



# 癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS  
2023年1月(第十二期)

本期责任编辑：蒋国会教授  
时讯总编辑：景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会  
卫材(中国)药业有限公司协助排版

## 药物研究 ..... 6

### 大麻二酚 ..... 6

1. 使用低剂量大麻二酚控制罕见严重耐药性癫痫发作的初步研究 ..... 6
2. 大麻二酚调节人体组织中的 GABA 能神经传递 ..... 6
3. 大麻二酚作为抗癫痫策略的进展和挑战：临床前证据 ..... 7
4. 大麻二酚对难治性癫痫患者的长期疗效和安全性：扩大获取计划的 4 年结果 ..... 7
5. 分析 YouTube 视频作为大麻二酚治疗癫痫的可靠性和有效性的信息来源 ..... 8
6. 难治性癫痫持续状态中的大麻二酚：临床经验回顾 ..... 8
7. 使用大麻类药物治疗难治性癫痫的儿童临床结果数据 - 来自英国医学大麻登记处的分析 ..... 9

### 布瓦西坦 ..... 10

1. 癫痫持续状态中的布瓦西坦或左乙拉西坦？：来自光敏性模型的经验教训 ..... 10
- 拉考沙胺 ..... 10
1. 拉考沙胺在儿童中的使用：巴西一家三级医疗中心的经验 ..... 10
  2. 儿童癫痫患者短期静脉输注拉考沙胺的安全性和耐受性：一项开放标签的 2/3 期试验 ..... 11
  3. 拉考沙胺单药治疗对癫痫患者睡眠结构的影响：初步证据 ..... 11

### 左乙拉西坦 ..... 12

1. 左乙拉西坦会导致癫痫患者出现严重的精神症状 ..... 12
2. PBPK 建模在预测孕期左乙拉西坦母胎药代动力学中的应用 ..... 12
3. 左乙拉西坦治疗对心电图参数的影响 ..... 13
4. 左乙拉西坦与苯巴比妥一线治疗新生儿惊厥的比较研究 ..... 13

### 吡仑帕奈 ..... 14

1. 顽固性 GRIN2D 相关发育性和癫痫性脑病的吡仑帕奈治疗：病例报告和文献复习 ..... 14
2. 言语流畅性 fMRI 检测吡仑帕奈对局灶性癫痫患者的抗癫痫作用和情感副作用 ..... 15
3. 吡仑帕奈非竞争性 AMPA 谷氨酸受体拮抗作用作为对抗脑淀粉样变性海马过度兴奋和认知缺陷的策略 ..... 15
4. 开始服用吡仑帕奈作为添加治疗后癫痫患者的睡眠-觉醒周期和日间嗜睡 ..... 16

### 丙戊酸 ..... 16

1. 丙戊酸、双丙戊酸、丙戊酰胺：适应症的差异是否合理？ ..... 16
2. LC-MS/MS 法测定人血清中的丙戊酸及其六种代谢物及其在癫痫患者与碳青霉烯类药物相互作用中的应用 ..... 17
3. 丙戊酸盐对癫痫干扰睡眠模式的影响 ..... 18

托吡酯.....	18
1. 静脉注射托吡酯治疗癫痫持续状态的潜力.....	18

## 临床研究..... 20

1. 拉莫三嗪两种不同滴定方案在初诊癫痫患者中的保留率、安全性和有效性比较.....	20
2. 癫痫治疗选择概述.....	20
3. 由于 PLPBP/PLPHP 缺乏而患有吡哆醇依赖性癫痫的婴儿无高度节律失常和阵发性眼头运动的婴儿痉挛.....	21
4. 接受抗癫痫药物治疗时的母乳喂养：来自 ILAE 女性工作组的系统评价.....	21
5. 埃塞俄比亚东北部德西综合专科医院癫痫患者的代谢综合征及其相关因素：以医院为基础的横断面比较研究.....	22
6. 治疗中出现的不良事件和抗癫痫药物实际药品负担.....	23
7. 耐药性局灶性癫痫管理的未满足需求和前景：一项意大利研究.....	23
8. 一种新的 BCL11A 多态性影响基因表达、治疗反应和癫痫风险：一项多中心研究.....	24
9. 三个月补充叶酸对高同型半胱氨酸血症合并癫痫患者早期血管异常的影响.....	24
10. 锻炼、服药依从性和月经周期：这些对癫痫发作风险有多大影响？.....	25
11. 深度思考——预测初诊癫痫的初始治疗反应.....	25
12. 儿童 TSC 相关癫痫和难治性癫痫患者长期使用依维莫司治疗期间的脑电图发现.....	26
13. 一种新的 BCL11A 多态性影响基因表达、治疗反应和癫痫风险：一项多中心研究.....	26
14. 三级癫痫中心青少年肌阵挛性癫痫患者的睡眠质量和昼夜节律概况：病例对照研究.....	27
15. 癫痫患者的精神合并症：在弱势社区进行的基于人群的评估.....	27
16. 抗癫痫药物在中风引起的急性症状性新生儿惊厥中的疗效：一项系统回顾.....	28
17. 维生素在癫痫中的作用.....	29
18. 预测青少年失神癫痫抗癫痫药物反应的临床和电生理学特征.....	29
19. 低剂量芬氟拉明治疗向日葵综合征的随访：一项非随机对照试验.....	30
20. 妊娠期抗癫痫药物的管理：过去十年的进展.....	30
21. 发育性和癫痫性脑病 76：病例报告和文献复习.....	31
22. 成人急性缺血性卒中后惊厥预防的比较有效性和安全性.....	31
23. 新诊断癫痫的治疗结果：系统评价和荟萃分析.....	32
24. 中风后慢性抗惊厥药物使用相关的急性症状性惊厥.....	33
25. 当前关于在妊娠期使用抗惊厥药的安全问题.....	34
26. 老年癫痫患者虚弱与抗癫痫药物耐受性之间的关联.....	34

27. 妊娠期癫痫持续状态.....	35
28. 预防癫痫女性的致畸性.....	35
29. 癫痫患者服药依从性的决定因素：一项多中心、横断面调查.....	36
30. 可能的心因性非癫痫发作病例的前瞻性多中心队列研究：一年随访检查的结果.....	36
31. 耐药性癫痫患者合理综合治疗的范围综述.....	37
32. 儿科患者新发难治性癫痫持续状态 (NORSE)：原因、特征和结果.....	38
33. 儿童难治性局灶性癫痫发作辅助治疗的比较抗癫痫药物：系统评价和网络荟萃分析.....	38
34. 添加褪黑激素对成人患者单纯特发性全身性强直阵挛性癫痫发作结局和睡眠质量的影响：横断面、随机、 双盲、安慰剂对照临床试验.....	39
35. 接受手术治疗的耐药性癫痫儿科患者抗癫痫药物的使用减少.....	39
36. 133 例抗癫痫药物性肝损伤患者的临床和肝脏生化表型及结局.....	40
37. 澳大利亚抗癫痫药物妊娠登记的社区效益经济评估.....	40

## 机制研究..... 42

1. 白杨素纳米乳抗锂/毛果芸香碱致大鼠癫痫持续状态的设计与评价；强调配方、神经元兴奋性毒性、氧化应 激、小胶质细胞极化和 AMPK/SIRT-1/PGC-1A 通路.....	42
2. 内源性大麻素的双重作用抗癫痫药地西洋对戊四唑诱发的小鼠癫痫发作的活性.....	42
3. 洞察生酮饮食的细胞相互作用和分子机制以综合治疗癫痫.....	43
4. 癫痫 HEDGEHOG 信号中 SMOOTHENED 的有效拮抗剂.....	43
5. 髓祥利尿剂托拉塞米而非阿佐塞米增强咪达唑仑在出生窒息大鼠模型中的抗癫痫发作和疾病缓解作用.....	44
6. 芬戈莫德对青霉素诱导大鼠的抗炎和电生理作用.....	44
7. 钾离子通道在癫痫中的作用：关注当前的治疗策略.....	45
8. 雷诺嗪与一些经典抗癫痫药的拮抗作用——等辐射线分析.....	46
9. 与神经元分化因子 2 (NEUROD2) 突变相关的癫痫性痉挛对联合氨己烯酸和大剂量泼尼松龙治疗有反应.....	46
10. 双氯芬酸钠对戊四唑惊厥大鼠癫痫发作的影响.....	47
11. 新生儿惊厥后立即进行瘦素治疗对血清凝聚素和 VEGF 水平以及脑氧化应激相关蛋白和神经行为表型的影 响.....	47
12. 在 KCNT1 相关癫痫中发现靶向 K Na 1.1 通道的药物的方法.....	48
13. 海马神经元回路功能的破坏取决于阿尔茨海默病 APP/PS1 小鼠模型的行为状态.....	48
14. 栀子苷和阿司匹昔改变毛果芸香碱诱导的小鼠癫痫发作后 COX-2 和 GluN2B 受体的表达.....	49
15. Ro25-6981 通过 Nrf2/ARE 通路减轻缺血/再灌注大鼠的氧化应激，从而减轻神经元损伤并改善认知缺陷..	50

16. 癫痫和偏头痛共病相关药物靶点和机制的生物信息学和网络药理学分析 ..... 50

## 药物新载体 ..... 51

1. 用于增强癫痫治疗的拉莫三嗪鼻塞靶向脑的配方和表征 ..... 51

## 其他药物 ..... 52

1. 间充质干细胞治疗癫痫的治疗潜力及其与抗癫痫药物的相互作用 ..... 52

2. 丹参酮 II A 通过突触可塑性改善癫痫大鼠认知功能的机制研究 ..... 53

3. 揭示悬铃木最有效的抗惊厥部分：及其急性和亚急性毒性 ..... 53

4. 生酮饮食在 LENNOX-GASTAUT 综合征管理中的文献复习 ..... 54

5. 平衡麻醉药对癫痫持续状态的利弊 ..... 55

6. 蝎毒肽 HSTX2 通过 CIRC\_0001293/MiR-8114/TGF- $\beta$ 2 轴抑制 PTZ 诱导的小鼠癫痫发作 ..... 55

7. 通过同位素稀释-UHPLC-MS/MS 评价醋酸艾司利卡西平对大鼠吡仑帕奈药代动力学的影响 ..... 56

## 副作用 ..... 56

1. 治疗中出现的不良事件和抗癫痫药物的实际药物负荷 ..... 56

# 药物研究

## 大麻二酚

### 1. 使用低剂量大麻二酚控制罕见严重耐药性癫痫发作的初步研究

A Pilot Study on the Use of Low Doses of CBD to Control Seizures in Rare and Severe Forms of Drug-Resistant Epilepsy

Life (Basel). 2022 Dec; 12(12): 2065. DOI: 10.3390/life12122065

Gabriela Pesántez Ríos, Luciana Armijos Acurio, Ruth Jimbo Sotomayor, Victor Cueva, Ximena Pesántez Ríos, Hugo Navarrete Zambrano, Samuel Pascual, Galo Pesántez Cuesta

大麻二酚(CBD)因其抗惊厥特性，而用于耐药性癫痫的辅助治疗。此项回顾性观察研究评估低剂量 CBD 相关抗癫痫药物治疗耐药性癫痫患者至少 12 个月对癫痫发作强度和频率的影响。该研究包括 34 名患者。最常见的癫痫诊断是局灶性症状性癫痫和 Lennox-Gastaut 综合征 (35.2%)。在随访期间，癫痫发作频率在统计学上显著下降 ( $p < 0.001$ )。很大比例的患者 (16 名) 在研究结束时癫痫发作的总体控制达到 100% 改善，12 名患者改善  $\geq 75\%$ ，3 名患者改善  $\geq 50\%$ ，2 名患者改善  $\geq 25\%$ ；仅 1 名患者的改善低于 25%。这项拉丁美洲研究表明，在常规抗癫痫治疗时长期添加 CBD 治疗，可显著降低不同病因癫痫的发作频率、持续时间和发作严重程度，对严重的致残癫痫发作尤其有效，改善个人及其家庭的生活质量。

### 2. 大麻二酚调节人体组织中的 GABA 能神经传递

GABAergic Neurotransmission in Human Tissues Is Modulated by Cannabidiol

Life (Basel). 2022 Dec; 12(12): 2042. DOI: 10.3390/life12122042

Gabriele Ruffolo, Alessandro Gaeta, Beatrice Cannata, Camilla Pinzaglia, Eleonora Aronica, Alessandra Morano, Pierangelo Cifelli, Eleonora Palma

最近，植物大麻素 (pCBs) 治疗不同在不同疾病中的潜在用途引起了科学界的极大关注。在不同的多氯联苯中，CBD 显示出独特的生物学特性，使其成为具有高安全性的有前途的分子，已被批准作为难治性癫痫患者的添加治疗，也用于 Dravet 综合征(DS)、Lennox-Gastaut 综合征(LGS)和结节性硬化症(TSC)。CBD 在药理学上被认为是一种“脏药”，因其结合不同的靶标并激活多种细胞通路。GABA 能损伤是癫痫发生期间的关键过程之一，能够诱导中枢神经系统 (CNS) 广泛的过度兴奋，从而导致癫痫发作。我们通过在爪蟾卵母细胞中使用人脑膜微移植方法和电生理记录，确认了 CBD 在不同形式的耐药癫痫患者的脑组织中调节 GABA 能神经传递的能力，如 DS、TSC、局灶性皮质发育不良(FCD) IIb 型和颞叶癫痫(TLE)。此外，利用编码人类 GABA<sub>A</sub> 受体亚基的 cDNA，我们发现 CBD 经  $\alpha 1\beta 2$  受体产生效应，而经典苯二氮卓类药物则如预期中无效。

### 3. 大麻二酚作为抗癫痫策略的进展和挑战：临床前证据

Advances and Challenges of Cannabidiol as an Anti-Seizure Strategy: Preclinical Evidence

Int J Mol Sci. 2022 Dec; 23(24): 16181. DOI: 10.3390/ijms232416181

Cecilia Zavala-Tecuapetla, Hiram Luna-Munguia, María-Leonor López-Meraz, Manola Cuellar-Herrera

自古以来就有将大麻作为药用的记载，其中，大麻素和大麻二酚 (CBD) 是从植物大麻中提取的，在过去几年中已成为一种具有抗癫痫潜力的有效分子。本文概述最近的文献，表明 CBD 的药理学特征（溶解度、代谢、药物-药物相互作用等）、CBD 与多个分子靶点的相互作用、以及 CBD 抗癫痫用于急性发作模型和慢性癫痫模型的临床前研究进展。我们还强调了最近对其他天然大麻素和 CBD 的合成衍生物的关注，它们可能具有抗癫痫发作的治疗潜力。本文回顾的所有科学研究都鼓励继续研究 CBD 及其相关化合物，不仅治疗癫痫，尤其关注其对耐药性癫痫的可能疗效，因为迫切需要新的有效药物来治疗耐药性癫痫。

### 4. 大麻二酚对难治性癫痫患者的长期疗效和安全性：扩大获取计划的 4 年结果

Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: 4-year results from the expanded access program

Epilepsia. 2022 Dec 20. DOI: 10.1111/epi.17496

Jerzy P Szaflarski, Orrin Devinsky, Merrick Lopez, Yong D Park, Pilar Pichon Zentil, Anup D Patel, Elizabeth A Thiele, Robert T Wechsler, Daniel Checketts, Farhad Sahebkar

目标：2014 年启动的大麻二酚 (CBD) 扩展获取计划 (EAP) 为美国 35 个癫痫中心的难治性癫痫 (TRE) 患者提供附加 CBD。之前的出版物报告了截至 2016 年 12 月的结果；在此，我们展示截至 2019 年 1 月的有效性和安全性结果。

方法：患者接受植物来源的高度纯化的 CBD (Epidiolex®; 100 mg/mL 口服溶液)，从 2-10 mg/kg/d 增加到耐受或最大 25-50 mg/kg/d 剂量，具体取决于研究地点。疗效终点包括每月惊厥和总癫痫发作频率中位数与基线相比的百分比变化，以及长达 192 周的 12 周访问窗口中 ≥50%、≥75% 和 100% 的反应率。每次就诊时记录不良事件 (AE)。

结果：在安全性分析集中的 892 名患者中，322 名 (36%) 退出；缺乏疗效 (19%) 和不良事件 (7%) 是最常报告的退出的主要原因。中位 (范围) 年龄为 11.8 岁 (0-74.5)，患者在基线时服用中位 (范围) 3 (0-10) 种抗癫痫药物 (ASM)；最常见的 ASM 是氯巴占 (47%)、左乙拉西坦 (34%) 和丙戊酸盐 (28%)。CBD 最高剂量的中位数为 25 mg/kg/d；中位暴露持续时间为 694 天。与基线相比，惊厥发作的中位百分比降低范围为 50%-67%，总发作范围为 46%-66%。惊厥性发作反应率 (减少 ≥50%、≥75% 和 100%) 分别为跨访视窗口患者的 51%-59%、33%-42% 和 11%-17%。88% 的患者报告了 AE，41% 的患者报告了严重的 AE；8% 的患者因为 AE 而退出。研究期间有 20 例死亡被研究者认为与治疗无关。最常见的 AE (≥20% 的患者) 是腹泻 (33%)、癫痫发作 (24%) 和嗜睡 (23%)。

意义：附加 CBD 与长达 192 周的持续癫痫发作减少相关，具有可接受的安全性，可用于 TRE 的长期治疗。

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

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

Epilepsy Behav. 2023 Jan;138:10901. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109017

Hakan Silek, Ozgur Bilgin Topcuoglu

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

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

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

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

## 6. 难治性癫痫持续状态中的大麻二酚：临床经验回顾

Cannabidiol in refractory status epilepticus: A review of clinical experiences

Seizure. 2022 Dec;103:115-119. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.11.006

Duda, J (Duda, Joanna Reinert, J Reinert, Justin P

目的：总结和评估难治性癫痫持续状态的临床经验，其中大麻二酚 (CBD) 用于终止癫痫发作活动。方法：在 PubMed、MEDLINE、Scopus 和 CINAHL 上对 2022 年 5 月至 2022 年 6 月进行了全面的文献回顾医学参考图书管理员使用以下搜索词提供帮助：“大麻二酚”[MAJR]、“癫痫状态”[MAJR]、“新发难治性癫痫持续状态”和“大麻二酚”。包括提供给药方案和患者结果的报告。结果：筛选了 32 篇文章。这篇综述选择了五篇文章，详细介绍了 11 名患者的临床过程。11 名患者中有 5 名在慢性癫痫阶段接受了 CBD，而其余 6 人是在急性癫痫持续状态期间接受的。患者平均接受了 9 次试验抗癫痫药 CBD 给药前的药物，之后 11 名患者中有 9 名癫痫发作活动减少。CBD 的剂量范围为 5-25 mg/kg/天，并根据患者对治疗的反应进行滴定。在癫痫发作停止后报告不良反应相对较轻，一般仅限于胃肠道不适。结论：CBD 可能为难治性癫痫持续状态提供一种潜在有效和安



全的治疗策略，包括新发难治性癫痫持续状态和热性感染相关癫痫患者综合征。一个潜在的药品-药品 CBD 与抗癫痫药物之间的相互作用需要进行明智的监测。需要进行额外的研究以确定该药物的最终剂量策略。

## 7. 使用大麻类药物治疗难治性癫痫的儿童临床结果数据 - 来自英国医学大麻登记处的分析

Clinical Outcome Data of Children Treated with Cannabis Based Medicinal Products for Treatment Resistant Epilepsy - Analysis from the UK Medical Cannabis Registry

Neuropediatrics. 2023 Jan 30. DOI: 10.1055/a-2002-2119

Simon Erridge, Carl Holvey, Ross Coomber, Jonathan Hoare, Shaheen Khan, Michael Platt, James Rucker, Mark Weatherall, Sushil Beri, Mikael Sodergren

背景 目前缺乏高质量的证据来证明基于大麻的医药产品在治疗儿童难治性癫痫 (TRE) 方面的有效性和安全性。方法 对来自英国医学大麻登记处的 TRE 儿童 (<18 岁) 病例系列进行了分析。主要结果是癫痫发作频率减少 50% 以上、小儿癫痫评分 (IPES) 影响的变化和不良事件的发生率。结果 35 名患者被纳入分析。患者在治疗期间接受了以下处方——CBD 分离油 (n=19)、CBD 广谱油 (n=17) 和 CBD/Δ9-THC 联合疗法 (n=17)。23 名 (65.7%) 患者的癫痫发作频率降低了 ≥50%。94. 接受 CBD 和 Δ9-THC 治疗的患者中有 1% (n=16) 观察到癫痫发作频率降低 ≥50%，而接受 CBD 分离株和广泛治疗的患者分别为 31.6% (n=6) 和 17.6% (n=3) - 光谱 CBD 产品 (p < 0.001)。16 名患者 (45.7%) 报告了 26 起 (74.3%) 不良事件。其中大多数为轻度 (n=12; 34.2%) 和 中度 (n=10; 28.6%)。结论 本研究的结果表明，在接受 CBMP 治疗的 TRE 儿童中，癫痫发作频率提高是一个积极信号。此外，结果表明 CBMPs 在短期内具有良好的耐受性。局限性意味着无法在这个开放标签的案例系列中确定因果关系。16 名患者 (45.7%) 报告了 3% 的不良事件。其中大多数为轻度 (n=12; 34.2%) 和 中度 (n=10; 28.6%)。结论 本研究的结果表明，在接受 CBMP 治疗的 TRE 儿童中，改善癫痫发作频率具有积极意义。此外，结果表明 CBMPs 在短期内具有良好的耐受性。局限性意味着无法在这个开放标签的案例系列中确定因果关系。16 名患者 (45.7%) 报告了 3% 的不良事件。其中大多数为轻度 (n=12; 34.2%) 和 中度 (n=10; 28.6%)。结论 本研究的结果表明，在接受 CBMP 治疗的 TRE 儿童中，改善癫痫发作频率是一个积极信号。此外，CBMPs 在短期内具有良好的耐受性。

## 布瓦西坦

### 1. 癫痫持续状态中的布瓦西坦或左乙拉西坦? : 来自光敏性模型的经验教训

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

Epilepsy Behav. 2023 Jan;138:109018. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109018

Dorothee Kasteleijn-Nolst Trenite, Ronald C Reed

首先, 简要介绍了使用脑电图作为抗癫痫药物 (ASM) 开发中疗效的生物标志物的情况。自 1950 年代以来, 对间歇性光刺激 (IPS) 的广义癫痫样脑电图反应, 特别是光阵发性脑电图反应或 PPR, 是一种可靠的可重复测量。随着时间的推移, “光敏性模型”在同一患者体内测试潜在的新口服 ASM 的影响以及剂量范围数据对 PPR 的影响已经成功开发。经典的光敏性模型包括 IPS 和用于 ASM 测量的血液采样, 在连续三天的上午 8 点到下午 5 点之间每小时进行一次。这种单盲、安慰剂对照、药代动力学-药效学 (PK/PD) 模型现在通常用作概念验证阶段 2a 试验。对于全身性强直阵挛性癫痫持续状态 (GTCSE), 了解 CNS 进入时间和静脉注射 ASM 治疗后的影响分钟数尤其重要, 因为“时间就是大脑”。因此, 我们成功地将模型换成具有时间效率的模型, 在等效剂量的静脉注射布瓦西坦 (BRV) 和左乙拉西坦 (LEV) 后几分钟内确定光敏性范围。这种经过修改的设计允许人们监测 FDA 批准的 ASMs 速效, 静脉注射达到 CNS 效果 (即 PPR 消除) 的时间, 是癫痫持续状态治疗的一个关键因素。这篇论文发表在 2022 年 9 月举行的第 8 届伦敦-因斯布鲁克研讨会上关于癫痫持续状态和急性发作的讨论会上。

## 拉考沙胺

### 1. 拉考沙胺在儿童中的使用: 巴西一家三级医疗中心的经验

Use of lacosamide in children: experience of a tertiary medical care center in Brazil

Arq Neuropsiquiatr. 2022 Nov;80(11):1090-1096. DOI: 10.1055/s-0042-1758366

Tayla Taynan Romão, Abraão Iuri Medeiros Angelim, Henrique Jannuzzelli Pires do Prado, Fernanda Veiga de Goes, Maria Elisa Paiva Pires, Rosiane da Silva Fontana, Lais de Carvalho Pires, Alexandre Ribeiro Fernandes, Isabella D'Andrea-Meira

背景: 拉考沙胺 (LCM) 是欧洲和美国批准的第三代抗癫痫药物, 可作为单一疗法或辅助疗法, 用于治疗成人、青少年和儿童的部分性癫痫发作。在巴西, LCM 仅获准用于 16 岁以上患者的治疗。

目的: 评估一组接受 LCM 作为附加治疗的难治性癫痫儿童, 并观察对 LCM 治疗的反应和耐受性。

方法: 一项在三级医疗保健机构进行的回顾性队列研究, 其中包括 26 名 16 岁以下患有难治性癫痫并接受 LCM 作为附加治疗的儿童。每 3 个月安排一次随访, 直至 LCM 治疗 9 个月。

结果：LCM 给药 3 个月后，73.1% 的儿童癫痫发作频率减少了 > 50%，并且大多数患者 (73.9%) 在接下来的 9 个月内保持了这种临床改善。分别在两名和三名儿童中观察到轻度（如嗜睡和行为改变）或严重（癫痫发作恶化）的不良反应。在 LCM 的应答者中，男性患病率较高，伴随抗癫痫药物较少，使用钠通道阻滞剂的患者比例较低。

结论：对于难治性癫痫（主要是局灶性发作）儿科患者，应考虑将拉考沙胺作为早期治疗选择。

## 2. 儿童癫痫患者短期静脉输注拉考沙胺的安全性和耐受性：一项开放标签的 2/3 期试验

Safety and tolerability of short-term infusions of intravenous lacosamide in paediatric patients with epilepsy: An open-label, Phase 2/3 trial

Epilepsia Open. 2022 Dec 18. DOI: 10.1002/epi4.12682

Mark Kristof Farkas, Cynthia Beller, Ali Bozorg, Carrie McClung, Robert Roebing, Tanisia Yates, Nancy Yuen, Iryna Makedonska

目的：评估年龄≥1 个月至<17 岁的癫痫患者静脉内 (IV) 拉考沙胺输注的安全性和耐受性。

方法：这项 2/3 期开放标签试验 (EP0060; NCT02710890) 将患者纳入两个年龄组 (队列 1: ≥8 至 <17 岁; 队列 2: ≥1 个月至 <8 岁)。符合条件的患者正在接受口服拉考沙胺作为辅助治疗或单一疗法 (在开放标签长期试验中或通过处方)，或者在入组前未接受拉考沙胺。患者开始静脉注射拉科酰胺 (2-12 mg/kg/天或 100-600 mg/天; 输注 15-60 分钟) 作为口服拉科酰胺的替代品或作为辅助治疗。主要结果是治疗中出现的不良事件 (TEAE) 和因 TEAE 导致的停药。

结果：总共有 103 名患者入组并完成了试验; 55 名患者被纳入队列 1 (≥8 至 <17 岁)，48 名患者被纳入队列 2 (≥1 个月至 <8 岁)。在筛选前的 4 周内，74 名 (71.8%) 患者出现局灶性发作，12 名 (11.7%) 患者出现全身性发作，2 名 (1.9%) 患者出现未分类发作。大多数患者 (74 [71.8%]) 开始使用拉考沙胺作为辅助静脉治疗。暴露于静脉注射拉考沙胺的平均总持续时间为 1.18 天。79 名 (76.7%) 患者接受了 1 次拉考沙胺静脉输注，20 名 (19.4%) 接受了 2 次，1 名 (1.0%) 接受了 3 次，3 名 (2.9%) 接受了 10 次输注。总体而言，5 名 (4.9%) 患者共有七个 TEAE。在两名或更多患者中报告的唯一 TEAE 是血液甘油三酯升高 (两名 [1.9%])。没有报告严重或严重的 TEAE，也没有患者因 TEAE 而停药。研究者认为没有 TEAE 与药物有关。对于血液学、临床化学参数、生命体征或 12 导联心电图，未观察到与基线一致或临床相关的治疗相关变化。

意义：IV 拉考沙胺在患有癫痫的儿科患者 (≥1 个月至 <17 岁) 中普遍耐受良好，并且没有发现新的安全问题。

## 3. 拉考沙胺单药治疗对癫痫患者睡眠结构的影响：初步证据

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

J Neural Transm (Vienna). 2023 Jan 2. DOI: 10.1007/s00702-022-02581-7

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

拉考沙胺 (LCM) 是第三代抗癫痫药物 (ASM)，其对睡眠结构的影响得到了一些针对耐药性癫痫患者的研究的支持，在这些研究中，LCM 被用作添加治疗。为了收集有关 ASM 对睡眠影响的资料，本研究旨在评估 LCM 单一疗法对局灶性癫痫患者睡眠的影响。10 名诊断为癫痫的患者（平均年龄  $58.00 \pm 14.77$ ，60.0% 为女性，平均每月癫痫发作频率  $1.20 \pm 2.48$ ）被纳入，开始 LCM 作为单一疗法。在基线和 6 个月的随访中通过多导睡眠图评估睡眠结构。观察到癫痫发作频率显著降低 ( $p = 0.004$ )，所有患者在随访时均无癫痫发作。在基线时，8 名患者的睡眠效率较差 ( $< 85\%$ )。睡眠效率在随访中有所提高，只有三名患者的睡眠效率指数  $< 85\%$  ( $p = 0.022$ )。从基线到随访，观察到睡眠潜伏期 ( $p = 0.022$ ) 和入睡后觉醒 ( $p = 0.047$ ) 显著降低。此外，第 1 阶段 ( $Md = 6.70$  vs  $Md = 3.85$ ,  $p = 0.005$ ) 和第 3 阶段 ( $Md = 27.70$  vs  $Md = 22.35$ ,  $p = 0.01$ ) 非快速眼动睡眠的百分比显著下降。这项研究表明，LCM 单一疗法可能对癫痫患者的睡眠结构产生积极影响。在随访中观察到的睡眠效率改善以及睡眠潜伏期和入睡后觉醒的减少，表明接受 LCM 治疗的患者的睡眠稳定性和连续性更好。值得注意的是，所有患者在随访时均无癫痫发作，无癫痫发作也可能与睡眠结构改善有关。

## 左乙拉西坦

### 1. 左乙拉西坦会导致癫痫患者出现严重的精神症状

Levetiracetam induces severe psychiatric symptoms in people with epilepsy

Seizure. 2022 Dec 14;S1059-1311(22)00278-3. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.12.002

Kaiyan Tao, Hongnian Chen, Yuanyuan Chen, Yixue Gu, Xuefeng Wang

背景：药物引起的精神症状是治疗失败的重要原因。在世界范围内，左乙拉西坦已被广泛用于治疗癫痫；然而，已观察到相关的心理行为异常。本研究旨在描述左乙拉西坦引起的严重精神症状的特征，并提出预防和治疗措施。

方法：在这项回顾性整群抽样研究中，分析了服用左乙拉西坦至少 1 个月的患者们的精神症状。

结果：1412 名患者中有 111 名 (7.8%) 表现出严重的精神症状。幻觉、妄想、攻击行为和激动是最常见的表现。部分患者还表现出自杀和自残行为。这些症状主要通过减少左乙拉西坦剂量、停药或在治疗方案中加入抗精神病药物来控制。

结论：左乙拉西坦引起的严重精神症状需要特别注意。

### 2. PBPK 建模在预测孕期左乙拉西坦母胎药代动力学中的应用

Application of PBPK modeling in predicting maternal and fetal pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy

Eur J Pharm Sci. 2023 Feb 1;181:106349. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106349

Jiarui Chen 1, Xiang You 1, Wanhong Wu 1, Guimu Guo 1, Rongfang Lin 1, Meng Ke 1, Pinfang Huang 1, Cuihong Lin

左乙拉西坦目前用于治疗孕妇的癫痫症。怀孕期间左乙拉西坦的血浆浓度急剧下降，孕妇无法维持治疗浓度可导致癫痫发作。本研究旨在预测妊娠期间胎儿和母体血浆暴露于左乙拉西坦的变化，并提供剂量调整建议。基于生理学的药代动力学 (PBPK) 模型是使用 PK-Sim 和 Mobi 软件开发的，并在比较观察到的血浆浓度和药代动力学参数后进行了验证。成功建立并验证了妊娠各阶段母胎左乙拉西坦 PBPK 模型。预测表明，左乙拉西坦的稳态浓度-时间曲线下面积减少到 83，第一、第二和第三个三个月分别为基线值的 62% 和 67%。根据 PBPK 预测，左乙拉西坦的推荐剂量在孕早期、孕中期和孕晚期分别为基线剂量的 1.2、1.6 和 1.5 倍，出于胎儿安全考虑，孕晚期不超过 4000 mg/天。妊娠期左乙拉西坦 PBPK 模型已成功开发和验证，可提供跨妊娠阶段的替代左乙拉西坦给药方案。

### 3. 左乙拉西坦治疗对心电图参数的影响

Effect of levetiracetam therapy on electrocardiographic parameters

Arch Pediatr. 2022 Dec 3;S0929-693X(22)00225-1. DOI: 10.1016/j.arcped.2022.11.002

Hilal Aydin, Oğuzhan Korkut

目的：本研究的目的是比较诊断为癫痫并开始接受左乙拉西坦治疗的患者在治疗前和治疗第 6 个月时的心电图参数。

方法：本研究检查了 30 名诊断为癫痫并接受左乙拉西坦治疗的患者的病历。记录治疗前和治疗第 6 个月时的临床表现、脑电图 (EEG)、头颅磁共振成像 (MRI) 和心电图 (ECG) 数据。

结果：患者的平均年龄为  $10.93 \pm 3.74$  (4-17) 岁；男孩 16 例 (53.33%)。总共发现 13 例 (43.3%) 出现局灶性癫痫发作，17 例 (56.7%) 出现全身性癫痫发作。心电图参数 (PR 间期、QTc、QT 间期和 QRS 持续时间) 的比较显示，在治疗的第 6 个月，PR 间期和 QTc 值缩短，尽管这些变化没有统计学意义。治疗前和第六个月的 ECG 参数在性别和癫痫类型方面没有显著差异 ( $p > 0.05$ )。

结论：在这项研究中，发现左乙拉西坦对心电图参数没有影响。

### 4. 左乙拉西坦与苯巴比妥一线治疗新生儿惊厥的比较研究

A Comparative Study of Levetiracetam and Phenobarbital for Neonatal Seizures as a First Line Treatment

Glob Pediatr Health. 2022 Dec 20;9:2333794X221143572. DOI: 10.1177/2333794X221143572

Nagwa Elsayed Akeel, Hany Abdelaziz Suliman, Ashraf Hamed Al-Shokary, Asmaa Obada Ibrahim, Naglaa M Kamal, Abobakr Abosree Abdelgalil, Moustafa Kotb Elmala, Hatem Hamed Elshorbagy, Khaled Amin Nasef, Ahmed Mahmoud Attia, Mohamed Gamal El Din Fathallah

目的：我们旨在评估与苯巴比妥相比，静脉注射左乙拉西坦作为新生儿癫痫发作一线治疗的效果。

方法：根据纳入标准，对 104 名出现临床癫痫发作的新生儿（0-28 天）进行了研究。他们被平均分配到 2 组；1 个包括接受苯巴比妥治疗的新生儿，另一个包括接受左乙拉西坦治疗的新生儿。新生儿接受 20 mg/kg 的静脉注射药物 A（苯巴比妥）或药物 B（左乙拉西坦）。在持续性癫痫发作中，给予相同药物的第二次负荷剂量。如果在第二次服用同一药物后癫痫发作持续存在，则会交叉使用其他药物。在药物 A 或药物 B（PB 或 LEV）的第一次或第二次负荷剂量后实现癫痫发作停止的新生儿的比例是主要结果测量，前提是他们在接下来的 24 小时内保持无癫痫发作。

结果：在服用 1 或 2 剂左替拉卡坦或苯巴比妥后，分别有 41 名 (78.84%) 和 34 名 (65.38%) 患者的临床癫痫发作停止（并保持 24 小时无癫痫发作）（ $P = .01$ ）。LEV 组新生儿的癫痫发作控制优于 PB 组新生儿（RR = 0.57; 95% CI (0.17, 0.80)）。我们未报告 LEV 组的任何药物不良反应。然而，12 名 (23.07%) 新生儿在 PB 组中出现药物不良反应。

结论：左乙拉西坦被认为是一种安全有效的新生儿惊厥一线抗癫痫药物。

## 吡仑帕奈

### 1. 顽固性 GRIN2D 相关发育性和癫痫性脑病的吡仑帕奈治疗：病例报告和文献复习

Perampanel therapy for intractable GRIN2D-related developmental and epileptic encephalopathy: A case report and literature review

Brain Dev. 2022 Dec 23;S0387-7604(22)00208-X. DOI: 10.1016/j.braindev.2022.12.001

Jiaqing Li, Yalan Zhou, Tangfeng Su, Sanqing Xu

背景：N-甲基-d-天冬氨酸受体 (NMDAR) 是配体门控离子通道，可介导中枢神经系统中的兴奋性突触传递和大脑发育。编码 NMDAR 亚基 GluN2D 的 GRIN2D 突变与广泛的神经发育障碍有关。

方法：我们在患有严重发育和癫痫性脑病的婴儿中报告了一种新的 GRIN2D 变体（NM\_000836.2: c.2024C > T, p.Ala675Val）。通过文献回顾总结了 GRIN2D 相关发育性和癫痫性脑病患者的临床特征和治疗结果。

结果：计算机分析表明，存在于 GluN2D 高度保守的 M3 螺旋中的这种 p.Ala675Val 变体会干扰通道门控。包括多种抗惊厥药、口服皮质类固醇治疗和生酮饮食在内的治疗选择未能控制癫痫发作。最终，吡仑帕奈的辅助治疗带来了显着的电临床改善。

结论：吡仑帕奈可作为 GRIN2D 相关难治性癫痫患者的有益辅助治疗。需要对机制的理解和个案分析才能为患者提供更个性化的治疗。

## 2. 言语流畅性 fMRI 检测吡仑帕奈对局灶性癫痫患者的抗癫痫作用和情感副作用

Verbal fluency fMRI detects anti-seizure effects and affective side effects of perampanel in people with focal epilepsy

Epilepsia. 2022 Dec 16. DOI: 10.1111/epi.17493

Fenglai Xiao, Lorenzo Caciagli, Britta Wandschneider, Marine Fleury, Lawrence Binding, Davide Giampiccolo, Andrea Hill, Marian Galovic, Jaqueline Foong, Dong Zhou, Josemir W Sander, John S Duncan, Matthias J Koepp

吡仑帕奈是一种突触后  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic (AMPA) 受体的非竞争性拮抗剂，可有效控制局灶性至双侧强直阵挛发作，但也已知会增加愤怒。使用统计参数映射衍生的激活测量和任务调制功能连接（心理生理学相互作用），我们调查了 14 名局灶性癫痫患者，他们在吡仑帕奈的附加治疗前后进行了两次言语流畅性 fMRI。为了进行比较，我们纳入了 28 名癫痫患者，其倾向与临床特征相匹配，他们进行了两次扫描，但其间 ASM 方案没有变化。在开始使用吡仑帕奈后，个体在左眼眶额叶皮层 (OFC) 中具有更高的任务相关激活，皮层下区域（包括左丘脑和左尾状核）中与任务相关的激活较少，与任务相关的丘脑-尾状核和尾状核-黑质连接性较低。在左 OFC 和楔前叶与左内侧额叶之间观察到与任务相关的连接减少。我们的结果强调了与局灶性至双侧强直阵挛发作（丘脑和尾状核）的有益治疗效果相关的大脑区域，以及吡仑帕奈增加愤怒和攻击性 (OFC) 的不良情感副作用。

## 3. 吡仑帕奈非竞争性 AMPA 谷氨酸受体拮抗作用作为对抗脑淀粉样变性海马过度兴奋和认知缺陷的策略

Non-competitive AMPA glutamate receptors antagonism by perampanel as a strategy to counteract hippocampal hyper-excitability and cognitive deficits in cerebral amyloidosis

Neuropharmacology. 2023 Mar 1;225:109373. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109373

Laura Bellingacci, Martina Tallarico, Andrea Mancini, Alfredo Megaro, Carmen De Caro, Rita Citraro, Giovambattista De Sarro, Alessandro Tozzi, Massimiliano Di Filippo, Miriam Sciacaluga, Emilio Russo, Antonio Leo, Cinzia Costa

$A\beta$ 寡聚体的病理积累与神经网络过度兴奋有关，可能与谷氨酸能 AMPA 受体 (AMPA) 功能障碍相关。我们的目的是研究 AMPAR 的非竞争性阻断是否能够抵消海马癫痫阈值的改变，以及与  $A\beta$ 寡聚体积累相关的突触可塑性的改变，因为这种谷氨酸受体是一个有价值的特定治疗靶点。在这项工作中，我们发现非竞争性 AMPAR 拮抗剂吡仑帕奈 (PER) 本身不影响生理性突触传递，能够抵消  $A\beta$  诱导的过度兴奋。此外，AMPA 拮抗作用能够抵消注射  $A\beta$ 寡聚体的小鼠中  $A\beta$ 诱导的海马 LTP 损伤和基于海马的认知缺陷，同时保留抗惊厥功

效。除此之外，AMPA拮抗作用还能够减少该小鼠模型中促炎细胞因子的表达增加，这也表明存在抗炎活性。因此，靶向AMPA可能是降低A $\beta$ 寡聚体聚集诱导的海马网络过度兴奋和突触可塑性破坏的有价值的措施。

#### 4. 开始服用吡仑帕奈作为添加治疗后癫痫患者的睡眠-觉醒周期和日间嗜睡

Sleep-wake cycle and daytime sleepiness in patients with epilepsy after initiating perampanel as adjunctive therapy

Neurol Sci. 2022 Dec 8. DOI: 10.1007/s10072-022-06536-4

Mariana Fernandes, Clementina Lupo, Matteo Spanetta, Claudia De Masi, Fabio Placidi, Francesca Izzi, Nicola Biagio Mercuri, Claudio Liguori

背景：抗癫痫药(ASM)可能会影响夜间睡眠和白天的警觉性。第三代ASM吡仑帕奈(PER)可改善癫痫(PWE)患者的夜间睡眠。尽管ASM可以对夜间睡眠和白天嗜睡产生有益影响，但没有研究调查PER对睡眠-觉醒周期和白天嗜睡的影响。因此，本研究旨在客观评估以PER作为辅助疗法治疗的PWE患者的睡眠-觉醒周期和白天嗜睡。

方法：这项前瞻性研究包括接受PER作为附加治疗的成人PWE。通过在活动记录结束时进行的多次睡眠潜伏期测试(MSLT)，通过活动监测和白天嗜睡来评估睡眠-觉醒周期。所有患者都在基线和6个月随访时进行了这两项测试。

结果：包括10名患者(平均年龄：44.50  $\pm$  22.71岁，50.0%为女性)。平均每月癫痫发作频率为3.20  $\pm$  5.94。十名患者中有六名开始将PER作为第一个附加治疗。最终PER剂量为5.11  $\pm$  2.02 mg/天，10名患者中有9名在随访时实现了无癫痫发作。从基线到随访，每月平均癫痫发作频率显著下降(p = 0.004)。睡眠-觉醒周期参数未发现明显变化。在6个月的随访中，MSLT观察到睡眠潜伏期平均值增加(p = 0.005)。

结论：该研究表明添加PER对癫痫发作有效，而PWE中的睡眠-觉醒周期没有病理性改变，甚至可以改善白天的嗜睡。这种效果可以通过实现癫痫发作控制来调节。因此，PER在伴有睡眠障碍和白天嗜睡的PWE中可能很有前途。

## 丙戊酸

### 1. 丙戊酸、双丙戊酸、丙戊酰胺：适应症的差异是否合理？

Valproate, divalproex, valpromide: Are the differences in indications justified?

Biomed Pharmacother. 2023 Feb;158:114051. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114051

Clément Delage, Maeva Palayer, Bruno Etain, Monique Hagenimana, Nathan Blaise, Julie Smati, Margot Chouchana, Vanessa Bloch, Valérie C Besson



在许多国家，丙戊酸盐仅适用于癫痫，而其衍生物双丙戊酸钠 (DVP) 和丙戊酰胺 (VPM) 仅适用于双相情感障碍。DVP 由丙戊酸钠和丙戊酸 (VA) 以 1:1 的摩尔比组成，VPM 是一种在胃道中完全水解为 VA 的前体药物。无论是什么药物，吸收的活性物质都是丙戊酸盐离子。在这篇文章中，我们回顾了可能证明这些不同适应症的潜在原因。我们对 VPA、DVP 和 VPM 的疗效、药代动力学参数、副作用和成本的比较研究进行了文献综述。我们发现只有比较 VA 和 DVP 的研究。八项疗效研究均未发现癫痫或情绪障碍方面的差异。十项关于副作用的研究报告了胃肠道反应的差异，但不一致。美国 (US) 的产品特性总结和药代动力学比较研究报告了 DVP 和 VA 之间的生物等效性，但 DVP 的  $T_{max}$  更长，这可能是由于其耐胃液的盖伦形式。VPM 产品特性和药代动力学研究的总结表明生物利用度较低 (80% 对 VA 的 100%) 和延迟的  $T_{max}$ 。与 VA 相比，使用 DVP 或 VPM 会产生额外费用 (在法国分别为 +177% 和 +77%)。丙戊酸盐衍生物之间的适应症差异似乎没有道理。在相同剂量下，VA 和 DVP 在双相情感障碍中的互换性似乎是可能的。VPM 需要更紧密的给药时间表，并且在改用丙戊酸盐时需要减少 20% 的剂量。美国 (US) 的产品特性总结和药代动力学比较研究报告了 DVP 和 VA 之间的生物等效性，但 DVP 的  $T_{max}$  更长，这可能是由于其耐胃液的盖伦形式。VPM 产品特性和药代动力学研究的总结表明生物利用度较低 (80% 对 VA 的 100%) 和延迟的  $T_{max}$ 。与 VA 相比，使用 DVP 或 VPM 会产生额外费用 (在法国分别为 +177% 和 +77%)。丙戊酸盐衍生物之间的适应症差异似乎没有道理。在相同剂量下，VA 和 DVP 在双相情感障碍中的互换性似乎是可能的。VPM 需要更紧密的给药时间表，并且在改用丙戊酸盐时需要减少 20% 的剂量。

## 2. LC-MS/MS 法测定人血清中的丙戊酸及其六种代谢物及其在癫痫患者与碳青霉烯类药物相互作用中的应用

Determination of valproic acid and its six metabolites in human serum by LC-MS/MS and application to interaction with carbapenems in epileptic patients

Biomed Chromatogr. 2022 Dec 15;e5572. DOI: 10.1002/bmc.5572

Xuping Yang, Zhenwei Jiang, Yan Jiang, Jing Ling, Lulu Dong, Sulan Zou, Rong Chen, Nan Hu

丙戊酸 (VPA) 是治疗多种类型癫痫和情绪障碍的经典药物，其部分疗效和毒性与代谢物有关。尽管许多报告报道了 VPA 的药物相互作用，但没有研究关注碳青霉烯类 (CBPM) 对 VPA 活性代谢物的影响。一种测定 VPA 及其六种代谢物 (3-OH-VPA、4-OH-VPA、2-ene-VPA、4-ene-VPA、3-keto-VPA 和 2-PGA) 的 LC-MS/MS 方法建立了人血清并应用于评估癫痫患者与 CBPM 的药物相互作用。稳定同位素 VPA-d6 用作内标。使用 Kinetex C 18 分离血清样品 (50  $\mu$ L) 中的分析物柱 (3 $\times$ 100 mm, 2.6  $\mu$ m) 并在蛋白质沉淀后通过负电喷雾电离检测。它在不同分析物的校准范围内呈线性 ( $r > 0.99$ )。准确率为 91.44%-110.92%，精密度小于 9.98%。基质效应、回收率和稳定性均符合验收标准。根据从 150 名癫痫患者收集的数据，VPA 和代谢物的浓度/剂量比随着 CBPMs 联合治疗而降低。该方法简单快速，准确度和精密度高，适用于人血清中 VPA 及其代谢物的常规临床分析。

### 3. 丙戊酸盐对癫痫干扰睡眠模式的影响

Effect of valproate on sleep patterns disturbed by epilepsy

Physiol Behav. 2023 Feb 1;259:114054. DOI: 10.1016/j.physbeh.2022.114054

Fructuoso Ayala-Guerrero, Daniel Castro-Domínguez, Erik L Mateos-Salgado, Graciela Mexicano-Medina, Carlos Alberto Gutiérrez-Chávez

夜间癫痫是一种神经系统疾病，对睡眠有显著影响。已经实施了各种治疗来帮助减轻这些影响并改善患者的生活质量。使用癫痫实验动物模型有助于疗效评估和开发不同的药物来治疗这种疾病的症状。本研究的目的是评估丙戊酸盐对癫痫改变的睡眠模式的影响。长期植入的 Wistar 大鼠用于研究不同实验条件下连续三天的睡眠模式。将动物分成两组。第一天被认为是控制记录；第二天，一组仅接受戊四氮 (PTZ)，另一组在使用 PTZ 给药诱导惊厥发作之前接受丙戊酸盐。结果表明，除了抗癫痫作用外，丙戊酸盐还具有催眠作用。它被认为可以促进 GABA 能机制的作用，以减轻惊厥发作的影响并增加睡眠的发生。

## 托吡酯

### 1. 静脉注射托吡酯治疗癫痫持续状态的潜力

The potential of intravenous topiramate for the treatment of status epilepticus

Epilepsy Behav. 2023 Jan;138:109032. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109032

Wolfgang Löscher, Eugen Trinka

大量临床证据表明，托吡酯 (TPM) 在治疗难治性和超难治性癫痫持续状态 (RSE、SRSE) 方面具有很高的潜力。由于 TPM 仅被批准用于口服给药，因此它通过鼻胃管作为悬浮液用于 SE 治疗。然而，这种给药途径在紧急情况下是不切实际的，并且会导致可变的吸收以及不可预测的血浆水平和达到峰值浓度的时间。因此，非常需要开发用于 TPM 的静脉内 (iv) 溶液。在这里，我们提供了目前正在开发的两种非肠道 TPM 制剂的数据。其中一种解决方案是使用磺丁基醚-β-环糊精 (SBE-β-CD; Captisol®) 作为赋形剂。据报道，在健康志愿者和癫痫或偏头痛患者的安全性研究中，10% Captisol® 中的 1% TPM 溶液具有良好的耐受性，但尚无疗效数据。另一种解决方案使用 FDA 和 EMA 批准的赋形剂氨基糖葡甲胺。葡甲胺比 Captisol® 更有效地将 TPM 溶解在水中。使用 0.5-1% 的葡甲胺可获得 1% 的 TPM 溶液。虽然含有 Captisol® 的溶液在儿童和肾功能不全患者中的使用受到限制，但此类限制不适用于葡甲胺。最近，首次报道了基于葡甲胺的 TPM 溶液的人体数据，表明在癫痫女性中用作口服给药替代品时的安全性和有效性。基于 TPM 的多种作用机制直接针对分子神经元改变，这些改变被认为是苯二氮卓类药物和其他抗癫痫药物在长时间 SE 期间失去疗效的基础，以及在静脉注射给药后快速进入大脑，我们建议肠胃外 (iv) TPM 非常适合治疗 RSE 和 SRSE。



# 临床研究

## 1. 拉莫三嗪两种不同滴定方案在初诊癫痫患者中的保留率、安全性和有效性比较

Comparison of the retention rate, safety, and efficacy of two different titration protocols for lamotrigine in newly diagnosed epilepsy patients

Expert Rev Neurother. 2022 Nov-Dec;22(11-12):1025-1029. DOI: 10.1080/14737175.2022.2155141

Ning Zhang, Debo Yang, Cailang Niu, Penghong Li, Huiqin Wang, Xinyi Li, Wei Jing

目的：评估和比较两种不同的拉莫三嗪 (LTG) 滴定方案对新诊断癫痫患者的保留率、安全性和有效性。

方法：我们回顾性评估了 2012 年 1 月至 2021 年 12 月服用 LTG 的新诊断癫痫患者。在一个滴定方案中，LTG 每天服用一次；另一方面，LTG 每天服用两次。评估了临床特征、癫痫发作结果、不良反应和患者保留率。

结果：共纳入 193 例患者。每天一次和每天两次接受 LTG 治疗的患者在癫痫发作结果或不良反应方面没有显著差异。然而，每日一次组的保留率明显高于每日两次组（分别为 73.03% 和 55.77%）。

结论：LTG 的有效性和安全性在两个不同的 LTG 滴定方案组之间没有显著差异。然而，每天接受一次 LTG 治疗的患者的保留率高于接受每天两次 LTG 治疗的患者。

## 2. 癫痫治疗选择概述

Overview of therapeutic options for epilepsy

Arch Pediatr. 2022 Dec;29(5S):5S14-5S19. DOI: 10.1016/S0929-693X(22)00285-8

M. Kuchenbuch, C. Chiron, M. Milh

结节性硬化症 (TSC) 癫痫包括 2 岁之前的婴儿痉挛症和局灶性癫痫发作，而局灶性癫痫发作在 2 岁以上占主导地位，全身性癫痫发作偶尔可能是 Lennox-Gastaut 综合征的一部分。癫痫发作控制得越好越早，孩子随后的认知和行为预后就越好。至于其他原因引起的癫痫，治疗方案取决于癫痫发作/癫痫的类型、年龄和耐药性，但 TSC 有显著的特异性。(1) 作为一线治疗药物，氨己烯酸被一致推荐用于治疗 2 岁以下的婴儿痉挛症和局灶性癫痫发作，与左乙拉西坦和卡马西平一样，也广泛用于 2 岁以上的癫痫发作。(2) 如果癫痫持续发作（约 40% 的儿童和青少年），大麻二酚和依维莫司，一种 mTOR 通路的抑制剂，最近被批准作为该年龄组授权的抗癫痫药物库和生酮饮食的辅助疗法。(3) 手术是耐药病例的基本治疗选择，一旦两种治疗均无效，应尽快讨论。术前研究和手术技术最近取得了惊人的进展，例如具有立体定向定位的激光热凝术。TSC 的一个特殊性是可以对几种致癫痫块茎进行连续干预。(4) 最后，从生命的最初几个月开始使用氨己烯酸进行“癫痫发作前”治疗的创新原则刚刚被证明对 TSC 中癫痫的后续发展有效。

### 3. 由于 PLPBP/PLPHP 缺乏而患有吡哆醇依赖性癫痫的婴儿无高度节律失常和阵发性眼头运动的婴儿痉挛

Infantile spasms without hypsarrhythmia and paroxysmal eye-head movements in an infant with a pyridoxine dependent epilepsy due to PLPBP/PLPHP deficiency

Neuropediatrics. 2022 Dec 28. DOI: 10.1055/a-2003-9886

Judith Kalser, Fabienne Giuliano, Maria Peralta, Barbara Plecko, Bigna Katrin Bölsterli

目的：描述 5.5 个月时早发性癫痫婴儿因 PLPBP 缺乏引起的维生素 B6 依赖性癫痫的新表型和诊断检查。

方法：在对吡哆醇治疗产生立即和令人印象深刻的临床反应后，进行了维生素 B6 依赖性癫痫的代谢筛查和基于靶向下一代测序 (NGS) 的基因组分析。通过患者的 Sanger 测序确认潜在的致病变异，并在父母双方中分析变异以确认双等位基因遗传。将临床表型和病程与文献中报道的 44 例病例进行了比较，这些病例在 PLPHP 中具有变异，并且与其他已知致病基因引起的维生素 B6 依赖性癫痫病例进行了比较。

结果：尿液和氨基酸中的 $\alpha$ -氨基己二酸-半醛水平正常。在复合杂合性中发现了 PLPHP 的两种遗传性致病变异，包括一种新的缺失。

结论：我们在这里描述了一个以前未报道的携带双等位基因致病性 PLPHP 变异的个体，表现为阵发性眼头运动，随后出现癫痫性痉挛和几乎正常的发作间期脑电图 (EEG)，从而扩大了 PLPBP 缺陷的临床范围。这需要考虑早发性癫痫患者的维生素 B6 依赖性癫痫，包括癫痫性痉挛和新生儿期后的眼球运动障碍，即使维生素 B6 依赖性癫痫的代谢筛查结果为阴性。PLPHP 应系统地包含在 NGS 癫痫基因组中。

### 4. 接受抗癫痫药物治疗时的母乳喂养：来自 ILAE 女性工作组的系统评价

Breastfeeding while on treatment with antiseizure medications: a systematic review from the ILAE Women Task Force

Epileptic Disord. 2022 Dec 1;24(6):1020-1032. DOI: 10.1684/epd.2022.1492

Torbjörn Tomson, Dina Battino, Rebecca Bromley, Silvia Kochen, Kimford J. Meador, Page B. Pennell, Sanjeev V. Thomas

我们对已发表的有关将抗惊厥药物 (ASM) 转移到母乳中、母乳喂养婴儿的 ASM 血清浓度以及接受 ASM 治疗的母亲进行母乳喂养的婴儿的健康状况的已发表信息进行了系统回顾。信息是从 85 篇相关文章中提取的。没有关于大麻二酚、氯硝苯甲酸酯、氯巴占、艾司利卡西平-醋酸酯、依维莫司、非尔氨酯、芬氟拉明、瑞替加滨、卢非酰胺、司替戊醇、噻加宾和氨己烯酸的 ASM 水平数据。对于 ASM，根据有关母乳喂养婴儿水平的可用信息，卡马西平、加巴喷丁、左乙拉西坦、奥卡西平、苯妥英钠、丙戊酸钠和氯硝西洋的浓度非常低（约为母体血清浓度的 10% 或更低）。拉莫三嗪和托吡酯的浓度略高（高达母体血清浓度的大约 30%），在布瓦

西坦、拉考沙胺和吡仑帕奈的个案报告中也观察到过。乙琥胺、苯巴比妥和唑尼沙胺在婴儿中的浓度很高（母体血清浓度的 30% 至 100%）。无论 ASM 的类型如何，母亲母乳喂养期间对 ASM 的不良婴儿影响似乎很少见，但系统研究是有限的。对服用 ASM 的母亲进行母乳喂养的儿童的发展结果进行的前瞻性长期随访研究很少，主要涉及母亲在母乳喂养期间服用卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、苯妥英或丙戊酸盐作为单一疗法的儿童。尽管这些研究并未表明母乳喂养的儿童与非母乳喂养的儿童相比结果更差，但仍需要有关长期结果的进一步数据才能得出明确的结论。结论是，鉴于母乳喂养对一般人群的短期和长期婴儿健康都有公认的好处，服用 ASM 的女性通常应该鼓励母乳喂养。咨询需要个性化，包括有关该妇女特定 ASM 治疗的当前知识的信息。鉴于母乳喂养对一般人群的短期和长期婴儿健康都有公认的好处。咨询需要个性化，包括有关该妇女特定 ASM 治疗的当前知识的信息。鉴于母乳喂养对一般人群的短期和长期婴儿健康都有公认的好处。咨询需要个性化，包括有关该妇女特定 ASM 治疗的当前知识的信息。

## 5. 埃塞俄比亚东北部德西综合专科医院癫痫患者的代谢综合征及其相关因素：以医院为基础的横断面比较研究

Metabolic syndrome and its associated factors among epileptic patients at Dessie Comprehensive Specialized Hospital, Northeast Ethiopia; a hospital-based comparative cross-sectional study

PLoS One. 2022 Dec 29;17(12):e0279580. DOI: 10.1371/journal.pone.0279580

Altaseb Beyene Kassaw, Hiwot Tezera Endale, Kibur Hunie Tesfa, Meseret Derbew Molla

背景：代谢综合征是一组与心血管疾病和 2 型糖尿病风险增加相关的代谢危险因素。如今，多项研究表明，癫痫患者的代谢综合征负担正在增加，并导致 MS 相关并发症，包括心血管疾病。然而，在埃塞俄比亚和研究区，获得发表的文件是有限的。因此，我们旨在分析 Dessie 综合专科医院癫痫患者代谢综合征的严重程度和相关因素，并采用相应的对照。

方法：于 2021 年 6 月 25 日至 8 月 20 日实施了基于医院的比较性横断面研究设计。共有 204 名参与者和对照组（每组  $n = 102$ ）被纳入。数据是通过面对面访谈收集的，空腹血糖和血脂等生化分析是通过酶促技术进行的。使用国家胆固醇教育计划成人治疗小组 III 和国际糖尿病联合会定义标准确定代谢综合征的严重程度。使用 STATA version 14 进行统计数据分析，分类变量和连续变量的比较分别采用  $\chi^2$  和独立 t 检验。

结果：癫痫组中代谢综合征的患病率为（国家胆固醇教育计划成人治疗小组 III 为 25.5%，国际糖尿病联合会标准为 23.5%），而国家胆固醇教育计划成人治疗小组 III 为 13.7%，糖尿病组为 14.7% 对照组中的国际糖尿病联合会标准。根据国际糖尿病联合会标准，低体力活动（调整后优势比=4.73，95%CI：1.08-20.68），服用多种抗癫痫药物（调整后优势比=8.08，95%CI：1.52-42.74），总  $\geq 200$  mg/dl 的胆固醇水平（调整后的比值比 = 5.81，95%：1.32-41.13）和体重指数（调整后的比值比 = 1.57，95% CI = 1.16-2.11）与癫痫参与者的代谢综合征显著相关。

结论：癫痫患者代谢综合征的患病率高于对照组，经美国国家胆固醇教育计划成人治疗小组 III 评估，具有统计学意义。服用多种抗癫痫药物、体重指数、低体力活动和升高的总胆固醇与癫痫组的代谢综合征显着相关。因此，癫痫患者应以控制体重、充足的体育锻炼和定期监测总胆固醇水平为重点。

## 6. 治疗中出现的不良事件和抗癫痫药物实际药品负担

Treatment-emergent adverse events and antiseizure medication actual drug load

Epilepsy Behav. 2022 Dec;137(Pt A):108980. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108980

Tiffany Prétat, Irene Aícua-Rapún, Pascal André, Sebastien Lebon, Andrea O Rossetti, Laurent A Decosterd, Thierry Buclin, Jan Novy

目的：治疗中出现的不良事件（TEAE）与抗惊厥药（ASM）之间的相关性药品负担是一个有争议的话题。以前的研究使用每日限定剂量（DDD）来衡量药品加载。我们旨在评估根据体重和血浆水平调整的 ASM 是否与 TEAE 相关。方法：我们分析了治疗性试验的临床就诊药品门诊癫痫患者的监测。每次就诊时记录 TEAE、治疗及其变化，以及 ASM 血浆水平。每个药物水平根据其相对于其建议参考范围的位置（低于、下半部分、上半部分或以上）进行分层。结果：我们分析了 424 次访问（151 名参与者）。84（20%）次就诊报告了治疗中出现的不良事件。在 ASM 方面比较有 TEAE 的访问和没有 TEAE 的访问时没有显着差异药品负荷（用 DDD 计算），校正体重，自上次就诊以来的变化，以及与参考范围相比的总血浆水平。意义：实际药品负荷似乎并不是例行就诊期间记录的 TEAE 的主要决定因素，即使在彻底考虑患者接受治疗的情况下也是如此。使用结构化问卷和神经心理学测试可以更准确地评估潜在后果药品。

## 7. 耐药性局灶性癫痫管理的未满足需求和前景：一项意大利研究

Unmet needs and perspectives in management of drug resistant focal epilepsy: An Italian study

Epilepsy Behav. 2022 Dec;137(Pt A):108950. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108950

Oriano Mecarelli, Giancarlo Di Gennaro, Federico Vigeveno

本研究旨在评估意大利神经学家代表组与患有精神疾病的人之间的共识水平药品-难治性癫痫 (DRE) 关于癫痫管理中涉及的不同方面的一系列陈述，以确定癫痫患者 (PwE) 未满足的需求以及该疾病管理的未来前景。这项观察性研究是使用经典的 Delphi 技术。一份包含 19 条陈述的问卷通过在线平台匿名管理给专家临床医生小组和 PwE 小组，分析了三个主要的兴趣主题：药品阻力、获得护理和 PwE 的经验。在向医学专家小组提交的 19 份声明中的 8 份和提交给 PwE 小组的 14 份声明中的 4 份达成了共识，特别是关于 DRE 的定义及其后果治疗、生活质量 (QoL) 和 PwE 的自主权。然而，大多数项目没有达成共识，并强调在某些主题上缺乏共同的统一观点，例如全国范围内的护理可及性以及远程医疗、叙事医学和数字化等新兴工具的作用设备。在许多情况下，两个小组对声明表达了不同的看法。结果概述了许多可能干预的领域，例如需要针对医生和 PwE 的教育举措——例如，关于远程医疗、数字设备、和叙事医学——以及在普通人群中传播更好的癫痫知识，以减

少癫痫病的耻辱感。此外，机构可以从这项调查中得到启发，以开发旨在增强 PwE 的自主权并促进全国范围内更平等地获得护理的设施。

## 8. 一种新的 BCL11A 多态性影响基因表达、治疗反应和癫痫风险：一项多中心研究

A novel BCL11A polymorphism influences gene expression, therapeutic response and epilepsy risk: A multicenter study

Front Mol Neurosci. 2022 Dec 9;15:1010101. DOI: 10.3389/fnmol.2022.1010101

Shitao Wang, Xuemei Cai, Shiyong Liu, Qixin Zhou, Ting Wang, Sunbing Du, Dan Wang, Fei Yang, Qian Wu, Yanbing Han

背景已发现遗传因素与抗癫痫药物的疗效和不良反应有关。BCL11A 是神经元网络发育的重要调节因子。然而，BCL11A 在癫痫中的作用仍不清楚。本研究旨在评估 BCL11A 与中国汉族癫痫患者发生癫痫发作的易感性和治疗反应的遗传关联。方法 我们将 450 名癫痫患者与 550 名健康对照者和 131 名药品难治性癫痫患者 319 药品来自两个不同中心的有反应的癫痫患者。进行了遗传关联分析、遗传相互作用分析、表达数量性状位点分析和蛋白质-蛋白质相互作用分析。结果我们的结果表明，rs2556375 不仅增加了癫痫发作的易感性（分别为 OR = 2.700、95% = 1.366-5.338、p = 0.004 和 OR = 2.984、95% = 1.401-6.356、p = 0.005），而且增加了的风险药品阻力（OR = 21.336，95%CI = 2.489-183.402，p = 0.005）。rs2556375 和 rs12477097 之间的相互作用导致药物耐药的增加。此外，rs2556375 调节人脑组织中的 BCL11A 表达（分别为 p = 0.0096 和 p = 0.033）。此外，BCL11A 编码的蛋白质与批准的目标相互作用抗癫痫药药物。结论 BCL11A 可能是癫痫的潜在治疗靶点。Rs2556375 可能会增加患癫痫和药品通过调节人脑组织中 BCL11A 的表达来抑制耐药性。此外，rs2556375 和 rs12477097 之间的相互作用导致拮抗效应。

## 9. 三个月补充叶酸对高同型半胱氨酸血症合并癫痫患者早期血管异常的影响

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

Seizure. 2022 Dec;103:120-125. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.11.009

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

背景：癫痫与心血管事件风险增加有关。抗癫痫药物 (ASM) 可能通过多种机制增加血管风险，包括同型半胱氨酸水平升高。本研究旨在评估长期服用 ASM 的高同型半胱氨酸血症癫痫患者 (PWE) 在补充叶酸前后以及接受单一酶诱导或单一非酶诱导 ASM 治疗的 PWE 亚组的总体血管负担。

方法：纳入符合纳入标准的 174 例高同型半胱氨酸血症 (HHcy) PWE。在基线和补充叶酸 90 天后进行了颈动脉多普勒超声检查、FMD 和超声评估肱动脉特性。还检测到血管生物标志物 MMP-9 和 TIMP-1。



结果：补充叶酸后，HHcy 患者的同型半胱氨酸水平从 26.8 +/- 10.5 降低到 20.2 +/- 5.3  $\mu\text{mol/L}$ ，颈动脉内膜中层厚度从 0.83+0.06 mm 降低到 0.79 +/- 0.05 mm，FMD、扩张系数和 $\beta$ 刚度得到改善 ( $p < 0.05$ )。此外，补充后 MMP-9 和 TIMP-1 减少 ( $p < 0.05$ )。与用非酶诱导 ASM 治疗的患者相比，用单一酶诱导 ASM 治疗的 PWE 显示血管参数受损。

结论：研究结果强调了评估同型半胱氨酸水平和估计 PWE 心血管风险的重要性，在高心血管风险患者中首选非酶诱导 ASM。应考虑通过补充叶酸来充分纠正同型半胱氨酸水平，以改善心血管状况。

## 10. 锻炼、服药依从性和月经周期：这些对癫痫发作风险有多大影响？

Exercise, medication adherence, and the menstrual cycle: How much do these change seizure risk?

Epilepsy Res. 2022 Dec;188:107052. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2022.107052

Celena A Eccleston, Shira R Goldenholz, Daniel M Goldenholz

癫痫患者可能会因为癫痫发作的不确定性而承受巨大的压力。由于对癫痫发作风险有潜在影响，三个被认为重要的因素是锻炼、药物依从性和月经周期。通过 PubMed 搜索有关如何通过 1) 锻炼、2) 药物依从性和 3) 月经周期改变癫痫发作风险的相关文章，进行了叙述性回顾。关于运动对癫痫发作风险的影响尚未达成共识。关于药物不依从性的研究表明癫痫发作风险增加，但没有足够的数据来得出明确的结论。大多数关于月经周期的研究报告称癫痫发作增加与月经周期的特定方面有关。没有明确的研究可以精确量化这种影响。审查的所有三个触发因素在现有研究中都存在差距，因此尚无法明确量化与癫痫发作风险的关系。需要更多的定量前瞻性研究来确定这些触发因素改变癫痫发作风险的程度。

## 11. 深度思考——预测初诊癫痫的初始治疗反应

Deep Thoughts-Predicting Initial Treatment Response in Newly Diagnosed Epilepsy

Epilepsy Currents. 2022 Dec. DOI: 10.1177/15357597221139365

Samuel W. Terman

背景：选择抗惊厥药癫痫药物 (ASM) 在很大程度上仍然是一种反复试验的方法。在这种方法下，许多患者不得不忍受无效治疗的连续试验，直到开出“正确的药物”。

目的：使用现成的临床信息开发和验证深度学习模型，以预测个体患者首次 ASM 的治疗成功。

设计、设置和参与者：该队列研究开发并验证了预后模型。患者在 1982 年至 2020 年间接受治疗。所有患者均接受至少 1 年的随访或直至首次 ASM 失败。1982 年至 2020 年间在苏格兰、马来西亚、澳大利亚和中国的专科诊所新治疗的 2404 名成年癫痫患者被考虑纳入，其中 606 名 (25.抗惊厥药 medications.Main Outcomes and Measures: 通过在 16 个临床因素和 ASM 信息上使用 transformer 模型架构，该队列研究首先汇集所有队列进行模型训练和测试。该模型再次使用最大的队列进行训练，并在其他 4 个队列上进行了外部验证。接受

者操作特征曲线 (AUROC) 下的面积、加权平衡准确性、灵敏度和模型的特异性均根据最佳概率截止值进行评估, 以预测治疗成功。治疗成功被定义为在服用第一个 ASM 的第一年治疗中完全没有癫痫发作。将 transformer 模型的性能与其他机器学习模型进行了比较。

结果: 最终的合并队列包括 1798 名成年人 (54.5% 为女性; 中位年龄, 34 岁 [IQR, 24-50 岁])。使用合并队列训练的 transformer 模型在测试集上的 AUROC 为 0.65 (95% CI, 0.63-0.67), 加权平衡精度为 0.62 (95% CI, 0.60-0.64)。使用最大队列训练的模型在外部验证队列中的 AUROC 范围仅为 0.52 至 0.60, 加权平衡精度范围为 0.51 至 0.62。在这两种模型中, 治疗前癫痫发作的次数、精神疾病的存在、脑电图和脑成像结果是预测结果的最重要临床变量。使用合并队列开发的 transformer 模型在 AUROC 方面优于其他 5 个模型中的 2 个。

结论和相关性: 在这项队列研究中, 深度学习模型显示了基于临床信息对 ASM 反应进行个性化预测的可行性。随着性能的提高, 例如通过结合遗传和成像数据, 该模型可能会帮助临床医生在第一次试验中选择正确的药物。

## 12. 儿童 TSC 相关癫痫和难治性癫痫患者长期使用依维莫司治疗期间的脑电图发现

EEG-Findings during long-term treatment with everolimus in TSC-associated and therapy-resistant epilepsies in children

Seizure. 2022 Dec;103:101-107. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.10.022.

Gert Wiegand Natia Japaridze, Kristina Gröning, Ulrich Stephani, Navah E Kadish

目的: 这项前瞻性观察研究评估了接受依维莫司 (EVO) 治疗的难治性 TSC 相关癫痫儿童的长期脑电图变化。脑电图异常的变化与发育结果有关。方法: 在 72 小时视频脑电图监测期间, 对 13 名接受 EVO 治疗的儿童进行脑电图记录的癫痫发作和发作间期癫痫放电 (IED) 检查, 该监测在基线时进行, 并在至少 9 的随访间隔内重复个月。抗惊厥药 药物至少 27 个月保持不变。认知发育参数的变化与最后一次监测时癫痫发作和简易爆炸装置的减少有关。结果: 我们发现在第一次和最后一次随访记录中记录的癫痫发作和 IED 显著减少。IED 的减少在睡眠期间尤为突出。对于在 EVO 下持续进行超过一次监测的患者 ( $n = 8$ ), 癫痫发作次数进一步减少。在接受发育检查的患者 ( $n = 9$ ) 中, 我们观察到只有 (几乎) 完全停止 IED 与获得新技能有关。讨论: 在患有 TSC 的儿童中, EVO 可有效减少记录到的癫痫发作和 IED; 长期 EVO 治疗导致夜间 IED 更显著减少和改善, 即使患者最初并非无癫痫发作。发育改善的儿童停止使用简易爆炸装置可能表明健康睡眠对认知的重要性。

## 13. 一种新的 BCL11A 多态性影响基因表达、治疗反应和癫痫风险: 一项多中心研究

A novel BCL11A polymorphism influences gene expression, therapeutic response and epilepsy risk: A multicenter study

Front Mol Neurosci. 2022 Dec 9;15:1010101. DOI: 10.3389/fnmol.2022.1010101

Shitao Wang, Xuemei Cai, Shiyong Liu, Qixin Zhou, Ting Wang, Sunbing Du, Dan Wang, Fei Yang, Qian Wu, Yanbing Han

目的：既往研究已发现遗传因素与药物的疗效和不良反应有关抗惊厥药药物。BCL11A 是神经网络发育的重要调节因子。然而，BCL11A 在癫痫中的作用仍不清楚。本研究旨在评估 BCL11A 与中国汉族癫痫患者发生癫痫发作的易感性和治疗反应的遗传关联。

方法：我们将来自两个不同中心的 450 名癫痫病例与 550 名健康对照者以及 131 名耐药性癫痫患者与 319 名药物反应性癫痫患者进行匹配。进行了遗传关联分析、遗传相互作用分析、表达数量性状位点分析和蛋白质-蛋白质相互作用分析。

结果：我们的结果表明，rs2556375 不仅增加了癫痫发作的易感性（OR = 2.700，95% = 1.366-5.338， $p = 0.004$  和 OR = 2.984，95% = 1.401-6.356， $p = 0.005$ ，分别），但也会增加耐药风险（OR = 21.336，95%CI = 2.489-183.402， $p = 0.005$ ）。rs2556375 和 rs12477097 之间的相互作用导致药物耐药的的风险增加。此外，rs2556375 调节人脑组织中的 BCL11A 表达（分别为  $p = 0.0096$  和  $p = 0.033$ ）。由 BCL11A 编码的蛋白质与批准的抗癫痫药物的靶点相互作用。

结论：BCL11A 可能是癫痫的潜在治疗靶点。

#### 14. 三级癫痫中心青少年肌阵挛性癫痫患者的睡眠质量和昼夜节律概况：病例对照研究

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

Seizure. 2023 Jan;104:1-5. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.11.002

Camila Koike, Ellen M Lima, Maria L Paiva, Alvaro Pentagna, Isabelle Bimbatti, Kette D Valente

目的：本研究评估了青少年肌阵挛性癫痫 (JME) 患者的睡眠质量、睡眠时间型和白天过度嗜睡及其与临床变量的可能关联。方法：这项横断面对照研究评估了 49 名电临床诊断为 JME 的连续患者（65% 为女性，平均年龄 27.53 岁）和 49 名健康对照者（55% 为女性，平均年龄 28.55 岁）。匹兹堡睡眠质量量表 (PSQI) 用于评估睡眠质量，Epworth 嗜睡量表 (ESS) 用于评估白天过度嗜睡。患者的睡眠类型通过早晚问卷 (MEQ) 进行评估。从病历和个人访谈中收集的癫痫相关因素包括癫痫持续时间、发病年龄、肌阵挛 (Mcl) 频率、抗惊厥药药物 (ASM)。结果：JME 患者与对照组在日间嗜睡方面没有差异 ( $p=0.840$ )；然而，JME 组的睡眠质量比对照组差 ( $p=0.01$ )。患有 JME 的人比对照组表现出更多的夜间睡眠类型 ( $p = 0.003$ )。发病年龄、癫痫持续时间、Mcl 发作频率、GTC 发作频率、ABS 发作频率和药物反应不能预测 ESS 和 MEQ 量表。与药物耐药患者相比，药物反应患者的 PSQI 评分较低 ( $p=0.036$ )。结论：JME 患者睡眠质量较差，睡眠时间较多。值得注意的是，由于睡眠剥夺与癫痫发作恶化之间的关系，耐药患者的睡眠质量较差，值得关注和特别护理。

#### 15. 癫痫患者的精神合并症：在弱势社区进行的基于人群的评估

Psychiatric comorbidities among people with epilepsy: A population-based assessment in disadvantaged communities

Epilepsy Behav. 2022 Dec;137(Pt A):108965. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108965

Parveen Goel, Gagandeep Singh, Vasu Bansal, Suman Sharma, Pankaj Kumar, Rupesh Chaudhry, Namita Bansal, Anurag Chaudhary, Sarit Sharma, Josemir W Sander

精神疾病在癫痫患者中很常见，但往往未被充分认识。这些疾病在低收入和中低收入国家 (LMIC) 的诊断和治疗具有挑战性。方法：这项横断面调查包括在社区癫痫筛查计划中招募的人，该计划涉及来自印度西北部卢迪亚纳贫困社区的 59,509 人。确认患有癫痫症的成人（年龄  $\geq 18$  岁）抗惊厥药在为期两年的随访中，使用神经疾病抑郁症癫痫清单 (NDDI-E) 和广泛性焦虑症 7 (GAD-7) 对药物进行了两次抑郁症和焦虑症筛查。随后使用简明精神病评定量表对他们进行了症状访谈，然后由经验丰富的精神病医生进行评估确认。结果：在 240 名确诊癫痫患者中，167 名 (70%) 是成年人，其中 116 名 (70%) 最终参与了这项研究。截止值为 15 的 NDDI-E 在一年的随访后确定了 116 人中的 14 人 (12%) 和两年后的 17 人 (15%) 患有抑郁症。GAD-7 使用 6 为截止值，在一年内确定了 22 名 (19%) 患者和在两年内确定了 32 名 (28%) 患者患有焦虑症。NDDI-E 的曲线下面积估计为 0.62 (95%CI, 0.51-0.73; SE: 0.06;  $p = 0.04$ )，GAD-7 的曲线下面积估计为 0.62 (95%CI, 0.46-0.78; SE: 0.08;  $p = 0.12$ )。简明精神病评定量表确定了 63 名 (54%) 有精神症状的人，其中 60 名 (52%) 确诊为精神病。精神病学诊断与高中以下教育相关 [优势比 (OR): 2.59, 95%CI, 1.12-5.1;  $p = 0.03$ ]，癫痫发作年龄较晚 (OR, 1.05, 95%CI: 1.0-1.10;  $p = 0.04$ )，入组时癫痫发作频率至少为一年一次 (OR, 2.36, 95%CI: 1.0-5.58;  $p = 0.05$ ) 和氯巴占的使用 (OR, 5.09, 95%CI, 1.40-18.42;  $p = 0.01$ )。结论：抑郁和焦虑在癫痫患者中很常见。我们的研究结果强调了筛查工具 NDDI-E 和 GAD-7 的低产量，以及在 LMIC 资源有限的环境中相对更好的专业管理诊断评估。而且，先前建立的截止值不适用于所研究的社区。

## 16. 抗癫痫药物在中风引起的急性症状性新生儿惊厥中的疗效：一项系统回顾

Efficacy of the anti-seizure medications in acute symptomatic neonatal seizures caused by stroke. A systematic review

Acta Biomed. 2022 Dec 16;93(6):e2022328. DOI: 10.23750/abm.v93i6.13440

Vincenzo Sortino, Andrea Praticò, Silvia Marino, Roberta Criscione, Martino Ruggieri, Francesco Pisani, Raffaele Falsaperla

背景和目的：新生儿卒中是继缺氧缺血性脑病之后引起急性症状性新生儿惊厥的第二大原因。本系统评价的目的是确定现有药物中哪种药物是治疗新生儿中风继发性癫痫发作的最佳治疗选择。

方法：我们在 PubMed 上搜索关键词“新生儿”、“中风”、“癫痫发作”和“治疗”进行了系统回顾。搜索仅限于英语，没有时间限制。最后一次文献检索于 2022 年 5 月 30 日完成。

结果：我们选择了 5 篇文章，共涉及 52 名足月新生儿。在 96.1% 的患者中，一线治疗是苯巴比妥，在 3.9% 的患者中，从癫痫发作开始就使用苯巴比妥联合咪达唑仑，但在所有这些病例中，都需要引入更多药物来控制癫痫发作。作为二线治疗，使用了利多卡因（反应率为 53.3%）、咪达唑仑（反应率为 15.38%）、布美他

尼（反应率为 100%）和磷苯妥英（无反应）。作为三线治疗，使用了利多卡因（反应率为 87.5%）、咪达唑仑（反应率为 60%）、左乙拉西坦和氯硝西泮（反应率为 100%）。

结论：我们的统计表明，使用通过 GABA 能机制起作用的 ASM 不足以控制足月新生儿继发于新生儿中风的癫痫发作。利多卡因和左乙拉西坦似乎非常有效，从短期和长期来看都具有明显的安全性。布美他尼显示出有效的结果，但它们需要通过 3 期临床研究来证实。

## 17. 维生素在癫痫中的作用

Role of vitamins in epilepsy

Epilepsy Behav. 2023 Feb;139:109062. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109062

Ming-Tao Yang, I-Ching Chou, Hwei-Shyong Wang

癫痫是一种慢性神经系统疾病，表现为反复发作、无端发作。药物治疗是癫痫的主要治疗方法，但至少 30% 的癫痫患者存在耐药性癫痫。因此，仍然需要非药物治疗。除了有助于癫痫发生和病理生理学的电生理畸变外，神经炎症、氧化应激和代谢紊乱已作为治疗癫痫的药物靶点进行了研究。维生素具有抗氧化、抗炎和免疫调节作用，有利于治疗癫痫。在此，我们全面回顾了维生素在癫痫中的作用。某些癫痫是维生素依赖性 or 维生素反应性的。大多数关于癫痫中维生素的研究证据水平较低或仅限于动物研究。然而，在癫痫治疗中应考虑补充维生素。此外，某些抗癫痫药物可能会改变某些维生素的血清水平。癫痫患者随访期间建议监测血清维生素水平，必要时补充维生素。

## 18. 预测青少年失神癫痫抗癫痫药物反应的临床和电生理学特征

Clinical and Electrophysiological Features Predicting Response to Antiseizure Medications in Juvenile Absence Epilepsy

Neuropediatrics. 2023 Feb;54(1):2-5. DOI: 10.1055/s-0042-1757709

Pakize Karaoğlu, Hande Gazeteci Tekin

背景：我们旨在评估青少年失神癫痫 (JAE) 患者的临床表现和脑电图 (EEG) 特征，并确定预测 JAE 抗癫痫药物 (ASM) 反应的因素。

方法：我们回顾了 29 名 JAE 患者的医疗记录。随访最后 12 个月无癫痫发作且末次脑电图无广泛棘波的患者为治疗有效组，临床癫痫发作持续 12 个月的患者为治疗无效组他们的后续行动或在他们的后续脑电图上有普遍的棘波被认为是对 ASM 没有反应的患者。

结果：共 29 例患者，女 20 例，男 9 例，平均年龄  $13.34 \pm 2.17$  岁，随访时间  $32.1 \pm 11.9$  个月。22 例 (75.8%) 被评估为对治疗有反应。全身性强直阵挛发作 (GTCS) 在对 ASM 无反应的患者中更常见。在对药物有反应的人群

中，癫痫发作开始于较年轻的年龄。在对药物有反应的组中，EEG 中的枕叶间歇性节律性三角洲活动 (OIRDA) 明显更高。

结论：我们的研究表明，伴随的 GTCS 可能预测 JAE 中对 ASM 的较差反应。较年轻的诊断年龄和脑电图上的 OIRDA 可能与更好的治疗反应有关。我们的发现需要通过进一步的前瞻性和长期研究来证实。

## 19. 低剂量芬氟拉明治疗向日葵综合征的随访：一项非随机对照试验

Follow-up to low-dose fenfluramine for Sunflower syndrome: A non-randomized controlled trial

Dev Med Child Neurol. 2022 Dec 23. DOI: 10.1111/dmcn.15492

Sandip Patel, Kennedy R Geenen, Dana Dowless, Patricia L Bruno, Elizabeth A Thiele

目的：本研究报告了参加低剂量芬氟拉明开放标签研究的向日葵综合征患者初始队列的长期结果以及第二队列的短期结果。

方法：我们在马萨诸塞州综合医院进行了一项单中心、开放标签研究。我们在为期 4 个月的核心研究期间对第二个患者队列每月分析了芬氟拉明对挥手发作频率的影响，并评估了芬氟拉明对初始患者队列的长期 (> 2 年) 影响。

结果：来自第二组的 10 名患者中有 8 名提供了可分析的发作数据。在核心研究期间，这些患者的癫痫发作频率中位数降低了 33%，而之前报告的初始队列 (n = 9) 为 79%。在扩展研究中继续使用芬氟拉明的第一队列中的七名患者中，有五名继续受益。芬氟拉明的总体耐受性良好，副作用最小，食欲下降和疲劳是主要的不良事件，没有心脏瓣膜病变或肺动脉高压的证据。

解读：这项研究表明，芬氟拉明可能是向日葵综合征患者有效、持久且耐受性良好的抗癫痫药物选择。

## 20. 妊娠期抗癫痫药物的管理：过去十年的进展

Management of Anti-Seizure Medications during Pregnancy: Advancements in The Past Decade

Pharmaceutics. 2022 Dec 6;14(12):2733. DOI: 10.3390/pharmaceutics14122733

Charul Avachat, Jessica M Barry, Xintian Lyu, Catherine M Sherwin, Angela K Birnbaum

此外，亚治疗性抗癫痫药物浓度在母亲可能会增加癫痫发作频率，增加流产和早产的风险。另一方面，药物暴露的增加会导致发育中的胎儿神经发育结果的差异。已建立的妊娠登记提供洞察抗癫痫药物使用的致畸性潜力。此外，一些抗癫痫药物与重大先天性畸形的风险增加有关，在过去十年中，它们的使用已经减少。虽然新的抗癫痫药物通常被认为具有更有利的药代动力学，但它们并非没有风险，因为当个体怀孕时，它们可能会发生显著的药代动力学变化。已知代谢和肾功能在怀孕期间的变化，药物浓度的治疗监测有助于确定是否和何时改变剂量，以维持类似的癫痫控制在怀孕前观察。这篇综述集中在过去十年(2010-2022 年)关于重大

先天性畸形风险、处方模式变化和抗癫痫药物的药代动力学的研究结果，这些药物被开给患有癫痫的孕妇患者。

癫痫发作的管理通常涉及在患者的一生中持续使用药物，包括患者怀孕时。怀孕期间的生理变化会导致抗癫痫药物的药物暴露发生变化，从而增加患者反应的可变性。此外，母亲体内低于治疗水平的抗癫痫药物浓度可能会增加癫痫发作频率，增加流产和早产的风险。另一方面，药物暴露增加会导致发育中胎儿的神经发育结果出现差异。已建立的妊娠登记提供了对抗癫痫药物使用潜在致畸的观察。此外，一些抗癫痫药物与主要先天性畸形的风险增加有关，在过去十年中，它们的使用有所下降。虽然较新的抗癫痫药物通常被认为具有更有利的药代动力学，但它们并非没有风险，因为当个体怀孕时它们可能会发生显著的药代动力学变化。由于怀孕期间代谢和肾功能的已知变化，药物浓度的治疗监测有助于确定是否以及何时应该改变剂量以维持与孕前观察到的相似的癫痫发作控制。本综述重点关注过去十年 (2010-2022) 的研究结果，内容涉及主要先天性畸形的风险、处方模式的变化以及开给患有癫痫症的孕妇的抗癫痫药物的药代动力学。

## 21. 发育性和癫痫性脑病 76：病例报告和文献复习

Developmental and Epileptic Encephalopathy 76: Case Report and Review of Literature

Children (Basel). 2022 Dec 15;9(12):1967. DOI: 10.3390/children9121967

Xiaodi Han, Jie Deng, Chunhong Chen, Xiaohui Wang, Fang Fang, Hua Li, Jie Luo, Jie Wu

先前的研究表明，ACTL6B 单等位基因变异是导致常染色体显性遗传性智力发育障碍并伴有严重言语和行走缺陷的原因。由 ACTL6B 双等位基因变异引起的发育性和癫痫性脑病 76 型 (DEE76) 的临床表型于 2019 年首次报道，具有常染色体隐性遗传模式。在本文中，我们报告了一名中国儿童因 ACTL6B 基因的复合杂合变异引起的 DEE76，并回顾了有关 ACTL6B 基因变异导致 DEE76 的文献，并提供了完整的临床信息。包括我们的案例 1，总结了来自 14 个家庭的 18 名儿童的基因型和表型特征。18 例均为常染色体隐性遗传，包括 12 个纯合变体和 6 个复合杂合变体。到目前为止，一共报告了 17 个变体，其中损失函数有 14 个变体。我们使用人类表型本体 (HPO) 术语总结了临床特征。我们发现由 ACTL6B 双等位基因变异引起的 DEE76 是一种具有整体发育迟缓的早发性药物难治性癫痫 HP:0001263、肌张力亢进 HP:0001276 和小头畸形 HP:0000252，成像特征是脑髓鞘形成延迟 HP:0012448。我们的 DEE76 病例在 2018 年接受基因检测时未被报告，2 年后通过数据的重新分析明确了诊断，是第一例报告的中国患者，也是唯一应用生酮饮食抗癫痫治疗可能有效的病例。

## 22. 成人急性缺血性卒中后惊厥预防的比较有效性和安全性

Comparative Effectiveness and Safety of Seizure Prophylaxis Among Adults After Acute Ischemic Stroke

Stroke. 2023 Feb;54(2):527-536. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.039946

Lidia M V R Moura, Maria A Donahue, Zhiyu Yan, Louisa H Smith, John Hsu, Joseph P Newhouse, Lee H Schwamm, Sebastien Haneuse, Sonia Hernandez-Diaz, Deborah Blacker

背景：尽管存在安全问题，但老年人偶尔会在急性缺血性卒中 (AIS) 环境中接受癫痫发作预防。没有关于早期癫痫发作预防对 AIS 后生存净影响的试验数据。

方法：2014 年至 2021 年间因新发非重度 AIS（美国国立卫生研究院卒中严重程度评分  $\leq 20$ ）入院且在过去 3 个月内没有使用癫痫特异性抗癫痫药物记录的  $\geq 65$  岁患者。我们通过使用逆概率权重解决混杂问题。我们对相关的临床和医疗保健因素（例如，美国国立卫生研究院卒中严重程度量表、处方药数量、癫痫发作样事件）进行了标准化核算。

结果：研究样本包括 151 名接受抗癫痫药物治疗的患者和 3020 名未接受抗癫痫药物治疗的患者。粗略的 30 天死亡风险为每 1000 名使用癫痫特异性抗癫痫药物的患者中有 219 人死亡，而在未使用癫痫药物的患者中为每 1000 人中有 120 人死亡。标准化后，抗癫痫治疗组估计死亡率每 1000 人死亡 251（95% CI, 190-307）人，未抗癫痫治疗组每 1000 人死亡 120（95% CI, 86-144）人，对应的风险差异为 131（95% CI, 65-200）每 1000 名患者超额死亡。在预先指定的亚组分析中，轻度 AIS 患者的风险差异为 52（95% CI, 11-72），中度至重度 AIS 患者的风险差异为 138（95% CI, 52-222）。同样，在 65 至 74 岁和  $\geq 75$  岁的患者中，风险差异分别为 86（95% CI, 18-118）和 157（95% CI, 57-219）。

结论：与在 AIS 后 7 天内开始癫痫发作预防相比，与不开始癫痫发作预防相关的 30 天死亡率风险更高。该研究不支持癫痫发作预防在降低卒中后 30 天死亡率方面的作用。

### 23. 新诊断癫痫的治疗结果：系统评价和荟萃分析

Treatment Outcomes of Newly Diagnosed Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis

CNS Drugs. 2023 Jan;37(1):13-30. DOI: 10.1007/s40263-022-00979-1

Mubeen Janmohamed, Haris Hakeem, Suyi Ooi, Suhailah Hakami, Lily Vu, Piero Perucca, Terence J O'Brien, Ana Antonic-Baker, Zhibin Chen, Patrick Kwan

背景和目标：了解新诊断癫痫的多方面治疗结果对于制定合理的治疗策略至关重要。进行了一项荟萃分析，以得出对开始接受抗癫痫药物治疗的新诊断癫痫儿童和成人的一系列癫痫发作结果的汇总估计，并确定与不同结果相关的因素。

方法：PubMed/EMBASE 在 1995 年 1 月 1 日至 2021 年 5 月 1 日期间筛选了符合条件的文章，以包括未选择的队列研究，并进行了  $\geq 12$  个月的癫痫发作结果随访。提取了不同随访时间点无癫痫发作患者的比例及其在研究人群水平的特征。使用随机效应模型对患者进行分组汇总。主要结果是累积 1 年无癫痫发作 (C1YSF) 以及 1 年和 5 年终末无癫痫发作 (T1YSF 和 T5YSF) 的患者比例。次要结果包括早期持续无癫痫发作、耐药性癫痫和在最后一次随访时停用抗癫痫药物（停用抗癫痫药物）后无癫痫发作的患者比例。

结果：总共有 39 个队列（总计  $n=21,139$ ）符合资格标准。他们包括 15 个以成人为主的队列 ( $n=12,024$ )、19 个儿童 ( $n=6569$ ) 和 5 个混合年龄组 ( $n=2546$ )。合并的 C1YSF 为 79%（95% 置信区间 [CI] 74-83）。T1YSF 为 68%



(95% CI 63-72), T5YSF 为 69% (95% CI 62-75)。儿童的 C1YSF (85% 对 68%,  $p < 0.001$ ) 和 T1YSF 高于成人组 (74% 对 61%,  $p = 0.007$ )。对于次要结果, 33% (95% CI 27-39) 的患者实现了早期持续无癫痫发作, 17% (95% CI 13-21) 产生了耐药性, 39% (95% CI 30-50) 停用了抗癫痫药最后一次随访的药物。随访时间较长的研究与较高的 C1YSF ( $p < 0.001$ ) 和停用抗癫痫药物 ( $p = 0.045$ ) 相关。结果与研究设计 (前瞻性 vs 回顾性)、队列规模、发表年份或最早招募日期无关。新诊断癫痫的重要预测因素包括病因学、癫痫类型、异常诊断 (神经影像学、检查和脑电图结果)、癫痫发作类型的数量和治疗前癫痫发作负担。

结论: 在大多数新诊断的癫痫患者中, 使用目前可用的抗惊厥药物可实现无癫痫发作, 但这通常不是立竿见影的, 可能不可持续, 并且近几十年来没有改善。有症状的病因学、神经诊断异常、治疗前癫痫发作负担和癫痫发作类型增加是新诊断癫痫不良结局的重要预测因素。该研究结果可用作该患者群体未来抗癫痫药物治疗疗效的定量基准。

## 24. 中风后慢性抗惊厥药物使用相关的急性症状性惊厥

Acute Symptomatic Seizure Associated With Chronic Antiseizure Medication Use After Stroke

Neurol Clin Pract. 2022 Dec;12(6):e154-e161. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000200085

MarieElena Byrnes, Pradeep Chandan, Christopher Newey, Stephen Hantus, Vineet Punia

背景和目的: 卒中后出现急性症状性癫痫发作 (ASyS) 的患者出院后服用抗癫痫药物 (ASM) 并长期服用。我们分析了当前的 ASM 管理实践、6 个月和中风相关 ASyS 关注后的最后一次随访, 以确定慢性和长期 ASM 使用预测因子。

方法: 对成人进行了一项单中心回顾性队列研究, 这些成人在卒中后 (2012 年 4 月 1 日至 2018 年 3 月 31 日) 接受了持续脑电图监测以应对 ASyS 问题, 并进行了至少 6 个月的随访。在最初的 ASyS 关注后超过 6 个月的 ASM 使用被定义为出院患者的“慢性”。分析了所有有 ASyS 问题的患者在最后一次随访时的“长期”ASM 使用情况。逻辑回归和 Cox 回归多变量建模分别用于分析“慢性”和“长期”ASM 使用的预测因子。

结果: 总共包括 465 名患者 (平均年龄  $61.7 \pm 13.3$  岁, 52% 为女性患者) (41.9% 为缺血性卒中, 36.1% 为脑出血, 21.9% 为蛛网膜下腔出血)。在使用 ASM 出院的 179 名 (38.5%) 患者中, 132 名 (73.7%; 占研究人群的 28.4%) 长期使用 ASM, 尽管 90% 在此期间没有出现任何癫痫发作 (卒中后癫痫 [PSE])。长期使用 ASM 的独立预测因子是电图 ASyS (比值比 [OR] = 9.27, 95% CI = 2.53-60.4) 和女性 (OR = 2.2, 95% CI = 1.02-4.83)。在中位随访 61 个月 (5.1 年) 后, 研究人群中有 101 名 (21.7%) 患者长期使用 ASM, 其中 67 名 (14.4%) 患上了 PSE。长期使用 ASM 与 NIH 卒中量表评分 (OR = 1.5, 95% CI = 1.015-1.98)、皮质受累 (OR = 1.28, 95% CI = 1.02-1.6)。

讨论：长期使用 ASM 与电图高度相关，而不是惊厥性 ASyS。然而，长期使用 ASM 与 PSE 及其风险因素（包括惊厥性 ASyS）独立相关。由于在常规临床实践中普遍存在与卒中相关的 ASyS 问题，因此需要比较有效性研究来指导 ASM 的应用管理。

## 25. 当前关于在妊娠期使用抗惊厥药的安全问题

Current safety concerns about the use of antiseizure medications in pregnancy

Expert Opin Drug Saf. 2022 Dec;21(12):1459-1468. DOI: 10.1080/14740338.2022.2160443

Giovanni Falcicchio, Emilio Russo, Antonio Fabiano, Micaela Scalese, Giovanni Boero, Maria Trojano, Marina de Tommaso, Angela La Neve

简介：鉴于育龄妇女（全世界 5000 万人中有 1500 万人）的癫痫患病率很高，因此在怀孕期间使用抗癫痫药 (ASM) 很常见。确定在怀孕期间使用的最安全和最有效的 ASM 通常很困难，但也至关重要。挑战在于平衡两种需求：保持癫痫发作控制，同时最大限度地减少致畸性。

涵盖的领域：本综述着眼于妊娠期间母亲和胎儿癫痫发作和治疗相关的风险、现有的医疗保健信息计划、主要妊娠登记的优势和缺陷、妊娠期间已知和假定的药代动力学变化、治疗药物监测的效用、和安全问题。文章和相关内容在 2000 年 1 月之后的可用出版物上进行了筛选。

专家意见：不同怀孕登记处收集的数据很少，表明在怀孕期间使用较新的 ASM 仍然有限。选择这些药物可能具有挑战性，部分原因是妊娠期间未知的药代动力学改变，血清药物监测可能有助于澄清这一方面。选择最安全的治疗方法时还要考虑到女性的需求、担忧和愿望，但充分的孕前咨询对于正确告知她与癫痫发作和药物治疗相关的个人和胎儿风险是必要的。

## 26. 老年癫痫患者虚弱与抗癫痫药物耐受性之间的关联

Association Between Frailty and Antiseizure Medication Tolerability in Older Adults With Epilepsy

Neurology. 2022 Dec 19;10.1212/WNL.0000000000201701. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201701

Arielle Vary-O'Neal, Sareh Miranzadeh, Nafisa Husein, Jayna Holroyd-Leduc, Tolulope T Sajobi, Samuel Wiebe, Charles Deacon, Jose Francisco Tellez-Zenteno, Colin Bruce Josephson, Mark R Keezer

理由：虚弱是生物衰老的一个重要方面，指的是体弱的人更容易受到身体和心理压力的影响。虽然患有癫痫的老年人是一个重要且独特的临床群体，但没有关于这一人群虚弱的的数据。我们假设虚弱与癫痫发作频率相关，尤其是老年癫痫患者抗癫痫药物 (ASM) 的耐受性。

方法：我们从加拿大的四个医院中心招募了 60 岁或以上的活动性癫痫患者。我们报告了采访前三个月的癫痫发作频率，同时使用利物浦不良事件概况 (LAEP) 对 ASM 耐受性进行了量化。我们应用了三种衰弱测量方法：握力作为身体衰弱的衡量标准，一种自我报告的评分 [埃德蒙顿衰弱评分 (EFS)]，以及一种由医疗保健专业人

员完成的量表 [临床衰弱量表 (CFS)]。我们还进行了标准化问卷调查，以测量焦虑、抑郁、功能障碍和生活质量的水平，并获得了相关的临床和人口统计数据。

结果：招募了 43 名女性和 43 名男性，年龄在 60-93 岁之间，其中 87% 患有局灶性癫痫，平均每月发作 3.4 次。多元线性回归和零膨胀负二项式回归模型表明，EFS 和 CFS 评分与 ASM 耐受性降低相关，每增加一点分别导致 1.83 (95% CI: 0.67、4.30) 和 2.49 (95% CI: 1.27、2.39) 点分别在 LAEP 量表上增加。EFS 和 CFS 评分以及握力与癫痫发作频率均无显著相关性。EFS 与抑郁、焦虑、生活质量和功能障碍呈中度相关，证明了三种测试的虚弱测量方法中结构效度最好。

结论：EFS 在统计学和临床上均与 ASM 耐受性显著相关。与我们测试的其他两种虚弱措施相比，它在评估患有癫痫的老年人的虚弱时在表现方面也显示出多重优势。未来的研究必须关注癫痫诊断时的 EFS 在老年癫痫患者的 ASM 选择中可能发挥的作用。

## 27. 妊娠期癫痫持续状态

Status epilepticus in pregnancy

Epilepsy & Behavior, 2023, Vol. 138: 109034. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109034

Felix Rosenow, Catrin Mann

癫痫持续状态是一种常见的神经系统急症，根据年龄、病因和其他因素，病死率约为 10-15%，对患者、护理人员和社会造成沉重负担。在怀孕期间，它可能发生在两种不同的临床情况中：(1) 有癫痫病史的女性和 (2) 妊娠期新发癫痫持续状态 (NOSEP)。这两种实体都相对罕见，但在病因学方面有所不同。在这里，我们描述了流行病学、病因学、诊断、临床过程与母婴结局，以及针对这两种表现的建议管理策略。

## 28. 预防癫痫女性的致畸性

Preventing Teratogenicity in Women with Epilepsy

Semin Neurol. 2022 Oct;42(5):679-692. DOI: 10.1055/s-0042-1759579

Michael O Kinney, Phil E M Smith, John J Craig

在过去的 50 年里，我们对癫痫女性在计划和怀孕方面面临的问题的了解有了显著的增加。与抗惊厥药相关的致畸风险逐渐显现。主要的妊娠登记大大增加了我们对与常用抗癫痫药物相关的致畸风险的认识。然而，我们对与许多第三代药物相关的潜在风险的了解存在很大差距。妊娠登记的范围和更广泛的研究重点已经超越解剖学上的主要先天性畸形。越来越多的神经发育和行为异常在子宫内暴露于抗癫痫药物后被研究。公共卫生方法有助于降低致畸风险。然而，神经科医生在降低就诊女性的个体致畸风险方面仍然发挥着至关重要的作用。他们还有责任确保女性癫痫患者了解不同抗癫痫药物选择的基本原理。

结果：该研究包括 36 名患者（15 名儿童、13 名青少年、8 名成人）。与基线相比，三庚酸酞组的总癫痫发作频率中位数降低了 12.6%，与安慰剂相比，观察到了 13.5% 的差异（ $p = .58$ ）。在仅失神发作的患者（ $n = 9$ ）中，与基线相比，三庚酸酞组的癫痫发作频率中位数减少了 62.2%。对照组中仅存在一名失神发作患者，因此无法进行比较。没有观察到癫痫发作频率的统计学显著差异。常见的治疗出现的不良事件包括腹泻、呕吐、腹痛和恶心，严重程度大多为轻度或中度。没有严重的不良事件被认为与治疗相关。一名患者因癫痫持续状态而停药。

意义：三庚酸甘油酯并未显著降低未进行生酮饮食的 Glut1DS 患者的癫痫发作频率。治疗与轻度至中度胃肠道治疗相关事件有关；大多数在剂量减少或中断和/或药物治疗后得到解决。当剂量水平高达每日总热量摄入的 35% 长达 1 年时，三庚酸酞与任何长期安全问题无关。

## 29. 癫痫患者服药依从性的决定因素：一项多中心、横断面调查

Determinants of medication adherence in people with epilepsy: A multicenter, cross-sectional survey

Epilepsy Behav. 2023 Jan;138:109029. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109029

F Narducci, J Lanzone, L Ricci, A Marrelli, M Piccioli, M Boscarino, C Vico, B Sancetta, V Di Lazzaro, M Tombini, G Assenza

目标：癫痫患者 (PwE) 服药依从性差会增加死亡率、住院率和生活质量差，这对临床医生来说是一个严峻的挑战。在几项研究中发现几个人口统计学、临床和神经心理学因素与药物依从性相关，但文献缺乏同时评估所有这些变量的综合研究。

方法：我们使用具有以下临床量表的在线问卷进行了一项多中心和横断面研究：Morisky 药物依从性量表 (MMAS-8)、癫痫生活质量量表 31 (QoLIE-31)、贝克抑郁量表-II (BDI-II), Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) and 14-item Resilience scale (RES14) in a population of 200 PwE. 我们使用方差分析检验和 Spearman 相关性来评估服药依从性和人口统计学、临床（癫痫发作频率、抗癫痫药物数量）和神经心理学特征之间的关系。我们训练了单独的机器学习模型（逻辑回归、随机森林、支持向量机）来对依从性中等（ $MMAS-8 \geq 6$ ）和依从性差（ $MMAS-8 < 6$ ）。

结果：女性对药物治疗的依从性更高（ $p$  值=0.035）。Morisky 药物依从性量表-8 显示与 RES14（ $p$  值=0.001）和年龄（ $p$  值=0.001）直接相关，而与 BDI-II（ $p$  值= 0.001）和 GAD-7（ $p$  值=0.001）。在我们的模型中，主要预测治疗依从性的变量是 QoLIE-31 子项目，其次是年龄、恢复力、焦虑、上学年限和疾病持续时间。

结论：我们的研究证实性别、年龄和神经心理学特征是预测 PwE 药物依从性的相关因素。此外，我们的数据提供了第一个证据，表明多维自我报告问卷的机器学习可以帮助在门诊癫痫诊所开发决策支持系统。

## 30. 可能的心因性非癫痫发作病例的前瞻性多中心队列研究：一年随访检查的结果

Prospective multi-center cohort study of possible psychogenic non-epileptic seizures cases - Results at one-year follow-up examinations

Epilepsia Open. 2022 Dec 12. DOI: 10.1002/epi4.12683

Kousuke Kanemoto, Yukari Tadokoro, Hiromichi Motooka, Jun Kawasaki, Toru Horinouchi, Tomikimi Tsuji, Toshihiko Fukuchi, Tomohiro Oshima

目的：这项前瞻性多中心研究的主要目的是根据心因性非癫痫发作 (PNES) 的诊断水平检查临床和人口统计学特征差异，然后阐明预后是否也可能相应不同。

方法：连续邀请 242 名强烈怀疑患有 PNES 发作的患者参加，其中 52 名不同意或失去联系。在一年的随访检查中，有 9 名患者重新考虑了 PNES 诊断。在 96 名患者中，诊断水平保持不变 (P 组)，其中 43 名被认为是临床确定的 (CE 组) 和 42 名有记录的 (D 组)。Qolie-10 和 NDDI-E 问卷在研究开始和后续检查时进行了检查。

结果：生活质量 (QoL) 评分的多元回归分析 ( $n=173$ ;  $R^2=0.374$ ;  $F=7.349$ ;  $p<0.001$ ) 显示 NDDI-E 评分 ( $t=-6.402$ ;  $p<0.001$ )、PNES 发病年龄 ( $t=-3.026$ ;  $p=0.003$ ) 和少数民族身份 ( $t=3.068$ ;  $p=0.003$ ) 具有显著性贡献者。入组时，P 组表现出最低的 PNES 发作频率 ( $p<0.000$ )、最低的抗惊厥药、抗抑郁药和抗精神病药物使用率 (分别为  $p<0.000$ ;  $p=0.031$ ;  $p=0.013$ )，以及最低的比例精神病 ( $p=0.046$ )。在随访中，发现 PNES 发作频率 ( $p<0.000$ )、急诊室入院人数 ( $p<0.000$ )、QoL 评分 ( $p<0.000$ ) 以及抑郁症 ( $p=0.004$ )，抗癫痫药物处方率 ( $p=0.001$ ) 和精神症状 ( $p=0.03$ ) 等其他附带指标均有显著改善。局限性智力残疾 (ID) 患者样本的多元回归分析 ( $n=44$ ;  $R^2=0.366$ ;  $F=4.493$ ;  $P=0.002$ ) 显示随访时继续接受心理治疗 ( $t=2.610$ ,  $P=0.013$ )，并成功减少抗癫痫药物治疗 ( $t=2.868$ ;  $P=0.007$ ) 与生活质量的改善呈正相关。

意义：发现可能的、临床确定的和记录的 PNES 的临床以及社会心理因素差异很大。出乎意料的是，在患有 ID 的 PNES 患者中证实了持续心理治疗干预的显著效果。

### 31. 耐药性癫痫患者合理综合治疗的范围综述

Scoping review of rational polytherapy in patients with drug-resistant epilepsy

Pharmacotherapy. 2023 Jan;43(1):53-84. DOI: 10.1002/phar.2748

McKenzie S Grinalds, Caleb Yoder, Zach Krauss, Aleda M Chen, Denise H Rhoney

关于针对耐药性癫痫 (DRE) 联合抗癫痫药物 (ASM) 的最佳选择，文献很少。本范围审查的目的是评估与成人 DRE 中“合理的综合疗法”相关的当前证据。使用系统评价的首选报告项目和范围界定评价的元分析 (PRISMA-ScR) 指南，使用与 DRE 和多药治疗相关的关键字搜索 PubMed、ProQuest、CINAHL 和 Cochrane 数据库。适用的排除标准包括：非英语；非人类研究；非研究性研究；参与者未满 18 岁；癫痫持续状态；ASM 单一疗法；和某些 ASM。在 Covidence，两名研究人员在每个阶段独立审查文章以供收录，第三名研究人员解决冲突。数据被提取，使用混合方法评估工具 (MMAT) 进行质量评估。在导入筛选的 6477 项研究中，33 项研究被纳入。临床、人文和经济结果分别由 26、12 和一项研究报告。常见的与疗效相关的临床结果包括癫痫发作频率降低

≥ 50% (n = 14)、无癫痫发作 (n = 14) 和癫痫发作频率降低百分比 (n = 8)。常见的人文结果包括生活质量 (n = 4)、药物依从性 (n = 2)、睡眠相关结果 (n = 2) 以及医生和患者的整体评估 (n = 2)。经济研究报告了质量调整后的生命年。MMAT 分数中位数为 80 (范围: 60-100)。两项研究引用了 DRE 的标准定义, 而五项研究没有具体定义 DRE。文献中的差距包括有限的普遍性, 怀孕的报告很少, 并且缺乏最佳的 ASM 组合等。证据的优势包括解决各种结果。DRE 的不一致定义、小样本量和研究之间的异质性限制了得出有意义结论的能力。用于 DRE 合理综合治疗的 ASM 的最佳组合尚不清楚。

### 32. 儿科患者新发难治性癫痫持续状态 (NORSE): 原因、特征和结果

New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in paediatric patients: causes, characteristics and outcomes

BMJ Neurol Open. 2022 Dec 14;4(2):e000314. DOI: 10.1136/bmjno-2022-000314

Ana Luiza Tainski de Azevedo, Cristian Tedesco Tonial, Gabriela Rupp Hanzen Andrades, Caroline Abud Drumond Costa, Francielly Crestani, Alessandra Rodrigues Lessa, Francisco Bruno, Paulo Carvalho, Guilherme Eckert, Jeferson Piva, Pedro Celiny Ramos Garcia

背景: 新发难治性癫痫持续状态 (NORSE) 是指既往无癫痫发作史但至少 72 小时无明确病因的难治性癫痫持续状态患者。尽管 NORSE 会导致严重的神经系统后遗症, 但对儿科患者的这种情况知之甚少。

目的: 描述 NORSE 儿科患者的概况、癫痫发作的概况、这种情况的可能原因、为患者提供的治疗以及从儿科重症监护病房 (PICU) 出院时的结果。

方法: 这项回顾性、多中心、描述性研究 (病例系列) 是在三所三级医院的 PICU 中进行的。我们审查了 2013 年 12 月至 2017 年 12 月期间入住参与 PICU 的所有 0-16 岁难治性癫痫持续状态患者的病历, 既往无癫痫发作或神经系统疾病史。

结果: 15 名患者 (2.4%) 患有 NORSE。患者的中位年龄为 62.3 (IQR 26.2-75.4) 个月。所有患者在进展为难治性癫痫持续状态之前都经历过前驱症状。12 名患者 (80%) 在癫痫发作前 24 小时内发烧。NORSE 在 66% 的患者中被归类为隐源性。除抗惊厥药外, 还有 12 名患者接受了辅助疗法治疗。患者的治疗没有标准化。总死亡率为 20%。

结论: NORSE 与高发病率和死亡率相关, 在大多数情况下没有确定的病因, 并且有广泛的治疗方法建议。

### 33. 儿童难治性局灶性癫痫发作辅助治疗的比较抗癫痫药物: 系统评价和网络荟萃分析

Comparative antiseizure medications of adjunctive treatment for children with drug-resistant focal-onset seizures: A systematic review and network meta-analysis

Front Pharmacol. 2022 Dec 16;13:978876. DOI: 10.3389/fphar.2022.978876

Lanlan Zhang, Yuehong Li, Weikai Wang, Chengzhong Wang

目的：在本研究中，我们旨在比较抗癫痫药物 (ASM) 辅助治疗难治性局灶性癫痫发作儿童的疗效和可接受性并对其进行排序。方\_伴有耐药性局灶性癫痫发作。根据反应者和脱落率以及严重不良事件报告疗效和安全性，结果根据累积排名曲线下表面 (SUCRA) 进行排名。结果：共纳入 14 项研究 (16 项试验)，涉及 2,464 名患者，涉及 10 种活性抗癫痫药物。对于局灶性癫痫发作减少至少 50% 的主要终点，累积排序曲线下表面排名表明，与其他抗癫痫药物相比，拉莫三嗪和左乙拉西坦更有效；此外，左乙拉西坦在实现无癫痫发作方面排名第一的可能性最高。关于耐受性，与其他抗癫痫药和安慰剂相比，奥卡西平和醋酸艾司利卡西平的脱落率较高，而托吡酯的副作用发生率较高。在因副作用而退出的活性抗癫痫药物之间未发现显著差异。结论：根据累积排序曲线下表面排序，拉莫三嗪、左乙拉西坦和奥卡西平在应答率方面比其他活性抗惊厥药物更有效。关于耐受性，奥卡西平更可能导致脱落，而托吡酯与更高的副作用发生率相关。

### 34. 添加褪黑激素对成人患者单纯特发性全身性强直阵挛性癫痫发作结局和睡眠质量的影响： 横断面、随机、双盲、安慰剂对照临床试验

Effect of add-on melatonin on seizure outcomes and quality of sleep in epilepsy with idiopathic generalized tonic-clonic seizures alone in adult patients: Cross-sectional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Brain Behav. 2023 Jan 1;e2860. DOI: 10.1002/brb3.2860

Mehdi Maghbooli, Somayeh Alyan NajafAbadi, Ghazal MalekMahmoudi, Mohammad Hadi Molseghi

背景：有效治疗癫痫是神经病学领域的一大挑战。研究表明，褪黑激素可用于治疗癫痫，且安全性良好。

目的：本研究旨在确定褪黑激素对癫痫发作结果的有效性，以及全面性癫痫患者的睡眠质量。

方法：在这项交叉临床试验研究中，60 名患有单独特发性全身性强直阵挛发作 (EGTCS) 并接受丙戊酸治疗的癫痫患者接受褪黑激素或安慰剂治疗，间歇性清除期为 2 周。结果变量包括癫痫严重程度和频率的降低以及脑电图 (EEG) 异常和睡眠质量的改善。

结果：通过添加褪黑激素，癫痫的平均严重程度评分 (根据 Chalfont 问卷) 降低了  $32.33 \pm 9.24$ ，而安慰剂治疗组为  $5.58 \pm 14.28$  ( $p = .002$ )。对发作次数和脑电图结果的评估并未显示褪黑激素与安慰剂相比有任何治疗效果。在接受褪黑激素治疗的受试者中，40% (第一轮) 和 53.4% (第二轮) 的睡眠质量得到改善 ( $p < .001$ )。

结论：考虑到在常规抗癫痫治疗中加入褪黑激素可有效降低癫痫的严重程度和改善睡眠质量，褪黑激素似乎在明确定义的情况下可用作 EGTCS 的辅助治疗。

### 35. 接受手术治疗的耐药性癫痫儿科患者抗癫痫药物的使用减少

Reduction in anti-seizure medications use in pediatric patients with pharmacoresistant epilepsy submitted to surgical treatment

Childs Nerv Syst. 2022 Dec 29;1-8. DOI: 10.1007/s00381-022-05812-0

Maiave Micaelle Figueiredo de Matos, Larissa Aparecida Batista, Ursula Thomé, Américo Ceiki Sakamoto, Marcelo Volpon Santos, Hélio Rubens Machado, Lauro Wichert-Ana, Ana Paula Andrade Hamad

目的：我们旨在分析术后 (PO) 药物暂停和减少的可能性，强调被动戒断。

方法：回顾性研究 18 岁以下接受药物耐药性癫痫手术治疗并在 PO 随访的第一年被归类为 Engel I 的患者。通过停药或减少药物来评估治疗管理，包括规定的 ASM 数量和以 mg/kg 为单位的每日维持剂量。

结果：ASM 停药从第一年 PO 开始，发生在 1.2% 的病例中，随访期间 ASM 数量每年显著减少 ( $p < 0.001$ )。术前 (preop) 和 PO 之间最常用的 ASM (每日 mg/kg) 的比较显示 PO 期间 ASM 维持剂量减少。尽管在手术后 5 年观察到癫痫复发，但仍有 125 名患者 (85%) 被归类为 Engel I，尽管观察到每位患者的 ASM 数量更多。大多数患者在术前和 PO 之间的认知和适应性行为评估没有变化，即使在那些能够减少 ASM 的患者中也是如此。

结论：每年 PO 后观察到 ASM 的数量和每日维持剂量显著减少可能是癫痫手术有效性的间接衡量标准。

### 36. 133 例抗癫痫药物性肝损伤患者的临床和肝脏生化表型及结局

Clinical and Liver Biochemistry Phenotypes, and Outcome in 133 Patients with Anti-seizure Drug-Induced Liver Injury

Dig Dis Sci. 2022 Dec 9. DOI: 10.1007/s10620-022-07777-1

Harshad Devarbhavi, Aarthi Sridhar, Sunu Sara Kurien, Vinod Gowda, Ksheetij Kothari, Mallikarjun Patil, Rajvir Singh

目的和目的：导致特异质药物性肝损伤 (DILI) 的抗癫痫药物是暴露于这些药物的个体发病率和死亡率的重要原因。临床和人口统计学特征、肝损伤模式、结果和导致肝毒性的药物尚未得到彻底研究。我们调查了一大群 DILI 登记患者的上述特征。

方法：研究了 1998 年至 2021 年间大型单中心 DILI 登记处的抗癫痫药物 DILI 患者。DILI 由国际工作组标准定义，至少与 RUCAM 可能相关。研究了免疫过敏特征和器官特异性对结果的贡献。

结果：在 1067 例异质性 DILI 患者中，抗癫痫药占 133 例 (12.5%)。与其他药物相比，使用抗癫痫药的 DILI 患者更年轻 (31 岁 vs 41 岁;  $p = 0.31$ )，更多的是女性 (52% vs 46%;  $p = 0.19$ ) 并且黄疸发生率较低 (41% vs 41%) 59%,  $p = 0.001$ )，MELD 评分 (14.5 对 16.5;  $p = 0.02$ ) 和死亡率 (9.8% 对 15.7%,  $p = 0.03$ )。抗癫痫药 DILI 表现出更高频率的过敏性皮疹 (75% 对 22%,  $p < 0.001$ )，包括 DRESS (51% 对 13%,  $p < 0.001$ ) 和 SJS/TEN (19% 对 1%,  $p < 0.001$ )。共有 18 种不同的抗癫痫药物导致 DILI，主要由卡马西平 ( $n = 36$ )、苯妥英 ( $n = 71$ )、苯巴比妥 ( $n = 8$ ) 和丙戊酸盐 ( $n = 14$ ) 贡献，占 89% 病例和 13 例死亡病例中的 85%。

结论：抗癫痫药 DILI 主要由第一代药物引起。较新代理占案例的  $< 10\%$ 。超敏反应是最常见的表型表现。抗癫痫药 DILI 的严重程度和死亡率均较低。

### 37. 澳大利亚抗癫痫药物妊娠登记的社区效益经济评估

Economic Evaluation of the Community Benefit of the Australian Pregnancy Register of Antiseizure Medications



Neurology. 2022 Dec 2;10.1212/WNL.000000000201655. DOI: 10.1212/WNL.000000000201655

Zanfina Ademi, Clara Marquina, Piero Perucca, Alison Hitchcock, Janet Graham, Mervyn J Eadie, Danny Liew, Terence J O'Brien, Frank J Vajda

**背景和目标:** Raoul Wallenberg 澳大利亚妊娠登记处 (APR) 的建立是为了收集、分析和发布婴儿暴露于抗癫痫药物 (ASM) 的风险数据, 并随着时间的推移促进管理护理质量的提高。它是世界各地已建立的几个 ASM 前瞻性观察性妊娠登记之一。虽然 APR 和其他登记处为减少不良妊娠结局所应用的知识增益做出了贡献, 但它们的成本效益仍然未知。在这里, 我们旨在从社会和医疗保健系统的角度评估 APR 的经济影响。

**方法:** 使用决策分析模型, 我们估计了 APR 在 20 年时间范围内 (2000-2019 年) 的有效性 (预防不良妊娠结局) 和成本 (不良妊娠结局的成本和登记本身)。比较对象设置为 APR 在 1998 年至 2002 年间收集的不良妊娠结局 (即, 没有 APR 衍生出护理方面的改进)。在情景分析中, 我们保守地假设 APR 对医疗保健和社会成本节省的贡献为 2.5% 和 5%。不良妊娠结局包括死产、出生缺陷和人工流产。所有成本数据均来自已发布的资源。健康和经济学结果被外推到澳大利亚癫痫患者的总目标人群。

**结果:** 在 20 年的时间范围内, 从社会角度来看, APR 的投资回报率为 2,250 澳元 (即在该计划上花费的每一美元都会产生 2,250 澳元的回报)。在此期间, 估计避免了 9,609 例不良妊娠结局, 医疗保健和社会成本分别减少了 1.91 亿澳元和 90 亿澳元。因此, 从卫生经济学的角度来看, APR 占主导地位, 从两个角度提供了节省成本的 ICER。

**结论:** 自 20 多年前成立以来, APR 代表了澳大利亚的卓越投资价值, 从社会和医疗保健的角度来看, 它还可以节省健康和成本。随着市场上销售的 ASM 数量不断增加, 预计 APR 将在可预见的未来继续产生重大影响。

## 机制研究

### 1. 白杨素纳米乳抗锂/毛果芸香碱致大鼠癫痫持续状态的设计与评价；强调配方、神经元兴奋性毒性、氧化应激、小胶质细胞极化和 AMPK/SIRT-1/PGC-1 $\alpha$ 通路

Design and evaluation of chrysin-loaded nanoemulsion against lithium/pilocarpine-induced status epilepticus in rats; emphasis on formulation, neuronal excitotoxicity, oxidative stress, microglia polarization, and AMPK/SIRT-1/PGC-1 $\alpha$  pathway

Expert Opin Drug Deliv. 2023 Jan;20(1):159-174. DOI: 10.1080/17425247.2023.2153831

Mina Y George, Marwa O El-Derany, Yasmine Ahmed, Malvina Zaher, Caroline Ibrahim, Habiba Waleed, Hajar Khaled, Gehad Khaled, Ahmed Saleh, Huda Alshafei, Rahma Alshafei, Nirmeen Ahmed, Sara Ezz, Nouran Ashraf, Shaimaa S Ibrahim

目的：本研究旨在配制和评估载白杨素的纳米乳剂 (CH NE) 对锂/毛果芸香碱诱导的大鼠癫痫的疗效，并阐明其对主要癫痫发病机制基石的影响；神经元过度活跃、氧化应激和神经炎症。

方法：通过液滴大小、zeta 电位、pH、体外释放、加速和长期稳定性研究对 NE 进行表征。评估了优化配方的抗惊厥功效和所涉及的潜在机制，并将其与口服高 30 倍剂量的 CH 悬浮液的效果进行比较。

结果：优化配方的液滴粒径为  $48.09 \pm 0.83$  nm，PDI 为  $0.25 \pm 0.011$ ，缓释性好，稳定性好。CH 治疗减少了癫痫发作评分，纠正了 Li/Pilo 引起的行为和组织学变化。此外，CH 恢复了神经递质平衡和氧化应激标志物水平。此外，CH 诱导小胶质细胞从 M1 极化到 M2，阻碍了 Li/Pilo 诱导的炎症。此外，CH 通过调节 AMPK/SIRT-1/PGC-1 $\alpha$  通路标志物的蛋白表达来恢复能量代谢稳态。与 CH 悬浮液相比，CH NE 制剂被发现可显著增强药物向大鼠海马体的递送。

结论：我们的研究结果证明了低剂量 CH NE 的治疗效果，这可能是对抗癫痫的潜在靶向平台。

### 2. 内源性大麻素的双重作用抗癫痫药地西洋对戊四唑诱发的小鼠癫痫发作的活性

Dual effects of anandamide in the antiepileptic activity of diazepam in pentylenetetrazole-induced seizures in mice

Behav Pharmacol. 2022 Dec 1;33(8):527-541. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000700

Manna, Shyamshree S. S.

原型内源性大麻素 anandamide 在不同浓度下激活 CB1 和瞬时受体电位香草素 1 型通道 (TRPV1) 受体。在高浓度下, anandamide 介导的 TRPV1 效应与其在低浓度下通过 CB1 受体的效应相反。因此, anandamide 的突触浓度控制神经元活动, 因此可能影响药品。本研究旨在调查高剂量和低剂量的 anandamide 对地西洋对体重 20-25 g 瑞士小鼠皮下注射戊四唑 (PTZ) 的抗惊厥作用的影响。结果显示脑室内给予 capsazepine (一种 TRPV1 拮抗剂: 1、10 或 100  $\mu$ g/小鼠) 和低剂量 (10  $\mu$ g/小鼠) anandamide、AM404 (anandamide 转运抑制剂) 或 URB597 (脂肪酸酰胺) 水解酶抑制剂) 增强地西洋的抗惊厥作用。相反, 较高剂量的 anandamide、AM404、URB597 (100 微克/小鼠) 以及辣椒素 (一种 TRPV1 激动剂: 1、10 或 100 微克/小鼠) 会减弱地西洋对 PTZ 诱发的癫痫发作的保护作用。因此, 这项研究表明, 地西洋的作用可以通过激活 CB1 受体或通过 TRPV1 受体减弱来增强。可以推断本研究的结果, 以了解单独使用 TRPV1 阻滞剂或联合使用苯二氮卓类药物治疗难治性癫痫持续状态, 这是一种与突触  $\gamma$ -氨基丁酸和谷氨酸受体的适应不良运输相关的疾病, 但仍需潜在的临床应用来进一步支持此类临床前研究。

### 3. 洞察生酮饮食的细胞相互作用和分子机制以综合治疗癫痫

Insights into the Cellular Interactions and Molecular Mechanisms of Ketogenic Diet for Comprehensive Management of Epilepsy

Curr Neuropharmacol. 2022;20(11):2034-2049. DOI: 10.2174/1570159X20666220420130109

Kumar, A (Kumar, Amit); Kumari, S (Kumari, Savita); Singh, D (Singh, Damanpreet)

具有适量蛋白质和低碳水化合物含量的高脂肪饮食, 广泛称为生酮饮食 (KD), 被认为是对某些类型癫痫有效的非药物治疗选择。已经进行了几项临床前和临床研究以阐明生酮饮食的抗癫痫作用及机制。KD 分解后产生的酮体与细胞兴奋抑制过程相互作用并抑制异常神经元放电。产生的酮体通过抑制囊泡谷氨酸转运蛋白 1 减少谷氨酸释放, 并通过超极化改变跨膜电位。除了它们对众所周知的癫痫致病机制的影响外, 最近的一些研究表明 KD 代谢物与新的神经元靶标相互作用, 特别是腺苷受体、三磷酸腺苷敏感钾通道、雷帕霉素的哺乳动物靶标、组蛋白脱乙酰酶、羧基羧酸受体, 以及含有 3 个抑制癫痫发作的炎性小体的 NLR 家族 pyrin 结构域。KD 在增强肠道微生物群中的作用已被确定为抑制癫痫发作的潜在机制。此外, 最近的一些研究结果也支持生酮饮食对癫痫相关合并症的有益作用。尽管 KD 在癫痫治疗中有几个优点, 但它的使用也与广泛的副作用有关。低血糖、过度酮症、酸中毒、肾结石、心肌病和其他代谢紊乱是使用生酮饮食观察到的主要不良反应。然而, 在最近的一些研究中, 经过测试, 改良的生酮饮食具有更小的副作用和更好的耐受性。本综述讨论了 KD 的分子机制及其在治疗癫痫及其相关合并症中的作用。

### 4. 癫痫 Hedgehog 信号中 Smoothened 的有效拮抗剂

A Potent Antagonist of Smoothened in Hedgehog Signaling for Epilepsy

Int J Mol Sci. 2022 Nov 22;23(23):14505. DOI: 10.3390/ijms232314505

Junwan Fan, Zichen Zhao, Ru Liu, Haowen Li, Wenyan He, Jianping Wu, Yongjun Wang, Wei Chen

癫痫是一种常见的脑病，由大脑神经元突然异常放电引起。大约 30% 的癫痫患者对现有的药物不敏感和难治抗惊厥药药物。sonic hedgehog 信号通路对大脑的发育和体内平衡至关重要。异常的声波刺猬信号在难治性癫痫病灶中增加，可能涉及癫痫的病因。因此，难治性癫痫迫切需要新的 Smoothened 抑制剂（该信号通路的关键信号转导）。我们已经建立了一个高通量筛选平台，并发现了几个针对 Smoothened 的活性小分子，包括 TT22。在这里，我们表明新型 Smoothened 抑制剂 TT22 可以阻止 beta arrestin2-GFP 向 Smoothened 的易位，减少 Smoothened 在初级纤毛上的积累，取代与 Smoothened 结合的 Bodipy-cyclopamine，并抑制下游 Gli 转录因子的表达。而且，TT22 抑制神经元中异常的癫痫样活动。此外，我们证明了 FDA 批准的 Smoothened 抑制剂 GDC-0449 和 LDE-225 能够抑制神经元中异常的癫痫样活动。因此，我们的研究表明，用新的小分子 Smoothened 抑制剂靶向声波刺猬信号可能为难治性癫痫提供潜在的新治疗途径。

## 5. 髓祥利尿剂托拉塞米而非阿佐塞米增强咪达唑仑在出生窒息大鼠模型中的抗癫痫发作和疾病缓解作用

The loop diuretic torasemide but not azosemide potentiates the anti-seizure and disease-modifying effects of midazolam in a rat model of birth asphyxia

Epilepsy Behav. 2023 Feb;139:109057. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109057

Björn Welzel, Ricardo Schmidt, Larsen Kirchhoff, Martina Gramer, Wolfgang Löscher

呋塞米和布美他尼等髓祥利尿剂通过抑制 Henle 袢粗升肢处的 Na-K-2Cl 协同转运蛋白 NKCC2 发挥作用，已被证明具有抗癫痫作用。然而，这种效应的确切机制尚不清楚。对于布美他尼，有人提出可能与脑神经元膜中 NKCC 亚型 NKCC1 的抑制有关；然而，NKCC1 几乎在大脑中的所有细胞类型中都有表达，这使得布美他尼无法对神经元 NKCC1 进行任何特定靶向。此外，布美他尼穿透大脑的能力很差。我们之前已经表明，祥利尿剂阿佐塞米和托拉塞米也能有效抑制 NKCC1。与布美他尼和呋塞米相比，阿佐塞米和托拉塞米缺乏羧基，这应该允许它们通过被动扩散更好地穿透生物膜。由于迫切需要开发针对新生儿惊厥及其不良后果的新疗法，我们在出生窒息和新生儿惊厥大鼠模型中评估了阿佐塞米和托拉塞米单独给药或与苯巴比妥或咪达唑仑联合给药的效果。利尿剂单独给药时均未抑制癫痫发作，但托拉塞米增强了咪达唑仑的抗癫痫发作作用。托拉塞米的脑水平低于抑制 NKCC1 所需的水平。除了抑制癫痫发作外，托拉塞米和咪达唑仑的组合，而不是单独的咪达唑仑，可以防止窒息后 3 个月大鼠的认知障碍。此外，这种组合更有效地防止了海马体中异常的苔藓纤维发芽。我们假设目前的发现涉及对血脑屏障和/或外周细胞的 NKCC1 的影响或托拉塞米的 NKCC2 介导的利尿作用。我们的数据表明，托拉塞米可能是改善新生儿惊厥及其不良结局治疗的有用选择。

## 6. 芬戈莫德对青霉素诱导大鼠的抗炎和电生理作用

The antiinflammatory and electrophysiological effects of fingolimod on penicillin-induced rats

Arq Neuropsychiatr. 2022 Dec;80(12):1220-1226. DOI: 10.1055/s-0042-1758754

Canan Akünel Türel, Hümeýra Çelik, İbrahim Ethem Torun, Ayhan Çetinkaya, İdris Türel

背景：炎症引发癫痫发作的事实让人想起抗炎药的抗癫痫特性。

目的：探讨芬戈莫德对实验性青霉素致大鼠急性癫痫发作模型的电生理和抗炎作用。

方法：32 只雄性 Wistar 大鼠分为 4 组：对照组（青霉素）、阳性对照组（青霉素+地西洋[5 mg/kg]）、药物组（青霉素+芬戈莫德[0.3 mg/kg]）和协同组（青霉素）+地西洋+芬戈莫德。用氨基甲酸乙酯麻醉动物，并通过皮质内注射青霉素（500,000 IU）诱导癫痫样活动。电生理记录 125 分钟后，通过 ELISA 评估处死动物血清中的 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6。

结果：实验过程中，由于地西洋和芬戈莫德的协同负性变时作用，协同组出现动物死亡。尽管在统计学上不显著，但芬戈莫德在青霉素诱导的急性癫痫发作模型中引起尖峰波活动和尖峰振幅的轻微下降 ( $p > 0.05$ )。芬戈莫德降低血清 IL-1 $\beta$  ( $p < 0.05$ )；芬戈莫德和地西洋一起降低 IL-6 ( $p < 0.05$ )，但未观察到血清 TNF- $\alpha$  值的变化。

结论：即使在急性使用中，芬戈莫德的棘波和振幅值随着地西洋的使用而降低，芬戈莫德的抗惊厥和抗炎作用在慢性应用和中枢组织评估中将更加突出。此外，由于协同负性肌力作用，芬戈莫德和地西洋的联合使用被认为是禁忌的。

## 7. 钾离子通道在癫痫中的作用：关注当前的治疗策略

Role of Potassium Ion Channels in Epilepsy: Focus on Current Therapeutic Strategies

CNS Neurol Disord Drug Targets 2022 Dec 27. DOI: 10.2174/1871527322666221227112621

Rahul Khan, Pragya Chaturvedi, Prachi Sahu, Abhilash Ludhiadch, Paramdeep Singh, Gagandeep Singh, Anjana Munshi

背景：癫痫是一种普遍存在的神经系统疾病，其特征是抑制性和兴奋性神经元之间的同步中断。由于神经递质的异常调节和跨神经细胞膜的离子传输而导致的膜电位紊乱显著促进了癫痫的病理生理学。钾离子通道 (KCN) 调节静息膜电位并参与神经元兴奋性。据报道，钾离子通道 (KCN) 的遗传改变会导致神经递质释放增强、神经元兴奋性和异常快速放电率，从而导致癫痫表型，使这些离子通道成为潜在的治疗靶点癫痫。

方法论：对所有相关文献进行了审查以编写本文。

结果：在编码各种类型的 KCN 的不同基因中已报道了大量变异。KCN 中的这些遗传改变已被证明是导致神经元放电特性中断的原因。抗癫痫药物 (AEDs) 是治疗癫痫的主要治疗策略。一些患者对 AEDs 治疗反应不佳，导致耐药性癫痫。

结论：为了进一步应对治疗癫痫症所面临的挑战，光遗传学、化学遗传学和基因组编辑等近期方法（例如成簇规律间隔的短回文重复序列 (CRISPR)）正在成为靶向特异性治疗策略。

## 8. 雷诺嗪与一些经典抗癫痫药的拮抗作用——等辐射线分析

Ranolazine Interacts Antagonistically with Some Classical Antiepileptic Drugs-An Isobolographic Analysis

Molecules 2022 Dec 15;27(24):8955. DOI: 10.3390/molecules27248955

Kinga Borowicz-Reutt, Monika Banach

雷诺嗪是一种抗心绞痛和抗心律失常药物，可阻断缓慢失活的持续钠电流，被描述为具有抗惊厥潜力的化合物。由于心律失常通常伴随癫痫发作，因此患有癫痫的患者经常与抗癫痫药和抗心律失常药共同治疗。本研究的目的是评估雷诺嗪对小鼠最大电击 (MES) 诱发的癫痫发作的影响，以及雷诺嗪与经典抗癫痫药物在这种癫痫模型中的相互作用。通过对获得的数据进行等效线图分析确定药效学相互作用的类型。该研究的主要发现是雷诺嗪在 MES 测试中表现得像一种抗癫痫药。此外，雷诺嗪与卡马西平、苯妥英、和苯巴比妥按 1:3 和 1:1 的比例。这些相互作用发生在药效学上，因为雷诺嗪不会改变荧光偏振免疫测定法中测得的抗癫痫药物的脑水平。雷诺嗪及其与卡马西平、苯妥英和苯巴比妥的组合不会损害在烟囱试验中评估的运动协调性。但是，尝试进行被动回避任务（评估长期记忆）时发现雷诺嗪诱导迟发性死亡率。总之，雷诺嗪在 MES 测试中表现出明确的抗惊厥特性，但可与一些抗癫痫药物发生拮抗作用。因此，获得的结果有待临床研究进一步证实，而且雷诺嗪诱导的毒性机制仍需进一步解释。

## 9. 与神经元分化因子 2 (NEUROD2) 突变相关的癫痫性痉挛对联合氨己烯酸和大剂量泼尼松龙治疗有反应

Epileptic spasms related to neuronal differentiation factor 2 (NEUROD2) mutation respond to combined vigabatrin and high dose prednisolone therapy

BMC Neurol 2022 Dec 9;22(1):461. DOI: 10.1186/s12883-022-02992-9

Kullasate Sakpichaisakul, Rachata Boonkrongsak, Punjama Lertbutsayanukul, Nareenart Iemwimangsa, Sommon Klumsathian, Bhakbhoom Panthan, Objoon Trachoo

背景：癫痫性痉挛是一种具有多种病因的早期婴儿癫痫性脑病 (EIEE) 的破坏性形式。早期诊断和更短的治疗准备时间对于停止癫痫发作和优化神经发育结果至关重要。基因检测已成为癫痫治疗不可或缺的一部分，可直接指导管理和计划生育，并发现新的靶向治疗方法。神经元分化因子 2 (NEUROD2) 变异最近已成为神经发育障碍 (NDD) 和具有独特特征的 EIEE 的原因。然而，关于 NEUROD2 相关 NDD 综合征癫痫性痉挛治疗的临床和脑电图反应的信息有限。

案例介绍：我们报告了一名东南亚女性患者，她在出生后的最初几个月内出现全身发育迟缓和癫痫性痉挛。一种新的从头杂合致病性 NEUROD2 变体，p. E130Q，随后通过全外显子组测序鉴定。治疗前的脑电图显示多灶性独立尖峰主要出现在两个后脑区，并且在联合氨己烯酸和高剂量泼尼松龙治疗后表现出显著改善。然而，在停用抗癫痫药物后出现多个疗程的复发。

结论：我们提出，与新发 NEUROD2 致病性变异相关的癫痫性痉挛对联合氨己烯酸和大剂量泼尼松龙治疗反应良好。这些发现可能意味着使用联合疗法治疗 NEUROD2 相关 NDD 综合征癫痫性痉挛的益处。

## 10. 双氯芬酸钠对戊四唑惊厥大鼠癫痫发作的影响

Effects of Diclofenac Sodium on Seizure Activity in Rats with Pentylentetrazole-Induced Convulsions

Neurochem Res 2022 Dec 6. DOI: 10.1007/s11064-022-03838-z

Arife Erdogan, Mumin Alper Erdogan, Serkan Gurgul, Oytun Erbas

癫痫是一种影响 1% 到 2% 人口的疾病，其中很大一部分人对目前可用的抗惊厥药物没有反应，这表明需要进一步研究新的药物疗法。大量研究表明，氧化应激和炎症发生在癫痫期间，并可能促进其发展和进展，表明实验模型和临床患者的氧化和炎症参数水平较高。本研究旨在评估双氯芬酸钠（一种非甾体类抗炎药）对戊四唑 (PTZ) 引发的癫痫大鼠模型的癫痫发作、氧化应激和炎症生物标志物水平的影响。60 只大鼠被随机分配到两组中的一组：脑电图 (EEG) 记录或行为评估。大鼠接受三种不同剂量 (25、50 和 75 mg/kg) 的双氯芬酸钠腹膜内注射 (IP) 或安慰剂，然后腹膜内注射 (IP) 戊四唑，这是一种强效癫痫发作药物。为了研究双氯芬酸钠是否具有抗惊厥作用，使用脑电图记录、拉辛惊厥量表 (RCS) 行为评分、第一次肌阵挛性痉挛 (FMJ) 的持续时间以及 MDA、TNF- $\alpha$  水平评估了大鼠的癫痫发作活动，和超氧化物歧化酶。EEG 棘波的平均百分比从 76.8% (安慰剂) 下降到 64.1% (25 mg/kg 双氯芬酸钠)、55.9% (50 mg/kg 双氯芬酸钠) 和 37.8% (75 mg/kg 双氯芬酸钠)。FMJ 从平均 58.8 s (安慰剂) 增加到 93.6 s (25 mg/kg 双氯芬酸钠)、185.8 s (50 mg/kg 双氯芬酸钠) 和 231.7 s (75 mg/kg 双氯芬酸钠)。RCS 评分从平均评分 5.6 (安慰剂) 降至 3.75 (25 mg/kg 双氯芬酸钠)、2.8 (50 mg/kg 双氯芬酸钠) 和 1.75 (75 mg/kg 双氯芬酸钠)。MDA 水平从 14.2 ng/gr (安慰剂) 降至 9.6 ng/gr (25 mg/kg 双氯芬酸钠)、8.4 ng/gr (50 mg/kg 双氯芬酸钠) 和 5.1 ng/gr (75 mg/kg 双氯芬酸钠)。TNF- $\alpha$  水平可能从 67.9 ng/gr (安慰剂) 降至 48.1 ng/gr (25 mg/kg 双氯芬酸钠)、33.5 ng/gr (50 mg/kg 双氯芬酸钠) 和 21.3 ng/gr (75 mg/kg 双氯芬酸钠)。然而，SOD 水平从 0.048 U/mg (安慰剂) 提高到 0.055 U/mg (25 mg/kg 双氯芬酸钠)、0.14 U/mg (50 mg/kg 双氯芬酸钠) 和 0.18 U/mg (75 mg/kg 双氯芬酸钠)。双氯芬酸钠 (25、50 和 75 mg/kg ip) 有效降低大鼠中与 PTZ 诱发的癫痫相关的尖峰百分比和 RCS 评分，并显著降低 MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、PGE2 和增加 SOD 水平。可能由于其抗氧化和抗炎作用，与安慰剂对照相比，双氯芬酸钠在两种剂量下都显著降低了癫痫发作活动。这些结果中的每一个都是显著的， $p$  值  $< 0.01$ 、 $< 0.05$ 。因此，应进一步研究双氯芬酸钠作为潜在抗惊厥药的治疗应用。

## 11. 新生儿惊厥后立即进行瘦素治疗对血清凝集素和 VEGF 水平以及脑氧化应激相关蛋白和神经行为表型的影响

Effects of leptin treatment immediately after neonatal seizures on serum clusterin and VEGF levels and brain oxidative stress-related proteins and neurobehavioral phenotypes

Epilepsy Behav 2023 Jan;138:109016. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109016

Yachao Li, Meifang Jin, Xiaoping Yin, Baojian Zhou, Hong Ni

发育中的婴儿大脑具有与成人脑不同的反应机制和损伤修复潜力。迫切需要新的抗惊厥药来有效控制新生儿癫痫发作，同时最大限度地减少药物对发育中大脑的毒性损害。瘦素保护神经元质膜的完整性，同时它在抗惊厥特性方面也具有临床优势。本研究旨在评估立即瘦素治疗对凝集素和血管内皮生长因子 (VEGF) 血清浓度、神经元质膜完整性相关蛋白以及新生儿惊厥后神经行为表型的影响。在连续 10 天每天持续 30 分钟的长时间癫痫发作后 1 小时，以 4 mg/kg 的剂量腹腔注射瘦素。血清生物标志物（簇蛋白和 VEGF），在急性期（最后一次癫痫发作后 24 小时）分别通过酶联免疫吸附试验和蛋白质印迹测量 ATF-4/GRP78/自噬轴和脑蛋白表达。行为和组织病理学表型和癫痫发作阈值分别从 P23 到 P34 进行。新生儿癫痫发作后大脑皮层和海马血清 VEGF 和 clusterin 迅速升高，ATF-4、GRP78、Beclin-1 和 LC3 蛋白表达上调，癫痫发作后立即用瘦素治疗可恢复。此外，瘦素改善了癫痫发作引起的神经心理和认知功能受损。此外，瘦素成功地改善了神经元兴奋性的标志物，包括癫痫发作阈值和海马苔藓纤维的萌芽。

## 12. 在 KCNT1 相关癫痫中发现靶向 K Na 1.1 通道的药物的方法

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

Expert Opin Drug Discov 2022 Dec;17(12):1313-1328. DOI: 10.1080/17460441.2023.2150164

Barbara Miziak, Stanisław J Czuczwar

简介：大约有 7000 万癫痫患者，大约 30% 的患者没有得到令人满意的治疗。基因突变和癫痫之间的联系已得到充分证明。已发现许多 KCNT1 基因（编码弱电压依赖性钠激活钾通道 - KNa 1.1）突变的病理变异。例如，具有移动性局灶性癫痫发作的婴儿癫痫、常染色体睡眠相关的过度运动性癫痫或 Ohtahara 综合征与 KCNT1 基因突变有关。

涵盖的领域：对 KNa 1.1 通道的几种研究方法进行了审查 - 膜片钳分析、Förster 共振能量转移光谱和全外显子组测序。作者还回顾了可用于治疗 KCNT1 癫痫的药物。

专家意见：目前的方法可以更深入地了解 KNa 1.1 通道的电生理学或其不同激活状态下的功能。也可以识别给定的 KCNT1 突变。奎尼丁和大麻二酚作为基线抗癫痫药物的补充剂显示出不同的疗效，因此需要更有效的治疗方法。与上述方法、计算机方法和 KCNT1 癫痫动物模型相结合的方法似乎有可能对 KCNT1 基因突变患者进行个性化治疗。

## 13. 海马神经元回路功能的破坏取决于阿尔茨海默病 APP/PS1 小鼠模型的行为状态

Disruption of hippocampal neuronal circuit function depends upon behavioral state in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease

Sci Rep 2022 Dec 5;12(1):21022. DOI: 10.1038/s41598-022-25364-2

Heng Zhou, Hanyan Li, Niket Gowravaram, Moqin Quan, Naila Kausar, Stephen N Gomperts



阿尔茨海默氏病相关肽淀粉样蛋白- $\beta$  ( $A\beta$ ) 与麻醉下的神经元过度活跃有关, 但迄今为止, 抗惊厥药或神经系统抑制剂的临床试验未能改善 AD 的症状。在表达人类  $A\beta$  的自由移动小鼠中同时使用海马钙成像和电生理学, 我们在此表明  $A\beta$  以状态依赖的方式聚集扰乱的神经系统, 在探索行为和慢波睡眠 (SWS) 中驱动神经元过度活跃, 但在安静状态下抑制活动觉醒(QW)和快速眼动睡眠。在探索行为和 REM 睡眠中,  $A\beta$  损害了海马体的 theta-gamma 相位振幅耦合并改变了与 theta 神经元活动同步。在 SWS 中,  $A\beta$  降低了皮层慢振荡 (SO) 功率, 海马尖波纹与 SO 和丘脑皮质纺锤波的协调, 以及钙瞬变与尖波纹的协调。毒扁豆碱改善了  $A\beta$  相关的探索行为多动和 QW 活动减退, 并扩大了与 theta 相耦合的伽马范围, 但加剧了探索行为的减退。总之, 这些发现表明,  $A\beta$  单独对海马回路功能的影响是高度依赖于状态的, 并建议重新制定针对  $A\beta$  诱导的过度兴奋的治疗策略。毒扁豆碱改善了  $A\beta$  相关的探索行为多动和 QW 活动减退, 并扩大了与 theta 相耦合的伽马范围, 但加剧了探索行为的减退。总之, 这些发现表明,  $A\beta$  单独对海马回路功能的影响是高度依赖于状态的, 并建议重新制定针对  $A\beta$  诱导的过度兴奋的治疗策略。毒扁豆碱改善了  $A\beta$  相关的探索行为多动和 QW 活动减退, 并扩大了与 theta 相耦合的 gamma 范围, 但加剧了探索行为的减退。总之, 这些发现表明,  $A\beta$  单独对海马回路功能的影响是高度依赖于状态的, 并建议重新制定针对  $A\beta$  诱导的过度兴奋的治疗策略。

#### 14. 梔子苷和阿司匹苷改变毛果芸香碱诱导的小鼠癫痫发作后 COX-2 和 GluN2B 受体的表达

Geniposide and asperuloside alter the COX-2 and GluN2B receptor expression after pilocarpine-induced seizures in mice

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2022 Dec 20. DOI: 10.1007/s00210-022-02367-4

Mariana Uczay, Pricila Pflüger, Jaqueline Nascimento Picada, João Denis Medeiros de Oliveira, Iraci Lucena da SilvaTorres, Helouise Richardt Medeiros, Maria Helena Vendruscolo, Gilsane von Poser, Patrícia Pereira

阿斯曲苷 Asperuloside (ASP) 和梔子苷 (GP) 是环烯醚萜苷, 具有多种生物学特性, 例如减少炎症、氧化应激和神经保护作用。本研究的目的是通过匹罗卡品 (PILO) 诱发癫痫的实验模型研究 ASP 和 GP 的作用机制。小鼠每天用盐水、丙戊酸 (VPA)、GP (5、25 或 50 mg/kg) 或 ASP (20 或 40 mg/kg) 处理 8 天。在治疗的最后一天后给予毛果芸香碱 (PILO) 治疗, 记录癫痫行为 1 小时, 并通过适应量表进行分析。之后, 收集海马体和血液样本进行蛋白质印迹分析、ELISA 和彗星试验, 并收集骨髓进行微核试验。我们评估了炎症标志物环氧合酶 2 (COX-2)、GluN2B、NMDA 受体的一个亚基, pGluR1, 一种 AMPA 受体, 蛋白质印迹法检测的酶 GAD-1 和 ELISA 检测的细胞因子 TNF- $\alpha$ 。GP 和 ASP 的治疗能够减少第一次癫痫发作的潜伏期, 尽管它们没有改变癫痫持续状态 (SE) 的潜伏期。通过彗星电泳试验分析, ASP 显示出潜在的遗传毒性; 然而, 骨髓中的微核频率没有增加。GP 和 ASP 处理能够降低 PILO 暴露后的 COX-2 和 GluN2B 受体表达。该研究表明 GP 和 ASP 对 PILO 诱发的癫痫发作具有保护作用, 可降低 GluN2B 受体和 COX-2 的表达。

## 15. Ro25-6981 通过 Nrf2/ARE 通路减轻缺血/再灌注大鼠的氧化应激，从而减轻神经元损伤并改善认知缺陷

Ro25-6981 alleviates neuronal damage and improves cognitive deficits by attenuating oxidative stress via the Nrf2/ARE pathway in ischemia/reperfusion rats

J Stroke Cerebrovasc Dis 2022 Dec 29;32(3):106971. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106971

Xiuxian Gao, Fei Chen, Xinqi Xu, Jinfeng Liu, Fuxing Dong, Yaping Liu

目的：氧化应激在脑缺血再灌注损伤 (CIRI) 的发生和发展中起着至关重要的作用。因此，改善氧化损伤被认为是治疗 CIRI 的有益策略。据报道，NMDAR NR2B 亚基拮抗剂对突触可塑性、神经性疼痛、癫痫和脑缺血有益。然而，目前尚不清楚 NR2B 亚基拮抗剂 Ro25-6981 是否对 CIRI 有任何影响。

方法：在本研究中，Morris 水迷宫测试和被动回避测试用于检测空间学习和记忆。通过尼氏染色测量神经元损失。免疫组化检测 NSE 的表达。MDA、8-OHdG、SOD、GSH-Px、GST、CAT 的活性采用试剂盒检测。采用 Real-time PCR 检测海马 SOD、GSH-Px 和 HO-1 的 mRNA 水平。Western blotting 用于测量 Ro25-6981 对 Nrf2/ARE 通路的激活。

结果：Ro25-6981 改善了由缺血再灌注 (I/R) 引起的认知缺陷和神经元损伤。Ro25-6981 治疗后 I/R 大鼠海马 CA1 区神经元损伤减少，NSE 表达增加。此外，Ro25-6981 通过提高 SOD、GSH-Px、GST 和 CAT 的活性来降低 MDA 和 8-OHdG 的水平。同时，在 Ro25-6981 处理后，I/R 大鼠 SOD、GSH-Px 和 HO-1 的 mRNA 水平升高。此外，Ro25-6981 促进 Nrf2 向细胞核的易位，促进 Nrf2 下游基因 HO-1 和 NQO1 的表达。

结论：本研究表明，Ro25-6981 抗氧化特性的改善是由 Nrf2/ARE 通路介导的。这是第一项证明 Ro25-6981 对 CIRI 大鼠模型认知障碍有有利影响的研究，使这种 NR2B 亚基拮抗剂成为治疗或预防 CIRI 的有前途的药物。

## 16. 癫痫和偏头痛共病相关药物靶点和机制的生物信息学和网络药理学分析

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

Epilepsy Res 2023 Jan;189:107066. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2022.107066

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

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

方法：使用 DisGeNET 数据库筛选癫痫和偏头痛中的疾病靶标，以确定交叉基因靶标。然后使用 WebGestalt 数据库进行基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。此外，利用 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络，利用 Cytoscape 软件分析癫痫和偏头痛交汇处的蛋白质分子信号。

Drugbank 数据库用于识别癫痫和偏头痛中抗癫痫药物的共同靶点，以进一步分析疾病-基因-靶点-药物相互作用网络。最后，进行了分子对接模拟，以验证偏头痛和癫痫具有共同疾病和药物靶点的假设。

结果：使用 DisGeNET 数据库共识别出 178 个癫痫和偏头痛的共同靶点，并使用 Score\_gda 基因评分系统筛选出与疾病最相关的 24 个基因。GO 富集分析表明，共同靶标主要富集于生物过程和分子功能，包括膜电位调节、无机离子跨膜转运、轴突信号传导和离子通道活性。KEGG 通路富集分析表明其作用机制可能与神经活性配体受体、AGE-RAGE、cAMP 和 VEGF 信号通路有关。PPI 网络构建和分析结果表明，PPI 网络有 23 个中心节点和 24 条相连边，平均节点度为 2.09，平均聚类系数为 0.384。在癫痫和偏头痛中具有潜在重要作用的 10 个基因是 CACNA1A、KCNQ2、KCNA1、SCN1A、PRRT2、SCN8A、KCNQ3、SCN2A、GRIN2A 和 GABRG2。

Drugbank 数据库结果表明，包括拉莫三嗪、托吡酯、丙戊酸、卡马西平、加巴喷丁和吡仑帕奈在内的抗癫痫药物也与偏头痛有共同的靶点。三个最重要的目标在分子对接模拟中表现出与药物的强结合亲和力。

结论：我们对疾病-基因-靶标-药物相互作用网络的系统和全面分析确定了偏头痛和癫痫常见的几个生物学过程和分子功能，其中大部分与神经活性配体-受体相互作用有关。这些数据为癫痫和偏头痛共病的临床治疗提供了新的理论依据和参考，并可能有助于开发新的药理学策略。

## 药物新载体

### 1. 用于增强癫痫治疗的拉莫三嗪鼻塞靶向脑的配方和表征

Formulation and characterization of lamotrigine nasal insert targeted brain for enhanced epilepsy treatment

Drug Deliv 2023 Dec;30(1):2163321. DOI: 10.1080/10717544.2022.2163321

Rehab Abdelmonem, Hadel A Abo El-Enin, Ghada Abdelkader, Mohamed Abdel-Hakeem

拉莫三嗪。(LMT)是一种三嗪类药物，具有抗癫痫作用，但水溶性、溶出率低，因而疗效不佳。spanplastic 是一种纳米囊泡载体，可作为靶向给药系统。鼻内途径可以将药物从鼻腔引导到大脑，提供更快、更具体的治疗效果。因此，本研究旨在克服拉莫三嗪的低溶解度，提高其生物利用度，将拉莫三嗪上传至纳米囊泡上，以克服其低溶解度，有效治疗癫痫。采用乙醇注射法制备了拉三嗪负载纳米弹力囊泡。研究不同配方因素对配方性状的影响；粒径(PS)、Zeta 电位(ZP)、多分散性指数(PDI)、包封效率百分比(EE%)和 6h 后的 LMT 释放量(Q6h)；采用  $2^1$  和  $3^1$  全因子设计。将优化后的配方加载到冻干鼻嵌套配方中，对其进行了 LMT 释放和黏附的表征。对大鼠进行血浆和脑药代动力学研究，探讨药物靶向的有效性。最佳纳米塑料配方(F4；含有等

量的 Span 60 (100 mg)和边缘活化剂;Tween 80)表现为纳米 PS (174.2 nm), 高 EE% (92.75%), Q6h >80%。所制备的含 100 mg HPMC 的鼻嵌套(S4)具有较高的粘着力(9319.5 dyne/cm<sup>2</sup>)和溶出率(>80%在 10 分钟内)用于快速的体内生物分布。

拉莫三嗪(LMT)是一种三嗪类药物, 具有抗癫痫作用, 但水溶性、溶解度低, 治疗效果差。Spanlastics 是纳米囊泡载体, 充当位点特异性药物递送系统。鼻内途径可以将药物从鼻子引导到大脑, 并提供更快和更具体的治疗效果。因此, 本研究旨在通过使用 spanlastic 鼻塞递送将拉莫三嗪载入纳米囊泡, 通过克服拉莫三嗪的低溶解度并提高其生物利用度来有效治疗癫痫。采用乙醇注射法制备负载兰三嗪的纳米弹力囊泡。研究不同处方因素对方特性的影响; 粒径 (PS)、Zeta 电位 (ZP)、多分散指数 (PDI)、6 小时后的包封效率百分比 (EE%) 和 LMT 释放量 (Q6h); 采用 2<sup>4</sup> 和 3<sup>4</sup> 全因子设计。将优化的配方装入冻干鼻塞配方中, 该配方具有 LMT 释放和粘膜粘附的特点。对大鼠进行了血浆和脑中的药代动力学研究, 以研究药物靶向效率。最佳纳米 spanlastic 制剂 (F4; 含有等量的 Span 60 (100 mg) 和边缘活化剂; Tween 80) 表现出纳米 PS (174.2 nm)、高 EE% (92.75%) 和 Q6h > 80%。制备的含 100 mg HPMC 的鼻塞 (S4) 具有更高的粘膜粘附力 (9319.5 dyne/cm<sup>2</sup>) 和溶解速率 (10 分钟内 > 80%) 以实现快速体内生物分布。体内研究显示鼻内给药后脑和血浆的吸收率和吸收程度显著改善, 表明具有较高的脑靶向效率。研究结果表明, 纳米塑料鼻腔植入物是一种很有前途的脑靶向抗癫痫药物, 可以最大限度地发挥其抗癫痫作用。

## 其他药物

### 1. 间充质干细胞治疗癫痫的治疗潜力及其与抗癫痫药物的相互作用

Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Epilepsy and Their Interaction with Antiseizure Medications

Cells 2022 Dec 19;11(24):4129. DOI: 10.3390/cells11244129

Maryam Rahimi Tesiye, Mohammad Gol, Mohammad Rajabi Fadardi, Seyede Nasim Mousavi Kani, Anna-Maria Costa, Maryam Ghasemi-Kasman, Giuseppe Biagini

癫痫是一种危及生命的神经系统疾病, 影响全球约 7000 万人。尽管绝大多数患者可以通过目前使用的抗癫痫药物 (ASM) 得到成功治疗, 但由于约 30% 的癫痫患者存在药物耐药性, 因此仍然有必要寻找替代疗法。在这里, 我们回顾了 ASM 对干细胞治疗的影响, 正如预期的那样, 它们可以共同给药。事实上, 据报道, ASM 对干细胞命运的分化和决定产生显著影响。此外, 我们还讨论了临床前和临床研究中有关间充质干细胞 (MSC) 的更多最新发现。在这方面, 它们分化成各种细胞类型的能力, 到达受损组织并产生和释放具有免疫调节/抗炎和再生特性的生物活性分子, 使它们成为解决包括癫痫在内的不同神经系统疾病的神经炎症的高潜力治疗工具。总的来说, MSCs 的特征是基因工程, 为了取代功能失调的元素, 目的是恢复正常的组织功能, 这表明这些细胞可能是治疗 ASMs 难治性癫痫的良好候选者。需要进一步研究以了解干细胞治疗癫痫患者的潜力及

其与 ASM 的相互作用。表明这些细胞可能是治疗 ASM 难治性癫痫的良好候选者。需要进一步研究以了解干细胞治疗癫痫患者的潜力及其与 ASM 的相互作用。表明这些细胞可能是治疗 ASM 难治性癫痫的良好候选者。需要进一步研究以了解干细胞治疗癫痫患者的潜力及其与 ASM 的相互作用。

## 2. 丹参酮 II A 通过突触可塑性改善癫痫大鼠认知功能的机制研究

Investigation of the mechanism of tanshinone IIA to improve cognitive function via synaptic plasticity in epileptic rats

Pharm Biol 2023 Dec;61(1):100-110. DOI: 10.1080/13880209.2022.2157843

Chen Jia, Rui Zhang, Liming Wei, Jiao Xie, Suqin Zhou, Wen Yin, Xi Hua, Nan Xiao, Meile Ma, Haisheng Jiao

背景：丹参酮 IIA 是丹参（唇形科）的提取物，用于治疗心血管疾病。它显示出潜在的抗惊厥和认知保护特性。

目的：我们研究了丹参酮 IIA 在癫痫大鼠模型中的抗癫痫和认知保护作用的机制。

材料和方法：氯化锂 (LiCl)-毛果芸香碱诱导的癫痫 Wistar 大鼠被随机分配到以下组 (n = 12)：对照（空白）、模型、丙戊酸钠 (VPA, 189 mg/kg/d, 阳性对照)、丹参酮 IIA 低剂量 (TS IIA-L, 10 mg/kg/d)、中剂量 (TS IIA-M, 20 mg/kg/d) 和高剂量 (TS IIA-H, 30 mg/kg/d)。然后进行癫痫行为观察、Morris 水迷宫试验、Timm 染色、透射电镜、免疫荧光染色、western blotting 和 RT-qPCR 检测。

结果：与模型组相比，丹参酮 IIA 降低了癫痫发作的频率和严重程度，改善了认知障碍，并抑制了海马苔藓纤维发芽评分 (TS IIA-M  $1.50 \pm 0.22$ , TS IIA-H  $1.17 \pm 0.31$  vs. 模型  $2.83 \pm 0.31$ )，以及改善超微结构紊乱。丹参酮 IIA 增加了突触相关蛋白突触素 (SYN) 和突触后致密物质 95 (PSD-95) 的水平 (SYN: TS IIA  $28.82 \pm 2.51$ 、 $33.18 \pm 2.89$ 、 $37.29 \pm 1.69$  与模型  $20.23 \pm 3.96$  相比; PSD-95: TS IIA  $23.10 \pm 0.91$ 、 $26.82 \pm 1.41$ 、 $27.00 \pm 0.80$  对比模型  $18.28 \pm 1.01$ )。

讨论和结论：丹参酮 IIA 显示出抗癫痫和认知功能改善作用，主要是通过调节突触可塑性。该研究为未来研究丹参酮 IIA 的潜在临床应用奠定了理论基础。"

## 3. 揭示悬铃花最有效的抗惊厥部分：及其急性和亚急性毒性

Revealing the most effective anticonvulsant part of *Malvaviscus arboreus* Dill. Ex Cav. and its acute and sub-acute toxicity

J Ethnopharmacol 2023 Mar 1;303:115995. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115995

Maxwell Blesdel Adassi, Gwladys Temkou Ngoupaye, Francis Bray Yassi, Aurelien Fossueh Foutsop, Tatiana Diebo Kom, Elisabeth Ngo Bum

民族药理学相关性： *Malvaviscus arboreus* Dill 的不同部分。 *M. arboreus* 在喀麦隆西部地区传统上用于治疗许多疾病，包括癫痫。

研究目的：确定 *M. arboreus* 的哪个部分具有最佳抗惊厥作用，并评估感兴趣部分的急性和亚急性毒性。

材料和方法：在注射戊四唑 (PTZ) (70 mg/kg) 诱导的急性癫痫发作模型中，评估和比较了不同剂量的 *M. arboreus* 花、叶、茎和根煎剂的水冻干物的抗惊厥作用口服各种提取物后 1 小时。然后从这些植物部分中选择叶子制备水乙醇提取物，并比较其在 122.5、245 和 490 mg/kg 剂量下对 PTZ 的抗惊厥作用，以及与水冻干物的急性毒性比较。叶子。在由印防己毒素 (PIC) (7.5 mg/kg)、马钱子碱 (STR) (2.5 mg/kg) 和毛果芸香碱 (350 mg/kg) 诱导的急性癫痫发作模型上，进一步评估了 *M. arboreus* 叶水冻干物的抗惊厥作用 (公斤)。

结果：*M. arboreus* 叶抗惊厥作用最好，冻干水提取物效果最好。后者显著保护动物免受 PTZ (71.43%) ( $p < 0.01$ )、PIC (57.14%) ( $p < 0.05$ ) 和 STR (42%) 诱导的惊厥，并且对毛果芸香碱诱导的癫痫发作没有影响。此外，它没有显示出急性或亚急性毒性，并显示出高含量的类黄酮、皂苷、单宁和生物碱，以及体外抗氧化活性。

结论：*M. arboreus* 叶子的水性冻干物在所用提取溶剂中具有最佳的抗惊厥作用，并且主要通过增强大脑的抑制系统 (GABA、甘氨酸) 发挥作用。此外，其丰富的生物活性化合物使其具有抗氧化潜力，并且在急性和亚急性毒性方面没有毒性。所有这些至少部分证明了它的实证用途，并使 *M. arboreus* 成为癫痫替代治疗的候选者。

#### 4. 生酮饮食在 Lennox-Gastaut 综合征管理中的文献复习

Ketogenic Diets in the Management of Lennox-Gastaut Syndrome-Review of Literature

Nutrients 2022 Nov 23;14(23):4977. DOI: 10.3390/nu14234977

Urszula Skrobas, Piotr Duda, Łukasz Bryliński, Paulina Drożak, Magdalena Pelczar, Konrad Rejdak

癫痫是一个重要的医学问题，全球约有 5000 万患者。不超过 70% 的癫痫患者在服用抗癫痫药物后会实现癫痫发作控制，并且包括 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 在内的几种癫痫综合征更容易出现更频繁的药物耐药性。生酮饮食疗法 (KDTs) 是一种非药物治疗形式，用于尝试为经历药物耐药性的 LGS 患者提供癫痫发作控制。我们的审查旨在评估有关在 LGS 中使用 KDT 的有效性和实用性。一般来说，KDTs 是富含脂肪和低碳水化合物的饮食，使机体进入酮症状态。经典的生酮饮食 (cKD) 是评价最好的 KDT，而替代的 KDT，例如中链甘油三酯饮食 (MCT)，改良阿特金斯饮食法 (MAD) 和低升糖指数疗法 (LGIT) 具有更好的耐受性和更易于给药的优点。关于 LGS 的文献报告表明，KDTs 可以在相当大比例的患者中提供  $\geq 50\%$  的癫痫发作减少和无癫痫发作状态。最常报告的不良反应是便秘、腹泻和呕吐，而肾结石或骨质减少等严重不良反应很少见。文献综述表明，KDTs 可以安全地应用，并且在 LGS 治疗中是有效的。关于 LGS 的文献报告表明，KDTs 可以在相当大比例的患者中提供  $\geq 50\%$  的癫痫发作减少和无癫痫发作状态。最常报告的不良反应是便秘、腹泻和呕吐，而肾结石或骨质减少等严重不良反应很少见。文献综述表明，KDTs 可以安全地应用，并且在 LGS 治疗中是有效的。关于 LGS 的文献报告表明，KDTs 可以在相当大比例的患者中提供  $\geq 50\%$  的癫痫发作减少和无癫痫发作状态。最常报告的不良反应是便秘、腹泻和呕吐，而肾结石或骨质减少等严重不良反应很少见。文献综述表明，KDTs 可以安全地应用，并且在 LGS 治疗中是有效的。

## 5. 平衡麻醉药对癫痫持续状态的利弊

Balancing the risks and benefits of anesthetics in status epilepticus

Epilepsy Behav 2023 Jan;138:109027. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109027

Raoul Sutter, Anja L Jünger, Sira M Baumann, Pascale Grzonka, Pia De Stefano, Urs Fisch

目的：根据国际指南，一线和二线抗癫痫药难治的癫痫持续状态应采用麻醉剂治疗。因此，推荐持续静脉注射咪达唑仑、丙泊酚或巴比妥类药物作为三线治疗。虽然脑电图 (EEG) 控制的麻醉剂滴定以终止癫痫发作或出现 EEG 爆发抑制模式是有意义的，但这种三线治疗的有效性和耐受性的证据有限，并且对麻醉风险的担忧仍然存在。缺乏治疗选择和持续的国际分歧反映了一些研究的矛盾结果，使临床医生在决定升级治疗时只能靠自己。在本次会议伴随的叙述性评论中，

结果：根据文献，尽管持续给予麻醉剂，但维持持续的爆发抑制是困难的，并且爆发抑制作为充分替代目标的证据受到国际指南承认的方法学缺陷的限制。在我们的瑞士队列中，包括 102 名难治性癫痫持续状态患者，美国临床神经生理学协会的重症监护脑电图术语 2021 定义的爆发抑制仅在 21% 中成立。除了表明快速但短期麻醉足以永久停止癫痫发作的病例报告外，一项包括 205 名患者的研究表明，麻醉作为二线治疗与更短的癫痫持续状态中位持续时间相关 (0.5 对 12.5 天,  $p < 0.001$ )，ICU 中位数 (2 对 5)。

结论：最近的调查得出了关于在难治性癫痫持续状态中使用麻醉剂的重要发现和新见解。然而，在转化为临床实践时，需要考虑许多方法学限制和遗留问题，因此需要进行前瞻性随机研究。

## 6. 蝎毒肽 HsTx2 通过 circ\_0001293/miR-8114/TGF- $\beta$ 2 轴抑制 PTZ 诱导的小鼠癫痫发作

Scorpion venom peptide HsTx2 suppressed PTZ-induced seizures in mice via the circ\_0001293/miR-8114/TGF- $\beta$ 2 axis

J Neuroinflammation 2022 Dec 1;19(1):284. DOI: 10.1186/s12974-022-02647-z

Yan Hu, Buliang Meng, Saige Yin, Meifeng Yang, Yilin Li, Naixin Liu, Shanshan Li, Yixiang Liu, Dandan Sun, Siyu Wang, Yinglei Wang, Zhe Fu, Yutong Wu, Ailan Pang, Jun Sun, Ying Wang, Xinwang Yang

背景：由于癫痫发生机制的复杂性，现有的抗癫痫药物 (ASDs) 不能满足临床需要；因此，发现新的 ASD 和阐明新的分子机制都非常重要。

方法：利用 BALB/c 小鼠建立戊四唑 (PTZ) 致癫痫模型。施用肽 HsTx2 进行治疗。原代星形胶质细胞培养、免疫荧光染色、RNA 测序、小鼠 circRNA 的鉴定和定量、细胞转染、生物信息学和荧光素酶报告基因分析、酶联免疫吸附测定、RNA 提取和逆转录定量 PCR、蛋白质印迹和细胞活力测定用于通过 circ\_0001293/miR-8114/TGF- $\beta$ 2 轴探索 HsTx2 的潜在机制。

结果：蝎毒肽 HsTx2 具有抗癫痫作用，减轻炎症反应，改善 PTZ 引起的小鼠脑内环状 RNA circ\_0001293 表达下降。从机制上讲，在星形胶质细胞中，circ\_0001293 充当内源性 microRNA-8114 (miR-8114) 的海绵，靶向转

化生长因子- $\beta 2$  (TGF- $\beta 2$ )。circ\_0001293 的敲低、miR-8114 的过表达和 TGF- $\beta 2$  的下调都逆转了抗炎作用以及 HsTx2 对星形胶质细胞中 MAPK 和 NF- $\kappa B$  信号通路的影响。此外, circ\_0001293 敲低和 miR-8114 过表达都逆转了 HsTx2 对体内炎症、癫痫进展以及 MAPK 和 NF- $\kappa B$  信号通路的有益作用。

结论: HsTx2 通过 circ\_0001293/miR-8114/TGF- $\beta 2$  轴改善星形胶质细胞炎症, 从而抑制 PTZ 诱导的癫痫。我们的研究结果强调, 使用外源性肽分子探针作为一种新型 ASD, 以及探索新型内源性非编码 RNA 介导的癫痫机制, 可能是一个有前途的研究领域。

## 7. 通过同位素稀释-UHPLC-MS/MS 评价醋酸艾司利卡西平对大鼠吡仑帕奈药代动力学的影响

Evaluation of the Effect of Eslicarbazepine Acetate on the Pharmacokinetics of Perampanel in Rats by Isotope-Dilution-UHPLC-MS/MS

Drug Des Devel Ther 2022 Nov 28;16:4091-4099. DOI: 10.2147/DDDT.S392934

Liu, P (Liu, Ping; An, JAn, Jing; Wu, HZWu, Huizhen

目的: 本研究旨在建立和验证用于测定吡仑帕奈 (PER) 浓度的同位素稀释-UHPLC-MS/MS 方法, 并研究醋酸艾司利卡西平 (ESL) 对大鼠 PER 药代动力学的影响。方法: 大鼠随机分为对照组 (0.5%CMC-Na) 和实验组 (ESL, 72mg/kg), 每组 6 只。在重复给予 0.5% CMC-Na 或 ESL (72 mg/kg) 一周后给予单剂量 PER (1 mg/kg); 然后, 收集血浆样本。以吡仑帕奈-d5 (PER-d5) 为内标 (IS), 血浆样品采用乙酸乙酯进行液-液萃取, 在 Titank C18 柱 (2.1 mm x 50 mm, 3.0  $\mu$  m) 使用由 0.药品管理 (FDA) 指南。与对照组相比, 实验组 PER 曲线下面积 AUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-infinity</sub>、C<sub>max</sub> 分别下降 30.28%、30.34%、46.94%, CL 增加 32.08%。结论: ESL 可诱导大鼠体内 PER 的代谢, 降低 PER 血浆暴露。因此, 与 ESL 联合治疗可能需要高剂量的 PER 才能达到相同的疗效。

## 副作用

### 1. 治疗中出现的不良事件和抗癫痫药物的实际药物负荷

Treatment-emergent adverse events and antiseizure medication actual drug load

Epilepsy Behav 2022 Dec;137(Pt A):108980. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108980

Tiffany Prétat, Irene Aícua-Rapún, Pascal André, Sebastien Lebon, Andrea O Rossetti, Laurent A Decosterd, Thierry Buclin, Jan Novy



目的：治疗中出现的不良事件 (TEAE) 与抗癫痫药物 (ASM) 药物负荷之间的相关性是一个有争议的话题。以前的研究使用每日限定剂量 (DDD) 来测量药物负荷。我们旨在评估根据体重和血浆水平调整的 ASM 是否与 TEAE 相关。

方法：我们分析了癫痫门诊患者治疗药物监测试验的临床就诊情况。每次就诊时记录 TEAE、治疗及其变化，以及 ASM 血浆水平。每个药物水平根据其相对于其建议参考范围的位置（低于、下半部分、上半部分或以上）进行分层。

结果：我们分析了 424 次访问（151 名参与者）。84 (20%) 次就诊报告了治疗中出现的不良事件。在 ASM 药物负荷（用 DDD 计算）、校正体重、自上次就诊后的变化以及与参考范围相比的总血浆水平方面，比较有 TEAE 的就诊与没有 TEAE 的就诊没有显著差异。

意义：实际药物负荷似乎不是例行就诊期间记录的 TEAE 的主要决定因素，即使在彻底考虑患者接受治疗的情况下也是如此。使用结构化问卷和神经心理学测试可以更准确地评估药物负荷的潜在后果。