



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS

2023年9月(第二十期)

本期责任编辑：王中原教授
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..... 1-6

药物研究..... 7

大麻二酚..... 7

- 1.采用高速离心分配色谱法从大麻提取物中分离大麻二酚和大麻二酚酸..... 7
- 2.应用正交策略分析花生四烯酸乙醇酰胺和大麻二酚的潜在细胞靶点..... 7
- 3.大麻二酚的遗传毒性评估..... 8
- 4.口服大麻二酚对未经治疗的高血压患者 24 小时动态血压和动脉硬化的影响:一项双盲、安慰剂对照、交叉试验研究..... 8
- 5.大麻二酚治疗神经发育障碍的系统综述..... 9
- 6.大麻素在癫痫儿童中的应用:一项系统综述..... 9
- 7.平衡大麻使用的风险和益处:随机对照试验和观察性研究的伞状荟萃分析综述..... 10
- 8.大麻二酚作用的分子和细胞机制..... 11
- 9.大麻二酚辅助肉毒杆菌毒素治疗眼睑痉挛——一项随机的初步研究..... 11
- 10.大麻二酚纳米乳剂用于眼部治疗——抗炎, 伤口愈合活性及其在体外人工角膜替代物中的生物利用度.... 12
- 11.大麻二酚部分通过与海马 D1 样多巴胺受体的作用抑制甲基苯丙胺的奖赏特性..... 12
- 12.大麻二酚和帽柱木碱在减轻小鼠紫杉醇诱导的机械性痛觉超敏、急性镇痛作用和计划控制性反应方面表现出不同的交互作用..... 13
- 13.大麻二酚通过降低雄性 Wistar 大鼠皮质边缘环路的神经炎症标记物和神经元活性来调节慢性神经病理性疼痛厌恶行为..... 14
- 14.在开放标签扩大受试研究中高纯度大麻二酚和抗癫痫发作药物的潜在药物-药物相互作用的最终分析..... 14

森巴考特..... 15

- 1.森巴考特和氯巴占联合用药作为抗 GAD65 抗体相关自身免疫相关性癫痫的个体化治疗..... 15
- 2.森巴考特治疗高度难治性局灶性癫痫患者:一项回顾性真实世界研究..... 16
- 3.在化学和电诱发的啮齿动物癫痫模型中森巴考特的抗惊厥作用..... 17

氯巴占..... 18

- 1.50 岁及以上耐药性癫痫患者对氯巴占添加治疗耐受性的研究..... 18

芬氟拉明..... 19

- 1.芬氟拉明治疗 DRAVET 综合征: 随机、安慰剂对照 3 期临床试验的结果..... 19

拉考沙胺..... 20

- 1.拉考沙胺辅助治疗儿童癫痫综合征伴全面性癫痫发作的安全性、耐受性和有效性:2 期开放标签探索性试验..... 20

| | |
|--|-----------|
| 2.拉考沙胺治疗儿童局灶性癫痫的有效性和安全性:一项真实世界研究..... | 21 |
| 3.新型装载拉考沙胺并包覆壳聚糖的鼻腔微体:一种靶向大脑以控制部分性癫痫发作的可能途径..... | 22 |
| 吡仑帕奈 | 22 |
| 1.日本癫痫患者静脉注射吡仑帕奈作为口服制剂的替代..... | 22 |
| 2.控制不佳的儿童局灶性癫痫患者(4-12岁)吡仑帕奈辅助治疗的安全性和有效性的开放标签研究:日本亚组分析..... | 23 |
| 3.吡仑帕奈单药治疗局灶性癫痫的疗效和安全性:中国东部地区的真实世界经验..... | 24 |
| 布瓦西坦 | 25 |
| 1.布瓦西坦辅助治疗儿童癫痫患者的长期安全性和有效性:一项开放标签的随访试验..... | 25 |
| 左乙拉西坦 | 26 |
| 1.半固体肠内营养素改变大鼠口服左乙拉西坦的药代动力学..... | 26 |
| 2.左乙拉西坦对脂多糖所致大鼠认知功能障碍、神经炎症、氧化应激和神经元凋亡的影响..... | 27 |
| 3.左乙拉西坦和咪达唑仑与单用咪达唑仑一线治疗儿童全面性惊厥性癫痫持续状态(LEV-MID研究):一项随机对照试验..... | 27 |
| 4.左乙拉西坦在神经危重症患者癫痫预防中的应用..... | 28 |
| 艾司利卡西平 | 29 |
| 1.艾司利卡西平所致低钠血症:一项回顾性单中心真实临床实践研究..... | 29 |
| 2.在英国和爱尔兰共和国使用醋酸艾司利卡西平13年的经验:安全性视角..... | 29 |
| 卢非酰胺 | 31 |
| 1.抗癫痫发作药物联合卢非酰胺治疗LENOX-GASTAUT综合征的建议:叙述性综述和专家意见..... | 31 |
| 丙戊酸 | 32 |
| 1.丙戊酸诱导的大鼠自闭症谱系障碍与杏仁核小清蛋白中间神经元功能障碍及AMPK/SIRT1/PGC1A信号通路下调有关..... | 32 |
| 2.丙戊酸(VPA)暴露可导致小鼠胎盘的血管生成基因(NRP-1、VEGFA、VEGFR-2和sFlt1)表达及组织学形态改变..... | 32 |
| 3.门诊诊疗中育龄期妇女的丙戊酸处方:2018-2019年全国门诊医疗数据分析..... | 33 |
| 不良反应 | 34 |
| 1.药物引起的高氨血症..... | 34 |
| 2.HLA-B*53:01是非裔美国人苯妥英等抗癫痫药物致肝损伤的重要危险因素..... | 34 |
| 3.抗癫痫发作药物对癫痫儿童精神障碍的影响:既是挑战又是机遇?..... | 35 |
| 4.美国胎儿期暴露于抗癫痫发作药物(MONEAD研究)的3岁儿童的认知结局:一项前瞻性、观察性队列研究..... | 35 |

| | |
|--|----|
| 5.一项回顾性比较分形与放射形态学分析评估三代抗癫痫药物对下颌骨的影响..... | 36 |
| 6.怀孕期间使用生酮饮食会影响后代神经系统发育吗? – FTIR 显微光谱研究..... | 37 |
| 7.抗癫痫发作药物对内侧颞叶癫痫的认知影响..... | 37 |
| 8.癫痫患者低钠血症的发病率趋势和危险因素:一项大规模真实世界数据研究..... | 38 |
| 9.癫痫患者妊娠期单药治疗:儿童先天性畸形结局..... | 38 |
| 10.抗癫痫发作药物作为偏头痛的预防措施:呼吁采取行动消除致畸和神经发育风险..... | 40 |

临床试验..... 41

| | |
|--|----|
| 1.个体化顺势疗法药物辅助治疗儿童癫痫:一项双盲、随机、安慰剂对照试验..... | 41 |
| 2.一线抗癫痫发作药物替代治疗儿童耐药性癫痫的疗效和安全性:一项随机对照试验方案..... | 42 |
| 3.妊娠 30-34 孕周产前静脉注射镁与后代神经发育结局: MAGENTA 随机临床试验..... | 42 |

临床研究..... 44

| | |
|---|----|
| 1.自发性脑出血后预防性应用抗癫痫发作药物:一项最新的系统综述和荟萃分析..... | 44 |
| 2.儿童院外急救治疗偏离国家的剂量建议..... | 45 |
| 3.与儿童难治性惊厥性癫痫持续状态有关的早期临床变量..... | 45 |
| 4.马来西亚癫痫持续状态的管理:当前实践和治疗差距的全国调查..... | 46 |
| 5.口服抗凝剂和抗癫痫发作药物之间药物-药物相互作用可能性的初步研究:一个临床观点..... | 47 |
| 6.癫痫的耐药性..... | 47 |
| 7.癫痫性痉挛治疗后父母报告的不准确性:少报和多报..... | 48 |
| 8.MRI 引导下激光间质热疗治疗外侧颞叶癫痫后的停药..... | 48 |
| 9.长期护理中成簇癫痫发作的紧急终止治疗..... | 49 |
| 10.大麻使用合法化后对加拿大癫痫患者的全国性调查..... | 50 |
| 11.妊娠期抗癫痫发作药物管理:是越早越频繁地监测就越好吗?..... | 50 |
| 12.评论:海湾地区癫痫管理中合理使用品牌和仿制抗癫痫发作药物的共识指南..... | 51 |
| 13.不同儿科部门对癫痫持续状态的管理:神经科、重症监护和急诊医学..... | 52 |
| 14.女性癫痫患者的妊娠特征和后代的不良结局:一项来自中国大陆的前瞻性注册研究..... | 52 |
| 15.新诊断癫痫患者的临床特征对抗癫痫发作药物剂量的影响..... | 53 |
| 16.贝海拾珠:颞叶癫痫发作期心脏停搏的严重病例..... | 54 |
| 17.澳大利亚急性缺血性卒中患者抗癫痫发作药物从老一代转向新一代:一项基于人群的研究..... | 54 |
| 18.改良阿特金斯饮食治疗成人耐药性癫痫的应激生物标志物-一项前瞻性研究..... | 55 |
| 19.非裔和加勒比裔美国人癫痫患者的药物自我管理:药物信念和癫痫知识的作用..... | 56 |
| 20.在伴或不伴智力残疾的耐药性癫痫患者中从左乙拉西坦到布瓦西坦的快速转换:一项自然病例对照研究..... | 56 |
| 21.癫痫药物治疗的进展:对新近药物的药效学方法的深入了解..... | 57 |

| | |
|---|----|
| 22.新的 GABA 靶向疗法治疗癫痫发作和癫痫: I. GABA 作为癫痫活动调节剂的作用和最近批准的作用于 GABA 系统的药物..... | 57 |
| 23.新的 GABA 靶向疗法治疗癫痫发作和癫痫: II.临床开发中的治疗..... | 58 |
| 24.癫痫预后的遗传影响:全外显子组测序和医疗记录数据链接研究..... | 59 |
| 25.急诊静脉注射二线抗癫痫发作药物的指征..... | 59 |
| 26.评估临床可操作的药物遗传学标记物以分层抗癫痫发作药物..... | 60 |
| 27.耐药性癫痫:定义、病理生理学和管理..... | 61 |
| 28.急性症状性癫痫持续状态: 拆分或集中? 一种基于真实世界数据的分类建议..... | 61 |
| 29.女性癫痫患者接受辅助生殖技术时的癫痫发作控制..... | 61 |
| 30.五种广谱抗癫痫发作药物辅助治疗难治性癫痫的疗效和安全性: 系统综述和网络荟萃分析..... | 62 |
| 31.在成人癫痫患者中, 与癫痫发作控制有关的是服用抗癫痫发作药物的数量而不是血脂..... | 63 |
| 32.“难治性癫痫持续状态”的难治性有多大?治疗策略和临床结果的回顾性研究..... | 63 |
| 33.伴和不伴癫痫诊断的养老院居民抗癫痫药物处方的趋势..... | 64 |
| 34.处理阿哌沙班和扑米酮的药物-药物相互作用: 一篇病例报道..... | 65 |

药物检测和代谢..... 66

| | |
|---|----|
| 1.应用 UHPLC-MS/MS 同时测定人血浆中 24 种抗癫痫药物及其活性代谢物..... | 66 |
| 2.干燥末梢血中拉考沙胺、拉莫三嗪和左乙拉西坦浓度行治疗药物监测的转换因子验证..... | 66 |
| 3.托吡酯在中国癫痫患儿人群中的药代动力学..... | 67 |

基础研究..... 68

| | |
|--|----|
| 1.ADROPIN 对青霉素诱导的癫痫大鼠癫痫发作活动的影响..... | 68 |
| 2.(+)-冰片对映体通过降低兴奋性谷氨酸传递改善癫痫发作..... | 68 |
| 3.KCNQ2 孔道突变相关的癫痫性脑病的功能特点和体外药物治疗..... | 69 |
| 4.揭示苯妥英钠如何引发肝损伤和埃及巴兰果提取物的潜在保护作用:探索 NRF2/MAPK/ BECLIN-1 信号通路..... | 69 |
| 5.非竞争性 γ -氨基丁酸转运蛋白-1 抑制剂 E2730 抑制大鼠慢性内侧颞叶癫痫模型的癫痫发作..... | 70 |
| 6.神经炎症捕获纳米气泡用于小胶质细胞神经元单元调节抗癫痫..... | 71 |
| 7.辅助亚基 CORNICHON-2 对 GLUA2-T5 突触复合物脱敏、多胺嵌段和抗癫痫药吡仑帕奈抑制的调节..... | 71 |
| 8.五味子乙素对斑马鱼幼体和小鼠的计算机模拟分析、抗惊厥活性和毒性评价..... | 72 |
| 9.优化斑马鱼幼体戊四氮诱导的癫痫发作模型用于咖啡因和托吡酯相互作用的研究..... | 72 |
| 10.HCN1 癫痫:从遗传学和机制到精确治疗..... | 72 |
| 11.体外研究是否有助于抗癫痫发作治疗的开发和使用?ILAE/AES 联合翻译工作队的报告..... | 73 |
| 12.急性托吡酯给药对吗啡戒断综合征及中枢神经系统脑源性神经营养因子的影响..... | 73 |
| 13.KLOTHO 可能具有抗癫痫发作特性..... | 74 |

| | |
|---|----|
| 14.托吡酯不会改变围青春期雌性 Wistar 大鼠的主动脉内皮功能..... | 74 |
| 15.癫痫抑制基因:它们能带动新的癫痫治疗靶点的发现吗? | 75 |
| 16.磺胺类:一类抑制动力蛋白 I GTP 酶和网格蛋白介导的内吞作用的芳基磺胺类药物, 在动物模型中具有抗癫痫发作作用..... | 75 |

药物研究

大麻二酚

1.采用高速离心分配色谱法从大麻提取物中分离大麻二酚和大麻二酚酸

Effective isolation of cannabidiol and cannabidiolic acid free of psychotropic phytocannabinoids from hemp extract by fast centrifugal partition chromatography

Matej Maly, Frantisek Benes, Zuzana Binova, Marie Zlechovcova, Petr Kastanek, Jana Hajslova, Analytical and Bioanalytical Chemistry. 2023 Aug;415(19):4827-4837. doi: 10.1007/s00216-023-04782-9. PMID: 37382652

大麻二酚(CBD)及其前体大麻二酚酸(CBDA)是大多数大麻品种中的主要植物大麻素。为了确保安全使用, 需从大麻中提取有效成分, 并去除 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -THC)和 Δ^9 -四氢大麻酚酸(Δ^9 -THCA-A)。本研究中, 我们应用高速离心分配色谱法(FCPC)从大麻提取物中分离出无精神活性的CBD和CBDA, 这是对逆流制备色谱法的一种挑战。对38种混合物溶解的溶剂体系进行测试, 以确定适合的双相体系。根据测定的分配系数(KD)和分离因子(α), 得到了正庚烷:乙酸乙酯:乙醇:水(1.5:0.5:1.5:0.5;V:V:V:V)为最佳溶剂混合物。采用UHPLC-HRMS/MS对所收集的组分进行目标分析, 确定了17种最常见的大麻素的洗脱谱。在实验条件下, 分离得到的CBD和CBDA的纯度分别为98.9%和95.1% (w/w), 不含 Δ^9 -THC和 Δ^9 -THCA-A; 利用UHPLC-HRMS对内部光谱库进行筛选, 仅检测到大麻提取物中含有微量的其他生物活性化合物。

2.应用正交策略分析花生四烯酸乙醇酰胺和大麻二酚的潜在细胞靶点

Orthogonal Strategies for Profiling Potential Cellular Targets of Anandamide and Cannabidiol

Tang G, Lim YJ, Wang W, Ye Z, Zhang CJ, Yao SQ. Orthogonal Strategies for Profiling Potential Cellular Targets of Anandamide and Cannabidiol. Chemistry. 2023 Aug 1;29(43):e202300682. doi: 10.1002/chem.202300682. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37265377.

人类内源性大麻素系统通过复杂的脂质信号网络调节大量的生理过程, 包括多种大麻素及其各自的受体——大麻素受体1 (hCB1 R)和大麻素受体2 (hCB2 R)。花生四烯酸乙醇酰胺(AEA)和大麻二酚(CBD)是大麻素的主体成分, 它们通过受体产生各种有益或有害的作用。越来越多的证据表明, 有潜在的大麻素靶点导致了相应的作用。但是既往药理学研究并未发现与潜在靶点的密切关系。据我们所知, 还没有关于CBD的化学蛋白质组学研究。现在我们运用最新开发的“无标记”2D-TPP(二维热蛋白质组分析)方法, 确定了AEA和CBD的几个新的假定靶点。将这些交互图谱与基于亲和力的蛋白质分析(AfBPP)平台所获得的交互图谱进行比较, 我们发现了同时具有共性及特异性的蛋白质靶点。随后对选定蛋白的靶点验证让我们得出2D-TPP策略与AfBPP能够很好地互补。

3.大麻二酚的遗传毒性评估

Genotoxicity evaluation of cannabidiol

Henderson RG, Welsh BT, Trexler KR, Bonn-Miller MO, Lefever TW. Genotoxicity evaluation of cannabidiol. Regul Toxicol Pharmacol. 2023 Aug;142:105425. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105425. Epub 2023 Jun 3. PMID: 37271419.

将大麻二酚(CBD)用于个人健康管理已引起了公众的极大兴趣。然而,关于CBD的安全性数据有限,缺乏对其潜在遗传毒性的高质量研究。由于使用的试剂(例如,低纯度CBD)和/或研究设计导致现有研究的质量受到局限,因此一些全球监管机构强调遗传毒性是CBD的重要数据缺口。为了解决这一缺口,根据经合组织测试指南,我们应用三种遗传毒性试验研究了纯CBD提取物的潜在遗传毒性。在体外微生物回复突变实验中,无论是否代谢活化,最大5000 μ g/皿的CBD对鼠伤寒沙门氏菌TA98、TA100、TA1535和TA1537菌株以及大肠杆菌WP2 uvrA菌株的诱导突变均为阴性。在体外微核试验中,无论有无代谢活化,浓度最高达10-11 μ g/mL的CBD对人TK6细胞的诱导结果呈阴性。最后,在雄性和雌性大鼠体内进行的微核试验中,高达1000 mg/kg-bw/d的CBD的遗传毒性效应呈阴性。生物分析证实CBD及其主要代谢物7-羧基CBD血浆水平与剂量相关。总之,这些试验表明CBD不太可能造成遗传毒性危害。

4.口服大麻二酚对未经治疗的高血压患者24小时动态血压和动脉硬化的影响:一项双盲、安慰剂对照、交叉试验研究

The Influence of Oral Cannabidiol on 24-h Ambulatory Blood Pressure and Arterial Stiffness in Untreated Hypertension: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Pilot Study

Dragun T, Brown CV, Tulppo MP, Obad A, Dujic Ž. The Influence of Oral Cannabidiol on 24-h Ambulatory Blood Pressure and Arterial Stiffness in Untreated Hypertension: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Pilot Study. Adv Ther. 2023 Aug;40(8):3495-3511. doi: 10.1007/s12325-023-02560-8. Epub 2023 Jun 8. PMID: 37291376.

引言:研究表明大麻二酚可以急剧降低血压正常人群的血压及动脉硬化程度;然而,尚不清楚这一作用是否适用于未经治疗的高血压患者。本研究目的是进一步检验大麻二酚对高血压患者的24小时动态血压和动脉硬化的影响。

方法:在这项随机、安慰剂对照、双盲、交叉研究中,16名未经治疗的高血压(高血压病1级、2级)志愿者(8名女性)在24小时内口服大麻二酚(150mg/8h)或安慰剂。测量24小时动态血压和心电(ECG)监测,评估动脉硬化度和心率变异性。身体活动和睡眠也同时被记录下来。

结果:两组患者之间的身体活动、睡眠模式和心率变异性相近,但在24小时后,大麻二酚组的动脉硬化度(~0.7 m/s)、收缩压(~5 mmHg)和平均动脉压(~3 mmHg)均显著低于安慰剂组($P < 0.05$)。睡眠期下降程度更大。口服大麻二酚的安全性及耐受性良好,无新的持续性心律失常事件发生。

结论:我们的研究结果表明,急性使用大麻二酚超过24小时可以降低未经治疗的高血压患者的血压和动脉硬化程度。在已治疗和未经治疗的高血压患者中大麻二酚的临床应用及长期使用的安全性仍有待确定。

5.大麻二酚治疗神经发育障碍的系统综述

A systematic review of cannabidiol trials in neurodevelopmental disorders.

Parrella NF, Hill AT, Enticott PG, Barhoun P, Bower IS, Ford TC. *Pharmacol Biochem Behav.* 2023 Sep;230:173607. doi: 10.1016/j.pbb.2023.173607. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37543051

大麻提取的化合物，如大麻二酚（CBD）和 δ 9-四氢大麻酚乙醇（THC），越来越多地被用于临床治疗。这些植物大麻素具有多种生物靶点，包括人体的内源性大麻素系统。越来越多的科学家对使用 CBD（一种不令人成瘾的化合物）改善神经发育障碍相关症状非常感兴趣。然而，在这些患者中，其作为药物干预的适用性尚未得到可靠的证实。本系统综述检查了 9 项已发表的随机对照试验（RCTs），探讨了 CBD 对被诊断为注意缺陷多动障碍、自闭症谱系障碍、智力残疾、抽动秽语综合征和复杂运动障碍的个体的安全性和有效性。检索了 Medline、CINAHL complete、PsycINFO 和 EMBASE 四个数据库，纳入标准是随机对照试验，涉及 CBD 和有神经发育障碍的受试者。没有出版年份或语言限制。从确定的符合条件的文章列表中提取相关数据，在作者之间交叉核对数据以确保一致性。几项试验显示了潜在的疗效，尽管这种可能性目前在随机对照试验中过于不一致，无法明确地指导临床使用。在纳入的试验中，研究特征、治疗特性和结果差异很大。由于缺乏可比较的随机对照试验，CBD 作为神经发育障碍药物治疗的适用性在很大程度上尚不确定。迫切需要一个更强有力的证据来证实安全性和有效性概况，并指导大麻提取化合物在神经发育障碍中不断扩大的临床应用。普洛斯彼罗注册号：CRD42021267839。

6.大麻素在癫痫儿童中的应用:一项系统综述

The use of cannabinoids in children with epilepsy: A systematic review

da Silva Rodrigues D, Santos Bastos Soares A, Dzioli Franco Bueno C. *Epilepsy Behav.* 2023 Aug;145:109330. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109330. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37390729

引言: 儿童癫痫综合征有时为药物难治性。现在越来越多的研究探索大麻素，特别是大麻二酚治疗癫痫综合征。本文的目的是评估在文献中关于使用大麻素治疗儿童癫痫的科学证据。

方法: 这是一篇基于系统综述和 meta 分析的首选报告项目（PRISMA）的系统文献综述，在 SCIELO、Cochrane 图书馆和 MEDLINE 数据库中进行检索。纳入了在过去 10 年中发表的针对小儿癫痫患者使用大麻素的人类观察性研究或临床试验。

结果与讨论: 总共发现并分析了 626 项研究，其中 29 项被认为符合研究条件。研究表明大麻二酚在几种综合征中具有良好的疗效、安全性和耐受性，重点是 Lennox-Gastaut 和 Dravet 综合征，此外还发现了有关患者和医生的应用和期望的实际问题。

结论: 使用大麻二酚治疗癫痫是有效和安全的，但这些研究大多是在同一国家进行的。

7.平衡大麻使用的风险和益处:随机对照试验和观察性研究的伞状荟萃分析综述

Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies

Solmi M, De Toffol M, Kim JY, Choi MJ, Stubbs B, Thompson T, Firth J, Miola A, Croatto G, Baggio F, Michelon S, Ballan L, Gerdle B, Monaco F, Simonato P, Scocco P, Ricca V, Castellini G, Fornaro M, Murru A, Vieta E, Fusar-Poli P, Barbui C, Ioannidis JPA, Carvalho AF, Radua J, Correll CU, Cortese S, Murray RM, Castle D, Shin JI, Dragioti E. Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2023 Aug 30;382:e072348. doi: 10.1136/bmj-2022-072348. PMID: 37648266; PMCID: PMC10466434.

目的: 通过观察性研究和随机对照试验 (RCTs) 以系统评估大麻、大麻素和大麻类药物与人类健康之间关联的可信度和确定性。

设计: 伞状综述。

数据来源: PubMed, PsychInfo, Embase, 截止到 2022 年 2 月 9 日。

纳入标准: 我们纳入了对观察性研究和随机对照试验进行荟萃分析的系统综述, 研究内容为大麻、大麻素或大麻类药物的疗效和安全性。可信度根据令人信服、高度提示、提示、弱或不显著 (观察证据) 和 GRADE (推荐、评估、发展和评价等级) (RCTs) 进行评分。采用 AMSTAR (评估系统评价的测量工具 2) 评估文献质量。同时进行了敏感性分析。

结果: 共纳入 101 篇荟萃分析 (观察性研究=50, 随机对照试验=51) (AMSTAR 2 高级 33, 中级 31, 低级 32, 极低级 5)。评估为高到中等确定性支持的随机对照试验中, 大麻类药物在混合情况的人群中 (GRADE=高级) 增加的不良事件为中枢神经系统影响 (等效优势比 2.84 (95%置信区间 2.16 至 3.73))、心理影响 (3.07 (1.79 至 5.26)) 和幻觉 (3.00(1.79 至 5.03)) , 改善了恶心/呕吐、疼痛、痉挛, 但增加了精神、胃肠道不良事件和嗜睡等 (GRADE=中级)。大麻二酚使癫痫发作(0.59(0.38 至 0.92))和癫痫发作事件(0.59(0.36 至 0.96))减少 50% (GRADE=高级), 但增加了肺炎、胃肠道不良事件和嗜睡 (GRADE=中级)。对于慢性疼痛, 大麻类药物或大麻素在不同情况下 (n=7) 减轻了 30%的疼痛 (0.59(0.37 至 0.93) , GRADE=高级), 但增加了心理困扰。对于癫痫, 大麻二酚增加了腹泻的风险 (2.25(1.33 至 3.81)) , 对睡眠干扰 (GRADE=高级) 没有影响, 在不同人群和措施中减少了癫痫发作 (n=7) , 改善整体印象 (n=2) , 生活质量, 增加了嗜睡的风险 (GRADE=中级)。在一般人群中, 大麻加重了正性精神病症状 (5.21(3.36 至 8.01)) 和所有精神病症状 (7.49(5.31 至 10.42)) (GRADE=高级)、负性精神病症状和认知 (n=11) (GRADE=中级)。在健康人群中, 大麻素改善疼痛阈值 (0.74(0.59 至 0.91)) 以及不愉快 (0.60(0.41 至 0.88)) (GRADE=高级)。对于炎症性肠病, 大麻素改善了生活质量 (0.34 (0.22 至 0.53)) (GRADE=高级)。对于多发性硬化症, 大麻素改善痉挛、疼痛, 但增加头晕、口干、恶心、嗜睡的风险 (GRADE=中等)。对于癌症, 大麻素改善了睡眠干扰, 但有胃肠道不良事件报道 (n=2) (GRADE=中等)。大麻类药

物、大麻和大麻素导致各种情况下的耐受性差 (GRADE=中等)。对孕妇的观察性研究 (主要分析和敏感性分析) 的证据可信度较高, 不利影响主要包括胎龄较小 (1.61(1.41 至 1.83)), 低出生体重 (1.43(1.27 至 1.62)); 在司机中, 主要为车祸 (1.27 (1.21 至 1.34)); 在普通人群中, 主要有精神疾病 (1.71(1.47 至 2.00))。有害影响还包括新生儿的其他结果、与车祸有关的结果、一般人群的结果包括精神病症状、自杀企图、抑郁和狂躁, 以及健康大麻使用者的认知受损 (所有这些都具备高度提示性)。

结论: 高可信度或一致性的证据支持在青春期和成年早期、易患或患有精神障碍的人、怀孕期间以及开车前和开车时避免使用大麻。大麻二酚对癫痫患者有效。大麻类药物对患有多发性硬化症、慢性疼痛、炎症性肠病和姑息治疗的人有效, 但并非没有不良事件。

研究注册: PROSPERO CRD42018093045。

8.大麻二酚作用的分子和细胞机制

Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Cannabidiol

Martinez Naya N, Kelly J, Corna G, Golino M, Abbate A, Toldo S. *Molecules*. 2023 Aug 9;28(16):5980. doi: 10.3390/molecules28165980. PMID: 37630232; PMCID: PMC10458707.

大麻二酚 (CBD) 是大麻中主要的非精神活性化学物质, 大麻是一种有几个世纪历史的用于娱乐和医疗目的的植物。CBD 缺乏 $\Delta 9$ -四氢大麻酚 ($\Delta 9$ -THC) 的精神作用, 展现出很大的治疗潜力。CBD 在分子、细胞和器官水平上发挥广泛的作用, 影响炎症、氧化损伤、细胞存活、疼痛、血管舒张和兴奋性等, 调节了许多生理和病理生理过程。有证据表明, CBD 可能对治疗几种人类疾病有效, 如焦虑、慢性疼痛、精神疾病、心血管疾病, 甚至癌症。细胞学、动物疾病模型和人体试验均表明 CBD 总体上是安全的。在本文中, 我们对 CBD 的药代动力学数据、推测的作用机制和临床前研究报告的生理效应进行了综述, 以全面列出该化合物的相关发现和主要作用。

9.大麻二酚辅助肉毒杆菌毒素治疗眼睑痉挛——一项随机的初步研究

Cannabidiol as an Adjunct to Botulinum Toxin in Blepharospasm - A Randomized Pilot Study.

Silkiss RZ, Koppinger J, Truong T, Gibson D, Tyler C.

Transl Vis Sci Technol. 2023 Aug 1;12(8):17. doi: 10.1167/tvst.12.8.17.

PMID: 37606606

目的: 本研究的目的是评估低剂量大麻二酚 (CBD; Epidiolex) 作为特发性成人发作性眼睑痉挛 (BPS) 辅助治疗的安全性和有效性, 并开发一种新的客观评估方法来评估反应。

方法: 对 12 例接受常规最大剂量肉毒杆菌毒素 (BTX) 治疗的 BPS 患者进行为期 6 个月的前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照交叉设计研究。受试者每 3 个月接受一次标准 BTX, 并被随机分为 A 组=第一周期每天服

用 CBD，第二周期服用安慰剂，或 B 组=先服用安慰剂后服用 CBD。对每个周期第 0 天、45 天和 90 天记录的视频进行分析，以量化眼睑运动学。Jankovic 评分量表 (JRS) 用于提供临床评分。

结果：所有 12 名患者均完成了研究，无不良事件发生。CBD 使中位眼睑闭合幅度降低 19.1% (-1.66 mm, 置信区间[CI]=-3.19 至 -0.14 mm, P=0.03)，中位眼睑闭合持续时间降低 15.8% (-18.35 ms, CI=29.37 至 -7.32 ms, P=0.001)，最大眼睑闭合速度增加 34.8% (-13.26 mm/ms, CI=20.93 至 -5.58 mm/ms, P=0.000)。JRS 显示严重程度和频率降低 0.5，但无显著统计学差异。

结论：低剂量 CBD 是安全耐受的，并改善了 BPS 的几个运动学参数。临床量表指出了作用的方向，但可能样本量不足。需要进一步的研究来更好地量化临床相关性。

10.大麻二酚纳米乳剂用于眼部治疗——抗炎，伤口愈合活性及其在体外人工角膜替代物中的生物利用度

Cannabidiol nanoemulsion for eye treatment - Anti-inflammatory, wound healing activity and its bioavailability using in vitro human corneal substitute

Van Nguyen Tran, Ondřej Strnad, Jáchym Šuman, Tereza Veverková, Adéla Sukupová, Pavel Cejnar, Radovan Hynek, Olga Kronusová, Josef Šach, Petr Kaštánek, Tomáš Ruml, Jitka Viktorová. Int J Pharm. 2023 Aug 25;643:123202. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123202. Epub 2023 Jul 3.

大麻二酚 (CBD) 是植物大麻中非精神活性的成分,具有很强的抗炎和促进伤口愈合的功效。然而,其高亲脂性、化学不稳定性和代谢广范影响了其生物利用度和临床应用。在此,我们报告了体外人工角膜替代物的制备,并验证了该替代物用于药物渗透的评估。开发了 CBD 纳米乳液,并对其稳定性和生物活性进行了评价。在室温条件下, CBD 纳米乳的理化性质可保持 90 天。在划痕实验中,与对照组和纯 CBD 相比,纳米制剂显著改善伤口的闭合率。由于纳米化的 CBD 具有较低的细胞毒性,因此具有更高的抗炎活性。纳米乳剂和单纯 CBD 在 4 h 后均不能穿透角膜。对于纳米乳剂而言,94%的初始 CBD 保留在顶端培养基中,而只有 54%的初始纯 CBD 残留在顶端培养基中,7%纯 CBD 在角膜中检测到,其余大部分可能被代谢。综上所述,本研究开发的纳米乳剂增强了 CBD 的稳定性和生物活性。

11.大麻二酚部分通过与海马 D1 样多巴胺受体的作用抑制甲基苯丙胺的奖赏特性

The inhibitory effect of cannabidiol on the rewarding properties of methamphetamine in part mediates by interacting with the hippocampal D1-like dopamine receptors

Mahsa Mohammadi, Kiarash Eskandari, Ronak Azizbeigi, Abbas Haghparast. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2023 Aug 30;126:110778. doi: 10.1016/j.pnpbp.2023.110778. Epub 2023 Apr 24.

大麻二酚 (CBD) 可以减少神经兴奋剂引起的奖赏效应。然而, CBD 效应的确切机制和神经解剖作用区域仍不清楚。研究表明,海马的 D1 样多巴胺受体 (D1R) 在获得药物相关的条件位置偏爱 (CPP) 中是必需的。

鉴于 D1Rs 参与了奖赏相关的行为，以及对 CBD 减轻精神兴奋剂不良反应有促进作用，本研究旨在探讨海马齿状回 (DG) D1Rs 在 CBD 抑制盐酸甲基苯丙胺 (METH) 诱导 CPP 的获得和表达中的作用。为此，在 5 天 METH (1 mg/kg; 皮下注射) 处理后，给不同组的大鼠在 DG 区内注射 SCH23390 (0.25、1 或 4 μ g/0.5 μ l, 生理盐水) 作为 D1Rs 拮抗剂，然后脑室内给药 CBD (10 μ g/5 μ l, DMSO12%)。此外，另一组动物在 METH 调理期后，在 CBD (50 μ g/5 μ l) 给药前接受单剂量 SCH23390 (0.25、1 或 4 μ g/0.5 μ l)。结果表明，SCH23390 (1 和 4 μ g) 显著减弱了 CBD 对 METH 诱导的 CPP 的抑制作用 (分别为 $P < 0.05$ 和 $P < 0.001$)。此外，最高剂量的 SCH23390 (4 μ g) 显著消除了 CBD 对 METH 寻找行为表达的预防作用 ($P < 0.001$)。总之，本研究揭示 CBD 对 METH 奖赏效应的抑制是部分通过海马 DG 区的 D1R 起作用的。

12.大麻二酚和帽柱木碱在减轻小鼠紫杉醇诱导的机械性痛觉超敏、急性镇痛作用和计划控制性反应方面表现出不同的交互作用

Cannabidiol and mitragynine exhibit differential interactive effects in the attenuation of paclitaxel-induced mechanical allodynia, acute antinociception, and schedule-controlled responding in mice

Yuma T Ortiz, Joshua A Bilbrey, Jasmine S Felix, Erik A Kienegger, Marco Mottinelli, Sushobhan Mukhopadhyay, Christopher R McCurdy, Lance R McMahon, Jenny L Wilkerson. *Pharmacol Rep.* 2023 Aug;75(4):937-950. doi: 10.1007/s43440-023-00498-w. Epub 2023 May 27.

背景: 周围神经病变是许多化疗患者的药物副作用。帽柱木叶含有生物碱帽柱木碱 (MG)，在多种临床前疼痛模型中表现出镇痛作用。有报告表明，人体中大麻二酚(CBD)可能增强帽柱木碱的镇痛作用。我们检测了 MG 和 CBD 在小鼠化疗诱导的周围神经病变 (CIPN) 模型中的相互作用。我们还研究了 MG + CBD 在急性镇痛作用和计划控制反应试验中的作用，并研究了潜在的受体机制。

方法: 雄性和雌性 C57BL/6J 小鼠腹腔注射紫杉醇 (累积剂量 32 mg/kg) 1 个周期。von Frey 痛阈实验用于评估 CIPN 痛觉超敏。评估紫杉醇幼稚小鼠在固定比率 (FR) -10 下对食物计划控制反应和热板镇痛作用。

结果: 与模型组相比，MG 剂量相关地改善 CIPN 的痛觉超敏反应 (ED₅₀ 102.96mg /kg, ip)，显著降低了计划控制反应 (ED₅₀ 46.04mg /kg, ip)，产生了镇痛作用 (ED₅₀ 68.83mg /kg, ip)。CBD 减轻了痛觉超敏 (ED₅₀ 85.14mg/kg, ip)，但没有降低计划控制反应或产生镇痛作用。等辐射分析显示: 1:1、3:1 MG+ CBD 的混合比例可减轻 CIPN 的痛觉超敏。所有混合物均降低了计划控制反应并产生了镇痛作用。WAY100635 (5-羟色胺 5-HT_{1A} 受体拮抗剂) 预处理 (0.01mg/kg, ip) 拮抗 CBD 抗痛觉超敏。纳曲酮 (泛阿片受体拮抗剂) 预处理 (0.032mg/kg, ip) 可拮抗 MG 的抗痛觉过敏和急性镇痛作用，但对 MG 引起的控制行为下降无影响。育亨宾 (Yohimbine, α_2 受体拮抗剂) 预处理 (3.2mg/kg, ip) 可拮抗 MG 的抗痛觉超敏，但对 MG 诱导的急性抗伤害性刺激和控制行为无影响。

结论: 尽管需要进一步优化，这些数据表明 CBD 联合 MG 可能是一种新的 CIPN 治疗方法。

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

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

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. Behav Brain Res. 2023 Aug 24;452:114588. doi: 10.1016/j.bbr.2023.114588. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37474023 DOI: 10.1016/j.bbr.2023.114588

慢性神经病理性疼痛 (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。这种概念是有问题的, 因为不像大多数其他感觉通常是情感中性的, CNP 可能会表现出情绪、情感和认知的影响。调节疼痛的神经环路可以基于几个因素增加或减少疼痛敏感性, 包括环境和期望值。本研究的目的是在坐骨神经慢性压迫损伤 (CCI) 雄性 Wistar 大鼠给予大麻二酚 (CBD, 0.3、3 和 10 mg/kg 腹腔注射, 每天 1 次, 连用 3 天), 通过条件性位置偏好 (CPP) 测试评估 CBD 是否可促进疼痛条件逆转。然后, 我们通过免疫荧光技术评估 CBD 处理后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 10 mg/kg 时促进了 CPP 的逆转。在 CCI 动物中, 通过检测 FosB 蛋白表达提示 CBD 能够减弱皮质边缘环路中增强的神经元过度兴奋: 前扣带皮层 (ACC)、基底外侧杏仁核复合体 (BLA)、齿状回颗粒层 (GrDG) 和背侧海马 (DH) -毗邻下托(CA1)。CBD 还能抑制 CCI 动物 GFAP 和 IBA-1 表达的增加。我们得出结论, 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环路区域的慢性神经元激活和炎症标志物。

14.在开放标签扩大受试研究中高纯度大麻二酚和抗癫痫发作药物的潜在药物-药物相互作用的最终分析

Final Analysis of Potential Drug-Drug Interactions between Highly Purified Cannabidiol (CBD) and Anti-Seizure Medications (ASMs) in an Open-Label Expanded Access Program

Tyler E Gaston, E Martina Bebin, Gary R Cutter, Leslie Grayson, Jerzy P Szaflarski. Epilepsia Open, 2023 Aug 18. doi: 10.1002/epi4.12815.

目的: 本研究的目的是评估高纯度大麻二酚 (CBD) 和抗癫痫发作药物 (ASMs) 之间潜在的药物-药物相互作用。

方法: 我们的研究组先前报道了在一个开放标签扩大受试研究中接受 CBD 的成人和儿童样本中, 有几种 ASMs 血清水平随着 CBD 剂量的增加而升高。我们分析了随着时间的推移观察次数的增加是否会导致潜在相互作用的变化, 以及潜在的相互作用是否与入组后的时间、人口统计学或不良反应的总体评分有关。

结果：在 169 名参与者（80 名成人）中，随着体重为基础的 CBD 剂量的增加，氯巴占和 N-去甲基氯巴占、游离丙戊酸、非氨酯和托吡酯的血清水平在成人和儿童组中均有增加，左乙拉西坦仅在儿童组增加，吡仑帕奈仅在在成人组中增加。这些水平变化与入组后的时间、生理性别和不良事件评分没有关联。

意义：本研究证实了一些先前发现的与 CBD 的相互作用，并确定了其他潜在的药代动力学相互作用；然而，这些观察结果的临床意义可能较小，并且时间对这些结果没有影响。

森巴考特

1. 森巴考特和氯巴占联合用药作为抗 GAD65 抗体相关自身免疫相关性癫痫的个体化治疗

Cenobamate and Clobazam Combination as Personalized Medicine in Autoimmune-Associated Epilepsy With Anti-Gad65 Antibodies.

Serrano-Castro PJ, Rodríguez-Uranga JJ, Cabezudo-García P, García-Martín G, Romero-Godoy J, Estivill-Torrús G, Ciano-Petersen NL, Oliver B, Ortega-Pinazo J, López-Moreno Y, Aguilar-Castillo MJ, Gutierrez-Cardo AL, Ramírez-

García T, Sanchez-Godoy L, Carreño M. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023 Aug 22;10(6):e200151. doi: 10.1212/NXI.000000000200151. Print 2023 Nov. PMID: 37607753

背景和目的: 抗谷氨酸脱羧酶 65 (GAD65) 抗体相关的自身免疫相关性癫痫 (AAE) 被认为是一种 T 细胞介导的脑炎, 可演变为耐药性癫痫。对于这些患者, 没有有效的治疗策略。由于 GAD 酶主要负责谷氨酸转化为 GABA, 因此这种情况下癫痫发生的机制可能是突触囊泡中 GABA 含量水平减低。森巴考特 (CNB) 作为突触和突触外 GABA_A 受体的正性变构调节剂, 在大脑中增强抑制性神经传递。这种机制在抗 GAD65 抗体的 AAE 中可能有治疗作用, 因为其能够纠正由于突触后神经元中 GABA 能刺激缺陷引起的失衡。

方法: 我们从西班牙 5 个癫痫单位招募了接受 CNB 治疗的抗 GAD65 抗体相关的 AAE 进行回顾性多中心连续病例系列研究。

结果: 共招募了 8 名患者。这组高度难治性患者在持续一段时间内癫痫发作没有得到控制, 平均 9.50 种 (SD=3.20) ASM 失败。CNB 治疗前 3 个月平均每月癫痫发作次数为 19.63 次 (SD=17.03)。接受 CNB 治疗后所有患者均有改善, 癫痫发作次数减少的中位数为 92.22% (四分位间距[IQR]: 57.25-98.75)。平均随访时间为 156.75 天 (SD=68.23)。在同时服用氯巴占 (CLB) 的患者中, 癫痫发作减少的中位百分比高于未服用 CLB 的患者: 94.72% (四分位数间距:87.25-100) vs 41.50% (p=0.044), 也高于对照组中使用相同联合治疗的与抗 GAD65 抗体无关的难治性癫痫患者: 94.72% (四分位数间距: 87.25-100) vs 45.00% (四分位数间距:25.00-87.00) (p=0.019)。

讨论: CNB+CLB 联合治疗可能是一种针对抗 GAD65 相关 AAE 患者的个体化方案。我们的初步数据需要进一步的前瞻性和对照研究加以验证。

2.森巴考特治疗高度难治性局灶性癫痫患者:一项回顾性真实世界研究

Cenobamate in patients with highly refractory focal epilepsy: A retrospective real-world study.

Beltrán-Corbellini Á, Romeral-Jiménez M, Mayo P, Sánchez-Miranda Román I, Iruzubieta P, Chico-García JL, Parra-Díaz P, García-Morales I, Toledano R, Aledo-Serrano Á, Gil-Nagel A. *Seizure*. 2023 Aug 2;111:71-77. doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.026. Online ahead of print. PMID: 37549616

目的: 确定森巴考特对常规临床治疗中高度难治性局灶性癫痫患者的有效性和安全性。

方法: 在三个西班牙中心进行的观察性、回顾性、4 期研究, 受试者接受森巴考特治疗。主要终点为末次随访时保留率。主要次要终点是 3 个月和末次随访时的 50%应答率和无发作率。其他次要终点包括全球临床印象-改善 (CGI-I) 评分和治疗中出现的不良事件 (TEAEs)。

结果: 共纳入 51 例高度难治性局灶性癫痫患者, 病程 24.7 年, 10 例既往尝试过 ASM, 23.5%既往有癫痫病手术史。末次随访时保留率为 80.4%。3 个月时局灶性发作 50%应答率为 56.5% (中位每月减少 51%, 0-

74.6; $p < 0.0001$), 局灶发展为双侧强直阵挛发作的发生率为 63.6% (平均每月减少 89%, 0-100; $P = 0.022$)。共有 54.3% 的受试者报告局灶性癫痫发作强度降低, 66% 表现出显著临床满意度。森巴考特可显著降低合并使用的 ASM 剂量, 尤其是钠通道阻滞剂。43.1% 的患者报告了 TEAEs, 其中 85% 缓解或改善, 没有新的安全性发现。

结论: 在对常规临床治疗中的高度难治性局灶性癫痫患者的分析中, 有证据表明森巴考特可显著降低癫痫发作频率和强度, 且安全性可控。

3.在化学和电诱发的啮齿动物癫痫模型中森巴考特的抗惊厥作用

Anticonvulsant effects of cenobamate in chemically and electrically induced seizure models in rodents

Melnick SM, Shin Y, Glenn KJ. Anticonvulsant effects of cenobamate in chemically and electrically induced seizure models in rodents. *Heliyon*. 2023 Aug 9;9(8):e18920. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18920. PMID: 37636350; PMCID: PMC10457417.

背景: 森巴考特是一种抗癫痫发作药物, 用于治疗部分性 (局灶性) 癫痫发作。它是一种含有单手性中心的具有独特的双重作用机制的分子: 增强快和慢失活的钠离子通道, 优先抑制持续电流, 和 GABAA 受体的正性变构调节作用。

目的/方法: 对森巴考特 (YKP3089; R-对映异构体), YKP3090 (S-对映异构体) 和 YKP1983 (外消旋体) 的抗惊厥作用在化学和电诱导的啮齿动物局灶性和全面性癫痫模型中进行评估。应用来自斯特拉斯堡的遗传性失神癫痫大鼠 (GAERS) 模型研究了森巴考特对棘波发放的影响。通过旋转杆试验和最小运动损伤检查以评估运动协调。

结果: 早期在动物的局灶性和全面性癫痫模型中发现森巴考特具有活性, 因而并被选中以进一步研究。森巴考特以剂量依赖的方式预防癫痫发作, 防止癫痫发作扩散, 增加癫痫发作阈值, 而不增强癫痫发作或对其抗惊厥作用产生耐受性。相比之下, YKP3090 和 YKP1983 仅对全面性强直阵挛发作有效。森巴考特还能保护小鼠免受 6Hz 精神运动诱发的癫痫发作。在 GAERS 模型中, 森巴考特显著减少棘慢波发放数量和累积持续时间并呈剂量依赖性。

讨论: 森巴考特在所有癫痫动物模型中均显示出有效或有效信号, 风险-收益比良好, 支持其用于治疗成人部分性 (局灶性) 癫痫中的临床应用, 同时需要对全面性癫痫发作和失神发作行进一步的临床研究。

氯巴占

1.50 岁及以上耐药性癫痫患者对氯巴占添加治疗耐受性的研究

Tolerability of clobazam as add-on therapy in patients aged 50 years and older with drug-resistant epilepsy

Elanagan Nagarajan, Timothy M Lynch, Bridget Frawley, Marjorie E Bunch. *Neurol Sci.* 2023 Aug;44(8):2883-2888. doi: 10.1007/s10072-023-06765-1. Epub 2023 Mar 25.

目的：评价 50 岁及以上耐药性癫痫患者对氯巴占的耐受性。

方法：我们对 50 岁及以上使用氯巴占作为添加治疗的耐药性癫痫患者进行了单中心回顾性分析，评估 6 个月、12 个月及末次随访时的保留率、安全性、耐受性及不良反应停药率。

结果：26 例患者符合纳入标准。平均年龄 62 ± 7.1 岁，女性占 69.2%。开始使用氯巴占前的平均基线发作频率为每月 2 次(范围 1-30 次)。氯巴占的平均每日总剂量为 13mg/天(范围 5-30mg)。在氯巴占治疗 12 个月的随访中，40% 的患者无癫痫发作，另外 45% 的患者癫痫发作频率降低 $> 50\%$ 。随访 12 个月时，平均癫痫发作频率为每月 1.5 次(范围 0-24 次)。随访 12 个月时，氯巴占的平均总剂量为 14.25mg/天(范围 5 - 25mg)。最后随访时，氯巴占的平均治疗时间为 55.2 ± 27.02 月(平均 \pm SD 月)，18 例(69.2%)患者继续服用氯巴占。26 例患者中有 20 例(76.9%)报告了至少一种副作用，6/26 例(23%)在开始用药一个月内停药。在最后一次随访中，40% 的患者在稳定的剂量下保持无癫痫发作。

结论：氯巴占是一种安全性、耐受性良好的老年耐药性癫痫患者的添加治疗药物。患者对药物的耐受性较好。另外，因副作用而停药的情况常发生在药物治疗初始阶段。

芬氟拉明

1. 芬氟拉明治疗 Dravet 综合征：随机、安慰剂对照 3 期临床试验的结果

Fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial

Joseph Sullivan, Lieven Lagae, J Helen Cross, Orrin Devinsky, Renzo Guerrini, Kelly G Knupp, Linda Laux, Marina Nikanorova, Tilman Polster, Dinesh Talwar, Berten Ceulemans, Rima Nabbout, Gail M Farfel, Bradley S Galer, Arnold R Gammaitoni, Michael Lock, Anupam Agarwal, Ingrid E Scheffer; FAiRE DS Study Group. *Epilepsia*. 2023 Aug 6. doi: 10.1111/epi.17737. Online ahead of print.

目的：评价芬氟拉明治疗 Dravet 综合征惊厥性发作的安全性和有效性。

方法：这项多中心随机双盲安慰剂平行对照的 3 期临床试验纳入了患有 Dravet 综合征的患者，年龄在 2 至 18 岁之间，惊厥性发作控制不佳，没有同时服用司替戊醇。在 6 周基线期间有 ≥ 6 次惊厥发作的符合条件的患者随机分为安慰剂组、芬氟拉明 0.2 mg/kg/天组或芬氟拉明 0.7 mg/kg/天组 (1:1:1 比例) 口服 (最大剂量 26 mg/天)。剂量在 2 周内滴定，并维持 12 周。主要终点是比较基线和联合滴定维持期间，服用芬氟拉明 0.7 mg/kg/天的患者与服用安慰剂的患者每月惊厥性癫痫发作频率 (monthly convulsive seizure frequency, MCSF)。

结果：169 例患者接收筛查，143 例随机接受治疗。平均年龄 9.3 ± 4.7 岁 (\pm SD)，51% 为男性，3 组患者的中位基线 MCSF 为 12.7-18.0 / 28 天。芬氟拉明 0.7 mg/kg/天治疗的患者 MCSF 降低 64.8% (95% CI, 51.8%-74.2%)，与安慰剂组相比有显著差异 ($P < 0.0001$)。服用芬氟拉明 0.7 mg/kg/天后，72.9% 的患者 MCSF 降低 $\geq 50\%$ ，而安慰剂组为 6.3% ($P < 0.0001$)。芬氟拉明 0.7 mg/kg/天组最长无癫痫发作中位时间为 30 天，安慰剂组为 10 天 ($P < 0.0001$)。最常见的不良事件是食欲下降、嗜睡、发热和血糖降低 (每组均 $> 15\%$)。所有不良事件发生率芬氟拉明组都高于安慰剂组。没有发现瓣膜病或肺动脉高压。

意义：这项 3 期临床试验的结果进一步证明了芬氟拉明对儿童 Dravet 综合征的抗癫痫发作治疗的重要性和持久性。

拉考沙胺

1.拉考沙胺辅助治疗儿童癫痫综合征伴全面性癫痫发作的安全性、耐受性和有效性:2 期开放标签探索性试验

Safety, tolerability, and efficacy of adjunctive lacosamide in pediatric patients with epilepsy syndromes associated with generalized seizures: Phase 2, open-label exploratory trial

Stéphane Auvin, Alexis Arzimanoglou, Cynthia Beller, Florin Floricel, Tony Daniels, Ali Bozorg. *Epilepsia*. 2023 Aug 7. doi: 10.1111/epi.17741. Online ahead of print.

目的：评价拉考沙胺（12mg /kg/天或 600mg /天）辅助治疗儿童癫痫综合征伴全面性癫痫发作的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效。

方法：2 期多中心开放标签试验（SP0966;NCT01969851;2012-001446-18），纳入伴有全面性癫痫发作的癫痫综合征儿童患者（≥1 个月至<18 岁），患儿同时服用 1-3 种抗癫痫发作药物，添加口服拉考沙胺。该试验包括 6 周的前瞻性基线期、6 周的灵活滴定期和 12 周的维持期。

结果：55 例患者（平均年龄 9.2 岁；56.4%男性）至少服用了一剂拉考沙胺，并至少进行了一次基线后疗效相关评估。中位治疗时间为 127.0 天。从基线到滴定期结束，24 小时动态脑电图显示的每小时全面性尖波放电计数平均和中位数，或从基线到维持期，每 28 天出现全面性或局灶性继发双侧强直阵挛性发作的平均和中位天数，其变化均无临床显著差异。49 例（89.1%）患者报告了治疗中出现的不良事件，3 例（5.5%）患者因不良事件而停药。从基线到维持期每 28 天发生全面性或局灶性进展为双侧强直阵挛性发作的中位天数变化和中位天数百分比变化均为 0。每 28 天，每一种发作类型（失神、肌阵挛、阵挛、强直、强直-阵挛、失张力、局灶性进展为双侧强直-阵挛）的中位数变化和中位数百分比变化均有改善（减少）的趋势。

意义：安全性研究结果与拉考沙胺已知的安全性一致，并且符合儿童人群的预期。拉考沙胺没有加重全面性癫痫发作。本研究局限性包括无法将尖峰和脑电图数据与临床预后相关联，以及缺乏可以比较结果的类似研究。

2.拉考沙胺治疗儿童局灶性癫痫的有效性和安全性:一项真实世界研究

Effectiveness and safety of Lacosamide therapy for children with focal epilepsy: a real world study.

Yang C, Liu Z, Peng Y, Zhang L, Yu D.

Front Pharmacol. 2023 Aug 9;14:1186768. doi: 10.3389/fphar.2023.1186768. eCollection 2023.

PMID: 37621311

目的：比较新型抗癫痫药物拉考沙胺（LCM）与左乙拉西坦（LEV）治疗儿童局灶性癫痫的有效性和安全性。

方法：本研究为队列研究。对在四川大学华西第二医院接受 LCM 或 LEV 治疗的局灶性癫痫患儿进行了 12 个月的随访。评估了从基线到维持期的癫痫发作频率、50%和 75%的应答率、无癫痫发作率和依从性评分的变化。此外，还记录了不良事件（AE）。

结果：92 名患者完成了研究，并分为两组：LCM（n=46）和 LEV（n=46）。参与者年龄从 2 岁到 16.3 岁，平均癫痫病程 2.57 年。滴定期后 LCM 的平均维持剂量为 5.03 ± 1.91 mg/kg/d。在 1、3、6、9、12 个月的随访中，两组的平均癫痫发作频率没有显著差异。两组在 6 个月时的 50%应答率方面存在显著差异。两组均未报告严重不良事件。LCM 组绝大多数患者的依从性良好（依从性得分=4）。

结论：LCM 添加治疗儿童癫痫疗效确切，具有良好的安全性、耐受性和依从性。未来需要进行长期随访的大样本研究，以全面评估 LCM 在儿童中的应用。临床试验注册：
[<https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=41041>]，标识符[CichCTR1900024507]。

3.新型装载拉考沙胺并包覆壳聚糖的鼻腔微体：一种靶向大脑以控制部分性癫痫发作的可能途径

Novel nasal niosomes loaded with lacosamide and coated with chitosan: A possible pathway to target the brain to control partial-onset seizures

Tulbah AS, Elkomy MH, Zaki RM, Eid HM, Eissa EM, Ali AA, Yassin HA, Aldosari BN, Naguib IA, Hassan AH. Novel nasal niosomes loaded with lacosamide and coated with chitosan: A possible pathway to target the brain to control partial-onset seizures. *Int J Pharm X*. 2023 Aug 12;6:100206. doi: 10.1016/j.ijpx.2023.100206. PMID: 37637477; PMCID: PMC10458293.

本研究旨在利用薄膜水化法和 Box-Behnken 设计，制备装载拉考沙胺且壳聚糖包被的鼻腔微体（LCA-CTS-NSM）。我们考察了 3 个独立因素（Span 60 用量、壳聚糖浓度和胆固醇用量）对囊泡大小、包封效率、zeta 电位和累积释放（8 h）的影响。从设计空间中选择 LCA-CTS-NSM 的最佳配方，并评估其形态、体外释放、鼻腔扩散、稳定性、耐受性和经鼻给药后脑靶向的体内生物分布。最佳配方下的囊泡大小为 194.3 nm，包载量为 58.3%，表面电荷为 +35.6 mV，体外释放量为 81.3%。此外，它具有缓释行为，增强鼻腔扩散，改善物理稳定性。组织病理学检查未发现对鼻黏膜产生毒性或结构性损伤。与药物溶液相比，它在大脑中的分布明显更广。总的来说，这些数据是令人鼓舞的，因为它体现了 LCA 无创鼻内给药作为口服或肠外途径的替代方案的潜力。

吡仑帕奈

1.日本癫痫患者静脉注射吡仑帕奈作为口服制剂的替代

Intravenous perampanel as an alternative to the oral formulations in Japanese patients with epilepsy

Ryosuke Hanaya, Yuichi Kubota, Masahiro Mizobuchi, Koji Iida, Tomonori Ono, Hiromichi Motooka, Naoki Nakano, Ayataka Fujimoto, Masaki Iwasaki, Masafumi Fukuda, Akihiko Kondo, Katsuhisa Uruno, Shintaro Yamamuro, Kohei Yamaguchi, Kisaki Onishi, Leock Y Ngo, Yushi Inoue. *Epilepsia Open*. 2023 Aug 7. doi: 10.1002/epi4.12804. Online ahead of print.

目的：吡仑帕奈是一种口服抗癫痫发作药物，在日本被批准用于 4 岁及以上，伴或不伴局灶性进展为双侧强直-阵挛发作的局灶性癫痫患者的单药/辅助治疗。也被批准用于 12 岁及以上全面性强直-阵挛性癫痫患者的辅助治疗。我们评估了吡仑帕奈静脉给药替代口服给药的可行性。

方法: 研究 240 (NCT03754582) 是一项静脉注射吡仑帕奈的非对照开放标签研究, 纳入 21 名接受吡仑帕奈稳定剂量 8-12mg /天口服的日本癫痫患者。患者接受每日 30 分钟静脉输注等量吡仑帕奈, 持续 4 天, 然后切换回口服吡仑帕奈, 评估其安全性、耐受性、血药浓度以及在静脉给药和口服给药过渡期间的有效性维持情况。作为支持数据, 研究人员还对参加 050 研究 (NCT03376997) 的健康日本受试者 (n=18) 的数据进行了亚组分析, 研究了静脉滴注 (30, 60 或 90 分钟) 吡仑帕奈 12mg 和单次口服吡仑帕奈 12mg 片剂的药代动力学和安全性。

结果: 在研究 240 中, 30 分钟静脉给药和口服给药的转换, 使吡仑帕奈最大浓度平均增加了 ≤ 1.4 倍。在静脉给予吡仑帕奈 30 分钟之前、期间或之后, 癫痫发作没有显著变化。静脉注射和口服制剂的安全性相似。在 050 研究中, 30 分钟或 60 分钟静脉输注吡仑帕奈的药代动力学进一步支持了日本受试者口服和静脉制剂之间的互换性。

意义: 这些结果支持 30 分钟静脉注射吡仑帕奈可能是癫痫患者口服制剂的潜在短期替代方案。

2.控制不佳的儿童局灶性癫痫患者(4-12 岁)吡仑帕奈辅助治疗的安全性和有效性的开放标签

研究:日本亚组分析

Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (aged 4 to <12 years) with inadequately controlled focal-onset seizures: Japanese subgroup analysis

Hirowo Omatsu , Toshihide Watanabe , Ryutaro Kira , Kaeko Ishiba , Anna Patten , Takao Takase , Leock Y Ngo , Seizure. 2023 Aug;110:109-116. doi: 10.1016/j.seizure.2023.06.004. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37336055

目的: 评估吡仑帕奈辅助治疗在 311 研究 (NCT02849626) 日本亚组患者中的安全性和耐受性, 该研究是一项全球性、多中心、开放标签、单组临床研究, 研究对象是 4 至 <12 岁的控制不佳的局灶性癫痫(FOS)、伴或不伴有局灶性进展为双侧强直-阵挛性癫痫(FBTCS)或全身性强直-阵挛性癫痫(GTCS)的儿童。

方法: 研究 311 包括核心研究、扩展 a 和扩展 B; 本报告仅关注核心研究中的日本患者亚组。在核心研究中, 日本患者(仅 FOS)在为期 23 周的治疗期接受吡仑帕奈 ≤ 12 mg /天的辅助治疗。 终点事件包括安全性/耐受性(主要)和从基线开始每 28 天发作频率变化的中位数百分比。 患者按年龄和同时使用酶诱导抗癫痫发作药物(EIASM)进行分层。

结果: 在 65 名入组的日本患者中, 56 名完成了核心研究, 9 名退出。最常见的停药原因是不良事件(AEs) (n = 4[6.2%])。 吡仑帕奈在日本 FOS 患者中的平均(标准差)日剂量为 5.8 (2.2)mg/天。在核心研究期间, 89% 的日本患者报告了治疗引发的不良反应 (TEAEs), 最常见的是鼻咽炎(28%)和嗜睡(28%)。 每 28 天发作频率较基线降低的中位数百分比为 37%, 95% CI 的下限大于 10.5%, 满足预定的疗效标准。吡仑帕奈是有效的, 无论年龄或同时使用 EIASM。

结论：吡仑帕奈作为辅助治疗在日本 4 至 <12 岁的 FOS(伴/不伴 FBTCS)患儿中通常是安全、耐受性良好且有效的。

3.吡仑帕奈单药治疗局灶性癫痫的疗效和安全性:中国东部地区的真实世界经验

Efficacy and safety of perampanel monotherapy in patients with focal-onset seizures:A real-world experience in eastern China

Xu S, Xu ZY, Zheng Y, Miao P, Feng J, Guo Y. Seizure. 2023 Aug;110:231-237. doi: 10.1016/j.seizure.2023.06.024. Epub 2023 Jul 6.PMID: 37437408

目的: 评估在中国东部地区吡仑帕奈 (PER) 单药治疗局灶性癫痫 (FOS) 的有效性和耐受性。

方法: 这是一项单中心、回顾性研究, 研究对象为年龄≥4 岁、接受 PER 单药治疗的 FOS 患者。结果包括 3 个月、6 个月和 12 个月的保留率、无癫痫发作率和应答率以及整个随访期间的不良事件 (AEs)。比较年龄 < 14 岁和≥14 岁患者 PER 单药治疗的疗效和 AEs。

结果: 67 例接受 PER 单药治疗并完成 1 年随访的 FOS 患者纳入分析。中位维持剂量为 4mg。改良意向治疗分析显示, PER 单药治疗在随访 3、6 和 12 个月时的保留率分别为 75%、70%和 63%。在同一时间点, PER 单药治疗的无癫痫率分别为 69%, 63%和 52%, 应答率分别为 69%, 66%和 61%。在 12 个月的随访中, 睡眠相关癫痫发作的患者无癫痫发作率更高。 < 14 岁和≥14 岁儿童的无癫痫发作率和应答率无显著差异。21 例患者 (31.3%) 发生不良反应, 5 例患者因不良反应不耐受而停止使用 PER。常见的不良反应有头晕、易怒和嗜睡。 < 14 岁患者的 AEs 发生率为 17.9%, 显著低于≥14 岁患者。

结论: 我们的研究结果揭示了中国东部 FOS 患者使用 PER 作为单药治疗的真实数据。在低剂量 PER 治疗下, 患者有良好的保留率、无癫痫发作率和反应率, 不良事件率相对较低。

布瓦西坦

1.布瓦西坦辅助治疗儿童癫痫患者的长期安全性和有效性:一项开放标签的随访试验

Long-term safety and efficacy of adjunctive brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: An open-label, follow-up trial.

Lagae L, Klotz KA, Fogarasi A, Floricel F, Reichel C, Elshoff JP, Fleyshman S, Kang H. *Epilepsia*. 2023 Aug 19. doi: 10.1111/epi.17754. Online ahead of print. PMID: 37597326

目的：本研究旨在评估布瓦西坦（BRV）辅助治疗儿童癫痫患者的长期安全性、耐受性和疗效。

方法：对接受 BRV 治疗的患者（进入核心试验时年龄在 1 个月至 <17 岁之间；直接入组者年龄在 4-17 岁之间）进行了一项 3 期、开放标签、多中心、长期随访试验（N01266；NCT01364597）。结果包括治疗突发性不良事件（TEAE）、行为评估（Achenbach 儿童行为检查表[CCBL]、执行功能行为评定量表[BRIEF]/BRIEF 学龄前版本[BRIEF-P]），疗效结果（使用每日记录卡数据，<2 岁和 ≥2 岁患者的局灶性癫痫发作频率变化百分比，所有癫痫发作类型的 50% 应答率）。

结果：257 名 BRV \geq 1 剂的患者（141 名[54.9%]男性；平均年龄=8.0 岁[SD=4.5]）中，36 名患者年龄<2 岁，72.0%的患者有局灶性癫痫病史。BRV 的平均暴露时间为 3.2 患者年。93.4%的患者至少发生过一次 TEAE，32.3%的患者有严重的 TEAE。试验期间有 7 名患者死亡；没有死亡被认为与治疗有关。 \geq 2 岁的患者在 28 天校正后的局灶性癫痫发作频率中位下降 62.9%，50.9%的患者在所有癫痫发作中有 \geq 50%的应答。 $<$ 2 岁的患者在 28 天校正后的局灶性癫痫发作频率中位下降 96.9%，68.2%的患者在所有癫痫发作中有 \geq 50%的应答。Kaplan-Meier 估计，在 1、2、3、4、5 和 6 年时，治疗保留率分别为 72.7%、64.5%、57.8%、53.3%、50.1%和 44.8%。所有 Achenbach CBCL 和 BRIEF-P/BRIEF 量表得分的平均变化（基线至最后评估）均为阴性，反映出稳定性/轻微改善。

意义：长期 BRV 辅助治疗对于降低癫痫发作频率具有良好的耐受性、有效性，并且具有较高的保留率，儿童癫痫患者的认知/行为评分总体稳定。

左乙拉西坦

1.半固体肠内营养素改变大鼠口服左乙拉西坦的药代动力学

Semisolid Enteral Nutrients Alter the Pharmacokinetics of Orally Administered Levetiracetam in Rats.

Amadutsumi T, Urashima Y, Urashima K, Suzuki K, Kurachi K, Nishihara M, Neo M, Myotoku M, Kobori T, Obata T.

Pharmazie. 2023 Aug 1;78(8):117-121. doi: 10.1691/ph.2023.3575.

PMID: 37592422

肠道营养素（EN）会影响口服药物的血浆药物浓度，尤其是抗癫痫药物，如苯妥英和卡马西平。然而，很少有研究报道抗癫痫药物左乙拉西坦（LEV）与 ENs 的相互作用。在本研究中，我们旨在研究口服 LEV 与液体或半固体 ENs 后 55 只大鼠的 LEV 药代动力学。与对照组相比，同时口服 Terumeal®Soft 可显著降低 0.5、1、2 h 的血浆 LEV 浓度和 0-3h 的血药浓度曲线下面积（ AUC_{0-3h} ）（ $P<0.01$ ）。LEV 服用 2 小时后首次 Terumeal®Soft 给药，LEV 的 AUC_{0-3h} 保持不变。此外，半固体 Racol®NF 联合使用延迟了 LEV 的吸收，但 AUC_{0-3h} 没有降低，而液体 Racol®NF 不会改变 LEV 的药代动力学。因此，LEV 与 Terumeal®Soft 联合给药减少了 LEV 从胃肠道的吸收，而在 LEV 给药后 2 小时予以 Terumeal™Soft 可阻止这种吸收。半固态 Racol®NF 在不降低其胃肠道吸收的情况下改变了 LEV 的药代动力学。我们的研究结果表明，当与

Terumeal®Soft、半固体 Racol®NF 或任何其他半固体 ENs 共同服用 LEV 时，有必要仔细监测血浆 LEV 水平，以防止 LEV 和 ENs 之间相互作用的影响。

2.左乙拉西坦对脂多糖所致大鼠认知功能障碍、神经炎症、氧化应激和神经元凋亡的影响

Impact of levetiracetam on cognitive impairment, neuroinflammation, oxidative stress, and neuronal apoptosis caused by lipopolysaccharides in rats.

Mani V, Rashed Almutairi S. Saudi Pharm J. 2023 Sep;31(9):101728. doi: 10.1016/j.jsps.2023.101728. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37583755

研究背景：神经炎症与毒性促炎介质升高有关，可促进神经变性从而影响认知。神经元细胞的炎症可能会引发各种神经退行性疾病，主要是阿尔茨海默病。左乙拉西坦是第二代抗癫痫药物。大量实验和临床研究表明左乙拉西坦具有增强记忆的作用。因此，本研究的重点是发现其对脂多糖引起的认知损害的保护作用，并探索其神经保护的可能机制。

方法：大鼠口服两种剂量(100 或 200 mg/kg)左乙拉西坦 30 天，外周注射 4 剂 (250µg/kg) 脂多糖诱导大鼠神经毒性。采用多种迷宫模型进行行为学测试。实验结束后，取脑组织进行生化评价。分析脑匀浆中胆碱能、神经炎症、细胞凋亡和氧化相关参数，探讨左乙拉西坦的可能作用机制。

结果：对于脂多糖诱导的大鼠，左乙拉西坦可降低高架十字迷宫实验的转移潜伏时间 ($p < 0.01$)，在新物体识别测试中，缩短对新旧物体的探索时间 ($p < 0.01$)。在 Y 迷宫测试中，可增加新臂进入和在新臂中花费的时间 ($p < 0.05$)。另外，左乙拉西坦治疗后，脂多糖诱导大鼠的乙酰胆碱水平 ($p < 0.001$)、抗炎因子 (转化生长因子- $\beta 1$; $p < 0.01$ 和白细胞介素-10; $p < 0.05$) 和抗氧化剂 (过氧化氢酶; $p < 0.01$) 均有升高。相反，左乙拉西坦显著降低了脂多糖诱导大鼠的炎症因子 (环氧合酶-2; $p < 0.05$, 核因子 κB ; $p < 0.05$, 肿瘤坏死因子- α ; $p < 0.01$, 白细胞介素-6; $p < 0.01$)、凋亡诱导剂 (BCL2 相关的 X 蛋白; $p < 0.05$ 和半胱天冬酶-3; $p < 0.001$) 和氧化应激 (丙二醛; $p < 0.05$)。

结论：研究结果表明，左乙拉西坦可能通过增强胆碱能活性，同时减轻神经炎症、细胞凋亡和氧化应激来治疗神经炎症相关的记忆丧失。

3.左乙拉西坦和咪达唑仑与单用咪达唑仑一线治疗儿童全面性惊厥性癫痫持续状态 (Lev-Mid 研究)：一项随机对照试验

Levetiracetam and Midazolam vs Midazolam Alone for First-Line Treatment of Children With Generalized Convulsive Status Epilepticus (Lev-Mid Study): A Randomized Controlled Trial

Ahmed A Elshater, Abdelrahim A Sadek, Elsayed Abdelkreem. Indian Pediatr, 2023 Aug 15;60(8):630-636. Epub 2023 Mar 20. PMID: 37211889.

背景：苯二氮卓类药物是全面性惊厥性癫痫持续状态（GCSE）的一线抗癫痫发作药物（ASM），但仍有三分之一的病例未能终止癫痫发作。将苯二氮卓类药物与另一种不同机制起作用的 ASM 联合使用可能是快速控制 GCSE 的潜在策略。

目的：评价咪达唑仑联合左乙拉西坦首选治疗小儿 GCSE 的疗效。

设计：双盲随机对照试验。

患者来源：2021 年 6 月至 2022 年 8 月期间，Sohag 大学医院儿科急诊室。

受试者：1 个月至 16 岁的儿童，GCSE 持续时间超过 5 分钟。

干预措施：静脉注射左乙拉西坦（60mg /kg，超过 5 分钟）+咪达唑仑（Lev-Mid 组）或安慰剂+咪达唑仑（Pla-Mid 组）作为一线抗惊厥治疗。

预后评估：主要指标：在研究时间点 20 分钟临床癫痫发作停止。次要指标：在研究时间点 40 分钟临床癫痫发作停止，需要第二次使用咪达唑仑，癫痫发作 24 小时控制，需要插管或者有不良反应。

结果：Lev-Mid 组有 55 例（76%）儿童在 20 分钟停止临床癫痫发作，而 Pla-Mid 组有 50 例（69%）[RR (95% CI) 1.1 (0.9-1.34); P=0.35]。两组在需要第二次咪达唑仑方面无显著差异[44.4% vs 55.6%; RR (95% CI)0.8 (0.58-1.11); P=0.18]; 临床癫痫发作在 40 分钟停止分别为[96% vs 92%; RR (95% CI)1.05 (0.96-1.14); P=0.49]; 24 小时癫痫控制分别为[85% vs 76%; RR (95% CI)1.12 (0.94-1.3); P=0.21]，Lev-Mid 组 3 例患者需要插管，Pla-Mid 组 6 例患者需要插管[RR (95%CI) 0.5 (0.13-1.92); P=0.49]。在 24 小时的研究期间未观察到其他不良反应或死亡。

结论：与单用咪达唑仑相比，左乙拉西坦联合咪达唑仑首选治疗小儿 GCSE 在 20 分钟临床癫痫发作停止方面无显著优势。

4.左乙拉西坦在神经危重症患者癫痫预防中的应用

Levetiracetam dosing for seizure prophylaxis in neurocritical care patients

Ashley Hedges, Matthew C Findlay, Gary E Davis, Brianne M Wolfe, Gregory W J Hawryluk, Sarah T Menacho, Safdar Ansari. Brain Inj, 2023 Aug 24;37(10):1167-1172. doi: 10.1080/02699052.2023.2184495. Epub 2023 Mar 1.

背景/目的：左乙拉西坦用于蛛网膜下腔出血（SAH）或脑外伤（TBI）患者的癫痫发作预防。我们的目的是探究左乙拉西坦预防癫痫发作的最佳剂量。

方法：这项回顾性队列研究纳入了一家三级医院的成年 SAH 或 TBI 患者，这些患者接受的左乙拉西坦总日剂量（TDD）等于或大于 1000mg。主要观察指标为癫痫发作发生率，包括临床和亚临床癫痫发作。

结果：纳入 139 例患者（49.6%为男性，平均年龄 53 岁）。对于接受 1000mg TDD 的患者，给药 500mg，每日两次。对于 TDD >1000 mg 的患者，77/78 例患者接受 1000 mg 每日两次，1 例患者接受 750 mg 每日两次。接受 1000 mg TDD 的患者癫痫发作发生率高于接受 >1000 mg TDD 的患者 ($p = 0.01$)，两组混杂因素没有差异，包括酗酒史 ($p=0.49$)、苯二氮卓类药物使用史 ($p=0.28$) 或异丙酚使用史 ($p=0.17$)。两组不良反应无差异（贫血， $p= .44$ ；白细胞减少， $p=0.60$ ；血小板减少症， $p=0.86$ ）。

结论：左乙拉西坦剂量 > 1000mg TDD 时，患者临床和脑电图癫痫发作的发生率可能会降低。

艾司利卡西平

1.艾司利卡西平所致低钠血症:一项回顾性单中心真实临床实践研究

Eslicarbazepine-induced hyponatremia: A retrospective single-center real clinical practice study

Strýček O, Všianský V, Doležalová I, Kočvarová J, Pail M, Brázdil M. Eslicarbazepine-induced hyponatremia: A retrospective single-center real clinical practice study. *Epilepsia Open*. 2023 Aug 18. doi: 10.1002/epi4.12814. Epub ahead of print. PMID: 37593899.

低钠血症是二苯并氮草类抗癫痫发作药物的典型副作用。本研究调查了接受艾司利卡西平治疗的癫痫患者低钠血症的发生率。我们旨在确定低钠血症的患病率，揭示导致停药的因素，并确定包括剂量依赖性在内的低钠血症发生的可能危险因素。分析了该院 164 例服用艾司利卡西平的癫痫患者的病历记录。低钠血症的总患病率为 30.5%。14%-20%的患者出现轻度低钠血症，这与剂量无关。中度和重度低钠血症的发生率有明显的剂量依赖性。低钠血症的严重程度有明显的剂量依赖性。严重低钠血症发生率达 6.1%。低钠血症在大多数病例中无症状，48%不需要任何治疗。6.2%的患者因低钠血症而停药。发生低钠血症的主要危险因素是高龄。本研究表明，艾司利卡西平引起的低钠血症通常是轻微且无症状的。这通常不需要任何处置，且很少导致停药。低钠血症是剂量依赖性的。发生低钠血症的另一个主要风险（除了剂量）是高龄。

2.在英国和爱尔兰共和国使用醋酸艾司利卡西平 13 年的经验:安全性视角

Thirteen years of experience with eslicarbazepine acetate in the United Kingdom and Republic of Ireland: A safety perspective

Guedes L, Vieira M, Gama H, Magano D, Fernandes M, Calero P, Di Foggia V. Thirteen years of experience with eslicarbazepine acetate in the United Kingdom and Republic of Ireland: A safety perspective. *Epileptic Disord.* 2023 Aug 16. doi: 10.1002/epd2.20146. Epub ahead of print. PMID: 37584596.

目的：醋酸艾司利卡西平（ESL）是一种每日一次口服的抗癫痫发作药物。临床试验的安全性和耐受性大多得到了现实数据的证实。本报告的主旨为概述 ESL 在英国(UK)和爱尔兰共和国(ROI)的安全概况。

方法：通过上市许可持有人获得药物在 UK 和 ROI 上市（2009 年 10 月至 2022 年 4 月）后的安全性数据。所有个人报告都包含在 Argus Safety™数据库中。所有不良事件（AEs）使用 MedDRA® 24.1 版本进行编码。仅纳入有效病例（符合最低药物警戒报告要求）。

结果：在 ESL 上市的 13 年期间，累计估计暴露量为 2210395 例患者-年，共收到 183 份报告。402 例 AEs 共收到 155 份有效报告。按系统器官分类(SOC)，最常见的 AEs 报告($\geq 6\%$)为：神经系统疾病(23.4%)，损伤、中毒和手术并发症(18.9%)，一般疾病和给药部位状况(12.9%)，精神疾病(12.7%)和胃肠道疾病(6.7%)。最常见的 AEs($\geq 2\%$)为：癫痫发作(4.5%)、低钠血症(4.2%)、头晕(2.7%)、皮疹、疲劳(各 2.5%)和嗜睡(2.0%)。26%的事件被列为严重事件(包括 6 例死亡病例)。

意义：目前的分析支持 ESL 的已知安全性，因为大多数 AEs 不严重，通常耐受性良好。根据疾病本身或参考安全信息，最常见的不良反应是在预见范围内的。正如 2022 年 NICE 指南所证实的那样，ESL 仍然是治疗部分（局灶性）癫痫的相关药物。

卢非酰胺

1.抗癫痫发作药物联合卢非酰胺治疗 Lenox-Gastaut 综合征的建议:叙述性综述和专家意见

Proposed anti-seizure medication combinations with rufinamide in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome:
Narrative review and expert opinion

Raman Sankar , Michael Chez , J Eric Pina-Garza , Tracy Dixon-Salazar , J Robert Flamini , Ann Hyslop , Patricia McGoldrick , John J Millichap , Trevor Resnick , Jong M Rho , Steven Wolf. Seizure. 2023 Aug;110:42-57. doi: 10.1016/j.seizure.2023.05.018. Epub 2023 May 25. PMID: 37321047

Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 是一种严重的、慢性、复杂的儿童早期癫痫,其特征是多种发作类型、广泛性慢的 (≤ 2.5 Hz) 棘慢波和其他脑电图异常以及认知障碍。关键的治疗目标是早期控制癫痫发作,有几种抗癫痫发作药物(ASM)可用。由于单药控制癫痫发作的成功率较低,且缺乏支持任何特定 ASM 组合治疗 LGS 的疗效数据,因此应合理选择适当的综合治疗方法,以最大限度地提高患者的获益。这种“合理的综合治疗”包括考虑安全性(包括黑框警告)、潜在的药物-药物相互作用和补充作用机制等因素。根据作者的临床经验,卢非酰胺是 LGS 的首选辅助治疗,特别是与氯巴占和其他较新的 LGS 药物联合使用,可能对减少 LGS 相关的强直-失张力性癫痫发作特别有用。

丙戊酸

1.丙戊酸诱导的大鼠自闭症谱系障碍与杏仁核小清蛋白中间神经元功能障碍及AMPK/SIRT1/PGC1 α 信号通路下调有关

Valproate-induced murine autism spectrum disorder is associated with dysfunction of amygdala parvalbumin interneurons and downregulation of AMPK/SIRT1/PGC1 α signaling

Elham Zahedi, Seyed Shahabeddin Sadr, Ashkan Sanaeierad, Mehrdad Roghani. *Metab Brain Dis.* 2023 Aug;38(6):2093-2103. doi: 10.1007/s11011-023-01227-1. Epub 2023 May 15.

自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种以社交障碍和行为受限为特征的神经发育障碍性疾病, 常伴有多种共患疾病例如焦虑症。由于杏仁核在 ASD 的病理生理机制中发挥着重要作用, 本研究重点研究了杏仁核的神经元变化及其可能的信号通路。孕期大鼠暴露于丙戊酸钠 (VPA; 600 mg/kg, 腹腔注射, 胚胎 12.5 天), 评估幼鼠出生 30 天时的 ASD 和焦虑样行为, 并检测杏仁核中 ROS 含量、MMP 含量、caspase-3 活性、AMPK、SIRT1 和 PGC1 α 蛋白以及小清蛋白中间神经元含量。丙戊酸诱导的自闭症大鼠在旷场测试、架高零迷宫和 U 型双选择场地迷宫中表现出焦虑和自闭症样的行为, 且大鼠杏仁核分析显示, ROS 含量升高, MMP 降低, caspase-3 的活性增强, 小清蛋白中间神经元减少。另外, AMPK、SIRT1 和 PGC1 α 蛋白水平降低。以上研究表明, 孕期接触丙戊酸钠会导致后代大鼠焦虑和自闭症样行为, 部分原因是其靶向影响杏仁核小清蛋白中间神经元功能, 这可能由于 AMPK/SIRT1/PGC1 α 信号通路紊乱所致。

2.丙戊酸(VPA)暴露可导致小鼠胎盘的血管生成基因(NRP-1、VEGFA、VEGFR-2 和 sFlt1)表达及组织学形态改变

Exposure to Valproic acid (VPA) resulted in alterations in the expression of angiogenic genes (NRP-1, VEGFA, VEGFR-2 and sFlt1) and histological modifications in the placenta of mice (*Mus musculus*)

Ruyani SF, Sumarsono SH. *Reprod Toxicol.* 2023 Aug;119:108405. doi: 10.1016/j.reprotox.2023.108405. Epub 2023 May 18. PMID: 37207908.

丙戊酸(VPA)作为一种抗癫痫药物(AED),已被报道具有抗血管生成的作用。本研究旨在探讨VPA对小鼠胎盘中NRP-1及其他血管生成因子的表达以及血管生成的影响。将妊娠小鼠分为4组:对照组(K)、溶剂对照组(KP)、VPA 400 mg/kg组(P1)和VPA 600 mg/kg组(P2)。小鼠从胚胎期(E) 9至E14以及E9至E16进行每天灌胃。通过微血管密度(MVD)和胎盘迷路面积百分比进行组织学分析评估。此外,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参,我们比较分析了神经纤毛蛋白1(NRP-1)、血管内皮生长因子(VEGFA)、血管内皮生长因子受体(VEGFR-2)和可溶性受体(sFlt1)的表达。E14和E16胎盘的MVD分析和迷路面积百分比结果显示,治疗组显著低于对照组。治疗组的NRP-1、VEGFA、VEGFR-2的相对表达量在E14、E16时均低于对照组。同时,治疗组在E16时sFlt1的相对表达量显著高于对照组。这些基因表达的改变抑制了小鼠胎盘的血管生成,MVD的降低和迷路面积百分比的减小证明了这一点。

3.门诊诊疗中育龄期妇女的丙戊酸处方:2018-2019年全国门诊医疗数据分析

Valproate Prescribed to Reproductive-Age Women in Ambulatory Care: Analysis of 2018-2019 National Ambulatory Health Care Data

Rizvi A, Shaan F, Reyazuddin M. Prim Care Companion CNS Disord. 2023 Aug 22;25(4):22br03500. doi: 10.4088/PCC.22br03500. PMID: 37634500.

暴露于丙戊酸的育龄期妇女患多囊卵巢综合征的风险增加,可引起盆腔疼痛、月经异常、多毛、痤疮和不孕症。此外,丙戊酸是一种人类致畸物,与对照组相比,怀孕期间接触丙戊酸可使先天性畸形的风险增加5倍。丙戊酸产品包括丙戊酸钠、双丙戊酸钠、丙戊酸和其他仿制药(以下统称为丙戊酸)。随着对丙戊酸致畸性认识的提高,一些国家减少了对育龄期妇女的丙戊酸处方。在美国,45%的怀孕是意外怀孕,几个州限制选择性堕胎,这使得减少丙戊酸处方变得更加重要。然而,在过去的10年里,没有对育龄妇女丙戊酸处方的最新趋势进行研究。因此,本研究旨在填补这一文献空白。

不良反应

1. 药物引起的高氨血症

Drug-induced hyperammonaemia

Loai Shakerdi, Aidan Ryan. J Clin Pathol. 2023 Aug;76(8):501-509. doi: 10.1136/jcp-2022-208644. Epub 2023 May 10.

高氨血症是以原发或继发原因致血氨水平异常升高、中枢神经系统功能障碍为主要表现的临床综合征。神经系统症状与血氨水平、持续时间和患者年龄相关，儿童更易受损。药物诱导的高氨血症可能由于氨消除减少或产生增加所致，常与丙戊酸盐的使用有关。然而这在治疗需求、药物毒性和其他治疗方案选择之间存在矛盾。由于药物诱导的高氨血症没有特异的测试，且其神经毒性作用是时间依赖性的，建议及时咨询代谢医生。管理药物诱导高氨血症的具体指南尚未发表，因此本综述中概述的治疗方法借鉴了相关尿素循环障碍指南中的概述。

2. HLA-B*53:01 是非裔美国人苯妥英等抗癫痫药物致肝损伤的重要危险因素

HLA-B*53:01 is a significant risk factor for liver injury due to phenytoin and other anti-epileptic drugs in African Americans

Paola Nicoletti, Andrew Dellinger, Yi-Ju Li, Huiman Barnhart, Elizabeth Phillips, Naga Chalasani; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN) investigators. Am J Gastroenterol. 2023 Aug 8. doi: 10.14309/ajg.000000000002454.

目的：探讨非裔美国人与抗癫痫药物（AEDs）肝损伤相关的 HLA 等位基因。

方法：21 例非裔美国人合并 AED 药物性肝损伤（Drug-induced liver injury, DILI），176 例非裔美国人并非 AED DILI，对照组 5816 例。

结果：HLA-B*53:01 与芳香类 AED-DILI 显著相关 (OR: 4.52, 95% CI: 2.42-8.44, $P = 1.46 \times 10^{-5}$)。苯妥英 DILI 与 HLA-B*53:01 的相关性最强 (OR: 9.17; 95% CI: 3.61 -23.28, $P=1.1 \times 10^{-5}$)。8/9 的苯妥英-DILI 非裔美国人患者携带 HLA-B*53:01 等位基因。

结论：HLA-B*53:01 是非裔美国人抗癫痫药物 (尤其是苯妥英) 致肝损伤的重要危险因素。

3.抗癫痫发作药物对癫痫儿童精神障碍的影响:既是挑战又是机遇?

The impact of anti-seizure medications on psychiatric disorders among children with epilepsy: Both a challenge and an opportunity?

Anita N Datta. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2023 Aug;32(3):177-184. Epub 2023 Aug 1.PMID: 37534124

精神疾病是癫痫患儿常见的共患疾病，可在癫痫发作之前或之后出现。因此，在为儿童癫痫患者选择抗癫痫发作药物 (ASMs) 时，除了控制癫痫发作外，考虑药物的行为和精神作用(BPEs)是至关重要的，这可能会对 ASM 的依从性和生活质量产生负面影响。癫痫患儿的治疗目标是采用个性化的方法，最大限度地控制癫痫发作，同时负性 BPEs 最小。既往精神疾病史是负面 BPEs 最重要的危险因素。因此，系统筛查精神症状可以指导 ASM 的选择，并根据需要及时干预。除了熟悉不同的 ASM 特征外，了解负面 BPEs 的危险因素，包括快速剂量滴定和减停，多药联合、ASM 剂量大和药物相互作用也很重要。对于共患精神疾病的儿童，优先选择具有情绪稳定、行为调节或抗焦虑作用的抗癫痫发作药物。总的来说，一个综合和协调的方案，加上家庭心理教育，以及神经科与精神科对临床表现的相互了解，将使癫痫儿童获得更好的预后。进一步的儿童“真实世界”研究将提高对 BPEs 和潜在风险因素的认识。及时的癫痫手术或针对病理缺陷的精确治疗可能会减少一些患儿的 ASM 负担和随后的 BPEs。在不久的将来，随着药物基因组学和技术进步，利用有效的生物标志物预测儿童个体对负面 BPEs 的易感性可能会实现。

4.美国胎儿期暴露于抗癫痫发作药物(MONEAD 研究)的 3 岁儿童的认知结局:一项前瞻性、观察性队列研究

Cognitive outcomes at age 3 years in children with fetal exposure to antiseizure medications (MONEAD study) in the USA: a prospective, observational cohort study

Lancet Neurol. 2023 Aug;22(8):712-722. PMID: 37479375

Kimford J Meador, Morris J Cohen, David W Loring, Abigail G Matthews, Carrie Brown, Chelsea P Robalino, Angela K Birnbaum, Paula E Voinescu, Laura A Kalayjian, Elizabeth E Gerard, Evan R Gedzelman, Julie Hanna, Jennifer Cavitt, Maria Sam, Jacqueline A French, Sean Hwang, Alison M Pack, Page B Pennell.

背景：胎儿期暴露于大多数抗癫痫发作药物对神经发育的影响尚不清楚。我们的目的是研究胎儿期暴露于常用抗癫痫发作药物对 3 岁时的神经心理的影响。

方法：这是一项前瞻性、观察性、多中心队列研究，在美国 20 个专业癫痫中心进行，研究抗癫痫发作药物的产妇结局和神经发育影响(MONEAD)。伴或不伴癫痫的妇女(14-45 岁)在妊娠期间 (≤ 20 周孕龄) 纳入研究。主要结局指标是盲测 3 岁儿童的语言指数评分，该得分由差异能力量表- II 的命名词汇和语言理解子测试、学龄前语言量表-5 的表达沟通和听觉理解子测试以及皮博迪图片词汇测试-4 的平均得分计算。对伴和不伴癫痫的孕妇后代进行比较，并评估药物暴露与暴露儿童结局的关系。MONEAD 研究已在 ClinicalTrials.gov 注册，编号 NCT0730170，目前正在进行中。

结果：2012 年 12 月 19 日至 2016 年 1 月 13 日，456 名孕妇 (351 名癫痫患者和 105 名非癫痫患者) 入组。345 名儿童由患有癫痫的妇女所生，106 名儿童由没有癫痫的妇女所生。癫痫妇女所生儿童 3 岁时的言语指数评分 ($n=284$; 校正的最小均方误差为 102.7, 95% CI 为 104.1-103.9) 与非癫痫妇女所生儿童 ($n=87$; 102.3, 99.8-1044.7) 无差异。言语指数评分降低的显著危险因素包括母亲智商、母亲教育程度、产后焦虑、入组时孕龄、儿童性别和儿童种族。妊娠晚期抗癫痫发作药物最高血药浓度不影响言语指数评分 ($n=258$; 校正的参数估计 2.9, 95% CI 6.7-1.0)。然而，在次要结局分析中，暴露依赖效应见于多种认知评估结果，影响效果因药物而异。

讨论：我们发现胎儿期暴露于新型抗癫痫发作药物的儿童与胎儿期无暴露的儿童在神经发育方面没有差异。然而，在次要结局分析中发现了一些暴露依赖的抗癫痫发作药物的作用。产妇产后焦虑的不良影响提示在怀孕期间和产后对母亲进行筛查和实施干预措施的重要性。需要进一步的研究来阐明暴露依赖性效应。

资助：美国国立卫生研究院、美国国立神经疾病和中风研究所、美国国立儿童健康与发展研究所。

5.一项回顾性比较分形与放射形态学分析评估三代抗癫痫药物对下颌骨的影响

A retrospective comparative fractal and radiomorphometric analysis of the effect of 3 generations of anti-epileptic drugs on the mandible

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2023 Aug;136(2):255-262. doi: 10.1016/j.oooo.2023.04.014.

Temur KT, Magat G, Ozcan S.

目的：本研究旨在探讨抗癫痫药物(AEDs)对下颌骨骨小梁和骨皮质的影响。

研究设计：对病例组和对照组的 497 张牙科全景 x 线片(DPRs)进行分形维数(FD)、下颌皮质宽度(MCW)、下颌全景指数(PMI)以及下颌皮质指数(MCI)的放射形态学参数评估。根据药物年代、使用时间、患者年龄和性别对 AEDs 进行比较。

结果：病例组的下颌骨角及体的 FD 和 MCW 均显著低于对照组($P < 0.001$)。第一代和第三代 AEDs 使用者的下颌骨角升支区的 FD 值低于第二代药物($P \leq 0.011$)。第一代和第二代 AEDs 使用者的下颌体的 FD 低于第

三代药物使用者($P = 0.017$)。与短时间使用 AEDs 者相比, 使用至少 1 年 AEDs 的患者所有 FDs 和 MCW 值显著降低, 3 级 MCI 更多, 但 PMI 更高($P \leq 0.020$)。年龄和性别没有显著影响。

结论: 与对照组相比, AEDs 引起了骨的一些 FD 值、MCW 和 MCI 显著变化。药物产生的影响在骨小梁中是显而易见的。抗癫痫药物使用 1 年以上产生的影响显著大于短期使用。

6. 怀孕期间使用生酮饮食会影响后代神经系统发育吗? – FTIR 显微光谱研究

Does Ketogenic Diet Used in Pregnancy Affect the Nervous System Development in Offspring? –FTIR Microspectroscopy Study

Marzena Rugiel , Zuzanna Setkowicz-Janeczko , Wojciech Kosiek , Zuzanna Rauk , Kamil Kawon , Joanna Chwiej. ACS Chem Neurosci . 2023 Aug 2;14(15):2775-2791. doi: 10.1021/acchemneuro.3c00331.

孕期使用的抗癫痫发作药物可能对后代的神经系统有短暂或长期的影响。因此, 对于患有癫痫的孕妇来说, 寻找替代疗法是非常必要的。其中一种解决方案是使用生酮饮食(KD), 它已成功地应用于儿童和成人的耐药性癫痫治疗。然而, 在怀孕期间使用这种饮食疗法的相关风险尚不清楚, 需要进行更多的研究。为了阐明这一问题, 我们试图确定在孕期暴露于 KD 后可能在后代中发生的潜在脑生物分子组成异常。雌性 Wistar 大鼠在孕期食用生酮或标准实验室饮食, 其雄性后代在 2、6 或 14 日龄时被使用。应用傅里叶变换红外显微光谱技术对脑样品中主要生物大分子(蛋白质、脂类、含磷酸盐和羰基化合物、胆固醇)进行了形态和定量分析。制备化学图谱和进一步的半定量和统计分析表明, 在妊娠期间使用 KD, 一般不会导致 2 和 6 日龄大鼠脑生化异常。例外的是, 与蛋白质相比, 暴露于 KD 的 2 日龄大鼠的白质和皮质中含有磷酸基团的化合物的含量相对增加。更多的异常在 14 天大的婴儿大脑中被发现。它们包括含羰基化合物的相对水平的增加(在皮层以及海马形成的多形细胞和分子细胞中), 以及脂质相对含量的减少及其结构变化(在白质中)。更重要的是, 在这一年龄组中, 受产前 KD 暴露的动物的内囊(白质结构)表面更小。这些变化似乎是由于胎儿时期酮体暴露增加和暴露于 KD 后脂质代谢紊乱引起的。也可能与母体机体的补偿过程有关, 母体机体慢慢开始弥补产后碳水化合物的不足。

7. 抗癫痫发作药物对内侧颞叶癫痫的认知影响

Cognitive effect of antiseizure medications in medial temporal lobe epilepsy

Dusanter C, Houot M, Mere M, Denos M, Samson S, Herlin B, Navarro V, Dupont S. Cognitive effect of antiseizure medications in medial temporal lobe epilepsy. Eur J Neurol. 2023 Aug 31. doi: 10.1111/ene.16050. Epub ahead of print. PMID: 37650365.

背景与目的: 抗癫痫发作药物 (ASMs) 对认知的影响是一个负责的研究领域, 有许多尚未解决的问题。本研究的目的是在一组同类癫痫患者中评估这些影响, 以指导临床医生选择最合适的药物。

方法：我们回顾性分析了 287 例伴海马硬化的难治性内侧颞叶癫痫患者。评测一般认知（整体、言语和操作智商）、工作记忆、情景记忆、执行功能和语言能力的分值与 ASM 类型、数量、剂量和代别（新或旧）的相关性。我们还评估了影响认知的不可改变因素，如人口统计学和癫痫相关因素。

结果：关键决定因素为 ASMs 的总数和一些特定药物，尤其是托吡酯（TPM）和丙戊酸钠（VPA）。ASMs 的四种认知特征：(i)对认知有总体不利影响的药物（TPM, VPA）；(ii)对特定领域有负面影响的药物：言语记忆和语言技能（卡马西平）和语言功能（唑尼沙胺）；(iii)在特定和有限领域影响单一功能的药物：视觉命名（奥卡西平，拉科沙胺）；(iv)没有记录的认知副作用的药物。不可改变的因素如检测时的年龄、癫痫起病年龄和热性惊厥史也会影响认知，并受 ASMs 总数的显著影响。

结论：ASMs 对认知有显著影响。关键决定因素包括 ASMs 总数和特定药物，尤其是 TPM 和 VPA。这些结果提示需减少药物的使用数量和避免对认知造成不利影响的药物运用。

8. 癫痫患者低钠血症的发病率趋势和危险因素:一项大规模真实世界数据研究

Incidence trends and risk factors for hyponatremia in epilepsy patients: A large-scale real-world data study.

Yamamoto Y, Ohta A, Usui N, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y. Heliyon. 2023 Jul 26;9(8):e18721. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18721. eCollection 2023 Aug. PMID: 37554799

目的：评估儿童、成人和老年癫痫患者低钠血症的年发生率及其危险因素。

方法：纳入 2006 年 1 月至 2020 年 12 月期间检测血钠水平的癫痫患者，共纳入 26179 例，其中儿童（0-15 岁）8598 例，成人（16-64 岁）16476 例，老年人（≥65 岁）1105 例。中-重度低钠血症定义为血清钠水平 < 130mEq/L。

结果：2006 至 2022 年，677 例（2.6%）患者发生了中-重度低钠血症。在儿童组、成人组和老年组中，低钠血症的发生率分别为 3.1/1,000 人年数、19.8/1,000 人年数和 50.4/1,000 人年数。老年组发病率从 2007 年的 36.8 上升到 2020 年的 58.5，但成人组无变化，儿童组有下降趋势。在多因素 logistic 回归模型中，使用卡马西平、丙戊酸、苯妥英、苯巴比妥、苯二氮卓类和抗精神病药是低钠血症的显著危险因素。在成人患者中，卡马西平、苯二氮卓类药物和抗精神病药诱发的低钠血症呈剂量依赖性。同时使用唑尼沙胺可降低低钠血症的风险。

意义：由于癫痫患者人口老龄化，低钠血症将成为临床工作中越来越重要的问题。当患者正在接受第一代抗癫痫发作药或抗精神病药或这些药物联合使用时，应仔细监测血清钠水平。我们的研究结果可能有助于降低癫痫患者发生低钠血症的风险。

9. 癫痫患者妊娠期单药治疗:儿童先天性畸形结局

Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child

Rebecca Bromley , Naghme Adab , Matt Bluett-Duncan , Jill Clayton-Smith , Jakob Christensen , Katherine Edwards , Janette Greenhalgh , Ruaraidh A Hill , Cerian F Jackson , Sonia Khanom , Ronan N McGinty , Catrin Tudur Smith , Jennifer Pulman , Anthony G Marson. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Aug 29;8(8):CD010224. doi: 10.1002/14651858.CD010224.pub3.PMID: 37647086 PMCID: PMC10463554

背景: 产前暴露于某些抗癫痫发作药物 (ASMs) 与重大先天性畸形 (MCM) 的风险增加有关。大多数患有癫痫的妇女在妊娠期间继续服用 ASMs, 因此, 有必要了解与 ASMs 治疗相关的潜在风险。

目的: 评估产前暴露于 ASMs 对儿童 MCM 患病率的影响。

检索方法: 为了获得本综述的最新更新, 我们于 2022 年 2 月 17 日检索了以下数据库: Cochrane 注册研究 (CRS 网)、MEDLINE (Ovid, 1946 年至 2022 年 2 月 16 日)、SCOPUS (1823 年起) 和 ClinicalTrials.gov、WHO 国际临床试验注册平台 (ICTRP)。没有施加语言限制。

选择标准: 我们纳入了前瞻性队列对照研究、妊娠登记队列研究、随机对照试验和使用常规健康记录数据的流行病学研究。参与者为服用抗癫痫药的女性癫痫患者; 两个对照组是没有癫痫的妇女和未经治疗的癫痫妇女。

数据收集和分析: 五位作者独立选择研究纳入。8 位作者完成了数据提取和/或偏倚风险评估。主要结局是 MCM 的发生。次要结局包括特定类型的 MCM。在无法进行 meta 分析的情况下, 我们对纳入的研究进行了叙述性回顾。

主要结果: 从 12296 篇摘要中, 我们回顾了 283 篇全文发表论文, 其中确定了 49 个研究共 128 篇文章。前瞻性队列研究 (n=17,963) 中暴露于 ASM 的妊娠的数据比流行病学健康记录研究 (n=7913) 中现有的数据更多。在队列研究中, 无癫痫妇女的儿童 MCM 风险为 2.1% (95% CI 1.5-3.0), 在健康记录研究中为 3.3% (95% CI 1.5-7.1)。与丙戊酸钠暴露相关的已知风险在比较中是明确的, 队列数据的总患病率为 9.8% (95% CI 8.1-11.9), 常规健康记录研究的总患病率为 9.7% (95% CI 7.1-13.4)。丙戊酸钠的风险高于其他所有的 ASM 单药治疗, 绝对风险差异从 5%到 9%不等。多项研究发现 MCM 的风险是剂量依赖性的。在两个队列研究 (4.7%, 95% CI 3.7-5.9) 和常规健康记录研究 (4.0%, 95% CI 2.9-5.4) 中, 暴露于卡马西平的儿童 MCM 患病率均增加, 显著高于两个队列研究 (RR 2.30, 95% CI 1.47-3.59) 和常规健康记录研究 (RR 1.14, 95% CI 0.80-1.64) 中无癫痫妇女所生儿童的患病率; 在两项队列研究 (RR 1.44, 95% CI 1.05-1.96) 和常规健康记录研究 (RR 1.42, 95% CI 1.10-1.83) 中, 与未经治疗的癫痫妇女的孩子相比, 结果相似。从队列和常规健康记录数据来看, 苯巴比妥暴露的患病率分别为 6.3% (95% CI 4.8-8.3) 和 8.8% (95% CI 0.0-9277.0)。在队列研究中, 与没有癫痫的妇女所生的孩子 (RR 3.22, 95% CI 1.84-5.65) 和未治疗癫痫的妇女所生的孩子 (RR 1.64, 95% CI 0.94-2.83) 相比, 这种风险增加是显著的; 常规健康记录研究的数据有限。对于苯妥英暴露, 队列研究数据 (5.4%, 95% CI 3.6-8.1) 和常规健康记录数据 (6.8%,

95% CI 0.1-701.2) 显示 MCM 患病率升高。苯妥英暴露儿童的 MCM 患病率高于无癫痫妇女儿童 (RR 3.81, 95% CI 1.91-7.57) 和未治疗癫痫妇女儿童 (RR 2.01, 95% CI 1.29-3.12) ; 没有来自常规健康记录研究的数据。来自队列研究的汇总数据表明, 与没有癫痫的妇女所生的孩子相比, 暴露于拉莫三嗪的儿童 MCM 风险显著增加 (RR 1.99, 95% CI 1.16-3.39) ; 风险差 (RD) 表明 MCM 风险增加 1% (RD 0.01, 95% CI 0.00-0.03) 。与未治疗癫痫的妇女的孩子比较没有得到同样结果 (RR 1.04, 95% CI 0.66-1.63) , 其中拉莫三嗪暴露儿童的群体最大 (>2700) 。此外, 在常规数据研究中, 与无癫痫妇女的孩子 (RR 1.19, 95% CI 0.86-1.64) 和未治疗癫痫妇女所生的孩子 (RR 1.00, 95% CI 0.79-1.28) 相比, 未发现显著差异。对于左乙拉西坦暴露, 汇总数据在队列研究 (RR 2.20, 95% CI 0.98-4.93) 和常规健康记录研究 (RR 0.67, 95% CI 0.17-2.66) 中提供了与无癫痫妇女相似的风险比。当对未经治疗的癫痫妇女的后代进行比较时, 来自队列研究 (RR 0.71, 95% CI 0.39-1.28) 和常规健康记录研究 (RR 0.82, 95% CI 0.39-1.71) 的汇总结果支持了这一点。托吡酯的 MCM 患病率为 3.9% (95% CI 2.3-6.5) , 常规健康记录研究的 MCM 患病率为 4.1% (0.0-27,050.1) 。在队列研究中, 托吡酯暴露儿童的风险比明显高于未患癫痫的妇女的儿童 (RR 4.07, 95% CI 1.64-10.14) , 但与未治疗癫痫的妇女的儿童相比风险比不低 (RR 1.37, 95% CI 0.57-3.27) ; 目前从常规健康记录研究中获得的数据很少。与其他 ASMs 相比, 子宫内暴露于托吡酯也与更高的 RRs 相关。所有其他 ASMs 的数据都非常有限。考虑到观察性设计, 所有研究都存在某些偏倚的高风险, 但在主要数据收集研究和常规健康记录的二次使用中观察到的偏倚是不同的, 并且在一定程度上是互补的。在所调查的 ASMs 中, 偏差是平衡的, 并且在 ASMs 中观察到的差异结果不太可能完全由这些偏差来解释。

作者的结论是: 子宫内暴露于某些 ASMs 与某些 MCM 的风险增加有关, 对许多人来说, 这是剂量依赖性的。

10.抗癫痫发作药物作为偏头痛的预防措施: 呼吁采取行动消除致畸和神经发育风险

Antiseizure medications as migraine preventatives: a call for action for a teratogenic and neurodevelopmental risk removal

Wells-Gatnik W, Martelletti P. Expert Opin Drug Saf. 2023 Aug 14. doi: 10.1080/14740338.2023.2247963. Epub ahead of print. PMID: 37575009.

引言: 最近的一项研究表明, 接受丙戊酸钠或托吡酯单药治疗的个体患神经发育障碍的风险增加, 包括自闭症谱系障碍。监管机构已经启动了一项审查, 重新评估妊娠期间托吡酯暴露的安全性。这些新发现引起了对育龄期女性推荐抗癫痫发作药物的关注。本文着重介绍了当前研究中所关注的在育龄期女性中使用丙戊酸钠和托吡酯的具体问题。

涉及领域: 这篇论文总结了最近关于丙戊酸钠和托吡酯的安全性的发现, 并将其与预防育龄期女性的偏头痛的替代疗法进行比较。本综述纳入的研究是在对多个相关数据库进行全面的文献综述后选择的。所有在过去 15 年内发表的研究都被纳入考虑范围。

专家意见：对于育龄期女性，丙戊酸钠和托吡酯的使用应该是高度不推荐的。我们的建议包括对目前的处方指南进行审查，进一步对使用丙戊酸钠和托吡酯所带来的相关的神经发育和先天性风险进行公众教育，并呼吁进一步研究以确定在可能的宫内暴露时预防偏头痛的替代药物的安全性。

临床试验

1.个体化顺势疗法药物辅助治疗儿童癫痫：一项双盲、随机、安慰剂对照试验

Individualized Homeopathic Medicines as Adjunctive Treatment of Pediatric Epilepsy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Bharti Gupta, Pankhuri Misra, Avaranjika Karuppusamy, Dharshna Balamurugan, Maneet Parewa, Maneela Tomar, Shruti Rai, Himani Vashishth, Satarupa Sadhukhan, Navin Kumar Singh, Munmun Koley, Subhranil Saha. Homeopathy. 2023 Aug;112(3):170-183. doi: 10.1055/s-0042-1755361. Epub 2022 Dec 13.

背景：癫痫是最常见的神经系统疾病之一，占疾病总负担的 0.5%。撒哈拉以南的非洲、中亚、拉丁美洲中部、安第斯山脉以及东南亚的负担最重。亚洲国家报告的总体患病率为 6/1,000，印度为 5.59/1,000。我们研究了个体化顺势疗法药物 (IHMs) 在儿童癫痫患者使用抗癫痫药物 (AEDs) 进行标准治疗(SC)的情况下，是否能产生与安慰剂显著不同的治疗效果。

方法：该研究是在印度西孟加拉一家顺势疗法医院的儿科门诊部进行的一项为期 6 个月的双盲、随机、安慰剂对照试验 (n = 60)。患者被随机分配接受 IHM + SC (n = 30) 或相同外观的安慰剂+ SC (n = 30)。主要结局评价指标为海牙癫痫发作严重程度量表 (HASS)；次要结局评价指标为儿童癫痫生活质量 (QOLCE-16) 和儿童生活质量问卷 (PedsQL)；所有参与者均在基线和干预后的第 3 个月和第 6 个月接受测评。对意向治疗的患儿进行分析，以检测组间差异和治疗效果。

结果：纳入率 65.2%，保留率 91.7%。虽然 IHMs 组的改善程度大于安慰剂组，但组间差异无统计学意义- HASS (F 1, 58=0.000, p=1.000, 双因素重复测量方差分析), QOLCE-16 (F 1, 58 = 1.428, p=0.237), PedsQL(2-4 年)(F 1, 8 = 0.685, p=0.432)和 PedsQL(5-18 年)(F 1, 47 = 0.000, p = 0.995)。最常用的药物为碳酸钙、黄芪、氯化钠和磷。两组均未报告严重不良事件。

结论: IHMs 组效应较小, 与安慰剂组相比无统计学差异。在未来的试验中可能需要不同的试验设计和治疗方法。

试验注册: CTRI/2018/10/016027。

2. 一线抗癫痫发作药物替代治疗儿童耐药性癫痫的疗效和安全性: 一项随机对照试验方案

The efficacy and safety of first-line anti-seizure medications as substitution therapy for children with drug-resistant epilepsy: a randomized controlled trial protocol.

Perdani RRW, Arozal W, Mangunatmadja I, Kaswandani N, Handryastuti S, Medise BE, Hardi H, Thandavarayan RA, Oswari H. *Front Neurol.* 2023 Aug 7;14:1237183. doi: 10.3389/fneur.2023.1237183. eCollection 2023.

PMID: 37609651

尽管有许多抗癫痫发作药物 (ASMs) 可用, 但仍有约 30% 的儿童癫痫患者治疗失败, 即耐药性癫痫 (DRE)。二线 ASMs 通常作为 DRE 的替代疗法来控制癫痫发作, 但目前尚未达成国际共识。既往研究主要针对新诊断的癫痫患者, 将 ASMs 作为添加或替代治疗进行比较。然而, 目前仍缺乏将一线 ASMs 作为替代治疗与二线药物替代治疗进行比较的研究, 尤其是在 DRE 患儿中。在印度尼西亚三家转诊医院开展一项随机对照试验 (RCT), 纳入 102 名 1-18 岁受试者, 并将他们分为干预组和对照组。干预组采用一线 ASMs 替代治疗, 对照组采用二线 ASMs 替代治疗。主要观察指标为两组间 14 周内的应答率差异。临床试验注册: ClinicalTrials.gov, 标识符 NCT05697614。

3. 妊娠 30-34 孕周产前静脉注射镁与后代神经发育结局: MAGENTA 随机临床试验

Prenatal Intravenous Magnesium at 30-34 Weeks' Gestation and Neurodevelopmental Outcomes in Offspring: The MAGENTA Randomized Clinical Trial

Crowther CA, Ashwood P, Middleton PF, McPhee A, Tran T, Harding JE; MAGENTA Study Group. *Prenatal Intravenous Magnesium at 30-34 Weeks' Gestation and Neurodevelopmental Outcomes in Offspring: The MAGENTA Randomized Clinical Trial.* *JAMA.* 2023 Aug 15;330(7):603-614. doi: 10.1001/jama.2023.12357. PMID: 37581672; PMCID: PMC10427942.

重要性: 妊娠少于 30 周的孕妇在产前静脉注射硫酸镁可降低其子女死亡和脑瘫的风险, 但在孕后期产前静脉注射硫酸镁的影响尚不清楚。

目的: 探讨妊娠 30 ~ 34 周给予硫酸镁是否能减少 2 岁时的死亡或脑瘫率。

设计、场合和参与者: 这项随机临床试验招募了预期在妊娠 30-34 周分娩的孕妇, 于 2012 年 1 月至 2018 年 4 月在澳大利亚和新西兰的 24 家医院进行。

干预措施: 静脉注射硫酸镁 (4 g) 与安慰剂比较。

主要结局和指标：主要结局为死亡（死产，出院前活产婴儿死亡，或出院后在 2 岁矫正年龄前死亡）或脑瘫（运动功能丧失、由儿科医生评估的肌张力和肌力异常）。有 36 项次要结局评估孕妇、婴儿和儿童的健康。

结果：入组的 1433 名孕妇（平均年龄 30.6 [SD, 6.6]岁；包括 46 例（3.2%）自认为土著或托雷斯海峡岛民，237 例（16.5%）亚洲人，82 例（5.7%）毛利人，61 例（4.3%）太平洋人，966 例（67.4%）白人）及其 1679 名婴儿中，1365 例（81%）（镁组 691 例，安慰剂组 674 例）被纳入主要结局分析。镁组和安慰剂组在校正年龄 2 岁时死亡或脑瘫的发生率无显著差异（分别为 3.3%[691 名儿童中的 23 名]和 2.7%[674 名儿童中的 18 名]；风险差异为 0.61% [95% CI 1.27%-2.50%]；校正相对危险度[RR], 1.19 [95% CI 0.65-2.18]）。主要结果的组成部分在两组之间没有差异。与安慰剂组相比，镁组新生儿在出生住院期间发生呼吸窘迫综合征的可能性更低（分别为 34%[294 / 858]和 41% [334 / 821]；调整后的 RR, 0.85 [95% CI 0.76-0.95]）和慢性肺病（5.6%[858 人中的 48 人]vs 8.2%[821 人中的 67 人]；校正 RR 为 0.69 [95% CI, 0.48 ~ 0.99]）。未发生严重不良事件；然而，与安慰剂相比，接受镁治疗的孕妇更有可能发生不良事件（分别为 77%[531 / 690]和 20% [136 / 667]；调整后 RR 为 3.76 [95% CI, 3.22-4.39]）。与安慰剂组相比，镁组的孕妇剖宫产率更低（分别为 56%[406 / 729]和 61% [427/704]；校正 RR, 0.91 [95% CI, 0.84 至 0.99]），尽管镁组有更多的产后大出血（3.4% [25/729]vs 1.7%[12/704]安慰剂组；调整后 RR 为 1.98 [95% CI 1.01-3.91]）。

结论及意义：尽管本研究在检测组间微小差异方面的能力有限，妊娠 30~34 周时早产前静脉注射硫酸镁并不能提高 2 岁无脑瘫儿童的生存率。

试验注册：anzctr.org.au 标识符：ACTRN12611000491965。

临床研究

1. 自发性脑出血后预防性应用抗癫痫发作药物：一项最新的系统综述和荟萃分析

Prophylactic antiseizure drugs for spontaneous intracerebral hemorrhage: An updated systematic review and meta-analysis

João Paulo Mota Telles, Rebeqa Bustamante Rocha, Giulia Isadora Cenci, Gabriela Borges Nager, Guilherme Diogo Silva, Eberval Gadelha Figueiredo. *Int J Stroke*. 2023 Aug;18(7):773-782. doi: 10.1177/17474930221140071.

背景: 由于使用较老的药物和缺乏脑电监测, 既往关于自发性脑出血 (sICH) 患者预防使用抗癫痫发作药物 (PASDs) 的建议可能存在偏倚。

目的: 我们进行了一项系统回顾和荟萃分析, 以确定 sICH 患者的 PASDs 是否减少了癫痫发作并改善了功能结局。我们纳入了较新的试验、较新的抗癫痫发作药物和持续脑电监测患者的有效性分析。

方法: 检索 Medline, Embase 和 Cochrane, 从成立到 2022 年 8 月 12 日, 以确定与 PASDs 治疗 sICH 相关的研究, 无论研究设计如何。研究结局是功能状态和癫痫发作。

结果: 纳入 14 项研究, 6742 例患者。偏倚风险总体较低。总的来说, PASDs 对癫痫发作没有影响 (优势比(OR) 0.73, 95%可信区间 (CI) 0.47-1.15), 但在脑电图监测的研究中, PASDs 与癫痫发作减少有关 (OR 0.36, 95% CI 0.18-0.70)。PASDs 对功能结局 (OR 1.15; 95% CI 0.91-1.47) 或死亡率 (OR 0.85, 95% CI 0.65-1.11) 没有影响。

结论: 在脑电图监测的研究中, 高危患者脑出血后预防性抗癫痫药物可减少癫痫发作。然而, 即使在使用毒性较低的新型抗癫痫药物的研究中, 功能结局也没有明显改善。

2. 儿童院外急救治疗偏离国家的剂量建议

Deviation From National Dosing Recommendations for Children Having Out-of-Hospital Emergencies

Ramgopal S, Martin-Gill C. *Pediatrics*. 2023 Aug 1;152(2):e2023061223. doi: 10.1542/peds.2023-061223. PMID: 37424429.

背景：此前受限于地区或特殊条件的影响，院前儿童用药剂量的评估多有差异。我们尝试从院前处置登记中获得小儿常用药物偏离于国家指南推荐的剂量。

方法：我们评估了 2020 年至 2021 年约 2000 家急诊医疗服务机构的儿童(<18 岁)的院前患者护理记录。我们调查了以下药物的剂量偏差(定义为 $\geq 20\%$ 国家指南推荐体重适当剂量)：用于治疗癫痫发作的劳拉西洋、地西洋和咪达唑仑；芬太尼，氢吗啡酮，吗啡以及酮咯酸；用于儿童过敏或过敏反应的肌肉注射肾上腺素和苯海拉明；静脉注射肾上腺素以及甲基强的松龙。

结果：在 990497 例儿科就诊中，63963 例(6.4%)接受了至少 1 种非雾化药物治疗。在非雾化剂量中，53.9%为被调查的药物。在使用了被研究药物且有体重记录(80.3%)的患者中，整体上与国家指南相一致的占 42.6/100。合适的剂量在甲基强的松龙(75.1%)、肌注肾上腺素(67.9%)和酮咯酸(56.4%)中最常见。与国家指南一致性最差的药物是地西洋(19.5%)和劳拉西洋(21.2%)。大多数偏差表现为剂量不足，其中劳拉西洋(74.7%)和吗啡(73.8%)的偏差最大。根据年龄体重估算出剂量后，得到的结果相似。

结论：我们认识了基于体重给药的院前儿科常用药物剂量与国家指南中的差别，这可能归因于方案差异或剂量错误。解决这些问题应成为未来教育、质量改进以及研究活动的目标。

3. 与儿童难治性惊厥性癫痫持续状态有关的早期临床变量

Early Clinical Variables Associated With Refractory Convulsive Status Epilepticus in Children

Katrina Peariso, Ravindra Arya, Tracy Glauser, Nicholas S Abend, Cristina Barcia Aguilar, Marta Amengual-Gual, Anne Anderson, Brian L Appavu, J Nicholas Brenton, Jessica Carpenter, Kevin E Chapman, Justice Clark, William D Gaillard, Marina Gaínza-Lein, Joshua Goldstein, Howard Goodkin, Zachary Grinspan, Rejean M Guerriero, Paul S Horn, Linda Huh, Robert Kahoud, Sarah A Kelley, Eric H Kossoff, Kush Kapur, Yi-Chen Lai, B Oyinkan Marquis, Tiffani McDonough, Mohamad A Mikati, Lindsey Morgan, Edward Novotny, Adam P Ostendorf, Eric T Payne, Juan Piantino, James Riviello, Tristan Sands, Carl E Stafstrom, Robert C Tasker, Dmitry Tchapyjnikov, Alejandra Vasquez, Mark S Wainwright, Angus Wilfong, Korwyn Williams, Tobias Loddenkemper; for Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG), *Neurology*. 2023 Aug 1;101(5):e546-e557. doi: 10.1212/WNL.000000000207472. Epub 2023 Jun 9.

背景和目的：本研究的目的是确定急诊诊疗中与发展为儿童难治性惊厥性癫痫持续状态(RSE)相关的特异性因素。

方法：这是一项观察性病例对照研究，比较了使用一种苯二氮卓类药物（BZD）和单一二线抗癫痫药物（ASM）后发作终止（rESE）的患儿与不能通过 BZD 和单一二线 ASM 终止发作（RSE）的患儿（1 个月-21 岁）。儿科癫痫持续状态研究组的研究队列为病例获取来源。我们通过对急诊诊疗时可获得的临床变量进行单变量分析， $p < 0.1$ 的变量保留用于单变量和多变量回归分析。多变量逻辑回归模型应用于年龄匹配和性别匹配的数据，以获得与 RSE 相关的变量。

结果：我们比较了总共 595 例儿童 SE 发作的数据。单因素分析显示，开始使用 BZD 的时间无差异（RSE 16 分钟[IQR 5-45]；rESE 18 分钟[IQR 6-44]， $p=0.068$ ）。RSE 患者开始使用二线 ASM 的时间较短（RSE 为 65 分钟；rESE 70 分钟； $P=0.021$ ）。单变量和多变量回归分析均显示癫痫发作家族史（OR 0.37；95% CI 0.20-0.70, $p = 0.0022$ ）或直肠应用地西洋（OR 0.21；95% CI 0.078-0.53, $p=0.0012$ ）与 RSE 发生率降低相关。

讨论：在我们的 RSE 患者队列中，初始 BZD 或二线 ASM 的时间与进展为 RSE 无关。癫痫发作家族史和直肠应用地西洋与进展为 RSE 的可能性降低有关。获得这些相关因素可能有助于以更个体化的方式护理儿童 rESE。

分类证据：本研究提供了 II 类证据，表明患者和临床因素可能预测惊厥发作儿童的 RSE。

4.马来西亚癫痫持续状态的管理:当前实践和治疗差距的全国调查

Management of status epilepticus in Malaysia: A national survey of current practice and treatment gap

J Clin Neurosci. 2023 Aug;114:25-31. doi: 10.1016/j.jocn.2023.05.006. Epub 2023 Jun 4.

Kheng-Seang Lim, Ching-Soong Khoo, Si-Lei Fong, Hui-Jan Tan, Choong Yi Fong, Ahmad Rithauddin Mohamed, Azmi Abdul Rashid, Wan-Chung Law, Mohd Farooq Shaikh, Raihanah Abdul Khalid, Raymond Yen-Leong Tan, Sherrini Bazir Ahmad, Suganthi Chinnasami, Sau-Wei Wong, Azman Ali Raymond; Epilepsy Council of Malaysia.

背景：早期有效的治疗是癫痫持续状态(SE)管理的基础。在马来西亚癫痫理事会的倡议下，本研究旨在确定马来西亚不同医疗机构中 SE 的治疗差距。

方法：向所有州和各级卫生服务机构中参与 SE 管理的临床医生发送基于网络的调查。

结果：共收到来自 104 家卫生机构的 158 份答复，其中包括 23 家三级政府医院(占马来西亚所有三级政府医院的 95.8%)、4 所大学(80.0%)、14 家私立医院(6.7%)、15 家地区医院(11.5%)和 21 家诊所。14 个区(93.3%)和 33 个三级医院(80.5%)提供静脉注射地西洋用于院前管理。非静脉注射苯二氮卓类药物（直肠应用地西洋和肌肉注射咪达唑仑）在院前服务中没有广泛使用(75.8%和 51.5%)。肌注咪达唑仑未得到充分利用（区级医院为 60.0%，三级医院为 65.9%）。静脉注射丙戊酸钠和左乙拉西坦分别仅在 66.7%和 53.3%的区医院可用。只有 26.7%的区医院提供脑电图（EEG）服务。对于难治性和超难治性 SE，大多数区级和三级医院没有非药物治疗，如生酮饮食、电休克治疗和低温治疗。

结论：我们发现了 SE 管理实践中的一些缺口，包括院前治疗中非静脉咪达唑仑的使用不足，非静脉咪达唑仑和其他二线 ASMs 的利用不足，地区医院缺乏脑电图监测，三级医院对难治性和超难治性 SE 的治疗选择有限。

5.口服抗凝剂和抗癫痫发作药物之间药物-药物相互作用可能性的初步研究：一个临床观点

Pilot study on the probability of drug-drug interactions among direct oral anticoagulants (DOACs) and antiseizure medications (ASMs): a clinical perspective

Federica Ranzato, Roberta Roberti, Cristina Deluca, Mariarosa Carta, Alessia Peretti, Diana Polo, Francesco Perini, Emilio Russo, Gianfranco Di Gennaro. *Neurol Sci.* 2023 Aug 7. doi: 10.1007/s10072-023-06992-6.

背景：关于口服抗凝剂 (DOACs) 和抗癫痫发作药物 (ASM) 联合使用时血药浓度的变化或相关临床事件的信息较少或存在争议，我们的目的是通过血药浓度来探讨联合给药时 DOAC 剂量等级和相对风险的可能决定因素。我们还提供了一些患者管理相关的临床实例。

方法：回顾性收集同时接受 ASM (酶诱导组[I-ASM]、非酶诱导组[nI-ASM]，左乙拉西坦[LEV]) 和 DOACs (至少有一次血药浓度测量) 治疗的成年患者的资料。通过有序逻辑回归模型研究 DOAC-ASM 联合使用在 DOAC 血药浓度等级 (从缺血性/血栓栓塞风险的 I 级到出血风险增加的 IV 级) 预测中的作用，并计算四种剂量等级的边缘概率。

结果：我们在 31 例患者中收集了 46 人次的 DOACs 血药浓度。DOAC 血药浓度 I 级有 5 例 (10.9%) (5 例中有 4 例使用 I-ASM)，IV 类有 5 例 (10.9%)。利伐沙班/I-ASM 联合用药的 DOAC 剂量低于利伐沙班/LEV (OR: 0.00; 95% CI: 0.00-0.62)。此外，利伐沙班/I-ASM 联合使用时，患者处于 I 级的概率约为 50%，而使用 ASM 联合阿哌沙班、达比加群和依多沙班的患者，其血药浓度等级最高累积率仍在 II 级或 III 级。

结论：这些初步结果证实了 I-ASM 可降低 DOAC 的血药浓度，阿哌沙班、达比加群和依多沙班独立于共用的 ASM，具有更好的可管理性，而利伐沙班的血药浓度似乎最容易受 I-ASM 的影响。

6.癫痫的耐药性

Drug resistance in epilepsy

Emilio Perucca, Piero Perucca, H Steve White, Elaine C Wirrell. *Lancet Neurol.* 2023 Aug;22(8):723-734. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00151-5.

约三分之一的癫痫患者存在耐药性，但其患病率因癫痫综合征、癫痫病因以及癫痫起病年龄和相关神经功能缺陷等其他因素而异。虽然耐药性癫痫并不是对任何药物治疗都无反应，但随着先前治疗失败次数的增加，新添加的药物使癫痫无发作的可能性降低。在两种适当使用的抗癫痫药物未能控制癫痫发作后，应尽可能转

诊到综合癫痫中心进行诊断重新评估和有针对性的管理。在诊断为耐药性癫痫后需早期考虑癫痫手术和其他治疗的可行性，包括针对癫痫病因的治疗。大量证据表明，有效治疗方面的延迟可能对最终结果产生不利影响，并增加认知障碍、其他合并症和过早死亡的风险。对耐药机制和新疗法的研究进展迅速，可能改进的治疗方法，包括靶向疾病修饰治疗方法即将出现。

7. 癫痫性痉挛治疗后父母报告的不准确性:少报和多报

Inaccuracies in Parental Reporting of Treated Epileptic Spasms: Both Under- and Over-Reporting

Danielle Schwartzenburg Takacs , Akshat Katyayan , Kari Vanderslice , James John Riviello. *Pediatr Neurol* . 2023 Aug;145:119-123. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.05.010.

背景：本研究的目的是评估与长程视频脑电图(vEEG)监测结果比较，经适当药物治疗 14 天后的新发癫痫性痉挛(ES)患儿父母报告癫痫性痉挛的准确性。

方法：2019 年 8 月至 2021 年 2 月，58 例新发 ES 患者经 vEEG 确诊，开始接受适当的治疗(大剂量类固醇或氨己烯酸)。治疗两周后，患者在癫痫监测单元接受通宵(18 至 24 小时)vEEG 监测。对父母在入院时报告是否存在 ES 和 vEEG 监测结果进行比较。

结果：58 例患者年龄 3 ~ 20 个月 (平均 7.8 月)。78% 的患者确定了潜在病因，22% 的患者病因不明。与开始治疗后 14 至 18 天的 vEEG 结果相比，父母报告的总体准确性为 74%(43 / 58)。其中，65% (28/43) 报告 ES 控制，35% (15/43) 报告仍有 ES 发作。在两周的随访中，26% (15/58) 的家庭报告错误，其中 67% (10/15) 报告了无 ES 发作。然而，少数家庭，33% (5/15) 继续报告临床痉挛发作，这是不准确的。

结论：在治疗两周时，大多数不准确的父母报告是由于未识别 ES (一种常见的现象)，相反少数的不准确是由于持续的 ES 过度报告。这一事实强调了将父母病史报告与客观 vEEG 监测相结合的重要性，以防止药物治疗的不当升级。

8. MRI 引导下激光间质热疗治疗外侧颞叶癫痫后的停药

Withdrawal of antiseizure medications after MRI-Guided laser interstitial thermal therapy in extra-temporal lobe epilepsy

Arjun Athreya , Rebecca E Matthews , Daniel L Drane , Leonardo Bonilha , Jon T Willie , Robert E Gross , Ioannis Karakis , *Seizure* . 2023 Aug;110:86-92. doi: 10.1016/j.seizure.2023.06.012. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37331198

目的：本研究探讨了 MRI 引导下激光间质热疗 (MRg-LITT) 治疗外侧颞叶癫痫(ETLE)后停用抗癫痫发作药物 (ASM) 的成功率，并确定癫痫复发的预测因素。

方法：回顾性分析 27 例接受 MRg-LITT 治疗的 ETLE 患者。评估患者的人口统计学特征、疾病特征和术后结果，以预测与 ASM 停药相关的癫痫复发的可能性。

结果: MRg-LITT 后观察的中位时间为 3 年 (18-96 个月), ASM 首次减量的中位时间为 0.5 年 (1-36 个月)。17 例(63%)患者尝试 ASM 减量, 其中 5 例(29%)在初始减量后癫痫复发。几乎所有复发的患者在恢复 ASM 治疗方案后都得到了有效的控制。术前癫痫发作频率 ($p=0.002$) 和术后急性癫痫发作的发生 ($p=0.01$) 与 ASM 减量后癫痫复发风险增加相关。在观察期结束时, 11% 的患者达到停药后癫痫无发作, 52% 的患者服药情况下癫痫无发作, 37% 的患者服药后仍有癫痫发作。与术前相比, 41% 的患者 ASM 的种类减少, 55% 的患者 ASM 种类不变, 仅有 4% 的患者 ASM 种类增加。

结论: 成功的 MRg-LITT 治疗外侧颞叶癫痫使很大一部分患者的 ASM 减量, 部分患者可完全停药。术前癫痫发作频率较高或术后急性癫痫发作的患者, 在 ASM 减量后复发的风险较高。

9.长期护理中成簇癫痫发作的紧急终止治疗

Acute Abortive Therapies for Seizure Clusters in Long-Term Care

Ramsay RE, Becker DA, Vazquez B, Birnbaum AK, Misra SN, Carrazana E, Rabinowicz AL. Acute Abortive Therapies for Seizure Clusters in Long-Term Care. J Am Med Dir Assoc. 2023 Aug;24(8):1225-1232. doi: 10.1016/j.jamda.2023.04.015. Epub 2023 May 27. PMID: 37253432.

目的: 概述长期护理情况下急性癫痫发作的治疗, 侧重于非预期的急性癫痫发作以及成簇癫痫发作的急救 (紧急终止) 药物的现场应用。

设计: 叙述性综述

场景及适用人群: 处于长期护理状态的癫痫患者, 包括集体住宿患者。

方法: 在 PubMed 中搜索与“急救药物、突发癫痫/癫痫、癫痫发作处置和长期管理”有关的关键词。

结果: 包括癫痫在内的惊厥性疾病在长期护理机构中普遍存在, 同时急救药物被应用于现场治疗中。地西洋直肠凝胶、鼻用咪达唑仑和地西洋鼻用喷雾剂是美国食品和药物管理局 (FDA) 批准的成簇癫痫发作抢救药物, 静脉注射地西洋和劳拉西泮被批准用于治疗癫痫持续状态。苯二氮卓类药物在配方、给药途径、吸收和代谢方面各有不同。鼻腔内给药的方式在公共场合下简单、方便, 而直肠内给药则具有挑战性 (例如, 轮椅)。相较于静脉注射治疗, 鼻内、口服和直肠制剂不需要通过专门的操作培训进行规范, 给药更加容易。超适应症的急救用药可能有实践支持, 然而, 潜在的缺点则包括吸收和作用的变化、起效时间以及对患者和护理人员或护理伙伴的潜在风险。静脉内给予抢救药物会因配药及传输而延误并且有计量错误的可能。包括急性癫痫发作管理在内的癫痫发作处置计划可以优化治疗的质量和时机, 从而减少急救需求并防止进一步发展为癫痫持续状态。

结论与启示: 惊厥性疾病在所有年龄段都很普遍, 但在老年人和智力及发育障碍的人群中发病率增加。及时干预可减少与急性意外发作和成簇发作相关的负面结果。包括急性发作在内的癫痫发作处置计划可以通过向护理人员详细说明治疗的必要信息从而及时处置以提高治疗效果。

10.大麻使用合法化后对加拿大癫痫患者的全国性调查

Nationwide Study of Postlegalization Marijuana Use Among Patients With Epilepsy in Canada

Esmonde-White C, McLachlan RS, Burneo J, Arts J, Redhead C, Suller Marti A. *Neurol Clin Pract.* 2023 Aug;13(4):e200174. doi: 10.1212/CPJ.000000000200174. Epub 2023 May 26. PMID: 37251367; PMCID: PMC10219131.

背景与目的：长期以来，癫痫患者一直在寻找传统抗癫痫发作药物(ASMs)的替代品来治疗癫痫，以减轻ASM造成的明显副作用及合并症。在2018年加拿大大麻合法化之前，已证实许多癫痫患者使用大麻来治疗癫痫发作或用于娱乐目的。然而，自大麻合法化以来，目前还没有关于加拿大癫痫人群中大麻使用的流行性与习惯性的数据报道。

方法：我们通过卫生保健机构或癫痫组织对相关患者进行招募开展了一项全国性的横断面研究，以调查癫痫患者对大麻的使用习惯和看法。

结果：在395份回复中，221份回复表示他们在过去一年内使用过大麻。癫痫病史超过10年的患者占50.7%(n=148)，全面性发作则是最常见的发作形式(n=169;57.1%)。大多数被调查者(n=154; 52.0%)尝试过三种或以上的ASMs，37.2%(n=110)的被调查者使用过其他治疗手段(生酮饮食，迷走神经刺激，或切除手术)，提示有一定占比的人患有药物难治性癫痫。这一亚组更倾向于使用大麻来治疗药物难治性癫痫(p<0.001)。目前支持大麻应用于癫痫治疗占被调查者的47.5%(n=116)。认为大麻在降低癫痫发作频率方面“有些”或“非常”有效的占60.1%(n=123)。大麻的主要副作用包括思维障碍(n=40; 17.17%)，焦虑(n=37; 15.74%)以及食欲异常(n=36; 15.32%)。每天至少使用一次大麻的占70.3%(n=168)，每周中位数为5.0g(IQR=1-10)，同时首选的摄入方式为吸食(n=83; 34.7%)。被调查者关于大麻使用的主要担忧体现在财务紧张(n=108; 36.5%)，医生建议的缺乏(n=89; 30.1%)以及信息缺乏(n=56; 18.9%)。

讨论：这项研究表明，在加拿大的癫痫患者中，大麻的使用率很高，特别是对于药物难治性癫痫患者。很大一部分患者报告使用大麻后癫痫发作有所改善，这与之前的研究一致。随着大麻可及性的提升，医生必须了解癫痫患者使用大麻的习惯。

11.妊娠期抗癫痫发作药物管理：是越早越频繁地监测就越好吗？

Managing Antiseizure Medications in Pregnancy: Is Earlier and More Frequent Monitoring Better?

Freund B, Chen B, Kaplan PW, Johnson EL. *Neurol Clin Pract.* 2023 Aug;13(4):e200169. doi: 10.1212/CPJ.000000000200169. Epub 2023 May 22. PMID: 37223248; PMCID: PMC10202371.

背景与目的：对癫痫孕妇(Pregnant Women With Epilepsy, PWWE)的药物管理面临挑战，了解抗癫痫发作药物(ASMs)的代谢改变对PWWE的护理计划至关重要。必须权衡可能的致畸效应以及癫痫发作控制不

良的风险。已有文献报导临床管理中药物浓度对癫痫发作的影响以及预测癫痫发作频率的因素，但监测的时间和频率以及剂量调整模式尚未得到很好的研究。

方法：这项回顾性研究得到了约翰霍普金斯大学机构审查委员会的批准。我们回顾性地筛选出 2007 年 1 月 1 日至 2021 年 1 月 1 日期间在约翰霍普金斯湾景医疗中心癫痫诊所诊治的成人 PWWE。我们回顾了人口统计学、医疗和癫痫病史、药物使用、血清药物浓度和给药剂量。我们评估了突发癫痫的危险因素，特别关注了检验的频率和时间。我们通过计算剂量标准化浓度(DNC)以分析左乙拉西坦和拉莫三嗪，评估 DNC 在妊娠中期随时间的变化及其对妊娠期癫痫发作的影响。我们还比较了分别以预防和临床表现为基准的拉莫三嗪剂量调整对孕期癫痫的控制作用。

结果：本研究纳入了共计 45 孕次的 39 名患者，其中 8 人为全面性癫痫，28 人为局灶性癫痫，3 人为未分类癫痫。31 名 PWWE (36 例孕次) 使用拉莫三嗪和/或左乙拉西坦，其中 14 例孕次在妊娠期间经历了突发癫痫，77%发生在妊娠早期。5 例患者因癫痫发作被诊断为妊娠。与孕前水平相比，左乙拉西坦的 DNC 在妊娠前三个月的后半段显著下降，并在整个妊娠期间呈现波动状态，但通常是显著或近乎显著的降低。拉莫三嗪的 DNC 在妊娠前三个月的前半期显著下降，并在整个妊娠期间保持这样显著下降的水平。受孕年龄、首次 ASM 血清药物浓度检测的孕周和妊娠期间检查次数以及癫痫类型与突然/增加的癫痫发作无关。耐药史 ($p=0.038$) 与癫痫发作高风险相关。在使用拉莫三嗪的患者中，无论是基于临床或实验室的剂量管理，还是提前预防性剂量调整对癫痫发作控制的结果相同 ($p=0.531$)。

结论：本研究表明，妊娠期 ASM 药物浓度监测的频率和时间可能不会影响服用拉莫三嗪或左乙拉西坦的患者整体癫痫发作预后。此外，在对拉莫三嗪药物剂量管理中，可以提前预防性调整剂量或是基于实验室/临床表现进行调整，这两种方法安全性及可行性近乎一致。然而，考虑到妊娠早期癫痫发作的风险，对于妊娠前患有药物难治性癫痫的患者有必要进行更早和更密切的监测。我们也需要更大规模的前瞻性研究来证实这些结果。

12.评论：海湾地区癫痫管理中合理使用品牌和仿制抗癫痫发作药物的共识指南

Commentary: Consensus Guidelines on the Appropriate Use of Brand-Name and Generic Anti-Seizure Medication for the Management of Epilepsy in the Gulf Region

Alsaadi T, Almadani A, Al-Hashel J, Al Salti A, Melikyan G, Khan RA. *Neurol Ther.* 2023 Aug;12(4):1015-1031. doi: 10.1007/s40120-023-00491-8. Epub 2023 May 24. PMID: 37222860; PMCID: PMC10310631.

引言：癫痫带来的临床、社会以及经济负担是不可否认的。当地关于癫痫管理的指导是有限的，需要处理抗癫痫发作药物(ASM)的应用及药物转换对临床预后的影响。

涵盖范围：由来自海湾合作委员会(GCC)各国的执业神经病学家和癫痫学家组成的专家小组于 2022 年举行会议，讨论当地癫痫管理所面临的挑战，并为临床实践制定建议。我们回顾了关于 ASM 转换结果的已发表文献，同时包括临床实践/缺口、国际指南和当地治疗的可行性。

专家建议：不正确的 ASM 使用和不恰当的品牌药转换为仿制药或仿制药到仿制药的转换可导致癫痫临床结果恶化。应根据患者的临床情况、潜在的癫痫综合征和药物可及性选用 ASMs，以确保最佳和可持续的治疗。第一代和新型 ASMs 都应考虑运用，且建议从治疗最初就适当使用。关键是要避免不适当的 ASM 转换，以防止癫痫发作的突然发生。所有仿制 ASMs 都应严格满足法规要求。必要时，ASM 的更换应得到主治医师的批准。ASM 转换（品牌药到仿制药、仿制药到仿制药、仿制药到品牌药）应避免在已得到控制的癫痫患者中进行，但可以考虑在当前药物治疗下仍控制不佳的癫痫患者中进行。

13.不同儿科部门对癫痫持续状态的管理:神经科、重症监护和急诊医学

Management of status epilepticus by different pediatric departments: neurology, intensive care and emergency medicine

Dedeoglu Ö, Akça H, Emeksiz S, Kartal A, Kurt NÇ. Eur Neurol. 2023 Aug 30. doi: 10.1159/000533191. Epub ahead of print. PMID: 37647871.

介绍：本研究的目的是探讨土耳其儿科神经病学、儿科急诊医学和儿科重症监护专家在癫痫持续状态（SE）管理方面的差异。

方法：将一份 22 项的调查问卷邮寄给 370 名在土耳其工作的专家，问卷内容涉及 SE 的一线、二线和三线管理策略，包括患者的人口学特征和常见病因。

结果：共 334 名参与者（应答率 90%），包括 136 名儿科神经科医生、102 名儿科急诊医生和 96 名儿科重症监护专家完成了这项调查。重症监护专家处理的 SE 的病因常为代谢性和自身免疫性；而急诊医学专家遇到的最常见病因则是癫痫和感染。超过一半的重症监护专家（64.6%）报告在癫痫发作的第 5 分钟使用非苯二氮卓类抗癫痫药物。大多数神经病学家（76.4%）倾向于将静脉输注左乙拉西坦作为二线药物。大约一半的重症监护专家和神经科医生尝试过免疫调节疗法治疗难治性 SE。重症监护和急诊医学专家并不太支持生酮饮食和吡哆醇治疗超级难治性 SE。除神经科医生外，要求脑电图监测以识别非惊厥性 SE 的比率非常低。

结论：在土耳其，神经科医生、重症监护和急诊医学专家对 SE 的管理没有达成共识。熟悉特定的抗癫痫发作药物及疾病病因似乎是影响不同部门治疗态度的最重要因素。

14.女性癫痫患者的妊娠特征和后代的不良结局：一项来自中国大陆的前瞻性注册研究

Pregnancy characteristics and adverse outcomes in offspring of women with epilepsy: a prospective registry study from Mainland China

Li R, Chen Q, Cao X, Yan H, Wang P, Huang Q, Li X, Chen F, Li Y, Kong Q, Guo C, Zhang Q, Hong Q, Liu Y, Xiong X, Han Y, Xiao X, Wang K, Wu X, Zhu X, Zhang Q, Chen L. Front Neurol. 2023 Aug 11;14:1195003. doi: 10.3389/fneur.2023.1195003. PMID: 37638195; PMCID: PMC10455922.

目的：本研究旨在探讨女性癫痫患者（WWE）后代不良结局的影响因素，分析中国癫痫知识普及运动（EKPCIC）带来的变化。

方法：这项巢式病例对照研究以中国大陆 WWE 及其后代为研究对象。从 2009 年 1 月到 2022 年 8 月，32 个研究中心前瞻性地纳入 WWE。本研究旨在观察它们的后代在 1 岁以内的健康状况。主要结局指标为子女在一岁内的健康状况。我们旨在分析癫痫发作、抗癫痫发作药物(ASMs)和叶酸补充不足对 WWE 后代不良结局的影响，并探讨 2015 年 EKPCIC 宣传后围生期管理和后代不良结局的变化。此外，还进行了亚组分析以比较丙戊酸组和非丙戊酸组妊娠期间癫痫发作的控制情况。

结果：共纳入 695 例 WWE 包括 781 次妊娠，其中 186 例 (23.69%) 发生不良结局。国家医院癫痫严重程度量表评分、癫痫发作次数、癫痫持续状态、ASM 类型、丙戊酸钠和叶酸剂量与不良结局的高风险相关。在 EKPCIC 后，使用 ASMs ($P=0.013$) 和叶酸 ($P<0.001$)，妊娠期间癫痫无发作率 ($P=0.013$) 和母乳喂养率 ($P<0.001$) 增加，妊娠期间并发症发生率降低 ($P = 0.013$)。然而，EKPCIC 前/后的后代的不良结局的发生率没有显著差异。此外，妊娠期间不同时间点癫痫发作频率与丙戊酸钠的使用没有相关性 ($F=1.514$, $P=0.221$)。

结论：影响 WWE 后代不良结局的可能因素包括癫痫发作、ASM 使用类型和次数以及叶酸补充不足。虽然现在妊娠期 WWE 的管理更加标准化，但仍需要进一步努力以减少后代的不良结局。

15.新诊断癫痫患者的临床特征对抗癫痫发作药物剂量的影响

Effect of clinical features on antiseizure medication doses in patients with newly diagnosed epilepsy.

Hersi H, Peltola J, Raitanen J, Saarinen JT.

Front Neurol. 2023 Aug 7;14:1159339. doi: 10.3389/fneur.2023.1159339. eCollection 2023.

PMID: 37609660.

目的：评估不同临床特征对无癫痫发作和有癫痫发作的年龄 ≥ 16 岁新发癫痫患者抗癫痫发作药物 (ASM) 剂量的影响。

材料和方法：本研究包括 459 名诊断为癫痫的患者。处方最多的 ASM 是奥卡西平 (OXC; $n=307$)，其次是丙戊酸 (VPA; $n=115$)、卡马西平 (CBZ; $n=81$) 和拉莫三嗪 (LTG; $n=67$)。首选和第二种 ASM 使用后的无癫痫发作率为 88.0%。对患者进行回顾性记录分析，以确定 ASM 剂量与患者特征之间的相关性。

结果：年龄 >60 岁无癫痫发作患者的中位 OXC 剂量为 600 mg，而年轻患者为 900 mg。当控制年龄但非校正模型，与有癫痫发作患者相比，无癫痫发作患者的 OXC 中位剂量更低 (300mg, $p=0.018$)，OXC 的中位剂量在 >60 岁的老年患者中也低 (300 mg) ($p < 0.001$)。 ≤ 60 岁男性的中位 OXC 剂量比 >60 岁女性高 300 mg (900 mg 对 600 mg, $p = 0.021$)。男性 VPA 的中位剂量比女性高 400 mg ($p < 0.001$)，只有在校正性别后，有癫痫发作患者 VPA 的中位剂量比无发作患者高 400 mg ($p < 0.001$)。与局灶进展为双侧强直-阵挛癫痫发作 (FBTCS) 相比，知觉保留的局灶性癫痫发作 (FAS) 的 CBZ 中位剂量较高 (中位剂量差异为 200 mg; $P = 0.017$)。

结论: OXC 剂量在不同年龄组之间存在显著差异, 而 VPA 剂量在男性和女性中存在差异。此外, CBZ 的剂量取决于某些癫痫发作类型。这些数据提示基于关键临床特征建立个体化的初始目标剂量。

16. 贝海拾珠: 颞叶癫痫发作期心脏停搏的严重病例

Pearls & Oy-sters: Severe Case of Ictal Asystole in Temporal Lobe Epilepsy

Audra C Fain, Sanaya Daruvala, Neishay Ayub. *Neurology*. 2023 Aug 29;101(9):e978-e981. doi: 10.1212/WNL.0000000000207396. Epub 2023 May 8.

发作性心脏停搏是一种罕见的疾病, 主要与颞叶癫痫相关, 可导致晕厥、跌倒和头部创伤, 还与癫痫患者不明原因猝死的发生率增加相关。该病例为 33 岁的女性, 儿童时期患有癫痫, 近 3 年反复发作性晕厥。视频脑电图示颞叶癫痫发作伴发作性心脏停搏。心电图示心动过缓、心搏停止、心动过速逐步进展。MRI 显示右侧岛叶局灶性皮质增厚伴灰白质界面模糊, 考虑岛叶局灶性皮质发育不良。由于拉考沙胺可能致 PR 间期延长的不良作用, 患者更换为氯巴占治疗, 并被转诊到心内科植入起搏器。发作性心脏停搏应是不明原因反复晕厥的一种罕见但严重的原因, 尤其是有癫痫发作史的患者。管理包括抗癫痫药物方案优化, 考虑癫痫手术, 和心搏停止持续时间超过 6 秒时行心脏起搏器植入。

17. 澳大利亚急性缺血性卒中患者抗癫痫发作药物从老一代转向新一代: 一项基于人群的研究

Shift from older- to newer-generation antiseizure medications in people with acute ischemic stroke in Australia: A population-based study

Stella Jung-Hyun Kim, Stephen Wood, Clara Marquina, Emma Foster, J Simon Bell, Jenni Ilomäki *Epilepsia Open*. 2023 Aug 13. doi: 10.1002/epi4.12809. Online ahead of print. PMID: 37574594 DOI: 10.1002/epi4.12809

目的: 探讨缺血性脑卒中后抗癫痫发作药物 (ASM) 的使用趋势, 并探讨新型、传统抗癫痫发作药物使用的相关因素。

方法: 应用全国的相关健康数据集进行回顾性队列研究。纳入了 2013 年至 2017 年期间首次因缺血性卒中住院并在出院后 12 个月内使用 ASM 的患者。采用 Logistic 回归分析应用新型 ASM 的预测因素。采用广义线性模型确定缺血性卒中中与 ASM 使用相关的因素。

结果: 在 19,601 例首次缺血性卒中住院患者中, 989 例在出院后 12 个月内使用了 ASM。最常用的首个抗癫痫发作药物是左乙拉西坦(38.0%)、丙戊酸(25.8%)和卡马西平(10.3%)。大多数患者采用 ASM 单药治疗(86.9%)。2013 年至 2017 年间, 有转用新型 ASM 的趋势 (优势比[OR] 2.82, 95%可信区间[CI] 1.92-4.16)。大都市居民更有可能将新型 ASM 作为一线治疗(OR 1.79, 95% CI 1.31-2.45)。85 岁以上(OR 0.38, 95% CI 0.23-0.64)、共患痴呆(OR 0.35, 95% CI 0.19-0.63)和精神性疾病(OR 0.29, 95% CI 0.09-0.96)的患者较少使用新型 ASM。年龄较大(系数[β] 0.23, $P=0.030$)、 β 受体阻滞剂使用史(β 0.17, $P=0.029$)、多个 ASM (β 0.78, $P < 0.001$)和新型 ASM (β 0.23, $P=0.001$)与 ASM 较高的约定日剂量(DDD)相关, 而已婚女性与较低的 DDD 相关。

意义: 卒中后癫痫发作和癫痫的治疗已转向新型 ASMs。值得关注的是, 体弱患者更有可能使用传统 ASMs。这可能导致不必要的不良事件和药物-药物相互作用。需要进一步的研究来评估新型和传统 ASMs 在卒中后人群中的相对有效性和安全性。

18.改良阿特金斯饮食治疗成人耐药性癫痫的应激生物标志物-一项前瞻性研究

Stress biomarkers in adult patients with drug resistant epilepsy on a modified Atkins diet - a prospective study

Ellen Molteberg , Per M Thorsby , Magnhild Kverneland , Per Ole Iversen , Kaja K Selmer , Dag Hofoss , Karl O Nakken , Erik Taubøll *Epilepsia Open*. 2023 Aug 13. doi: 10.1002/epi4.12808. Online ahead of print. PMID: 37574592 DOI: 10.1002/epi4.12808

目的: 改良阿特金斯饮食 (MAD) 等生酮饮食越来越多地用于难治性癫痫患者。对于癫痫患者来说, 应激是众所周知的诱发癫痫发作的因素。检测应激生物标志物的新方法现在是可行的。本研究的目的是探讨 MAD 对内分泌应激生物标志物的影响。

方法: 对 49 例耐药性癫痫患者使用 MAD 的基线期和 12 周后的指标进行观察。测定皮质醇和皮质醇结合球蛋白(CBG), 计算游离皮质醇指数(FCI)。分别测量了肾上腺素、去甲肾上腺素和甲氧基酪胺, 它们分别是肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺的标记物。基于性别和抗癫痫发作药物分析变化。基线时和 MAD 治疗 12 周后的不同标记物分别与癫痫发作频率和体重减轻进行相关分析。

结果: 饮食 12 周后总皮质醇的变化最小 (从 432.9nmol/l (403.1-462.7, 95%CI)到 422.6nmol/l (384.6-461.0), $p=0.6$)。FCI 降低 (从 0.39(0.36 - 0.42)降至 0.34 (0.31 - 0.36), $p=0.001$)。研究期间 CBG 增加 (从 1126.4nmol/l(1074.5-1178.3) 到 1272.5nmol/l (1206.3-1338.7) , $p<0.001$)。饮食 12 周后, 肾上腺素没有变化。FCI 的下降仅在女性中显著, 并且仅在使用非酶诱导的 ASMs 的患者中观察到。我们没有发现皮质醇、CBG 或 FCI 水平与癫痫发作频率之间的任何相关性。

意义: MAD 治疗 12 周后, FCI 明显下降。FCI 的降低可能反映了压力的减少, 但也可能是 CBG 增加的影响。这些变化背后的原因尚不清楚。这些变化可能是胰岛素抵抗和甲状腺激素水平降低的结果。治疗 MAD 似乎不会影响“战斗或逃跑”激素。

19.非裔和加勒比裔美国人癫痫患者的药物自我管理:药物信念和癫痫知识的作用

Medication self-management in predominantly African American and Caribbean American people with epilepsy: The role of medication beliefs and epilepsy knowledge.

Crook CL, Margolis SA, Goldstein A, Davis JD, Gonzalez JS, Grant AC, Nakhutina L. *Epilepsy Behav.* 2023 Aug 4;146:109313. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109313. Online ahead of print.PMID: 37544193.DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109313

引言: 药物依从性不佳在癫痫患者中很常见, 并且在不同种族/民族的患者中占比不同。了解药物依从性不佳的原因和风险对于制定不良预后的干预措施至关重要。本横断面研究描述了主要是非裔和加勒比裔美国人癫痫患者中药物自我管理的常见障碍、消极药物信念的流行率以及癫痫知识的缺口, 并检查了它们之间的相互关系。

材料与amp;方法: 癫痫患者 63 例 (年龄=42.1±13.2; 60%为女性;79%为黑人; 19%西班牙裔/拉丁裔) 完成了关于药物自我管理、药物信念和癫痫知识的有效自我报告问卷。相关性和 t 检验检验了相互关系。

结果: 药物自我管理常见的四个障碍包括每天不在同一时间服用抗癫痫药物、忘记剂量、用完前不计划补充、药品不足时分散剂量。超过半数的患者认为处方者过度使用药物。近三分之一的患者认为药物是有害的, 近四分之一的患者认为他们的抗癫痫发作药物是最低限度的必要的, 近一半的人表示对抗癫痫药物的负面影响非常担忧。较差的药物自我管理与更强烈的信念有关, 即药物通常是有害的/处方者过度使用。“接受”抗癫痫发作药物的个体 (例如高度感知必要性, 低担忧) 与不接受药物的个体相比, 在药品不足时不太可能延长剂间时间。与癫痫发作/癫痫的原因、癫痫治疗的长期性和癫痫症状学/诊断相关的知识缺口很常见。然而, 癫痫知识与药物自我管理和药物信念无关。

结论: 在这些癫痫患者中, 最常见的药物自我管理不理想的原因是行为介导的, 并且是可能改变的。消极的用药信念和对癫痫及其治疗的误解是常见的。研究结果进一步表明, 解决消极用药信念的干预措施将比仅以知识为基础的心理教育更有效地改善该患者群体的用药自我管理。

20.在伴或不伴智力残疾的耐药性癫痫患者中从左乙拉西坦到布瓦西坦的快速转换: 一项自然病例对照研究

Rapid switching from levetiracetam to brivaracetam in pharmaco-resistant epilepsy in people with and without intellectual disabilities: a naturalistic case control study

L V Watkins , H Dunstall , C Musicha , C Lawthom , K John , C Bright , C Richings , K Harding , S Moon , S E Pape , R Winterhalder , V Allgar , R H Thomas , B McLean , R Laugharne , Rohit Shankar. *J Neurol.* 2023 Aug 23. doi: 10.1007/s00415-023-11959-w. Online ahead of print.PMID: 37610448 DOI: 10.1007/s00415-023-11959-w

背景: 大约四分之一的智力残疾患者 (PwID) 患有癫痫, 其中近四分之三为耐药性癫痫。据报道, 该类患者服用抗癫痫发作药物 (ASM) 的神经精神副作用更高。左乙拉西坦 (LEV) 是一线 ASM, 与 PwID 的神经精神症状的相关性强于其他 ASMs。布瓦西坦 (BRV) 是一种较新的 ASM。最近的研究表明, 对于伴有神经精神症状的患者而言, 将 LEV 转换为 BRV 对患者有益。然而, 关于智力残疾患者的证据有限。该评估分析了与没有智力残疾的情况相比, 智力残疾患者的 LEV 到 BRV 转换的实际结果。

方法: 我们对临床记录进行了多中心的回顾性研究。在 BRV 启动前 3 个月、启动后 6 个月和 12 个月记录从 LEV 转换到 BRV (2016-2020 年) 患者的人口统计学、临床特征和报告的不良事件。比较智力残疾患者和无智力残疾患者的结果, 并使用交叉表和逻辑回归模型进行总结。应用 Bonferroni 校正。

结果: 在 77 名参与者中, 46 名患有 ID, 52% 有既往的精神疾病病史。71% 的参与者一夜之间从 LEV 转换到 BRV。40% 的患者癫痫发作减少 > 50%。精神病史可预测 LEV 的神经精神副作用, 但不能预测 BRV ($p=0.001$)。PwID 与无智力残疾患者的主要结局无显著差异。

结论: 对于 PwID, 从 LEV 转换到 BRV 的耐受性和有效性与没有智力残疾的患者相当, 超过 90% 的患者在 12 个月后仍在 BRV 治疗。

21. 癫痫药物治疗的进展: 对新近药物的药效学方法的深入了解

Advancement in Epilepsy Pharmacotherapy: An Insight into the Pharmacophoric Approaches of Recent Drugs

Vikas Sharma, Rahul Kaushik, Krishan Kumar, Akanksha Gupta, Snigdha Srivastava, Rajan Kumar Kurmi Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2023 Aug 22. doi: 10.2174/1871524923666230822104733. Online ahead of print. PMID: 37608651 DOI: 10.2174/1871524923666230822104733

癫痫是最普遍、最广泛和最严重的神经系统疾病, 影响全球 5000 多万人。最初, 传统药物和溴化钾等简单盐被用作抗癫痫发作药物。现在, 许多抗癫痫发作药物已被发现, 例如第一代、第二代或更新的药物, 还有处于开发阶段的药物。基于药效的药物设计过程包括药效学建模和验证、基于药效的虚拟筛选、虚拟命中分析和特殊参考的先导物识别。本文综述了近年来基于药效学方法开发的抗癫痫发作药衍生物。利用多种搜索引擎进行文献调查, 例如 Google Scholar、Scopus、Sci Finder、ScienceDirect、Science gate、scilit、PubMed、NIH 的 NINDS 数据库、Bentham 科学以及其他在线和印刷期刊和科学数据库等。本综述讨论了这类在市场上以及在临床试验阶段的新药。详细讨论了用于治疗癫痫的新的衍生物, 如癫痫相关靶点, 先导分子等, 在药效学模型中的结果。这一详尽的综述将有助于研究人员进一步开发潜在的抗癫痫发作药物。

22. 新的 GABA 靶向疗法治疗癫痫发作和癫痫: I. GABA 作为癫痫活动调节剂的作用和最近批准的作用于 GABA 系统的药物

New GABA-Targeting Therapies for the Treatment of Seizures and Epilepsy: I. Role of GABA as a Modulator of Seizure Activity and Recently Approved Medications Acting on the GABA System

Emilio Perucca , Meir Bialer , H Steve White CNS Drugs. 2023 Aug 21. doi: 10.1007/s40263-023-01027-2. Online ahead of print.PMID: 37603262 DOI: 10.1007/s40263-023-01027-2

γ -氨基丁酸 (GABA) 是哺乳动物大脑中最普遍的抑制性神经递质, 在包括癫痫在内的许多神经系统疾病的发病或表达中起重要作用。虽然 GABA 可以作用于不同的受体亚型, 但 GABA 系统中对癫痫发作活性调节最关键的成分是 GABAA 受体-氯离子 (Cl⁻) 通道复合物, 它控制 Cl⁻离子在神经元上的跨膜运动。在成熟的大脑中, GABA 与 GABAA 受体的结合引起超极化 (抗惊厥) 反应, 这是由细胞内外之间的浓度梯度驱动 Cl⁻流入细胞介导的。然而, 在未成熟的大脑和某些病理条件下, 由于细胞内高水平的氯离子外排到细胞外, GABA 可以发挥矛盾的去极化 (促惊厥) 作用。大量的临床前和临床证据表明, 药物、毒素、基因缺陷或其他疾病状态 (包括癫痫发作本身) 引起的 GABA 能抑制的改变在促进或维持癫痫发作活动中起着致病或促进作用。相反, 通过 GABA 系统的药理调节增强 GABA 能传递是不同抗癫痫发作药物发挥其治疗作用的主要机制。在本文中, 我们回顾了 GABA 系统的药理学和功能及其在癫痫疾病中的改变, 并强调了如何提高对该系统的理解, 为开发更有效和耐受性更好的抗癫痫发作药物提供了机会。我们还回顾了最近批准的两种抗癫痫发作药物的可用数据, 这两种药物至少部分通过 GABA 能机制起作用, 即森巴考特和加奈索酮。讨论了这些药物在药物发现模式、药理学特征、药代动力学特性、药物相互作用潜力、临床疗效和耐受性方面的差异。

23.新的 GABA 靶向疗法治疗癫痫发作和癫痫: II.临床开发中的治疗

New GABA-Targeting Therapies for the Treatment of Seizures and Epilepsy: II. Treatments in Clinical Development

Emilio Perucca , H Steve White , Meir Bialer CNS Drugs. 2023 Aug 21. doi: 10.1007/s40263-023-01025-4. Online ahead of print.PMID: 37603261 DOI: 10.1007/s40263-023-01025-4

抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 在神经元兴奋性的调节中起重要作用, GABA 能传递的中断与某些癫痫的发病机制有关。尽管许多目前可用的抗癫痫发作药物至少在一定程度上是通过增强 GABA 能传递来起作用的, 但仍有机会进一步研究以开发更多创新的 GABA 靶向治疗。本文总结了临床开发中一些此类治疗的现有证据。这些可以大致分为三组。第一组为 GABAA 受体的正向变构调节剂, 包括 Staccato®阿普唑仑 (一种已经上市的苯二氮卓类药物被重新用于癫痫, 作为长时间和刻板发作的急救性吸入治疗), α 2/3/5 亚型选择性药物 darigabat 和 ENX-101, 以及口服活性神经类固醇 ETX155 和 LPCN 2101。第二组包括两种已经上市的非神经适应症药物, 重新用于治疗癫痫发作。这些药物包括布美他尼 (一种利尿剂, 已在苯巴比妥耐药的新生儿癫痫发作中进行了临床试验, 其进一步开发该适应症的理由仍在讨论中) 和伊维菌素 (一种抗寄生虫药物, 目前正在进行局灶性癫痫患者的随机双盲试验)。最后一组包括一系列高度创新的疗法, 即通过立体定向大脑植入传递 GABA 能中间神经元 (NRTX-001) 用于治疗内侧颞叶癫痫, 一种旨在上调 NaV1.1 电流和恢复 GABA 能中间神经元功能的反义寡核苷酸 (STK-001), 目前在 Dravet 综合征患者的试验中进行了测试, 和基于腺病毒载体的基因疗法 (ETX-101) 计划用于 Dravet 综合征的研究。另一种药物, 皮下给药的神经营活肽 (NRP2945), 据报道可以上调 GABAA 受体 α 和 β 亚基的表达, 目前正在进行 Lennox-Gastaut 综合征和其他癫痫适应症的研究。目前药物治疗途径的多样性凸显了人们对 GABA 系统作为癫痫新

治疗开发靶点的强烈兴趣。迄今为止，这些研究性治疗的临床数据有限，需要进一步的研究来评估它们在解决癫痫管理中未满足的需求方面的潜在价值。

24. 癫痫预后的遗传影响: 全外显子组测序和医疗记录数据链接研究

Genetic influences on epilepsy outcomes: a whole-exome sequencing and healthcare records data linkage study

Beata Fonferko-Shadrach , Arron S Lacey , Huw Strafford , Carys Jones , Mark Baker , Robert Powell , Ashley Akbari , Ronan A Lyons , David Ford , Simon Thompson , Kerina H Jones , Seo-Kyung Chung , William O Pickrell , Mark I Rees
Epilepsia. 2023 Aug 29. doi: 10.1111/epi.17766. Online ahead of print. PMID: 37643892 DOI: 10.1111/epi.17766

目的: 建立一种将癫痫患者的遗传数据与常规数据联系起来的新途径。分析罕见、有害基因变异对癫痫转归的影响。

方法: 我们将全外显子组测序数据与安全匿名信息链接数据库中常规收集的初级和二级保健数据以及自然语言处理衍生的癫痫患者发作频率信息联系起来。研究参与者是 2016 年至 2018 年期间同意参加威尔士斯旺西神经病学生物样本库的成年人。DNA 测序是 Epi25 合作项目的一部分。对于每个个体，我们计算了罕见和预测有害遗传变异的总数和累积负担，以及癫痫和药物代谢基因中罕见和有害变异的总数，并对以下组间结果进行比较: (1) 癫痫患者无计划外住院与计划外住院, (2) 抗癫痫发作药物单药治疗与联合治疗, (3) 至少一年的癫痫无发作与少于一年的癫痫无发作。

结果: 我们将 107 例癫痫患者 (52% 为女性) 的遗传数据与电子健康记录联系起来。26% 的人有计划外住院, 70% 的人接受抗癫痫发作药物联合治疗。与 100 位患者的癫痫发作频率信息相关联, 其中 10 人没有癫痫发作。结果显示在罕见和有害遗传变异的全外显子组和基于基因的负担方面没有组间显著差异。

意义: 在这项概念验证研究中, 我们成功地将基因序列数据和自然语言处理衍生的癫痫发作频率数据上传、注释和链接到匿名医疗记录中。我们没有发现遗传对现实世界癫痫结果的影响, 但我们的研究受到小样本量的限制。未来的研究将需要更大的 WES 数据来确定遗传变异与癫痫预后的关系。

25. 急诊静脉注射二线抗癫痫发作药物的指征

Indications for the use of intravenous second-line antiseizure medications in an emergency room setting

Pöytä Kangas T, Saarinen JT, Basnyat P, Rainesalo S, Peltola J. *Epilepsy Res*. 2023 Aug 25;196:107218. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2023.107218. Epub ahead of print. PMID: 37647825.

背景: 静脉注射二线抗癫痫发作药物 (ASMs) 被用于治疗癫痫持续状态 (SE), 但在急诊室中, 可能有其他预期和非预期的适应症。我们想探索这些不同的适应症, 根据参考的其他用途 (例如癫痫样发作) 以评估一线和二线 ASMs 的实际使用情况。

方法：在这项回顾性研究中，我们检索了 2015 年期间登记为“癫痫”、“SE”和“癫痫发作”的患者电子病历。对 16 岁及以上接受静脉注射二线 ASMs 治疗的患者进行进一步分析。我们根据临床特征和检查结果重新评估静脉注射 ASMs 的适应症。

结果：我们评估了 136 例患者共计 166 次发作，中位年龄为 66 岁，由以下用药指征类别构成：持续 SE (48.2%)，反复癫痫发作 (19.3%)，癫痫发作后 (12.1%)，癫痫样发作 (10.2%) 和预防性使用 ASMs (10.2%)。持续性 SE 包括以下亚组：惊厥性 SE、局灶伴知觉障碍 SE、非惊厥性 SE (NCSE) 和 NCSE 伴昏迷。癫痫样发作组相较于持续发作的 SE 组存在更多的既往的癫痫诊断 (73% vs. 44%, $p=0.039$)。在癫痫样发作组中，缺血性卒中最常见。78% 的 SE 患者、50% 的反复癫痫发作患者、75% 的癫痫后状态患者、53% 的癫痫样发作患者和 12% 的预防组在入院期间进行了脑电图检查。在 NCSE 和昏迷状态的 NCSE 中，分别有 52% 和 30% 的病例在脑电图检查后才诊断并开始治疗。在我们的研究人群中，新型二线 ASMs (左乙拉西坦和拉考沙胺) 的使用较为频繁。ASMs 的直接副作用并不常见。

结论：尽管大多数 ASMs 的使用是合理的且对 SE 进行了治疗，但先前已有的癫痫诊断可能会成为诊断中的一个误导因素，给正确诊断造成挑战，当临床特征常与其他急性发作性疾病重叠时，脑电图是一个必不可少的工具。单次给药后，新型二线 ASMs 的副作用并不多见。

26. 评估临床可操作的药物遗传学标记物以分层抗癫痫发作药物

Assessment of clinically actionable pharmacogenetic markers to stratify anti-seizure medications

Guin D, Hasija Y, Kukreti R. Pharmacogenomics J. 2023 Aug 26. doi: 10.1038/s41397-023-00313-y. Epub ahead of print. PMID: 37626111.

由于多样化的综合征、不同的发作类型和较高的个体间变异性，癫痫治疗是具有挑战性的。识别出可预测抗癫痫发作药物 (ASMs) 的疗效、耐受性和不良反应风险的遗传变异是至关重要的。在这里，我们评估了已知遗传变异的临床可操作性，基于它们的功能和临床意义，评估了它们的诊断可预测性。我们进行了系统的 PubMed 检索，确定了 40 个已知 ASMs 的药物基因组学 (PGx) 信息的文章。使用不同的计算机工具对鉴定的遗传变异进行功能注释，并根据美国医学遗传学学院 (ACMG) 变异致病性指南、来自 PharmGKB 的证据水平 (LOE) 和美国食品和药物管理局 (US-FDA) 含有 PGx 信息的药物标签评估其临床意义。通过计算其准确性来评估复制遗传变异的诊断可预测性。共检索了 270 篇与 19 个 ASMs 相关的 PGx 证据，包括 93 个基因的 178 个变异，26 个遗传变异归为良性/可能良性，14 个作为药物反应标记，3 个作为药物反应的危险因素。其中只有 17 个被重复，准确 (高达 95%) 预测了特定于 6 种 ASMs 的 PGx 结果。17 个变异中有 8 个已获得 FDA 批准用于临床实施的 PGx 药物标签。因此，剩余的 9 种变异有望具有潜在的临床可操作性，并且可以为临床应用提供额外的实验证据。

27. 耐药性癫痫:定义、病理生理学和管理

Drug-resistant epilepsy: Definition, pathophysiology, and management

Boulouar Mesraoua, Francesco Brigo, Simona Lattanzi, Bassel Abou-Khalil, Hassan Al Hail, Ali A Asadi-Pooya. Review J Neurol Sci, 2023 Aug 14; 452:120766. doi: 10.1016/j.jns.2023.120766.

目前世界上有超过 5100 万癫痫患者，每年有超过 490 万人被诊断为新发癫痫。癫痫患者的基础治疗是抗癫痫发作药物 (ASMs) 治疗。然而，尽管使用了适当的 ASMs，仍有大约三分之一癫痫患者发作没有得到有效控制，对药物治疗反应不佳[耐药性癫痫 (drug-resistant epilepsy), DRE]。本文的目的是讨论 DRE 的定义，解释这种疾病的生物学基础和临床生物标志物，最后提出实用的管理策略，以简洁的方式适当地解决这一问题。

28. 急性症状性癫痫持续状态: 拆分或集中? 一种基于真实世界数据的分类建议

Acute symptomatic status epilepticus: splitting or lumping? A proposal of classification based on real-world data

Simona Lattanzi, Giada Giovannini, Francesco Brigo, Niccolò Orlandi, Eugen Trinka, Stefano Meletti. Epilepsia, 2023 Aug 19. doi: 10.1111/epi.17753.

本研究旨在将引起癫痫持续状态(SE)连续发作的急性症状的病因分为不同的亚类，并探讨其与临床结果的关系。病因首先被分类为“急性”、“间断性”、“进展性”、“电临床综合征 SE”和“未知”。然后定义了四个急性病因亚类: i) 停药，或药物浓度低，抗癫痫发作药物处方不当，或既往癫痫患者睡眠剥夺等; ii) 中枢神经系统 (CNS) 急性损伤 (“急性原发性中枢神经系统疾病”) ; iii) 继发于代谢紊乱、全身性感染或发热的中枢神经系统疾病 (“急性继发性中枢神经系统疾病”) ; iv) 药物/酒精中毒或戒断。出院时预后不良，定义为临床状况恶化 (出院时修正 Rankin 量表[mRS]高于基线时的 mRS) ， 55.6%的病例报告了预后不良。急性原发性中枢神经系统 (OR 3.61, 95% CI 2.11-6.18) 、急性继发性中枢神经系统 (OR 1.80, 95% CI 1.11-2.91) 和进展性 SE (OR 2.65, 95% CI 1.57-4.47) 、年龄 (OR 1.05, 95% CI 1.04-1.06) 、非惊厥症状伴昏迷 (OR 3.06, 95% CI 1.52-6.17) 、难治性 (OR 4.31, 95% CI 2.39-7.77) 和超难治性 (OR 8.24, 95% CI 3.51-19.36) 的病因分类增加了不良结局的几率。SE 急性症状性病因谱存在异质性，病因亚分类可能提示不同的临床结果。

29. 女性癫痫患者接受辅助生殖技术时的癫痫发作控制

Seizure control in women with epilepsy undergoing assisted reproductive technology

Aisha A Abdul Razaq, Alessandra J Ainsworth, Jeffrey W Britton, Chandra C Shenoy, Samir N Babayev, Gregory D Cascino, Kelsey M Smith. Epilepsia, 2023 Aug 19. doi: 10.1111/epi.17748.

本研究目的是探究女性癫痫患者 (WWE) 接受辅助生殖技术 (ART) 时的癫痫发作控制。通过回顾性病例研究，确定了接受 ART 的女性癫痫患者，提取了人口统计学及有关癫痫类型、发作控制的详细信息。比较 ART 前和 ART 期间癫痫发作频率。我们确定了 12 名 WWE，她们接受了 29 次胚胎移植，导致 16 次怀孕和

10次活产。9名妇女在生育治疗前至少两年没有癫痫发作，其中3名癫痫治愈。7人在生育治疗和怀孕期间服用抗癫痫发作药物，其中1人接受多药联合治疗。11例（均为癫痫控制或癫痫缓解）在整个生育治疗过程中没有癫痫发作。一名患有耐药性癫痫的妇女在整个生育治疗和怀孕期间持续发作，但癫痫发作频率没有增加。在这些女性患者中，与生育治疗和随后的怀孕相关的癫痫发作频率没有增加。虽然这项研究存在统计上的不足，但我们的结果提供了一些初步证据，表明ART可能不会对癫痫发作控制构成威胁，但仍需要更大规模的确证性研究。

30. 五种广谱抗癫痫发作药物辅助治疗难治性癫痫的疗效和安全性：系统综述和网络荟萃分析

Efficacy and Safety of Five Broad-Spectrum Antiseizure Medications for Adjunctive Treatment of Refractory Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Wang H, Wang H, Liu Y, Zhao J, Niu X, Zhu L, Ma X, Zong Y, Huang Y, Zhang W, Han Y. Efficacy and Safety of Five Broad-Spectrum Antiseizure Medications for Adjunctive Treatment of Refractory Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. CNS Drugs. 2023 Aug 17. doi: 10.1007/s40263-023-01029-0. Epub ahead of print. PMID: 37589821.

背景：总体上，多达三分之一的癫痫患者患有耐药性癫痫。然而，在此之前没有荟萃分析支持选择广谱抗癫痫发作药物辅助治疗难治性癫痫。在本荟萃分析中，我们评估了三种第二代广谱抗癫痫发作药物——拉莫三嗪（LTG）、左乙拉西坦（LEV）和托吡酯（TPM）以及两种第三代广谱抗癫痫发作药物——吡仑帕奈（PER）和拉考沙胺（LCM）辅助治疗难治性癫痫的疗效和安全性。

方法：我们系统检索PubMed、Embase和CENTRAL，检索时间截至2022年7月15日。纳入meta分析的研究需符合以下标准：（1）随机、双盲临床试验；（2）研究的患者年龄≥2岁且被临床诊断为药物难治性癫痫；（3）除滴定期外，治疗期至少为8周；（4）报告了癫痫发作反应、无癫痫发作和因治疗出现的不良反应而退出的结果。数据提取以及每项研究的偏倚风险的评估由两位研究者使用RoB2工具独立开展。我们通过mvmeta中的一组程序和Stata中的网络包对每个结果进行了网络荟萃分析。以95%置信区间计算相对优势比作为分析结果。采用累积排序曲线下曲面（SUCRA）和平均排序对这些治疗方法排序。

结果：共纳入42项随机对照试验（RCTs）（LTG-安慰剂：n=6，LEV-安慰剂：n=13，TPM-安慰剂：n=9，PER-安慰剂：n=6，LCM-安慰剂：n=7，LEV-TPM：n=1），包含了10257名受试者（LTG=569，LEV=1626，TPM=701，PER=1734，LCM=1908，安慰剂=3719）。左乙拉西坦在癫痫发作频率降低50%方面与TPM效果相当[比值比(OR) 1.00, 95%可信区间(CI) 0.73-1.38]，并且LEV在降低癫痫发作频率≥50%方面高于LCM (OR 1.49, 95% CI 1.11-2.01)和PER (OR 1.68, 95% CI 1.24-2.29)。左乙拉西坦的无癫痫发作的患者比例也高于TPM (OR 1.87, 95% CI 1.20-2.89)、PER (OR 2.23, 95% CI 1.12-4.43)和LCM (OR 2.97, 95% CI 1.46-6.05)。此外，LEV发生至少一种治疗中出现的不良事件（TEAE）的风险低于PER

(OR 0.63, 95% CI 0.46-0.85)和 TPM (OR 0.51, 95% CI 0.36-0.72), 发生 TEAE 导致停药的患者比例低于 PER (OR 0.51, 95% CI 0.27-0.97)和 TPM (OR 0.50, 95% CI 0.27-0.93)。

结论: 第三代药物 (PER 和 LCM) 在辅助治疗难治性癫痫的疗效和安全性方面与几种第二代药物 (LEV 和 LTG) 相比没有优势。左乙拉西坦是辅助治疗难治性癫痫的首选药物。在 5 种药物中, PER 和 LCM 在疗效和安全性方面没有优势。

31.在成人癫痫患者中, 与癫痫发作控制有关的是服用抗癫痫发作药物的数量而不是血脂

The number of antiseizure medications taken and not the lipid profile was associated with seizure control in adult patients with epilepsy

Leandro-Merhi VA, de Almeida Souza Tedrus GM, de Moraes GGJ, Ravelli MN. The number of antiseizure medications taken and not the lipid profile was associated with seizure control in adult patients with epilepsy. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2023 Aug 16. doi: 10.2174/1871527323666230816090102. Epub ahead of print. PMID: 37587820.

先前的研究表明癫痫患者的脂质代谢会发生变化。本研究的目的是探讨成人癫痫患者 (APE) 血脂与临床变量之间的关系。72 名 APE 参加了神经科门诊的试点研究。我们对脂质谱 (总胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)胆固醇、极低密度脂蛋白(VLDL)胆固醇、高密度脂蛋白(HDL)胆固醇和甘油三酯)、发病年龄、病程、癫痫发作频率和使用抗癫痫发作药物 (ASM) 的数量进行了调查。数据分析采用卡方、Fisher、Mann-Whitney、Spearman 系数和 logistic 回归检验。高密度脂蛋白水平 ($p=0.0023$) 和总胆固醇水平 ($p=0.0452$) 与 ASM 的使用数目有关。不同数量 ASM 对癫痫发作的控制差异有统计学意义 ($p=0.0382$)。女性的 HDL 值较高 ($p=0.0170$)。逻辑回归分析显示, 只有 ASM 的数量与癫痫发作控制有关 ($p=0.0408$; OR=2.800; ; 95%CI=1.044; 7.509)。与 APE 癫痫发作控制相关的是 ASM 的服用数量, 而不是血脂水平。

32. “难治性癫痫持续状态”的难治性有多大?治疗策略和临床结果的回顾性研究

How much refractory is 'refractory status epilepticus'? A retrospective study of treatment strategies and clinical outcomes

Lattanzi S, Giovannini G, Orlandi N, Brigo F, Trinka E, Meletti S. J Neurol. 2023 Aug 16. doi: 10.1007/s00415-023-11929-2. Epub ahead of print. PMID: 37587268.

背景与目的: 本研究旨在评估难治性癫痫持续状态 (RSE) 患者是否会由于所接受的治疗和癫痫发作的缓解而存在临床结果差异。

方法: 纳入 ≥ 14 岁且连续发作的非缺氧性癫痫持续状态 (SE) 患者。RSE 发作分类为: (i)接受了一线苯二氮卓类药物治疗和一种二线抗癫痫发作药物 (ASMs) 治疗, SE 持续存在, 但对连续的 ASMs 治疗有反应 (RSE- rASMs); (ii)接受了一线苯二氮卓类药物治疗和一种或多种二线 ASMs 治疗, SE 持续存在, 但对麻

醉药物有反应[RSE-rGA(general anesthesia, 全身麻醉)]。研究终点为住院期间的死亡率和出院时改良 Rankin 量表 (mRS) 的恶化。

结果: 在纳入的 551 例癫痫持续状态患者中, 298 例(54.1%)有效果, RSE-rASMs 的占 152 例(27.6%), RSE-rGAs 达 46 例(8.3%), 55 例(10.0%)为超难治性(SRSE)。住院期间死亡 98 例(17.8%), 出院时 mRS 恶化 287 例(52.1%)。多变量分析显示, RSE-rGA(比值比[OR] 3.05, 95%可信区间[CI] 1.27-7.35)和 SRSE (OR 3.83, 95%)的住院死亡率增加。而 RSE-rASMs (OR 2.06, 95% CI 1.28-3.31)、RSE-rGA (OR 4.44, 95% CI 1.97-10.00)和 SRSE (OR 13.81, 95% CI 5.34-35.67) 增加了 mRS 恶化的几率。

结论: 在 RSE 中, 不同程度的难治性应该被定义, 从而更好地符合了疾病严重程度的连续谱以及 SE 负担和预后的异质性。

33.伴和不伴癫痫诊断的养老院居民抗癫痫药物处方的趋势

Trends in Antiseizure Medication Prescribing Among Nursing Home Residents With and Without a Seizure Diagnosis

Winter JD, Kerns JW, Winter KM, Richards A, Sabo RT. Trends in Antiseizure Medication Prescribing Among Nursing Home Residents With and Without a Seizure Diagnosis. *Neurologist*. 2023 Aug 15. doi: 10.1097/NRL.0000000000000522. Epub ahead of print. PMID: 37582688.

目的: 评估目前弗吉尼亚州养老院对有和无癫痫发作的居民抗癫痫发作药物 (ASMs) 处方的流行程度和变化。

方法: 这是一项回顾性队列研究。去除识别信息要求后, 从弗吉尼亚所有付款人索赔数据库中提取定义为年度和两年一次的所有长期保险的居住居民, 有或没有任何基于索赔的癫痫诊断。分析 2011 年至 2016 年这些队列的 ASMs 处方发生率。多元逻辑回归比较了两组内和两组之间的处方发生率。

结果: 年平均人数为 57,190。其中 65.6%为女性, 38%为白人。80%为公共保险, 20%为商业次级保险。2011 年至 2016 年期间, 基于索赔的癫痫诊断发生率下降 (17.1%至 10.5%)。然而, ASMs 处方发生率增加 (10.4%至 11.6%)。增加的全部是从未有过癫痫发作的居民, 而癫痫发作的居民的 ASM 处方则减少。对有和没有癫痫发作的患者使用的药物不同。对于没有癫痫发作的居民, 85%的抗癫痫发作药物处方有情绪或疼痛症状的替代适应症, 加巴喷丁的处方大幅增加, 丙戊酸钠、拉莫三嗪、卡马西平和托吡酯的处方有适度却显著的增加。在癫痫发作的居民中, 无其他适应症的 ASMs 更常见 (59%), 苯巴比妥和苯妥英的使用显著减少, 但左乙拉西坦和拉考沙胺的使用显著增加。

结论: 长期 ASM 的使用正在发生变化。ASM 增益与癫痫患病率无关。ASMs 相关处方仅在无癫痫发作的居民中增加, 其中具有扩展适应症的 ASMs 为首选。类似于其他中枢神经系统活性药物, 长期 ASM 处方和处方适应症应包括在强制性 CMS 报告中。

34.处理阿哌沙班和扑米酮的药物-药物相互作用：一篇病例报道

Managing the Drug-Drug Interaction With Apixaban and Primidone: A Case Report

Hosp Pharm. 2023 Aug;58(4):345-349. doi: 10.1177/00185787221150928.

Manis MM, Petersen K, Roberts MZ, Kyle JA.

In the absence of the ability to monitor plasma apixaban levels, a management strategy of avoidance with a washout period of primidone based on pharmacokinetic parameters was used in this case. Additional evidence is needed to clearly understand the degree of impact and clinical significance of the DDI between apixaban and primidone.

扑米酮具有中至强效的细胞色素 P-450 (CYP) 3A4 诱导作用，与口服抗凝剂(DOAC)阿哌沙班及 CYP3A4 底物之间的药物-药物相互作用(DDI)的管理是复杂的，而现有的相关证据指南亦十分有限。本病例报告了一名正在接受扑米酮治疗原发性震颤的 65 岁男性，并发了急性静脉血栓栓塞(VTE)，需口服抗凝药物治疗。

DOACs 对于急性静脉血栓栓塞的治疗优于维生素 K 拮抗剂。基于患者的特点、医生的偏好，并为了避免其他 DDIs，最终选择阿哌沙班进行治疗。阿哌沙班的说明书建议避免与 P-gp 和 CYP3A4 双强效诱导剂同时使用，以免降低阿哌沙班的暴露量。然而对于中至强效 CYP3A4 诱导剂同时缺乏 P-gp 作用的药物尚无推荐。

鉴于苯巴比妥是扑米酮的活性代谢产物，从相关文献证据推断仅是理论上的，但也为这种多层面的 DDI 的管理提供了依据。在缺乏监测血浆阿哌沙班浓度的能力的情况下，本病例采用了基于药代动力学参数的避免扑米酮洗脱期的管理策略。仍需要更多的证据以更清楚地了解阿哌沙班和扑米酮之间 DDI 的影响程度及临床意义。

药物检测和代谢

1.应用 UHPLC-MS/MS 同时测定人血浆中 24 种抗癫痫药物及其活性代谢物

Simultaneous determination of 24 antiepileptic drugs and their active metabolites in human plasma by UHPLC-MS/MS

Ruiqi Jiang, Dongjie Zhang, Zhigang Zhao, Shenghui Mei. J Pharm Biomed Anal. 2023 Aug 5;232:115437. doi: 10.1016/j.jpba.2023.115437. Epub 2023 May 2.

抗癫痫药物 (AED) 的治疗范围窄, 个体差异大。常规的治疗药物监测对 AED 的剂量优化是有帮助的, 但常用的免疫测定方法不能满足 AED 的检测要求, 尤其是对新型 AED 的检测要求。本研究的目的是验证超高效液相色谱串联质谱 (UHPLC-MS/MS) 同时定量人血浆中 24 种 AED 及其活性代谢物的方法, 并与化学发光免疫分析法 (Simens ADVIA Centaur) 进行比较。方法验证按照 FDA 和 EMEA 指南进行。乙腈一步法蛋白沉淀, 5 倍稀释后进行样品预处理。在 45°C 条件下, 甲醇和 10 mM 乙酸铵以 0.6 mL/min 的速度梯度分离, 分离时间为 5.2 min。采用正、负电喷雾电离法。所有分析物均采用同位素内标。质控样品的日间 (36 天) 准确度和精密度均为 1.07-13.69% 和 < 6.70%。在常规储存条件下, 所有分析物的稳定性均可接受。采用 UHPLC-MS/MS 和免疫分析法分别测定 436 份丙戊酸、118 份卡马西平和 65 份苯巴比妥。通过 Bland-Altman 图评估, 与 UHPLC-MS/MS 相比, 免疫分析法的平均高估值丙戊酸为 16.5%, 卡马西平为 5.6%, 苯巴比妥为 40.3%。

2.干燥末梢血中拉考沙胺、拉莫三嗪和左乙拉西坦浓度行治疗药物监测的转换因子验证

Validation of Conversion Factors for Therapeutic Drug Monitoring of Lacosamide, Lamotrigine, and Levetiracetam in Dried Capillary Blood

Hagemann A, Klimpel D, Schmitter E, Bien CG, Dufaux B, May TW, Brandt C. Ther Drug Monit. 2023 Aug 1;45(4):546-553. doi: 10.1097/FTD.0000000000001056. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36302342.

背景: 基于干燥末梢血的抗癫痫发作药物 (ASMs) 血清浓度是癫痫治疗药物监测的一种替代方法。本研究旨在验证此前的研究中在独立患者样本中确定的拉考沙胺 (LCM)、拉莫三嗪 (LTG) 和左乙拉西坦 (LEV) 的转换因子, 并确定最准确的换算方法 (简单比值和回归)。

方法: 在早晨给药前 (T1) 和服药后约 2 小时 (T2), 分别采集 LCM (n=25)、LTG (n=27) 和/或 LEV (n=29) 治疗的成年癫痫住院患者的静脉和末梢血样。采用体积吸收微量采样法采集末梢血, 干燥血样采用有效的液相色谱-质谱法测定 ASM 浓度。使用转换因子估算血清中的药物浓度, 并与使用常规实验室方法得到的血清浓度进行比较。

结果: 对于全部被测的 3 种 ASMs, 简单比率法比回归法得出的结果更好。组内相关系数显示估算和实际测量的血清药物浓度的结果高度一致 (LCM T1: 0.93, T2: 0.90; LTG T1: 0.91, T2: 0.91; LEV T1: 0.97, T2:

0.94)。LCM (T1: 72%; T2: 75%) 以及 LEV (T1: 86%; T2: 75%) 符合欧洲药品管理局交叉验证的标准, 而对于 LTG, 只有当末梢血药浓度 $\leq 11\mu\text{g/mL}$ 才能符合相关标准[$42.9\mu\text{mol/L}$; T1: 72% (vs.总范围的 63%), T2: 67% (vs. 62%)].

结论: 根据临床实践, 在较广的浓度范围内, 使用末梢血药浓度估算 LCM 和 LEV 的血清药物浓度是可行且准确的。该方法对 LTG 的适用性受到其在较高浓度下具有较大变异性的限制; 然而对于低和中浓度 LTG 的大部分患者, 我们得到的结果仍是可接受的。

3.托吡酯在中国癫痫患儿人群中的药代动力学

Population pharmacokinetics of topiramate in Chinese children with epilepsy

Shifeng Wei, Xingmeng Li, Qiang Zhang, Han Wu, Yun Wu, Zhigang Zhao, Shenghui Mei, Weixing. Feng Eur J Clin Pharmacol, 2023 Aug 19. doi: 10.1007/s00228-023-03549-6.

目的: 托吡酯是一种广谱抗癫痫药物, 其药代动力学和治疗反应均表现出显著的个体差异。本研究的目的是利用人群药代动力学 (PPK) 模型研究中国儿童癫痫患者特征和遗传变异对托吡酯清除率的影响。

方法: 利用 181 例小儿癫痫患者的 236 例托吡酯血浆浓度数据集, 采用非线性混合效应建模方法构建 PPK 模型。采用单室模型结合比例残差模型特征性观察托吡酯的药代动力学。采用正向加法和反向消去法进行协变量分析, 评估协变量对模型参数的影响。通过拟合优度分析、自举、视觉预测检查和归一化预测分布误差对模型进行了全面评估。蒙特卡罗模拟用于设计托吡酯给药策略。

结果: 在托吡酯的最终 PPK 模型中, 体重、与奥卡西平共给药以及 GKIR1-UGT 的联合基因型 (GRIK1 rs2832407、UGT2B7 rs7439366 和 UGT1A1 rs4148324) 被确定为影响清除率 (CL) 的重要协变量。无遗传变异模型的清除率计算公式为 $CL (L/h) = 0.44 \times (BW / 11.7)^{0.82} \times e^{OXC}$, 含遗传变异模型的清除率计算公式为 $CL (L/h) = 0.49 \times (BW / 11.7)^{0.81} \times e^{OXC} \times e^{GRIK1-UGT}$ 。用公式 $Vd (L) = 6.6 \times (BW / 11.7)$ 估计分布体积 (Vd)。所有估计参数的精度均可接受。此外, 该模型表现出良好的可预测性, 在描述托吡酯的药代动力学方面表现出稳定性和有效性。

结论: 小儿癫痫患者托吡酯的清除率可能受到体重、与奥卡西平合用、基因多态性等因素的影响。在本研究中, PPK 模型的建立是为了更好地理解 and 解释这些因素, 从而提高托吡酯治疗儿童癫痫的准确性和进行个体化治疗。

基础研究

1. adropin 对青霉素诱导的癫痫大鼠癫痫发作活动的影响

Effect of adropin on seizure activity in rats with penicillin-induced epilepsy

Yusuf Ziya Dogru, Tuncer Nacar, Mustafa Erat. *Epilepsy Res.* 2023 Aug;194:107170. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2023.107170. Epub 2023 Jun 2.

背景：癫痫是一种影响全世界数百万人的神经系统疾病，高达 25% 的患者对抗癫痫药物具有耐药性。因此，探索可耐受的、有效的抗癫痫药物十分必要。近年来发现的肽类激素 adropin 在多种器官均有表达，本研究旨在通过电生理学探讨其对青霉素诱导大鼠癫痫样活性的影响。

方法：取 16-18 周龄 280-300g 雌性 Wistar 大鼠分为 5 组，每组 8 只。第一组仅在麻醉状态下记录 250 min 的 ECoG。第 2 组给予青霉素，第 3 组给予 L-精氨酸，第 4 组给予 adropin，第 5 组给予这 3 种物质，记录 250minECoG 并进行统计评价。

结果：测量了尖波频率、波幅、尖波变化百分比、波幅变化百分比。给予的物质均减少了青霉素诱导大鼠癫痫发作的次数和严重程度。L-精氨酸组最低，混合液组次之，adropin 组第三。

结论：虽然 adropin 对癫痫发作活性的影响不如 L-精氨酸，但在抗癫痫活性方面具有积极作用。

2. (+)-冰片对映体通过降低兴奋性谷氨酸传递改善癫痫发作

(+)-Borneol enantiomer ameliorates epileptic seizure via decreasing the excitability of glutamatergic transmission

Yu Wang, Xiao-Yun Qiu, Jia-Ying Liu, Bei Tan, Fei Wang, Min-Juan Sun, Xu-Hong Jiang, Xu-Ming Ji, Ceng-Lin Xu, Yi Wang, Zhong Chen, *Acta Pharmacol Sin.* 2023 Aug;44(8):1600-1611. doi: 10.1038/s41401-023-01075-w. PMID: 36973542

癫痫是一种常见的脑部疾病，目前的药物治疗并不能很好地控制癫痫。在这项研究中，我们描述了冰片（一种植物衍生的双环单萜化合物）在治疗癫痫中的治疗潜力，并阐明了其潜在的机制。在小鼠急性和慢性癫痫模型中，对冰片的抗癫痫效力和特性进行了评价。(+) -冰片 (10、30、100 mg/kg, i.p.) 剂量依赖性地减轻最大电休克 (MES) 和戊四唑 (PTZ) 诱导的急性癫痫发作模型，且对运动功能无明显副作用。同时，(+) -冰片能延缓点燃性癫痫的发生，减轻完全点燃性癫痫发作。重要的是，(+) -冰片给药在红藻氨酸诱导的慢性自发性癫痫模型中也显示出治疗潜力，该模型被认为是耐药性癫痫模型。我们比较了 3 种冰片对映体在急性发作模型中的抗癫痫效果，发现(+) -冰片是最令人满意的一种，具有长期的抗癫痫效果。在含下托区域的小鼠脑切片的电生理研究中，我们发现冰片对映体具有不同的抗癫痫机制，(+) -冰片 (10 μ M) 显著抑制下托神经元的高频放电，减少谷氨酸能突触传递。体内钙纤维光度分析进一步证实(+) -冰片 (100 mg/kg) 可抑

制癫痫小鼠兴奋的谷氨酸能突触传递。我们认为(+)-冰片通过减少谷氨酸突触传递在不同的实验模型中表现出广谱的抗癫痫潜力，且无明显的副作用，提示(+)-冰片是一种很有前景的抗癫痫药物治疗化合物。

3.KCNQ2 孔道突变相关的癫痫性脑病的功能特点和体外药物治疗

Functional characterization and in vitro pharmacological rescue of KCNQ2 pore mutations associated with epileptic encephalopathy

Gui-Mei Yang, Fu-Yun Tian, Yan-Wen Shen, Chuan-Yan Yang, Hui Yuan, Ping Li, Zhao-Bing Gao, Acta Pharmacol Sin. 2023 Aug;44(8):1589-1599. doi:10.1038/s41401-023-01073-y.PMID: 36932231

编码 KV7.2 亚基的 KCNQ2 基因突变可介导神经元 M 电流导致严重的发育性癫痫性脑病 (DEE)。KCNQ2 突变的电生理评估已被临床证明有助于改善预后预测和选择合理的抗癫痫发作药物 (ASM)。在这项研究中，我们描述了 7 例诊断为 KCNQ2- DEE 的患者的临床特征、电生理表型以及 5 种 KCNQ2 通道突变 (V250A、N258Y、H260P、A265T 和 G290S) 对体外 KCNQ 开放剂的反应。将 KCNQ2 变异体单独或分别与 KCNQ3 (1:1)、野生型 KCNQ2 (KCNQ2- wt) 和 KCNQ3 (1:1:2) 转染到中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中。观察其表达及电生理功能。单独转染或与 KCNQ3 联合转染时，这些突变均不影响 KCNQ2 的膜表达，但除 A265T 外，大多数突变都不能诱导钾电流，而与 KCNQ3 共转染时，在 A265T 组中观察到钾电流。当与 KCNQ2-WT 和 KCNQ3 (1:1:2) 共转染时，与 KCNQ2/3 孔道相比，这些突变在 0mV 时的电流降低了 30%-70%，这可以通过应用 KCNQ 激活剂 (包括批准的抗癫痫药物雷替加宾 (RTG, 10 μ M)) 以及两种进行临床试验的药物派恩加滨 (HN37, 1 μ M) 和 XEN1101 (1 μ M) 得到明显改善。这些新发现的病理变异丰富了孔形成域的 KCNQ2-DEE 突变热点。这项电生理研究为 KCNQ2 基因突变导致功能缺失 (LOF) 的 DEE 患者使用 KCNQ 开放剂进行个体化治疗提供了合理依据。

4.揭示苯妥英钠如何引发肝损伤和埃及巴兰果提取物的潜在保护作用:探索 Nrf2/MAPK/Beclin-1 信号通路

Revealing how phenytoin triggers liver damage and the potential protective effects of Balanites Aegyptiaca fruit extracts: Exploring Nrf2/MAPK/ Beclin-1 signaling pathways.

Azzam SM, Abdel Khalek MR, Abdel Rahman AAS, Osman AA, Selim HMRM, Sharif AF, El-Khattib YA, Rabea S, Ali SK, Darwish A. Biomed Pharmacother. 2023 Sep;165:115265. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115265. Epub 2023 Aug 2.PMID: 37541174

苯妥英钠引起的肝损伤 (PHT ILII) 是一种严重的情况，可能迫使停药。本研究探讨了苯妥英钠引起的肝损伤的机制，并评价了埃及巴兰 (Balanites Aegyptiaca, BA) 果实提取物对肝脏的保护作用。我们关注 Nrf2/MAPK/NF- κ B/Beclin-1 信号通路参与药物性肝损伤的氧化应激和炎症。对 BA 果提取物 (Bu-F 和 EA-F) 进行了植物化学分析。应用分子对接技术探索苯妥英蛋白 (PHT) 与 Nrf2/MAPK/NF- κ B/Beclin-1 通路之间的相互作用。将 36 只雄性大鼠分为 Control 组、Bu-F 组、EA-F 组、PHT 组、Bu-F/PHT 组和 EA-F/PHT 组，观察 45 d。EA-F 提取物含有丰富的酚类/类黄酮，而 Bu-F 提取物主要含有皂苷。PHT ILII

可引起肝组织组织学损伤，影响 Nrf -2、MAPK、TNF- α 、IL-1 β 、Mcp-1、Beclin-1、iNOS 表达及肝功能标志物 (ALT、AST、ALP)。然而，EA-F/Bu-F 提取物有效改善了组织结构，显著降低生化/免疫组化参数，使其恢复到接近正常水平。EA-F 提取物特别有效。综上所述，Nrf2/MAPK /Beclin-1 通路在 PHT ILII 的发展中发挥了关键作用。BA 果提取物显示出作为肝保护剂的前景，其中 EA-F 提取物显示出优越的功效。这些结果为苯妥英钠引起的肝损伤和药物性肝损伤的新治疗奠定了基础。

5.非竞争性 γ -氨基丁酸转运蛋白-1 抑制剂 E2730 抑制大鼠慢性内侧颞叶癫痫模型的癫痫发作

E2730, an uncompetitive γ -aminobutyric acid transporter-1 inhibitor, suppresses epileptic seizures in a rat model of chronic mesial temporal lobe epilepsy

Ali I, Silva J, Casillas-Espinosa PM, Braine E, Yamakawa GR, Hudson MR, Brady RD, Major B, Thergarajan P, Haskali MB, Wright DK, Jupp B, Vivash L, Shultz SR, Mychasiuk R, Kwan P, Jones NC, Fukushima K, Sachdev P, Cheng JY, O'Brien TJ. *Epilepsia*. 2023 Aug 4. doi: 10.1111/epi.17735. Online ahead of print.PMID: 37539645

目的: 超过三分之一的内侧颞叶癫痫 (MTLE) 患者对现有抗癫痫发作药物 (ASM) 有耐药性，一半的患者有轻度至中度 ASM 的不良反应。因此，迫切需要开发和测试新型 ASM。本研究目的是研究一种新型 γ -氨基丁酸转运蛋白-1 非竞争性抑制剂 E2730 的药代动力学和神经毒性，并在慢性 MTLE 大鼠模型中检测其抑制癫痫发作的作用。

方法: 我们首先检测了健康 Wistar 大鼠的 E2730 血浆水平和不良神经效应。将成年雄性大鼠植入渗透泵，每天皮下注射 10、20 或 100 mg/kg 的 E2730，持续 1 周。在几个时间点进行血液采样和行为评估。接下来，我们研究了 E2730 是否抑制慢性 MTLE 大鼠的癫痫发作。红藻氨酸诱导大鼠癫痫持续状态，9 周后，当慢性癫痫建立时，通过随机交叉设计被分配接受三种剂量的 E2730 或对照药中的一种，为期 1 周。治疗期间进行连续视频脑电图监测，评估癫痫发作情况。

结果: 连续输注 E2730 后血浆水平显示出明显的剂量相关性浓度升高。该药物在所有剂量下都具有良好的耐受性，任何镇静或神经运动损伤都是轻微和短暂的，在治疗开始后 48 小时内消退。值得注意的是，E2730 对慢性癫痫大鼠发挥剂量依赖的抑制癫痫发作作用，在最高剂量下，65% 的大鼠无癫痫发作。治疗组之间的平均癫痫发作级别没有差异。

意义: 本研究表明，在慢性 MTLE 大鼠模型中，连续皮下输注 E2730 超过 7 天，对自发性复发性癫痫发作有明显的剂量依赖性抑制作用，且对神经系统的不良影响最小。E2730 作为一种有效的新型 ASM，有望转化为临床试验。

6.神经炎症捕获纳米气泡用于小胶质细胞神经元单元调节抗癫痫

Neuroinflammation catching nanobubbles for microglia-neuron unit modulation against epilepsy

Wang X, Liu Y, Li M, Ju Y, Tang J, Chen T, Lin X, Gu N, Yang F. Neuroinflammation catching nanobubbles for microglia-neuron unit modulation against epilepsy. *Biomaterials*. 2023 Aug 30;302:122302. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122302. Epub ahead of print. PMID: 37666103.

癫痫是一种常见的神经系统疾病，由过度兴奋的神经元同步放电引起。目前，癫痫患者通常使用抗癫痫药物治疗，这些药物通过阻断局部神经元的高兴奋性或高同步性或抑制兴奋性神经传递以发挥作用。然而，这些药物不能治疗癫痫的根本原因，近三分之一的患者癫痫发作无法通过这些药物控制。动物实验和临床证据表明，由癫痫病灶内的神经元和非神经元细胞引起的炎症可能在癫痫发作中起到核心作用。在这里，我们报道了一个充满气体的纳米泡（NB）与甘草酸二铵（DG）药物和鞘氨醇-1-磷酸（S1P）分子（S1P@DG-NBs）结合在脂质外壳上，以应用于对抗神经炎症损伤的靶向治疗和实时可视化超声。S1P@DG-NBs与S1P受体的亲和力使这些NBs对癫痫的神经炎症微环境具有增强的靶向能力，同时DG药物通过抑制高迁移率族1分子和下调toll样受体4信号通路来调节内皮-小胶质细胞-神经元炎症，从而产生抗炎的M2小胶质细胞以发挥抗癫痫作用。我们的研究表明，该技术可以增强癫痫大脑的可视化，并提供具有抗炎和免疫调节特性的药物，以改善癫痫发作症状。

7.辅助亚基 cornichon-2 对 GluA2- γ 5 突触复合物脱敏、多胺嵌段和抗癫痫药吡仑帕奈抑制的调节

Modulation of GluA2- γ 5 synaptic complex desensitization, polyamine block and antiepileptic perampanel inhibition by auxiliary subunit cornichon-2

Gangwar SP, Yen LY, Yelshanskaya MV, Korman A, Jones DR, Sobolevsky AI. *Nat Struct Mol Biol*. 2023 Aug 31. doi: 10.1038/s41594-023-01080-x. Epub ahead of print. PMID: 37653241.

α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸（AMPA）受体（AMPA Rs）的突触复合物与辅助亚基介导大多数兴奋性神经传递，可靶向治疗包括癫痫在内的神经精神和神经系统疾病。在这里，我们展示了具有抑制小鼠 γ 5和增强人 cornichon-2（CNIH2）辅助亚基的大鼠 GluA2 AMPAR 复合物的低温电镜结构。CNIH2似乎通过减少配体结合域二聚体头部域的分离使复合物的脱敏状态不稳定。同时，CNIH2稳定了多胺亚精胺与封闭离子通道选择性滤器的结合。然而，CNIH2和较小程度的 γ 5减弱了开放通道的多胺阻断，并降低了抗癫痫药物吡仑帕奈的效力，吡仑帕奈通过结合离子通道细胞外环上的位点来抑制突触复合物变构。这些发现说明突触复合体的结构和功能通过辅助亚基依赖的方式进行微调，这对于研究脑区域特异性神经传递和设计疾病治疗方法至关重要。

8.五味子乙素对斑马鱼幼体和小鼠的计算机模拟分析、抗惊厥活性和毒性评价

In Silico Analysis, Anticonvulsant Activity, and Toxicity Evaluation of Schisandrin B in Zebrafish Larvae and Mice

Nieoczym D, Banono NS, Stępnik K, Kaczor AA, Szybkowski P, Esguerra CV, Kukula-Koch W, Gawel K. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 18;24(16):12949. doi: 10.3390/ijms241612949. PMID: 37629132; PMCID: PMC10455331.

本研究旨在评估五味子提取物的主要成分五味子乙素的抗惊厥作用。五味子乙素在戊四唑诱导的斑马鱼幼鱼的急性发作模型中显示出抗惊厥活性，但在小鼠静脉注射戊四唑试验中没有改变癫痫发作阈值。五味子乙素可以通过血脑屏障，我们在计算机模拟和体内分析中证实了这一点；然而，小鼠脑组织中低水平的游离成分可能解释其缺乏抗惊厥活性作用。分子对接显示，该化合物在斑马鱼幼体中的抗惊厥活性可能是由于其与 GABA_A 受体内的苯二氮卓类位点结合和/或抑制谷氨酸 NMDA 受体。虽然五味子乙素显示出有益的抗惊厥作用，但毒理学研究表明，它会对斑马鱼幼体造成严重的发育障碍，强调其致畸性。五味子乙素的特性、药理作用和安全性需要进一步的详细研究。

9.优化斑马鱼幼体戊四氮诱导的癫痫发作模型用于咖啡因和托吡酯相互作用的研究

Optimization of the Zebrafish Larvae Pentylentetrazol-Induced Seizure Model for the Study of Caffeine and Topiramate Interactions.

Bartoszek A, Trzpił A, Kozub A, Fornal E. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 12;24(16):12723. doi: 10.3390/ijms241612723. PMID: 37628904

癫痫是一种常见的以痫性发作为特征的神经系统疾病，可引起神经生物学和行为学损害。咖啡因（CAF）是世界上使用最广泛的兴奋剂，据报道，其对癫痫发作和抗癫痫药物，尤其是托吡酯（TPM）有影响。本研究旨在优化用于研究 CAF 和 TPM 相互作用的斑马鱼幼体戊四氮诱导癫痫发作的模型，包括确定剂量空间和提供一种监测斑马鱼幼体中 CAF、TPM 和 CAF 代谢物副黄嘌呤（paraxanthine, PAR）的分析方法。方法：将受精后第 4 天的斑马鱼幼体分别与 CAF、TPM 或 CAF + TPM 孵育 18 h，随后进行运动活动评估。通过添加 PTZ 溶液诱发癫痫发作，使终浓度为 20 mM，随后采用液相色谱串联质谱（LC-MS/MS）分析方法同时检测 CAF 和 TPM 在幼体内的含量。与 PTZ 组相比，CAF（50 mg/L）和 TPM（75 μM）分别降低了幼体的平均运动活动，但未能降低到对照组的水平。同时给予 25 mg/L CAF 和 50 μM TPM，其抑制作用达到相同水平。在 50 mg/L CAF 中添加 25 μM TPM 可降低幼体 CAF 水平。在得到其他证明之前，CAF 的消耗应被视为调节 TPM 抗癫痫发作疗效的一个潜在决定因素。优化的模型将有助于研究 CAF 和 TPM 相互作用的标准化，并建立对相互作用分子基础的理解。

10.HCN1 癫痫:从遗传学和机制到精确治疗

HCN1 epilepsy: From genetics and mechanisms to precision therapies

Lauren E Bleakley, Christopher A Reid. *J Neurochem.* 2023 Aug 11. doi: 10.1111/jnc.15928. Online ahead of print. PMID: 37565989 DOI: 10.1111/jnc.15928 Lauren E Bleakley, Christopher A Reid

HCN1 的致病变异现已确定为癫痫和智力残疾的病因。HCN1 的变异导致一系列疾病，并出现基因型-表型关系。发生在通道跨膜区域的新生致病性变异通常会导致与严重发育性癫痫性脑病（DEE）相关的阳离子“泄漏”。位于跨膜结构域之外的变异的基因型-表型关联尚不明确，但确实包括新发或遗传的较轻形式的癫痫。HCN1 DEE 小鼠模型重现了人类患者的癫痫发作和学习困难。这些小鼠也作为强大的临床前模型，与人类 HCN1 DEE 患者具有相同的药物反应性。这些小鼠的研究表明以钠通道阻滞为主要作用机制的抗癫痫发作药物在 HCN1 DEE 中应谨慎使用。HCN1 DEE 的其他合并症包括视网膜功能障碍也在 HCN1 DEE 小鼠中进行了建模，表明 HCN1 变异可导致对光的敏感性显著降低，并且处理时间信息的能力有限。我们对 HCN1 癫痫的遗传学和病理生理机制的理解已经取得了重大进展，并且已经影响了治疗。然而，需要更多的研究努力来充分了解 HCN1 癫痫的自然历史，并开发精确的治疗方法。

11. 体外研究是否有助于抗癫痫发作治疗的开发和使用? ILAE/AES 联合翻译工作队的报告

Can in vitro studies aid in the development and use of antiseizure therapies? A report of the ILAE/AES Joint Translational Task Force

Gareth Morris , Massimo Avoli , Christophe Bernard , Kate Connor , Marco de Curtis , Chris G Dulla , John G R Jefferys , Caterina Psarropoulou , Kevin J Staley , Mark O Cunningham , *Epilepsia*. 2023 Aug 29. doi: 10.1111/epi.17744. Online ahead of print. PMID: 37642296 DOI: 10.1111/epi.17744

体外模型（这里定义为培养细胞、脑切片和分离的全脑）提供了多种方法来模拟癫痫发作和癫痫的各个方面。这种模型特别适用于抗癫痫发作化合物的应用，因此是筛选癫痫样活动机制、已知抗癫痫发作药物（ASM）的作用方式以及设想的新型抗癫痫化合物的潜在功效的有价值的工具。尽管有这些应用，但所有疾病模型都是对现实的简化，因此受到限制。在本文中，我们总结了可用于癫痫研究的主要体外模型类型，描述了主要方法以及每种模型的显著优缺点。我们认为，设计良好的体外模型可以形成一个有效的、潜在的高通量筛选平台，以预测 ASMs 的临床用途，并且体外模型对于探索 ASMs 的机制特别有用。总之，我们提出了几个关键建议，以最大限度地提高体外模型在 ASM 筛选中的潜在价值。这包括使用多种可以相互补充的体外试验，与体内研究仔细结合，使用慢性癫痫（而不是 naive 野生型）动物的组织，以及整合人类细胞/组织来源的制剂。

12. 急性托吡酯给药对吗啡戒断综合征及中枢神经系统脑源性神经营养因子的影响

The effect of acute topiramate administration on morphine withdrawal syndrome and brain-derived neurotrophic factor in central nervous system

Ozkula S, Jafarova Demirkapu M, Yananli HR, Aydin B, Nacar C, Cabadak H. *Neurol Res*. 2023 Aug;45(8):730-737. doi: 10.1080/01616412.2023.2203611. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37105528.

目的：伏隔核在阿片类药物成瘾中起重要作用。托吡酯可以增加突触后 γ -氨基丁酸受体活性和拮抗谷氨酸能活性。脑源性神经营养因子（BDNF）由 proBDNF 产生，在突触可塑性中起着关键作用。本研究旨在探讨侧脑室或伏隔核注入 100 μ M 托吡酯对纳洛酮诱导的吗啡戒断及额叶皮质 BDNF/proBDNF 比值的影响。

方法：选用成年雄性 Wistar 大鼠 36 只，体重 250-350g。插管灌入吗啡颗粒产生吗啡依赖。在给予托吡酯后评估纳洛酮诱导的吗啡戒断综合征的戒断结果，同时进行运动活动评估。处死动物后取脑组织用以测定 BDNF/proBDNF 比值。

结果：两种给药方式均能显著抑制吗啡戒断的跳跃次数。托吡酯作用于伏隔核显著降低吗啡戒断时的刻板行为，但未引起其他运动活动行为的改变。托吡酯应用于侧脑室显著降低 BDNF/proBDNF 比值，而应用于伏隔核则显著增加该比值。

结论：本研究结果表明，托吡酯注入侧脑室和伏隔核可减轻纳洛酮引起的吗啡戒断症状和相关典型运动活动，并改变 BDNF/proBDNF 比值。

13.Klotho 可能具有抗癫痫发作特性

The possible anti-seizure properties of Klotho

Ranjbar N, Raeisi M, Barzegar M, Ghorbanihaghjo A, Shiva S, Sadeghvand S, Negargar S, Poursistany H, Raeisi S. Brain Res. 2023 Aug 25;1820:148555. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148555. Epub ahead of print. PMID: 37634687.

癫痫反复发作可导致进行性神经元损伤，从而降低与健康相关的生活质量。评估和控制大脑的病理过程是有价值的。似乎迫切需要新的标记和方法来减轻癫痫发作。Klotho (KI) 是一种抗衰老蛋白质，在大脑中有保护作用以对抗神经系统疾病。它还可能通过改善肌酐向大脑的转移、上调兴奋性氨基酸转运蛋白、抑制胰岛素/胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、Wnt 蛋白、转化生长因子- β (TGF- β)和视黄酸诱导基因蛋白-1 (RIG-1) / 核因子- κ B (NF- κ B) 途径的核易位而具有抗癫痫作用。刺激和激活核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2) 和凋亡信号调节激酶 1 (ASK1)/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路也被认为是 KI 的其他可能的抗癫痫机制。本文首次讨论了 KI 在中枢神经系统中的作用及其可能具有的抗癫痫特性。

14.托吡酯不会改变围青春期雌性 Wistar 大鼠的主动脉内皮功能

Topiramate treatment during the peripubertal period does not alter aortic endothelial function in female Wistar rats

Deborah Gomes da Silva, Kawane Fabricio Moura, Amanda Cristina de Souza, Kenny Gutemberg Nunes da Silva, Camila Borecki Vidigal, Juliana da Silva Jezuino, Rafaella Cardoso Gravena, Gislaine Garcia Pelosi, Daniela Cristina Ceccato Gerardin, Maria do Carmo Franco, Graziela Scialanti Ceravolo. Life Sci,2023 Aug 15;327:121819. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121819. Epub 2023 May 29.

目的：观察抗癫痫发作药物托吡酯对雌性 Wistar 大鼠青春期前后血压、血管内皮功能及雌激素受体 (ER α 和 ER β) 调节的短期和长期不良影响。

材料与方法：出生后 28- 50 天 (围青春期期) 的雌性 Wistar 大鼠随机分组，胃内灌注托吡酯 (41 mg/kg) 或水 (对照组)。治疗结束时，将托吡酯和对照组大鼠分为两组，在 24 h 后或出生后 85 天 (成年期) 时分别进行评估。评估：大鼠胸主动脉对苯肾上腺素、乙酰胆碱和硝普钠的反应性、ER α 和 ER β 拮抗后主动脉环反应性和血压。

主要发现：在短期和长期评估中，观察到托吡酯和对照组大鼠对苯肾上腺素、乙酰胆碱和硝普钠的血管反应相似。此外，雌激素受体拮抗剂在托吡酯或对照组中均未干扰主动脉收缩或舒张。

意义：综上所述，本研究结果表明，在雌性 Wistar 大鼠的围青春期，托吡酯治疗并未改变主动脉内皮功能和通过经典雌激素受体的雌激素调节作用，提示托吡酯对该时期血管系统是安全的。

15. 癫痫抑制基因：它们能带动新的癫痫治疗靶点的发现吗？

Seizure-suppressor genes: can they help spearhead the discovery of novel therapeutic targets for epilepsy?

Silva-Cardoso GK, N'Gouemo P. Seizure-suppressor genes: can they help spearhead the discovery of novel therapeutic targets for epilepsy? Expert Opin Ther Targets. 2023 Aug 22;1-8. doi: 10.1080/14728222.2023.2248375. Epub ahead of print. PMID: 37589085.

简介：癫痫是一种神经元兴奋性疾病，其特征是自发反复的局灶性和全身性癫痫发作，其中一些是由基因突变引起的。尽管有抗癫痫发作药物，但全世界约 23% 的癫痫患者患有耐药性癫痫。因此，迫切需要开发新的癫痫治疗策略。已经在人类身上发现了几种与癫痫相关的基因。在果蝇突变体中也可以诱导癫痫易感性，其中一些表现出与人类癫痫相似的特征。有趣的是，在果蝇遗传性癫痫模型中发现了几个第二位点突变基因产物抑制癫痫易感性。因此，这些所谓的“癫痫抑制”基因变异可能导致开发一类新的抗癫痫发作药物。

涉及领域：本综述评估了癫痫抑制基因变异体的潜在治疗价值。

专家意见：对癫痫相关基因的研究已经允许通过在果蝇中复制这些突变来分析与人类癫痫相关的突变，使用反向遗传学从而产生潜在的抗癫痫治疗方法。目前大约有 15 种癫痫抑制基因突变已被确定。此外，一些癫痫基因突变影响配体门控离子通道。因此，更好地了解癫痫抑制基因的抗癫痫发作活性对推进癫痫基因治疗和精准医疗至关重要。

16. 磺胺类：一类抑制动力蛋白 I GTP 酶和网格蛋白介导的内吞作用的芳基磺胺类药物，在动物模型中具有抗癫痫发作作用

The sulfonadyns: a class of aryl sulfonamides inhibiting dynamin I GTPase and clathrin mediated endocytosis are anti-seizure in animal models

Odell LR, Jones NC, Chau N, Robertson MJ, Ambrus JJ, Deane FM, Young KA, Whiting A, Xue J, Prichard K, Daniel JA, Gorgani NN, O'Brien TJ, Robinson PJ, McCluskey A. The sulfonadyns: a class of aryl sulfonamides inhibiting dynamin I GTPase and clathrin mediated endocytosis are anti-seizure in animal models. RSC Med Chem. 2023 Apr 26;14(8):1492-1511. doi: 10.1039/d2md00371f. PMID: 37593570; PMCID: PMC10429932.

我们发现丹酰尸胺(1)是一种已知的细胞内网状蛋白介导的内吞作用 (CME) 抑制剂，中度抑制 U2OS 细胞中动力蛋白 I (dynI) GTP 酶活性 (IC_{50} 45 μ M) 和转铁蛋白 (Tfn) 的内吞作用 (IC_{50} 205 μ M)。合成了一类新的 GTP-竞争性动力蛋白抑制剂—磺胺类™。末端的肉桂基引入大大增强了对 dynI 的抑制作用。丹酰和肉桂基之间的刚性二胺或酰胺连接不利于抑制 dynI。体外抑制 dynI 活性 < 10 μ M 的化合物被用于在细胞内

测试对 CME 的抑制作用。这些数据揭示了许多化合物，如 33 ((E)- n-(6-((3-(4-溴苯基)-2-丙烯-1-基)氨基己基)-5-异噻啉磺酰胺))类似物和 47 ((E)- n-(3-(3-(4-溴苯基)-2-丙烯-1-基)氨基丙基)-1-萘磺酰胺)异构体类似物，其 dyn $IC_{50} < 4 \mu M$, $IC_{50}(CME) < 30 \mu M$, $IC_{50}(SVE)$ 在 12-265 μM 之间。这两种类似物 (33 和 47) 的效力至少是最初的丹酰尸胺(1)的 10 倍。酶动力学表明这些磺胺类似物是 GTP 竞争性 dynI 抑制剂。磺胺类-47 是观察到的最有效的 SVE 抑制剂 ($IC_{50}(SVE) = 12.3 \mu M$)，在 6 Hz 小鼠精神运动性癫痫发作试验中显著提高了癫痫发作阈值， 30 mg kg^{-1} ($p = 0.003$) 及 100 mg kg^{-1} ip ($p < 0.0001$)，其抗癫痫发作效果与已有的抗癫痫发作药物丙戊酸钠 (400 mg kg^{-1}) 相似。磺胺™类药物靶向动力蛋白，有望成为未来抗癫痫发作药物的新趋势。