，应该是这个年龄组的重要诊断考虑。

#### 47. 2019 年至 2022 年间波兰育龄妇女和孕妇癫痫患者的治疗模式——一项基于人群的全国性队列研究

Treatment patterns in women of childbearing age and pregnant women with epilepsy in Poland between the years 2019 and 2022-A nationwide population-based cohort study

Seizure, 2024 Feb;115:75:75-80.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.01.007.

Katarzyna Wójcik, Marcin Kruk, Beata Koń, Agnieszka Słowik, Magdalena Bosak

目的: 描述 2019-2022 年期间波兰育龄妇女 (WOCA) 和癫痫孕妇的抗癫痫发作药物 (ASM) 处方模式  
材料和方法: 分析国家卫生基金 (NHF) 数据库。15-49 岁的妇女被认为是育龄妇女，而怀孕期间的接触量估计是考虑到分娩前 15 个月。分析了属于解剖治疗化学分类系统 N03A 亚组的 ASM，由 NHF 报销。

结果：2019 年，36 784 名 WOCA 和 921 名孕妇至少填写了 1 张 ASM 处方。在 2022 年，这些数字分别为 32 304 和 594。丙戊酸是 2019 年 WOCA 中使用最广泛的 ASM (38.4%)，其次是左乙拉西坦 (35.6%)、拉莫三嗪 (30.1%) 和卡马西平 (20.0%)。2022 年，丙戊酸钠 (32.1%; $p < 0.001$ ) 和卡马西平 (17%; $p < 0.001$ ) 的 ASM 使用者比例下降，左乙拉西坦 (40.8%; $p < 0.001$ ) 和拉莫三嗪 (32.7%; $p < 0.001$ ) 的使用者比例有所增加。2019 年，拉莫三嗪 (42.1%) 和左乙拉西坦 (41.5%) 是孕妇最常开的 ASM。在研究期间，观察到左乙拉西坦的处方显著增加 (49.5%; $p = 0.003$ )。丙戊酸钠 (从 24.7% 下降到 16%; $p < 0.001$ ) 和托吡酯 (从 6.6% 下降到 3.2%; $p = 0.005$ ) 的 ASM 暴露妊娠比例下降。多年来，WOCA (39%) 和孕妇 (32%) 的多治疗方案的百分比保持稳定。

结论：尽管丙戊酸钠的使用量有所下降，但该药物仍然是育龄妇女和癫痫孕妇最常用的 ASM 之一。波兰应提高对致畸风险和新治疗指南的认识。

#### 48. 癫痫的过渡——一项针对学术中心内外患者的初步研究

Transition in epilepsy - A pilot study with patients in and outside of academic centers

Epilepsy Behav, 2024 Feb;151:109624:109624.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109624.

Quratulain Zulfiqar Ali, Paula Marques, Puja Patel, Jaime Carrizosa, Rima Nabbout, Danielle M. Andrade

理由依据：癫痫是一种复杂的疾病，癫痫发作只是这种疾病的一部分。从儿科到成人医疗保健系统的转变对许多癫痫青少年及其家庭来说是困难的。当患者患有与智力和/或发育障碍、自闭症谱系障碍和运动障碍相关的癫痫时，挑战会增加。两个系统之间可能存在知识和系统差距，从而增加了挑战。本研究的主要目的是了解癫痫患者及其家人的看法，他们正准备从儿科医疗系统转移到成人医疗系统或已经转移。

研究方法：通过北美的患者支持小组向癫痫患者的患者/护理人员分发了一份调查，并通过 2019 年迪士尼乐园的癫痫意识日亲自进行。患者在调查时必须年满 12 岁，并被分为两组：12 至 17 岁的患者和 18 岁或以上的患者。护理人员代表无法回答的患者回答（例如，智力残疾）。调查的主要组成部分包括人口统计学，癫痫的详细情况，质量和儿童和成人接受护理的机会，以及有关过渡和准备的问题。

结果：收到来自加拿大和美国的癫痫患者的 58 名患者/照顾者的答复。在 A 组（12 至 17 岁的患者）中，没有一名 17 岁的患者被告知过渡。癫痫和智力和/或发育障碍（IDD）的患者（照顾者）在过渡/转移阶段比智力正常的患者有更少的时间来讨论重要的事情。最后，有一个统计学上的显著差异，观察到在访问专业护理报告在成人年，相比，在儿科系统的年份。B 组（18 岁及以上的患者）a) 35% 的患者仍然去他们的家庭医生那里接受癫痫相关治疗，尽管大多数患者正在服用 2 种或更多种抗癫痫药物（ASM）；b) 该组中 27% 的患者仍然由他们的儿科神经科医生随访；c) 一名患者仅通过急诊科就诊接受护理；d) 只有 4% 的人认为他们在转移护理过程中得到了明确的指示，例如知道成年保健医生的姓名和/或他们被转移到的护理机构的名称。

结论：这项研究强调了缺乏适当的过渡到成人医疗保健系统（AHCS）之间的癫痫患者在加拿大和美国的一个庞大的群体。绝大多数在社区和学术中心接受随访的患者只是简单地“转移”到成人保健医生那里，或者继续接受儿科医生的护理。最后，大多数患者在转移到 AHCS 后无法获得重要的社会和医疗支持。

#### 49. E = mc (2) : 教育(E) , 药物(m)和有条件现金(c (2)) , 以提高低资源人群抗癫痫发作药物的摄取: 随机试验方案

E = mc(2) : Education (E), medication (m), and conditional cash (c(2) ) to improve uptake of antiseizure medications in a low-resource population: Protocol for randomized trial

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):445:445-454.

DOI: 10.1002/epi4.12889.

Shawheen J. Rezaei, Fodé Abass Cissé, Mohamed Lamine Touré, Rui Duan, Dylan R. Rice, Andrew Siyoon Ham, Damien de Walque, Farrah J. Mateen

目的：大多数癫痫患者如果使用一种或多种抗癫痫发作药物(ASMs)治疗，可以免于癫痫发作。世界卫生组织(WHO)估计，在资源匮乏的环境中，75%的PWE缺乏足够的抗癫痫治疗。围绕癫痫的教育有限，特别是手工作业者支付的自付费用，对在资源匮乏、低收入环境中管理癫痫造成了障碍。本研究的目的是实施和测试一种新的策略，以改善癫痫护理级联的结果，其标志是(1)癫痫护理中的保留，(2)坚持ASM，(3)癫痫发作减少，癫痫发作自由的测量目标。

方法：一项随机、双盲的临床试验将在科纳克里的 Ignace Deen Hospital 进行，几内亚在西方撒哈拉以南非洲。二百名临床诊断为癫痫的患者，年龄在18岁及以上，将接受有关癫痫的教育，然后被随机分配到(i)免费手术和(ii)有条件现金，条件是返回癫痫诊所。参与者将被跟踪360天，并在入学后每90天进行一次访问学习。

意义：我们为几内亚的PWE设计了一个随机试验，一个低资源环境，高比例的未治疗的PWE和一个几乎完全私有化的医疗系统。这项试验包括一项有条件的现金转移干预措施，目前尚未作为改善慢性神经系统疾病患者治疗效果的有针对性的手段进行测试。该试验旨在为在这种情况下治疗癫痫提供证据基础。

简单的语言概述：我们提出了一个临床试验方案，对200名非洲低资源几内亚癫痫患者进行随机、盲法研究，提供教育干预(E)，然后以1:1的比例随机分配免费抗癫痫发作药物(m)或有条件现金(c2)360天。测量结果包括(1)恢复门诊癫痫护理，(2)坚持抗癫痫发作药物治疗，(3)减少癫痫发作次数。这项研究是在撒哈拉以南非洲和大脑紊乱的情况下，为改善癫痫的预期结果(或“轻推”)提供少量现金的初步观察。

#### 50. 治疗性低体温窒息新生儿2年和5年癫痫发作与神经发育结局之间的关联

Association Between Seizures and Neurodevelopmental Outcome at Two and Five Years in Asphyxiated Newborns With Therapeutic Hypothermia

Pediatr Neurol, 2024 Apr;153:152:152-158.

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.01.023.

Juliette F. Langeslag, Wes Onland, Floris Groenendaal, Linda S. de Vries, Anton H. van Kaam, Timo R. de Haan, Chris H. P. van den Akker, Willem P. de Boode, Filip Cools, Henk J. ter Horst, Koen P. Dijkman, Floris Groenendaal, Timo R. de Haan, Sinno H. P. Simons, Sylke J. Steggerda, Suzanne Mulder-Tollenaer, Alexandra Zecic

目的：探讨窒息性新生儿癫痫发作的存在和严重程度与其 2 岁和 5 岁神经发育结局之间的关联。

方法：对在荷兰和比利时的 11 个中心接受治疗性低体温（TH）的 186 名足月出生的窒息新生儿的前瞻性收集的多中心队列进行回顾性数据分析。通过振幅综合脑电图（EEG）和复温后 48 小时内的原始脑电图信号读数诊断癫痫发作。在 2 岁和 5 岁时通过标准化测试评估神经发育结局。主要结局是死亡或长期神经发育障碍（NDI），包括脑瘫。使用单变量和多变量逻辑回归分析计算关联，调整 Thompson 评分和经过验证的脑磁共振成像（MRI）评分。

结果：70 名婴儿（38%）在 TH 或复温期间出现癫痫发作，其中 44 名（63%）需要两种或两种以上的抗癫痫发作药物（ASM）。总死亡率为 21%。147 名幸存者的随访数据可用于 137 名婴儿（93%）和 116 名婴儿中的 94 名（81%）5 岁。NDI 在 2 年和 5 年时为 26%。单因素分析显示癫痫发作与死亡或 NDI 之间存在显著关联，但在多变量分析中调整 Thompson 和 MRI 评分后，这一相关性不再显著；对于严重癫痫发作（需要两个或多个 ASM）或在复温期间开始的癫痫发作也是如此。

结论：在调整了几个混杂因素后，因缺氧缺血性脑病而接受 TH 的新生儿癫痫发作的存在或严重程度与死亡或 NDI 在 5 岁之前没有独立相关性。

## 51. 癫痫患者的生活质量：抗癫痫发作药物与生物心理社会变量的关联

Quality of life in people with epilepsy: The associations of anti-seizure medications and biopsychosocial variables

Epilepsy Behav, 2024 Mar;152:109664:109664.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109664.

Julia A. Thomas, Nicole M. Ditchman, Leslie Guidotti Breting, Jaishree Narayanan

平均而言，癫痫患者的生活质量（QOL）低于健康对照组。本研究检查了癫痫患者特定抗癫痫发作药物、生物心理社会因素和 QOL 之间的关联。协方差分析显示，服用三种或更多抗癫痫发作药物的个体的生活质量明显低于服用左乙拉西坦的个体。研究结果还表明，当检查生物心理社会因素作为分层回归中 QOL 的预测因子时，焦虑、抑郁和白天嗜睡是 QOL 的重要预测因子。一旦将这些因素输入模型，药物数量就不再重要了。最终模型预测了 59.6% 的 QOL 方差。在临床环境中，提供者应采取以患者为中心的方法，包括定期评估生活质量，并强调对那些应对焦虑、抑郁和睡眠困难的人进行良好的心理护理。这些发现强调了解决癫痫人群中心理健康和睡眠因素的重要性。

# 机制研究

## 1. 新型咪唑二氮卓类似物, 5-(8-溴-6-(吡啶-2-基)-4H-苯并[f]咪唑[1,5-a][1,4]二氮卓-3-基)噁唑, 提供简化的合成方案, 高口服血浆和脑部暴露度, 并在小鼠中产生抗发作效能, 以及在患有颞叶内侧癫痫患者脑切片中的神经网络中表现出抗癫痫形成活性

New Imidazodiazepine Analogue, 5-(8-Bromo-6-(pyridin-2-yl)-4 H-benzo [ f]imidazo[1,5- a][1,4]diazepin-3-yl)oxazole, Provides a Simplified Synthetic Scheme, High Oral Plasma and Brain Exposures, and Produces Antiseizure Efficacy in Mice, and Antiepileptogenic Activity in Neural Networks in Brain Slices from a Patient with Mesial Temporal Lobe Epilepsy

ACS Chem Neurosci. 2024 Feb 7;15(3):517-526.

DOI: 10.1021/acchemneuro.3c00555

Dishary Sharmin, Branka Divović, Xingjie Ping, Rok Cerne, Jodi L Smith, Sepideh Rezvanian, Prithu Mondal, Michelle Jean Meyer, Molly E Kiley, Leggy A Arnold, Md Yeunus Mian, Kamal P Pandey, Xiaoming Jin, Jelena R Mitrović, Djordje Djorović, Arnold Lippa, James M Cook, Lalit K Golani, Petra Scholze, Miroslav M Savić, Jeffrey M Witkin

KRM-II-81(1)是一种咪唑二氮卓类 GABA<sub>A</sub> 受体 (GABAAR) 增强剂, 具有广泛的抗癫痫疗效和低镇静负荷。一种溴化类似物 DS-II-73 (5) 被合成, 并在药理学上被表征为 KRM-II-81 进入开发阶段的潜在备用化合物。以 2-氨基-5-溴苯基吡啶-2 基甲烷 (6) 为原料, 分 5 步合成, 总收率为 38%, 无需钯催化剂。在 K<sub>i</sub> 为 150 nM 时, 筛选到的 41 个 GABAAR 结合位点中, 只有 3 个位点在 10 μM 时产生了 ≥ 50% 的抑制作用, 诱导细胞毒性的效力 ≥ 240 mM。DS-II-73 对 α<sub>2/3/5</sub>-的选择性优于含 α<sub>1</sub> 的 GABAARs。大鼠的血浆和脑经口暴露足以对 GABAARs 产生功能上的影响。口服 DS-II-73 可抑制戊四氮致小鼠强直性惊厥和致小鼠死亡, 延长小鼠阵挛性和强直性惊厥潜伏期。一名耐药癫痫患者 (颞叶内侧) 的皮质切片显示 DS-II-73 局部场电位频率降低。与 KRM-II-81 一样, DS-II-73 的运动损害作用比地西洋低。DS-II-73 与 α<sub>1</sub>β<sub>3</sub>γ<sub>2</sub>L 构型 GABAAR 的分子对接研究显示, 其与 α<sub>1</sub>His102 的相互作用较低, 这可能是其具有较低镇静副作用的潜在分子机制。这些发现支持 DS-II-73 作为乙基类似物 KRM-II-81 的备用分子的可行性, 人体组织数据提供了转化的可信度。

## 2. 嘌呤能 P2X<sub>3</sub> 和 P2X<sub>4</sub> 受体拮抗剂作为抗癫痫药物是否有生化基础?

Is there a biochemical basis for purinergic P2X<sub>3</sub> and P2X<sub>4</sub> receptor antagonists to be considered as anti-seizure medications?

Biochem Pharmacol. 2024 Feb 8:116046.

DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116046

Jeffrey M Witkin, Hana Shafique, Jodi L Smith, Rok Cerne

癫痫患者需要改进药物治疗。嘌呤能受体直到 1976 年才被发现，并逐渐成为发现抗癫痫药物的潜在药物靶点。虽然与这些受体相互作用的化合物已被批准用作药物（例如，用于咳嗽的吉法匹生），并继续探索用于许多疾病（例如，疼痛、癌症），但尚未有用于癫痫的嘌呤能受体拮抗剂。很少有关于通道传导受体 P2X3 和 P2X4 的研究表明它们可能在癫痫发作的产生或控制中起作用。然而，有限的可用数据提供了一些令人信服的理由，使我们相信它们可能是有价值的抗癫痫药物靶点。与 P2X3 和 P2X4 受体有关的数据包括 ATP 在神经元兴奋性和癫痫发作中的作用、受体定位、癫痫大脑中受体表达增加、这些受体参与癫痫相关炎症、这些嘌呤能受体与癫痫发作相关的神经元过程（GABA 能和谷氨酸能神经传递）之间的串扰、P2X 受体阻断显著减弱癫痫发作和癫痫样活动。P2X3 和 P2X4 受体的新选择性拮抗剂的发现正在进行中，新的结构数据将指导合理的设计。安全的脑渗透化合物的可用性可能会鼓励癫痫作为一种疾病实体的临床探索。

### 3. 用于癫痫发作的药用植物:植物成分, 药理学和机制重新审视

Medicinal plants for epileptic seizures: Phytoconstituents, pharmacology and mechanisms revisited

J Ethnopharmacol. 2024 Feb 10;320:117386.

DOI: 10.1016/j.jep.2023.117386

Xirui He, Xufei Chen, Yan Yang, Yulu Xie, Yujie Liu

民族药理学相关性：癫痫是一种神经系统疾病，表现为反复发作和自发发作。该病在世界范围内普遍存在，影响多达 6500 万人，其中 80% 的病例发生在低收入国家。药用植物由于其独特的治疗特性，通常用于控制和治疗癫痫和抽搐。随着研究和临床应用的不断增加，药用植物因其疗效强、副作用小而受到全球的关注。基于植物的新型抗癫痫/抗惊厥药物的开发已成为制药行业的一个主要焦点。

本文综述了近年来具有抗癫痫/抗惊厥作用的药用植物的研究进展。为临床前研究中评价的粗提物及相关活性成分治疗癫痫和惊厥提供药理学和分子作用机制信息，为今后开展该领域相关研究提供参考。

材料与方法：采用癫痫、药用植物、天然产物等相关关键词，从 PubMed、Web of Science、Scopus 等网站收集 2018 - 2023 年有关植物或天然产物民族药理学和抗癫痫研究的相关文章。结果：在非洲和亚洲国家，80 种植物常用于治疗癫痫和惊厥。从这些药用植物中已鉴定出 60 种具有抗癫痫/抗惊厥作用的天然产物。这些产品大致可分为生物碱、香豆素、类黄酮、皂苷、萜类等化合物。植物提取物及其有效成分的抗癫痫作用可根据其调节 GABA 能和谷氨酸能系统、抗氧化剂、抗神经炎症和提供神经保护的能力进行分类。此外，我们强调一些能够从药理上缓解癫痫和认知的药用植物可能在治疗难治性癫痫方面有用。

结论：这篇综述强调了一个事实，即传统医学中使用的草药产品是抗癫痫药物潜在候选药物的宝贵来源。这证实并鼓励了某些药用植物的抗癫痫/抗惊厥活性，这可能为进一步开发提供灵感。但在结构修饰与优化、代谢、毒理学、作用机制、临床试验等方面尚不完全清楚，有待进一步探索。

#### 4. 生酮饮食产生的β-羟基丁酸积累脑 GABA，增加 GABA/谷氨酸比值，抑制癫痫

Ketogenic diet-produced β-hydroxybutyric acid accumulates brain GABA and increases GABA/glutamate ratio to inhibit epilepsy

Cell Discov. 2024 Feb 13;10(1):17.

DOI: 10.1038/s41421-023-00636-x

Ya-Nan Qiao, Lei Li, Song-Hua Hu, Yuan-Xin Yang, Zhen-Zhen Ma, Lin Huang, Yan-Peng An, Yi-Yuan Yuan, Yan Lin, Wei Xu, Yao Li, Peng-Cheng Lin, Jing Cao, Jian-Yuan Zhao, Shi-Min Zhao

生酮饮食 (KD) 减轻难治性癫痫和减少癫痫发作的儿童。然而，KD 发挥其抗癫痫功效的代谢/细胞生物学机制尚不清楚。在此，我们报告了 KD 产生的β-羟基丁酸 (BHB) 增加脑γ-氨基丁酸 (GABA) 和 GABA/谷氨酸比值以抑制癫痫。KD 可改善戊四氮诱导的小鼠癫痫。在机制上，KD 产生的 BHB 抑制 HDAC1/HDAC2，增加 H3K27 乙酰化，转录上调 SIRT4 和谷氨酸脱羧酶 1 (GAD1)，而其他酮体则没有。BHB 诱导 SIRT4 去氨甲酰化和灭活谷氨酸脱氢酶，保存谷氨酸用于 GABA 合成，GAD1 上调增加小鼠脑 GABA/谷氨酸比，抑制神经元兴奋。给药对戊四氮致小鼠癫痫有抑制作用。BHB 介导的癫痫缓解需要高 GABA 水平和高 GABA/谷氨酸比值。这些结果确定了 BHB 是 KD 的主要抗癫痫代谢物，并表明 BHB 可能作为一种替代的、毒性较低的抗癫痫药。

#### 5. 增强 GABA 能强直性抑制可减少新生小鼠海马和新皮层的癫痫样活动

Enhancing GABAergic Tonic Inhibition Reduces Seizure-Like Activity in the Neonatal Mouse Hippocampus and Neocortex

J Neurosci. 2024 Feb 14;44(7):e1342232023.

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1342-23.2023

G T Liddiard, P S Suryavanshi, J Glykys

大约三分之一的新生儿癫痫发作对一线抗惊厥药物没有反应，包括苯巴比妥，它可以增强相抑制。当 GABA 在这个年龄主要去极化时，增强强直抑制是否会降低新生儿的癫痫样活动尚不清楚。我们使用δ-亚单位选择性 GABA<sub>A</sub> 受体激动剂 THIP[4,5,6,7-四氢异恶唑(5,4-c)吡啶-3-醇，加博沙多]对新生儿 C57BL/6J(出生后 5-8 天，雌雄均有)的急性脑切片，评估其增强强直抑制是否会降低癫痫样活动。全细胞膜片钳记录显示，THIP 增强了 V 层新皮层和 CA1 锥体神经元的 gaba 能强直性抑制电导，并增加了它们的流变酶，但未改变 sEPSC 特征。双光子钙成像显示增强突触外 GABA<sub>A</sub>Rs 的活性减少了两个脑区域的神经元放电。在 4-氨基吡啶和低 mg<sup>2+</sup> 模型的耐药癫痫发作中，THIP 以剂量依赖的方式降低了新生儿和成人脑切片的新皮层和 CA1 海马区癫痫样活动。我们得出结论，新皮层 V 层和 CA1 锥体神经元具有强直性抑制传导，当它们增强时，它们减少神经元放电并减少癫痫样活动。因此，增强强直抑制可能是治疗新生儿癫痫发作的可行方法。

## 6. 木犀草素通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路改善戊四唑诱导的癫痫发作

Epilepsy Res. 2024 Feb 14:201:107321.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107321

Yahong Cheng, Yiyuan Zhang, Puxin Huang, Qingzhou Cheng, Hong Ding

癫痫是人群中常见的神经系统疾病，现有的抗癫痫药物（AEDs）往往不能充分控制癫痫发作。炎症被认为是癫痫病理生理的关键因素。木犀草素是一种天然的类黄酮提取物，具有抗炎特性和良好的神经保护作用。然而，木犀草素抗癫痫作用的确切分子机制仍然是难以捉摸的。本研究采用戊四唑（PTZ）诱导大鼠癫痫模型。通过一系列的行为实验来评估行为能力和认知功能。采用 HE 染色、尼氏染色、TUNEL 染色等组织学技术评估海马神经元损伤。Western blotting、RT-qPCR 和 ELISA 分别分析 TLR4/ $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路相关蛋白表达水平、凋亡因子转录水平和炎症因子水平。木犀草素表现出剂量依赖性降低癫痫发作严重程度，延长癫痫发作潜伏期，缩短癫痫发作持续时间。此外，木犀草素可以预防 PTZ 诱导的癫痫大鼠海马神经元损伤，部分恢复行为功能和学习记忆能力。最后，PTZ 激活了 TLR4/ $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 通路，导致细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平升高，木犀草素可降低这些水平。木犀草素在 PTZ 诱导的癫痫模型中具有抗惊厥和神经保护作用。其机制与抑制 TLR4/ $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 通路，减轻癫痫后海马的免疫炎症反应有关。

## 7. 香兰素对戊四唑致小鼠癫痫及相关记忆丧失的改善作用：Nrf2/HO-1/NQO1 和 HMGB1/RAGE/TLR4/NF $\kappa$ B 通路的作用

Ameliorative effects of vanillin against pentylenetetrazole-induced epilepsy and associated memory loss in mice: The role of Nrf2/HO-1/NQO1 and HMGB1/RAGE/TLR4/NF $\kappa$ B pathways

Int Immunopharmacol. 2024 Mar 10:129:111657.

DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111657

Mervt M Almostafa, Maged E Mohamed, Nancy S Younis

背景：癫痫是一种严重的神经系统疾病，具有很高的发病率和死亡率。香兰素（Van）是一种天然酚醛，具有有益的药理特性。本研究探讨了 Van 对癫痫的神经保护作用，并阐明了其作用机制。

方法：将瑞士白化病小鼠分为 5 组：“正常组”，0.9% 生理盐水；“戊四唑（PTZ）组”，腹腔注射 35 mg/kg PTZ，隔天至 42 天；“PTZ + Van 20”组、“PTZ + Van 40”组和“PTZ + 丙戊酸钠（Val）”组分别注射 PTZ 联合 Van 20 mg、Van 40 mg/kg、Val 300 mg/kg。各组均进行行为学测试和海马组织病理学分析。分析 Nrf2/HO-1/NQO1 和 HMGB1/RAGE/TLR4/NF $\kappa$ B 通路、氧化应激、神经炎症和凋亡标志物。进一步评估脑乙酰胆碱酯酶（AChE）活性、多巴胺（DA）、 $\gamma$ -氨基丁酸 GABA、血清素 5-HT 水平。

结果：100mg /kg PTZ 每日 1 次可延长癫痫发作表现，改善脑电图(EEG)判据。Van 增加了 Nrf2/HO-1/NQO1 水平，随着谷胱甘肽（GSH）水平的升高和超氧化物歧化酶（SOD）和过氧化氢酶活性的增强，丙

二醛 (MDA) 和一氧化氮 (NO) 水平随之降低。Van 降低 HMGB1/RAGE/TLR4/NFκB 基因和蛋白表达, 降低炎症和凋亡标志物水平。此外, Van 降低了 AChE 活性, 升高的胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 增加了神经递质和脑源性神经营养因子 (BDNF) 。

结论: Van 通过增加 Nrf2/HO-1/NQO1 水平, 下调 HMGB1/RAGE/TLR4/ NFκB 通路, 对 PTZ 点燃小鼠具有保护作用, 降低脂质过氧化, 上调抗氧化酶活性, 减少炎症和细胞凋亡。

# 不良反应

## 1. 关于索拉非尼、丙戊酸和二甲双胍诱导的肝细胞癌细胞死亡的机制见解

Mechanistic Insights about Sorafenib-, Valproic Acid- and Metformin-Induced Cell Death in Hepatocellular Carcinoma

Int J Mol Sci, 2024 Feb 1;25(3):1760.

DOI: 10.3390/ijms25031760.

Edgar Xchel Franco-Juárez, Vianey González-Villasana, María Elena Camacho-Moll, Luisa Rendón-Garlant, Patricia Nefertari Ramírez-Flores, Beatriz Silva-Ramírez, Katia Peñuelas-Urquides, Ethel Daniela Cabello-Ruiz, Fabiola Castorena-Torres, Mario Bermúdez de León

肝细胞癌（HCC）是全球癌症死亡的主要原因之一，约占所有肝癌的 80-90%。可用于晚期肝细胞癌的治疗方法包括阿替利珠单抗、贝伐珠单抗、索拉非尼等。阿替利珠单抗和贝伐珠单抗是最近与索拉非尼一起纳入一线治疗的免疫学选择，已取得巨大治疗成果。然而，索拉非尼耐药性在大多数患者中出现，并且已经提出了针对癌症标志机制和细胞内信号传导的治疗组合。在本综述中，我们收集了索拉非尼单独或与丙戊酸和二甲双胍联合给药引起的细胞死亡机制的证据，并从分子角度进行了讨论。

## 2. 拉莫三嗪诱导的噬血细胞性淋巴组织细胞增多症与 DRESS

Lamotrigine-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with DRESS

Clin Lab, 2024 Feb 1;70(2).

DOI: 10.7754/Clin.Lab.2023.230730.

Hong Wang, Jing Peng, Wenbin Zeng, Xueyi Pan

背景：噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（HLH）是一种由遗传或获得性免疫失调引起的严重炎症反应综合征。大多数成人 HLH 病例是由肿瘤、风湿性免疫疾病和感染引起的。然而，药物诱发的 HLH 很少见。

方法：我们报告了一例由拉莫三嗪给药引起的成人 HLH 病例，据我们所知，在成人患者中仅报告了其他 9 例与拉莫三嗪相关的 HLH 病例。

结果：停用拉莫三嗪并使用类固醇激素治疗 HLH 后，患者的病情已得到控制。

结论：该病例证实地塞米松对药物诱发的 HLH 也有效。通常，在停用相关药物后，无需进一步维持治疗。

## 3. 艾司利卡西平诱发的低钠血症：一项回顾性单中心真实临床实践研究

Eslicarbazepine-induced hyponatremia: A retrospective single-center real clinical practice study

Epilepsia Open, 2024 Feb;9(1):404:404-408.

DOI: 10.1002/epi4.12814.

Ondřej Strýček, Vít Všíanský, Irena Doležalová, Jitka Kočvarová, Martin Pail, Milan Brázdil

低钠血症是二苯并氮卓家族抗癫痫发作药物的典型副作用。该研究调查了接受艾司利卡西平治疗的癫痫患者低钠血症的患病率。我们的目的是确定低钠血症的患病率，揭示导致治疗停止的因素，并确定发生低钠血症的可能危险因素，包括剂量依赖性。对我中心 164 例服用艾司利卡西平的癫痫患者的病历进行分析。低钠血症的总体患病率为 30.5%。14%-20% 的患者出现轻度低钠血症，其发生率与剂量无关。中度和重度低钠血症的发生率明显依赖于剂量。低钠血症的严重程度明显依赖于剂量。6.1% 的患者出现严重低钠血症。大多数病例低钠血症没有症状，其中 48% 不需要任何治疗。低钠血症是 6.2% 患者停药的原因。发生低钠血症的主要危险因素是年龄较大。研究表明，艾司利卡西平引起的低钠血症通常是轻度且无症状的。它通常不需要任何管理，很少导致治疗中断。低钠血症具有剂量依赖性。发生低钠血症的另一个主要风险（除了剂量之外）是年龄较大。

#### 4. 苯妥英引起的药物反应伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状综合征：一例临床病例报告

Phenytoin Induced Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome: A Clinical Case Report

J Pharm Pract, 2024 Feb;37(1):225:225-228.

DOI: 10.1177/08971900221116686.

Arshamol Varghese, Aaja Alosious, Rimisha Thomas, Kavya Surendran, Jobin K. Vilapurathu

伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应（DRESS）综合征是一种罕见且可能危及生命的过敏反应，伴有皮肤表现和内脏器官受累。我们在此介绍一例苯妥英诱发的 DRESS 综合征，患者为一名 56 岁男性，表现为高烧、寒战、咳嗽咳痰和全身斑丘疹。实验室检查结果显示嗜酸性粒细胞增多、白细胞增多、血小板减少、转氨酶升高和炎症标志物升高。进一步的临床、放射学和组织病理学评估证实了诊断。停用苯妥英，患者开始静脉注射地塞米松，后来改用口服泼尼松。观察到发烧、嗜酸细胞增多症迅速消退，皮疹和肝功能障碍逐渐改善。我们的报告强调了及时识别 DRESS 综合征的重要性以及针对这种药物不良反应管理的指导性治疗的必要性。

#### 5. 丙戊酸和左乙拉西坦单药治疗对全身性癫痫患者平衡功能的影响

Effects of valproic acid and levetiracetam monotherapy on balance functions in patients with generalized epilepsy

Epilepsy Behav, 2024 Feb;151:109622:109622.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109622.

Deniz Uğur Cengiz, Sanem Can Çolak, Emre Akgün Özdemir, Ahmet Adıgüzel

背景：据报道，抗癫痫药物对平衡功能有影响。该研究的目的是使用客观测试方法评估和比较丙戊酸和左乙拉西坦单药治疗对全身性癫痫患者平衡功能的影响。

方法：该研究包括 43 例年龄在 18-60 岁之间的全身性癫痫患者，包括 20 例接受丙戊酸单药治疗的患者、23 例接受左乙拉西坦单药治疗的患者和 25 例健康个体作为对照，在土耳其东部一所大学医院的神经病学诊所。填写人口统计数据表，并进行视频头部脉冲测试和前庭诱发肌源性电位测试。

结果：在 V-HIT 检验中，两组在侧、后和前半规管增益以及 RALP 和 LARP 不对称值方面存在统计学差异 ( $p < 0.05$ )。在 C-VEMP 测试中，两组在 P1、N1 潜伏期和不对称性值以及 o-VEMP 测试中的 N1、P1 潜伏期、振幅和不对称性值方面存在统计学上的显著差异 ( $p < 0.05$ )。

结论：丙戊酸和左乙拉西坦可能对前庭室和前庭反射通路产生负面影响。在该队列中，与左乙拉西坦相比，丙戊酸对平衡功能的不良影响更明显。

## 6. 丙戊酸钠、利培酮和帕立酮：一例丙戊酸钠诱导的高氨血症性脑病

Valproate, risperidone, and paliperidone: A case of valproate-induced hyperammonemic encephalopathy

Ment Health Clin, 2024 Feb;14(1):28:28-32.

DOI: 10.9740/mhc.2024.02.028.

Kyle Wesselman, Vincent Cavaliere, Rakesh Goyal, Eric Anderson

高氨血症是丙戊酸钠的一种众所周知的不良反应，可发展为一种潜在的致命疾病，称为丙戊酸盐诱导的高氨血症性脑病（VHE）。当丙戊酸与其他抗癫痫药物联合治疗时，VHE 更常见。越来越多的病例报告指出，可能与抗精神病药利培酮相互作用，导致 VHE 风险增加。我们介绍了一例 VHE 病例，其中一名 20 岁的男性双相情感障碍患者在同时服用丙戊酸钠、利培酮和帕潘立酮棕榈酸酯时患上了 VHE。在口服利培酮治疗的第七天，加用口服双丙戊酸钠。第 13 天开始肌内注射帕潘立酮棕榈酸酯，第 16 天第二次负荷给药后停用口服利培酮。次日，患者精神运动迟缓加重，步态摇摆，嗜睡和呕吐。病人被发现患有高氨血症，并转入急诊科接受疑似 VHE 治疗。

## 7. 布瓦西坦对各种实验模型中认知过程和焦虑的影响

The impact of brivaracetam on cognitive processes and anxiety in various experimental models

Pharmacol Rep, 2024 Feb;76(1):86:86-97.

DOI: 10.1007/s43440-023-00564-3.

Ewa Zwierzyńska, Bogusława Pietrzak

背景：记忆缺陷和焦虑症状是癫痫患者出现的不良反应。它们可能与疾病的病理生理学有关，但也与抗惊厥治疗有关。布瓦西坦 (BRV) 是最新的抗癫痫发作药物之一。作为突触囊泡糖蛋白 2A (SV2A) 的配体，可能在认知过程中起重要作用。尽管 BRV 具有良好的安全性，但其主要副作用仍不清楚。因此，本研究旨在评估 BRV 对大鼠各种类型的记忆和焦虑的影响。

方法：成年雄性 Wistar 大鼠 (n = 80) 经胃管单剂量 (6 mg/kg 或 20 mg/kg) 或长期 (6 mg/kg) 给予 BRV。该药物对空间记忆的影响在莫里斯水迷宫 (MWM)、通过被动回避进行的恐惧学习 (PA) 和通过新物体识别进行的识别记忆 (NOR) 中进行评估。高架十字迷宫 (EPM) 用于评估焦虑样行为。

结果：BRV 对记忆的影响是剂量依赖性的，主要是高剂量可以改变提取记忆和恐惧学习。亚慢性给药也损害了动物的提取和空间记忆。此外，慢性 BRV 可能会增加大鼠的焦虑水平，但不会影响识别记忆。

结论：BRV 可能会导致短暂的记忆缺陷以及焦虑不安。然而，结果是多种多样的，取决于记忆的类型、使用的剂量和给药的持续时间。

## 8. 加巴喷丁类药物和慢性阻塞性肺疾病严重恶化的风险：一项基于人群的队列研究

Gabapentinoids and Risk for Severe Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Population-Based Cohort Study

Ann Intern Med, 2024 Feb;177(2):144-154.

DOI: 10.7326/m23-0849.

Alvi A. Rahman, Sophie Dell' Aniello, Erica E. M. Moodie, Madeleine Durand, Janie Coulombe, Jean-François Boivin, Samy Suissa, Pierre Ernst, Christel Renoux

背景：北美和欧洲卫生机构最近警告说，与加巴喷丁类药物相关的严重呼吸问题，包括慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者，尽管支持证据有限。目的：评估加巴喷丁类药物的使用是否与 COPD 患者的严重加重有关。设计：时间条件倾向评分匹配的新用户队列研究。研究环境：来自加拿大魁北克省 Régie de l'assurance maladie du Québec 的健康保险数据库。患者：在 1994 年至 2015 年间的 COPD 患者基础队列中，开始加巴喷丁类治疗且有适应症 (癫痫、神经性疼痛或其他慢性疼痛) 的患者与非使用 COPD 持续时间、加巴喷丁类药物适应症、年龄、性别、日历年和时间条件倾向评分的 1: 1 匹配。测量：主要结局是严重的 COPD 恶化，需要住院治疗。根据加巴喷丁类适应症在亚队列和整个队列中估计与加巴喷丁类药物使用相关的风险比 (HR)。

结果：该队列包括 356 名患有癫痫的加巴喷丁类药物使用者、9411 名患有神经性疼痛的患者和 3737 名患有其他慢性疼痛的患者，与非使用者 1: 1 匹配。与不使用加巴喷丁类药物相比，使用加巴喷丁类药物与癫痫 (HR, 1.58 [95% CI, 1.08, 2.30])、神经性疼痛 (HR, 1.35 [CI, 1.24, 1.48]) 和其他慢性疼痛

(HR, 1.49 [CI, 1.27, 1.73]) 和总体 (HR, 1.39 [CI, 1.29, 1.50]) 的重度 COPD 加重风险增加相关。

局限性：残留混杂，包括缺乏吸烟信息。

结论：在 COPD 患者中，使用加巴喷丁类药物与严重加重的风险增加有关。这项研究支持监管机构的警告，并强调了在给 COPD 患者开具加巴喷丁和普瑞巴林时考虑这种潜在风险的重要性。

主要资金来源：加拿大卫生研究院和加拿大肺脏协会。

## 9. 抗癫痫发作药物对骨健康的影响：动物研究的系统评价

The impact of antiseizure medication on bone health: A systematic review of animal studies

Epilepsy Res, 2024 Feb;200:107302:107302.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107302.

Bushra Parveen, Naveen Reddy Penumallu, Abdul Rahaman Shaik, Abida Parveen, Rabea Parveen, Divya Vohora

背景：已知抗癫痫发作药物 (ASM) 可能会影响骨骼健康，但现有文献关于其对骨矿化、代谢和质量的具体影响提出了相互矛盾的结果。

目的：本系统综述旨在根据现有的临床前研究，就 ASM 对骨骼健康的影响达成共识。

方法：遵循 SYRCLE 和 PRISMA 指南，我们在 PubMed、Science Direct 和 Google Scholar 中进行了系统检索，以确定相关研究。最终，21 篇文章被纳入本综述。

结果：在选定的研究中，大约一半将 Wistar 大鼠作为实验对象。左乙拉西坦和丙戊酸钠是最常研究的药物，典型治疗持续时间为 10-12 周。这些研究在序列生成、随机住房、随机结局评估和报告偏倚等方面表现出较低的偏倚风险。然而，在性能、分配隐藏和检测方面的盲法通常被评为具有高偏倚风险。集体研究结果表明，长期使用 ASM 会导致骨密度降低，骨转换标志物水平改变（包括维生素 D 缺乏症，低钙血症和继发性甲状旁腺功能亢进症），骨微结构恶化和机械强度降低。

结论：ASMs 对骨骼的不良反应不仅限于酶诱导药物，新一代 ASMs 也可能促成这些作用。维生素 D 缺乏症本身可能不是 ASM 诱导的骨问题的唯一原因，提示其他机制的参与。此外，在单个 ASM 的不同临床前研究结果中观察到了很大差异，这凸显了标准化动物研究方法的必要性，以提高可重复性并减少变异。

## 10. 女性癫痫患者抗癫痫药物二联疗法的致畸风险

The teratogenesis risk associated with antiseizure medication duotherapy in women with epilepsy

Epilepsy Res, 2024 Feb;200:107316:107316.

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107316.

Frank J. E. Vajda, Terence J. O'Brien, Janet E. Graham, Alison A. Hitchcock, Piero Perucca, Cecilie M. Lander, Mervyn J. Eadie

目的：调查与胎儿畸形相关的妊娠发生率（FM 妊娠率）在澳大利亚妊娠登记处的 524 例癫痫妇女中同时宫内暴露于两种抗癫痫发作药物后，这些女性同时接受两种抗癫痫发作药物（二重疗法）的各种组合和剂量治疗。

结果：与仅暴露于一种此类致畸剂相比，同时暴露于两种抗癫痫发作药物（每种药物均是一种具有统计学意义的致畸剂（丙戊酸钠、托吡酯或卡马西平）的患者的 FM 妊娠率往往更高。当仅暴露于一种这样的致畸剂以及氯硝西洋或左乙拉西坦时，这两种药物都没有统计学上显著的致畸性增强的证据，FM 妊娠率也往往更高，但更低。当拉莫三嗪是已确定致畸剂的双重疗法的另一种成分时，FM 妊娠率往往低于用作单一疗法的致畸剂妊娠率。

结论：撇开与癫痫发作控制有关的问题不谈，我们的数据表明，由于 FM 风险增加，最好避免将已建立的致畸抗癫痫发作药物（卡马西平、丙戊酸盐和托吡酯）相互联合使用。当将已建立的致畸药物与致畸性较低的药物（即拉莫三嗪、左乙拉西坦或氯硝西洋）联合使用时，拉莫三嗪似乎是更安全的选择。

## 11. 以斑马鱼胚胎血管破裂为终点预测发育毒性

Analysis of vascular disruption in zebrafish embryos as an endpoint to predict developmental toxicity

Arch Toxicol, 2024 Feb;98(2):537-549.

DOI: 10.1007/s00204-023-03633-x.

Julia Nöth, Wibke Busch, Tamara Tal, Chih Lai, Akhil Ambekar, Tobias R. Kießling, Stefan Scholz

抑制血管生成是化学药物致畸作用的重要作用方式。简单的实验筛选模型在检测血管生成抑制方面的可用性存在差距。斑马鱼胚胎代表了另一种测试系统，它提供了整个生物体发育分化的复杂性，同时允许小规模和高 throughput。在这里，我们提出了一种新的自动化成像的方法，以检测抑制血管生成的早期生活阶段斑马鱼。根据运动血细胞的检测结果，采用视频减影的方法识别功能性节段间血管的位置和数目。通过将胚胎暴露于多种酪氨酸激酶抑制剂，包括 SU4312, SU5416, 索拉非尼或 PTK787，我们证实该方法可以检测血管生成的浓度依赖性抑制。平行评估动脉和静脉主动排除了潜在的心脏或血细胞发育受损的偏倚。相比之下，组蛋白脱乙酰酶抑制剂丙戊酸并不影响支持血管生成作用特异性的 ISV 形成。相对于暴露于相同酪氨酸激酶抑制剂的荧光报道基因菌株(Tg (KDR: EGFP))，新的测试方法显示出更高的灵敏度，即较低的效应浓度，表明在通过荧光成像可见内皮的结构变化之前可以检测到由于改变的微管发生或血液运输而产生的功能效应。暴露窗口的比较表明，在胚胎后期(受精后 24 小时)开始暴露时，血管生成的特异性较高。其中一种试验化合物对血管生成效应(SU4312)显示出特别高的特异性，因此被建议作为鉴定血管生成破坏的分子标志物

的模型化合物。我们的研究结果建立了野生型菌株的视频成像作为一种可行的，非侵入性的，高通量的方法来检测化学诱导斑马鱼胚胎的血管生成破坏。

## 12. 基于临床副作用的抗癫痫活性药物重新定位

Clinical side-effects based drug repositioning for anti-epileptic activity

J Biomol Struct Dyn, 2024 Feb-Mar;42(3):1443:1443-1454.

DOI: 10.1080/07391102.2023.2199874.

Pawan Kumar, Deepak Sheokand, Annu Grewal, Vandana Saini, Ajit Kumar

已有几代抗癫痫药物 (AED) 可供使用，但除了成功率有限之外，还存在一些相关的副作用。由于较低的失败率和经济负担，药物重新定位策略在过去二十年中变得越来越重要。具有相似副作用的药物可能具有共同的作用机制，因此可以与其他疾病治疗联系起来。本研究的目的是利用临床副作用药物重新定位策略来识别新批准的候选药物作为 AED。使用 R 中的 “dplyr” 包库，根据 5 种主要市售 AED 的常见副作用估计 SIDER v4.1 数据库中可用药物的临床副作用相似性。根据血脑屏障渗透性预测和过滤进一步的药物 FDA 批准状态。对先前确定的癫痫靶受体的选定 26 个命中 (药物) 进行了分子对接研究：电压门控钠通道  $\alpha 2$  (Nav1.2)、GABA 受体  $\alpha 1-\beta 1$  (GABAr  $\alpha 1-\beta 1$ ) 和电压门控钙通道  $\alpha -1 G$  (Cav3.1)。只有 2 种药物 (齐拉西酮和帕罗西汀) 对所研究的癫痫受体 Nav1.2、GABAr  $\alpha 1-\beta 1$  和 Cav3.1 表现出比其相应的标准 AED (分别为卡马西平、氯硝西洋和普瑞巴林) 更好的结合亲和力。据报道，齐拉西酮在约 3% 的患者中表现出癫痫样症状，因此在进一步研究中被省略。帕罗西汀与选定的癫痫靶受体的对接复合物的 MDS 研究显示稳定的 RMSD 值和更好的相互作用能。该研究表明帕罗西汀是一种潜在的候选药物，可以重新用于一线癫痫发作药物。通讯：Ramaswamy H. Sarma。

# 药物载体

## 1. 二甲基亚砜-聚乙二醇(2000)-甲氨蝶呤纳米颗粒包裹苯巴比妥通过诱导细胞焦亡杀死癌细胞

DSPE-PEG(2000)-methotrexate nanoparticles encapsulating phenobarbital sodium kill cancer cells by inducing pyroptosis

J Mol Med (Berl), 2024 Feb;102(2):213:213-229.

DOI: 10.1007/s00109-023-02403-7.

Fengyue Yin, Xiao Xu, Julia Qi, Mengyu Guo, Yubo Wang, Yun Wang, Roumei Ye, Qian Lin, Daowei Yang, Xuan Zhu, Jinling Wang

癌症是全世界范围内威胁生命的疾病。纳米医学和纳米递送系统是最近发展起来的科学领域，它采用纳米级范围内的特定材料来递送药物。基于脂质的纳米粒子是一种理想的递送系统，因为它们表现出许多优点，包括高生物利用度、自组装、配方简单以及表现出多种理化性质的能力。在此，我们报告苯巴比妥钠可以通过使用 DSPE-PEG2000-甲氨蝶呤纳米颗粒递送系统杀死癌细胞，该系统可以靶向通常在多种癌细胞上过度表达的叶酸受体。然后释放的苯巴比妥通过诱导细胞焦亡来处决癌细胞。我们的动物模型的结果进一步表明，纳米颗粒封装的苯巴比妥钠纳米药物是一种有前途的抗癌疗法。

# 综述

## 1. 抗癫痫发作药物在慢性和急诊治疗中的鼻内给药: 希望和挑战

Intranasal administration of antiseizure medications in chronic and emergency treatment: Hopes and challenges

Seizure, 2024 Feb;115:62:62-67.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.01.003.

Natalia Chmielewska, Janusz Szyndler

尽管有许多抗癫痫发作药物 (ASM), 但 30% 的患者会出现耐药性癫痫发作。高通量筛选方法无疑仍然是发现治疗癫痫发作的新分子的最重要方法之一。然而, 药物开发的昂贵和耗时的性质促使我们探索替代战略, 以对抗耐药性癫痫发作。一种这样的方法是考虑鼻内施用已知分子用于癫痫发作治疗。在治疗癫痫发作的情况下, 鼻内给予 ASM 可以提高治疗效果并最大限度地减少不良反应。药物给药变化的一个很好的例子是芬太尼的鼻内给药, 它已成为治疗成人和儿童中度至重度疼痛的紧急情况下的临床标准。这篇综述讨论了急性和慢性癫痫发作的鼻内给药 ASMs 的利用。它解决了与这些方案相关的各种靶向药代动力学方法, 挑战和前景。简要的神经解剖学和分子的基本原理, 鼻-脑药物运输也提出。此外, 最近的临床前研究验证的疗效和脑分布后, 鼻内给药的最常用的药物在慢性治疗也进行了讨论。

## 2. 婴儿痉挛症的治疗方式: 临床实践中的当前考虑因素和不断发展的策略

Treatment modalities for infantile spasms: current considerations and evolving strategies in clinical practice

Neurol Sci, 2024 Feb;45(2):507:507-514.

DOI: 10.1007/s10072-023-07078-z.

Payton P. Hollenshead, Corrie N. Jackson, Jordan V. Cross, Taylor E. Witten, Ahmed I. Anwar, Shahab Ahmadzadeh, Sahar Shekoochi, Alan D. Kaye

婴儿痉挛症, 新分类为婴儿癫痫痉挛综合征 (IESS), 发生于 2 岁以下儿童, 表现为颈部、躯干和四肢肌肉组织短暂、对称的收缩。当婴儿痉挛症同时伴有脑电图 (EEG) 心律失常和发育退化时, 称为韦斯特综合症。对于这种情况, 目前尚无普遍接受的主要治疗方法, 但一些选择包括合成促肾上腺皮质激素 (ACTH)、促肾上腺皮质激素注射液 (RCI/Acthar Gel)、皮质类固醇、丙戊酸、氨己烯酸和手术。如果没有有效的治疗, 婴儿痉挛症可能会导致精神运动发育和/或认知和行为功能受损。美国的一线治疗方法是促肾上腺皮质激素 (ACTH), 它对停止婴儿痉挛症具有长期高效且低成本的作用。Acthar Gel 是一种促肾上腺皮质激素肌内注射剂, 于 2010 年获得 FDA 批准用于治疗 IESS。尽管人们相信 ACTH、Acthar Gel 和皮质类固醇均通过负反馈途径发挥作用, 以减少促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 的释放, 它们的安全性和有效性各不相同。

氨己烯酸和丙戊酸都是抗癫痫发作药物，通过增加中枢神经系统中的 GABA 浓度并降低兴奋性活性来发挥作用。与其他治疗方式相比，Acthar Gel 已被证明具有卓越的疗效和减少的副作用。

### 3. SUNCT、SUNA 和短暂的单侧神经痛性头痛发作:争论和最新进展

SUNCT, SUNA and short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks: Debates and an update

Cephalalgia, 2024 Feb;44(2):3331024241232256.

DOI: 10.1177/03331024241232256.

Mi-Kyoung Kang, Soo-Jin Cho

背景：短期单侧神经痛样头痛发作（SUNHA）具有短期单侧神经痛（如三叉神经痛或刺痛性头痛）和相关的三叉神经自主神经症状（如阵发性偏头痛或丛集性头痛）的特征。识别和充分治疗 SUNHA 至关重要，但目前的治疗方法对治疗 SUNHA 无效。

方法：我们回顾了短期单侧神经痛样头痛发作概念的变化，并对当前的内科和手术治疗方案进行了叙述性回顾，从患者的首选治疗到选择性难治性病例的治疗。

结果：与影响老年男性的顽固性原发性头痛疾病的最初印象不同，SUNHA 影响两性的整个生命周期。

SUNHA 的一个显著特征是攻击是由皮肤或口内刺激引发的。常规治疗的疗效令人失望且具有挑战性，预防性治疗是治疗的主要手段，因为发作频率高且持续时间很短。其中，拉莫三嗪对约三分之二的 SUNHA 患者有效，静脉注射利多卡因对于治疗顽固性疼痛急性加重至关重要。托吡酯、奥卡西平和加巴喷丁被认为是 SUNHA 的良好次要选择，肉毒杆菌毒素可用于选择性病例。神经血管压迫在 SUNHA 中很常见，据报道，神经血管压迫等手术方法对难治性病例有效。

结论：对 SUNHA 认识的最新进展改善了对这种独特疾病的识别和治疗方法。

### 4. 抗惊厥治疗自身免疫性脑炎的系统文献回顾

Anticonvulsive treatment in autoimmune encephalitis: a systematic literature review

Wien Med Wochenschr, 2024 Feb;174(1-2):22:22-29.

DOI: 10.1007/s10354-022-00998-z.

Judith N. Wagner

背景：癫痫发作是自身免疫性脑炎（AIE）的常见表现。免疫抑制（IT）是一种有效的治疗方法，特别是在与细胞外结构抗体相关的 AIE 中。抗癫痫发作药物（ASM）的作用尚不清楚。然而，它可能对 IT 难治性疾病或慢性 AIE 后癫痫有益。

方法：我们对 PubMed 和科克伦数据库进行了系统评价，以识别所有使用 ASM 的 AIE 癫痫发作患者的报告，并根据系统评价和荟萃分析首选报告项目（PRISMA）标准进行报告。我们纳入了病例系列（至少 3 例合格患者）、回顾性和前瞻性观察性研究以及随机对照试验。评估的主要结局是 ASM 的疗效。次要结局包括 ASM 的数量、类型和不良反应。使用描述性统计。根据循证医学中心评估证据等级。

结果：我们共筛选了 3371 项研究，包括 30 项（7 项前瞻性研究，23 项回顾性研究）。这些报告共涵盖 708 例患者，其中大多数（72.5%）患有 AIE，并伴有针对细胞外结构的抗体。AIE 的类型、发作频率、使用的 ASM 的数量和类型是异质的。虽然大多数患者从 IT 和/或 ASM 中获益，但 ASM 的影响很少被隔离。9 项研究报告了接受 ASM 单药治疗或在 IT 开始前或 IT 失败后接受 ASM 治疗相关时间长度的患者。一项研究报告了无癫痫发作和使用钠通道抑制剂之间的显著相关性。然而，证据水平普遍较低。

结论：关于 ASM 在自身免疫性癫痫发作中的特定疗效的可靠数据很少。虽然这些患者通常似乎对 ASM 或手术干预的反应不太好，但与其他物质相比，钠通道阻滞剂可能具有额外的益处。然而，证据水平较低，早期 IT 仍然是 AIE 治疗的支柱。未来的试验应解决 AIE 的最佳 ASM 选择和剂量。

# 其他

## 1. 妊娠剧吐的住院管理

Inpatient Management of Hyperemesis Gravidarum

Obstet Gynecol, 2024 Feb 1.

DOI: 10.1097/aog.0000000000005518.

Shannon M. Clark, Xue Zhang, Daphne Arena Goncharov

据报道，妊娠剧吐的发生率约为妊娠的 0.3-3%。如果不进行治疗，难治性妊娠剧吐可导致脱水、电解质缺乏和严重营养缺乏，从而导致严重的孕产妇发病率。难治性妊娠剧吐住院治疗的总体目标是将口服摄入恢复到足够的水平，以维持水合作用和营养，包括耐受口服药物治疗的能力。患者最初通过补液和补充电解质稳定。当口服摄入不是一种选择时，有许多药物治疗药物可以静脉内给药以控制症状。然而，尽管尽量使用典型的止吐药，但仍有这些药物难治的病例，必须考虑替代药物治疗和营养支持方式。米氮平、奥氮平、皮质类固醇和加巴喷丁是替代药物治疗药物的例子，肠内和肠外营养是替代疗法，可在长时间不能耐受口服摄入且持续体重减轻时使用。在难治性妊娠剧吐病例中，必须考虑这些替代管理方式的风险和益处，以及妊娠剧吐治疗不足的风险以及妊娠剧吐对患者生活质量的总体影响。

## 2. 治疗 1 型糖尿病肥胖症——疗效和安全性综述

Treating obesity in type 1 diabetes mellitus - review of efficacy and safety

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2024 Feb 1;31(1):1:1-7.

DOI: 10.1097/med.0000000000000841.

Matthew Freeby, Kyrstin Lane

综述目的：肥胖在美国是一种流行病，并伴有严重的并发症；1 型糖尿病 (T1D) 患者也不能幸免于这种风险。T1D 的体重增加可能是多因素造成的，包括遗传、环境和治疗相关因素。FDA 批准的减肥疗法和其他辅助减肥疗法可能有益于 1 型糖尿病患者，但在提供建议或处方药物时需要考虑风险。

最近发现：我们对研究进行了 PubMed 检索，评估了所使用的已批准药物和标签外药物的临床结果用于治疗 1 型糖尿病。搜索词包括“1 型糖尿病、肥胖”和以下内容：(1) 二甲双胍、(2) 普兰林肽、(3) 胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂、(4) 双 GLP-1 和胃药抑制性多肽 (GIP) 激动剂、(5) 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂、(6) 肥胖症的手术治疗、(7) 胰岛素泵、(8) 胰岛素、(9) 医学营养治疗、(10) 糖尿病自我管理教育、(11) 运动、(12) 纳曲酮-安非他酮、(13) 奥利司他、和 (14) 芬特明-托吡酯。

总结：减肥治疗在降低发病率和改善糖尿病方面具有广泛的益处。肥胖者的死亡率。治疗方法也有不同的不良反应，可能会影响 T1D 的治疗。在这篇综述中，我们的目的是总结 T1D 患者的研究结果，包括标签内和标签外减肥治疗的风险和益处。

### 3. A 型肉毒毒素可改善下巴麻木综合征的疼痛

Botulinum toxin type A improves pain in numb chin syndrome

Toxicon, 2024 Feb 1;238:107565:107565.

DOI: 10.1016/j.toxicon.2023.107565.

Yan Tereshko, Bruno Hector Ercole, Lettieri Christian, Enrico Belgrado, Simone Dal Bello, Merlino Giovanni, Gian Luigi Gigli, Mariarosaria Valente

下巴麻木综合征是一种罕见的疼痛障碍，其特征是精神神经区域的感觉减退和感觉异常。神经性疼痛有时在这种情况下被描述，最常见的治疗方法包括口服止痛药、加巴喷丁和卡马西平；然而，A 型肉毒杆菌毒素从未在这种环境中使用过。我们描述了一例双侧麻木下巴综合征，继发于伯基特淋巴瘤，伴有顽固性和持续性烧灼性神经性疼痛，用皮下注射 a 型肉毒毒素 (BoNT/a) 有效治疗了 12 次。该手术耐受性良好，但患者报告最小实体的口腔闭合不完全。BoNT/A 可能是一种安全有效的治疗与麻木下巴综合征相关的神经性疼痛的方法。

### 4. 静脉注射药物治疗急性紊乱（激越和其他升级行为）的有效性和安全性：前瞻性干预研究的系统评价

Effectiveness and Safety of Intravenous Medications for the Management of Acute Disturbance (Agitation and Other Escalating Behaviors): A Systematic Review of Prospective Interventional Studies

J Acad Consult Liaison Psychiatry, 2024 Feb 2.

DOI: 10.1016/j.jaclp.2024.01.004.

Megan Castro, Matt Butler, Alysha Naomi Thompson, Siobhan Gee, Sotiris Posporelis

急性障碍是一个广义的术语，指的是继发于精神状态改变的升级行为，例如激动、攻击和暴力。可用的治疗选择包括降级技术和快速镇静，主要通过胃肠外药物制剂。虽然肌肉途径已在一系列临床环境中进行了广泛研究，但对于静脉注射 (IV) 则不然；尽管有潜在的好处，包括快速吸收和完全的生物利用度。本系统综述分析了静脉注射药物治疗急性紊乱的有效性和安全性的现有证据。它遵循预先注册的方案 (PROSPERO 鉴定 CRD42020216456)，并按照系统评价和荟萃分析首选报告项目设定的指南进行报告。检索了截至 2023 年 5 月 30 日的 APA PsycINFO、MEDLINE 和 EMBASE 数据库，以寻找符合条件的干预研究。数据分析仅限于叙述性综合，因为主要结局指标差异很大。结果显示，静脉注射右美托咪定、劳拉西泮、氟哌利多和奥氮平的有效性结果喜忧参半，但结果呈阳性。静脉注射氟哌啶醇、氯胺酮、咪达唑仑、氯丙嗪和丙戊酸盐的证据更为有限。没有关于静脉注射氯硝西泮、可乐定、地西泮、苯海拉明、普萘洛尔、齐拉西酮、氟奋乃静、

卡马西平或异丙嗪的合格数据。大多数研究报告了有利的不良事件概况，尽管它们不太可能有足够的把握来发现罕见的严重事件。在大多数情况下，证据质量低或参差不齐，这凸显了进一步标准化、大规模、多臂随机对照试验的必要性，这些试验具有同质的结局指标。总体而言，本综述表明，静脉注射药物可能在急性紊乱中提供有效的替代胃肠外给药途径，特别是在一般医院环境中。

## 5. 儿童和青少年的原发性针刺样头痛

Primary Stabbing Headache in Children and Adolescents

Life (Basel), 2024 Feb 2;14(2):216.

DOI: 10.3390/life14020216.

Maria Reimers, Ilaria Bonemazzi, Francesco Brunello, Elena Cavaliere, Stefano Sartori, Irene Toldo

背景：原发性针刺样头痛（PSH）的特征是短暂的、局灶性的和阵发性疼痛（“刺痛”），偶发或成簇发生。关于儿科病例的数据很差。

方法：我们通过检索 PubMed、Cochrane 和 Embase 进行全面的文献综述，以收集 PSH 的儿科病例报告和病例系列。

结果：在评估合格的 162 篇文章中，共有 12 篇最终被纳入。原发性头痛患儿中 PSH 和疑似 PSH 的患病率从 2.5% 到 10% 不等，在 6 岁以下儿童中更高。平均发病年龄在 7 至 11 岁之间。攻击持续时间差异很大，从几秒钟到几分钟不等。疼痛的强度通常为中度至重度。相关症状很少见，但可以观察到（主要是畏光、眩晕、恶心和呕吐）。神经放射学检查结果通常无明显异常；脑电图可能显示散发性癫痫样异常（高达 30% 的病例）。预防性治疗是轶事，包括使用吲哚美辛、曲唑酮、丙戊酸盐和阿米替林治疗。

结论：PSH 是原发性头痛患儿中常见但仍未被诊断的疾病，需要进一步和更大规模的队列研究来更好地评估，特别是预后和对治疗的反应。

## 6. 脑性瘫痪肌张力障碍的药物性治疗

Physician Approaches to the Pharmacologic Treatment of Dystonia in Cerebral Palsy

medRxiv, 2024 Feb 3.

DOI: 10.1101/2024.02.01.24302121.

Emma Lott, Darcy Fehlings, Rose Gelineau-Morel, Michael Kruer, Jonathan W. Mink, Sruthi P. Thomas, Steve Wisniewski, Bhooma Aravamathan

目的：确定医生如何处理 CP 患者的药物性肌张力障碍治疗，并评估医生是否愿意参加一项比较现有药物性肌张力障碍治疗的随机试验。

方法: 我们对美国脑瘫与发育医学学会和儿童神经病学学会的医生成员进行了一项 REDCap 调查, 以评估他们使用哪些药物治疗 CP 中的肌张力障碍, 以及他们的首选适应症和剂量。

结果: 在接受调查的 479 名医生中, 有 240 人(50%)回答了问题。接受功能限制(95%)和全身(57%)肌张力障碍治疗的受访者最常用的六种药物: 巴氯芬(95%), 三己苯基(79%), 加巴喷丁(67%), 卡比多巴/左旋多巴(55%), 氯硝西泮(55%)和安定(54%)。共同存在痉挛状态的患者(81%)首选巴氯芬, 共同存在疼痛的患者(49%)首选加巴喷丁, 便秘(34%)或尿潴留(42%)患者避免使用苯海拉明。首选剂量方案遵循公布的方案肌张力障碍, 如果可用, 但其他方案遵循公布的方案其他 CP 症状(痉挛和癫痫发作)。64% 的受访者倾向于巴氯芬作为一线治疗, 但对二线或三线药物没有明确的共识。大多数受访者(51%)愿意随机选择他们的患者接受六种最常用的治疗 CP 肌张力障碍的药物中的任何一种。

结论: 本研究总结了目前美国和加拿大治疗医师治疗 CP 肌张力障碍最常用的六种药物的适应症和剂量, 并且还证明了医师对比较这些治疗有效性的随机试验的支持。

## 7. 研究基于 hiPSC 的 PluriLum 测定的适用性领域: 化学品和药物的胚胎毒性评估

Investigating the applicability domain of the hiPSC-based PluriLum assay: an embryotoxicity assessment of chemicals and drugs

Arch Toxicol, 2024 Feb 4.

DOI: 10.1007/s00204-023-03675-1.

Andreas Frederik Treschow, Maria João Valente, Karin Lauschke, Bjørn Holst, Anders Reenberg Andersen, Anne Marie Vinggaard

为了满足对化学品开发毒性评估日益增长的需求, 需要新方法 (NAM)。此前, 我们开发了两种基于人诱导多能干细胞 (hiPSC) 和心肌细胞分化的 3D 体外检测: 基于对跳动分化的胚状体的评估的 PluriBeat 检测, 以及基于早期心脏标志物 NKX2.5 表达的报告基因检测 PluriLum 检测;两种有前途的测定方法都用于预测化学品和药物的胚胎毒性作用。在这项工作中, 我们旨在进一步描述 PluriLum 测定的预测能力, 并将其灵敏度与 PluriBeat 和其他人开发的类似基于人类干细胞的测定进行比较。为此, 我们评估了一组来自不同化学类别的十种化学物质的毒性, 包括已知的发育毒物 5-氟尿嘧啶、全反式维甲酸和丙戊酸, 以及阴性对照化合物抗坏血酸和叶酸。此外, 还测试了杀菌剂环氧康唑和咪鲜胺, 以及三种全氟烷基物质 (PFAS)、全氟辛酸磺酸、全氟辛烷磺酸和 GenX。通常, 与 PluriBeat 检测相比, PluriLum 检测显示出更高的灵敏度。对于几种化合物, PluriLum 测定的发光读数显示出 PluriBeat 测定未检测到的效果, 包括两种 PFAS 化合物和两种杀菌剂。总体而言, 我们发现 PluriLum 检测有可能提供快速和客观的发育毒物检测, 并且具有与其他体外检测相当或更高的灵敏度水平, 这些检测也基于人类干细胞和心肌细胞分化来评估发育毒性。

## 8. 产前护理开始和致畸药物暴露

Prenatal Care Initiation and Exposure to Teratogenic Medications

JAMA Netw Open, 2024 Feb 5;7(2):e2354298:e2354298.

DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.54298.

Almut G. Winterstein, Yanning Wang, Nicole E. Smolinski, Thuy N. Thai, Celeste Ewig, Sonja A. Rasmussen

重要性：随着新的法律的堕胎限制，产前护理开始的时间是至关重要的，以便在接触致畸药物的孕妇中讨论生殖选择。

目的：了解孕妇产前致畸药物暴露情况及不同孕周的产前保健情况。设计，研究环境和参与者：这项描述性的，以人群为基础的横断面研究使用了来自雇主赞助的健康保险个人的全国样本的健康遭遇数据。一种经过验证的算法确定了 2017 年 1 月至 2019 年 12 月期间以活或非活结局结束的女性怀孕。数据分析时间为 2022 年 12 月至 2023 年 12 月。暴露：产前暴露于 137 种致畸药物中的任何一种，通过药房和医疗索赔进行测量。产前护理的测量是根据儿童保健质量措施改编的。主要结果和措施：产前暴露于致畸剂的患病率和产前护理开始孕周。将产前致畸暴露的时间与产前护理开始的时间和法律的流产截止时间进行比较。

结果：在 639 994 例妊娠中，472 472 例 (73.8%; 95%CI, 73.7%-73.9%) 活产 (平均[SD]年龄, 30.9 [5.4]岁), 167 522 例 (26.2%; 95%CI, 26.1%-26.3%) 非活产结局 (平均[SD]年龄, 31.6 [6.4]岁)。在活产妊娠中, 5.8% (95% CI, 5.7%-5.8%) 暴露于致畸药物, 而非活产妊娠中, 3.1% (95% CI, 3.0%-3.2%) 暴露于致畸药物。产前护理的中位时间为 56 天 (IQR, 44-70 天)。到妊娠 6 周时, 8186 名孕妇暴露于致畸药物 (25.2% [95% CI, 24.7%-25.7%]) 的妊娠在妊娠期间的任何时间暴露; 1.3% [95% CI, 1.3%-1.3%] 的所有妊娠); 6877 例 (84.0%; 95%CI, 83.2%-84.8%), 产前护理开始后 6 周或根本没有。到 15 周时, 48.9% 的人发生了致畸暴露 (95% CI, 48.4%-49.5%) (占有所有妊娠的 2.5% [2.4-2.5]); 1810 年产前护理开始于 15 周后 (16.8%; 95% CI, 16.1%-17.5%), 有活产结局, 2975 例 (58.3%; 95% CI, 56.9%-59.6%) 有非活产结局。活产孕妇在妊娠前 15 周内最常使用的致畸药物包括抗感染药 (如氟康唑)、抗惊厥药 (如丙戊酸盐)、抗高血压药 (如赖诺普利) 和免疫调节剂 (如麦考酚酯)。对于非活产, 大多数抗高血压药被维生素 A 衍生物取代。

结论和相关性：在这项横断面研究中，大多数致畸药物的暴露发生在妊娠早期和产前护理开始之前，排除了产前风险-获益评估。产前护理通常发生在严格的法律的堕胎截止日期之后，如果担心致畸作用，禁止考虑终止妊娠。

## 9. 小儿肥胖药物治疗的现状和未来

Current and future state of pharmacological management of pediatric obesity

Int J Obes (Lond), 2024 Feb 6.

DOI: 10.1038/s41366-024-01465-y.

Claudia K. Fox, Aaron S. Kelly, Jessica L. Reilly, Nicole Theis-Mahon, Sarah J. Raatz

小儿肥胖症是一种非常普遍的慢性疾病，传统上仅通过生活方式疗法治疗。然而，对于许多年轻人来说，生活方式干预作为一种单一疗法往往不足以实现具有临床意义和持久的 BMI 降低。虽然代谢/减肥手术取得了稳健而持久的结果，但大多数儿科患者和家庭既不广泛使用也不想要它。在过去的 3 年中，生活方式疗法和代谢/减肥手术之间的治疗差距已被许多具有里程碑意义的临床试验所填补，这些试验检查了用于儿童和青少年的抗肥胖药物（AOM）的安全性和有效性。这些试验包括利拉鲁肽、芬特明/托吡酯内质网、索马鲁肽和司美拉诺肽的研究，所有这些试验都已获得 FDA 和/或 EMA 批准。与此同时，2023 年，美国儿科学会发布了他们的第一份关于儿童肥胖评估和管理的临床实践指南。该指南包括建议儿科医疗保健提供者应为  $\geq 12$  岁肥胖青少年提供 AOM。认识到在儿科人群中使用 AOM 可能会成为护理标准，并为最近生成的有关新 AOM 的数据提供视角，本叙述性综述总结了过去 10 年中已发表的随机对照试验（RCT），这些试验检查了儿科人群的 AOM。本报告还包括检查 AOM 治疗小儿肥胖特殊人群的随机对照试验，包括单基因肥胖、Bardet Biedl 综合征、Prader Willi 综合征和下丘脑肥胖。最后，讨论了 AOM 在儿童青少年中的临床应用，以及未来的发展方向和挑战。

## 10. 诊断为多囊卵巢综合征后的自杀未遂：一项队列研究

Suicide Attempts After a Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome : A Cohort Study

Ann Intern Med, 2024 Feb 6.

DOI: 10.7326/m23-2240.

Tien-Wei Hsu, Yu-Chen Kao, Shih-Jen Tsai, Ya-Mei Bai, Tung-Ping Su, Tzeng-Ji Chen, Chih-Sung Liang, Mu-Hong Chen

背景：关于多囊卵巢综合征（PCOS）患者自杀风险的证据有限。

目的：评估 PCOS 患者的自杀风险，考虑精神合并症和年龄组。设计：队列研究。研究环境：1997 年至 2012 年台湾全国数据库数据。患者：一个由 18 960 名被诊断为 PCOS 的患者组成的队列，每个患者都根据年龄、精神合并症、城市化水平和收入以 1: 10 的比例与对照参与者匹配。使用 Cox 回归模型评估自杀未遂。测量：自杀风险与风险比（HR）。

结果：与对照组相比，PCOS 受试者的自杀未遂风险显著增加 8.47 倍（HR, 8.47 [95% CI, 7.54 至 9.51]），在调整人口统计学特征、精神合并症、Charlson 合并症指数评分和全因临床就诊频率后。青少年（HR, 5.38 [CI, 3.93-7.37]）、青年（ $<40$  岁;HR, 9.15 [CI, 8.03-10.42]），和老年人（HR, 3.75 [CI, 2.23-6.28]）组。敏感性分析涉及排除第一年或前 3 年观察的数据，得出了一致的结果。局限性：由于使用行政索赔数据，可能低估了 PCOS 和精神障碍的患病率;缺乏临床数据，如体重指数和抑郁症状;并且没有评估丙戊酸暴露的混杂效应。

结论：这项研究强调了 PCOS 患者面临的自杀未遂风险增加，即使在调整了人口统计学、精神科合并症、身体状况和全因临床就诊后也是如此。这表明对被诊断患有 PCOS 的人进行心理健康和自杀风险的常规监测的重要性。主要资金来源：台北荣民总医院、颜敬灵医学基金会和台湾科学技术部。

## 11. Naryl-2- (N-二取代) 乙酰胺化合物的晶体结构、量子化学见解和分子对接研究：神经退行性酶的潜在抑制剂

Crystal structure, quantum chemical insights, and molecular docking studies of Naryl-2-(N-(disubstituted)) acetamide compounds: potential inhibitors for neurodegenerative enzymes

RSC Adv, 2024 Feb 7;14(8):5222:5222-5233.

DOI: 10.1039/d3ra08649f.

Lorena Camargo-Ayala, Mauricio Bedoya, Luis Prent-Peñalosa, Efraín Polo-Cuadrado, Edison Osorio, Iván Brito, Gerzon E. Delgado, Wendy González, Margarita Gutierrez

在日益长寿的世界人口中，对神经退行性疾病的增加和关注继续增长。因此，寻找新药仍然是药物化学的优先事项。我们在这里介绍一系列具有乙酰胺核的化合物的合成。它们的结构是使用紫外可见光、核磁共振、HRMS 和红外技术建立的。此外，我们报道了通过 X 射线衍射从化合物 5a-5d 中获得的晶体结构。这些化合物被评估为单氧苷酶的潜在抑制剂；A（毛-A）和 B（毛-B）和胆碱酯酶；乙酰胆碱酯酶（AChE）和丁酰胆碱酯酶（BChE）通过使用诱导拟合对接（IFD）方法进行计算机研究，并通过 MMGBSA 方法进行结合自由能（ $\Delta G_{bind}$ ）计算。有趣的是，化合物 5b、5c 和 5d 显示出比参考药物唑尼沙胺更好的  $\Delta G_{bind}$ 。化合物 5c 是该系列中最好的，这表明我们的化合物对毛-B 具有潜在的选择性亲和力，这可能是寻找帕金森病治疗新药的一个有希望的发现。乙酰胺晶体表现出适度的 NLO 特性，表明它可以被认为是非线性光学器件应用的潜在候选者。

## 12. 癫痫和抗癫痫药物对癫痫患儿心脏自主神经功能的影响

The effect of epilepsy and antiseizure medications on cardiac autonomic functions in children with epilepsy

Expert Rev Clin Pharmacol. 2024 Feb 19:1-9.

DOI: 10.1080/17512433.2024.2318469

Sherifa Ahmed Hamed, Ali Farrag El Hadad, Mohammed Aboalwafa Aladawy

背景：自主神经表现在成人癫痫患者中经常被研究。在这里，我们评估了癫痫儿童在发作间期的心脏自主神经(ANS)功能，并确定了其功能障碍的风险。

研究设计和方法：本研究共纳入 60 例患者(男生=25 例;女生= 35 例;年龄  $14.53 \pm 2.54$  岁)和对照组 25 名。患者接受抗癫痫发作药物(ASMs)治疗后病情得到良好控制。测试内容包括静息心率(HR)、血压(BP)、30 : 15 比例、深呼吸时的 HR 变异性(HRV)、Valsalva 比例以及站立位、等长运动和冷刺激时的血压变化。

结果：25%的患者报告头晕。自主神经功能障碍 27 例(45%)。临床表现包括高频率的 30:15 比率异常 (22%)，深呼吸时的 HRV 异常(45%)，Valsalva 比率异常(45%)，站立位 (35%)，等长收缩运动(27%)和寒冷(27%)的血压异常，提示副交感神经和交感神经功能低下。副交感神经与交感神经功能障碍呈正相关。Logistic 分析显示癫痫持续时间和 ASMs 治疗与 ANS 功能障碍相关[95% CI: 0.895-4.719,  $p = 0.004$ ]。

结论：儿童癫痫常合并副交感神经和自主神经功能减退。这可能是由于钠通道阻滞剂 ASMs 对中枢和/或心脏自主神经系统的抑制作用所致。

### 13. 低升糖指数饮食对儿童癫痫患者癫痫发作频率的疗效：系统评价和荟萃分析

The efficacy of low glycemic index diet on seizure frequency in pediatric patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis

Seizure. 2024 Feb 21;117:150-158.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.02.013

Pejman Rohani , Reza Shervin Badv , Mohammad Hassan Sohoul, Nathalia Sernizon Guimarães

背景：尽管有大量研究探讨低血糖生成指数(LGI)饮食对癫痫患者癫痫发作频率的影响，但结果并无定论。因此，我们进行了一项系统综述和荟萃分析，以阐明低血糖生成指数(LGI)饮食对儿童癫痫发作频率的潜在影响。

方法：在 2023 年 10 月之前，在四个电子数据库中进行全面的系统检索，实现了根据 PRISMA 清单编写的系统评价和 meta 分析，没有时间或语言限制。采用随机效应模型进行数据合并。采用加权均数差(WMD)及 95%可信区间(95% CI)对主要结果进行分析。共纳入 13 篇文献。

结果：本研究纳入文献发表时间为 2005-2021 年。本分析纳入的研究的干预持续时间为 6-58 周。我们的研究表明接受低糖饮食的癫痫患者癫痫发作减少 < 50%、≥50%、大于 90%的合并有效率分别为 39% (95% CI: 26,52)， 34% (95% CI: 23,45)和 19% (95% CI: 13,25)。似乎这种生酮饮食在比 12 周更短的干预期内减少癫痫发作的功效更大。

结论：本系统评价和荟萃分析表明，低血糖指数饮食可有益于治疗儿科患者的癫痫。

### 14. 抗癫痫药物治疗对斑马鱼戊四氮诱发癫痫发作模型行为及神经递质的影响。

Behavioral and neurotransmitter changes on antiepileptic drugs treatment in the zebrafish pentylenetetrazol-induced seizure model.

Behav Brain Res. 2024 Feb 23;464:114920.

Doi: 10.1016/j.bbr.2024.114920.

Okanari K, Teranishi H, Umeda R, Shikano K, Inoue M, Hanada T, Ihara K, Hanada R.

癫痫是一种涉及脑内异常神经递质动力学的复发性神经系统疾病，已成为全球健康问题。癫痫发作的机制被认为涉及兴奋性和抑制性神经递质之间的相对失衡。尽管近年来在癫痫发病机制的临床和基础研究方面取得了进展，但癫痫发作期间神经递质变化与行为之间的复杂关系以及是否使用抗癫痫药物 (AEDs) 仍不清楚。为探讨抗癫痫药物左乙拉西坦 (LEV)、卡马西平 (CBZ) 和芬氟拉明 (FFR) 对戊四氮 (PTZ) 诱发成年斑马鱼癫痫发作过程中关键神经递质的影响，我们检测了戊四氮 (PTZ) 诱发的成年斑马鱼癫痫发作过程中谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA)、5-羟色胺 (5-HT)、5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA)、胆碱、乙酰胆碱、去甲肾上腺素、多巴胺 (DA)、3-羟色胺 (3-HT)、5-羟色胺 (5-HIAA)、多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT)、5-羟色胺 (5-HIAA)、多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT)、5-羟色胺 (5-HT)、5-羟色胺 (5-HIAA)、5-羟色胺 (5-HT) 和 5-羟色胺 (5-HT) 的变化。4-二羟基苯乙酸 (DOPAC) 和腺苷。在这项研究中，我们观察到，5-HT 和 DA 在大脑中的水平增加后立即戊四氮诱导癫痫发作。行为测试清楚地表明，所有这些 AEDs 抑制 PTZ 诱导的癫痫发作。在用这些 AED 治疗 PTZ 诱导的癫痫发作时，CBZ 降低了谷氨酸，FFR 增加了 GABA 水平；然而，LEV 给药后未观察到脑内神经递质变化。因此，我们证明了在给予 LEV、CBZ 或 FFR 时，PTZ 诱导的癫痫发作期间与行为变化相关的一系列神经递质变化。这些发现将导致更详细地了解癫痫的发病机制与 AED 治疗下的行为和神经递质的变化。

## 15. 儿童新型抗癫痫药物的肝毒性: VigiBase 的概述和分析。

Hepatotoxicity of newer antiseizure medications in children: an overview and disproportionality analysis of VigiBase.

Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024 Feb 28:1-9.

Doi: 10.1080/17425255.2024.2322114.

Sanja Petrović, Milena Kovačević, Sandra Vezmar Kovačević, Branislava Miljković

Sanja Petrović、Milena Kovačević、Sandra Vezmar Kovačević、Branislava Miljković

背景:我们的目的是研究新型抗癫痫药物(ASMs)在儿童中引起的肝毒性，并识别与肝毒性相关的药物不良事件(ADEs)的过度报告信号。

研究设计和方法:病例报告报告到 VigiBase 使用经验™信号软件。对检索到的病例进行描述性统计分析，总结病例特征。使用多项目 Gamma 泊松收缩算法进行歧化分析，该算法计算经验贝叶斯几何均值及其 95%置信区间下限和上限(分别为 EB05 和 EB95)。EB05 祝辞 2、 $N > 0$  为信号。

结果:870 例病例中，女性病例所占比例高于男性，2 ~ 11 岁年龄组病例所占比例高于其他年龄组。多数病例病情严重。25 例患者因肝毒性死亡。275 例(31.61%)患者发生超敏反应，主要为拉莫三嗪所致。歧化分

析产生了 17 个信号，涉及非氨酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、施替戊醇和托吡酯。4 个信号用于重度肝损伤，以及需要关注的非氨酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯。4 种 ASM-ADE 组合的报告频率存在性别差异。

结论:本研究结果有助于提高临床医师对几种新型儿童急性肝损伤与药物性肝损伤之间潜在关联的认识。

## 16. 第三代抗癫痫药物治疗全球局灶性癫痫发作的疗效、耐受性和安全性：一项随机、安慰剂对照试验的网络荟萃分析

Efficacy, tolerability and safety of add-on third-generation antiseizure medications in treating focal seizures worldwide: a network meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials.

EClinicalMedicine. 2024 Feb 28;70:102513.

Doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102513.

Yankun Chen , Wenze Li , Chenfei Lu , Xinxia Gao , Huizhen Song , Yanli Zhang , Sihao Zhao , Gaoang Cai , Qing Guo , Dongdong Zhou , Yangmei Chen

背景：辅助的新型抗癫痫药物(anti - seizures drugs, ASMs)正被用于难治性局灶性癫痫(focal-onset seizures, FOS)患者。需要更新的网络荟萃分析(NMA)来汇总这一关键领域的证据。方法:系统检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science 和 Scopus 数据库，检索时间从建库至 2024 年 1 月 17 日，评价鲁非那胺(rufinamide, RUF)、布伐拉西坦(brivaracetam, BRV)、赛奥酸盐(cenobamate, CNB)、艾司利卡巴西平(eslicarbazepine, ESL)、拉科酰胺(lacosamide, LCM)、瑞替加滨(retigabine, RTG)和吡仑帕奈(perampanel, PER)作为 FOS 辅助治疗的疗效、耐受性和安全性。疗效结局包括有发作反应和无发作。耐受性通过因不良事件(ae)而停止试验进行评估。安全性结局根据发生至少 1 次 AE 和严重不良事件(SAEs)的患者数量进行评估。本文已在 PROSPERO (CRD42023485130)注册。

结果：共纳入 29 篇文献，包括 11,750 例研究对象。在癫痫发作应答方面，所有 ASMs 均显著优于安慰剂，RTG 最高，CNB 次之。剂量方面，CNB 400 mg/d 最多，其次为 RTG 1200 mg/d。对于无发作，BRV 最高，其次为 CNB，其中 BRV 100 mg/d 居首位，其次为 CNB 400 mg/d。耐受性方面，LCM 600 mg/d 最低，其次为 CNB 400 mg/d。AEs 的安全性结果，ESL 1200 mg/d 最低，其次为 CNB 400 mg/d。sae 中 LCM 400 mg/d 最低，其次为 RTG 1200 mg/d。

解读：不同剂量的 asm 具有不同的疗效和耐受性。我们对 asm 的疗效和安全性结局进行了分级排名。我们的研究结果为患者、家属、医师、指南开发者和决策者提供了最全面的证据，帮助他们在难治性 FOS 患者中选择 asm。

## 17. 对南亚三级医疗机构精神病患者的临床和社会人口学特征和处方模式进行自然、非干预性调查

A Naturalistic, Non-interventional Investigation of the Clinical and Sociodemographic Characteristics and Prescription Patterns in Patients With Psychotic Disorders at a Tertiary Care Facility in South Asia

Cureus, 2024 Feb;16(2):e53541.

DOI: 10.7759/cureus.53541.

Zarrin Ansari, Abhilasha Rashmi, Sudhir Pawar

目的：本研究旨在评估在三级医疗机构门诊精神病学部门就诊的精神病患者的社会人口学、临床和处方特征的趋势。

方法：2021年3月至2022年4月期间，进行了一项横断面、前瞻性、观察性、自然主义、非干预性研究。共分析了200个处方。为了评估处方的合理性，还计算了世界卫生组织（WHO）的指标。

结果：研究对象的平均年龄为40.26岁，平均病程为10.75年，年龄在18~75岁之间。67例(68.5%)被诊断为精神分裂症。在分析的200张处方中，有13张抗精神病药物处方被开了343次。奥氮平作为抗精神病药物的使用频率最高(132,66%)，其次是氯氮平(75,37.5%)。氟哌啶醇(41,20.5%)，三氟拉嗪(3,1.5%)，洛沙平(1,0.5%)和氟哌噻吨仓库(1,0.5%)是最常用的典型抗精神病药物。91% (181/200)的患者除了服用抗精神病药物外，还接受了其他药物的处方。苯丙胺(45%)，艾司西酞普兰(30%)，氯硝西洋(26.5%)，丙戊酸钠(10%)，普萘洛尔(10.5%)和莫达非尼(9.5%)是最常见的处方药。48% (95/200)的处方表现出多药性。在患者中，抗精神病药物处方频率为44% (88/200)，36.50% (73/200)2例，17% (34/200)3例，0.5% (1/200)4例，0.5% (1/200)。

结论：平均而言，本研究的队列是年轻的。最常见的诊断主要是精神分裂症。在本研究中，非典型抗精神病药占抗精神病药处方的大部分。在这项研究中，注意到多药治疗的患病率很高。

## 18. 50岁处方阿片类药物中毒病例中的多重用药和医疗保健服务使用情况

Polypharmacy and Healthcare Service Use Among Prescription Opioid Poisoning Cases Age 50

J Pharm Pract, 2024 Feb;37(1):151:151-161.

DOI: 10.1177/08971900221129656.

Namkee G. Choi, Bryan Y. Choi, Diana M. DiNitto, C. Nathan Marti, S. David Baker

目的：探讨50岁及以上处方阿片类药物中毒病例中多重用药与医疗保健服务使用水平之间的关系。方法：数据来自美国毒物控制中心协会国家毒物数据系统，2015-2020年。我们使用多项逻辑回归来检查研究问题。结果：在77 946例处方阿片类药物暴露病例中，64.5%在医疗机构(HCF)接受治疗。在HCF管理的

病例中，41.2% 的患者接受治疗/评估并出院，分别有 21.3% 和 37.5% 的患者入院接受非重症监护和重症监护。与治疗/评估和出院相比，心血管疾病药物、苯二氮卓类药物、其他类型的镇静剂/催眠药、抗精神病药、肌肉松弛剂、对乙酰氨基酚和加巴喷丁与入院非重症和重症监护的风险增加相关。对于非重症监护 (1.70, 95% CI = 1.51-1.91) 和重症监护 (1.56, 95% CI = 1.39-1.76) ，使用对乙酰氨基酚的相对风险比 (RRR) 最高。每增加一种药物/物质，非重症和重症监护入院风险分别增加 1.14 (95% CI = 1.11-1.17) 和 1.19 (95% CI = 1.16-1.22)。结论：在中毒控制中心的老年人处方阿片类药物暴露病例中，同时使用几种常用处方/常用药物与非重症和重症监护病房入院风险增加相关。仔细监测使用处方阿片类药物的老年人的药物使用情况可能会降低无意和故意阿片类药物中毒的风险。

## 19. 管理住院患者中的特定慢性疾病

Managing Selected Chronic Conditions in Hospitalized Patients

Am Fam Physician, 2024 Feb;109(2):134-142.

Robert L. Gauer, Alain. Abellada, Matthew. Stewart, Ryan. Kozloski

住院期间应继续对慢性疾病进行管理。一些慢性疾病需要立即干预，而其他疾病的强化治疗可能会推迟到出院后。疼痛、焦虑、睡眠卫生不良和并发症等因素都可能导致血压短暂升高。不建议在没有靶器官损伤的住院患者中进行急性降压，这可能会导致伤害。如果需要治疗，应避免使用静脉降压药。糖尿病患者住院期间需要持续管理血糖。非胰岛素药物通常会停用。应使用基础、餐时和/或校正胰岛素管理血糖水平。住院期间，保守的血糖目标 (140 - 180 mg/dL) 优于较低的目标，以减少危重患者的住院时间、死亡率和低血糖事件风险。酒精使用障碍是常见的，其他条件的住院治疗需要识别和管理酒精戒断综合征。酒精戒断综合征的主要治疗方法是苯二氮卓类药物;然而，苯巴比妥是一种替代治疗选择。住院患者发生静脉血栓栓塞性疾病的风险显著增加。除了低风险患者外，建议所有患者进行静脉血栓预防。首选皮下低分子肝素药物预防;对于出血风险高或有抗凝禁忌症的患者，机械预防是一种替代方法。

## 20. 预测替加环素在中国人群中引起的低纤维蛋白原血症的列线图

Nomogram for the prediction of tigecycline-induced hypofibrinogenaemia in a Chinese population

Int J Antimicrob Agents, 2024 Feb;63(2):107062:107062.

DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107062.

Jinlin Guo, Shan Wang, Mi Zhou, Jianghong Cao, Xinfeng Cai, Wenjun Zhang, Wei Zhao, Fang Zhang, Shuangshuang Tian, Xin Qian, Jingmin Zhang, Binbin Li

背景：替加环素在中国已被广泛用于治疗多重耐药细菌感染。尽管许多研究报告了替加环素引起低纤维蛋白原血症的风险因素，但尚不清楚丙戊酸或伏立康唑与替加环素联用是否与纤维蛋白原降低有关，因为这两种药物都可能导致凝血障碍。本研究的目的是建立一个预测替加环素诱导的低纤维蛋白原血症的列线图。

方法：多中心回顾性病例对照研究。主要结果是准确预测替加环素引起的低纤维蛋白原血症。列线图是从具有最小绝对收缩率的逻辑回归模型和用于变量选择的选择算子回归中开发出来的。通过校准图评估模型性能，并在验证队列中使用 bootstrapping 对模型进行内部验证。

结果：总共筛选了 2362 名患者，其中 611 名符合纳入本研究的条件。这 611 名患者被分为训练组 (n=488) 和验证组 (n=123)。总人群列线图预测因子包括总剂量、年龄、纤维蛋白原、凝血酶原时间 (PT)、合并症和伏立康唑的合并使用。选择伏立康唑的总剂量、纤维蛋白原、PT、活化部分凝血活酶时间、白细胞计数和合并用药来预测恶性血液病患者的低纤维蛋白原血症。这两个模型都经过充分校准，它们的预测与观察结果相关联。总人群和亚组的治疗持续时间的临界值分别为 10 天和 6 天。

结论：替加环素联合伏立康唑可增加低纤维蛋白原血症的风险，且替加环素引起的低纤维蛋白原血症更易发生在恶性血液病患者中。

## 21. 外用黑种草产品：治疗糖尿病周围神经病变的新候选药物

Topical *Nigella sativa* L. product: a new candidate for the management of diabetic peripheral neuropathy  
Inflammopharmacology, 2024 Feb;32(1):551:551-559.

DOI: 10.1007/s10787-023-01338-2.

Seyed-Ali Khodaie, Haniyeh Nikkha, Nasim Namirani, Marzie Abotorabi, Maryam Askari, Saeed Hosein Khalilzadeh, Amidoddin khatibi Aghda, Mohammad kamalinejad

背景：糖尿病神经病变是糖尿病最常见的并发症之一。市场上的合成药物对糖尿病患者有副作用和局限性，其中绝大多数患者处于较高年龄组。在这方面，根据波斯药用来源，黑种草 (*N. sativa*) 已证明其对神经性疼痛和神经障碍具有有益作用。在本研究中，*N. sativa* 在糖尿病神经病变患者中进行了局部研究。

方法：本研究采用双盲临床试验，对 120 例神经病患者进行治疗。将患者分为三组。第一组接受局部 *N.* 第二组给予局部安慰剂，第三组接受 300 毫克加巴喷丁胶囊。第一组和第二组进行盲法。在研究前使用密歇根神经病筛查仪 (MNSI) 评估糖尿病神经病变。此外，在试验后使用 MNSI 问卷评价神经病变症状。

结果：数据来自患者对密歇根问卷中一些问题的回答。在接受局部 *N.* 在腿脚麻木方面，(p 值= 0.001)，足部或腿部烧灼痛 (p 值= 0.001)，足部或腿部肌肉痉挛 (p 值= 0.001)，足部或腿部刺痛 (p 值= 0.001)、床罩接触皮肤时皮肤疼痛 (p 值= 0.005)、夜间症状加重 (p 值= 0.001) 和行走时腿部感觉疼痛 (p 值= 0.032)。然而，三个研究组在区分热水和冷水方面没有统计学差异。

结论：根据本研究结果，局部使用 *N.* 与现有药物相比，对糖尿病神经病变患者具有可接受的改善作用。

## 22. 疼痛综合征和心血管疾病患者的疼痛管理注意事项

Pain management considerations in patients living with both pain syndromes and cardiovascular diseases and disorders

Pharmacotherapy, 2024 Feb;44(2):184:184-196.

DOI: 10.1002/phar.2897.

Emily E. Leppien, Erin E. Pauling, Eric Smith, Brady Wisniewski, Abigayle Carpenter, Nicholas C. Schwier

伴随疼痛综合征和心血管疾病(CVD)和疾病与显著的发病率, 生活质量受损和神经精神障碍有关。CVD 的病理生理机制与疼痛综合征之间存在相互作用。患有心血管疾病(和/或障碍)以及疼痛综合征的患者有增加的药物-药物/疾病相互作用的倾向。因此, 在诊断为 CVD 和/或疾病的患者中, 了解如何使用药物治疗疼痛综合征对于患者成功实现充分的疼痛控制和适当管理 CVD 和/或疾病至关重要, 同时降低药物治疗不良事件(AE)的风险治疗疼痛和 CVD (和/或疾病)。根据文献评估和作者的临床专业知识, 确定加巴喷丁, 阿片类药物, 骨骼肌松弛剂, 三环类抗抑郁药, 可乐定, 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 屈大麻酚, 卡马西平, 第二代抗精神病药物, 非甾体类抗炎药, 阿司匹林, 皮质类固醇和局部麻醉剂在 CVD 和/或疾病患者中使用的证据最多。然而, 围绕使用药物治疗疼痛的文献仅限于回顾性研究, 缺乏设计良好的前瞻性随机试验; 这也包括头对头比较研究。与许多心血管疾病相关的药物治疗研究不同, 研究心血管疾病患者疼痛管理的数据缺乏在数据库中一致的标准化结果。总体而言, 在 CVD 和/或疾病患者中规定特定的疼痛管理疗法的决定应包括评估疼痛严重程度, 疼痛类型, 药物-药物/疾病相互作用, 所需的辅助治疗以及不良事件的风险或存在。

## 23. 综述文章: 肥胖的药物管理-批准的药物更新, 适应症和风险

Review article: Pharmacologic management of obesity - updates on approved medications, indications and risks

Aliment Pharmacol Ther, 2024 Feb;59(4):475:475-491.

DOI: 10.1111/apt.17856.

Camille Lupianez-Merly, Saam Dilmaghani, Kia Vosoughi, Michael Camilleri

背景: 肥胖已经达到流行病的程度, 超过 40%的美国人口受到影响。尽管传统上是通过改变生活方式来管理的, 而且很少通过减肥疗法来管理, 但在药理学方面取得了重大进展。

目的: 对神经激素和生理学对体重增加和肥胖的理解, 以及当前美国食品药品监督管理局批准和即将推出的抗肥胖药物 (AOM) 的开发、临床测试、适应症、预期临床结果和相关风险进行叙述性审查。

方法: 我们在 PubMed 上对肥胖的病理生理学和并发症进行了全面综述, 包括术语“神经激素”、“肥胖”、“肠促生长素”和“减肥”。接下来, 我们搜索了所有美国食品药品监督管理局批准的 AOM 的临床试验数据, 包括奥利司他、苯妥明/托吡酯、安非他酮/纳曲酮、利拉鲁肽和赛马鲁肽的仿制药和商品名。对

替西帕肽和雷曲肽进行了额外的搜索，这两种药物有望获得监管部门的批准。搜索包括与作用机制、适应症、副作用、风险和未来方向相关的术语组合。

结果：我们综述了肥胖的病理生理学，包括肠促胰岛素和胰高血糖素的特殊作用。提供了支持使用美国食品药品监督管理局批准的各种减肥药物的临床数据，包括安慰剂对照或（如有）头对头试验。讨论了有益的代谢效应，包括对肝病的影响、药物的不良反应和风险，包括胃肠道运动的改变和围手术期抽吸的风险。

结论：AOM 已经确立了减肥的疗效和有效性，甚至超过 52 周。进一步的药理学选择，如双重和三重肠促胰岛素，可能是即将到来的临床实践的补充，用于对抗肥胖及其代谢后果，如代谢功能障碍相关的脂肪性肝病。

## 24. 肝硬化患者镇痛药的安全使用：叙述性综述

The Safe Use of Analgesics in Patients with Cirrhosis: A Narrative Review

Am J Med, 2024 Feb;137(2):99:99-106.

DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.10.022.

Jiayi Ma, Einar Stefán Björnsson, Naga Chalasani

疼痛在肝硬化患者中很常见。由于药物代谢的潜在改变、不良反应的风险以及肝硬化并发症，医生在为这些患者选择合适的镇痛药时常常面临困难。总体而言，对乙酰氨基酚仍然是首选的镇痛药。尽管对乙酰氨基酚具有潜在的内在肝毒性，但每日 2 克使用是安全的。相反，应避免非选择性非甾体类药物，因为它们有多种副作用，包括肾功能恶化、利尿反应减弱以及门静脉高压和消化性溃疡出血的风险增加。儿童 A 型和儿童 B 型肝硬化患者可以短期（≤5 天）服用塞来昔布（剂量减少 50%）。阿片类药物有诱发肝性脑病的风险，一般应尽可能避免使用。如果临床情况需要使用，阿片类药物的使用应仅限于短期内的短效药物。加巴喷丁和普瑞巴林通常是安全的。肝功能损害患者应避免使用度洛西汀。外用双氯芬酸和利多卡因对于肝硬化患者似乎是安全的。

## 25. 儿科患者最常涉及的活性物质用药错误的根本原因分析

Root cause analysis of medication errors of the most frequently involved active substances in paediatric patients

Res Social Adm Pharm, 2024 Feb;20(2):99:99-104.

DOI: 10.1016/j.sapharm.2023.10.005.

Nikica Mirosevic Skvrce, Lana Omrcen, Morana Pavicic, Iva Mucalo

背景：儿科患者使用药品被确定为发生用药错误的风险因素。目的：描述并确定自发报告给克罗地亚药品和医疗器械管理局（管理局）的儿童和青少年用药错误的根本原因。

方法：使用标准化 MedDRA 查询：用药错误（广义）检索监管机构的药物不良反应数据库，数据锁定点设定为 2022 年 6 月 30 日。根据患者的年龄组和性别、报告者的资质、严重性、报告的首选术语和活性物质，分析了 18 岁以下患者发生用药错误的病例。对于前 30 种最常报告的活性物质，进行了深入分析，以确定用药错误的根本原因。

结果如下：共有 6254 份报告自发报告给监管机构，其中 1947 份（31%）包含至少一个属于标准化 MedDRA 查询用药错误的首选术语。超过一半的患者发生用药错误属于 2-11 岁年龄组（66%）和男性（53%）。最常报告的 ME PT 包括儿童意外暴露于产品（64%）和意外用药过量（17%）。前 30 种最常涉及的活性物质的用药错误根本原因包括：由于体积非常小导致沙丁胺醇过量而误解处方剂量；替换毫升和毫克单位导致对乙酰氨基酚溶液过量；由于一级包装相似性导致胆钙化醇过量而在药品之间互换，以及口服溶液和糖浆之间互换导致丙戊酸盐过量。

结论：医疗保健专业人员应告知护理人员将药品放在儿童接触不到的地方的重要性，并提供有关如何正确使用药品的详细说明。

## 26. 通过分子动力学模拟探索 ABCB1 膜转运蛋白 P-糖蛋白在 ATP 和活性/非活性化合物存在下的动力学

Exploring the dynamics of the ABCB1 membrane transporter P-glycoprotein in the presence of ATP and active/non-active compounds through molecular dynamics simulations

Toxicology, 2024 Feb;502:153732:153732.

DOI: 10.1016/j.tox.2024.153732.

Liadys Mora Lagares, Yunierkis Pérez-Castillo, Marjana Novič

P-糖蛋白（Pgp）是 ATP 结合盒转运蛋白家族的成员，可赋予癌细胞多药耐药性，并积极参与多种药物的药代动力学和毒代动力学。广泛的研究为许多化合物的结合提供了见解，但跨膜易位的确切机制仍然未知；在这种情况下，主要的挑战是了解其多特异性的基础。在这项研究中，对人 P-gp（hP-gp）在明确的膜和水环境中进行了分子动力学（MD）模拟，以研究在结合口袋中存在不同化合物（活性和非活性）和核苷酸结合域（NBD）内 ATP 分子的情况下转运蛋白的动态行为。所研究的复合物涉及四种化合物：环孢菌素 A（CSA）、胺碘酮（AMI）、帕米膦酸（APD）和丙戊酸（VPA）。虽然已知 CSA 和 AMI 与 P-gp 交互，但 APD 和 VPA 不会。结果强调了 ATP 的存在如何显著促进活性系统 NBD1 中关键残基的灵活性增加，表明潜在的构象变化激活了易位机制。MD 模拟揭示了这些结构域如何适应和响应不同底物的存在，以及 ATP 结合对其柔韧性的影响。此外，在活性和非活性化合物存在下观察到不同的行为，特别是在 NBD 之间 ATP 的排列中，支持所提出的用于 ATP 结合的核苷酸夹心二聚体机制。本研究提供了对各种配体和 ATP 的 P-gp 行为的全面见解，为药物开发、毒性评估提供了启示，并证明了 MD 模拟结果的有效性。

## 27. CGRP 单克隆抗体的介绍及其对三级头痛中心慢性偏头痛预防药物处方模式的影响：回顾性观察分析

The introduction of the CGRP monoclonal antibodies and their effect on the prescription patterns of chronic migraine preventive medications in a tertiary headache center: A retrospective, observational analysis

Headache, 2024 Feb;64(2):188:188-194.

DOI: 10.1111/head.14642.

Leon S. Moskatel, Anna Graber-Naidich, Zihuai He, Niushen Zhang

目的：确定 2018 年降钙素基因相关肽单克隆抗体 (CGRP mAb) 的引入对预防慢性偏头痛的老药物处方的影响。背景：2018 年之前，偏头痛的预防性治疗借鉴了旨在治疗其他疾病的药物，最后一种药物 肉毒杆菌毒素 A 于 2010 年获得美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于预防慢性偏头痛。FDA 于 2018 年批准了三种 CGRP 单克隆抗体，这为评估引入该药物的效果提供了理想的自然实验这些药物中的四分之一，以及 2020 年的第四个，影响了总体稳定的偏头痛预防药物市场。

方法：我们使用 6595 名患者的汇总去识别数据进行了回顾性队列分析。计算出服用过十种最常使用的口服预防药物之一或肉毒杆菌毒素 A 或四种 CGRP 单克隆抗体中的任何一种的慢性偏头痛患者的百分比，相对于接受过任何药物处方的慢性偏头痛患者的总数进行计算。我们的诊所在 2015-2017 年 CGRP mAb 上市前年份和 2019-2021 年批准后年份期间对我们的诊所进行了调查。

结果：我们观察到，在引入 CGRP mAb 后，总体上最常用的 10 种药物的处方量出现了统计学上的显著下降 ( 1456/3144, 46.3%, 至 1995/4629, 43.1%,  $p = 0.001$  ) , 以及大多数个体药物, 包括维拉帕米的大幅下降 (230/3144, 7.3%, 至 125/4629, 2.7%;  $p < 0.001$  ) , 三环类抗抑郁药 (494/3144, 15.7%, 至 532/4629, 11.5%;  $p < 0.001$  ) , 托吡酯 (566/3144, 18.0%, 至 653/4629, 14.1%;  $p < 0.001$  ) , 和肉毒杆菌毒素 A(861/3144, 27.4%, to 1134/4629, 24.5%;  $p = 0.001$ )。

结论：2018 年 CGRP mAb 的引入导致大多数口服药物和肉毒杆菌毒素 A 用于预防偏头痛的使用量下降。未来的工作应继续观察这些药物的处方模式如何随时间演变。

## 28. 情绪稳定剂对创造力的影响

Impact of mood stabilizers on creativity

Australas Psychiatry, 2024 Feb;32(1):38:38-40.

DOI: 10.1177/10398562231211127.

Gordon Parker

目的：虽然 DSM-5 轻躁狂和躁狂的标准是功能受损，但大多数双相情感障碍患者报告功能改善。当提供情绪稳定剂时，许多人表示担心对他们的创造力产生任何影响。这篇文章试图解决这个问题和随之而来的问题。

方法：参考不同的情绪稳定剂对认知表现的影响，以及对创造力的任何具体影响的有限数据，同时提供了一些个人意见。

结果：不同情绪稳定剂对认知的影响似乎存在明显的梯度，锂提供最高的风险，卡马西平和丙戊酸盐提供轻微的风险，拉莫三嗪似乎没有认知副作用。

结论：这个问题不仅引起了临床医生的微妙反应，而且还要求密切观察锂的任何认知副作用。

## 29. 系统性硬化症患者的膀胱阴道瘘和膀胱直肠瘘：一项病例报告

Vesicovaginal and vesicorectal fistula in a patient with systemic sclerosis: A case report

Clin Case Rep, 2024 Feb;12(2):e8550.

DOI: 10.1002/ccr3.8550.

Mohammad Quteineh, Sajedah N. Obeid, Khayry Al-Shami, Hamdah Hanifa

关键临床信息：该病例强调了进一步研究的必要性，以探索系统性硬化症与瘘管发展之间的潜在联系，以及提高临床医生对这种及时适当管理可能性的认识的重要性。

摘要：该病例的主要诊断是系统性硬化症（硬皮病），患者为 47 岁女性患者，伴有多种临床表现，包括膀胱阴道瘘和膀胱直肠瘘。医疗干预和诊断检查包括心电图、心脏超声心动图、肺功能检查、 $\beta$ 受体阻滞剂、阿司匹林、吸入皮质类固醇、沙丁胺醇、内窥镜检查、活检、幽门螺杆菌感染的治疗、氟康唑治疗念珠菌性食管炎、内镜扩张治疗贲门失弛缓症、抗胆碱能治疗混合性尿失禁、加巴喷丁治疗神经性症状、镇痛治疗膝关节疼痛和选择性血清素精神科治疗再摄取抑制剂。病例报告中描述的结果包括系统性硬化症的诊断、膀胱阴道瘘和膀胱直肠瘘的鉴定、患者多年来的病史和症状，以及各种治疗和管理策略。

## 30. 酒精毁损星状神经节与热消融治疗慢性乳房切除术后疼痛的随机试验

Stellate Ganglion Destruction With Alcohol Versus Thermal Ablation for Chronic Post-Mastectomy Pain: A Randomized Trial

Pain Physician, 2024 Feb;27(2):E231-e238.

Taher Saed Thabet, Suzan Adlan Khedr

背景：乳房切除术后疼痛综合征（PMPS）是一种持续性的术后神经病理性疼痛。星状神经节（SG）阻滞用于疼痛综合征的诊断、预后和治疗。目的：我们的目的是评价使用酒精与热消融破坏 SG 治疗 PMPS 的有效性。研究设计：随机、双盲临床试验。机构：埃及开罗大学国家癌症研究所。

研究方法：接受乳腺癌手术并遭受中度至重度疼痛超过 6 个月 的 20-65 岁女性患者平均分为 2 组。SG 破坏是在超声（US）引导下进行的，并通过 X 线透视确认 C7 水平，A 组通过酒精注射或 B 组在 80°C 下重复两次 60 秒的热消融。在第 1、4、8 和 12 周进行随访。

结果如下：两组术后 1、4、8 和 12 周的视觉模拟量表（VAS）测量值均显著低于术前测量值（P 值 < 0.001）。术后 4 周和 8 周 A 组 VAS 评分较 B 组显著降低（P 值分别为 0.003 和 0.018）。A 组 4 周和 8 周后的羟考酮和普瑞巴林消耗量显著低于 B 组。身体健康、心理健康和满意度评分具有可比性。两组均无明显并发症。

局限性：相对较小的样本量和较短的随访期是我们研究的局限性。

结论：通过降低疼痛评分、羟考酮和普瑞巴林的消耗量（在阻滞前消耗量），超声引导下酒精 SG 破坏比热射频更有效地管理急性术后疼痛。

### 31. 金黄色葡萄球菌甘油磷酸二酯酶的 STD-NMR 和分子对接研究

Biochemical evaluation and ligand binding studies on glycerophosphodiester phosphodiesterase from *Staphylococcus aureus* using STD-NMR spectroscopy and molecular docking analysis

Bioorg Chem, 2024 Mar;144:107153:107153.

DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107153.

Uzma Salar, Wahab Atia tul, M. Iqbal Choudhary

甘油磷酸二酯磷酸二酯酶（GDPD）是原核生物和真核生物中高度保守的酶。它催化各种甘油磷酸二酯水解为甘油-3-磷酸和相应的醇，这些醇在几种生物合成途径中充当构件。这种酶是许多致病菌（包括金黄色葡萄球菌）中众所周知的毒力因子，因此被认为是潜在的药物靶标。在本研究中，主管 E.利用大肠杆菌 BL 21（DE 3）pLysS 表达细胞表达万古霉素耐药金黄色葡萄球菌（VRSA）GDPD 酶，并通过分子排阻层析和阴离子交换层析纯化。在非生理底物双（对硝基苯基）磷酸（BpNPP）上评价 GDPD 的水解活性，这表明该酶具有功能活性。采用比色法测定了 79 种药物对 GDPD 酶的抑制作用。在 79 种药物中，有 13 种药物，包括替诺福韦（1）、腺苷（2）、氯碘羟喹（11）、溴西洋（12）、拉莫三嗪（13）、磺胺嘧啶（14）、硫唑嘌呤（15）、尼古丁（16）、西格列汀 PO 4（17）、多索茶碱（18）、克林霉素磷酸酯（19）、硫酸庆大霉素（20）、和头孢曲松钠（21）显示出不同程度的抑制潜力，IC<sub>50</sub> 值在 400 ± 0.007-951 ± 0.016 μM 范围内。还通过饱和转移差（STD-NMR）光谱法评价了所有药物与靶酶的结合相互作用。10 种药物表现出 STD 相互作用，因此显示出与酶的结合亲和力。例外的是，与标准 EDTA（乙二胺四乙酸）（IC<sub>50</sub> =

470 ± 0.008 μ M) 相比, 替诺福韦 (1) 被确定为更好的抑制剂, IC 50 值为 400 ± 0.007 μ M。此外, 分子对接研究已经确定了配体 (替诺福韦) 与酶的结合位点残基的关键相互作用。

### 32. 自闭症谱系障碍相关烦躁症状的新兴治疗药物

Emerging drugs for the treatment of irritability associated with autism spectrum disorder

Expert Opin Emerg Drugs, 2024 Mar;29(1):45:45-56.

DOI: 10.1080/14728214.2024.2313650.

Ahmad Shamabadi, Hanie Karimi, Razman Arabzadeh Bahri, Mohsen Motavaselian, Shahin Akhondzadeh

引言: 自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种早发性障碍, 儿童中的患病率为 1%, 报告的残疾调整生命年 (DALYs) 为 431 万。烦躁是与 ASD 相关的一种挑战性行为, 其药物开发已滞后。更具体地说, 药物治疗的有效性可能受到高副作用的限制 (考虑到副作用特征和患者对药物的敏感性); 因此, 药物干预的可能益处必须与每个患者可能的不良事件相平衡。涵盖领域: 在回顾了与 ASD 相关烦躁的神经病理生理学之后, 基于随机对照试验, 详细介绍了新兴药物在其治疗中的益处和耐受性, 考虑到作用机制和作用目标。专家意见: 继利培酮和阿立哌唑之后, 单药治疗美金刚可能有益。此外, N-乙酰半胱氨酸、加兰他敏、硫磺芥、塞来昔布、棕榈酰乙醇胺、喷托维林、辛伐他汀、米诺环素、阿曼他丁、孕烯酮、强的松龙、利鲁唑、丙戊糖醇、匹格列酮和托吡酯, 均作为利培酮的辅助药物, 以及可乐定和哌甲酯均优于安慰剂。这些效果通过谷氨酸、γ-氨基丁酸、炎症、氧化、胆碱能、多巴胺能和 5-羟色胺能系统实现。所有药物均被报告为安全且可耐受。考虑到样本量、随访和效果大小, 需要进一步研究。随着药物开发, 建议根据作用机制重新定位和组合现有药物。

# 指南

## 1. 中度至重度创伤性脑损伤住院成人癫痫发作预防指南: 神经危重症护理协会医护人员临床实践指南

Guidelines for Seizure Prophylaxis in Adults Hospitalized with Moderate-Severe Traumatic Brain Injury: A Clinical Practice Guideline for Health Care Professionals from the Neurocritical Care Society

Neurocrit Care, 2024 Feb 5.

DOI: 10.1007/s12028-023-01907-x.

Jennifer A. Frontera, Emily J. Gilmore, Emily L. Johnson, DaiWai Olson, Appaji Rayi, Eljim Tesoro, Jamie Ullman, Yuhong Yuan, Sahar F. Zafar, Shaun Rowe

背景: 在中重度创伤性脑损伤(TBI)患者中, 预防性抗癫痫发作药物(ASMs)的使用、类型和持续时间存在实践上的异质性。

方法: 我们对评估中重度创伤性脑损伤(急性放射学检查结果和需要住院治疗)成年人 ASM 预防的文章进行了系统综述和荟萃分析。人口, 干预, 比较和结果(PICO)问题如下: (1) ASM 与无 ASM 应用于中重度 TBI 患者, 无临床或电图癫痫发作史吗? (2)如使用 ASM, 是否应优先使用左乙拉西坦(LEV)或苯妥英/磷苯妥英(PHT/fPHT)? (3)如果使用 ASM, 是否应该使用长期或短期(> 7 vs. ≤7 天)的预防性治疗? 主要结果为早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件、死亡率和功能结果。我们使用建议评估、开发和评估(GRADE)分级方法来生成建议。

结果: 最初的文献检索产生了 1998 篇文章, 其中 33 篇构成了建议的基础: PICO 1: 与没有 ASM 相比, 我们没有发现 ASM 对早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件或死亡率的结果有任何显著的正面或负面影响。

PICO 2: 与 LEV 相比, 我们没有发现 PHT/fPHT 对早期癫痫发作或死亡有任何显著的正面或负面影响, 尽管点估计提示晚期癫痫发作较少, LEV 的不良事件较少。PICO 3: ASM 使用时间较长与较短的早期或晚期癫痫发作没有显著差异, 尽管长期使用的认知结果和不良事件似乎更差。

结论: 根据评分标准, 我们建议 ASM 或无 ASM 可用于中重度 TBI 住院患者(建议不足, 证据质量低)。如果使用, 我们建议 LEV 超过 PHT/fPHT (弱推荐, 证据质量非常低), 持续时间短(≤7 天, 弱推荐, 证据质量低)。

