



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS
2023年8月(第十九期)

本期责任编辑:王赞教授
时讯总编辑:景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会
卫材(中国)药业有限公司协助排版

目录 1-7

药物 8

大麻二酚 8

1.内源性大麻素增强化合物的抗焦虑作用：系统评价和荟萃分析.....	8
2.采用定量系统毒理学评估大麻二酚和丙戊酸单独和联合使用对肝脏影响.....	8
3.大麻、大麻二酚和合成大麻素的使用与英国青少年心理健康的关系.....	9
4.大麻二酚通过靶向 FKBP5 减轻神经炎症和神经性疼痛.....	9
5.大麻二酚部分通过 AGE-RAGE 通路改善糖尿病小鼠的炎症反应.....	10
6.大麻二酚作为酒精使用障碍睡眠障碍的候选药物疗法.....	10
7.大麻二酚作为成人耐药局灶性癫痫的辅助治疗.....	11
8.大麻二酚通过激活 5-HT1A 受体，减弱纳洛酮促使的吗啡戒断所致条件性场所厌恶的表达.....	11
9.大麻二酚通过降低雄性 Wistar 大鼠皮质边缘回路的神经炎症标记物和神经元活性来调节慢性神经性疼痛厌恶行为.....	12
10.大麻二酚通过内源性大麻素系统激活减少脂多糖诱导的痛觉.....	12
11.大麻二酚可以缓解幼龄酗酒大鼠的酒精摄入量，神经内分泌和行为相关因素。关注降钙素基因相关肽的大脑水平.....	13
12.合并应用大麻二酚不影响地西洋鼻喷雾剂治疗癫痫发作的安全性和有效性：一项 3 期安全性研究的事后分析.....	13
13.大麻二酚治疗 Rett 综合征患者的疗效和耐受性.....	14
14.Lennox-Gastaut 综合征患者无癫痫发作天数的新结果：接受大麻二酚治疗的两项随机对照试验的事件后分析.....	15
15.应用表面等离子体共振、光谱学和分子对接方法研究大麻二酚与人血清白蛋白相互作用.....	15
16.长期应用富含大麻二酚的大麻提取物治疗可诱导青春期大鼠海马突触变化.....	16
17.护理人员对大麻二酚（CBD）治疗 Dravet 和 LennoxGastaut 综合征影响的看法：一项多国定性研究..	16
18.MicroRNA-335-5p 抑制电压门控钠通道的表达，可能成为癫痫控制的靶点.....	17
19.大麻二酚和 Δ^9 -四氢大麻酚药物对帕金森病相关运动症状影响的随机、双盲、平行组安慰剂对照 IIb 期研究的认知安全性数据.....	17
20.大麻二酚作为耐药性癫痫的添加治疗的真实世界经验.....	18
21.胎儿大麻二酚（CBD）暴露会改变热疼痛敏感性、解决问题能力和前额叶皮层兴奋性.....	19

22. Lennox-Gastaut 综合征患者癫痫无发作时间的最新结果：两项随机对照试验中接受大麻二酚治疗患者的事件后分析.....	19
23. 大麻二酚对耐药额叶癫痫患者的癫痫发作特点和生活质量的影响：一项三盲对照试验	20
24. 大麻二酚治疗对新发精神病患者静息状态功能的连通性、前额叶代谢产物水平和奖赏处理的影响	21
25. 大麻二酚隐藏在癌症标志背后的抗肿瘤机制.....	21
26. 在癌症患者中的大麻二酚-药物相互作用：一项真实世界中的回顾性研究.....	22
27. 比较市售大麻二酚分离物、广谱和全光谱产品的药代动力学	22
28. 暴露于不同 THC (Δ 9-tetrahydrocannabinol) : CBD (cannabidiol) 比例大麻烟雾的小鼠肺部的不同炎症特征.....	23
29. 通过前体途径获得的用于传递大麻二酚的脂质体系统中的胶束：结构特征和皮肤渗透性.....	23
氨己烯酸	25
1. 氨己烯酸在结节性硬化症伴婴儿癫痫性痉挛综合征患者中的有效性和安全性：系统综述.....	25
奥卡西平	26
1. 多杂原子掺杂促进聚合氮化碳上的分子氧活化以同时生成 H ₂ O ₂ 并降解奥卡西平	26
2. 奥卡西平活性代谢物在中国癫痫儿童中的群体药代动力学研究.....	26
3. 奥卡西平在水性环境中由羟基自由基引发降解的机制、动力学和生态毒性的理论见解.....	27
苯巴比妥	28
1. 在阿片类药物危机背景下应用苯巴比妥治疗酒精戒断：一个被忽视的危险.....	28
吡仑帕奈	29
1. 前脑 Ank2 早期发育缺失重塑突触蛋白导致癫痫的相关表型.....	29
2. 吡仑帕奈治疗癫痫的有效性和安全性研究：一项真实世界的系统回顾和 Meta 分析.....	29
3. 吡仑帕奈五年持续治疗和综合治疗模式：一项韩国独立中心 328 名患者的研究.....	30
4. 吡仑帕奈经鼻腔微乳化给药改善小鼠的惊厥及焦虑.....	31
5. 吡仑帕奈和拉考沙胺单药治疗儿童局灶性癫痫：一项评价疗效、耐受性和行为的前瞻性研究	31
6. 吡仑帕奈和拉考沙胺作为新诊断的儿童局灶性癫痫的单药治疗：一项评估疗效、耐受性和行为的前瞻性研究	32
7. 吡仑帕奈的广谱活性：AMPA 受体拮抗剂作用在癫痫外作用的现状和未来展望	33
丙戊酸钠	35
1. 2018 年欧盟风险最小化措施和妊娠预防计划 (修订版) 对含有丙戊酸钠的药物使用及处方开具趋势的影响：一项间断时间序列研究.....	35
2. 癫痫持续状态中急性丙戊酸钠相关脑病：一项基于注册表的登记评估研究.....	36

3.丙戊酸钠在味觉新奇事物恐怖症及恐惧条件反射中的非条件性、条件性抗焦虑作用	36
4.探索剂量方案：亲脂性缀合物前药磷脂丙戊酸（DP-VPA）在健康中国受试者中的群体药代动力学和暴露安全性	37
5.文献综述：表现为痴呆的丙戊酸诱导可逆性认知能力下降及其相关临床特征	37
6.丙戊酸对胎儿大脑转录组的快速影响:对大脑发育和自闭症的影响	38
7.丙戊酸对斑马鱼胚胎的毒性和致畸作用与自闭症谱系障碍的关系	38
布瓦西坦	40
1.布瓦西坦治疗儿童癫痫的安全性和有效性：系统评价和荟萃分析	40
芬氟拉明	41
1.芬氟拉明:关于 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征的研究综述	41
2.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	41
卡马西平	42
1.卡马西平诱导的免疫功能障碍与卡马西平停药后恢复相关的进行性多灶性白质脑病	42
拉考沙胺	43
1.乳糖酰胺对新诊断局灶性癫痫患儿发作间期癫痫样放电的影响	43
2.从钠通道阻滞剂快速切换到拉科沙胺的疗效和耐受性	43
3.应用拉考沙胺 36 个月疗效和不良反应的回顾研究	44
4.拉考沙胺的真实世界安全性:一项基于 FDA 不良事件报告系统自发报告的药物警戒研究	44
5.大剂量静脉注射拉考沙胺的安全性分析	45
6.儿童拉考沙胺治疗药物监测：是否有帮助?	45
7.拉考沙胺在帕金森病大鼠模型中表现出神经保护作用	46
拉莫三嗪	48
1.利用血药浓度和行政/卫生保健数据库对安全性信号进行药理学证实的新方法:使用丹麦注册的 FDA 对拉莫三嗪警告的案例研究	48
2.基于立方体的热敏响应原位胶凝系统用于拉莫三嗪的鼻内给药可增强抗癫痫疗效	48
3.预测妊娠期间拉莫三嗪浓度的经验性给药策略	49
4.病例报告：应用拉莫三嗪引发间质性肺炎	49
利鲁唑	51
1.与谷氨酸拮抗剂相比，利鲁唑抗边缘性和失神性发作的体内脑电图分析	51
普瑞巴林	52

1. 癫痫有效治疗的药里成分的综合：氧基苯基-1,3,4-氧-恶二唑-硫代-N-苯乙酰胺杂交体的设计、合成、体内抗惊厥活性和计算机研究.....	52
2. 普瑞巴林的滥用：一项从患者角度出发的定性研究.....	52
3. 普瑞巴林的产前暴露、出生结果和神经发育--在四个北欧国家进行的基于人群的队列研究	53

森巴考特 55

1. 森巴考特添加治疗对于癫痫发作减少和癫痫发作控制的可持续性研究:一项 3 期、开放标签的事后分析研究	55
2. 森巴考特单药治疗与添加治疗的药代动力学比较.....	55
3. 通过反思性多标准决策分析(MCDA)方法对森巴考特在治疗西班牙种族药物难治性癫痫(DRE)患者中的局灶性发作(FOS)的价值贡献分析.....	56

托吡酯..... 58

1. 对静脉注射托吡酯治疗癫痫持续状态的制剂的评论.....	58
2. 托吡酯对攻击性社会孤立性小鼠前扣带皮层形态和结构改变的影响	59
3. 健康猫单次口服托吡酯的药代动力学及多次给药后的不良反应.....	60

依维莫司 61

1. 发育和癫痫性脑病相关的结节性硬化癫痫发生.....	61
2. 依维莫司精确治疗 gator1 相关癫痫:一个病例系列	61

左乙拉西坦 63

1. 癫痫母亲所生婴儿的神经发育：一项前瞻性观察性队列研究.....	63
2. 基于生理的药物动力学模型预测左乙拉西坦对肝肾功能损害人群及老年人群的作用	63
3. 左乙拉西坦治疗癫痫持续状态对预后的影响：一项关于负荷剂量的分析.....	64

唑尼沙胺 65

1. 唑尼沙胺作为添加治疗对比增加左旋多巴剂量治疗路易体痴呆患者运动症状疗效的研究:一项随机、对照、非劣效性研究.....	65
---	----

基础 66

1. 在癫痫持续状态的体外模型中，P2X7 受体拮抗剂增强了劳拉西泮在延缓癫痫发作中的作用	66
2. 优化戊四唑与匹罗卡品诱导的斑马鱼幼虫癫痫实验条件的比较研究	66
3. 海藻酸通过抗氧化活性诱导颞叶癫痫动物模型的抗惊厥作用.....	67
4. 神经胶质靶向诱导型一氧化氮合酶抑制剂（1400W）在癫痫大鼠躯体（GD）模型的混合性别队列中的疾病修饰缺陷.....	67

5.雌激素和孕酮相关的变化在 microrna 诱导沉默和降低抗雌性小鼠抗癫痫疗效.....	68
6.来司托替尼 (cep701) 可减少青春期周围大鼠边缘性癫痫持续状态的持续时间	69
7.吡仑帕奈通过抑制大鼠三叉神经节中 cAMP/PKA/CREB 信号通路来改善硝酸甘油诱导的偏头痛.....	69
8.SLITRK5 在癫痫患者和大鼠模型中的上调.....	70
9.在点燃小鼠模型中, 富含膳食类黄酮的柑橘网状皮提取物与 CREB 信号相互作用, 以抑制癫痫发作和相关的神经行为损伤	70
10.奥曲肽对 Wistar 大鼠的神经保护、抗惊厥和抗焦虑作用.....	71
11.确定 Kv7 通道开启剂瑞替加滨治疗癫痫的作用机制.....	71
12.N-乙酰半胱氨酸: 对 PTZ 诱导惊厥作用的新观察	72
13.超声诱导 KCNQ2-NEO-DEE 小鼠癫痫模型的研究.....	72

临床研究 74

1.缺氧缺血性脑病婴儿出院时的抗惊厥药物:一项观察性研究.....	74
2.韩国癫痫患者的抗惊厥药物处方: 一项为期 7 年的基于人群的回顾性队列研究.....	74
3.瑞典卫生服务区成人局灶性癫痫的抗惊厥药物选择和保留: 一项基于人群的队列研究.....	75
4.新诊断的老年癫痫患者中首次抗癫痫药物的选择与意外伤害间的关系	76
5.埃塞俄比亚的斯亚贝巴抗癫痫药物的可获得性、价格和可负担性	76
6.癫痫和抗癫痫药物均影响伴有中央-颞区棘波自限性癫痫儿童的骨代谢.....	77
7.智力障碍合并癫痫患者的抗癫痫药物处方模式: 一项文献综述与分析	78
8.母亲叶酸缺乏的遗传易感性是否会影响癫痫妇女子代抗癫痫药物相关的语言障碍和孤独症特征的风险? ..	78
9.埃塞俄比亚的斯亚贝巴抗癫痫药物的可获得性、价格和可负担性	79
10.全面性强直-阵挛发作的功能和结构网络解耦及其药物重组.....	79
11.CDKL5 缺乏症的癫痫性痉挛: 延迟治疗和一线治疗的不良反应.....	80
12.妊娠期抗癫痫药物监测(EMIRE)模型预测癫痫孕妇癫痫发作的外部验证	81
13.长期视频脑电监测中快速停用抗癫痫药物的安全性和有效性	82
14.几内亚癫痫患者在抗癫痫药物干预下改善了健康状况却没有改善生活质量的一项队列研究.....	82
15.促肾上腺皮质激素单药治疗小儿癫痫痉挛综合征伴脑室周围白质病变的长期分析.....	83
16.苯巴比妥与丙戊酸钠治疗成人全身抽搐性癫痫状态的长期随访: 随机临床试验.....	83
17.院前左乙拉西坦在成人癫痫状态患者中的应用: 多中心登记结果.....	84
18.2007 至 2020 年瑞典癫痫患儿抗癫痫药物的选择和持续使用情况.....	85
19.伴有中央颞区棘波的自限性癫痫的棘波命运: 临床和基线脑电图特征是否可有效评估?	86
20.2000-2017 年台湾地区 HLA-B1502 基因分型筛查前后对卡马西平使用和皮肤不良反应的影响: 一项全国	

性纵向研究.....	86
21.中国患者左乙拉西坦治疗药物监测及治疗参考范围：困难和问题.....	87
22.抗癫痫药物在癫痫和非癫痫适应症育龄妇女中的应用：一项回顾性队列研究.....	87
23.安定鼻喷雾剂用于儿童发育性癫痫性脑病患者的安全性：一项长期的 3 期安全性研究结果	88

综述 90

1.抗癫痫药物是体外对人胎儿睾丸的内分泌干扰物.....	90
2.纳米递送系统作为一种有前景的治疗潜力癫痫：现状和未来展望.....	90
3.妊娠期及妊娠后一年癫痫发作频率及抗癫痫药物治疗的变化.....	91
4.耐药特发性全身性癫痫：患病率和危险因素的荟萃分析	91
5.对癫痫和神经胶质瘤中 hub 基因相关特征和潜在治疗药物的见解.....	92
6.关于抗癫痫药物及其他药物强制降解研究的小型综述.....	92
7.癫痫伴智力障碍患者抗癫痫药物的处方：一篇叙述性综述和分析.....	93
8.癫痫导致持续性通气、CO ₂ 化学感受器以及体温调节功能损害.....	93
9.并非所有的研究都是平等的：双相抑郁症临床试验纳入/排除标准和基线严重程度评分的系统回顾.....	94
10.加巴喷丁改善感觉神经系统疾病患者睡眠质量的疗效和安全性的 Meta 分析.....	95

其他 96

1.葡萄糖基黄酮芒果苷对戊四唑（PTZ）诱导的小鼠癫痫发作的抗惊厥作用	96
2.表没食子儿茶素没食子酸酯生物合成硒纳米颗粒通过抗氧化、抗炎症和抗凋亡活性保护小鼠免受戊四氮唑诱发的急性癫痫发作的影响.....	96
3.基于磷酸钙的纳米制剂可选择性消除癫痫神经元对苯妥英的抗药性以终止癫痫发作	97
4.超难治性癫痫持续状态的结局和治疗方法：系统回顾和 Meta 分析.....	97
5.黄体酮及其衍生物治疗月经性癫痫：系统综述	98
6.癫痫发作后给予 2-脱氧-D-葡萄糖对疾病具有改善作用.....	99
7.眼睑肌阵挛癫痫综述.....	99
8.一种应用 FT-IR 光谱和非线性支持向量回归对丙戊酸进行治疗药物监测的新方法	99
9.片剂连续生产过程中的药物相变和水分再分配：二水卡马西平的案例研究.....	100
10.局部加巴喷丁治疗外阴痛的疗效	100
11.电场敏感的普适性胶束纳米递药系统用于癫痫的按需治疗	101
12.苯巴比妥治疗酒精戒断综合症的疗效评价：系统综述和 Meta 分析.....	101

13.分形分析评价抗癫痫药物对下颌骨骨质量的影响	102
14.利用外泌体递送大麻素来对抗癌症	102
15.院前儿童癫痫发作的 EMS 反应和抗癫痫药物管理的全国差异.....	103
16.非惊厥性癫痫持续状态的患病率和病因:接受催眠镇静药物治疗的患者 cEEG 背景活动的意义.....	104
17.舌下应用劳拉西洋作为成人癫痫突发事件的抢救治疗	104
18.母亲应用硫酸镁预防足月新生儿癫痫发作.....	105
19.利用抗癫痫药物治疗癌症的证据	105
20.生活质量低下、抗癫痫药物数量增加以及缺乏护理人员的支持与墨西哥成年癫痫患者的内化污名有关.	106
21.奥卡西平在水环境中由-OH 自由基引发的降解机制、动力学和生态毒性的理论见解.....	107
22.钠通道阻滞剂在 SCN1A 基因 Thr226Met 变异中的应用:1 例病例报道.....	107

药物

大麻二酚

1.内源性大麻素增强化合物的抗焦虑作用：系统评价和荟萃分析

Anxiolytic effects of endocannabinoid enhancing compounds: A systematic review and meta-analysis

European Neuropsychopharmacology Volume 72, July 2023, Pages 79-94. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.04.001>

Caroline M.B. Kwee a b, Nadia A. Leen a c d, Rian C. Van der Kamp e, Caspar J. Van Lissa f, Danielle C. Cath g h, Lucianne Groenink i, Johanna M.P.

内源性大麻素系统是一种很有希望的抗焦虑候选药物靶点，但其向临床的转化一直滞后。研究者荟萃分析了促进人类和动物内源性大麻素信号传导的化合物抗焦虑的证据。为了确定特定候选的领域，评估调节剂的影响；研究者在 Pubmed 和 Embase 中检索了截至 2021 年 5 月的文献。需要有安慰剂/载体对照组，并且已经在人体研究中需要随机化。研究者排除了同时联合使用其他物质的研究。使用 SYRCLE 的 RoB 工具和 CochraneRoB2.0 评估偏倚风险。研究者进行随机效应荟萃分析，并使用贝叶斯正则化荟萃回归 (BRMA) 探索异质性来源。本次系统评价纳入 134 项研究。我们分析了 120 项研究(114 项动物, 6 项人类), 这些研究调查了大麻二酚(CBD,61)、URB597(39)、PF-3845(6)和 AM404(14)。分析动物条件性和非条件性焦虑 (URB597 对非条件性焦虑的影响除外) 以及对人类实验诱发的焦虑的综合效应，支持研究的药物而不是安慰剂/载体发挥作用。出版年份与 CBD 对无条件焦虑的影响呈负相关。与回避测试相比，重复强迫行为测试与 CBD 和 URB597 相关性较大，而社交互动测试与 URB597 的影响较小。当焦虑预先存在时，CBD 对无条件焦虑的影响更大。研究称，在治疗剂量下 CBD 几乎没有副作用。发表偏倚表明研究证据质量较低；需要更多的临床试验将这些总体呈现积极的结果转化为临床应用。

2.采用定量系统毒理学评估大麻二酚和丙戊酸单独和联合使用对肝脏影响

Assessing Liver Effects of Cannabidiol and Valproate Alone and in Combination Using Quantitative Systems Toxicology

Clin Pharmacol Ther 2023 Jul 17. doi: 10.1002/cpt.3004.

Vinal V Lakhani, Grant Generaux, Brett A Howell, Diane M Longo, Paul B Watkins

在大麻二酚(CBD)用于治疗 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征和结节性硬化症患者癫痫发作的临床试验中，观察一些病人血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高>正常值上限的 3 倍，尤其在开始 CBD 之前接受过丙戊酸(VPA)治疗的患者转氨酶升高的发生率更高。为了探索两种药物相互作用的潜在机制，我们使用定量系统毒理学模型 DILIsym 来预测模拟单独接受 CBD、单独 VPA 治疗的群体中 ALT 升高发生风险，以及 VPA 治疗期间何时开始 CBD

给药。我们收集了体外数据，评估 CBD、CBD 的两种主要代谢物和 VPA 通过抑制胆汁酸转运蛋白、线粒体功能障碍和活性氧(ROS)的产生而引起肝毒性的可能性。采用基于生理学的 CBD 和 VPA 药代动力学模型预测肝脏暴露安全性。DILIsym 模拟预测了 CBD 治疗后出现剂量依赖性的 ALT 升高，主要是由母体分子产生 ROS 驱动的。DILIsym 还预测 VPA 治疗导致 ALT 升高，当线粒体生物发生纳入模型时，这种升高是短暂的。与临床经验相反，和单独 CBD 治疗相比较，在引入 CBD 治疗之前模拟 2 周的 VPA 治疗后 ALT 升高的发生率并未增加。我们的结论是，已经接受 VPA 的患者中 CBD 相关 ALT 升高的发生率显著增加，但不太可能涉及直接肝毒性的三个主要机制。

3.大麻、大麻二酚和合成大麻素的使用与英国青少年心理健康的关系

Association of cannabis, cannabidiol and synthetic cannabinoid use with mental health in UK adolescents.

Br J Psychiatry. 2023;1-7. doi:10.1192/bjp.2023.91.

James Hotham, Rebecca Cannings-John, Laurence Moore, Jemma Hawkins, Chris Bonell, Matthew Hickman, Stanley Zammit, Lindsey A. Hines, Linda Adara, Julia Townson and James White.

背景：大麻可影响心理健康，但人们对合成大麻素或大麻二酚(通常被称为 CBD)是否对心理健康产生影响知之甚少。

目的：探讨大麻、合成大麻素和大麻二酚与青少年心理健康的关系。

方法：研究者对 2019-2020 年对英格兰和威尔士的 13 至 14 岁青少年进行了横断面分析。使用多水平逻辑回归来检验大麻、合成大麻素和大麻素二醇的终生使用与自我报告的可能的抑郁、焦虑、行为障碍和幻听症状的关系。

结果：在参与调查的 6672 名青少年中，5.2%的人报告使用大麻，1.9%的人报告使用大麻二酚，0.6%的人报告使用合成大麻素。经过多次测试校正后，较未使用这些物质的青少年相比，使用这些物质的青少年出现可能抑郁、焦虑、行为障碍以及幻听等事件更多。社会经济劣势的调整对相关性的影响不大，但每周吸烟导致相关性显著减少。在报告使用大麻二酚的人群中，使用大麻与可能出现的焦虑和抑郁障碍之间的相关性弱于没有使用大麻二酚的人群。几乎没有证据表明合成大麻素和大麻二酚之间存在相互作用。

结论：这项研究首次提供了一般人群证据，证明合成大麻素和大麻素二醇与青春期可能的心理健康障碍有关，尚需要前瞻性队列和更强的研究设计来进一步验证结论。

4.大麻二酚通过靶向 FKBP5 减轻神经炎症和神经性疼痛

Cannabidiol alleviates neuroinflammation and attenuates neuropathic pain via targeting FKBP5

Brain Behav Immun. 2023;111:365-375. doi:10.1016/j.bbi.2023.05.008

Xue Wang, Cong Lin, Sha Jin, Yibo Wang, Yinghua Peng, Xiaohui Wang

小胶质细胞是介导中枢神经系统(CNS)神经炎症的异质群体，在神经性疼痛的发生中起着至关重要的作用。FKBP5 促进 I- κ B 激酶(IKK)复合物的组装，激活 NF- κ B，从而成为治疗神经性疼痛的新靶点。在本研究中，大麻的主要活性成分大麻二酚(cannabidiol, CBD)被鉴定为 FKBP5 的拮抗剂。体外蛋白荧光滴定显示 CBD 直接与 FKBP5 结合。细胞热移实验(Cellular thermal shift assay, CETSA)结果表明，CBD 的结合增加了 FKBP5 的稳定性，这表明 FKBP5 是 CBD 的内源性靶点。研究发现，CBD 可抑制 IKK 复合物的组装和 NF- κ B 的活化，从而阻断 LPS 诱导的 NF- κ B 下游促炎因子 NO、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 。Stern-Volmer 分析和蛋白热移实验显示，FKBP5 的酪氨酸 113 (Y113)是 FKBP5 与 CBD 相互作用的关键，这与硅分子对接模拟结果一致。FKBP5 Y113 突变(Y113A)减轻了 CBD 抑制 LPS 诱导的促炎因子过量产生的作用。此外，全身给药 CBD 抑制慢性收缩损伤(CCI)诱导的小胶质细胞激活和 FKBP5 的过表达。这些数据表明 FKBP5 是 CBD 的内源性靶点。

5.大麻二酚部分通过 AGE-RAGE 通路改善糖尿病小鼠的炎症反应

Cannabidiol ameliorates inflammatory response partly by AGE-RAGE pathway in diabetic mice

Drug Dev Res. 2023;10.1002/ddr.22093. doi:10.1002/ddr.22093

Shuai Li, Chunxiang Fan, Xu Li, Shanshan Li, Tianfei Yu, Weiwei Zhang, Tianyi Ma, Ming Zhao, Deshan Li, Wei Xiao, Shanan Shan

大麻二酚(CBD)是大麻植物中最丰富的非精神活性成分，是治疗糖尿病及相关合并症的一种有前景的潜在药物治疗法。先前的研究表明，CBD 有预防小鼠糖尿病的作用，但其确切的作用机制尚不清楚。本研究旨在探讨 CBD 缓解高血糖的作用机制。结果表明，CBD 降低了 STZ 诱导的糖尿病小鼠的血糖，但没有引起低血糖。为了阐明 CBD 作用的可能机制，我们对高糖诱导的人肾小球系膜细胞(HMCs)进行了 RNA-seq 分析。差异基因聚类分析结果显示，晚期糖基化终产物受体(AGE-RAGE)通路相关基因 CCL2 和白细胞介素-1 β (IL-1 β)在 CBD 的生物学作用中发挥重要作用。CCL2 和 IL-1 β 的表达在 HMCs 中显著升高。而 CBD 可降低 CCL2 和 IL-1 β 的表达。此外，CBD 显著降低了高糖诱导 HMCs 的 AGE-RAGE 水平。在糖尿病小鼠中也证实了类似的结果。总之，我们首次发现 CBD 部分通过 AGE-RAGE 介导的 CCL2/IL-1 β 途径改善高血糖。

6.大麻二酚作为酒精使用障碍睡眠障碍的候选药物治疗法

Cannabidiol as a candidate pharmacotherapy for sleep disturbance in alcohol use disorder.

Alcohol Alcohol. 2023;58(4):337-345. doi:10.1093/alcalc/agad031

Marie N S Gendy, Benicio N Frey, Michael Van Ameringen, Nirushi Kuhathasan, James MacKillop

据估计，在酒精使用障碍(alcohol use disorder, AUD)患者中，大多数人患有持续性睡眠障碍，而很少有候选药物可用。我们的目的是严格审查大麻二酚(CBD)作为治疗 AUD 诱导的睡眠障碍的潜力作用。本研究背景为现有药物治疗 AUD 诱导睡眠障碍具有显著副作用和滥用倾向，从而降低了它们的临床应用性。由于内源性大麻素具有 CBD 调节作用，并且具有良好的安全性，因此人们对 CBD 在各种医疗条件下的潜在治疗用途产生了极大的兴趣。许多临床前和临床研究表明，CBD 在恢复 AUD 患者的正常睡眠-觉醒周期和提高睡眠质量方面具有

前景。基于其药理学和现有文献，CBD 是解决酒精诱导的睡眠障碍的可靠候选药物。希望日后能有设计良好的随机对照试验用来测试 CBD 在治疗 AUD 方面的具体作用。

7.大麻二酚作为成人耐药局灶性癫痫的辅助治疗

Cannabidiol as an adjuvant treatment in adults with drug-resistant focal epilepsy

Epilepsy Behav. 2023;144:109210. doi:10.1016/j.yebeh.2023.109210

Silvia Kochen , Manuela Villanueva , Liliana Bayarres , Anilu Daza-Restrepo, Silvia Gonzalez Martinez, Silvia Oddo

大麻二酚油(CBD)已被批准治疗儿童罕见类型的癫痫 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征和结节硬化症。关于 CBD 治疗成人局灶性耐药癫痫的治疗报道非常少。本研究目的是评估 CBD 作为辅助药物治疗成人耐药局灶性癫痫患者的有效性、耐受性、安全性和生活质量，评估时间至少 6 个月。本文采用前后设计(时间序列)对阿根廷布宜诺斯艾利斯一家公立医院门诊随访的成年患者进行了一项开放、观察性、前瞻性队列研究。在总共 44 例患者中，5%的患者没有癫痫发作，32%的患者癫痫发作次数减少 80%以上，87%的患者每月癫痫发作次数减少 50%。11%的患者癫痫发作频率下降不到 50%。平均最终口服剂量为 335mg/d。34%的患者报告轻度不良事件，没有患者报告严重不良反应。在研究结束时，我们发现大多数患者的生活质量都有了显著的改善，在所有评估项目中都是如此。对成年耐药局灶性癫痫患者进行 CBD 辅助治疗是有效、安全、耐受性良好的，并且可显著改善患者生活质量。

8.大麻二酚通过激活 5-HT1A 受体，减弱纳洛酮促使的吗啡戒断所致条件性场所厌恶的表达

Cannabidiol attenuates the expression of conditioned place aversion induced by naloxone-precipitated morphine withdrawal through the activation of 5-HT1A receptors

Behav Brain Res,2023 Jul 26;450:114504. doi: 10.1016/j.bbr.2023.114504.

Adriana Jesus Souza , Francisco S Guimarães , Felipe V Gomes

阿片类药物的滥用和成瘾在美国等一些国家是严重的公共卫生问题。药物成瘾是一种慢性和复发性疾病，由于药物和消费相关刺激之间的强烈关联，涉及动机和记忆相关过程。这些刺激通常引发持续和强迫性使用，并与戒断期后的复发有关。有几个因素会导致复发，包括戒断引起的情绪变化。因此，减轻戒断引起的情感改变的药物可能是预防复发的有效替代治疗方法。大麻二酚(CBD)是一种来自大麻植物的非拟精神成分，具有抗焦虑和抗应激特性，并已被研究作为治疗几种精神障碍的替代方法，包括吸毒成瘾。

本研究评估了在 C57BL/6 雄性小鼠中，在条件性场所厌恶 (conditioned place aversion , CPA) 测试前 30 分钟给予 CBD 是否会减弱阿片受体拮抗剂纳洛酮导致的吗啡戒断引起的厌恶。研究者还研究了该作用是否涉及 5-HT1A 受体的激活，这是一种先前与 CBD 抗厌恶作用相关的机制。正如预期的那样，吗啡干预的小鼠在应用纳洛酮促使戒断的同时探索隔室的时间更短，这表明纳洛酮诱发的吗啡戒断引起了 CPA。在 CPA 实验之前，用 CBD 治疗 30 和 60mg/kg 的动物没有观察到这种影响，这表明 CBD 减弱了纳洛酮促使吗啡戒断引起的 CPA 的表

达。应用 5-HT_{1A} 受体拮抗剂 WAY100635 (0.3 mg/kg)预处理可阻断 CBD 的作用。我们的研究结果表明, CBD 可能通过激活 5-HT_{1A} 受体的机制降低吗啡戒断引起的先前建立的条件厌恶的表达。因此, CBD 可能是通过减少戒断引起的负面情感变化来预防阿片类药物成瘾复发的替代治疗方案。

9.大麻二酚通过降低雄性 Wistar 大鼠皮质边缘回路的神经炎症标记物和神经元活性来调节慢性神经性疼痛厌恶行为

Cannabidiol modulates chronic neuropathic pain aversion behavior by attenuation of neuroinflammation markers and neuronal activity in the corticolimbic circuit in male Wistar rats

Behav Brain Res 2023 Jul 18;452:114588. doi: 10.1016/j.bbr.2023.114588.

Gleice K Silva-Cardoso , Willian Lazarini-Lopes , Eduardo Octaviano Primini , Jaime E Hallak , José A Crippa , Antônio W Zuardi, Norberto Garcia-Cairasco, Christie R A Leite-Panissi

慢性神经性疼痛(CNP)是一个广泛的世界性健康问题,通常与躯体感觉领域有关。这种概念化是有问题的,因为不像大多数其他感觉通常是情感中性的,这种疼痛可能会表现出情绪、情感和认知障碍。调节疼痛的神经回路可以根据几个因素增加或减少疼痛敏感性,包括环境和预期。本研究的目的是在雄性 Wistar 大鼠的条件位置偏好(CPP)测试中评估应用大麻二酚(CBD)亚慢性治疗(0.3、3和10mg/kg 腹腔灌胃,每天1次,连用3天)可促进坐骨神经慢性收缩损伤(CCI)的疼痛条件逆转。然后,我们通过免疫荧光技术评估 CBD 处理动物的星形胶质细胞和小胶质细胞的表达。我们的研究结果表明, CBD 在3和10mg/kg 时促进了 CPP 的逆转。在 CCI 动物中,通过测量 FosB 蛋白表达, CBD 能够减弱皮质边缘回路区域神经元过度活跃的增加,这些区域包括前扣带皮层(ACC)、复杂基底外侧杏仁核(BLA)、齿状回颗粒层(GrDG)和背侧海马(DH)-毗邻肩带下(CA1)。CBD 还能抑制 CCI 动物 GFAP 和 IBA-1 表达的增加。

结论显示, CBD 对 CNP 的影响与疼痛的厌恶成分的调节有关。这些作用降低了皮质边缘回路区域的慢性神经元激活和炎症标志物。

10.大麻二酚通过内源性大麻素系统激活减少脂多糖诱导的痛觉

Cannabidiol reduces lipopolysaccharide-induced nociception via endocannabinoid system activation

Basic Clin Pharmacol Toxicol.2023 Jul;133(1):16-28. doi: 10.1111/bcpt.13876.

Rafaela Silva Dos Santos , Flávio Protassio Veras , Gonçalves Pedro Netto , Carlos Arterio Sorgi , Lúcia Helena Faccioli , Luciano Rezende Vilela , Giovane Galdino

细菌感染常伴有发热和全身肌肉疼痛。然而,感染性疼痛的治疗一直被忽视。因此,我们研究了大麻二酚(CBD)对细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的伤害感受的影响。雄性 Swiss 小鼠接受鞘内注射 LPS,用 von Frey 细丝法测定损伤阈值。通过分别给予大麻素 CB₂ 受体, Toll 样受体 (toll-like receptor 4, TLR4), 小胶质细胞和星形胶质细胞的拮抗剂或抑制剂来评估脊髓的受累情况。采用 Western blot、免疫荧光、ELISA 和液相色谱-质

谱法检测大麻素 CB2 受体和 TLR4 脊髓表达、促炎细胞因子和内源性大麻素水平。CBD 按 10mg/kg 腹腔注射。药理学分析表明 TLR4 参与 LPS 诱导的伤害感受。此外，脊髓 TLR4 表达和促炎细胞因子水平在此过程中升高。CBD 治疗可抑制 LPS 诱导的痛觉和 TLR4 的表达。AM630 逆转抗痛觉和减少 CBD 诱导的内源性大麻素上调。在接受 LPS 治疗的动物中，也发现大麻素 CBD 受体的脊髓表达增加，同时在接受 CBD 治疗的小鼠中，TLR4 表达减少。综上所述，我们的研究表明，CBD 是一种潜在的治疗策略，可以通过内源性大麻素系统减弱 TLR4 的激活来控制 LPS 诱导的疼痛。

11.大麻二酚可以缓解幼龄酗酒大鼠的酒精摄入量，神经内分泌和行为相关因素。关注降钙素基因相关肽的大脑水平

Cannabidiol tempers alcohol intake and neuroendocrine and behavioural correlates in alcohol binge drinking adolescent rats. Focus on calcitonin gene-related peptide's brain levels

Phytother Res,2023 Jul 31. doi: 10.1002/ptr.7972.

Giuseppe Tringali , Gianluca Lavanco , Valentina Castelli , Giuseppe Pizzolanti , Martin Kuchar , Diego Currò , Carla Cannizzaro , Anna Brancato

酗酒在青少年中很常见，可能会挑战处理情感刺激的信号系统，包括降钙素基因相关肽(CGRP)信号。研究者采用了一个幼龄酗酒大鼠模型来评估与奖励、社会和厌恶相关的行为，糖皮质激素分泌以及大脑中与情感相关区域的 CGRP 水平。作为一种潜在的补救措施，研究者探索了植物大麻素大麻二酚的作用。幼龄雄性大鼠接受间歇性 20%酒精双瓶选择范式;在暴食日(BD)和 24 小时戒断日(WD),研究者评估 CGRP 在内侧前额叶皮层(mPFC)、伏隔核(NAc)、杏仁核、下丘脑和脑干中的表达;此外，研究者评估 CGRP 在内侧前额叶皮层(mPFC)、伏隔核(NAc)、杏仁核、下丘脑和脑干中的表达;此外，我们还评估了糖水偏好、社会动机和驱动力、伤害反应和血清皮质酮水平。在每次饮酒前给予大麻二酚(40mg/kg, i.p.)，并测量其对上述读数的影响。BD 和 WD 时，大鼠 mPFC、NAc 和杏仁核 CGRP 表达降低;脑干 CGRP 水平升高;对奖励和伤害性刺激的反应增加，社会驱动力下降;降低血清皮质酮水平。大麻二酚减少了酒精消费和偏好;使异常的皮质边缘 CGRP 表达、奖励和厌恶相关的高反应以及嗜酒大鼠的糖皮质激素水平正常化。综上所述，CGRP 可以作为酗酒的介质和靶点，并为酒精诱导的行为和神经内分泌后遗症的复杂谜团提供了进一步的线索。CBD 在限制青少年酗酒和平衡生物行为异常方面显示出有希望的效果。

12.合并应用大麻二酚不影响地西洋鼻喷雾剂治疗癫痫发作的安全性和有效性：一项 3 期安全性研究的事后分析

Concomitant cannabidiol does not impact safety and effectiveness of diazepam nasal spray for seizure clusters: Post hoc analysis of a phase 3 safety study

Epilepsy & Behavior 144 (2023) 109248

Jurriaan M. Peters , Vinay Puri , Eric Segal , Sunita N. Misra , Adrian L. Rabinowicz , Enrique Carrazana

癫痫患者可能会经历频繁发作(发作集群、急性重复发作), 苯二氮卓类药物是抢救治疗的基础。大麻二酚(CBD) 可以作为癫痫的辅助治疗, 它可能与其他抗癫痫药物相互作用, 如苯二氮卓类药物。该研究研究的者检查了间歇性地西洋鼻喷雾剂治疗癫痫发作的患者同时接受 CBD 治疗的安全性和有效性。该分析包括 6 至 65 岁的患者的数据, 这些患者参加了一项为期 3 期的地西洋鼻喷雾剂长期安全研究。在 12 个月的治疗期间, 以年龄和体重为基础给药地西洋鼻喷雾剂。同时记录 CBD 使用情况, 并收集治疗不良事件(TEAEs)。在 163 名接受治疗的患者中, 119 名(73.0%)未接受 CBD 治疗, 23 名(14.1%)接受了美国食品和药物管理局批准的高纯度 CBD, 另外 21 名(12.9%)接受了另一种形式的 CBD。平均而言, 接受高纯度 CBD 的患者比接受另一种 CBD 制剂或不接受 CBD 的患者更年轻, 更容易患癫痫性脑病, 包括 Dravet 综合征或 Lennox-Gastaut 综合征。接受任何形式 CBD 的患者发生 TEAEs 和严重 TEAEs 的比率(分别为 90.9%和 45.5%)高于未接受 CBD 的患者(分别为 79.0%和 26.1%)。然而, 在接受高纯度 CBD 的患者中, 地西洋鼻喷雾剂的 TEAEs 发生率最低(13.0%), 并且在同时接受氯巴占的患者也得到相同的结果。与无 CBD 组(11.6%)和其他 CBD 组(20.3%)相比, 使用第二剂量的地西洋鼻喷雾剂(有效性的代表)在高度纯化的 CBD 中是最低的。这些结果表明, CBD 不会改变地西洋鼻喷雾剂的安全性和有效性, 并支持在适当的患者中同时使用。

13.大麻二酚治疗 Rett 综合征患者的疗效和耐受性

Efficacy and tolerance of cannabidiol in the treatment of epilepsy in patients with Rett syndrome

Desnous Beatrice (Orcid ID: 0000-0003-2571-8564)

Milh Mathieu (Orcid ID: 0000-0002-2454-8543)

Béatrice Desnous , Thibault Beretti , Nathan Muller , Julien Neveu , Nathalie Villeneuve ,

Anne Lépine , Géraldine Daquin , Mathieu Milh

本研究旨在评估大麻二酚作为 Rett 综合征 (RTT) 癫痫患者辅助治疗的疗效和耐受性。

我们对 2020 年 3 月至 2022 年 10 月间的 46 名 RTT 患者进行了一项纵向观察性研究。入组患者均接受 Epidyolex® (大麻二酚, CBD, 100mg/ml 口服溶液) 治疗。

在入组队列中, 26 名患者患有相关癫痫 (26/46 (56%)) , 10/26 (38%) 接受了 CBD 治疗, 50%的患者接受了氯巴占联合治疗。最后一次随访时的中位剂量为 15mg/kg/d。中位治疗持续时间为 13 个月 (1-32 个月) 。 CBD 降低了 70%患者的癫痫发作发生率, 其中一名患者没有癫痫发作, 两名患者的癫痫发作减少超过 75%, 四名患者的发作减少超过 50%。未观察到症状加重或不良反应。只有一名患者在 CBD 开始时出现短暂的流口水和思睡。一半的患者表现出躁动和/或焦虑发作的减少, 4/10 (40%) 的患者痉挛状态有所改善。

CBD 对治疗 Rett 综合征的耐药性癫痫具有潜在的治疗价值。CBD 具有良好的耐受性, 当与氯巴占联合使用时, 可能提高单独使用氯巴占的疗效。

14. Lennox-Gastaut 综合征患者无癫痫发作天数的新结果: 接受大麻二酚治疗的两项随机对照试验的事件后分析

Seizure-free days as a novel outcome in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Post hoc analysis of patients receiving cannabidiol in two randomized controlled trials

Epilepsia. 2023;64:1812–1820.

Stéphane Auvin , Charlotte Nortvedt, Douglas S. Fuller, Farhad Sahebkar

目的: 在这项事后分析中, 我们旨在评估无癫痫发作天数, 作为一种潜在的新结果指标, 用于 Lennox–Gastaut 综合征 (LGS) 患者的随机安慰剂对照试验 (RCT) 。

方法: 在两项 3 期随机对照试验 (GWPCARE3、GWPCARE4) 中, 符合条件的患者被随机分配接受植物来源的高纯度大麻二酚 (CBD; 美国 Epidiolex®; 100mg/mL 口服溶液), 剂量为 10mg/kg/天 (CBD10; 仅 GWPCARE 3)、20mg/kg/日 (CBD20) 或匹配的安慰剂。治疗期包括 2 周的剂量滴定和 12 周的维持期。这项事后分析评估了与基线相比的最小二乘 (LS) 平均变化, 以及治疗期或维持期内每 28 天的下降或总无癫痫天数与安慰剂的差异。LS 平均变化使用协方差分析模型进行估计, 分类年龄和基线下降或总无癫痫天数作为协变量, 治疗组作为固定因素。

结果: 共有 396 名患者被纳入本次事后分析。在 14 周的治疗期内, 接受安慰剂 (n=161)、CBD10 (n=73) 和 CBD20 (n=162) 的患者每 28 天无癫痫发作天数下降的 LS 平均变化分别为 2.81 (95%置信区间[CI]=1.75–3.88)、5.64 (95%CI=4.08–7.20) 和 6.45 (95%CI=5.39–7.52)。与安慰剂相比, CBD10 无癫痫发作天数下降的 LS 平均差异为 2.83 (95%CI=0.98–4.68), CBD20 为 3.64 (95%CI=2.18–5.10)。对于总无癫痫发作天数, 与安慰剂相比, CBD10 的 LS 平均差异为 2.63 (95%CI=0.92–4.34), CBD20 的 LS 平均差为 3.50 (95%CI=2.16–4.85)。仅在维持期内无癫痫发作天数与基线相比的改善与整个治疗期相似。

意义: 无癫痫发作天数的下降和总无癫痫发作天数代表了 LGS 患者未来随机对照试验的潜在新的和有临床意义的终点。

15. 应用表面等离子体共振、光谱学和分子对接方法研究大麻二酚与人血清白蛋白相互作用

Interaction studies of cannabidiol with human serum albumin by surface plasmon resonance, spectroscopy, and molecular docking

J Biomol Struct Dyn 2023 Jul 11;1-12.

Himanshu Paliwal , Sunisa Kaewpaiboon, Muhammad Ali Khumaini Mudhar Bintang, Teerapol Srichana

采用表面等离子体共振 (SPR)、荧光光谱、紫外可见分光光度法和分子对接等方法, 研究了大麻二酚 (CBD) 与人血清白蛋白 (HSA) 在血液 pH7.4 生理条件下的结合作用。SPR 测量的反应随着 CBD 浓度的增加而增加,

直到在 $9.8 \times 10^{-4} \text{M}$ 的平衡离解常数 (KD) 下达到平衡。荧光光谱和紫外可见光谱的结果表明, CBD 以自发的方式在一个位点与 HSA 结合, 形成蛋白质-CBD 复合物。猝灭过程涉及静态和动态机制, 而静态机制主要有助于 CBD 和白蛋白之间的结合。荧光研究估计的结合常数为 0.16×10^3 至 $8.10 \times 10^3 \text{M}^{-1}$, 使用 Stern-Volmer 图在不同温度条件下计算。热力学参数表明, 由于吉布斯自由能为负值 ($\Delta G = 12.57 \sim -23.20 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), 结合相互作用是自发反应。正的 ΔH 和 ΔS 值 ($\Delta H = 2.46 \times 10^5 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$ 和 $\Delta S = 869.81 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) 表明疏水力是主要的结合相互作用。最后, 利用紫外光谱和分子对接研究证实了相互作用的类型和程度。这项研究的结果有望成为未来 CBD 结合相互作用和毒理学研究的平台。

16.长期应用富含大麻二酚的大麻提取物治疗可诱导青春期大鼠海马突触变化

Long-Term Treatment with Cannabidiol-Enriched Cannabis Extract Induces Synaptic Changes in the Adolescent Rat Hippocampus

Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 11775.

Andrey F. L. Aguiar, Raquel M. P. Campos, Alinny R. Isaac, Yolanda Paes-Colli, Virgínia M. Carvalho, Luzia S. Sampaio, Ricardo A. de Melo Reis

内源性大麻素系统 (eCS) 广泛分布于哺乳动物组织中, 通常由大麻素受体、内源性生物活性脂质及其合成和降解酶形成。由于 eCS 在中枢神经系统 (CNS) 突触活动中的调节作用, 植物大麻素已越来越多地用于治疗神经系统疾病, 尽管这些治疗对儿童和青少年时期中枢神经系统发育的长期影响我们知之甚少。此外, 在探索大麻植物的治疗益处时, 已经发现越来越多的临床试验使用全谱大麻提取物, 而不是分离形式的植物大麻素。因此, 本研究旨在评估富含大麻二酚 (CBD) 的大麻提取物对青春期至成年早期 (出生后第 45 至 60 天) 大鼠海马突触成分的影响。在不影响食物摄入和水分平衡的前提下, 用富含 CBD 的大麻提取物 (3 mg/kg/天 CBD) 对健康雄性 Wistar 大鼠进行 15 天的口服治疗, 并且对运动行为和认知表现也没有负面影响。然而, 在用提取物处理的动物中, 海马蛋白 GluA1 和 GFAP 水平降低, 而 PSD95 水平升高, 这表明谷氨酸能突触的重排和星形胶质细胞的调节功能。CA1 和 CA3 区域的小胶质细胞复杂性降低, 但 Iba-1 和 LAMP2 共定位未发现其吞噬活性的改变。总之, 我们的数据表明, 富含 CBD 的大麻治疗在健康受试者中可能是安全且耐受性良好的, 此外还可以作为一种神经保护剂, 对抗与中枢神经系统兴奋性和星形胶质细胞增生介导的疾病发病机制相关的海马改变。

17.护理人员对大麻二酚(CBD)治疗 Dravet 和 LennoxGastaut 综合征影响的看法:

一项多国定性研究

Caregivers' Perspectives on the Impact of Cannabidiol (CBD) Treatment for Dravet and Lennox-Gastaut Syndromes: A Multinational Qualitative Study

Journal of Child Neurology 2013, June 7, 1-13. DOI: 10.1177/08830738231185241

Jade Marshall, MEng, MSc, Hanna Skrobanski, MSc, PhD, Lisa Moore-Ramdin, MBBS, MRCPCH, DPM, MFPM 1, Klaudia Kornalska, MSc, Paul Swinburn, MRes, and Sally Bowditch, MPH, BSc

目的：加深大麻二酚（CBD）对 Dravet 综合征或 Lennox-Gastaut 综合征患者癫痫发作控制之外的结果的影响的了解。

方法：对 Dravet 综合征或 Lennox-Gastaut 综合征患者的护理人员进行定性访谈，这些患者使用植物来源的高纯度 CBD 药物（美国 Epidiolex；欧洲 Epidyolex；100mg/mL 口服溶液）进行治疗。探讨了 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征对个体的症状和影响，以及 CBD 的影响。数据采用专题分析法进行分析。

结果：21 名 4-22 岁 Dravet 综合征（n=14）和 Lennox-Gastaut 综合征患者的护理人员参与了研究。与 CBD 相关的健康相关的生活质量改善包括认知功能、沟通、行为、移动性和参与日常活动。常见的报告是癫痫发作频率降低（n=12），这使得癫痫患者有了更大的自由，家庭生活更少受到干扰。10 名护理人员报告了不良事件。

结论：除了减少癫痫发作频率外，CBD 可能具有超出癫痫发作控制范围的有益作用，值得进一步调查。

18. MicroRNA-335-5p 抑制电压门控钠通道的表达，可能成为癫痫控制的靶点

MicroRNA-335-5p suppresses voltage-gated sodium channel expression and may be a target for seizure control

Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Jul 25;120(30):e2216658120. doi: 10.1073/pnas.2216658120.

Mona Heiland, Niamh M. C. Connolly, Omar Mamad, Ngoc T. Nguyen, Jaideep C. Kesavan, Elena Langa, Kevin Fanning, Albert Sanfeliu, Yan Yan, Junyi Su, Morten T. Venø, Lara S. Costard, Valentin Neubert, Tobias Engel, Thomas D. M. Hill, Thomas M. Freiman, Arun Mahesh, Vijay K. Tiwari, Felix Rosenow, Sebastian Bauer, Jørgen Kjems, Gareth Morris, and David C. Henshall

难治性癫痫的治疗仍迫切需要新的方法。钠通道阻滞剂对常见癫痫的发作控制有效，但钠通道功能丧失是一些遗传性癫痫的基础。需要一种钠通道表达双向控制的方法。微小 RNA（miRNA）是负调控基因表达的小型非编码 RNA。研究者发现，从大鼠癫痫模型、用大麻二酚治疗的小鼠和耐药性癫痫患者的血浆中筛选海马组织的全基因组 miRNA，集中在一个单一的靶点上——miR-335-5p。对预测和验证的 miR-335-5p 靶点的通路分析确定了多个电压门控钠通道（VGSC）。针对 miR-335-5p 反义寡核苷酸的侧脑室注射导致小鼠大脑中 Scn1a、Scn2a 和 Scn3a 的上调，并在脑切片记录中增加动作电位上升期和海马锥体神经元的兴奋性增高，这与 VGSC 作为 miR-335-5p 的功能靶点一致。阻断 miR-335-5p 也增加了电压门控钠电流和 SCN1A、SCN2A 和 SCN3A 在人类诱导的多能干细胞衍生神经元中的表达。在戊四氮癫痫模型中，抑制 miR-335-5p 增加了强直-阵挛性癫痫发作的易感性，而腺相关病毒 9 介导的 miR-335-5p 过表达降低了癫痫发作的严重程度并提高了生存率。这些研究表明，miR-335-5p 的调节可能是调节 VGSC 并影响神经元兴奋性和癫痫发作的一种手段。miR-335-5p 的变化可能反映了控制兴奋性的补偿机制，并可能为不同类型的难治性癫痫提供生物标志物或治疗策略。

19. 大麻二酚和 $\Delta 9$ -四氢大麻酚药物对帕金森病相关运动症状影响的随机、双盲、平行组安慰剂对照 IIb 期研究的认知安全性数据

Cognitive Safety Data from a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase IIb Study of the Effects of a Cannabidiol and $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol Drug on Parkinson's Disease-Related Motor Symptoms

Mov Disord. 2023 Jul;38(7):1341-1346. doi: 10.1002/mds.29447.

Domen CH, Sillau S, Liu Y, Adkins M, Rajkovic S, Bainbridge J, Sempio C, Klawitter J, Leehey MA.

背景：大麻在世界范围内越来越多，但其对帕金森病（PD）认知的影响尚不清楚。

目的：提供口服高剂量大麻二酚（CBD；100mg）和低剂量 Δ^9 -四氢大麻酚（THC；3.3mg）治疗帕金森病的认知安全性数据。

方法：CBD/THC 药物的随机、双盲、平行组、安慰剂对照研究，给药 16.3 天 (SD:4.2)，剂量增加到每天两次。神经心理学测试在基线和最终给药后 1-1½ 小时进行；采用纵向回归模型 ($\alpha=0.05$) 分析评分。收集认知不良事件。

结果：经年龄和教育调整后，CBD/THC 组 (n=29) 在语言流利性方面的表现比安慰剂组 (n=9) 差。CBD/THC 报告的不良认知事件发生率至少是安慰剂组的两倍。

结论：数据表明，PD 患者急性/短期使用 CBD/THC 药物对认知有很小的不利影响。

20. 大麻二酚作为耐药性癫痫的添加治疗的真实世界经验

Real-world experience with cannabidiol as add-on treatment in drug-resistant epilepsy.

Seizure. 2023 Jul 17;111:39-41. doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.009.

Walter V, Lorenzo M, Federica P, Laura L, Carlotta S, Barbara M, Lidia DV, Lorenzo F, Chiara C, Martina S, Paolo T, Francesca B.

目的：在真实世界中评估大麻二酚（CBD）治疗癫痫的疗效和安全性。

方法：在这项回顾性观察性研究中，我们纳入了在 2019 年 3 月 1 日至 2022 年 11 月 30 日期间接受 CBD 处方并随访 ≥ 3 个月的癫痫患者。参与者在基线以及 3、6 和 12 个月后接受评估。“应答者”是指与基线相比癫痫发作频率降低 $>30\%$ 但 $<80\%$ ，而“超级应答者”则是指癫痫发作频率下降 $\geq 80\%$ 。记录不良事件以评估安全性。

结果：纳入 42 例癫痫患者（平均年龄 36.1 ± 10.9 岁；女性 14 例）。在 24 名患者中，CBD 是按标签开具的（Lennox-Gastaut 综合征，n=18；Dravet 综合征，n=5；结节性硬化症，n=1），而 18 名患者接受了标签外治疗（20 号环染色体综合征，n=1；17 号环染色体综合症，n=1，Lafora 病，n=3；Unverricht-Lundborg 病，n=1；多发性脑脊髓炎，n=2；发热性感染相关癫痫综合征，n=1；非病理性局灶性癫痫，n=2；病因不明的发育性和/或癫痫性脑病，n=6）。同时服用抗发作药物的平均次数为 3.4 次（所有患者均 ≥ 2 次）。3 个月时，10 名受试者（23%）为“应答者”，12 名受试者（29%）为“超级应答者”。随访 6 个月和 12 个月时疗效持续。22 名患者（52.3%）出现不良事件，其中嗜睡（36.5%）和腹泻（9.8%）最为常见。在 3 个月、6 个月和 12 个月时，保留率分别为 85.7%、78.6% 和 71.4%。

结论：在这项单中心的真实世界研究中，CBD 是高度耐药性癫痫患者的一种安全有效的治疗选择，超过四分之一的患者癫痫发作频率显著降低，包括标签外适应症。

21. 胎儿大麻二酚 (CBD) 暴露会改变热疼痛敏感性、解决问题能力和前额叶皮层兴奋性

Fetal cannabidiol (CBD) exposure alters thermal pain sensitivity, problem-solving, and prefrontal cortex excitability

Mol Psychiatry. 2023 Jul 11. doi: 10.1038/s41380-023-02130-y.

Swenson KS, Gomez Wulschner LE, Hoelscher VM, Folts L, Korth KM, Oh WC, Bates EA.

每年有成千上万的人因怀孕而恶心。大麻二酚 (CBD) 是大麻的主要成分，被广泛使用以缓解恶心。然而，胎儿 CBD 暴露如何影响胚胎发育和出生后结果尚不清楚。CBD 结合并激活胎儿大脑中的对大脑发育重要的受体表达，包括血清素受体 (5HT1A)、电压门控钾 (Kv) 7 受体和瞬时电位香草素 1 受体 (TRPV1)。每种受体的过度激活都会影响神经发育。研究者检验了小鼠胎儿接触 CBD 会改变后代神经发育和出生后行为的假设。从胚胎第 5 天到出生，研究者给怀孕的小鼠含有 50mg/kg CBD 的葵花油或单独的葵花油。研究发现，胎儿 CBD 暴露通过 TRPV1 使成年雄性后代对热疼痛敏感。研究发现，胎儿 CBD 暴露会降低雌性后代解决问题的行为能力。胎儿 CBD 暴露增加了引发动作电位所需的最小电流，并减少了雌性后代 2/3 前额叶皮层 (PFC) 锥体神经元的动作电位数量。胎儿暴露于 CBD 会降低谷氨酸释放诱发的兴奋性突触后电流的振幅，这与暴露于 CBD 的雌性解决问题的行为缺陷一致。总之，这些数据表明，胎儿 CBD 暴露会以特定性别的方式破坏神经发育和出生后行为。

22. Lennox-Gastaut 综合征患者癫痫无发作时间的最新结果：两项随机对照试验中接受大麻二酚治疗患者的事件后分析

Seizure-free days as a novel outcome in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Post hoc analysis of patients receiving cannabidiol in two randomized controlled trials

Epilepsia. 2023 Jul;64(7):1812-1820. doi: 10.1111/epi.17618.

Auvin S, Nortvedt C, Fuller DS, Sahebkar F.

目的：在这项 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 患者的随机安慰剂对照试验 (RCTs) 的事后分析中，我们研究者旨在评估癫痫无发作天数作为一种潜在的新结果指标。

方法：在两项 3 期随机对照试验 (GWPCARE3、GWPCARE4) 中，符合条件的患者被随机分配接受植物来源的高纯度大麻二酚 (CBD; 美国 Epidiolex®; 100mg/mL 口服溶液)，剂量为 10mg/kg/d (CBD10; 仅 GWPCARE 3)、20mg/kg/d (CBD20) 或匹配的安慰剂。治疗期包括 2 周的剂量滴定期和 12 周的维持期。该事后分析评估了与基线相比的最小二乘 (LS) 平均值变化，以及在单独治疗期或维持期内每 28 天的下降或癫痫无发作总天数与

安慰剂的差异。LS 平均值变化使用协方差分析模型进行估计，分类年龄和基线下降或癫痫无发作总天数作为协变量，治疗组作为固定因素。

结果：共有 396 名患者被纳入本次事后分析。在 14 周的治疗期内，接受安慰剂 (n=161)、CBD10 (n=73) 和 CBD20 (n=162) 的患者每 28 天的癫痫无发作天数与基线相比的 LS 平均值变化分别为 2.81 (95%置信区间 [CI]=1.75-3.88)、5.64 (95%CI=4.08-7.20) 和 6.45 (95%CI=5.39-7.52)。与安慰剂相比，CBD10 癫痫无发作天数的 LS 平均值差异为 2.83 (95%CI=.98-4.68)，CBD20 为 3.64 (95%CI=2.18-5.10)。对于癫痫无发作总天数，CBD10 与安慰剂的 LS 平均值差异为 2.63 (95%CI=.92-4.34)，CBD20 为 3.50 (95%CI = 2.16-4.85)。仅在维持期内，癫痫无发作天数与基线相比的改善与整个治疗期相似。

结论：癫痫减少和无发作总天数代表了 LGS 患者未来随机对照试验的潜在新的和有临床意义的终点。

23.大麻二酚对耐药额叶癫痫患者的癫痫发作特点和生活质量的影响：一项三盲对照试验

The effect of cannabidiol on seizure features and quality of life in drug-resistant frontal lobe epilepsy patients: a triple-blind controlled trial

Front Neurol. 2023 Jul 3;14:1143783. doi: 10.3389/fneur.2023.1143783.

Seyyed Reza Ebadi, Kiarash Saleki, Tanin Adl Parvar, Negin Rahimi, Vajiheh Aghamollaii, SaraRanji, Abbas Tafakhori.

背景：难治性癫痫的发作与生活质量下降有关。由于常规抗癫痫药物的多药联合治疗有很多副作用，新的附加治疗是必要的。最近的研究显示了大麻二酚 (CBD) 治疗难治性癫痫的疗效观察。我们试图扩展与 CBD 在额叶难治性癫痫患者中的疗效和安全性有关的数据。

方法：共有 27 名患者被招募到 CBD 组 (n=12 和安慰剂组 (n=15) 中。除了常规的抗癫痫药物外，CBD 组还接受了 CBD 的高纯度脂质体制剂。安慰剂组仅接受抗癫痫药物治疗。该实验遵循三盲方案。结果评估是在最开始、第 4 周和第 8 周时评估癫痫发作频率、Chalfont 癫痫发作严重程度量表 (CSSS) 和生活质量问卷评分 (QOLIE-31)。

结果：在第 4 周时，与安慰剂组 (20.00%) 相比，CBD 组中癫痫发作改善的患者比例更高 (66.67%)。前后比较显示，CBD 常规 ADEs 不同，在研究的最后时间点能有效地减少癫痫发作 [平均差为 45.58, 95%CI (8.987-82.18), P=0.009]。癫痫发作的严重程度不受研究组或时间间隔的影响 (重复测量方差分析 P>0.05)。与最开始研究相比，QOLI-31 评分在第 8 周时有所改善。 [平均差为 -5.031, 95%CI (-9.729 至 -0.3328), P=0.032]。CBD 组和安慰剂组在第 8 周时生活质量改善的病例之间的差异存在统计学意义。 [RR 值为 2160, 95%CI (1.148-4.741), P=0.018]，但在第 4 周时不存在统计学意义 (P=0.653)。生活质量的改善与癫痫发作频率的降低相关 [r=0.638, 95%CI (0.296-0.835), P=0.001]。有趣的是，将相关性分析局限于接受 CBD 的病例表明，生活质量的改善与癫痫发作参数 (如严重程度和频率) 无关 (P>0.05)。

结论：本研究表明，纯化高效的 CBD 制剂有助于降低难治性额叶癫痫的发作频率和改善生活质量。建议进一步进行长时间随访、更大样本量的研究。

24.大麻二酚治疗对新发精神病患者静息状态功能的连通性、前额叶代谢产物水平和奖赏处理的影响

The impact of can nabidiol treatment on resting state functional connectivity, prefrontal meta bolite levels and reward processing in recent- onset patients with a psychotic disorder

J Psychiatr Res 2023 Vol . 163 Pages 93 - 101 . DOI: 10 . 1016/j.jpsychi res . 2023 . 05 . 01 9.

Ruben van Boxel , Shi ral SGangadin , Hella Janssen, Sanne van der Steur, Lucia J.C . van der Vin ne , Lon Dortants , Teuntje A. D. Pelgrim , Luc W.R . Draisma , Ruth Tu ura, Pim van der Meer, Albert Batalla , Matthijs G. Bossong .

大麻二酚(CBD)作为一种有效且耐受性良好的抗精神病药物，首次临床试验显示其治疗精神障碍的潜力，然而 CBD 抗精神病作用的神经生物学机制目前尚不清楚。研究者研究了 CBD 辅助治疗或安慰剂治疗 28 天(每天 600 毫克)对 31 例稳定的新发精神病患者(诊断后<5 年)脑功能和代谢的影响。在治疗前后，患者接受了核磁共振成像(MRI)检查，包括静息状态功能核磁共振、质子磁共振波谱(1H-MRS)和奖励处理期间的功能核磁共振。还评估了症状学和认知功能。CBD 显著改变了默认模式网络(default mode network, DMN)的功能连结;时间与治疗相互作用 $p=0.037$), CBD 组的连结点增加(从 0.59 ± 0.39 到 0.80 ± 0.32), 安慰剂组的连通性降低(从 0.77 ± 0.37 到 0.62 ± 0.33)。虽然治疗对前额叶代谢物浓度没有显著影响，但我们发现，随着时间的推移，阳性症状严重程度降低与谷氨酸($p=0.029$)和 n-乙酰-天冬氨酸(NAA;神经元完整性标记物)水平($p=0.019$)的降低有关，但是与安慰剂组没有关系。CBD 治疗对奖赏预期和接收期间的大脑活动模式或执行和突出网络的功能连结没有影响。该研究结果表明，对新发精神病患者进行 CBD 辅助治疗会引起 DMN 能连结的变化，但不会引起前额叶代谢物浓度或奖赏过程的大脑活动的变化。这些发现表明，DMN 连结性的改变可能与 CBD 的治疗效果有关。

25.大麻二酚隐藏在癌症标志背后的抗肿瘤机制

Antitumor mechanism of cannabidiol hidden behind cancer hallmarks

Biochim Biophys Acta Rev Cancer , 2023 Jul;1878(4):188905. doi:10.1016/j.bbcan.2023.188905. Epub 2023 May 8.

Chaobiao Yan , Yu Li , Hanqing Liu , Diyu Chen , Jian Wu

大麻素被用于娱乐和治疗目的已有 4000 多年的历史。作为外源性大麻素的主要成分，大麻二酚(CBD)由于其可忽略的精神副作用和潜在的肿瘤抑制特性而引起了研究人员的广泛关注。然而，其背后的机制仍然是一个谜。复杂的生物学机制参与了癌症的进展，恶性肿瘤具有多种获得性生物学能力，包括持续增殖、死亡逃逸、新生血管形成、组织侵袭和转移、免疫逃逸、代谢重组、诱导肿瘤相关炎症、癌性干性和基因组不稳定性。如今，CBD 隐藏在这些标志中的作用逐渐被揭示出来。然而，在最近关于 CBD 抗癌作用的研究中，仍然存在缺陷或不一致的结论。本综述的目的是评估 CBD 在一系列肿瘤获得性生物学能力中的潜在作用机制。研究提出了可能与 CBD 有协同作用的潜在药物，并为未来的研究提供了意向的方向。

26.在癌症患者中的大麻二酚-药物相互作用:一项真实世界中的回顾性研究

Cannabidiol-drug interaction in cancer patients: A retrospective study in a real-life setting

Br J Clin Pharmacol ,2023 Jul;89(7):2322-2328. doi: 10.1111/bcp.15701.

Marie Guedon , Antoine Le Bozec , Mathias Brugel , Justine Clarenne , Claire Carlier , Marine Perrier , Maëlliss Laurent , Dominique Hettler , Céline Mongaret , Olivier Bouché , Florian Slimano

癌症患者的大麻二酚(CBD)消耗量在正在增长,有必要研究检测大麻二酚-药物相互作用(CDIs)。然而,CDIs和CBD的临床相关性、抗癌疗效、支持性护理和常规药物之间的临床相关性研究很少,尤其是在真实生活中。在一家肿瘤科日间医院,一项针对363名接受化疗的癌症患者的横断面研究显示,20名患者(5.5%)服用了CBD。在本研究中,我们旨在探讨这20例患者中CDIs的患病率和临床相关性。CDI检测使用Food and Drug Administration Drugs.com数据库,并据此评估临床相关性。共检出34种药物的90个CDIs(4.6 CDI/例)。CBD主要临床风险为中枢神经系统抑制和肝毒性。主要的CDIs被评估为中度,抗癌治疗似乎没有增加风险。CBD停药管理方法似乎是最一致的,未来研究应探讨在癌症患者中药物相互作用与CBD的临床相关性。

27.比较市售大麻二酚分离物、广谱和全光谱产品的药代动力学

Comparative Pharmacokinetics of Commercially Available Cannabidiol Isolate, Broad-Spectrum, and Full-Spectrum Products

Eur J Drug Metab Pharmacokinet ,2023 Jul;48(4):427-435. doi: 10.1007/s13318-023-00839-3. Epub 2023 Jun 19.

Erin C Berthold , Shyam H Kamble , Siva Rama Raju Kanumuri , Michelle A Kuntz , Alexandria S Senetra , Yi-Hua Chiang , Lance R McMahon , Christopher R McCurdy , Abhisheak Sharma

背景和目的:市场上有多种含有大麻二酚(cannabidiol, CBD)的产品。CBD油是最常见的产品之一,用于自我治疗各种疾病。针对这些CBD油可作为CBD分离物,广谱(除 Δ -9-四氢大麻酚(Δ -9-tetrahydrocannabinol, THC)外的所有萜烯和微量大麻素)或全光谱(所有萜烯和THC<0.3%干重的微量大麻素)产品进行了一项系统的药代动力学研究,以确定CBD作为分离物、广谱或全谱产品口服给药后其药代动力学参数和全身暴露量是否存在差异。

方法:雄性和雌性Sprague Dawley大鼠分别以分离物、广谱或全光谱产品的形式口服单一、等量剂量的CBD。并使用CBD分离物加0.2%四氢大麻酚的内部制剂进行研究,还进行了渗透性测定,以明确四氢大麻酚的存在是否会改变CBD的肠道渗透性。

结果:与分离物和广谱产品相比,全光谱产品给药时,CBD的口服生物利用度增加(雄性和雌性大鼠分别为12%和21%)。市售全谱制剂(3.1% CBD;含有0.2% THC +萜烯和其他微量大麻素)与内部制备的CBD全谱(CBD分离物3.2% + 0.2% THC分离物)之间的CBD生物利用度无差异。体外渗透性试验表明,THC的存在增加了CBD的渗透性,同时减少了肠壁的外排。

结论:0.2% THC增加了雄性和雌性大鼠对CBD的口服生物利用度,这显示全光谱产品可能会获得的更多暴露而提高CBD的有效性。

28. 暴露于不同 THC (Δ^9 -tetrahydrocannabinol) : CBD (cannabidiol) 比例大麻烟雾的小鼠肺部的不同炎症特征

Differential inflammatory profile in the lungs of mice exposed to cannabis smoke with varying THC:CBD ratio

Archives of Toxicology (2023) 97:1963–1978.

Zahraa Haidar, Hussein Traboulsi, David H. Eidelman, Carolyn J. Baglole

大麻含有大麻素，包括 Δ^9 -四氢大麻酚 (THC) 和大麻二酚 (CBD)。四氢大麻酚会引起大麻的精神活性，而四氢大麻黄酮和 CBD 都被认为具有抗炎作用。大麻通常是通过吸入含有数千种燃烧产物的烟雾来损害肺部。然而，大麻烟雾暴露与呼吸系统健康变化之间的关系尚不明确。为了解决这一知识空白，研究者首次开发了一个小鼠大麻烟雾暴露系统，即鼻吸入大麻烟雾的啮齿动物暴露模型，并测试了两种干燥大麻产物的急性效应，这两种产物的 THC-CBD 比率差异很大：Indica-THC 为主 (I-THC; 16-22% THC) 和 Sativa-CBD 为主 (S-CBD; 13-19% CBD)。研究证明，这种烟雾暴露机制不仅将生理相关水平的 THC 输送到血液中，而且急性吸入大麻烟雾会调节肺部免疫反应。大麻烟雾降低了肺泡巨噬细胞的百分比，但使肺间质巨噬细胞 (IMs) 增多。肺树突状细胞以及 Ly6C^{中级}和 Ly6C^{低级}单核细胞也减少，肺中性粒细胞和 CD8+T 细胞增加。这些免疫细胞的变化与几种免疫介质的变化相平行。与 I-THC 相比，当暴露于 S-CBD 时，小鼠的这些免疫修饰更加明显。因此，比例不同的急性大麻 THC 与 CBD 烟雾对肺部免疫产生不同的影响，并为进一步探索慢性大麻烟雾暴露对肺部健康的影响提供了基础。

29. 通过前体途径获得的用于传递大麻二酚的脂质体系统中的胶束：结构特征和皮肤渗透性

Micelles-in-Liposome Systems Obtained by Proliposomal Approach for Cannabidiol Delivery: Structural Features and Skin Penetration

Mol Pharm 2023 Jul 3;20(7):3393-3402. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00044.

Silvia Franzè, Caterina Ricci, Elena Del Favero, Francesco Rama, Antonella Casiraghi, Francesco Cilurzo

背景：可变形脂质体是皮肤给药方式的有价值的药物载体。然而，液体脂质膜会使药物在储存过程中发生渗漏。前体脂质体可能是解决这一问题的合适策略。作为一种替代方案，一种新型的载体将疏水性药物包裹在囊泡的内核中，即脂质体系统药物胶束 (DiMiL)。

材料与方法：探究了将这两种方法结合起来以获得能够增强大麻二酚 (CBD) 皮肤渗透性的制剂的可能优势。通过喷雾干燥或匀浆法制备前体脂质体，测试乳糖、蔗糖和海藻糖在不同糖/脂重量比下作为载体。大豆磷脂酰胆碱 (主要脂质) 和 Tween 80 之间的比例固定为 85:15w/w。DiMiL 系统是通过用 Kolliphor HS 15 胶束分散体 (适当含有 CBD) 水合前体脂质体而临时获得的。

结果与结论：根据工艺特性，糖脂比为 2:1 的蔗糖和海藻糖分别可以作为喷雾干燥法和匀浆法前体脂质体的最佳载体。冷冻电镜图像清楚地显示，脂质囊泡的水性核心中存在胶束，糖的存在不会改变 DiMiL 系统的结构组

织，如 SAXS 分析所示。所有配方都是高度可变的，并且能够控制 CBD 的释放，而不考虑糖的存在。与将药物装载在具有相同脂质组成的常规可变形脂质体或油溶液中的结果相比，DiMiL 系统携带的 CBD 通过人皮肤的渗透作用具有显著改善。此外，海藻糖的存在导致通透量进一步轻微增加。总之，前体脂质体可能是制备基于可变形脂质体的皮肤剂型的有价值的媒介，在不影响整体性能的情况下提高稳定性。

氨己烯酸

1.氨己烯酸在结节性硬化症伴婴儿癫痫性痉挛综合征患者中的有效性和安全性：系统综述

Efficacy and safety of vigabatrin in patients with tuberous sclerosis complex and infantile epileptic spasm syndrome: a systematic review

Expert Rev Neurother. 2023 Jul-Dec;23(7):661-671.doi: 10.1080/14737175.2023.2216385.

Giovanni Prezioso, Francesco Chiarelli, Sara Matricardi.

目的：结节性硬化症（TSC）是癫痫的常见遗传性病因。婴儿癫痫痉挛综合征（IESS）通常是 TSC 首发的神经系统特征性症状，逐渐演变为难治性癫痫。氨己烯酸（VGB）在临床实践中常用作 TSC 伴 IESS 的一线治疗。本系统综述旨在收集和分析 VGB 在 TSC 伴 IESS 病例中的疗效数据，以评估文献中证据的强度。

方法：使用 MEDLINE、CENTRAL 和美国 NIH 临床试验注册中心对涉及 VGB 治疗的 TSC 伴 IESS 患者的试验、观察性研究和病例系列进行系统检索。单一案例研究、动物和非英语语言研究被排除在外。共选择 17 项研究，其中 3 项为随机对照试验，14 项为观察性研究。

结果：分析得出的总体有效率为 67% (231/343)，无痉挛发作率仅在随机对照试验中有报道，为 88% (29/33)。

结论：尽管所有分析的研究报道了 VGB 对 TSC 伴 IESS 患者的有益作用，与非 TSC 的 IESS 受试者相比，其有效率更高，但低水平的证据和高异质性并不能保证足够的治疗建议强度。

奥卡西平

1.多杂原子掺杂促进聚合氮化碳上的分子氧活化以同时生成 H₂O₂ 并降解奥卡西平

Multi-heteroatom-doping promotes molecular oxygen activation on polymeric carbon nitride for simultaneous generation of H₂O₂ and degradation of oxcarbazepine

Nanoscale .2023 Jul 13;15(27):11482-11490. doi: 10.1039/d3nr01299a.

Derui Chen, Bingling Yao, Xinyu Zhi, Chang Tian, Minghao Chen, Siyi Cao, Xinyu Feng, Huinan Che, Kan Zhang, Yanhui Ao.

同时实现 H₂O₂ 的高效生成和污染物的降解对恢复环境具有重要意义。然而，由于电子-空穴对的解离和电荷转移动力学缓慢，大多数聚合物半导体在分子氧 (O₂) 活化方面仅表现出中性。于是，我们开发了一种简单的热收缩策略来构建多杂原子掺杂的聚合氮化碳 (K, P, O-CN_x)。这种合成的 K, P, O-CN_x 不仅提高了电荷载体的分离效率，也提高了 O₂ 的吸附和活化能力。在可见光下，K, P, O-CN_x 可显著增加 H₂O₂ 的产量和奥卡西平 (OXC) 的降解活性。在可见光下的水中，K, P, O-CN_x 的 H₂O₂ 生成速率高达 1858 μM/h/g，远远超过纯 PCN。K, P, O-CN₅ 降解 OXC 的表观速率常数可增加到 0.0491 /min，是 PCN 的 8.47 倍。通过密度泛函理论 (DFT) 计算表明，O₂ 近磷原子在 K, P, O-CN_x 中的吸附能最高。本工作为污染物的高效降解和 H₂O₂ 的生成提供了新的思路。

2.奥卡西平活性代谢物在中国癫痫儿童中的群体药代动力学研究

Population pharmacokinetics of oxcarbazepine active metabolite in Chinese children with epilepsy

Eur J Pediatr 2023 Jul 26. DOI: 10.1007/s00431-023-05092-z

Xingmeng Li, Shifeng Wei, Han Wu, Qiang Zhang, Zhigang Zhao, Shenghui Mei, Weixing Feng, Yun Wu

奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC) 是一种抗癫痫药物，其疗效主要归因于其单羟基代谢物 (monohydroxy derivative metabolite, MHD)，然而，该药物的药代动力学和治疗反应存在显著的个体差异。目的：是在中国儿童癫痫患者群体药代动力学 (population pharmacokinetic, PPK) 模型中探讨患者特征和遗传变异对 MHD 清除的影响。方法：PPK 模型基于 185 名癫痫患儿 231 例 MHD 血浆浓度，采用非线性混合效应建模方法建立。建立单室模型和综合残余模型来描述 MHD 的药代动力学。采用前向选择和后向消除方法评估了协变量对模型参数的影响。该模型使用了拟合优度检验、自举法、视觉预测检验和归一化预测分布误差进行评估。结果：在两个最终的 PPK 模型中，年龄、估计肾小球滤过率 (eGFR) 和六种变异 (rs1045642、rs2032582、rs7666822、rs2396185、rs2304016、rs1128503) 的组合基因型被发现可显著降低 MHD 清除率的个体间变异性。带有遗传变异的模型中，个体间清除率等于 $1.38 \times (\text{年龄}/4.74)^{0.29} \times (\text{eGFR}/128.66)^{0.25} \times e^{\theta_{\text{ABCB-UGT-SCN-INSR}}}$ ，而不带遗传变异的模型中的个体间清除率为 $1.30 \times (\text{年龄}/4.74)^{0.30} \times (\text{eGFR}/128.66)^{0.23}$ 。所有参数的精度被认为是可接受的，该模型具有良好的预测能力，并保持稳定有效。结论：年龄、eGFR 和基因型可能在癫痫患儿 MHD 清除中起到重要作用。所建立的 PPK 模型在儿科患者奥卡西平剂量调整方面具有潜在的实用价值。已知情况：(1) 由于奥卡西平药代动力学的个体间和个体内差异很大，奥卡西平治疗方案的调整仍然很困难。(2) 体重和与酶诱导抗癫痫药物的联合

使用是影响 MHD 药代动力学的最重要因素。最新进展：（1）在癫痫患儿中，eGFR 与 MHD 的清除率呈正相关。（2）我们探讨了基因多态性对 MHD 清除率的影响，并确定了一种与 MHD 浓度显著相关的组合基因型（ABCB-UGT-SCN-INSR）。

3.奥卡西平在水性环境中由羟基自由基引发降解的机制、动力学和生态毒性的理论见解

Theoretical insights into the degradation mechanisms, kinetics and eco-toxicity of oxcarbazepine initiated by OH radicals in aqueous environments

J Environ Sci (China).2023 Jul;129:189-201. doi: 10.1016/j.jes.2022.08.022. Epub 2022 Aug 31.

Yanhui Sun, Ming Li, Mohammad Hassan Hadizadeh, Lin Liu, Fei Xu.

奥卡西平(OXC)作为一种抗惊厥药，因其对水生生物的潜在威胁而受到广泛关注。利用密度泛函理论研究水性环境中羟基自由基引发 OXC 降解的机制和动力学。共研究了 14 条羟基加成途径，其中右侧苯环 C8 位置加成是最容易发生的途径，形成中间体 IM8。此外，对羟基自由基引发的脱氢反应也进行了探索，发现七元碳杂环上亚甲基(C14)是最佳反应路径。计算结果显示，OXC 与羟基自由基的总速率常数为 $9.47 \times 10^9 \text{ (mol/L)}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ，在 298K 以及羟基自由基为 10^{-11} mol/L 时半衰期为 7.32 秒。此外，分支比值表明，羟基加成(89.58%)比脱氢(10.42%)更有优势。为了进一步了解 OXC 及其转化产物对水生生物的潜在生态毒性，使用 ECOSAR 软件评估了急性毒性和慢性毒性。毒性评估表明，大多数降解产物，如 OXC-2OH、OXC-4OH、OXC-10-10OH 和 OXC-10H'对鱼类和水蚤无害。相反，绿藻对这些化合物更为敏感。该研究对 OXC 在羟基自由基作用下的降解进行了广泛的探究，并丰富了对药物和个人护理产品 (PPCPs) 在水性环境中氧化过程的理解。

苯巴比妥

1.在阿片类药物危机背景下应用苯巴比妥治疗酒精戒断：一个被忽视的危险

Phenobarbital for alcohol withdrawal in the context of the opioid epidemic: a neglected caveat

Addiction. 2023;118:1198–1200.DOI: 10.1111/add.16194.

Dale Terasaki,Brian Kulick,Susan Calcaterra,Lance Ray.

苯巴比妥是一种公认的细胞色素 P450 酶 3A4 和 2B6 的诱导剂，是数百种常见药物的肝脏代谢途径。此外，苯巴比妥还诱导葡萄糖醛酸化，这是一种次级代谢途径。这在北美阿片类药物流行的背景下尤为重要，因为越来越多的患者可能同时出现酒精戒断和阿片类药物使用障碍。这些患者通常需要开始使用降低死亡率的阿片激动剂治疗，丁丙诺啡或美沙酮，这两种药物都是通过这些途径代谢的。苯巴比妥与之同时使用可发生相互作用，但酶诱导似乎是剂量依赖性的，可能需要几天到几周（患者可能已出院）才能达到最大效果，可能降低二者的血药浓度至治疗水平以下，有增加阿片类药物戒断反应延迟和复吸的风险。此外，苯巴比妥的半衰期很长，成人的平均半衰期为 80 小时，在停用苯巴比妥后，药物相互作用的不利潜在影响仍可能会持续数周。因此，随着苯巴比妥在酒精戒断方案中的应用越来越多，在大多数情况下，应采取保障措施，避免对同时患有阿片类药物使用障碍的患者使用苯巴比妥。

吡仑帕奈

1.前脑 Ank2 早期发育缺失重塑突触蛋白导致癫痫的相关表型

Early developmental deletion of forebrain Ank2 causes seizure-related phenotypes by reshaping the synaptic proteome

Cell Reports 42, 112784 July 25, 2023 a 2023 The Authors. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112784>

ehyoun Yoon, Marc Dos Santos, Marc P. Forrest, ..., Peter J. Mohler, Jeffrey N. Savas, Peter Penzes

背景：广泛研究表明，突触的发育和功能问题是导致神经发育障碍疾病发病的核心问题。当编码锚蛋白 B 的 ANK2 发生罕见遗传变异时，与神经发育障碍疾病(neurodevelopmental disorders , NDDs)的发生相关;然而，目前研究者对于其发病的机制知之甚少。

方法：研究者使用两个 Ank2 大脑特异性条件性敲除(cKO)小鼠模型，来研究锚蛋白 B 在大脑中的作用及其对行为的影响。皮层切片的钙成像显示钙信号以及网络兴奋及超同步性。使用 10 个丛串联质谱(TMT)和液相色谱-三重阶段质谱(LC-MS3)多切口分析，鉴定了皮层突触蛋白质组的广泛变化，包括上调和下调的蛋白质。使用免疫沉淀结合 LC-MS/MS 分析皮层中的锚蛋白-B 蛋白相互作用, 提供了全蛋白质组学改变与锚蛋白-B 缺失之间的机制联系，突出了自闭症谱系疾病和癫痫风险因素的作用。

结果：Ank2 缺失的小鼠显示自发癫痫发作并且死亡率增加；Ank2 缺失的小鼠显示神经元兴奋性和网络同步性增加；蛋白质组学分析提示突触后膜蛋白质特异性改变；AMPA 拮抗剂能够恢复小鼠的皮层神经元活动，可特异性修复 cKO 小鼠的环路缺陷，可部分挽救皮层神经元。

结论：小鼠前脑中 Ank2 基因的缺失改变了突触蛋白，并增强了神经元的兴奋性和同步性，导致其癫痫发作，以及与 NDDs 相关的行为障碍和死亡。通过 AMPAR 拮抗剂使神经元和网络活动正常化，从而减少超神经元同步性和致死性。

2.吡仑帕奈治疗癫痫的有效性和安全性研究：一项真实世界的系统回顾和 Meta 分析

Efficacy and safety of perampanel for epilepsy: a systematic review and meta-analysis of real-world studies

European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2023; 27: 6027-6039

P.-F. FAN, C. ZHUO, M. HUANG

目的：研究目的为总结研究结果，系统评价吡仑帕奈 (PER) 作为儿童/青少年或成人的添加用药或单药治疗的有效性和安全性。

材料和方法: 系统回顾与 Meta 分析, 只收集队列方法的研究(前瞻性或回顾性)。计算机搜索 PubMed, EMBASE 和 Scopus。基于我们感兴趣于真实世界的研究, 因此, 我们排除随机对照试验等高度规范的研究方法。主要结果是 PER 的保留率, 反应率和癫痫发作控制率。分析采用随机效应模型, 报告需符合 95%的可信区间。

结果: 共纳入 34 项研究。在儿童和青少年中, 吡仑帕奈作为添加治疗, 从开始的 24 个月内, 保留率在 65% 到 77%之间。对于成年人来说, 在开始治疗的 24 个月内, 保留率在 56%到 77%之间。随访 24 个月, 儿童/青少年的有效率约为 70%, 成年人的有效率约为 52%。大约 25%的儿童和青少年以及 37%的成年人在随访期内无癫痫发作。报告出现任何与 PER 治疗相关不良反应的儿童/青少年和成年人的比例分别为 29%和 41%。常见的不良反应包括头晕/思睡、嗜睡、行为问题(易怒、攻击性、焦虑、情绪变化)、姿势不稳/步态问题、疲劳和体重增加。

结论: 对于儿童、青少年和成年人来说, PER 可能是一种有效的抗癫痫药物。需要更多的数据来评论其作为单一用药的用途。无论是在开始治疗之前还是在治疗过程当中, 都需要对精神问题和行为障碍进行监测。这一系统回顾与 Meta 分析的结果可能尚需要进行长期随访研究来进一步明确。

3.吡仑帕奈五年持续治疗和综合治疗模式:一项韩国独立中心 328 名患者的研究

Five-Year Retention of Perampanel and Polytherapy Patterns: 328 Patients From a Single Center in South Korea

J Clin Neurol 2023;19(4):358-364, <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.0338>

Kyung-Il Park, Sungeun Hwang, Hyoshin Son, Kon Chu, Ki-Young Jung, Sang Kun Lee

背景与目的: 吡仑帕奈 (PER) 是一种非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸 (AMPA) 受体拮抗药, 用于治疗局灶性和全面性癫痫。目前其长期随访综合数据仍然很少。本研究旨在确定与吡仑帕奈保留用药相关的因素。

方法: 我们回顾了 2008-2017 年间有吡仑帕奈处方史的癫痫患者, 随访时间>3 年。分析吡仑帕奈用药模式及相关因素。

结果: 在 2655 例患者中, 328 例(女性 150 例, 男性 178 例)入组分析。发病年龄和诊断年龄分别为 21.1 ± 14.7 岁和 25.6 ± 16.1 岁(平均值 \pm 标准差)。首次就诊年龄为 31.8 ± 13.8 岁。癫痫发作类型为局灶性、全面性和未知发作类型分别占 83.8%、15.9%和 0.3%。最常见的病因是结构性($n=109, 33.2\%$)。吡仑帕奈用药持续时间为 22.6 ± 19.2 个月(范围 1~66 个月)。联合抗癫痫药物的初始数量为 2.4 ± 1.4 (范围=0-9)。最常见的治疗方案是吡仑帕奈加左乙拉西坦($n=41, 12.5\%$)。吡仑帕奈用药前每年癫痫发作次数的中位数为 8 次(范围=0-1,400)。34.7%的患者癫痫发作减少超过 50%(全面性癫痫发作和局灶性癫痫发作分别为 52.0%和 29.2%)。吡仑帕奈维持治疗 1 年, 2 年, 3 年, 4 年和 5 年保留率分别为 65.3%, 50.4%, 40.4%, 35.3%和 21.5%。多因素分析表明, 发病年龄越小, 吡仑帕奈维持治疗时间越长($p=0.01$)。

结论：吡仑帕奈可以安全地应用于具有不同癫痫类型的患者，尤其在发病年龄较小的患者中，维持较长时间的用药治疗。

4.吡仑帕奈经鼻腔微乳化给药改善小鼠的惊厥及焦虑

Nose-to-brain delivery of perampanel formulated in a self-microemulsifying drug delivery system improves anticonvulsant and anxiolytic activity in mice

Int J Pharm, 2023 Jul 25; 642:123145. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123145. Epub 2023 Jun 15.

Sara Meirinho , Márcio Rodrigues , Adriana O Santos , Amílcar Falcão , Gilberto Alves

背景：吡仑帕奈（PER）是一种仅用于口服给药的强效第三代抗癫痫药物。除此之外，PER 还显示了控制癫痫合并症（如焦虑）的用途。我们此前研究证明，将 PER 装置在自微乳化给药系统，经鼻腔给药后，改善了小鼠大脑的暴露及靶向性。

目的：研究 PER 经鼻腔给药后，研究其在大脑的分布特点，以及其抗惊厥、抗焦虑作用以及潜在的对嗅觉和神经毒性作用。

方法：对小鼠经鼻腔给药 PER（1mg/kg），研究其在大脑分布特征，通过最大电击刺激癫痫发作试验，研究 PER 经鼻腔给药的癫痫保护率。通过开放及迷宫试验，比较 PER 经鼻腔给药的 L-谷氨酸水平及 NO 水平，研究 PER 经鼻腔给药对小鼠的抗焦虑作用。

结果：经鼻腔给药短一段时间后，PER 显示出头尾脑部分布模式。嗅球中发现高浓度的 PER（经鼻腔以及静脉给药后，嗅球/血浆药物比例分别为 1.266 ± 0.183 和 0.181 ± 0.027 ），表明一部分药物直接通过嗅觉途径到达大脑。最大电击刺激癫痫发作试验中，PER 经鼻腔给药对小鼠癫痫发作保护率为 60%，远高于接受口服用药的 20% 保护率。在开放和迷宫试验中，经鼻腔给药 PER 的小鼠也显示了抗焦虑作用并且未发现嗅觉毒性现象。经静脉给药以及口服给药后，PER 达到最大浓度时，均发现小鼠神经运动功能受损。与经鼻载体给药相比，经鼻腔给药显示 PER 可降低 L-谷氨酸水平（ $0.91 \pm 0.13 \text{ mg/mL}$ / $0.64 \pm 0.12 \text{ mg/mL}$ ），NO 水平（ $100.15.62\%$ / $56.62 \pm 4.95\%$ ），不干扰 GABA 的水平。

结论：PER 经鼻腔给药可能是口服给药的安全和有效的替代方案，同时也支持 PER 经鼻腔给药治疗癫痫、焦虑等神经相关疾病。

5.吡仑帕奈和拉考沙胺单药治疗儿童局灶性癫痫：一项评价疗效、耐受性和行为的前瞻性研究

Perampanel and lacosamide monotherapy in pediatric patients with newly diagnosed focal epilepsy: A prospective study evaluating efficacy, tolerability, and behavior

Epilepsy Behav , 2023 Jul 21; 146:109353. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109353. Online ahead of print.

Rui Zhou , Rui Qu , Min Liu , Dan-Ping Huang , Jin-Yi Zhou , Yan Chen , Xu-Qin Chen

背景：吡仑帕奈(PER)和拉考沙胺(LCM)是新型第三代抗癫痫药物，于 2021 年在中国被批准用于四岁以上患有癫痫的儿童的单药治疗。很少有研究分析 PER 单药治疗在 ≥ 4 岁儿童患者中的应用，尚无研究比较 PER 和 LCM 单药治疗儿童局灶性癫痫患者的疗效和耐受性。

目的：本研究旨在探讨 PER 和 LCM 作为新诊断为局灶性癫痫患儿单药治疗的疗效、耐受性和对行为和情绪的影响，这有利于临床医生在治疗局灶性癫痫患儿时有更多的选择。

方法：这是一个前瞻性的单中心观察性研究，涉及到新诊断为局灶性癫痫的儿童患者(发病年龄 ≥ 4 岁)，以 PER 或 LCM 作为主要单药治疗。结果包括 3、6、12 个月后的药物保留率，药物有效者和无癫痫发作率。在随访期间观察不良事件的发生。行为结果评价在 0、3 和 6 个月后采用 Achenbach 儿童行为量表(CBCL/4-16)进行评估。

结果：随机分组，60 名接受 PER 的患者(31 名女性，29 名男性，中位年龄:7.79[5.34,10.16]岁，中位剂量:3.0[2.0,4.0]mg/天和 60 名接受 LCM 的患者(25 名女性，35 名男性，中位年龄:7.72[5.91,10.72]岁，中位剂量:150.0[100.0,200.0]mg/天)被纳入研究。在 12 个月的随访中，PER 组和 LCM 组的药物保留率均为 90.4%，有效率分别为 65.4%和 71.2%，无癫痫发作率分别为 57.7%和 67.3%。两组在药物保留率、有效率和无癫痫发作率方面差异无统计学意义($P>0.05$)。在 BECTS、头部磁共振成像(MRI)异常或癫痫发作类型方面，两组患者的反应率无显著差异($P>0.05$)。PER 组中，28.8%(15/52)的患者发生不良反应，其中最常见的是易怒($n=7$;13.5%)，头晕($n=5$;9.6%)，嗜睡($n=3$;5.8%)，共济失调($n=1$;1.9%)，头痛($n=1$;1.9%)和皮疹($n=1$;1.9%)。LCM 组中，15.4%(8/52)的患者发生不良事件，包括头痛($n=4$;7.5%)，头晕($n=4$;7.5%)恶心($n=2$;3.8%)，嗜睡($n=2$;3.8%)，易怒($n=1$;1.9%)，胃痛($n=1$;1.9%)和呕吐($n=1$;1.9%)。PER 组应激发生率显著高于 LCM 组(13.5%比 1.9%， $P=0.031$)，主要发生在给药后 8 周内。通过父母观察发现，易怒患者对周围人群无危险性。几个月后症状可自然缓解。在 0、3 个月和 6 个月之间，CBCL 总分、内化分数和外化分数在 PER 组和 LCM 组之间未显示统计学显著差异。PER 和 LCM 单药治疗时，患者的行为和情绪特征无明显改变。

结论：本研究记录了 PER 和 LCM 单药治疗新诊断局灶性癫痫的儿童用药，提示具有相似的良好疗效和耐受性，未显示出受到行为或情绪影响。尽管 PER 单药治疗的过敏反应发生率可能高于 LCM 单药治疗时，但这种副作用一般在几个月内自行消失。本研究是目前国内首次对 PER 和 LCM 单药治疗新诊断局灶性癫痫儿童用药的疗效、耐受性和行为进行评价的研究。

6.吡仑帕奈和拉考沙胺作为新诊断的儿童局灶性癫痫的单药治疗：一项评估疗效、耐受性和行为的前瞻性研究

Perampanel and lacosamide monotherapy in pediatric patients with newly diagnosed focal epilepsy: A prospective study evaluating efficacy, tolerability, and behavior.

Epilepsy Behav. 2023 Jul 21;146:109353. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109353.

Zhou R, Qu R, Liu M, Huang DP, Zhou JY, Chen Y, Chen XQ.

目的：吡仑帕奈（PER）和拉考沙胺（LCM）是第三代新型抗癫痫药物，于2021年在中国被批准用于4岁以上儿童局灶性癫痫的单药治疗。很少有研究分析 PER 单药治疗在4岁及以上儿童患者中的应用，也没有研究比较 PER 单药治疗与 LCM 单药治疗在儿童局灶性癫痫患者中的疗效和耐受性。本研究旨在探讨 PER 和 LCM 作为新诊断的局灶性癫痫患儿的单药治疗的疗效评价、耐受性以及对行为和情绪的影响。该研究益于为临床医生在治疗儿童局灶性癫痫时提供更多选择。

方法：本研究为一项前瞻性、单中心、观察性研究，涉及新诊断的儿童癫痫患者（发病年龄≥4岁），以 PER 或 LCM 作为初级单药治疗。研究结果包括在3个月、6个月和12个月后的治疗保留率、有效率和癫痫无发作率。在随访期间观察不良事件（AEs）。通过 Achenbach 儿童行为量表（CBCL/4-16）评估基线和3个月、6个月后的行为问题。

结果：通过随机分组，共有60名接受 PER 治疗的患者（31名女性，29名男性，中位年龄：7.79 [5.34, 10.16] 岁，中位剂量：3.0 [2.0, 4.0] mg/天）和60名接受 LCM 治疗的患者（25名女性，35名男性，中位年龄：7.72 [5.91, 10.72] 岁，中位剂量：150.0 [100.0, 200.0] mg/天）入组。在12个月的随访中，PER 组和 LCM 组的保留率均为90.4%，有效率分别为65.4%和71.2%，而癫痫无发作率分别为57.7%和67.3%。两组之间的治疗保留率、有效率和癫痫无发作率没有显著差异（ $P > 0.05$ ）。在两组中，BECTS 患者、脑磁共振成像异常或癫痫类型在有效率上没有显著差异（ $P > 0.05$ ）。在 PER 组中，28.8%（15/52）的患者出现了 AEs，其中最常见的是烦躁（ $n=7$ ；13.5%），头晕（ $n=5$ ；9.6%），嗜睡（ $n=3$ ；5.8%），共济失调（ $n=1$ ；1.9%），头痛（ $n=1$ ；1.9%）和皮疹（ $n=1$ ；1.9%）。在 LCM 组中，15.4%（8/52）的患者出现了 AEs，包括头痛（ $n=4$ ；7.5%），头晕（ $n=4$ ；7.5%），恶心（ $n=2$ ；3.8%），思睡（ $n=2$ ；3.8%），烦躁（ $n=1$ ；1.9%），腹痛（ $n=1$ ；1.9%）和呕吐（ $n=1$ ；1.9%）。与 LCM 组相比，PER 组的烦躁发生率显著较高（13.5% vs. 1.9%， $P=0.031$ ），主要发生在用药后八周内。根据家长观察的评估，烦躁的患者对周围人没有危险，并且症状在几个月内自行缓解。CBCL 的总分、内向性评分和外向性评分在 PER 组和 LCM 组之间的基线和3个月、6个月时没有显著统计学差异。在接受 PER 和 LCM 单药治疗的患者中，行为和情绪特征没有显著变化。

结论：本研究证明了 PER 和 LCM 作为新诊断的儿童局灶性癫痫单药治疗具有相似的良好疗效和耐受性，CBCL 评估显示对行为或情绪无影响。尽管 PER 单药治疗引起的烦躁发生率可能高于 LCM 单药治疗，但这种副作用似乎会在几个月内自行缓解。目前，这项研究是中国首次评估儿童新诊断的局灶性癫痫患者接受 PER 和 LCM 单药治疗的疗效、耐受性和行为的研究。

7. 吡仑帕奈的广谱活性：AMPA 受体拮抗剂作用在癫痫外作用的现状和未来展望

The broad-spectrum activity of perampanel: state of the art and future perspective of AMPA antagonism beyond epilepsy.

Front Neurol. 2023 Jul 6;14:1182304. doi: 10.3389/fneur.2023.1182304.

Perversi F, Costa C, Labate A, Lattanzi S, Liguori C, Maschio M, Meletti S, Nobili L, Operto FF, Romigi A, Russo E, Di Bonaventura C.

谷氨酸是大脑的主要兴奋性神经递质。谷氨酸能神经元主要构成基本的神经网络，尤其在皮层中。兴奋性和抑制性活动的不平衡可能导致癫痫或其他神经精神疾病。在谷氨酸受体中，AMPA受体是谷氨酸诱导的兴奋性神经递质传递的主要介质，通过其数量和/或特性来决定突触效能和可塑性，因此，其似乎是调节多种脑功能的主要药物靶点。吡仑帕奈（PER）是一种高选择性的非竞争性AMPA受体拮抗剂，已在全球多个国家批准用于治疗不同类型的癫痫发作。然而，近期数据表明，PER在癫痫和其他领域中可能具有潜在应用。从这个角度出发，本综述旨在探讨新的临床前和临床研究，特别是自2017年以后报道的关于AMPA受体拮抗剂和PER在颞叶内侧癫痫、特发性和遗传性全面性癫痫、脑肿瘤相关癫痫、癫痫持续状态、罕见的癫痫综合征、卒中、睡眠障碍、与癫痫相关的偏头痛、认知功能障碍、自闭症、痴呆和自闭症等其他神经退行性疾病等中的临床前期和中期研究，并提出未来研究议题的建议，以探索使用PER和/或其他AMPA受体拮抗剂治疗这些疾病的可能性。

丙戊酸钠

1.2018 年欧盟风险最小化措施和妊娠预防计划（修订版）对含有丙戊酸钠的药物使用及处方开具趋势的影响：一项间断时间序列研究

Impact of 2018 EU Risk Minimisation Measures and Revised Pregnancy Prevention Programme on Utilisation and Prescribing Trends of Medicinal Products Containing Valproate: An Interrupted Time Series Study

Drug Saf 2023 Jul;46(7):689-702. doi: 10.1007/s40264-023-01314-3.

Shahab Abtahi , Romin Pajouheshnia, Carlos E Durán, Judit Riera-Arnau, Magdalena Gamba, Ema Alsina, Vjola Hoxhaj, Morten Andersen, Claudia Bartolini, Sarah Brøgger Kristiansen, Jeremy Brown, Christine Erikstrup Hallgreen, Patricia Garcia-Poza, Helga Gardarsdottir, Rosa Gini, Anna Girardi, Emily Holthuis, Consuelo Huerta, Luisa Ibáñez, Giorgio Limoncella , Mar Martín-Pérez, Olga Paoletti, Giuseppe Roberto, Patrick Souverein, Karin M A Swart , Kevin Wing , Miriam Sturkenboom, Olaf Klungel

背景:针对已知的丙戊酸钠致畸性,欧盟在 2018 年 3 月更新了指导丙戊酸钠应用的欧盟风险最小化措施(RMMs)和一项妊娠预防计划 (PPP)。

目的:调查 2018 年欧盟风险最小化措施在 5 个欧洲国家/地区中对丙戊酸钠使用率的影响。

方法:使用来自丹麦、多斯加尼(意大利)、西班牙、荷兰和英国(2010 年 1 月 1 日-2020 年 12 月 31 日) 5 个国家/地区的电子病历,对育龄期妇女(12-55 岁)进行一项多数据库、时间序列研究。每个数据库中提取的临床和人口统计学信息转换为 ConcePTION 通用数据模型,进行数据质量检查,并使用通用脚本进行分布式分析。统计每个月使用丙戊酸钠的新发和普遍使用人数、停用丙戊酸钠和更换代替药物的患者比例、丙戊酸钠使用期间避孕措施覆盖率、丙戊酸钠暴露期间的妊娠情况。进行中断时间序列分析以评估结局指标的水平或趋势变化。

结果:从 5 个参与中心的 9,699,371 名具有生育能力的女性中纳入了 69,533 名正在应用丙戊酸钠的患者。在意大利多斯加尼(干预后平均差异为-7.7%)、西班牙(-11.3%)和英国(-5.9%)观察到丙戊酸钠的普遍使用率明显下降,在荷兰(-3.3%)未发现使用率的明显下降,但在 2018 年 RMMs 之后的使用期间没有发生新发病例的下降。符合要求的丙戊酸钠处方/药物的避孕措施覆盖率每月都很低 (< 25%),在 2018 年风险最小化措施发布后仅在荷兰发现了比例增加(干预后平均差异为 12%)。在 2018 年风险最小化措施发布后,没有在一个国家/地区发现从丙戊酸钠到替代药物的更换比例明显升高。在丙戊酸钠暴露期间相当数量的怀孕事件,在 2018 年风险最小化措施发布后,在意大利多斯加尼(干预前每 1000 名丙戊酸使用者 0.70 名,干预后 0.27 名)、西班牙(0.48 名, 0.13 名)、荷兰(0.34 名, 0.00 名)这一比例有所下降,英国比例有所上升(1.13 名, 5.07 名)。

结论:2018 年的风险最小化措施对研究中欧洲五个国家/地区的丙戊酸钠使用产生了一定影响。同时暴露于丙戊酸钠的妊娠数量较多,这需要对欧洲临床实践中的现有妊娠预防计划的实施进行密切监测,以明确是否需要采取进一步措施。

2. 癫痫持续状态中急性丙戊酸钠相关脑病：一项基于注册表的登记评估研究

Acute Valproate-Induced Encephalopathy in Status Epilepticus: A Registry-Based Assessment

CNS Drugs 2023 Jul 19. doi: 10.1007/s40263-023-01024-5.

Valentin Loser¹, Jan Novy, Isabelle Beuchat, Andrea O. Rossett

背景：长期治疗的癫痫患者发生丙戊酸钠相关脑病 (VIE) 的发生率在 0.1%-2.5%。但是，VIE (Valproate-induced encephalopathy) 在成人癫痫持续状态(SE)治疗中的发生频率和特征尚不清楚。

目的：本研究目的是描述在成人癫痫持续状态中丙戊酸钠相关脑病的发生率及临床生物学特征。

方法：回顾了 2021 年 11 月至 2023 年 2 月期间因癫痫持续状态发作而接受治疗的所有患者，并确定了 39 例应用丙戊酸钠治疗癫痫持续状态的患者。急性丙戊酸钠相关脑病定义为意识恶化而引起丙戊酸钠停药，且在院内急性治疗期间丙戊酸钠停药后 96h 内意识恢复。

结果：患者给予丙戊酸钠静脉平均负荷剂量为 34.5mg/kg，平均维持剂量为 15.3mg/kg/d[1078mg/d]。29 名测量血氨的患者中 4 名出现高氨血症。证实了 4 位 (10%) 符合急性丙戊酸钠相关脑病诊断标准的患者。从丙戊酸钠应用到出现 VIE 以及停止丙戊酸钠治疗到 VIE 缓解的中位时间均为 2 天。其中 3 名患者没有合并高氨血症。发展为 VIE 的患者经常有肝脏疾病史 ($p=0.023$)，并且年龄更年轻，但是其他的临床变量与未发展为 VIE 的患者无明显差别，包括丙戊酸钠负荷及维持剂量、癫痫持续状态病因、病程时长及严重程度、其他同时使用的抗癫痫药物 (没有给予应用托吡酯、苯巴比妥、扑米酮)。

结论：癫痫持续状态中 VIE 常常出现，且难以预测，即使未合并高氨血症，对相关临床症状应保持警惕，疑似病例应立即考虑停用丙戊酸钠。

3. 丙戊酸钠在味觉新奇事物恐怖症及恐惧条件反射中的非条件性、条件性抗焦虑作用

Unconditioned and conditioned anxiolytic effects of Sodium Valproate on flavor neophobia and fear conditioning

PLoS One 2023 Jul 7;18(7):e0279511.doi:10.1371/journal.pone.0279511.

María Ángeles Cintado, Gabriel González, Lucía Cárcel, Luis Gonzalo De la Casa

摘要：丙戊酸钠作为一种抗惊厥药物，在动物模型实验中表现出抗焦虑的额外药效学效应，我们在 3 个大鼠实验中分析了丙戊酸钠潜在的抗焦虑作用。由于先前的结果显示，在动物摄入新鲜味道溶液之前注射丙戊酸钠会减轻新恐惧症状，我们预测在无药物试验中，新味道呈现在与药物相关环境时也会产生类似的效果。在第一个实验中，观察到在与丙戊酸钠相关的环境中进行测试的动物对味觉新奇事物恐怖反应减轻。然而，一个接受药物之后才接触新鲜味道的对照组显示出摄入量减少。第二个实验揭示了药物的非条件效应包括对动物运动能力的不利影响，这可能干扰饮水行为。最后，在第三个实验中，通过在恐惧条件反射程序实施之前注射药物，直

接测试了丙戊酸钠的潜在抗焦虑特点。这些现象可以解释为药物的非条件抗焦虑作用以及环境与药物效应之间形成的关联，引发了类似抗焦虑效应的条件反应。

4.探索剂量方案：亲脂性缀合物前药磷脂丙戊酸（DP-VPA）在健康中国受试者中的群体药代动力学和暴露安全性

Population pharmacokinetics and exposure-safety of lipophilic conjugates prodrug DP-VPA in healthy Chinese subjects for dose regime exploring

Eur J Pharm Biopharm 2023 Jul;188:153-160. doi: 10.1016/j.ejpb.2023.04.023.

Yi Li, Huizhong Zhan, Jufang Wu, Jicheng Yu, Guoying Cao, Xiaojie Wu, Beining Guo, Xiaofen Liu, Yaxin Fan, Jiali Hu, Xin Li, Hailan Wu, Yu Wang, Yuancheng Chen, Xiaoyong Xu, Peimin Yu, Jing Zhang

磷脂丙戊酸（DP-VPA）是一种治疗癫痫的前药。本研究探讨了 DP-VPA 的药代动力学（PK）和暴露安全性，为未来探索癫痫的安全剂量和治疗策略提供基础。该研究包括一项随机安慰剂对照剂量递增耐受性评估试验和一项在健康中国志愿者中进行的随机三重交叉食物效应试验。通过建立群体药代动力学（PopPK）模型，分析 DP-VPA 和活性代谢物 VPA 的 PK。通过中枢神经系统药物不良反应（ADR）评估暴露安全性。DP-VPA 和代谢物 VPA 的 PopPK 符合将单室与 Michaelis-Menten 代谢动力学和一级消除耦合的两室模型。单次口服 DP-VPA 片剂后的吸收过程表现出非线性特征，包括 0 级动力学相和时间依赖性相位拟合威布尔分布。最终模型表明 DP-VPA 受剂量和食物的显著影响。暴露-安全关系表现出广义线性回归；一些服用 600mg DP-VPA 的受试者和所有服用 1500mg DP-VPA 的受试者均出现轻度/中度不良反应，并且在 2400mg 剂量以下未报告严重不良反应。总之，该研究建立了一个 PopPK 模型，描述了健康中国受试者中 DP-VPA 和 VPA 的加工过程。DP-VPA 单剂量 600-2400mg 表现出良好的耐受性，具有非线性 PK，并受剂量和食物的影响。根据暴露安全性分析，神经系统 ADR 与较高 DP-VPA 暴露之间存在关联，建议采用 900-1200mg 剂量进行后续安全性和临床有效性研究。

5.文献综述：表现为痴呆的丙戊酸诱导可逆性认知能力下降及其相关临床特征

Valproate-induced reversible cognitive decline presenting as dementia and associated clinical features: A literature review

Seizure 2023 Jul 25;111:45-50. doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.018.

Rana Alnasser Alsukhni, Jeremy Johnson, Lina Nashef

背景/目的：丙戊酸（VPA）是一种有效的广谱抗癫痫药物。文献报道的 VPA 引起的脑病和可逆性认知衰退（VIRCD）都是罕见的副作用。关于前者的危险因素、机制和治疗方面已经有很多的清晰描述，而对于后者的认识较少，并且很容易被误认为是神经退行性痴呆。本文综述了 VIRCD 相关文献，阐明其临床特征，并比较了我们的研究结果与 VPA 诱发的脑病相关研究。

方法：我们使用 PubMed 搜索丙戊酸诱发的，痴呆，或认知障碍，或认知衰退，或认知功能障碍。纳入的患者是在基线认知正常，或明确是在丙戊酸治疗后出现痴呆的患者，而且认知能力下降在 VPA 剂量减少或停药后逆转；将其临床特征与已发表的 VPA 诱发脑病表现进行比较。

结果：共纳入 11 篇文献的 33 例病例。平均年龄为 51.2 岁。大多数接受 VPA 治疗癫痫的患者癫痫发作控制良好，且无脑病特征。VPA 水平在通常的剂量范围内。开始 VPA 治疗到出现症状的平均潜伏期为 6.87 年。大多数人都有帕金森病特征。最常见的认知缺陷是短期记忆衰退和处理速度下降。停用 VPA 后，所有患者均完全康复。

结论：VIRCD 类似于神经退行性痴呆，但在停止 VPA 后是可逆的。由于没有脑病特征，且癫痫发作控制良好，加上潜伏期较长，因此很容易被漏诊。尤其是存在锥体外系体征时，应重视相关患者群体发生 VIRCD。

6.丙戊酸对胎儿大脑转录组的快速影响:对大脑发育和自闭症的影响

Rapid effects of valproic acid on the fetal brain transcriptome: Implications for brain development and autism

bioRxiv, 2023 Jul 6; 2023.05.01.538959. doi: 10.1101/2023.05.01.538959.

Susan G Dorsey, Evelina Mocci, Malcolm V Lane, Bruce K Krueger

研究表明，在怀孕期间使用抗癫痫和情绪稳定药物戊二酸（VPA）的妇女，其子女患自闭症的发病率增加。此外，胎儿期暴露于 VPA 会在啮齿动物和非人灵长类动物中导致类似自闭症的症状。通过对 E12.5 胎儿小鼠脑组织进行 RNA 测序数据分析，发现 VPA 在 3 小时内显著增加或降低了约 7300 个基因的表达水平。对于 VPA 诱导的基因表达，没有观察到显著的性别差异。VPA 扰乱了与神经发育障碍（NDDs）如自闭症以及神经发生、轴突生长和突触形成、GABA 能、谷氨酸能和多巴胺能突触传递、外周神经元网络和生物钟等相关的基因表达。此外，VPA 还显著改变了 399 个与自闭症风险相关的基因的表达，以及与神经系统发育基本作用有关但与自闭症无关的 252 个基因的表达。本研究的目标是确定在胎儿大脑中受 VPA 显著上调或下调的小鼠基因，并且这些基因已知与自闭症和/或在胚胎神经发育过程中发挥作用，其扰动有可能影响出生后和成年后大脑的连接性。满足这些条件的基因集合为未来假设驱动的研究提供了潜在的靶点，以阐明 NDDs 如自闭症中缺陷大脑连接性的潜在根本原因。

7.丙戊酸对斑马鱼胚胎的毒性和致畸作用与自闭症谱系障碍的关系

Toxicity and teratogenicity effects of valproic acid on zebrafish (*Danio rerio*) embryos in relation to autism spectrum disorder

Birth Defects Res, 2023 Jul 28. DOI: 10.1002/bdr2.2227.

Nur Atikah Saleh Hodin, Siok Geok Chong, Noraini Abu Bakar, Muhammad Syafiq Akmal Mohd Fahmi, Nurul Farhana Ramlan, Nik Nur Aini Zulaikha Zulkifli Hamid, Muhammad Syuqor Iqbal Mohd Fadzar, Abdul Rahman Zulkifli, Anis Irfan Norazhar, Siti Nurulhuda Mastuki, Siti Munirah Mohd Faudzi, Wan Norhamidah Wan Ibrahim, Mohammad Noor Amal Azmai

丙戊酸(VPA)是一种广泛使用的具有多种疗效的抗发作药物,而越来越多的证据表明,产前暴露于VPA与自闭症谱系障碍(ASD)高度相关。在本研究中,斑马鱼在受精后5h(hpf)至120hpf暴露于不同浓度的VPA中(0、5、10、20、40、80、160、320、640、1280和2560 μ M),通过对死亡率、心跳、胚胎的自发尾卷和孵化率的评估,广泛研究了VPA的不良反应。在暴露终止后,在120hpf时进行形态学观察。基本运动和焦虑样行为改变是ASD的标志性特征。致畸浓度的VPA暴露使上述参数呈剂量依赖性降低($p \leq 0.05$)。在选定的非致畸浓度的VPA下,处理过的幼虫的基本运动改变的更大。与对照组相比,VPA处理的斑马鱼的焦虑样行为没有显著变化($p \geq 0.005$)。本研究描述了斑马鱼胚胎暴露于VPA会产生明显的毒性和致畸效应,以及基本运动的改变。总的来说,本研究提供了VPA对形态学和行为水平上的毒性作用的基本影响,有助于在不同分子水平上理解ASD的作用机制。

布瓦西坦

1.布瓦西坦治疗儿童癫痫的安全性和有效性：系统评价和荟萃分析

Safety and efficacy of brivaracetam in children epilepsy: a systematic review and meta-analysis.

Front Neurol. 2023 Jul 6;14:1170780. doi: 10.3389/fneur.2023.1170780.

Song T, Feng L, Xia Y, Pang M, Geng J, Zhang X, Wang Y.

背景：癫痫是最常见的神经系统疾病之一，各个年龄段人群均可受累。目前癫痫的治疗方法越来越多样化，但仍然存在疗效和不良事件的不确定性，这种不确定性在儿童癫痫的控制方面尤其备受关注。

方法：我们按照 Cochrane 手册和系统评价和荟萃分析(PRISMA)指南的首选报告项目进行了系统评价和荟萃分析。我们检索了 PubMed、Embase、Web of Science 和 Cochrane 图书馆等四个数据库。纳入在儿童（年龄≤18岁）中使用布瓦西坦(Brivaracetam, BRV)单一疗法或辅助疗法的研究。每个阶段的分析均由两位作者独立进行。使用随机效应模型结合效应大小来评估疗效和安全性。

结果：共检索文献 1884 篇，最终纳入文献 9 篇，共纳入癫痫儿童 503 例。BRV 治疗保留率为 78% (95%CI: 0.64–0.91)，有效率（癫痫发作频率减少 ≥ 50%）为 35% (95%CI: 0.24–0.47)，无癫痫发作(Seizure Freedom)为 18% (95%CI: 0.10-0.25)，所有治疗引起的不良事件 (TEAE) 的发生率为 39% (95%CI: 0.09-0.68)。最常见的 TEAE 是嗜睡，发生率为 9% (95%CI: 0.07-0.12)。精神或行为障碍的发生率为 12% (95%CI: 0.06-0.17)。

结论：我们的系统回顾和荟萃分析表明，BRV 在治疗儿童癫痫方面似乎是安全、有效的。

芬氟拉明

1. 芬氟拉明:关于 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征的研究综述

Fenfluramine: A Review in Dravet and Lennox- Gastaut Syndromes

Drugs 2023 Vol. 83 Pages 923-934.DOI:10.1007/s40265-023-01881-w

James E. Frampton

芬氟拉明(Fintepla)是一种口服抗癫痫药物(ASM),它具有新的作用机制,包括在 5-羟色胺能系统中的活性以及对 sigma-1 受体的正变构调节作用。最初作为食欲抑制剂大剂量使用,随后发现它与瓣膜性心脏病(VHD)和肺动脉高压(PAH)相关后被取消使用之后经研究发现可以低剂量作为进展性癫痫脑病患者的辅助抗癫痫药物,包括用于有耐药性癫痫发作的 Dravet 综合征(DS)和 lenox-gastaut 综合征(LGS)。在临床试验中,芬氟拉明辅助治疗可持续 3 年显著降低 Dravet 综合征患者的癫痫发作频率,并减少 LGS 患者持续 1 年的癫痫发作频率。值得注意的是,芬氟拉明还与日常执行功能(EF)的改善有关,但这不能完全用癫痫发作次数减少来解释。此外,其耐受性通常很好,重要的是,临床上还没有报告 VHD 或 PAH。因此,芬氟拉明辅助治疗是针对 DS 和 LGS 相关的耐药性癫痫

发作的一种新的有效治疗方法,也可能改善一些患者的日常执行功能。

2. 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 2023 Vol.65 Issue 7 Pages 961-967. DOI: 10.1111/dmcn.15492. Sandip Patel, Kennedy R Geenen, Dana Dowless , Patricia L Bruno, Elizabeth A Thiele.

目的: 本研究报告了一项纳入低剂量芬氟拉明开放标签研究的向日葵综合征初始队列患者的长期结果,以及第二个队列的短期结果。

方法: 研究者在马萨诸塞州总医院进行了一项单中心、开放标签的研究。研究者分析了为期 4 个月第二个患者队列的核心研究期间,芬氟拉明对每月癫痫发作频率的影响,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 名提供了可分析的癫痫发作数据。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%,而之前报道的初始队列患者为 79% (n=9)。在扩展研究中,在第一个队列中继续使用芬氟拉明的 7 名患者中,有 5 名继续受益。芬氟拉明总体耐受性良好,副作用最小,食欲降低和疲劳是主要的不良事件,没有心脏瓣膜病或肺动脉高压的证据。

结论: 本研究表明,芬氟拉明可能是向日葵综合征患者的一种有效、持久、耐受性良好的抗癫痫药物选择。

卡马西平

1.卡马西平诱导的免疫功能障碍与卡马西平停药后恢复相关的进行性多灶性白质脑病

Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with carbamazepine-induced immune dysfunction and recovery after carbamazepine cessation

BMJ Case Rep,2023 Jul 6;16(7):e255119. doi: 10.1136/bcr-2023-255119.

Sarah Perrott , Qaisar Imran Khan , Carl E Counsell , Angus D Macleod

病例报告：一名癫痫患者在使用卡马西平后出现了迅速进展的小脑综合征。连续的 MRI 显示渐进性的后颅窝 T2/液体抑制反转恢复增强高信号。标准的脑脊液（CSF）分析结果正常。在 CSF 中检测到乳多空病毒 DNA 确认了渐进性多灶性脑白质病（PML）。唯一发现的免疫功能障碍是低丙球蛋白血症和长期淋巴细胞减少。在停用卡马西平后，淋巴细胞计数和免疫球蛋白水平恢复正常，并且 PML 得到缓解，临床痊愈良好。该患者未接受 PML 的特定治疗。我们假设此病例中的 PML 是由卡马西平引起的持续轻度免疫抑制，并在停用卡马西平后免疫系统得以恢复，从而导致 PML 得以治愈。抗癫痫药物对免疫功能和感染风险的影响可能会增加与癫痫相关的发病率和死亡率。需要进一步研究以确定接受抗癫痫药物如卡马西平治疗的患者中免疫功能障碍和感染的频率，以及是否可以采取干预措施来降低感染风险。

拉考沙胺

1. 乳糖酰胺对新诊断局灶性癫痫患儿发作间期癫痫样放电的影响

Effect of Lacosamide on Interictal Epileptiform Discharges in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Focal Epilepsy

Pediatr Neurol, 2023 Jul 3;147:1-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.022.

Hiroki Hoshino , Yoshihiro Miyasato , Takayuki Handa , Yutaro Tomi , Hideaki Kanemura

摘要

背景：本研究的目的是确定乳糖酰胺(LCM)对儿童局灶性癫痫发作间期癫痫样放电(IEDs)的疗效，并评估 IEDs 与癫痫发作结局之间的关系。

方法：患者纳入标准包括(1)新诊断的病因不明的局灶性癫痫；(2)在相同条件下记录两次脑电图(开始 LCM 前和开始 LCM 后)。确定连续 5 分钟内最高 IEDs 数量(IEDs/5 min)和 IEDs 位置之间的差异。在达到 LCM 维持剂量后 1 年评估癫痫发作结局。应答者被定义为与 LCM 前相比癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 。

结果：22 例患者中，10 例在开始 LCM 后 5 分钟内 IEDs 增加，LCM 开始前和开始后 5 分钟内 IEDs 的中位数分别为 1.5(四分位数间距：0~31.75)和 10.5(0,80.5)，差异无统计学意义，5 分钟内 IEDs 的差异与癫痫发作结局无关，多发区域 IEDs 和弥漫性 IEDs 患者的癫痫发作结局明显差于无这些 IEDs 的患者($P=0.036$ 和 $P=0.039$)，10 例单发区域 IEDs 患者中，额叶 IEDs 和非额叶 IEDs 患者间有消失的趋势。

结论：LCM 对 IEDs 数量的影响可能与癫痫发作结局无关。对于有多个区域性或弥漫性 IEDs 的患者，LCM 可能对改善癫痫发作结局无效。

2. 从钠通道阻滞剂快速切换到拉科沙胺的疗效和耐受性

Efficacy and tolerability of immediate switch from sodium channel blockers to Lacosamide

Epilepsy Behav , 2023 Jul 18;145:109355. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109355.

Orhan Talha Özgün , Melek Kandemir Yılmaz , Murat Mert Atmaca , Selda Keskin Güler , Eser Buluş , Arda Duman , Özlem Çelebi , Candan Gürses

摘要

拉可沙胺(LCM)是获批用于局灶性发作性癫痫单药和添加治疗的新一代抗癫痫药物，具有新颖的药效学和良好的药代动力学特性，临床反应良好。本研究旨在评估 LCM 在局灶性发作性癫痫和广泛性发作性癫痫患者中从钠通道阻滞剂立即转换的有效性和耐受性。本研究为回顾性、多中心观察性研究，对接受 LCM 单药或多药治疗的成人患者进行立即转换，随访 6~52 个月，分析随访期间获得的临床资料，评估保留率、无发作、发作减少 50%以上和不良反应。本研究纳入 32 例患者，其中女性 8 例，男性 24 例，中位年龄 49.75(23~86)岁，中位

发作年龄 32.58(0.5~85)岁, 中位癫痫持续时间 17.17(1~46)年, 最近 6 个月发作频率在 1~90 次之间, 7 例(21.9%)患者有脑结构性病变, 27 例(84.4%)患者有脑电图异常。导致转换的不良反应为低钠血症、皮疹、肝酶升高、疼痛和勃起功能障碍。在 14.34(范围, 6-52)个月的随访中, 30 例(93.75%)患者全部保留了 LCM, 其中 20 例(66.7%)无发作, 13 例接受 LCM 单药治疗。应答率为 81.25%。8 例(25%)患者在立即转换后经历了不良反应。1 例全身性发作的癫痫患者因发作增加而需要停止 LCM。3 例局灶性发作的患者发作频率没有变化。立即转换到 LCM 显示出良好的结局, 在局部和全身性发作中均可显著降低发作频率, 保持较高的保留率, 并且不良反应可耐受。

3.应用拉考沙胺 36 个月疗效和不良反应的回顾研究

Investigation of the efficacy and adverse effects of lacosamide over 36 months

Epilepsy Behav, 2023 Jul;144:109227. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109227.

Kei Wakabayashi , Hitoshi Osaka , Hirokazu Yamagishi , Mari Kuwajima , Takahiro Ikeda , Ayumi Matsumoto , Kazuhiro Muramatsu , Takanori Yamagata

摘要

目的: 通过回顾性研究, 评估拉考沙胺(LCM)治疗儿童和青少年局灶性及广泛性癫痫 36 个月的疗效和保留率。

方法: 将 2016 年 10 月至 2019 年 9 月在日本栃木县立儿童医疗中心接受 LCM 单药治疗和添加治疗的患儿纳入研究, 计算有效率、保留率和不良反应。

结果: 共有 126 例(女性, n=73)患者接受 LCM 作为单药或附加治疗局灶性、广泛性、局灶性与广泛性联合癫痫, 年龄 1.3~34.9 岁(中位年龄: 12.8 岁; 平均±标准差 13.2±6.6 岁)。3 个月、6 个月、9 个月、12 个月、24 个月和 36 个月的有效率分别为 40.5%、40.5%、38.1%、35.7%、25.9%和 29.4%。在观察 36 个月的 34 例患者中, 3 个月的保留率为 70.6%, 但随后逐渐下降至 36 个月的 34.8%。根据同时接受抗癫痫药物(ASM)的数量, 在所有观察点, 接受<3 种 ASM 的患者的保留率高于接受≥3 种 ASM 的患者。最常见的不良反应是嗜睡 21 例(16.7%)和头晕 5 例(39.7%)。

结论: 与之前观察 36 个月以上的患者的研究相比, 我们的有效率较低, 而保留率较高。进一步需要前瞻性研究来确认儿童接受 LCM 治疗超过 36 个月的有效率和保留率。

4.拉考沙胺的真实世界安全性:一项基于 FDA 不良事件报告系统自发报告的药物警戒研究

Real-world safety of Lacosamide: A pharmacovigilance study based on spontaneous reports in the FDA adverse event reporting system

Seizure . 2023 Jul 5;110:203-211. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.07.003.

Pengcheng Liu , Mengjiao He, Xiaoli Xu, Yun He , Wenbing Yao , Bin Liu .

目的：拉考沙胺被批准用于治疗成人和儿童局灶性癫痫发作，但关于其不良反应的信息很少。我们寻求使用 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 评估可能与拉考沙胺相关的不良事件。

方法：根据 2008 年第四季度至 2022 年第二季度的 FAERS 数据库，采用报告比值比 (ROR) 法、英国药品和保健品监管局综合标准 (MHRA) 法和贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 法进行不相称性分析。我们提取有价值的阳性信号用于指定医疗事件 (DME) 筛查，重点评价和比较 DME 中出现的安全信号与系统器官分类 (SOC) 分析。

结果：共收到以拉考沙胺为主要可疑药物的不良反应报告 10226 份，报告 30960 例，检出有价值的阳性信号 232 个，共涉及 20 种 SOC，其中报告最多的 SOC 为神经系统障碍 (6537 例, 55.21%)、精神障碍 (1530 例, 12.92%)、损伤中毒和操作并发症 (1059 例, 8.94%)。根据 232 个有价值的 DME 筛查阳性信号，Stevens-Johnson 综合征和室颤的两个信号与 DME 列表中的 PT 信号一致，两个 SOC 分别集中于皮肤及皮下组织紊乱和心脏紊乱。

结论：我们的研究表明，临床使用拉考沙胺应引起注意并避免与不良反应有关，它会增加心脏骤停、室颤、Stevens-Johnson 综合征和横纹肌溶解的风险。

5. 大剂量静脉注射拉考沙胺的安全性分析

Safety Profile of High-Dose Intravenous Push Lacosamide

Neurohospitalist .2023 Jul;13(3):278-282. DOI: 10.1177/19418744231166984.

Sterling C Torian , G Morgan Jones.

拉考沙胺 (LCM) 是一种抗癫痫药物，用于控制癫痫持续状态 (SE)。此前的回顾性分析已经证明静脉注射 (IVP) 80mg/min 的安全性和有效性。可以在高敏环境中实现快速给药，而无需额外的配制时间。然而，此前的文献仅部分描述了高剂量 IVP LCM，这限制了对这些剂量安全性的理解。我们的研究是一项单中心、回顾性、单臂分析，研究对象是入院时接受 300 mg 或 400 mg IVP LCM 治疗的患者。主要结果为静脉注射后 2 小时内输液部位反应、低血压和心动过缓的发生率。次要结果包括 PR 延长的发生率。总共 113 例患者接受了输液部位反应评估。其中，108 例患者在 IVP LCM 后 2 小时内进行了生命体征评估，并可评估低血压和心动过缓。样本主要由 LCM 400 mg IVP 组成 (85.8%)。主要结果包括 7 例 (6.2%) 输液反应，12 例 (11.1%) 低血压事件，无心动过缓报告。使用 Naranjo 不良药物反应概率量表对每个不良事件进行评估。所有事件的得分都低于 2 分，表明这种可能性可能与药物以外的因素有关。总之，LCM 300mg 和 400mg IVP 给药有可能促进更快速的癫痫发作治疗，而不会有输液部位反应、低血压和心动过缓的额外风险。

6. 儿童拉考沙胺治疗药物监测：是否有帮助？

Therapeutic drug monitoring of lacosamide among children: is it helpful?

Front Pharmacol. 2023 Jul 6;14:1164902. DOI:10.3389/fphar.2023.1164902. eCollection 2023.

Elkana Kohn , Mirit Lezinger , Sharon Daniel , Majdi Masarwi , Nurit Brandriss , Adina Bar-Chaim, Matitiahu Berkovitch , Eli Heyman2 and Rinat Komargodski .

目的：研究拉考沙胺(Lacosamide,LCM)的血清浓度及其与受试者年龄和用药剂量的相关性，探讨 LCM 对儿童癫痫患者的疗效和耐受性。

方法：收集 2019 年 2 月至 2021 年 9 月在沙米尔医疗中心接受 LCM 治疗的癫痫患儿病历中的人口统计学和临床数据，并测量患者的药物血液水平。生化实验室采用高效液相色谱法(HPLC)测定谷血清 LCM 浓度，并与基于体重的药物剂量及临床报告相关。

结果：纳入儿童 42 例，年龄 10.43 ± 5.13 岁，范围 1~18 岁。LCM 平均日剂量为 306.62 ± 133.20 mg(范围:100-600)。LCM 治疗前后平均每天癫痫发作次数分别为 3.53 ± 7.25 次和 0.87 ± 1.40 次。血清 LCM 平均浓度为 6.74 ± 3.27 mg/L。LCM 血清水平与临床疗效无统计学意义($p=0.58$)，LCM 剂量与癫痫发作率变化无统计学意义($p=0.30$)。我们的研究没有发现 LCM 血清浓度和 LCM 剂量与参与者性别之间的相关性:男性($n=17$)和女性($n=23$)($p=0.31$ 和 $p=0.94$)。年龄与 LCM 血清浓度呈正相关($r=0.26, p=0.09$)。

结论：从我们的研究中获得的数据来看，LCM 的治疗药物监测可能没有必要。尽管如此，鉴于本研究的样本量相对较小，在这一领域还需要进一步的研究。

7.拉考沙胺在帕金森病大鼠模型中表现出神经保护作用

Lacosamide exhibits neuroprotective effects in a rat model of Parkinson's disease

J Chem Neuroanat 2023 Jul 12;132:102311. doi: 10.1016/j.jchemneu.2023.102311. Online ahead of print.

Burcin Bilal , Mehmet Kirazlar, Mumin Alper Erdogan, Gurkan Yigitturk, Oytun Erbas

背景和目的：帕金森病 (PD) 是一种慢性进行性的神经系统退行性疾病，主要影响运动系统。尽管有几种治疗方法可以缓解帕金森病症状，但目前还没有治愈方法。作为一种抗癫痫药物，拉考沙胺也在临床前研究中表现出潜在的对帕金森病的神经保护作用。该研究旨在研究拉考沙胺在帕金森病大鼠模型中的神经保护作用。

方法：将 21 只成年雄性大鼠随机分为以下三组 ($n=7$)：一个组接受二甲基亚砜立体定位注射 (载体，组 1)，其他两组接受鱼藤酮立体定位注射 (组 2 和组 3)。10 天后对大鼠进行阿扑吗啡诱导的旋转试验。组 2 给予等渗盐水；组 3 给予拉考沙胺 (20mg/kg，腹腔注射) 28 天。再次进行阿扑吗啡诱导的旋转试验，以评估拉考沙胺对运动功能的影响。采用免疫组织化学和生物化学方法分别评估黑质多巴胺能神经元的损失情况和 MDA、TNF- α 、HVA 水平。

结果：在鱼藤酮诱导的帕金森病大鼠中，丙二醛和 TNF- α 水平显著升高，HVA 水平降低，而在应用拉考沙胺的大鼠中，丙二醛、TNF- α 含量显著降低，HVA 含量升高。与对照组相比，经拉考沙胺处理组的大鼠阿扑吗啡诱导的旋转试验得分较低。此外，拉考沙胺治疗显著减轻了源自黑质纹状体内多巴胺能神经元的变性，并增加了酪氨酸羟化酶 (TH) 的免疫荧光，这表明多巴胺能神经元功能得以保留。

结论：该研究提供了拉考沙胺对帕金森病大鼠模型具有神经保护作用的证据。未来仍需要进一步的研究来探究其潜在的机制，以及评估拉考沙胺作为帕金森病神经保护剂的潜在临床价值。

拉莫三嗪

1.利用血药浓度和行政/卫生保健数据库对安全性信号进行药理学证实的新方法:使用丹麦注册的 FDA 对拉莫三嗪警告的案例研究

A novel approach for pharmacological substantiation of safety signals using plasma concentrations of medication and administrative/healthcare databases: A case study using Danish registries for an FDA warning on lamotrigine

Pharmacol Res .2023 Jul;193:106811. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106811.

Wenyi Wang , Vera Battini , Carla Carnovale , Raymond Noordam , Ko Willems van Dijk , Kristian Hay Kragholm , Diana van Heemst , Hiie Soeorg , Maurizio Sessa.

PHARMACOM-EPI 是一个预测临床结果发生时血药浓度的新框架。2021 年初,美国食品和药物管理局(FDA)对抗癫痫药物拉莫三嗪发出警告,称由于药物钠通道阻断作用,其有可能增加心律失常和相关的心源性猝死的风险。我们假设心律失常和相关死亡的风险是由于毒性。我们使用 PHARMACOM-EPI 框架,使用真实世界数据调查老年患者拉莫三嗪血药浓度与死亡风险之间的关系。使用丹麦全国行政和医疗保健登记册作为数据来源,并将 1996 年至 2018 年期间 65 岁或以上的个人纳入研究。根据 PHARMACOM-EPI 框架预测死亡时的血浆拉莫三嗪浓度,并根据拉莫三嗪的治疗范围(3-15mg/L)将患者分为无毒组和有毒组。在治疗 1 年期间,计算倾向评分匹配的毒性组和无毒组全因死亡率的发生率比(IRR)。总共有 7286 人被诊断为癫痫并暴露于拉莫三嗪,其中 432 人至少有一次血药浓度测量。查韦斯等人的药物计量模型被用于预测拉莫三嗪的血药浓度,考虑到在确定的模型中绝对百分比误差最低(14.25%, 95%CI:11.68-16.23)。大多数拉莫三嗪相关死亡与心血管有关,发生在血药浓度在毒性范围内的个体中。毒性组与非毒性组死亡率的 IRR 为 3.37[95%CI:1.44-8.32],全因死亡率的累积发生率在毒性范围内呈指数增长。我们的新框架 PHARMACOM-EPI 的应用为我们的假设提供了强有力的证据,即老年拉莫三嗪使用者中全因和心血管死亡风险的增加与拉莫三嗪的毒性血药浓度水平有关。

2.基于立方体的热敏响应原位胶凝系统用于拉莫三嗪的鼻内给药可增强抗癫痫疗效

Cubosome-based thermosensitive in situ gelling system for intranasal administration of lamotrigine with enhanced antiepileptic efficacy

Pharm Dev Technol . 2023 Jul;28(6):520-534.

DOI: 10.1080/10837450.2023.2216755. Epub 2023 May 25.

Amira Mohamed Mohsen , Abeer A A Salama , Marwa Hasanein Asfour

拉莫三嗪(lamotrigine,LTG)是二代抗癫痫药物,属于生物制药分类系统(BCS)第 II 类。口服 LTG 通过血脑屏障的可能性很低。本研究旨在制造 LTG 立方体分散体,并进一步加载于热敏响应原位凝胶中,以增加鼻停留时间,增强药物通过鼻粘膜的吸收。负载 LTG 的立方体的包封效率为 24.83%~60.13%,粒径为 116.2~197.6nm,zeta 电位 ≤ -25.5 mV。采用不同浓度的 poloxam407,用热敏响应原位凝胶装载所选择的负载 LTG 的立方体制剂(cubogel)。体外释放研究表明,与游离药物悬浮液相比,立方体和立方体凝胶具有持续的药物释放。体内研究表明,与游

离药物相比, LTG 立方体凝胶和 LTG 立方体通过刺激 γ -氨基丁酸(GABA)、总抗氧化能力(TAC)和血清素的释放, 并通过抑制 Ca^{2+} 、多巴胺、乙酰胆碱(Ach)、C 反应蛋白(CRP)和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的释放, 增强了匹鲁卡品诱导的癫痫大鼠的抗癫痫疗效。LTG 立方体凝胶表现出优于 LTG 立方体的活性。这些结果表明, 所研制的立方体热敏响应原位凝胶可以通过鼻内途径增强 LTG 的抗癫痫作用。

3.预测妊娠期间拉莫三嗪浓度的经验性给药策略

Empiric dosing strategies to predict lamotrigine concentrations during pregnancy

Pharmacotherapy. 2023 Jul 20. doi: 10.1002/phar.2856

Barry JM, French JA, Pennell PB, Karanam A, Harden CL, Birnbaum AK.

背景: 怀孕期间因药代动力学改变和存在清除率增加或保持不变的亚群, 使拉莫三嗪控制癫痫发作变得复杂。

目的: 该研究旨在描述导致癫痫发作风险或毒性增加的特定给药方案的可能性。

方法: 将从研究者先前的研究中获得的拉莫三嗪药代动力学参数应用于单室模型结构, 其中亚群 (75:25%) 表现出不同的清除率变化。采用每个亚群的典型药代动力学参数值进行单患者模拟。人群水平模拟 (N=48,000) 包括六种给药方案, 并使用 R 包 mrgsolve(Metrum Research Group)考虑了四种孕前剂量。药效阈值和毒性阈值分别为低于孕前浓度 65%和孕前浓度两倍的药物浓度。

结果: 个体模拟结果显示, 在不增加剂量的情况下, 高清除率 (HC) 亚群在 6-8 周时浓度降至 0.65 以下, 具体取决于孕前清除率。虽然没有模拟给药方案允许两个亚群中的所有女性保持孕前浓度, 但一些方案提供了比其他方案更优的风险概率。预测表明, HC 组中 7%-100%的女性癫痫发作风险可能增加, 具体取决于孕前剂量和亚群。此外, 在 63%的低清除率 (LC) 女性给药方案中, 毒性风险增加 34%-100%。

结论: 相当大比例的模拟个体的浓度低到足以增加癫痫发作风险, 或者高到足以产生毒性。如果在妊娠早期进行治疗药物监测, 早期清除率变化提示可能的亚群分类。武断的“一刀切”理念可能不适用于妊娠期间的拉莫三嗪剂量调整, 而且在确定患者属于 LC 组或 HC 组之前, 需要加强治疗药物监测。

4.病例报告: 应用拉莫三嗪引发间质性肺炎

Case report: Interstitial pneumonitis after initiation of lamotrigine

Front. Psychiatry 14:1203497. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1203497

Watzal V, Godbersen GM, Weidenauer A, Willeit M, Popper V, Treiber M, Preiss M, Ivkic D, Rabl U, Fugger G, Frey R, Kraus C, Rujescu D and Bartova L

背景: 第二代抗惊厥药物拉莫三嗪在精神科领域被广泛用作情绪稳定剂或抗抑郁治疗的增效剂。尽管人们已熟知传统的抗癫痫药物可能引起超敏反应综合征, 但是新型抗癫痫药物也有一定的风险。

研究者报告了一例 32 岁的非洲裔男性住院患者，他在复发性重度抑郁障碍的病程中出现了原发性重度抑郁发作，并出现急性药物诱导性肺炎。间质性肺炎发生在开始使用 25mg 拉莫三嗪作为增效治疗后。除了拉莫三嗪的给药与肺炎发生之间存在明显的时间相关性外，研究者未发现任何其他的潜在诊断线索。重要的是，没有发现代谢酶或药物相互作用的相关基因变异导致拉莫三嗪过量成为潜在的毒性原因。

结论：本例患者在开始使用耐受性良好的拉莫三嗪后不久出现潜在危及生命的药物不良反应，第二代抗癫痫药存在潜在副作用，尽管类似的不良事件被认为非常罕见。

利鲁唑

1.与谷氨酸拮抗剂相比，利鲁唑抗边缘性和失神性发作的体内脑电图分析

An In Vivo Electroencephalographic Analysis of the Effect of Riluzole against Limbic and Absence Seizure and Comparison with Glutamate Antagonists

Pharmaceutics. 2023 Jul 22;15(7):2006. doi: 10.3390/pharmaceutics15072006

Citraro R, Bosco F, Di Gennaro G, Tallarico M, Guarnieri L, Gallelli L, Rania V, Siniscalchi A, De Sarro G, Leo A.

目的：研究者评估了利鲁唑（RLZ）对 Sprague-Dawley 大鼠 AMPA，海人藻酸和 NMDA 受体激动剂诱导的边缘性发作的影响，以及对经过充分验证的失神癫痫遗传模型 WAG/Rij 大鼠的影响。方法：研究 RLZ 与竞争性 NMDA 受体拮抗剂 CPP 或非竞争性 AMPA 受体拮抗剂 THIQ-10c 共同给药对失神癫痫遗传模型 WAG/Rij 大鼠棘慢波放电（spike-wave discharges, SWDs）的影响，以了解 AMPA 和 NMDA 受体在 RLZ 抗失神中的潜在参与作用。

结果：在 Sprague-Dawley 大鼠中，RLZ 预处理显著降低了谷氨酸能激动剂诱导的边缘性发作严重程度，表明 RLZ 主要对 NMDA 受体而非 non-NMDA 受体的拮抗作用。RLZ 还降低了 WAG/Rij 大鼠的 SWD 参数。有趣的是，RLZ 与 CPP 共同给药并没有增加 RLZ 在该模型中的抗失神活性，表明 RLZ 对 NMDA 受体具有竞争性作用，相反，RLZ 与 THIQ-10c 的共同给药加强对 WAG/Rij 大鼠的抗失神作用。

结论：在两种癫痫模型中，RLZ 的抗癫痫作用可能主要是由于拮抗 NMDA 谷氨酸能受体的作用。

普瑞巴林

1. 癫痫有效治疗的药里成分的综合: 氧基苯基-1,3,4-氧-恶二唑-硫代-N-苯乙酰胺杂交体的设计、合成、体内抗惊厥活性和计算机研究

Hybridization of the effective pharmacophores for treatment of epilepsy: design, synthesis, in vivo anticonvulsant activity, and in silico studies of phenoxyphenyl-1,3,4-oxadiazole-thio-N- phenylacetamid hybrids

BMC Chemistry 2023, 17:80 <https://doi.org/10.1186/s13065-023-01000-6>

Azadeh Fakhrioliaei, Fahimeh Abedinifar, Pedram Salehi Darjani, Maryam Mohammadi- Khanaposhtani, Bagher Larijani, Nematollah Ahangar and Mohammad Mahdavi

背景: 癫痫是一种常见的神经系统疾病。治疗这种疾病的现有药物只能控制近 70% 的患者的抽搐发作, 同时这些药物也有许多副作用。该研究中, 设计、合成了一系列新的氧基苯基-1,3,4-氧-恶二唑-硫代-N-苯乙酰胺杂交体 8a-m, 并对其作为有效的抗惊厥剂进行评估。

方法: 采用众所周知的化学反应合成了氧基苯基-1,3,4-氧-恶二唑-硫代-N-苯乙酰胺杂交体 8a-m, 并通过戊四唑 (pentylentetrazole, PTZ) 和最大电击 (maximalelectroshock, MES) 诱导的小鼠癫痫发作, 测定其抗惊厥活性。因氧基苯基-1,3,4-氧-恶二唑-硫代-N-苯乙酰胺具有成为苯二氮卓类 (BZD) 受体激动剂所必需的药效团, 在体内和计算机上评估最有效的抗惊厥化合物作为 BZD 受体激动剂可能性。对最有效的化合物进行了体内神经毒性评估和计算机物理化学、药代动力学和毒性研究。

结果: 标题中新化合物的两种化合物成分在 PTZ 试验中具有抗惊厥活性, 而所有新化合物中成分在 MES 试验中均具有活性。硝基衍生物 8k 和 8L 的抗惊厥活性最好。在体评估富马泽尼 (BZD 受体拮抗剂) 对化合物 8k 的抗惊厥活性的作用中证实该化合物是 BZD 受体激动剂。最有效的化合物 8k 和 8L 与 GABAA 受体 BZD 结合位点的重要残基相互作用。此外, 后一种化合物的神经毒性低于阳性对照地西洋。

结论: 根据这些结果, 研究者设计的框架可以作为一种有价值的先导结构, 用于进一步的结构开发和评估, 以获得一种新的强效抗惊厥剂。

2. 普瑞巴林的滥用: 一项从患者角度出发的定性研究

Misuse of Pregabalin: a qualitative study from a patient's perspective

Servais et al. BMC Public Health (2023) 23:1339 <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16051-6>

Louise Servais, Vincent Huberland and Lou Richelle

摘要

目的：近年来，普瑞巴林的滥用问题日益受到关注。普瑞巴林的作用是多重的，很少作为单一药物使用。普瑞巴林最常与阿片类药物同时使用，这可能会增加过量用药致死的风险。针对这种新出现的现象，我们试图更好地了解比利时普瑞巴林的滥用情况，并确定其原因。

方法 研究在 2021 年 8 月至 2022 年 1 月期间，在比利时法语区对 20 名滥用普瑞巴林的参与者进行了半结构化访谈的定性研究。访谈主要在戒毒中心、移民和无家可归者收容所以及初级保健中心进行。然后，我们利用 Nvivo 软件进行了专题分析。

结果 发现了一个年轻男性使用者的特征，他们是移民者，主要是来自北非的第一代移民。其共同点是移民之路充满挑战甚至充满创伤，在比利时境内的生活条件岌岌可危。在比利时境内。他们大多没有稳定的收入。在他们看来，普瑞巴林能让他们应对自己的日常生活。他们都患有精神和/或躯体合并症，但显然没有得到足够的医疗服务。这似乎导致他们中的许多人将普瑞巴林作为焦虑抑郁症和慢性疼痛的自我治疗药物，有时是在本国即开始使用。普瑞巴林从未单独使用过。

结论 本研究强调了普瑞巴林滥用的罕见且不可靠的记录情况：第一代移民群体的自我医疗，其中大多数人以前没有阿片类药物相关疾病史。应考虑到这些人的所有生物-心理-社会脆弱性，采取措施改善他们获得医疗和社会护理的机会。

关键词 滥用药物 移民 高社会风险 定性研究

3.普瑞巴林的产前暴露、出生结果和神经发育--在四个北欧国家进行的基于人群的队列研究

Prenatal exposure to pregabalin, birth outcomes and neurodevelopment – a population-based cohort study in four Nordic countries

Drug Safety (2023) 46:661–675 <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01307-2>

Elena Dudukina, Szimonetta Komjáthiné Szépligeti, Pa r Karlsson, Kofi Asomaning, Anne Kjersti Daltveit, Katja Hakkarainen, Fabian Hoti, Helle Kieler Astrid Lunde, Ingvild Odsbu, Matti Rantanen, Johan Reutfors, Laura Saarelainen, Vera Ehrenstein, Gunnar Toft

摘要

引言 普瑞巴林是一种经常开给孕妇的抗癫痫药。产前暴露于普瑞巴林后，不良分娩和产后神经发育结局的风险尚不确定。

目的 研究产前暴露于普瑞巴林与不良分娩和产后神经发育结果风险之间的关联。

方法 本研究使用丹麦、芬兰、挪威和瑞典的人口登记资料（2005 年至 2016）。我们比较了普瑞巴林暴露与不暴露于抗癫痫药以及活性对照剂拉莫三嗪和度洛西汀。我们通过"倾向得分调整" (fxed-efect) 和"曼特尔-海恩泽尔" (Mantel-Haenszel, MH) 荟萃分析法获得了相关性的汇总估计值。

结果 在丹麦，暴露于普瑞巴林的新生儿总数为 325/666,139(0.05%)；在芬兰为 965 例/643,088 例 (0.15%)，挪威为 307 例/657,451 例 (0.05%)，瑞典为 1275 例/1,152,002 例 (0.11%)。调整后的患病率 (aPRs)，与未接触普瑞巴林相比，重度先天畸形的患病率比为 1.14(0.98-1.34)，死胎的患病率比为 1.72(1.02-2.91)，而在 MH 荟萃分析中，这一比率降至 1.25(0.74-2.11)。对于其余出生结局的 aPRs 均接近或在使用活性参照物的分析中趋于统一。与无暴露相比，自闭症谱系障碍为 0.98(0.67-1.42)，智力障碍为 1.00(0.78-1.29)。

结论 产前暴露于普瑞巴林与低出生体重、早产、胎龄过小、低 Apgar 评分、微小脑损伤和自闭症谱系障碍无关。根据 95%置信区间的上限值，任何严重先天畸形和多动症的增加风险都不可能超过 1.8。对于死胎和大多数特定的重大先天畸形，在 MH 的荟萃分析中估计值有所下降。

森巴考特

1. 森巴考特添加治疗对于癫痫发作减少和癫痫发作控制的可持续性研究: 一项 3 期、开放标签的事后分析研究

Sustainability of seizure reduction and seizure control with adjunctive cenobamate: Post-hoc analysis of a phase 3, open-label study

Epilepsia. 2023 Jul 27. DOI: 10.1111/epi.17724

Vossler DG, Rosenfeld WE, Stern S, Wade CT, Ferrari L, Kerr WT, Wechsler R.

目的: 在一项长期、开放标签的 3 期研究中, 研究者对一组患者进行了事件后分析, 评估 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 和 100%的癫痫发作减少情况, 以及使用时间事件的分析方法对服用森巴考特后癫痫的持续性进行评估。

方法: 在 240 例有足够的癫痫发作数据且未受控制的局灶性发作的癫痫患者中, 214 例患者被纳入了这项回顾性分析, 他们完成了 12 周的滴定期, 并在维持期接受了 ≥ 1 剂量的森巴考特(最大剂量 400mg/天)。在达到初始癫痫发作水平减少($\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ 或 100%)的患者中, 使用事件时间方法学评定药物治疗反应的可持续性。事件定义为研究期间癫痫发作频率超过最初达到的减少水平。维持期的研究每 3 个月进行一次。

结果: 在 214 例患者中, 在维持期至少一个研究间隔期, 有 188 例(88%)、177 例(83%)、160 例(75%)和 145 例(68%)分别达到癫痫发作减少 $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, $\geq 90\%$ 和 100%。首次就诊没有达到癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 的患者, 其随访的中位数(95%CI)时间未达到 30 个月。(53%的患者达到初始 $\geq 50\%$ 癫痫发作减少水平)。首次就诊没有达到癫痫发作减少 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 或 100%的患者, 其随访的中位(95%CI)时间分别为 13.0(7.5~21.9)个月, 7.5(5.4~11.6)个月, 7.0(5.3~10.4)个月。145 名患者在至少一次研究随访期间癫痫发作减少率达到 100%。22%的患者至少 30 个月没有癫痫发作。63%的患者在研究随访期有 ≤ 3 次癫痫发作。

结论: 在三期安全性研究的维持阶段, 使用森巴考特添加治疗可使癫痫发作频率持续减少。

2. 森巴考特单药治疗与添加治疗的药代动力学比较

Pharmacokinetics of cenobamate as monotherapy compared with adjunctive therapy

Epilepsy Res 2023 Jul 6;195:107185. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107185

Vashi V, Rosenfeld WE, Ferrari L, Kamin M.

目的: 森巴考特获得了美国食品和药物管理局(FDA)的批准用于对局灶性癫痫患者进行添加治疗。为了研究森巴考特单药治疗的使用, 这项基于药代动力学(PK)的模拟分析评估了森巴考特作为单药治疗与添加治疗时的预测 PK 暴露。

方法: 采用 8 项健康受试者或特殊人群的 1 期研究和 3 项局灶性癫痫患者的 2 期和 3 期研究(N = 960)的总体人体数据, 建立森巴考特的群体药代动力学(PopPK)模型。同时使用抗癫痫药物(ASMs)对 PopPK 模型中森巴考特

的表观全身清除率(CL/F)有统计学意义的影响,以比较单药治疗和添加治疗后模拟患者血浆暴露(血浆浓度与时间曲线下面积[AUC])。如果几何平均 AUC 比值的 90%置信区间(CI)在 0.8-1.25 之间,则认为单药治疗与添加治疗的治疗等效。

结果:在 PopPK 模型中,氯巴唑仑(使森巴考特 CL/F 降低 19%)和卡马西平(使森巴考特 CL/F 升高 15%)对森巴考特 CL/F 的影响具有统计学意义,但这些差异被认为没有临床意义。其他镇静药(拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯和丙戊酸)与森巴考特联合给药时,对森巴考特的没有显著性影响。森巴考特与其他药物添加治疗/单药治疗的 AUC 几何平均比值(90%CI)为,添加卡马西平 0.87(0.816-0.925),添加氯巴占 1.24(1.147-1.339)。与卡马西平添加治疗的 90%CI 在无效应范围内(90%CI<0.8-1.25),与氯巴占添加治疗的 90%CI 部分超过无效范围。

结论:PopPK 分析的结果显示,森巴考特单药与森巴考特与那些已被证明安全有效的抗癫痫药物联合治疗局灶性癫痫一样有效,支持在这些局灶性癫痫患者中可以使用森巴考特作为单药治疗。

3.通过反思性多标准决策分析(MCDA)方法对森巴考特在治疗西班牙种族药物难治性癫痫(DRE)患者中的局灶性发作(FOS)的价值贡献分析

Value contribution of cenobamate for the treatment of Focal-Onset Seizures (FOS) in patients with drug-resistant epilepsy (DRE) in Spain through reflective Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA)

Epilepsy Behav 2023 Jul 20;145:109350. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109350

Falip M, López González FJ, Martín-Herranz I, Merino-Bohórquez V, Montoya J, Rey Gómez-Serranillos I, Rodríguez Uranga JJ, Ruiz E, Sancho-López A, Trillo Mata JL, Antoni Vallès J, Álvarez-Barón E, Sabaniego J, Subías-Labazuy S, Gil A.

背景:癫痫是最常见的神经系统疾病之一。其治疗的主要目标是在没有无法忍受的副作用的情况下实现控制癫痫无发作。然而,尽管有许多抗癫痫药物,包括最新的第三代抗癫痫药物(ASMs),大约 40%的癫痫患者存在药物难治性癫痫(DRE)。森巴考特是西班牙批准的首个用于添加治疗成年 DRE 患者局灶性癫痫发作(FOS)的 ASM。对于一种有多种可用 ASM 的慢性疾病,在决定引入一种新的治疗方案时,必须对其所提供的价值进行全面评估。反射性多标准决策分析(MCDA)方法允许从利益相关者的角度,以一目了然和系统的方式考虑医疗保健决策的所有相关标准,确定治疗方案在既定适应症中的价值贡献。

目的:通过系统的文献综述(结合生物医学数据库和其他未经出版的文献来源)来增加证据和价值:对决策的影响(EVIDEM)MCDA 框架以确定在治疗西班牙 DRE 患者 FOS 中的价值。

方法:这项研究分两个阶段进行。第一次会议于 2021 年举行,由 8 名参与者组成的多方利益相关者参加。第二阶段于 2022 年进行,由 32 名参与者组成的多方利益相关者参与。参与者接受了 MCDA 方法的培训,并对四个证据矩阵进行了评分(森巴考特 vs.布瓦西坦,vs.吡仑帕奈 vs.拉考沙胺和 vs.醋酸艾司利卡西平)。通过反射性 MCDA 讨论方法,在小组会议上分析和讨论结果。

结果：DRE 被认为是一种非常严重的疾病，与许多重要的因素有关，主要是缺乏更有效的治疗方法来实现最终的治疗目标。与第三代 ASM 相比，人们认为基于应答率和癫痫发作控制率的改善森巴考特具有更好的疗效。其具有与替代方案相似的安全性特点和能够提高生活质量的特点。森巴考特直接降低了医疗费用(不包括药理学费用和间接费用)。总的来说，森巴考特被认为具有很高效的治疗效果，并得到了高质量证据的支持。

结论：基于反射性 MCDA 方法和利益相关者在西班牙癫痫临床管理方面的经验，与第三代 ASM 相比，森巴考特被认为是治疗 DRE 患者非常有价值的选择。

托吡酯

1.对静脉注射托吡酯治疗癫痫持续状态的制剂的评论

Comment on the formulation of intravenous topiramate for the treatment of status epilepticus

Epilepsy & behavior : Vol.145, 109314. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109314

J. Cloyd, J.D. Pipkin and D. Sen

亲爱的主编:

Loscher 和 Trinka 最近的综述为开发静脉注射(IV)托吡酯(TPM)制剂治疗癫痫持续状态(SE)提供了令人信服的理由。本文包括一个配方使用碱化赋形剂, 葡甲胺, 与一个配方含有磺丁基- β -环糊精(SBE- β -CD, Captisol)的比较。Captisol 在 FDA 和 EMA 批准的许多药品中用于增溶和稳定, 包括那些用于儿童的药品。在他们的文章中, 作者对孤儿药 Captisol 的暴露, 安全性和儿科使用做了很多阐述, FDA 已授予 CURx 制药公司静脉注射托吡酯的孤儿药资格, 用于治疗住院癫痫患者或在紧急护理环境中无法口服托吡酯治疗的癫痫患者的部分发作或原发性全面性强直阵挛发作。该药物适用于托吡酯和静脉内给药途径, 没有规定 Captisol 的使用。因此, 与孤儿药指定相关的静脉注射 TPM 的市场独占性适用于相同适应症的任何静脉注射制剂。CURx 已开启 IND, 对该制剂进行临床研究。如果 CURx IV TPM 配方是第一个被 FDA 批准用于上述适应症的产品, 其他托吡酯产品将需要证明它们具有更强的疗效, 更好的安全性, 或对患者护理有重大贡献。

每日最大暴露量限制

作者错误地断言 Captisol 静脉注射 TPM 治疗 SE 所需的剂量将超过 FDA 接受的批准产品中使用的这种赋形剂的最大每日静脉暴露量。其实文章中建议的治疗 SE 的静脉滴注 TPM 剂量为 8mg/kg, 其中的 Captisol 含量完全在许多 FDA 批准的产品相关的暴露, 包括批准的癫痫药物 IV 配方以及几种临床药物用于治疗 SE, 难治性 SE (RSE) 和超难治性 SE (SRSE)药物的范围之内。

静脉癫痫药物是 CARNEXIV™(灵北), 一种由 Captisol 激活的于 2016 年经 FDA 批准的卡马西平静脉制剂[3]。根据产品标签, 一项支持 Carnexiv 新药申请的临床试验包括患者每天给予多达 1400 毫克静脉注射卡马西平, 分每天四次给药或每剂量 350 毫克卡马西平。因为 CARNEXIV 制剂中每 1mg 卡马西平对应 25 毫克的 Captisol, 因此每个 350 毫克的静脉剂量, 包括 8750 毫克的 Captisol。此种剂量的 Captisol, 根据 Loscher 和 Trinka 的建议, 提供 8mg/kg 的单次静脉注射 TPM 剂量来治疗 SE 绰绰有余。举个例子, 当使用 CURxCaptisol-激活的静注 TPM 产品时, 一个 90 公斤的病人会摄入 7200 毫克的 Captisol(或 80 毫克/公斤)。此外, 即使在文章中引用的最大日剂量为 1000 毫克的托吡酯治疗 SE, Captisol 的摄入量也远低于 Carnexiv 产品标签上列出的最高日剂量。除了 Carnexiv, 还有六种其他被批准的 Captisol-激活的静脉注射产品*, 允许使用每日 Captisol 的用量类似于或大于预计的与静脉注射 TPM 制剂剂量相关的可用于癫痫持续状态的治疗剂量, 这些静脉注射产品包括 Vfend I.V.(静

脉注射伏立康唑) ;Noxafil(泊沙康唑)注射液;Nexterone(盐酸胺碘酮)预混注射液;Evomela(美法仑)注射剂;注射用卡非佐米;Zulresso(别孕烯醇酮)注射剂;Veklury(瑞德西韦)注射剂。

因此,有必要进一步探索高剂量的由 Captisol 激活的静脉注射 TPM 制剂托吡酯的使用。在一项在健康志愿者中启用静脉滴注以 Captisol 激活的 TPM 制剂的药代动力学研究中,平均分布容积为 1.06L/kg[4]。基于该体积,8mg/kg 剂量将导致最大血浆浓度为 8mg/L。这种浓度会产生远高于癫痫手术患者细胞外脑 TPM 浓度,如 Loscher and Trinka 文章中图 2 所示。如果临床使用需要更大剂量的静脉滴注 TPM,则可以灵活评估在 10%Captisol 中的更高的托吡酯浓度[5]。基于先前批准的 IVCaptisol 制剂丰富的产品临床试验和商业数据,监管机构认为 Captisol 在静脉滴注 TPM 治疗 SE 所需剂量下的含量是可以接受的。

潜在肾毒性 对于 Captisol 通过肾小球滤过进行代谢和潜在的肾毒性,人们提出了担忧。根据大量的数据,数十年的使用和对肾功能受损的患者使用 Captisol 的研究,没有发现相关性。例如,给肾功能受损的危重患者静脉注射 Captisol 活化的伏立康唑与肾脏恶化或死亡率增加无关[6]。

儿童使用

Loscher 和 Trinka 还指出 Captisol 不能在 12 岁以下儿童中使用。事实并非如此。有几种 FDA 批准的产品含有 Captisol 给可以应用于 2 岁以下的孩子,如注射用伏立康唑、泊沙康唑注射液和瑞德西韦注射剂。事实上,Veklury 可被用于 28 天大的婴儿(体重至少 3 公斤)。EMA 背景文件对环糊精在药品中的暴露提供了指导,而不是限制,为新生儿使用提供了进一步的支持经验:“.....在人类中,少数新生儿服用含 SBE- β -CD 的产品,相当于每天 336 毫克/公斤,持续 18-24 天,没有显示出明显的毒性”[7]。

总之,使用 10% Captisol 在静脉制剂中溶解和稳定 TPM 是安全且耐受性良好的。关于 Captisol 的在静脉注射托吡酯治疗 SE、RSE 和 SRSE 所需要的剂量下的含量,有:1)使用此类剂量的优先级,2)临床使用后无肾毒性的证据,3)已发表的报告显示其在肾功能损害患者中的安全使用,以及 4)FDA 和 EMA 批准的产品标签表明含有 captisol 的产品可以给 28 天的儿童服用。

静脉滴注 TPM 配方的可用性将为住院癫痫患者或在紧急护理环境中无法口服 TPM 的癫痫患者提供最佳治疗。此外,正如 Loscher 和 Trinka 指出的那样,如果未来的临床研究证明可以使用,该配方也适用于 SE 和 RSE 的治疗。

2.托吡酯对攻击性社会孤立性小鼠前扣带皮层形态和结构改变的影响

Effects of topiramate on morphological and structural alterations of the anterior cingulate cortex in aggressive socially isolated mice

Psychopharmacology (Berl) 2023 Jul,Vol.240Issue7:pages 1473-1492. doi: 10.1007/s00213-023-06381-z. Epub 2023 May 23.

Ilias Chaibi, Ihsane Ait-Mansour, Mohamed Tari, Mohamed Bennis, Saadia Ba-M'hamed

托吡酯，一种被批准治疗癫痫的药物，对治疗人类和啮齿动物的攻击性症状有效。然而，托吡酯对攻击行为的影响及其机制尚不清楚。我们之前的研究表明，托吡酯腹腔注射成功地降低了具有社交攻击性的小鼠的攻击性，增强了社交性，并增加了前扣带回(ACC)中表达 *cfos* 的神经元。除了它的药理学特性，以前的研究已经证实了托吡酯的神经保护作用。这表明托吡酯对扣带回的结构和功能有潜在的影响。

目的与方法:在本研究中，首先考察了社会孤立诱发攻击范式中前扣带的结构特征。结果显示，社交攻击小鼠的超攻击行为与前扣带回的几种结构改变有关：神经元死亡增加，神经元密度下降，受损神经元增加以及神经炎症标志物增加。基于这些观察结果，研究者接下来研究了托吡酯对社交攻击性小鼠 ACC 结构改变的潜在神经保护作用。

结果：腹腔注射托吡酯(30mg/kg)可降低攻击行为，增强社交能力，但不影响运动活动。有趣的是，托吡酯的抗攻击作用与 ACC 中神经元死亡减少、受损神经元形态改善和反应性小胶质细胞标志物减少有关。

结论：该研究结果为攻击性社会性攻击小鼠 ACC 的结构改变提供了一些见解，提示托吡酯的抗攻击作用可能与其对 ACC 结构改变的神经保护作用有关。

3.健康猫单次口服托吡酯的药代动力学及多次给药后的不良反应

The pharmacokinetics of single oral dose extended-release topiramate and adverse effects after multi-dose administration in healthy cats

J Vet Pharmacol Ther 2023 Jul;Vol.46 Issue4:Pages 218-228. doi: 10.1111/jvp.13121. Epub 2023 Mar 5.

Lindsey T Graham, Kari D Foss , Jennifer M Reinhart , Kathryn M Smith , Devon W Hague , Zhong Li

目前猫癫痫的治疗方案仅限于需要每天多次服用或服用胶囊或大片剂的药物。扩大目前的治疗方案可以提高患猫和主人的依从性，优化癫痫治疗。托吡酯在兽药中很少使用，有限的药代动力学研究集中在狗的快速释放制剂上。如果托吡酯缓释(XR)有效且安全，可以拓宽目前治疗猫癫痫的药物选择。这项二期研究的目的是建立托吡酯 XR 在猫体内的单剂量药代动力学，确定一种将稳态血浆药物浓度维持在从人用药推断的参考范围内(5-20 $\mu\text{g/mL}$)的给药方案，并评估多剂量给药后托吡酯 XR 在猫体内的安全性。口服托吡酯 XR，剂量为 10mg/kg，每天一次，持续 30 天，足以使所有猫达到所需浓度。虽然没有观察到临床上明显的不良反应，但 8 只猫中有 4 只出现亚临床贫血，这使得长期服用托吡酯 XR 的安全性受到质疑。为了更好地了解托吡酯 XR 治疗猫癫痫的潜在不良反应和总体疗效，还需要进一步的研究。

依维莫司

1.发育和癫痫性脑病相关的结节性硬化癫痫发生

Epileptogenesis in tuberous sclerosis complex-related developmental and epileptic encephalopathy

BRAIN 2023; Vol.146; Pages 2694–2710 doi: 10.1093/brain/awad048

Eleonora Aronica, Nicola Specchio, Mark J. Luinenburg, Paolo Curatolo

结节性硬化症(TSC)婴儿的癫痫发生是一个渐进和动态的过程，导致早发和难治性的癫痫发作。多种细胞、分子和病理生理机制，包括母婴雷帕霉素靶蛋白(mTOR)失调、GABA 能功能障碍和异常连接，可能在这一致病过程中发挥作用，也可能导致相关的发育性脑病。疾病特异性抗癫痫药物或靶向 mTOR 通路的药物已被证明对 TSC 相关癫痫有效。癫痫发作前给予氨基烯酸，可延迟癫痫发作，降低随后癫痫性脑病的风险，如婴儿痉挛综合征或 lenox-gastaut 综合征。依维莫司是一种雷帕霉素衍生的 mTOR 抑制剂，可降低癫痫发作频率，尤其是在年轻患者中。这一证据表明，依维莫司应考虑在癫痫病程早期应用。未来的试验需要优化依维莫司的使用，并确定早期纠正 mTOR 调节异常是否可以预防 TSC 患儿发展为发育性和癫痫性脑病或减轻其严重程度。其他几种潜在的抗癫痫药物(大麻二酚和加那洛酮)的临床试验也在进行中。

本文综述了 TSC 患者在整个生命过程中平行发生和相互作用的不同生物学机制，甚至超越了癫痫发生过程。这些复杂性突出了预防和治疗与 TSC 相关的发育性和癫痫性脑病所面临的挑战。

2.依维莫司精确治疗 gator1 相关癫痫:一个病例系列

Everolimus precision therapy for the GATOR1-related epilepsies: a case series

Eur J Neurol 2023 Jul Vol.9. doi: 10.1111/ene.15975.

Patrick B Moloney, Hugh Kearney, Katherine A Benson, Daniel J Costello, Gianpiero L Cavalleri, Kathleen M Gorman, Bryan J Lynch, Norman Delanty

背景: 针对 RAGs 1 (GATOR1)复合物基因(DEPDC5, NPRL2, NPRL3)的 GAP 活性的致病变异通过过度激活雷帕霉素通路的机制靶点而引起局灶性癫痫。我们报告在难治性 gator1 相关癫痫患者中使用依维莫司的经验。

方法: 该研究对依维莫司治疗由 DEPDC5、NPRL2 和 NPRL3 变异引起的耐药癫痫进行了一项开放标签观察研究。将依维莫司滴定至血清目标浓度(5-15ng/mL)。主要结局指标是与基线相比，月平均癫痫发作频率的变化。

结果: 5 例患者接受依维莫司治疗。所有患者均为高频率(基线癫痫发作频率中位数为 18 次/月)和难治性局灶性癫痫(既往抗癫痫药物治疗失败 5-16 次)。其中 4 个具有 DEPDC5 变异(3 个功能缺失, 1 个错义), 1 个具有 NPRL3 剪接位点变异。所有患有 DEPDC5 功能丧失变异的患者癫痫发作显著减少(74.3-86.1%)，尽管有一名患者在 12 个月后因精神症状停止使用依维莫司。依维莫司对 DEPDC5 错义变异患者效果较差(癫痫发作频率降低 43.9%)。npnl3 相关性癫痫患者发作加重。最常见的不良反应是口腔炎。

结论：该研究首次提供了依维莫司精确治疗对 DEPDC5 功能丧失变异引起的人类癫痫有潜在益处的数据，但尚需要进一步研究。

左乙拉西坦

1. 癫痫母亲所生婴儿的神经发育：一项前瞻性观察性队列研究

Neurodevelopment of babies born to mothers with epilepsy: A prospective observational cohort study

Epilepsia. 2023 Jul 5. doi: 10.1111/epi.17709.

Rebecca L Bromley, Philip Bullen, Ellen Campbell, John Craig, Amy Ingham, Beth Irwin, Cerain Jackson, Teresa Kelly, James Morrow, Sarah Rushton, Marta García-Fiñana, David M Hughes, Janine Winterbottom, Amanda Wood, Laura M Yates, Jill Clayton-Smith; NaME Study Group.

目的：拉莫三嗪或左乙拉西坦的单药治疗尽管在妊娠期间广泛使用，但关于儿童发育数据的前瞻性、盲法研究仍然有限。NaME 研究（癫痫母亲所生婴儿的神经发育）前瞻性地招募了一组新的癫痫女性及其后代，进行纵向随访。

方法：从英国的 21 家医院招募了妊娠<21 周的孕妇(n=401)。数据收集在怀孕期间(招募，妊娠 3 个月)以及婴儿 12 个月和 24 个月时进行。主要结局是 24 个月大时用 Bayley 婴幼儿发展量表(第 3 版)对婴儿的认知、语言和运动发展进行盲法评估，并辅以家长用 Vinelands 适应行为量表(第 2 版)进行分析。

结果：共有 394 例活产，其中 277 例(70%)在 24 个月时完成 Bayley 评估。在纠正其它母婴因素影响后，没有证据表明，产前暴露于单药拉莫三嗪(-.74,SE=2.9,95%可信区间[CI]=-6.5 至 5.0,p=0.80)或左乙拉西坦(-1.57,SE=3.1,95%CI=-4.6 至 7.7,p=0.62)与未暴露相比，婴儿的认知能力更差。语言和运动得分也得到了类似的结果。没有证据表明增加拉莫三嗪或左乙拉西坦剂量与婴儿的认知、言语和运动发育之间存在相关性。也没有证据表明高剂量叶酸补充($\geq 5\text{mg}/\text{天}$)或母亲惊厥发作与儿童发育评分相关。婴儿通过母乳持续接触抗癫痫药物与神经发育较差不具有相关性（母乳喂养超过 3 个月的妇女人数很少）。

结论：这些研究数据消除了应用拉莫三嗪或左乙拉西坦单药治疗影响婴儿发育的疑虑，但儿童发育是动态的，需要进一步的随访以排除后期可能出现的影响。

2. 基于生理的药物动力学模型预测左乙拉西坦对肝肾功能损害人群及老年人群的作用

Neurodevelopment of babies born to mothers with epilepsy: A prospective observational cohort study

Epilepsia. 2023;00:1–18. DOI: 10.1111/epi.17709

Rebecca L. Bromley, Philip Bullen, Ellen Campbell, John Craig, Amy Ingham, Beth Irwin, Cerain Jackson, Teresa Kelly, James Morrow, Sarah Rushton, Marta García-Fiñana, David M. Hughes, Janine Winterbottom, Amanda Wood, Laura M. Yates, Jill Clayton-Smith

背景：左乙拉西坦(LEV)是一种抗癫痫药物，被批准用于各种人群。老年人和肾、肝损害患者 LEV 的药代动力学(PK)可能发生改变。因此，需要调整剂量。

目的：旨在研究基于生理的药物动力学（PBPK）模型如何描述成年人和老年人群中 LEV 的药代动力学，以及预测患有肾、肝损伤人群的 LEV 药代动力学。

方法：利用 LEV 的理化特性和临床资料建立了全身 PBPK 模型。使用不同剂量范围、不同给药途径和给药间隔的临床研究数据对模型进行了评价。通过比较预测和观察的血药浓度数据和 PK 参数来评估模型的拟合性能。

结果：建议对轻度、中度、重度肾脏损害人群的 LEV 剂量减少到 70%，60%和 45%。将成人剂量的 95%、80%和 57%用于儿童 Pugh-A(CP-A)，儿童 Pugh-B(CP-B)和儿童 Pugh-C(CP-C)肝损害人群。对于健康的老年人群不需要进行剂量调整，但对于器官功能障碍的老年人则需要相应的剂量减少，其程度与成年人类似。

结论：本研究成功地建立了 LEV 的 PBPK 模型，通过将病理生理因素的变化，纳入并准确地建立肝肾损伤和老年人群模型，药物-疾病模型取得了很好的预测评估能力，为优化特殊人群的给药方案提供有价值的参考。

3.左乙拉西坦治疗癫痫持续状态对预后的影响：一项关于负荷剂量的分析

Status epilepticus prognosis following levetiracetam administration: Analysis of loading doses

Eur J Neurol. 2023;30:1957–1962.

Ian Kuffer, Jan Novy, Andrea O. Rossetti

背景和目的：推荐使用左乙拉西坦（LEV）负荷剂量治疗癫痫持续状态(SE)的建议越来越多。然而，这并不是基于证据的，增加剂量以取得获益的原理仍然不清楚。探讨不同 LEV 负荷剂量对 SE 预后的影响。

方法：回顾性分析 2016 年 1 月至 2021 年 12 月成人 SE 登记资料，包括接受 LEV 作为二线 SE 治疗的患者。根据 LEV 负荷剂量(阈值 35mg/kg)对患者进行分级。主要结局为死亡率，LEV 作为 SE 最终治疗并在出院时恢复到基础条件，研究 LEV 作为分期或连续给药时的剂量。

结果：202 例患者当中，44 例患者接受 LEV 剂量 \geq 35mg/kg，158 例患者接受 LEV 剂量低于 35mg/kg。针对 SE 严重程度和潜在致命病因，死亡在 LEV 高剂量组中更为多见(27.2%vs17.1%，比值比 3.14，95%可信区间 1.23-8.06;p=0.017)，而 LEV 作为最后治疗和返回最初条件是可比较的。然而，考虑到 LEV 剂量或 SE 的死亡率，结果均未达到统计学意义。

结论：较低的 LEV 负荷剂量似乎与较差的临床预后无相关性，这对当前指南提出了挑战。未来在这个问题上还需要更进一步的前瞻性的研究。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺作为添加治疗对比增加左旋多巴剂量治疗路易体痴呆患者运动症状疗效的研究: 一项随机、对照、非劣效性研究

Efficacy of Adjunctive Therapy with Zonisamide Versus Increased Dose of Levodopa for Motor Symptoms in Patients with Dementia with Lewy Bodies: The Randomized, Controlled, Non-Inferiority DUEL Study

Journal of Alzheimer's Disease, DOI 10.3233/JAD-230335

Manabu Ikeda, Etsuro Mori, Satoshi Orimo, Tomomi Yamada and Osamu Konishi

背景: 对于路易氏痴呆(DLB)患者, 当左旋多巴治疗帕金森综合征的疗效不足时, 添加唑尼沙胺是否与增加左旋多巴剂量一样有效和安全尚不清楚。

目的: 比较添加唑尼沙胺(25mg/d)用药与增加左旋多巴剂量(增加100mg/d, 但 \leq 300mg/d), 在DLB患者治疗帕金森综合征的效果和安全性。

方法: 研究采用多中心、随机、对照、开放、平行、干预、非劣效试验。在观察期间, 给予左旋多巴 \leq 300mg/d, 持续4周。随后, 患者被随机接受添加唑尼沙胺(25mg/d)治疗或增加左旋多巴100mg/d治疗。

结果: 在16周和24周, MDS-UPDRS第III部分总评分的调整后平均变化在唑尼沙胺添加组为-6.3和-4.4, 在增加左旋多巴剂量组为-0.8和2.0。第24周的平均差异为-6.4(95%可信区间[CI]-13.5,0.7), 95%的可信区间(0.7)的上限低于非劣效性边界(3.0)。在MDS-UPDRsPartII, 饮食问卷, EuroQol-5 维度5水平, Zarit 护理负担量表或其他次要终点的总分中没有观察到组间显著差异。在不良事件发生率中没有观察到组间显著差异。

结论: 在左旋多巴疗效不足的情况下, 添加唑尼沙胺(25mg/d)可以中度改善DLB患者的运动症状, 但由于左旋多巴没有足够的疗效, 因此无法证实添加唑尼沙胺(25mg/d)是否与增加左旋多巴(100mg/d)一样有效。

基础

1.在癫痫持续状态的体外模型中, P2X7 受体拮抗剂增强了劳拉西泮在延缓癫痫发作中的作用

Antagonism of P2X7 receptors enhances lorazepam action in delaying seizure onset in an in vitro model of status epilepticus.

Neuropharmacology 2023 Vol.239 Pages 109647.DOI:10.1016/j.neuropharm.2023.109647 Garcia-Durillo, M. Frenguelli, B.G.

大约 30%的癫痫持续状态(SE)患者对两种或多种抗癫痫药物(antiseizure medications , ASMs)治疗无效。因此,迫切需要确定新的靶点,以开发新的 ASMs 来治疗这种临床紧急情况。在嘌呤能受体中,离子性 ATP 门控 P2X7 受体(P2X7R)作为一种潜在的 ASM 靶点受到关注。本研究评估了选择性 P2X7R 拮抗剂 A740003 对急性癫痫发作患者海马齿状回(DG)的影响,其中 P2X7Rs 在海马 DG 高表达,旨在确定其作为劳拉西泮(LZP)治疗或辅助治疗难治性 SE 的潜在用途。通过去除细胞外 Mg²⁺并依次加入 K⁺通道阻滞剂 4-氨基吡啶和腺苷 A1 受体拮抗剂 8-环戊基茶碱诱导自发性癫痫样事件(SLEs),在雄性小鼠海马切片 DG 上记录细胞外兴奋性突触后电位。此外,还对 A740003 与劳拉西泮的早期和晚期联合用药进行了评价。我们的研究表明,在 P2X7R 或炎症标志物的 mRNA 没有变化的情况下, P2X7R 拮抗剂不会降低 SLEs 的频率。然而, A740003 联合 LZP 延缓了癫痫发作的发生。此外,研究结果支持在 SE 癫痫发作变得难治之前(即在第一次癫痫发作后的 60 分钟内)使用 LZP 的必要性,因为延迟使用 LZP 会增加癫痫发作频率。这些研究揭示了可能的干预位点,可能对患有 SE 或药物难治性癫痫持续状态的高风险患者产生积极影响。

2.优化戊四唑与匹罗卡品诱导的斑马鱼幼虫癫痫实验条件的比较研究

A comparative study to optimize experimental conditions of pentylentetrazol and pilocarpine-induced epilepsy in zebrafish larvae

PLoS ONE 18(7): e0288904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288904>

David Szep, Bianka Dittrich, Aniko Gorbe, Jozsef L. Szentpeteri , Nour Aly, Meng Jin , Ferenc Budan, Attila Sik

研究癫痫和抗癫痫药物作用的一种常用方法是分析用戊四唑 (PTZ)、匹罗卡品等不同惊厥药物治疗的斑马鱼幼虫的运动模式,但研究方法和确切的设置没有充分的定义。研究者设计并实施了一系列的实验来优化和标准化斑马鱼癫痫模型。研究发现,在光照和黑暗试验中,斑马鱼幼虫在 PTZ 和匹罗卡品处理组和对照组中,在光照条件下的移动显著增加,这与处理无关。与预期的一样,用惊厥药物治疗的斑马鱼幼虫的移动明显高于对照组,尽管用 PTZ 治疗的个体之间的差异高于匹罗卡品。在检查最佳观察时间时,将半小时的时间间隔分为 5 分钟的时间间隔,在这些时间间隔之间,发现前 5 分钟与其他时间间隔差异最大。其他时间间隔间幼虫总运动差异较小。研究者还对符合直线的时间间隔内移动的距离的累积值进行了线性回归分析。总之,研究者重新修

复了 30 分钟的药物预处理, 然后在光照条件下进行了 10 分钟的测试, 调节时间为 5 分钟。该研究结果为改进使用斑马鱼开发治疗癫痫的新药物方法的实验设计铺平了道路。

3. 红藻酸通过抗氧化活性诱导颞叶癫痫动物模型的抗惊厥作用

Anticonvulsant Effects of Royal Jelly in Kainic Acid-Induced Animal Model of Temporal Lobe Epilepsy Through Antioxidant Activity

Neurochem Res ,2023 Jul;48(7):2187-2195. doi: 10.1007/s11064-023-03897-w

Paria Hashemi, Mohammad Raman Moloudi, Zakaria Vahabzadeh , Esmael Izadpanah

颞叶癫痫 (TLE) 是最常见的部分和耐药癫痫, 其特征是反复发作, 源自海马等颞叶结构。海马硬化症和氧化应激是 TLE 发病机制中的两个重要因素, 加重癫痫发作。最近, 蜂王浆 (royal jelly, RJ) 在一些神经退行性模型中显示出具有神经保护和抗氧化活性。因此, 本研究旨在探讨 RJ 预处理对红藻酸 (KA) 诱导的 TLE 大鼠模型中癫痫发作、海马神经元丢失和氧化应激的影响。为此, 将 40 只体重 200-250g 的雄性 Wistar 大鼠分为 4 组, 包括对照组、对照组、KA 组和 RJ + KA 组。大鼠在 KA 诱导 TLE 前分别给予 RJ (150mg/kg/天) 14 天。根据拉辛的量表评估癫痫行为。Nissl 染色显示, 所有组的氧化应激标志物包括丙二醛 (MDA)、总氧化状态 (TOS) 和总抗氧化能力 (TAC) 以及海马 CA1 区神经元丢失。研究结果显示, RJ 预处理显著降低癫痫发作评分, 增加了第一次癫痫发作的潜伏期。RJ 还降低了 MDA 和 TOS, 同时增加了 TAC。RJ 逆转了海马 CA1 和 CA3 区的神经元损伤。综上所述, 研究结果表明, RJ 通过其抗氧化特性对 KA 诱导的 TLE 具有抗惊厥和神经保护作用。

4. 神经胶质靶向诱导型一氧化氮合酶抑制剂 (1400W) 在癫痫大鼠躯体 (GD) 模型的混合性别队列中的疾病修饰缺陷

Disease-modifying effects of a glial-targeted inducible nitric oxide synthase inhibitor (1400W) in mixed-sex cohorts of a rat soman (GD) model of epilepsy

Journal of Neuroinflammation (2023) 20:163 <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02847-1>

Suraj S.Vasanthi, Nikhil S. Rao, Manikandan Samidurai, Nyzil Massey, Christina Meyer, Meghan Gage, Mihir Kharate, Aida Almanza, Logan Wachter, Candide Mafuta, Lily Trevino, Adriana M. Carlo

背景: 高浓度急性暴露于癫痫发作性有机磷(OP)神经毒剂(OPNA),如二异丙基氟磷酸(DFP)或 soman(GD),可立即导致癫痫持续状态(SE)、反应性胶质细胞增生、神经退行性变和癫痫发生。医疗对策(阿托品、肟、苯二氮卓类药物),如果使用<20min 的 OPNA 暴露, 可以控制急性症状和死亡率。然而, 单独使用 mcm 不足以预防 OPNA 诱导的脑损伤和幸存者的行为功能障碍。之前研究证明, OPNA 暴露诱导的 SE 在短期和长期内都增加了神经胶质细胞中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的产生。用水溶性和高选择性的 iNOS 抑制剂 1400W 处理 3 天, 显著降

低了大鼠 DFP 模型中轻度-中度 SE 动物的 OPNA 诱导的脑变化。然而，在高挥发性神经毒剂 GD 暴露中，这种缓解 1400W 的作用和机制尚不清楚。

方法：对成年南方黎明大鼠进行 GD(132 $\mu\text{g}/\text{kg}, \text{s. c.}$)并立即使用阿托品(2 $\text{mg}/\text{kg}, \text{i. m.}$)和 HI-6(125 $\text{mg}/\text{kg}, \text{i. m.}$)。癫痫发作严重程度定量 1 小时，用咪达唑仑(3 $\text{mg}/\text{kg}, \text{i. m.}$)。咪达唑仑后 1 小时，1400W(20 mg/kg ,注射)或每天给药，持续 2 周。经过行为测试和脑电图采集后，动物在 gd 后 3.5 个月实施安乐死。对大脑进行神经炎症和神经退行性变标记物的处理。血清和脑脊液用于硝基氧化和促炎细胞因子的测定。

结果显示，在>20 分钟动物中，1400W 有显著的长期 (3.5 个月) 疾病改善效果。1400W 显著降低 gd 诱导的运动和认知功能障碍；硝氧化应激 (亚硝酸盐、ROS、GSH: GSSG)、血清中促炎细胞因子和脑脊液中部分促炎细胞因子；癫痫样峰值和自发性癫痫发作 (SRS) 在男性；反应性胶质细胞增生 (GFAP+C3 和 IBA1+cd68 阳性胶质细胞) 作为神经炎症的测量指标，以及某些脑区域的神经退行性变 (特别是小白蛋白阳性神经元)。

结论：一种胶质靶向 iNOS 抑制剂 1400W 通过调节反应性胶质细胞增生、神经退行性变 (小白蛋白阳性神经元) 和神经元兴奋性，在大鼠 GD 模型中具有长期的疾病修饰作用。

5.雌激素和孕酮相关的变化在 microrna 诱导沉默和降低抗雌性小鼠抗癫痫疗效

Estradiol- and Progesterone-Associated Changes in microRNA-Induced Silencing and Reduced Antiseizure Efficacy of an Antagomir in Female Mice

ENEURO. July, 2023, 10(7) 0047-22.2023 1–16, <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0047-22.2023>

Durgesh Tiwari, Valerine Rajathi, Jeffrey K. Rymer, Lindsay N. Beasley, Amanda M. McGann, Alexander T. Bunk,1 Emma V. Parkins, McKenzie F. Rice, Katie E. Smith, David M. Ritter, Angela R. White, Carolyn M. Doerning, and Christina Gross

大约三分之一的癫痫患者患为难治疗性癫痫发作，迫切需要替代的治疗策略。一个潜在的新治疗靶点是 mirna 诱导的沉默，其在癫痫中存在差异调控。特异性 microRNA (miRNAs) 的抑制剂 (抗体) 在临床前癫痫研究中显示出治疗前景；然而，这些研究主要在雄性啮齿动物模型中进行，对雌性和雌性激素调控的研究很少。因为女性的性别和月经周期可以影响癫痫的病程，因此，也可能改变潜在的 mirna 靶向治疗的疗效。该研究使用前惊厥药物 miRNA miR-324-5p 及其靶点钾通道 Kv4.2 为例，测试 miRNA 诱导的沉默和抗药物在雌性小鼠癫痫中的疗效是如何改变的。研究发现，与雄性小鼠相似，雌性小鼠癫痫发作后 Kv4.2 蛋白降低；然而，与雄性小鼠相比，mirna 诱导的 Kv4.2 沉默没有变化，而通过与 rna 诱导的沉默复合物的关联来测量，miR-324-5p 活性在雌性小鼠中降低。此外，miR-324-5p antagomir 并不能持续降低雌性小鼠的癫痫发作频率或增加 Kv4.2。作为一个可能的潜在机制，研究发现 miR-324-5p 活性和 Kv4.2 的沉默与血浆 17 β -雌二醇和孕酮水平不同有相关性。结果表明，性成熟雌性小鼠的激素波动会影响 mirna 诱导的沉默，并可能改变未来基于 mirna 的雌性癫痫治疗的潜在疗效。

6. 来司托替尼 (cep701) 可减少青春期周围大鼠边缘性癫痫持续状态的持续时间

Lestaurtinib (CEP-701) reduces the duration of limbic status epilepticus in periadolescent rats

Epilepsy Res, 2023 Jul 14;195:107198. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107198.

Yara Mrad , Reem El Jammal, Helene Hajjar, Sana Alturk, Houssein Salah , Hiba-Douja Chehade, Fatima Dandash, Zahraa Mallah , Firas Kobeissy, Aida Habib, Eva Hamade , Makram Obeid

背景和目的: 及时终止癫痫发作对于避免癫痫持续状态 (SE) 脑损伤和长期的神经发育后遗症至关重要。现有的抗癫痫治疗未能终止 30% 儿童的 SE。考虑到原肌凝蛋白相关激酶 B (TrkB) 受体在过度兴奋性中的作用, 作者研究了利司替尼 (cep701) 阻断 TrkB 是否能增强 SE 对标准治疗方案的反应, 并减少 SE 相关的脑损伤。

方法: 在出生后 45 天大鼠连续脑电图 (EEG) 条件下, 用杏仁核内红藻酸诱导 SE。SE 发病后 15 分钟, 大鼠接受腹腔注射。CEP-701(KCEP 组) 或其载体(KV 组)。对照组接受杏仁核内生理盐水后的 cep701 或其载体。所有组均接受两次静脉注射。地西洋的剂量, 然后是静脉注射。左乙拉西坦发病后 15min 间隔。在 se 术后 24 小时, 通过免疫印迹法检测海马 TrkB 二聚体与单体的比例及神经元密度和胶质纤维酸蛋白 (GFAP) 水平。

结果: KCEP 组的 SE 持续时间比 KV 组短 50% ($p < 0.05$)。与对照组相比, SE 在 KV 大鼠中诱导的 TrkB 二聚体增加了 1.5 倍 ($p < 0.05$), 但与对照组相比, 在 KCEP 大鼠中没有增加, ($p > 0.05$)。KCEP 组的 GFAP 水平均低于 KV ($p < 0.05$), 且两者均高于对照组 ($p < 0.05$)。KCEP 和 KV 大鼠的海马神经元密度相当 ($p > 0.05$), 且均低于对照组 ($p < 0.05$)。

结论: cep701 具有已建立的人体安全性, 是一种很有前途的及时终止和减轻 SE 相关脑损伤的辅助药物。

7. 吡仑帕奈通过抑制大鼠三叉神经节中 cAMP/PKA/CREB 信号通路来改善硝酸甘油诱导的偏头痛

Perampanel ameliorates nitroglycerin-induced migraine through inhibition of the cAMP/ PKA/CREB signaling pathway in the trigeminal ganglion in rats

Korean J Pain 2023;36(3):335-346 <https://doi.org/10.3344/kjp.23039> pISSN 2005-9159, eISSN 2093-0569

QingLing Zhai, KaiXin Wang, Defu Zhang, Jinbo Chen, XiaoMeng Dong, and Yonghui Pan

背景: 吡仑帕奈是一种高选择性谷氨酸 AMPA 受体的拮抗剂, 它广泛用于癫痫治疗。由于癫痫和偏头痛之间存在共同的病理生理特征, 本研究的目的是探讨吡仑帕奈是否具有抗偏头痛作用。

方法: 采用硝酸甘油(NTG)诱导大鼠偏头痛模型, 分别用 50 μ g/kg 和 100 μ g/kg 的吡仑帕奈预处理模型动物。采用 western blot 和实时荧光定量 PCR 检测垂体腺苷酸环化酶激活多肽(PACAP)在三叉神经节中的表达, 并采用血清中大鼠特异性酶联免疫吸附法检测 PACAP 的表达。Western blot 还探讨了 perampanel 处理对磷脂酶 C (PLC)/蛋白激酶 C(PKC)和蛋白激酶 A(PKA)/cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)信号通路的影响。此外, 通过体外刺激海马

神经元来评估 cAMP/PKA/CREB 依赖性机制。用吡仑帕奈、拮抗剂和激动剂处理细胞 24 小时，制备细胞裂解液进行 western blot 分析。

结果：吡仑帕奈处理显著增加了 NTG 处理大鼠的机械痛阈值，减少了头部梳理和光厌恶行为。吡仑帕奈抑制 PACAP 表达，影响 cAMP/PKA/CREB 信号通路。然而，PLC/PKC 信号通路可能不参与这种治疗。在体外研究中，吡仑帕奈通过抑制 cAMP/PKA/CREB 信号通路显著降低 PACAP 的表达。

结论：本研究表明，吡仑帕奈可抑制偏头痛样疼痛反应，这种有益作用可能归因于 cAMP/PKA/CREB 信号通路的调节

8.SLITRK5 在癫痫患者和大鼠模型中的上调

Upregulation of SLITRK5 in patients with epilepsy and in a rat model

Synapse,2023 Jul;77(4):e22266. doi: 10.1002/syn.22266.

Yan Liu ,Linming Zhang , Mingda Ai ,Di Xia ,Hongyu Chen ,Ruijing Pang ,Rong Mei ,Lianmei Zhong ,Ling Chen

摘要

SLIT 和 NTRK 样蛋白 5(SLITRK5)是 SLITRK 蛋白家族的 6 个成员之一,在中枢神经系统(CNS)中广泛表达。在脑内, SLITRK5 在突起生长、树突分支、神经元分化、突触发生和神经元信号传递中发挥重要作用。癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病,以反复自发性发作为特征。癫痫的病理生理学机制尚不清楚。神经元凋亡、神经兴奋性传递异常和突触重塑被认为参与了癫痫的发生发展。为了探讨 SLITRK5 与癫痫是否存在潜在的关系,我们研究了 SLITRK5 在颞叶癫痫(TLE)患者和癫痫大鼠模型中的表达和分布。我们收集了药物难治性颞叶癫痫患者的大脑皮质样本,并建立了氯化锂/匹罗卡品诱导的大鼠癫痫模型。本研究采用免疫组织化学、双免疫荧光标记和 Western blot 等方法研究了 SLITRK5 在颞叶癫痫患者和癫痫动物模型中的表达和分布。结果表明,SLITRK5 在颞叶癫痫患者和癫痫模型中均主要定位于神经元的细胞质中。此外,与非癫痫对照相比,SLITRK5 在颞叶癫痫患者的颞叶新皮质中表达上调。在匹罗卡品诱导的癫痫大鼠的颞叶新皮质和海马中,SLITRK5 在癫痫持续状态(SE)后 24h 表达上调,并在 SE 后 30d 内保持相对较高的水平,并在 SE 后第 7 天达到峰值。我们的初步结果揭示了 SLITRK5 可能与癫痫有潜在的关系,这可能为进一步研究 SLITRK5 与癫痫的潜在机制以及抗癫痫药物的治疗靶点奠定基础。

9.在点燃小鼠模型中,富含膳食类黄酮的柑橘网状皮提取物与 CREB 信号相互作用,以抑制癫痫发作和相关的神经行为损伤

Dietary flavonoids-rich Citrus reticulata peel extract interacts with CREB signaling to suppress seizures and linked neurobehavioral impairments in a kindling mouse model

Nutr Neurosci .2023 Jul;26(7):582-593. doi: 10.1080/1028415X.2022.2071807

Pallavi Sharma, Poonam Dhiman, Damanpreet Singh

目的: 柑橘类水果果皮含有多种生物活性代谢物, 已表现出多种治疗作用。然而, 尽管具有大量的传统医学价值, 柑橘皮仍未得到充分的开发, 并被视为生物废物。本研究旨在研究网状柑橘 (*Citrus reticulata*, CRE) 果皮提取物对戊四唑 (PTZ) 诱导的小鼠模型癫痫发作及相关认知和行为障碍的影响。

方法: 每天给予 (CRE (100 和 200mg/kg), 第 5 天注射次有效剂量 PTZ, 记录癫痫发作的严重程度, 进行了不同行为和认知测试来记录表现。

结果: CRE 处理的点燃动物在治疗 20 天后, 癫痫发作被显著抑制。在 T 迷宫试验中, 提取物处理组导致自主交替显著增加, 而在高架十字迷宫试验中, 点燃动物的焦虑行为没有变化。在强迫游泳和悬尾试验中, CRE 治疗组静止时间显著减少, 但在旷场试验中, 各组的整体运动能力均无变化。在 CRE 处理的点燃动物中, 海马 Creb 和 Bdnf 的表达增加, 谷氨酸/GABA 比值降低。

结论: CRE 抑制了点燃小鼠的癫痫发作和相关的认知缺陷和抑郁样行为。基因表达结果显示 CRE 的保护作用是由于其与 CREB 信号的相互作用所致。

10. 奥曲肽对 Wistar 大鼠的神经保护、抗惊厥和抗焦虑作用

Neuroprotective Anticonvulsant and Anxiolytic Effects of Octreotide in Wistar Rats

J Chem Neuroanat, 2023 Jul 25; 102320. doi: 10.1016/j.jchemneu.2023.102320.

Tahereh Karimi Shayan, Arash Abdolmaleki, Asadollah Asadi, Hossein Hassanpour

生长抑素中间神经元表现出抗癫痫活性。因此, 生长抑素激动剂似乎是抗癫痫药物 (AEDs) 开发的一个有希望的目标。在这方面, 我们研究了奥曲肽 (一种生长抑素类似物) 对戊四唑 (PTZ) 诱发的雄性 Wistar 大鼠癫痫发作的影响。动物在 50 或 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量下连续七天给予奥曲肽。然后使用开放场和高架十字迷宫测试评估了奥曲肽的抗焦虑效果。随后, 小鼠腹腔注射单次惊厥剂量 PTZ (60mg/kg), 然后监测 30 分钟癫痫发作症状。最后, 研究了脑组织的抗氧化能力和海马的组织病理学变化。奥曲肽以 50 或 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量治疗 7 天, 在预防急性 PTZ 诱发癫痫发作方面比地西洋更有效 ($P < 0.05$)。此外, 与未治疗的大鼠相比, 两种剂量的奥曲肽都显示出明显的抗焦虑作用。尽管如此, 奥曲肽的抗焦虑作用不如地西洋有效。另一方面, 奥曲肽还能抑制神经元凋亡, 减轻氧化应激。我们的研究表明, 奥曲肽在雄性 Wistar 大鼠模型中具有抗惊厥、抗焦虑和抗氧化活性。

11. 确定 Kv7 通道开启剂瑞替加滨治疗癫痫的作用机制

Identifying the mechanism of action of the Kv7 channel opener, retigabine in the treatment of epilepsy.

Neurol Sci. 2023 Jul 13. doi: 10.1007/s10072-023-06955-x.

Zahra A, Liu R, Wang J, Wu J.

癫痫的特点是由大脑中神经元高度兴奋性引起的反复癫痫发作。KCNQ 基因编码的 Kv7 (KCNQ)家族的电压敏感 K⁺通道(Kv)参与了细胞泛化的过程,即 KCNQ2 和 KCNQ3 通道介导 M 电流抑制神经元兴奋性并减少整个神经系统的递质释放。因此,作为 KCNQ 通道的正变构调节剂(或开启剂),瑞替加滨是唯一临床批准的作用于 KCNQ 通道的抗发作药物。现就瑞替加滨作用于 Kv7 通道的生化机制、在神经病理生理中的意义、临床前疗效及临床发展阶段等方面进行综述。与目前难治性癫痫现有的抗癫痫药物相比较,进一步努力发现强调瑞替加滨可能的优缺点。

12.N-乙酰半胱氨酸:对 PTZ 诱导惊厥作用的新观察

N-acetyl cysteine: A new look at its effect on PTZ-induced convulsions

Epilepsy Res 2023 Jul;193:107144. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107144.

Cansu Bilister Egilmez , Burcu Azak Pazarlar , Mumin Alper Erdogan , Oytun Erbas

背景/目的: 癫痫是一种常见的需要进行药物干预的神经系统疾病。N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 以其抗氧化和谷氨酰胺能调节作用成为一种值得注意的分子。关于 NAC 在癫痫中的作用,有许多观点和数据有待揭示。

方法: 对 48 只 Sprague-Dawley 大鼠采用戊四唑 (PTZ) 诱导癫痫发作。对 24 只大鼠给予 35mg/kg 的 PTZ 剂量作为亚惊厥剂量以监测 EEG 变化,对另外 24 只大鼠给予 70mg/kg 的 PTZ 剂量 (惊厥剂量) 并以 Racine 量表评估癫痫发作相关的行为变化。在癫痫诱导的前 30 分钟,以 300 和 600mg/kg 的剂量给予 NAC 作为预处理,以研究其抗癫痫和抗氧化作用。用棘波百分比、惊厥期及第一次肌阵挛的发作时间评估抗癫痫效果。此外,通过测定丙二醛 (MDA) 水平和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性来测定其对氧化应激的影响。

结果: NAC 预处理的大鼠癫痫发作期和第一次肌阵挛的发作时间呈剂量依赖性减少。脑电图记录显示棘波百分比呈剂量依赖性降低。此外,在氧化应激生物标志物的结果也呈类似的剂量依赖性变化,300mg/kgNAC 和 600mg/kgNAC 都降低了 MDA 水平并改善了 SOD 活性。

结论: 结果表明,300mg/kg 和 600mg/kg 剂量的 NAC 对惊厥发作有抑制作用,并且通过预防氧化应激反应产生有益影响。此外,NAC 还表明了这种作用是剂量依赖性的。NAC 对癫痫发作的抑制作用尚需进行更加详细的比较研究。

13.超声诱导 KCNQ2-NEO-DEE 小鼠癫痫模型的研究

Ultrasound-induced seizures in a mouse model of KCNQ2-NEO-DEE

Epilepsy Res, 2023 Jul;193:107160. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107160.

Lucile Brun, Emilie Borloz, Marie-Solenne Felix, Jordane Louis Durand, Laurent Villard

目的: KCNQ2 脑病(NEO-DEE)以难治性癫痫发作伴神经发育异常为特征。在携带 Kcnq2 p.t r274met 变异的 NEO-DEE 小鼠模型中,自发的全身性癫痫发作阻止了对照研究的进行,并强调了定制以按需触发癫痫发作的必

要性。因此,研究者的目的是获得一个稳定和客观的模型,以控制新的抗癫痫药物的疗效或测试癫痫的易感性。开发了在该模型中一种按需触发超声诱发癫痫(UIS)的方案。

方法: 在 $Kcnq2^{p.(Thr274Met/+)}$ 小鼠模型中测试了研究者的方案在四个发育阶段诱导癫痫发作的能力。在癫痫诱导 2 小时后用 c-fos 蛋白标记了被激活的大脑区域。

结果: 研究发现在 $Kcnq2$ -NEO-DEE 小鼠模型中, UIS 与自发性全发性癫痫(SGS)具有相同的表型表达和相同的严重程度。小鼠出现 SGS 的发育时期与 $Kcnq2^{p.(Thr274Met/+)}$ 小鼠最易感染 US 的时期相对应。c-fos 标记显示 6 个脑区在癫痫发作诱导后 2 小时被激活。在其他啮齿动物模型中, 同样的区域也被发现。

临床研究

1. 缺氧缺血性脑病婴儿出院时的抗惊厥药物: 一项观察性研究

Antiseizure medication at discharge in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy: an observational study

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023 Jul;108(4):421-428. doi: 10.1136/archdischild-2022-324612

Sewell EK, Shankaran S, McDonald SA, Hamrick S, Wusthoff CJ, Adams-Chapman I, Chalak LF, Davis AS, Van Meurs K, Das A, Maitre N, Laptook A, Patel RM; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.

目的: 评估出院时继续使用抗惊厥药物 (ASM) 的变异性, 并评估出院时继续使用 ASM 是否与缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischaemic encephalopathy, HIE) 和癫痫发作婴儿的死亡或残疾有关。

设计: 对参加三个国家儿童健康和人类发展研究所新生儿研究网络的治疗性低温试验的婴儿进行回顾性研究。

地点: 美国 22 家中心。

患者: 存活至出院并使用 ASM 治疗的临床或脑电癫痫发作的 HIE 婴儿。

暴露: 出院时是否使用 ASM。

结局: 采用试验定义 18-22 个月死亡或中度至重度残疾。多因素 logistic 回归评估出院时 ASM 使用与主要结局之间的关系, 调整 HIE 严重程度、低温试验治疗组、脑电图使用、管饲喂养出院、5 分钟时 Apgar 评分、出生年份和中心。

结果: 在纳入的 302 名婴儿中, 61% 在出院时继续使用 ASM 治疗 (22 个中心的范围为 13%-100%)。92% 的队列患者使用脑电图。出院时使用和未使用 ASM 的患儿中, 重度 HIE 患儿分别占 24% 和 22%。与出院时未使用 ASM 的婴儿相比, 出院时使用 ASM 的婴儿死亡或中度至重度残疾的风险更高 (44% vs 28%, 校正 OR 2.14; 95% CI 1.13 至 4.05)。

结论: 在 HIE 和癫痫发作的婴儿中, 出院时 ASM 的使用因中心而异, 并且可能与 18-22 月龄时的死亡或残疾风险较高有关。

2. 韩国癫痫患者的抗惊厥药物处方: 一项为期 7 年的基于人群的回顾性队列研究

Anti-seizure medication prescription in epilepsy patients in South Korea: A seven-year population-based retrospective cohort study

Seizure. 2023 Jul;109:70-76. doi: 10.1016/j.seizure.2023.05.013.

Jang Y, Lee HS, Kim MS, Lee J, Jung KY.

背景与目的：本研究旨在探讨韩国全国范围内整体使用抗惊厥药物(ASM)治疗模式的癫痫患者的自然病史。

方法：我们对 2009 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日期间韩国癫痫患者进行回顾性纵向队列调查，数据来自健康保险和审查评估服务的韩国国家健康信息数据库。从索引日期开始对每位患者的 ASM 处方史进行长达 7 年的随访，索引日期是 ICD-10 癫痫诊断代码中首次观察到至少有一个 ASM 处方的日期。

结果：在 82390 例事件患者中，随访时间长达 7 年的有 10059 例，其中近 60% 的患者停用了 ASM。使用三种或三种以上 ASM 的可能的耐药性癫痫(DRE)患者比例逐渐增加，在第 7 年约达到患者总数的 8.8%(成人 6.45%，儿童 21.8%)。半数可能的药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy DRE) 患者的进展时间，在儿童为 1.29 年，成人为 1.79 年，混合年龄患者为 1.62 年。然而，即使是在第 6 年，仍有 72 例患者进展为可能的 DRE, 6 例可能的 DRE 在次年停用了 ASM，呈现出一个动态过程。

结论：我们基于人群的研究表明，真实世界癫痫患者的抗惊厥药物处方呈动态变化，这些变化可在首次诊断癫痫后数年内缓慢稳定下来。

3. 瑞典卫生服务区成人局灶性癫痫的抗惊厥药物选择和保留：一项基于人群的队列研究

Antiseizure medication selection and retention for adult onset focal epilepsy in a Swedish health service region: A population-based cohort study

Epilepsia. 2023 Jul 8. doi: 10.1111/epi.17711

Larsson D, Mroué D, André K, Zelano J.

目的：从历史上看，大约一半的新诊断癫痫患者对第 1 种抗惊厥药物 (ASM) 有反应并耐受，但当代真实世界的的数据很少。第三代 ASM 具有更好的耐受性，并在处方中越来越多地被使用。我们旨在描述瑞典西部成人局灶性癫痫中目前 ASM 的选择和保留情况。

方法：在瑞典西部的 5 家公共神经病学护理机构(几乎完全覆盖该地区)进行了一项多中心回顾性队列研究。我们回顾了 2607 份病历，纳入了 2020 年 1 月 1 日之后被诊断为非全面性癫痫的患者，这些患者在 25 岁后出现癫痫发作（假定为局灶性发作），并开始接受 ASM 单药治疗。

结果：共纳入 542 例患者(癫痫发作时的中位年龄=68 岁，四分位距=52-77)。大多数患者服用左乙拉西坦(62%)或拉莫三嗪(35%)，其中左乙拉西坦在男性和结构性原因或癫痫持续时间短的患者中更为常见。在随访期间(中位数=471.5 天)，463 名患者(85%)仍使用第 1 种 ASM。59 例(18%)患者停用左乙拉西坦，18 例(10%)停用拉莫三嗪治疗 ($p=0.010$)，最常见的原因是副作用。在多变量 Cox 回归模型中，左乙拉西坦的停药风险高于拉莫三嗪(校正风险比=2.01，95%置信区间=1.16-3.51)。

结论：左乙拉西坦和拉莫三嗪是本地区成人局灶性癫痫的主要首选 ASM，表明对老药酶诱导或致畸性问题有良好的认识。

最引人注目的发现是高保留率，这可能反映了老年癫痫人群的转变，新 ASM 的耐受性更高，或者随访效果不理想。在接受左乙拉西坦和拉莫三嗪的患者中，治疗保留率不同，这个发现与最近的 SANAD II 结果一致。这表明拉莫三嗪在我们地区可能未得到充分使用，需要开展教育工作，以确保它更经常地被视为首选。

4.新诊断的老年癫痫患者中首次抗癫痫药物的选择与意外伤害间的关系

Association of first anti-seizure medication choice with injuries in older adults with newly diagnosed epilepsy.

Seizure: European Journal of Epilepsy 109 (2023) 20-2.DOI: 10.1016/j.seizure.2023.05.006.

Leah J Blank , Parul Agarwal, Churl-Su Kwon, Nathalie Jetté.

背景：癫痫的发病率在老年人中呈指数增长，老年癫痫患者面临药物不良反应的风险也更高。抗癫痫药物(ASM)可能与镇静和意外伤害有关，但停药可能导致癫痫发作。研究试图确定开出不符合指南的 ASM 处方与随后的意外伤害之间是否存在关联，以此为护理模式提供信息。

方法：从 MarketScan 数据库中抽取 2015-16 年间 50 岁以上的新诊断癫痫患者进行回顾性队列研究。主要结果事件是 ASM 处方后 1 年内的意外伤害(例如,烧伤、跌倒),主要暴露因素是 ASM 类别(推荐与不推荐临床指南)。描述性统计表征了协变量，并建立了多变量 Cox 回归模型来检验 ASM 类别和用药后意外伤害之间的关联。

结果：5931 例新诊断的癫痫患者在 1 年内接受了 ASM 治疗。前三位最常用的 ASM 为左乙拉西坦(62.86%)、加巴喷丁(11.73%)和苯妥英钠(4.45%)。多变量 COX 回归分析发现，用药类别与意外伤害无关，但高龄(调整危险比(AHR)1.01/年)、既往意外伤害史(AHR 1.77)、创伤性脑损伤(AHR 1.55)和 ASM 综合用药(AHR 1.32)与意外伤害风险增加相关。

结论：大多数老年人似乎都得到了适当的癫痫处方。然而，仍有相当一部分人接受了指南建议避免的药物治疗。多种 ASM 联合用药与 1 年内意外伤害风险的增加有关。努力改善老年癫痫患者的处方应考虑如何减少多重用药和指南建议避免的药物暴露。

5.埃塞俄比亚的斯亚贝巴抗癫痫药物的可获得性、价格和可负担性

Availability, price, and affordability of antiseizure medicines in Addis Ababa, Ethiopia

Epilepsia Open 2023 Pages 1-10.DOI:10.1002/epi4.12792.

Fikreselam Habte Hailemariam, Mekdes Shifa, Chalegn Kassaw.

背景：高达 70%的癫痫患者可以通过适当使用抗癫痫药物而不再癫痫发作。然而，生活在低收入国家的癫痫患者中有四分之三得不到所需治疗及抗癫痫药物。这项研究的目的是评估埃塞俄比亚的斯亚贝巴抗癫痫药物的可获得性、价格和可负担性。

方法：采用世界卫生组织/国际卫生行动组织通过方法学修订后研发的问卷，在选定的药店进行横断面研究。2022 年 5 月 9 日至 31 日，从亚的斯亚贝巴的七个公立部门、五个私立部门和七个其他部门(五个凯内马公共

社区和两个红十字药房)收集了埃塞俄比亚基本药物清单中最低价格仿制药和原品牌抗癫痫药的供应和价格数据。使用修订版世界卫生组织/国际卫生行动组织工作簿法第一部分 EXCEL 表格对数据进行分析。描述性结果以文本和表格形式报告。

结果: 最低价格仿制药的总体可获得性为 52%。最低价格的仿制药在公立、私立、红十字会和凯内马公共社区药店的可获得率分别为 62.86%、30%、55%和 50%。公立、私立、红十字会和凯内马公共社区药房的中位价格比分别为 1.45、3.72、1.46 和 1.7。所有的药物患者都负担不起。患者可能需要支付超过 6 个月的工资才能购买 1 个月的标准治疗。

结论: 抗癫痫药物的总体可获得性低于世卫组织针对非传染性疾病的目標。所有可用的药物都是患者负担不起的。

6. 癫痫和抗癫痫药物均影响伴有中央-颞区棘波自限性癫痫儿童的骨代谢

Both epilepsy and anti-seizure medications affect bone metabolism in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes.

Epilepsia.2023 Jul 31.DOI: 10.1111/epi.17733.

Xiu-Yu Shi, Jun Ju, Qian Lu, Lin-Yan Hu, Ya-Ping Tian, Guang-Hong Guo, Zhi-Sheng Liu, Ge-Fei Wu, Hong-Min Zhu, Yu-Qin Zhang, Dong Li, Li Gao, Liu Yang, Chun-Yu Wang, Jian-Xiang Liao, Ji-Wen Wang, Shui-Zhen Zhou, Hua Wang, Xiao-Jing Li, Jing-Yun Gao, Li Zhang, Xiao-Mei Shu, Dan Li, Yan Li, Chun-Hong Chen, Xiu-Ju Zhang, Jian-Min Zhong, Qiong-Xiang Zhai, Yan-Hong Sun, Xue-Feng Lin, Rong-Na Ren, Fei Yin, Yan-Hui Chen, Fei-Yong Jia, Zhi-Xian Yang, Ju-Li Wang, Zhe-Zhi Xia, Li-Wen Wang, Rong Luo, Li-Ping Zou.

目的: 骨代谢会受多种因素影响。研究选择了与健康儿童生活方式相似的伴有中央-颞区棘波(SeLECTS)的自限性癫痫患儿, 以控制可能影响骨代谢的混杂因素。研究的目標是确定癫痫和/或 ASMS 对骨代谢的特定影响。

方法: 将入选患者分为未治疗组和单药治疗组与健康对照组进行比较。测定各组骨代谢生化指标, 包括 I 型前胶原氮原(PINP)、碱性磷酸酶(ALP)、骨钙素(OC)、I 型胶原 C 端肽(CTX)、钙、镁、磷、甲状旁腺激素(PTH)、维生素 D3(VD3)。

结果: 来自 19 个中心的 1487 人被诊断为 SeLECTS。分析了 1032 名受试者, 其中包括 117 名未接受任何 ASM 治疗的患者(未治疗组), 643 名仅接受一种 ASM 治疗的患者(单药治疗组), 以及 272 名健康对照组儿童。除 VD3 外, 其他骨代谢指标三组间差异均有统计学意义($P < 0.001$)。未治疗组骨代谢显著低于健康对照组($p < 0.05$)。单药治疗组与健康对照组在多项标志物水平上均有显著差异。然而, 比较单药治疗组和未治疗组, 结果显示: 奥卡西平、左乙拉西坦、托吡酯对骨代谢没有显著影响。丙戊酸组的磷、镁显著低于未治疗组($P < 0.05$, Cliff 's delta 值为 0.282~0.768)。拉莫三嗪组的 CTX 显著高于未治疗组(调整后 $p = 0.012$, Cliff's delta 值=0.316)。

结论：癫痫会影响骨骼代谢的许多方面。在控制了癫痫和其他影响骨代谢的混杂因素后，研究发现 ASM 对骨代谢的影响是不同的。奥卡西平、左乙拉西坦、托吡酯不影响骨代谢，拉莫三嗪纠正癫痫患者部分异常的骨代谢指标。

7.智力障碍合并癫痫患者的抗癫痫药物处方模式：一项文献综述与分析

Patterns of antiseizure medications prescribing in people with intellectual disability and epilepsy: A narrative review and analysis.

Br J Clin Pharmacol. 2023;89:2028–2038.DOI: 10.1111/bcp.15748.

David Branford, James J. Sun, Lisa Burrows, Rohit Shankar.

摘要：智力障碍患者(PwID)与癫痫有双向关系。近 25%的 PwID 患者有癫痫发作，30%的癫痫患者被认为有严重的智力障碍。此外，70%的 PwID 被认为患有难治性癫痫。在英国，抗癫痫药物(ASMs)是 PwID 的第二常用处方精神药物。然而，目前尚不清楚关于 ASMs 处方的证据和模式是什么，包括何时以及如何停用这些药物。因此该研究进行了文献综述，并分析了 NHS 数字(2015-2020 年)出版的涉及 PwID 治疗中 ASM 处方的大规模数据。我们将综述结果和数据分析进行整理，划分为 11 个主题进行阐述。最近的研究估计，1/3-1/5 的 PwID 服用了 ASMs。癫痫病史被认为是 ASMs 处方的主要原因；然而，这些患者通常只是既往有癫痫发作，目前没有明确症状。接受 ASMs 治疗的比例随着年龄的增长而继续上升。这种使用模式与癫痫发作没有很好的相关性。关于 PwID 患者的 ASMs 处方数据有限。这个研究对癫痫风险人群的异质性、多药联用、共患病和较高的意外死亡风险进行了概述。并根据现有证据提出建议，以改善 PwID 和癫痫发作的处方实践，并概述了在这一问题中需要进一步研究的关键领域。

8.母亲叶酸缺乏的遗传易感性是否会影响癫痫妇女子代抗癫痫药物相关的语言障碍和孤独症特征的风险？

Does maternal genetic liability to folate deficiency influence the risk of antiseizure medication-associated language impairment and autistic traits in children of women with epilepsy?

The American Journal of Clinical Nutrition 118 (2023) 303-313.DOI: 10.1016/j.ajcnut.

Elisabeth Synnøve Nilsen Husebye, Julia Romanowska, Anne-Lise Bjørke-Monsen, Nils Erik Gilhus, Kaja Selmer, Kristina Gervin, Bettina Riedel, Marte Helene Bjørk.

背景：产前使用抗癫痫药物(ASM)可能会导致血浆叶酸浓度降低，并与神经发育受损有关。

目的：研究母亲叶酸缺乏的遗传倾向是否与癫痫妇女子代抗癫痫药物相关的语言障碍和孤独症特征的风险相关。

方法：研究纳入挪威母亲、父亲和孩子队列研究中登记的患有和不患有癫痫妇女的孩子，并获得了可用的基因数据。从父母报告的问卷中获得有关 ASM 使用、叶酸补充剂的使用和剂量、膳食叶酸摄入量、儿童孤独症特征和儿童语言障碍的信息。通过 Logistic 回归分析，研究检验了产前 ASM 暴露与母亲叶酸缺乏的遗传易感性之

间的交互作用，以低叶酸浓度的多基因风险分数表示，或母亲 rs1801133 基因(CC 或 CT/TT)对语言障碍或自闭症特征的风险表示。

结果：纳入 96 名接受 ASM 治疗的癫痫母亲的孩子，131 名未接受 ASM 治疗的癫痫母亲的孩子，以及 37,249 名非癫痫母亲的孩子。与 1.5-8 岁非 ASM 暴露的儿童相比，低叶酸浓度的多基因风险评分与 ASM 暴露的癫痫母亲的孩子语言障碍或孤独症特征的相关风险没有交互作用。无论母亲是不是 rs1801133 基因型，ASM 暴露的儿童神经发育不良的风险增加，基因型如果是 CC，8 岁语言障碍调整后的优势比[AOR]为 2.88[95%可信区间：1.00, 8.26]；如果是 CT/TT，调整后的优势比为 2.88[95%CI：1.10, 7.53]。在未患癫痫母亲的 3 岁子女中，携带 rs1801133 CT/TT 基因的儿童与 CC 基因携带者相比，语言障碍的风险增加(AOR：1.18；95%CI：1.05, 1.34)

结论：该研究队列显示，在这些广泛使用叶酸补充剂的孕妇中，母亲叶酸缺乏的遗传倾向没有显著影响 ASM 相关的神经发育受损的风险。

9.埃塞俄比亚的斯亚贝巴抗癫痫药物的可获得性、价格和可负担性

Availability, price, and affordability of antiseizure medicines in Addis Ababa, Ethiopia

Epilepsia Open 2023 Pages 1-10.DOI:10.1002/epi4.12792.

Fikreselam Habte Hailemariam, Mekdes Shifa, Chalelgn Kassaw.

背景：高达 70%的癫痫患者可以通过适当使用抗癫痫药物而不再癫痫发作。然而，生活在低收入国家的癫痫患者中有四分之三得不到抗癫痫药物及所需治疗。这项研究的目的是评估埃塞俄比亚的斯亚贝巴抗癫痫药物的可获得性、价格和可负担性。

方法：采用世界卫生组织/国际卫生行动组织通过方法学修订后研发的问卷，在选定的药店进行横断面研究。2022 年 5 月 9 日至 31 日，从亚的斯亚贝巴的七个公共部门、五个私营部门和七个其他部门(五个凯内马公共社区和两个红十字药房)收集了埃塞俄比亚基本药物清单中最低价格仿制药和原品牌抗癫痫药的供应和价格数据。使用修订版世界卫生组织/国际卫生行动组织工作簿法第一部分 EXCEL 表格对数据进行分析。描述性结果以文本和表格形式报告。

结果：最低价格仿制药的总体可获得性为 52%。最低价格的仿制药在公立、私立、红十字会和凯内马公共社区药店的可获得率分别为 62.86%、30%、55%和 50%。公立、私立、红十字会和凯内马公共社区药房的中位价格比分别为 1.45、3.72、1.46 和 1.7。所有的药物都是不可负担的，1 个月的标准治疗可能需要患者支付 6 个月以上的工资来购买。

结论：抗癫痫药物的总体可获得性低于世卫组织针对非传染性疾病的目標。所有可用的药物都是不可负担的。

10.全面性强直-阵挛发作的功能和结构网络解耦及其药物重组

Functional and structural networks decoupling in generalized tonic-clonic seizures and its reorganization by drugs.

Epilepsia Open. 2023 Pages 1-11. DOI: 10.1002/epi4.12781.

Haonan Pei, Shuai Ma, Wei Yan, Zetao Liu, Yuehan Wang, Zhihuan Yang, Qifu Li, Dezhong Yao, Sisi Jiang, Cheng Luo, Liang Yu.

目的: 探讨未经治疗的全面性强直-阵挛发作(GTCS)患者潜在的大范围结构和功能性网络障碍及抗癫痫药物的作用。

方法: 研究纳入 29 例健康对照, 以及 41 例 GTCS 患者, 包括 21 例未经治疗的患者和 20 例接受抗癫痫药物治疗 (ASMs) 的患者, 这些患者被招募来构建基于静息状态功能磁共振成像和扩散张量成像的大规模脑网络。进一步研究了结构和功能连通性以及网络级加权相关概率(network-level weighted correlation probability, NWCP), 以确定与 ASMs 响应的相对应的网络特征。

结果: 未经治疗的患者表现出比对照组更广泛的功能和结构连接增强。研究观察到默认模式网络(DMN)和额顶网络之间的连接异常增强。治疗组患者的功能连接强度与对照组相似。所有患者都表现出类似的网络结构改变。在未经治疗的患者中, DMN 内以及 DMN 与其他网络之间的连接的 NWCP 值较低; 接受 ASMs 可以逆转这一模式。

结论: 研究确定了 GTCS 患者结构和功能连接性的改变。ASMs 的影响可能在功能网络中更为明显; 此外, ASMs 治疗可能会改善异常功能和结构耦合。因此, 结构和功能连接的耦合状态可以作为 ASM 疗效的一个指标。

11. CDKL5 缺乏症的癫痫性痉挛: 延迟治疗和一线治疗的不良反应

Epileptic spasms in CDKL5 deficiency disorder: Delayed treatment and poor response to first-line therapies.

Epilepsia. 2023;64:1821-1832. DOI:10.1111/epi.17630.

Heather E. Olson, Scott Demarest, Elia Pestana-Knight, Ahsan N. Moosa, Xiaoming Zhang, José R. Pérez-Pérez, Judy Weisenberg, Erin O' Connor Prange, Eric D. Marsh, Rajsekar R. Rajaraman, Bernhard Suter, Akshat Katyayan, Isabel Haviland, Carolyn Daniels, Bo Zhang, Caitlin Greene, Michelle DeLeo, Lindsay Swanson, Jamie Love-Nichols, Timothy Benke, Chellamani Harini, Annapurna Poduri

目的: 评价 CDKL5 缺乏症(CDD)患儿与其他病因的患儿相比婴儿期发作癫痫性痉挛(Epileptic spasms, ES)的治疗效果。

方法: 研究评估了来自 CDKL5 卓越中心和国家婴儿痉挛协会(NISC)的发病 2 个月至 2 年的 ES 患者, 使用促肾上腺皮质激素(ACTH)、口服皮质类固醇、氨己烯酸和/或生酮饮食治疗。由于已知的不同治疗反应, 排除了患有结节性硬化症、21 三体或发育正常的不明原因的儿童。比较了两组患者 14 天和 3 个月的治疗时间和 ES 缓解时间。

结果: 该研究评估了 59 名 CDD 患者(女性 79%, 中位 ES 发病 6 个月)和来自 NISC 数据库的 232 名患者(46%女性, 中位 ES 发病 7 个月)。在 CDD 队列中, 癫痫发作在 ES 之前是常见的(88%), 而在 ES 发病时就存在心律失常

常及其变异体的占 34%。在 59 名 CDD 患者中的 27 名(46%)和 232 名 NISC 患者中的 182 名(78%)，在 ES 发病后 1 个月内开始使用 ACTH、口服皮质类固醇或 Vigabatrin 进行初步治疗($p<.0001$)。CDD 组 14 天的 ES 临床缓解率 (26%, 7/27)低于 NISC 组(58%, 106/182, $p=.0002$)。在 3 个月内，27 名 CDD 患者中有 1 名(4%)持续 ES 缓解，而在 NISC 队列中，182 名患者中有 96 名(53%)出现持续 ES 缓解($p<0.0001$)。在较长时间(≥ 1 个月)或之前的治疗中观察到了类似的结果。在 13 名 CDD 患者中，至少有 2 名(15%)在 ES 发病后 3 个月内使用生酮饮食，可使 ES 在 1 个月后缓解，并持续到第 3 个月。

结论：与患有 ES 的其他婴儿组相比，在 CDD 环境下患有 ES 的儿童通常经历更长的治疗时间，并且对标准治疗的反应较差。有必要开发 CDD 中 ES 的替代治疗方法。

12.妊娠期抗癫痫药物监测(EMIRE)模型预测癫痫孕妇癫痫发作的外部验证

External validation of the AntiEpileptic Drug Monitoring in PREgnancy (EMPiRE) model for predicting seizures in pregnant women with epilepsy.

BMC Pregnancy and Childbirth.(2023) 23:505.DOI: 10.1186/s12884-023-05822-z.

Yanru Du , Qi Xu, Jiahe Lin, Jiaoni Gong, Niange Xia, Zhenguo Zhu, Xinshi Wang, Rongyuan Zheng and Huiqin Xu.

背景：妊娠期抗癫痫药物监测(EMIRE)模型是预测使用抗癫痫药物(ASMs)的妊娠合并癫痫(WWE)患者癫痫发作的唯一有效工具；然而，其预测性能尚需验证。本研究旨在评估该模型在中国孕妇 WWE 中的预测能力及其在临床上的潜在应用价值。

方法：EMIRE 模型的数据来源于 EMIRE 研究，这是一项前瞻性的多中心队列研究，这项研究招募了接受 ASM 单一治疗(拉莫三嗪、卡马西平、苯妥英或左乙拉西坦)或综合治疗(拉莫三嗪与卡马西平、苯妥英或左乙拉西坦)的女性。基于 EMIRE 模型的适用人群，研究者评估了 2010 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日在温州癫痫随访登记数据库登记的 280 名患者。共有 158 名符合条件的患者被纳入验证队列。收集患者的基线特征、EMIRE 模式的八个预测因素和终点事件的数据。结果事件是在妊娠期间至产后 6 周强直阵挛或非强直阵挛发作的发生次数。使用 EMIRE 模型的方程来获得癫痫发作的预测概率。通过 C 统计量(0~1 分, >0.5 表示区分)、GiViTi 校准检验和决策曲线分析(DCA)对 EMIRE 模型的预测能力进行量化。

结果：在 158 例符合条件的患者中，96 例(60.8%, 96/158)在孕期至产后 6 周的任何时间有一次或多次癫痫发作。EMIRE 模型显示出很好的区分性，C 统计量为 0.76(95%可信区间[CI]0.70-0.84)。GiViTi 校准带显示，预测概率为 16%至 96%(95%CI)，低于实际概率。DCA 表明，预测概率阈值为 15-18%和 54-96%时，获得的净比例效益最高。

结论：EMIRE 模型可以很好地区分妊娠期和产后 6 周有无癫痫发作的 WWE，但可能低估了癫痫发作的风险。该模型对特定用药方案的局限性可能会限制其在现实世界中的应用。如果该模型得到进一步改进，它将具有令人难以置信的价值。

13.长期视频脑电监测中快速停用抗癫痫药物的安全性和有效性

Safety and efficacy of rapid withdrawal of anti-seizure medication during long-term video-EEG monitoring.

Front. Neurol. 14:1196078.DOI:10.3389/fneur.2023.1196078.

Jiao Liu , Deng Chen , Yingchun Xu , Yu Zhang and Ling Liu.

目的：在长期视频脑电监测(LTM)过程中经常停用抗癫痫药物(ASM)，以便进行术前评估。在此，我们评估了癫痫监测单元(EMU)中 ASM 超快速戒断(URW)和快速戒断(RW)的安全性和有效性。

方法：这项回顾研究考察了 2021 年 5 月至 2022 年 10 月期间一直在我们 EMU 住院的所有患者。根据 ASM 的停用方式将患者分为 URW 组和 RW 组。我们从 LTM 持续时间、首次发作的潜伏期、局灶性至双侧强直阵挛发作(FBTCS)、丛集发作(SC)和癫痫持续状态(SE)的发生率等方面比较了两组所使用方法的有效性和安全性。

结果：纳入 110 名患者(38 名女性)。患者在 LTM 时的平均年龄为 29 岁。URW 组(n=75)入院即停药监测，RW 组(n=35)1d 内撤除 ASM。两组 LTM 持续时间约为 3 天：URW 组(2.9±0.5 天)和 RW 组(3.1±0.8 天)。两组首次发作的潜伏期有显著差异，但两组在 FBTC、SC 或 SE 的分布、癫痫发作次数方面无差异，且较少需要静脉抢救药物。

结论：在 URW 方案的术前评估监测期间，快速撤除 ASM 与 RW 一样有效和安全。与快速停药相比，超快速 ASM 停药能够缩短 LTM 持续时间和首次发作时间。

14.几内亚癫痫患者在抗癫痫药物干预下改善了健康状况却没有改善生活质量的一项队列研究

Improvement in health perception but not quality of life with an antiseizure medication intervention in people with epilepsy in Guinea: A cohort study

Seizure.2023 Jul 17;111:30-35.doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.008. Online ahead of print.

Andrew Siyoon Ham, Mohamed Traore, Guelngar Carlos Othon, Mohamed Lamine Conde , Toure Mohamed Lamine , Barry Souleymane Djigué , Condé Kaba, Diawara Karinka, Doumbouya Idrissa, Camara Idrissa, Djenabou Diallo, Rui Duan, Dylan R Rice, Fode Abass Cisse , Farrah J Mateen

背景和目的：本研究评估几内亚癫痫 (PWE) 患者在经改良和新型抗癫痫药物 (ASM) 方案的临床干预后的生活质量 (QOL) 和整体健康状况。

方法：2022 年，在几内亚共和国的两个卫生中心(一个城市，一个农村)前瞻性和连续性招募了 12 岁及以上被诊断为患有活动性癫痫的参与者。95%的参与者被开了新的/增加的抗癫痫药物剂量，并在入组、3 个月和 6 个月的随访中对生活质量和整体健康状况进行了访谈。单变量和线性混合模型用于评估随时间推移对生活质量和整体健康的影响。

结果：148 名几内亚 PWE 患者的平均 QOLie-31 评分 (\pm 标准差) (82 名男性, 66 名女性; 平均年龄 27.3 岁; 137 名在前一年中癫痫发作 >1 次)入组时为 51.7 ± 12.8 , 3 个月后为 57.6 ± 16.0 ($n=116$), 6 个月后为 52.2 ± 9.9 ($n=87$)。总体健康评分分别为 53.1 ± 26.9 、 72.6 ± 21.5 和 65.7 ± 20.2 。3 个月后, PWE 的总体健康和 QOLie-31 评分有所改善 ($p<0.0001, p=0.003$), 但 6 个月后, 总体健康和 QOLie-31 评分的改善持续存在 ($p=0.001, p=0.63$)。最初 26% 的患者 (30 天前) 癫痫发作未发作, 剩余 62 名 (42%) 癫痫发作 PWE 患者在第一次或第二次随访时不再发作。

结论: 几内亚癫痫患者自我评定的生活质量与整体健康状况之间存在显著差异。纯粹的临床干预可能不足以改善生活质量, 特别是低收入环境中患有严重的、以前未经治疗的癫痫的人。

15. 促肾上腺皮质激素单药治疗小儿癫痫痉挛综合征伴脑室周围白质病变的长期分析

Long-term analysis of adrenocorticotrophic hormone monotherapy for infantile epileptic spasms syndrome with periventricular leukomalacia

Seizure .2023 Jul;109:40-44. doi: 10.1016/j.seizure.2023.05.012. Epub 2023 May 16.

RyukiMatsuura, Shin-Ichirob amano, Yuko Hirata, Rikako Takeda, Hirokazu Takeuchi, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi, Akira Oka

目的: 婴儿癫痫性痉挛综合征 (IESS) 伴脑室周围白质软化症 (PVL) 的神经系统预后不良。促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和氨己烯酸是推荐的婴儿癫痫性痉挛综合征一线治疗方法。然而, 对于伴有脑室周围白质病变的婴儿癫痫性痉挛综合征, 促肾上腺皮质激素单药治疗尚未进行详细研究。分析了促肾上腺皮质激素单药治疗伴有脑室周围白质病变的婴儿癫痫性痉挛综合征的长期疗效。

方法: 研究者回顾性地分析了 1993 年 1 月至 2022 年 9 月期间在埼玉儿童医疗中心的 12 例婴儿癫痫性痉挛综合征和脑室周围白质病变患者。评估了促肾上腺皮质激素治疗后 3 个月和最后一次就诊时的癫痫发作结果。评估了脑电图的和发育变化。癫痫性痉挛完全缓解, 无其他类型的癫痫发作, 以及促肾上腺皮质激素治疗后心律失常的缓解定义为有效的阳性反应。

结果: 癫痫发作的中位年龄为 7 个月 (范围: 3-14)。开始 ACTH 治疗时的平均年龄为 9(7-17)个月。12 名患者中的 7 名 (58.3%) 显示了阳性反应。末次访视时中位年龄为 5 岁 6 个月 (1 年零 5 个月-22 年零 2 个月)。在最后一次访视时, 7 名最初有效反应的患者中只有 2 名患者在 ACTH 治疗后 1 个月内脑电图检查结果正常。ACTH 治疗后 1 个月内顶枕区癫痫放电患者出现癫痫痉挛或其他类型癫痫发作复发。

结论: 促肾上腺皮质激素治疗后 1 个月内脑电图显示顶叶或枕叶癫痫放电的患者可能长期存在癫痫痉挛复发或其他类型癫痫发作的高风险。

16. 苯巴比妥与丙戊酸钠治疗成人全身抽搐性癫痫状态的长期随访: 随机临床试验

Long-term follow-up of phenobarbital versus valproate for generalized convulsive status epilepticus in adults: A randomized clinical trial

Epilepsy Res,2023 Jul 8;195:107187. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107187.

Gang Liu , Yuan Wang , Fei Tian , Mengdi Jiang , Huijin Huang , Weibi Chen , Yan Zhang , Yingying Su

目的：在中国，静脉注射苯巴比妥经常用于全身抽搐性癫痫（GCSE）患者，但其长期疗效尚不明确。研究者旨在评估静脉注射苯巴比妥对成年 GCSE 患者的长期疗效。

方法：2011 年 2 月至 2021 年 12 月，研究者在首都医科大学宣武医院（中国北京）进行了为期 12 个月的随机临床试验。成年 GCSE 患者在静脉注射地西洋治疗失败后，随机接受苯巴比妥或丙戊酸钠静脉注射。12 个月内的神经功能预后分为良好（改良 Rankin 量表，mRS 0-2）和不良（mRS 3-6）。认知功能通过迷你精神状态检查（MMSE）和蒙特利尔认知评估（MoCA）进行测量。汉密尔顿焦虑量表（HAMA）和汉密尔顿抑郁量表（HAMD）用于检测情绪障碍。

结果：连续招募了 166 名 GCSE 患者。在排除了静脉注射地西洋后终止发作的患者（61 人）和符合其他排除标准的患者（7 人）后，我们纳入了 98 名患者，88.0%（66/75）的幸存者在 12 个月后实现了癫痫发作自由。45 名患者（45.92%）在 3 个月时疗效良好，57 名患者（58.16%）在 12 个月时疗效良好。46.67%的幸存者（35/75）在 12 个月时 mRS 有所改善（苯巴比妥组，n=17 对丙戊酸钠组，n=18，P=0.321）。尽管 3 个月时的良好预后无明显差异（54.0%vs.37.5%，P=0.101），但 12 个月时苯巴比妥组的良好预后率高于丙戊酸盐组（68.0%vs.47.92%，P=0.044）。共有 43 名患者成功参加了认知和情感测试。苯巴比妥组有 7.14%的患者出现轻度认知障碍，丙戊酸钠组有 50.0%的患者出现轻度认知障碍（P=0.026）。此外，苯巴比妥组和丙戊酸钠组在焦虑（36.36%对 38.10%）和抑郁（31.82%对 47.62%）方面没有明显差异。

结论：对中国成年 GCSE 患者进行为期 12 个月的随访发现，与长期常规治疗相结合，静脉注射苯巴比妥组比静脉注射丙戊酸钠组疗效更佳。这一发现可能会促使人们选择静脉注射苯巴比妥，尤其是对那些难以获得新型抗癫痫药物的患者。

17.院前左乙拉西坦在成人癫痫状态患者中的应用：多中心登记结果

Prehospital Levetiracetam Use in Adults With Status Epilepticus: Results of a Multicenter Registry

J Clin Neurol 2023;19(4):365-370 / <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.0302>

Lothar Burghausa,b Marie Madlenerb Felix Kohleb Emanuel F. Brunoc Volker Limmrothc Gereon R. Finkb,d Michael P. Malterber

背景和目的：癫痫状态（SE）是一种神经系统急症，是由于癫痫发作活动持续时间过长或多次发作而中间没有完全恢复所致。由于癫痫持续时间与较高的发病率和死亡率相关，因此院前癫痫管理至关重要。我们研究了院前治疗对不同的治疗策略的影响，重点是左乙拉西坦。

方法：研究者发起了科隆 SE 项目，这是一个由科隆所有神经科组成的科学协会，科隆是德国第四大城市，拥有约 100 万居民。我们对所有确诊为 SE 的患者进行了为期两年（2019 年 3 月至 2021 年 2 月）研究，以确定院前使用左乙拉西坦是否会对 SE 参数产生显著影响。

结果：确定了 145 名在院前环境中接受专业医务人员初始药物治疗的患者。各种苯二氮卓（BZD）衍生物被用作各种苯二氮卓（BZD）衍生物被用作一线治疗药物，这些药物的使用大多符合推荐指南的要求。左乙拉西坦也经常使用（n=42），而且大多与苯二氮卓类药物联合使用，但没有观察到静脉注射左乙拉西坦有明显的额外效果。然而给药剂量似乎偏低。

结论：在院前环境中，左乙拉西坦几乎不费吹灰之力即可用于成人 SE 患者。尽管如此，本文首次描述的院前治疗方案并不能显著改善临床前症状。然而，本文首次描述的院前治疗方案并没有明显提高 SE 的临床前停止率。未来的治疗理念应以此为基础，尤其是应重新研究加大剂量的效果。

关键词 神经系统急症；院前环境；抗惊厥治疗；苯二氮卓；左乙拉西坦

18.2007 至 2020 年瑞典癫痫患儿抗癫痫药物的选择和持续使用情况

Selection and Continuation of Antiseizure Medication in Children With Epilepsy in Sweden From 2007 to 2020

Pediatr Neurol, 2023 Jul;144:19-25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.03.016.

Samuel Håkansson , Ronny Wickström , Johan Zelano

背景和目的：有关癫痫儿童抗癫痫药物（ASM）的使用和保留情况的知识很有限，部分原因是注册有限的新药在标签外广泛使用。我们利用处方数据研究了全人群范围内的处方模式，并比较了不同年龄段的患者在有正式适应症和无正式适应症的情况下继续单药治疗的比例。

方法：通过交叉引用瑞典 2007 年至 2020 年的登记册，我们共纳入了 14681 名年龄小于 18 岁的患者。计算了所有 ASM 的 Kaplan-Meier 保留率。分析了每位患者最常见的前三种用药途径。

结果：在一个月大至一岁的儿童中，奥卡西平、丙戊酸和卡马西平的单药保留率最高。在 1 至 5 岁的儿童中，奥卡西平和左乙拉西坦属于在瑞典没有单一疗法适应症的 ASM，但仍有较高的保留率。在 5 至 12 岁年龄组中，拉莫三嗪和奥卡西平的保留率最高。在 12 至 18 岁的男性中，丙戊酸是最常见的选择，其次是拉莫三嗪，而拉莫三嗪则是女性 ASM 的首选，分别比第二和第三常见的选择左乙拉西坦和奥卡西平高出 2 倍和 3 倍。

结论：标签外用药物在儿童癫痫患者中很常见，但似乎与保留率无关。在瑞典的小儿神经科治疗中，对育龄女性使用丙戊酸的限制似乎得到了很好的执行效果。

19.伴有中央颞区棘波的自限性癫痫的棘波命运：临床和基线脑电图特征是否可有效评估？

The fate of spikes in self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: Are clinical and baseline EEG features effective?

Epilepsy Res.2023 Jul;193:107165.

Çağatay Günay, Gamze Sarikaya Uzan, Özlem Özsoy, Semra Hiz Kurul, Uluç Yiş

目的：本研究旨在评估临床和脑电图特征对棘波减少的影响，重点是伴有中央颞区棘波的自限性癫痫的首次脑电图特征。

方法：这项回顾性研究对 SeLECTS 患者进行至少 5 年随访，并至少记录 2 次脑电图，计算棘波指数。

结果：本研究共纳入 136 名患者，第一次和最后一次脑电图检测的中位棘波指数分别为 39%(7.6-89%)和 0(0-112%)。性别、癫痫发作年龄、精神疾病、癫痫发作特征（症状学、持续时间和与睡眠的关系）、最后一次脑电图时间和第一次脑电图中的尖峰偏侧对（spike wave indexes, SWI）变化影响没有统计学意义。多项逻辑回归分析显示，相位反转、半球间泛化和 SWI 百分比对棘波减少有显著影响。SWI 下降幅度较大的患者癫痫发作频率也显著降低。丙戊酸钠和左乙拉西坦在抑制 SWI 方面具有统计学上的优势，两者之间没有显著差异。

结论：SeLECT 患者首次脑电图中的半球间泛化和相位反转对棘波减少有负面影响。在减少棘波方面最有效的 ASM 是丙戊酸钠和左乙拉西坦。

20.2000-2017 年台湾地区 HLA-B*1502 基因分型筛查前后对卡马西平使用和皮肤不良反应的影响：一项全国性纵向研究

The impact on carbamazepine usage and cutaneous adverse reactions before and after the reimbursement of HLA-B*1502 genotyping in Taiwan, 2000-2017: A nationwide longitudinal study

Epilepsia.2023 Jul 28. doi: 10.1111/epi.17726.

Bao-Luen Chang, Jia-Rou Liu, Shu-Hao Chang, Lai-Chu See

目的：在汉族人群中，HLA-B*1502 等位基因与卡马西平（CBZ）诱导的 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症（SJS/TEN）密切相关。本研究调查了随着时间的推移，HLA-B*1502 筛查对台湾 CBZ 使用率、严重皮肤过敏反应（SCARs）和 SJS/TEN 发生率的影响。2010 年 6 月开始，台湾在开具 CBZ 之前进行 HLA-B*1502 基因分型筛查。

方法：使用台湾国家健康保险研究数据库，研究分析了 2000 年至 2017 年间 13277457 例寻求癫痫或神经痛治疗的事件。根据治疗时间将发作分为 4 个阶段。基于倾向得分的稳定加权（PSSW）确保了协变量的平衡。第 2 阶段（2011-2017 年）和第 1 阶段（2000-2009 年）的 3 个月 SCAR 和 SJS/TEN 发生率差异采用单样本 Z 检验

进行分析。Pearson 相关系数评估了 HLA-B*1502 基因分型后筛查率、CBZ 使用者和非使用者数量以及 SCARs 和 SJS/TEN 率之间的相关性。

结果：CBZ 处方从 7% (2000-2003 年) 减少到 6% (2004-2010 年) 和 4% (2011-2017 年)。CBZ 非使用者和 CBZ 使用者的筛查率分别从 2011 年的 0%、0.5% 上升到 2017 年的 0.8%、16%。PSSW 后, CBZ 使用者 (6.91 vs. 3.09, $p < 0.0001$) 和非使用者 (1.96 vs. 1.65, $p < 0.0001$) 的平均 3 个月 SCARs 发病率 (每 10000 次发作) 从 1 期显著下降到 2 期。CBZ 使用者的 SJS/TEN 发病率从第 1 阶段到第 2 阶段显著下降 (2.94 vs. 1.93, $p < 0.001$)，但非使用者没有 (0.71 vs. 0.74, $p = 0.1492$)。在第 2 阶段, CBZ 使用者 ($r = -0.38$, $p = 0.0342$) 和非使用者 ($r = -0.180$, $p < 0.001$) 的 SCARs 发病率均与筛查率呈显著负相关。SJS/TEN 发病率与筛查率无显著相关性。

结论：在 HLA-B*1502 阳性患者中识别 HLA-B*1502 等位基因并避免应用 CBZ 进行治疗对于预防 CBZ 诱导的严重不良事件至关重要。

21. 中国患者左乙拉西坦治疗药物监测及治疗参考范围：困难和问题

Therapeutic drug monitoring and the therapeutic reference range of levetiracetam for Chinese patients: Problems and issues

Seizure. 2023 Jul;109:26-33.

Min Shi, Chenxi Liu, Lien He, Huizheng Wu, Yin Wu

背景和目的：左乙拉西坦 (LEV) 因其良好的耐受性和疗效, 被广泛用于癫痫发作的临床单药或多药联合治疗。由于缺乏大规模的临床研究, 左乙拉西坦血药浓度、疾病活动性和不良反应之间的关系尚不清楚, 限制了基于 LEV 血药浓度水平的治疗药物监测 (TDM) 的实用性。本研究旨在利用可用的 LEV TDM 数据研究影响 LEV 药代动力学的因素和 LEV 血药浓度的适当参考范围。

方法：建了一种快速、准确、灵敏的高效液相色谱-串联质谱法 (HPLC-MS) 测定 LEV 血浆浓度的方法。在本研究中, 使用 352 份样本 (取自 248 名患者) 的左乙拉西坦血浆浓度监测数据, 探讨癫痫患者左乙拉西坦剂量、年龄、与其他抗癫痫药物联合用药之间的关系。

结果：年龄和联合用药是 LEV 浓度和剂量相关性的重要影响因素。单药治疗中浓度和剂量之间的相关性较好。联合用药可能会影响 LEV 浓度, 尤其是当 LEV 与奥卡西平联合用药时, 可能会降低 LEV 浓度。

结论：这些发现强调了常规监测 LEV 的必要性, 尤其是在儿童和老年人中, 当治疗方案中规定了其他抗癫痫药物时。LEV TDM 是一种公认的癫痫患者管理方法。

22. 抗癫痫药物在癫痫和非癫痫适应症育龄妇女中的应用：一项回顾性队列研究

Utilization of Antiseizure Medications in Women of Childbearing Age With Epilepsy and Non-epilepsy Indications: A Retrospective Cohort Study

Neurology. 2023 Jul 5;10.1212/WNL.0000000000207580.

Oluwadolapo D Lawal, Kimford J Meador, Anne L Hume, Xuerong Wen

背景和目的：抗癫痫药物（ASM）是育龄妇女最常见的致畸药物之一。关于该人群中不同适应症的治疗和新一代 ASM 的利用模式，数据有限。因此，本研究旨在评估患有癫痫和非癫痫指征（疼痛和精神障碍）的育龄妇女 ASM 的使用模式。

方法：研究者对提交给 Optum Clinformatics 数据库的未识别管理数据进行了回顾性分析。符合条件的受试者包括 2011-2017 年间填写 ASM 的 10-12 岁女性。受试者招集从索引列表建立之日起至研究结束或保险取消，以先到者为准。对于整个队列和潜在的治疗适应症，我们评估了服用抗癫痫药物的类型和频率；接受单一疗法、多种疗法或治疗转换的受试者比例以及持续使用的时间。从研究开始到研究结束，使用年度百分比变化来表征趋势。

结果：研究者分析了 465131 名受试者填写的 603916 张不同的抗癫痫药物处方。基线状态，大多数受试者有慢性疼痛（51.0%）和精神障碍（32.7%），其中癫痫最不常见（0.9%）。最常见的药物是地西洋（24.3%）、劳拉西洋（20.1%）、加巴喷丁（17.4%）、氯硝西洋（12.7%）、托吡酯（11.3%），和拉莫三嗪（4.6%）。加巴喷丁（年百分比变化 95%CI:8.47.3,9.4；p 值：<0.001）和左乙拉西坦（3.40.7,6.2；p 值：0.022）的趋势显著线性增加，地西洋（-3.5-2.4，-4.5；p 值：<0.001）和氯硝西洋（-3.4-2.3，-4.5，p 值：0.001）呈下降趋势。丙戊酸钠（-0.4-2.71.9；p 值为 0.651）没有观察到的显著变化趋势，而劳拉西洋、托吡酯、拉莫三嗪，和普瑞巴林观察到非线性变化趋势。在整个队列和潜在的治疗适应症中，观察到老抗癫痫药物的下降趋势。相反，新的抗癫痫药物有增加的趋势。考虑到与新药物相关的致畸风险在很大程度上是未知的，在为育龄妇女开具抗癫痫药物处方时，除了仔细考虑获益与潜在风险外，咨询和教育仍然是关键。

23.安定鼻喷雾剂用于儿童发育性癫痫性脑病患者的安全性:一项长期的 3 期安全性研究结果

Safety of Diazepam Nasal Spray in Pediatric Patients With Developmental Epileptic Encephalopathies: Results From a Long-term Phase 3 Safety Study.

J Child Neurol. 2023 Jul 16:8830738231185424. doi: 10.1177/08830738231185424.

Tarquinio D, Wheless JW, Segal EB, Misra SN, Rabinowicz AL, Carrazana E.

摘要

尽管进行稳定的抗癫痫治疗，儿童发育性癫痫性脑病往往难治。在一项长期安全性研究中描述了地西洋鼻喷雾剂(Valtoco)作为癫痫簇性发作抢救治疗的安全性。这项事后分析评估了在发育性癫痫性脑病患者亚群中的安全性和有效性。在 163 例接受治疗的患者中，64 例诊断为≥1 种儿童发育性癫痫性脑病。最常见的发育性癫痫性脑病包括 Rett 综合征(16 例)、Lenox - Gastaut 综合征(9 例)和 Dravet 综合征(7 例)。在所有的儿童发育性癫痫性脑病组中，10.6%的癫痫促性发作接受了第二次剂量治疗，与 3 种脑病比例相似。在各组中，治疗后出现的不良事件发生率从 66.7%到 100%不等。与治疗有关只有鼻出血(n=2)，并在>1 例患者中报告。在这项对发育性癫

痫性脑病患者的长期安全性分析中，地西洋鼻喷雾剂显示出一致的安全性，支持将其应用用于这些难治性癫痫患者。

综述

1. 抗癫痫药物是体外对人胎儿睾丸的内分泌干扰物

Antiepileptic drugs are endocrine disruptors for the human fetal testis ex vivo

Toxicol Sci 2023 Jul 28;kfad076. doi: 10.1093/toxsci/kfad076.

L Lesné, C Desdoits-Lethimonier, E Hug, N Costet, L Raffenne, M Toupin, B Evrard, I Kugathas, V Lavoué, F Chalmel, B Jégou, S Mazaud-Guittot

丙戊酸(VPA)长期以来一直是治疗癫痫、双相精神障碍和偏头痛最广泛使用的抗癫痫药物(AED)。然而,长期 VPA 治疗对男性生殖系统有一些不利影响,特别是对内分泌功能和/或精子参数。众所周知,胎儿在子宫内暴露于 VPA 与几种先天性畸形(包括男性生殖器官畸形)的高风险相关。后续几代抗癫痫药,如卡马西平(CARB)和拉莫三嗪(LAM),被认为更安全,目前推荐用于育龄癫痫妇女。由于男性生殖道异常多由胎儿期内分泌失衡引起,研究者推测 AED 可能直接影响睾丸分化。因此,研究者旨在鉴定和表征 VPA、CARB 和 LAM 对不同睾丸细胞类型的分化和功能的影响,并了解这些影响的机制。通过对孕早期人类胎儿睾丸的体外培养,我们发现与 CARB 和 LAM 相比,VPA 可诱导多种内分泌干扰作用。AED 还以不同的方式微妙地改变了生殖细胞谱系。VPA 诱导的改变的转录组学分析强调了对胎儿睾丸的广泛影响。总的来说,我们的研究表明,抗癫痫药物可以作为人类胎儿睾丸的内分泌干扰物。这与在患者中观察到的 VPA 诱导的男性生殖道男性化异常是一致的,并且可能是潜在的。

2. 纳米递送系统作为一种有前景的治疗潜力癫痫:现状和未来展望

Nano-delivery systems as a promising therapeutic potential for epilepsy: Current status and future perspectives

CNS Neurosci Ther. 2023;00:1–10. DOI: 10.1111/cns.14355

Ahmad Movahedpour,Rasul Taghvaeefar,Ali-Akbar Asadi-Pooya,Yousof Karami,Ronia Tavasolian,Seyyed Hossein Khatami,Elahe Soltani Fard,Sina Taghvimi,Neda Karami,Khojaste Rahimi Jaberri,Mortaza Taheri-Anganeh,Hassan Ghasemi

癫痫是一种常见的由神经元异常引起的慢性神经系统疾病电活动。抗癫痫药物(ASM)是治疗癫痫患者(PWE)的一线药物。然而,它们的有效性可能受到通过血脑屏障(BBB)的能力的限制,这是癫痫耐药的许多其他潜在基础。因此,有必要克服这个问题,并有望提高 ASM 有效性。最近,合成纳米颗粒为基础的药物输送系统受到关注,因为它们能够穿过血脑屏障,从而提高了 ASM 的有效性。此外,由于外泌体比合成纳米颗粒具有潜在的优势,因此外泌体已成为有希望的新一代药物输送系统。在这篇叙述性的综述中,我们重点介绍了各种合成纳米颗粒,这些纳米颗粒已经被研究用于传递 asm。此外,还讨论了每种纳米递送系统的优点和局限性。最后,我们讨论了外泌体作为治疗癫痫的潜在有前途的输送工具。

3. 妊娠期及妊娠后一年癫痫发作频率及抗癫痫药物治疗的变化

Changes in seizure frequency and anti-seizure medication therapy during pregnancy and one year postpregnancy

Epilepsy Behav 2023 Jul;144:109256. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109256.

Yanru Du , Wenqiang Fang , Wenting Huang , Qi Xu , Jiaoni Gong , Niange Xia , Zhenguo Zhu , Xinshi Wang , Rongyuan Zheng , Huiqin Xu

妊娠期癫痫妇女(WWE)的发作控制是一个至关重要的问题。本研究的目的是比较 WWE 患者在三个时期(孕前、孕期和孕后期)癫痫发作频率和抗癫痫药物(ASM)治疗的变化。我们从中国一家三级医院的癫痫随访登记数据库中筛选了 2010 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日期间怀孕的 WWE。我们回顾并收集了以下时间段的随访数据: 孕前 12 个月(第 1 期), 整个孕期和产后前 6 周(第 2 期), 以及产后 6 周到 12 个月(第 3 期)。癫痫发作分为两类: 强直-阵挛/局灶性至双侧强直-阵挛发作和非强直-阵挛发作。主要指标为三个时期的无癫痫发作率。以第 1 期为参考, 研究者比较了第 2 期和第 3 期癫痫发作频率增加的女性百分比以及 ASM 治疗的变化。最终, 249 名妇女中有 271 名符合条件的怀孕。第 1 期、第 2 期、第 3 期癫痫无发作率分别为 38.4%、34.7%、43.9%($P=0.09$)。3 个时期使用最多的 3 种镇静药分别是拉莫三嗪、左乙拉西坦和奥卡西平。以第 1 期为参照, 第 2 期和第 3 期强直-阵挛/局灶性至双侧强直-阵挛发作频率增加的女性比例分别为 17.0%和 14.8%, 而第 2 期和第 3 期非强直-阵挛发作频率增加的女性比例分别为 31.0%和 21.8%($P=0.02$)。第 2 期 ASM 剂量增加的女性比例高于第 3 期 (35.8%vs.27.3%, $P=0.03$)。如果 WWE 按照指南治疗, 怀孕期间的癫痫发作频率可能与孕前和孕后没有显著差异。

4. 耐药特发性全身性癫痫:患病率和危险因素荟萃分析

Drug-resistant idiopathic generalized epilepsy: A meta-analysis of prevalence and risk factors

Epilepsy Behav 2023 Jul 28;146:109364. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109364.

Tong Jiang, Xiaohan Zhang, Mengwen Zhang, Min Liu , Haifang Zhu, Yanping Sun

背景和目的: 特发性全身性癫痫(IGE)是一种常见的癫痫综合征, 发病早, 癫痫发作结局一般较好。本研究旨在确定耐药 IGE 的发生率和预测危险因素。

方法: 研究者于 2022 年 11 月系统检索了三个数据库(PubMed、Embase 和 Cochrane Library), 纳入了 12 项符合条件的研究, 这些研究报告了 2001 年至 2020 年抗癫痫药物(ASM)治疗后的长期结果(平均= 14.05)。我们将耐药定义为尽管 ASM 治疗(无论是单一治疗还是联合治疗), 但任何癫痫发作的持续存在, 因为在原始研究中耐标的标准不同。采用随机效应模型评估难治性 IGE 的患病率。报告潜在不良预后因素的研究纳入随后的亚组荟萃分析。

结果: IGE 组总耐药率为 27%(95%CI:0.19-0.36)。亚组危险因素分析显示, 精神合并症(优势比(OR):4.87,95%可信区间(CI):2.97-7.98), 合并三种癫痫发作类型(失神、肌阵挛性抽搐和全身性强直-阵挛性发作)(OR:5.37,95%CI:3.16-9.13), 存在失神癫痫发作(OR:4.38,95%CI:2.64-7.28), 全面性多棘波癫痫

(OR:4.83,95%CI:2.42-9.64) , 性 / 月 经 期 癫 痫 (OR:3.25,95%CI:1.97-5.37) , 以 及 癫 痫 持 续 状 态 (OR:5.94,95%CI:2.23-15.85)会增加预后不良的风险。其他因素, 包括年龄、家族史和 ASM 的副作用, 与难治性 IGE 的高发无显著相关。

结论: 耐药是 IGE 的严重并发症。临床和脑电图因素的进一步标准化研究是必要的。

5.对癫痫和神经胶质瘤中 hub 基因相关特征和潜在治疗药物的见解

Insight on the hub gene associated signatures and potential therapeutic agents in epilepsy and glioma

Brain Res Bull.2023Jul;199:110666.doi:10.1016/j.brainresbull.2023. 110666.

Kai Zhao, Xuexue Bai, Xiao Wang, Yiyao Cao, Liu Zhang, Wei Li, Shiyong Wang.

目的: 癫痫和神经胶质瘤之间的关系早已得到广泛认可, 但相互作用机制尚不清楚。本研究旨在探讨癫痫和神经胶质瘤之间的共同遗传特征和治疗策略。

方法: 研究者对癫痫和神经胶质瘤患者的海马组织样本进行了转录组学分析, 以分别鉴定差异基因和相关途径。通过权重基因共表达网络 (WGCNA) 分析鉴定癫痫和神经胶质瘤中的保守模块, 获得差异表达的保守基因。使用 lasso 回归建立预后和诊断模型。研究者还专注于建立转录因子-基因相互作用网络, 并评估癫痫患者中免疫入侵细胞的比例。最后, 使用基于核心靶标的药物特征数据库 (DSigDB) 推断药物化合物。

结果: 研究者发现了 88 个不同的保守基因, 其中大多数参与突触信号传导和钙离子途径。采用 lasso 回归模型还原 88 个特征基因, 最终筛选出 14 个基因 (EIF4A2、CEP170B、SNPH、EPA4、KLK7、GNG3、MYOP、ANKRD29、RASD2、PRRT3、EFR3A、SGIP1、RAB6B、CNNM1) 作为 ROC 曲线为 0.9 的胶质瘤预后模型的特征。然后, 研究者使用 8 个基因 (PRRT3, RASD2, MYPOP, CNNM1, ANKRD29, GNG3, SGIP1, KLK7) 开发了癫痫患者的诊断模型, ROC 曲线下面积 (AUC) 值接近 1。根据 ssGSEA 方法, 研究者观察到癫痫患者中活化的 B 细胞, 嗜酸性粒细胞, 滤泡辅助性 T 细胞和 2T 型辅助细胞的增加, 以及单核细胞的减少。值得注意的是, 这些免疫细胞中的绝大多数与 hub 基因呈负相关性。为了揭示转录水平的调控机制, 研究者还构建了 TF 基因网络。此外, 我们发现胶质瘤相关癫痫患者可能从加巴喷丁和普瑞巴林中受益更多。

结论: 本研究揭示了癫痫和胶质瘤的模块化保守表型, 并构建了有效的诊断和预后标志物。为癫痫的早期诊断和有效治疗提供了新的生物学靶点和思路。

6.关于抗癫痫药物及其他药物强制降解研究的小型综述

Mini Review on Forced Degradation Studies on Anti-Epileptic Drugs and Beyond

J Chromatogr Sci;2023 Jul 9;61(6):585-604.DOI: 10.1093/chromsci/bmac070.

Rudra Prasad Adhikari, A Mohamed Sheik Tharik, S N Meyyanathan.

本文章旨在对抗癫痫药物的强制降解研究的综述，以及在比加速条件更恶劣的条件下（即 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $75\pm 5\%$ 相对湿度）对药物成分和药物产品的有效稳定性指示分析方法的研发，药物成分和药物产品的降解被称为强制或应激降解。为了了解在各种环境条件下储存药品过程中产生的杂质。允许的降解极限为 5-20%。超过 20% 的降解是异常的，必须进行调查分析。任何监管指南都没有提到酸或碱水解的 pH 条件，热降解的温度或氧化剂的浓度。只有国际协调会议（ICH）指出 Q1B 光稳定性，并指出光源必须是紫外线和可见光的组合。强调了上述技术的缺点，并赞赏监管的必要性。讨论了“托吡酯，氨己烯酸，拉考沙胺，噻加宾，左乙拉西坦和唑尼沙胺”等抗癫痫药物强制降解研究的系统方法。本综述有助于研究人员了解新型抗癫痫药物的稳定性指示方法的研发和验证方法，以及在特定降解条件下药物降解的特征性。

7. 癫痫伴智力障碍患者抗癫痫药物的处方：一篇叙述性综述和分析

Patterns of antiseizure medications prescribing in people with intellectual disability and epilepsy: A narrative review and analysis

Br J Clin Pharmacol. 2023 Jul;89(7):2028-2038. doi: 10.1111/bcp.15748.

David Branford, James J Sun, Lisa Burrows, Rohit Shankar

智力障碍（PwID）与癫痫二者相互影响。近 25% 的 PwID 有癫痫发作，30% 的癫痫患者合并严重的智力障碍。此外，合并癫痫发作的 PwID 中 70% 属于难治性癫痫。在英国，抗惊厥药物（ASMs）是 PwID 患者中应用的第二大处方类精神药物。然而，尚不清楚目前关于 ASMs 处方的证据和模式，包括何时、什么情况下停药。对 NHS Digital 发布的大规模数据（2015-2020）进行了叙述性综述和分析，这些数据涉及 PwID 一般实践中 ASM 处方的几个方面。综述结果和数据分析以 11 项主题的形式呈现，提供了研究主题的全面概述。最近的研究估计，三分之一和五分之一的 PwID 给予 ASMs 处方。抽搐病史是开具处方的主要原因；然而，它往往是一种延续，但用药指征并不明确。接受 ASMs 的比例随着年龄的增长而持续上升。这种用药方式与癫痫发作没有很好的相关性。关于在 PwID 中停止 ASMs 处方的数据有限。本综述概述了研究人群异质性、多药联合治疗、多种共患病和癫痫猝死风险的高危因素。根据现有证据提出了改进 PwID 患者癫痫发作处方实践的建议，并概述了这一复杂临床领域进一步研究的关键方向。

8. 癫痫导致持续性通气、CO₂ 化学感受器以及体温调节功能损害

Seizures Cause Prolonged Impairment of Ventilation, CO₂ Chemoreception and Thermoregulation

Neurosci 2023 Jul 5;43(27):4959-4971. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0450-23.2023.

Frida A Teran Rup K Sainju, Eduardo Bravo, Jacy Wagnon, YuJaung Kim, Alex Granner, Brian K Gehlbach, George B Richerson

癫痫意外猝死（SUDEP）与呼吸功能障碍有关，但这种潜在的关联机制尚不清楚。我们发现无论是局灶性发作或是全面性发作均可导致对持续性高碳酸血症通气反应（HCVR，是一种测量 CO₂ 化学感受器的方法）下降。之后，研究者研究了 Scn1aR1407X/+（Gravet 综合征；DS）和 Scn8aN1768D/+（D/+）的两性小鼠的两种 SUDEP 模型，发现惊厥发作后可导致通气减少并严重抑制了一部分动物的 HCVR。那些出现惊厥后 HCVR 受到严重抑

制的小鼠也可出现短暂的发作后低体温。已知 HCVR 降低和体温调节异常与小鼠血清素 (5-羟色胺;5-HT) 系统功能障碍同时发生。用氯苯丙氨酸 (PCPA) 消耗 5-HT 模拟癫痫发作引起的通气不足, 部分抑制了惊厥发作后 HCVR, 加剧低体温, 并增加 DS 小鼠惊厥发作后的死亡率。相反, 用 5-HT 激动剂芬氟拉明进行预处理可降低惊厥发作后 HCVR 所受抑制和低体温。这些结果与先前的观察结果相一致, 即癫痫发作会可导致短暂的血清素能神经元功能损害, 表明依赖于 5-HT 的某些呼吸控制功能受到抑制, 其中包括基线通气和 HCVR。这些结果为研究发作间期和/或发作后 HCVR 作为癫痫猝死高风险患者的非侵入性生物标志物以及通过增强发作后 5-HT 来预防 SUDEP 提供了科学依据。证据表明癫痫发作引起的呼吸功能障碍是导致 SUDEP 发生的病理生理机制。然而, 这种功能障碍的细胞基础尚不明确。研究者发现癫痫发作会损害部分癫痫患者的 CO₂ 化学感受器。在 SUDEP 的两种小鼠模型中, 发现全面性惊厥发作损害 CO₂ 的化学感受器及诱导低体温, 这两种反应均与 5-羟色胺能神经元功能失调有关。5-羟色胺的减少导致化学感受器和体温调节功能障碍的加剧, 相反, 芬氟拉明减轻上述功能障碍, 表明癫痫发作引起的呼吸功能障碍可能是由于 5-羟色胺神经元功能受损所致。因此, 5-羟色胺能神经元的短暂功能抑制, 从而导致化学感受器受损, 可能是 SUDEP 的病理生理学机制。

9.并非所有的研究都是平等的:双相抑郁症临床试验纳入/排除标准和基线严重程度评分的系统回顾

All studies are not created equal: A systematic narrative review of bipolar depression clinical trial inclusion/exclusion rules and baseline severity scores.

J Affect Disord, 2023 Jul 15;333:130-139. doi: 10.1016/j.jad.2023.04.035.

Jeffrey J Rakofsky , Michael J Lucido , Boadie W Dunlop

背景和目的: 一些双相抑郁症的治疗指南已经制定出来帮助临床医生选择药物。在对药物进行排序时, 没有明确考虑纳入/排除标准或回顾性临床试验的基线严重程度评分。本文旨在确定这些变量是否存在足够的差异, 以证明在设计治疗指南时应考虑这些变量。

方法: 使用 2022 年 5 月和 9 月的 Ovid 和 PubMed 数据库, 确定所有已发表的短期交叉或平行组设计研究, 比较第二代抗精神病药(SGAs)、情绪稳定剂或抗抑郁药与安慰剂在双相抑郁症患者中的作用。纳入的研究必须纳入成年双相 I/II 型抑郁症患者, 将患者随机分为两个或两个以上的治疗组, 采用双盲、前瞻性设计, 以英文撰写, 支持临床试验性治疗的主要结果具有统计学意义。

结果: 30 项研究符合入选标准, 共纳入 8791 例患者。在这些研究中, 有 17 项抗精神病药物试验, 6 项锂盐试验, 1 项拉莫三嗪试验, 3 项丙戊酸试验, 2 项卡马西平试验和 2 项抗抑郁药物试验。分析显示了这些研究之间的实质性差异。虽然这在所有不同的药物类别中都可以看到, 但当将锂盐试验与 SGAs 试验进行比较时, 这些差异最为明显。

局限性: 局限性包括从治疗组中选取最严重的严重程度评分, 以及只关注情绪稳定剂、抗抑郁药和 SGAs。

结论：在双相抑郁症治疗指南中对药物进行排序时，除考虑其他因素外，还应考虑入组患者的严重程度和治疗耐药性。

10. 加巴喷汀改善感觉神经系统疾病患者睡眠质量的疗效和安全性的 Meta 分析

Efficacy and Safety of Gabapentin in Improving Sleep Quality of Patients with Sensory Nervous System Diseases: A Meta-Analysis

Altern Ther Health Med, 2023 Jul; 29(5): 380-385.

Yenan Shen, Wen Li, Min Ma, Weihua Jiang

内容：感觉神经系统疾病是由感觉神经系统损伤或疾病引起的慢性疾病。该类患者通常伴随着睡眠障碍，而睡眠障碍反过来又可以使其病情恶化，形成恶性循环，给临床治疗带来巨大困难。

目的：采用 Meta 分析方法，系统评价加巴喷汀改善感觉神经系统疾病患者睡眠质量的临床疗效和安全性，为临床治疗提供循证医学证据。

实验方法：设计：研究团队通过检索中国知网（CNKI）、中国科技期刊（VIP）、万方、中国生物医学文献数据库（CBM）、PubMed、Embase、Cochrane Library 和 ClinicalTrials.gov 数据库进行了全面的叙述性回顾。搜索词包括加巴喷汀、1-(氨甲基)-环己烷乙酸、赫素加巴喷汀、德国通益加巴喷汀、睡眠和失眠。在中国杭州市临平区第一人民医院神经内科进行。研究团队从符合入组标准的研究中提取数据，然后将其导入到 Review Manager 5.3 软件中进行 Meta 分析。结果测量包括得分：（1）改善睡眠干扰程度的得分；（2）改善睡眠质量；（3）睡眠质量差的比率；（4）每晚大于 5 次的觉醒率；（5）不良反应的发生率。

结果：研究团队进行了 8 项随机对照试验，共有 1269 名受试者，其中加巴喷汀试验组有 637 名，安慰剂对照组有 632 名。Meta 分析显示，加巴喷汀组睡眠干扰程度的降低 [(MD)=-0.86, 95%CI:(-0.91, -0.82), P<.00001] 和睡眠质量的改善 [OR]=2.64, 95%CI:(1.90, 3.67), P<.00001]，加巴喷汀组睡眠质量差的发生率 [OR]=0.43, 95%CI:(0.23, 0.79), P=.007] 和大于 5 次夜间觉醒的发生率 OR=0.01, 95%CI:(0.05, 0.70), P=.01] 均显著低于安慰剂组 (P<0.05)。

结论：加巴喷汀对改善感觉神经系统疾病患者的睡眠质量是安全有效的。由于当前研究中样本量和疾病类型的限制，该领域尚需要多中心、大样本和高质量的随机对照试验，以便在未来进行进一步验证。

其他

1.葡萄糖基黄酮芒果苷对戊四唑 (PTZ) 诱导的小鼠癫痫发作的抗惊厥作用

Anticonvulsive Effect of Glucosyl Xanthone Mangiferin on Pentylentetrazol (PTZ)- Induced Seizure-Provoked Mice

Appl Biochem Biotechnol ,2023 Jul 24. doi: 10.1007/s12010-023-04651-2.

Zhaoxia Li , Zhiliang Gao , Cong Chang , Zhuanglei Gao

摘要

焦虑和抑郁是现有抗癫痫药物的主要副作用，此外，它们还会降低患者的智力和语言能力，导致肝功能衰竭、贫血等。因此，在这项研究中，我们评估了一种植物化学物质芒果苷的抗癫痫作用。癫痫是一种常见的非传染性神经系统疾病，影响着世界各地的婴儿和老年人群。癫痫引起的并发症更为严重，如果不谨慎治疗，会导致残疾，甚至死亡。对抽搐的起始时间和持续时间进行观察。用 35mg/kg PTZ 诱发点燃，评估癫痫发作的严重程度。测量促氧化剂和抗氧化剂以评估芒果苷的抗氧化效果。测量炎症标志物以确定芒果苷的抗炎作用。对神经递质和 ATP 酶的水平进行量化，以评估芒果苷的神经保护作用。芒果苷明显减少了惊厥的发生和持续时间。芒果苷还能有效降低癫痫严重程度评分、运动活动和制动。用芒果苷治疗的小鼠兴奋性神经递质减少，抑制性神经递质增加。总之，研究结果证实，芒果苷能有效保护小鼠免受 PTZ 引起的癫痫发作。芒果苷可作为一种有效的抗癫痫药物进行进一步研究。

2.表没食子儿茶素没食子酸酯生物合成硒纳米颗粒通过抗氧化、抗炎症和抗凋亡活性保护小鼠免受戊四氮唑诱发的急性癫痫发作的影响

Biosynthesized Selenium Nanoparticles Using Epigallocatechin Gallate Protect against Pentylentetrazole-Induced Acute Epileptic Seizures in Mice via Antioxidative, Anti-Inflammatory, and Anti-Apoptotic Activities

Biomedicines, 2023 Jul 11;11(7):1955. doi: 10.3390/biomedicines11071955.

Barakat M Alrashdi , Alaa Fehaid , Rami B Kassab , Sara Rizk , Ola A Habotta , Ahmed E Abdel Moneim

摘要

目前的抗癫痫药物有多种不良反应。表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 是一种被称为儿茶素的植物源化合物，具有抗炎和抗氧化等多种药用活性。生物合成的硒纳米粒子也显示出其神经保护作用。关于 EGCG 单独或与 SeNPs 一起使用的抗癫痫效果，目前仍存在争议。在此，我们旨在研究使用 EGCG 的生物合成 SeNPs (EGCG-SeNPs) 对小鼠癫痫发作和海马损伤的潜在抗癫痫作用。小鼠分组如下：对照组；PTZ 暴露组（癫痫模型）；EGCG+PTZ 处理组；亚硒酸钠 (Na₂SeO₃) +PTZ 处理组；EGCG-SeNPs+PTZ 处理组；丙戊酸 (VPA) +PTZ 处理组。EGCG-SeNPs 具有抗癫痫活性，能延长 PTZ 注射后的潜伏时间并缩短发作持续时间。此外，EGCG-SeNPs 还能抵消 PTZ 引起的氧化剂和抗氧化剂的变化。此外，EGCG-SeNPs 还能抑制促炎细胞因子的释放，降低神经

胶质纤维酸性蛋白的免疫活性和谷氨酸受体亚基 ζ -1 (NMDAR; Grin1) 的 mRNA 表达, 从而抑制炎症反应, 显示了其对癫痫相关炎症的抑制作用。此外, EGCG-SeNPs 还能减少 PTZ 诱导的神经元凋亡, 这表现在促凋亡蛋白水平的降低和抗凋亡蛋白水平的升高。此外, 服用 EGCG-SeNPs 还能明显调节 PTZ 诱导的海马组织中单胺水平和乙酰胆碱酯酶活性的变化。这些研究结果表明, EGCG-SeNPs 具有抗氧化、抗炎和抗凋亡作用, 同时还具有神经调节作用, 因而具有抗癫痫活性。

3.基于磷酸钙的纳米制剂可选择性消除癫痫神经元对苯妥英的抗药性以终止癫痫发作

Calcium Phosphate-Based Nanoformulation Selectively Abolishes Phenytoin Resistance in Epileptic Neurons for Ceasing Seizures

Small ,2023 Jul;19(29):e2300395. doi: 10.1002/sml.202300395. Epub 2023 Apr 8.

Qiwen Guan , Xuan Wang , Danfeng Cao , Menghuan Li , Zhong Luo , Xiaoyuan Mao

摘要

苯妥英 (PHT) 是临床一线抗癫痫药物, 可通过阻断电压作用的钠通道降低神经元的生物电活动。由于 PHT 本身的血脑屏障 (BBB) 穿越能力较低, 且癫痫神经元中由 Abcb1 基因编码的外排转运体 p-糖蛋白 (P-gp) 的表达水平升高, 限制了其在体内的疗效。本文报告了一种克服 PHT 抗药性机制以增强抗癫痫药效的纳米整合策略。具体来说, 首先将 PHT 加入磷酸钙 (CaP) 纳米颗粒, 然后对 PEG 化的 BBB 穿透性 TAT 肽进行表面修饰。CaP@PHT-PEG-TAT 纳米制剂能有效穿过 BBB, 被癫痫神经元吸收。之后酸性溶酶体环境会促使其完全降解, 将 Ca^{2+} 和 PHT 释放到细胞质中。 Ca^{2+} 离子会抑制线粒体氧化磷酸化, 从而逆转细胞缺氧, 阻断缺氧诱导因子-1 α (Hif1 α)-Abcb1 轴, 并破坏三磷酸腺苷的生成, 从而同时抑制 P-gp 的表达和药物外流能力, 增强 PHT 的滞留。这项研究为抗药性癫痫的有效治疗干预提供了一种方法。

4.超难治性癫痫持续状态的结局和治疗方法:系统回顾和 Meta 分析

Outcomes and Treatment Approaches for Super-Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review and Meta-Analysis

JAMA Neurol 2023 Jul 31. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.2407

Cornwall CD, Krøigård T, Kristensen JSS, Callesen HE, Beier CP.

背景: 超难治性癫痫持续状态(SRSE)定义为癫痫持续状态(SE)在麻醉治疗开始或在麻醉药物减少/停药后仍存在或再次复发, 持续时间达到 24 小时或更长时间。目前对于该疾病的临床认识及优化治疗方法的选择性很少。

目的: 系统评价 SRSE 患者的临床特征、病因、结局、预后因素和治疗方法。

方法: 设计、背景及参与者:在本系统评价和 meta 分析中, 不考虑研究设计类型选择, 所有研究纳入的患者类型为诊断非缺氧状态下 SRSE 的成年患者(18 岁或以上)。所使用的数据库为 MEDLINE、Cochrane Library、EMBASE

和 ClinicalTrials.org(数据库检索的截止时间为 2022 年 5 月 5 日)。数据提取和分析:本研究的报告形式、数据提取和数据分析方式均符合 PRISMA 指南要求。使用不同的方法来评估偏倚风险。所有可用的数据均被提取出来,那些既没有被纳入,也没有通过联系研究作者来补充缺失数据。主要结局和评估方法:SRSE 治疗成功,住院死亡率和出院时残疾状况(使用改良的 Rankin 量表进行评估)。

结果:研究共纳入了 95 篇文章和 30 篇会议摘要,纳入了 1200 例非缺氧状态下 SRSE 患者(266 例患者可用于 meta 分析)。平均 SRSE 病程 36.3 天,平均年龄 40.8 岁,性别分布均匀。SRSE 患者具有显著的病因模式,急性脑部事件和未知病因分别占有所有病因的 41.6%和 22.3%。由酒精、药物或肿瘤引起的 SRSE 的报道很少。出院时无残疾至轻度残疾仅 26.8%(无残疾, 16 例[8.4%];无显著残疾和轻度残疾, 35 例[18.4%])。住院死亡率为 24.1%。经过长期治疗(超过 28 天)后死亡率趋于稳定,但癫痫中止的几率和中度至重度致残率增加。已明确的预后因素,如年龄和病因,与住院死亡率无关。对于已报道的治疗方案,如氯胺酮、苯巴比妥、其他巴比妥类药物、迷走神经刺激术和生酮饮食与最终结局无关。

结论:SRSE 患者因其护理模式(例如,对于无不良预后因素和未知/非恶性病因的年轻患者的长期治疗)和 SE 的自然病程不同而结局不同。长期治疗方案与较低的死亡率和较高的 SRSE 中止几率相关,但增加了中度至重度残疾的风险。

5.黄体酮及其衍生物治疗月经性癫痫:系统综述

Progesterone and its derivatives for the treatment of catamenial epilepsy: A systematic review

Seizure 2023 Jul;109:52-59. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.05.004

Nucera B, Rinaldi F, Dono F, Lanzone J, Evangelista G, Consoli S, Tappatà M, Narducci F, Troisi S, Trinkka E, Brigo F.

目的:月经性癫痫(CE)被定义为癫痫女性患者在月经周期的特定阶段发作频率增加。治疗通常包括非激素和激素治疗的联合。本系统综述总结了有关黄体酮及其衍生物治疗 CE 疗效的现有资料。

方法:我们进行了系统的文献检索,以确定研究纳入使用黄体酮及其衍生物(任何类型和剂量)治疗 CE 的研究数据。主要观察结果包括黄体酮及其衍生物对癫痫发作频率的影响。

结果:纳入 19 篇文章(457 例患者);四项是随机对照试验(两项比较黄体酮与安慰剂,两项比较去甲睾酮与安慰剂)。黄体酮一般在黄体期(第 15-25 天)或围月经期(第 23-25 天)使用,平均剂量为 10-30mg/天,最大剂量为 300mg/天。该疗法通常耐受性良好,但在随机对照试验中无效;相反,在病例报告和非对照研究中,它与癫痫发作频率的降低相关。

结论:尽管来自非对照研究的数据表明,黄体酮激素疗法可能对治疗 CE 有用,但其疗效尚未在对照试验中得到证实。黄体酮的抗癫痫作用可能是通过其活性代谢物四氢孕酮介导的,因此血浆检测这些激素是评估其疗效的必要条件。进一步的随机对照试验可以显示黄体酮及其衍生物的功效,进而解决这些药理学问题。

6. 癫痫发作后给予 2-脱氧-D-葡萄糖对疾病具有改善作用

2-Deoxy-D-glucose administration after seizures has disease-modifying effects on kindling progression

Epilepsy Res, 2023 Jul; 193:107169. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107169.

Thomas P Sutula, Scott T Wilson, Sheilah Franzoso, Carl E Stafstrom

背景：2-脱氧-D-葡萄糖(2DG)是一种葡萄糖类似物和可逆糖酵解的抑制剂，在多种癫痫模型中证实具有抗惊厥和抗癫痫作用。

目的：研究当以引起心脏毒性的剂量或低于剂量时，以及在诱发癫痫发作后的不同时间点服用 2DG 是否能减缓癫痫发作进程。

方法：在大鼠腹膜内给药 2DG，剂量为 250mg/kg，在每日两次诱发癫痫发作刺激前 30 分钟给药。

结果：研究发现：(1)2DG 在诱导发作刺激前 30 分钟以 37.5mg/kg 的剂量腹膜内给药时，使癫痫发作进展减慢近 2 倍；(2)2DG 腹膜内给药 37.5mg/kg，在诱导发作后立即给予时，也可减慢诱导发作进展，并且在诱发癫痫发作后可作用长达 10 分钟。

结论：癫痫发作后给 2DG 安全且耐受性好，其可以减少丛集性癫痫发作，改善人类反复癫痫发作的长期预后。

7. 眼睑肌阵挛癫痫综述

A comprehensive narrative review of epilepsy with eyelid myoclonia

Epilepsy Res, 2023 Jul; 193:107147. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107147. Epub 2023 Apr 26.

Kelsey M Smith, Elaine C Wirrell, Danielle M Andrade, Hyunmi Choi, Dorothee Kasteleijn-Nolst Trenité, Kelly G Knupp, Douglas R Nordli Jr, Antonella Riva, John M Stern, Pasquale Striano, Elizabeth A Thiele, Ifrah Zawar

摘要：癫痫伴眼睑肌阵挛(EEM)是一种全面性癫痫，以儿童发病为主，女性占 2:1。其包括：1、眼睑肌阵挛伴或不伴癫痫发作；2、闭眼诱发癫痫发作或脑电图改变；3、临床或脑电图呈现光敏感性。虽然眼睑肌阵挛是疾病的标志，但其他发作类型，包括失神发作和全面性强直阵挛发作也可能存在。EEM 被认为有遗传病因因素，大约三分之一的患者可能有阳性癫痫家族史。最近，在少数患者中发现了特定的基因突变，包括 SYNGAP1, NEXMIF, RORB 和 CHD2 基因。EEM 无随机对照试验，文献主要限于小规模的回溯性研究。广谱抗癫痫药物，如丙戊酸钠，左乙拉西坦，拉莫三嗪和苯二氮卓类药物是典型的用药。癫痫发作通常持续到成年，超过 50% 的 EEM 患者为耐药性癫痫。

8. 一种应用 FT-IR 光谱和非线性支持向量回归对丙戊酸进行治疗药物监测的新方法

A Novel Approach for Therapeutic Drug Monitoring of Valproic Acid Using FT-IR Spectroscopy and Nonlinear Support Vector Regression

J AOAC Int, 2023 Jul 17; 106(4): 1070-1076. doi: 10.1093/jaoacint/qsac146.

Aimen El Orche, Amine Cheikh , Joel B Johnson , Omar Elhamdaoui , Samira Jawhari, Faouzi Moulay El Abbes , Yahia Cherrah , Mohamed Mbarki , Mustapha Bouatia

研究背景：近年来的技术进步促进了个性化医疗从理论到临床实践的发展。然而，在治疗药物监测(TDM)等领域的进展仍然有些停滞。在已知的具有剂量-反应关系的药物中，TDM 可以提高患者的预后并降低医疗保健成本。传统的监测方法，如基于色谱法或免疫分析技术，成本较高和周转时间较慢，不适合实时或现场分析。

目的：在这项工作中，研究者提出了一种快速、直接、简单的方法，利用傅里叶变换红外光谱(FT-IR)结合化学计量技术对丙戊酸(VPA)进行治疗监测。

方法：建立含不同浓度 VPA 的人血浆样品的红外光谱数据库;通过参照法(免疫分析法)测定 VPA 含量对这些标本进行了表征。采用偏最小二乘回归(PLS)和支持向量回归(SVR)两种化学计量回归方法对 FT-IR 光谱进行处理。

结果：该结果为 FT-IR 光谱与 SVR 建模相结合估算人体血浆中 VPA 的有效性提供了很好的证据。在校正均方根误差和预测 RMSEC、RMSEP、R2Cal、R2Pred 以及残差预测偏差(RPD)方面，SVR 模型的预测能力优于 PLS 模型。

结论：该分析工具为临床实时 TDM 提供新方法。

9.片剂连续生产过程中的药物相变和水分再分配：二水卡马西平的案例研究

Drug Phase Transformation and Water Redistribution during Continuous Tablet Manufacturing: A Case Study of Carbamazepine Dihydrate

Mol Pharm.2023 Jul 3;20(7):3427-3437. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00063.

Bhushan Munjal, Kevin DeBoyace , Fengjuan Cao , Joseph F Krzyzaniak, Kapildev K Arora, Raj Suryanarayanan

近年来，连续的片剂制造技术已被用于获得几种新药的监管批准。虽然很大一部分活性药物成分以水合物的形式存在（其中水以化学计量掺入晶格中），但尚未研究在连续制造过程中，加工条件和配方组成对水合物脱水行为的影响。利用粉末 x 射线衍射法，研究者监测了二水卡马西平在含有二碱性磷酸钙、无水磷酸氢钙（dibasic calcium phosphate anhydrous, DCPA）、甘露醇或微晶纤维素的配方中的脱水动力学。在片剂生产的连续混合阶段，氮气流动和剧烈混合的联合作用促进了原料药的脱水。在 DCPA 存在时，脱水速度迅速且最为明显。脱水产物，无定形无水卡马西平，吸附了脱水释放的大量水。因此，脱水过程导致了水中粉末混合物的再分配。非晶脱水相的意外形成，往往比晶体相反应更强，值得关注 and 进一步研究。

10.局部加巴喷丁治疗外阴痛的疗效

Effectiveness of topical gabapentin in the treatment of vulvodynia: a narrative synthesis

Frontiers in Pain Research. DOI 10.3389/fpain.2023.1159268

Mehmet Ergisi, Alexander Law, Nishant Chaudhari, Stefania Tsatsari , Kim Lawson , Christopher Jenner

外阴痛是绝经前女性性交困难的主要原因，发病率较高，可引起性功能障碍。常采用多种方法共同治疗外阴痛。除了心理社会干预和物理治疗外，口服加巴喷丁等药物治疗也可用于治疗外阴痛。加巴喷丁的局部制剂在动物

模型和其在其他疼痛条件下的应用的病例报告中显示出了前景。局部用药还可以避免加巴喷丁的全身并发症如：思睡、头晕和外周水肿。该研究旨在对局部加巴喷丁治疗外阴痛的研究进行综述。主要结果是局部加巴喷丁治疗后疼痛评分发生变化。通过进行广泛的文献检索，确定了四项可纳入的研究。纳入的研究报告了治疗后疼痛措施的改善；然而，由于方法的异质性和局限性，无法得出结论。其中包括缺乏对照组、样本量小、缺乏患者随机化以及应用联合治疗。该综述支持未来实施双盲随机对照试验，以进一步研究局部加巴喷丁治疗外阴痛的疗效。

11. 电场敏感的普适性胶束纳米递药系统用于癫痫的按需治疗

Electro-responsive micelle-based universal drug delivery system for on-demand therapy in epilepsy

J Control Release, 2023 Jul 20;360:759-771. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.07.024.

Qi Zhang, Lin Yang, Yuyi Zheng, Xueqing Wu, Xiaojie Chen, Fan Fei, Yiwei Gong, Bei Tan, Qi Chen, Yi Wang, Di Wu, Zhong Chen

在多种类型的癫痫发作中，需要一种具有脑靶向能力的普适性药物递送系统（DDS）来提高抗癫痫治疗效果并减少副作用。在该研究中，研究者报道了一种基于胶束的普适性药物递送系统，该系统具有脑靶向能力和电敏感的特性，可用于抗癫痫药物的通用递送。该系统由二茂铁（Fc）偶联的 D- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯和两亲性嵌段共聚物制备，改善了不同抗癫痫药物的密封性。更令人关注的是聚乙二醇琥珀酸酯-二茂铁甲酸二聚体（TPGS-Fc）的内在性质，包括转铁蛋白受体介导的转运和外排泵抑制，使得该系统具有穿过血脑屏障的高渗透性。基于二茂铁的疏水-亲水转变，胶束可以对癫痫样放电做出反应，释放负载的抗癫痫药物。在急性、持续和慢性癫痫模型中，胶束改善了抗癫痫效果。总之，研究者开发了一种基于胶束的普适性药物递送系统，用于各种抗癫痫药物的递送，为不同癫痫发作的按需治疗提供一种很有前途的方法。

12. 苯巴比妥治疗酒精戒断综合征的疗效评价：系统综述和 Meta 分析

Evaluation of phenobarbital based approach in treating patient with alcohol withdrawal syndrome: A systematic review and meta-analysis

Am J Emerg Med 2023 Jul;69:65-75. doi: 10.1016/j.ajem.2023.04.002.

Ali Pourmand, Rashed AlRemeithi, Susan Kartiko, David Bronstein, Quincy K Tran

背景和目的：慢性和重度饮酒患者的酒精戒断综合征（AWS）可从轻度进展为重度，并伴随高发病率和死亡率。目前，用苯二氮卓类药物治疗 AWS 是标准的治疗方法，但由于其药理特性和作用机制，苯巴比妥也被认为是一种有效的一线治疗方法。研究者回顾相关文献，进行了一项 Meta 分析，并比较急诊科和重症监护室中诊断为酒精戒断综合征的患者的临床结果。

方法：研究者在 PubMed、Scopus 和 Web of Science 数据库中检索自成立数据库以来到 2022 年 6 月 30 日的文献检索。条件为随机试验和观察性（前瞻性或回顾性）研究包括在急诊室就诊并在急诊室和/或重症监护室接

受治疗且诊断为酒精戒断综合征的成年患者。主要结果是与苯二氮卓类药物相比，接受苯巴比妥治疗的患者的插管率。次要结果也包括癫痫发作率、住院率和 ICU 住院时间(LOS)。PROSPERO 的注册号为 CRD42022318862。

结果：研究者分析包括 12 项研究（1934 名患者）。在这些研究的 1934 名患者中，765 名（41.7%）接受了苯巴比妥治疗，1169 名（58.3%）接受了其他方式的酒精戒断治疗。用苯巴比妥治疗 AWS 患者不会影响其插管风险，因为苯巴比妥组和对照组的插管风险相似（RR 0.70，95%CI 0.36-1.38，P=0.31）。此外，与接受苯二氮卓类药物治疗的患者相比，接受苯巴比妥治疗的患者的癫痫发作率（RR 0.73，95%CI 0.29-1.89）和住院时间（标准化平均差-0.02，95%CI-0.26，0.21）或 ICU（SMD-0.02，95%CI-0.21，0.25）相似。

结论：使用苯巴比妥治疗 AWS 患者与使用苯二氮卓类药物治疗的插管率、ICU 住院时间或住院时间相似。然而，由于纳入了大多数观察性研究，并且本综述中评估的研究之间存在显著的异质性，因此尚需要采用强有力的方法进行进一步的试验研究。

13.分形分析评价抗癫痫药物对下颌骨骨质量的影响

Evaluation of the effect of antiepileptic drugs on mandibular bone quality by fractal analysis

Oral Radiol ,2023 Jul;39(3):563-569. doi: 10.1007/s11282-023-00671-0.

Berkhas Tumani Üstdal, Damla Soydan Çabuk, Aykağan oşgunarslan, Burcu Evlice, Ahmet Evlice

目的：抗癫痫药物（AED）主要用于控制癫痫的发作，常常需要长期服用。骨密度降低与抗癫痫药物的使用有关。本研究的目的是使用分形分析和全景片形态测量指数来确定抗癫痫药物对下颌骨质量的影响。

方法：在本研究中，使用 132 名患者（包括 66 名服用抗癫痫药物的患者和 66 名对照组患者）的牙科和医疗记录。对全景 X 线片进行分形分析（FA）、下颌全景指数（PMI）、下颌皮质宽度（MCW）和 Klemetti 指数（KI）测量。

结果：在所有指标中，研究组的平均值显著低于对照组（ $p < 0.000$ ）。研究组和对照组在 KI 分布方面存在统计学显著差异（ $p < .000$ ），研究组男性患者 ROI-2 和 ROI-3 的平均 FD 值显著低于对照组男性患者（ $p < 0.05$ ）。

结论：本研究显示了抗癫痫药物对骨代谢的副作用。牙医在检查癫痫患者时应注意颌骨骨质疏松的变化。

14.利用外泌体递送大麻素来对抗癌症

Exosomal delivery of cannabinoids against cancer

Cancer Lett ,2023 Jul 10;566:216243. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216243.

Sukhmandeep Kaur, Aakash Nathani, Mandip Singh

摘要

外泌体是源自内体的细胞外囊泡 (EVs) , 在细胞信号中发挥作用。由于其良好的生物相容性、靶向特异性、低毒性和免疫原性, 使得亲代细胞释放的囊泡能够成为靶向药物递送和癌症治疗应用有前景的选择。目前, 研究者正在探索 Delta-9-四氢大麻酚(THC)、大麻二酚(CBD)和其他大麻素, 例如大麻萜酚(CBG)、次氢大麻酚(THCV)、大麻色烯 (CBC) 等抗癌和抗增殖的特性, 已经提出了包括细胞周期阻滞、增殖抑制、自噬和凋亡的激活、粘附抑制、转移和血管生成等多种抗癌活性机制。外泌体可以被设计为具有肿瘤特异性的大麻素输送系统, 从而产生卓越的抗癌效果。该综述讨论了当前从各种来源分离外泌体的技术、特征以及装载大麻素的策略。研究者总结了具有抗癌活性的外泌体细胞的不同来源、大麻素对抗各种野生型和耐药肿瘤的作用机制以及大麻二酚在组蛋白修饰和癌症表现遗传学中的作用, 并列出了含有大麻素的外泌体对各种肿瘤和化疗引起的神经性疼痛的作用。

15.院前儿童癫痫发作的 EMS 反应和抗癫痫药物管理的全国差异

National Variation in EMS Response and Antiepileptic Medication Administration for Children with Seizures in the Prehospital Setting

Western Journal of Emergency Medicine, Volume 24, No. 4: July 2023

Maytal T. Firnberg, E. Brooke Lerner, PhD, MS, EMT-P, Nan Nan, MA. Chang-Xing Ma, PhD, Manish I. Shah, MD, MS N. Clay Mann, PhD, MS, MBA Peter S. Dayan, MD, MSc

背景和目的: 院前高级生命支持 (ALS) 对于改善癫痫患儿的患者预后至关重要, 然而有关全国院前 ALS 反应在这些儿童中的差异性的数据有限。本研究旨在确定美国境内癫痫患儿院前 ALS 反应和抗癫痫药物使用的差异情况。

方法: 我们分析了 2019 年全国急救医疗服务信息系统数据集中, 9-1-1 急救代码为癫痫的 19 岁以下儿童。我们将 ALS 反应定义为 ALS 医生、ALS 高级紧急医疗技师或 ALS 中级人员的反应。我们进行回归分析, 以确定 ALS 反应 (主要结果)、抗癫痫药物使用 (次要结果) 与年龄、性别、地点和美国人口普查区域之间的关联。

结果: 在 147,821 个儿童癫痫急救呼叫中, 88%接受了 ALS 反应。ALS 反应的发生与城市化程度相关, 与荒野地区 (调整后的比率比[aOR] 0.44, 0.39-0.49) 和农村地区 (aOR 0.80, 0.75-0.84) 相比, 城市地区更可能有 ALS 反应。在 129,733 次急救服务 (EMS) 激活中, ALS 急救人员对于患有癫痫的儿童, 仅有 9%接受了抗癫痫药物治疗。药物治疗与年龄 (aOR 1.008, 95%置信区间[CI] 1.005-1.010) 和性别 (aOR 1.22, 95% CI 1.18-1.27) 独立相关, 女性比男性更有可能接受药物治疗。在 11,698 名接受抗癫痫药物治疗的儿童中, 咪达唑仑是最常用的药物 (占 83%) 。

结论: 美国大多数儿童在院前接受了癫痫的 ALS 反应。尽管药物治疗不常见, 但大多数接受药物治疗的患者使用了咪达唑仑, 这是目前的标准治疗。进一步的研究应该确定到院前急救到达时仍然有癫痫发作的儿童比例, 并确定哪些患者最需要立即治疗。

16.非惊厥性癫痫持续状态的患病率和病因:接受催眠镇静药物治疗的患者 cEEG 背景活动的意义

Prevalence and Etiology of Non-Convulsive Status Epilepticus: Significance of Background Activity of the cEEG in Patients Under Hypnosedative Drugs Treatment

Epileptic Disord, 2023 Jul 5. doi: 10.1002/epd2.20096.

Kezban Aslan-Kara , Turgay Demir , Ümit Satılmış , Taylan Peköz , Şebnem Bıçakçı , Hacer Bozdemir

目的: 本研究的目标是确定长期脑电图 (long-term electroencephalography cEEG) 监测患者中抽搐性/非抽搐性/癫痫状态 (CSE/NCSE) 的发生率和电临床结果的预测价值, 以及其与重症监护病房 (ICU) 最常用药物的关联。

方法: 我们回顾性地收集了 2016 年至 2017 年间在 ICU 进行 cEEG 的 218 名患者的数据。根据 Salzburg 共识标准 (SCC) 评估 cEEG 用于 NCSE 诊断的结果。在 EEG 记录期间收集了患者的临床特征、用药情况和格拉斯哥昏迷评分 (GCS) , 并对 EEG 背景活动、波幅和最小-最大频率进行了评估。

结果: 患者的平均年龄为 57.09±18.9 岁 (16-95 岁) , 其中 49.1% (107 人) 为女性。在 218 名患者中, 32 人 (14.7%) 患有 CSE/NCSE; 38.9% (85 人) 在 EEG 记录之前有过抽搐发作, 其中 27% (23/85) 根据 cEEG 诊断为 CSE/NCSE。根据 SCC, 20.6% (27/131) 的患者正在使用抗癫痫药物 (AED) 和/或镇静药物 (HSD) ; 87 名未使用任何药物的患者中, 5.7% (5 人) 出现 CSE/NCSE 结果。对于 NCSE 诊断, 在 ICU 接受药物治疗的患者中, 背景活动振幅的截断值为 37.5 μ V, 敏感性为 65.6%, 特异性为 76.2% (AUC=0.690; $p<0.05$) 。在 EEG 中, 具有最小背景活动频率 ≥ 2.5 Hz 的电生理学发现频率较高 ($p<0.001$) 。

结论: CSE/NCSE 的结果在那些处于昏迷状态且有抽搐发作病史的患者中最为常见。在 ICU 中, 由于常用药物的使用, 很多情况下会漏诊 NCSE/NCSE。在接受镇静药物治疗的 ICU 患者中, cEEG 背景活动 $<37\mu$ V 时较少发现 NCSE 的电生理学发现。

17.舌下应用劳拉西泮作为成人癫痫突发事件的抢救治疗

Sublingual lorazepam as rescue therapy for seizure emergencies in adults.

Epilepsy Behav. 2023 Jul 3;145:109294. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109294.

Lelis IR, Krauss GL.

目的: 对于长时间(>5 分钟)或反复(24 小时内 ≥ 2 次)癫痫发作的患者, 有限的家庭急救是可行的。虽然这种早期癫痫发作治疗可能减少对急诊照护的需求, 但间歇性鼻内苯二氮卓制剂价格昂贵, 而地西洋灌肠通常让人难以接受。该研究意在确定护理人员是否可以使用舌下应用劳拉西泮口服浓缩溶液有效地治疗成人长时间和反复发作。

方法: 筛选 5 年间(2012-2017 年)在约翰霍普金斯癫痫中心使用舌下劳拉西泮治疗急性发作的患者。通过对患者和护理人员的调查, 确定癫痫发作模式和抗癫痫发作药物(ASM)的数量, 并在患者的医疗记录和图表中验证

了这一病史。在 2017-2018 年的 2 年时间里，研究人员调查了患者和护理人员对其最近一次使用舌下劳拉西洋溶液的反应，包括癫痫发作中止(用药后至癫痫发作停止<5 分钟或≤1 次重复癫痫发作)、24 小时内镇静和不良事件，以及冷藏是否限制了使用。

结果：共有 52 例患者在研究期间使用舌下劳拉西洋治疗急性发作(中位剂量 1mg，范围 0.5 ~ 2mg)。其中 48 例患者参加了治疗调查访谈。通常是家庭照顾者给予劳拉西洋(88%)；3 例患者自行使用。对患者最近使用舌下劳拉西洋治疗的反应进行了调查：66%(23/35)的反复发作患者报告在给予治疗后没有进一步的发作；70%(7/10)长时间癫痫发作的患者报告癫痫发作活动在治疗 5 分钟内停止。三名患者接受了先兆治疗，没有出现癫痫发作，在最近的使用中没有严重的不良事件：31%的患者出现了中度/重度镇静。值得注意的是，98%的劳拉西洋通常是用冷却器冷藏的，44%的人表示这限制了治疗的可及性。治疗满意度高：79%的人报告获得紧急治疗使他们感到更安全。

结论：舌下劳拉西洋溶液家庭治疗可能有效中断长时间和反复癫痫发作。家庭剂量为 0.5~2mg，患者未出现镇静并发症，对治疗满意度高。

18.母亲应用硫酸镁预防足月新生儿癫痫发作

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

Am J Perinatol. 2023 Jul;40(9):923-928. doi: 10.1055/a-2011-8369. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36634701.

Chornock R, Trieu E, Kawakita T, Dean B, Overcash R.

目的：本研究旨在评估母亲应用硫酸镁(MgSO₄)预防足月新生儿癫痫发作。

方法：研究设计：这是一项单中心回顾性队列研究，研究对象为 2013 年 1 月至 2020 年 12 月期间所有需要 MgSO₄ 治疗以预防癫痫发作的足月单胎妊娠妇女及其各自的新生儿结局。我们的主要结局是新生儿重症监护病房(NICU)入院。研究者比较了分娩前接受 MgSO₄ 治疗 24 小时或更长时间的妇女和接受 MgSO₄ 治疗不到 24 小时的妇女的结果。采用多变量 logistic 回归计算校正优势比(aOR)和 95%置信区间(95%CI)，双变量分析对 p<0.05 的变量进行控制。

结果：834 名妇女中，173 名(20.7%)新生儿入住 NICU。与 MgSO₄ 治疗少于 24 小时的妇女相比，接受 MgSO₄ 治疗 24 小时或更长时间的妇女更有可能在住院期间将新生儿送入 NICU(27.3%vs.18.9%；p=0.01)，更多需要立即入住 NICU(24.6%vs.18.3%；p<0.01)，以及更多因新生儿嗜睡入院。在调整协变量后，只有新生儿嗜睡导致的 NICU 入院仍然具有统计学意义(aOR:4.78[95%CI:1.50-15.21])。

结论：延长 MgSO₄ 治疗 24 小时或更长时间与新生儿嗜睡导致新生儿入院的几率增加有关。

19.利用抗癫痫药物治疗癌症的证据

The evidence for repurposing anti-epileptic drugs to target cancer.

Mol Biol Rep. 2023 Jul 7. doi: 10.1007/s11033-023-08568-1.

Aroosa M, Malik JA, Ahmed S, Bender O, Ahemad N, Anwar S.

抗癫痫药物是一种多功能药物，具有在药物再利用方法中用于功能性药物制剂的潜力。该文综述了抗癫痫药物的抗癌特性以及癌症和癫痫相互关联的通路。研究的重点主要是那些已经进入临床试验并取得积极结果的药物，以及那些在临床前研究中提供良好结果的药物。许多因素导致癌症治疗失败，如耐药性、肿瘤异质性和费用；探索所有有效治疗的替代方案非常重要。通过药物再利用的方法，从已经临床验证和批准的药物中发现新的抗肿瘤分子，是寻找新的药物靶点的关键。基因组学、蛋白质组学和其他计算方法的进步加快了药物再利用的速度。本文综述了抗癫痫药物在不同脑癌和肿瘤进展中的潜力。丙戊酸、奥卡西平、拉考沙胺、拉莫三嗪和左乙拉西坦均显示出对不同癌症潜在有益效果的药物。抗癫痫药物可能是辅助癌症治疗的一个很好的选择，但还需要进一步研究其在治疗癌症临床试验中的疗效。

20.生活质量低下、抗癫痫药物数量增加以及缺乏护理人员的支持与墨西哥成年癫痫患者的内化污名有关

Low quality of life, increased number of anti-seizure drugs, and the lack of caregiver support are associated with internalized stigma in adult Mexican patients with epilepsy

Epilepsy Behav 2023 Jul;144:109268. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109268.

Adriana Ochoa-Morales , Ana Fresan-Orellana , Miguel Ángel Ramírez-García , Horacio Márquez-González , Iris E Martínez-Juárez , Mayra López-Uribe , Carol Zuniga-García , Aurelio Jara-Prado , Jorge Luis Guerrero-Camacho , David José Dávila-Ortiz de Montellano

背景：癫痫患者（PWE）在整个历史上一直受到污名化，这一因素可能会影响他们在日常生活中的表现。在墨西哥，人们对可能影响内化污名的因素知之甚少。

目的：评估成年癫痫患者的内化污名，及其与生活质量、认知和抑郁症状以及临床人口学特征的关系。

方法：我们对在国家神经病学和神经外科研究所 Manuel Velasco Suárez (NINNMVS) 接受治疗的癫痫患者进行了一项连续抽样的横断面研究。评估了社会人口学和临床数据、抑郁症状 (Beck 抑郁量表, DBI)、认知功能 (MoCA 量表)、生活质量 (QOLIE-31 量表) 和内化污名 (King 内化污名量表, ISS)。在连续变量和 ISS 之间进行相关性分析，以选择具有统计学意义的变量，并将其与虚拟变量一起纳入多元线性回归模型，以解释内化污名。

结果：128 名患者中，74 名 (58%) 为女性；38% 的患者有超过 20 年的癫痫病史。此外，39% 的患者出现抑郁症状，约 60% 的患者表现出潜在的认知障碍。选择与 ISS 相关的具有统计学意义的变量以及用于多元线性回归分析的虚拟变量。所得模型纳入了 QOLIE-31 总分 ($\beta=-0.489$)、抗癫痫药物的数量 (ASD, $\beta=0.253$) 和那些没有护理人员支持的患者 ($\beta=-0.166$)，调整后的 R² 值为 0.316。

结论：生活质量下降、抗癫痫药物数量增加以及缺少护理人员支持的患者影响了墨西哥癫痫患者内化污名的轻度至中度变化。因此，有必要继续研究影响内化污名的其他可能因素，以制定有效的策略来减少其对癫痫患者的负面影响。

21. 奥卡西平在水环境中由-OH 自由基引发的降解机制、动力学和生态毒性的理论见解

Theoretical insights into the degradation mechanisms, kinetics and eco-toxicity of oxcarbazepine initiated by OH radicals in aqueous environments

J Environ Sci (China), 2023 Jul;129:189-201. DOI: 10.1016/j.jes.2022.08.022.

Yanhui Sun, Ming Li, Mohammad Hassan Hadizadeh, Lin Liu, Fei Xu

奥卡西平(OXC)作为一种抗惊厥药，因其对水生生物的潜在威胁而受到广泛关注。本文利用密度泛函理论研究了OH自由基在水环境中引发OXC降解的机理和动力学。目前的研究不仅发现一共有14种OH加成途径，其中右侧苯环C8位置加成是最脆弱的途径，产生中间的IM8；还探索了由OH自由基引发的H夺取反应，其中发现七元碳杂环上的亚甲基(C14)的提取位点是最佳路径。计算结果表明，OXC与OH自由基的总速率常数为 $9.47 \times 10^9 (\text{mol/L})^{-1} \text{sec}^{-1}$ ，在298K时 $[\cdot\text{OH}]$ 为 10^{-11}mol/L ，半衰期为7.32s。此外，分支比值显示，OH的添加(89.58%)比H的提取(10.42%)更有利。为进一步了解OXC及其转化产物对水生生物的潜在生态毒性，本文采用ECOSAR软件对OXC及其转化产物的急性毒性和慢性毒性进行了评价。毒性评价结果表明，降解产物OXC-2OH, OXC-4OH, OXC-10-10OH, and OXC-10H'对鱼类和水螅均无毒。相反，绿藻对这些化合物更敏感。本文为OH自由基降解OXC提供了更为丰富的研究，并增加了对药物和个人护理产品(PPCPs)水氧化过程的理解。

22. 钠通道阻滞剂在SCN1A基因Thr226Met变异中的应用:1例病例报道

Use of sodium channel blockers in the Thr226Met pathologic variant of SCN1A: A Case report

Neuropediatrics, 2023 Jul 19. DOI: 10.1055/a-2133-5343.

Brenda Carolina Najera Chavez, Lea Seeber, Klaus Goldhahn, Axel Panzer

SCN1A基因的Thr226Met突变与不同于Dravet综合征的早发性婴儿发育性癫痫性脑病(EIDEE)的临床进展有关。突变的通道常常伴有电生理机制功能的异常激活或丧失。既往的研究中已经描述了使用钠通道阻滞剂(SCB)来抵消这种功能的激活，并且伴有其他钠通道亚型突变的患者服用SCB也是安全的，并不会导致病情恶化。研究者报道了SCB在一名携带SCN1A Thr226Met突变的儿童中的使用，该儿童患有早发耐药的游走性发作以及发育迟缓。在治疗过程中，拉考沙胺可以显著降低患儿的癫痫发作频率，而脑电图(EEG)所提示的癫痫活动只有轻微的改善。加用卡马西平治疗后，脑电图所提示的病性放电显著减少，并改善了患儿感觉运动的发育。尽管治疗过程中患儿总体情况有所改善，但同时也出现了热性惊厥和非癫痫性右手抽搐。在这例含有Thr226Met突变的EIDEE中，我们证明了SCB的有益药理干预，这与当前文献中描述的结果相反。我们的报告鼓励携带这类基因突变的患者在疾病早期谨慎使用SCB。

感谢

吉林省抗癫痫协会青年委员会和癫痫共病专委会（按姓氏笔画为序）

- | | |
|-----------------|-----------------|
| 王玲玲（北华大学附属医院） | 冯俊燕（吉林大学第一医院） |
| 孙万庆（吉林大学第一医院） | 孙亚娟（吉林大学中日联谊医院） |
| 孙凯（吉林大学第一医院） | 吴雪梅（吉林大学第一医院） |
| 张昊琼（吉林大学第一医院） | 张波（吉林大学第一医院） |
| 张洪波（吉林大学第一医院） | 张馨月（吉林大学第一医院二部） |
| 张巍（吉林大学第一医院） | 张亚男（吉林大学第一医院） |
| 李光健（吉林大学第一医院） | 李楠（吉林大学第一医院） |
| 杨诺（吉林大学第一医院） | 单玲（吉林大学第一医院） |
| 国琦（吉林大学中日联谊医院） | 岳小静（吉林大学第一医院） |
| 陈艳艳（长春市第六医院） | 陈晨（吉林大学第一医院） |
| 姜慧轶（吉林大学第一医院二部） | 赵丹（吉林大学中日联谊医院） |
| 赵丹阳（吉林大学第一医院） | 赵腾（吉林大学第一医院二部） |
| 郑昭时（吉林大学中日联谊医院） | 殷卓琳（吉林省人民医院） |
| 郝小生（吉林大学第一医院） | 高健博（吉林大学第一医院） |
| 解文菁（吉林大学第二医院） | 蔡梦潭（吉林大学第一医院） |
| 黎萍（吉林大学第二医院） | |