



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS
2022年5月(第四期)

本期责任编辑：张黎明教授
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

指南 7

1. 癫痫患者的自杀倾向和抗癫痫药物:最新进展 7
2. 妊娠期癫痫持续状态: 文献综述和方案建议 7

药物 9

吡仑帕奈 9

1. 将吡仑帕奈添加于药物难治性癫痫的治疗: 一项基于华中地区 6 个月治疗结果的单中心回顾性研究 9
2. PERMIT 研究: 一项关于在临床实践中吡仑帕奈的有效性和耐受性的全球汇总分析 10
3. 低剂量吡仑帕奈治疗 3 型戈谢病患者的进行性肌阵挛性癫痫的长期疗效 10

布瓦西坦 11

1. 在大鼠皮层神经损伤后早期给予布瓦西坦可防止癫痫样活动的发展 11
2. 静脉注射布瓦西坦在小儿癫痫患者中的药代动力学、安全性和耐受性: 一项开放性试验 11
3. 布瓦西坦在老年局灶性发作患者中的辅助作用: 来自 BRIVARACETAM 第一个意大利网络研究 (BRIVAFIRST) 的证据。 12
4. 布瓦西坦作为中风后癫痫患者的附加治疗: 来自 BRIVARACETAM 附加的第一个意大利 NETWORK 研究 (BRIVAFIRST) 的真实世界数据 13

苯巴那酯 14

1. 一项评价苯巴那酯对 QT 间期影响的 1 期临床研究 14
2. 在青少年和成人中使用苯巴那酯的初始真实体验:单一中心体验 15
3. 辅助使用苯巴那酯治疗小儿难治性局灶性癫痫:一项单中心回顾性研究 15

丙戊酸 16

1. 抗癫痫药丙戊酸通过 c-JUN N 端激酶改善 CHARCO - MARIE - TOOTH 2W (CMT2W) 疾病相关 HARS1 突变诱导的神经细胞形态分化抑制 16
2. 昆虫的表观遗传学研究和丙戊酸的前景 17
3. 丙戊酸盐: 并非所有盒装警告都是一样的 17
4. 柚皮苷和丙戊酸盐相互作用对雄性 C57BL6 小鼠肝脂肪变性及血脂异常参数的影响 18

大麻二酚 18

1. 医用大麻治疗耐药性癫痫的观察性研究.....	18
2. 大麻二酚通过调节神经干细胞分化防止抑郁样行为.....	19
3. 大麻二酚对雌性大鼠 PTZ 致急性癫痫发作的部分保护作用.....	19
4. 一项标准化的大麻二酚油治疗难治性癫痫的开放回顾性研究.....	20
加巴喷丁.....	21
1. 病例报告:加巴喷丁导致低血糖.....	21
卡马西平.....	21
1. 用卡马西平加速长效阿立哌唑注射剂的代谢.....	21
拉科酰胺.....	22
1. 婴儿局灶性难治性癫痫持续状态对拉科酰胺的反应.....	22
2. 拉科酰胺单药治疗 BTRE(脑肿瘤相关癫痫): 来自意大利多中心回顾性研究的结果.....	22
拉莫三嗪.....	23
1. 拉莫三嗪的心脏安全性:仍在等待裁决.....	23
2. 通过母乳喂养接触拉莫三嗪的程度.....	23
3. 猝死和心律失常与拉莫三嗪: 快速系统回顾。.....	24
普瑞巴林.....	25
1. 英国药品监管机构表示, 如果可能的话, 避免在怀孕期间使用普瑞巴林.....	25
2. 普瑞巴林稳定金纳米团簇的绿色合成及其在传感和药物释放中的应用.....	25
托吡酯.....	26
1. 托吡酯的分子机制及其在癫痫中的临床价值.....	26
2. 托吡酯对难治性新生儿癫痫发作是安全的: 坏死性小肠结肠炎风险的多中心回顾性队列研究.....	26
左乙拉西坦.....	27
1. 挑战左乙拉西坦作为一线仿制抗癫痫药物的实际地位.....	27
2. 左乙拉西坦的作用机制:从分子到系统.....	27
3. 左乙拉西坦治疗癫痫的临床评价.....	28
4. 癫痫病妇女在怀孕时取得神经学上理想的结果.....	28
5. 左乙拉西坦与苯巴比妥一线治疗新生儿癫痫的疗效观察.....	29
6. 一例左乙拉西坦引起的难治性低钾血症.....	29
7. 快速给药未稀释大剂量左乙拉西坦的安全性评价.....	30
8. 难治性颞叶癫痫患者妊娠后, 左乙拉西坦血药浓度增加, 癫痫发作恶化.....	31

临床研究 32

1. 幕上脑膜瘤术后早期癫痫的术前抗癫痫药物预防:单中心经验	32
2. 抗癫痫药物对孕早期和孕中期筛查试验的血清生化标志物表达水平的影响。	32
3. 使用抗癫痫药物的癫痫儿童患者的药物警戒	33
4. 埃塞俄比亚西南部 JIMMA 医疗中心门诊癫痫患者的药物治疗问题和预测因素	34
5. 脑肿瘤患者抗癫痫药物处方偏好:一项在 EANO 成员中的国际调查	34
6. 来自 DILIN 前瞻性研究的抗癫痫所致肝损伤患者的临床特点	35
7. 意大利一家儿科医院抗癫痫药物的药物警戒性研究	36
8. 女性癫痫问题	37
9. 纳米微泡系统在癫痫鼻内给药中的应用	37
10. 一种综合风险模型,对脑肿瘤切除术后未接受抗癫痫预防的癫痫患者的癫痫风险进行分层	38
11. 青少年肌阵挛性癫痫患者抗癫痫药物戒断发作	39
12. 儿童失神癫痫中睡眠期间的失神发作癫痫:耐药性的征兆?	39
13. 女性特发性全身性癫痫的治疗结果	40
14. 已婚癫痫妇女计划生育的评估方法	40
15. 人口统计学和合并症对抗癫痫药物持续使用的影响	41
16. 妊娠期间抗癫痫药物浓度:结果来自抗癫痫药物对产妇结局和神经发育影响的研究(MONEAD)	42
17. 迷走神经刺激器植入治疗儿童和青少年难治性癫痫的效果	43
18. West 综合征患者 MRI 相关脑异常及其他神经系统症状	43
19. 脑肿瘤相关癫痫和静脉血栓栓塞并行治疗的相关药物相互作用:系统综述	44
20. 2016-2020 年日本孕妇癫痫门诊抗癫痫药物的处方趋势	44
21. 术中直接皮层刺激动力学对清醒开颅术患者围术期癫痫发作和术后出院频率的影响	45
22. 国际儿童创伤性脑损伤人群的连续脑电图和抗癫痫药物使用	46
23. 抗癫痫药物对孕早期和孕中期筛查试验的血清生化标志物表达水平的影响。	47
24. 抗惊厥情绪稳定剂治疗成人和儿童 2 型糖尿病发病率的比较	47
25. 拉考沙胺和奥卡西平在新诊断的单发脑囊虫病患儿癫痫控制中的疗效和安全性比较	48
26. 使用丙戊酸钠和拉莫三嗪/左乙拉西坦与癫痫和心力衰竭患者预后之间的关系:一个基于丹麦注册的研究	49
27. 静脉注射左乙拉西坦与苯妥英在儿童惊厥性癫痫状态和急性重复性发作中的疗效	49
28. 抗癫痫药物与避孕药之间的相互作用:关于患者及其专科医生知识的研究	50

29. 院外癫痫发作后 24 小时内使用第二剂量 VALTOCO®(地西洋鼻喷雾剂):一项 3 期开放性、重复剂量安全性研究的结果.....	50
30. 拉考沙胺剂量和血药浓度对日本儿科癫痫患者的临床影响: 一项队列研究	51
31. 伴或不伴癫痫共病双相情感障碍患者对锂和抗惊厥药的反应 - 一项基于全国人群的纵向研究.....	52

机制研究 53

1. ABCG2、SCN1A 和 CYP3A5 基因多态性与儿童耐药癫痫的病例对照研究	53
2. 优化基于运动的斑马鱼癫痫模型	53
3. 药效团在抗惊厥剂设计中的重要性	54
4. 单胺能神经元在睡眠期间调节呼吸中的作用以及与癫痫猝死的联系	54
5. 低、高剂量丙戊酸和拉莫三嗪对雌性大鼠心脏的影响	55
6. 用无赖氨酸激酶抑制可增强 K ⁺ /Cl ⁻ 共转运蛋白 2 的活性并限制癫痫状态	55
7. 一氧化氮信号和 NMDA 受体在别嘌呤醇对最大电击和戊四唑诱发的小鼠癫痫发作的可能作用.....	56
8. 区别于德朗热综合征的 SMC1A 功能丧失性癫痫的进一步特征。	56
9. 在红藻酸诱导的癫痫发生过程中, 突触囊泡糖蛋白 2A (SV2A) 的时间和空间变化: 自身放射学研究.....	57
10. 子宫内接触丙戊酸钠或左乙拉西坦对遗传性失神癫痫大鼠的发作和新生鼠组织病理学的影响	58
11. 调节 DNA 变异在改变芳香族抗癫痫药物诱导的严重皮肤反应风险中的潜在作用	58
12. SIK1 基因的新型突变导致一名中国儿童患者出现轻度的小儿癫痫症状。	59
13. 环糊精在水中超分子催化合成安息香:用于制备抗癫痫药物苯妥英钠	60

其他药物 61

1. 柳氮磺胺吡啶降低星形胶质细胞增生介导的癫痫负担	61
2. A-细辛醇的合成、晶体结构及生物活性	61
3. 利用网络虚拟筛选和实验验证鉴定愈创甘油醚-穿心莲内酯作为一种新的癫痫联合治疗药物	62
4. 醋酸司利卡巴西平治疗面肌痉挛	62
5. 非甾体抗炎药奥沙普嗪对癫痫大鼠的癫痫诱发记忆障碍的作用:对氧化应激和 NRF2/HO-1 信号通路的影响	63
6. RHO/ROCK 在癫痫发作相关神经元损伤中的作用	63
7. 发展性和癫痫性脑病的新型和新兴药物治疗	64
8. 氯胺酮给药后癫痫持续状态的消退	64

9. 咖啡因对普瑞巴林抗小鼠电惊厥作用的影响.....	65
10. 老年初级保健患者停用氯硝西洋：可行性研究.....	65
11. 补充和替代药物（CAM）在癫痫患儿中的应用.....	66
12. 局灶性癫痫患儿伴结节性硬化症：氨己烯酸能控制局灶性癫痫发作吗？.....	66
13. 维生素 B12 预处理可降低卡马西平对人淋巴细胞的遗传毒性.....	67
14. 在癫痫发生过程中，RHO 相关蛋白激酶 2 的表达增加可激活星形胶质细胞 STAT3 通路.....	67
15. A2/3 选择性 GABA _K KRM-II-81 的氘化类似物的代谢、药代动力学和抗惊厥活性.....	68
16. 六氢烟碱酸作为开发 GABA 吸收抑制剂的潜在先导分子 结构洞察力和设计策略.....	68
17. 羌活根提取物(NRE)可缓解 PTZ 诱导的急性发作小鼠的癫痫样症状.....	69
18. 白藜芦醇负载谷胱甘肽包被胶原纳米颗粒通过抑制小鼠海马 HMGB1 和 TLR-4 减轻急性癫痫发作.....	69
19. NESFATIN-1 可改善大鼠单次急性癫痫发作引起的氧化性脑损伤和记忆损伤.....	70
20. 喹啉衍生物 QCTA-1 能改善戊四唑诱导的小鼠打瞌睡和记忆共病：大脑抗氧化系统的参与。.....	71
21. 氯巴赞作为抗惊厥单药治疗的附加疗法对癫痫发作失控的参与者一年的有效性评价：一项印度经验.....	71
22. 柴胡芳香油减轻红藻酸诱发的癫痫样行为及其潜在的机制.....	72
23. 克米唑和曲唑酮是斑马鱼 STXBP1 疾病模型的有效抗癫痫治疗药物.....	73
24. 柴胡多糖通过氧化应激信号途径减弱癫痫样行为.....	73
25. 马缨丹水提取物可减轻红藻酸诱导小鼠的癫痫发作、记忆障碍和焦虑：GABA 水平、氧化应激、免疫和神经元损失调节的证据.....	74
26. 评估作为 T 型 Ca ²⁺ 通道阻断剂的潜在抗惊厥剂氟化 N-苯甲酰胺烯胺酮.....	74

生酮饮食 76

1. 肠道微生物组和生酮饮食：优化治疗婴儿痉挛症的途径.....	76
----------------------------------	----

指南

1. 癫痫患者的自杀倾向和抗癫痫药物:最新进展

Suicidality and antiepileptic drugs in people with epilepsy: an update

Expert Rev Neurother. 2022 Apr 13;1-6.

doi: 10.1080/14737175.2022.2064744

Marco Mula 1

简介: 在美国食品和药物管理局 (FDA) 发布关于抗癫痫药物会增加自杀风险的警报将近 15 年后, 关于这个主题仍然存在相当大的争论。

涵盖范围: 这是对抗癫痫药物在癫痫自杀背景下的作用的综述。

专家意见: FDA 警告发布后不久就有大量的研究出现, 但是近几年来仅发表了有限数量的研究, 并且没有克服以往研究的局限性。总体而言, 现有文献不支持抗癫痫药物与自杀之间存在明显的因果关系。相反, 研究正在突出自杀与癫痫之间的复杂关系, 强化双向关系和多因素起源。

2. 妊娠期癫痫持续状态: 文献综述和方案建议

Status epilepticus in pregnancy: a literature review and a protocol proposal

Expert Rev Neurother. 2022 Apr;22(4):301-312.

doi: 10.1080/14737175.2022.2057224

Roberta Roberti 1, Morena Rocca 2, Luigi Francesco Iannone 1, Sara Gasparini 3 4, Angelo Pascarella 3 4, Sabrina Neri 3 4, Vittoria Cianci 3, Leonilda Bilo 5, Emilio Russo 1, Paola Quaresima 6, Umberto Aguglia 3 4 7, Costantino Di Carlo 5, Edoardo Ferlazzo 3 4 7

介绍: 妊娠期癫痫持续状态 (SE) 对母亲和胎儿来说都是危及生命的医疗紧急情况。妊娠相关的药代动力学改变以及与使用抗癫痫药物和麻醉药物相关的胎儿风险使 SE 管理复杂化。迄今为止, 尚无妊娠期 SE 的标准化治疗方案。

涵盖范围: 在这篇综述中, 我们概述了当前关于妊娠期 SE 管理的文献, 并提出了一种基于多学科的方案方法。

专家意见: 文献数据很少 (主要是轶事案例报告或小型病例系列)。在怀孕期间及时治疗 SE 至关重要, 需要一个多学科团队。苯二氮卓类药物是妊娠期 SE 的首选药物。左乙拉西坦和苯妥英代表最合适的二线药物。只有在其他抗癫痫药物失败时才应使用丙戊酸, 最好在妊娠前三个月避免使用。对于难治性 SE, 需要麻醉

药物，丙泊酚和咪达唑仑为首选药物。硫酸镁是子痫 SE 的一线治疗方法。如果全身麻醉失败，建议通过分娩或流产终止妊娠。需要进一步的研究来确定最安全和最有效的治疗方案。

药物

吡仑帕奈

1. 将吡仑帕奈添加于药物难治性癫痫的治疗：一项基于华中地区 6 个月治疗结果的单中心回顾性研究

Perampanel add-on therapy for drug-refractory epilepsy: A single-center retrospective study based on 6-month treatment outcomes in Central China

Epilepsy Behav. 2022 Apr;129:108617.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108617.

Yue Zhang 1, Xiong Han 2, Pan Zhao 1, Bin Wang 1, Mingmin Li 1, Ting Zhao 1, Na Wang 1, Yanan Chen 1

目的：系统评价吡仑帕奈治疗药物难治性癫痫（DRE）的疗效、耐受性和持续性，探讨影响疗效和持续性的独立因素。我们希望这项研究为临床医生使用吡仑帕奈治疗 DRE 提供临床指南。

方法：我们对 2020 年 3 月至 2021 年 9 月在中国河南省人民医院癫痫中心接受吡仑帕奈作为附加治疗的 DRE 患者进行了一项单中心回顾性观察研究。我们收集了这些病人的临床资料。观察期为 6 个月。观察终点是吡仑帕奈使用 6 个月时的药物反应和保留率。回归分析分别用于比较疗效和保留率的差异。

结果：获得了 72 例 DRE 患者的临床数据（平均治疗时间：10.6 个月）。6 个月时，25% 的患者（n = 18）无癫痫发作；18.1% 的患者（n = 13）在添加吡仑帕奈后 6 个月内保持无癫痫发作。22.2% 的患者（n = 16）有反应（其中一名患者在添加吡仑帕奈后 5 个月因经济困难而退出）。6 个月的吡仑帕奈保留率为 77.8%。不良反应往往以神经精神症状为主。多因素逻辑回归分析显示，基线癫痫发作频率是否超过 4 次/月（OR = 0.232，95%CI：0.077-0.702，p = 0.01）和先前失败的抗癫痫药物数量是否超过 3（OR = 0.316；95% CI：0.109-0.920，p = 0.035）存在统计学差异。这表明，基线癫痫发作频率越高以及先前抗癫痫药物失败次数越多，出现无反应的风险就越高。因此，基线频率超过每月 4 次癫痫发作和先前超过 3 次抗癫痫药物失败是 DRE 患者使用吡仑帕奈附加治疗的独立影响因素。多因素 COX 回归显示，与其他非感染性病因导致的 DRE 患者相比，感染所致 DRE 患者的保留率较低（OR = 15.957，95% CI：3.692-68.972，P < 0.001）。仅有单一癫痫发作类型的 DRE 患者（OR = 0.053，95% CI:0.006-0.476，P = 0.009）和没有认知障碍的患者（OR = 134.253，95% CI:5.623-3205.104，P = 0.002）显示吡仑帕奈使用的持续时间更长。感染相关的癫痫病因、经历多种类型的癫痫发作和认知障碍是 DRE 患者保留使用吡仑帕奈的独立影响因素。

结论: 我们的研究证明了吡仑帕奈可有效降低 DRE 患者的癫痫发作频率, 并分别发现疗效和保留率存在显著差异。这为评估吡仑帕奈对 DRE 患者的预期疗效和使用持续时间提供了基础。

2. PERMIT 研究: 一项关于在临床实践中吡仑帕奈的有效性和耐受性的全球汇总分析

PERMIT study: a global pooled analysis study of the effectiveness and tolerability of perampanel in routine clinical practice.

J Neurol. 2022 Apr;269(4):1957-1977.

doi: 10.1007/s00415-021-10751-y

Vicente Villanueva 1, Wendyl D'Souza 2, Hiroko Goji 3, Dong Wook Kim 4, Claudio Liguori 5 6, Rob McMurray 7, Imad Najm 8, Estevo Santamarina 9, Bernhard J Steinhoff 10 11, Pavel Vlasov 12, Tony Wu 13, Eugen Trinkka 14 15 16, PERMIT pooled analysis participants

吡仑帕奈 (PER) 有效性和耐受性汇总分析(PERMIT)研究是对前瞻性、回顾性和横断面研究以及工作组的个体患者数据的汇总分析, 在这些研究中, 局灶性和全身性癫痫患者接受了 PER 治疗。通过检索 PubMed 2012 年至 2019 年 12 月期间癫痫发作的文献, 确定了这些研究。将基线癫痫发作次数、癫痫/癫痫发作类型、既往性高潮、剂量、不同时间点的有效性和不良事件(AEs)这些数据汇总在一起。在 PER 治疗期间评估安全性和耐受性。全分析集包括 5193 癫痫患者。PER 处理 3、6、12 个月的保留率分别为 90.5%、79.8% 和 64.2%。PER 治疗的平均保留时间为 10.8 个月。治疗 12 个月的 50% 应答率为 58.3%, 最后一次治疗的 50% 应答率为 50.0%, 相应的发作自由率分别为 23.2% 和 20.5%; PER 治疗对伴癫痫持续状态的癫痫患者有应答的占 52.7%。总体而言, 49.9% 的癫痫患者报告了 AEs, 最常见的 AEs (5% 的癫痫患者) 是头晕/眩晕 (15.2%)、嗜睡 (10.6%)、易怒 (8.4%) 和行为障碍 (5.4%)。在 12 个月时, 17.6% 的癫痫患者因 AEs 而停止。PERMIT 研究证明, 在日常临床实践中, PER 用于治疗局灶性和/或全身性癫痫患者是有效的, 通常耐受性良好。超过 50% 的癫痫患者对 PER 治疗有反应, 包括癫痫持续状态, 接近四分之一的癫痫患者在 12 个月的治疗后至少 6 个月没有癫痫发作。这些发现进一步支持使用 PER 治疗局灶性和全身性癫痫。

3. 低剂量吡仑帕奈治疗 3 型戈谢病患者的进行性肌阵挛性癫痫的长期疗效

Long-term efficacy of low-dose perampanel for progressive myoclonus epilepsy in a patient with Gaucher disease type 3.

Brain Dev. 2022 Apr;44(4):308-312.

doi: 10.1016/j.braindev.2021.12.002

Mayu Tahara 1, Norimichi Higurashi 2, Aya Narita 3, Hiroyuki Ida 2

目的: 我们报告一例 3 型戈谢病引起的进行性肌阵挛性癫痫患者, 在开始小剂量吡仑帕奈治疗后, 其癫痫发作和日常生活能力得到显著改善。

病例: 尽管我们的患者给予了多种抗癫痫药物和酶替代疗法, 但其全身强直-阵挛性发作和肌阵挛没有改善。辅助药物治疗后, 肌阵挛减少, 但这种效果是暂时的, 而全身强直-阵挛发作继续发生。然而, 在使用 2 毫克

/天的吡仑帕奈治疗后，全身强直-阵挛性癫痫发作消失了。此外，肌阵挛的减少极大地改善了患者说话、吃饭和走路等运动功能，并稳定了病人的精神状态，这些效果已经持续了 4 年多。

结论:吡仑帕奈可有效治疗 3 型戈谢病相关的进展性肌阵挛性癫痫，应作为该病的首选药物。

布瓦西坦

1. 在大鼠皮层神经损伤后早期给予布瓦西坦可防止癫痫样活动的发展

Brivaracetam prevents the development of epileptiform activity when administered early after cortical neurotrauma in rats
Epilepsia. 2022 Apr;63(4):992-1002.

doi: 10.1111/epi.17167.

Douglas S F Ling 1 2, Lie Yang 1, Jeffrey H Goodman 1 2 3 4

目的: 没有有效的治疗方法来预防创伤后癫痫 (PTE) 的发展。最近，我们报道了在创伤后不久给予抗癫痫药物左乙拉西坦 (LEV) 可防止两种神经创伤实验模型中癫痫样活动的发展。然而，对于大多数临床环境而言，LEV 有效干预的时间窗口可能太窄。使用受控皮质冲击 (CCI) 损伤模型，本研究测试了早期给予布瓦西坦 (BRV)，一种抗癫痫药物，其对 SV2A 突触小泡蛋白的亲合力是 LEV 的 20 倍，观察是否可以改善 LEV 的抗癫痫作用。

方法: CCI 损伤的大鼠 (出生后第 24-32 天) 在三个损伤后时间点之一给予单剂量 BRV (21 或 100 mg/kg, ip): 立即 (0-2 分钟)、30 分钟或 60 分钟。对照动物仅接受载体处理 (0.9% 盐水)。在损伤后 3-4 周，从损伤附近收集的冠状新皮质切片 (每只大鼠四个) 离体测定创伤后电图癫痫样活动。在该模型中，类似发作一样的突发放电可以自发发生，也可以在损伤后 2 周内通过电刺激以“全或无”的方式诱发。

结果: 在创伤性脑损伤 (TBI) 后 60 分钟内给予大鼠单剂量 BRV，通过以下三点发挥作用: (1) 抑制诱发性和自发性癫痫样活动的发展，(2) 提高刺激诱发性癫痫样放电的阈值，显著降低创伤后癫痫样活动的发展。(3) 降低皮质神经损伤后癫痫发作的强度。

意义: 临床上几乎没有成功预防创伤后癫痫的发展。这项研究的结果支持这样的假设，即早期 BRV 干预有可能预防或减少创伤后癫痫发生，并且成功预防性干预的时间窗口可能有限。

2. 静脉注射布瓦西坦在小儿癫痫患者中的药代动力学、安全性和耐受性：一项开放性试验

Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intravenous brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: An open-label trial.
Epilepsia. 2022 Apr;63(4):855-864.

DOI: 10.1111/epi.17187

Mark Kristof Farkas 1, Harriet Kang 2, Andras Fogarasi 3, Ali Bozorg 4, Gareth D James 5, Walter Krauwinkel 6, Diego Morita 4, Edgar Will 7, Jan-Peer Elshoff 7

目的:评价布瓦西坦(BRV) 15 分钟静脉滴注和一次性注射(≤ 2 分钟注射)的药动学、安全性和耐受性。

方法:EP0065 (ClinicalTrials.gov: NCT03405714)是一项 2 期多中心的开放性试验, 受试者为 1 个月至 16 岁的癫痫患者。患者接受高达 5mg /kg/day 的 BRV(不超过 200mg /day)。根据安全性评估, 按年龄递减顺序进行记录。结果包括静脉给药前后患者的 BRV 血浆浓度、治疗紧急不良事件(TEAEs)和因 TEAEs 而停药。

结果:50 例患者入组接受 BRV 治疗并完成试验。26 例(52.0%)患者输注 15 min, 24 例(48.0%)患者采用单次注射法。大多数患者(80.0%)接受单次静脉注射。15 分钟注射组, 给药后 15 min (± 2)min ($n = 21$)和 3 h (± 15 min) ($n = 21$)BRV 浓度的几何平均分别为 1903.0 ng/mL(几何变异系数[GeoCV]为 60.7%)和 1130.3 ng/mL(58.8%)。在给药后 15 (± 2)min ($n = 19$)和 3 h (± 15 min) ($n = 21$), BRV 浓度的几何平均数分别为 1704.8 ng/mL (GeoCV: 74.5%)和 1383.9 ng/mL(85.0%)。总体而言, 14 例(28.0%)患者有 TEAEs, 无患者因 TEAEs 停药以及无死亡病例发生。

结论:试验 EP0065 的安全性和耐受性结果与已知的 BRV 安全性基本一致, 1 个月至 16 岁的儿童中没有发现新的安全性问题。血浆浓度在预期范围内, 在接受 15 分钟输液或一次性注射的患者之间没有观察到意料之外的药代动力学差异。

3. 布瓦西坦在老年局灶性发作患者中的辅助作用: 来自 BRIVAracetam 第一个意大利网络研究 (BRIVAFIRST) 的证据。

Adjunctive Brivaracetam in Older Patients with Focal Seizures: Evidence from the BRIVAracetam add-on First Italian network Study (BRIVAFIRST).

Drugs Aging. 2022 Apr;39(4):297-304.

doi: 10.1007/s40266-022-00931-4

Simona Lattanzi 1, Laura Canafoglia 2, Maria Paola Canevini 3 4, Sara Casciato 5, Emanuele Cerulli Irelli 6, Valentina Chiesa 3, Filippo Dainese 7, Giovanni De Maria 8, Giuseppe Didato 9, Giovanni Falcicchio 10, Martina Fanella 6, Edoardo Ferlazzo 11, Massimo Gangitano 12, Filippo Sean Giorgi 13 14, Angela La Neve 10, Oriano Mecarelli 6, Elisa Montalenti 15, Alessandra Morano 6, Federico Piazza 16, Patrizia Pulitano 6, Pier Paolo Quarato 5, Federica Ranzato 17, Eleonora Rosati 18, Laura Tassi 19, Carlo Di Bonaventura 6, BRIVAFIRST Group Membership

背景:由于人口老龄化, 对老年人癫痫管理已经成为日常工作的一部分。与年轻患者相比, 老年癫痫患者是一个独特的、更为脆弱的临床群体, 而且他们在随机安慰剂对照试验中通常代表性不足。因此, 进一步深入研究可以成为描述药物特征的有益补充。布瓦西坦作为成人癫痫局灶性发作的辅助疗法, 其特点是可以与突触囊泡蛋白 2A 进行高亲和力结合。

目的:评估在老年癫痫患者(≥ 65 岁)中, 布瓦西坦辅助治疗 12 个月的有效性和耐受性。

方法:BRIVAFIRST (BRIVAracetam add-on First Italian netwoRk STudy)是一项为期 12 个月的多中心回顾性研究,包括辅助性使用布瓦西坦的成年患者。疗效结果包括发作反应率(基线发作频率减少 $\geq 50\%$)、发作和停止治疗的情况;安全性和耐受性结果包括因不良事件而停止治疗的比率和不良事件的发生率;并对 ≥ 65 岁(高龄)和 < 65 岁(低龄)患者的数据进行比较。

结果:研究共纳入 1029 例局灶性癫痫患者,其中 ≥ 65 岁有 111 例(10.8%)。3 个月时,老年组的布瓦西坦的每日剂量中位数为 100[四分位数范围, 100-175]毫克,年轻组为 100[100-200]毫克 ($P = 0.036$); 6 个月时 ($P = 0.095$) 或 12 个月时 ($P = 0.140$), 两组都是 150[100-200]毫克。在 12 个月时, 49 名 (44.1%) 老年患者和 334 名 (36.4%) 年轻患者的基线发作频率减少了至少 50% ($p = 0.110$), 老年组和年轻组的无癫痫发作率分别为 35/111 (31.5%) 和 134/918 (14.6%) ($p < 0.001$)。在 1 年的研究期间, 老年组有 20 名 (18.0%) 患者和年轻组有 245 名 (26.7%) 患者停止使用布瓦西坦 ($P = 0.048$)。老年患者因疗效不佳而停药的情况比年轻患者少[老年患者: $n = 7$ (6.3%), 年轻患者: $n = 152$ (16.6%); $p = 0.005$]。24.2%的老年患者和 30.8%的年轻患者报告了不良事件 ($P = 0.185$); 两个研究组中最常见的不良事件是嗜睡、紧张和/或激动、眩晕和疲劳。

结论:布瓦西坦作为辅助用药治疗老年局灶性癫痫,不仅有效,且耐受性良好,临床应用中出现新的或意外的安全信号。辅助用药布瓦西坦在这一特殊人群中是一种合适的治疗选择。在用于治疗未受控制的老年局灶性癫痫发作患者时,没有出现不良反应。在这一特殊人群中,辅助性布瓦西坦可以成为一种合适的治疗选择。

4. 布瓦西坦作为中风后癫痫患者的附加治疗: 来自 BRIVAracetam 附加的第一个意大利 netwoRk 研究 (BRIVAFIRST) 的真实世界数据

Brivaracetam as add-on treatment in patients with post-stroke epilepsy: real-world data from the BRIVAracetam add-on First Italian netwoRk Study (BRIVAFIRST).

Seizure. 2022 Apr;97:37-42.

doi: 10.1016/j.seizure.2022.03.007

Simona Lattanzi 1, Laura Canafoglia 2, Maria Paola Canevini 3, Sara Casciato 4, Emanuele Cerulli Irelli 5, Valentina Chiesa 6, Filippo Dainese 7, Giovanni De Maria 8, Giuseppe Didato 9, Giancarlo Di Gennaro 4, Giovanni Falcicchio 10, Martina Fanella 5, Edoardo Ferlazzo 11, Massimo Gangitano 12, Angela La Neve 10, Oriano Mecarelli 5, Elisa Montalenti 13, Alessandra Morano 5, Federico Piazza 14, Chiara Pizzanelli 15, Patrizia Pulitano 5, Federica Ranzato 16, Eleonora Rosati 17, Laura Tassi 18, Carlo Di Bonaventura 5, BRIVAFIRST Group Membership

目的:卒中后癫痫(PSE)是获得性癫痫最常见的病因之一,约占所有新诊断癫痫的 10-15%。然而,目前关于抗癫痫药物在 PSE 治疗中的临床表现的证据是有限的,布瓦西坦(Brivaracetam, BRV)是一种具有与突触囊泡蛋白 2A 高亲和力结合的新药物。这项研究的目的是评估辅助 BRV 治疗 PSE 患者 12 个月的有效性和耐受性。

方法:这是一项纳入了第一意大利网络研究(BRIVAFIRST)布瓦西坦辅助治疗 PSE 患者的亚组分析。BRIVAFIRST 是一项为期 12 个月的多中心回顾性研究, 包括使用 BRV 辅助治疗的成年患者。疗效结果包括癫痫反应(基线发作频率降低 $\geq 50\%$)、无癫痫发作和终止治疗的情况。安全性和耐受性结果包括因不良事件(AEs)而停止治疗的比率和 AEs 的发生率。

结果:纳入布瓦西坦的 PSE 患者年龄为 75 岁, 中位年龄为 57 岁(四分位差范围 42-66 岁)。从治疗开始 3 个月、6 个月和 12 个月时, BRV 的每日中位剂量分别为 100 (100-150)mg、125 (100-200)mg 和 100 (100-200)mg。12 个月时, 32 例(42.7%)患者的基线发作频率至少降低了 50%, 无癫痫发作率为 26/75(34.7%)。在 1 年的研究期间, 10 例(13.3%)患者停用了 BRV。停药原因为疗效不佳 6 例(8.0%)以及耐受性差 4 例(5.3%)。13 例(20.3%)患者报告了不良事件, 84.6%为轻度, 15.4%为中度。

意义:在临床实践中, 辅助 BRV 治疗用于 PSE 患者时, 疗效显著, 且普遍耐受性良好。辅助 BRV 可以成为 PSE 患者的一个合适的治疗选择。

苯巴那酯

1. 一项评价苯巴那酯对 QT 间期影响的 1 期临床研究

A Phase 1 Clinical Study Evaluating the Effects of Cenobamate on the QT Interval

Clin Pharmacol Drug Dev. 2022 Apr;11(4):523-534.

doi: 10.1002/cpdd.1077.

Borje Darpo 1, Philip T Sager 2, Hongqi Xue 1, Marc Kamin 3

苯巴那酯是一种用于不受控制的局灶性癫痫发作的抗癫痫药物。这项彻底的 QT 研究评估了治疗和超治疗剂量(最大推荐剂量, 400 mg/天)对健康成人(N = 108)的正常 QT 间期(QTc)的影响, 随机分为 3 组: (A) (第 1-63 天)每周 50 毫克递增至 200 毫克/天的治疗剂量(第 35 天), 然后每周 100 毫克至 500 毫克/天的超治疗剂量(第 63 天), 使用安慰剂-莫西沙星(第-1 天和第 64 天); (B)莫西沙星 400mg(第-1 天; 阳性对照)、安慰剂-苯巴那酯(第 1-63 天)和安慰剂-莫西沙星(第 64 天); (C)安慰剂-莫西沙星(第-1 天)、安慰剂-苯巴那酯(第 1-64 天)和莫西沙星 400 mg(第 64 天)。主要终点是对使用 200 和 500 毫克/天苯巴那酯的基线调整、安慰剂校正后的 QTc。基线心电图参数在各组间平衡。对于苯巴那酯剂量, 平均 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 始终为负(最大: 第 35 天, -10.8 毫秒; 第 63 天, -18.4 毫秒)。根据浓度-QTc 分析, 在治疗性(200 mg/天; 23.06 $\mu\text{g/mL}$)和超治疗性(500 mg/天; 63.96 $\mu\text{g/mL}$)剂量下, 预测 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 效应在平均峰值血浆水平为 -9.85 和 -17.14 毫秒。苯巴那酯对心电图参数(如 PR、QRS)没有临床相关的延长作用; 心率效果与安慰剂相似。苯巴那酯显示出与剂量相关的 QTc 轻微缩短, 但其程度未知与临床相关(无减少 ≤ 340 毫秒)。苯巴那

酯对心率或心电图参数没有临床相关影响，在治疗/超治疗剂量下也没有 QTc 延长作用。短 QT 综合征患者禁用苯巴那酯，与缩短 QT 间期的药物合用时应谨慎使用。

2. 在青少年和成人中使用苯巴那酯的初始真实体验:单一中心体验

Initial Real-World Experience With Cenobamate in Adolescents and Adults: A Single Center Experience

Pediatr Neurol. 2022 Apr;129:19-23.

doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.01.001.

Taylor Elliott 1, Tracee Ridley-Pryor 2, Andrew J Gienapp 3, James W Wheless 4

背景: 在 2019 年底获得美国食品和药物管理局的批准后，苯巴那酯已被用于治疗成人局灶性癫痫发作。基于其在 2 期试验中的强大疗效，我们开始在我们的青少年和年轻成人患者中使用苯巴那酯，这些患者的癫痫发作无法通过先前可用的治疗手段得到控制。这项研究将其在现实世界中的应用扩展到患有局灶性癫痫和药物相关皮疹病史的队列。

方法: 我们对使用了苯巴那酯的患者 (n = 45) 进行回顾性研究。我们评估了剂量和血清水平、疗效、药物相互作用和不良反应。

结果: 使用美国食品和药物管理局批准的给药方案，逐渐增加苯巴那酯至临床效果后，60% (n = 22) 的患者是有治疗反应。青少年的平均日剂量为 204.0 毫克，成年人则为 223.4 毫克，血清水平分别为 20.5 微克/毫升和 26.7 微克/毫升。观察到的副作用与 2/3 期注册试验中的相似。重要的是，有其他药物或抗癫痫药物皮疹病史的患者 (n = 5) 没有出现与苯巴那酯相关的皮疹。

结论: 这项真实世界的研究支持先前对照研究的结果，即苯巴那酯治疗青少年局灶性癫痫发作的疗效，并表明有皮疹病史的患者可能会受益于该药。

3. 辅助使用苯巴那酯治疗小儿难治性局灶性癫痫:一项单中心回顾性研究

Adjunctive use of cenobamate for pediatric refractory focal-onset epilepsy: A single-center retrospective study

Epilepsy Behav. 2022 May;130:108679.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108679.

Robin T Varughese 1, Yash D Shah 2, Shefali Karkare 1, Sanjeev V Kothare 3

目的: 我们探讨了苯巴那酯作为辅助治疗儿童难治性局灶性癫痫患者的疗效和安全性。

方法: 这是一项回顾性、单中心研究，将苯巴那酯用作难治性局灶性癫痫儿童患者的辅助药物。我们测量了癫痫发作的减少、癫痫发作频率的中位减少、中位剂量、反应率和治疗中出现的不良事件。

结果：我们在 21 名儿科患者（平均年龄 15.9 岁）中研究了苯巴那酯的疗效和安全性。使用规定的起始滴定苯巴那酯，最终剂量范围为每天 100 毫克至 400 毫克。苯巴那酯的平均和中位剂量分别为 209.8 mg (\pm 98.87 mg) 和 200 mg (175-275)。对于体重小于 50 kg 的患者，平均和中位剂量分别为 4.0 mg/kg/day (3.20-4.63) 和 4.32 mg/kg/day。在引入苯巴那酯之前，该队列每月的平均和中位基线癫痫发作频率分别为 15.38 和 16。辅助使用苯巴那酯后，每月平均和中位癫痫发作频率分别降至 7.29 和 1；癫痫发作频率减少的中位数为 93.7%。13 名 (62.5%) 患者的癫痫发作减少至少 50% (反应率)，11 名 (52.4%) 患者的癫痫发作减少至少 75%，与成人相似。四名患者 (19%) 实现了无癫痫发作。在 21 名儿科患者中，9 名 (42.8%) 患者出现治疗中出现的不良事件 (TEAE)，最常报告的症状是共济失调 (5, 23.8%) 和镇静 (2, 9.5%)。三名 (14.3%) 患者因这些副作用而提前停药。没有儿童出现伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状 (DRESS) 的药疹。

结论：与已发表的成人数据相比，苯巴那酯在儿科人群中表现出相似的疗效率和安全性，使其成为治疗难治性局灶性癫痫儿童的有效、安全和可耐受的辅助药物，即使在最大日剂量下也是如此。

丙戊酸

1. 抗癫痫药丙戊酸通过 c-Jun N 端激酶改善 Charco - Marie - Tooth 2W (CMT2W) 疾病相关 HARS1 突变诱导的神经细胞形态分化抑制

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

Neurochem Res. 2022 Apr 5.

doi: 10.1007/s11064-022-03587-z.

Shiori Memezawa 1, Takanari Sato 1, Arisa Ochiai 1, Miku Fukawa 1, Sui Sawaguchi 1, Kazunori Sango 2, Yuki Miyamoto 1, Junji Yamauchi 3 4

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 疾病被称为遗传性周围神经病，它能同时影响感觉神经和运动神经。CMT 疾病由一组异质性疾病组成。它们的特征是肌肉无力和消瘦等症状。2 型 CMT (CMT2) 疾病是一种神经病变，具有钝化或破坏的神经元形态分化表型，包括周围神经元轴突的形成过程。在 CMT2 的早期阶段，很少观察到发生在施旺细胞（神经胶质细胞）中的脱髓鞘。CMT2W 是一种常染色体显性遗传疾病，负责编码组氨酸-tRNA 合成酶 1 (HARS1) 的基因，HARS1 是细胞质氨酰-tRNA 合成酶的家族分子，通过将组氨酸与其同源 tRNA 连接而发挥作用。尽管对责任基因突变与疾病之间关系的了解越来越多，但仍不清楚每种突变如何影响神经元分化。在这里，我们的结果表明在神经元 N1E-115 细胞中，HARS1 基因的 Asp364 至 Tyr (D364Y) 严重突变会导致 HARS1 蛋白小聚集体的形成。相反，野生型蛋白质分布在整个细胞体中。D364Y 突变蛋白的表达抑制加工过程的形成，而野生型蛋白的表达具有正常加工过程的分化能力。用抗癫痫药丙戊酸预处理后恢复了

D364Y 突变蛋白通过 c-Jun N-末端激酶信号对形成过程的抑制作用。总之，这些结果表明，HARS1 的 D364Y 突变将导致 HARS1 蛋白形成小聚集体，抑制生长过程，并且这些效应能被丙戊酸恢复。这可能是细胞水平上治疗 CMT2W 的潜在治疗药物。

2. 昆虫的表观遗传学研究和丙戊酸的前景

Epigenetic studies in insects and the valproic acid perspective

Braz J Biol. 2022 Apr 8;84:e256045.

doi: 10.1590/1519-6984.256045.

D S Santos 1, M A Rocha 1, M L S Mello 1

丙戊酸联合丙戊酸钠是一种重要的抗惊厥药物，几十年来一直用于治疗神经系统疾病。丙戊酸钠还通过抑制组蛋白去乙酰化酶、允许组蛋白乙酰化，影响 DNA 和组蛋白甲基化状态和基因表达以及诱导染色质重塑来充当表观遗传调节剂。昆虫是多个科学领域研究的重要动物模型。它们的高表型可塑性使它们成为表观遗传学研究的替代模型。这篇简短的综述强调了最近关于昆虫表观遗传学的报道以及丙戊酸钠对昆虫作用研究的贡献，包括对表观遗传标记的影响，扩展了对这种药物潜力的药理学理解，并证明了昆虫作为替代动物模型的有用性药物研究。

3. 丙戊酸盐：并非所有盒装警告都是一样的

Valproate: Not All Boxed Warnings Are Created Equal

Ann Pharmacother. 2022 Apr 7;10600280221085991.

doi: 10.1177/10600280221085991.

Carolanne Wartman 1, Amy VandenBerg 1

目标：丙戊酸钠已经在标签上进行了明显的改变，在标签上加上了与之相关的警告。本综述将分析有关丙戊酸盐致畸、肝毒性和胰腺炎警告的证据，特别强调胎儿风险。

数据来源：从 1963 年到 2022 年 2 月，对 Pubmed、Cochrane Central Register、Google Scholar、制造商网站和产品标签进行了审查，使用以下关键词进行搜索：丙戊酸、丙戊酸盐、丙戊酸钠、致畸性、出生缺陷、胎儿风险、肝毒性和胰腺炎。相关英语报道的人体研究被考虑入内。产品标签也进行了审查。

数据综合：在子宫内暴露丙戊酸后存在显著的胎儿风险（畸形发展的风险：在 360 名北美女性中，比例达到 8.6%）。美国目前的标签建议为育龄妇女开具有效的联合避孕处方。与服用丙戊酸盐的具有某些危险因素的患者（1/500）相比，普通人群（分别为 1/20 000 和 1/40 000 患者）发生肝毒性和胰腺炎的风险要低得多。

结论：对肝毒性和胰腺炎潜在风险的过度监测建议，分散了对胎儿更常见和更严重风险的注意。临床医生必须努力与患者讨论这种风险，并记录讨论发生的时间。应考虑对当前监测与丙戊酸盐治疗相关的黑框警告的

建议进行更改，例如对胎儿固有风险进行更严格的监测要求。这可以通过风险评估和缓解战略计划或通过基于机构的政策和程序来实现。此外，对肝毒性和胰腺炎风险的监测，建议应考虑促成风险的因素。

4. 柚皮苷和丙戊酸盐相互作用对雄性 C57BL6 小鼠肝脂肪变性及其血脂异常参数的影响

Effects of naringin and valproate interaction on liver steatosis and dyslipidaemia parameters in male C57BL6 mice

Arh Hig Rada Toksikol. 2022 Apr 7;73(1):71-82.

doi: 10.2478/aiht-2022-73-3608

David Jutrić 1 2, Domagoj Đikić 1, Almoš Boroš 1, Dyna Odeh 1, Sandra Domjanić Drozdek 3, Romana Gračan 1, Petar Dragičević 4, Irena Crnić 5, Irena Landeka Jurčević 5

丙戊酸盐是一种常见的抗癫痫药物，其不良反应包括肝脏脂肪变性和血脂异常。我们研究的目的是了解天然黄酮类抗氧化剂柚皮苷如何与丙戊酸盐相互作用并减轻这些不利影响。出于这个原因，我们每天用 150 mg/kg 丙戊酸盐和 25 mg/kg 柚皮苷的组合治疗雄性 C57BL6 小鼠 10 天，并比较它们的血清甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、极低密度脂蛋白和肝脏 PPAR- α 、PGC-1 α 、ACOX1、Nrf2、SOD、CAT、GSH 和脂肪变性的组织学迹象。丙戊酸盐增加了脂质过氧化参数，并在所有腺泡区的整个肝小叶中引起明显的微泡性脂肪变性，但柚皮苷共同给药限制了小叶周围的脂肪变性。此外，它几乎将总血清胆固醇、低密度脂蛋白和甘油三酯以及肝脏 ACOX1 和 MDA 恢复到控制水平。和上调 PPAR- α 和 PGC-1 α ，否则会被丙戊酸盐严重下调。它还增加了 SOD 活性。所有这些发现表明柚皮苷调节关键的脂质代谢调节剂，应在该模型中进一步研究，单独或与其他脂质调节药物或分子联合使用。

大麻二酚

1. 医用大麻治疗耐药性癫痫的观察性研究

Observational study of medical marijuana as a treatment for treatment-resistant epilepsies

Ann Clin Transl Neurol. 2022 Apr;9(4):497-505.

doi: 10.1002/acn3.51537.

Orrin Devinsky 1, Angelica Marmanillo 2, Theresa Hamlin 2, Philip Wilken 2 3, Daniel Ryan 2, Conor Anderson 2, Daniel Friedman 1, George Todd 2 4

目的：含有大麻二酚 (CBD) 和 delta-9-四氢大麻酚 (THC) 的医用大麻制剂被广泛用于治疗癫痫。我们研究了两种配方的安全性和有效性。

方法：我们前瞻性地观察了 29 名患有难治性癫痫的受试者（12 至 46 岁）（11 名 Lennox-Gastaut 综合征；15 名局灶性或多灶性癫痫；3 名全身性癫痫）接受医用大麻（1THC:20CBD 和/或 1THC:50CBD；最多 6 mg THC/天），持续 ≥24 周。主要结果是惊厥发作频率从治疗前基线到稳定最佳剂量阶段的变化。

结果：与基线相比，在稳定最大剂量的惊厥发作频率、发作持续时间、发作后持续时间或救援药物的使用方面，治疗期间没有显著差异。行为障碍或睡眠时间没有任何益处；与基线相比，有更频繁的排便趋势。6 名患者发生了 10 次不良事件，所有不良事件都是短暂的，并且与研究药物最无关。没有严重的不良事件与研究药物有关。

解释：我们对两种高 CBD/低 THC 制剂的前瞻性观察研究发现，没有证据表明在减少癫痫发作、癫痫发作持续时间、发作后持续时间或急救药物使用方面有效。行为障碍或睡眠时间没有变化。研究药物的耐受性一般良好。使用的 CBD 剂量低于先前的研究。需要对更大的队列进行随机试验，但我们没有发现两种 CBD:THC 产品在治疗我们人群中的癫痫、睡眠或行为方面的有效性的证据。

2. 大麻二酚通过调节神经干细胞分化防止抑郁样行为

Cannabidiol prevents depressive-like behaviors through the modulation of neural stem cell differentiation

Front Med. 2022 Apr;16(2):227-239.

doi: 10.1007/s11684-021-0896-8.

Ming Hou 1, Suji Wang 1, Dandan Yu 1, Xinyi Lu 1, Xiansen Zhao 1, Zhangpeng Chen 2 3 4, Chao Yan 5 6 7 8

慢性应激损害神经干细胞(rNSC)分化和成年海马神经发生(AHN)，而促进 AHN 可增加抗抑郁的应激弹性。因此，研究神经分化和 AHN 的机制对于开发抗抑郁药物具有重要意义。非精神活性植物大麻素大麻二酚 (CBD) 已被证明对抑郁症有效。然而，CBD 是否可以调节 rNSC 分化和海马神经发生尚不清楚。在这里，通过使用慢性约束应激 (CRS) 小鼠模型，我们发现海马 rNSCs 在应激条件下主要分化为星形胶质细胞。此外，转录组分析显示 FoxO 信号通路参与了这一过程的调节。CBD 的施用挽救了 CRS 小鼠的抑郁样症状，并防止 rNSCs 过度激活和分化为星形胶质细胞，这部分是由 FoxO 信号通路的调节介导的。这些结果揭示了一种先前未知的神经分化和 AHN 在抑郁症中的神经机制，并为 CBD 的抗抑郁作用提供了机制见解。

3. 大麻二酚对雌性大鼠 PTZ 致急性癫痫发作的部分保护作用

Partial protective effects of cannabidiol against PTZ-induced acute seizures in female rats during the proestrus-estrus transition

Epilepsy Behav. 2022 Apr;129:108615.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108615.

Nilma R L L Janisset 1, Simone A A Romariz 1, Debora Hashiguchi 1, Miguel L Quintella 1, Christiane Gimenes 1, Thais Yokoyama 1, Renato Filev 2, Elisaldo Carlini 3, Regina Barbosa da Silva 4, Jean Faber 5, Beatriz M Longo 6

大约 70% 的癫痫女性由于激素变化而在癫痫发作恶化方面遇到额外的挑战，特别是在月经周期中雌激素-孕激素水平波动期间，这被称为月经性癫痫。在癫痫动物模型中，当雌激素水平高而孕酮水平低时，雌性大鼠在发情前期-发情过渡期间观察到癫痫发作频率持续增加，类似于月经期癫痫。大麻二酚 (CBD) 已被提议具有抗惊厥和抗炎作用，能够减少癫痫大鼠的癫痫发作持续时间并提高癫痫发作阈值。然而，大多数研究已经使用男性来研究 CBD 对癫痫发作的药理作用，而 CBD 对女性荷尔蒙波动加剧的癫痫发作的神经保护作用仍然很少探索。基于此，本研究的目的是调查 CBD 是否能防止雌性大鼠由戊四唑 (PTZ) 引起的急性癫痫发作。因此，在发情前期过渡阶段给予 CBD (50 mg/kg) 或生理盐水，即用 PTZ (60 mg/kg) 诱发癫痫发作前 1 小时给药，并记录以下参数：持续时间、第一次癫痫发作的潜伏期，以及抽搐动物的百分比（发生率）、死亡率和癫痫发作的严重程度。大脑被处理用于小胶质细胞 (Iba-1) 的免疫组织化学，并收集血液用于分析细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IL-10 和 TNF- α)。大麻二酚预处理的大鼠显示出癫痫发作的持续时间和严重程度以及 IL-1 β 水平显著降低，尽管潜伏期、癫痫发作的发生率和死亡率以及选定区域小胶质细胞的量化保持不变。因此，在癫痫发作诱导前单剂量急性给予 CBD 对癫痫发作的严重程度和炎症表现出部分神经保护作用，这表明处于发情前期的惊厥前阶段的雌性大鼠的癫痫发作阈值较低，对抗惊厥作用的抵抗力更强。看来 CBD 的其他剂量或给药窗口可达到对癫痫的完全保护作用，这表明 CBD 可以作为雌激素-孕酮水平波动期间的辅助治疗。从这个意义上说，考虑到激素波动作为癫痫发作增强因素，我们的研究有助于了解 CBD 在促惊厥激素阶段对女性的抗惊厥活性，类似于人类的月经性癫痫发作。

4. 一项标准化的大麻二酚油治疗难治性癫痫的开放回顾性研究

An Open Retrospective Study of a Standardized Cannabidiol Based-Oil in Treatment-Resistant Epilepsy

Cannabis Cannabinoid Res. 2022 Apr;7(2):199-206.

doi: 10.1089/can.2019.0082.

Francesca Marchese 1, Maria Stella Vari 2, Ganna Balagura 1, Antonella Riva 1, Vincenzo Salpietro 1 2, Alberto Verrotti 3, Rita Citraro 4, Simona Lattanzi 5, Carlo Minetti 1 2, Emilio Russo 4, Pasquale Striano 1 2

介绍：大麻二酚 (CBD) 具有抗癫痫作用，但对精神没有影响。高纯度 CBD 的口服药物制剂的随机对照试验很有希望；然而，关于其他配方的数据很少。我们在难治性癫痫 (TRE) 患者中评估了使用标准化 CBD 油进行附加治疗的有效性。

方法：对不同病因的难治性癫痫患者进行开放式回顾性研究。我们审查了来自医疗图表和护理人员信息的临床数据。根据临床疗效，参与者接受添加 24% CBD 油，舌下给药，起始剂量为 5-10 mg/[kg·day]，最高剂量为 50 mg/[kg·day]，根据患者无癫痫发作或癫痫发作频率改善 \geq 50% 来评估疗效。还分析了耐受性和疑似药物不良反应数据。

结果：我们纳入了 37 名患者（46% 为女性），中位年龄为 16.1（范围：2-54）岁。22 名 (60%) 患者患有癫痫性脑病，9 名 (24%) 患有局灶性癫痫，6 名 (16%) 患有全身性癫痫。平均随访时间为 68（范围：24-72）周。癫痫发作的平均年龄为 3.8 ± 2.1 岁（范围：7 天-21 岁）。基于 CBD 油的剂量中位数为 4.2 ± 11.4 （范围：0.6-50）mg/[kg·day]。在 40 个月的随访中，7 名（19%）患者无癫痫发作，27 名（73%）患者报告改善 > 50%，2 名（5%）患者报告改善 < 50%，1 名患者因疗效不佳而中止治疗。10 名受试者在服用 CBD 24 周后停用了同时使用的其他抗癫痫药物。9 名 (25%) 患者发生轻度和暂时性不良事件，包括嗜睡或食欲不振。

结论：我们展示了一种基于 CBD 油的制剂，它对各种病因的 TRE 患者的疗效，几乎没有明显的副作用。

加巴喷丁

1. 病例报告:加巴喷丁导致低血糖

Patient Case Report: Gabapentin-Induced Hypoglycemia

J Pharm Pract. 2022 Apr;35(2):298-301.

doi: 10.1177/0897190020961229.

William J Hayes 1, Abigale Ferdinand 2, Stephan Neabore 3, John A Kappes 4, Katie M Hayes 2, Joseph Berendse 5

目的：加巴喷丁是 γ -氨基丁酸 (GABA) 的类似物，但其具体机制尚不清楚。加巴喷丁的常见不良反应包括嗜睡、镇静和头晕。高血糖在说明书中被列为可能的药物不良反应。病例报告描述了糖尿病患者的低血糖、腹膜透析和/或不完整的用药记录。以下病例报告详细说明了在没有糖尿病的患者中使用加巴喷丁可能导致的低血糖发作。

摘要：一名 47 岁、68 公斤的白人女性因精神状态改变而到急诊科就诊。她的血糖水平为 33 mg/dL。在低血糖发作前 1 周开始使用加巴喷丁。她的既往病史、伴随药物治疗和其他实验室检查结果不太可能是她严重低血糖的原因。

结论：加巴喷丁似乎对几个电压门控钙通道有影响。低血糖可能是由于加巴喷丁与胰腺中钙通道的 $\alpha_2\beta$ 亚基结合所致。未来的研究应该调查加巴喷丁和低血糖的可能性。

卡马西平

1. 用卡马西平加速长效阿立哌唑注射剂的代谢

The use of carbamazepine to expedite the metabolism of a long-acting aripiprazole injection

J Clin Pharm Ther. 2022 Apr;47(4):562-566.

doi: 10.1111/jcpt.13563.

Samantha Socco 1, Archana Jhavar 1, Michael A Riddle 1

目的: 长效可注射抗精神病药物(LAI)是精神健康治疗的一个必要组成部分。由于药物的半衰期延长, 修改 LAI 方案会带来一些挑战。案例总结: 一名患有分裂情感性障碍的急性精神病患者接受了阿立哌唑月桂醇治疗, 但症状没有缓解。她开始使用以前口服氟奋乃静的有效方案。由于持续的精神病, 开始口服卡马西平以加速 LAI 的代谢, 从而允许后续剂量的氟奋乃静赋予活性。

结论: 有效的细胞色素酶诱导剂可能有助于将患者从 LAI 抗精神病药过渡到其他疗法。

拉科酰胺

1. 婴儿局灶性难治性癫痫持续状态对拉科酰胺的反应

Response of focal refractory status epilepticus to lacosamide in an infant

BMJ Case Rep. 2022 Apr 29;15(4):e249948.

doi: 10.1136/bcr-2022-249948.

Asra Akbar 1, Aaron A Harthan 2, Sean Creeden 3, Girish G Deshpande 4

癫痫持续状态 (SE) 是一种危及生命的医疗紧急情况, 在重症监护环境中经常遇到并且可能难以治疗。难治性癫痫持续状态 (RSE) 定义为对充分使用一线和二线抗癫痫药物后没有缓解的 SE。超难治性癫痫持续状态定义为使用麻醉剂后持续 24 小时或更长时间或停药后复发的 SE。如果 SE 持续超过 7 天, 则称为长期难治性癫痫持续状态 (PRSE)。指导儿科人群 RSE 治疗的数据有限。拉科酰胺 (LCM) 被许可作为部分性癫痫发作的辅助治疗。LCM 在儿科 SE 中疗效的证据很少。本病例报告可能提示 LCM 对慢激活钠通道的协同作用, 与苯妥英等药物一起会导致钠通道的快速失活。钠通道的快速和慢速双重失活可能会提高 RSE 的治疗有效性。这是第一个用 LCM 成功治的婴儿 PRSE 的病例报告。对文献的简要回顾也是本报告的一部分。

2. 拉科酰胺单药治疗 BTRE(脑肿瘤相关癫痫): 来自意大利多中心回顾性研究的结果

Lacosamide in monotherapy in BTRE (brain tumor-related epilepsy): results from an Italian multicenter retrospective study

J Neurooncol. 2022 May;157(3):551-559.

doi: 10.1007/s11060-022-03998-6

F Mo 1, S Meletti 2 3, V Belcastro 4, S Quadri 5, M Napolitano 6, L Bello 7, F Dainese 8, M Scarpelli 9, I Florindo 10, A Mascia 11, G Pauletto 12, F Bruno 13, A Pellerino 13, G Giovannini 2 14, M Polosa 15, M Sessa 5, M Conti Nibali 7, G Di Gennaro 11, G L Gigli 16 17, A Pisanello 18, F Cavallieri 14 18, R Rudà 13 19

目的：拉科酰胺 (LCM) 是第三代抗癫痫药物，被批准用于年龄 ≥ 4.378 患者的局灶性癫痫。先前的研究报告了 LCM 作为脑肿瘤相关性癫痫 (BTRE) 附加治疗的疗效。迄今为止，文献中还没有关于 LCM 单药治疗 BTRE 的研究。在我们的回顾性研究中，我们调查了 LCM 在多中心国家原发性脑肿瘤患者队列中单药治疗的疗效和耐受性。

方法：我们从 12 个意大利中心收集了 132 名原发性脑肿瘤患者，这些患者接受了 LCM 单药治疗。对于每位患者，我们评估了 3 个月和 6 个月时的癫痫发作停止（主要终点）、副作用和退出率（次要终点）。

结果：总体而言，LCM 导致 3 个月时 64.4% 的患者和 6 个月时 55% 的患者无癫痫发作。在 LCM 之前使用两种或多种抗癫痫药物的患者的癫痫发作控制比使用 LCM 作为首选单药治疗的患者更差。在 14 名患者中，尽管磁共振显示肿瘤进展，我们仍观察到癫痫发作得到控制。多变量分析表明，诊断后的肿瘤全切除与 6 个月时较高的无癫痫发作率显著相关。副作用主要是轻微的（根据 CTCAE 分类为 1-2 级），退出率低（1.5%）。主要副作用是头晕和嗜睡。

结论：这是第一项显示 LCM 用于 BTRE 单药治疗时具有良好疗效和耐受性的研究。需要进一步的前瞻性研究来确认这些初步数据，同时调查生活质量和神经认知功能。

拉莫三嗪

1. 拉莫三嗪的心脏安全性:仍在等待裁决

Cardiac Safety of Lamotrigine: Still Awaiting a Verdict *Neurology*. 2022 Apr 26;98(17):697-698. doi: 10.1212/WNL.0000000000200189. David S Auerbach 1, Carlos F Muniz 1

在 2020 年 10 月和 2021 年 3 月，美国食品和药物管理局(FDA)发布了关于心脏病患者拉莫三嗪致心律失常潜力的警告。因为其钠通道阻断(SCB)活性，该机构引用的体外结果预测了治疗浓度拉莫三嗪的 IB 类抗心律失常活性。它提醒高危人群使用拉莫三嗪可延长心电图 QRS 波间隔，增加心律失常和猝死的风险。目前没有引用人类或动物研究或上市后数据来支持这一警告。

2. 通过母乳喂养接触拉莫三嗪的程度

Magnitude of Lamotrigine Exposure Through Breastfeeding
Breastfeed Med. 2022 Apr;17(4):341-348.

doi: 10.1089/bfm.2021.0304

Elkana Kohn 1, Natalie Dinavitsner 1, Maya Berlin 1, Nurit Brandriss 2, Adina Bar-Chaim 2, Itai Gueta 3 4 5, Rimona Keidar 6, Ayelet Livne 6, David Stepensky 7, Matitiah Berkovitch 1 4, Majdi Masarwi 8

目的：近年来，母乳喂养期间拉莫三嗪的使用显著增加，而母乳拉莫三嗪的药代动力学数据仍然很少。通过监测母体血清和母乳浓度来评估母乳喂养婴儿的拉莫三嗪暴露情况。

方法：本研究招募了接受拉莫三嗪治疗的母乳喂养妇女。收集产妇的母乳和血清样本，并在服用拉莫三嗪后 1、3、6、9、12 小时收集额外的母乳样本。计算母乳/血清比（M/S 比）和母乳曲线下面积（AUC）值。

结果：本研究招募了 21 名母乳喂养妇女，最终数据来自于 17 名妇女的样本。拉莫三嗪在血清和母乳中的浓度分别为 5.1 ± 3.3 mg/L 和 3.1 ± 1.9 mg/L（平均值 \pm 标准差）。拉莫三嗪的 M/S 比为 0.66 ± 0.22 。母乳拉莫三嗪平均 AUC 为 41.7 ± 24.6 mg·h/L。对于全母乳喂养和部分母乳喂养的婴儿，拉莫三嗪的估计婴儿剂量分别为 0.52 ± 0.31 mg/kg/天和 0.26 ± 0.15 mg/kg/天。母体血清拉莫三嗪浓度与母乳参数之间存在显著相关性：母乳浓度（Spearman's rho = 0.986, $p < 0.0001$ ）和母乳 AUC 值（Spearman's rho = 0.941, $p < 0.0001$ ）。未发现母体拉莫三嗪日剂量与血清谷浓度、母乳浓度和母乳 AUC 值之间存在显著相关性（分别为 Spearman rho = 0.294、0.285 和 0.438, $p = 0.252$ 、0.396 和 0.078）。结论和相关性：发现母体拉莫三嗪浓度与母乳 AUC 值之间存在高度相关性，这意味着监测母体拉莫三嗪血清浓度可用于预测婴儿通过母乳接触拉莫三嗪的情况。该试验于 2021 年 9 月 5 日在以色列试验登记处注册 MOH_2021-09-05_010243 回顾性注册

<https://my.health.gov.il/CliniTrials>。

3. 猝死和心律失常与拉莫三嗪：快速系统回顾。

Sudden Death and Cardiac Arrhythmia With Lamotrigine: A Rapid Systematic Review

Neurology. 2022 Apr 26;98(17):e1748-e1760.

doi: 10.1212/WNL.0000000000200164.

Johanna W Bunschoten 1, Nafisa Husein 1, Orrin Devinsky 1, Jacqueline A French 1, Josemir W Sander 1, Roland D Thijs 1, Mark R Keezer 1

背景和目的：最近美国食品和药物管理局关于拉莫三嗪潜在致心律失常的警告引起了神经学界的关注。该警告基于体外研究，但未考虑临床相关风险。这项快速系统评价旨在阐明拉莫三嗪对猝死或心电图异常的风险。

方法：我们对 Ovid Medline 和 Ovid Embase 数据库进行了系统搜索，包括随机对照试验和观察性研究以及对患有或未患有癫痫的人体研究，搜索结果为癫痫猝死 (SUDEP) 或心源性猝死以及心电图异常的发展或恶化。我们评估了所有纳入研究中使用的猝死定义，因为有些研究可能使用了不明确或重叠的定义。我们使用美国神经病学学会偏倚风险工具来评估证据类别，并使用 GRADE 方法来评估我们对证据的信心。

结果：我们纳入了 26 项研究，共有 24,962 名参与者，其中 2,326 名使用了拉莫三嗪。12 项研究表明，拉莫三嗪使用者没有明显的 SUDEP 风险。一项报告心源性猝死的研究和 3 项猝死定义不明确的研究未报告与对照

组相比，拉莫三嗪使用者的死亡风险升高。在报告心电图测量的 10 项研究中，除 2 项研究外，拉莫三嗪使用者的风险没有统计学上显著增加。这 2 项研究报告了 PR 间期轻微增加或 PQ 间期增加，主要研究作者认为这与心脏结构差异有关，而不是与拉莫三嗪的影响有关。一项研究被评为 II 级；所有其他都是 III 或 IV 级。在 GRADE 评估之后，我们对证据的信心非常低。没有一项研究调查了拉莫三嗪对已有心脏病患者的风险。

讨论：与抗癫痫药物或安慰剂相比，没有足够的证据支持或反驳拉莫三嗪与癫痫患者猝死或心电图变化相关，因为大多数研究报导的结果存在高偏倚风险，且精度低且不一致。

普瑞巴林

1. 英国药品监管机构表示，如果可能的话，避免在怀孕期间使用普瑞巴林

Avoid prescribing pregabalin during pregnancy if possible, says UK drug regulator

BMJ. 2022 Apr 21;377:o1010.

doi: 10.1136/bmj.o1010.

Jacqui Wise 1

在新的数据显示普瑞巴林会导致严重的先天性畸形风险增加之后，药品和保健产品管理局（MHRA）强调了怀孕期间避免使用普瑞巴林的警告。

2. 普瑞巴林稳定金纳米团簇的绿色合成及其在传感和药物释放中的应用

Green synthesis of pregabalin-stabilized gold nanoclusters and their applications in sensing and drug release

Arch Pharm (Weinheim). 2022 Apr;355(4):e2100426.

doi: 10.1002/ardp.202100426

Reham Ali 1 2, Bayader Alfeneekh 1, Sridevi Chigurupati 3, Sayed M Saleh 1 4

本文首次报道了用普瑞巴林作为封盖还原剂稳定金纳米团簇的简单制备。普瑞巴林是市售药物 Lyrica 的一种活性药物成分，用于治疗癫痫和焦虑等不同疾病。普瑞巴林以前从未用于合成任何纳米颗粒或纳米团簇。制备的金纳米团簇（普瑞巴林稳定的金纳米团簇 [PREG-AuNCs]）具有蓝色荧光，激发/发射波长分别为 365/425 nm。优化反应条件以合成所制备的 AuNC。使用不同的工具来表征合成的纳米团簇的尺寸和表面性质。PREG-AuNCs 被用作用于 Cu²⁺ 检测的灵敏和选择性荧光纳米传感器。Cu²⁺ 存在下 AuNC 荧光强度的猝灭是由于聚集诱导的荧光猝灭机制。Cu²⁺ 离子的检测限为 1.11×10^{-7} M。对 PREG-AuNCs 的选择性进行了研究，证明其具有优异的选择性。药物包封效果和体外药物扩散研究以及药物释放动力学有助于更多地了解 PREG-AuNCs 的药物方法。此外，我们认为 PREG-AuNCs 作为药物输送系统和医疗应用的有前途的候选材料开辟了新的机会。

托吡酯

1. 托吡酯的分子机制及其在癫痫中的临床价值

Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy

Seizure. 2022 May;98:51-56.

doi: 10.1016/j.seizure.2022.03.024.

Yun-Fei Bai 1, Chang Zeng 2, Miaomiao Jia 1, Bo Xiao 3

托吡酯 (TPM) 广泛用作成人和儿童 (2 至 16 岁) 原发性全身性强直阵挛发作或局灶性发作癫痫的单一疗法或附加疗法。TPM 还将其治疗范围扩大到其他癫痫发作类型和癫痫性脑病。此外, TPM 对一些癫痫合并症 (如偏头痛/头痛和肥胖) 具有有益作用。有趣的是, 它还在几项临床前研究中表现出神经保护作用。TPM 最常见的副作用通常是轻、中度的, 包括嗜睡、头晕、疲劳、失眠和体重减轻, 可以通过从低剂量开始并缓慢滴定至有效剂量来减少这些副作用。自上次全面回顾 TPM 以来, 过去 14 年来, 人们对 TPM 的抗癫痫作用和不良反应的潜在机制进行了广泛研究。多种机制包括但不限于: (1) 阻断电压门控 Na 通道, (2) 抑制电压门控 Ca²⁺ 通道, (3) 抑制谷氨酸介导的神经传递, (4) 抑制碳酸酐酶同工酶, 如以及 (5) GABA 介导的神经传递的增强与其抗癫痫作用有关。本文旨在总结 TPM 在癫痫治疗中的作用机制、临床获益和不良反应, 并简要讨论 TPM 的前景。

2. 托吡酯对难治性新生儿癫痫发作是安全的: 坏死性小肠结肠炎风险的多中心回顾性队列研究

Topiramate Is Safe for Refractory Neonatal Seizures: A Multicenter Retrospective Cohort Study of Necrotizing Enterocolitis Risk.

Pediatr Neurol. 2022 Apr;129:7-13.

doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.12.003

Marissa Vawter-Lee 1, Niranjana Natarajan 2, Kelly Rang 1, Paul S Horn 1, Andrea C Pardo 3, Cameron W Thomas 4

背景: 一项先前发表的单机构病例研究表明, 新生儿服用托吡酯与随后发生坏死性小肠结肠炎 (NEC) 之间存在关联, 这与我们在新生儿人群中使用托吡酯的经验相矛盾。因此, 我们研究了托吡酯治疗难治性新生儿癫痫的安全性和耐受性, 假设托吡酯暴露后发生 NEC 的风险很低, 且大多数婴儿耐受托吡酯。

方法: 这项多中心回顾性队列研究纳入了 2011 年 1 月至 2019 年 10 月期间在儿童三级医院附属的三个四级新生儿重症监护病房接受托吡酯治疗癫痫发作的 75 例新生儿。资料包括人口统计资料、出生史、癫痫病因、治疗反应、副作用以及 NEC 相关资料。

结果:75 名婴儿中有 3 名(4%)在接触托吡酯后发生 NEC。这些婴儿在胎龄、出生体重、癫痫病因、开始使用托吡酯时的体重或托吡酯剂量方面没有差异。托吡酯耐受性良好,只有 3 名婴儿(4%)因副作用停用,最常见的副作用(20%)是体重下降(通常是 5%)。61%的患者认为托吡酯有效,大多数婴儿(72%)出院时继续服用托吡酯。

结论:我们的多中心研究表明,托吡酯治疗后发生 NEC 的情况很少见(4%),驳斥了之前的文献认为两者之间存在相关性。虽然该研究受到回顾性研究的限制,但研究数据具有广泛的适用性,对于难治性新生儿癫痫而言,仍然支持慎重使用托吡酯这一合理安全的选择。

左乙拉西坦

1. 挑战左乙拉西坦作为一线仿制抗癫痫药物的实际地位

Challenge to levetiracetam's de facto position as generic first-line antiseizure medication

Pract Neurol. 2022 Apr;22(2):94-95.

doi: 10.1136/practneurol-2021-003217.

Aidan Neligan 1 2, Matthew Walker 2 3, Sanjeev Rajakulendran 2 3

在急性和长期的情况下,左乙拉西坦是一种重要的抗癫痫药物。然而,我们认为考虑到治疗的需要、特定的癫痫综合征和与患者相关的因素,神经病学家和医生都有责任确保其使用的明确理由。此外,虽然它可能成为苯二氮卓耐药癫痫持续状态的一线治疗,但在特定情况下,丙戊酸钠和苯妥英钠等替代品可能更合适更有效。

2. 左乙拉西坦的作用机制:从分子到系统

Levetiracetam Mechanisms of Action: From Molecules to Systems

Pharmaceuticals (Basel). 2022 Apr 13;15(4):475.

doi: 10.3390/ph15040475.

Itzel Jatziri Contreras-García 1, Noemí Cárdenas-Rodríguez 2, Antonio Romo-Mancillas 3, Cindy Bandala 4 5, Sergio R Zamudio 6, Saúl Gómez-Manzo 7, Beatriz Hernández-Ochoa 8, Julieta Griselda Mendoza-Torreblanca 2, Luz Adriana Pichardo-Macías 6

癫痫是一种慢性疾病,影响着全世界数百万人。抗癫痫药物用于控制癫痫发作。尽管它们的部分作用机制是已知的,但仍有一些成分需要研究。因此,寻找新药物、新分子靶点以及更好地了解现有药物的作用机制仍然至关重要。左乙拉西坦(LEV)是一种抗癫痫药物,已被证明可有效控制癫痫发作并且耐受性良好,通过与突触小泡蛋白 2A(SV2A)的相互作用具有新的作用机制。此外,LEV还具有其他分子靶点,包括钙稳态、GABA 能系统和 AMPA 受体等,它们可能被整合到一个单一的作用机制中,可以解释 LEV 的抗癫痫、抗炎、神

经保护和抗氧化特性。这使其成为一种可能的多靶点药物，除了用于癫痫之外，还具有临床应用。综上所述，本工作的目的是对 LEV 的临床用途、结构特性、治疗靶点以及不同的分子、遗传和全身作用机制进行全面综合评价，以便将 LEV 视为药物再利用的候选者。

3. 左乙拉西坦治疗癫痫的临床评价

Clinical Evaluation of Levetiracetam in the Treatment of Epilepsy

J Healthc Eng. 2022 Apr 5;2022:3789516.

doi: 10.1155/2022/3789516.

Haohao Wu 1, Jia Liu 1, Fang Qian 1, Junsu Yang 1, Yue Wang 2, Shaoyong Guan 1

目的：癫痫是一种以癫痫发作为特征的慢性神经系统疾病。

方法：本研究收集曲靖市第一人民医院神经内科重症监护室癫痫持续状态患者，采用左乙拉西坦注射液、连续床边脑电图监测技术和定量脑电图技术治疗。监测、分析比较不同剂量左乙拉西坦注射液和丙戊酸钠对异常分泌物的抑制作用、临床症状改善情况、不良反应发生率及预后情况。

结果：与丙戊酸钠实验组相比，1000 mg/d 左乙拉西坦组和 1500 mg/d 左乙拉西坦组症状控制成功概率高，控制时间短。患者复发率低，复发时间长，脑电图异常放电概率低。

结论：记录结果显示左乙拉西坦能明显抑制患者异常放电。与丙戊酸钠相比，大剂量左乙拉西坦是一种见效快、效果好、作用时间长的药物。

4. 癫痫病妇女在怀孕时取得神经学上理想的结果

Achieving neurologically desirable outcomes to pregnancy in women with epilepsy

Epilepsy Behav. 2022 Apr;129:108602.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108602

Frank J E Vajda 1, Terence J O'Brien 2, Janet E Graham 3, Alison E Hitchcock 4, Piero Perucca 5, Cecilie M Lander 6, Mervyn J Eadie 7

目的：探讨影响癫痫妇女妊娠是否能使出生的非畸形婴儿和妊娠无癫痫的母亲获得理想结果的可能因素。

结果：在澳大利亚妊娠期抗癫痫药物登记 (APR) 数据库中，46.3% 未选择妊娠的人群发生了所定义的理想结果。唯一具有统计学意义 ($P < 0.05$) 影响的调查因素，增加了这种理想结果的机会，是在怀孕前一年没有癫痫发作。然而，在 15.6% 的妊娠中，抗癫痫药物的剂量，尤其是丙戊酸盐的剂量已经减少，这可能隐藏了对理想结果率产生不利影响的因素。更常用的抗癫痫药物单药治疗的数据分析似乎表明，与其他抗癫痫药物单药治

疗相比，在抗癫痫治疗开始时使用左乙拉西坦可能为未来妊娠提供更好的预期结果，但这一发现尚未得到统计学证实。

结论：在已尽量减少丙戊酸盐使用的妊娠中，如上文所定义，整个孕前一年的癫痫控制与获得理想结果的最佳机会相关。在大多数澳大利亚女性中，开始使用左乙拉西坦单药治疗癫痫可能为未来怀孕提供最佳机会，但尚未得到证实。

5. 左乙拉西坦与苯巴比妥一线治疗新生儿癫痫的疗效观察

Efficacy of Levetiracetam and Phenobarbital as First-Line Treatment for Neonatal Seizures

J Child Neurol. 2022 Apr;37(5):401-409.

doi: 10.1177/08830738221086107.

Carmen Verwoerd 1, Jamie Limjoco 1, Victoria Rajamanickam 2, Andrew Knox 3

新生儿癫痫发作负担高与神经发育结果恶化有关。我们在一个由视频脑电图监测的 25 名新生儿的回顾性队列中比较了左乙拉西坦与苯巴比妥初始治疗在维持低癫痫发作负担方面的疗效。视频脑电图追踪被审查并与药物推注时间配对，以确定治疗后的癫痫发作负担。苯巴比妥的初始累积剂量为 20 mg/kg，仅 1 例；左乙拉西坦的初始累积剂量范围为 50 至 100 mg/kg。17 名患者中有 11 名 (65%) 患者在接受左乙拉西坦初始治疗后癫痫发作负担小于 10%，而 8 名患者中有 5 名 (63%) 接受苯巴比妥治疗。13 名 (76%) 接受左乙拉西坦治疗的患者持续癫痫发作负担 < 20%，而 6 名 (75%) 接受苯巴比妥治疗的患者。苯巴比妥组在治疗前后一小时的平均癫痫发作负荷绝对降低幅度更大 (-24.3 vs -14.2 分钟/小时)。接受左乙拉西坦治疗的 17 名患者中有 6 名 (35%) 在初始治疗后仍然没有癫痫发作，而接受苯巴比妥治疗的 8 名患者中有 2 名 (25%)。左乙拉西坦初始治疗与更短的平均无癫痫发作时间相关 (15 小时 vs 21 小时)。这些结果都没有统计学意义。左乙拉西坦 100 mg/kg 的累积剂量具有良好的耐受性，并且在一些病例中与癫痫发作负担的显著降低有关。左乙拉西坦仍然是新生儿癫痫发作的一线治疗药物；有必要进行额外的随机对照试验，评估高剂量左乙拉西坦对癫痫发作负担和长期结果的影响。

6. 一例左乙拉西坦引起的难治性低钾血症

A Rare Case of Levetiracetam-Induced Refractory Hypokalemia

Cureus. 2022 Apr 4;14(4):e23817.

doi: 10.7759/cureus.23817.

Paige Coughlin 1, Goonja Patel 2, Jessica Vadaketh 1, Ramesh Pandit 2

左乙拉西坦是美国食品和药物管理局批准的用于部分性、全身性和肌阵挛性癫痫发作的药物。其抗癫痫药的作用机制包括从突触小泡释放神经递质。左乙拉西坦的常见副作用包括嗜睡、虚弱、头晕和感染。我们提出了一例左乙拉西坦引起的低钾血症，多次补充尝试无效。一名有癫痫发作、心力衰竭和既往中风病史的

73 岁女性因不依从服药导致出现癫痫样活动而入院。在开始抗癫痫药物治疗之前，她的血清钾为 4.5 mmol/L。她重新开始服用她的家庭剂量的左乙拉西坦 1000 毫克，每天两次。开始服用左乙拉西坦 24 小时后，发现患者出现低钾血症，患者的钾水平未能纠正，尽管持续补水且镁水平正常，但仍降至 2.0 mmol/L。决定将左乙拉西坦换成拉考沙胺。进行此更改后 36 小时，患者的钾水平校正至 3.3 mmol/L，然后在 5 天后校正至 3.9 mmol/L，无需进一步补充。根据她的临床病程，诊断为左乙拉西坦引起的难治性低钾血症。她出院后服用拉考沙胺作为她的新抗癫痫药物，并接受了神经病学的密切随访。我们的案例强调了将左乙拉西坦视为难治性低钾血症原因的重要性。左乙拉西坦引起的低钾血症和低镁血症的病例在文献中很少报道，并且已报道的病例在发作和电解质紊乱的解决方面差异很大。鉴于左乙拉西坦是一种广泛使用的抗癫痫药物，我们建议在难治性低钾血症的情况下，应考虑更换抗癫痫药物。

7. 快速给药未稀释大剂量左乙拉西坦的安全性评价

Evaluation of the Safety of Rapid Administration of Undiluted High-Dose Intravenous Levetiracetam

Neurohospitalist. 2022 Apr;12(2):227-230.

doi: 10.1177/19418744211067908.

Brittany M Kasturiarachi 1, Rashi Krishnan 1 2, Diana L Alsbrook 1, Brittany Hudson 2, Hallie Kelly 2, Caitlin E Moran 1, Khalid Alsherbini 1 2, G Morgan Jones 2 3

背景：左乙拉西坦 (LEV) 是一种抗癫痫药物，传统上通过间歇性静脉给药，以减轻其酸性制剂的潜在不良反应。复合过程可能会导致癫痫持续状态的治疗延迟，这就是为什么未稀释剂量的给药是有意义的。先前的研究表明静脉注射剂量从 1000 毫克到 4500 毫克是安全的；然而，静脉注射部位外反应的不良副作用评估尚未被研究。

方法：对静脉注射 1500 mg LEV 剂量未稀释的患者进行回顾性分析。从 2018 年 1 月至 2021 年 2 月期间，接受了至少 1 剂静脉注射 LEV 1500 mg 的 18 岁以上患者被纳入此项研究。研究终点包括评估血流动力学障碍（心动过缓 [HR 小于 50 次/分钟] 或低血压 [SBP 小于 90 mmHg] 1 小时内或记录在静脉注射后 12 小时内的输液反应。使用描述性统计数据。

结果：107 名患者共接受了 213 剂 1500 毫克的 LEV 静脉注射。85.9% 的剂量使用外周静脉血管。大约一半的剂量 (57) 用于普通病房的患者，其余剂量用于重症监护室或急诊室。2 名患者 (1.9%) 出现了心动过缓；其中 1 名患者既往有心动过缓病史。3 名患者 (3.8 %) 出现了低血压；然而，这些患者在服药前正在接受血管加压药。没有出现输液反应的病例。

结论：未稀释、快速给予静脉注射 LEV 1500 mg 的耐受性良好且安全。

8. 难治性颞叶癫痫患者妊娠后，左乙拉西坦血药浓度增加，癫痫发作恶化

Seizure Deterioration with Increased Levetiracetam Blood Concentration during the Postpartum Period in Refractory Temporal Lobe Epilepsy.

Intern Med. 2022 Apr 15;61(8):1237-1240.

doi: 10.2169/internalmedicine.8173-21

Mai Kikumoto 1, Shuichiro Neshige 1 2, Takeo Shishido 1 2 3, Hiroki Ueno 1 2 4, Shiro Aoki 1, Koji Iida 2 5, Hirofumi Maruyama 1 2

我们评估了一位 39 岁的右侧颞叶癫痫孕妇。在妊娠中期，增加每日剂量的左乙拉西坦(LEV)与癫痫病情恶化有关联。然而，在分娩后，随着 LEV 浓度的急剧增加，出现了新的非习惯性癫痫发作，习惯性癫痫发作的频率也略有增加。降低 LEV 剂量后，非习惯性癫痫发作完全消失，而习惯性癫痫发作的频率改善至基线水平。因此，LEV 血液浓度升高的矛盾效应被认为是这些事件的潜在原因，应仔细监测围产期 LEV 水平的药代动力学波动。

临床研究

1. 幕上脑膜瘤术后早期癫痫的术前抗癫痫药物预防:单中心经验

Preoperative antiepileptic drug prophylaxis for early postoperative seizures in supratentorial meningioma: a single-center experience

J Neurooncol. 2022 Apr 17.

doi: 10.1007/s11060-022-04009-4

Qing Cai # 1, Yingxi Wu # 1, Shoujie Wang # 1, Tao Huang 1, Qilong Tian 1, Julei Wang 1, Huaizhou Qin 2, Dayun Feng 3

目的: 围手术期抗癫痫药物预防术前无癫痫发作的幕上脑膜瘤患者术后早期癫痫发作 (EPS) 存在争议。本文讨论无术前癫痫发作的幕上凸面和矢状旁/镰状脑膜瘤切除术患者 EPS 的发生率、危险因素、控制率及抗癫痫药物的撤药指征。

方法: 对 2015 年至 2021 年间在作者机构接受组织学证实的幕上凸面和矢状旁/镰状脑膜瘤治疗的患者进行回顾性检查。评估临床和影像学数据。使用单变量和多变量回归分析分析变量。使用 PubMed 对 2011 年至 2021 年间发表的文献进行检索。

结果: 共有 517 例患者符合筛选标准。术后 1 周内 30 (5.8%) 例患者发生 EPS。多因素分析显示手术/内科并发症 (OR 16.33, 95% CI 7.07-37.7, $P < 0.001$) 是 EPS 的唯一独立预测因素。根据癫痫发作频率 (≤ 2 次, > 2 次, 癫痫持续状态) 增加丙戊酸剂量, 加用左乙拉西坦。EPS 控制率分别为 94.1% (16/17) 和 92.3% (12/13)。分别在 2 周和 4-6 周停用抗癫痫药物。作者在文献中确定了 10 项相关研究。根据他们对文献的回顾, 在没有术前癫痫发作的幕上脑膜瘤患者中, 使用抗癫痫药物的 EPS 发生率为 3.7% (47/1282) 和未使用抗癫痫药物的患者为 6.2% (95/1525)。在未使用抗癫痫药物且伴有凸面和矢状旁/镰状脑膜瘤且无术前癫痫发作的患者中, EPS 的发生率为 9.0% (19/209)。

结论: 抗癫痫药物预防可降低无术前癫痫发作的凸面和矢状旁/镰状脑膜瘤患者 EPS 的发生率。避免术后并发症是预防 EPS 的重要手段。联合用药对控制反复 EPS 有显著效果。根据临床症状和影像学检查结果评估抗癫痫药物的撤药时间。

2. 抗癫痫药物对孕早期和孕中期筛查试验的血清生化标志物表达水平的影响。

Effect of antiepileptic drugs on serum biochemical marker levels of first and second trimester screening tests

J Obstet Gynaecol Res. 2022 Apr 12.

doi: 10.1111/jog.15250

Berhan Besimoglu 1, Fatma Doğa Öcal 1, Selcan Sinaci 1, Ayşegül Atalay 1, Atakan Tanaçan 1, Dilek Şahin 1

目的：本研究旨在评估抗癫痫药物对筛查试验生化成分的影响。

方法：这项纵向病例对照研究于 2020 年 6 月至 2021 年 1 月在土耳其安卡拉市安卡拉市医院进行。病例组包括 18 至 44 岁使用抗癫痫药物的癫痫单胎孕妇。对照组包括未使用任何药物的 18 至 44 岁的健康孕妇。记录母亲的医疗、产科和妇科病史。我们研究中使用的抗癫痫药包括：拉莫三嗪、左乙拉西坦、卡马西平、奥卡西平、丙戊酸和氯硝西泮。对于在我们实验室进行的非整倍体筛查计划，分析的生化标志物包括：孕早期的游离 b-hCG 和 PAPP-A，以及孕中期的 AFP、HCG 和未结合雌三醇 (uE3)。在病例组和对照组之间比较这些标志物的 MoM 值。

结果：对 53 名使用抗癫痫药物的癫痫孕妇与 106 名健康孕妇进行比较。病例组和对照组的血清游离 b-hCG 和 PAPP-A 水平相似 ($p = 0.653$, $p = 0.351$)。对于孕中期筛查生化标志物，癫痫组血清 uE3 和 AFP 的 MoM 值显著高于对照组 ($p = 0.015$ 和 $p = 0.001$)。

结论：孕中期筛查试验的血清标志物水平可能受抗癫痫药物影响，从而可能导致对风险水平的误解。在评估筛查试验结果时应考虑抗癫痫药物的使用。

3. 使用抗癫痫药物的癫痫儿童患者的药物警戒

Pharmacovigilance in Pediatric Patients with Epilepsy Using Antiepileptic Drugs

Int J Environ Res Public Health. 2022 Apr 8;19(8):4509.

doi: 10.3390/ijerph19084509

Dorota Kopciuch 1, Krzysztof Kus 1, Jędrzej Fliciński 2, Barbara Steinborn 2, Anna Winczewska-Wiktor 2, Anna Paczkowska 1, Tomasz Zaprutko 1, Piotr Ratajczak 1, Elżbieta Nowakowska 3

目的：调查抗癫痫药物在小儿癫痫患者单药或多药治疗中不良反应的发生情况。

方法：我们连续评估了 80 名符合以下纳入标准的患者：年龄 ≤ 18 岁；被诊断患有癫痫至少一年；至少三个月的稳定剂量的抗癫痫药物；口头同意参与研究。询问患者是否经历过与抗癫痫药物相关的任何药物不良反应 (ADR)。之后，无论答案如何，都会对他们进行一项与抗癫痫药物有关的药物不良反应的详细半结构化问卷调查。对使用单一疗法或多疗法的数据进行分析。

结果：97% 的患者报告经历过与抗癫痫药物相关的 ADR。单药治疗组的癫痫发作次数最多（基线和随访时），但在多药治疗组患者中观察到的 ADR 最多。在接受单药治疗的患者中，基线时报告的最常见的 ADR 包括疲劳和嗜睡，而在接受多药治疗的患者中，最常见的 ADR 是疲劳和脱发。

结论：与单药治疗的儿童相比，多药治疗的儿童发生 ADR 的可能性显著增加，但在多药治疗的患者组中也观察到癫痫发作频率有统计学意义的改善。药物警戒对于患有抗癫痫药物的儿童非常重要，这样才能及早发现 ADRs 并进行适当的管理。

4. 埃塞俄比亚西南部 Jimma 医疗中心门诊癫痫患者的药物治疗问题和预测因素

Drug therapy problems and predicting factors among ambulatory epileptic patients in Jimma Medical Center, Southwest Ethiopia

PLoS One. 2022 Apr 28;17(4):e0267673.

doi: 10.1371/journal.pone.0267673.

Yadeta Babu Beyene 1, Fekede Bekele Daba 2, Kabaye Kumela Goro 2, Birbirs Sefera Senbeta 1

背景：抗癫痫药物的药物、疾病、药代动力学和药效学特性的认知副作用使癫痫患者的护理变得复杂，这反过来又加剧了癫痫患者出现药物治疗问题的风险。

目的：评估 2020 年 9 月至 2021 年 5 月埃塞俄比亚西南部吉马大学医学中心门诊癫痫患者的药物治疗问题和预测因素。

方法：进行了一项基于医院的前瞻性观察研究。使用半结构化问卷从患者和图表中收集数据。使用 Cipolle、Morley 和 Strand 识别分类方法对药物治疗问题进行鉴定。将数据输入 Epi 数据管理器 4.6 版并导出至社会科学统计软件包 23.0 版进行分析。进行多步后向逻辑回归分析以确定药物治疗问题的预测因素。95% CI 用于显示因变量和自变量之间的关联。P 值 < 0.05 被认为具有统计学意义。

结果：320 例癫痫患者中，224 例（70.0%）患者至少存在一种药物治疗问题。在 224 名患者中共发现 395 个药物治疗问题，平均每位患者出现 1.2 个药物治疗问题。经常发现的药物治疗问题是不依从性 115（29.11）、药物不良反应 110（27.84%）和剂量过低 103（26%）。通过购买获得药物[AOR = 4.6,95%CI:(2.05-10.7)]，患者参与治疗决策的程度低[AOR = 3.02,95%CI:(1.5-6.06)]，药物≥ 2 [AOR = 5.3,95%CI:(1.2-22.9)] 和癫痫发作不受控制 [AOR = 10.9,95%CI:(4.9-24.2)] 是药物治疗问题的独立预测因素。

结论：药物治疗问题在研究地区的癫痫患者中普遍存在。通过购买获得药物、参与治疗决策不力、癫痫发作不受控制以及服用两种及以上药物的患者更有可能遇到药物治疗问题。因此，对存在上述问题的患者应给予应有的重视，以减少药物治疗问题的发生，改善癫痫患者的整体预后。

5. 脑肿瘤患者抗癫痫药物处方偏好:一项在 EANO 成员中的国际调查

Prescription preferences of antiepileptic drugs in brain tumor patients: An international survey among EANO members

Neurooncol Pract. 2021 Oct 21;9(2):105-113.

doi: 10.1093/nop/npab059

Pim B van der Meer 1, Linda Dirven 1, Martin J van den Bent 2, Matthias Preusser 3, Martin J B Taphoorn 1, Roberta Rudá 4, Johan A F Koekkoek 1

背景: 本研究旨在调查欧洲神经肿瘤学界脑肿瘤相关性癫痫 (BTRE) 患者的抗癫痫药物处方偏好、开始抗癫痫药物治疗时的考虑因素、护理组织和关于停止抗癫痫药物的做法。

方法: 在欧洲神经肿瘤学协会 (EANO) 的成员中进行了一项包含 31 个关于抗癫痫药物处方偏好问题的数字调查。

结果: 共有 198 名治疗 BTRE 患者的受访者参与其中, 其中 179 人完成了整个调查。几乎所有受访者 (90% [162/181]) 都将左乙拉西坦作为 BTRE 患者的首选。左乙拉西坦被认为是降低癫痫发作频率 (72% [131/181]) 和副作用最小 (48% [87/181]) 的最有效抗癫痫药物。左乙拉西坦作为等效首选的常见替代品包括拉考沙胺 (33% [59/181])、拉莫三嗪 (22% [40/181]) 和丙戊酸 (21% [38/181])。选择特定抗癫痫药物的最关键因素是潜在的不良反应 (82% [148/181]) 和与抗肿瘤治疗的相互作用 (76% [137/181])。在大多数患者中, 神经肿瘤学家参与了癫痫发作的治疗 (73% [132/181])。其他相关发现是, 少数受访者曾为没有癫痫的脑肿瘤患者开过抗癫痫药物仅作为预防措施 (29% [53/181]), 但大多数人通常认为在抗肿瘤治疗后无癫痫发作的 BTRE 患者中完全停用抗癫痫药物 (79% [141/179])。

结论: 我们的结果表明, 在欧洲专业人士中, 左乙拉西坦被认为是 BTRE 患者的首选抗癫痫药物, 据推测其疗效最高且副作用最小。

6. 来自 DILIN 前瞻性研究的抗癫痫所致肝损伤患者的临床特点

Clinical characteristics of antiepileptic-induced liver injury in patients from the DILIN prospective study

J Hepatol. 2022 Apr;76(4):832-840.

doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.013

Naga Chalasani 1, Herbert L Bonkovsky 2, Jonathan G Stine 3, Jiezhun Gu 4, Huiman Barnhart 4, Elin Jacobsen 5, Einar Björnsson 5, Robert J Fontana 6, David E Kleiner 7, Jay H Hoofnagle 8, Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Study Investigators

目的: 抗癫痫药物是药物性肝损伤 (DILI) 的常见原因。在过去的几十年里, 一些较新的抗癫痫药物被批准在美国上市, 并且它们越来越多地用于癫痫以外的适应症。目前与抗癫痫药物相关肝损伤的趋势和特征相关的同期数据很少。

方法: 我们报告了 2004 年至 2020 年间参加 DILIN 前瞻性研究的抗癫痫药物相关 DILI 患者的趋势、特征和结果。

结果：在 1,711 名明确、极有可能或很可能 DILI 的参与者中，共有 66 名 (3.9%) 抗癫痫药物相关 DILI 患者（拉莫三嗪 [n = 18]、苯妥英 [n = 16]、卡马西平 [n = 11]、丙戊酸盐 [n = 10]、加巴喷丁 [n = 4] 和其他 [n = 7]）。在研究期间，抗癫痫药物相关肝损伤的频率显著下降（从 2004-2007 年的 8.5% 降至 2015-2020 年的 2.6%， $p = 0.01$ ）。苯妥英以外的抗癫痫药物通常用于非癫痫发作适应症。与非抗癫痫药物相比，抗癫痫药物相关肝损伤患者更年轻（平均年龄 38.5 岁对 50.1 岁， $p < 0.001$ ），更有可能是非裔美国人（27% 对 12%， $p = 0.008$ ）。DRESS 综合征常见于由拉莫三嗪、苯妥英和卡马西平引起的肝损伤，但不包括丙戊酸盐或加巴喷丁。大多数肝损伤严重程度为中度至重度：5 人死亡，3 人接受了原位肝移植 (OLT)。没有拉莫三嗪相关 DILI 患者（包括 13 名肝细胞性黄疸患者）死亡或需要 OLT，而 16 名苯妥英相关 DILI 患者中有 3 名（19%）死亡或需要 OLT。

结论：根据我们的经验，过去 20 年抗癫痫药物相关肝损伤的频率显著下降。抗癫痫药物相关肝损伤有几个显著特征，包括在非洲裔美国患者和免疫过敏性皮肤反应患者中占优势，其结果取决于所涉及的抗癫痫药物类型。总结：用于治疗癫痫的药物有时可能会导致严重的肝损伤。然而，在过去的 20 年中，一些新的药物已经获得批准，它们对肝脏的毒性可能不如旧的抗癫痫药物。这项研究表明，抗癫痫药物引起的总体肝损伤正在减少，这可能是由于减少了旧抗癫痫药物的使用。抗癫痫药物引起的肝损伤似乎在非裔美国人中更为常见，并且通常与过敏性皮肤反应有关。

7. 意大利一家儿科医院抗癫痫药物的药物警戒性研究

A pharmacovigilance study on antiepileptic medications in a paediatric hospital in Italy

Eur J Hosp Pharm. 2022 Apr 11;ejhpharm-2021-003053.

doi: 10.1136/ejhpharm-2021-003053

Nicoletta Monti Guarnieri 1, Adriana Pompilio 2, Carla Marini 1, Giovanni Battista Orteni 1, Emanuela Andresciani 1, Angela Maria Felicita Garzone 3, Maria Consuelo Ieracitano 1, Carlo Polidori 4

目的：癫痫的标准治疗基于适当使用抗癫痫药物以防止癫痫复发。然而，对于较新的抗癫痫药物，几乎没有关于其安全概况的信息。本项工作试图通过创建一个用于儿科医院抗癫痫药物和报告的药物不良反应 (ADR) 的数据库来填补这一空白。

方法：这项观察性单中心研究于 2018 年 1 月至 2020 年 12 月进行，并记录了意大利安科纳市 Salei 儿科医院神经精神科治疗的儿科癫痫患者的抗癫痫药物治疗类型以及任何 ADR。

结果：总共有 519 名诊断为癫痫的患者入院，其中 362 名 (69.7%) 患者接受了抗癫痫药物。丙戊酸是最常用的处方药 (29.96%)，其次是左乙拉西坦 (13.97%) 和卡马西平 (9.16%)。我们记录了 20 名患者的 24 次 ADR，其中一半 (n=12) 发生在综合治疗中。在与单药治疗相关的不良反应中，25% (n=6) 是由卡马西平引起的；12.5% (n=3) 与丙戊酸、氯硝西洋或拉莫三嗪相关；8.3% (n=2) 与吡仑帕奈、氯巴占或左乙拉西坦相

关；一名患者因氨己烯酸而出现不良反应，一名患者因乙琥胺而出现不良反应，一名患者因大麻二酚而出现不良反应。患者中位年龄为 7.5 岁，大多数 ADR 并不严重。

结论：在 3 年的观察期内，6% 的抗癫痫药物癫痫患者出现 1 个或多个 ADR。卡马西平引起了大约四分之一的这些反应，其中两个是严重的。一半的 ADR 发生在多药治疗中，通常包括丙戊酸和司替戊醇。希望通过医院药剂师和医生的合作，这种积极的药物警戒将有助于改善治疗管理。

8. 女性癫痫问题

Women's Issues in Epilepsy

Continuum (Minneap Minn)

. 2022 Apr 1;28(2):399-427.

doi: 10.1212/CON.0000000000001126

Esther Bui

随着对激素、癫痫发作和抗癫痫药物之间的多向影响以及与妊娠相关的生育力、癫痫发作不稳定和抗癫痫药物相关致畸性的担忧，与女性癫痫相关的问题得到了发展。本文重点介绍了该领域的重要进展，并回顾了女性癫痫管理的最佳实践。近期发现：重要的外部激素影响可能会影响女性癫痫，特别是在性别肯定药物、激素替代疗法和生育疗法的背景下。女性癫痫的生育能力受多个变量的影响；然而，在没有预先存在的生育问题的情况下，癫痫本身与生育能力显著受损无关。一旦患有癫痫症的女性怀孕，大多数人的病程就会稳定。妊娠期抗癫痫药物使用与主要先天性畸形的相关性是一般人群的 2 至 5 倍，高剂量（每日总量 ≥ 1500 mg 或更高）丙戊酸盐的使用率最高。仔细考虑药物选择和剂量的变化可能会减轻这些风险。治疗药物监测在妊娠护理中发挥着重要作用，在专家监督下，妊娠期癫痫女性与未妊娠的癫痫女性具有相似的癫痫发作风险。随着癫痫患者年龄的增长，骨骼健康和更年期可能会进一步受到癫痫发作和抗癫痫药物的影响。总结：女性癫痫的护理是一门多方面的学科，它认识到性别对癫痫护理的终生影响和性别影响。

9. 纳米微泡系统在癫痫鼻内给药中的应用

Unravelling Micro and Nano vesicular System in Intranasal Drug Delivery for Epilepsy

Pharm Nanotechnol. 2022 Apr 26.

doi: 10.2174/2211738510666220426115340.

Sagar Salave 1, Dhvani Rana 1, Rupali Pardhe 1, Prajakta Bule 1, Derajram Benival 1

背景：癫痫是主要的神经系统疾病之一，影响全球约 5000 万人。口服、静脉和直肠给药系统可用于治疗癫痫发作。然而鼻内递送抗癫痫药物更有其优势。

目标：多年来已经开发了各种方法，旨在实现更安全或更快的大脑输送；鼻腔给药系统提出了显著的结果。无创性和高血管分布有助于鼻粘膜的高渗透性，从而使药物快速吸收。这篇综述重点介绍了一些有潜力的新方法，可以有效地利用鼻腔途径递送抗癫痫药物。

方法：该方法包括来自不同搜索引擎（如 PubMed、ScienceDirect、SciFinder）的数据集合，用于获取有关癫痫、抗癫痫药物鼻内给药和新疗法的适当和相关文献。

结果：本综述强调了与鼻内给药治疗癫痫相关的大部分工作，旨在引起研究人员对癫痫发作期间抗癫痫药物给药的最简单有效的配制方法的关注。

结论：本综述旨在了解抗癫痫药物的给药方式、鼻内给药的益处以及用于治疗癫痫的新方法。

10. 一种综合风险模型，对脑肿瘤切除术后未接受抗癫痫预防的癫痫患者的癫痫风险进行分层

An integrated risk model stratifying seizure risk following brain tumor resection among seizure-naive patients without antiepileptic prophylaxis

Neurosurg Focus. 2022 Apr;52(4):E3.

doi: 10.3171/2022.1.FOCUS21751.

Michael C Jin 1, Jonathon J Parker 1, Laura M Prolo 1 2, Adela Wu 1, Casey H Halpern 1, Gordon Li 1, John K Ratliff 1, Summer S Han 1, Stephen L Skirboll 1 3, Gerald A Grant 1 2

目的：脑肿瘤切除术后癫痫发作风险的自然史尚不清楚。识别术后癫痫发作风险最高的无癫痫发作患者仍然是临床需要。在这项研究中，作者试图开发一种预测模型策略，用于预测脑肿瘤切除后的开颅后癫痫发作。

方法：对 IBM Watson Health MarketScan 数据库进行了调查，以查找接受过脑肿瘤切除术（2007-2016 年）的抗癫痫药物和未癫痫发作的患者。主要关注的事件是短期癫痫风险（出院后 90 天内）。次要事件是随访期间的长期癫痫发作风险。为了模拟早发性和长期出院后癫痫发作风险，分别建立了惩罚逻辑回归分类器和多变量 Cox 回归模型，该模型整合了患者、肿瘤和住院的特定特征。为了比较经验性癫痫发作率，创建了大小相同的队列，并将其标记为低风险、中等风险和高风险。

结果：在 5470 名患者中，983 名 (18.0%) 发生了出院后的癫痫发作事件。用于预测早发性癫痫发作的综合二元分类方法优于使用特征子集的模型（曲线下面积 [AUC] = 0.751，住院特征仅 AUC = 0.667，患者特征仅 AUC = 0.603，肿瘤特征仅 AUC = 0.694）。综合模型预测短期风险升高的持续验证患者病例在出院后 90 天内更频繁地发生癫痫发作（24.1% 高风险与 3.8% 低风险， $p < 0.001$ ）。与长期癫痫发作风险模型的低风险队列相比，中风险和高风险队列患者出院后长期癫痫发作风险高出 2.13（95% CI 1.45-3.11）和 6.24（95% CI 4.40-8.84）倍。只有预测为高风险的患者在出院后 90 天内发展为癫痫持续状态（1.7% 高风险与 0% 低风险， $p = 0.003$ ）。

结论：作者提出了一种风险分层模型，可以准确预测接受脑肿瘤切除术的患者的短期和长期癫痫发作风险，该模型可用于对高危患者亚群术后抗癫痫药物预防的未来研究进行分层。

11. 青少年肌阵挛性癫痫患者抗癫痫药物戒断发作

Antiseizure Medications Withdrawal Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy

Isr Med Assoc J. 2022 Apr;24(4):253-257.

Elyasaf Hofi 1, Mordekhay Medvedovsky 2, Mais Nassar 3, Naomi Khana Levy 4, Sara Eyal 5, Dana Ekstein 1 2

背景：青少年肌阵挛性癫痫 (JME) 患者特别容易出现抗癫痫药物戒断性癫痫发作 (WS)。

目的：阐明 JME 患者的 WS 是由无癫痫发作患者的高度不依从性引起的，还是由对药物戒断的敏感性增加引起的。

方法：研究纳入 2010 年至 2013 年在一家三级癫痫诊所随访的癫痫患者。比较药物反应性和耐药性 JME 患者与其他类型癫痫患者的 WS 患病率。

结果：该研究包括 23 名 JME 患者（16 名药物反应性和 7 名耐药）和 138 名其他癫痫患者（74 名药物反应性和 64 名耐药）。JME 患者比非 JME 患者更年轻，包括更多的女性。在 JME 中观察到的 WS 显著高于非 JME 患者 ($P = 0.01$)，与耐药的 JME 患者相比，在 JME 患者的耐药部分中观察到的 WS 显著增加 ($P = 0.02$)。在逻辑回归中，发现癫痫的类型而不是患者的性别可以显著预测 WS。药物反应性和耐药性 JME 患者之间的 WS 患病率没有显著差异。JME 中停用的主要抗癫痫药物是丙戊酸，尤其是在女性中。

结论：我们的研究结果表明 JME 患者对停药的反应性更高。重要的是要对 JME 患者进行治疗依从性教育，并向他们的医生解释如何谨慎减少或更换抗癫痫药物，以减轻与抗癫痫药物戒断相关的发病率和死亡率。

12. 儿童失神癫痫中睡眠期间的失神发作癫痫：耐药性的征兆？

Absence seizures during sleep in childhood absence epilepsy: A sign of drug resistance?

Brain Dev. 2022 Apr;44(4):313-317.

doi: 10.1016/j.braindev.2021.11.008

Jialei Chen 1, Ping Liu 1, Wenguang Hu 2, Kun Shi 3

背景：儿童失神癫痫 (CAE) 是一种常见的小儿癫痫综合征。它的特点是典型的失神发作和高度可识别的脑电图 (EEG) 模式，但对睡眠期间失神发作知之甚少。

病例报告：一名 7 岁女性出现频繁的典型的失神发作，脑电图上出现 3 Hz 全身性尖峰和波放电。根据电临床特征，她被诊断出患有 CAE。当她 8 岁时，在睡眠中出现失神发作。即使使用丙戊酸、拉莫三嗪、左乙拉西坦和吡仑帕奈，她仍出现难治性失神发作。

结论：CAE 患者睡眠期间可发生失神发作。应考虑失神发作，尤其是当睡眠期间脑电图上 3 Hz 全身性尖峰和波放电持续 > 2 秒时。这可能是耐药性和预后不良的征兆。

13. 女性特发性全身性癫痫的治疗结果

Treatment outcomes in women with idiopathic generalized epilepsy

Acta Neurol Scand. 2022 Apr;145(4):423-433.

doi: 10.1111/ane.13567.

Rebecca Kiiski 1, Pabitra Basnyat 1 2, Jani Raitanen 3 4, Sirpa Rainesalo 5, Jukka Peltola 1 2, Jussi Mäkinen 6

目的：对由于更新的治疗建议而导致的特发性全面性癫痫 (IGE) 治疗处方模式的变化进行评估；并与其他抗癫痫药物相比，评估丙戊酸盐对癫痫发作结果的疗效，重点是癫痫女性 (WWE)。

方法：回顾性检查 2009 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日在坦佩雷大学医院治疗的 IGE 患者的记录。根据年龄和性别分析了两个亚组的数据。参照不同抗癫痫药物及其组合的功效，对每个亚组的癫痫发作控制进行了检查。

结果：本研究收集了 263 名受试者（166 名女性和 97 名男性）。在所有患者中，72.6% 的患者没有癫痫发作。两性之间的癫痫发作控制没有差异（OR 1.25, $p = .48$ ）。男性使用丙戊酸盐的频率高于女性，而女性使用拉莫三嗪和左乙拉西坦的频率高于男性。拉莫三嗪和左乙拉西坦尤其被用作 WWE 的单一疗法，并且主要作为男性联合疗法的一部分。当用于成人单药治疗时，发现丙戊酸盐替代品与丙戊酸盐一样有效。丙戊酸盐仍然是儿科亚组中使用最多的抗癫痫药物。

结论：与我们之前的研究相比，丙戊酸盐在日常临床使用中的使用有所减少，同时替代抗癫痫药物的使用有所增加。在 WWE 中减少丙戊酸盐的使用不会增加癫痫复发的风险；因此，丙戊酸盐替代品可被视为 WWE 的一线抗癫痫药物。总体而言，IGE 患者使用丙戊酸盐或其他广谱抗癫痫药物作为单一疗法表现出良好的临床结果。

14. 已婚癫痫妇女计划生育的评估方法

Evaluation of family planning methods in married women with epilepsy

Epilepsy Behav. 2022 Apr;129:108618.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108618.

Faranak Ershadi 1, Seyed Mohammad Mousavi Mirzaei 2, Nasim Tabrizi 3, Babak Roshanravan 4, Adeleh Sahebhasagh 5, Razieh Avan 6

背景：癫痫是最常见的神经系统疾病之一，在世界不同地区有不同的患病率。抗癫痫药物与育龄妇女的主要生育风险有关。由于伊朗尚未对已婚癫痫妇女 (WWE) 的计划生育方法进行研究，本研究的目的是评估伊朗比尔詹德地区已婚 WWE 的计划生育方法。

方法：对 126 名在神经病房住院或转诊至比尔詹德的 Vali-e-Asr 专科和亚专科诊所的已婚 WWE 进行分析描述性研究。在问卷中收集了患者的人口统计信息以及使用的抗癫痫药物类型和各种计划生育方法的数据。使用卡方检验和 Fisher 检验进行数据分析。SPSS v.19 软件认为上述所有分析的显著性水平平均小于 0.05。

结果：患者的平均年龄为 33.41 ± 9.15 岁。第一次癫痫发作和月经开始的平均年龄分别为 24.82 和 13.79 岁。分别有 50 名 (35.5%)、38 名 (27%)、15 名 (10.6%)、14 名 (9.9%) 和 14 名 (9.9%) 患者使用了丙戊酸钠、卡马西平、苯妥英钠、左乙拉西坦和拉莫三嗪。结果显示，72 名性活跃患者 (70.6%) 使用了计划生育方法，其中 43 名患者 (59.7%) 使用了戒断法，20 名患者 (27.8%) 使用了避孕套，6 名患者 (8.3%) 使用了口服避孕药。8 名患者 (9.6%) 有意外怀孕史，3 名患者 (3.6%) 有流产史。

结论：考虑到相当比例的已婚 WWE 未采用有效的计划生育方法，建议在已婚 WWE 中采用有效的计划生育方法，以防止意外怀孕及其对胎儿的不良影响，报道了 8 例意外怀孕。由于在我们的研究中育龄妇女丙戊酸盐的摄入量很高，考虑到关于其胎儿畸形的问题，建议在该人群中减少丙戊酸盐的使用。此外，关于叶酸的摄入量，特别是对于正在服用抗癫痫药物的育龄妇女和怀孕的 WWE，我们的医生应提出必要的建议。

15. 人口统计学和合并症对抗癫痫药物持续使用的影响

The influence of demographics and comorbidity on persistence with anti-seizure medication

Seizure. 2022 Apr;97:88-93.

doi: 10.1016/j.seizure.2022.03.019.

A D Marshall 1, J P Pell 2, A Askarieh 3, J P Leach 4, C A Heath 4

目的：检查一组癫痫患者使用抗癫痫药物的持续率，并调查一系列临床和人口统计学因素对持续性的影响。

方法：根据 2011 年 1 月至 2019 年 8 月期间在英国国民保健制度大格拉斯哥和克莱德卫生委员会区域内例行收集的相关数据，确认使用抗癫痫药物的癫痫患者。使用个体处方之间 90 天的允许间隔评估个体抗癫痫药物在开始后 365 天的持续性。单变量逻辑回归用于估计 1 年持续性与抗癫痫药物与人口学特征、合并症和药物特征之间的关联。

结果：总共确定了 6,449 名癫痫患者，其中 1,631 名患者在基线时是刚开始使用抗癫痫药物，4,818 名在基线前至少开了一种抗癫痫药物。个体抗癫痫药物的持续性在 11.8% 到 78.6% 之间。年轻患者和以前对抗癫痫药

物不持久的患者的持久性显著降低。有心脏合并症、既往卒中或总体合并症较高的患者以及开具较新抗癫痫药物的患者的持久性较高。

结论：持久性差异很大。与特定个体合并症相比，人口统计学因素、既往非持续性和合并症总数是抗癫痫药物持续性的更重要决定因素。提高持久性的干预措施应针对来自较贫困背景的年轻患者和以前不坚持使用抗癫痫药物的患者。

16. 妊娠期间抗癫痫药物浓度:结果来自抗癫痫药物对产妇结局和神经发育影响的研究 (MONEAD)

Antiseizure Medication Concentrations During Pregnancy: Results From the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (MONEAD) Study

JAMA Neurol. 2022 Apr 1;79(4):370-379.

doi: 10.1001/jamaneurol.2021.5487.

Page B Pennell 1 2, Ashwin Karanam 3, Kimford J Meador 4, Elizabeth Gerard 5, Laura Kalayjian 6, Patricia Penovich 7, Abigail Matthews 8, Thomas M McElrath 9, Angela K Birnbaum 3, MONEAD Study Group

目的：研究几种抗癫痫药物在女性癫痫患者中与妊娠相关的浓度变化。设计、地点和参与者：2012年12月19日至2016年2月11日，共有20个美国地区参加了这项前瞻性、观察性队列研究，抗癫痫药物对孕产妇结局和神经发育影响(MONEAD)。入组队列包括患有癫痫症的孕妇和患有癫痫症的非妊娠对照参与者。纳入标准为14至45岁的女性，智商大于70分，对于孕妇队列，胎儿胎龄小于20周。共有1087名妇女接受了资格评估；397人被排除在外，230人拒绝。数据分析时间为2014年5月1日至2021年6月30日。报道：接受单一疗法或与非相互作用药物联合治疗的女性的药物血浆浓度。孕妇组在产后9个月进行监测，对照组参与者的时间点类似。主要结果和措施：剂量标准化浓度计算为：总或非结合的血浆药物浓度除以总日剂量。对孕妇进行4次妊娠研究随访和3次产后随访，对对照组参与者进行7次、超过18个月的访视。

结果：在参加MONEAD研究的351名孕妇和109名对照参与者中，326名孕妇（中位[范围]年龄，29[19-43]岁）和104名对照参与者（中位[范围]年龄，29[16-43]年）符合此分析的资格标准。与产后值相比，妊娠期间拉莫三嗪的剂量标准化浓度降低了56.1%（15.60 μg/L/mg至6.85 μg/L/mg；P<.001），左乙拉西坦降低了36.8%（11.33 μg/L/mg至7.16 μg/L/mg；P<.001），卡马西平为17.3%（11.56 μg/L/mg至7.97 μg/L/mg；P=.03），奥卡西平为32.6%（11.55 μg/L/mg至7.79 μg/L/mg；P<.001），未结合的奥卡西平为30.6%（6.15 μg/L/mg至4.27 μg/L/mg；P<.001），拉考沙胺为39.9%（26.14 μg/L/mg至15.71 μg/L/mg；P<.001），唑尼沙胺为29.8%（40.12 μg/L/mg至28.15 μg/L/mg；P<.001）。未结合的卡马西平、卡马西平-10,11-环氧化物和托吡酯没有发生显著变化，尽管托吡酯有下降（29.83 μg/L/mg至13.77 μg/L/mg；P=.18）。此外，与对照组的剂量标准化浓度相比，除了托吡酯（-0.35[0.20] μg/L/mg每周）和卡马西平-10,11-环氧化物（0.02[0.01] μg/L/mg）之外，其他药物妊娠剂量标准化中位数浓度在孕周显著降低，包括：卡马西平，-0.14(0.06) μg/L/mg (P

= .02); 卡马西平未结合, -0.04 (0.01) $\mu\text{g/L/mg}$ ($P = .01$); 拉考沙胺, -0.23 (0.07) $\mu\text{g/L/mg}$ ($P < .001$); 拉莫三嗪, -0.20 (0.02) $\mu\text{g/L/mg}$ ($P < .001$); 左乙拉西坦, -0.06 (0.03) $\mu\text{g/L/mg}$ ($P = .01$); 奥卡西平, -0.14 (0.04) $\mu\text{g/L/mg}$ ($P < .001$); 未结合的奥卡西平, -0.11 (0.03) $\mu\text{g/L/mg}$ ($P < .001$); 和唑尼沙胺, -0.53 (0.14) $\mu\text{g/L/mg}$ ($P < .001$)。

结论和相关性: 研究结果表明, 治疗药物监测应在妊娠早期开始, 并且在整个妊娠过程中可能需要增加这些抗惊厥药的剂量。

17. 迷走神经刺激器植入治疗儿童和青少年难治性癫痫的效果

Results of vagus nerve stimulator implantation in children and adolescents with treatment-refractory epilepsy

HNO. 2022 May;70(5):389-395.

doi: 10.1007/s00106-022-01164-y.

Kim Vanessa Steinke 1 2, Hartmut Möbius 3 4, Hans-Jürgen Christen 5, Hans-Jürgen Welkoborsky 3 4

迷走神经刺激 (VNS) 是一种治疗方法, 可用于不适合癫痫手术的难治性癫痫患者的姑息治疗。VNS 的作用机制目前尚不完全清楚, 但似乎取决于神经递质代谢的改变。在一项单中心研究中回顾性分析了 25 名接受迷走神经刺激器植入的难治性癫痫患者的数据。在初始刺激后 3 个月观察到癫痫发作率降低了 28%, 在 6-12 个月后降低了 32.9%。初始刺激后 6-12 个月的反应率 (与植入前相比癫痫发作率降低 50% 以上) 为 40%。在三分之一的患者中, 癫痫发作率至少降低了 75%。手术或刺激的不良反应很少见。

18. West 综合征患者 MRI 相关脑异常及其他神经系统症状

Vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI and other neurological symptoms in patients with West syndrome

Epilepsy Behav. 2022 Apr;129:108606.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108606

Gabriela Reyes Valenzuela 1, Agustina Crespo 2, Juan Princich 3, Lorena Fassulo 4, Marco Semprino 4, Adolfo Gallo 2, Carlos Rugilo 3, Juan Pociacha 2, Agustin Calvo 2, Roberto H Caraballo 2

目的: 报告一系列使用氨己烯酸 (VGB) 治疗的 West 综合征 (WS) 儿童出现特征性 MRI 改变。在大多数情况下, 这些不良事件是无症状的; 然而, 一些患者出现运动障碍和急性脑病。

方法: 这是对我们 2014 年至 2020 年间发现的 288 名 WS 患者的癫痫临床和 EEG 数据库的回顾性分析。对生酮饮食、丙戊酸盐、左乙拉西坦或托吡酯进行了评估。

结果: 在接受 VGB 的 288 名 WS 患者中, 有 44 名 MRI 发现与 VGB 相关的脑异常相符; 诊断时的中位年龄为 6.29 个月 (范围为 2 周至 11 个月)。WS 伴氨己烯酸相关 MRI 脑异常 (VABAM) 的病因不明者 22 例 (52.27%), 遗传因素 7 例 (15.9%), 遗传结构 3 例 (6.8%), 结构畸形 3 例 (6.8%), 获得性结构 8 例 (18.2%)。44 名患者中有 25 名在 MRI 上显示与氨己烯酸相关的脑部异常无症状。据报道, 44 名婴儿中有 10 名 (22.7%) 患有运动障碍

（舞蹈手足徐动症、肌张力障碍姿势）。42 名婴儿中有 9 名表现出与脑病体征和症状相关的进行性精神运动恶化。

结论：在接受 VGB 治疗的婴儿中观察到 MRI 异常，并且它们似乎是剂量依赖性的。在我们的研究中，MRI 异常的常见部位包括苍白球和脑干，其次是丘脑和齿状核。发生 VABAM 的危险因素可能包括年龄小于 11 个月和较高剂量 VGB (>165 mg/kg/天)。MRI 上与 氨基烯酸相关的脑部异常通常在 VGB 停药后得到解决，可能在 3 个月后。

19. 脑肿瘤相关癫痫和静脉血栓栓塞并行治疗的相关药物相互作用:系统综述

Relevant pharmacologic interactions in the concurrent management of brain tumor-related epilepsy and venous thromboembolism: a systematic review

J Neurooncol. 2022 Apr;157(2):285-296.

doi: 10.1007/s11060-022-03984-y

David Gritsch 1, L Nicolas Gonzalez Castro 2

介绍：同时直接口服抗凝剂 (DOACs) 与抗癫痫药物在脑肿瘤患者中越来越普遍。因此，我们对这一患者群体中 DOAC 和抗癫痫药物之间潜在药物相互作用的现有证据进行了系统评价。

方法：我们根据 PRISMA 指南（最后访问时间为 2021 年 12 月 15 日）通过 PubMed 对文献进行了系统评价。用英语撰写并于 2010 年至 2021 年间发表的文献，包括临床研究和病例报告，调查了抗癫痫药物与 DOAC 的同时临床使用以用于任何适应症。非英语文章、与我们的研究问题无关的文章、评论文章和评论被排除在外。对全文文章进行了评估，以找出可能的混杂因素，并使用突出每篇文章的关键特征的数据表对结果进行总结。

结果：我们共确定了 122 篇独特的文章，其中 27 篇被认为与我们的研究问题相关。其中，8 篇文章为临床研究 (n = 295,415 名患者)，19 篇为病例报告 (n = 25 名患者)。只有 3 项临床研究和 2 例病例报告报告了抗癫痫药物和 DOAC 在活动性癌症患者中的相互作用，而没有报告在脑肿瘤患者中的相互作用。

结论：我们已经确定了 DOAC 和抗癫痫药物之间潜在药物相互作用的低级 (IV 类) 证据。尽管目前没有关于脑肿瘤患者相互作用的报告，但神经肿瘤学提供者应了解有关 DOAC 和抗癫痫药物之间药物相互作用的新证据，并在同时向患者开具这些药物时考虑到这一点。

20. 2016-2020 年日本孕妇癫痫门诊抗癫痫药物的处方趋势

Trends in the prescription of anti-seizure medicines for pregnant women outpatients with epilepsy during 2016-2020 in Japan
Seizure. 2022 May;98:101-104.

doi: 10.1016/j.seizure.2022.04.007.

Daisuke Kikuchi 1, Taku Obara 2, Ryosuke Miura 1, Naoto Suzuki 1, Risa Josaka 1, Misaki Tokunaga 1, Ryusuke Ouchi 3, Kensuke Usui 3, Kouji Okada 3

目的: 为癫痫孕妇开抗癫痫药物的时间趋势尚不清楚。在这项研究中,我们调查了日本癫痫孕妇抗癫痫药物处方的趋势。

方法: 研究纳入了 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日期间,在医院就诊的年龄 16-49 岁的日本癫痫孕妇门诊患者的行政数据(截至 2021 年 12 月)。在此期间抗癫痫药物的年度处方趋势是根据比例计算的。Cochran-Armitage 趋势检验用于评估每种抗癫痫药物的处方比例。

结果: 2016、2017、2018、2019、2020 年癫痫孕妇数分别为 404、421、368、378、386。截至 2020 年,左乙拉西坦的处方比例最高,其次是拉莫三嗪和丙戊酸。从 2016 年到 2020 年,用于癫痫孕妇的左乙拉西坦和拉莫三嗪的比例分别从 19.1%到 30.8%和从 12.1%到 18.4%显著增加。相比之下,丙戊酸处方比例没有时间变化,2016 年为 12.4%,2020 年为 10.1%。

结论: 我们的研究表明,日本孕妇癫痫门诊患者使用抗癫痫药物处方的趋势已转向致畸风险较低的抗癫痫药物。

21. 术中直接皮层刺激动力学对清醒开颅术患者围术期癫痫发作和术后出院频率的影响

Impact of intraoperative direct cortical stimulation dynamics on perioperative seizures and afterdischarge frequency in patients undergoing awake craniotomy

J Neurosurg. 2022 Apr 29;1-9.

doi: 10.3171/2022.3.JNS226

Collin J Larkin 1, Ketan Yerneni 1, Constantine L Karras 1, Zachary A Abecassis 1, Guangyu Zhou 2, Christina Zelano 2, Ashley N Selner 1, Jessica W Templer 3, Matthew C Tate 1 3

目的: 术中刺激被用作神经外科肿瘤学的重要辅助手段,可在最大限度减少发病率的同时扩大切除范围。然而,关于皮质刺激对这些患者围手术期癫痫发作频率的影响的数据有限。

方法: 对 2013 年至 2020 年间在作者所在机构接受清醒开颅手术的患者进行回顾性图表审查,并使用皮层电图数据进行分析。确定了 83 名患者,并收集和分析了皮层电图、刺激和放电/癫痫发作数据。分析刺激特征(数量、幅度、密度[每分钟刺激次数]、综合评分[幅度×密度]、总和平均刺激持续时间以及阳性刺激部位的数量)与术中癫痫发作(IS)、放电和术后相关临床癫痫发作。

结果: 发现总刺激持续时间($p = 0.005$)、平均刺激持续时间($p = 0.010$)和刺激次数($p = 0.020$)显著影响放电发病率。超过 145 秒($p = 0.04$)的总刺激持续时间和超过 60 次总刺激($p = 0.03$)导致 AD 发生率显著提高。阳性刺激位点的总数与 IS 增加有关($p = 0.048$)。位于岛叶内的病变($p = 0.027$)与放电发病率增加有关。接受重复

清醒开颅手术的患者更有可能经历 IS ($p = 0.013$)。术前抗癫痫药物使用、癫痫发作史和任何类型的先前切除次数均未显示对所考虑的结果产生影响。在映射过程中每秒转移到皮层的电荷在导致放电的 10 秒内显著高于在经历放电的患者中检查的任何其他时间点，并且显著高于在没有经历放电或 IS 的患者中的任何时间点。尽管在癫痫发作前 10 秒内经历 IS 的患者的转移率最高，但与没有经历放电或 IS 的患者没有显著差异。

结论：数据表明，术中皮层刺激是一种安全有效的技术，可以最大限度地扩大切除范围，同时最大限度地减少清醒开颅患者的神经系统发病率，外科医生可以通过减少刺激的持续时间和总数以及减少刺激来避免放电和 IS。在映射过程中转移到皮层的总电荷。

22. 国际儿童创伤性脑损伤人群的连续脑电图和抗癫痫药物使用

Continuous Electroencephalogram and Antiseizure Medication Use in an International Pediatric Traumatic Brain Injury Population

Neurocrit Care. 2022 Apr;36(2):573-583.

doi: 10.1007/s12028-021-01337-7.

Kellie C Snooks 1, Ke Yan 2, Raquel Farias-Moeller 2, Ericka L Fink 3, Sheila J Hanson 2

背景：脑外伤 (TBI) 后，脑电图记录的癫痫发作很频繁，且预后较差。尽管如此，连续脑电图 (cEEG) 的使用率仍然很低。我们的研究描述了国际儿科 TBI 人群中 cEEG 的使用和抗癫痫药物的治疗剂量，假设与未使用 cEEG 监测的儿童相比，使用 cEEG 监测的儿童由于电图癫痫检测而增加了治疗抗癫痫药物的比率。

方法：这项国际 PANGEA 研究的 TBI 队列的子分析包括 7 天至 17 岁的儿童，这些儿童因急性神经损伤而入住儿科重症监护病房。我们分析了人口统计学、损伤严重程度和治疗方法，包括预防性或治疗性抗癫痫药物。我们评估了 cEEG 使用、癫痫发作频率和接受抗癫痫药物治疗之间的关系。

结果：174 例 TBI 患者中有 123 例被纳入研究。27 名患者 (21.9%) 在儿科重症监护病房入院期间的任何时间都接受了 cEEG。与未进行 cEEG 监测的组相比，在 cEEG 监测组中更频繁地观察到先前存在的癫痫症 (18.2% 对 2.3%， $p = 0.014$) 和神经肌肉阻滞剂的使用 (52.4% 对 24.1%， $p = 0.011$)。在 cEEG 组中，格拉斯哥昏迷量表的中位数评分更差 (7 对 9， $p = 0.044$)。在 cEEG 监测组和非监测组之间，年龄、颅内压监测的使用或高渗治疗没有显著差异。接受 cEEG 监测的患者比没有 cEEG 监测的患者更有可能接受治疗剂量的抗癫痫药物 (66.7% 对 28.1%， $p = 0.0002$)。与未接受抗癫痫药物治疗的患者相比，接受抗癫痫药物治疗组在受伤后的首次脑电图中出现更多癫痫发作 (51.6% 对 4%， $p = 0.0001$) 和更多临床癫痫发作 (55.8% 对 0%， $p < 0.0001$)。

结论：在 TBI 后接受 cEEG 监测的儿童抗癫痫药物治疗和临床和电图癫痫发作的处方增加。cEEG 组中抗癫痫药物治疗率的增加可能表明对电图癫痫发作的识别增加。

23. 抗癫痫药物对孕早期和孕中期筛查试验的血清生化标志物表达水平的影响。

Effect of antiepileptic drugs on serum biochemical marker levels of first and second trimester screening tests

J Obstet Gynaecol Res. 2022 Apr 12.

doi: 10.1111/jog.15250

Berhan Besimoglu 1, Fatma Doğa Öcal 1, Selcan Sinaci 1, Ayşegül Atalay 1, Atakan Tanaçan 1, Dilek Şahin 1

目的：本研究旨在评估抗癫痫药物对筛查试验生化成分的影响。

方法：这项纵向病例对照研究于 2020 年 6 月至 2021 年 1 月在土耳其安卡拉市安卡拉市医院进行。病例组包括 18 至 44 岁使用抗癫痫药物的癫痫单胎孕妇。对照组包括未使用任何药物的 18 至 44 岁的健康孕妇。记录母亲的医疗、产科和妇科病史。我们研究中使用的抗癫痫药包括：拉莫三嗪、左乙拉西坦、卡马西平、奥卡西平、丙戊酸和氯硝西洋。对于在我们实验室进行的非整倍体筛查计划，分析的生化标志物包括：孕早期的游离 b-hCG 和 PAPP-A，以及孕中期的 AFP、HCG 和未结合雌三醇 (uE3)。在病例组和对照组之间比较这些标志物的 MoM 值。

结果：对 53 名使用抗癫痫药物的癫痫孕妇与 106 名健康孕妇进行比较。病例组和对照组的血清游离 b-hCG 和 PAPP-A 水平相似 ($p = 0.653$, $p = 0.351$)。对于孕中期筛查生化标志物，癫痫组血清 uE3 和 AFP 的 MoM 值显著高于对照组 ($p = 0.015$ 和 $p = 0.001$)。

结论：孕中期筛查试验的血清标志物水平可能受抗癫痫药物影响，从而可能导致对风险水平的误解。在评估筛查试验结果时应考虑抗癫痫药物的使用。

24. 抗惊厥情绪稳定剂治疗成人和儿童 2 型糖尿病发病率的比较

Comparison of Rates of Type 2 Diabetes in Adults and Children Treated With Anticonvulsant Mood Stabilizers.

JAMA Netw Open. 2022 Apr 1;5(4):e226484.

doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.6484.

Jenny W Sun 1, Jessica G Young 1, Aaron L Sarvet 1, L Charles Bailey 2, William J Heerman 3, David M Janicke 4, Pi-I Debby Lin 1, Sengwee Toh 1, Jason P Block 1

目的：抗惊厥情绪稳定剂治疗与体重增加的风险有关，但对 2 型糖尿病(T2D)的风险知之甚少。通过试验，评价抗惊厥情绪稳定剂对成人和儿童 T2D 风险的相对安全性。

方法：该观察队列研究使用 IBM MarketScan(2010-2019)的数据，并进行了 5 年的随访。美国商业保险患者的全国样本包括儿童组(10-19 岁)和成年人组(20-65 岁)，他们开始使用抗惊厥药物情绪稳定剂来治疗并分析了 2020 年 8 月至 2021 年 5 月的数据。随访期间 T2D 出现，采用加权混合 logistic 回归的方法估计卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平或丙戊酸钠的起始和延续与发生 T2D 风险的关系。

结果: 该研究共纳入 274206 名成人和 74005 名儿童。在成人中, 与开始使用拉莫三嗪相比, 丙戊酸钠与 T2D 发病风险增加相关(5 年风险差异[RD]为 1.17%; 95% CI 为 0.66% ~ 1.76%)。与开始使用拉莫三嗪相比, 87 名患者开始使用丙戊酸钠, 1 名患者在 5 年内发展为 T2D。在评估持续治疗相关性时, 点估计值相似(5 年 RD 为 1.99%; 95% CI 为-0.64% ~ 5.31%)。卡马西平和奥卡西平与拉莫三嗪相比, 估计的相关性更小, 变量更多。在儿童中, RDs 更小, 变化更大(奥卡西平与拉莫三嗪起始治疗的 5 年 RDs 为 0.29%; 95% CI 为-0.12% ~ 0.69%; 丙戊酸钠与拉莫三嗪的 5 年 RD 值为 0.18%; 95% CI 为-0.09% ~ 0.49%)。

结论: 这项队列研究发现与使用拉莫三嗪相比, 成人使用丙戊酸钠与 T2D 发病风险增加有关。虽然情绪稳定剂治疗儿童的相对安全性大致是一致的, 但 RDs 较小且动力不足。这些发现强调, 在人群水平上选择哪种抗惊厥情绪稳定剂可能与 T2D 发生率有关联。对于潜在代谢不良影响的患者而言, 临床医生应考虑使用拉莫三嗪, 该药物与 T2D 风险最低相关。在缺乏随机对照试验的情况下, 模拟靶标试验的观察性研究可以生成特定年龄的药物安全性数据, 为治疗决策提供信息。

25. 拉考沙胺和奥卡西平在新诊断的单发脑囊虫病患儿癫痫控制中的疗效和安全性比较

Comparative Efficacy and Safety of Lacosamide and Oxcarbazepine for Seizure Control in Children with Newly Diagnosed Solitary Neurocysticercosis.

J Trop Pediatr. 2022 Apr 5;68(3):fmac032.

doi: 10.1093/tropej/fmac032.

Indar Kumar Sharawat 1, Prateek Kumar Panda 1, Vinod Kumar 2, Poonam Sherwani 3

背景: 在新诊断的伴有癫痫的脑囊虫病(NCC)中, 由于缺乏比较, 抗癫痫药物的选择似乎是随意的。虽然奥卡西平(OXC)通常对 NCC 局灶性癫痫有效, 但其副作用较大。左乙拉西坦(LCM)和拉考沙胺等新的抗癫痫药物仍在探索之中。

方法: 本研究通过对 2019 年 8 月至 2021 年 4 月期间印度北部一家三级护理教学医院新诊断为单发实质性 NCC 儿童病例进行回顾性研究, 这些儿童接受拉考沙胺和 OXC 治疗至少 12 周。在 12 周和 24 周时比较两组的癫痫控制情况、脑电图、炎症性肉芽肿以及不良反应。

结果: LCM 组和 OXC 组有 31 名(8.3 ± 4.7 岁, 19 名男孩)和 72 名(8.6 ± 4.2 岁, 43 名男孩)完成了至少 12 周的随访, 其中 LCM 组和 OXC 组分别有 2 名和 51 名完成了至少 24 周的随访。在 12 周和 24 周时, 两组突发性癫痫的发生率相当(拉考沙胺组为 1/31 和 2/22, OXC 组为 2/72 和 4/51, p = 0.66 和 0.59)。接受 OXC 的患者出现更多药物紧急不良事件(p = 0.0001), 4 名患者因出现严重不良事件而停药, 而拉考沙胺组没有一例出现严重不良事件。

结论: 对于单发实质性脑囊虫病伴癫痫的患者而言, 拉考沙胺似乎是更为有效、更安全。

26. 使用丙戊酸钠和拉莫三嗪/左乙拉西坦与癫痫和心力衰竭患者预后之间的关系：一个基于丹麦注册的研究

The Relationship Between Valproate and Lamotrigine/Levetiracetam Use and Prognosis in Patients With Epilepsy and Heart Failure: A Danish Register-Based Study.

J Card Fail. 2022 Apr;28(4):630-638.

doi: 10.1016/j.cardfail.2021.07.020

David Liang 1, Elena Gardella 2, Kristian Kragholm 3, Christoffer Polcwiartek 3, Maurizio Sessa 4

目的:比较丙戊酸钠(VPA)和左乙拉西坦(LEV)/拉莫三嗪(LTG)在 65 岁癫痫合并心衰的患者中所有原因死亡率和心力衰竭死亡率的风险。

方法:这是一项队列研究，使用的是 1996 年 1 月至 2018 年 7 月期间丹麦登记的患者。研究人群包括 LTG、LEV/VPA 的初次使用者。采用 Cox 回归模型计算结果和调整后的危险比，平均治疗效果（例如，1 年的绝对风险）、风险差异和风险比率是在随访期结束时使用基于 Cox 回归模型的 G-公式计算得出。

结果:我们的研究纳入了 1345 名受试者。与 LTG 或 LEV 使用者(n = 649)相比，VPA 使用者(n = 696)因心力衰竭死亡的风险(风险比[HR] 2.39; 95% CI 1.02-5.60)和全因死亡率(危险比 1.37; 95% CI 1.01-1.85)增加。VPA 和 LTG/LEV 使用者的 1 年全因死亡率绝对风险为 29% (95% CI 25%-33%)和 22% (95% CI 18%-26%)。对于心力衰竭死亡，VPA 和 LTG/LEV 使用者的 1 年绝对风险为 5% (95% CI 3%-7%)和 2% (95% CI 1%-4%)。以 LTG/LEV 为参照组，全因死亡率的平均风险比为 1.31 (95% CI 1.02-1.71)，心力衰竭死亡率的平均风险比为 2.35 (95% CI 1.11-5.76)。

结论:在伴有心衰和癫痫的老年人中，与 LTG 和 LEV 治疗相比，VPA 治疗与全因心衰和心衰死亡风险更高相关。

27. 静脉注射左乙拉西坦与苯妥英在儿童惊厥性癫痫状态和急性重复性发作中的疗效

Efficacy of intravenous levetiracetam versus phenytoin in convulsive status epilepticus and acute repetitive seizures in children.

Childs Nerv Syst 2022 Apr 30

DOI: 10.1007/s00381-022-05543-2

Köle MT, Sager SG, Zeynel H, Çağ Y, Akin Y,

目的:苯妥英是应用最广泛的抗癫痫药物之一，但存在严重的潜在副作用和药物相互作用。尽管研究表明左乙拉西坦的副作用要小得多，但与苯妥英相比，左乙拉西坦的疗效仍有争议。我们旨在确定癫痫复发因素，并比较左乙拉西坦和苯妥英治疗惊厥性癫痫持续状态(CSE)和急性重复发作(ARS)的疗效。

方法:本研究对 185 名 1 月至 18 岁 CSE 或 ARS 的患者进行回顾性研究, 这些患者接受了静脉注射左乙拉西坦或苯妥英作为二线抗癫痫药物治疗。

结果:共有 185 例患者纳入研究, 其中女生 85 例(45.9%), 男生 100 例(54.1%)。其中 54.1% (n = 100)患者使用苯妥英钠, 45.9% (n = 85)患者使用左乙拉西坦。苯妥英和左乙拉西坦在 24 小时内癫痫停止发作和防止癫痫复发的比率分别为 84%和 78.8%, 差异无统计学意义($p > 0.05$)。入急诊科时有活动性癫痫发作和年龄小于 36 个月与癫痫复发有显著关系 ($P < 0.01$)。

结论:我们的结果支持静脉注射左乙拉西坦作为儿童 CSE 和 ARS 的二线治疗, 与静脉注射苯妥英一样有效。

28. 抗癫痫药物与避孕药之间的相互作用: 关于患者及其专科医生知识的研究

Interactions between antiseizure medications and contraception: A study about the knowledge of patients and their specialist physicians.

Epilepsy Behav. 2022 Apr;129:108627.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108627

Anna Gosset 1, Marie Denuelle 2, Luc Valton 2, Agnès Sommet 3, Justine Bénévvent 3, Florence Tremollières 4

由于不同的抗癫痫药物 (ASMs) 具有潜在的致畸作用和神经发育障碍, 所以计划怀孕对女性癫痫患者 (WWE) 非常重要。然而, 由于 ASMs 和激素避孕药之间存在药物相互作用, WWE 的避孕可能具有挑战性。本研究有两个目的, 一是评估妇女对其 ASMs 和避孕选择之间潜在的相互作用, 二是评估神经科医生对 ASMs 和避孕方法之间潜在的相互作用的认识。在咨询育龄妇女 WWE 的神经科医生时, 他们提出了一项匿名在线调查, 另一项在线调查是向神经科医生提出的, 这些调查是通过法国的一个地区医疗网络进行的。共有 79 名患者同意参与调查, 其中, 49 名妇女单独或联合使用拉莫三嗪, 15 名单独或联合使用一种酶诱导型 ASM, 13 名使用非酶诱导型 ASM, 2 名同时使用拉莫三嗪和酶诱导型 ASM。一半的 WWE 成员错误地认为 ASM 和避孕之间的相互作用, 其中, 35%接受酶诱导型 ASM 治疗的妇女没有意识到激素避孕会降低避孕效果。此外, 51%的服用拉莫三嗪的妇女不知道联合激素避孕可能会降低其 ASM 的疗效。另一方面, 64.5%没有酶诱导型 ASM 的 WWE 错误地认为他们的 ASM 可以降低激素避孕的疗效。共有 20 名神经科医生参与了在线调查。研究揭示了关于 ASM 和避孕药之间相互作用的具体差距; 事实上, 关于识别特定的酶诱导型 ASM 的答案有 35%是错误的。因此, 这项研究强调需要对 WWE 和他们的医生进行有关 ASM 和激素避孕药之间药物相互作用的教育工作。

29. 院外癫痫发作后 24 小时内使用第二剂量 Valtocono®(地西洋鼻喷雾剂):一项 3 期开放性、重复剂量安全性研究的结果

Use of second doses of Valtocono® (diazepam nasal spray) across 24 hours after the initial dose for out-of-hospital seizure clusters: Results from a phase 3, open-label, repeat-dose safety study.

Epilepsia. 2022 Apr;63(4):836-843.

doi: 10.1111/epi.17177

Michael R Sperling 1, James W Wheless 2, R Edward Hogan 3, Dennis Dlugos 4, Gregory D Cascino 5, Kore Liow 6, Adrian L Rabinowicz 7, Enrique Carrazana 7 8, DIAZ 001.05 Study Group

目的:这是一项地西洋鼻腔喷雾剂用于治疗急性癫痫发作的 3 期开放性、重复剂量安全性研究的探索性分析,评估了在初始剂量后 24 小时内使用第二剂量的情况以及可能减少发作频率的有效性。

方法:记录癫痫发作和用药剂量。

结果:在 175 名入组患者中,有 163 人接受了 ≥ 1 个剂量的地西洋鼻喷雾剂,并被纳入安全人群;这些患者共接受了 4390 个剂量,共 3853 次癫痫发作。其中不到一半的人在研究期间至少使用过一次第二次剂量 (79 名患者[48.5%]),共有 485 次第二剂用于癫痫发作(占有癫痫发作的 12.6%)。在这 79 名患者中,有 33 名 (41.8%) 在研究期间只使用了第二剂(范围:1-82)。在 24 小时内,用第二次剂量治疗的癫痫群比例一直很低:0-4 小时,152 (3.9%);4-6 小时,72 (1.9%);6-8 小时,39 (1.0%);8-12 小时,55 (1.4%);12-16 小时,42 (1.1%);16-20 小时,42 (1.1%);20-24 小时,83 (2.2%)。在第二次用药后 1 天内发生的治疗突发不良事件 (TEAEs) 和治疗相关 TEAEs 的比率很低(分别为 15.2%和 5.1%)。

结论:癫痫患者可能会经历长达 24 小时的癫痫发作,而在这段时间内抢救治疗的有效性却知之甚少。目前美国食品和药物管理局批准癫痫门诊治疗(直肠地西洋、鼻内咪达唑仑和地西洋鼻腔喷雾剂),且允许在必要时进行第二次剂量来控制。这些发现支持了第二次剂量的安全性,而低使用率支持了地西洋鼻喷雾剂在 24 小时内的有效性。

30. 拉考沙胺剂量和血药浓度对日本儿科癫痫患者的临床影响:一项队列研究

Clinical impact of the dose and blood concentration of lacosamide in Japanese pediatric patients with epilepsy: A cohort study.

Epilepsy Behav. 2022 Apr;129:108614.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108614

Nobutsune Ishikawa 1, Yuta Eguchi 2, Hiroki Izumo 2, Yuichi Tateishi 2, Hiroo Tani 2, Yoshiyuki Kobayashi 2, Satoshi Okada 3

目的:对一组日本儿童癫痫患者进行临床队列研究,探讨拉考沙胺(lacosamide, LCM)治疗疗效/耐受性与剂量/血药浓度的关系。

方法:回顾性分析回顾了 2017 年 9 月至 2021 年 1 月在广岛大学医院儿科接受 LCM 治疗 >6 个月的患者的病历。收集的数据包括年龄、性别、癫痫类型、发作类型、治疗开始前后癫痫发作频率、导致 LCM 停药的不良事件、任何评估点的剂量、血清浓度和抗癫痫药物。

结果: 本研究纳入 51 例患者(31 例男性), 年龄 2 ~ 19 岁。所有患者均为日本人。癫痫分为局灶性 44 例, 全身性 6 例, 全身性和局灶性合并 1 例。7 例患者癫痫完全控制(随访前 6 个月无癫痫发作)。确定了剂量与血药浓度之间的关系, 尽管有反应者的血 LCM 浓度高于无反应者(7.86 vs. 6.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$; $P = 0.028$), 但两组间剂量差异无统计学意义。与治疗相关的不良事件(TEAEs)包括 5 例患者癫痫加重, 2 例患者烦躁不安, 1 例患者嗜睡和药疹。在 6 例有 TEAEs 的患者中, TEAEs 在治疗开始后 1 个月内发生, 并导致 LCM 停止。

结论: 在日本小儿癫痫患者中, LCM 治疗是有效的, 尤其是在高剂量时。血药浓度与药效的关系可能大于与剂量的关系。儿科患者一般耐受性良好, 在癫痫控制不足的患者中应使用最大耐受剂量(需要逐步增加)。由于导致中断治疗的 TEAEs 可能发生在早期阶段, 如果 TEAEs 发生在该阶段, 则需要仔细监测患者。

31. 伴或不伴癫痫共病双相情感障碍患者对锂和抗惊厥药的反应 - 一项基于全国人群的纵向研究

Response to lithium and anticonvulsants among patients with bipolar disorder with and without comorbid epilepsy - A nationwide population-based longitudinal study.

J Affect Disord. 2022 Apr 20;308:369-374.

doi: 10.1016/j.jad.2022.04.098

Lars Vedel Kessing 1, Simon Christoffer Ziersen 2, Thomas Gerds 2, Esben Budtz-Jørgensen 2

摘要目的: 在一项全国范围内的基于人口的纵向登记研究中, 首次调查双相情感障碍伴和不伴癫痫共病患者对锂的长期反应, 在双相情感障碍和合并癫痫的患者中, 比较锂、丙戊酸和拉莫三嗪之间的反应差异。

方法: 我们使用丹麦全国范围内基于人口的纵向登记链接, 在 1995 年至 2017 年的研究期间, 确定了 154 名双相情感障碍和合并癫痫的患者以及 8381 名没有合并癫痫的双相情感障碍患者。记录被定义为连续使用锂、丙戊酸钠或拉莫三嗪的单药治疗情况, 且这些患者在长达十年的随访期间没有换用或加用抗精神病药物或抗抑郁药物或住院治疗。我们计算了标准化的绝对风险及其与年龄、性别、社会经济地位和除癫痫外的其他身体疾病共病方面的差异。

结果: 在 10 年随访期间, 伴有癫痫的双相患者对锂的反应降低, 而在伴有其他身体疾病的患者中, 这种差异仍然存在。与丙戊酸钠和拉莫三嗪相比在双相障碍和共病癫痫患者锂的反应降低。

结论: 双相患者合并癫痫应优先考虑丙戊酸和拉莫三嗪治疗。该研究强调需要对双相情感障碍和共病癫痫患者进行密切的临床监测和心理支持, 并强调需要进一步对干预效果进行长期研究。

机制研究

1. ABCG2、SCN1A 和 CYP3A5 基因多态性与儿童耐药癫痫的病例对照研究

ABCG2, SCN1A and CYP3A5 genes polymorphism and drug-resistant epilepsy in children: A case-control study

Seizure. 2022 Apr;97:58-62.

doi: 10.1016/j.seizure.2022.03.009

Seyedeh Farnaz Mousavi 1, Kazem Hasanpour 2, Milad Nazarzadeh 3, Abolfazl Adli 4, Malihe Sadat Bazghandi 4, Alireza Asadi 2, Abolfazl Rad 4, Omid Gholami 5

目的：耐药性癫痫仍然是癫痫药物治疗的主要挑战。药物遗传学途径是帮助临床医生确定药物反应并提供更有效的药物治疗的最重要因素之一，尤其是在耐药的情况下。药物靶点和转运蛋白的基因改变可以部分解释耐药性癫痫的发展。我们试图评估 CYP3A5 (rs776746)、SCN1A (rs2298771) 和 ABCG2 (rs2231137) 候选多态性与伊朗癫痫儿童耐药性癫痫的关系。

方法：在一项基于医院的病例对照研究中，招募了 93 名参与者，其中包括 45 名男性和 48 名女性，年龄在 1.5 至 14 岁之间。使用高分辨熔融方法对 46 名耐药性癫痫儿童和 47 名健康对照受试者进行 CYP3A5 (rs776746)、SCN1A (rs2298771) 和 ABCG2 (rs2231137) 多态性的基因分型。二元逻辑回归模型用于评估每个效应等位基因增加的每个多态性的优势比 (OR)。

结果：耐药患者的平均 (标准差) 年龄为 10.7 (9.0) 岁，而对照组为 7.3 (3.6) 岁。在病例组中，大部分癫痫患者被诊断为全身性癫痫发作 (约 87%) 和阴性癫痫病史状态 (63%)。此外，特发性癫痫在病例组中占主导地位 (69%)。具有 ABCG2 基因候选多态性的参与者发生耐药性癫痫的机会具有临床意义的增加 (每个等位基因 T 增加，调整优势比 [OR] 2.41，置信区间 [CI] 0.99 至 5.87， $P = 0.05$)。CYP3A5 (每个等位基因 C 增加，OR 0.92，CI 0.33 到 2.60， $P=0.88$) 和 SCN1A (每增加 1 个等位基因，OR 0.65，95% CI 0.34 到 1.23， $P=0.19$) 与耐药性癫痫没有显著关系。

结论：我们发现了 ABCG2 基因多态性与儿童耐药性癫痫发生率较高之间关系的证据。这一发现可能对理解 ABCG2 基因多态性在儿童耐药性癫痫中的作用具有重要意义。

2. 优化基于运动的斑马鱼癫痫模型

Optimization of a locomotion-based zebrafish seizure model

J Neurosci Methods. 2022 Jun 1;375:109594.

doi: 10.1016/j.jneumeth.2022.109594

Philip Anthony Gilbert Shaw 1, Sujogya Kumar Panda 2, Alexandru Stanca 3, Walter Luyten 4

背景：斑马鱼的运动试验已成为抗癫痫化合物早期药物发现的筛选试验。然而，已发表研究之间的参数差异很大，这可能解释了（候选）抗癫痫药物的一些差异结果。

方法：我们使用戊四唑 (PTZ) 作为药理学促惊厥剂优化了斑马鱼基于运动的癫痫发作试验，以产生一个治疗窗口，在该窗口中，可以将经促惊厥剂处理的斑马鱼幼鱼与未处理的对照区分开来。为了产生可靠的控制，优化了丙戊酸盐 (VPA, 抗惊厥药) 的暴露时间和浓度。

结果：有 1 或 3 只幼鱼在运动中表现出类似的 PTZ 剂量依赖性增加，而后者的运动变异性较小。浸入 10 mM PTZ 中的斑马鱼显示出运动显著增加且具有持续效果，没有任何毒性迹象。用 3 mM VPA 处理后的斑马鱼，其 PTZ 诱导的运动显著缓解且无毒性。与 2 小时相比，18 小时后 PTZ 诱导的运动减少效果更明显。与现有方法的比较：对于 PTZ 诱导的斑马鱼幼鱼癫痫模型，文献中报道了不同的实验参数。我们的结果表明，PTZ 经常在有毒浓度下使用，我们提供了可靠的条件来使用红外光束运动测定来量化惊厥行为。

结论：我们建议每孔使用三只斑马鱼幼鱼来量化 96 孔板中的运动。幼鱼最好暴露在 10 mM PTZ 中 1 小时，包括 30 分钟的驯化和 30 分钟的后续记录。作为抗惊厥活性的阳性对照，我们建议在 PTZ 给药前暴露于 3 mM VPA 18 小时。

3. 药效团在抗惊厥剂设计中的重要性

Importance of Pharmacophore in Designing of Anticonvulsant Agents

CNS Neurol Disord Drug Targets. 2022 Apr 1.

doi: 10.2174/1871527321666220401115529.

Amol Kale 1, Rajendra Kakde 2, Smita Pawar 1, Vishal Jagtap 1, Rahul Dorgude 1

药物设计是药物开发过程的关键方面之一。本综述重点关注具有抗惊厥活性的不同杂环分子，这些分子具有结构多样性和共同的药效学特征。Dimmock 和他的团队第一次（1995 年）介绍了对抗惊厥活性很重要的三种药效团的特定排列。该药效团包括两个疏水结合位点和一个氢结合位点。几年后（2012 年），Pandeya 修改了 Dimmock 的概念，在先前建议的抗惊厥药药效团排列中增加了一种药效团特征作为电子供体。因此，许多科学家根据 Dimmock 和 Pandeya 的概念设计了抗惊厥药物。此外，市售的抗惊厥制剂含有利鲁唑、苯巴比妥、普罗加比、雷利托林等，也具有 Dimmock 和 Pandeya 药效团概念所建议的药效团。这篇综述主要集中在过去十年中关于不同杂环类抗惊厥药药效学特征的科学文献的汇编，这将有助于开发新的抗惊厥药。

4. 单胺能神经元在睡眠期间调节呼吸中的作用以及与癫痫猝死的联系

The role of monoaminergic neurons in modulating respiration during sleep and the connection with SUDEP

Biomed Pharmacother. 2022 Apr 19;150:112983.

doi: 10.1016/j.biopha.2022.112983

LeYuan Gu 1, Qian Yu 1, Yue Shen 1, Yuling Wang 1, Qing Xu 2, HongHai Zhang 3

癫痫猝死 (SUDEP) 是癫痫患者死亡的主要原因, 在抗癫痫药物耐药的病例中更常见。尽管在典型的 SUDEP 方面取得了一些进展, 但其潜在机制仍未完全了解。这篇综述总结了我们对 SUDEP 致病机制理解的最新进展, 以确定可能的目标, 以制定预防 SUDEP 的新策略。基于我们之前的研究以及当前的文献, 我们关注睡眠呼吸障碍的作用及其相关的神经机制, 以考虑单胺能神经元在睡眠期间呼吸调节和 SUDEP 发生中的可能作用。总体而言, 这篇综述表明, 靶向单胺能神经元是预防 SUDEP 的一种有潜力的方法。睡眠呼吸障碍在 SUDEP 中的作用和相关单胺能神经机制为解释 SUDEP 的发病机制提供了新的见解。

5. 低、高剂量丙戊酸和拉莫三嗪对雌性大鼠心脏的影响

Effects of Low- and High-Dose Valproic Acid and Lamotrigine on the Heart in Female Rats

Cardiovasc Toxicol. 2022 Apr;22(4):326-340.

doi: 10.1007/s12012-021-09714-6.

Azibe Yıldız 1, Nigar Vardı 2, Hakan Parlakpınar 3, Burhan Ateş 4, Neriman Çolakoğlu 5

癫痫是一种慢性神经系统疾病, 影响全球超过 5000 万人。抗癫痫药物是大多数癫痫患者的主要治疗手段。然而, 据报道, 抗癫痫药物与心脏不良反应有关。在这项研究中, 旨在调查低剂量 (LD) 和高剂量 (HD) 治疗丙戊酸 (VPA) 和拉莫三嗪 (LTG) 这两种常用的抗癫痫药物对无癫痫大鼠可能产生的心脏影响。大鼠被随机分为对照组、LD-VPA 组、HD-VPA 组、LD-LTG 组和 HD-LTG 组。使用免疫组织学、生化和血流动力学参数评估抗癫痫药物对心脏的效应。在 VPA 和 LTG 组中检测到 caspase-3 染色强度呈剂量依赖性增加。VPA 组的连接蛋白-43 和肌钙蛋白-T 染色强度以及 LTG 组的结纤维蛋白染色强度显著降低。生化方面, HD-VPA 和 HD-LTG 给药导致心肌组织中 MDA 水平显著增加。此外, 血液动力学评估的结果发现, HD-LTG 组的心脏功能受到影响, 血压升高。本研究结果支持 VPA 和 LTG 治疗可使心脏风险标志物增加。

6. 用无赖氨酸激酶抑制可增强 K⁺/Cl⁻共转运蛋白 2 的活性并限制癫痫状态

Inhibiting with-no-lysine kinases enhances K⁺/Cl⁻ cotransporter 2 activity and limits status epilepticus

Brain. 2022 Apr 29;145(3):950-963.

doi: 10.1093/brain/awab343.

Kathryn L Lee 1, Krithika Abiraman 1, Christopher Lucaj 1 2, Thomas A Ollerhead 1, Nicholas J Brandon 3, Tarek Z Deeb 1 2, Jamie Maguire 1, Stephen J Moss 1 2 4

一线苯二氮卓治疗不能终止约 30%的癫痫患者的癫痫发作, 这突出表明需要新的抗癫痫策略。目前发现, K⁺/Cl⁻共转运蛋白 2 (KCC2)活性受损导致 gaba 能抑制缺陷和患者癫痫易感性增加。在神经元中, 与无赖氨酸 (WNK)激酶 ste20 / sps1 相关的富含脯氨酸/丙氨酸(SPAK)激酶信号通路通过 T1007 磷酸化抑制 KCC2 的活性。在这里, 我们利用选择性 WNK 激酶抑制剂 WNK463 来测试 WNK 药理抑制对 KCC2 功能、gaba 能抑制和癫痫样活性的影响。免疫沉淀和免疫印记分析显示, 在体外和体内, WNK463 均可降低 KCC2-T1007 磷酸化水平。

利用膜片钳记录大鼠初级神经元，我们进一步观察到 WNK463 超极化 Cl⁻ 逆转电位，并增强 kcc2 介导的 Cl⁻ 挤压。在急性发作的 4-氨基吡啶片模型中，给药 WNK463 可降低发作样事件的发生频率和数量。在体内，接受了海马内 WNK463 的 C57BL/6 小鼠出现了红藻酸诱导的癫痫持续状态的延迟发作，癫痫样脑电图活动减少，且对地西洋没有产生耐药性。我们的研究表明，急性 WNK463 治疗增强了神经元中 KCC2 的活性，并在两种已建立的癫痫发作和癫痫模型中限制了发作负担。总之，我们的工作表明，作用于增加 KCC2 活性的药物可能是缓解地西洋耐药癫痫持续状态的有用辅助疗法。

7. 一氧化氮信号和 NMDA 受体在别嘌呤醇对最大电击和戊四唑诱发的小鼠癫痫发作的可能作用

The possible role of nitric oxide signaling and NMDA receptors in allopurinol effect on maximal electroshock- and pentylenetetrazol-induced seizures in mice.

Neurosci Lett. 2022 May 1;778:136620.

doi: 10.1016/j.neulet.2022.136620

Nastaran Rahimi 1, Sepideh Modabberi 1, Hedyeh Faghir-Ghanesefat 1, Maryam Shayan 1, Seyed Farzad Maroufi 2, Elaheh Asgari Dafe 1, Ahmad Reza Dehpour 3

别嘌呤醇是一种降低尿酸的药物，研究表明，别嘌呤醇可以作为顽固性癫痫的辅助治疗药物。别嘌呤醇的确切作用机制尚不清楚，本研究评估小鼠模型中别嘌呤醇对癫痫阈值、癫痫发生率和死亡率的影响以及研究一氧化氮(NO)途径和 n-甲基-d-天冬氨酸(NMDA)受体可能参与的机制。我们采用戊四唑(PTZ)和最大电击(MES)诱发癫痫来评价别嘌呤醇对癫痫发作的影响。为了评估别嘌呤醇活性背后的潜在机制，我们使用了一氧化氮合酶(NOS)底物(L-精氨酸)、NOS 抑制剂(L-NAME、氨基胍、7-硝基吲唑)和 NMDA 受体拮抗剂(MK-801)。小鼠腹腔注射 50 mg/kg 别嘌呤醇可显著抑制 PTZ 诱发的癫痫发作(p<0.001)。尽管 L-精氨酸(60 mg/kg)预处理可增强别嘌呤醇在 PTZ 诱发癫痫发作中的抗惊厥作用，但 L-NAME (10 mg/kg)、氨基胍(100 mg/kg)和 7-硝基吲唑(30 mg/kg)预处理可逆转别嘌呤醇在 PTZ 诱发癫痫发作中的抗惊厥作用。此外，MK-801 预处理也降低了别嘌呤醇在 PTZ 诱发癫痫发作中的抗惊厥作用。虽然 50mg/kg 和 100mg/kg 剂量的别嘌呤醇对 MES 诱发的癫痫发作无保护作用，但其在降低 MES 诱发的癫痫发作死亡率中存在显著效果。别嘌呤醇能提高 PTZ 诱发的癫痫发作阈值，并能提高 MES 诱发的癫痫发作的存活率。别嘌呤醇可能通过靶向 NO 通路和 NMDA 受体发挥其抗惊厥作用。

8. 区别于德朗热综合征的 SMC1A 功能丧失性癫痫的进一步特征。

Further Characterization of SMC1A Loss of Function Epilepsy Distinct From Cornelia de Lange Syndrome.

J Child Neurol. 2022 Apr;37(5):390-396.

doi: 10.1177/08830738221081244

Kristin W Barañano 1, Amy Kimball 2, Susan L Fong 3 4, Alena S Egense 5, Catherine Hudon 6, Antonie D Kline 2

德朗热综合征是一种罕见的发育畸形综合征，其特点为身材矮小、肢体畸形、独特的面部特征、发育迟缓和行为问题。通过临床表现或相关基因变异可以对德朗热综合征作出诊断。5%的德朗热综合征病例是由 SMC1A 变异引起的。SMC1A 位于 X 染色体上，在一些女性中被认为能够逃脱 X 的失活。越来越多事先没有怀疑为德朗热综合征的 SMC1A 变异体患者通过外显子组测序等方法被确诊。一般来说，顽固性癫痫不被认为是德朗热综合征的一个显著特征，但出现在 SMC1A 变异的患者中。这里，我们报道了一系列 SMC1A 变异和难治性癫痫的患者，与典型的 SMC1A 相关德朗热综合征患者相比，所有已确定的患者都是女性，而且在可能的情况下，X 失活与截断变异高度倾斜。我们描述了参与者的医疗情况和外貌特征，并与经典的德朗热综合征的诊断标准进行了比较。我们也报告了癫痫的临床特征，包括起病年龄、癫痫发作类型、脑电图(EEG)以及对各种抗癫痫药物的反应。这些发现使我们能够得出结论，即这些 SMC1A 变异的患者是如何适应德朗热综合征和其他疾病谱系，并且这可能影响临床护理，尤其是癫痫的管理。

9. 在红藻酸诱导的癫痫发生过程中，突触囊泡糖蛋白 2A (SV2A) 的时间和空间变化：自身放射学研究

Temporal and spatial changes in synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) under kainic acid induced epileptogenesis: An autoradiographic study.

Epilepsy Res. 2022 Apr 21;183:106926.

doi: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106926

Burcu Azak Pazarlar 1, Clara A Madsen 2, Eser Öz Oyar 3, Cansu B Eğilmez 4, Jens D Mikkelsen 5

突触囊泡糖蛋白 2A (SV2A) 已被认为是一些神经系统疾病的突触前标记物。SV2A 不仅是抗癫痫药物左乙拉西坦的靶点，而且被认为是成熟突触前的标记物。在本研究中，我们旨在评估³H]UCB-J 作为选择性放射配体与 SV2A 的结合情况，通过体外放射自显影技术在大鼠颞叶癫痫模型中观察并确定癫痫发生的不同阶段的变化。采用两种不同注射途径建立大鼠颞叶癫痫模型；全身模型(10 mg/kg KA 腹腔注射)和局部模型(1.875 mM KA 海马内注射)。在初始癫痫状态后的不同时间点采集脑组织，进行半定量³H]UCB-J 放射自显影，测定癫痫发生进程下的时空变化。两种类型的红藻酸给药后，在急性期的许多脑区都观察到³H]UCB-J 结合的降低。全身给药模型(3-10 天内)的减少峰值比局部给药模型(5-15 天内)的峰值减少稍早。有趣的是，在系统模型中，我们观察到治疗 30 天后大部分区域的结合水平完全恢复，这可能反映了神经元重组。然而，在海马局部注射后，海马、颞叶和梨状体皮质的结合没有回到基础水平。局部模型的时间过程显示偏侧化。这些结果表明了突触前 SV2A 结合位点在癫痫发作后数量的变化，并提示 SV2A 可能在诱发自发性癫痫发作中具有重要意义和/或作为癫痫发生的生物标志物。本研究表明，SV2A 是脑特定区域急性期癫痫发生的生物标志物。

10. 子宫内接触丙戊酸钠或左乙拉西坦对遗传性失神癫痫大鼠的发作和新生鼠组织病理学的影响

Effects of in utero exposure to valproate or levetiracetam on the seizures and newborn histopathology of genetic absence epilepsy rats.

Neurosci Lett. 2022 Apr 17;776:136574.

doi: 10.1016/j.neulet.2022.136574

Berk Can Kantarci 1, Ahmet Sanli 1, Seyhmus Gavas 1, Aylin Toplu 2, Zehra Nur Turgan Asik 2, Ozlem Tugce Cilingir-Kaya 3, Medine Gulcebi Idrizoglu 2, Feriha Ercan 3, Filiz Onat 4

丙戊酸钠 (VPA) 和左乙拉西坦 (LEV) 是两种具有抗失神作用的广谱抗癫痫药物, 以前测试过它们在产后早期给药时的抗致痫作用, 发现可能会改变致痫过程, 但这种作用并不持久。本研究的目的是调查子宫内接触这些药物对斯特拉斯堡遗传性失神癫痫大鼠 (GAERS) 失神癫痫发作的影响, 其特点是双侧、对称和同步的尖峰-波状放电 (SWD)。考虑到 LEV 被认为是妊娠期更安全的首选药物, 我们还调查了它对 GAERS 新生鼠组织病理学的影响。成年雌性 GAERS 被随机分组为 VPA- (400mg/kg/day)、LEV- (100mg/kg/day) 和盐水处理, 从怀孕前开始向动物腹腔内注射药物, 直到分娩。对接触 LEV 的新生鼠的肺部、肾脏和大脑进行组织学评估, 并与未接触 LEV 的 Wistar 大鼠和 GAERS 新生鼠进行比较。其余的 VPA、LEV 和盐水暴露的新生鼠在出生后第 90 天进行了 EEG 记录。VPA 或 LEV 对 EEG 的平均累积时间和 SWD 的平均数量无显著影响。暴露于 LEV 的后代的肺部在大多数区域显示出增厚的肺泡上皮, 这表明肺泡的发育不完全。肾脏检查显示, 一些肾小体鲍曼间隙扩张, 这可能被解释为 LEV 对肾脏的有害影响。此外, LEV 暴露组和盐水暴露组的大脑检查显示, 与 Wistar 对照组相比, 皮质厚度不正常。SWD 参数上缺乏明显的差异, 这可能表明 VPA 和 LEV 的抗癫痫作用机制可能在产前时期没有发挥作用。在我们的研究中观察到的 LEV 暴露对新生鼠肺部和肾脏的有害影响, 需要进一步采用先进的分子和生化技术深入研究。

11. 调节 DNA 变异在改变芳香族抗癫痫药物诱导的严重皮肤反应风险中的潜在作用

Potential role of regulatory DNA variants in modifying the risk of severe cutaneous reactions induced by aromatic anti-seizure medications.

Epilepsia. 2022 Apr;63(4):936-949.

doi: 10.1111/epi.17182

Kerry A Mullan 1, Alison Anderson 2, Yi-Wu Shi 3, Jia-Hong Ding 4, Ching-Ching Ng 5, Zhibin Chen 2 6, Larry Baum 4, Stacey Cherny 4 7, Slave Petrovski 8, Pak C Sham 4, Kheng-Seang Lim 9, Wei-Ping Liao 3, Patrick Kwan 2 3 6

目的: Stevens-Johnson 综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)是严重的皮肤药物不良反应。具有芳香环结构的抗癫痫药物是最常见的元凶之一, 其中包括卡马西平。亚洲人在开始使用卡马西平治疗前建议筛查人类白细胞抗原(HLA)等位基因 HLA-B*15:02, 但该等位基因的阳性预测值较低。

方法:我们进行了全基因组测序, 分析了 113 例芳香族 ASM 诱导的 SJS/TEN 病例和 84 例汉族耐受性对照组中的 6 199 696 个常见变异。

结果:在初步分析中, 9 个变异达到全基因组显著性 ($p < 5e-08$), 其中 1 例在卡马西平亚分析中(85 例对 77 例对照组), 另外 8 例在 HLA-B*15:02 阴性亚分析中(35 例和 53 例对照组)。如果 HLA-B*15:02-阳性个体同时携带 12 号染色体变异 chr12.9426934, 则风险降低 (杂合子: 相对风险=0.71, $p=0.001$; 同合子: 相对风险=0.23, $p<0.001$)。所有重要的变异都位于内含子或基因间区域, 其功能影响尚不清楚。通过初级分析和次级分析 (按 HLA-B*15:02 状态和药物暴露分层) 确定的暗示性变异体 ($p<5e-6$) 的分析表明, 调节性 DNA 内的遗传变异可能通过破坏病理相关基因的调控而间接增加风险。牵涉到的基因与初级分析 (CD9)、HLA-B*15:02 携带者 (DOCK10)、非携带者 (ABCA1)、卡马西平暴露 (HLA-E) 或苯妥英暴露 (CD24) 特异性相关。

结论:我们发现了可以解释部分 HLA-B*15:02 携带者耐受治疗以及一些非携带者发生抗癫痫药物诱导的 SJS/TEN 的变异的原因。此外, 该分析表明, 在以前的研究中, HLA-B*15:02 携带者状态的混合可能掩盖了导致易感性的变异, 而且抗癫痫药物诱导的 SJS/TEN 的风险遗传是复杂的, 可能涉及多个风险变异。

12. SIK1 基因的新型突变导致一名中国儿童患者出现轻度的小儿癫痫症状。

Novel mutation of SIK1 gene causing a mild form of pediatric epilepsy in a Chinese patient.

Metab Brain Dis. 2022 Apr;37(4):1207-1219.

doi: 10.1007/s11011-022-00943-4

Wangshu Xu # 1 2, Wenqun Zhang # 3, Lili Cui # 4, Lei Shi 5, Bin Zhu 6, Tina-Jie Lyu 7, Wenping Ma 8

发展性癫痫性脑病(Developmental and Epileptic 脑病, DEE)是一组影响婴儿早期阶段的疾病, 其特点是频繁癫痫发作、脑电图上有癫痫样活动以及发育延迟或退步。发育性癫痫性脑病-30 (DEE30) 是一种严重的神经系统疾病, 其特点是出生后不久或出生后的头几个月就开始出现难治性癫痫发作。最近发现它是由盐诱导激酶 SIK1 的杂合突变引起的。在这项研究中, 我们调查了一名早发性癫痫患者, 整个编码区的 DNA 测序发现了一个新的杂合子核苷酸替换 (c.880G > A) 引起的一个错义突变 (p.A294T)。该突变被美国医学遗传学和基因组学学院 (ACMG) 归类为意义不明的变异 (VUS)。为了进一步研究这个突变的致病性和发病机制, 我们建立了一个稳定表达野生型 SIK1 和 A294T 突变体的人类神经母细胞瘤细胞系 (SH-SY5Y), 并比较了转录组和代谢组的情况。我们纳入了一名小儿癫痫患者。早期脑电图显示边界活动障碍, 大脑的 MRI 扫描正常。该患者对单次抗癫痫药物治疗反应良好。全外显子组测序发现 SIK1 基因的错义突变 (c.880G > A chr21: 43,420,326 p. A294T)。在表达 WT 和 MUT SIK1 的细胞模型中, 转录组和代谢组失调证实了该突变的致病性。具体来说, 我们发现 MEF2C 靶基因、某些癫痫致病基因和代谢物均因 SIK1 突变而失调。我们的发现进一步扩展了 DEE30 的病谱, 并提供了新的机制见解。

13. 环糊精在水中超分子催化合成安息香:用于制备抗癫痫药物苯妥英钠

Synthesis of benzoin under supramolecular catalysis involving cyclodextrins in water: application for the preparation of the antiepileptic drug phenytoin

RSC Adv. 2022 Apr 4;12(17):10460-10466.

doi: 10.1039/d1ra09062c

Zhichao Jin 1, Chunhua Yan 1, Huimin Chu 1, Qing Huang 1 2, Zhizhong Wang 1 2

在筛选用于水中合成 2-羟基-1,2-二苯乙酮（苯偶姻）的环糊精中，2-羟丙基-β-环糊精（HP-β-CD）在苯偶姻缩合反应中的产率最高，而 HP-β-CD 通过添加新鲜的 VB1，可以循环多次使用且几乎没有活性损失。作为超分子催化的一个例子，该方法被应用于在 HP-β-CD 存在下，通过苯偶姻缩合、氧化和环化反应，在不使用任何有害有机溶剂的情况下，绿色合成抗癫痫药物苯妥英钠。此外，通过 UV-vis 和 2D-ROESY NMR 光谱研究了 HP-β-CD 与苯甲醛和中间体的络合行为，以揭示反应的合理机制，并且 HP-β-CD 的作用不只是简单的相转移剂。

其他药物

1. 柳氮磺胺吡啶降低星形胶质细胞增生介导的癫痫负担

Sulfasalazine decreases astrogliosis-mediated seizure burden

Epilepsia. 2022 Apr;63(4):844-854.

doi: 10.1111/epi.17178.

Oscar Alcoreza 1 2, Sai Jagarlamudi 3, Andrew Savoia 3, Susan L Campbell 4, Harald Sontheimer 1

目的: 之前我们报道了使用柳氮磺胺吡啶 (SAS) 抑制星形细胞胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白系统 xc- (SXC) 可减少三种不同的离体过度兴奋模型中的诱发兴奋性信号传导。此次研究通过评估 SAS 在降低 β -1 整合素敲除 (B1KO) 模型中观察到的星形胶质细胞增生介导的癫痫发作负担方面的体内功效, 来扩展这项工作。

方法: 使用 Biopac 脑电图采集硬件和软件获得视频脑电图 (脑电图) 监测 (24/7)。使用 MATLAB 进行脑电图谱分析。SAS 的使用剂量与克罗恩病患者的剂量相同。全细胞膜片钳记录由皮质层第 2/第 3 层锥体神经元制成。

结果: 我们报告显示, 接受 24/7 视频脑电图监测的 B1KO 小鼠 100% 发生自发性复发性癫痫发作, 与接受假盐水的 B1KO 相比, 腹膜内给予 SAS 显著降低 B1KO 的癫痫发作频率。光谱分析发现 B1KO 小鼠 SAS 治疗后脑电图功率急剧下降; 然而, 在接受 SAS 的非癫痫对照小鼠中没有观察到这种效果。最后, 来自 SXC 基因敲除小鼠的全细胞记录具有超极化的神经元, 与 SXC 的 B1KO 相比, SXC-B1 双基因敲除对电流注射的反应显著降低了动作电位。

意义: 要制定有效的策略来缓解三分之一的患有耐药性癫痫的癫痫患者, 我们必须继续探索调节谷氨酸稳态的机制。本研究探讨了靶向星形细胞谷氨酸转运蛋白 SXC 作为新型抗癫痫药物靶点的功效, 并进一步表征了一种独特的小鼠模型, 其中慢性星形胶质细胞增生足以诱发自发性癫痫发作和癫痫。这些发现可作为进一步评估 SAS 潜力的基础, 或为开发更有效和更具体的化合物提供信息, 这些化合物将 SXC 作为一种新的癫痫治疗方法。

2. α -细辛醇的合成、晶体结构及生物活性

Synthesis, crystal structure and bioactivities of α -asaranol

Acta Crystallogr C Struct Chem. 2022 May 1;78(Pt 5):265-270.

doi: 10.1107/S2053229622003631

Qun Zheng Zhang 1, Zhen Hua Zhong 1, Ding Hao 1, Ming Nan Feng 1, Si Chang Wang 1, Qi Long Han 1, Yajun Bai 2, Danni Xu 2, Sha Liao 2, Chaoni Xiao 2, Xun Li Zhang 1, Xiaohui Zheng 2

α -细辛醇 [或 (E)-3'-羟基细辛醚; 系统名称: (E)-3-(2,4,5-三甲氧基苯基)prop-2-en-1-ol; C₁₂H₁₆O₄] 的合成是为了开发一种潜在的抗癫痫药物。在通过重结晶纯化后, 在室温下通过液体界面扩散法获得 α -细辛醇单晶。产物通过 ¹H 和 ¹³C NMR 和 FT-IR 光谱分析进行表征。X 射线晶体学结果显示该晶体属于正交空间群 P212121。用小鼠神经母细胞瘤 N2a 细胞进行的初步生物测定证明了合成的 α -细辛醇具有神经保护活性。

3. 利用网络虚拟筛选和实验验证鉴定愈创甘油醚-穿心莲内酯作为一种新的癫痫联合治疗药物

Identification of Guaifenesin-Andrographolide as a Novel Combinatorial Drug Therapy for Epilepsy Using Network Virtual Screening and Experimental Validation

ACS Chem Neurosci. 2022 Apr 6;13(7):978-986.

doi: 10.1021/acchemneuro.1c00774

Yunyuan Huang 1, Haiyan Xu 2, Pei Wang 2, Rurong Gu 2, Xiaokang Li 1, Yixiang Xu 1, Jiqun Wang 1, Sicong Qiao 1, Donglei Shi 1, Zhaobing Gao 2, Jian Li 1 3 4 5

联合药物治疗作为治疗具有复杂病理机制疾病的新兴策略引起了广泛关注。我们之前开发了一种可能通用的联合药物计算筛选方法, 并使用这种方法成功地确定了一些治疗心力衰竭的有益组合。在此, 我们将这种筛选方法用于在已批准的药物库中鉴定出用于治疗癫痫的新型组合药物。愈创甘油醚-穿心莲内酯的组合首次被发现是一种很有前途的疗法, 在最大电休克和皮下戊四唑诱导的体内癫痫模型中具有协同抗惊厥活性。网络分析、荧光成像和 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 诱导的细胞毒性研究进一步表明, 愈创甘油醚-穿心莲内酯可能协同影响 NMDA 受体, 进而缓解癫痫的发病机制。因此, 我们报道愈创甘油醚-穿心莲内酯的组合通过一种新的协同机制发挥抗癫痫作用, 因此是一种潜在的癫痫治疗方法, 为设计抗癫痫的新型组合药物治疗提供了有希望的机制。

4. 醋酸司利卡巴西平治疗面肌痉挛

Eslicarbazepine acetate as therapy in hemifacial spasm

Neurologia (Engl Ed). 2022 Apr;37(3):229-231.

doi: 10.1016/j.nrleng.2021.05.007

M Marín Gracia 1, Á M Gutiérrez Álvarez 2

面肌痉挛的特征是一侧面部的慢性、不自觉的、阵发性的收缩。这种疾病是逐渐发展的, 从眼轮匝肌开始, 逐渐累及面部下半部分肌肉。我们描述了一例 68 岁的女性患者, 无相关病史, 出现短暂的左侧面部阵发性收缩, 包括左侧眼轮匝肌、左侧提上睑角肌和左侧颞肌。脑 MRI 和 MRI 血管造影排除了继发原因。我们指出, 单药治疗时醋酸司利卡巴西平剂量为 800 mg, 每日 1 次;在达到临床反应后, 剂量增加到 1200 mg, 实现了症状的完全缓解和良好的耐受性。

5. 非甾体抗炎药奥沙普嗪对癫痫大鼠的癫痫诱发记忆障碍的作用:对氧化应激和 Nrf2/HO-1 信号通路的影响

Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Oxaprozin is Beneficial Against Seizure-induced Memory Impairment in an Experimental Model of Seizures in Rats: Impact On Oxidative Stress and Nrf2/HO-1 Signaling Pathway

J Mol Neurosci. 2022 Apr;72(4):880-887.

doi: 10.1007/s12031-022-01967-2

Parisa Khatami 1, Naser Mirazi 2, Maryam Khosravi 1, Maryam Bananej 1

有大量证据表明, 抗炎剂和抗氧化剂具有神经保护特性, 可用于治疗神经退行性疾病。在这方面, 本研究调查了奥沙普嗪 (OXP) (一种非甾体抗炎药) 对大鼠癫痫发作和记忆障碍实验模型的影响。戊四唑 (PTZ, 60 mg/kg) 诱导雄性 Wistar 大鼠 (200-250 g, 8 周) 的癫痫发作。在癫痫发作模型中评估了 OXP 的抗惊厥作用 (100、200 和 400 mg/kg, 腹腔内给药)。使用被动回避测试评估对记忆的影响。行为测试后, 动物接受深度麻醉并实施无痛安乐死。分离动物血清用于抗氧化测定 (MDA 和 GPx)。还分离了动物的大脑 (海马体) 以测量氧化应激途径 (Nrf2/HO-1) 中基因的相对表达。与 PTZ 组相比, 腹腔内注射 OXP 降低了拉辛量表 的平均得分。此外, 在被动回避测试中, 与 PTZ 组相比, OXP 导致保留潜伏期和在光室中花费的总时间显著增加。生化测试表明, 与 PTZ 组相比, OXP 能够显著增加血清 GPx 水平并显著降低血清 MDA 水平。定量聚合酶链反应结果还显示, OXP 通过显著增加 Nrf2 和 Hmox1 基因的表达来抵消 PTZ 的负面影响。总体而言, 这项研究表明非甾体类抗炎药 OXP 通过抑制氧化应激途径在癫痫发作引起的记忆障碍模型中具有潜在的神经保护作用。

6. Rho/ROCK 在癫痫发作相关神经元损伤中的作用

The role of Rho/ROCK in epileptic seizure-related neuronal damage

Metab Brain Dis. 2022 Apr;37(4):881-887.

doi: 10.1007/s11011-022-00909-6.

Zhihan Wang # 1, Dabin Ren # 2, Ping Zheng 3

癫痫是最严重的神经系统疾病之一, 其特征是自发性反复发作。虽然超过三分之二的患者可以通过抗癫痫药物治愈, 但其余三分之一的癫痫患者对抗癫痫药物有抵抗力。近二十年来, 一系列研究表明 Rho/Rho 相关激酶 (ROCK) 通路可能参与了癫痫的发病机制。Rho/ROCK 的几种相关通路抑制剂已用于治疗癫痫。我们使用 PubMed 进行检索, 检索日期为 2000 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日, 使用 “epilepsy AND Rho AND ROCK” 和 “seizure AND Rho AND ROCK” 作为检索关键词。我们选择了以 Rho/ROCK 为主题的癫痫动物模型和癫痫患者研究文献。然后, 我们选择了最相关的研究, 包括体外、体内和临床试验。Rho/ROCK 的表达可能是一种潜在的非侵入性生物标志物, 可用于治疗癫痫患者。RhoA 和 ROCK 在癫痫急性和慢性阶段的表达显

著上调。ROCK 抑制剂可以减少癫痫、癫痫发作相关的神经元死亡和合并症。这些发现证明了癫痫患者诊断和治疗的新发展。Rho/ROCK 信号通路抑制剂可能在癫痫和相关神经系统疾病中显示出更有希望的效果。

7. 发展性和癫痫性脑病的新型和新兴药物治疗

New and emerging pharmacologic treatments for developmental and epileptic encephalopathies

Curr Opin Neurol. 2022 Apr 1;35(2):145-154.

doi: 10.1097/WCO.0000000000001029.

Alejandra Vasquez 1, Ersida Buraniqi, Elaine C Wirrell

目的: 总结发展性和癫痫性脑病 (DEEs) 治疗的证据, 重点是新兴的药物疗法。

最近的发现: 分子遗传学和神经生物学领域的进步已经使人们认识到越来越多的潜在病理生理机与 DEE 有关, 这些 DEE 可以通过精准治疗或重新利用药物进行靶向治疗, 其中一些目前正在临床试验中进行评估。及时的最佳治疗至关重要, 并且有希望的治疗已获批准或正在临床试验中用于治疗结节性硬化症、Dravet 和 Lennox-Gastaut 综合征, 包括哺乳动物雷帕霉素靶点抑制剂、选择性膜通道和反义寡核苷酸调节, 以及重新利用的药物, 如芬氟拉明、司替戊醇和大麻二酚等可以改善癫痫发作负担和神经系统结局。迫切需要合作努力评估新兴 DEEs 疗法的有效性和安全性。

总结: 新疗法的开发有望解决 DEE 患者未满足的需求, 包括改善神经认知功能和生活质量。

8. 氯胺酮给药后癫痫持续状态的消退

Resolution of status epilepticus after ketamine administration

Am J Emerg Med. 2022 Apr;54:328.e1-328.e2.

doi: 10.1016/j.ajem.2021.10.052.

Colleen Elizabeth Howing 1, Farzad Razi 2, Wael Hakmeh 3

背景: 癫痫持续状态是儿童时期最常见的非创伤性神经急症。目前的算法优先使用苯二氮卓类药物作为一线治疗, 然后是左乙拉西坦或丙戊酸, 可能是磷苯妥英, 最后是高剂量丙泊酚和插管。

病例报告: 一名 9 个月大的女孩在入院前 45 分钟因右上肢和下肢持续癫痫发作被送往急诊室。给予患者直肠灌注地西洋、肌肉注射咪达唑仑、双倍剂量劳拉西泮、左乙拉西坦、磷苯妥英和额外的双倍剂量劳拉西泮。癫痫发作仍然是难治性和全身性的。在插管前, 由于其对 NMDA 受体的作用, 给予氯胺酮 (1 mg/kg IV)。阵挛运动和眼球偏移停止。患者插管以保护气道, 用丙泊酚镇静, 然后住进 PICU。脑电图显示没有癫痫发作模式的证据。实验指标 (CBC、CMP、COVID) 除白细胞 24.5、血糖 346 和二氧化碳 17 外均无异常, 阴离子间隙正常。尿液分析显示尿路感染。在出院 1 周后的重新评估中, 患者处于基线状态。氯胺酮理论上可以通过阻断在癫痫持续状态下不受调节的 NMDA 受体来中止癫痫发作。迄今为止, 尚未报告任何随机对照试验。

为什么急诊医师应该意识到这一点? : 氯胺酮可能在治疗癫痫持续状态方面发挥作用。可以考虑将其用于快速顺序插管的诱导, 并可能作为难治性病例的三线或四线药物。

9. 咖啡因对普瑞巴林抗小鼠电惊厥作用的影响

Effect of caffeine on the anticonvulsant action of pregabalin against electroconvulsions in mice

Pharmacol Rep. 2022 Apr;74(2):431-437.

doi: 10.1007/s43440-022-00356-1

Roman Chwedorowicz 1, Krzysztof Łukawski 2 3, Grzegorz Raszewski 4, Stanisław J Czuczwar 5

背景: 实验数据表明, 在癫痫动物模型中, 咖啡因可以降低抗癫痫药物的抗惊厥活性。本研究的目的是检查咖啡因对普瑞巴林 (PGB) 对小鼠电惊厥保护作用的影响。

方法: 本研究采用最大电休克发作 (MES) 试验。此外, 在被动回避任务 (长期记忆) 和烟囱测试 (运动协调) 中评估了咖啡因和 PGB 的联合治疗。通过单次腹腔内注射药物。据报道, 咖啡因的给药剂量会损害抗癫痫药物在小鼠中的抗惊厥作用。

结果: 在 MES 试验中, 23.1 mg/kg 剂量的咖啡因降低了 PGB 的抗惊厥作用。咖啡因对大脑中 PGB 的浓度没有显著改变, 反之亦然。在烟囱测试中, 咖啡因(23.1 mg/kg) 保护小鼠免受 PGB 引起的运动协调障碍。

结论: 在癫痫发作控制方面, 建议接受 PGB 治疗的癫痫患者应避免服用咖啡因。根据大脑内预估的 PGB 和咖啡因的浓度, 不建议用药代动力学相互作用来解释这些结果。

10. 老年初级保健患者停用氯硝西洋: 可行性研究

Deprescribing clonazepam in primary care older patients: a feasibility study

Int J Clin Pharm. 2022 Apr;44(2):489-498.

doi: 10.1007/s11096-021-01371-7.

Luanna Gabriella Resende da Silva 1, Athos Wellington da Silva Pinto 2, Warlen Eduardo de Queiroz 3, Cleiton Cláudio Coelho 3, Carine Raquel Blatt 4, Marcio Galvão Oliveira 5, Ana Cristina de Lima Pimentel 6, Monique Elseviers 7 8, André Oliveira Baldoni 2

背景: 老年人不当使用氯硝西洋与认知障碍、谵妄和跌倒有关。优化其使用的策略对于提高患者安全性很重要。

目的: 评价停用氯硝西洋在老年人中的可行性。

方法: 这是一项准实验研究。选择了巴西两个城市的长期使用氯硝西洋并在初级保健单位就诊的老年人。使用了一项处方协议, 其中包括老年人和研究团队之间每两周举行五次会议, 以将剂量减少 25%。患者接受有

关睡眠卫生行为和氯硝西洋处方优势的指导；家庭医生按照流程图逐渐减少剂量。第1次和第5次会议进行了病史和出院的医疗预约。对患者的监测和测试的应用由研究团队进行。

结果：纳入研究的35名老年人中，27人完成研究；81.5%减量；22.2%完全停止，59.3%减少剂量。在上次会议上，20%的老年患者报告血压升高。

结论：停药率高且氯硝西洋戒断反应相关性小，表明该方案的使用是有效的。然而，上次会议中血压的升高和睡眠质量的恶化表明需要在解药过程的最后阶段进行调整。

11. 补充和替代药物（CAM）在癫痫患儿中的应用

Complementary and Alternative Medicine (CAM) use in Children with Epilepsy

J Child Neurol. 2022 Apr;37(5):334-339.

doi: 10.1177/08830738211069790.

Zahra Zhu 1, Rea Mittal 1, Sarah A Walser 2, Erik Lehman 3, Ashutosh Kumar 1 4, Sita Paudel 1 4, Gayatra Mainali 1 4

对宾夕法尼亚州农村儿童癫痫患者使用补充替代药物(CAM)的情况进行了研究，以探索其流行率、感知效果以及使用CAM的原因。该研究还评估了父母与医生就CAM使用进行沟通的充分性。在 Hershey 医疗中心对200名癫痫儿童的父母/看护人进行了电话调查。13%的受访者表示他们的孩子使用CAM。常用的CAM类型是大麻相关产品，如CBD油和医用大麻。48%的CAM用户由于对抗癫痫药物的疗效不满意而选择启动CAM。59%的人注意到使用CAM能降低癫痫发作频率，超过11%的CAM用户报告了CAM的副作用。80%的CAM使用者与他们孩子的神经科医生讨论过CAM。研究发现使用CAM与癫痫发作严重程度的增加有关($P = .004$)，并和先前使用过大麻二酚($P < .001$)或生酮饮食($P = .001$)有关。癫痫发作严重程度的增加和先前使用大麻二酚或生酮饮食可用作识别更可能使用CAM的患者的预测因子。很大比例未使用过CAM的人表达了对未来使用CAM的兴趣，尤其是大麻相关产品。鉴于家长或看护者对CAM的高度兴趣，鼓励提供者主动发起有关CAM的讨论，并与家长/看护者合作，以确保儿科患者安全使用CAM。

12. 局灶性癫痫患儿伴结节性硬化症: 氨己烯酸能控制局灶性癫痫发作吗?

Focal Epilepsy in Children With Tuberous Sclerosis Complex: Does Vigabatrin Control Focal Seizures?

J Child Neurol. 2022 Apr;37(5):329-333.

doi: 10.1177/08830738211048326

Sufang Lin 1 2 3, Jianxiang Liao 2, Xia Zhao 2, Yan Hu 2, Li Chen 2, Yan Chen 3, Guosheng Liu 1, Yi Yao 3, Qiru Su 4, Ingrid E Scheffer 5, Feiqiu Wen 1 6

我们通过回顾在儿童癫痫中心接受氨己烯酸治疗的局灶性癫痫伴结节性硬化症患者的8年研究，评估了氨己烯酸治疗局灶性癫痫伴结节性硬化症的有效性和安全性。在85名患者中，20名(23.5%)无癫痫发作超过12个月，45名(52.9%)有反应(癫痫发作减少 $\geq 50\%$)，20名(23.5%)无反应。无癫痫发作组癫痫发

作的中位年龄（月）（中位数，15；四分位距 [IQR]，6-23.3）高于有反应者（中位数，5；IQR，3-14）和无反应者（中位数，6；IQR，2-12）。无癫痫发作组中最大结节钙化的患者较少，但结节钙化的存在在各组之间没有差异。对于较晚发作的局灶性癫痫伴结节性硬化症患者，若其最大结节没有钙化，则氨己烯酸更有可能停止癫痫发作。

13. 维生素 B12 预处理可降低卡马西平对人淋巴细胞的遗传毒性

Reduction of Genotoxicity of Carbamazepine to Human Lymphocytes by Pre-Treatment with Vitamin B12

Curr Mol Pharmacol. 2022 Apr 20.

doi: 10.2174/1874467215666220420135924.

Eman K Hendawi 1, Omar F Khabour 2, Laith N Al-Eitan 1, Karem H Alzoubi 3 4

背景：卡马西平（CBZ）作为一种抗癫痫药物被广泛使用。维生素 B12 已被证明可以防止由数种诱变剂引起的 DNA 损伤。

目的：本研究旨在探讨维生素 B12 对 CBZ 诱导的人培养淋巴细胞遗传毒性的影响。

方法：利用姐妹染色单体交换（SCEs）和染色体畸变（CAs）基因毒性测定来实现研究目标。

结果：结果显示，与对照组相比，CBZ 处理的培养物（12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）中 CAs 和 SCEs 的频率显著升高（ $P<0.01$ ）。用维生素 B12 预处理培养物可降低 CBZ 的遗传毒性作用。（13.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $P<0.05$ ）。CBZ 和维生素 B-12 均未显示对丝分裂和增殖指数的任何影响。

结论：CBZ 对淋巴细胞具有遗传毒性，维生素 B12 可降低这种遗传毒性。

14. 在癫痫发生过程中，Rho 相关蛋白激酶 2 的表达增加可激活星形胶质细胞 Stat3 通路

Increased expression of Rho-associated protein kinase 2 confers astroglial Stat3 pathway activation during epileptogenesis

Neurosci Res. 2022 Apr;177:25-37.

doi: 10.1016/j.neures.2021.10.013

Li-Jia Song 1, Hua Zhang 2, Xiao-Peng Qu 3, Jun-Gong Jin 4, Chao Wang 3, Xue Jiang 3, Li Gao 3, Gang Li 3, Da-Li Wang 3, Liang-Liang Shen 5, Bei Liu 6

颞叶癫痫患者容易对抗癫痫药物产生耐受。基于耐药分子靶点的观点，有必要探索治疗颞叶癫痫的有效耐药基因和信号通路。我们在耐药颞叶癫痫患者的海马中进行了基因表达谱分析，并将 ROCK2 确定为海马中 20 个最显著增加的基因之一。进行了体外和体内实验以确定 ROCK2 在癫痫发生中的潜在作用。此外，在大鼠海马组织和原代培养的星形胶质细胞中检测了 Stat3 通路的活性。颞叶癫痫患者海马中 ROCK2 的表达水平较对照组显著升高，这是由于 ROCK2 启动子低甲基化所致。Fasudil 是一种特异性 Rho 激酶抑制剂，可减轻颞叶癫痫毛果芸香碱大鼠模型中的癫痫发作。此外，ROCK2 在毛果芸香碱治疗的癫痫大鼠中激活了 Stat3 通

路, Spearman 相关方法证实 ROCK2 与颞叶癫痫患者的 Stat3 激活有关。此外, ROCK2 在癫痫发生过程中主要在星形胶质细胞中表达, 并通过 Stat3 通路激活星形胶质细胞周期进程来诱导癫痫发生。过表达的 ROCK2 在耐药性癫痫的发病机制中起重要作用。ROCK2 通过激活 Stat3 通路加速星形胶质细胞细胞周期进程, 可能为解释癫痫发生过程提供了关键。

15. α 2/3 选择性 GABA_A 受体激动剂 KRM-II-81 的氘化类似物的代谢、药代动力学和抗惊厥活性

Metabolism, pharmacokinetics, and anticonvulsant activity of a deuterated analog of the α 2/3-selective GABA_A agonist KRM-II-81

Biopharm Drug Dispos. 2022 Apr;43(2):66-75.

doi: 10.1002/bdd.2313

Lalit K Golani 1, Branka Divović 2, Dishary Sharmin 1, Kamal P Pandey 1, Md Yeunus Mian 1, Rok Cerne 3 4 5 6, Nicolas M Zahn 1, Michelle J Meyer 1, Veera V N P B Tiruveedhula 1, Jodi L Smith 3, Xingjie Ping 4, Xiaoming Jin 4, Arnold Lippa 6, Jeffrey M Schkeryantz 7, Leggy A Arnold 1, James M Cook 1 6, Miroslav M Savić 2, Jeffrey M Witkin 1 3 6

咪唑二氮杂卓(5-(8-乙基-6-(吡啶-2-基)-4h-苯并[f]咪唑[1,5- α][1,4]二氮杂平-3-基)恶唑或 KRM-II-81)是一种新的 α 2/3 选择性 GABA_A 受体激动剂(γ 氨基丁酸 A 受体增强剂), 在临床前模型中具有抗惊厥、抗焦虑和抗伤害的活性。降低代谢被用作可能延长 KRM-II-81 半衰期的一种手段。进行了体外和体内研究以评估代谢负荷。将 KRM-II-81 在肝细胞中孵育, 揭示了恶唑和二氮杂环上潜在的代谢位点。针对这些站点设计了一种氘化模拟装置(D5-KRM-II-81), 可以作为一种潜在的长效模拟装置进行评估。与计算机预测相反, 口服给药后, D5-KRM-II-81 大鼠血浆峰值浓度并不显著高于 KRM-II-81 产生的浓度。更重要的是, KRM-II-81 的脑分布明显高于 D5-KRM-II-81。两种化合物在血浆和脑中的半衰期均无统计学差异, 但 D5-KRM-II-81 的 t_{max} 略早于 KRM-II-81。非代谢方面的考虑可能与 D5-KRM-II-81 暴露没有增加有关。KRM-II-81 上的其他代谢位点, 目前的氘化过程没有针对, 也是可能的。尽管缺乏增强报道, D5-KRM-II-81 和 KRM-II-81 一样, 可显著降低口服戊四唑后所引起的癫痫发作。本研究介绍了一种新的口服抗惊厥 GABA_A 受体激动剂, D5-KRM-II-81。

16. 六氢烟碱酸作为开发 GABA 吸收抑制剂的潜在先导分子结构洞察力和设计策略

Nipecotic acid as potential lead molecule for the development of GABA uptake inhibitors; structural insights and design strategies

Eur J Med Chem. 2022 Apr 15;234:114269.

doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114269.

Karanvir Singh 1, Piyush Kumar 2, Rohit Bhatia 3, Vipasha Mehta 4, Bhupinder Kumar 5, Md Jawaid Akhtar 6

GABA 抑制性神经递质在脑信号系统中发挥着积极作用。大脑中的 GABA 水平会影响人类行为, GABA 水平的降低会导致癫痫发作、抑郁症、帕金森氏症。说白了, 它在重要的心智问题中起着基本的作用。解决与 GABA 相关的问题非常重要。本概述提出六氢烟碱酸是一种强烈的 GABA 再摄取抑制剂。这种结构同样存在于一种被推广的抗惊厥药物“噻加宾”中。噻加宾是市场上唯一通过这种机制发挥作用的药物, 但是该药物需

要通过一个额外的处方来调节，以产生协同效应。山萘萘酸有几个缺点，例如由于其亲水性和两性离子性质，它不能穿过血脑屏障。为了避免这个问题，具有不同芳族基团的薄荷酸架构杂化物可以增强所得化合物的物理（亲油性）和生物学特性。因此，需要迫切研发通过这种机制起作用的化合物。几位药物化学家和研究人员已经在该领域工作并开发了出色的新分子。这篇评论文章汇编了这些开发的新杂化物，以及设计策略、结构-活性关系和生物活性以及计算机研究。这篇综述还展示了六氢烟碱酸的合成以及六氢烟碱酸作为 GABA 再摄取抑制剂的核心机制。

17. 羌活根提取物(NRE)可缓解 PTZ 诱导的急性发作小鼠的癫痫样症状

Notopterygium incisum Root Extract (NRE) Alleviates Epileptiform Symptoms in PTZ-Induced Acute Seizure Mice

CNS Neurol Disord Drug Targets. 2022 Apr 6.

doi: 10.2174/1871527321666220406111745.

Lijun Zhou 1 2, Yaping Gao 1 2, Hongyuan Lu 3, Wenwu Liu 4 2, Xiangbo Xu 1 2, Bo Xing 1 2, Xu Liang 1 2, Nan Wang 1 2, Xiaowen Jiang 1 2, Qingchun Zhao 1 2

背景：癫痫是一种常见的神经系统疾病，影响全球超过 7000 万人。尽管在新的抗癫痫药物方面做出了许多努力，但大约三分之一的癫痫患者仍患有不受控制的癫痫发作。它会导致严重的社会心理后果、认知问题和生活质量下降。目的我们以往的研究表明，羌活根提取物（NRE）可以改善阿尔茨海默病（AD）小鼠的认知功能障碍。此外，我们的研究表明，AD 和癫痫具有重叠的病理机制。因此，我们试图在本研究中调查 NRE 是否可以改善癫痫小鼠的癫痫发作。

方法：NRE 治疗组小鼠口服给药 1 g/kg/d，连续 7 天。第 8 天，通过腹腔注射 PTZ 诱导小鼠癫痫发作。然后通过水迷宫试验对小鼠进行认知测试，处死小鼠后进行生化指标和病理检查。

结果：NRE 组 SOD 水平显著高于 PTZ 组，MDA、TNF- α 、IL-1 β 水平降低。与 PTZ 组相比，NRE 治疗小鼠的认知能力显著提高。免疫组织化学 (IHC) 结果显示，NRE 小鼠海马和皮质中的小胶质细胞和星形胶质细胞的活化受到抑制。

结论：本研究提示 NRE 可以减轻癫痫小鼠的癫痫发作并改善其认知功能，其作用机制可能是通过减轻炎症和增强抗氧化防御。

18. 白藜芦醇负载谷胱甘肽包被胶原纳米颗粒通过抑制小鼠海马 HMGB1 和 TLR-4 减轻急性癫痫发作

Resveratrol-Loaded Glutathione-Coated Collagen Nanoparticles Attenuate Acute Seizures by Inhibiting HMGB1 and TLR-4 in the Hippocampus of Mice

ACS Chem Neurosci. 2022 Apr 20;13(8):1342-1354.

doi: 10.1021/acschemneuro.2c00171

Mobin A Siddiqui 1, Mohammad Asad 2, Juheb Akhter 3, Ubedul Hoda 4, Shweta Rastogi 5, Indu Arora 6, Nidhi B Aggarwal 4, Mohammed Samim 1

癫痫是一种相对复杂的神经系统疾病，会导致癫痫发作。最近的研究报告了使用白藜芦醇治疗癫痫发作。然而，白藜芦醇的低生物利用度和难以到达大脑中的目标位置会大大降低其功效。由于药物浓度较高而引起的副作用是另一个值得关注的问题。本研究的目的是通过将白藜芦醇包裹在谷胱甘肽涂层的胶原纳米粒子中，将其递送至大脑的目标位置，从而增强其抗癫痫潜力。胶原蛋白纳米颗粒增加了白藜芦醇的生物利用度，而谷胱甘肽促进了白藜芦醇向大脑中目标位置的转运。通过将白藜芦醇包裹在谷胱甘肽涂层的胶原纳米颗粒中，浓度也大大降低。包裹在合成纳米颗粒中的白藜芦醇称为纳米白藜芦醇。在本研究中，通过 PTZ 诱发的癫痫发作 (PTZ-IS) 和增加电流电击 (ICES) 测试研究了纳米白藜芦醇的有效性。通过生化分析、组织病理学检查、ELISA 和实时 PCR 测试以及小鼠海马的免疫组织化学检查，进一步确定了纳米白藜芦醇的功效。因此，这项研究的独特之处在于它通过使用谷胱甘肽涂层的胶原纳米粒子合成了纳米白藜芦醇，然后将其应用于治疗癫痫发作。根据研究结果，发现纳米白藜芦醇在预防小鼠认知障碍和控制癫痫发作方面比白藜芦醇更有效。所提出的纳米制剂还显著降低了白藜芦醇的浓度。目前的研究结果表明，即使是 0.4 mg/kg 的纳米白藜芦醇也优于 40 mg/kg 的白藜芦醇。

19. Nesfatin-1 可改善大鼠单次急性癫痫发作引起的氧化性脑损伤和记忆损伤

Nesfatin-1 ameliorates oxidative brain damage and memory impairment in rats induced with a single acute epileptic seizure
Life Sci. 2022 Apr 1;294:120376.

doi: 10.1016/j.lfs.2022.120376

Sevil Arabacı Tamer 1, Türkan Koyuncuoğlu 2, Ayça Karagöz Köroğlu 3, Dilek Akakın 4, Meral Yüksel 5, Berrak Ç Yeğen 6

目的:探讨 nesfatin-1 对单次癫痫发作引起的氧化性脑损伤和记忆功能障碍的神经保护作用，并与抗癫痫药苯妥英进行比较。

方法:将 Wistar 大鼠随机分为对照组和戊四唑(PTZ)癫痫发作组，分别进行腹腔注射生理盐水或 nesfatin-1 (NES-1;0.3、1 或 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$)或苯妥英(PHE;40 mg/kg/天)或 PHE + NES-1 (0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$)处理，随后单剂量注射 PTZ (45 mg/kg;ip)。所有治疗均在诱发癫痫发作的 24、48 h 重复进行。评估记忆功能并在发作的第 72 小时处死大鼠，分析脑组织的病理学变化，测定丙二醛、谷胱甘肽、髓过氧化物酶活性和活性氧/氮含量。

结果:与苯妥英类似，NES-1 可降低癫痫发作评分，提高抗氧化剂谷胱甘肽含量，抑制一氧化氮的生成，保护癫痫诱发的神经元损伤。此外，NES-1 降低了皮质和海马中丙二醛水平以及胶质纤维酸性蛋白免疫反应，并且改善了记忆功能障碍。然而，NES-1 对脑内髓过氧化物酶活性或活性氧的产生没有影响。

结论:nesfatin-1 通过抑制活性氮和上调抗氧化能力,对癫痫诱发的氧化损伤和记忆功能障碍起到神经保护作用。这表明 nesfatin-1 在常规抗惊厥治疗以及减轻记忆缺陷方面颇有潜力。

20. 喹啉衍生物 QTCA-1 能改善戊四唑诱导的小鼠打瞌睡和记忆共病: 大脑抗氧化系统的参与。

QTCA-1, a quinoline derivative, ameliorates pentylenetetrazole-induced kindling and memory comorbidity in mice: Involvement of antioxidant system of brain.

Pharmacol Biochem Behav. 2022 Apr;215:173357.

doi: 10.1016/j.pbb.2022.173357

Ane Gabriela Vogt 1, Renata Leivas de Oliveira 1, Guilherme Teixeira Voss 1, Gustavo Bierhals Blödnorn 2, Diego Alves 2, Ethel Antunes Wilhelm 3, Cristiane Luchese 4

本研究通过戊四唑(PTZ)小鼠模型,评估了 1-(7-氯喹啉-4-基)-5-甲基- n-苯基- 1h -1,2,3-三唑-4-甲酰胺 (QTCA-1)对癫痫发作严重程度、氧化应激和记忆障碍的保护作用。在注射 PTZ (35mg/kg, 腹腔注射)前 30 分钟,用 QTCA-1 (10mg/kg, 腹腔注射)或苯巴比妥 (PHEN) (10mg/kg; 腹腔注射)处理雄性 Swiss 小鼠。每 48 小时进行一次 QTCA-1 或 PHEN 和 PTZ 治疗(第 1、3、5、7、9 和 11 天)。每次注射 PTZ 后,对动物进行 30 分钟观察,以评估癫痫发作强度的阶段。从实验方案的第 12 天到第 16 天,对行为参数进行评估。在第 16 天,处死小鼠,取出小鼠的大脑皮层和海马,测定硫代巴比妥酸反应物 (TBARS) 和反应物 (RS) 的水平,以及超氧化物歧化酶 (SOD)、Na⁺/K⁺-ATP 酶和乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性。研究表明,QTCA-1 显著降低了 PTZ-kindled 小鼠的癫痫发作阶段得分。QTCA-1 保护小鼠免受 PTZ 诱发的记忆损伤。QTCA-1 使 PTZ-kindled 小鼠大脑结构中的氧化应激和 Na⁺/K⁺-ATP 酶活性正常化。QTCA-1 治疗的效果与本研究使用的阳性对照 (PHEN) 相似。在 PTZ 诱导的小鼠大脑结构中,AChE 活性没有改变。总而言之,QTCA-1 可能是治疗癫痫发生和癫痫相关的合并症(记忆障碍)的一个潜在工具。QTCA-1 的这些作用可能与减少氧化应激和 Na⁺/K⁺-ATP 酶的活性正常化有关。

21. 氯巴赞作为抗惊厥单药治疗的附加疗法对癫痫发作失控的参与者一年的有效性评价: 一项印度经验

Evaluation of one-year effectiveness of clobazam as an add-on therapy to anticonvulsant monotherapy in participants with epilepsy having uncontrolled seizure episodes: An Indian experience.

Epilepsy Behav. 2022 May;130:108671.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108671

Parthasarathy Satishchandra 1, Chaturbhuj Rathore 2, Anirudha Apte 3, Abhishek Kumar 4, Amlan Mandal 5, Dushyant Chauhan 6, Jagadish Agadi 7, Jayanti Gurumukhani 8, K Asokan 9, K Venkateshwarlu 10, Lokesh Lingappa 11, Nagarjunakonda Venkata Sundaracharya 12, Sudhir K Jha 13, Sangeeta Ravat 14, Sanjeev Vk 15, Siddhartha Garg 16, Sudhir Vadilal

Shah 17, Sundaram Alagesan 18, Sushil Razdan 19, Uma Padhy 20, Vinay Kumar Agarwal 21, Vinod Arora 22, Bindu Menon 23, Sujatha Shetty 24, Deepa Chodankar 25

目的:对抗癫痫药物单药治疗不能有效控制癫痫发作的癫痫患者，前瞻性地研究氯巴嗪作为辅助疗法的有效性和安全性。

方法:我们于 2017 年 6 月至 2019 年 10 月在印度 28 家神经内科门诊开展了一项前瞻性观察研究。使用抗癫痫药物单药治疗癫痫发作控制不佳的 3 岁以上癫痫患者开始使用氯巴嗪。随访时间分别为 1、3、6、9 和 12 个月。通过个人访谈和癫痫日记来评估癫痫控制情况。

结果:在 475 名符合条件的患者中，对 429 名患者(男性:65.5%)的数据进行了评估(46 名患者因方案偏差被排除)。中位年龄为 25 岁(范围为 3~80 岁)，中位癫痫发作时间 3 年(0.1~30 年)。大多数患者为局灶性癫痫(55.0%)和遗传性全身性癫痫(40.1%)。380 例(88.5%)患者完成了为期 1 年的随访，1 年随访中 317 例(83.4%; N=380)患者未发生癫痫发作，这 12 个月内无癫痫发作的 317 例患者占可评估人群的 73.9% (N = 429)。在 98.8% 的患者中，添加氯巴嗪的主要原因是当前治疗对癫痫发作控制欠佳。在一年的随访中，共有 113 例(22.6%)患者经历了至少一次癫痫发作，其中 103 例(20.6%)患者经历了 386 次癫痫发作。

结论:该研究提供了初步证据，氯巴嗪作为一种辅助治疗，在单药治疗不稳定的癫痫患者中是有效的，且耐受性良好。

22. 柴胡芳香油减轻红藻酸诱发的癫痫样行为及其潜在的机制

The Aerial Parts of Bupleurum Chinense DC. Aromatic Oil Attenuate Kainic Acid-Induced Epilepsy-Like Behavior and Its Potential Mechanisms.

Biomed Res Int. 2022 Apr 11;2022:1234612.

doi: 10.1155/2022/1234612

Xiaomao Li # 1, Yan Liu # 1, Siyi Wang 1, Yikai Jiang 1, Adnan Mohammed Algradi 1, Yuanyuan Zhou 1, Juan Pan 1, Wei Guan 1, Haixue Kuang 1, Bingyou Yang 1

中草药柴胡提取物芳香油(BAO)可用于治疗癫痫，本研究旨在探讨 BAO 对红藻酸 (KA-) 诱导的癫痫大鼠的治疗效果及其抗癫痫作用的可能机制。通过 GC-MS 分析 BAO 的成分和含量，并口服 BAO 以缓解 KA 脑注射诱发的癫痫行为，癫痫大鼠的行为是由 Racine 分级标准确定。采用苏木精-伊红染色 (HE)、Nissl 染色、免疫组化、Elisa、Western blot 等方法研究 BAO 的抗癫痫机制，并通过低 Mg²⁺细胞外液诱导的海马神经元癫痫细胞模型验证其可能机制。BAO 的主要成分是萜类和脂肪族化合物，BAO 可以改善 KA 诱导的海马癫痫样行为、神经炎症和海马中神经递质异常。此外，BAO 可以调节 GABA、NMDAR1、Notch1 和 MAP2 的表达，从而改善癫痫症状，这些结果也在细胞水平上得到了验证。这些结果表明，BAO 可以通过 Notch/NMDAR/GABA 途径的作用缓解癫痫样行为。

23. 克米唑和曲唑酮是斑马鱼 STXBP1 疾病模型的有效抗癫痫治疗药物

Clemizole and Trazodone are Effective Antiseizure Treatments in a Zebrafish Model of STXBP1 Disorder.

Epilepsia Open. 2022 Apr 22.

doi: 10.1002/epi4.12604

Maia Moog 1, Scott C Baraban 1 2

stxbp1b 是一个与人类共享 79%氨基酸序列的同源基因, 由 CRISPR-Cas9 产生的斑马鱼在 stxbp1b 中有 12 个碱基对的缺失, 这导致在发育阶段表现出自发的电痉挛, 这使得斑马鱼 stxbp1b 突变体可用来测试抗癫痫治疗药物的疗效。本研究旨在测试已批准用于临床的抗癫痫药物和两种最近发现的具有抗癫痫活性的药物。将同型 stxbp1b 斑马鱼幼体(受精后 4 天)用琼脂糖包埋, 并使用放置在中脑局部电极现场记录监测电痉挛活动。在基线和连续药物暴露(1mM, 浸浴)45 分钟后, 评估了发作性事件的频率。由对药物治疗和基因型不知情的实验人员对编码文件进行分析。苯妥英、丙戊酸钠、乙琥胺、左乙拉西坦和地西洋对 stxbp1b 突变斑马鱼的发作样事件频率没有影响。克米唑和曲唑酮分别减少了 stxbp1b 突变斑马鱼的发作样事件频率的 80% 和 83%。这些结果表明, 具有 5-羟色胺受体结合亲和力的药物存在有效的抗癫痫疗效。克米唑和曲唑酮先前在斑马鱼模型中被确定为治疗 Dravet 综合症的药物, 主要是基于这些临床前期的斑马鱼研究, 这两种药物双盲临床试验已经取得进展。本研究将该方法扩展到代表 STXBP1 相关疾病的临床前期斑马鱼模型中, 且提示未来可能需要进行临床研究。

24. 柴胡多糖通过氧化应激信号途径减弱癫痫样行为

The Polysaccharides from the Aerial Parts of Bupleurum chinense DC Attenuate Epilepsy-Like Behavior through Oxidative Stress Signaling Pathways.

Oxid Med Cell Longev. 2022 Apr 7;2022:7907814.

doi: 10.1155/2022/7907814

Xiaomao Li # 1, Yan Liu # 1, Siyi Wang 1, Yikai Jiang 1, Adnan Mohammed Algradi 1, Yuanyuan Zhou 1, Wei Guan 1, Juan Pan 1, Haixue Kuang 1, Bingyou Yang 1

柴胡是一种具有悠久药用历史的中药, 常作为治疗癫痫的处方药的主要成分。柴胡的土表上部分, 其功效和成分与柴胡相似。因此, 我们推测柴胡的土表上部分可以用于治疗癫痫。我们提取柴胡的土表上部分的多糖成分, 探索其对癫痫的治疗作用及其潜在的作用机制。我们还研究了柴胡土表上部分的化学特征, 采用红外光谱和高效液相色谱对多糖进行了分析。为了确定气生部分多糖(ABPs)对癫痫的治疗作用, 我们建立了红氨酸(KA-)诱导的癫痫大鼠模型, 通过 H&E 染色、尼氏染色、免疫组化、生化分析、ELISA 和 Western blot 分析, 探讨 ABPs 治疗癫痫的作用机制。ABP 中的单糖含量分别为半乳糖醛酸(45.19%)、半乳糖(36.63%)、阿拉伯糖鼠李糖(12.13%)和甘露糖(6.05%), ABP 的平均分子量为 1.38×10^3 kDa。ABP 可改善 KA 诱导癫痫大鼠海马损伤及神经元功能, 还能显著抑制 KA 诱导大鼠海马氧化应激。更重要的是, ABP 可调控 PI3K/Akt/GSK-3 β

通路中 TREM2 的活化, 包括增加超氧化物歧化酶和乳酸脱氢酶的表达以及降低丙二醛的表达, 从而抑制神经元凋亡。目前研究明确了 ABP 在抑制癫痫发展中的潜在作用, 表明 ABP 可以通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路和氧化应激来上调 TREM2, 减轻神经元凋亡。

25. 马缨丹水提取物可减轻红藻酸诱导小鼠的癫痫发作、记忆障碍和焦虑: GABA 水平、氧化应激、免疫和神经元损失调节的证据

An aqueous extract of Lantana camara attenuates seizures, memory impairment, and anxiety in kainate-treated mice: Evidence of GABA level, oxidative stress, immune and neuronal loss modulation.

Epilepsy Behav. 2022 Apr;129:108611.

doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108611

Antoine Kavaye Kandeda 1, Symphorien Talom Mabou 2, Clémentine Moutchida 3

背景:癫痫是一种以自发性反复发作为特征的神经系统疾病。马缨丹(马鞭草科)是喀麦隆传统医学中用于治疗痴呆、癫痫和睡眠障碍的一种植物。因此,本研究旨在评估马缨丹叶水提取物对红藻酸盐诱发小鼠癫痫发作的抗癫痫作用,并探讨其可能的作用机制。

方法:小鼠分为两组:正常对照组给予 0.9%生理盐水(10 ml/kg, 腹腔注射)和红藻酸盐组(10 mg/kg, 腹腔注射)。所有出现癫痫状态的小鼠都被单独观察是否有自发的发作。诱导癫痫持续状态 18 天后,将自发性癫痫发作的小鼠分成 6 组,每组 7 只,按以下方法处理:红藻酸盐组给予 0.9%生理盐水(10 ml/kg, p.o),两个阳性对照组丙戊酸钠(300 mg/kg, p.o)或吡拉西坦(200 mg/kg, p.o),三个试验组给予提取物(230、460 和 917 mg/kg, p.o)。对照组给予 0.9%生理盐水(10 ml/kg, p.o)。这些治疗持续 14 天,每天观察动物 6 小时发作情况。随后,对动物进行焦虑障碍和记忆障碍评估,然后处死动物,收集海马或前额叶皮层进行组织学和生物化学分析。此外,储存海马的稀释液并进行白血球计数。

结果:与丙戊酸钠相比,马缨丹的水提取物(460mg/kg)明显降低($P < 0.001$)癫痫发作的次数和持续时间。此外,它还显著提高了海马和前额叶皮层中的 GABA 水平,且保护这些器官免受氧化应激。当该提取物为 230mg/kg 时,对海马白细胞数量的减少作用最为显著。最后,该提取物(917mg/kg)明显减少了海马 CA1、CA2 和 CA3 区域的神经元损失。以上所有这些都与阴性对照组进行比较。

结论:马缨丹水提取物具有类似丙戊酸钠的抗癫痫作用。因此,有必要利用体外和体内的癫痫模型对该提取物中的生物活性分子的作用进行深入研究。

26. 评估作为 T 型 Ca²⁺通道阻断剂的潜在抗惊厥剂氟化 N-苯甲酰胺烯胺酮

Evaluation of potential anticonvulsant fluorinated N-benzamide enamines as T-type Ca²⁺ channel blockers.

Bioorg Med Chem. 2022 Apr 22;65:116766.

doi: 10.1016/j.bmc.2022.116766

Isis J Amaye 1, Patrice L Jackson-Ayotunde 2, Miguel Martin-Caraballo 3

三氟甲基化 N-苯甲酰胺烯胺酮已被确定为治疗耐药癫痫的潜在抗惊厥药物。T 型 Ca²⁺通道是抗癫痫药物的重要靶点。我们实验室已经开发了几种氟化 N-苯甲酰胺胺酮类似物，并对其靶向 T 型 Ca²⁺通道的能力进行了评估。利用全细胞电压钳记录，我们发现了两种对 T 型 Ca²⁺通道有显著抑制作用的间三氟甲基 N-苯甲酰胺烯胺酮，这些化合物对电压激活的 Na⁺通道没有影响。我们还评估了氟化 N-苯甲酰胺胺酮类似物对 T 型 Ca²⁺通道亚基 Cav3.2 和 Cav3.3 的影响。间三氟甲基 n-苯甲酰胺胺酮类似物改变了 Cav3.2 T 型 Ca²⁺通道的稳态失活，导致通道失活恢复时间显著增加。氟化 N-苯甲酰胺胺酮类似物对 T 型 Ca²⁺通道的门控机制无影响，其对 Ca²⁺电流的激活和失活时间常数均无影响。相反，三氟甲基氨基苯甲酰胺导联类似物改变了 Cav3.3 T 型 Ca²⁺通道的门控机制，通过降低通道的激活和失活时间常数得到证明。对 Cav3.3 T 型 Ca²⁺通道失活动力学无影响。目前的结果表明，间取代三氟甲基 n-苯甲酰胺胺酮类似物通过不同的机制靶向 T 型 Ca²⁺通道亚基。间三氟甲基 n-苯甲酰胺胺酮类似物可能会设计出更特异性的 T 型 Ca²⁺通道阻滞剂来治疗癫痫发作。

生酮饮食

1. 肠道微生物组和生酮饮食：优化治疗婴儿痉挛症的途径

The gut microbiome and the ketogenic diet: A pathway towards treatment optimization in infantile spasms

EBioMedicine. 2022 Apr;78:103924.

doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103924

Cian McCafferty 1

用生酮饮食治疗癫痫有利有弊。从积极的一面来看，与神经活性药物相比，饮食干预为癫痫神经系统提供了一种更微妙的推动，而且副作用的可能性更低。消极的一面是，一种彻底改变人类核心行为(如吃东西)的干预，承诺(并带来)服从的极端挑战。作为一种植根于古代的干预手段，饮食可以进行合理的、基于证据的修改，以提高其有效性和适用性。如果这些修改成功，生酮饮食甚至可能超过药物治疗，成为许多癫痫症状的一线治疗。