



癫痫药物时讯

ANTIEPILEPTIC DRUGS NEWS

2024年5月(第二十八期)

本期责任编辑：朱国行教授

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.....2-9

药物研究..... 9

大麻二酚..... 9

1.大麻二酚作为急性双相抑郁症的辅助治疗:一项初步研究.....	9
2.大麻二酚治疗慢性疼痛的有效性:一项系统综述.....	9
3.大麻二酚和 Δ^9 -四氢大麻酚对细胞色素 P450 酶的影响:一项系统综述.....	10
4.大麻二酚止痛产品:无效、昂贵且有潜在危害.....	10
5.大麻二酚增强了超极化激活的环核苷酸门控(HCN4)通道.....	11
6.解码癫痫治疗:大麻二酚药代动力学在成人和儿童人群中的对比评价.....	11
7.大麻二酚通过调节氧化应激保护 C2C12 肌管免受顺铂诱导的萎缩.....	12
8.大麻二酚在小鼠药物鉴别范式中的研究.....	12
9.大麻二酚通过激活 MAPK 通路诱导结直肠癌细胞凋亡、近凋亡和自噬.....	13
10.大麻二酚对胞内结核分枝杆菌的抗菌作用.....	13
11.在体外炎症模型中,大麻二酚和 B-石竹烯单独或联合使用的抗炎特性.....	14
12.大麻二酚的生物利用度具有长末端消除半衰期的非单调性:基于药代动力学模型的分析.....	14
13.超临界 CO ₂ 条件下大麻植物原料中大麻二酚(CBD)和大麻二酸(CBDA)的直接脱羧作用.....	15
14.大麻二酚可减轻成年 CDKL5 ^{R59X} 敲入小鼠的癫痫易感性和行为缺陷.....	15
15.大麻二酚和大麻酚在口腔环境中的抗生物膜和免疫调节活性——体外研究.....	16
16.重测大麻二酚:仅使用热量转化为四氢大麻酚.....	16
17.大麻二酚抑制上皮性卵巢癌:肠道微生物组的作用.....	17
18.大麻二酚破坏人足月胎盘中的色氨酸代谢.....	17
19.短期慢性口服大麻二酚对强化训练方案后肌肉恢复和功能的影响——一项随机双盲交叉研究.....	18
20.大麻二酚的双哌啶基衍生物增强其在黑色素瘤细胞中的抗增殖作用.....	18
21.大麻二酚在患者源性神经内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤/副神经节瘤原代培养中的相反作用.....	19
22.大麻二酚在脆性 X 综合征的体内模型中对物体识别记忆的积极作用:海马 GPR55 受体的必要作用.....	19
23.大麻二酚(CBD)有助于可卡因的清除,并改善可卡因引起的雄性 C57BL/6JARC 小鼠肠道菌群的变化.....	20
24.大麻二酚减轻雄性和雌性小鼠阿片类药物戒断的胃肠道症状严重程度.....	20
25.大麻二酚对脓毒症大鼠远期脑改变的影响:与 PPAR γ 激活有关.....	21
26.大麻成分对精神分裂症相关精神病的不同作用:将大麻二酚纳入精神分裂症治疗方案的理论基础.....	21
27.聚己内酯微粒用于皮下注射大麻二酚:体外和体内释放.....	22
28.基于菊粉的大麻二酚纳米颗粒通过多靶点有效预防溃疡性结肠炎.....	22
29.基于大麻二酚的治疗性聚合物:治疗与脑缺血事件相关的神经炎症.....	23
30.大麻二酚治疗阿尔茨海默病行为症状(CANBIS-AD):一项随机、双盲、安慰剂对照试验.....	23

31. 在秀丽隐杆线虫中, 大麻二酚和四氢大麻酚的镇痛性活是由不同受体介导的	23
32. 大麻二酚与达沙替尼通过 SRC/PI3K/AKT 信号通路对肺癌产生协同作用	24
33. 大麻二酚可改善母源性肥胖导致的幼鼠行为、神经炎症和神经化学功能障碍	24
34. 眼部应用的大麻二酚和大麻二酚-缬氨酸-半琥珀酸酯负载脂基纳米制剂的配方和体外评价	25
35. 大麻二酚及其代谢产物对 TM3 小鼠睾丸间质细胞的毒性:与原代人睾丸间质细胞的比较	25
36. 对成人难治性癫痫患者辅助使用手工大麻二酚的行为效应: 一项观察性时间序列研究	25
37. 大麻二酚通过诱导 ERK 激活和 ROS 产生促进胶质母细胞瘤细胞自噬和铁死亡	26
38. 大麻二酚类似物的合成及其对小鼠周围神经病变的抗超敏反应活性	26
39. 汽化 DELTA-8 四氢大麻酚、大麻二酚和混合物对雄性大鼠的行为影响	27
40. 一种包含塞来昔布和大麻二酚的新型抗炎制剂具有抗抑郁和抗焦虑作用	27
41. 大麻二酚通过调控 NF- κ B 和 PPAR-A 通路减轻四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化	28
42. 精神病临床高危人群的海马血流量增加和大麻二酚的效应	28
43. 全光谱大麻二酚提取物减少犬麻醉诱导所需的丙泊酚用量——一项初步研究	29
44. 评估大麻二酚脂质纳米颗粒减轻糖尿病帕金森病大鼠代谢和记忆障碍及海马组织病理学改变的安全性和治疗效果	30
45. 大麻二酚通过改善颅内淋巴引流减轻创伤性脑损伤后的神经功能缺损	30
46. 大麻二酚通过 NOX4 和 NF- κ B 通路调控肝星状细胞的活化	31
47. 大麻二酚对焦虑障碍恐惧条件化的影响:保留期间威胁期望降低, 但没有增强恐惧的再消退	31
48. 波兰使用大麻二酚(CBD)治疗癫痫的在线信息的可信度和可靠性评估	32
49. 大麻二酚通过微生物-肠-脑轴改善 SAMP8 AD 模型小鼠的认知功能	32
50. 2022 年法国大麻二酚的使用:来自全国成年人代表性样本的结果	32
51. 以大麻二酚为主的大麻类药物用于治疗长期 COVID - 19 症状的可行性:一项单臂开放标签可行性试验	33
52. 大麻二酚可预防右心室肥厚伴肺动脉高压大鼠继发充血性肝病的发生	33
53. 大麻二酚、 Δ 9-四氢大麻酚和 WIN 55-212-22 对犬和人非霍奇金淋巴瘤细胞株活力的影响	34
54. 大麻二酚对可卡因暴露后 C57BL/6 雄性小鼠大脑葡萄糖代谢的影响	34
55. 评价非晶形和脂基配方策略以提高大麻二酚在仔猪体内的生物利用度	35
56. 大麻二酚(CBD)对雄性大鼠肝癌模型组织病理学改变及基因表达的影响:HEDGEHOG (HH)信号通路在其中的作用	35
57. 大麻二酚在实验性自身免疫性脑脊髓炎疾病高峰时减少体内白细胞募集到脊髓微血管	36
58. 人破骨细胞在体外被大麻二酚(CBD)和 Δ 9-四氢大麻酚(THC)剂量依赖性地抑制和刺激	36
59. 结合 3D 打印的颊膜和纳米结构脂质载体的优势用于个性化的大麻二酚递送	37
60. 大麻二酚通过抑制巨噬细胞浸润和 PMAIP1 诱导的血管平滑肌细胞凋亡发挥对急性主动脉夹层的保护作用	37
61. 大麻二酚油对 DMBA 诱导的雄性大鼠实验性白血病的潜在保护和治疗作用	38
62. 靶向 GPR55 的 siRNA 敲低揭示了 KLS-13019 和大麻二酚的抗炎作用之间的显著差异	38

布瓦西坦..... 40

1. 临床实践中转为布瓦西坦单药治疗:一项回顾性研究	40
----------------------------------	----

2.布瓦西坦在反复脑电图放电新生儿中的药代动力学和安全性:一项多中心、开放标签、单臂研究.....	40
3.布瓦西坦在临床实践中的应用:关于其作为局灶性癫痫及其他疾病的一线附加疗法的德尔菲共识.....	41
4.布瓦西坦辅助治疗使用特定抗癫痫药物时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.....	42
5.布瓦西坦辅助治疗未控制局灶性发作的亚洲成年患者的疗效、安全性和耐受性:一项 3 期随机、双盲、安慰剂对照试验.....	42

唑尼沙胺..... 44

1.唑尼沙胺和其他少用抗发作药物的致畸性.....	44
2.唑尼沙胺通过蛋白酶体抑制减轻小鼠压力超载引起的心肌肥大.....	44
3.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.....	45

拉考沙胺..... 46

1.拉考沙胺致癫痫患儿皮疹的临床观察与分析.....	46
2.拉考沙胺治疗 4 岁以下儿童癫痫的有效性和安全性:来自中国的一项前瞻性队列研究结果.....	46

左乙拉西坦..... 48

1.左乙拉西坦和苯巴比妥治疗新生儿癫痫发作的比较结果:回顾性分析.....	48
2.左乙拉西坦在真实世界的安全性:基于 FAERS 数据库的药物不良反应挖掘与分析.....	48
3.血清左乙拉西坦水平作为主要终点的可靠性如何?.....	49
4.妊娠合并癫痫的左乙拉西坦剂量调整策略:病例报告及文献复习.....	49
5.神经肿瘤幕上手术的术中癫痫发作:对 353 例患者使用左乙拉西坦和术中监测预防作用的研究.....	50
6.左乙拉西坦成功治疗疑似肌阵挛发作犬 5 只(2016-2022).....	50

吡仑帕奈..... 52

1.吡仑帕奈治疗多种癫痫病因的临床实践:来自 PERMIT 扩展研究的证据.....	52
2.结构连接作为癫痫患者吡仑帕奈反应的预测因素.....	52
3.吡仑帕奈作为儿童癫痫的首个添加药物的疗效和安全性:一项真实世界多中心前瞻性观察研究.....	53
4.AMPA 受体拮抗剂吡仑帕奈在小鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的抗凋亡作用.....	54
5.吡仑帕奈在癫痫患儿中的群体药代动力学和剂量优化:一项真实世界研究.....	54
6.亚太地区难治性局灶性癫痫患者应用吡仑帕奈辅助治疗的长期疗效和安全性: 335 研究的开放标签扩展.....	55
7.吡仑帕奈治疗儿童 DRAVET 综合征的疗效和耐受性.....	55
8.探究吡仑帕奈对自噬介导的 GLUA2 和 PSD95 在癫痫中的调节作用.....	56

丙戊酸..... 57

1.年轻癫痫男性和女性丙戊酸停药相关的不良事件发生和死亡风险.....	57
2.女性特发性全面性癫痫患者从丙戊酸盐切换到另一种药物后癫痫复发的预测因素.....	57
3.丙戊酸钠通过影响自发性高血压大鼠促甲状腺素释放激素启动子 DNA 甲基化和基因表达来降低跨代血压.....	58
4.皮下注射丙戊酸钠用于姑息治疗:一项系统综述.....	59

5.丙戊酸钠治疗时间对骨密度和维生素 D 水平的影响.....	59
6.丙戊酸钠对戊四氮点燃大鼠脑中参与癫痫发生的氨基酸、单胺类和犬尿喹啉酸浓度的影响	60
7.I 型双相障碍患者 BDNF 风险变异和对丙戊酸钠长期治疗反应的背外侧皮质厚度的相关性:一项探索性研究	60
8.中国双相障碍患者丙戊酸钠稳态血浆浓度的回顾性分析:人口统计学和临床特征的影响	61
苯巴比妥.....	62
1.回顾性评价苯巴比妥辅助治疗与苯二氮卓单药治疗急诊中度酒精戒断的疗效.....	62
托吡酯	63
1.暴露于托吡酯和乙酰唑胺引起雌性大鼠发情期间内分泌扰乱.....	63
2.托吡酯可引起雄性大鼠围青春期血管功能障碍.....	63
拉莫三嗪.....	65
1.拉莫三嗪及其 N2-葡萄糖苷代谢物在中国癫痫患者中的人群药动学.....	65
2.血浆拉莫三嗪浓度与癫痫患者疗效和毒性的关系:一项回顾性研究.....	65
3.妊娠期拉莫三嗪单药治疗的剂量监测:癫痫孕妇目前是否处于最佳管理状态? 一项系统综述.....	66
5.HPLC-PDA 法测定人血浆中拉莫三嗪含量。法医样本的应用	66
6.拉莫三嗪继发急性泛发性脓疱病:从临床到解剖病理描述.....	67
加巴喷丁.....	68
1.美国国家退伍军人队列中加巴喷丁处方和住院模式.....	68
卡马西平.....	69
1.卡马西平通过激活肠肝轴和 TLR 信号通路将免疫效应从亲代斑马鱼传递给子代.....	69
2.一例克莱恩-莱文综合征患者对卡马西平的反应.....	69
3.黄颡鱼幼鱼(TACHYSURUS FULVIDRACO)暴露于卡马西平后的分子、行为和生长反应.....	69
4.卡马西平对结直肠癌中 SMARCA4 (BRG1)表达的影响:KRAS 突变状态的调节.....	70
5.卡马西平对达芦那韦谷浓度的影响:何时剂量可以产生差异——一项病例研究.....	70
6.卡马西平与阿米替林联合应用治疗糖尿病神经病变合并糖尿病足的临床效果观察	70
乙琥胺	72
1.调节指数预测乙琥胺对发育性癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波激活的影响	72
普瑞巴林.....	73
1.克西汀、非瑟酮类黄酮联合普瑞巴林、加巴喷丁治疗神经性疼痛.....	73
2.普瑞巴林用药 40 天后发生迟发性皮肤超敏反应 1 例.....	73
3.普瑞巴林和阿米替林联合治疗阴茎假体植入后的慢性特发性疼痛:一项初步研究.....	73
4.术前联合口服普瑞巴林和静脉注射硫酸镁对脊柱后外侧融合手术患者术后疼痛的镇痛作用:一项四臂、随机、双盲、安慰剂对照试验.....	74

5.猫口服普瑞巴林对异氟醚最低肺泡有效浓度的影响.....	74
卢非酰胺.....	76
1.卢非酰胺对 Na^+ 电流复活的抑制作用.....	76
氨己烯酸.....	77
1.癫痫性痉挛患儿氨己烯酸剂量的优化:人群药代动力学方法.....	77
苯妥英.....	78
1.苯妥英和左乙拉西坦治疗儿童急性脑炎综合征急性症状性癫痫发作的疗效和安全性:一项开放标签、随机对照试验.....	78
2.经鼻给予负载苯妥英的层状双氢氧化物纳米粒子可提高癫痫发作的治疗效果.....	78
氯硝西洋.....	80
1.抢救氯硝西洋中毒儿童的策略:一项病例研究.....	80
氯胺酮.....	81
1.氯胺酮治疗难治性和超难治性癫痫持续状态:来自两个中心的经验.....	81
森巴考特.....	82
1.生物催化对映选择性合成森巴考特.....	82
2.西班牙共识:在成人耐药局灶性癫痫患者中使用森巴考特时,其他合用抗发作药物的管理.....	82
3.基于患者病因的森巴考特辅助治疗的疗效和安全性:YKP3089C017 随机临床试验的事后分析.....	83
4.森巴考特与其他新型抗发作药物辅助治疗局灶性癫痫的比较:系统综述和网络荟萃分析.....	83
5.比较碾碎与完整片剂口服或经鼻胃管给予森巴考特的相对生物利用度.....	84
6.建立一种稳定指示高效液相色谱法测定森巴考特:基本降解动力学研究.....	84
7.基于全球 10 万多例患者的真实世界经验,对森巴考特的认识进行更新.....	85
药物相互作用.....	86
1.乙琥胺降低了拉莫三嗪血清浓度:临床相关相互作用的证据.....	86
药物监测.....	87
1.基于磁固相萃取的表面增强拉曼光谱用于人血清中卡马西平和氯氮平的非标记治疗药物监测.....	87
2.新型 LC-MS/MS 方法用于癫痫患儿血浆芬氟拉明和大麻二酚的监测.....	87
3.制备一种 B-环糊精嫁接的磁性生物炭,用于高效提取血浆样本中的四种抗癫痫药物.....	88
药物代谢.....	89

1.特殊人群中的 CBD 和 THC:药代动力学和药物-药物相互作用.....	89
2.单次肠内注射富含大麻二酚和大麻二酸的大麻在马体内的药代动力学和耐受性.....	89

环境毒理..... 90

1.沸石对降低卡马西平在环境中的生态毒性的影响.....	90
2.茶-Fe(III)/过氧化氢的持续氧化同时实现了污泥的减少和卡马西平的去除:EPS 调节的关键作用.....	90
3.简单液相微萃取富集后气相色谱-质谱法测定生活污水和合成尿样本中微量苯妥英.....	91
4.超声增强零价铁活化过硫酸盐体系(US/Fe ⁰ /PS)降解废水中的卡马西平:动力学、中间体和途径.....	91
5.污泥厌氧消化中卡马西平对功能微生物毒性的宏基因组学见解.....	91
6.UV/H ₂ O ₂ 降解卡马西平过程中有毒副产物的产生:机制, N 转化和毒性.....	92
7.单晶与多晶掺硼金刚石阳极:比较卡马西平在电化学水处理中的降解效率.....	92

不良反应..... 94

1.从左乙拉西坦换到布瓦西坦前后的精神症状评估.....	94
2.服用左乙拉西坦或奥卡西平患者的心源性猝死或室性心律失常.....	94
3.苯妥英、苯巴比妥和卡马西平对胎儿手指的不同影响.....	95
4.苯巴比妥致白细胞破裂性血管炎 1 例.....	95
5.氯巴占换用氯硝西洋患者的癫痫控制情况及并发症.....	96
6.妊娠期暴露于抗惊厥药物的儿童的面部畸形与智商缺陷相关.....	96

药物滥用..... 98

1.甲基苯丙胺是与普瑞巴林滥用有关的最常见的合用物.....	98
--------------------------------	----

综述..... 99

1.左乙拉西坦与奥卡西平治疗儿童癫痫的有效性和安全性:一项系统回顾和荟萃分析.....	99
2.印度癫痫患者抗癫痫药物治疗的不依从性及其相关因素:一项系统综述和荟萃分析.....	99

其他..... 101

1.成人癫痫患者的二次抗癫痫药物单药治疗:基于登记数据库的分析.....	101
2.司替戊醇、大麻二酚和芬氟拉明作为治疗 DRAVET 综合征痫性发作的一线添加疗法的疗效和安全性比较:一项网络荟萃分析.....	101
3.在锂剂或丙戊酸盐持续治疗的基础上加用鲁拉西酮治疗急性双相抑郁发作的疗效和安全性:两项安慰剂对照试验的事后分析.....	102
4.双重麻烦:拉莫三嗪致 DRESS 综合征及左乙拉西坦致皮肤反应一例.....	103
5.韩国不良事件报告系统数据库中与新型抗发作药物相关药物不良反应的比较分析.....	103
6.产前抗癫痫发作药物的类型与儿童孤独症风险有关.....	103
7.乳腺癌耐药蛋白多态性 ABCG2 c.421C>A (rs2231142)可调节丙戊酸对成人癫痫患者拉莫三嗪谷浓度的影响.....	103
8.抗癫痫药物的结构基础和 SV2A 的肉毒神经毒素识别.....	104
9.比较苯巴比妥和左乙拉西坦作为辅助治疗对重症监护病房内新生儿戒断综合征(NAS)的治疗效果:一项随机临床试验.....	105
10.妊娠, 抗癫痫药物和不明原因的胎儿宫内死亡.....	105
11.抗癫痫药物治疗对戊四氮诱导的斑马鱼癫痫模型行为学和神经递质的影响.....	106
12.在成人和儿童药物难治性癫痫病例中莫扎特效应的系统综述:癫痫管理的一种合理方法.....	106
13.葡萄糖基咕吨酮芒果苷对戊四氮(PTZ)诱发惊厥小鼠的抗惊厥作用.....	107
14.百合球对戊四氮点燃诱导癫痫发作小鼠的抗发作作用:REELIN、NETRIN-1 和 SEMAPHORIN 的参与.....	107
15.绿原酸对氯化锂-匹罗卡品致癫痫持续状态大鼠氧化应激的保护作用.....	108
16.肝素修饰的超顺磁性氧化铁纳米颗粒通过减轻炎症和氧化应激抑制氯化锂/匹罗卡品诱导的大鼠颞叶癫痫.....	108

药物研究

大麻二酚

1. 大麻二酚作为急性双相抑郁症的辅助治疗:一项初步研究

Pinto JV, Crippa JAS, Ceresér KM, et al. Cannabidiol as an Adjunctive Treatment for Acute Bipolar Depression: A Pilot Study: Le cannabidiol comme traitement d'appoint de la dépression bipolaire aiguë : une étude pilote. *Can J Psychiatry*. 2024;69(4):242-251. doi:10.1177/07067437231209650

目的:由于有效和安全的治疗选择有限,双相抑郁症的治疗仍然具有挑战性;因此,迫切需要开发有效且耐受性良好的新疗法。本试验的目的是测试 150 至 300 毫克/天的大麻二酚作为双相抑郁症的辅助治疗。

方法:采用随机、双盲、安慰剂对照的研究设计,初步评价大麻二酚辅助治疗双相抑郁症的疗效。疗效参数(主要结局)为 Montgomery-Åsberg 抑郁评定量表(MADRS)从基线到第 8 周的变化。次要结局包括反应和缓解率、焦虑和精神病症状的改变以及功能改变。患者继续双盲治疗至第 12 周,以监测不良反应、实验室检测指标和躁狂症状。研究注册号:NCT03310593。

结果:研究共纳入 35 名受试者。MADRS 评分从基线到终点显著下降(安慰剂, -14.56;大麻二酚, -15.38),但组间差异无统计学意义。同样,对次要结果也未发现显著影响。然而,探索性分析显示,从第 2 周到第 8 周,大麻二酚 300 mg/天在降低 MADRS 评分方面有显著作用(安慰剂, -6.64;大麻二酚,-13.72)。躁狂症状的进展和其他不良反应方面没有显著差异。

结论:使用大麻二酚的不良反应和安慰剂相比没有显著差异。尽管主要结果为阴性,但探索性分析表明,大麻二酚应该以更高剂量(至少 300 毫克/天)在双相抑郁症的疗效中进行进一步研究,并且研究设计应能更好地控制高安慰剂反应。

2. 大麻二酚治疗慢性疼痛的有效性:一项系统综述

Mohammed SYM, Leis K, Mercado RE, Castillo MMS, Miranda KJ, Carandang RR. Effectiveness of Cannabidiol to Manage Chronic Pain: A Systematic Review. *Pain Manag Nurs*. 2024;25(2):e76-e86. doi:10.1016/j.pmn.2023.10.002

目的:大麻二酚(CBD),大麻中的一种成分,可用于治疗癫痫发作,焦虑和疼痛。人们对 CBD 在治疗慢性疼痛方面的效果知之甚少,慢性疼痛是一种持续 3-6 个月或超过预期正常缓解期的不适。因此,本系统综述旨在综合 CBD 在慢性疼痛治疗中的有效性的证据。

设计:利用 PRISMA 2020 指南对文献进行系统综述。

数据来源:PubMed/MEDLINE, Web of Science, CINAHL, Academic Search Complete, PsycArticles, PsycINFO, SocINDEX, CENTRAL。灰色文献检索是通过世界卫生组织、疾病控制和预防中心以及欧洲疾病预防控制中心进行的。

综述/分析方法:截至 2022 年 8 月 30 日,我们共检索了 8 个数据库和灰色文献,收集了用英语发表的各种研究设计的原创文章,聚焦于使用 CBD 来控制慢性疼痛的研究。两位作者使用分级推荐评估、发展和评价方法评估了偏倚风险和证据确定性。我们使用叙事综合来分析结果。

结果:我们在检索到的 1516 篇文章中纳入了 15 篇研究。大多数研究表明,单独使用 CBD 和 CBD 与四氢大麻酚联用对疼痛的减轻幅度在 42% - 66%之间。三项研究显示,在减轻疼痛方面没有显著的改善效果,一项研究在疼痛控制方面有不同结果。纳入的研究有各种测量疼痛减轻的方法,主要是通过自我报告和量表,如视觉模拟量表和口头数字量表等。

结论: CBD 可有效治疗慢性疼痛。由于纳入的研究数量较少,且不同的研究设计和结果测量带来的异质性,应谨慎解释研究结果。需要更多具有可靠研究设计的研究来评估 CBD 治疗慢性疼痛的有效性。

3. 大麻二酚和 Δ^9 -四氢大麻酚对细胞色素 P450 酶的影响:一项系统综述

Smith SA, Le GH, Teopiz KM, et al. Effects of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol on cytochrome P450 enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev*. Published online April 30, 2024. doi:10.1080/03602532.2024.2346767

由于法律、政治和文化的变化,大麻的使用近年来迅速增加。研究表明,大麻类大麻二酚(CBD)和 Δ^9 -四氢大麻酚(THC)抑制和诱导细胞色素 P450 (CYP450)酶。本综述的目的是评估 CBD 和 THC 对 CYP450 酶活性的影响,以及与作为 CYP 底物的精神药物的药物-药物相互作用(DDIs)的意义。系统检索 PubMed、Scopus、SciELO 和 PsychINFO 数据库。检索词包括“大麻二酚”、“四氢大麻酚”和“细胞色素 P450”。共有 7 项研究评估了 THC 和 CBD 与 CYP450 酶和精神药物的相互作用。包括临床前和临床研究。纳入的研究结果表明, CBD 和 THC 均抑制多种 CYP450 酶,包括但不限于 CYP1A2、CYP3C19 和 CYP2B6。虽然有一些已知的 CYP450 酶是由 THC 和 CBD 诱导的,但 CYP450 酶的诱导是一个研究不足的研究领域,尚缺乏临床数据。CBD 和 THC 对 CYP450 酶的抑制作用程度不同,可能降低精神药物的代谢,引起血浆中精神药物水平的改变,增加不良反应。我们的研究结果清楚地显示了 THC 和 CBD 以及几种 CYP450 酶之间的相互作用,为临床医生提供了既服用大麻又服用精神药物患者 DDIs 高风险的证据。然而,在结果应用于临床之前,还需要进行更多的临床研究。

4. 大麻二酚止痛产品:无效、昂贵且有潜在危害

Moore A, Straube S, Fisher E, Eccleston C. Cannabidiol (CBD) Products for Pain: Ineffective, Expensive, and With Potential Harms. *J Pain*. 2024;25(4):833-842. doi:10.1016/j.jpain.2023.10.009

大麻二酚(CBD)因能促进身体健康和治疗各种疾病(主要是疼痛)受到了很大的关注,这往往违反了广告规则。对北美和欧洲现有 CBD 产品的检查表明, CBD 的含量从零到远超广告剂量,并且通常包含潜在有害的其他化学物质。CBD 产品中发现的化学物质对儿童、成人和老年人都有严重危害。2021 年,国际疼痛研究协会工作组检索了大麻素类和疼痛的证据,但没有发现 CBD 的试验。随后发表了 16 项使用药物供应 CBD 或从中制作制剂并以疼痛为结局的 CBD 随机试验。试验在 12 种不同的疼痛状态下进行,使用口服、局部和口腔/舌下给药 3 种方式, CBD 剂量在 6 到 1600 毫克之间,治疗持续时间在单剂量到 12 周之间。16 项研究中有 15 项显示 CBD 相较于安慰剂没有任何益处。使用经过验证的 CBD 的小型临床试验表明,这种药物在很大程度上是良性的;虽然缺乏大规模的安全性证据,但越来越多的证据表明, CBD 与严重不良事件和肝毒性发生率增加有关。2023 年 1 月,美国食品和药物管理局(FDA)宣布需要一条新的 CBD 监管途径。消费者和卫生保健提供者应该依赖基于证据的 CBD 信息来源,而不仅仅是广告。目前的证据表明, CBD 治疗疼痛昂贵、无效,而且可能有害。观点:没有充分的理由认为 CBD 可以缓解疼痛,但有充分的理由怀疑 CBD 产品的 CBD 含量和纯度。

5. 大麻二酚增强了超极化激活的环核苷酸门控(HCN4)通道

Page DA, Ruben PC. Cannabidiol potentiates hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN4) channels. *J Gen Physiol.* 2024;156(6):e202313505. doi:10.1085/jgp.202313505

大麻二酚(CBD)是由大麻植物产生的主要非精神药物植物大麻素,能够阻断多种心脏离子通道。本研究的目的是确定 CBD 是否调节心脏起搏器通道或超极化激活的环核苷酸门控通道(HCN4)。HCN4 通道对于 β -肾上腺素能刺激下心脏窦房结动作电位的产生和心率的增加具有重要意义。HCN4 通道在 HEK 293T 细胞中表达,并使用全细胞膜片钳检测 CBD 应用的效应。我们发现,在不改变电流密度的情况下, CBD 去极化了 holo-HCN4 通道激活的 $V_{1/2}$, EC_{50} 为 $1.6\mu\text{M}$ 。CBD 也使活化动力学加快了大约三倍。CBD 对 HCN4 通道的增强作用是通过结合通道的关闭状态发生的。我们发现 CBD 的作用机制不同于 cAMP,因为 CBD 也增强了载脂蛋白 HCN4 通道。外源性 PIP2 类似物的添加并没有改变 CBD 增强 HCN4 通道的能力,这表明 CBD 的作用机制不同于已知的 HCN4 增强剂 PIP2。最后,为了深入了解 CBD 的作用机制,研究人员利用计算模型和靶向诱变技术预测了 CBD 与电压传感器 C 端脂质结合口袋的结合。CBD 是 FDA 批准的第一种增强 HCN4 通道的药物,我们的研究结果为针对 HCN4 通道的药物开发提供了一个新的起点。

6. 解码癫痫治疗:大麻二酚药代动力学在成人和儿童人群中的对比评价

Osman M, Khalil J, El-Bahri M, et al. Decoding epilepsy treatment: A comparative evaluation contrasting cannabidiol pharmacokinetics in adult and paediatric populations. *Chem Biol Interact.* 2024;394:110988. doi:10.1016/j.cbi.2024.110988

癫痫是一种神经系统疾病,其特征是神经递质过度刺激和不受控制的痫性发作。目前治疗癫痫的药物可能会导致不良反应或癫痫发作控制不足,这提示了开发替代疗法的必要性。从大麻植物中提取的大麻二酚(CBD)已被广泛探索作为一种替代药物。CBD 被证明具有抗惊厥和肌肉放松的特性,这些特性已被用于癫痫患者,

并取得了令人鼓舞的结果。之前的研究探索了成人或儿童患者的不同剂量，很少或没有对这两个人群进行比较。本综述旨在巩固这些数据，并比较 CBD 在这两种患者群体中的作用和药代动力学特性。当比较药物吸收时，没有足够的数据显示儿科和成人患者之间的差异。同样，比较 CBD 分布的数据有限，但在儿科人群中发现了更高的分布量。从代谢的角度来看，与成人相比，儿科人群使用该药治疗的成功率更高。在清除过程中，两组人群之间的清除率没有明显差异。药物的半衰期在两个人群中的差异很大，儿科的半衰期比成人短。总之，与接受 CBD 治疗的成人相比，儿童接受 CBD 治疗的癫痫发作严重程度有更显著的降低。CBD 运作的复杂性凸显了对该化合物进一步研究的必要性，应进一步探究为何这两个人群之间会出现差异。

7. 大麻二酚通过调节氧化应激保护 C2C12 肌管免受顺铂诱导的萎缩

Le Bacquer O, Sanchez P, Patrac V, et al. Cannabidiol protects C2C12 myotubes against cisplatin-induced atrophy by regulating oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2024;326(4):C1226-C1236. doi:10.1152/ajpcell.00622.2023

癌症和化疗导致严重的肌肉丢失(称为恶病质)，这对癌症治疗和患者的生存产生了负面影响。本研究的目的是使用培养的肌管模型，探究大麻二酚(CBD)给药是否可能潜在地拮抗顺铂诱导的肌肉萎缩。顺铂组肌管直径减小(15.7 ± 0.3 vs. $22.2 \pm 0.5 \mu\text{m}$, $P < 0.01$)，而 $5 \mu\text{m}$ CBD 组肌管直径减小($20.1 \pm 0.4 \mu\text{m}$, $P < 0.01$)。蛋白稳态严重改变，顺铂组蛋白合成降低约 70% ($P < 0.01$)，蛋白水解增加 2 倍($P < 0.05$)。经 CBD 共处理后，这两个参数均呈剂量依赖性恢复。顺铂治疗增加硫代巴比托酸活性物质(TBARS)含量(0.21 ± 0.03 至 0.48 ± 0.03 nmol/mg prot, $P < 0.05$)和过氧化氢酶活性(0.24 ± 0.01 比 0.13 ± 0.02 nmol/min/ μg prot, $P < 0.01$)，而 CBD 共处理使 TBARS 含量正常化至控制值(0.22 ± 0.01 nmol/mg prot, $P < 0.01$)，降低了过氧化氢酶活性(0.17 ± 0.01 nmol/min/ μg prot, $P < 0.05$)。这些变化与顺铂治疗组 GPX1、SOD1、SOD2 和 CAT mRNA 表达升高有关($P < 0.01$)，而经 CBD 联合治疗后逆转($P < 0.05$)。最后，顺铂治疗增加了 NDUFB8、UQCRC2、COX4 和 VDAC1(参与线粒体呼吸和凋亡)的线粒体蛋白含量，CBD 共治疗使其表达恢复到对照值。总之，我们的研究结果表明，CBD 能够拮抗顺铂诱导的 C2C12 肌管萎缩，可以作为治疗癌症恶病质的辅助药，帮助维持肌肉质量，提高患者生活质量。在体外模型中，顺铂治疗导致肌管萎缩，并伴有蛋白稳态失调和氧化应激增加，导致细胞凋亡增加。与大麻二酚共处理能够通过促进蛋白质稳态和减少氧化应激来预防这种现象。

8. 大麻二酚在小鼠药物鉴别范式中的研究

Mustafa MA, Poklis JL, Karin KN, et al. Investigation of Cannabidiol in the Mouse Drug Discrimination Paradigm. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2024;9(2):581-590. doi:10.1089/can.2022.0198

引言：大麻二酚(CBD)由于其已知和潜在的药用特性以及在广泛产品中的商业成功而受到公众和科学界的广泛关注。尽管 CBD 在人类身上没有类似大麻的中毒副作用，在药物鉴别范式的实验动物模型中也不能替代大麻素 1 型受体(CB1R)激动剂，但坊间报道称它在人类身上能产生一种“愉快”的主观效应。因此，我们推测这种植物大麻素可能会引起不同的主观影响。因此，我们探究小鼠是否能够学会区分 CBD 和对照物。此外，我们研究了 CBD 是否可能作为 CB1R 变构剂，以及它是否会提高脑内源性大麻素浓度。

材料与方法:C57BL/6J 小鼠分别接受 CBD、高效 CB1R 激动剂 CP55, 940 和溶媒的区分训练。此外, 我们还研究了 CBD 或 CB1R 阳性变弹性调节剂 ZCZ011 是否会改变 CP55,940 的鉴别提示。最后, 我们测试了急性注射 CBD 是否会提高大脑内源性大麻素水平, 并量化了血液和大脑中 CBD 的水平。

结果:经过 124 天的训练, 小鼠无法区分高剂量 CBD 和溶媒, 但同样的研究对象随后获得了 CP55,940 的区分能力。在第二组训练小鼠中, CBD 既没有引起替代, 也没有改变反应率。单注 100 或 200 毫克/公斤 CBD 并不影响大脑内源性大麻素和相关脂质水平, 在 0.5 小时血液和大脑药物浓度升高, 在之后的 3 小时持续升高。

讨论: CBD 不产生内感受器的刺激, 不破坏食物驱动操作性任务的表现, 并且缺乏明显改变大脑神经的水平或调制 CB1R 受体激动剂药理作用的明显效应。这些发现支持 CBD 不会增加滥用风险; 并且在整个动物体内, 其急性给药似乎在调节内源性大麻素系统的关键成分方面没有发挥功能作用。

9. 大麻二酚通过激活 MAPK 通路诱导结直肠癌细胞凋亡、近凋亡和自噬

Kim NY, Mohan CD, Sethi G, Ahn KS. Cannabidiol activates MAPK pathway to induce apoptosis, paraptosis, and autophagy in colorectal cancer cells. *J Cell Biochem.* 2024;125(4):e30537. doi:10.1002/jcb.30537

已知天然化合物激活的丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)参与诱导细胞凋亡、类凋亡和自噬。大麻二酚(CBD)是存在于大麻中的一种生物活性化合物, 具有多种药理活性。我们研究了 CBD 在一组结直肠癌(CRC)细胞(HT-29, SW480, HCT-116 和 HCT-15)中的细胞毒性作用。采用 MTT 法、活死细胞法和流式细胞术检测结果均显示 CBD 具有明显的细胞毒性。由于 CBD 显示出对 CRC 细胞的细胞毒性, 我们检测了 CBD 对细胞凋亡, 类凋亡和自噬的影响。CBD 降低了抗凋亡蛋白的表达, 增加了 Annexin-V 阳性和 TUNEL 阳性细胞, 提示 CBD 诱导细胞凋亡。CBD 增加了 ATF4(活化转录因子 4)和 CHOP (CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白)的表达, 增加了内质网应激, 增强了活性氧水平, 表明 CBD 也促进了细胞类凋亡。CBD 还诱导了 Atg7、phospho-Beclin-1 和 LC3 的表达, 表明 CBD 也加速了自噬。由于 MAPK 是一种常见的级联反应通路, 参与了细胞凋亡、类凋亡和自噬的调节, 我们探究了 CBD 对 JNK、p38 和 ERK 通路活化的影响。CBD 激活了所有形式的 MAPK 蛋白, 而药物抑制这些蛋白可逆转观察到的效应。本研究结果表明, CBD 可以通过激活 MAPK 通路来激活凋亡、类凋亡和自噬, 从而诱导 CRC 细胞死亡。

10. 大麻二酚对胞内结核分枝杆菌的抗菌作用

Martinena CB, Corleto M, Martínez MMB, et al. Antimicrobial Effect of Cannabidiol on Intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2024;9(2):464-469. doi:10.1089/can.2023.0124

引言:结核分枝杆菌是结核病(TB)的病原体, 在过去的两个世纪里导致近 10 亿人死亡。目前, 结核病仍然是全球主要的健康问题, 位居全球十大死亡原因之列。制定抗击结核病新策略的主要挑战之一是减少药物治疗

方案的持续时间和复杂性。大麻二酚(CBD)是从大麻中提取的主要非精神活性成分，已被证明具有抗细菌的生物活性。本研究旨在探讨 CBD 对结核分枝杆菌胞内感染的抗菌作用。

材料与方法:采用 MTT 法检测土垢分枝杆菌，采用菌落形成单位(CFU)法检测 MtbH37Rv 对 CBD 对分枝杆菌的最低抑菌浓度(MIC)。MTT 法检测 CBD 对 THP-1 细胞的毒性作用。用 MtbH37Rv(感染复数 1:10)感染 THP-1 细胞来源的巨噬细胞，通过测定 CFU/mL 来评估 CBD 在细胞内的活性。

结果:CBD 对土垢分枝杆菌和 MtbH37Rv 的 MIC 值分别为 100 μ M 和 25 μ M。进一步研究 CBD 对 MtbH37Rv 感染的巨噬细胞的作用。有趣的是，在处理 24 小时后，我们观察到细胞内存活的 MtbH37Rv 细菌减少。此外，在抗菌浓度(选择性指数 43)下，CBD 对人 THP-1 细胞无毒性(CC_{50} =1075 μ M)，表现出对人 THP-1 细胞的安全性。

结论:这些结果扩展了关于 CBD 抗菌活性的认识，并证明了其杀死人类细胞内病原体结核分枝杆菌的能力。

11. 在体外炎症模型中，大麻二酚和 β -石竹烯单独或联合使用的抗炎特性

Mazzantini C, El Bourji Z, Parisio C, et al. Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol and Beta-Caryophyllene Alone or Combined in an In Vitro Inflammation Model. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(4):467. Published 2024 Apr 7. doi:10.3390/ph17040467

大麻含有超过 500 种不同的化合物，包括大麻素、萜类和类黄酮。大麻二酚(CBD)是一种非精神活性成分，而 β -石竹烯(BCP)是大麻中最著名的萜类化合物之一。近年来，有一种新观点认为，当这些化合物结合时有益活性更大。本研究利用脂多糖(LPS)刺激的人角质形成细胞(HaCaT 细胞)体外模型，研究 CBD 和 BCP 的抗炎作用。采用乳酸脱氢酶(LDH)法和四甲基偶氮唑盐(MTT)法检测细胞活力;Western blot (WB) 检测 IL-1 β 、COX-2、磷酸化-NF- κ B p65 (p-p65);实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF α)。在孵育培养基中，CBD 和 BCP 可降低 LPS 诱导的促炎蛋白(IL-1 β ，COX-2 和 p-NF- κ B)水平。PPAR γ 拮抗剂可阻断 CBD 的抗炎作用，而 CB2 拮抗剂可逆转 BCP 的作用。特定浓度的 CBD 和 BCP 能够逆转促炎基因(IL-1 β ，IL-6 和 TNF α)表达的增加，当这些药物联合使用时效果显著。我们的结果表明，CBD 和 BCP 协同产生主要的抗炎作用，并且具有良好的安全性。

12. 大麻二酚的生物利用度具有长末端消除半衰期的非单调性:基于药代动力学模型的分析

Kolli AR, Hoeng J. Cannabidiol Bioavailability Is Nonmonotonic with a Long Terminal Elimination Half-Life: A Pharmacokinetic Modeling-Based Analysis. *Cannabis Cannabinoid Res*. Published online April 16, 2024. doi:10.1089/can.2023.0214

背景:基于口服和吸入的大麻二酚(CBD)已被评估用于各种临床适应证，以及广泛的超说明书使用。然而，CBD 的长期暴露动力学和不同的生物利用度尚未完全明确。

方法:人 CBD 血浆浓度-时间曲线从 6 项评估口服 Epidiolex®的研究和 3 项评估吸入给药的研究获得。采用基于韦布尔的四室药代动力学 (PK) 模型来描述 CBD 的长期药代动力学。此外, 采用 Cedergreen-Ritz-Streibig 模型评估非单调性口服生物利用度。

结果:CBD 广泛分布于不同的组织腔室中, 导致在人体内的血浆终末期消除半衰期 > 134 小时。对于每日一次的口服给药, 血浆谷浓度需要 > 70 天才能达到稳态。空腹状态下不同剂量 CBD 的口服生物利用度呈现出倒 U 型的非单调模式。在 CBD 不同暴露程度下, 喂养状态或有肝损害的受试者口服 CBD 可获得较高的口服生物利用度。相比之下, 基于吸入的 CBD 给药(由于装置损耗高, 因此与口服给药相比, 全身给药剂量相似)绕过首关代谢, 非常高效。

结论: 由于非单调的口服生物利用度, 不同剂量 CBD 的 PKs 存在差异; 而基于吸入的给药方式可以最大限度地减少人体的这种差异。长期给药时需要考虑到 CBD 广泛而差异的组织分布导致的稳态延迟和终末半衰期延长。这些发现对于建立新的基于 CBD 治疗的剂量-暴露关系至关重要。

13. 超临界 CO₂ 条件下大麻植物原料中大麻二酚(CBD)和大麻二酸(CBDA)的直接脱羧作用

Gao BC, Sun YF, Tian Y, Shi Y, Zhang ZG, Mao GL. Direct de/carboxylation of cannabidiolic acid (CBDA) and cannabidiol (CBD) from hemp plant material under supercritical CO₂. *J Asian Nat Prod Res*. Published online April 27, 2024. doi:10.1080/10286020.2024.2345825

许多有机反应依赖于 CO₂ 来产生重要的结构单元和有价值的化学品。本研究比较了大麻二酚(CBD)和大麻二酚酸(CBDA)对超临界 CO₂ (scCO₂)诱导的脱/羧化反应的影响。结果表明, CBD 在原位直接羧化形成 CBDA, 转化率高达 62%。同时, 大麻植物材料中 CBDA 的脱羧作用通过不同的成分发生。机理研究表明, CBD 羧化不仅受 scCO₂ 的物理性质影响, 还受植物基质的影响。

14.大麻二酚可减轻成年 CDKL5^{R59X} 敲入小鼠的癫痫易感性和行为缺陷

Li X, Yennawar M, Wiest A, et al. Cannabidiol attenuates seizure susceptibility and behavioural deficits in adult CDKL5^{R59X} knock-in mice. *Eur J Neurosci*. Published online April 23, 2024. doi:10.1111/ejn.16350

细胞周期蛋白依赖性激酶样 5 (CDKL5)缺乏症(CDD)是由编码脑内高表达的丝氨酸-苏氨酸激酶的 CDKL5 基因失活突变引起的。CDD 主要表现为早发性癫痫、孤独症、运动障碍和严重的智力障碍。虽然 CDD 尚未有已知的治疗方法, 但最近临床实践使用大麻二酚来治疗神经发育障碍。鉴于大麻二酚的临床使用增加, 我们在 CDKL5^{R59X} 敲入(R59X)小鼠(一种基于表现出终身癫痫易感性和行为缺陷的人类突变 CDD 模型)中检测其疗效。我们发现, 大麻二酚预处理挽救了成年 R59X 小鼠对化学惊厥剂戊四氮(PTZ)增加的癫痫易感性, 减轻了工作记忆和长期记忆损伤, 并改善了社交缺陷。为了阐明潜在机制, 我们比较了内源性大麻素(eCB)在 R59X 小鼠及其野生型同窝小鼠发育中的海马和皮质表达, 包括大麻素 1 型受体(CB1R), 瞬时受体电位香草酸受体 1 型(TRPV1)和 2 型(TRPV2), G 蛋白偶联受体 55 (GPR55)和腺苷受体 1 (A1R)。在 R59X 和野生型小鼠中, 许多 eCB 靶标都受到发育调控。此外, 成年 R59X 小鼠海马区 CB1R 和 TRPV1 表达显著降低, 皮

层区 TRPV2 表达显著降低，而皮层区 TRPV1 表达显著升高。鉴于大麻二酚可减轻 CDD 患者的过度兴奋性和行为缺陷，这些发现支持 eCB 信号失调可能是 CDD 的一个可能发病机制和治疗靶点。

15.大麻二酚和大麻酚在口腔环境中的抗生物膜和免疫调节活性——体外研究

Garzón HS, Loaiza-Oliva M, Martínez-Pabón MC, et al. Antibiofilm and Immune-Modulatory Activity of Cannabidiol and Cannabigerol in Oral Environments-In Vitro Study. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(4):342. Published 2024 Apr 9. doi:10.3390/antibiotics13040342

目的:探讨大麻二酚(CBD)和大麻酚(CBG)对口腔细菌和牙周膜成纤维细胞(PLF)的体外抗菌和抗生物膜特性及免疫调节活性。

方法:采用碘化丙啶流式细胞术检测牙周膜成纤维细胞的细胞毒性。测定 CBD 和 CBG 对变异链球菌和白色念珠菌的最低抑菌浓度(MIC)，以及 CBD 和 CBG 作用下 33 种生物膜的代谢活性。使用 LEGENDplex 试剂盒 (BioLegend, Ref 740930, San Diego, CA, USA)定量细胞因子。

结果:CBG 组细胞存活率 > 88%，CBD 组细胞存活率 > 95%。变异链球菌对 CBD 的 MIC 为 20 μ M，对 CBG 的 MIC 为 10 μ M。对于白色念珠菌，未观察到抑制作用。125 μ g/mL 的 CBD 和 62 μ g/mL 的 CBG 使多物种生物膜的代谢活性分别降低了 50.38% ($p = 0.03$)和 39.9% ($p = 0.023$)。500 μ g/mL 的 CBD 暴露可使已形成的生物膜的代谢活性降低 15.41%，而 CBG 无此作用。10 μ M 的 CBG 在 12 h 产生大量的抗炎介质如 TGF- β 和 IL-4，10 μ M-20 μ M 的 CBD 产生的 IFN- γ 量最高。

结论:CBG 和 CBD 均对变异链球菌有抑制作用;它们还适度降低了形成的多物种生物膜的代谢活性;然而，CBD 对已形成的生物膜有影响。这一点，再加上抗炎介质的产生和哺乳动物口腔细胞活力的维持，这些物质具有临床应用的前景，在未来的研究中应予以考虑。

16.重测大麻二酚:仅使用热量转化为四氢大麻酚

Daniels R, Yassin OA, Toribio JM, Gascón JA, Sotzing G. Re-Examining Cannabidiol: Conversion to Tetrahydrocannabinol Using Only Heat. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2024;9(2):486-494. doi:10.1089/can.2022.0235

引言:在过去的十年中，仅在美国，大麻二酚(CBD)市场就已经发展成为一个价值近 20 亿美元的产业。这一增长可以归因于社会对大麻的接受程度不断提高，人们对大麻素的许多健康益处有了更详细的了解，以及大麻源性大麻素的低成本和广泛供应。由于大麻和大麻素复杂的法律历史，CBD 的稳定性和安全性仍然是一个令人感兴趣的领域，因为全球范围内的研究受到限制。CBD 向其精神活性异构体(最显著的是 δ -9-四氢大麻酚[Δ 9-THC])的转化是 CBD 产品的消费者和生产商的一个重大安全议题。

方法:以往关于 CBD 稳定性的研究主要集中在长期储存在室温或更低温度下的重复条件。这里，我们报告了 175 $^{\circ}$ C 下 CBD 的热稳定性。通过动态 1 H-NMR 实验和计算电子结构来表征 CBD 到 THC 的可能反应路径。

结果:加热 30 分钟后，在无酸催化剂的情况下，在有氧和厌氧条件下均可检测到 Δ 9-THC 的产生。

结论:本研究结果支持一个在能量上可行的反应路线,这是由于在高温下酚酸增加和分子内 OH- π 氢键的存在。

17.大麻二酚抑制上皮性卵巢癌:肠道微生物组的作用

Cao D, Lin Y, Lin C, et al. Cannabidiol Inhibits Epithelial Ovarian Cancer: Role of Gut Microbiome. *J Nat Prod*. Published online April 11, 2024. doi:10.1021/acs.jnatprod.3c00782

上皮性卵巢癌是全世界最致命的妇科肿瘤之一。临床治疗通常包括手术和辅助放化疗。由于其高复发率和快速发展的耐药性,目前的研究重点是寻找有效且毒副作用小的天然产物用于治疗上皮性卵巢肿瘤。大麻二酚是最丰富的大麻素之一,与四氢大麻酚相比,它具有非精神活性,这是临床应用的关键优势。研究表明,大麻二酚具有抗增殖、促凋亡、细胞毒性、抗血管生成、抗炎和免疫调节等特性。然而,其对卵巢上皮性肿瘤的治疗价值尚不明确。本研究旨在探讨大麻二酚对卵巢上皮性肿瘤的作用,并阐明其潜在机制。结果表明,大麻二酚对卵巢上皮性肿瘤有显著的抑制作用。体内实验表明,大麻二酚可以通过调节肠道菌群和增加有益菌的丰度来抑制肿瘤生长。蛋白印迹结果显示大麻二酚可与 EGFR/AKT/MMPs 蛋白结合,并以剂量依赖性方式抑制 EGFR/AKT/MMPs 的表达。网络药理学和分子对接结果提示大麻二酚可影响 EGFR/AKT/MMPs 信号通路。

18.大麻二酚破坏人足月胎盘中的色氨酸代谢

Portillo R, Abad C, Synova T, et al. Cannabidiol disrupts tryptophan metabolism in the human term placenta. *Toxicology*. Published online April 23, 2024. doi:10.1016/j.tox.2024.153813

妊娠期间大麻使用的增加引起了人们对其对胎儿发育的影响的担忧。虽然大麻二酚(CBD)显示出治疗前景,但其在妊娠期的作用仍不明确。我们研究了 CBD 对人胎盘中色氨酸(TRP)代谢的影响。TRP 是一种必需氨基酸,通过 5-羟色胺和犬尿氨酸(kynurenine, KYN)途径代谢,对胎儿神经发育至关重要。我们使用人绒毛胎盘外植体(一种先进的离体模型)来研究 CBD 对关键 TRP 代谢酶的影响。此外,从人胎盘的微绒毛膜(MVM)中分离的囊泡被用来评估 CBD 对胎盘 5-羟色胺摄取的影响。以治疗浓度(0.1, 1, 2.5 $\mu\text{g/ml}$)和非治疗浓度(20 和 40 $\mu\text{g/ml}$)的 CBD 处理外植体,检测其对 TRP 代谢和代谢产物释放关键酶基因和蛋白表达的影响。CBD 上调 TRP 羟化酶(TPH),下调单胺氧化酶(MAO-A),导致 5-羟基吲哚乙酸(HIAA)水平降低。同时通过上调吲哚胺-吡咯 2,3-双加氧酶(IDO-1)促进 TRP 代谢,并通过犬尿氨酸途径抑制血清素转运蛋白的表达,抑制 5-羟色胺的跨 MVM 转运达 60%。犬尿氨酸通路酶中,犬尿氨酸 3 单加氧酶(KMO)表达上调,犬尿氨酸氨基转移酶 1 (KAT-1)表达下调;前者与神经毒性代谢物产生有关,而后者与神经保护代谢物水平降低有关。

总之，这些结果表明，CBD 调节人胎盘中的色氨酸分解代谢，潜在地破坏了严格调节的血清素和 KYN 通路的稳态。

19.短期慢性口服大麻二酚对强化训练方案后肌肉恢复和功能的影响——一项随机双盲交叉研究

Ismann E, Veit S, Flenker U, Lesch A, Lachenmeier DW, Diel P. Influence of short-term chronic oral cannabidiol application on muscle recovery and performance after an intensive training protocol - a randomized double-blind crossover study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2024;21(1):2337252. doi:10.1080/15502783.2024.2337252

背景:高强度运动后的快速恢复对竞技运动员至关重要。基于这一假设，以食物补充剂为重点的补充剂正在增加，用以改善运动恢复过程。其中一种补充剂是大麻二酚(CBD)，它在竞技体育中越来越受到关注。然而，目前仍缺乏证据，也没有关于 CBD 短期或长期应用效果的数据。

方法:采用三臂双盲交叉研究，确定两种不同的 CBD 产品对训练有素的运动员的成绩、肌肉损伤和炎症过程的影响。共 17 例受试者成功完成了本研究。每名受试者进行 3 次为期 6 天的高强度训练。每次训练结束后，每位受试者服用安慰剂或 CBD 产品(60 mg 油或溶解剂)。在干预阶段之间，进行了至少 4 周的洗脱期。分别于训练前和训练结束后，对 2 组患者进行反向运动跳跃(CMJ)、背蹲(BS)、卧推(BP)和 1 英里跑的能力检测，并对肌酸激酶、肌红蛋白、炎症反应指标(白细胞介素 6、白细胞介素 10)和免疫细胞活性指标(中性粒细胞、淋巴细胞和血小板的比例)进行分析。在统计学分析中，我们使用了最新版本的 R 和线性混合模型。

结果:结果依运动成绩高低而异($p < .05$)。无论运动水平如何，训练方案均可引起肌肉损伤和运动能力下降。在高水平运动员中，只有 CBD 油与肌红蛋白浓度的降低有关($p < .05$)。在免疫活性方面，在接受安慰剂治疗后，高级运动员的血小板淋巴细胞比率显著下降($p < .05$)。CBD 油的应用显示了轻微的抑制作用($p < .10$)。此外，运动表现的下降在不同级别的运动员之间是不同的。在高水平运动员中观察到 CMJ 成绩显著下降，在非常高水平运动员中观察到安慰剂治疗后 BS 成绩有下降趋势($p < 0.10$)。两种 CBD 产品都不会影响运动表现。对于炎症参数，未观察到影响。

结论:研究发现受试者的运动表现水平是决定因素，他们对训练方案和 CBD 的反应不同。然而，没有发现任何 CBD 产品的明确效果，需要进一步的研究来确定 CBD 应用的长期影响。

20. 大麻二酚的双哌啶基衍生物增强其在黑色素瘤细胞中的抗增殖作用

Lyu P, Li H, Wan J, et al. Bipiperidinyl Derivatives of Cannabidiol Enhance Its Antiproliferative Effects in Melanoma Cells. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(4):478. Published 2024 Apr 17. doi:10.3390/antiox13040478

大麻及其主要大麻素大麻二酚(CBD)被报道具有抗皮肤肿瘤的抗癌活性。然而，其他少数大麻素和合成 CBD 衍生物在黑色素瘤中的细胞毒性作用尚未完全阐明。在此，我们筛选了一组植物大麻素，并评估其对小鼠

(B16F10)和人类(A375)黑色素瘤细胞的抗增殖活性。CBD 是最具细胞毒性的天然大麻素, 其 IC_{50} 分别为 28.6 和 51.6 μM 。进一步评估合成 CBD 衍生物对 B16F10 细胞的细胞毒性, 发现两种含双哌啶基的衍生物 (22 和 34) 具有更高的细胞毒性(IC_{50} 分别为 3.1 和 8.5 μM)。此外, 一些细胞死亡检测技术, 包括流式细胞术 (用于细胞凋亡和铁死亡) 和乳酸脱氢酶 (用于细胞焦亡) 检测被用来表征 CBD 及其双哌啶基衍生物的抗增殖活性。22 和 34 在 B16F10 细胞中增强的细胞毒性归因于它们促进细胞凋亡的能力 (凋亡数量的增加证明了这一点)。综上所述, 本研究支持 CBD 及其衍生物是基于大麻素的黑色素瘤治疗干预措施的有前景的先导化合物。

21. 大麻二酚在患者源性神经内分泌肿瘤、嗜铬细胞瘤/副神经节瘤原代培养中的相反作用

Wang K, Schober L, Fischer A, et al. Opposing effects of cannabidiol in patient-derived neuroendocrine tumor, pheochromocytoma/paraganglioma primary cultures. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online April 12, 2024. doi:10.1210/clinem/dgae241

背景:晚期神经内分泌肿瘤(NETs)、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(统称 PPGLs)的治疗选择仍然有限。近年来, 大麻素的抗肿瘤作用已有报道;然而, 有关 NETs 或 PPGLs 的数据仍非常有限。

目的:探讨大麻二酚(CBD)对人 NET/PPGL 原代培养物及 NET/PPGL 细胞株的影响。

方法:我们建立了来自两个中心共 46 例不同 PPGLs ($n = 35$) 和 NETs ($n = 11$) 患者的原代培养物。用临床相关剂量(5 μM)和略高剂量(10 μM)的 CBD 处理患者原代培养物。

结果:5 μM CBD 对 PPGL 原代培养物有显著的抗肿瘤作用 5/35(14%), 显著的促肿瘤作用 6/35(17%)。在抗肿瘤效应方面, 与簇 1 相关的 PPGLs 相比, 簇 2 相关的 PPGLs 对 CBD 的反应性更强($p = 0.042$)。在簇 2 相关的肿瘤中, NF1 PPGLs 表现出最强的反应性(4/5 的 PPGLs 原代培养细胞活性的显著下降是 NF1 突变)。我们还发现 10 μM CBD 在 PPGLs 和 NETs 中具有相反的作用:在 PPGL 原代培养物中 9/33(27%)和 NET 原代培养物中 3/11(27%)具有显著的抗肿瘤作用, 在 PPGL 原代培养物中 6/33(18%)和 NET 原代培养物中 2/11(18%)具有显著的促肿瘤作用。

结论:我们为一些 NETs/PPGLs 提供了一种潜在的新型治疗选择, 也为大麻素作为癌症患者疼痛或食欲管理的支持性治疗或健康补充剂提供了证据。

22. 大麻二酚在脆性 X 综合征的体内模型中对物体识别记忆的积极作用:海马 GPR55 受体的必要作用

Manduca A, Buzzelli V, Rava A, et al. Cannabidiol and positive effects on object recognition memory in an in vivo model of Fragile X Syndrome: Obligatory role of hippocampal GPR55 receptors. *Pharmacol Res*. 2024;203:107176. doi:10.1016/j.phrs.2024.107176

大麻二酚(CBD)是大麻中的一种非精神类成分,最近被批准用于治疗与孤独症谱系障碍(ASD)相关的癫痫综合征。然而,由于CBD的复杂药理学,其对ASD及其相关合并症患者的疗效和作用机制仍存在争议。本研究使用药理学、免疫组织化学和生化方法来研究CBD在最近验证的Fmr1- Δ exon 8大鼠ASD模型中的作用和机制,Fmr1- Δ exon 8也是一个脆性X综合征(FXS)模型,FXS是自闭症的主要单基因病因。CBD可改善幼年Fmr1- Δ exon 8小鼠的认知功能,重复使用后未引起耐受。阻断海马CA1区GPR55受体可阻止CBD和脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂URB597对Fmr1- Δ exon 8大鼠短期再记忆缺陷的改善作用。CBD可能通过海马CA1区GPR55受体发挥其保护作用。对接分析进一步证实了CBD的作用机制可能涉及对脑脂肪酸结合蛋白(FABPs)的竞争,后者可将花生四烯酸酰胺和相关生物活性脂质递送到其分解代谢酶FAAH。这些发现表明,CBD可以减轻FXS大鼠模型的认知缺陷,并为其在神经发育障碍中的治疗潜力提供了初步的机制见解。

23. 大麻二酚(CBD)有助于可卡因的清除,并改善可卡因引起的雄性C57BL/6JArc小鼠肠道菌群的变化

Chesworth R, Yim HC, Watt G, El-Omar E, Karl T. Cannabidiol (CBD) facilitates cocaine extinction and ameliorates cocaine-induced changes to the gut microbiome in male C57BL/6JArc mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Published online April 20, 2024. doi:10.1016/j.pnpbp.2024.111014

可卡因使用障碍(CUD)是一个全球健康问题,目前尚无获得批准的药物。一个潜在的治疗靶点是肠道微生物组,但目前尚不清楚可卡因是否会对肠道微生物产生长期影响。一种新的CUD治疗候选药物,大麻二酚(CBD),可以改善啮齿动物模型的肠道功能。CBD对可卡因使用的保护作用可能是通过改善肠道健康来介导的。本实验拟研究这个问题。对成年雄性C57BL/6JArc小鼠进行可卡因条件性位置偏爱(CPP)实验。在所有可卡因CPP治疗之前,小鼠接受溶媒或20 mg/kg CBD治疗(N = 11-13/组)。小鼠在停止可卡因和CBD治疗后1、14和28天进行血药检测。在药物治疗前和每次测试后收集粪便样本。肠道菌群分析采用16 s rRNA测序,并与行为参数相关。我们发现小鼠对可卡因环境的持续偏好,以及肠道微生物 α 多样性的持久变化。可卡因引起 β 多样性持续4周的变化。CBD治疗减少了戒断可卡因期间的可卡因-环境偏好,并恢复了肠道 β 多样性指标至对照水平。CBD处理增加了厚壁菌门和振荡螺菌属的相对丰度,减少了拟杆菌门和酸化拟杆菌门的种类。可卡因处理组小鼠的偏好评分与放线菌门丰度呈正相关,而CBD和可卡因处理组小鼠的偏好评分与Tenericutes丰度呈负相关。本研究发现CBD促进了可卡因的记忆消退,并逆转了由可卡因引起的肠道微生物多样性的持续性变化。此外,CBD还增加了具有抗炎特性的肠道微生物的丰度。这表明,CBD可能通过肠道来减少可卡因奖励的记忆。我们的数据表明,改善肠道健康和使用CBD可以限制可卡因滥用。

24. 大麻二酚减轻雄性和雌性小鼠阿片类药物戒断的胃肠道症状严重程度

Sciicluna RL, Wilson BB, Thelaus SH, Arnold JC, McGregor IS, Bowen MT. Cannabidiol Reduced the Severity of Gastrointestinal Symptoms of Opioid Withdrawal in Male and Female Mice. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2024;9(2):547-560. doi:10.1089/can.2022.0036

引言:阿片类药物戒断是觅药行为的强大驱动因素, 因为通过吸毒来缓解这种厌恶状态是一种强大的负性增强剂。目前, 阿片类药物戒断的治疗选择有限, 大麻二酚(CBD)已被确定为一种潜在的新型治疗方法。本研究探讨了 CBD 在降低雄性和雌性小鼠纳洛酮诱发和羟考酮自发性戒断严重程度(分别为 PW 和 SW)方面的疗效和剂量依赖性。方法:分别于第 1-2、3-4、5-6、7-8 天给予 9、17.8、23.7、33 mg/kg 羟考酮每天 2 次的腹腔注射。第 9 天, 单次给予 33 mg/kg 羟考酮(或生理盐水)。第 9 天, 戒断组小鼠在最后一次注射羟考酮后 2 h, 戒断实验前即刻腹腔注射纳洛酮 10 mg/kg。为了诱发 SW, 另一组小鼠在最后一次注射羟考酮后 24 h 进行了戒断实验。实验前 60 min, 小鼠腹腔注射 0、10、30、100 mg/kg CBD。检查的戒断症状包括胃肠道症状(大肠杆菌、腹泻和体重减轻)、躯体症状(足爪震颤)和负面情绪(跳跃)。结果:雌性和雄性小鼠均表现出明显的 PW 综合征, 而只有雄性小鼠表现出 SW 综合征。CBD 剂量依赖性地减轻了雄性小鼠在 PW 和 SW 期间的胃肠道症状, 以及雌性小鼠在 PW 期间的胃肠道症状。CBD 对 PW 或 SW 诱导的雄性小鼠跳跃无影响。然而, 在雌性小鼠中, PW 诱导的跳跃增加在 CBD 治疗的小鼠中不太明显。在 PW 期间, 最高剂量的 CBD 抑制了雄性小鼠的爪子震颤, 但对 SW 没有影响。PW 和 SW 均未引起雌性小鼠的足趾震颤。结论:CBD 对胃肠道症状的影响程度, 以及不同性别的一致性, 以及 CBD 临床应用的可及性, 提示应进一步探索 CBD 治疗这些症状的潜力。

25. 大麻二酚对脓毒症大鼠远期脑改变的影响:与 PPAR γ 激活有关

Frederico Gava F, Jaconi De Carli R, Stork S, et al. Cannabidiol effect on long-term brain alterations in septic rats: Involvement of PPAR γ activation. *Brain Res.* 2024;1828:148771. doi:10.1016/j.brainres.2024.148771

脓毒症是由于宿主对感染的反应失调而引起的一种危及生命的疾病。脓毒症后损伤包括远期认知功能障碍, 其神经生物学机制和有效治疗尚不明确。本研究旨在确定大麻二酚(CBD)在脓毒症相关性脑病(SAE)模型中的潜在作用, 并探讨过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)是否为其有益作用的潜在机制。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)和假手术(control)建立脓毒症相关性脑病(SAE)模型。CLP 大鼠腹腔注射溶媒、CBD (10 mg/kg)、PPAR γ 抑制剂(GW9662 - 1 mg/kg)或 GW9662 (1 mg/kg) + CBD (10 mg/kg)10 天。于第 10 天末进行记忆测试, 取前额叶皮质和海马组织, 测定脑源性神经营养因子(BDNF)、细胞因子(IL-1 β 、IL-6 和 IL-10)、髓过氧化物酶活性、亚硝酸盐浓度、脂质和蛋白质羰基化及过氧化氢酶活性。CLP 后脓毒症大鼠出现认知功能下降, 病死率增加。仅 CBD 可改善大鼠认知功能障碍, 同时伴有脑源性神经营养因子(BDNF)的恢复, 减轻神经炎症和氧化应激, 主要在海马区。CLP 引起的脑损伤增加, CBD 对记忆障碍、神经营养因子、神经炎症和氧化应激具有保护作用, 其机制可能与 PPAR γ 激活有关。

26. 大麻成分对精神分裂症相关精神病的不同作用:将大麻二酚纳入精神分裂症治疗方案的理论基础

Johnson K, Weldon AJ, Burmeister MA. Differential effects of cannabis constituents on schizophrenia-related psychosis: a rationale for incorporating cannabidiol into a schizophrenia therapeutic regimen. *Front Psychiatry.* 2024;15:1386263. Published 2024 Apr 23. doi:10.3389/fpsyt.2024.1386263

精神分裂症是一种严重的精神健康障碍，是所有精神疾病中死亡率最高的疾病之一。虽然这种疾病的精神病症状可以用传统的抗精神病药物治疗，但目前仍无治愈的方法。此外，药物治疗依从性较差，精神分裂症患者选择使用非法物质(包括大麻)自我治疗。众所周知，大麻中的 delta-9-四氢大麻酚(delta-9-THC)成分在大剂量时可产生拟精神效应;恶化精神分裂症相关的精神病;精神分裂症患者常滥用大麻;并且在那些具有遗传易感性的人中增加了早发精神分裂症症状的风险。然而，精神分裂症患者通常使用大麻和大麻衍生物，如大麻二酚(CBD)。这些产品似乎可以缓解精神病症状并减轻抗精神病药的不良反应。因此，最近越来越受关注的话题是，大麻衍生物大麻二酚(CBD)作为辅助治疗的潜在效果，以减少与精神分裂症相关的精神病和其他症状。目前，临床前和临床数据仍较少。本综述区分了精神分裂症相关精神病和大麻诱发精神病的潜在机制;综述了 delta-9-THC 介导的精神分裂症相关精神病加重与 CBD 介导的精神分裂症相关精神病改善的证据;并描述了将 CBD 安全有效地纳入精神分裂症治疗方案的潜在方法。

27. 聚己内酯微粒用于皮下注射大麻二酚:体外和体内释放

Fraguas-Sánchez AI, Hernán D, Montejó C, Poklis JL, Lichtman AH, Torres-Suárez AI. Polycaprolactone microparticles for the subcutaneous administration of cannabidiol: in vitro and in vivo release [published correction appears in Drug Deliv Transl Res. 2023 Dec 22;:]. *Drug Deliv Transl Res.* 2024;14(4):959-969. doi:10.1007/s13346-023-01444-2

大麻二酚(CBD)已成为治疗领域一个极具吸引力的药物。然而，其水溶性低、不稳定性和处理问题限制了有效 CBD 配方的开发。皮下注射负载 CBD 的聚己内酯微粒(MP)是克服这些挑战的有趣策略。本研究的重点是评估皮下给药的 CBD 聚合物微粒的药代动力学和释放特征。平均释放时间(MRLT)参数用于比较两种微粒制剂在体外和小鼠模型中 CBD 的释放。溶液型 CBD 给药后，由于向脑内广泛扩散，呈现双室分布，脑/血 AUC 比值为 1.29。血和脑平均停留时间(MRT)分别为 0.507 ± 0.04 和 0.257 ± 0.0004 天。设计了两种药物/聚合物比例(15/150-MP 和 30/150-MP)制备的 MP，其体外溶出度相似[相似因子(f_2)为 63.21]，MRLT 体外值(4.68 ± 0.63 和 4.32 ± 0.05 天)的差异无统计学意义。然而，两种制剂之间的血和脑 MRT 值有相当大的差异。15/150-MP 的血和脑 MRT 值分别为 6.44 ± 0.3 天和 6.15 ± 0.25 天，而 30/150-MP 的血和脑 MRT 值分别为 3.91 ± 0.29 天和 2.24 ± 0.64 天。单次皮下给药后，CBD 可在 10 日内延长释放。

28. 基于菊粉的大麻二酚纳米颗粒通过多靶点有效预防溃疡性结肠炎

Zhang X, Gao X, Yi X, et al. Multi-targeting inulin-based nanoparticles with cannabidiol for effective prevention of ulcerative colitis. *Mater Today Bio.* 2024;25:100965. Published 2024 Jan 19. doi:10.1016/j.mtbio.2024.100965

溃疡性结肠炎(UC)的发病与严重的炎症反应、结肠黏膜屏障受损、氧化应激增加和肠道生态失衡密切相关。然而，由于药物的非特异性分布和较差的生物利用度，UC 的治疗仍然是一个严峻的挑战。在本研究中，我们开发了一种基于氧化还原反应的线粒体/结肠双靶向纳米颗粒，可有效缓解 UC。采用(5-羧基)三苯基溴化磷(TPP)和 α -硫辛酸(α -LA)修饰菊粉获得聚合物(TPP-IN-LA)，通过自组装法制备大麻二酚纳米粒(CBD NPs)，粒径为 143.2 ± 3.11 nm。令人兴奋的是，构建的 CBD NPs 显示出良好的线粒体靶向性，在 12 h 时的 Pearson 相关系数为 0.76。动物体内成像结果表明，CBD NPs 可以有效地聚集在结肠组织中。不仅如

此, 在 pH 7.4 的条件下, 10 mM 的谷胱甘肽可以显著刺激 CBD 释放谷胱甘肽。体内动物实验结果表明, CBD NPs 通过调节 TLR4-NF- κ B 信号通路显著改善 DSS 诱导的结肠炎症。此外, CBD NPs 显著改善 UC 小鼠结肠的组织学损伤, 增加紧密连接蛋白 ZO-1 的表达水平, 有效恢复肠黏膜屏障功能和肠黏膜通透性。更重要的是, CBD NPs 显著改善了 UC 小鼠肠道菌群的物种组成、短链脂肪酸丰度和数量, 从而有效维持肠道菌群平衡。本研究制备的双靶向和谷胱甘肽响应性纳米粒为实现 CBD 靶向递送有效治疗 UC 提供了新的思路。

29. 基于大麻二酚的治疗性聚合物: 治疗与脑缺血事件相关的神经炎症

Chevalier MT, Al-Waeel M, Alsharabasy AM, Rebelo AL, Martin-Saldaña S, Pandit A. Therapeutic Polymer-Based Cannabidiol Formulation: Tackling Neuroinflammation Associated with Ischemic Events in the Brain. *Mol Pharm.* 2024;21(4):1609-1624. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.3c00244

大麻二酚(CBD)是大麻中发现的非精神兴奋性植物化合物。CBD 已被广泛研究, 并被提议作为神经炎症相关疾病的候选治疗药物。然而, 作为一种高度亲脂性的药物, 它在临床应用中存在一些缺点, 包括溶解度低和渗透性高。人工合成的聚合物可以作为药物递送系统来改善 CBD 的稳定性、半衰期和生物分布。在这里, 我们使用合成聚合物作为 CBD 的纳米载体(NPCBD), 以克服游离药物的药理学缺陷。我们在缺血事件下原代皮质细胞(PCC)的氧糖剥夺(OGD)模型中测试了 NPCBD 工程系统。此外, 我们还表征了相关细胞类型的炎症反应, 如 THP-1(人单核细胞), HMC3(人小胶质细胞)和 PCC 对 NPCBD 的炎症反应, 并观察了缺血事件后处理细胞的炎症状态的变化。此外, 在 1 和 0.2 μ M 的低剂量 CBD 下, NPCBD 显示出了恢复 HMC3 和 PCC 细胞 OGD 损伤后线粒体功能的能力。综上所述, 这些结果提示了 NPCBD 在临床前应用的潜力。

30. 大麻二酚治疗阿尔茨海默病行为症状(CANBiS-AD): 一项随机、双盲、安慰剂对照试验

Velayudhan L, Dugonjic M, Pisani S, et al. Cannabidiol for behavior symptoms in Alzheimer's disease (CANBiS-AD): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Psychogeriatr.* Published online April 8, 2024. doi:10.1017/S1041610224000516

(该文无摘要)

31. 在秀丽隐杆线虫中, 大麻二酚和四氢大麻酚的镇痛性活是由不同受体介导的

Boujenoui F, Nkambeu B, Salem JB, Castano Uruena JD, Beaudry F. Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol Antinociceptive Activity is Mediated by Distinct Receptors in *Caenorhabditis elegans*. *Neurochem Res.* 2024;49(4):935-948. doi:10.1007/s11064-023-04069-6

近年来, 由于阿片类药物治疗疼痛暴露出了典型疗法的风险, 大麻作为替代疗法越来越受到关注。通常与止痛作用相关的活性成分是植物大麻素 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC)和大麻二酚(CBD), 但它们的有效性和作用机制仍未被阐明。在本研究中, 我们使用秀丽隐杆线虫进行伤害性感受的研究, 秀丽隐杆线虫是表达哺乳动物同源大麻素(NPR-19 和 NPR-32)和香草酸(OSM-9 和 OCR-2)受体的理想模式生物。在本研究中, 我们评估了 THC 和 CBD 的镇痛活性, 确定了这些分子暴露后激活的受体靶点和几个代谢通路。采用热回避

指数对各实验组进行表型鉴定。这些数据首次揭示了 THC 和 CBD 降低了线虫对有害热(32-35°C)的伤害性反应。在暴露于 CBD 后 6 小时, 这种作用被逆转, 而 THC 则没有。使用特定突变体的进一步研究表明, CBD 和 THC 分别针对不同的系统, 即香草酸系统和大麻素系统。蛋白质组学分析揭示了 CBD 和 THC 处理的线虫在 Reactome 通路和基因本体生物过程数据库富集分析中的差异, 并为未来的药物开发提供了潜在靶点。

32. 大麻二酚与达沙替尼通过 SRC/PI3K/AKT 信号通路对肺癌产生协同作用

Ye Q, Gui C, Jin D, et al. Synergistic effect of cannabidiol with dasatinib on lung cancer by SRC/PI3K/AKT signal pathway. *Biomed Pharmacother.* 2024;173:116445. doi:10.1016/j.biopha.2024.116445

达沙替尼相关的耐药发生率高, 可能导致化疗失败;因此, 有必要中断给药。大麻二酚(CBD)具有与传统癌症治疗方法相整合的潜力。本研究探讨了 CBD 和达沙替尼对 A549 细胞的联合作用。CBD 联合达沙替尼在体外和体内均可诱导明显的协同凋亡(ZIP > 10)。CBD 联合低剂量达沙替尼可通过上调 caspase-3 和 Bax 表达, 下调 Bcl-2 表达, 抑制 A549 细胞增殖, 促进细胞凋亡。小鼠异种移植模型提示联合用药更有效、更安全。总之, CBD 和低剂量达沙替尼通过靶向 SRC/PI3K/AKT 信号通路发挥抗癌协同作用, 为肺癌的治疗提供了潜在的治疗选择。

33. 大麻二酚可改善母源性肥胖导致的幼鼠行为、神经炎症和神经化学功能障碍

da Silva Rodrigues F, Jantsch J, de Farias Fraga G, et al. Cannabidiol improves maternal obesity-induced behavioral, neuroinflammatory and neurochemical dysfunctions in the juvenile offspring. *Brain Behav Immun.* Published online April 10, 2024. doi:10.1016/j.bbi.2024.04.010

母亲肥胖与子代患焦虑、抑郁、精神分裂症和孤独症谱系障碍等精神疾病的风险增加有关。虽然许多研究侧重于针对母亲肥胖的预防措施, 但少有研究提供了处理该问题的实际方法。我们最近的研究证明了母亲肥胖与大麻二酚(CBD)治疗下丘脑炎症和代谢紊乱之间的相互作用, 然而, 关于这种关系对其他脑区行为表现和神经化学失衡的了解还很少。因此, 在本研究中, 我们想探究 CBD 治疗是否可以减轻肥胖母鼠的雄性和雌性后代的焦虑样、社会行为改变, 以及神经化学紊乱。雌性 Wistar 大鼠在交配前、妊娠期和哺乳期均以自助饮食喂养 12 周。仔鼠于断乳后给予 CBD (50 mg/kg) 3 周。行为学测试评估焦虑样表现和社会行为, 同时评估前额叶皮质(PFC)和海马的神经炎症和神经化学标志物。CBD 治疗减轻了母亲肥胖引起的焦虑样和社会行为改变, 随后挽救了失衡的神经递质和内源性大麻素浓度, 并改变了胶质标志物、CB1、催产素和多巴胺受体的表达, 这些在性别间有重要差异。总体而言, 本研究的发现提供了 CBD 治疗围生期母亲肥胖引起的 PFC、海马神经炎症和神经化学失衡的信号通路, 这些生物学事件会进一步转化为行为表现。本研究强调了肥胖的跨代效应和内源性大麻素系统的性别双态性。

34.眼部应用的大麻二酚和大麻二酚-缬氨酸-半琥珀酸酯负载脂基纳米制剂的配方和体外评价

Adel Ali Youssef A, Hayder Abdelrahman M, Geweda MM, et al. Formulation and In Vitro-Ex vivo Evaluation of Cannabidiol and Cannabidiol-Valine-Hemisuccinate Loaded Lipid-Based Nanoformulations for Ocular Applications. *Int J Pharm.* Published online April 10, 2024. doi:10.1016/j.ijpharm.2024.124110

本研究的目的是开发含有大麻二酚(CBD)及其类似物大麻二酚-缬氨酸-半琥珀酸盐(CBD-VHS)的稳定的眼科纳米制剂,以改善眼部药物递送。我们开发了两种纳米制剂——纳米乳液(NE)和纳米胶束(NMC),并对其理化特性、药物-赋形剂相容性、灭菌、热分析、表面形态、体外经角膜渗透、角膜沉积和稳定性进行了评估。饱和溶解度研究表明,在测试的表面活性剂中,Cremophor EL对CBD(23.3 ± 0.1 mg/mL)和CBD-VHS(11.2 ± 0.2 mg/mL)的溶解度最高。CBD 制剂(NE和NMC)的粒径在205-270 nm之间,CBD-VHS-NMC的粒径在78 nm左右。除CBD-VHS-NMC在40°C保存外,其余灭菌制剂均可稳定保存3个月(测试最后一个时间点)。就CBD而言,在18小时的体外释放/扩散研究中,CBD-VHS纳米胶束的释放速度(38%)比CBD纳米乳液(16%)和纳米胶束(33%)快。经角膜渗透性研究显示,两种制剂均可改善CBD的通透性和通量;然而,与NE相比,NMC制剂有更大的改善作用。综上所述,本研究制备的纳米制剂可作为CBD及其类似物于眼部给药的有效形式。

35.大麻二酚及其代谢产物对 TM3 小鼠睾丸间质细胞的毒性:与原代人睾丸间质细胞的比较

Li Y, Wu Q, Li X, et al. Toxicity of cannabidiol and its metabolites in TM3 mouse Leydig cells: a comparison with primary human Leydig cells. *Arch Toxicol.* Published online April 17, 2024. doi:10.1007/s00204-024-03754-x

大麻二酚(Cannabidiol, CBD)是从植物大麻中提取的主要成分之一,在许多国家被用作治疗癫痫的处方药物。CBD诱导的雄性生殖毒性在动物模型中已有报道;然而,其潜在机制尚不清楚。我们之前报道过CBD诱导人睾丸间质细胞的凋亡,而睾丸间质细胞是睾丸间质中主要的类固醇生成细胞。在本研究中,我们研究了CBD及其代谢产物对TM3小鼠睾丸间质细胞的影响。当CBD浓度低于 $30 \mu\text{M}$ 时,细胞活力降低,细胞周期阻滞于G1期,DNA合成受到抑制。高浓度CBD($\geq 50 \mu\text{M}$)作用24h或低浓度($20 \mu\text{M}$)作用6d均可诱导细胞凋亡。CBD的主要代谢产物7-羟基-CBD和7-羧基-CBD具有与CBD相似的毒性作用。此外,我们在原代人睾丸间质细胞和TM3小鼠睾丸间质细胞中进行了实时mRNA测序分析,以了解和比较CBD诱导的细胞毒性机制。在5天的时间进程中,对CBD处理的人类和小鼠间质细胞的mRNA测序分析表明,两种细胞类型的反应相似。线粒体和溶酶体功能障碍、氧化应激和自噬是两种细胞类型的主要富集通路。综上所述,这些发现证明了CBD处理的小鼠和原代人睾丸间质细胞的毒性作用和潜在机制。

36.对成人难治性癫痫患者辅助使用手工大麻二酚的行为效应:一项观察性时间序列研究

Brett BA, Conroy M, Doshi H, Lowe MX, Kalcheff-Korn S, Jackson H. An observational time-series study on the behavioral effects of adjunctive artisanal cannabidiol use by adults with treatment resistant epilepsies. *BMC Neurol.* 2024;24(1):141. Published 2024 Apr 26. doi:10.1186/s12883-024-03646-8

背景:约有 30%的癫痫患者,即使使用了抗癫痫发作药物(ASM)也不能很好地控制癫痫发作。这种情况被称为难治性癫痫(TRE),与发病率和死亡率增加相关,并极大地影响个人及其家庭的生活质量。由于 ASM 治疗无效,许多 TRE 患者可能会不接受医疗或专业建议而寻求替代疗法,如基于大麻素的药物,特别是大麻二酚(CBD)。这在一定程度上是由于媒体广泛报道了 CBD 对某些类型癫痫发作的益处。

方法:选择在现有治疗方案基础上加用 CBD 的 TRE 成人患者纳入本前瞻性、观察性、类实验性、时间序列研究。我们假设,与未使用 CBD 的基线期相比,辅助使用 CBD 将对参与者的生活质量和心理健康产生积极影响。参与者接受了约 6 个月随访,包括开始使用 CBD 之前的约 1 个月基线期和开始使用 CBD 后的约 5 个月。参与者提供了尿样,并完成了行为学问卷,该问卷评估了基线期间和 CBD 使用期间的两次生活质量、焦虑/抑郁和不良事件。

结果:完整病例分析(n = 10)显示,随著时间的推移,患者的生活品质有显著改善,焦虑症状有显著减少,不良事件的发生有显著减少(p < 0.05)。抑郁症状的改善未达到统计学显著性。尿液分析显示,在研究开始时,大多数参与者的身体中没有 CBD/代谢物,在参与者的治疗方案中添加 CBD 后,他们的尿液中存在 CBD/代谢物。使用多重填补法对缺失数据进行的分析支持完整病例分析的结果。

解读:对于一小部分不同病因的 TRE 患者,辅助使用手工 CBD 与 TRE 的行为和精神症状改善以及药物耐受性改善相关。

37. 大麻二酚通过诱导 ERK 激活和 ROS 产生促进胶质母细胞瘤细胞自噬和铁死亡

Kim NY, Shivanne Gowda SG, Lee SG, Sethi G, Ahn KS. Cannabidiol induces ERK activation and ROS production to promote autophagy and ferroptosis in glioblastoma cells. *Chem Biol Interact.* 2024;394:110995.

doi:10.1016/j.cbi.2024.110995

已知小分子驱动的 ERK 激活可诱导癌细胞的自噬和铁死亡。大麻二酚(CBD),一种来源于大麻的植物化学物质,对 ERK 驱动的自噬和铁死亡的作用在本研究的胶质母细胞瘤(GBM)细胞(U87 和 U373 细胞)中被证明。CBD 对 GBM 细胞具有显著的细胞毒性,诱导 ERK(而不是 JNK 和 p38)活化,并增加细胞内活性氧(ROS)水平。上调自噬相关蛋白 LC3 II、Atg7 和 Beclin-1,调节铁死亡相关蛋白谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、SLC7A11 和 TFRC 的表达。CBD 显著增加了内质网应激、ROS 和铁负荷,降低 GSH 水平。自噬抑制剂(3-MA)和铁死亡抑制剂(Fer-1)对 CBD 诱导的自噬/铁死亡具有边缘效应。抗氧化剂 n-乙酰半胱氨酸或 ERK 抑制剂 PD98059 通过减少 ERK 的激活和 ROS 的产生,部分逆转 CBD 诱导的自噬/铁死亡。总之,CBD 通过激活 ERK 和产生 ROS 诱导 GBM 细胞自噬和铁死亡。

38. 大麻二酚类似物的合成及其对小鼠周围神经病变的抗超敏反应活性

Marques GVL, Braga AV, Silva IR, et al. Synthesis and Antiallodynamic Activity of Cannabidiol Analogue on Peripheral Neuropathy in Mice. *Chem Biodivers.* 2024;21(4):e202301935. doi:10.1002/cbdv.202301935

大麻二酚(CBD)是一种具有镇痛等多种治疗作用的物质。CBD 通常口服给药,但其较差的水溶性和代谢影响了其生物利用度。因此,从大麻二酚中开发具有更好药代动力学特征的分子成为设计新型镇痛药物的有趣策略,以缓解临床难以控制的疼痛,如神经病理性疼痛。在本研究中,我们合成了一种新的 CBD(1)类似物,并在电脑模拟中评估了它的一些理化性质,以及它在酸性介质中的稳定性。此外,在化疗药物紫杉醇诱导的小鼠神经病理性疼痛模型中研究了它的作用,并与大麻二酚本身进行了比较。在首次给予紫杉醇后第 14 天给予大麻二酚(20 mg/kg)、普瑞巴林(30 mg/kg)或类似物 1(5、10 和 20 mg/kg),可减轻致敏动物的机械痛觉超敏。类似物 1 的抗伤害活性被之前给予的大麻素 CB1 受体拮抗剂 AM 251 减弱,这表明其作用机制与 CB1 受体的激活有关。综上所述,本研究开发的 CBD 类似物 1 在治疗神经病理性疼痛方面显示出了巨大的潜力。

39. 汽化 Delta-8 四氢大麻酚、大麻二酚和混合物对雄性大鼠的行为影响

Durbin DJ, King JM, Stairs DJ. Behavioral Effects of Vaporized Delta-8 Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol, and Mixtures in Male Rats. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2024;9(2):601-611. doi:10.1089/can.2022.0257

背景:近年来 delta-8 四氢大麻酚(THC)和大麻二酚(CBD)产品的使用量急剧增加。尽管这些小众大麻素的使用增加,但关于其影响的临床前行为学数据很有限,大多数大麻的临床前研究都集中在 delta-9 THC 的行为影响上。本实验旨在通过对雄性大鼠进行全身蒸汽暴露的方式,研究 delta-8 THC、CBD 以及这两种药物的混合物对大鼠行为的影响。方法:大鼠暴露于含不同浓度 δ -8 THC、CBD 或 CBD/ δ -8 THC 混合物的蒸汽中 10 min。蒸汽暴露 10 min 后,观察大鼠运动行为,或采用温水退尾实验测定蒸汽暴露的急性镇痛效应。结果:CBD 和 CBD/ δ -8 THC 混合物在整个过程中导致运动显著增加。虽然单独使用 delta-8 THC 在整个训练过程中对运动没有显著影响,但 10 mg 浓度的 delta-8 THC 在训练的前 30 分钟产生了过度运动效应,随后在训练的后 30 分钟产生了低运动效应。在尾撤退试验中,与溶剂蒸汽相比,CBD/ δ -8 THC 的 3/1 混合物具有即刻镇痛作用。最后,在蒸汽暴露后,与溶媒相比,所有药物对体温均有降低作用。结论:本实验首次明确了 δ -8 THC 汽化、CBD 以及 CBD/ δ -8 THC 对雄性大鼠行为学的影响。虽然数据与之前研究 delta-9 四氢大麻酚的结果基本一致,但未来的研究应探讨其滥用风险,并验证通过全身蒸汽暴露给药后这些药物的血浆浓度。

40. 一种包含塞来昔布和大麻二酚的新型抗炎制剂具有抗抑郁和抗焦虑作用

Dinur E, Goldenberg H, Robinson E, Naggan L, Kozela E, Yirmiya R. A Novel Anti-Inflammatory Formulation Comprising Celecoxib and Cannabidiol Exerts Antidepressant and Anxiolytic Effects. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2024;9(2):561-580. doi:10.1089/can.2022.0225

背景:大量研究表明,抗炎药物尤其是塞来昔布具有抗抑郁作用,尤其是在小胶质细胞活化的患者中。然而,大量的心血管不良反应限制了塞来昔布的有效性。鉴于大麻二酚(CBD)具有抗炎、抑制小胶质细胞和抗抑郁作用,我们假设它可以增强塞来昔布的治疗作用。方法:通过强迫游泳实验(FST),高架十字迷宫实验(EPM),脂多糖(LPS)诱导的神经炎症,慢性社交挫败应激(CSDS),以及小胶质细胞培养,研究塞来昔布,

CBD 以及两者联合应用对小鼠抗抑郁和抗焦虑样行为反应的影响。结果:在雄性和雌性小鼠中, 塞来昔布和 CBD 的急性联合给药(分别为 10 和 5 mg/kg)在 FST 和 EPM 中产生了显著的抗抑郁和抗焦虑样作用。在 LPS 模型中, 塞来昔布(10 mg/kg 或 20 mg/kg)联合 CBD (30 mg/kg)逆转了开放场实验(OFT)中的焦虑样行为和蔗糖偏好实验(SPT)中的愉悦感缺失, 而塞来昔布或 CBD 单独用药的影响很小。在 CSDS 范式中, 塞来昔布+ CBD(各 30 mg/kg)联合用药逆转了 OFT、EPM、社会探索和 SPT 中的缺陷, 而塞来昔布或 CBD 本身具有部分效应。在 LPS 或 α -synuclein 刺激的 BV2 小胶质细胞中, CBD 显著增强了塞来昔布对 TNF α 和 IL -1 β 分泌的抑制作用。结论:塞来昔布联合 CBD 具有抗抑郁和抗焦虑的作用, 其机制可能与塞来昔布联合 CBD 对小胶质细胞的协同抑制作用有关。

4.1. 大麻二酚通过调控 NF- κ B 和 PPAR- α 通路减轻四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化

Ma R, Xie N, Shu Y, et al. Cannabidiol alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice by regulating NF- κ B and PPAR- α pathways. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2024;249:10141. Published 2024 Apr 22. doi:10.3389/ebm.2024.10141

肝纤维化已成为严重的公共卫生问题, 可发展为肝硬化和肝细胞癌, 甚至导致死亡。大麻二酚(CBD)是大麻植物中含量丰富的非精神活性成分, 在许多疾病和病理条件下发挥细胞保护作用。在我们之前的研究中, CBD 在小鼠模型中显著减轻了慢性和酗酒引起的肝损伤, 以及在人中性粒细胞中显著减轻了氧化爆发。但 CBD 对肝纤维化的影响及其机制仍需进一步研究。采用四氯化碳(CCl₄)诱导小鼠肝纤维化模型 10 周, 探讨 CBD 的保护作用及相关分子机制。注射结束后, 取血清和肝脏进行分子生物学、生化和病理学分析。结果表明, CBD 可有效改善小鼠肝功能, 减轻肝损伤和肝纤维化进展;转氨酶和纤维化标志物表达水平降低, 组织病理学特征改善。此外, CBD 抑制炎症因子水平, 降低 p-NF- κ B、NF- κ B、p-I κ B α 、p-p38 MAPK 和 COX-2 的蛋白表达水平, 增加 PPAR- α 的表达水平。我们发现 CBD 介导的保护作用涉及抑制 NF- κ B 和激活 PPAR- α 。综上所述, 这些结果表明 CBD 的肝保护作用可能是通过抑制 CCl₄ 诱导的小鼠炎症反应, NF- κ B 和 PPAR- α 信号通路可能参与了这一过程。

4.2. 精神病临床高危人群的海马血流量增加和大麻二酚的效应

Davies C, Bossong MG, Martins D, et al. Increased hippocampal blood flow in people at clinical high risk for psychosis and effects of cannabidiol. *Psychol Med*. 2024;54(5):993-1003. doi:10.1017/S0033291723002775

研究背景:在精神病临床高危人群(CHR)中观察到海马过度灌注, 与不良纵向结局相关, 这可能是新型药物的潜在治疗靶点。目前尚不清楚大麻二酚(CBD)是否对 CHR 的海马血流量(rCBF)有改善作用。

方法:采用双盲、平行组设计, 将 33 例 CHR 患者随机分为 CBD 组和安慰剂组。19 名健康对照不接受任何药物治疗。采用动脉自旋标记法(Arterial Spin Labeling, Arterial Spin Labeling)测定大鼠海马 rCBF。我们结合假设驱动和探索性全脑分析, 研究了与 CHR 状态(对照 vs.安慰剂)、CBD 对 CHR 的效应(安慰剂 vs. CBD)以及线性组间关系(安慰剂 > CBD > 对照 或 对照 > CBD > 安慰剂)的差异。

结果:与健康对照组相比,安慰剂组患者双侧海马 rCBF 显著升高(p_{FWE} 均 <0.01)。在 CBD 与安慰剂对照中没有阈上效应。然而,我们发现右侧海马区存在显著的线性关系($p_{FWE} = 0.035$),即安慰剂组的 rCBF 最高,对照组最低,CBD 组中等。探索性全脑结果重复了之前 CHR 患者海马、纹状体和中脑的过度灌注,并提供了新的证据,即与安慰剂相比,CBD 患者下颞区和侧枕区 rCBF 增加。

结论:CHR 状态下海马血流量升高,CBD 单次给药可部分恢复。因此,CBD 作为一种潜在的新型治疗方法值得进一步研究。

43. 全光谱大麻二酚提取物减少犬麻醉诱导所需的丙泊酚用量——一项初步研究

Haskell Gewehr JL, Enzele ML, Freiria LM, et al. Full spectrum cannabidiol-rich extract reduced propofol dosage required for anesthetic induction in dogs-a pilot study. *Front Vet Sci.* 2024;11:1352314. Published 2024 Apr 5. doi:10.3389/fvets.2024.1352314

简介:大麻素显示出巨大的治疗潜力,但其在麻醉中的作用尚不清楚。与非使用者相比,人类在接受麻醉手术时使用慢性娱乐性大麻往往需要更高的剂量。另一方面,对啮齿动物和狗的研究表明,大麻素激动剂可能增强某些麻醉药。这种效应的差异可能是由于不同植物大麻素在不同剂量下给药的时间不同,以及它们对内源性大麻素系统产生的不同效应,而这种效应也受到丙泊酚和异氟醚等麻醉药的影响。

方法:选择 27 只客户的健康雄性狗,年龄 1-7 岁,体重 5-35 kg,平均体重 15.03 ± 7.39 kg,主人自愿让他们的动物参加在圣卡塔琳娜联邦大学(UFSC)进行的研究。实验犬随机分为 3 组。对照组(CON, $n = 9$),仅接受特级初榨橄榄油,与治疗组使用的基础油相同。2 组(G2, $n = 9$)给予 2 mg/kg 植物大麻素,3 组(G3, $n = 9$)给予 6 mg/kg 植物大麻素。各组均于丙泊酚诱导前 75 分钟经黏膜给药。在给药前、给药后 30、60 和 75 分钟评估心率、呼吸频率、血压、体温和镇静情况。所有治疗组均在诱导前 15 分钟采用麻醉前用药方案。参数数据采用单因素方差分析,若差异有统计学意义,再进行 SNK 检验。非参数数据采用 Friedman 检验,组内各时间点间比较采用 Dunn 检验。组间比较采用 Kruskal-Wallis Dunn 检验。诱导所需的丙泊酚剂量通过 Graphpad 软件 One-way ANOVA 分析,然后通过 Tukey's 多重比较检验,当 $p < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。分析评估了同一组的时间点之间以及同一时间点的组间是否存在统计学显著性。

结果:与对照组相比,6 mg/kg 的总植物大麻素能够减少 23% 的丙泊酚诱导所需的剂量。富 fsCBD 的提取物没有产生显著的组内或组间的镇静作用,尽管心率和收缩压在统计学上有显著差异。

讨论:我们的研究结果表明,植物大麻素可能是麻醉中的一种辅助选择,尽管需要进一步的研究来更好地证实这一数据。此外,还需要进一步研究以确定最佳剂量、给药方法、给药时间、理想的分子谱、安全性、药物相互作用和手术的影响。

44. 评估大麻二酚脂质纳米颗粒减轻糖尿病帕金森病大鼠代谢和记忆障碍及海马组织病理学改变的安全性和治疗效果

Lapmanee S, Bhubhanil S, Wongchitrat P, et al. Assessing the Safety and Therapeutic Efficacy of Cannabidiol Lipid Nanoparticles in Alleviating Metabolic and Memory Impairments and Hippocampal Histopathological Changes in Diabetic Parkinson's Rats. *Pharmaceutics*. 2024;16(4):514. Published 2024 Apr 8.

doi:10.3390/pharmaceutics16040514

糖尿病帕金森病(DP)是一种伴有代谢综合征的进行性神经退行性疾病,其发生在全球范围内呈上升趋势。越来越多的研究表明大麻二酚(CBD)是一种神经药理化合物,尤其是纳米剂型的 CBD。大麻二酚脂质纳米粒(CBD-LNP)的安全性通过评估体外神经元细胞毒性和 DP 动物模型的治疗结果(包括代谢参数和组织病理学)来评估。利用微流化技术制备了 CBD-LNPs,其细胞毒性明显低于 CBD 的天然形态。链脲佐菌素诱导 DP 大鼠模型,高脂饮食联合 MPTP 注射 4 周。大鼠每日经口给予溶媒、CBD、CBD-LNP 或左旋多巴治疗 4 周。结果,溶剂组大鼠表现出代谢异常、纹状体多巴胺水平降低以及运动和记忆缺陷。与天然 CBD 相比,CBD-LNP 可降低脂质谱,增强胰岛素分泌,并恢复多巴胺水平。在行为测试中,CBD-LNP 在改善运动缺陷和记忆损害方面也与左旋多巴具有相当的疗效。有趣的是,CBD-LNP 比左旋多巴更能促进海马中受损神经元细胞的迁移。这些发现表明,CBD-LNP 有望作为一种治疗 DP 的代谢和神经退行性方面的药物,提供了一种潜在的治疗方式。

45. 大麻二酚通过改善颅内淋巴引流减轻创伤性脑损伤后的神经功能缺损

Dong S, Zhao H, Nie M, et al. Cannabidiol Alleviates Neurological Deficits After Traumatic Brain Injury by Improving Intracranial Lymphatic Drainage. *J Neurotrauma*. Published online April 29, 2024. doi:10.1089/neu.2023.0539

创伤性脑损伤(TBI)一直是临床难题,主要原因是缺乏有效的治疗方法。颅内代谢副产物的清除受阻和有害蛋白质的持续积累加剧了这一挑战。脑内淋巴系统(GS)和脑膜淋巴管(MLVs)是颅内淋巴网络的关键组成部分,在清除有害物质方面发挥着关键作用。大麻二酚(CBD)在各种神经退行性疾病中显示出减少代谢物超负荷和提高认知能力的前景。然而,其在 TBI 中发挥有益作用的确切机制尚不清楚。利用液压冲击损伤模型,我们的研究采用了多方面的方法,包括行为学测试、免疫荧光和免疫组化分析、激光散斑成像、western blot 技术和双侧颈部淋巴结扎。本研究的目的是在小鼠 TBI 模型中观察 CBD 对神经系统预后和颅内淋巴清除的影响。我们观察到 CBD 给药显著改善了运动、记忆和认知功能,同时显著降低了磷酸化 tau 蛋白和淀粉样蛋白- β 的浓度。此外,CBD 加快了颅内示踪剂的周转和清除,增加了脑血流量,并增强了荧光示踪剂从 MLVs 向深部颈淋巴结(dCLNs)迁移的效能。值得注意的是,CBD 治疗还诱导了水通道蛋白-4(AQP-4)极化的逆转,并降低了神经炎症指标。一个关键的发现是,手术阻断颈部的传出淋巴管会使 CBD 对颅内废物处理和认知改善的积极作用失效,但其抗神经炎症作用仍未受到影响。这些发现表明,CBD 可能通过调节颅内淋巴系统来增强颅内代谢物清除,从而改善 TBI 模型的神经功能预后。我们的研究结果强调了 CBD 在 TBI 干预中的潜在治疗适用性,需要进一步的研究和临床验证来证实这些初步结论。

46. 大麻二酚通过 NOX4 和 NF-κB 通路调控肝星状细胞的活化

Xie N, Ma R, Wang L, et al. Cannabidiol regulates the activation of hepatic stellate cells by modulating the NOX4 and NF-κB pathways. *Food Chem Toxicol.* 2024;186:114517. doi:10.1016/j.fct.2024.114517

大麻二酚(CBD)是天然大麻素的一种提取物, 由于其强大的抗炎和氧化应激特性, 对多种疾病都具有潜在的治疗学意义, 如神经系统疾病、心肌病和糖尿病。本研究旨在揭示 CBD 对葡萄糖氧化酶(GO)诱导的 HSC-T6 和 LX-2 细胞活化的可能机制和作用。结果表明, CBD 能有效抑制 HSC-T6 和 LX-2 细胞的增殖和活化, 并不同程度地减少促纤维化因子的产生。CBD 破坏活化的 HSC-T6 和 LX-2 细胞中 NOX4 信号通路, 降低 ROS 和 MDA 水平, 增加 SOD 和 GSH 水平, 从而稳定氧化失衡。CBD 显著抑制 NF-κB 和 IκBα 的磷酸化和降解, 减少 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 的释放。此外, CBD 和 NF-κ b 特异性抑制剂(CAPE)可有效抑制 α-SMA、COL I、TNF-α 和 IL-1β 的表达, 促进胶原代谢, 抑制炎症反应。综上所述, CBD 通过抑制 NOX4 和 NF-κ b 依赖的 ROS 调节来抑制 HSCs 的活化, 从而减轻炎症并改善氧化失衡。

47. 大麻二酚对焦虑障碍恐惧条件化的影响:保留期间威胁期望降低, 但没有增强恐惧的再消退

Kwee CMB, van der Flier FE, Duits P, van Balkom AJLM, Cath DC, Baas JMP. Effects of cannabidiol on fear conditioning in anxiety disorders: decreased threat expectation during retention, but no enhanced fear re-extinction. *Psychopharmacology (Berl).* 2024;241(4):833-847. doi:10.1007/s00213-023-06512-6

理论基础:临床前研究表明, 通过药理学提高大麻素水平可以减弱恐惧记忆的表达, 并增强恐惧的消退。

目的:研究大麻二酚(CBD)对 69 例伴广场恐怖症和伴社交焦虑障碍的惊恐障碍患者恐惧记忆表达和恐惧再消退的影响。我们探索了不同性别、诊断和 5-羟色胺能抗抑郁药(AD)用药情况下的情况。

方法:采用条件性恐惧范式, 给予 300 mg CBD/安慰剂强化暴露治疗。研究药物在 8 周治疗前口服给药。恐惧获得和次优消退发生在首次服药前(T0)。在第一次摄入药物后(T1), 我们研究了在保留和恐惧再消退时恐惧记忆表达的影响。测量受试者的主观恐惧、电击预期、皮肤电导以及对条件刺激(CS+)和安全刺激(CS-)的惊吓反应。

结果:在低且模糊的电击威胁下, CBD 降低了保留时的电击期望, 但对 T1 时的恐惧再消退没有影响。然而, 在 AD 使用者中, 与安慰剂组相比, CBD 组的主观恐惧的再消退受损。在女性 AD 使用者中, CBD 干扰了通过恐惧增强的惊吓来测量的安全学习。

结论:本研究未发现 CBD 增强恐惧再消退的证据。然而, CBD 显著降低了药物保留时的威胁期望, 而没有影响其他恐惧指数。我们需要开展更多研究来阐明 AD 使用和性别之间可能存在的相互作用, 以及 CBD 对威胁预期的潜在影响。

48. 波兰使用大麻二酚(CBD)治疗癫痫的在线信息的可信度和可靠性评估

Zakrzewski DM, Podlejska P, Kubziakowska W, et al. Evaluating the Credibility and Reliability of Online Information on Cannabidiol (CBD) for Epilepsy Treatment in Poland. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(8):830. Published 2024 Apr 14. doi:10.3390/healthcare12080830

近年来，人们对大麻的潜在治疗用途，尤其是大麻二酚(CBD)的兴趣显著增加。在互联网上，用户可以找到很多关于它的医学相关的文章，比如能够减少癫痫发作。本研究的目的是评估网站(包括社交媒体)上的信息，就关于目前在癫痫治疗中使用含有大麻二酚的产品的知识的可信度和可靠性进行评估。我们通过 Newspointtool 搜索在线链接。最初的数据库包括 38,367 篇文本，在考虑纳入和排除标准后，314 篇文本被纳入考虑。我们使用 DISCERN 量表和作者设计的问题集进行了分析。在最终评估中，我们观察到大多数文本(58.9%)具有非常差的可靠性水平，DISCERN 平均得分为 26.97 分。另外，从文字的形式来看，博客门户网站的平均得分最高(35.73 分)，而评论和论坛的平均得分最低(18.33 分)。此外，大多数文本未包含关于 CBD 疗法的适应证、安全性、预期效果和副作用的关键信息。本研究强调，医疗专业人员需要指导患者获得来源可靠的信息，并告诫患者不要使用未经证实的在线材料，因为 FDA 批准的唯一 CBD 药物 Epidiolex 与非处方 CBD 产品有显著差别。

49. 大麻二酚通过微生物-肠-脑轴改善 SAMP8 AD 模型小鼠的认知功能

Ma BQ, Jia JX, Wang H, et al. Cannabidiol improves the cognitive function of SAMP8 AD model mice involving the microbiota-gut-brain axis. *J Toxicol Environ Health A*. 2024;87(11):471-479. doi:10.1080/15287394.2024.2338914

大麻二酚(CBD)是从大麻中提取的天然成分，在阿尔茨海默病(AD)中发挥神经保护、抗氧化和抗炎作用。AD 是一种以认知受损和淀粉样蛋白 b 肽(A β)积累为特征的疾病。肠道和中枢神经系统(微生物-肠-脑轴)之间的相互作用在神经退行性疾病(如 AD)的发病中起着关键作用。目前关于 CBD 在 AD 中的神经保护作用机制的研究还没有定论。因此，本研究的目的是通过衰老加速小鼠 8 (SAMP8)模型来研究 CBD 对认知的影响以及微生物-肠-脑轴的参与情况。数据表明，给予 SAMP8 小鼠 CBD 改善了认知功能，从 Morris 水迷宫测试中证明了这一点，并增加了海马活化的小胶质细胞从 M1 向 M2 的转移。此外，CBD 增加了与厚壁菌门减少相关的拟杆菌门水平，在形态学上提供了一个保护性肠道屏障，从而减少了肠道毒性代谢物的泄漏。此外，研究发现 CBD 可降低海马和结肠上皮细胞脂多糖(LPS)的水平，而己知脂多糖在 AD 中升高，会导致胃肠动力受损，从而促进神经炎症和随后的神经元死亡。本研究结果表明，CBD 可能是一种能够对抗 AD 介导认知损害的有益治疗药物，并能够恢复与神经保护机制相关的肠道微生物功能。

50. 2022 年法国大麻二酚的使用:来自全国成年人代表性样本的结果

Barré T, Lahaie E, Di Beo V, et al. Cannabidiol use in France in 2022: Results from a nationwide representative sample of adults. *Drug Alcohol Rev*. Published online April 1, 2024. doi:10.1111/dar.13842

简介:大麻二酚(CBD)是一种无毒的大麻化合物，在世界各地的商业产品中被使用。然而，它可能并不是完全无害的。因此，有必要记录普通人群中 CBD 的使用情况和使用者特征。

方法:我们在 2022 年 3 月 2 日至 7 月 9 日期间对居住在法国的成年人进行了一项随机抽样的全国性调查,使用计算机辅助电话访谈。我们估算了 CBD 的知晓率和使用率,并探索了不同的给药途径。我们构建了 logistic 回归模型,以确定与过去一年 CBD 使用相关的因素。

结果:基于 3,229 名研究对象的数据,我们估计 71.0%(95%置信区间)(69.0-73.0)的法国成年人听说过 CBD, 10.1%(8.7-11.4)的人在过去 1 年内使用过 CBD。过去一年使用 CBD 的人年龄更小、受教育程度更高、未居住在中等城市、烟草消费和电子烟使用相关。最常见的给药途径为吸入(56.1%)。

讨论和结论:过去一年,法国 CBD 的使用率似乎与大麻的使用率一样高。适当预防、监管和控制 CBD 产品对于确保人们获得安全、高质量的产品是必要的。应寻求和传播关于 CBD 的可靠信息,特别是关于吸烟与该化合物相关的危害。

51. 以大麻二酚为主的大麻类药物用于治疗长期 COVID - 19 症状的可行性:一项单臂开放标签可行性试验

Thurgur H, Lynskey M, Schlag AK, Croser C, Nutt DJ, Iveson E. Feasibility of a cannabidiol-dominant cannabis-based medicinal product for the treatment of long COVID symptoms: A single-arm open-label feasibility trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(4):1081-1093. doi:10.1111/bcp.15988

目的:开展一项单臂开放标签可行性试验,以验证以大麻二酚(CBD)为主的大麻类药物用于治疗长期 COVID - 19 症状的安全性和耐受性。

方法:治疗阶段共持续 21 周,之后约 3 周不使用研究药物。参与者每日口服最多 3 mL 的 MediCabilis 5% CBD 油(50 mg CBD/mL, <2 mg δ -9-四氢大麻酚/mL)。我们通过智能手机应用程序收集了患者每月报告的常见症状结局指标和每日自我报告的症状指标。使用可穿戴技术评估了心率、活动、睡眠和血氧饱和度的关键指标。

结果:12 例(男 1 例,女 11 例)长新冠个体纳入了研究。所有参与者在研究期间均依从治疗方案,无严重不良事件发生。研究评估的应答率高,患者报告的结局指标和每日自我报告的完成率超过 90%。

结论:该研究药物安全性和耐受性良好,证明了以 CBD 为主的大麻类药物用于长 COVID - 19 患者的可行性。然而,与招募策略相关的研究设计存在局限性,这表明本研究实施的方法缺乏可行性。我们需要在未来开展更大样本和纳入对照组的工作,以验证这种疗法的疗效。

52. 大麻二酚可预防右心室肥厚伴肺动脉高压大鼠继发充血性肝病的发生

Krzyżewska A, Baranowska-Kuczko M, Galicka A, Kasacka I, Mińczuk K, Kozłowska H. Cannabidiol may prevent the development of congestive hepatopathy secondary to right ventricular hypertrophy associated with pulmonary hypertension in rats. *Pharmacol Rep.* 2024;76(2):424-434. doi:10.1007/s43440-024-00579-4

研究背景:肺动脉高压(PH)可导致右心室(RV)衰竭和心肝综合征,即充血性肝病(CH)。肝脏被动淤血会导致炎症、纤维化,最终导致肝硬化。大麻二酚(CBD)在野百合碱(MCT)诱导的大鼠肺动脉高压中显示出了抗炎、降低右心室收缩压和右心室肥大等多种有益特性。因此,CBD可能具有限制右心室衰竭继发CH的潜力。本研究旨在探讨慢性给予CBD是否可以抑制MCT诱导的PH引起的RV肥大,和继发的CH。

方法:实验包括MCT诱导的PH大鼠和未诱导的对照大鼠。大鼠腹腔注射MCT(60 mg/kg)后,给予CBD(10 mg/kg)或其溶媒,1次/d,连续3周。

结果:野百合碱给药增加了肝脏/体重比。组织学检查可见肝细胞坏死、空泡变性及肝窦充血。在生化研究中,我们观察到核因子- κ B(NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (TNA- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)和白细胞介素6(IL-6)水平升高。PH大鼠给予CBD可降低肝/体重比,改善肝脏结构,抑制坏死形成。大麻二酚还能降低NF- κ B、TNF- α 、IL- 1β 和IL-6的水平。

结论:CBD可能通过减轻PH、保护RV、调节NF- κ B通路发挥抗炎作用。

53. 大麻二酚、 Δ 9-四氢大麻酚和 WIN 55-212-22 对犬和人非霍奇金淋巴瘤细胞株活力的影响

Omer S, Pathak S, Mansour M, et al. Effects of Cannabidiol, Δ 9-Tetrahydrocannabinol, and WIN 55-212-22 on the Viability of Canine and Human Non-Hodgkin Lymphoma Cell Lines. *Biomolecules*. 2024;14(4):495. Published 2024 Apr 19. doi:10.3390/biom14040495

在我们之前的研究中,我们证明了CB₁和CB₂大麻素受体的过度表达以及内源性大麻素(2-花生四烯酸甘油(2-AG)和花生四烯酸大麻素(AEA))对犬和人非霍奇金淋巴瘤(NHL)细胞系活性的抑制作用。本研究旨在研究植物大麻素大麻二酚(CBD)和 Δ 9-四氢大麻酚(THC)以及合成大麻素WIN 55-212-22(WIN)对犬和人淋巴瘤细胞株的抗癌作用,并与内源性大麻素的抑制作用进行比较。以犬恶性B细胞淋巴瘤(BCL)细胞株(1771和CLB-L1)、T细胞淋巴瘤(TCL)细胞株(CL-1)和人BCL细胞株(RAMOS)为研究对象。我们的细胞活力测定结果表明,与对照组相比,植物大麻素和合成大麻素的双相效应(浓度范围从0.5 μ M到50 μ M)均显著降低了癌症活力。然而,在TCL CL-1细胞系中,细胞活力的下降仅限于CBD。使用1771 BCL细胞系进行的生化分析结果显示,与对照组相比,外源性大麻素处理的细胞中氧化应激、炎症和凋亡标志物显著增加,而线粒体功能标志物降低。根据IC₅₀值,CBD对1771、Ramos和CL-1淋巴瘤细胞活性的抑制作用最强。之前,我们证明了内源性大麻素AEA比2-AG更有效。我们的研究提示,未来的研究应使用CBD和AEA进行进一步的大麻素检测,因为它们可能能够降低犬和人恶性NHL的肿瘤负荷。

54. 大麻二酚对可卡因暴露后 C57Bl/6 雄性小鼠大脑葡萄糖代谢的影响

Spelta LEW, Real CC, Bruno V, et al. Impact of cannabidiol on brain glucose metabolism of C57Bl/6 male mice previously exposed to cocaine. *J Neurosci Res*. 2024;102(4):e25327. doi:10.1002/jnr.25327

尽管有证据表明大麻二酚(CBD)对可卡因使用障碍(CUD)的动物模型有益,但 CBD 的神经机制仍不清楚。本研究利用[18F]FDG 正电子发射断层显像(PET),在 CUD 动物模型中研究了 CBD 治疗对脑葡萄糖代谢的影响。雄性 C57Bl/6 小鼠隔天腹腔注射可卡因(20 mg/kg) 9 天,随后腹腔注射 CBD (30 mg/kg) 8 天。48 小时后,给予可卡因刺激。对照组给予生理盐水/溶媒。[18F]FDG PET 在基线、致敏最后一天、停药/CBD 治疗最后一天和激发 4 个时间点进行检查。随后处死大鼠,取海马和杏仁核行免疫组化检测 CB1 受体、神经元核蛋白、小胶质细胞(Iba1)和星形胶质细胞(GFAP)。结果表明,可卡因注射增加了致敏后的 18F - FDG 摄取。CBD 治疗也增加了生理盐水组和可卡因组的 18F - FDG 摄取。然而,那些被可卡因致敏并激发的动物,以及那些在激发阶段仅接受急性可卡因注射的动物,在接受 CBD 治疗时并没有表现出[18F]FDG 摄取增加。此外,CBD 诱导海马和杏仁核中 NeuN、Iba、GFAP 和 CB1R 的累积密度发生改变。本研究是第一个使用 PET 在 CUD 临床前模型中探究 CBD 对大脑葡萄糖代谢影响的研究。我们的研究结果表明,CBD 破坏了可卡因引起的大脑能量消耗和活动的变化,这可能与神经元和神经胶质功能改变有关。

55. 评价非晶形和脂基配方策略以提高大麻二酚在仔猪体内的生物利用度

Koch N, Jennotte O, Bourcy Q, et al. Evaluation of amorphous and lipid-based formulation strategies to increase the in vivo cannabidiol bioavailability in piglets. *Int J Pharm*. Published online April 27, 2024. doi:10.1016/j.ijpharm.2024.124173

大麻二酚(CBD)水溶性差、代谢快,口服生物利用度较差,通常以液态脂质载体的型式给药。已经开发的 CBD 固体制剂,但其提高口服生物利用度的能力尚未在体内得到证实。人们试图研发各种方法来提高 CBD 的生物利用度。本研究旨在证明非晶形 CBD 和脂基 CBD 的口服固体制剂比结晶 CBD 的口服生物利用度更高。在本交叉设计的研究中,6 头仔猪接受了 3 种 CBD 配方制剂。分析血浆中 CBD 和次级代谢产物 7 - COOH - CBD 作为肝脏降解指标。观察到非晶形制剂和脂类制剂的口服生物利用度分别增加了 10.9 倍和 6.8 倍。然而,将基于脂质的制剂施用于禁食动物时,可减少间变性。为非晶形调配物确认了肠-肝循环。最后,本研究表明,由于 CBD/代谢物比非晶形的比例更高,因此并没有发现脂质对脂质配方的预期保护作用。

56. 大麻二酚(CBD)对雄性大鼠肝癌模型组织病理学改变及基因表达的影响:Hedgehog (Hh) 信号通路在其中的作用

Hussein S, Soliman NA, Dahmy SIE, Khamis T, Sameh R, Mostafa FM. Effectiveness of cannabidiol (CBD) on histopathological changes and gene expression in hepatocellular carcinoma (HCC) model in male rats: the role of Hedgehog (Hh) signaling pathway. *Histochem Cell Biol*. 2024;161(4):337-343. doi:10.1007/s00418-023-02262-w

导致死亡的第三大常见恶性肿瘤是肝细胞癌(HCC)。Hedgehog (Hh)信号通路通过与跨膜受体 Patched-1 (PTCH-1)结合而激活,PTCH-1 可抑制跨膜 G 蛋白偶联受体 Smoothed (SMO)。本研究旨在探讨大麻二酚对二乙基亚硝胺(DENA)诱导的成年大鼠肝癌的防治作用。将 50 只雄性大鼠随机分为 5 组,每组 10 只。第一组为对照组。第二组腹腔注射 DENA 14 周。第三组口服大麻二酚(CBD) (3-30 mg/kg) 2 周, DENA 注

射 14 周。第四组大鼠口服 CBD 2 周，然后给予 DENA 注射 14 周。第五组包括最后一次注射 DENA 后口服 CBD 2 周的大鼠。检测丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)、甲胎蛋白(AFP)。提取总 RNA 后，采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 Smo、Hhip、Ptch-1 和 Gli-1 的表达。对肝组织进行组织病理学分析。给予 CBD 后，DENA 诱导的成年雄性大鼠肝癌模型的肝酶、氧化-抗氧化状态、形态学和分子参数均有明显改善。综上所述，通过对 Hh 信号系统的研究，CBD 对 DENA 诱导的成年雄性大鼠 HCC 的肝酶、氧化-抗氧化状态、形态学和分子参数均有明显改善。

57. 大麻二酚在实验性自身免疫性脑脊髓炎疾病高峰时减少体内白细胞募集到脊髓微血管

Vitarelli da Silva T, Bernardes D, Oliveira-Lima OC, et al. Cannabidiol Attenuates *In Vivo* Leukocyte Recruitment to the Spinal Cord Microvasculature at Peak Disease of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2024;9(2):537-546. doi:10.1089/can.2022.0103

简介:多发性硬化(MS)是一种中枢神经系统的慢性自身免疫性疾病，其特征是神经炎症导致脱髓鞘。相关症状导致生活质量的显著下降。大麻二酚(CBD)及其衍生物因其对 MS 症状的治疗作用而成为一种很有前景的替代疗法。目的:本研究旨在探讨 CBD 对实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)的白细胞募集相关分子和细胞事件的作用机制。材料与方法:C57BL/6 雌性小鼠随机分为 4 组:C 组(对照组)，CBD 组(大麻二酚，5 mg/kg 腹腔注射);EAE 组(实验性自身免疫性脑脊髓炎诱导组)和 EAE+CBD(实验性自身免疫性脑脊髓炎诱导+大麻二酚处理组)。结果:EAE 第 1 天至第 14 天腹腔注射 5 mg/kg CBD 可减少白细胞在脊髓微血管内的滚动和黏附以及细胞组织的浸润。脊髓中细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)的 mRNA 表达也降低。结论:纯化的 CBD 可减少 EAE 高峰期 VCAM 和 ICAM 介导的白细胞在脊髓微血管募集。

58. 人破骨细胞在体外被大麻二酚(CBD)和 Δ 9-四氢大麻酚(THC)剂量依赖性地抑制和刺激

Nielsen SSR, Pedersen JAZ, Sharma N, et al. Human osteoclasts in vitro are dose dependently both inhibited and stimulated by cannabidiol (CBD) and Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC). *Bone.* 2024;181:117035. doi:10.1016/j.bone.2024.117035

将大麻合法用于医疗或娱乐用途正变得越来越普遍。关于其对骨骼健康的潜在副作用，目前开展的临床试验很少，而且结果也相反。因此，大麻素对人体骨细胞的潜在影响需要更多的研究。我们探究了大麻二酚(CBD)和 Δ 9-四氢大麻酚(THC)(剂量范围从 0.3 到 30 μ M)对人破骨细胞的影响，以及在与成人成骨细胞谱系细胞的共培养中的影响。我们使用来自匿名献血者的 CD14+单核细胞分化的破骨细胞，以及来自人骨小梁生长物的人成骨细胞谱系细胞。我们的结果表明，THC 和 CBD 对人破骨细胞融合和骨吸收有剂量依赖性的影响。在 THC 和 CBD 较低剂量范围内，破骨细胞融合不受影响，但骨吸收增加。较高剂量时，破骨细胞融合和骨吸收均受到抑制。在共培养中，破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的碱性磷酸酶活性均受到抑制。最后，我们观察到大麻素受体 CNR2 在 CD14+单核细胞和破骨前细胞中的表达比 CNR1 高，而且在向破骨细胞分化时，CNR2 的表达降低。有趣的是，在共培养条件下，我们只检测到破骨细胞和成骨细胞的细胞核中 CNR2

的表达，而不是 CNR1 的表达。与现有关于大麻素对骨细胞影响的文献一致，我们目前的研究显示了大麻素的刺激和抑制作用。这凸显出大麻素对骨骼细胞和骨骼健康的潜在不利影响是复杂的。在考虑将大麻素用于医疗和娱乐用途时，应考虑到这种对骨骼健康的潜在不利影响以及其他潜在影响。目前的证据相互矛盾且相对缺乏。

59. 结合 3D 打印的颊膜和纳米结构脂质载体的优势用于个性化的大麻二酚递送

Abdella S, Kim S, Afinjuomo F, Song Y, Upton R, Garg S. Combining the potential of 3D printed buccal films and nanostructured lipid carriers for personalised cannabidiol delivery. *Drug Deliv Transl Res.* 2024;14(4):984-1004. doi:10.1007/s13346-023-01446-0

大麻二酚(CBD)具有神经保护、抗炎和心脏保护等多种治疗作用。然而，CBD 也有一些局限性，包括不可预测的药代动力学和较低的口服生物利用度。为了克服与 CBD 递送相关的局限，我们采用了实验设计(DoE)、脂质载体和 3D 打印技术来优化和开发负载 CBD-NLCs 的颊黏膜。采用三因素 Box-Behnken 设计优化 NLCs，分析独立因素对独立因素的影响。采用乳化-超声技术制备 NLCs。采用压力辅助微型注射器打印技术生产薄膜。制备的薄膜进行了物理化学、机械性能、释放特性和预测的体内性能研究。NLCs 的粒径范围为 12.17-84.91 nm, PDI 范围为 0.099-0.298。脂质和超声时间对粒径有正向影响，而表面活性剂浓度与粒径呈负相关。CBD-NLCs 的粒径为(94.2±0.47)nm, PDI 为 0.11±0.01, zeta 电位为(-11.8±0.52)mV。制备含有 CBD-NLCs 的羟乙基纤维素(HEC)基凝胶，并将其作为 3D 打印的材料。CBD-NLCs 薄膜显示出缓慢且持续的体外释放特征(84.0%)。含 0.4 mg CBD 的膜的预测 AUC₀₋₁₀ 小时、C_{max} 和 T_{max} 分别为 201.5μg·h/L、0.74μg/L 和 1.28 h。研究结果表明，利用 3D 打印技术可以制备 CBD-NLCs 的颊侧膜。

60. 大麻二酚通过抑制巨噬细胞浸润和 PMAIP1 诱导的血管平滑肌细胞凋亡发挥对急性主动脉夹层的保护作用

Guo Y, Che Y, Zhang X, et al. Cannabidiol protects against acute aortic dissection by inhibiting macrophage infiltration and PMAIP1-induced vascular smooth muscle cell apoptosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2024;189:38-51. doi:10.1016/j.yjmcc.2024.02.006

急性主动脉夹层(AAD)进展迅速，病死率高;因此，我们迫切需要预防 AAD 的药物。在此，我们通过建立合适的小鼠模型来研究大麻二酚(CBD)对 AAD 的治疗作用。此外，我们进行了人类 AAD 单细胞 RNA 测序和小鼠 AAD 批量 RNA 测序，以阐明 CBD 的潜在机制。通过病理学实验和体外实验验证生物信息学分析的结果，并探索 CBD 的药理功能。在 β-氨基丙腈(BAPN)诱导的 AAD 小鼠模型中，CBD 降低了 AAD 相关的发病率和死亡率，减轻了升主动脉和主动脉弓的异常扩张，并抑制了巨噬细胞浸润和血管平滑肌细胞(VSMC)的凋亡。生物信息学分析显示，促凋亡基因 PMAIP1 在人和小鼠 AAD 样本中高表达，CBD 可抑制 AAD 小鼠 PMAIP1 的表达。利用人主动脉血管平滑肌细胞(HAVSMCs)与 M1 型巨噬细胞共培养，我们发现 CBD 通过抑制 BAPN 诱导的 M1 型巨噬细胞中 PMAIP1 的过表达来减轻 HAVSMCs 线粒体依赖的凋亡。PMAIP1 可能通过调控 Bax 和 Bcl2 的表达介导 HAVSMCs 的凋亡。因此，CBD 在小鼠模型中降低了 AAD 相关的发病

率和死亡率，并减缓了 AAD 的进展。CBD 诱导的效应可能是通过抑制巨噬细胞浸润和 PMAIP1(主要表达于巨噬细胞)诱导的 VSMC 凋亡来介导的。我们的发现为 M1 型巨噬细胞和 HAVSMCs 在 AAD 进展中的相互作用提供了新的见解，突显了 CBD 作为 AAD 治疗候选药物的潜力。

61. 大麻二酚油对 DMBA 诱导的雄性大鼠实验性白血病的潜在保护和治疗作用

Soliman NA, El Dahmy SI, Khamis T, Sameh R, Alashqar SM, Hussein S. The potential protective and therapeutic effects of cannabidiol oil on experimental Leukemia induced by DMBA in male rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024;397(4):2389-2400. doi:10.1007/s00210-023-02737-6

背景:7,12-二甲基苯并蒽(DMBA)是多环芳烃家族的一员。它是一种诱变剂、致癌剂和免疫抑制剂。大麻二酚(CBD)是一种植物大麻素。它具有抗惊厥、抗炎、抗焦虑、抗氧化和抗癌的特性。本研究旨在探讨 CBD 油对 DMBA 诱导的大鼠白血病的保护和治疗作用。

方法:实验动物分为 6 组，每组 5 只。第 1 组(正常对照组)为健康大鼠。第 2 组为接受橄榄油的正常大鼠。第 3 组为接受 CBD 的正常大鼠。第 4 组为 DMBA 诱导的白血病症。第 5 组(预防组):静脉注射 DMBA 前给予 CBD 预防。第 6 组(治疗组)为 DMBA 诱导的白血病大鼠，给予 CBD 治疗。检测肝功能(总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、碱性磷酸酶(ALP)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、白蛋白、球蛋白、白蛋白/球蛋白比值)。同时检测超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)。提取总 RNA 后进行实时荧光定量 pcr 检测 LC3-II、Beclin、mTOR 和 P62 基因的表达。取肝、脾组织行组织病理学检查。

结果:第 5 组和第 6 组给予 CBD 后，大鼠的肝功能明显改善。此外，与白血病症相比，CBD 治疗后过氧化氢酶和 SOD 水平显著升高。第 5 组和第 6 组经 CBD 处理后，与未处理的大鼠相比，所有研究基因的表达均有下调。CBD 治疗在统计学上比预防性用药更有效。

结论: CBD 可显著改善成年雄性大鼠 DMBA 诱导的白血病的生化、抗氧化状态、形态学和分子生物学指标。治疗性使用比预防性使用更有效。

62. 靶向 GPR55 的 siRNA 敲低揭示了 KLS-13019 和大麻二酚的抗炎作用之间的显著差异

Brenneman DE, Kinney WA, McDonnell ME, Ippolito MJ, Ward SJ. Knockdown siRNA Targeting GPR55 Reveals Significant Differences Between the Anti-inflammatory Actions of KLS-13019 and Cannabidiol. *J Mol Neurosci.* 2024;74(2):41. Published 2024 Apr 11. doi:10.1007/s12031-024-02217-3

之前有报道 KLS-13019 可以在化疗诱导的周围神经病变(CIPN)小鼠模型中逆转紫杉醇诱导的机械性痛觉超敏。最近的研究表明，KLS-13019 可逆转紫杉醇诱导的背根神经节(DRG)培养物中炎症标志物(GPR55, NLRP3 和 IL-1 β)的增加。目前已经使用 GPR55 siRNA 探索了 KLS-13019 介导的逆转紫杉醇诱导的神经炎症的作用机制。GPR55 siRNA 预处理 DRG 培养物使胞体中 GPR55 的免疫反应(IR)面积减少 21%，神经炎 IR 面积减少 59%，这是通过高内容成像确定的。使用 24 小时逆转治疗模式，紫杉醇诱导的炎症标志物升高在 KLS-13019 治疗后被逆转到对照水平。GPR55 siRNA 联合处理后，KLS-13019 产生的这些炎症标志物的

下降显著减慢，轴突的平均 IR 面积反应减少 56%，胞体的平均 IR 面积反应减少 53%。这些数据表明，siRNA 介导的 KLS-13019 对炎症标志物相关疗效的减弱百分比与观察到的神经炎 GPR55 IR 区域的敲低百分比相似。使用大麻二酚(CBD, KLS-13019 的母本化合物)进行的类似研究对 GPR55 siRNA 未能有效减弱 (29%)的所有炎症标志物产生了较低的逆转效力(25%)。之前的研究表明，CBD 对逆转紫杉醇诱导的机械性痛觉超敏无效。目前的研究表明，KLS-13019 和 CBD 的抗炎特性之间有显著差异，这可能在 CIPN 小鼠模型中观察到的机械性痛觉超敏可逆性的差异中发挥作用。

布瓦西坦

1. 临床实践中转为布瓦西坦单药治疗: 一项回顾性研究

Lattanzi S, Foschi N, Martellino C, et al. Conversion to Brivaracetam Monotherapy in Clinical Practice: A Retrospective Study. *Neurol Ther.* 2024;13(2):389-398. doi:10.1007/s40120-024-00580-2

研究背景: 本研究旨在评估布瓦西坦(BRV)作为成人局灶性癫痫转化单药治疗的有效性和安全性。

方法: 本研究为回顾性、观察性、非干预性研究, 研究对象为背景抗发作药物(ASMs)停药后转为 BRV 单药治疗的成人局灶性癫痫患者。主要疗效指标为 6 个月和 12 个月时单一 ASM 的 BRV 保留率。次要结局包括 6 个月和 12 个月无发作率。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 AEs 而停止治疗的发生情况。

结果: 本研究共纳入 44 名研究对象, 中位年龄 63.5(44-73.5)岁。17 例患者在基线时无发作, 其中 9 例因缺乏耐受性而从左乙拉西坦转换。BRV 单药治疗 6 个月保留率为 88.6%(39/44), 12 个月保留率为 83.9%(26/31)。随访 6 个月无发作率为 72.7%(32/44), 12 个月无发作率为 58.1%(18/31)。BRV 单药治疗 6 个月时中位维持剂量为 150 (100-200)mg/d, 12 个月时中位维持剂量为 125 (100-200)mg/d。6/44 例 (13.6%)患者发生不良事件, 2/44 例(4.5%)患者停用 BRV。报告的不良反应为嗜睡(n = 3)、疲劳(n = 2)、易激惹(n = 1);无严重不良事件发生。47.7%(21/44)的患者 BRV 单药治疗是由左乙拉西坦直接转换而来。在从左乙拉西坦转为 BRV 单药治疗的患者中, 6 个月和 12 个月时的治疗保留率和无发作率较高。

结论: 在真实世界中, 布瓦西坦可能是局灶性癫痫患者转为单药治疗的一种较好选择。

2. 布瓦西坦在反复脑电图放电新生儿中的药代动力学和安全性: 一项多中心、开放标签、单臂研究

Pressler R, Boylan G, Dempsey E, et al. Pharmacokinetics and safety of brivaracetam in neonates with repeated electroencephalographic seizures: A multicenter, open-label, single-arm study. *Epilepsia Open.* 2024;9(2):522-533. doi:10.1002/epi4.12875

目的: 评估布瓦西坦(BRV)在既往抗发作药物(ASMs)未能控制反复脑电图放电的新生儿中的药代动力学(PK)、安全性和耐受性。

方法: 这是一项多中心、开放、单臂 2 期研究(N01349/NCT03325439); 纳入经视频脑电图证实反复发作(持续 ≥ 10 s)且至少 1 次 ASM 发作控制不佳的新生儿。筛选期(最长 36 小时)之后是 48 小时评估期, 在此期间, 患者接受每日 2 次(b.i.d.), 每次 0.5 mg/kg BRV 静脉给药(IV)。从 BRV 获益的患者(研究者意见)可在延长期继续接受每日 2 次, 每次 0.5 mg/kg (IV 或口服溶液)的 BRV。结局包括首剂给药后的 BRV 血浆浓度(主要)和治疗中出现的不良事件(TEAEs)发生率。

结果:6 例患儿(中位[范围]出生后年龄: 1.5 [1.0,6.0]天)接受了 ≥ 1 剂 BRV 治疗。6 例患者均完成评估期;2 人进入并完成了延长期。总体而言(评估期和扩展期), 3 例患者接受了 1 剂 0.5 mg/kg BRV, 3 例接受了 1 剂以上 BRV。BRV(静脉和口服液)暴露时间的中位数(范围)为 1.5 (1.0,29.0)天($n = 6$), 静脉给药后 0.5-1、2-4 和 8-12 小时, BRV 的几何(GeoCV)血浆浓度分别为 0.53 mg/L (15.40% $n = 5$)、0.50 mg/L (28.20% $n = 6$)和 0.34 mg/L (13.20% $n = 5$)。估算个体和群体 BRV 的 PK 谱, 并利用贝叶斯反馈计算个体 PK 参数。3 例患者发生了 4 次 TEAEs, 均与 BRV 无关。

意义:新生儿的 BRV 血浆浓度与接受 BRV 口服液的大龄儿童的数据一致, 与接受名义上静脉剂量 25 mg bid 的成人数据一致。BRV 耐受性良好, 没有报告与药物相关的 TEAEs。

简单概括:治疗新生儿惊厥的药物很少。在欧洲(年龄 ≥ 2 岁的患者)和美国(年龄 ≥ 1 个月的患者), 布瓦西坦被批准用于治疗儿童和成人的局灶性癫痫发作。本研究对 6 例反复癫痫发作的新生儿静脉给予布瓦西坦治疗。研究医生从新生儿取了血样, 并测量了布瓦西坦的含量。新生儿血浆中的布瓦西坦浓度与年龄较大儿童和成人的数据一致。没有关于布瓦西坦相关医疗问题的报告。

3.布瓦西坦在临床实践中的应用:关于其作为局灶性癫痫及其他疾病的一线附加疗法的德尔菲共识

Lattanzi S, Chiesa V, Di Gennaro G, et al. Brivaracetam use in clinical practice: a Delphi consensus on its role as first add-on therapy in focal epilepsy and beyond [published correction appears in *Neurol Sci.* 2024 Apr 11;:]. *Neurol Sci.* Published online April 1, 2024. doi:10.1007/s10072-024-07485-w

背景:抗发作药物仍然是治疗癫痫的基石, 尽管有一部分患者在适当的治疗下仍会有癫痫发作。癫痫的治疗选择既要考虑到患者个体因素, 也要考虑药物的可及性。布瓦西坦是第三代抗发作药物。

方法:通过德尔菲专家共识, 明确布瓦西坦在临床实践中的作用, 并就其作为 ASM 的首次添加和在特定的临床场景中的使用提供指导。专家小组在回顾文献后起草了 15 项共识声明, 所有声明均在第一轮投票中获得通过。该共识指出, 在不同的临床情况下, 布瓦西坦可作为良好的候选治疗方案, 包括首次添加用药。

结果:总体而言, 布瓦西坦具有许多优点, 包括起效快、药代动力学特征良好、药物相互作用少、广谱活性以及对各种剂量的良好耐受性; 这些特点使其成为治疗局灶性癫痫患者的合适选择。布瓦西坦也与持续的临床应答和长期良好的耐受性相关。

结论:本德尔菲专家共识指出的这些特点, 也支持布瓦西坦作为老年人和卒中后癫痫或癫痫持续状态患者的早期添加治疗药物。

4.布瓦西坦辅助治疗使用特定抗癫痫药物时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

Moseley B, Bourikas D, Dimova S, Elmoufti S, Borghs S. 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;41(4):1746-1758. doi:10.1007/s12325-024-02795-z

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药物(ASMs)的成人局灶性癫痫发作患者的疗效和耐受性。

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合并使用 ASMs 但未控制的局灶性发作患者随机分配接受 BRV (50-200 mg/d)或安慰剂治疗。

结果:共检出卡马西平(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 种并存性 ASMs。与安慰剂组相比, BRV 组每 28 日局灶性发作频率的降幅范围为 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。根据 BRV 组(范围 60.8-74.5%)或安慰剂组(范围 53.8-66.7%)患者的特异性伴随性 ASMs 进行亚组分析, 治疗中出现的不良事件(TEAEs)的总体发生率在各亚组中总体相似。在 BRV 患者(范围 35.2-48.3%)中, 所有亚组的药物相关 TEAEs 在数值上均高于安慰剂组(范围 23.9-37.1%)。在各亚组中, BRV 组患者的 TEAEs 相关停药率为 2.9%-13.3%, 安慰剂组患者的 TEAEs 相关停药率为 0-5.7%。

结论:BRV 是一种对合并使用特异性 ASMs 的局灶性癫痫发作患者的有效且耐受性良好的治疗药物。这些数据表明, 在这些患者中, BRV 能够提供额外治疗效益。

5.布瓦西坦辅助治疗未控制局灶性发作的亚洲成年患者的疗效、安全性和耐受性: 一项 3 期随机、双盲、安慰剂对照试验

Inoue Y, Tiamkao S, Zhou D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam in adult Asian patients with uncontrolled focal-onset seizures: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia Open.* Published online April 4, 2024. doi:10.1002/epi4.12929

目的:评估布瓦西坦(BRV)辅助治疗亚洲成人局灶性发作(FOS)患者的疗效、安全性和耐受性。

方法:本 III 期、随机、双盲、安慰剂对照研究(EP0083;NCT03083665)评估了在目前使用 1 或 2 种抗发作药物同时治疗的情况下, 伴/不伴有继发全面性(局灶进展至双侧强直阵挛发作)的 FOS 患者($\geq 16-80$ 岁)使用 BRV 50 mg/d 和 200 mg/d 的疗效。8 周的基线后, 患者以 1 : 1 : 1 的比例被随机分配接受安慰剂、BRV

50 mg/d 或 BRV 200 mg/d, 并进入 12 周的治疗期。疗效结局:与安慰剂相比, 28 天 FOS 频率的降低百分比(主要);FOS 频率的 50%应答率;FOS 频率相对于基线的中位降低百分比;治疗期间无发作(次要)。主要安全性终点:治疗相关不良事件(TEAEs)发生率; TEAEs 导致的治疗中断;严重的 TEAEs。

结果:本研究共纳入 448 例患者(平均年龄 34.5 岁;53.8%的女性)接受了 ≥ 1 剂研究药物(安慰剂/BRV 50 mg/BRV 200 mg/d: n = 149/151/148)。与安慰剂组相比, BRV 50 mg/d 和 200 mg/d 组在 28 天调整后的 FOS 频率分别降低了 24.5% ($p = 0.0005$)和 33.4% ($p < 0.0001$), 50%应答率分别为 19.0%和 41.1%和 49.3% (安慰剂/BRV 50 mg/BRV 200 mg/d) (两组与安慰剂组相比, $p < 0.0001$)。在安慰剂/BRV 50 mg/BRV 200 mg/d 这三组中, FOS 频率相对于基线的中位降低百分比分别为 21.3%/38.9%/46.7%。总体而言, 在安慰剂、BRV 50 mg/d 和 BRV 200 mg/d 治疗期间, 分别有 0、7(4.6%)和 10(6.8%)例患者被归类为无癫痫发作(BRV 50 mg/200 mg/d vs.安慰剂, $p = 0.0146/p = 0.0017$)。TEAE 发生率在安慰剂组 (58.4%)和所有接受 BRV 的患者(58.5%)之间相似;BRV 50 mg/d 和 BRV 200 mg/d 的 TEAE 发生率分别为 57.0%和 60.1%。总体而言, 0.7%的安慰剂组患者和 2.0%的 BRV 组患者报告了严重 TEAEs(BRV 50 mg/d 和 BRV 200 mg/d 的发生率分别为 1.3%和 2.7%), 20.1%的安慰剂组患者和 33.1%的 BRV 组患者报告了与药物相关的 TEAEs (BRV 50 mg/d 和 BRV 200 mg/d 的发生率分别为 26.5%和 39.9%)。4.7%的安慰剂组患者和 3.0%的 BRV 组患者因 TEAEs 停药(BRV 50 mg/d 和 BRV 200 mg/d 的停药发生率分别为 2.6%和 3.4%)。

意义:BRV 辅助治疗亚洲成年 FOS 患者有效且耐受性良好。疗效和安全性特征与非亚洲人群中进行的 BRV 研究一致。

总结:布瓦西坦用于治疗癫痫患者的部分性或局灶性发作。关于布瓦西坦的大多数研究纳入的是来自非亚洲种族背景的人。在这项研究中, 449 名亚洲成人癫痫患者参与了研究。1 / 3 每天服用 50 mg 布瓦西坦, 1 / 3 服用 200 mg 布瓦西坦, 1 / 3 服用安慰剂, 持续 12 周。平均而言, 服用布瓦西坦的患者比服用安慰剂的患者癫痫发作更少。大多数副作用为轻度, 观察到的副作用数量和类型与该药物的预期一致。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺和其他少用抗发作药物的致畸性

Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, et al. Teratogenicity of zonisamide and other little-used antiseizure medications. *Seizure*. 2024;117:198-201. doi:10.1016/j.seizure.2024.03.002

目的:调查澳大利亚孕妇宫内暴露于不常用抗发作药物的致畸风险。

方法:分析拉乌尔·瓦伦堡澳大利亚抗癫痫药物妊娠登记数据。

结果:孕妇至少在妊娠前半期服用唑尼沙胺与致畸风险显著增加有关,与服用其他九种澳大利亚不常用抗发作药物无统计学相关性。

结论:唑尼沙胺的致畸风险,可能与其他磺胺类碳酸酐酶抑制剂,如托吡酯和乙酰唑胺类似。

2. 唑尼沙胺通过蛋白酶体抑制减轻小鼠压力超载引起的心肌肥大

Wu Q, Liu WJ, Ma XY, et al. Zonisamide attenuates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice through proteasome inhibition. *Acta Pharmacol Sin*. 2024;45(4):738-750. doi:10.1038/s41401-023-01191-7

心肌肥大是一种病理性心肌增厚,最终会导致心力衰竭。我们之前报道了唑尼沙胺,一种抗癫痫药物,在小鼠模型中减轻压力超载引起的心肌肥大和糖尿病性心肌病。此外,我们发现抑制蛋白酶体激活糖原合成激酶 3 (GSK-3)从而减轻心肌肥厚是一种重要的抗肥厚策略。在本项研究中,我们探究了唑尼沙胺是否通过抑制蛋白酶体来预防压力过载引起的心肌肥大。经主动脉缩窄术(TAC)可诱导小鼠压力超负荷性心肌肥厚。术后 2 天给予唑尼沙胺(10、20、40 mg·kg⁻¹·d⁻¹, i.g.),持续 4 周。我们发现唑尼沙胺的使用显著减轻了心功能受损。此外,唑尼沙胺可显著抑制 TAC 小鼠心脏组织中蛋白酶体活性以及 20 S 蛋白酶体亚基 β 型(PSMB1、PSMB2 和 PSMB5)和 19 S 蛋白酶体调节颗粒(RPT1、RPT4)表达水平。在新生大鼠心肌细胞(NRCMs)中,唑尼沙胺(0.3 μ M)可抑制血管紧张素 II (Ang II)引起的心肌肥大,并显著抑制蛋白酶体活性、蛋白酶体亚基和蛋白酶体调节颗粒。在 Ang II 处理的 NRCMs 中,我们发现 18 α -甘草酸(18 α -GA, 2 mg/ml),一种蛋白酶体诱导剂,消除了唑尼沙胺对心肌肥大和蛋白酶体的保护作用。此外,唑尼沙胺通过抑制 GSK-3 上游磷酸化的 AKT(蛋白激酶 B, PKB)和磷酸化的肝激酶 B1/AMP-活化的蛋白激酶(LKB1/AMPK α)激活 GSK-3。唑尼沙胺还抑制了 GSK-3 的下游信号蛋白,包括细胞外信号调节激酶(ERK)和 GATA 结合蛋白 4 (GATA4),两者都是肥厚因子。总的来说,这项研究强调了唑尼沙胺作为一种新的心肌肥厚治疗药物的潜力,因为它通过抑制蛋白酶体显示出强大的抗肥厚潜力。

3. 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

Essam M, Hamid E, Abushady E, El-Balkimy M, Antonini A, Shalash A. Role of zonisamide in advanced Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled study. *Neurol Sci.* 2024;45(4):1725-1734. doi:10.1007/s10072-024-07396-w

背景: 唑尼沙胺(ZNS)对帕金森病的运动症状有一定疗效;然而, 其对非运动症状(NMSs)和生活质量(QoL)的影响仍缺乏更多的证据。这项随机双盲安慰剂对照交叉研究探讨了 ZNS 对晚期 PD 患者运动和 NMS 症状以及生活质量的影响。

方法: 将 Hoehn-Yahr 分期 ≥ 2 ("On" 状态)且每日至少停药 2 小时的 PD 患者随机分为 ZNS 25 mg、ZNS 50 mg 和安慰剂组。各组在基线、1 个月和 3 个月随访时进行评估。主要终点是 MDS-UPDRS III "On" 总分的变化, 次要终点是最终评估时 MDS-UPDRS 总分、第 I 和第 IV 部分、非运动症状量表和帕金森病问卷-39 的变化。

结果: 1 个月随访时有 69 例患者评估了 ZNS 的有效性, 3 个月随访时有 58 例患者评估了 ZNS 的有效性。主要终点显示, 与安慰剂组相比, ZNS 25 mg 组症状有显著改善($p = 0.009$)。在最终评估时, 与安慰剂相比, ZNS 25 mg 组在 MDS-UPDRS 总分和部分分、运动迟缓、震颤和波动的功能方面表现出显著改善。除镇静作用外, 运动障碍、NMSs、生活质量或副作用均无变化。

结论: 在其他多巴胺能药物剂末时, ZNS 作为辅助治疗药物对改善运动症状有良好的效果, 并且未加重运动障碍; 但对 NMSs 和 QoL 的影响有限。

拉考沙胺

1.拉考沙胺致癫痫患儿皮疹的临床观察与分析

Guo Y, Liu Y, Li D, Wang X, Huang S, Yang L. Clinical observation and analysis of rash caused by lacosamide in children with epilepsy. *Seizure*. 2024;117:105-110. doi:10.1016/j.seizure.2024.02.006

目的:引起临床对拉考沙胺引起皮疹的重视。

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。我们聚焦于使用拉考沙胺治疗后出现皮疹的患者,并分析了其在使用拉考沙胺治疗后出现皮疹的危险因素。

结果:190 例接受拉考沙胺治疗的患者中,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 例使用了多种抗发作药物,其中 7 例使用了四种或四种以上的抗发作药物。4 例患者行 HLA-B*1502 基因检测,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%的患者在使用拉考沙胺后出现了皮疹。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更容易发生皮疹,并且通常在治疗开始后 10 天内发生。

2.拉考沙胺治疗 4 岁以下儿童癫痫的有效性和安全性:来自中国的一项前瞻性队列研究结果

Xiong L, He H, Wang D, Liu T, Xiao N. Effectiveness and safety of Lacosamide in pediatric patients with epilepsy under four years: Results from a prospective cohort study in China. *Seizure*. Published online April 10, 2024. doi:10.1016/j.seizure.2024.04.009

背景与目的:拉考沙胺(LCM)在临床试验中显示出良好的疗效和安全性。然而,在真实世界中,儿童-尤其是 4 岁以下儿童的证据有限。本研究基于中国儿童癫痫登记系统的数据,探讨 LCM 在 4 岁以下癫痫患者中的治疗效果和安全性。

方法:采用前瞻性队列研究方法,对 4 岁以下初治接受 LCM 单药或辅助治疗的患者进行研究。以随访期间 LCM 的保留率、50%应答率和无发作率评价治疗效果。采用 Kaplan-Meier 生存模型评估 LCM 保留率。以百分比报告不良事件发生率。

结果:对 109 例患者平均随访 18.6 个月,59 例接受 LCM 单药治疗,50 例接受 LCM 添加治疗。局灶性癫痫 60 例,全面性癫痫 44 例,局灶性癫痫合并全面性癫痫 5 例。单药治疗组 70%的患者和添加治疗组 41%的患者在没有其他治疗的情况下继续接受 LCM 治疗至少 1 年。在单药治疗的患者中,12 个月时 50%的缓解率和无发作率分别为 75%和 56%;添加治疗组分别为 51%和 36%。两个治疗组的基线发作频率均较低(单药治疗: $p < 0.001$;添加治疗: $p = 0.02$),并且单药治疗组中较低年龄($p = 0.04$)与较高的 LCM 保留率相关。15 例患者(13.8%)报告了不良事件,其中嗜睡最常见(7/15)。

结论:本研究提供了全面的信息和高质量的数据,证明了 LCM 的有效性和安全性。本研究为特定年龄组癫痫患者使用 LCM 治疗补充了可靠的真实世界证据,填补了空白。

左乙拉西坦

1.左乙拉西坦和苯巴比妥治疗新生儿癫痫发作的比较结果:回顾性分析

Toptan HH, Karadag NN, Topcuoglu S, et al. Comparative Outcomes of Levetiracetam and Phenobarbital Usage in the Treatment of Neonatal Seizures: A Retrospective Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(7):800. Published 2024 Apr 7. doi:10.3390/healthcare12070800

目的和目标:本研究的主要目的是对左乙拉西坦(LEV)和苯巴比妥(PB)作为一线治疗新生儿癫痫发作的安全性和有效性进行比较分析。本研究旨在评估和比较不良反应的发生率,并确定与使用这些抗癫痫发作药物(ASMs)相关的出院率和死亡率。通过这种比较,本研究试图优化癫痫发作新生儿的照护。

材料和方法:本回顾性队列研究评估了 2015 - 2020 年在 Zeynep Kamil 医院治疗癫痫发作的 104 例新生儿,排除了非 PB/LEV 抗癫痫药物。癫痫发作的特征使用脑电图(EEG)记录,并根据病因和频率分类。通过脑电图确认癫痫发作停止来评估治疗效果。记录不良反应和人口统计数据。统计学分析采用 SPSS 软件,采用 Shapiro-Wilk 检验、独立 t 检验、Mann-Whitney U 检验和卡方检验,显著性阈值 $p < 0.05$ 。

结果:总体而言,104 名接受一线 ASM 治疗的新生儿纳入了疗效评估;使用 PB 的占 68.26%,使用 LEV 的占 31.74%。总体完全缓解率为 40.38%,PB 组与 LEV 组差异无统计学意义($p = 0.309$)。发生率比(IRR)显示,癫痫发作频率对治疗效果有显著影响,罕见发作的 IRRs 为 2.09,频繁发作为 3.25,癫痫持续状态为 4.01,表明癫痫发作频率越高治疗反应率越高。对于二线治疗,在 62 名患者的亚组中,PB 相较于 LEV 有轻微但不显著的优势,优势比为 1.09,表明对 LEV 的反应略好。PB 组不良事件发生率明显更高,67 例新生儿中有 19 例(28.36%)发生不良事件,而 LEV 组 71 例新生儿中仅有 2 例(2.82%)发生不良事件($p < 0.001$)。两组患者出院率无统计学差异(PB, 67.61%;LEV,75.76%; $P = 0.674$)。有趣的是,LEV 组的死亡率(45.45%)显著高于 PB 组(22.54%); $P = 0.045$)。

结论:该研究强调了 LEV 在新生儿癫痫发作管理的安全性方面优于 PB,其不良事件发生率显著更低。在新生儿癫痫发作的二线治疗中,PB 似乎更有效。尽管在出院率方面没有显著差异,但与 LEV 相关的较高死亡率值得进一步研究。这些发现提示在新生儿照护中应谨慎选择抗癫痫药物,根据其安全性优先选择 LEV。

2.左乙拉西坦在真实世界的安全性:基于 FAERS 数据库的药物不良反应挖掘与分析

He Z, Liu C, Lin L, Feng G, Wu G. Real-world safety of Levetiracetam: Mining and analysis of its adverse drug reactions based on FAERS database. *Seizure*. 2024;117:253-260. doi:10.1016/j.seizure.2024.03.009

简介:左乙拉西坦是一种应用较广的新型抗癫痫药物。然而,关于其不良影响的信息有限。本研究旨在全面调查、评估和提供关于左乙拉西坦安全性的证据,依靠 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库的数据,以推进知情的临床决策。

方法:采用报告优势比(ROR)、比例报告比(PRR)以及美国药品和保健产品监管局(MHRA)的分析等多种统计方法来识别左乙拉西坦相关的不良反应。与指定医疗事件(DME)一致的积极信号被挑出来进行重点比较和讨论。

结果:对 26182 例与左乙拉西坦相关的不良事件进行分析,发现跨越 22 个系统器官类别(SOCs)共 692 例阳性事件。神经系统疾病是最常见的报告,其次是精神疾病,以及一般疾病和给药部位状况。在 DME 中发现了 11 个与首选术语(PTs)一致的阳性事件,主要集中在 6 个 SOC 中。其中,横纹肌溶解、Stevens-Johnson 综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松解(TEN)、嗜酸性粒细胞增多的药物反应和系统性症状(DRESS)表现出较大的 A、ROR 和卡方值。此外,与自然流产、药物相互作用、尿道闭锁、室间隔缺损、房间隔缺损相关的 PTs 表现出显著的强度。

结论:本研究提示使用左乙拉西坦有引起横纹肌溶解、SJS、TEN、DRESS 及自然流产的潜在风险。药物相互作用、尿道闭锁、室间隔缺损、房间隔缺损等相关事件在临床应用中应引起高度重视。

3.血清左乙拉西坦水平作为主要终点的可靠性如何?

Alshaya AI, Alhammad AM. How Reliable Are Serum Levetiracetam Levels to Be Used as a Primary Endpoint?. *Crit Care Med.* 2024;52(4):e203-e204. doi:10.1097/CCM.0000000000006145

(本文无摘要)

4.妊娠合并癫痫的左乙拉西坦剂量调整策略:病例报告及文献复习

Liu R, Xiao L, Liu X, Xiao C. Dose adjustment strategy of levetiracetam in pregnant patients with epilepsy: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(17):e37977. doi:10.1097/MD.00000000000037977

理论基础:妊娠期癫痫患者易发生早产、死产或剖宫产,其死亡率比正常孕妇高近 10 倍。我们权衡了抗癫痫药物(AEDs)对胎儿的潜在负面影响和实现癫痫发作控制的必要性。妊娠期间使用 AEDs 治疗是孕妇和医疗团队面临的主要挑战。

患者顾虑:本文报告了两例妊娠合并癫痫的年轻女性。

干预:在治疗药物监测指导下调整左乙拉西坦剂量,以减少癫痫发作对胎儿的影响及药物不良反应引起的生殖毒性发生率。

结局:2 例妊娠患者癫痫控制良好,新生儿无遗传性疾病。

经验:建议对妊娠合并癫痫的患者定期监测血清左乙拉西坦水平。为妊娠期调整药物治疗方案和药物管理提供更精准的指导奠定了基础。

5.神经肿瘤幕上手术的术中癫痫发作:对 353 例患者使用左乙拉西坦和术中监测预防作用的研究

Battista F, Muscas G, Parenti A, et al. Intraoperative seizures during neuro-oncological supratentorial surgery: the role of prophylaxis with levetiracetam and intraoperative monitoring in a consecutive series of 353 patients. *J Neurosurg Sci*. Published online April 2, 2024. doi:10.23736/S0390-5616.24.06154-X

背景:本研究旨在探讨左乙拉西坦在神经外科手术中预防惊厥性术中癫痫发作(IOS)的作用。

方法:回顾性分析 2021 年 1 月至 2022 年 10 月机构数据库中手术切除的幕上脑肿瘤病例。患者在全身麻醉和清醒状态下进行手术,采用运动诱发电位(MEP)和皮层直接刺激进行皮层定位。对有癫痫发作史者,在切皮前给予左乙拉西坦 1000 mg 静脉滴注。排除了所有幕下病例。

结果:本研究共检索到 353 例符合要求的病例,其中 22 例(6.2%)患者发生了 IOS。149 例患者预防性使用了左乙拉西坦,其中 16 例(10.7%)发生 IOS。未预防性使用左乙拉西坦者 IOS 发生率(3.5%)显著更低 ($P<0.001$, OR=3.38 [1.35-8.45], RR=3.12[1.32-7.41])。Penfield 技术诱发的 IOS 发生率为 31.8% (7 / 22)($P=0.006$, RR 5.4 [1.44-20.58], OR 21[2.3-183.9]),五个成串刺激诱发的 IOS 发生率为 8.7% (2 / 22)($P=0.2$, RR 2.3 [0.99-5.67], OR 6.5[0.55-76.17])。经颅 MEPs 未诱发 IOS。

结论:无论肿瘤的组织学类型和 IONM 情况如何,使用左乙拉西坦预防的 IOS 发生率并未显著低于未使用左乙拉西坦患者。与 Penfield 技术刺激相比,经颅刺激(MEP)和五成串刺激均不会增加 IOS 的发生风险。

6.左乙拉西坦成功治疗疑似肌阵挛发作犬 5 只(2016-2022)

Linder J, Mehra J, Miller S, Lewis MJ, Bentley RT, Thomovsky S. Use of levetiracetam for the successful treatment of suspected myoclonic seizures: five dogs (2016-2022). *J Small Anim Pract*. Published online April 2, 2024. doi:10.1111/jsap.13719

目的:肌阵挛发作被认为是一种全面性发作的类型,其特征是身体短暂的、抽搐的运动。本研究的目的是描述特发性犬肌阵挛发作的疑似病例,并讨论抗惊厥药左乙拉西坦在这些病例中的应用价值。

材料和方法:在病因学上疑似特发性痫性肌阵挛的犬被考虑纳入。我们查阅了病历,了解了体格检查和神经系统检查结果、临床病理结果和诊断性影像学结果。所有纳入的狗均接受左乙拉西坦治疗,并报告其应答情况。

结果:共纳入 5 只疑似肌阵挛发作的犬,均由兽医神经科医师亲自或录像观察到。治疗前肌阵挛发作持续时间为 1 天-1 年。其中一只犬还经历了全面性强直阵挛发作。所有犬均给予左乙拉西坦治疗。2 只犬经历了长期无肌阵挛发作期(无发作持续时间至少 1 年),2 只犬经历了肌阵挛发作频率的显著降低。有一只犬的肌阵挛发作在使用左乙拉西坦后立即缓解,尽管左乙拉西坦仅在该犬肌阵挛发作后使用了 1 个月。

临床意义:肌阵挛发作在病因上可为特发性。左乙拉西坦能有效地快速停止肌阵挛发作,降低肌阵挛发作频率。

吡仑帕奈

1. 吡仑帕奈治疗多种癫痫病因的临床实践:来自 PERMIT 扩展研究的证据

Strzelczyk A, Maschio M, Pensel MC, et al. Perampanel for Treatment of People with a Range of Epilepsy Aetiologies in Clinical Practice: Evidence from the PERMIT Extension Study. *Neurol Ther*. Published online April 28, 2024. doi:10.1007/s40120-024-00618-5

引言:评估抗发作药物在不同病因癫痫治疗中的有效性是重要的,因为这样可以优化个体化治疗。我们使用吡仑帕奈有效性和耐受性汇总分析(PERMIT)扩展研究的数据,评估在临床实践中使用吡仑帕奈(PER)治疗不同病因癫痫患者的有效性和安全性/耐受性。

方法:对来自已知病因个体的 PERMIT 扩展数据进行事后分析。3、6、12 个月评估保留率。在 3、6、12 个月和末次随访时评估疗效(末次观察结转)。疗效评估包括有效率(发作频率减少 $\geq 50\%$)和无发作率(至少自上一次随访以来无发作)。通过评估不良事件(AEs)和导致停药的 AEs 来评估安全性/耐受性。

结果:共纳入 PERMIT 扩展数据中 1945 例结构病因、1012 例遗传病因、93 例感染病因和 26 例免疫病因的患者。12 个月时的保留率分别为 61.1%(结构)、65.9%(遗传)、56.8%(感染)和 56.5%(免疫)。末次随访时,发作缓解率(总癫痫发作)分别为 43.3%(结构)、68.3%(遗传)、37.0%(感染)和 20.0%(免疫),相应的无发作率分别为 15.8%、46.5%、11.1%和 5.0%。不良反应的发生率分别为 58.0%(结构)、46.5%(遗传)、51.1%(感染)和 65.0%(免疫),12 个月以上由于不良反应的停药率分别为 18.9%、16.4%、18.5%和 21.7%。各病因亚组报告的不良反应类型基本一致,未出现特异质不良反应。

结论:虽然 PER 在临床实践中用于治疗不同病因的癫痫患者有效且耐受性良好,但其疗效和耐受性在不同亚组中的差异表明,PER 可能对特定病因的癫痫患者效果更好。

2. 结构连接作为癫痫患者吡仑帕奈反应的预测因素

Lee DA, Lee HJ, Park KM. Structural connectivity as a predictive factor for perampanel response in patients with epilepsy. *Seizure*. Published online April 29, 2024. doi:10.1016/j.seizure.2024.04.026

目的:本研究旨在确定可预测吡仑帕奈(PER)疗效的临床特征,并确定结构连接是否为预测因素。

方法:纳入接受 PER 治疗的癫痫患者,并随访至少 12 个月。PER 反应良好者(无发作或发作减少超过 50%)与 PER 反应不良者(发作减少少于 50%或无反应)分开分类。基于弥散张量成像进行图论分析,计算癫痫患者结构连接的网络测量值。

结果:本研究共纳入 106 例癫痫患者,PER 反应良好者 26 例,PER 反应不良者 80 例。与 PER 反应不良的患者相比,PER 反应良好的患者在 PER 给药前使用的抗癫痫药物较少(3 vs.4;P = 0.042)。PER 反应良好患者早期接受 PER 治疗的比例高于 PER 反应不良患者(46.2% vs.21.3%, p = 0.014)。在皮质结构连接方面,

PER 良好应答者的全局效率高于 PER 不良应答者，而特征路径长度低于 PER 不良应答者(0.647 vs.0.635, $p = 0.006$;1.726 vs. 1,759, $p = 0.008$)。对于皮质下结构连接，PER 反应良好组的平均聚类系数和小世界指数高于 PER 反应不良组(0.821 vs.0.791, $p = 0.009$;0.597 vs.0.560, $p = 0.009$)。

结论:本研究表明，PER 早期给药可以预测癫痫患者的 PER 反应，结构连接在预测 PER 反应方面具有潜在的临床应用价值。

3.吡仑帕奈作为儿童癫痫的首个添加药物的疗效和安全性:一项真实世界多中心前瞻性观察研究

Mai J, Li H, He Y, et al. Efficacy and safety of perampanel as the first add-on therapy for children with epilepsy: A real-world multicenter prospective observational study. *Seizure*. 2024;117:44-49. doi:10.1016/j.seizure.2024.01.011

目的:吡仑帕奈(PER)是一种作用机制新颖的新型抗发作药物(ASM)。本研究旨在确定在癫痫儿童和青少年(年龄, 4-18岁)单药治疗的基础上加用 PER 的疗效和安全性。

方法:采用多中心前瞻性观察性研究，纳入 2021 年 7 月至 2022 年 10 月 ASM 单药治疗无效的儿童和青少年(年龄 4-18 岁)癫痫患者。PER 作为入组患者的第一种添加药物。治疗 6 个月期间主要观察指标为无发作率、有效率、无效率和药物保留率。根据治疗效果对患者进行分组，对影响疗效的因素进行统计学分析，并记录不良反应。

结果:本研究共纳入了 93 例癫痫患者。其中 9 例患者失访(失访率为 9.7%)，84 例患者纳入分析。5 例疗效不明的患者因不可耐受的不良反应过早停药，其他 79 例患者(男 48 例，女 31 例;平均年龄 11.0 ± 3.9 岁)最终纳入了分析。其中，遗传性癫痫 22 例，结构性癫痫 36 例。PER 起始使用时的癫痫病史平均为 (4.0 ± 3.8) 年，PER 加用的维持剂量平均为 (4.5 ± 1.8) mg/d(相当于 0.14 ± 0.07 mg/kg/d)。79 例患者中，28 例诊断为癫痫综合征，其中 13 例为自限性癫痫伴中央颞区棘波，其中 9 例在加用 PER 后随访 6 个月无发作，无发作率为 69.2%。79 例患者的无发作率、有效率和保留率分别为 45.6%、74.7%和 82.1%。纳入分析的 84 例患者中，20 例出现不良反应，主要为头晕(8 例)、嗜睡(6 例)、烦躁(4 例)，其中 4 例患者同时出现两种不良反应。单因素分析显示，结构性癫痫组与非结构性癫痫组之间，以及基线使用不同 ASM 组之间的疗效差异有统计学意义，提示这些因素影响了 PER 作为首个添加治疗药物的疗效。

结论:随访 6 个月内，PER 作为首个添加治疗药物对儿童及青少年癫痫患者的总有效率为 74.7%，具有较好的安全性和耐受性。基线使用不同 ASM 和癫痫的病因分类(结构性或非结构性)是影响 PER 作为首个添加治疗药物疗效的因素。

4.AMPA 受体拮抗剂吡仑帕奈在小鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的抗凋亡作用

Kawakita F, Nakano F, Kanamaru H, Asada R, Suzuki H. Anti-Apoptotic Effects of AMPA Receptor Antagonist Perampanel in Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Mice. *Transl Stroke Res.* 2024;15(2):462-475. doi:10.1007/s12975-023-01138-4

本研究旨在探讨在蛛网膜下腔出血(SAH)中, AMPA (α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸)受体(AMPA)的激活是否诱导急性神经元凋亡, 并被临床可用的选择性 AMPAR 拮抗剂和抗癫痫药物吡仑帕奈(PER)抑制, 以及其机制是否包括炎症相关的基质细胞蛋白——骨膜蛋白 (periostin) 的上调。假手术和血管内穿孔 SAH 小鼠随机腹腔注射 3 mg/kg PER 或溶媒。SAH 后神经功能损伤和 caspase 依赖性神经元凋亡增加与 AMPAR 亚基 GluA1 和 GluA2 的激活, 以及 periostin 和促炎细胞因子白细胞介素-1 β 和-6 的上调有关, 所有这些都受到 PER 抑制。PER 还抑制了视频脑电图(EEG)监测中 SAH 后与惊厥无关的总频谱功率的增加。侧脑室注射重组 periostin 可阻断 PER 对神经元的抗凋亡作用。侧脑室注射 GluA1 和 GluA2 选择性激动剂加重了 SAH 后的神经功能损伤、神经元凋亡和 periostin 上调, 但没有增加脑电图总频谱功率。与 3 mg/kg 的 PER 相比, 10 mg/kg 的 PER 具有更强的抗凋亡作用。因此, 本研究首次表明 AMPAR 激活至少部分通过上调 periostin 导致 SAH 后神经元凋亡。临床可用的 AMPAR 拮抗剂 PER 似乎通过独立于抗癫痫作用的抗炎和抗凋亡作用, 对 SAH 后的早期脑损伤具有神经保护作用, 这值得进一步研究。

5.吡仑帕奈在癫痫患儿中的群体药代动力学和剂量优化:一项真实世界研究

Li S, Yi J, Tuo Y, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of perampanel in children with epilepsy: A real-world study. *Epilepsia.* Published online April 4, 2024. doi:10.1111/epi.17954

目的:探讨吡仑帕奈(PER)在癫痫患儿中的药代动力学特征, 分析影响药代动力学变化的因素, 评估 PER 暴露与临床结局的关系, 为癫痫患儿个体化抗癫痫治疗提供循证依据。

方法:这项前瞻性研究从 194 例 18 岁以下的患者中获得 PER 血浆浓度和代谢酶的遗传信息。采用非线性混合效应模型分析口服给药后患儿 PER 的处置动力学特征。通过评估 PER 治疗的有效性和安全性, 分析药物暴露与临床反应的关系, 确定 PER 血药浓度的有效范围。然后进行蒙特卡罗模拟以评估和优化当前的剂量方案。

结果:PER 的药代动力学特征符合一级吸收-消除的一室模型。体重、总胆红素水平和同时使用奥卡西平对 PER 药代动力学有显著影响。模型估计的表观清除率和分布容积分别为 0.16 ± 0.009 L/h/kg 和 1.47 ± 0.78 L/kg。根据血药浓度预测有效范围为 215-862 μ g/L。通过模拟分析提出了根据基本协变量分层的给药情景。

意义:在这项研究中, 我们通过对真实世界数据的分析, 描绘了 PER 在儿童癫痫患者中的药代动力学/药效学特征, 并利用药效学方法支持了 PER 在这一特定人群中的个体化给药策略。

6. 亚太地区难治性局灶性癫痫患者应用吡仑帕奈辅助治疗的长期疗效和安全性: 335 研究的开放标签扩展

Nishida T, Lee SK, Inoue Y, et al. Long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in patients from the Asia-Pacific region with refractory focal-onset seizures in Study 335 open-label extension. *Epilepsia Open*. 2024;9(2):501-512. doi:10.1002/epi4.12849

目的:评估吡仑帕奈辅助治疗亚太地区难治性局灶性发作(FOS)伴或不伴局灶进展至双侧强直阵挛发作(FBTCS)患者的长期疗效、安全性和耐受性。

方法: 335 研究(NCT01618695)是一项随机、双盲、安慰剂对照的三期临床试验。完成核心研究的 ≥ 12 岁难治性 FOS 患者可进入开放标签扩展(OLEx)阶段(6周转换期和 ≥ 46 周维持期)。终点包括发作频率每 28 日降低的中位百分比、50%的缓解率和无发作率, 以及治疗中出现的不良事件(TEAEs)。

结果:意向治疗分析集包括 704 例患者(529 例在核心研究期间接受吡仑帕奈治疗, 175 例接受安慰剂治疗;OLEx 期间所有患者均接受吡仑帕奈治疗)。在核心研究期间接受吡仑帕奈治疗的患者, 癫痫发作频率的中位降低百分比和 50%的应答率在整个 OLEx 阶段均维持(第 64-75 周:分别为 55.9%和 54.3%)。在吡仑帕奈治疗期间, 有 4.1%的 FOS 患者和 14.2%的 FBTCS 患者在任何时间获得连续 ≥ 12 个月的无发作。在接受每日 4 mg 吡仑帕奈治疗的患者中($n = 83$), 联用酶诱导抗癫痫药(EIAsMs)的患者癫痫发作频率的中位降幅低于未联用 EIAsMs 的患者。最常见的 TEAEs 是头晕(318 例;46.8%);141 例(20.8%)患者发生了导致停药 TEAEs。

意义:总体而言, 在亚太人群中, 伴或不伴 FBTCS 的难治性 FOS 患者接受吡仑帕奈辅助治疗后, 癫痫发作得到了长期控制。

7. 吡仑帕奈治疗儿童 Dravet 综合症的疗效和耐受性

Muthaffar OY, Bamaga AK, Alyazidi AS, et al. Efficacy and tolerability of perampanel in pediatric patients with Dravet syndrome. *Transl Pediatr*. 2024;13(4):584-595. doi:10.21037/tp-23-581

背景:1978 年, Charlotte Dravet 首次描述了一种被称为 Dravet 综合征(DS)的癫痫综合征。它是一种遗传性癫痫, 具有早发性、难治性和神经发育迟缓等特点。在儿童中, DS 可导致标准治疗无效的难治性癫痫发作。最近, 吡仑帕奈(PER)作为一种抗癫痫药物被批准用于 4 岁以上患者。

方法:回顾性分析使用 PER 的 DS 患者的病历资料。通过全外显子组测序确诊, 收集患者人口学特征、癫痫发作模式、PER 剂量、实验室和影像学检查结果等资料。

结果:共纳入 18 例临床诊断为 DS 的患儿。使用 PER 的起始年龄为(7.67 ± 3.865)岁。多数患者有 2 种发作类型(61.1%), 其次为 3 种发作类型(22.2%), 最常见的发作类型为全面强直阵挛发作。PER 的平均有效率为

29.17%±29.368%，仅 1 例患者的有效率为 100%。8 岁及以下患儿的有效率(49.17%±34.120%)高于 8 岁及以上患儿(19.17%±21.829%)(P=0.03)。

结论:本研究为 PER 治疗 DS 提供了支持证据。PER 可考虑作为 DS 患者的治疗方案之一。然而，有几例患者出现了不良反应导致停药。未来需要多中心研究来探索 DS 患者的进一步治疗方案。

8.探究吡仑帕奈对自噬介导的 GluA2 和 PSD95 在癫痫中的调节作用

Li D, Sun N, Guo Y, et al. Investigating the Effects of Perampanel on Autophagy-mediated Regulation of GluA2 and PSD95 in Epilepsy. *Mol Neurobiol*. Published online April 11, 2024. doi:10.1007/s12035-024-04136-1

癫痫是一种以反复发作为特征的慢性神经系统疾病。尽管有各种治疗方法，仍有相当数量的患者的癫痫发作无法控制，导致难治性癫痫。吡仑帕奈(PER)等新型抗癫痫药物的出现为有效治疗癫痫提供了新的选择。然而，PER 治疗效果的具体机制尚不清楚。本研究旨在探讨 GluA2， α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体的关键亚基，在癫痫发作后表达下调的内在分子调控机制。原代培养小鼠海马神经元，建立癫痫细胞模型。Western blot 和实时荧光定量 PCR 检测 GluA2 和自噬相关蛋白的表达水平。免疫荧光和免疫组织化学技术检测 CREB 调节转录共激活因子 1 (CRTC1)的核转位。建立癫痫持续状态动物模型进一步验证研究结果。癫痫细胞模型中 GluA2 表达显著降低，伴随自噬相关蛋白水平升高。免疫荧光分析发现 CRTC1 发生核易位，并与自噬相关基因的表达相关。自噬抑制剂治疗逆转了癫痫细胞模型中 GluA2 表达的下降。此外，钙/钙调素依赖性蛋白磷酸酶抑制剂 FK506 和 CaN 过表达影响 CRTC1 的去磷酸化和核转位，从而影响 GluA2 的表达。动物模型的结果进一步支持这些分子机制参与癫痫的发生。我们的研究表明，癫痫发作后 GluA2 的下调涉及自噬的激活和 CRTC1 核转位的调节。这些内在的分子调控机制为开发缓解难治性癫痫和保护患者认知功能的新治疗策略提供了潜在的靶点。

丙戊酸

1. 年轻癫痫男性和女性丙戊酸停药相关的不良事件发生和死亡风险

Mbizvo GK, Bucci T, Lip GYH, Marson AG. Morbidity and mortality risks associated with valproate withdrawal in young men and women with epilepsy. *Brain*. Published online April 24, 2024. doi:10.1093/brain/awae128

丙戊酸是治疗特发性全身性癫痫最有效的药物。由于其高致畸性，目前的指南禁止将其用于有生育能力的妇女，除非其他治疗无效或不能耐受。这种风险最近扩大到男性。新的指南将限制年龄 < 55 岁的男性和女性使用丙戊酸，导致已经服用丙戊酸盐的男性停药。对于服用丙戊酸的男性或女性，是否存在与丙戊酸停药相关的人身伤害(包括伤害或死亡)风险尚未量化，这意味着临床医生在与他们讨论丙戊酸停药时不能可靠地向任何一方提供咨询建议，尽管这可能是患者和临床医生最关心的问题。我们评估了年轻男性和女性丙戊酸停药是否有任何发病率或死亡率风险。我们在 TriNetX 全球协作网络中对国际衍生电子健康数据进行了回顾性队列研究。纳入的男性和女性年龄为 16-54 岁，在 2017 年 12 月 1 日至 2018 年 12 月 1 日期间患有 ≥ 1 种癫痫疾病或症状代码，并且在过去两年内(2015 年 1 月 1 日至 2017 年 11 月 30 日)有 ≥ 2 个丙戊酸盐处方。在 2017 年 12 月 1 日至 2018 年 12 月 1 日的招募期间，无论是否切换到另一种抗癫痫药物，对仍在服用丙戊酸钠的患者与停用丙戊酸钠的患者之间的 5 年倾向匹配的死亡率风险和一系列发病率结果进行了比较。采用 Cox 比例风险模型进行生存分析，生成 95% 置信区间(CIs)的风险比(HRs)。本研究招募了服用丙戊酸盐的 8991 名男性和 5243 名女性。28% 的男性和 36% 的女性随后停用丙戊酸盐。丙戊酸停药与急诊科就诊(总 HRs:1.236 (CI 1.159-1.319)，男性:1.181 (CI 1.083-1.288)，女性:1.242 (CI 1.125-1.371))，住院(总 HRs:1.160 (CI 1.081-1.246)，男性:1.132 (CI 1.027-1.249)，女性:1.147 (CI 1.033-1.274))，跌倒(总 HRs:1.179 (CI 1.041-1.336)，男性:1.298 (CI 1.090-1.546))，受伤(总 HRs:1.095 (CI 1.021-1.174)，男性:1.129 (CI 1.029-1.239))，烧伤(总 HRs:1.592 (CI 1.084-2.337))，新发抑郁症(总 HRs 1.323 (CI 1.119-1.565)，女性:1.359 (CI 1.074-1.720))风险显著增加相关。停用丙戊酸的患者发生这些结果的风险比继续使用丙戊酸的患者高 1-7%。总的来说，丙戊酸停药与死亡率增加无关。这些结果可能有助于患者和临床医生在考虑丙戊酸停药时对个人安全进行更明智的探讨。

2. 女性特发性全面性癫痫患者从丙戊酸盐切换到另一种药物后癫痫复发的预测因素

Cerulli Irelli E, Cocchi E, Morano A, et al. Predictors of Seizure Recurrence in Women With Idiopathic Generalized Epilepsy Who Switch From Valproate to Another Medication. *Neurology*. 2024;102(9):e209222. doi:10.1212/WNL.0000000000209222

背景与目的:探讨育龄期女性特发性全面性癫痫(IGE)患者从丙戊酸钠(VPA)转换到其他抗发作药物(ASMs)后癫痫复发的预测因素，并比较 VPA 转换到左乙拉西坦(LEV)和拉莫三嗪(LTG)后的疗效。

方法:本研究为多中心回顾性研究, 纳入 16 个癫痫中心诊断为 IGE 的育龄期女性。研究结局包括从 VPA 切换为其他 ASM 后 12 个月和 24 个月的全面强直阵挛发作(GTCS)恶化或复发。通过逆概率治疗加权(IPTW) Cox 回归分析评估 LEV 和 LTG 作为 VPA 停药后替代 ASM 的疗效比较。

结果:本研究共纳入 426 例女性 IGE 患者, 中位年龄(四分位间距)为 24(19-30)岁, 中位 VPA 剂量为 750 (500-1 000)mg/d。VPA 换药的最常见原因为担心致畸 249 例(58.6%), 替代 VPA 的最常见的 ASM 为 LEV 197 例(46.2%), 其次为 LTG 140 例(32.9%)。术后 12 个月和 24 个月分别有 105 例(24.6%)和 139 例(32.6%)患者出现 GTCS 恶化/复发。混合多因素 logistic 回归分析显示, 月经期癫痫发作加重、换药前更高的 VPA 剂量、换药前发作类型多样、换药前 GTCS 缓解时间较短是换药 12 个月 GTCS 复发或加重的独立预测因素。经过 16 个独立队列进行内部-外部验证显示模型曲线下面积为 0.71 (95% CI 0.64-0.77)。在 337 名改用 LEV 或 LTG 的女性亚组中, 采用 IPTW Cox 回归分析显示, 在 24 个月随访期间, 与 LTG 相比, LEV 与 GTCS 恶化或复发的风险降低相关(校正风险比 0.59,95% CI 0.40-0.87, $p = 0.008$)。

讨论:我们的研究结果对优化患有 IGE 的育龄妇女的咨询和治疗选择具有实际意义, 并可以帮助临床医生在这一特殊患者人群中做出知情的治疗决策。

证据分类:本研究提供了 III 类证据, 对于女性 IGE 患者, 与 VPA 换药为 LTG 相比, VPA 换药为 LEV 与 GTCS 恶化或复发的风险降低相关。

3.丙戊酸钠通过影响自发性高血压大鼠促甲状腺素释放激素启动子 DNA 甲基化和基因表达来降低跨代血压

Landa MS, Schuman ML, Aisicovich M, et al. Valproate decreases transgenerationally blood pressure by affecting thyrotropin-releasing hormone promoter DNA methylation and gene expression in spontaneously hypertensive rat. *Mol Cell Biochem*. Published online April 17, 2024. doi:10.1007/s11010-024-05001-4

中枢 TRH 是一种神经肽, 参与心血管调节。本研究证明了反义治疗可以阻止 SHR 大鼠间脑 TRH (dTRH) 的过度表达, 使血压正常化。丙戊酸钠(VPA)是一种组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂, HDAC 通过表观遗传修饰(如 DNA 甲基化)调节基因表达。

目的:研究抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)在调控 dTRH 基因表达中的作用及其对高血压发病机制的影响。

主要方法:给 7 周龄雄性和雌性 SHR 和 WKY 大鼠给予 VPA 治疗 10 周, 评估血压、dTRH mRNA 和甲基化基因状态。

主要发现:VPA 降低了 SHR 的血压和 dTRH mRNA 的表达。事实上, 我们发现与对照 SHR 相比, SHR + VPA 组的 dTRH mRNA 表达显著降低了 62%。在体外培养的原代神经元中, 我们使用曲古霉素 a 证实了 VPA 诱导的 TRH mRNA 表达的降低。甲基化特异性 PCR 显示, 与对照组 SHR 相比, SHR + VPA 组 TRH 启动子 DNA 甲基化水平显著升高。中断治疗 2 周后, 大鼠交配。尽管 SHR 父母未接受任何治疗, 但 VPA

处理的 SHR 父母所生的子代在血压、dTRH 表达和甲基化状态方面表现出相似的变化，提示其可跨代遗传。dTRH 通过表观遗传机制影响 SHR 大鼠的血压，并可遗传给下一代。

4.皮下注射丙戊酸钠用于姑息治疗:一项系统综述

Tan S, Ng JS, Tang C, et al. Subcutaneous sodium valproate in palliative care: A systematic review. *Palliat Med.* 2024;38(4):492-497. doi:10.1177/02692163241234597

背景:癫痫发作是一种重要的姑息性症状，由于病人有时无法吞下口服药物，其处理可能会变得复杂。在这种情况下，为了避免静脉用药，可以采用皮下输注给药。皮下给药的抗癫痫药物选择可能有限。皮下注射丙戊酸钠可能是另一种治疗策略。

目的:评价已发表的姑息治疗中皮下使用丙戊酸盐的经验，包括有效性和耐受性。

设计:本系统综述已注册(PROSPERO CRD42023453427)，根据 PRISMA 报告指南进行研究和报告。

数据来源:检索 PubMed、EMBASE 和 Scopus 数据库截至 2023 年 8 月 11 日的文献。

结果:检索共得到 429 条结果，其中 6 条符合纳入标准。病例系列研究是最常见的研究设计，大多数纳入皮下注射丙戊酸钠的研究<10 人。有 3 项研究汇报了皮下注射丙戊酸钠控制癫痫发作的结果，认为这是一种有效的策略。一项研究报告了丙戊酸钠是有效治疗神经病理性疼痛的一种方法。剂量通常是基于 1:1 的口服至皮下转换比。只有一项研究描述了局部部位的不良反应，该不良反应在改变给药部位后缓解。

结论:皮下注射丙戊酸钠在姑息治疗中的应用数据有限。然而，皮下注射丙戊酸钠成功治疗的姑息性症状是癫痫发作和神经病理性疼痛。现有描述其不良反应的数据很少，因此应谨慎使用。

5.丙戊酸钠治疗时间对骨密度和维生素 D 水平的影响

Nirmal D, Abdul S, Jaiswal P, Nauhial Singh S, Avaragollapuravarga Mathada A, Nagaraj P. Effect of duration of sodium valproate therapy on bone mineral density and vitamin D levels. *Epilepsy Behav.* 2024;153:109733. doi:10.1016/j.yebeh.2024.109733

目的:探讨长期使用丙戊酸钠对癫痫患儿骨密度和维生素 D 水平的影响。

方法:在印度海得拉巴 Niloufer 医院癫痫门诊进行一项横断面研究，共招募了 50 名儿童(4-10 岁)。该队列包括 30 例接受丙戊酸钠治疗的癫痫患者(病例)和 20 例未使用丙戊酸钠或癫痫的健康对照。采用双能 x 线骨密度仪测量身高校正的头部 Z 评分(TBLH Z 评分)，并检测血清 25-羟维生素 D 水平。统计学分析包括独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验和 Pearson 相关，初步的统计学功效分析确保了足够的样本量。

结果:与对照组相比, 病例组的骨密度 TBLH z 分显著降低(均值 = -1.543)(均值 = 0.515, $p < .001$), 维生素 D 水平显著降低(病例组均值 = 9.17 vs. 对照组 27.80, $p < .001$)。服用丙戊酸钠的时间与骨密度 z 分($r = -0.626$, $p < .001$)和维生素 D 水平($r = -0.707$, $p < .001$)呈负相关。

结论:长期服用丙戊酸钠对儿童骨密度和维生素 D 水平均有显著的负面影响。这些结果强调了在长期接受丙戊酸钠治疗的儿童中监测和管理骨骼健康的重要性。

6. 丙戊酸钠对戊四氮点燃大鼠脑结构中参与癫痫发生的氨基酸、单胺类和犬尿喹啉酸浓度的影响

Wisłowska-Stanek A, Turzyńska D, Sobolewska A, et al. The effect of valproate on the amino acids, monoamines, and kynurenic acid concentrations in brain structures involved in epileptogenesis in the pentylenetetrazol-kindled rats. *Pharmacol Rep.* 2024;76(2):348-367. doi:10.1007/s43440-024-00573-w

背景:本研究旨在评估单次丙戊酸钠(VPA)给药对戊四氮(PTZ)点燃大鼠脑内抑制性和兴奋性神经递质浓度的影响。

方法:成年雄性 Wistar 大鼠腹腔注射戊四氮(30 mg/kg, 每周 3 次, 亚惊厥剂量)点燃大鼠。由于大鼠点燃所需的时间不同(18-22 次注射 PTZ), 在最后一次点燃大鼠后 7 d 给予 PTZ 加强剂量。然后将大鼠分为两组:VPA (400 mg/kg)急性给药组和生理盐水腹腔注射组。采用高压液相色谱法(HPLC)检测大鼠前额叶皮质、海马、杏仁核、纹状体中氨基酸、犬尿喹啉酸(KYNA)、单胺及其代谢物的浓度。

结果:单次 VPA 给药增加了 PTZ 点燃大鼠前额叶皮质、海马、杏仁核和纹状体中 γ -氨基丁酸(GABA)、色氨酸(TRY)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)和 KYNA 的浓度, 降低了天冬氨酸(ASP)的水平。

结论:我们的结果表明, 在 PTZ 点燃的大鼠中, 单次 VPA 给药恢复了兴奋性(降低 ASP 水平)和抑制性(增加 GABA, KYNA 浓度)之间的平衡, 并影响了前额叶皮质, 海马, 杏仁核和纹状体的 5-羟色胺能神经传递。

7. I 型双相障碍患者 BDNF 风险变异和对丙戊酸钠长期治疗反应的背外侧皮质厚度的相关性: 一项探索性研究

Rodríguez-Ramírez AM, Cedillo-Ríos V, Sanabrais-Jiménez MA, et al. Association of BDNF risk variant and dorsolateral cortical thickness with long-term treatment response to valproate in type I bipolar disorder: An exploratory study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2024;195(3):e32966. doi:10.1002/ajmg.b.32966

丙戊酸是治疗双相障碍的最常用处方药之一;然而, 87%的患者未报告对该药物的完全长期治疗应答(LTTR)。丙戊酸钠的作用机制之一与脑源性神经营养因子(BDNF)有关。BDNF 表达于调节情绪的大脑区域, 如前额叶皮质。然而, 关于 BDNF 在 LTTR 中的作用及其对背外侧前额叶皮质(dIPFC)结构影响的数据很少。本研究探究 I 型双相障碍(BDI)患者 BDNF 变异体和与丙戊酸钠 LTTR 相关的背外侧皮质厚度(CT)的关系。对 28 例 BDI 患者的 BDNF 基因 rs1519480、rs6265 和 rs7124442 位点进行基因分型, 并进行 T1 加权三维脑扫

描。采用 Alda's 量表评估 LTTR。采用 logistic 回归评估 BDNF 基因型和 CT 相关的 LTTR。采用协方差分析评估不同基因型的 CT 差异。LTTR 与 BDNF rs1519480 和右侧 dIPFC 厚度相关。与 TC 和 TT 基因型相比, CC 基因型患者右侧 dIPFC 较厚。完全应答者报告 TC 和 TT 基因型的右侧 dIPFC 较厚。综上所述, 本研究确定了与 BDNF 基因型相关的不同 CT 模式, 提示在人群中, 丙戊酸钠的 LTTR 可能是一个潜在的生物标志物。

8.中国双相障碍患者丙戊酸钠稳态血浆浓度的回顾性分析:人口统计学和临床特征的影响

Qiming Q, Ping Z, Huiqi L, Leyu X, Llren L, Ming L. Retrospective Analysis of Steady-State Sodium Valproate Plasma Concentrations in Chinese Patients With Bipolar Disorder: Impact of Demographic and Clinical Characteristics. *The Drug Monit.* Published online April 19, 2024. doi:10.1097/FTD.0000000000001199

背景:本研究旨在全面调查接受丙戊酸治疗的病人的人口统计学和临床特征, 并探讨其对血浆丙戊酸浓度的潜在影响。所有入组患者均接受了缓释制剂治疗。本研究对药物剂量、年龄、性别、体重指数、合并用药和实验室检查结果等因素进行了深入调查, 以评估这些因素对研究结果的潜在影响。

方法:符合纳入标准的 164 例患者纳入分析。患者年龄 13-60 岁, 中位年龄 25.71 岁。大多数患者(89%)接受了每日 1 g 丙戊酸治疗。共用的精神科药物包括阿立哌唑、喹硫平和劳拉西泮。本研究还收集了血红蛋白和转氨酶水平等实验室检查结果。

结果:平均丙戊酸血药浓度为 79.8 mg/L。剂量显著影响丙戊酸浓度, 因为更高的测量值百分比超过了治疗范围的 1 g 日剂量。相同剂量下, 女性丙戊酸浓度明显高于男性($P < 0.05$)。不同年龄组丙戊酸浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。多元回归分析显示, 抗精神病药和抗抑郁药共给药对丙戊酸盐浓度有显著影响($P < 0.01$)。

结论:这项研究为接受丙戊酸治疗的病人的人口统计学和临床特征提供了有价值的见解。本研究强调了剂量、性别和合并用药对丙戊酸血浆浓度的影响。总体而言, 这些发现有助于指导丙戊酸治疗的剂量调整和实施个性化治疗策略。

苯巴比妥

1. 回顾性评价苯巴比妥辅助治疗与苯二氮卓类药物单药治疗急诊中度酒精戒断的疗效

Lebin JA, Bass ME, Heard K, Hoppe J, Jacknin G. A Retrospective Evaluation of Adjunctive Phenobarbital vs. Benzodiazepine Alone for the Treatment of Moderate Alcohol Withdrawal in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2024;66(4):e516-e522. doi:10.1016/j.jemermed.2023.12.007

背景:苯巴比妥已在急诊科(ED)用作酒精戒断的主要和辅助治疗药物,但先前评估其对患者预后影响的研究受到症状严重程度异质性的限制。

目的:比较接受苯巴比妥联合或不联合苯二氮卓类药物治疗中度酒精戒断 ED 患者与单独接受苯二氮卓类药物治疗患者的临床结局。

方法:这是一项在单学术医疗中心进行的回顾性队列研究,回顾 2015 年至 2020 年中度酒精戒断的 ED 患者的病例数据。患者就诊根据药物治疗分为两类:单独使用苯巴比妥或与苯二氮卓类药物联合使用 vs 单独使用苯二氮卓类药物。对分类变量的分析采用卡方检验或费雪精确检验,对连续变量数据采用 Student's t 检验。

结果:在符合纳入标准的 287 例就诊患者中,100 例使用了苯巴比妥,187 例单独使用苯二氮卓类药物。接受苯巴比妥治疗的患者的劳拉西泮使用量明显更多。与苯二氮卓类药物组相比,苯巴比妥组需要入院治疗的患者比例有显著差异(75%对 43.3%, $p < 0.001$)。然而,住院治疗水平在 floor(51.2%对 52.0%)、stepdown(33.8%对 28%)或重症监护病房(15%对 20%)方面没有显著差异。

结论:接受苯巴比妥治疗中度酒精戒断的患者入院的可能性更大,但入院诊治水平与单独接受苯二氮卓类药物治疗的患者相比没有差异。接受苯巴比妥治疗的患者在急诊科使用了更大量的劳拉西泮。

托吡酯

1. 暴露于托吡酯和乙酰唑胺引起雌性大鼠发情期间内分泌扰乱

Kamp-Jensen C, Donslund LN, Styrishave B, Jensen RH, Westgate CSJ. Exposure to topiramate and acetazolamide causes endocrine disrupting effects in female rats during estrus. *Toxicol Appl Pharmacol*. Published online April 3, 2024. doi:10.1016/j.taap.2024.116919

背景:特发性颅内高压(IIH)是一种以颅内压(ICP)升高为特征性疾病,多见于年轻女性。一线药物治疗包括乙酰唑胺和托吡酯,鉴于 IIH 患者的性质和这些药物的给药方案,评估它们对内分泌系统的影响是重要的。本研究目的是评估乙酰唑胺和托吡酯对相关内分泌组织类固醇谱的影响。

方法:雌性 Sprague Dawley 大鼠经临床等量乙酰唑胺或托吡酯慢性灌胃,并在发情期处死。采用定量靶向 LC-MS/MS 检测侧脑室压力、第四脑室压力、脑脊液、血清、子宫角和子宫底、卵巢、肾上腺和垂体的组织特异性类固醇谱。采用 ELISA 法测定配对血清中促黄体生成素(LH)和促卵泡激素(FSH)水平。

结果:托吡酯能提高大鼠侧脉丛雌二醇浓度,降低脱氢表雄酮浓度。此外,它降低了垂体内雄烯二醇的浓度。托吡酯增加了血清 LH。乙酰唑胺降低了血清和子宫底黄体酮水平,增加了肾上腺皮质类固醇水平。

结论:乙酰唑胺和托吡酯均具有内分泌干扰作用。托吡酯主要作用于脉络膜丛和脑垂体,而乙酰唑胺具有更广泛的全身作用。此外,托吡酯主要针对性激素,而乙酰唑胺广泛影响所有类别的激素。类似效应在人中尚未有文献报道,本研究的发现值得进一步研究。

2. 托吡酯可引起雄性大鼠围青春期血管功能障碍

Moura KF, Silva DGD, Vidigal CB, et al. Vascular dysfunction programmed in male rats by topiramate during peripubertal period. *Life Sci*. 2024;343:122488. doi:10.1016/j.lfs.2024.122488

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)或溶媒(CTR 组)。出生后第 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)的反应性、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±s.e.m 表示,差异以 $p < 0.05$ 表示。

统计:双因素方差分析(和 Tukey' s)或 t 检验。

主要发现:在 PND 51 天,与 CTR 相比,TPM 在 Endo+环中引起的去氧肾上腺素收缩更高。PND 120 天,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。在 PND 51 和 120 天,TPM 组抗氧化剂含量较对照组降低,PND 120 天,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。

拉莫三嗪

1.拉莫三嗪及其 N2 -葡萄糖苷代谢物在中国癫痫患者中的人群药动学

Yang H, Zhang D, Wei S, Zhao Z, Mei S. Population Pharmacokinetics of Lamotrigine and Its N2-Glucuronide Metabolite in Chinese Patients with Epilepsy. *Ther Drug Monit*. Published online April 24, 2024. doi:10.1097/FTD.0000000000001207

背景:拉莫三嗪是一种新型抗癫痫药物,其药代动力学和治疗反应具有显著的个体差异。本研究旨在建立拉莫三嗪及其 N2 -葡萄糖醛酸盐代谢物的群体药代动力学(PPK)模型,用于基于模型的个性化治疗。

方法:采用非线性混合效应建模方法,对 353 例接受口服拉莫三嗪治疗的中国癫痫患者血浆浓度进行建模,建立人群 PPK 模型。单室和双室模型分别应用于非代谢物和代谢物模型。采用正向加法和反向消去法建立最终模型。使用标准拟合优度、自举、视觉预测检查和归一化预测分布误差进行模型验证。最后,模拟了不同情况下拉莫三嗪的剂量,以使谷浓度在参考区间(2.5- 15mg /L)内。

结果:对于两种最终种群 PPK 模型,与丙戊酸(VPA)或酶诱导剂共同给药,以及体重显著影响了拉莫三嗪的清除率。拉莫三嗪清除的最终模型分别为非代谢物模型和代谢物模型。PPK 参数精度可接受,模型具有较好的可预测性。蒙特卡罗模拟显示,拉莫三嗪与酶诱导剂联合给药的剂量必须是与 VPA 联合给药的剂量的三倍,才能达到目标谷浓度。

结论:拉莫三嗪的药代动力学变异性较大。VPA 或酶诱导剂同时给药和体重是影响癫痫患者拉莫三嗪清除率的最重要因素。开发的人群 PPK 模型能够支持进一步优化拉莫三嗪的给药方案。

2.血浆拉莫三嗪浓度与癫痫患者疗效和毒性的关系:一项回顾性研究

Lee ZN, van Nuland M, Bognàr T, Leijten FSS, van der Elst KCM. Association of Lamotrigine Plasma Concentrations with Efficacy and Toxicity in Patients with Epilepsy: A Retrospective Study. *Ther Drug Monit*. Published online April 18, 2024. doi:10.1097/FTD.0000000000001205

背景:现有证据支持拉莫三嗪(LTG)治疗癫痫发作的浓度参考范围为 2.5-15 mg/L。本研究的目的是评估血浆 LTG 浓度与癫痫患者的治疗疗效和毒性之间的关系。

方法:纳入 2013 年 1 月至 2022 年 2 月行 LTG 血药浓度检测的患者。治疗有效的定义为在测定的 LTG 浓度前后至少 6 个月无发作。药物中毒定义为在每个患者的健康记录中记录的任何 LTG 相关的药物不良反应,或检测 LTG 浓度的原因是中毒。此外,本研究评估了 LTG 的剂量-浓度关系。

结果:本研究共纳入了 259 例癫痫患者的 549 个浓度值。治疗药物监测最常见的原因是怀疑药物无效(39%)和妊娠(21%)。LTG 血药浓度与疗效无关(校正后的比值比= 0.94;95%可信区间, 0.85-1.04)。校正年龄、性别

和抗癫痫药物数量后，LTG 血药浓度与毒性发生率呈正相关(比值比= 1.11;95%可信区间, 1.04-1.19)。LTG 日剂量与血药浓度呈显著线性相关($P < 0.001$)。

结论:LTG 血药浓度与不良反应相关, 与疗效无关。药物浓度在 2.5-10 mg/L 的范围可在保证疗效的同时降低不良反应的风险。当怀疑 LTG 相关毒性和药代动力学变化(如妊娠和同时使用有相互作用的药物)可影响 LTG 血浆浓度时, 应监测药物浓度。

3.妊娠期拉莫三嗪单药治疗的剂量监测:癫痫孕妇目前是否处于最佳管理状态? 一项系统综述

Goo Y, der Nederlanden AM, Bleasel A, Alffenaar JW, Kim HY. Dose Monitoring of Lamotrigine Monotherapy in Pregnancy: Are Pregnant Women with Epilepsy Currently Optimally Managed? A Systematic Review. *Ther Drug Monit.* 2024;46(2):181-194. doi:10.1097/FTD.0000000000001186

背景:拉莫三嗪单药治疗是癫痫孕妇的一线治疗方案。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。拉莫三嗪的表观清除率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, 与此同时, 癫痫发作频率增加, 需要调整剂量。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的增加。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, 可增强癫痫控制, 降低母亲和胎儿的突破性发作风险。

5.HPLC-PDA 法测定人血浆中拉莫三嗪含量。法医样本的应用

Sánchez-Sellero I, Álvarez-Freire I, Cabarcos-Fernández P, Janza-Candal L, Tabernero-Duque MJ, Bermejo-Barrera AM. Determination of lamotrigine in human plasma by HPLC-PDA. Application to forensic samples. *Forensic Sci Med Pathol.* Published online April 10, 2024. doi:10.1007/s12024-024-00812-9

目的:常规监测血浆拉莫三嗪(LTG)的浓度是防止不良反应的常用方法。在法医学方面, 测定血浆中的 LTG 是鉴定意外过量或自杀企图的有效方式。目前, 已有多种分析方法, 包括一些基于 LC 串联质谱技术的分析方法检测血浆拉莫三嗪(LTG)浓度, 但 LC-UV 方法更加简单易行。本文报告了一种测定人血浆中拉莫三嗪浓度的高效的液相色谱新方法, 该方法已被开发, 并验证了选择性、灵敏度、准确度、精密度和回收率。

方法:采用小体积缓冲液和乙酸乙酯液-液萃取法从血浆中提取拉莫三嗪和氯霉素内标物。拉莫三嗪和氯霉素的检测波长分别为 305.7 和 276.0 nm。

结果:该方法在 0.1-10 μ g/ml 浓度范围内呈线性关系, 平均相关系数 $r = 0.993$ 。检测限(LOD)为 0.04 μ g/ml, 定量限(LOQ)为 0.1 μ g/ml。所有浓度的日内和日间精密度值均低于 9.0%。日内和日间准确度范围为 -7.6 至 10.1%。回收率大于等于 98.9%。本文描述的方法已成功应用于从圣地亚哥·德孔波斯特拉(西班牙)法医科学研究所收到的 11 份死后血液样本。

结论:本研究建立并验证了人血浆中拉莫三嗪的高效液相色谱测定方法。采用小体积缓冲液和乙酸乙酯对液-液萃取进行了优化。该方法适用于法医毒理学分析。

6.拉莫三嗪继发急性泛发性脓疱病:从临床到解剖病理描述

de Almeida Franzoi AE, Ferreira EL, Wollmann GM, de Araujo Meskau MP, Tensini TS. Acute generalized pustulosis secondary to lamotrigine: from clinical to anatomopathological description. *Acta Neurol Belg.* 2024;124(2):701-703. doi:10.1007/s13760-023-02380-1

(本文无摘要)

加巴喷丁

1.美国国家退伍军人队列中加巴喷丁处方和住院模式

Levy DR, Gordon KS, Bastian LA, Brandt C, Gunderson C. Patterns of gabapentin prescription and of hospitalization in a national cohort of US veterans. *Pain Med*. Published online April 27, 2024. doi:10.1093/pm/pnae027

(该文无摘要)

卡马西平

1.卡马西平通过激活肠肝轴和 TLR 信号通路将免疫效应从亲代斑马鱼传递给子代

Liu X, Liu F, Liu L, Song Y, Liu H. Carbamazepine transmits immune effect by activation of gut-liver axis and TLR signaling pathway from parental zebrafish to offspring. *Toxicol Sci.* 2024;199(1):108-119. doi:10.1093/toxsci/kfae026

卡马西平(CBZ)已被确定为水生环境中的一种新兴污染物。其在环境相关浓度下的跨代免疫效应还尚不清楚。本研究旨在阐明 CBZ 对斑马鱼免疫系统的影响，假设亲代接触 CBZ 所造成的影响可以遗传给后代，导致先天免疫功能受损，对病原体的防御能力减弱。本研究采用一套生物测定法(包括添加脂多糖的试验)来测量环境相关水平的 CBZ(1、10 和 100 $\mu\text{g/l}$)在多个生物水平下对斑马鱼的影响，并连续 2 代(F0 暴露 21 天; F1 暴露 5 天、21 天或不暴露)。结果表明，CBZ 通过诱导氧化应激和调节肠-肝轴 toll 样受体(TLR)信号通路，影响免疫系统稳态，引起肝脏空泡化，增加肠道炎症相关菌群比例，减少繁殖。在 F0 中暴露于 CBZ 超过 21 天的影响可以传递给下一代。在受精后 5 天(5 dpf)，未暴露的 F1 在 TLR 和抗氧化防御系统上也观察到代际效应，但在 21 dpf 时减弱。这一发现为揭示 4 种实验条件下肠-肝轴介导和氧化应激的免疫应答提供了依据。本研究提出了对环境污染物的多代免疫效应的潜在担忧，并呼吁关注协同病原体感染的风险。

2.一例克莱恩-莱文综合征患者对卡马西平的反应

Ulgen Temel E, Serdaroglu E, Koc Ucar H, Serdaroglu A, Arhan E. Response to Carbamazepine in a Case of Kleine-Levin Syndrome. *Indian J Pediatr.* Published online April 19, 2024. doi:10.1007/s12098-024-05132-y

(本文无摘要)

3.黄颡鱼幼鱼(Tachysurus fulvidraco)暴露于卡马西平后的分子、行为和生长反应

Chen H, Gu X, Mao Z, et al. Molecular, behavioral, and growth responses of juvenile yellow catfish (*Tachysurus fulvidraco*) exposed to carbamazepine. *Aquat Toxicol.* Published online April 20, 2024. doi:10.1016/j.aquatox.2024.106929

卡马西平(CBZ)是一种用于治疗癫痫和双相情感障碍的抗惊厥药物。由于其在污水处理厂中的持久性和低去除率，它经常在环境中被检测到，引起了人们对其对水生生物和生态系统的潜在不利影响的担忧。本研究旨在评估 CBZ 对中国本地黄颡鱼(*Tachysurus fulvidraco*)幼鱼行为和生长的影响。鱼暴露于 1 $\mu\text{g/L}$ 、10 $\mu\text{g/L}$ 、100 $\mu\text{g/L}$ 三种浓度的 CBZ 14 天。暴露于 10 和 100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 的鱼类摄食减少，暴露于 100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 的鱼类同类相食倾向显著增加。暴露于 100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 可增加鱼脑乙酰胆碱酯酶活性。CBZ 还能抑制黄颡鱼的生长。为了更好地阐明其毒性机制，我们在脑和肝中进行了转录组学研究。在大脑中，CBZ 改变了与神经递质功能障碍相关的基因网络，以及与线粒体功能障碍和代谢相关的基因网络。在肝脏中，与免疫系统相关的基因网络被 CBZ 改变。目前的研究提高了对 CBZ 亚致死效应的理解，并揭示了 CBZ 破坏分子和生化通路的效应，确定了与生长减少和行为改变相关的假定关键事件。这项研究强调了在环境水平上提高对鱼类药物污染理解的必要性。

4.卡马西平对结直肠癌中 SMARCA4 (BRG1)表达的影响:KRAS 突变状态的调节

Shaykevich A, Chae D, Silverman I, et al. Impact of carbamazepine on SMARCA4 (BRG1) expression in colorectal cancer: modulation by KRAS mutation status. *Invest New Drugs*. 2024;42(2):229-239. doi:10.1007/s10637-024-01418-2

SMARCA4 传统上被认为是一个肿瘤抑制基因。然而,最近的研究发现, SMARCA4 可能促进癌症生长,是一个很好的癌症治疗靶点。将自噬诱导剂卡马西平用于结直肠癌细胞系 HCT1116 和 Hke3 (KRAS 突变和野生型)。我们的研究发现卡马西平影响 SMARCA4 水平,并且这种影响因 KRAS 突变状态的不同而不同。本研究分析了卡马西平通过 ULK1 对早期自噬的影响,并根据突变状态模拟了卡马西平对 KRAS 的对接。我们的研究强调了卡马西平在癌症治疗中的应用,我们提出卡马西平联合其他化疗可能在靶向 KRAS 突变的结直肠癌治疗上有效。

5.卡马西平对达芦那韦谷浓度的影响:何时剂量可以产生差异——一项病例研究

Cattaneo D, Caloni B, Caronni S, et al. Effect of Carbamazepine on Darunavir Trough Concentrations: When the Dose Can Make the Difference-A Case Study. *Ther Drug Monit*. 2024;46(3):277-280. doi:10.1097/FTD.0000000000001179

背景:卡马西平(Carbamazepine, CBZ)是一种抗癫痫药物,已知其可诱导细胞色素 P4503A 代谢酶的表达。我们在本文中描述了一名男性 HIV 感染者,他接受了数次 CBZ 日剂量的调整,这导致了对达芦那韦谷浓度的不同诱导效应。

方法:1 例 59 岁男性 HIV 感染者因复发性三叉神经痛接受达芦那韦/可比司他(darunavir/cobicistat, 每日 1 次,联合雷特格韦)抗逆转录病毒治疗成功。在随后的几个月里,根据对三叉神经痛的临床反应,患者对 CBZ 的剂量(从 200 -800 mg/d)和谷浓度(从 3.6-18.0 mg/L)进行了各种调整。

结果:达芦那韦谷浓度与 CBZ 剂量或谷浓度均呈显著负相关(决定系数 >0.75 , $P < 0.0001$)。最终,我们将达芦那韦剂量增加至每日 2 次、每次 600 mg,并联合利托那韦和多替拉韦,以确保最佳的抗逆转录病毒治疗,因为预计 CBZ 的剂量可能会进一步增加。

结论:CBZ 对达芦那韦增加暴露的影响具有剂量和浓度依赖性。我们通过治疗药物监测促进了日常实践中此类药物相互作用的管理。该病例强调了综合抗逆转录病毒和非抗逆转录病毒并发症的多学科方法的重要性,有助于对 HIV 感染者的多重用药进行最佳管理。

6.卡马西平与阿米替林联合应用治疗糖尿病神经病变合并糖尿病足的临床效果观察

Chen Y, Liu L, Kong X, et al. Clinical effects of combined use of carbamazepine and amitriptyline in the treatment of diabetic neuropathy with concurrent diabetic foot. *Int J Neurosci*. Published online April 16, 2024. doi:10.1080/00207454.2024.2341915

目的:分析卡马西平联合阿米替林治疗糖尿病神经病变合并糖尿病足的临床效果。

方法:选取 2022 年 6 月至 2023 年 11 月在本院接受治疗的糖尿病神经病变患者 120 例纳入研究。对符合纳入标准的患者进行登记,收集其基本资料。将患者随机分为两组,对照组采用阿米替林治疗,研究组采用卡马西平联合阿米替林治疗。

结果:治疗组的临床疗效显著优于对照组($p < 0.05$)。两组患者治疗前心理状态和疼痛感受比较差异无统计学意义($p > 0.05$)。治疗后,研究组心理状态改善,疼痛感知降低,生理和心理维度的总体生活质量均优于对照组($p < 0.05$)。

结论:卡马西平联合阿米替林治疗糖尿病神经病变合并糖尿病足可获得良好的临床疗效。它能有效缓解症状,改善心理健康,减轻疼痛,提高整体生活质量。这些发现可以指导临床医师采取更循证的治疗方法,为患者提供更有效的个性化治疗策略。

乙琥胺

1. 调节指数预测乙琥胺对发育性癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波激活的影响

Shibata T, Tsuchiya H, Akiyama M, Akiyama T, Kobayashi K. Modulation index predicts the effect of ethosuximide on developmental and epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep. *Epilepsy Res.*

2024;202:107359. doi:10.1016/j.eplepsyres.2024.107359

目的:在发育性癫痫性脑病伴睡眠期棘慢波激活(DEE-SWAS)中,丘脑皮质网络在局灶性癫痫向 DEE-SWAS 发展的病理生理过程中发挥重要作用。乙琥胺(ESM)通过阻断丘脑神经元 T 型钙通道发挥作用。考虑到丘脑皮质网络,我们使用相位振幅耦合(PAC)分析预测 DEE-SWAS 治疗中 ESM 的有效性。

方法:我们回顾性招募了冈山大学医院在 2009 年 1 月至 2022 年 9 月期间有脑电图(EEG)记录且服用了 ESM 的 DEE-SWAS 患儿。只有在睡眠期间脑电图显示连续棘慢波的患者被纳入研究。从 ESM 开始使用前记录的脑电图中提取 5 分钟非快速眼动睡眠 N2 段。我们计算了调制指数(MI)作为对组合中 PAC 的度量,该组合包括两种快速振荡类型之一(γ , 40-80 Hz; ripples, 80-150 Hz)和五个慢波波段之一(δ , 0.5-1, 1-2, 2-3 和 3-4 Hz; θ , 4-8 Hz),并在 ESM 反应者和无反应者之间进行比较。

结果:本研究纳入了 20 名被诊断为 DEE-SWAS 且服用 ESM 的儿童。其中 15 人对 ESM 有反应。只在额极和枕区 0.5-1 Hz 慢波的 MI 中才观察到了伽马振荡的显著差异。在涟波方面,ESM 反应者的额极、额叶 0.5-1、3-4 和 4-8 Hz 慢波、顶叶 3-4 Hz 慢波、枕叶 0.5-1、2-3、3-4 和 4-8 Hz 慢波以及颞前 3-4 Hz 慢波耦合时的 MI 均显著升高。

意义:脑更大区域的高 MI 可能代表了 DEE-SWAS 患者中丘脑介导的癫痫网络,并可能是 ESM 有效性的预测因子。

普瑞巴林

1. 克西汀、非瑟酮类黄酮联合普瑞巴林、加巴喷丁治疗神经性疼痛

Karabacak E, Eken H, Dallali I, Arslan R. Use of kersetin and fisetin flavonoids in combination with pregabalin and gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *J Pharm Pharmacol*. Published online April 8, 2024.

doi:10.1093/jpp/rgae034

本研究目的是探讨槲皮素和非瑟酮单独使用以及与普瑞巴林和加巴喷丁联合使用对于神经性疼痛和一般神经性疼痛的治疗。通过建立大鼠慢性收缩性神经损伤的神经性疼痛模型，评价槲皮素和非瑟酮不同剂量(5、10和20 mg/kg)单独使用和与普瑞巴林和加巴喷丁联合使用的抗痛觉异常作用。与加巴喷丁(50 mg/kg)和普瑞巴林(15 mg/kg)联用时，有效剂量分别为10 mg/kg和5 mg/kg，均未表现出明显的抗痛觉异常作用。加巴喷丁联合普瑞巴林组与50 mg/kg加巴喷丁和15 mg/kg普瑞巴林组比较，具有显著的抗痛觉异常作用。综上所述，在本研究中，我们观察到加巴喷丁和普瑞巴林在与低剂量黄酮类化合物一起使用时，其有效性增加，作用时间延长。基于这些发现，可以说，槲皮素和非瑟酮是治疗神经性疼痛的潜在药物：可以单独使用或与其他有效的治疗方法联合使用。

2. 普瑞巴林用药 40 天后发生迟发性皮肤超敏反应 1 例

Zhang M, Du K, Lu Y, et al. Pregabalin-induced delayed cutaneous hypersensitivity reaction occurring after 40 days of use: a case report. *J Int Med Res*. 2024;52(4):3000605241245004. doi:10.1177/03000605241245004

普瑞巴林是神经病性疼痛的一线治疗药物。普瑞巴林引起的皮肤过敏反应一般发生在用药2周内。我们报告了1例罕见的普瑞巴林引起的迟发性皮肤超敏反应，并经药物激发试验证实。1位72岁男性带状疱疹神经痛患者在联合多药镇痛40天后，出现覆盖80%-90%体表总面积的斑丘疹。普瑞巴林的药物激发试验呈阳性。与既往相关报道的出现类似情况的患者相比，该患者从开始用药到出现皮疹的时间最长，受累皮肤面积最大。考虑到普瑞巴林治疗神经病性疼痛的疗程较长，在治疗期间应警惕可能出现的皮肤过敏不良反应。

3. 普瑞巴林和阿米替林联合治疗阴茎假体植入后的慢性特发性疼痛:一项初步研究

Shaker H, Said NOE, ElSaeed KO. Combination of pregabalin and Amitriptyline in management of chronic idiopathic pain following penile prosthesis implantation: a pilot study. *Basic Clin Androl*. 2024;34(1):7. Published 2024 Apr 2. doi:10.1186/s12610-024-00223-4

背景:阴茎假体术后慢性疼痛是指术后新发的，持续至术后2个月的疼痛。目前，我们对这种疼痛的报道、理解和管理还不足。本初步研究的目的是改进一种医学治疗方法来缓解病情，并评估普瑞巴林和阿米替林联合治疗的效果。

结果:9例患者在阴茎假体植入术后2个月出现特发性阴茎、盆腔或阴囊疼痛。给予患者普瑞巴林75mg/12小时(1周后按需增加至150mg/12小时)和阿米替林25mg，每日1次，治疗3个月。分别于术后10、

30、100 天进行疼痛评分。记录所需普瑞巴林的剂量和药物的副作用。结果显示, 疼痛持续时间($p = 0.007$)、频率($p < 0.001$)和强度($p < 0.001$)显著降低;在阴茎头($p = 0.008$)和阴茎干有疼痛($p = 0.046$), 但没有阴囊疼痛($p = 0.112$)。此外, 尖锐疼痛($p = 0.003$)和触觉加重的疼痛($p = 0.008$)显著降低, 但隐痛没有显著降低($p = 0.277$)。此外, 患者生活质量显著改善($p < 0.001$), 只有 1 例(11%)需要将普瑞巴林剂量增加到 150mg/12h。

结论:普瑞巴林联合阿米替林治疗阴茎假体植入术后慢性特发性疼痛疗效显著。然而, 由于这种情况不明确且缺乏报告, 我们建议在评估我们方法的疗效的同时, 通过多中心研究来确认本研究的结果, 并准确权衡其患病率。本研究于 2023 年 4 月 13 日获得了艾因沙姆斯大学研究伦理委员会(REC) FWA 000017585 的伦理批准(REC-FMASU@med.asu.edu.eg)。

4.术前联合口服普瑞巴林和静脉注射硫酸镁对脊柱后外侧融合手术患者术后疼痛的镇痛作用: 一项四臂、随机、双盲、安慰剂对照试验

Tavanaei R, Rezaee-Naserabad SS, Alizadeh S, et al. Analgesic Effects of Preoperative Combination of Oral Pregabalin and Intravenous Magnesium Sulfate on Postoperative Pain in Patients Undergoing Posterolateral Spinal Fusion Surgery: A 4-arm, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2024;36(2):134-141. doi:10.1097/ANA.0000000000000893

背景:包括非阿片类镇痛在内的多模式围手术期疼痛管理是加速术后康复计划的主要方法。本研究旨在探讨术前联合口服普瑞巴林和静脉注射硫酸镁两种非阿片类药物对后路腰椎融合术患者的镇痛效果。

方法:这项四组、随机、双盲、安慰剂对照试验共纳入 104 例患者, 随机分配接受硫酸镁和普瑞巴林(MP)、硫酸镁和口服安慰剂(M)、0.9%生理盐水和口服普瑞巴林(P)和 0.9%生理盐水和口服安慰剂(C)。主要观察指标为术后第 1 天的累积吗啡用量。次要结局包括术后 48 小时内腿部静息和运动时疼痛的视觉模拟量表评分, 以及术后恶心和呕吐(PONV)。

结果:MP 组术后第 1 天累积吗啡用量(19.6 ± 8.0 mg)低于 M 组(32.6 ± 9.5 mg; $p < 0.001$)、P 组(28.9 ± 9.4 mg; $P = 0.001$)、C 组(38.8 ± 10.3 mg; $P < 0.001$)。多元线性回归分析显示, MP 组与吗啡累积用量显著相关($B = -5.4$ [95% CI, -7.1, -3.7], $P < 0.001$)。MP 组下肢静息痛和运动痛的视觉模拟评分均低于其他组($P = 0.006$ 和 < 0.001)。MP 组 PONV 发生率最低($P = 0.032$)。

结论:与单独使用两种药物或安慰剂相比, 术前口服普瑞巴林联合静脉注射硫酸镁用于腰椎后路融合术患者的镇痛效果更好, 吗啡用量更少。

5.猫口服普瑞巴林对异氟醚最低肺泡有效浓度的影响

Luo L, Chen H, Zhu Y, et al. The effect of oral pregabalin on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Vet Anaesth Analg.* Published online April 17, 2024. doi:10.1016/j.vaa.2024.04.007

目的:探讨不同剂量普瑞巴林对猫异氟醚最低肺泡有效浓度(MAC_{ISO})的影响。

研究设计:前瞻性、随机、安慰剂对照、盲法、交叉试验。

动物:8 只 24-48 个月的健康成年猫。

方法:在 MAC_{ISO} 测定前 2 小时, 猫被随机分配到 3 个剂量的普瑞巴林(低剂量:2.5 mg kg⁻¹, 中剂量:5 mg kg⁻¹, 高剂量:10 mg kg⁻¹)或安慰剂组, 经至少有 7 天的洗脱期多次给药。麻醉诱导和维持采用异氟醚, 直至气管插管成功, 麻醉维持采用异氟醚容量控制通气。给予普瑞巴林或安慰剂 120 分钟后, 采用夹闭法和尾夹法测定 MAC_{ISO} 3 次。测定 MAC_{ISO} 时记录的生理变量(包括心率和血压)取平均值, 并在普瑞巴林和安慰剂治疗组之间进行比较。正态分布数据采用单因素方差分析, 非正态分布数据采用 Friedman 检验。Tukey 检验用于事后分析。p < 0.05 被认为具有显著性。

结果:中、高剂量普瑞巴林组的 MAC_{ISO} 分别为 1.33±0.21%、1.23±0.17%。显著低于安慰剂治疗后 (1.62±0.13%; P = 0.014, P < 0.001), 分别下降了 18±9%和 24±6%。血浆平均普瑞巴林浓度与 MAC_{ISO} 值呈负相关。生理变量在两种治疗之间无显著差异。

结论和临床意义:在评估 MAC_{ISO} 前 2 小时口服 5 或 10 mg / kg 普瑞巴林, 对猫有显著的异氟醚保护作用。

卢非酰胺

1. 卢非酰胺对 Na⁺ 电流复活的抑制作用

Chen JL, Kuo CC. Inhibition of resurgent Na⁺ currents by rufinamide. *Neuropharmacology*. 2024;247:109835. doi:10.1016/j.neuropharm.2024.109835

在大多数神经元中，Na⁺通道对动作电位的发生至关重要。细胞膜去极化后，Na⁺通道进入一系列失活状态，即快速、中间和慢速失活状态(即 I_f, I_i 和 I_s)。失活的 Na⁺通道可能在膜复极化时通过开放状态恢复，产生“复活”的 Na⁺电流，这可能是密集重复或突发放电的关键。本研究培养转染人 Na_v1.7 cDNA 的 CHO-K1 细胞，用全细胞膜片记录并测量复苏电流。我们发现 I_i 是负责再生电流产生的主要失活状态。在治疗浓度下，卢非酰胺可以选择性地与 I_i 结合以减缓恢复过程并剂量依赖性地抑制复苏电流。其他抑制 Na⁺通道的抗癫痫发作药物(ASM)，如苯妥英(phenytoin)和拉考沙胺(lacosamide)(分别选择性地与 I_f 和 I_s 结合)，在临床使用的浓度下没有表现出类似的抑制作用。复苏电流随着预脉冲的延长而减少，可能是由于通道从 I_i 到 I_f 的重新分配。卢非酰胺可以强化这种减少，以模拟一种药物依赖的抑制效应。通过与 I_i 结合减缓失活恢复的分子作用，这也解释了卢非酰胺对瞬时和复苏 Na⁺电流的高度相关抑制作用。两种电流的适度且相关的抑制可能产生新的协同效应，从而对病理性重复放电，特别是突发放电产生足够强的抑制。因此，卢非酰胺可能对神经兴奋性过度的疾病具有独特的治疗价值。

氨己烯酸

1. 癫痫性痉挛患儿氨己烯酸剂量的优化: 人群药代动力学方法

Molimard A, Foissac F, Bouazza N, et al. Optimization of vigabatrin dosage in children with epileptic spasms: A population pharmacokinetic approach. *Br J Clin Pharmacol*. Published online April 25, 2024. doi:10.1111/bcp.16072

目的: 氨己烯酸是一种抗癫痫药物, 用于治疗儿童某些形式的严重癫痫。其主要不良反应为眼毒性, 与累积剂量有关。研究目的是确定一个可接受的氨己烯酸暴露范围, 通过开发儿童氨己烯酸的人群药代动力学模型, 使我们能够计算患者的暴露量, 并探究治疗反应。

方法: 我们进行了一项回顾性研究, 包括 2019 年 1 月至 2022 年 1 月期间在 Necker-Enfants Malades 医院接受氨己烯酸检测的癫痫患儿。在 Monolix2021 使用非线性混合效应建模方法进行群体药代动力学研究。根据痉挛是否消退, 将接受癫痫性痉挛治疗的儿童分为反应组和无反应组, 以确定氨己烯酸的有效血浆暴露范围。

结果: 本研究纳入 79 例患者, 分析了 159 份样本。患者中位年龄为 4.2 岁(0.3-18 岁)。具有异速生长和肌酐清除率的 2 室模型最适合我们的数据。对 61 例痫性痉挛患者进行暴露分析。在 22 例应答患者(36%)中, 95%的 AUC_{0-24} 在 264 - 549 mg.h.L⁻¹ 之间。

结论: 人群药代动力学模型确定了体重和肌酐清除率是解释氨己烯酸个体间差异的两个主要因素。本研究确定了可接受的暴露范围。使用该药代动力学模型的靶浓度干预方法可用于避免应答患者的过度暴露。

苯妥英

1. 苯妥英和左乙拉西坦治疗儿童急性脑炎综合征急性症状性癫痫发作的疗效和安全性: 一项开放标签、随机对照试验

Sharawat IK DM, Murugan VK MD, Bhardwaj S MD, et al. Efficacy and safety of phenytoin and levetiracetam for acute symptomatic seizures in children with acute encephalitis syndrome: an open label, randomised controlled trial. *Seizure*. Published online April 18, 2024. doi:10.1016/j.seizure.2024.04.015

引言: 癫痫发作是急性脑炎综合征(AES)患儿的重要合并症。尽管如此, 尚缺乏随机对照试验(RCTs)直接比较抗发作药物(ASMs)在 AES 患儿中的应用。

材料与方法: 本随机对照试验旨在评价苯妥英和左乙拉西坦控制 AES 患儿癫痫发作的有效性和安全性。两种 ASMs 均在负荷后给予维持剂量。12 周后, 脑电图正常且无癫痫复发的儿童逐渐减少并停止 ASM。第一周每天进行临床随访, 随后在第 4、12 和 24 周进行随访, 评估癫痫复发、癫痫持续状态发生率、认知、行为、功能状态、ASM 获取成本和不良反应。

结果: 共入组 100 例儿童, 每组 50 例。在第一周内, 苯妥英组和左乙拉西坦组分别有 5 名和 3 名儿童死亡。直至 1 周或死亡(以最早发生为准), 46 名(92%)和 44 名(88%)儿童仍无癫痫发作。意向治疗分析对最佳和最坏情况均显示无显著差异($p=0.52$ 和 1.0)。两组患儿 1 周后均无癫痫复发。突破性癫痫持续状态的患者数量、机械通气需求、住院时间、12 周重复脑电图中癫痫样异常的存在, 以及 1 周、12 周和 24 周的功能结局以及 24 周的认知和行为特征在两组中均无显著差异($p>0.05$)。然而, 与研究药物相关的治疗不良事件发生率在苯妥英组中显著更高($p=0.04$)。

结论: 左乙拉西坦与苯妥英在控制急性脑炎综合征患儿癫痫发作方面疗效相当, 但左乙拉西坦组不良反应更少。

2. 经鼻给予负载苯妥英的层状双氢氧化物纳米粒子可提高癫痫发作的治疗效果

Zhang J, Zuo H, Fu Y, et al. Intranasal delivery of phenytoin loaded layered double hydroxide nanoparticles improves therapeutic effect on epileptic seizures. *J Nanobiotechnology*. 2024;22(1):144. Published 2024 Apr 2. doi:10.1186/s12951-024-02405-8

提高抗癫痫药物进入大脑的效率是降低其外周毒性的关键。鼻内给药和纳米药物的结合提出了一种通过绕过血脑屏障治疗癫痫发作的实用方法。本研究采用共沉淀-水热法制备了苯妥英(PHT)负载层状双氢氧化物纳米粒子(BSA-LDHs-PHT), 用于癫痫发作的控制。本文对 BSA-LDHs-PHT 的制备方法及其表征进行了阐述。体外释药实验表明, BSA-LDHs-PHT 能快速、持续地释放药物, 对控制癫痫急性发作和其慢性治疗至关重要。经鼻给药后的体内生物分布试验表明 BSA-LDHs 具有良好的脑靶向性。与 BSA-Cyanine5.5 相比, BSA-LDHs-Cyanine5.5 在所有测试时间点均与较高的脑/外周比值相关。经鼻给予小剂量 BSA-LDHs-PHT 可有

效改善戊四唑诱导的小鼠癫痫发作潜伏期。综上所述，本研究成功设计并应用 BSA-LDHs-PHT 作为一种有前景的治疗癫痫发作的方法，以提高癫痫治疗效果。

氯硝西洋

1. 抢救氯硝西洋中毒儿童的策略: 一项病例研究

Zhao X, Zhang R, Li W. A Strategy for Rescuing a Child From Clonazepam Poisoning: A Case Study. *Ther Drug Monit.* 2024;46(2):138-140. doi:10.1097/FTD.0000000000001148

背景: 本文描述一名 12 岁女孩因服用大量氯硝西洋而成功抢救的病例。

方法: 及时给予氟马西尼和血液灌流治疗, 缓解中枢性抑制症状。采用治疗药物监测评价排毒效果。笔者从氯硝西洋过量的病理生理、临床表现、药代动力学等方面分析氯硝西洋中毒的抢救方案。

结果: 患者对治疗反应良好, 无不良反应出院。

结论: 氟马西尼联合血液灌流治疗氯硝西洋中毒的有效性和安全性良好。本研究旨在为治疗氯硝西洋过量提供更有效的方法, 并有助于持续管理这种中毒情况。

氯胺酮

1. 氯胺酮治疗难治性和超难治性癫痫持续状态:来自两个中心的经验

García-Ruiz M, Rodríguez PM, Palliotti L, et al. Ketamine in the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus: Experience from two centres. *Seizure*. 2024;117:13-19. doi:10.1016/j.seizure.2024.01.013

目的:难治性癫痫持续状态(RSE)及超 RSE (SRSE)的治疗尚无足够证据。氯胺酮是一种用于治疗这些疾病的 n-甲基-d-天冬氨酸受体拮抗剂。本研究的目的是研究氯胺酮治疗 RSE 和 SRSE 成人患者的有效性和安全性,确定影响氯胺酮反应的因素,并探讨其在无机械通气患者中的应用。

方法:回顾性分析 2017 年至 2023 年在西班牙马德里大学 Clínico 大学和西班牙巴塞罗那大学 Vall d'Hebron 医院因 RSE 或 SRSE 接受静脉氯胺酮治疗的成年患者。

结果:58 例患者平均 (SD) 年龄 60.2(15.7)岁,其中男性 41 例(70.7%);33 例(56.9%)对氯胺酮有效,无复发,不良反应发生率低(8.6%)。氯胺酮用药时 SRSE(OR 0.287, $p = 0.028$), 癫痫持续状态发作至氯胺酮用药的间隔时间(OR 0.991, $p = 0.034$)与氯胺酮治疗反应较差相关。与总体组相比,未接受机械通气治疗的患者具有相似的无复发应答率(62.5% vs 56.9%)和较低的死亡率(37.5% vs 53.5%)。

结论:氯胺酮是一种有效的药物,不良反应少。对于需要麻醉的 RSE、SRSE 患者以及标准抗癫痫药物无效且不建议机械通气的 RSE 患者,应考虑及时给药。

森巴考特

1. 生物催化对映选择性合成森巴考特

Haritha V, Deepthi P, Gundamalla R, et al. Biocatalytic enantioselective synthesis of cenobamate, an antiepileptic drug. *Chirality*. 2024;36(4):e23660. doi:10.1002/chir.23660

利用胡萝卜整株植物细胞生物还原 β -酮四唑，以 70%的产率和>99%的 ee 合成了绿色高效的森巴考特。分离得到相应的 β -羟基四唑，产率 60%，ee >98%。本文首次报道了利用从胡萝卜根细胞中提取的具有良好对映选择性的植物酶生物催化还原 β -酮四唑。

2. 西班牙共识:在成人耐药局灶性癫痫患者中使用森巴考特时，其他合用抗发作药物的管理

Carreño M, Gil-Nagel A, Serratosa JM, Toledo M, Rodriguez-Uranga JJ, Villanueva V. Spanish consensus on the management of concomitant antiseizure medications when using cenobamate in adults with drug-resistant focal seizures. *Epilepsia Open*. Published online April 4, 2024. doi:10.1002/epi4.12936

目的: 森巴考特是一种抗癫痫发作药物(ASM)，与局灶性癫痫患者的高癫痫发作缓解率和可接受的耐受性相关。为了达到最佳剂量以获得最大的潜在疗效，同时避免或最小化药物相关不良事件，必须通过减少其他 ASM 负荷来管理森巴考特的给药。一个由西班牙癫痫专家组成的专家小组旨在就如何调整耐药癫痫(DRE)患者伴用抗发作药物的剂量，以提高辅助抗发作药物森巴考特的有效性和耐受性，达成西班牙共识。

方法: 6 名使用森巴考特有丰富的经验的西班牙癫痫学家采用三阶段改进式的德尔菲共识，根据现有文献和他们的经验，专家小组就森巴考特滴定过程中何时及如何调整伴用药剂量达成了共识。

结果: 专家小组一致认为，在接受其他共用 ASMs 的患者中，为达到森巴考特最佳疗效和耐受性，需要定制滴定方案并密切随访。当同时服用氯巴占、苯妥英、苯巴比妥和钠通道阻滞剂时，或当患者接受两种或两种以上钠通道阻滞剂时，应在森巴考特滴定期间主动降低剂量。只有当患者报告在滴定期的任何阶段出现中/重度不良事件时，才应减少其他合用的 ASMs。

意义: 森巴考特是一种有效的 ASM，具有剂量依赖性。为了最大限度地提高疗效，同时保持最佳的耐受性，需要联合用药管理。本文提出的建议，为接受森巴考特治疗的高药物负荷 DRE 患者联合用药管理上提供了实用指导。

简单总结: 癫痫患者即使在使用几种不同的 ASMs 治疗后仍可能继续发作。森巴考特作为一种 ASM，可以减少这些患者的癫痫发作。在这项研究中，六位西班牙癫痫专家讨论了在耐药癫痫患者中使用森巴考特的最佳方法。它们提供了关于何时以及如何调整其他合用 ASMs 剂量，以减少副作用和优化森巴考特使用的实用指导意见。

3.基于患者病因的森巴考特辅助治疗的疗效和安全性:YKP3089C017 随机临床试验的事后分析

Xu J, Wei W, Liu Y, Ye H, Liu X. Efficacy and safety of adjunctive cenobamate based on patient etiology: Post-hoc analysis of YKP3089C017 randomized clinical trial. *Seizure*. Published online April 22, 2024. doi:10.1016/j.seizure.2024.04.017

引言: 在一项随机、双盲、安慰剂对照的 2 期研究(YKP3089C017;NCT01866111)中, 森巴考特辅助治疗未控制的局灶癫痫发作患者是有效且安全的。本事后分析评估了在研究期间, 森巴考特辅助治疗不同癫痫病因患者的疗效。

方法:既往接受过 1-3 种抗发作药物治疗 (ASMs) 的局灶性癫痫发作未控制的成年患者按 1:1:1:1 的比例随机分配给安慰剂或森巴考特 100、200 或 400 mg/d。根据病因将患者进一步分层, 分为遗传/假定遗传、未知原因、结构原因和未报告(NR)组。评估 18 周双盲治疗期每 28 天的频率、维持期(12 周)的应答率 ($\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 和 100%)以及安全性。

结果:共有 394 例患者被分为遗传/假定遗传($n = 9; 2.28\%$), 未知原因($n = 199; 50.51\%$), 结构性原因($n = 177; 44.92\%$), NR ($n = 13; 3.30\%$)组, 有 4 例患者分别分为两种病因。他们的基线特征具有可比性。森巴考特治疗的结构组($p = 0.01$)和未知原因组($p = 0.0003$)每 28 天癫痫发作频率降低的百分比显著高于安慰剂组。治疗组的 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 和 100%有效率也更高。值得注意的是, 在遗传组/假定遗传组中未观察到严重的治疗不良事件(TEAEs)。依系统器官类别划分, 森巴考特治疗最常见的 TEAEs($\geq 10\%$)为神经系统相关症状, 其中嗜睡是最常见的 TEAE。

结论:无论潜在病因为何, 森巴考特均可减少先前接受过 ASMs 治疗的成人患者的癫痫发作, 具有高应答率和可接受的安全性。

4.森巴考特与其他新型抗发作药物辅助治疗局灶性癫痫的比较:系统综述和网络荟萃分析

Mulheron S, Leahy TP, McStravick M, Doran R, Delanty N. A comparison of cenobamate with other newer antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures: A systematic review and network meta-analysis. *Seizure*. Published online April 5, 2024. doi:10.1016/j.seizure.2024.04.004

目的:比较森巴考特与其他新型抗发作药物(ASMs)的疗效、安全性和耐受性, 包括布瓦西坦、艾司利卡西平、拉考沙胺、吡仑帕奈和唑尼沙胺。这些药物已被批准辅助治疗成人耐药局灶性癫痫发作(FOS)患者。

方法:通过系统文献复习(SLR), 获得 ASMs 治疗耐药 FOS 的相关疗效、安全性和耐受性数据。所有研究都被详细评估了潜在的异质性来源, 并通过贝叶斯网络荟萃分析(NMAs)进行了分析。疗效结果为 $\geq 50\%$ 的应答率和药物维持期间的癫痫发作缓解, 同时使用多项贝叶斯 NMA 建模。安全性和耐受性结果是经历至少一次治疗不良事件(TEAE)的患者比例和经历至少一次 TEAE 导致停药的患者比例。

结果:SLR 识别了 76 项研究, 其中 23 项被纳入贝叶斯 NMAs。与分析的所有 ASMs 相比, 森巴考特与 $\geq 50\%$ 的应答率和癫痫发作缓解率有统计学显著性升高。点估计表明, 与布瓦西坦、拉考沙胺和唑尼沙胺相比, 森巴考特与发生至少一次 TEAE 和至少一次 TEAE 导致停药的发生率较高相关, 然而, 结果没有统计学意义。

结论:与所分析的所有 ASMs 相比, 森巴考特与疗效提高相关。在安全性和耐受性结果方面没有统计学上的显著差异。研究结果证实了先前发表的 NMAs 的结论, 这些结论也强调了与其他 ASMs 相比, 森巴考特的显著疗效。

5.比较碾碎与完整片剂口服或经鼻胃管给予森巴考特的相对生物利用度

Vashi V, Laramy J, Kamin M, Ferrari L, Hand A. Relative Bioavailability of Cenobamate Administered as a Crushed Tablet, Either Orally or via Nasogastric Tube, versus an Intact Whole Tablet. *J Clin Pharmacol*. Published online April 29, 2024. doi:10.1002/jcph.2439

森巴考特被批准用于治疗成人局灶性癫痫发作, 目前可作为口服片剂使用。对于不能吞下完整片剂的患者, 需要其他给药方法。本项开放标签、随机、单剂量、三方向交叉(3 期、3 治疗、6 序列)的 1 期研究 (NCT05572255) 在健康志愿者中进行, 评估口服或经鼻胃管 (NG) 给 200 mg 森巴考特碎片与完整的 200 mg 片剂的相对生物利用度。每次治疗间隔 13 天的洗脱期。在给药前和给药后 264 h 的多个时间点采集血浆样本进行森巴考特浓度分析。相对生物利用度评价采用生物等效性研究标准。本品药代动力学参数(C_{max} 、 AUC_{last} 和 AUC_{inf})的试验-参比几何平均比值的 90% 置信区间均在 85-110% (预先设定的上限为 80-125%) 范围内, 表明口服完整片剂、口服粉碎片剂或通过 NG 管给药后, 森巴考特暴露量无差异。所有治疗中出现的不良事件 (TEAEs) 分为轻度和缓解。没有死亡或其他严重 AEs (SAEs), 也没有 TEAEs 导致的停药。我们的研究表明, 当患者不能吞咽完整的片剂时, 口服或通过 NG 管给药可提供额外的给药灵活性。这项研究的结果表明, 森巴考特现在被 FDA 批准可以整片服用, 也可以片剂碾碎。压碎的片剂可与水混合, 作为口服混悬液口服或通过鼻胃管给药。

6.建立一种稳定指示高效液相色谱法测定森巴考特:基本降解动力学研究

El-Malla SF, Mansour FR, Elbastawissy ABB, Elagamy SH. Development of a stability indicating high-performance liquid chromatography method for determination of cenobamate: study of basic degradation kinetics. *BMC Chem*. 2024;18(1):74. Published 2024 Apr 13. doi:10.1186/s13065-024-01177-4

本研究建立了一种在含有主要杂质 (CNB H 杂质) 及其降解产物的情况下测定森巴考特 (CNB) 的稳定性指示高效液相色谱法。色谱柱为 Thermo BDS Hypersil-C18 (150 × 4.6 mm; 5 μ m), 流动相由 50:50 (%v/v) 比的甲醇和纯化水组成。将流量维持在 1.0 mL \cdot min⁻¹。使用 PDA 检测器在 210 nm 波长下检测 CNB。使柱温度保持在 40°C。此外, 本研究还研究了 CNB 在酸性、碱性、氧化和光诱导降解等不同应力条件下的降解行为。结果表明, CNB 对碱性降解特别敏感。因此, 对其基本降解动力学进行了全面的研究。该方法也成功地应用于其剂型 CNB 的测定。结果还表明, 从质量平衡和峰纯度值表明, 降解产物或赋形剂没有共洗脱, 证实了所提出的方法的特异性, 且适用于 CNB 的常规分析。

7. 基于全球 10 万多例患者的真实世界经验，对森巴考特的认识进行更新

Ferrari L, Rosenfeld WE, Kamin M. A global update on cenobamate based on real-world experience in over 100 000 patients. *Epilepsia*. 2024;65(4):1149-1150. doi:10.1111/epi.17935

(该文无摘要)

药物相互作用

1. 乙琥胺降低了拉莫三嗪血清浓度: 临床相关相互作用的证据

Hagemann A, Herting A, Klimpel D, Bien CG, Polster T. Ethosuximide lowers lamotrigine serum concentrations: Evidence for a clinically relevant interaction. *Epilepsia*. Published online April 12, 2024. doi:10.1111/epi.17952

本研究拟探究乙琥胺(ESM)对拉莫三嗪(LTG)血药浓度的影响。根据临床实践观察, 我们假设 ESM 会降低血清 LTG 浓度。我们进一步评估了伴随丙戊酸(VPA)使用时的效果。我们回顾性分析了 2017 年至 2021 年期间我科接受 ESM 和 LTG 联合治疗的住院患者病例。我们还使用了来自本中心先前发表的队列中 LTG 血清浓度数据。采用广义估计方程(GEEs)进行统计分析。我们纳入了 209 例患者的 523 份样本。GEE 分析显示, 使用 ESM 治疗的患者血清中 LTG 浓度显著降低, 同时使用 VPA 治疗的患者血清中 LTG 浓度显著升高。ESM 的作用随患者年龄的增加而减弱; 在儿童和青少年中, 使用 ESM 的 LTG 血清浓度比没有使用 ESM 的浓度低 37%, 而在成人中, LTG 血清浓度低 14%。我们在数据分析中发现的效应与临床实践有关: 如果患者在典型的每日 LTG 剂量下没有达到癫痫发作的缓解, 或者如果他们在 ESM 停药期间出现副作用时应考虑到乙琥胺降低了拉莫三嗪的血药浓度。在儿童和青少年中尤其应考虑到这一效应。

药物监测

1.基于磁固相萃取的表面增强拉曼光谱用于人血清中卡马西平和氯氮平的非标记治疗药物监测

Feng J, Zhou P, Qin C, Chen R, Chen Q, Li L, Chen J, Cheng H, Huang W, Cao J. Magnetic solid-phase extraction-based surface-enhanced Raman spectroscopy for label-free therapeutic drug monitoring of carbamazepine and clozapine in human serum. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2024 Apr 5;310:123924. doi: 10.1016/j.saa.2024.123924.

人血清中抗癫痫药物和抗精神病药物的检测在个体化给药和治疗药物监测(TDM)中具有重要意义。本研究建立了一种快速检测人血清中抗癫痫药物卡马西平(CBZ)和抗精神病药物氯氮平(CLO)的非标记 TDM 方法。该检测策略基于表面增强拉曼散射(SERS)和磁固相萃取(MSPE)相结合的方法。首先, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{MIL-101}(\text{Fe})$ 纳米复合物是通过层层自组装的方法合成的, 并通过扫描电子显微镜、透射电子显微镜、X 射线衍射、Brunauer-Emmett-Teller、紫外可见和傅里叶变换红外分析进行表征。随后, 以 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{MIL-101}(\text{Fe})$ 为固相萃取吸附剂, Ag 纳米颗粒为 SERS 衬底, 检测人血清中的 CBZ 和 CLO。然后研究了 MSPE-SERS 方法用于 CBZ 和 CLO 的非标记 TDM 的潜力。 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{MIL-101}(\text{Fe})$ 防止磁颗粒聚集, 并展示了快速磁选能力, 简化了预处理过程, 减少了复杂基质的干扰。其较大的表面积可以有效富集复杂矩阵中的目标, 从而提高 SERS 检测灵敏度。在 0.1-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度范围内(分别以 CBZ 和 CLO 在 728 cm^{-1} 和 1054 cm^{-1} 处的 SERS 特征峰强度计算)的线性关系良好, 相关系数(R²)分别为 0.9987 和 0.9957, 检出限分别为 0.072 和 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。CBZ 与 CLO 加标回收率为 94.0%-105.0%, 相对标准偏差均 < 6.8%。与其他方法相比, 本研究建立的 MSPE-SERS 方法具有样品前处理简单、检测快速、重现性好等优点, 为其他药物的 TDM 提供了一种新的方法。

2.新型 LC-MS/MS 方法用于癫痫患儿血浆芬氟拉明和大麻二酚的监测

Pigliasco F, Cafaro A, Barco S, et al. Innovative LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of fenfluramine and cannabidiol in the plasma of pediatric patients with epilepsy. *J Pharm Biomed Anal.* Published online April 23, 2024. doi:10.1016/j.jpba.2024.116174

本研究提出了一种新型的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法来定量检测血浆中芬氟拉明(FFA)及其活性代谢物去芬氟拉明(norFFA)和纯大麻二酚(CBD)口服溶液 Epidyolex®。最近, EMA 批准 FFA 和 CBD 用于 2 岁以上 Dravet 和 Lennox-Gastaut 综合征患者难治性癫痫发作的辅助治疗, 但 FFA 和 CBD 仍未建立治疗性血药浓度范围, 因此需要仔细监测药物, 以管理潜在的药代动力学和药效学相互作用。本方法采用快速提取 100 μL 人血浆的方法, 采用 C-18 反相高效液相色谱柱, 氘化内标, 经 ICH 指南 M10 验证。ThermoFisher Quantiva 三重四极杆质谱与 Ultimate 3000 UHPLC 相结合, 允许多重反应检测, 确保精确的分析物定量。该方法在广泛的浓度范围内均表现出线性反应:FFA 和 CBD 的范围为 1.64-1000 ng/mL , norFFA 的范围为 0.82-500 ng/mL 。该方法准确、重现性好, 无基质效应。此外, FFA 在 4°C 和 -20°C 的血浆中长达 7 天的稳

定性增强了其临床适用性。FFA 的平均浓度为 (0.36 ± 0.09) ng/mL, norFFA 的平均浓度为 (19.67 ± 1.22) ng/mL。该方法是 FFA 和 CBD 治疗药物监测(TDM)的可靠工具, 在评估联合治疗患者的药物相互作用方面具有重要效用, 有助于优化复杂治疗情境下的患者护理。

3.制备一种 β -环糊精嫁接的磁性生物炭, 用于高效提取血浆样本中的四种抗癫痫药物

Wang Q, Shi X, Tang SF, Wang H, Chen Y, Zhang N. Preparation of a β -cyclodextrin grafted magnetic biochar for efficient extraction of four antiepileptic drugs in plasma samples. *J Chromatogr A*. 2024;1724:464893. doi:10.1016/j.chroma.2024.464893

同时监测多种抗癫痫药物(AEDs)的血药浓度对于癫痫综合治疗中剂量调整至关重要, 因此需要敏感的技术来准确提取和测定 AEDs。本文研究了一种基于改性生物炭(BC)的磁固相萃取(MSPE)技术, 结合高效液相色谱法从血浆中提取四种抗癫痫药。利用磷酸(PBC)活化酸枣籽壳中的 BC, 并通过共沉淀法进行磁化制备 MPBC。对 β -环糊精(CD)修饰后得到的 MPBCCD 进行表征并评价其吸附性能。在二级动力学基础上表现出快速的吸附动力学, 对 AEDs 具有良好的吸附能力。然后将其作为 MSPE 吸附剂, 并对其影响参数进行了优化。富集因子为 18.75。该方法的线性范围为 $0.04-20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 检出限为 $6.85-10.19 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。加标回收率为 78.7%-109.2%, 相对标准偏差 < 6.7%。通过量子化学理论计算和实验结果分析, 对吸附机理进行了研究。结果表明, 基于 MPBCCD 的建议策略适用于评估血浆中的 AEDs, 并扩大了 BC 作为环境有利基质对生物样本进行分析的使用范围。

药物代谢

1.特殊人群中的 CBD 和 THC:药代动力学和药物-药物相互作用

Qian L, Beers JL, Jackson KD, Zhou Z. CBD and THC in Special Populations: Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(4):484. Published 2024 Apr 1. doi:10.3390/pharmaceutics16040484

随着大麻二酚(CBD)和 delta-9-四氢大麻酚(THC)在特殊人群中的应用日益受到关注,大麻素的使用在过去十年内激增。因此,CBD 和 THC 使用的增加增加了药物相互作用(DDIs)风险。然而,大麻素的 DDIs,特别是在特殊人群中,仍然没有得到充分的研究。虽然一些临床试验探索了抗癫痫药等治疗药物与 CBD/THC 之间的 DDIs,但更多潜在的相互作用仍有待研究。本综述总结了已发表的 CBD 和 THC-药物相互作用的研究,概述了涉及的机制,讨论了特殊人群(包括孕妇和哺乳期妇女、儿童、老年人、肝肾损害患者等)的药代动力学(PK)和 DDI 的生理学,并提出了在特殊人群中与 CBD 和 THC 相关的 DDIs 的建模方法。在特殊人群中,CBD 和 THC 的 PK 特征仍然不明确,关于这些人群中涉及 CBD/THC 的 DDIs 研究有限。因此,评估 CBD/THC 与特殊人群常用药物之间的潜在 DDIs 至关重要。建模方法可以帮助理解这些相互作用。

2.单次肠内注射富含大麻二酚和大麻二酸的大麻在马体内的药代动力学和耐受性

Thomson ACS, McCarrel TM, Zakharov A, et al. Pharmacokinetics and tolerability of single-dose enteral cannabidiol and cannabidiolic acid rich hemp in horses (*Equus caballus*). *Front Vet Sci*. 2024;11:1356463. Published 2024 Apr 12. doi:10.3389/fvets.2024.1356463

在 8 匹马肠内注射一种富含 CBD/ CBDA 的商业大麻油产品后,测定了大麻素及其代谢物的药代动力学和耐受性。在随机交叉设计中,每匹马被给予 2 mg/kg 或 8 mg/kg CBD/CBDA 或不治疗。采用高效液相色谱-串联质谱法对 48 h 内连续采集的血清样本进行分析。在 0 小时和 24 小时进行血浆化学分析。每隔 24 小时记录重要参数、计步法、盲化状态和步态评估。在给油后 48 小时追踪粪便产生和胃肠道传输时间。2 mg/kg 组 CBD 和 CBDA 的中位最大浓度分别为 5.2 和 36.95 ng/mL;8 mg/kg 组分别为 40.35、353.56 ng/mL。未计算 2 mg/kg CBD 治疗的消除半衰期中位数(7.75 h),因为在 C_{max} 之外缺乏高于可定量下限的时间点。CBDA 吸收呈双相性。本文还报告了四氢大麻酚、四氢大麻酚酸、大麻酚酸和 7-羧基大麻二酚的药代动力学参数。两组间的耐受性参数均无显著差异。单次给马肠内注射高达 8 mg/kg 的富含 CBD/CBDA 的大麻提取物似乎不会对马产生神经、行为或胃肠道影响。

环境毒理

1.沸石对降低卡马西平在环境中的生态毒性的影响

Bogusz A, Tomczyk B, Trzcińska M, Mirosław B, Gworek B. Effect of zeolites on the reduction of the ecotoxicity of carbamazepine in the environment. *Ecotoxicol Environ Saf*. Published online April 22, 2024.

doi:10.1016/j.ecoenv.2024.116320

本研究评估了沸石煅烧对卡马西平溶液在水和合成污水两种基质中生态毒性的影响。本研究测试了两种类型的沸石:天然沸石, 主要由斜沸石组成的沸石岩石形式, 以及 5a 型合成沸石。沸石在 200°C 的温度下煅烧。测定了卡马西平在水溶液和合成污水基质中的吸附动力学。煅烧后对卡马西平水溶液和沸石均有较高的吸附量。考虑到沸石的种类, 煅烧后的天然沸石对卡马西平的吸收率最高、最快。在生态毒性方面, 无论基质类型如何, 吸附前的卡马西平溶液对羊角月牙藻的毒性最大, 其次是菲氏弧菌和大型水蚤。根据基质类型的不同, 卡马西平溶液在水基质中对藻类和细菌的毒性较高, 而在污水基质中对甲壳类动物的毒性较高。吸附后, 卡马西平溶液在沸石上的毒性对羊角月牙藻降低了 34.5 ~ 60.9%, 对菲氏弧菌降低了 33 ~ 39%, 对大型水蚤降低了 55 ~ 60%, 证实了卡马西平固定方法的有效性。

2.茶-Fe(III)/过氧化氢的持续氧化同时实现了污泥的减少和卡马西平的去除:EPS 调节的关键作用

Lin W, Chen R, Gong C, et al. Sustained oxidation of Tea-Fe(III)/H₂O₂ simultaneously achieves sludge reduction and carbamazepine removal: The crucial role of EPS regulation. *J Hazard Mater*. 2024;470:134182.

doi:10.1016/j.jhazmat.2024.134182

建立经济、持续的 Fenton 氧化体系以提高污泥脱水能力和卡马西平(CBZ)去除率是同时实现污泥减量化和无害化的关键途径。利用类似于“制茶”的原理, 我们利用茶废物持续释放茶多酚(TP), 从而通过持续的 Fenton 反应有效地维持高水平的氧化效率。结果表明, 在 Fe(III)/过氧化氢(H₂O₂)体系中掺入茶渣比直接添加 TP 在降低水含量和去除 CBZ 方面产生了更有利的效果。同时, 这一过程主要通过三种氧化途径生成羟基自由基(•OH), 有效地改变了胞外聚合物(EPS)的性质, 促进了污泥混合物中 CBZ 的降解。Fe(III)和 H₂O₂ 的间隔加入提高了细胞外氧化效率, 促进了 CBZ 的解吸和去除。EPS 的降解促进了束缚水向游离水的转化, 而更大通道的形成驱动了水的排出。本工作通过利用茶渣处理污泥实现了以废治废的理念, 同时可以为后续污泥的无害化处置提供思路。

3.简单液相微萃取富集后气相色谱-质谱法测定生活污水和合成尿样本中微量苯妥英

Bodur SE, Ayan GN, Bodur S, Günkara ÖT, Bakırdere S. Determination of phenytoin at trace levels in domestic wastewater and synthetic urine samples by gas chromatography-mass spectrometry after its preconcentration by simple liquid-phase microextraction. *Environ Monit Assess.* 2024;196(5):454. Published 2024 Apr 15. doi:10.1007/s10661-024-12544-y

本研究建立了金属筛连接双注射器液相微萃取(MSLDS-LPME)-气相色谱-质谱(GC-MS)法同时测定生活污水和人工合成尿液中微量苯妥英钠的分析方法。为了将不溶于水的萃取溶剂分散到水介质中,我们在实验室生产了一种金属筛子。对合适的萃取溶剂、萃取溶剂用量、混合循环、起始进样量进行单变量优化研究。在最佳MSLDS-LPME条件下,校准图中最低浓度的质量动态范围为 $100.5-10964.2 \mu\text{g kg}^{-1}$,定量限为 $150.6 \mu\text{g kg}^{-1}$,检出限为 $45.2 \mu\text{g kg}^{-1}$,相对标准偏差为9.4%。MSLDS-LPME-GC-MS系统检测能力提高了187.7倍,校准灵敏度提高了188.0倍。在本研究的最后一步,通过矩阵匹配校准策略测试了所提出系统的准确性和适用性。生活污水回收率为95.6-110.3%,合成尿样回收率为91.7-106.6%。本研究结果证明了所提出的预浓缩方法的准确性和适用性,分析结果表明实验室自制金属筛装置是有效的。

4.超声增强零价铁活化过硫酸盐体系(US/Fe⁰/PS)降解废水中的卡马西平:动力学、中间体和途径

Huang X, Wang Z, Sun Z, Wang Z. Degradation of carbamazepine from wastewater by ultrasound-enhanced zero-valent iron-activated persulfate system (US/Fe⁰/PS): kinetics, intermediates and pathways. *Environ Technol.* 2024;45(9):1760-1769. doi:10.1080/09593330.2022.2152737

卡马西平(CBZ)是一种常见的抗癫痫药物。CBZ通过人类和动物代谢物、废弃药物等不合理、规范的方式进入环境,其代谢物超过一半释放到环境中。由于CBZ不易降解,连续向水环境中输入CBZ会对水生态环境造成长期影响,严重危害人类健康。针对含卡马西平废水的降解问题,开展了超声/零价铁/过硫酸盐体系(US//PS)降解卡马西平的研究。首先,比较超声/过硫酸钠(US/PS)、零价铁/过硫酸钠(/PS)和US//PS等不同体系对卡马西平的去除效果;其次,采用控制变量法考察了超声功率、过硫酸钠用量、零价铁用量、反应温度、pH等因素对反应的影响;结果表明,超声功率、PS浓度、pH和温度对US/Fe⁰/PS反应体系中卡马西平的去除有较大影响。此外,确定了US//PS反应体系降解卡马西平的最佳参数([CBZ]₀=0.025 mM;[PS]₀=0.4 mM;Fe⁰=4.0 mg/L;超声功率=40 W;T=30°C;初始pH=5.0)。最后,对US//PS系统中卡马西平的中间体和降解途径进行了分析和推测。推测卡马西平降解过程中产生了两种中间体,主要通过哌嗪环的开环和脱环作用。实验证明US//PS工艺在含抗生素废水的降解中具有非常重要的应用价值。

5.污泥厌氧消化中卡马西平对功能微生物毒性的宏基因组学见解

Xiang Y, Xiong W, Yang Z, et al. Metagenomic insights into the toxicity of carbamazepine to functional microorganisms in sludge anaerobic digestion. *Sci Total Environ.* 2024;919:170780. doi:10.1016/j.scitotenv.2024.170780

污泥中含有的新关注污染物(CECs), 如卡马西平, 可能对微生物有毒, 并影响甲烷在厌氧消化过程中的生物生成。本研究构建不同尺度的厌氧消化器, 探讨卡马西平的抑制作用。结果表明, 在 0.4 和 2 mg/g TS 浓度下, 卡马西平分别使甲烷产量减少 11.3%和 62.1%。卡马西平阻碍了有机物的溶解和蛋白质的降解。卡马西平对部分发酵菌有抑制作用, 尤其是未培养的氨基酸菌, 其丰度在卡马西平胁迫下下降了 9.5-93.4%。值得注意的是, 以往的研究大多只基于已知的微生物来研究 CECs 的作用, 而忽略了未培养微生物的代谢。基因组预测的代谢潜能表明, 54 个未培养的宏基因组组装基因组(MAGs)与酸发生或乙酰发生相关。其中, 未培养的 Aminicenantales 相关的 MAGs 被证明是产醋发酵罐, 它们的显著减少可能是卡马西平胁迫下甲烷产量下降的重要原因。卡马西平对微生物的毒性主要与活性氧产生过多有关。本研究阐明了卡马西平的抑制机制, 强调了未培养微生物在厌氧消化过程中不可或缺的作用。

6.UV/H₂O₂ 降解卡马西平过程中有毒副产物的产生:机制, N 转化和毒性

Huang X, Lu G, Zhu X, Pu C, Guo J, Liang X. Insight into the generation of toxic by-products during UV/H₂O₂ degradation of carbamazepine: Mechanisms, N-transformation and toxicity. *Chemosphere*. Published online April 26, 2024. doi:10.1016/j.chemosphere.2024.142175

卡马西平(CBZ)是一种广泛应用于水生环境的抗惊厥药物。本研究探究了其副产物(CBZ-BPs)的毒性——可能超过 CBZ。与之前的研究不同, 本研究为识别毒性 BPs 并推断降解途径提供了一种更系统的方法。此外, 利用四极杆飞行时间(QTOF)和密度泛函理论(DFT)计算分析 CBZ-BP 结构和降解途径。通过对全有机碳(TOC)和全氮(TN)矿化速率的评价, 发现碳(C)比氮(N)更容易矿化。此外, 建立了 CBZ 降解过程中的 3 条脱碳脱氮规律, 观察了芳香族化合物随着时间的推移向脂肪烃和稳定含氮有机质的转化。从 14 种已知的 BPs 中筛选出 5 种潜在的高毒性 BPs, 毒性预测可指导定量和真毒性测试的商业标准的选择。此外, BP207 的毒性最大, 这一结果得到了预测毒性累积模型(PTAM)的支持。值得注意的是, 剧毒的 BPs 具有吡啶结构, 表明其对毒性的重要贡献。这些发现为深入理解氧化过程中新出现污染物的降解机制和水生环境的生物安全性提供了有价值的见解。

7.单晶与多晶掺硼金刚石阳极:比较卡马西平在电化学水处理中的降解效率

Feijoo S, Baluchová S, Kamali M, Buijnsters JG, Dewil R. Single-crystal vs polycrystalline boron-doped diamond anodes: Comparing degradation efficiencies of carbamazepine in electrochemical water treatment. *Environ Pollut*. 2024;347:123705. doi:10.1016/j.envpol.2024.123705

日益引起关注的水污染问题给社会带来了持续挑战, 要求人们更有效地处理废水, 以防止对环境和人类健康产生有害的副作用。为此, 本研究首次探索了单晶掺杂硼金刚石(BDD)阳极在电化学废水处理中的实施, 这有别于文献中广泛报道的常规多晶 BDD 形态。单晶 BDD 电极呈现纯金刚石(sp³)含量, 而其他三种研究的多晶 BDD 电极在硼掺杂、sp³/sp²含量、微观结构和粗糙度方面表现出不同的性能。以卡马西平(CBZ)为代表的目标污染物, 同时研究了其他工艺条件, 如施加电流密度和阳极液浓度的影响。Taguchi 方法被用于阐明(i)最大化 CBZ 降解速率常数(通过羟自由基(•OH)增强)或(ii)硫酸根自由基(SO₄•-)相对于•OH 的比例的最佳

操作条件。结果表明，单晶 BDD 显著促进了 $\cdot\text{OH}$ 的形成，而且硼掺杂、电流密度和阳极液浓度之间的相互作用决定了潜在的降解机制。因此，本研究表明，在降解实验之前，表征 BDD 材料并了解其与其他工艺操作条件的相互作用是实现任何废水处理应用优化的关键步骤。

不良反应

1. 从左乙拉西坦换到布瓦西坦前后的精神症状评估

Kassoum A, Intravooth T, Wendling AS, Staack AM, Steinhoff BJ. Psychiatric assessment prior to and after switch from levetiracetam to brivaracetam. *Seizure*. 2024;117:193-197. doi:10.1016/j.seizure.2024.02.022

目的: 当癫痫患者(PWE)服用左乙拉西坦疗效不佳或有不良反应时, 布瓦西坦常被用作左乙拉西坦的替代药物。本研究旨在评估由于精神耐受性问题而从左乙拉西坦切换到布瓦西坦的 PWE 与继续使用左乙拉西坦的 PWE 的心理状态差异。

方法: 我们使用症状检查量表 SCL-90-R, 贝克抑郁量表-II 和不良事件档案评估受试者心理状态。符合条件的受试者分别在基线和 8 天后完成问卷调查。使用标准统计方法评估从左乙拉西坦切换到布瓦西坦的一组与一直使用左乙拉西坦的另一组, 心理状态变化的差异。

结果: 在 2020 年 5 月至 2021 年 5 月期间, 63 名受试者参与了这项研究, 其中 34 名患者的用药从左乙拉西坦换为布瓦西坦。在基线, 改用布瓦西坦的受试者服用的抗癫痫药物较少, 但每月发作的次数更多。改用布瓦西坦的 PWE 组, 基线时 SCL-90-R 的焦虑($p = 0.020$)和精神病($p = 0.046$)得分高于另一组。在随访评估中, 所有心理评分都有降低, 两组之间不再有显著差异。使用多元回归发现, 最初使用单一抗癫痫药物治疗和男性是心理状况改善的预测因素。

结论: 研究发现, 从左乙拉西坦换为布瓦西坦后, 不良事件或精神症状的风险没有增加。虽然统计上不显著, 换药组心理状态改善的趋势值得未来的进一步研究。

2. 服用左乙拉西坦或奥卡西平患者的心源性猝死或室性心律失常

Cross MR, Savitz ST, Sangaralingham LR, So EL, Ackerman MJ, Noseworthy PA. Sudden Cardiac Death or Ventricular Arrhythmia in Patients Taking Levetiracetam or Oxcarbazepine. *Neurology*. 2024;102(9):e209177. doi:10.1212/WNL.0000000000209177

背景与目的: 左乙拉西坦是一种应用广泛的抗癫痫药物。最近, 有关左乙拉西坦可能延长 QT 间期和增加心源性猝死风险的报道有所增加。这可能对患者安全和处方实践产生深远的影响。本研究评估了左乙拉西坦与 QT 间期延长相关的心脏预后的潜在关联。我们比较了服用左乙拉西坦的患者和服用与 QT 间期延长无关的奥卡西平患者的临床结局。

方法: 从 OLDW 行政索赔数据库中纳入 2010 年 1 月 31 日至 2019 年 12 月 31 日新开左乙拉西坦或奥卡西平的患者。分析的联合终点是心源性猝死或室性心律失常, 因为这两者都与 QT 间期延长有关。我们使用了一种新的设计, 选择奥卡西平作为左乙拉西坦的活性比较剂, 以尽量减少偏倚。使用倾向评分加权来平衡左乙拉西坦和奥卡西平队列, 然后进行加权 Cox 回归来评估左乙拉西坦与联合终点的相关性。

结果:有 104,655 名受试者服用左乙拉西坦, 39,596 名受试者服用奥卡西平。基线时, 服用左乙拉西坦的受试者年龄较大, 更有可能诊断为癫痫, 更有可能诊断为合并症, 包括高血压、脑血管疾病和冠状动脉疾病。在主要分析中, 我们发现左乙西坦和奥卡西平在 Cox 比例风险模型(风险比[HR] 0.79, 95% CI 0.42-1.47)或具有时变特征的 Cox 回归(HR 0.78, 95% CI 0.41-1.50)的联合终点发生率方面无显著差异。

讨论:与奥卡西平相比, 左乙拉西坦与室性心律失常和心源性猝死的风险增加无关。我们的发现不支持对服用左乙拉西坦受试者心脏风险增加的担忧, 即限制左乙拉西坦的使用, 也不支持使用左乙拉西坦时需要进行心脏监测。

证据分类:本研究提供的 II 级证据表明, 在 17 岁以上新服用左乙拉西坦的患者中, 心源性猝死和室性心律失常的发生率并不比新服用奥卡西平的患者更高。

3.苯妥英、苯巴比妥和卡马西平对胎儿手指的不同影响

Holmes LB, Hunt AT. Different fetal effects on fingers from exposure to phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine. *Am J Med Genet A*. Published online April 26, 2024. doi:10.1002/ajmg.a.63620

怀孕时接触苯妥英(PHT)、苯巴比妥(PB)和卡马西平(CBZ)会对胎儿产生不同影响, 包括远端指骨发育不全、面部特征畸形和结构异常, 例如唇裂和神经管缺陷。其中一个问题是, 这些抗癫痫药物(AEDs)是否具有相同致畸的效果, 或只是有相似的效果。本研究对孕期暴露于 PHT, PB 或 CBZ 单一药物的儿童手指进行系统检查。研究人员将 115 例暴露于 AEDs 的儿童及其父母手指检查结果(40 例 PHT;34 例 PB;41 例 CBZ)与 111 名年龄和性别匹配的儿童及其父母的调查结果进行了比较。所使用的评价既有主观评价, 也有客观测量。结果发现, 暴露于 PHT 的儿童中, 第五指指甲的缩短和变窄以及弓型真皮嵴的频率增加更为常见。暴露于 PB 的儿童指甲的长度显著减少, 但宽度没有明显减少。指间关节僵硬在暴露于 CBZ 的儿童中更为常见。研究结果显示, 在妊娠早期单一暴露于 PHT、PB 或 CBZ, 会增加胎儿手指畸形的风险, 但影响的效应并不相同。影响最显著的是暴露于 PHT 的胎儿。

4.苯巴比妥致白细胞破裂性血管炎 1 例

Kalikyan Z, Hakobyan A. A rare case of phenobarbital-induced leukocytoclastic vasculitis. *Daru*. Published online April 24, 2024. doi:10.1007/s40199-024-00515-0

药物超敏反应(DHRs)表现为血管炎是罕见的。抗生素、非甾体抗炎药(NSAIDs)、磺胺类药物、利尿剂、免疫抑制剂和抗惊厥药是药源性白细胞破裂性血管炎(LCV)最常见的原因, 但关于巴比妥类药物导致 LCV 的报道很少。这里, 我们报告一例 53 岁女性在使用含苯巴比妥和非甾体抗炎药的药物后出现严重血管炎。根据记忆和临床资料初步诊断为药物性血管炎。进一步的检查证实了 LCV 的诊断, 并排除了其他更常见的血管炎

原因。通过对患者发生反应后的长期观察，包括药物激发系列和 Naranjo 药物不良反应概率量表，评估所用药物的致病可能性。结论是苯巴比妥是最可能引起 LCV 的药物。该患者资料被纳入亚美尼亚严重 DHRs 患者登记处。此后，患者不再使用含有巴比妥酸盐的药物，没有再观察到其他不良反应。因此，该病例表明，即使诊断能力有限，也可以通过比较现有数据来确定罕见药物性 LCV 的最终诊断和更罕见的责任药物。对苯巴比妥的认识和正确的病例记录对于管理和预防以血管炎为表现的 DHRs 是重要的。

5. 氯巴占换用氯硝西洋患者的癫痫控制情况及并发症

Firat O, Çakan M, Demirkan K, Dericioğlu N. Seizure control and complications in patients switching from clobazam to clonazepam due to drug shortage. *Epilepsy Behav.* 2024;153:109690. doi:10.1016/j.yebeh.2024.109690

背景:抗癫痫发作药物(ASM)短缺是一个全球性问题，对癫痫患者(PWE)的发作控制等结局产生了负面影响。既往对氯巴占(CLB)短缺的管理策略尚无研究。本研究旨在探讨在氯巴占缺乏时，氯巴占(CLB)突然换为氯硝西洋(CLZ)的 PWE 其癫痫发作频率和副作用的变化。

材料和方法:对 2022 年 1 - 7 月我院神经内科门诊的电子病历进行回顾性分析。癫痫发作频率的变化和 CLZ 相关副作用的百分比为主要和次要结局。使用 Lexicomp 药物相互作用检测器评估潜在的药物间相互作用(C 级及以上)。

结果:本研究共纳入 29 例成人患者(15 例女性，中位年龄 29 岁)。换药比例为每 1mg CLZ 对应 10mg CLB(10:1)。使用 CLZ 期间的癫痫发作频率高于 CLB 期($p < 0.05$)，但未见癫痫持续状态。所有患者都表现出潜在的药物-药物相互作用，导致 12 例患者 CLZ 水平降低。共发现 36 种 CLZ 相关副作用，其中疲劳(19.4%)、困倦(16.6%)和嗜睡(13.8%)最为普遍。CLZ 剂量与不良反应数呈正相关($r: 0.556; p: 0.002$)。

结论:从 CLB 突然转换到 CLZ 增加了 PWE 患者癫痫持续状态的发作频率。CLZ 相关的副作用是可以耐受的。未来研究应进一步探索不同转换比率的影响。

6. 妊娠期暴露于抗惊厥药物的儿童的面部畸形与智商缺陷相关

Holmes LB, Hunt AT, Will LA, Dhillon R, Deutsch C, Adams J. Facial dysmorphology in children exposed in pregnancy to anticonvulsant medications correlates with deficits in IQ. *Am J Med Genet A.* 2024;194(4):e63511. doi:10.1002/ajmg.a.63511

部分孕期接触抗癫痫药物(AEDs)苯妥英(PHT)、苯巴比妥(PB)、卡马西平(CBZ)的患儿出现面中部及手指改变。有人提出，与暴露于相同抗惊厥药物但无这些特征儿童相比，暴露于抗惊厥药物的儿童有这些面部特征细微变化(“抗惊厥面容”)的可能性更大。研究人员对 115 例暴露于 AED(40 例 PHT;34 例 PB;和 41 例 CBZ)，6.5-16 岁的患儿和 111 名性别、种族和上学年份匹配的未暴露儿童进行了评估。评估包括 WISC-III 评分、体格检查、面部特征测量、手指测量和照片测量。暴露于 AED 的儿童还扫描了头颅侧位 X 线片，而未暴露的儿童没有。每位家长都接受了类似的面部和手部检查以及智力测试。这些 AED 暴露儿童出现短鼻和前倾鼻孔的频率增加，具有“抗惊厥面容”的特征。侧位颅骨 X 线片显示前颅底与鼻骨夹角减小，形成前倾

鼻。具有这些面部特征的儿童在—项或多项智商测量中平均智商显著更低。远节指骨缩短和小指甲与该患儿的短鼻有关。对 115 名受孕时暴露于苯妥英、苯巴比妥或卡马西平(作为单药治疗)的儿童的研究结果证实了如下假设:有短鼻和前倾鼻孔的儿童比无这些特征儿童智商低。

药物滥用

1. 甲基苯丙胺是与普瑞巴林滥用有关的最常见的合用物

Ovat DY, Aslan R, Kirli U, Akgür SA. Methamphetamine as the most common concomitant substance used with pregabalin misuse. *J Pharm Biomed Anal.* 2024;241:115996. doi:10.1016/j.jpba.2024.115996

背景和目的:普瑞巴林(PGB)的非医疗使用在许多国家日益受到关注,因为滥用该药物会产生严重后果。缓刑系统中的司法案件中,多重吸毒者和治疗项目中的患者在没有处方的情况下,以高于建议的剂量给予 PGB。因此,在确定 PGB 是否用于医疗目的或滥用时,通过将其添加到常规分析量表来分析 PGB 是很重要的。在本研究中,采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法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,还分别从临床和法医角度对结果进行了评价。

方法:在 2022 年 12 月至 2023 年 4 月期间收集我院“药物滥用缓刑制度”成瘾毒理学实验室(法医病例 640 例)和各科室(临床病例 371 例)的尿样。采用免疫分析法对这 1011 例患者进行筛选分析。LC-MS/MS 方法同时分析了尿样中的安非他明、苯甲酰爱康宁、可卡因、可待因、甲基苯丙胺、吗啡、3,4-metilenedioksi- N -metilamfetamin(MDMA)、11- nor -9-karboksi- Δ 9-四氢大麻酚和 PGB 的含量。PGB 于 2022 年 12 月加入我们的常规物质筛选分析量表。

结果:PGB 在法医病例的检出率为 12.3%,临床检出率为 13.2%。PGB 阳性病例的平均年龄为 26.55 ± 7.52 岁,以男性为主(85.9%)。53.2%的法医病例($n = 42$)和 38.7%的临床病例($n = 19$)只检出 PGB。与 PGB 同时检出的最常见物质是安非他明类兴奋剂(ATSS:安非他明、甲基苯丙胺、摇头丸/MDMA 等)(占法医病例的 22.8%,占临床病例的 46.9%),其次是同时使用大麻(占法医病例的 24.1%,占临床病例的 26.5%)。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 在不同采集月份的检出率差异有统计学意义($\chi^2 = 82.8$, $df=4$, $p < 0.001$)。

结论:与以往研究认为阿片类药物是 PGB 最常见的伴随使用物质不同,我们的研究结果显示兴奋剂(尤其是 ATSS)是 PGB 最常见的伴用物质,其次是大麻。PGB 使用在司法案件中检测的比例很高,经常作为单一药物滥用。这些结果表明,使用 PGB 或可无法受到法律制裁。重要的是,实验室必须意识到,由于区域和文化之间的差异影响到药物使用模式,它们需要在必要时在其分析的滥用物质谱中增加新的物质。

综述

1.左乙拉西坦与奥卡西平治疗儿童癫痫的有效性和安全性:一项系统回顾和荟萃分析

Liu Y, Wang Y, Li X, Wu X. Efficacy and safety of levetiracetam vs. oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2024;12:1336744. Published 2024 Apr 22. doi:10.3389/fped.2024.1336744

背景:左乙拉西坦(LEV)和奥卡西平(OXC)是新型抗癫痫药物。近年来 OXC 单药治疗在儿童癫痫人群中应用广泛;但 LEV 单药治疗在儿童癫痫人群中的应用尚未达成共识。

目的:比较 LEV 和 OXC 单药治疗儿童癫痫的疗效和安全性。

方法:计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学文献数据库,检索时限均从建库至 2023 年 8 月 26 日。纳入评价 LEV 和 OXC 单药治疗儿童癫痫疗效和安全性的随机对照试验(RCTs)和队列研究。采用 RevMan 5.3 软件中的 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入的 RCTs 进行质量评价。采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入的队列研究进行质量评价。采用随机效应模型总结结果。

结果:本荟萃分析共纳入 14 项研究,包括 893 例癫痫患儿。LEV 和 OXC 单药治疗癫痫患儿的无发作率[相对危险度(RR) = 1.010, 95%可信区间(CI) [0.822, 1.242], $P > 0.05$]和发作频率降低 $\geq 50\%$ [RR = 0.938, 95% CI (0.676, 1.301), $P > 0.05$]差异均无统计学意义。LEV 与 OXC 治疗癫痫患儿的总不良反应率[RR = 1.113, 95% CI (0.710, 1.744), $P > 0.05$]和严重不良反应失败率[RR = 1.001, 95% CI (0.349, 2.871), $P > 0.05$]差异均无统计学意义。但 OXC 单药治疗对癫痫患儿甲状腺的影响与 LEV 相比有统计学差异(促甲状腺激素:标准化均数差[SMD] = -0.144, 95% CI [-0.613, 0.325], $P > 0.05$;游离甲状腺素:SMD = 1.663, 95% CI [0.179, 3.147], $P < 0.05$)。

结论:LEV 与 OXC 单药治疗儿童癫痫的疗效相当。但 OXC 对甲状腺的影响较 LEV 更显著。因此,对于易患甲状腺疾病的癫痫患儿,LEV 可能比 OXC 更安全。

2.印度癫痫患者抗癫痫药物治疗的不依从性及其相关因素:一项系统综述和荟萃分析

Singh AP, Chaudhary V, Kumari S, Dhir D, Devi V, Pal B. Nonadherence to antiepileptic medication and associated factors among persons with epilepsy in India: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2024;202:107358. doi:10.1016/j.eplepsyres.2024.107358

背景:在印度,服药依从性差是癫痫患者普遍存在的问题,导致癫痫发作控制不佳、较高的发病率和死亡率、较高的住院率,并严重影响了癫痫患者的整体生活品质。

目的:本研究旨在测量印度癫痫患者服药依从性的流行率,并确定与不依从相关的因素。

方法:按照 PRISMA 指南,我们检索了 PubMed, Scopus, Embase 和谷歌 Scholar 关于印度 AED 依从性的研究。质量评价采用适合横断面研究的纽卡斯尔-渥太华量表。使用 R 软件(4.2.2 版)中的随机效应模型确定合并患病率及其 95%置信区间。采用 I² 统计量评估异质性,采用漏斗图评估发表偏倚。根据研究地区和依从性测量工具进行亚组分析,以探讨异质性。

结果:共纳入 9 项横断面研究,共计 1772 名研究对象。印度 AEDs 依从率为 49.9% (95% CI: 39.8%-60.1%)。亚组分析表明,印度南部(50.9%)和北部(46.5%)地区的依从率相当。然而,根据测量工具,依从率有很大差异:Morisky 服药依从性量表-4 (MMAS-4)报告 71.3%, MMAS-8 报告 45.9%, Morisky Green Levine (MGL)依从性量表显示 42.0%。导致抗癫痫治疗依从性差的因素包括社会经济状况差、教育水平低、多药治疗、药物相关副作用和药物滥用。

结论:印度近一半的癫痫患者对抗发作药物依从性差。这强调了医疗保健专业人员应更重视提高医疗保健服务中 AEDs 依从性的重要性。

其他

1.成人癫痫患者的二次抗癫痫药物单药治疗:基于登记数据库的分析

Polychronidis K, Håkansson S, Hosseini Ashtiani S, Idegård A, Larsson D, Zelano J. Second antiseizure medication monotherapy in patients with adult-onset epilepsy: A register-based analysis. *Epilepsy Behav.* Published online April 25, 2024. doi:10.1016/j.yebeh.2024.109792

目的:调整治疗方案是癫痫治疗的基础,因为只有一半的患者在第一次使用抗发作药物(ASM)时就实现了癫痫发作缓解并耐受。我们研究了停止使用三种最常用的初始抗癫痫单药之一的成人,其第二次抗癫痫药物单药治疗的选择和保留情况,以及年龄或脑相关合并症的影响。

方法:本研究是一项基于人群的回溯性队列研究。利用瑞典国家登记数据库,纳入2007年至2019年期间年龄 ≥ 30 岁的癫痫患者($n = 7369$)。这些患者在接受三种最常见的初始单药治疗后,转而接受第二种单药治疗。通过Kaplan-Meier法估计保留率(RR)。定义第二次单药治疗的中断为12个月的处方中断或第三种ASM的开始。分析按性别、年龄和是否存在中风或痴呆进行分层。

结果:卡马西平、左乙拉西坦和拉莫三嗪是最常用的三种二次ASM。所有患者的1年保留率为63-76%。对于卒中或痴呆患者,最大1年RR分别为77%和87%。5年后,保留率从12%到39%不等。除了停用卡马西平的患者,其他ASM之间没有显著差异。与第二单药治疗使用左乙拉西坦比,使用拉莫三嗪有更高的保留率。

意义:根据目前的指南,三种最常用的第二次ASM似乎是合适的治疗选择。在所有研究的患者组中,第二次ASM的保留率最初都很高,但在接下来的五年中下降到大约预期的第二次单药治疗应答的比例。这表明或可加快治疗指南的修订。

2.司替戊醇、大麻二酚和芬氟拉明作为治疗 Dravet 综合征痫性发作的一线添加疗法的疗效和安全性比较:一项网络荟萃分析

Guerrini R, Chiron C, Vandame D, Linley W, Toward T. Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis. *Epilepsia Open.* 2024;9(2):689-703. doi:10.1002/epi4.12923

目的:司替戊醇、芬氟拉明和大麻二酚被批准作为添加疗法用于治疗 Dravet 综合征(DS)的癫痫发作。目前尚未在不同地区对其作为 DS 一线添加治疗的完全许可剂量方案进行直接或间接比较。

方法:对已批准 DS 添加治疗的随机对照试验(RCT)数据进行系统评价和频域网络荟萃分析(NMA)。我们比较了以下患者比例:每月惊厥发作频率(MCSF)相对于基线降低 $\geq 50\%$ (有临床意义)、 $\geq 75\%$ (显著)和 100% (无发作);严重不良事件(SAEs);由于不良事件导致的用药中断。

结果:我们从两项随机对照试验中确定了每种药物的相关数据。在 MCSF 相对于基线达到 $\geq 50\%$ (有临床意义)和 $\geq 75\%$ (显著)降低方面,司替戊醇($50 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$)和芬氟拉明($0.7 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$)具有相似的疗效(司替戊醇与芬氟拉明的绝对风险差异[RD]为 1% [95%置信区间: $-20\% \sim 22\%$; $p = 0.93$]和 6% [$-15\% \sim 27\%$; $p = 0.59$];在这些结局方面,两者均在统计学上优于($P < 0.05$)已批准剂量的大麻二酚方案(10 或 $20 \text{ mg}/\text{kg}/\text{d}$, 含/不含氯巴占)。与芬氟拉明和大麻二酚许可给药方案相比,司替戊醇在达到无发作间期方面具有统计学优势($\text{RD} = 26\%$ [$\text{CI}: 8\% \sim 44\%$; $p < 0.01$])。两组患者发生 SAEs 的比例无显著差异。由于不良事件导致的停药风险在司替戊醇组中更低,但司替戊醇试验的时间更短。

意义:该 RCT 数据的 NMA 表明,作为 DS 的一线附加治疗,司替戊醇至少与芬氟拉明一样有效,并且两者在减少惊厥发作方面均比大麻二酚更有效。3 种添加药物的不良反应发生率差异无统计学意义,但司替戊醇因不良反应导致停药的风险更低。这些结果可能为 DS 患者的临床决策和继续制定指南提供证据。

简单概括:本研究比较了三种药物(司替戊醇、芬氟拉明和大麻二酚)与其他药物一起用于治疗 DS 癫痫发作的疗效。研究发现,司替戊醇和芬氟拉明在减少癫痫发作方面效果相似,而且都比大麻二酚更有效。从现有的临床试验数据来看,司替戊醇是能使癫痫发作完全缓解的最佳药物。这三种药物的严重副作用发生率相似,但司替戊醇因副作用而停药的可能性更低。这些信息有助于指导 DS 患者的治疗选择。

3.在锂剂或丙戊酸盐持续治疗的基础上加用鲁拉西酮治疗急性双相抑郁发作的疗效和安全性: 两项安慰剂对照试验的事后分析

Tocco M, Mao Y. Efficacy and Safety of Adding Lurasidone to Ongoing Therapy With Lithium or Valproate for the Treatment of an Acute Bipolar Depressive Episode: A Post Hoc Analysis of 2 Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol*. Published online April 19, 2024. doi:10.1097/JCP.0000000000001850

目的:本研究的目的是比较鲁拉西酮联合锂盐或丙戊酸治疗双相障碍抑郁症患者的短期疗效和安全性。

方法:数据来源于两项为期 6 周的双盲、安慰剂对照试验,研究对象为双相抑郁患者,使用稳定剂量的锂或丙戊酸盐,随机分为鲁拉西酮($20\text{-}120 \text{ mg}/\text{d}$)或安慰剂。疗效指标包括蒙哥马利-Åsberg 抑郁评定量表、临床总体印象双相障碍量表和抑郁症状学快速量表(自评),采用重复测量的混合模型分析数据。

结果:与丙戊酸盐组相比,锂盐组在第 6 周时蒙哥马利-Åsberg 抑郁量表总分($d = 0.45$ vs 0.22)和快速抑郁症状自评量表($d = 0.63$ vs 0.29)的效应量更大;临床总体印象双相量表抑郁评分显示的疗效优势较小($d = 0.34$ vs 0.29)。鲁拉西酮与锂盐或丙戊酸盐联用时观察到相似的不良事件。两组中最常报告的事件($\geq 5\%$)包括恶心、帕金森综合征、嗜睡、静坐不能和失眠。在鲁拉西酮联合锂剂或丙戊酸钠治疗期间,观察到体重、血脂和血糖控制指标的微小变化。

结论:鲁拉西酮联合锂剂或丙戊酸盐均可有效治疗双相障碍抑郁发作,且锂剂联合鲁拉西酮的抗抑郁效果更显著。当与锂盐或丙戊酸盐联用时,鲁拉西酮的安全性或耐受性没有临床意义上的显著差异。

4.双重麻烦:拉莫三嗪致 DRESS 综合征及左乙拉西坦致皮肤反应一例

Wach A, Kosałka-Węgiel J, Korkosz M. Double trouble: a case of DRESS syndrome induced by lamotrigine and subsequent skin reaction to levetiracetam. *Pol Arch Intern Med*. Published online April 15, 2024. doi:10.20452/pamw.16729

(本文无摘要)

5.韩国不良事件报告系统数据库中与新型抗发作药物相关药物不良反应的比较分析

Kim HK, Jang KS, Kim DW. Comparative analysis of adverse drug reactions associated with new antiseizure medications from the Korea Adverse Event Reporting System database. *Epilepsy Behav*. Published online April 16, 2024. doi:10.1016/j.yebeh.2024.109784

目的:本研究旨在利用韩国全国药物安全数据库, 比较和描述新型抗发作药物(ASMs)的长期安全性。

方法:检索 2013 年 1 月至 2022 年 12 月期间, 韩国不良事件报告系统数据库中的不良事件, 对 6 种新型 ASMs(拉考沙胺、左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平、托吡酯和唑尼沙胺)进行描述性分析。根据 MedDRA 术语、系统器官分类和改良 WHO 分类, 探究药物不良反应(ADRs)的发生率和特点。

结果:共报告 ADRs 病例 5733 例。与总 ASMs 相关的常见不良反应为皮疹/荨麻疹(1822 例, 31.8%)、头晕(409 例, 7.1%)、嗜睡/困倦(311 例, 5.4%), 和肝毒性(273 例, 4.8%)。B 型(特异质)效应(2932;51.1%)比 A 型(与已知的药物机制相关)效应(2613;45.6%)更常见。拉莫三嗪和奥卡西平最常报告的 ADRs 是皮肤和皮下组织疾病以及 B 型效应, 而拉考沙胺、托吡酯和唑尼沙胺最常报告的是神经系统疾病和 A 型效应。儿童组(<18 岁)出现皮肤和皮下组织病变以及 B 型效应的发生率高于成年组和老年组。

结论:新型 ASMs 仍存在明显的皮肤超敏反应和 B 型效应;然而, A 型效应在一些 ASMs 中更常见。儿童患者的 B 型效应发生率较高。总的来说, 新的 ASMs 也应该谨慎使用。

6.产前抗癫痫发作药物的类型与儿童孤独症风险有关

Harris E. Type of Prenatal Antiseizure Drug Matters for Children's Autism Risk. *JAMA*. Published online April 19, 2024. doi:10.1001/jama.2024.5922

(该文无摘要)

7.乳腺癌耐药蛋白多态性 ABCG2 c.421C>A (rs2231142)可调节丙戊酸对成人癫痫患者拉莫三嗪谷浓度的影响

Šušak Sporiš I, Božina N, Klarica Domjanović I, et al. Breast cancer resistance protein polymorphism ABCG2 c.421C>A (rs2231142) moderates the effect of valproate on lamotrigine trough concentrations in adults with epilepsy. *Fundam Clin Pharmacol*. 2024;38(2):351-368. doi:10.1111/fcp.12958

背景与目的: 丙戊酸钠可抑制拉莫三嗪的清除并显著增加其浓度。我们评估这种效应是否受乳腺癌耐药蛋白的基因多态性(ABCG2 c.421C>A)调节。

方法:在拉莫三嗪单药治疗或联合丙戊酸治疗的成人癫痫患者中进行两项连续独立研究:(i)丙戊酸暴露被认为是治疗, (ii)稳定状态下剂量调整的拉莫三嗪谷值是结局, (iii) ABCG2 c.421C>A 基因型(野生型[wt]纯合子或变异携带)是被测试的调节因子。我们利用熵平衡(主要分析)和精确/最优全匹配(次要分析)控制混杂因素, 包括被认为影响拉莫三嗪暴露的多态性(和连锁多态性)(UGT1A4*3 c.142T>G, rs2011425; UGT2B7 - 161 C > T, rs7668258;ABCB1 1236C>T, rs1128503), 从而产生丙戊酸盐效应的频率论和贝叶斯估计(几何均值比[GMR])。

结果:两项研究结果一致(重复);因此, 我们分析了合并数据(总 N = 471, 140 个治疗组, 331 个对照组, 378 个 ABCG2 c.421C>A wt 受试者, 93 个变异携带者)。在主要分析中, 我们发现在变异型携带者中, 丙戊酸钠对拉莫三嗪的效应(GMR)(治疗组, n = 21 vs.对照组, n = 72)比野生型受试者(治疗组, n = 119 vs.对照组, n = 259)高约 60%, GMR 比率为 1.61 (95%CI 1.23-2.11)(频数分析)和 1.63 (95%CI 1.26-2.10)(贝叶斯)。在二次分析中, 变异携带者和野生型受试者之间的丙戊酸作用也有相似差异(丙戊酸谷浓度达 364 $\mu\text{mol/L}$ vs.无丙戊酸;或丙戊酸 $\geq 364 \mu\text{mol/L}$ vs.无丙戊酸)。估计值对未测量混杂因素的敏感性较低。

结论:rs2231142 多态性可调节丙戊酸钠对拉莫三嗪暴露的影响。

8.抗癫痫药物的结构基础和 SV2A 的肉毒神经毒素识别

Yamagata A, Ito K, Suzuki T, Dohmae N, Terada T, Shirouzu M. Structural basis for antiepileptic drugs and botulinum neurotoxin recognition of SV2A. *Nat Commun.* 2024;15(1):3027. Published 2024 Apr 18. doi:10.1038/s41467-024-47322-4

全世界有 1%以上的人患有癫痫。左乙拉西坦(LEV)是一种新一代抗癫痫药物(AED), 其衍生物布瓦西坦(BRV)表现出更好的疗效。突触囊泡糖蛋白 2a (SV2A)是突触囊泡(SVs)的膜转运蛋白, 已被确定是 LEV 和 BRV 的作用靶点。SV2A 还是肉毒杆菌神经毒素(BoNT)的受体, BoNT 是最具毒性的蛋白质, 矛盾的是, 它已成为临床治疗和美容应用的有效药物。然而, 目前还没有关于全长 SV2A 对 AED 和 BoNT 识别的结构分析。在这里, 我们描述了全长 SV2A 与 BoNT 受体结合域、BoNT/A2 HC、LEV 或 BRV 的复合体的冷冻电子显微镜结构。SV2A 的第 4 个管腔结构域通过蛋白-蛋白和蛋白-聚糖相互作用与 BoNT/A2 Hc 结合。LEV 和 BRV 以向外开放的构象占据假定的底物结合位点。BRV 中的一个丙基与 SV2A 产生了额外的接触, 这解释了 SV2A 比 LEV 具有更高的结合亲和力, 这一结果得到了非标记谱移分析的进一步支持。许多 LEV 衍生物已被

开发作为 AED 和正电子发射断层显像(PET)的神经成像示踪剂。我们的工作为 AED 和 BoNT 识别 SV2A 提供了结构框架, 并为其他 AED 和 PET 示踪剂的合理设计提供了蓝图。

9.比较苯巴比妥和左乙拉西坦作为辅助治疗对重症监护病房内新生儿戒断综合征(NAS)的治疗效果:一项随机临床试验

Jamali Z, Molaei-Farsangi MH, Ahmadipour H, Bahmanbijari B, Sabzevari F, Parizi ZD. Comparison of the effect of phenobarbital & levetiracetam in the treatment of neonatal abstinence syndrome (NAS) as adjuvant treatment in neonates admitted to the neonatal intensive care unit: a randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):242. Published 2024 Apr 5. doi:10.1186/s12884-024-06433-y

研究背景:物质使用障碍母亲所生的婴儿可能罹患新生儿戒断综合征(NAS), 需要药物治疗。其中一种药物是苯巴比妥, 长期服用可能会引起副作用。可以使用替代药物来减少这些副作用。本研究旨在比较苯巴比妥和左乙拉西坦作为新生儿戒断综合征辅助治疗的效果。

方法:本研究为随机对照临床试验, 研究时间从 2021 年 5 月至 2022 年 5 月, 为期 1 年。对 Kerman Afzalipoor 医院患有物质使用障碍母亲所生的有新生儿戒断综合征的新生儿进行研究。治疗以吗啡开始, 每 4 小时检查一次。经家长知情同意后, 将患儿随机分为两组, 分别给予苯巴比妥或左乙拉西坦治疗。

结果:苯巴比妥组和左乙拉西坦组患儿住院时间分别为 18.59 天和 18.24 天, 差异无统计学意义(p 值 = 0.512)。两组患者在出院后 1 周内再住院次数、并发症发生情况、三线治疗处方方面的差异无统计学意义(p 值 = 0.644)。

结论:左乙拉西坦或可替代苯巴比妥治疗新生儿戒断综合征, 两组的住院时间相似(p 值 = 0.512)。

试验注册:本研究已于 2022 年 2 月 25 日在伊朗临床试验注册网站(fa.irct.ir)注册, 注册号为 IRCT20211218053444N2。

10.妊娠, 抗癫痫药物和不明原因的胎儿宫内死亡

Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, et al. Pregnancy, antiseizure medications and unexplained intrauterine foetal death. *Epilepsy Behav*. 2024;153:109724. doi:10.1016/j.yebeh.2024.109724

目的:评估抗癫痫发作药物(ASM)治疗方案及其他因素对 Raoul Wallenberg 澳大利亚抗癫痫药物妊娠登记系统(APR)纳入的癫痫孕妇(WWE)发生胎儿宫内死亡(IUFD)的影响。

结果:在 2323 例 APR 中结局已知的妊娠 WWE 中, 有 70 例(3.01%)发生了 IUFDs。与宫内 IUFD 发生相关的因素包括母亲年龄较大, 在妊娠早期加入 APR, 有未活产的妊娠史, 父母有胎儿畸形史, 以及母亲使用卡马西平、拉莫三嗪或乙琥胺。ASM 个体化剂量与 IUFD 的发生无关。相对于未暴露组, 随着联用 ASMs 数量的增加, 发生宫内死亡的风险增加(2 个 ASMs:相对危险度, $RR = 5.45$ [95% CI: 0.73-41.80];3 ASMs: RR

= 10.70 [95% CI: 1.27-90.17]), >3 ASMs: RR = 10.70 [95% CI: 1.27-90.17]), 但在校正了其他与 IUFD 相关的因素后, 上述关联减弱。与无暴露相比, 若干个 ASM 与 IUFD 风险增加相关, 但在考虑混杂因素后, 这些关联消失了。

结论:虽然产前 ASM 暴露可能增加妊娠期 WWE 发生 IUFD 的风险, 但其他非药物因素与妊娠期 WWE 发生 IUFD 的相关性更大。

11.抗癫痫药物治疗对戊四氮诱导的斑马鱼癫痫模型行为学和神经递质的影响

Okanari K, Teranishi H, Umeda R, et al. Behavioral and neurotransmitter changes on antiepileptic drugs treatment in the zebrafish pentylenetetrazol-induced seizure model. *Behav Brain Res.* 2024;464:114920.

doi:10.1016/j.bbr.2024.114920

癫痫是一种反复发作的神经系统疾病, 涉及大脑中异常的神经递质改变, 已成为一个全球健康问题。癫痫发作的机制涉及兴奋性和抑制性神经递质之间的相对失衡。尽管近年来关于癫痫发病机制的临床和基础研究取得了进展, 但癫痫发作期间是否使用抗癫痫药物(AEDs)是否会影响神经递质变化和行为之间的复杂关系仍不清楚。本研究拟观察左乙拉西坦(LEV)、卡马西平(CBZ)、芬氟拉明(FFR)等抗癫痫药物对戊四氮(PTZ)诱导的成年斑马鱼惊厥过程中关键神经递质的影响, 包括谷氨酸、 γ -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)、3,4-二羟苯乙酸(DOPAC)和腺苷的变化。在本研究中, 我们观察到 5-HT 和 DA 水平在 PTZ 诱导的癫痫发作后立即增加。行为学测试清楚地表明, 所有这些 AEDs 都抑制了 PTZ 诱发的癫痫发作。在用这些 AEDs 治疗 PTZ 诱导的癫痫发作时, CBZ 降低了谷氨酸水平, FFR 增加了 GABA 水平;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, 在 PTZ 诱发的癫痫发作期间, 与行为变化相关的一系列神经递质变化。这些发现将有助于对 AED 治疗下与行为和神经递质变化相关的癫痫发病机制有更详细的了解。

12.在成人和儿童药物难治性癫痫病例中莫扎特效应的系统综述:癫痫管理的一种合理方法

Piccicacchi LM, Serino D. A systematic review of the Mozart effect in adult and paediatric cases of drug-resistant epilepsy: A sound approach to epilepsy management. *Epilepsy Behav.* 2024;154:109743.

doi:10.1016/j.yebeh.2024.109743

目的:近年来, 由于抗癫痫药物(AEDs)的副作用大, 以及药物难治性癫痫的广泛报道, 人们开始探索癫痫的辅助治疗。其中一种方法是非侵入性音乐神经刺激。在这一背景下, 莫扎特的奏鸣曲 K448 受到了特别关注, 因为据报道称在音乐暴露期间和之后, 癫痫发作频率降低, 癫痫样放电减少。通常被称为“莫扎特效应”。然而, 关于 K448 治疗癫痫的有效性以及支持其治疗证据的强度和质量仍存在争议。因此, 本研究旨在系统地回顾关于成人和儿童癫痫病例中莫扎特效应的现有文献。

方法:在 PubMed、Science Direct、Scopus 和 Web of Science 数据库中以 ALL= (Mozart and epilepsy *)为检索词进行文献检索。根据研究人群的年龄将选定的临床研究分类为儿童(0-18 岁)、成人(19 岁或以上)

或两者的结合。采用约翰霍普金斯护理循证实践(JHNEBP)评分表对所有研究进行评价, 确定证据的强度(等级)和研究证据的质量。

结果:在 538 条记录中共纳入 25 项研究, 根据年龄分组并采用 JHNEBP 评分量表对研究对象进行评分。共纳入 10 项一级研究, 包括 6 项随机对照试验 (RCTs) 和 3 项荟萃分析。这 10 项研究中有 9 项显示暴露于莫扎特的 K448 后癫痫样放电和发作频率减少。一项多重分析报告, 缺乏统计学显著证据支持将 K448 用于癫痫或任何其他疾病。

结论:越来越多的证据支持莫扎特效应对癫痫的影响, 包括 RCTs 和全面的荟萃分析。本综述确定了 9 项由全球的研究组进行的一级研究, 这些研究支持使用莫扎特音乐来减少成人和儿童癫痫患者的痫性发作和癫痫样放电。但现有研究存在方案不一、样本量小、治疗方案多样等局限性。此外, 合并成人和儿童患者的研究未能考虑到这两组之间的发育差异, 特别是在脑成熟和神经生理学方面, 这可能会模糊不同年龄对干预反应的差异, 从而对研究结果的准确性产生负面影响。充分解决这些局限性对于概念验证至关重要;否则, 对于耐药性癫痫而言, 一种可能有价值、无创、可及且负担得起的治疗方案仍将不可及。我们需要更大样本和更严格的研究方案, 特别是考虑到患者年龄和用药情况。

13.葡萄糖基咕吨酮芒果苷对戊四氮(PTZ)诱发惊厥小鼠的抗惊厥作用

Li Z, Gao Z, Chang C, Gao Z. Anticonvulsive Effect of Glucosyl Xanthone Mangiferin on Pentylenetetrazol (PTZ)-Induced Seizure-Provoked Mice. *Appl Biochem Biotechnol*. 2024;196(4):2161-2175. doi:10.1007/s12010-023-04651-2

焦虑和抑郁是现有抗癫痫药物的主要不良反应;除此之外, 它们还会降低智力和语言能力, 导致肝衰竭、贫血等。因此, 在这项研究中, 我们评估了一种植物化学物质芒果苷的抗癫痫作用。癫痫是一种非传染性神经系统疾病, 影响世界各地的婴儿和老年人。癫痫引起的合并症较为严重, 如不谨慎治疗可导致残疾, 甚至死亡。观察惊厥发生情况及持续时间。采用 35 mg/kg 戊四氮(PTZ)点燃法进行癫痫发作严重程度评分。通过测定促氧化剂和抗氧化剂来评估芒果苷的抗氧化作用。通过测定炎症标志物来确定芒果苷的抗炎作用。通过测定神经递质和 ATP 酶的水平来评价芒果苷的神经保护作用。芒果苷能显著降低惊厥的发生和持续时间。并能有效降低癫痫发作严重程度评分、运动活动和制动。芒果苷治疗的小鼠兴奋性神经递质降低, 抑制性神经递质升高。总之, 我们的结果证实了芒果苷能有效保护小鼠免受戊四氮诱发的癫痫发作。它可以作为一种有效的抗癫痫药物进行进一步的研究。

14.百合球对戊四氮点燃诱导癫痫发作小鼠的抗发作作用:Reelin、Netrin-1 和 semaphorin 的参与

Park HR, Cai M. Antiseizure effects of Lillii Bulbus on pentylenetetrazol kindling-induced seizures in mice: Involvement of Reelin, Netrin-1, and semaphorin. *Biomed Pharmacother*. 2024;173:116385. doi:10.1016/j.biopha.2024.116385

百合对海马具有促神经作用。然而, 其对癫痫的影响及其相关病理特征尚不清楚。本研究旨在探讨百合水提取物(WELB)对戊四氮(PTZ)诱导的癫痫小鼠模型的抗发作作用。小鼠每 48 h 注射 1 次 PTZ, 直至完全点燃。

WELB(100 和 500 mg/kg)分别于 PTZ 给药前和点燃过程中每日口服 1 次。我们发现 WELB 治疗对 PTZ 诱导的低发作阈值和高发作严重程度有保护作用。此外, WELB 治疗的小鼠表现出减轻 PTZ 点燃引起的焦虑和记忆损伤。免疫染色和免疫印迹显示, WELB 处理可显著降低戊四氮点燃诱导的癫痫小鼠中齿状颗粒细胞(DGCs)的过度活化和异位迁移。使用 Timm 染色和 ZnT3 对苔藓纤维发芽(MFS)进行染色显示, WELB 处理显著降低了 PTZ 点燃诱导的 MFS。此外, WELB 处理显著恢复了 PTZ 点燃小鼠海马中异位 DGCs (Reelin 和 ab-1)、MFS (Netrin-1、Sema3A 和 Sema3F)及其下游效应蛋白(ERK、AKT 和 CREB)表达的升高或降低。综上所述, 我们的研究结果表明, WELB 是一种潜在的抗发作药物, 它通过减少异位 DGCs 和 MFS 以及调节海马中癫痫发生相关的信号通路发挥作用。

15.绿原酸对氯化锂-匹罗卡品致癫痫持续状态大鼠氧化应激的保护作用

Carreño-González AJ, Liberato JL, Celani MVB, et al. Neuroprotective effects of chlorogenic acid against oxidative stress in rats subjected to lithium-pilocarpine-induced status epilepticus. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Published online April 16, 2024. doi:10.1007/s00210-024-03080-0

癫痫是一种以突发、自限和反复发作为特征的疾病, 表现出独特的电-临床和神经病理现象, 可改变大脑的结构和功能, 从而导致多种表现。抗癫痫药物(AEDs)对 30%的患者控制癫痫发作非常有效。有几个因素导致了这一情况:耐药性、个体差异、副作用、癫痫的复杂性、理解不完全、合并症、药物相互作用和对治疗的不依从性。因此, 对新型 AEDs 的研究具有重要意义, 原因包括改善疗效、减少副作用、扩大治疗选择、治疗耐药性癫痫、改善安全性、靶向治疗以及创新和进步。动物模型是理解神经元损伤的重要生物学工具, 有助于发现更有效的新型 AEDs。在实验动物和潜在的人类中, 作用于中枢神经系统的抗氧化剂可作为癫痫二级预防的一种补充方法。绿原酸(CGA)是一种广泛存在于多种药用和食用植物中的重要化合物, 具有神经保护、抗氧化、抗炎和镇痛等广泛的生物活性。在本研究中, 我们评估了市售 CGA 在锂-匹罗卡品诱导的 Wistar 大鼠癫痫持续状态(SE)模型中的神经保护作用。72 小时后, 大鼠接受硫酸妥钠治疗, 连续 3 天(第 1、2、3 次)。接下来, 我们收集了大脑, 并对海马中的存活细胞进行了组织学研究, 并对退化细胞进行了 Fluoro-Jade C (FJC)染色。检测丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平, 评价氧化应激状态。注射 CGA (30 mg/kg)的大鼠 SE 后, CA3 区海马细胞丢失的数量显著减少了 59%, 海马门部层减少了 48%。通过 FJC+染色, 我们还观察到使用 CGA (30 mg/kg)后, CA3 的细胞损失显著减少了 75%。此外, 与接受溶媒的 SE 组相比, MDA 的产生显著降低 49%, SOD 的活性显著降低 72%。本研究介绍了一个新的发现:30 mg/kg 剂量的 CGA 有效地减轻了锂-匹罗卡品诱导的氧化应激, 其作用持续到 SE 发病后 72 小时的神经损伤高峰。总之, 新型抗癫痫药物的研发对于推进癫痫治疗, 改善患者预后, 最终提高癫痫患者的生活质量至关重要。

16.肝素修饰的超顺磁性氧化铁纳米颗粒通过减轻炎症和氧化应激抑制氯化锂/匹罗卡品诱导的大鼠颞叶癫痫

Xu H, Wang Y, Yu C, Han C, Cui H. Heparin-Modified Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles Suppress Lithium Chloride/Pilocarpine-Induced Temporal Lobe Epilepsy in Rats through Attenuation of Inflammation and Oxidative Stress. *ACS Chem Neurosci*. 2024;15(9):1937-1947. doi:10.1021/acchemneuro.4c00188

抗癫痫药物的研发仍是一个漫长的过程。本研究制备了肝素修饰的超顺磁性氧化铁纳米粒子(UFH-SPIONs)，并对其抗癫痫作用及其机制进行了研究。UFH-SPIONs 是一种稳定、均相的纳米系统，具有抗氧化酶活性，能够穿过血脑屏障(BBB)，并在海马致痫灶中富集。UFH-SPIONs 预处理可有效延长锂/匹罗卡品(LP)致痫大鼠的癫痫发作时间，降低癫痫发作严重程度。UFH-SPIONs 预处理显著降低海马组织炎症因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达($p < 0.05$)。UFH-SPIONs 预处理后，LP 诱导的海马组织氧化应激水平降低，表现为抗氧化酶超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)水平升高，脂质过氧化(MDA)水平降低。此外，UFH-SPIONs 预处理可降低 LP 诱导的凋亡上调。综上所述，这些观察结果表明，预先使用 UFH-SPIONs 可改善 LP 诱导的癫痫发作，并下调炎症反应和氧化应激，从而在癫痫期间发挥神经保护作用。



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