



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS

2024年1月(第二十四期)

本期责任编辑：王群教授
时讯总编辑：景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会
卫材(中国)药业有限公司协助排版

目录.....2-8

药物研究..... 9

吡仑帕奈..... 9

- 1.吡仑帕奈通过 SIRT3/FOXO3A 通路减轻蛛网膜下腔出血后的氧化应激和细胞焦亡..... 9
- 2.吡仑帕奈作为老年人癫痫治疗的唯一附加疗法：对回顾性多中心观察研究中真实世界数据的分组分析..... 9
- 3.中国局灶性癫痫发作患者接受吡仑帕奈单药治疗的疗效和安全性：单中心、前瞻性、真实世界观察研究.. 10
- 4.静脉注射吡仑帕奈作为日本癫痫患者口服制剂的替代品..... 11
- 5.新一代抗癫痫药物预防对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后延迟神经血管事件的影响..... 11
- 6.吡仑帕奈治疗青少年癫痫的疗效和安全性：荟萃分析..... 12

唑尼沙胺..... 13

- 1.唑尼沙胺通过抑制蛋白酶体减轻压力过载诱导的小鼠心肌肥厚..... 13
- 2.抗癫痫药物对内侧颞叶癫痫患者认知能力的影响..... 13

拉考沙胺..... 15

- 1.拉考沙胺治疗后新生儿心脏骤停：病例报告。..... 15
- 2.血浆置换对拉考沙胺血清水平的影响：病例报告..... 15
- 3.抗癫痫药物对内侧颞叶癫痫患者认知能力的影响..... 16
- 4.涂有壳聚糖的新型拉考沙胺鼻腔含片：靶向大脑控制部分发作的可能途径..... 16
- 5.钠通道阻滞剂在 SCN1A THR226MET 病理变异中的应用：病例报告..... 17
- 6.用于估算散装和药物剂型中拉考沙胺含量的稳定指示型高效液相色谱法的开发与验证..... 17
- 7.抗癫痫药物与迷走神经刺激的有利组合可改善癫痫患者的健康相关生活质量..... 17

醋酸艾司利卡西平..... 19

- 1.第三代抗癫痫药物的真实世界比较：COMPARE 研究的结果..... 19
- 2.抗癫痫药物与迷走神经刺激的有利组合可改善癫痫患者的健康相关生活质量..... 19
- 3.英国及爱尔兰共和国使用醋酸艾司利卡西平的十三年经验：安全性角度..... 20
- 4.接受醋酸艾司利卡西平辅助治疗的局灶性癫痫患者达到持续应答状态的时间..... 21

临床研究..... 22

- 1.意大利一家儿科医院抗癫痫药物的药物警戒研究..... 22
- 2.姑息治疗中的癫痫发作：布瓦西坦..... 22

3.吡仑帕奈治疗青少年癫痫的疗效和安全性：荟萃分析	23
4.眼睑肌张力障碍癫痫（JEAVONS 综合征）的预后因素	23
5.静脉注射吡仑帕奈作为日本癫痫患者口服制剂的替代药物	24
6.新一代抗癫痫药预防对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后延迟神经血管事件的影响	25
7.耐药局灶性癫痫患者抗癫痫药物治疗的实际效果	25
8.在开放标签扩展获取计划中，对高纯度大麻二酚和抗癫痫药物之间潜在药物相互作用的最终分析	26
9.人类癫痫项目中抗癫痫药物的使用模式	27
10.人类癫痫项目中抗癫痫药物的使用模式	28
11.左乙拉西坦与直接口服抗凝剂的相互作用：药物警戒研究	29
12.吡仑帕奈作为老年人唯一的附加癫痫治疗：回顾性、多中心、观察性研究真实世界数据的亚组分析	29
13.抗癫痫药物对内侧颞叶癫痫患者认知能力的影响	30
14.局灶性耐药性癫痫患者的特征：一项回顾性队列研究	30
15.迷走神经刺激系统的修复和移除：25 年的经验	31
16.急诊科急性躁动治疗中屈哌啶醇和咪达唑仑与氟哌啶醇和劳拉西泮的比较	32
17.颞顶叶脑室外入路靶向丘脑前核的深部脑刺激：机构经验	33
18.醋酸艾司利卡西平辅助治疗的局灶性癫痫患者达到持续应答状态的时间	33
19.妊娠期超难治性癫痫持续状态的电休克治疗病例报告和文献复习	34
20.使用深度学习预测罕见结节性硬化症复合体相关癫痫患儿的抗惊厥药物治疗	35
21.使用无标记 SERS 分析法与多元光谱数据分析相结合对人血清中拉莫三嗪进行定量分析	35
22.拉莫三嗪治疗情绪障碍：关于处方习惯和验血方法的快讯调查	36
23.西班牙癫痫跨治疗线管理的临床和经济影响：真实生活数据库分析	36
24.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：安全视角	37
25.妊娠期使用抗癫痫药物联合疗法与丙戊酸钠单一疗法发生重大先天畸形的风险比较。	38
26.成人癫痫患者的维生素 D 水平、抗癫痫药物 (ASM) 和癫痫发作控制之间的相互作用。	39
27.瑞典区域多中心研究中患者报告的抗癫痫药物副作用的患病率和性质	39
28.EPIDIOLEX 的不良事件：基于 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库的真实世界药物安全性监测研究	40
29.托吡酯在隐源性感觉周围神经病变伴代谢综合征患者中的安全性和有效性：TOPCSPN 随机临床试验	40
30.与丙戊酸钠相关的小儿癫痫脑容量丢失--系列病例	42
31.肠内营养持有指南对苯妥英患者每日营养目标的影响	42
32.DRAVET 综合征的患者 2 岁前开始使用司替戊醇较为安全且对癫痫持续状态有益	43
33.女性癫痫患者中的拉莫三嗪和外源性雌激素：行政报销数据的回顾性分析	43
34.一项自然病例对照研究：在有智力障碍和无智力障碍的患者中，将左乙拉西坦快速转为布瓦西坦治疗药物 耐药性癫痫	44
35.孕期接触抗惊厥药物的儿童面部畸形与智商缺陷有关	45
36.高纯度大麻二酚 (CBD) 对典型失神发作的疗效：试点研究	45
37.丙戊酸过量中毒的抢救策略：病例系列和文献综述	46
38.开发并验证一种可对惊厥性癫痫癫痫状态患者 3 个月后的功能预后进行个性化预测的提名图：改良的 END-IT 工具	46

其他药物.....48

1.丙戊酸钠诱发的色素沉着：个案报道.....	48
2.通过 LC-MS/MS 检测尿液中的 11-去甲-9-羧基- Δ^8 -四氢大麻酚、7-羧基大麻二酚和 11-去甲-9-羧基- Δ^9 -四氢大麻酚.....	48
3.乙酰唑胺与人类碳酸酐酶密切关系的回顾、评述和讨论.....	49
4.乙酰唑胺和托吡酯通过不同的机制降低颅内压：急性和慢性给药的影响.....	49
5.乙酰唑胺作为一种强效氯化物吸收利尿剂：是时候重新评估其多种作用.....	50
6.克霉唑在鱼藤酮角膜点燃小鼠线粒体耐药性癫痫模型中的辅助抗癫痫作用.....	50
7.促肾上腺皮质激素联合硫酸镁治疗婴儿癫痫痉挛综合征：一项真实世界研究.....	51
8.平衡核转运蛋白 1 抑制剂对 DRAVET 综合征小鼠模型的抗惊厥作用.....	52
9.用 YKL-06-061 阻断盐诱导激酶可预防 PTZ 诱发的小鼠癫痫发作.....	52
10.卡马西平通过加强微生物交流和聚集促进抗生素耐药性基因的水平转移.....	53
11.经典生酮饮食与进一步抗癫痫药物治疗耐药性癫痫婴儿 (KIWE)：一项英国多中心、开放标签、随机临床试验.....	53
12.UGT1A6 和 UGT2B7 基因多态性的分布模式及其对丙戊酸和卡马西平药代动力学的影响：在巴基斯坦癫痫患者中进行的前瞻性遗传相关研究.....	54
13.鼻内和口服左乙拉西坦对 KA 诱导的大鼠 SE 模型中 SV2A 时空分布的影响.....	55
14.加巴喷丁对新西兰白兔眼压、泪液产生和水平瞳孔直径的影响.....	56
15.N-乙酰半胱氨酸和乙酰-L-肉碱对急性 PTZ 诱导的斑马鱼幼鱼和成鱼癫痫发作的影响.....	56
16.丙戊酸神经毒性对斑马鱼自闭症模型攻击行为的影响.....	57
17.加巴喷丁治疗 COVID-19 后嗅觉障碍的疗效：GRACE 随机临床试验.....	57
18.左乙拉西坦作为附加疗法治疗新生儿癫痫发作的疗效.....	58
18.螺内酯辅助丙戊酸钠治疗 I 型双相情感障碍的疗效：一项双盲、随机、安慰剂对照临床试验.....	59
19.儿科机构静脉注射未稀释左乙拉西坦的安全性和耐受性评价.....	59
20.反式和顺式 4-[^{18}F]氟加巴喷丁脑 PET 成像的评价.....	60
21.基于氯的高级氧化工艺降解卡马西平的实验和理论研究：效率、能耗、机理和 DBPs 的形成.....	61
22.探索从巨型蜘蛛毒液中提取的抗菌肽对戊四唑诱导的体内癫痫发作的神经保护潜力.....	61
23.实施硫酸镁早产前神经保护的可行性跟踪.....	62
24.用于增强抗癫痫疗效的拉莫三嗪鼻塞靶向大脑的配方和表征.....	62
25.产前暴露于丙戊酸的幼鼠突触中 I 类和 II 类代谢型谷氨酸受体上调.....	63
26.加巴喷丁的六项临床试验中尚未报告的危害.....	64
27.肠内营养持有指南对苯妥英钠患者每日营养目标的影响.....	64
28.诺斯卡平对阻止戊四唑诱导的小鼠点燃癫痫模型进展的影响.....	65
29.DRAVET 综合征患者 2 岁前开始服用司替戊醇是安全的，并且有益于对抗癫痫持续状态.....	65
30.单剂地西洋鼻喷雾剂后的脑电图活动：初步研究.....	66
31.基于对接研究的新合成普瑞巴林衍生物的体内抗癫痫研究.....	67

32.拉莫三嗪对耐药性局灶性癫痫的附加疗法.....	67
33.拉莫三嗪和外源性雌激素在女性癫痫患者中的应用：管理信息申报数据的回顾性分析	69
34.拉莫三嗪治疗情绪障碍：关于处方习惯和血液检查的快速调查	69
35.拉莫三嗪的使用及其对心脏不良影响的可能性：退伍军人群体的回顾性评估	70
36.COVID-19 疫苗加强接种后服用拉莫三嗪引起的白细胞减少症：病例报告和文献综述	71
37.左乙拉西坦（这是本书）	71
38.一组小儿特发性颅内高压患者在乙酰唑胺治疗期间的代谢性酸中毒表现	72
39.代谢组学和蛋白质组学联合研究卡马西平、双氯芬酸和文拉法辛混合药物对贻贝的影响.....	72
40.新型水溶性合成神经甾类化合物对有机磷中毒和癫痫状态诱发的长期神经功能障碍、神经变性和神经炎症的神经保护作用.....	73
41.葫芦巴碱对凯尼酸诱发癫痫的神经保护作用：行为、生化和功能方面的见解.....	73
42.二甲双胍潜在抗癫痫作用的新见解：机制路径	74
43.重症患者预防癫痫发作的左乙拉西坦最佳剂量：前瞻性观察研究.....	75
44.顽固性药物拉莫三嗪的药代动力学：黄瓜植物中代谢物的鉴定与分布	76
45.苯巴比妥与苯二氮卓类药物在酒精戒断综合征治疗中的比较	76
46.苯妥英钠引起的紫手套综合症解开了婴儿头发脆弱和癫痫发作的谜团	77
47.基于生理学的机制观察儿童和成人丙戊酸肝毒性差异风险：关注个体发育影响.....	77
48.KLOTHO 可能具有的抗癫痫特性.....	78
49.丙戊酸增强鞘糖脂 GM3 抑制局灶性节段性肾小球硬化症中白蛋白尿和足细胞损伤的进展	78
50.雷帕霉素通过恢复血脑屏障功能障碍、平衡 T 细胞亚群和抑制神经元凋亡发挥抗癫痫作用.....	79
51.快速给药用未稀释的左乙拉西坦负荷剂量.....	79
52.对于智力障碍和非智力障碍的药性癫痫患者，将左乙拉西坦快速换成布瓦西坦：一项自然病例对照研究	80
53.开始服用左乙拉西坦后重新出现严重卡马西平诱发的 DRESS 综合征.....	81
54.生殖经历改变地西洋和氟西汀对雌性大鼠焦虑样行为、恐惧消退和皮质酮水平的影响	81
55.血管紧张素受体阻滞剂在治疗癫痫中的作用：综述	82
56.托吡酯对伴有代谢综合征的隐源性感觉性周围神经病变患者的安全性和有效性：TOPCSPN 随机临床试验	82
57.局部应用加巴喷丁溶液治疗灼口综合征：一项回顾性研究.....	83
58.通过群体药代动力学模型优化托吡酯剂量以实现有效的抗癫痫管理.....	84
59.小儿癫痫中与丙戊酸相关的脑体积损失——病例系列.....	85
60.唑尼沙胺通过抑制蛋白酶体减轻压力过载引起的小鼠心肌肥厚	85

药物监测： 87

1.使用治疗药物监测突出导致伊马替尼治疗失败的被忽视药物间相互作用.....	87
2.癫痫患者辅助生殖技术的成果和管理注意事项.....	87

3. 用于预测荷兰极早产儿长期神经发育结果的早期定性和定量振幅积分脑电图和原始脑电图：一项为期 10 年的队列研究.....	88
4. 新生儿癫痫发作三年后的癫痫发病率和危险因素.....	89
5. 无标记 SERS 测定结合多变量光谱数据分析用于人血清中拉莫三嗪的定量测定.....	89
6. 左乙拉西坦与直接口服抗凝药的相互作用：一项药物警戒研究.....	90
7. 使用液相色谱-串联质谱技术 (LC-MS/MS) 定量检测奥卡西平.....	91
8. 利用 LC-MS/MS 方法同时定量测定人血清中六种抗癫痫药及戊巴比妥.....	91
9. 对育龄期癫痫妇女信息和怀孕期间管理的在线系统的调查：一项为期三年的评估.....	91
10. 利用湍流液相色谱-串联质谱法定量检测血清中抗癫痫药物.....	92
11. 一名患者在丙戊酸与苯丙酮发生意外作用后出现出血并发症.....	92
12. 咖啡因及其与抗癫痫药物的相互作用--临床前数据与临床数据之间有关联吗？.....	93
13. 成人癫痫患者的维生素 D 水平、抗癫痫药物 (ASM) 和癫痫控制情况之间的相互作用.....	93
14. 与抗癫痫药物有关的尿失禁：一项药物警戒研究和已发表病例的回顾.....	94

药物机制研究 96

1. 整合非靶向代谢组学和网络药理学：揭示长期小檗碱治疗 PTZ 诱发癫痫的机制.....	96
2. 环境富集对丙戊酸自闭症大鼠模型中性行为、学习和记忆过程的影响.....	96
3. 用二聚粘合剂功能化的金属纳米粒子实现对大麻二酚的皮摩尔级传感.....	97
4. 大麻二酚在先天免疫细胞中充当分子开关，促进抗炎脂质介质的生物合成.....	97
5. TAT 改良的 MARTENTOXIN 表现出静脉内抗癫痫活性.....	98
6. FRET 发光探针，用于测定基于有机染料共轭铈 (III) 复合物的癫痫大鼠模型中过氧亚硝酸盐的比率成像.....	98
7. 纳摩尔浓度的大麻二酚对通过腺苷 A2A 受体发出的信号有负面影响.....	99
8. 双相障碍和癫痫的病理生理学和在治疗可能在嘌呤代谢中趋同：现有证据的新视角.....	99
9. 碳酸酐酶活性对高频放电过程中海马轴突兴奋性的影响.....	99
10. 唑尼沙胺通过抑制蛋白酶逆转压力过载诱导的小鼠心肌肥大.....	100
11. 雪貂暴露丙戊酸后立即诱导小脑皮质神经元的再生.....	101
12. 褪黑激素通过调节 SRC/PI3K/ERK 信号传导和氧化应激来缓解丙戊酸诱导的神经管缺陷.....	101
13. 新型水溶性神经类固醇具有对有机磷中毒和癫痫持续状态引起的长期神经功能障碍、神经退行性变和神经炎症的神经保护活性.....	102
14. 抗惊厥药的类别和可能的作用机制.....	102
15. SOCRATES: 一种新型的 N-乙基-N-亚硝基脲诱导的患有听源性癫痫的小鼠突变体.....	103
16. 姜黄素通过调节 PPAR- γ 和 ROS 的产生来降低拉莫三嗪诱导的慢性卵巢和子宫毒性.....	103
17. 吡仑帕奈通过 SIRT3/FOXO3A 途径减弱蛛网膜下腔出血后的氧化应激和细胞焦亡.....	104
18. 雷帕霉素通过恢复血脑屏障功能、平衡 T 细胞亚群和抑制神经元凋亡而发挥抗癫痫作用.....	104
19. 环境相关的地西洋干扰了成年日本青鳉鱼 (ORYZIAS LATIPES) 的社交互动和大脑神经递质.....	105
20. 大麻二酚通过调节 NRF2 保护肝脏免受 A-鹅膏蕈碱诱导的细胞凋亡和氧化应激.....	106

21.胡芦巴碱在海人酸癫痫模型中的神经保护作用：行为、生化和功能改变.....	106
22.克霉唑在鱼藤酮诱导的线粒体相关的耐药性癫痫小鼠模型中的辅助抗惊厥作用.....	107
23.用 YKL-06-061 阻断盐诱导激酶可防止小鼠 PTZ 诱导的癫痫发作.....	107
24.MA-5 改善产前暴露于丙戊酸的小鼠的自闭症样行为.....	108
25.3-氨基吡咯烷-2,5-二酮衍生物的化学合成及抗惊厥活性.....	108
26.通过 G 蛋白偶联受体 55 (GPR55) 激活调节 PI3K/AKT/GSK3B 信号级联：产前溶血磷脂酰肌醇可减轻丙戊酸诱导的突触异常和线粒体功能障碍.....	109
27.鼻内和口服左乙拉西坦对 KA 诱导的 SE 大鼠模型中 SV2A 时空分布的影响.....	109
28.N-乙酰半胱氨酸和乙酰左旋肉碱对幼年和成年斑马鱼急性 PTZ 诱导的癫痫发作的影响.....	110
29.大麻二酚及其在人睾丸间质细胞中的主要代谢物诱导细胞凋亡.....	110
30.大麻二酚在 LPS 诱导的星形胶质细胞毒性中的作用：大麻素 1 型受体的可能作用.....	111
31.那可丁对戊四唑诱导的小鼠点燃癫痫模型进展的影响.....	111
32.(-)-A-BISABOLOL 通过靶向炎症和氧化应激对戊四唑诱导的大鼠癫痫发作发挥神经保护作用.....	112
33.I 组和 II 组代谢型谷氨酸受体在产前暴露于丙戊酸的幼鼠的突触中表达上调.....	112
34.抗惊厥药大麻二酚通过脂质暴露的孔域位点对人源电压门控钾通道 KV 7 特异性调节.....	113
35.丹参酮 IIA 通过突触可塑性改善癫痫大鼠认知功能的机制研究.....	114
36.大麻二酚对人中性粒细胞中 1 型和 2 型环氧合酶表达和功能的影响.....	114

药物相关基因研究..... 115

1.结节性硬化症综合征癫痫治疗方法的发展历程.....	115
2.基于病毒载体的癫痫基因疗法：未来会怎样发展？.....	115
3.在 GABA 能神经元中优先表达 SCN1A 可提高小鼠 DRAVET 综合征模型的存活率并改善癫痫表型.....	116
4.UGT1A6 和 UGT2B7 基因多态性的分布模式及其对丙戊酸和卡马西平药代动力学的影响：在巴基斯坦癫痫患者中开展的前瞻性遗传关联研究。.....	116
5.从一名携带 SAMD12 基因 (TTTCA) _N 插入物的家族性皮质肌阵挛性震颤伴癫痫 1 型患者体内生成诱导多能干细胞系(ZJU1013-A).....	117
6.钠通道阻滞剂在 SCN1A THR226MET 病理变异中的应用：一份病例报告.....	117

副作用..... 118

1.EPIDIOLEX 的不良事件：基于 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库的真实药物安全性监测研究.....	118
2.丙戊酸钠诱发的色素沉着：个案报道.....	118
3.瑞典区域多中心研究中患者报告的抗癫痫药物副作用的患病率和性质.....	118
4.丙戊酸和苯丙羟基香豆素之间发生意外相互作用后患者出现出血并发症.....	119
5.丙戊酸相关的高血氨症：系统综述.....	119

6.抗癫痫药物相关的阴茎异常勃起：一项药物监测研究及相关病例综述	120
7.COVID-19 疫苗加强后与拉莫三嗪启动相关的白细胞减少症：病例报告和文献综述.....	121
8.六项加巴喷丁临床试验中发现但未报告的不良事件	121
9.丙戊酸在斑马鱼中诱导孤独症谱系障碍样行为.....	122
10.大麻二酚及其主要代谢产物诱导人类 LEYDIG 细胞的凋亡.....	122
11.一例药物诱发的过敏综合症并发严重 1 型糖尿病和 2 型心肌梗死的病例.....	122
12.严重卡马西平诱发的 DRESS 综合症在使用左乙拉西坦后复发	123
13.拉考沙胺治疗后的新生儿心脏骤停：病例报告.....	123
14.孕期暴露于抗癫痫药物的儿童面部形态与智商缺陷相关.....	124
15.皮肤不良药物反应：全球挑战的区域经验.....	124
16.拉莫三嗪在美国退伍军人群体中的使用及潜在心脏不良反应：一项回顾性评估	125
17.左乙拉西坦与直接口服抗凝药的相互作用：一项药物监测研究.....	126

环境毒理..... 127

1.基于导电 MOF 增强碳纸的多功能 SERS 平台，用于快速、灵敏地监测水产品中的地西洋.....	127
2.水、土壤和植物被废水和污泥中的微污染物污染.....	127
3.评估通过用回收水灌溉在温室中生产的农作物的化学污染	128
4.巴西地表水体中药物和内分泌干扰化合物的生态风险评估	128

新药（中草药）..... 130

1.赛加羚羊角通过调节脑血清素含量、抑制神经炎症对热性惊厥发挥抗惊厥作用	130
2.在小鼠强直阵挛癫痫模型中，异茴芹内酯的抗惊厥作用及其与经典抗癫痫药物和冰片的相互作用：一项等辐射变换研究.....	131
3.癫痫发作的药用植物：重新审视植物成分，药理学和机制	131
4.三角酮在海藻酸诱导的癫痫中的神经保护作用：行为，生化和功能见解.....	132
5.天然产物衍生的治疗耐药癫痫的疗法：从民族药理学到基于证据的医学.....	133

化学药..... 134

1.DINOPONERA QUADRICEPS 蚁毒中的 DINOPONERATOXINS 作为抗癫痫药物的潜在研究.....	134
2.(-)-A-BISABOLOL 对戊四唑诱导的大鼠癫痫的神经保护作用：抗炎和抗氧化效应的评估	134
3.3-氨基吡啶 2,5-二酮衍生物的机械化学合成和抗惊厥活性.....	135
4.新合成的前列酮衍生物的体内抗癫痫研究：基于分子对接研究.....	135

药物研究

吡仑帕奈

1. 吡仑帕奈通过 SIRT3/FOXO3 α 通路减轻蛛网膜下腔出血后的氧化应激和细胞焦亡

Perampanel attenuates oxidative stress and pyroptosis following subarachnoid hemorrhage via the SIRT3/FOXO3 α pathway

Sci Rep. 2023 Dec 3;13(1):21320.

Hongqiao Yang, Changgeng Ding, Ming Cheng, Zhengwei Sheng, Lei Chen, Junhui Chen, Yuhai Wang

蛛网膜下腔出血 (SAH) 最常发生在动脉瘤破裂之后, 由于缺乏有效的治疗手段, 导致很高的致残率和死亡率。其后续阶段, 即早期脑损伤 (EBI), 会促进脑损伤的持续发展, 并最终导致不良预后。作为一种新型抗癫痫药物, 吡仑帕奈对 SAH 后 EBI 的影响尚不清楚。焦亡是一种炎症性程序性细胞死亡过程, 在大多数研究中已被证实加重 SAH 后 EBI 中起重要作用。同样, 氧化应激与神经元焦亡和 SAH 后 EBI 的病理生理机制密切相关, 从而导致 SAH 患者的严重后果。然而, 目前还没有研究确定在 SAH 诱导 EBI 的情况下, 吡仑帕奈是否能减少细胞焦亡和氧化应激。本研究通过血管内穿孔建立了大鼠 SAH 模型, 以评估吡仑帕奈对 SAH 后 EBI 的神经保护作用, 并阐明可能的分子机制。通过神经系统评分、脑水肿检测、FJB 染色、免疫荧光、WB、ELISA 和 ROS 检测等手段, 我们发现吡仑帕奈能改善 SAH 后 24 h 的神经系统评分, 减轻脑水肿和神经元变性; 我们还发现吡仑帕奈能减少 SAH 后 24 h 的氧化应激、神经元焦亡和 SIRT3-FOXO3 α 通路的抑制。当给予 SIRT3 抑制剂 3-TYP 时, 吡仑帕奈对 SIRT3-FOXO3 α 通路、抗氧化应激和神经元焦亡的影响被逆转。综上所述, 我们的数据表明, 吡仑帕奈可通过 SIRT3/FOXO3 α 通路减轻蛛网膜下腔出血后的氧化应激和焦亡。这项研究凸显了吡仑帕奈在蛛网膜下腔出血中的应用价值, 为吡仑帕奈在 SAH 中的临床研究和后期转化奠定了基础。

2. 吡仑帕奈作为老年人癫痫治疗的唯一附加疗法: 对回顾性多中心观察研究中真实世界数据的分组分析

Perampanel as only add-on epilepsy treatment in elderly: A subgroup analysis of real-world data from retrospective, multicenter, observational study

J Neurol Sci. 2023 Dec 15;455:122797.

Angelo Pascarella, Sara Gasparini, Lucia Manzo, Oreste Marsico, Claudia Torino, Domenico Abelardo, Vittoria Cianci, Alfonso Iudice, Francesca Bisulli, Paolo Bonanni, Emanuele Caggia, Alfredo D'Aniello, Carlo Di Bonaventura, Jacopo C

DiFrancesco, Elisabetta Domina, Fedele Dono, Antonio Gambardella, Carla Marini, Alfonso Marrelli, Sara Matricardi, Alessandra Morano, Francesco Paladin, Rosaria Renna, Marta Piccioli, Pasquale Striano, Michele Ascoli, Edoardo Ferlazzo, Umberto Aguglia; PEROC Study Group

介绍：老年人癫痫的药物治疗具有独特性，但有关这一人群的数据却很少。本研究旨在评估在真实世界环境中，作为背景抗癫痫药物（ASM）的附加疗法，老年人使用吡仑帕奈（PER）的有效性和耐受性。

研究方法：我们对先前一项为期 12 个月的成人多中心研究中年龄 ≥ 65 岁的患者进行了亚组分析。在引入 PER 后的 3 个月、6 个月和 12 个月记录了治疗中断情况、癫痫发作频率和不良事件。还按早期（既往 ASM ≤ 1 次）或晚期加用 PER 进行了子分析。

结果：样本包括 65 名受试者（平均年龄：75.7 \pm 7.2 岁），主要患有局灶性癫痫（73.8%）。在所有随访期间，PER 的日平均剂量 ≈ 4 毫克。3、6 和 12 个月的保留率分别为 90.5%、89.6%和 79.4%。在 3 个月、6 个月和 12 个月的随访中，每 28 天发作次数的基线归一化中位数显著下降。引入 PER 一年后，应答率（基线癫痫发作次数减少 $\geq 50\%$ ）为 89.7%，癫痫发作自由率为 72.4%。22 名患者（34.9%）出现了不良反应，其中以头晕和烦躁最为常见。早期添加组（41 名患者，63.1%）和晚期添加组之间未发现重大差异。

结论：在临床实践中，辅助性 PER 在作为老年癫痫患者的唯一附加治疗时有效且耐受性良好，因此是这一年龄段患者的合适治疗选择。

3.中国局灶性癫痫发作患者接受吡仑帕奈单药治疗的疗效和安全性：单中心、前瞻性、真实世界观察研究

Efficacy and safety of Perampanel monotherapy in Chinese patients with focal-onset seizures: A single-center, prospective, real-world observational study

Epilepsia Open. 2023 Dec;8(4):1474-1483.

Haiyan Ma, Haitao Zhu, Fangqing Chen, Yiqing Yang, Xuefeng Qu, Honghao Xu, Lu Yang, Rui Zhang

目的：在中国，对吡仑帕奈单药治疗局灶性癫痫发作（FOS）的疗效和安全性几乎没有研究。本观察性研究旨在评估吡仑帕奈单药治疗中国局灶性癫痫发作患者的疗效和安全性。

研究方法：这项单中心、前瞻性、真实世界观察性研究招募了 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在南京医科大学附属南京脑科医院癫痫门诊就诊的年龄 ≥ 4 岁的 FOS 患者。所有患者均接受了吡仑帕奈单药治疗。计算治疗 6 个月和 12 个月后的癫痫发作痊愈率。记录不良事件（AEs）。

研究结果：70 名 FOS 患者接受了治疗。吡仑帕奈的平均维持剂量为 4.64 \pm 1.55 毫克/天。6 个月和 12 个月的吡仑帕奈单药维持率分别为 78.6% (55/70) 和 70.0% (49/70)。6 个月和 12 个月的癫痫自发率分别为 69.84% (44/63) 和 65.08% (41/63)。局灶至双侧强直阵挛发作患者的 6 个月和 12 个月自发率明显

高于局灶意识受损发作患者 ($P = 0.046$ 和 $P = 0.204$)。26 名患者 (37.1%) 出现了治疗突发不良反应, 最常见的不良反应是头晕。4 名 (5.7%) 患者因 AE 退出了研究。未发现新的安全性问题。

意义: 这是首个关于吡仑帕奈单药治疗中国 FOS 患者疗效和安全性的前瞻性研究, 吡仑帕奈单药治疗年龄 ≥ 4 岁的中国 FOS 患者长达 12 个月, 有效且安全。要进一步评估吡仑帕奈单药疗法的长期疗效和安全性, 还需要更多具有大样本量和更长时间随访的多中心真实世界研究。

4. 静脉注射吡仑帕奈作为日本癫痫患者口服制剂的替代品

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

Epilepsia Open. 2023 Dec;8(4):1369-1382.

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

目的: 吡仑帕奈是一种口服抗癫痫药物, 在日本获准用于 4 岁及以上患者的局灶性癫痫发作 (伴/不伴局灶性至双侧强直阵挛发作) 的单药/辅助治疗。作为辅助疗法, 12 岁及以上患者全身强直-阵挛性发作的治疗也已获得批准。我们评估了静脉注射吡仑帕奈作为口服药物替代品的可行性。

研究方法: 研究 240 (NCT03754582) 是一项关于静脉注射吡仑帕奈的无对照、开放标签研究, 该研究在 21 名日本癫痫患者中进行, 这些患者每天口服 8-12 毫克吡仑帕奈。患者以口服吡仑帕奈的同等日剂量接受 30 分钟静脉注射, 为期 4 天, 然后改回口服吡仑帕奈。在静脉注射和口服吡仑帕奈的过渡过程中, 对安全性、耐受性、血浆浓度和疗效维持情况进行了评估。作为支持性数据, 我们还利用参加研究 050

(NCT03376997) 的日本健康受试者 ($n=18$) 的数据进行了亚组分析, 该研究调查了接受静脉输注 (30 分钟、60 分钟或 90 分钟) 12 毫克吡仑帕奈和单次口服 12 毫克吡仑帕奈片剂的日本健康受试者静脉注射吡仑帕奈的药代动力学和安全性。

研究结果: 在研究 240 中, 30 分钟静脉注射和口服吡仑帕奈之间的转换与吡仑帕奈最大观察浓度的平均变化增加 ≤ 1.4 倍有关。癫痫发作结果表明, 在静脉注射吡仑帕奈 30 分钟之前、期间或之后, 疗效均无显著变化。静脉注射和口服制剂的安全性相似。在研究 050 中, 30 分钟或 60 分钟静脉注射吡仑帕奈的药代动力学进一步证明了日本受试者口服制剂和静脉注射制剂之间的互换性。

意义: 这些结果证明, 对于癫痫患者来说, 30 分钟静脉注射吡仑帕奈可能是口服制剂的一种短期替代疗法。

5. 新一代抗癫痫药物预防对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后延迟神经血管事件的影响

Effects of New-Generation Antiepileptic Drug Prophylaxis on Delayed Neurovascular Events After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

Transl Stroke Res. 2023 Dec;14(6):899-909.

Hidenori Suzuki, Yoichi Miura, Ryuta Yasuda, Tetsushi Yago, Hisashi Mizutani, Tomonori Ichikawa, Takahiro Miyazaki, Yotaro Kitano, Hirofumi Nishikawa, Fumihiro Kawakita, Masashi Fujimoto, Naoki Toma

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (SAH) 后, 癫痫发作和皮质扩散性去极化等神经电紊乱可能会导致延迟性脑缺血 (DCI) 的发生。然而, 抗癫痫药物预防对 SAH 后果的影响仍存在争议。作者研究了预防性服用新一代抗癫痫药物左乙拉西坦和吡仑帕奈是否有利于预防 SAH 后的延迟神经血管事件。这是一项回顾性单中心队列研究, 研究对象是 2013 年至 2021 年期间连续接受 SAH 治疗的 121 例 SAH 患者, 其中包括 56 例世界神经外科医师联合会 IV-V 级入院患者, 这些患者在 SAH 术后 72 小时内接受了动脉瘤闭塞术。预防性抗癫痫药物因研究期限而异: 无 (2013-2015 年), 左乙拉西坦用于癫痫发作高风险患者 (2016-2019 年), 吡仑帕奈用于所有患者 (2020-2021 年)。第 3 个疗程的弥散加权磁共振成像中延迟性脑微梗死发生率最低, 这与 DCI 发生率较低有关。三期患者的其他结局指标相似, 包括血管造影血管痉挛、计算机断层扫描可检测到的延迟性脑梗死、癫痫发作和 3 个月良好结局 (改良兰金量表 0-2) 的发生率。本研究表明, 预防性服用左乙拉西坦和吡仑帕奈与较差的预后无关, 而且吡仑帕奈有可能通过预防 SAH 后的微循环障碍来减少 DCI。有必要进一步研究选择性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸盐受体拮抗剂吡仑帕奈对 SAH 患者的抗 DCI 作用。

6.吡仑帕奈治疗青少年癫痫的疗效和安全性: 荟萃分析

Efficacy and safety of Perampanel for the treatment of epilepsy in adolescents: a meta-analysis

Int J Neurosci. 2023 Dec;133(9):1008-1016.

Ting Wang, Limin Li, Fei Sun, Yonghua Yang, Xiaohong Liu

背景: 本荟萃分析评估了吡仑帕奈 (PER) 治疗青少年癫痫的有效性和安全性。

研究方法: 自 2020 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 10 日, 在 Embase、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、EBSCO 和 CNKI 中进行了关键词检索。符合条件的研究包括随机对照试验 (RCTs) 和病例对照研究, 其中对癫痫患儿进行了 PER 与其他抗癫痫药物 (ASDs) 和/或安慰剂的比较。采用固定效应或随机效应模型计算二分法结果统计的比值比 (OR) 和 95% 置信区间 (95% CI)。

研究结果: 本次荟萃分析共纳入了三项研究, 共 372 名青少年患者。这些研究均使用安慰剂作为对照。与安慰剂相比, PER 在每 28 天的发作频率从基线降低的中位数 (OR = 2.49, 95% CI: 1.25-4.96, $p = 0.009$) 和应答率 (OR = 1.87, 95% CI: 1.15-3.05, $p = 0.01$) 方面显示出更好的疗效; PER 组的这两项指标均有统计学意义的增加。关于不良反应 (AEs), 未发现 PER 与安慰剂之间存在显著差异 (OR = 1.47, 95% CI: 0.92-2.41, $p = 0.11$), PER 最常见的不良反应为头晕 (24.0%)、嗜睡 (15.9%)、头痛 (11.2%)、鼻咽炎 (9.7%)、上呼吸道感染 (7.0%) 和攻击行为 (7.0%)。

结论：根据本研究的结果，PER 对癫痫患儿的疗效优于安慰剂，且 PER 组与安慰剂组的 AEs 相似。PER 显示出良好的疗效和较低的 AEs 风险，可能是治疗小儿癫痫的一种有前途的药物。今后，有必要进行精心设计的大规模研究试验来验证本研究结果。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺通过抑制蛋白酶体减轻压力过载诱导的小鼠心肌肥厚

Zonisamide attenuates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice through proteasome inhibition

Acta Pharmacol Sin. 2023 Dec 14.

Qian Wu, Wan-Jie Liu, Xin-Yu Ma, Ji-Shuo Chang, Xiao-Ya Zhao, Ying-Hua Liu, Xi-Yong Yu

心肌肥厚是心肌的病理性增厚，最终导致心力衰竭。我们曾报道，抗癫痫药物唑尼沙胺可减轻压力过载导致的心肌肥厚和小鼠模型中的糖尿病心肌病。此外，我们还发现抑制蛋白酶体可激活糖原合成激酶 3 (GSK-3)，从而缓解心肌肥厚，这是一种重要的抗肥厚策略。本研究探讨了唑尼沙胺是否能够通过抑制蛋白酶体来预防压力过载导致的心肌肥厚。通过经主动脉缩窄 (TAC) 手术诱发小鼠压力过载导致的心肌肥厚。手术两天后，给小鼠注射唑尼沙胺 (10、20、40 mg·kg⁻¹·d⁻¹, i.g.)，连续四周。我们的研究表明，唑尼沙胺能明显缓解小鼠受损的心脏功能。此外，唑尼沙胺还能明显抑制 TAC 小鼠心脏组织中蛋白酶体的活性以及 20 S 蛋白酶体亚基β型 (PSMB) (PSMB1、PSMB2 和 PSMB5) 和 19 S 蛋白酶体的蛋白酶体调控颗粒 (RPT) (RPT1、RPT4) 的表达水平。在原代新生大鼠心肌细胞 (NRCMs) 中，唑尼沙胺 (0.3 μM) 可防止血管紧张素 II (Ang II) 引发的心肌肥厚，并显著抑制蛋白酶体活性、蛋白酶体亚基和蛋白酶体调控颗粒。在 Ang II 处理的 NRCMs 中，我们发现蛋白酶体诱导剂 18α 甘氨酸 (18α-GA, 2 mg/ml) 消除了唑尼沙胺对心肌肥厚和蛋白酶体的保护作用。此外，唑尼沙胺通过抑制磷酸化的 AKT (蛋白激酶 B, PKB) 和磷酸化的肝激酶 B1/AMP-活化蛋白激酶 (LKB1/AMPKα) 激活 GSK-3，后者是 GSK-3 的上游。唑尼沙胺还抑制了 GSK-3 的下游信号蛋白，包括细胞外信号调节激酶 (ERK) 和 GATA 结合蛋白 4 (GATA4)，这两种蛋白都是肥大因子。总之，这项研究强调了唑尼沙胺作为心肌肥厚新治疗药物的潜力，因为它通过抑制蛋白酶体显示出了强大的抗肥厚潜力。

2. 抗癫痫药物对内侧颞叶癫痫患者认知能力的影响

Cognitive effect of antiseizure medications in medial temporal lobe epilepsy.

Eur J Neurol. 2023.

Cedric Dusanter, Marion Houot, Marie Mere, Marisa Denos, Séverine Samson, Bastien Herlin, Vincent Navarro, Sophie Dupont

背景和目的：抗癫痫药物 (ASMs) 对认知的具体影响是一个内容丰富的研究领域，目前仍有许多问题有待解决。本研究的目的是评估同类癫痫患者的这些影响，以指导临床医生选择最合适的药物。

研究方法：我们回顾性地确定了 287 名伴有海马硬化的内侧颞叶癫痫难治性患者。测量一般认知能力（总体智商、言语智商和表现智商）、工作记忆、外显记忆、执行功能和语言能力的得分与 ASM 类型、数量、剂量和代数（新旧）相关。我们还评估了影响认知能力的不可调节因素，如人口统计学和癫痫相关因素。

结果：关键参数是 ASM 的总数和特定药物，尤其是托吡酯（TPM）和丙戊酸钠（VPA）。确定了 ASM 的四种认知特征：(i)对认知有整体不利影响的药物（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）以及语言功能（唑尼沙胺）；(iii)影响特定和有限领域的单一功能的药物：视觉识别（奥卡西平、拉考沙胺）；以及(iv)没有认知副作用记录的药物。检测时的年龄、癫痫发作时的年龄和发热性癫痫发作史等不可改变的因素也会影响认知能力，并且明显受到 ASM 总数的影响。

结论：我们得出的结论是，ASMs 对认知能力有重大影响。关键参数是 ASM 总数和特定药物，尤其是 TPM 和 VPA。这些结果应有助于减少所接受药物的数量，并避免使用对认知能力不利的药物。

拉考沙胺

1. 拉考沙胺治疗后新生儿心脏骤停：病例报告。

Neonatal Cardiac Arrest Following Lacosamide Treatment: A Case Report.

Pediatr Neurol. 2023.

Melissa Ann Huberman, Carolina Mallar, Paige M Kalika

背景介绍：拉考沙胺是一种抗癫痫药物，已获得美国食品和药物管理局批准，用于治疗一个月以上患者的部分性癫痫发作。拉考沙胺通过选择性地增强蛋白质，诱导钠通道优先缓慢促进到超极化非活性状态。拉考沙胺的耐受性通常很好；但是，临床和非临床研究表明，使用拉考沙胺会产生心脏副作用，包括 PR 延长和房室传导阻滞。

结果：我们介绍了一例三周大的女性新生儿患者，她在妊娠 25 周时出生，在开始使用拉考沙胺治疗后出现二度房室传导阻滞和心脏骤停。该患者因新生儿惊厥并发脑室内出血（二级）和电解质紊乱，正在接受苯巴比妥、左乙拉西坦和苯妥英治疗。在加入拉考沙胺治疗前，患者的心电图无异常，也没有已知的拉考沙胺心脏风险因素。停药后，患者没有再次发作或发生其他心脏事件。

结论：目前正在对拉考沙胺在新生儿中的应用进行评估。这是首次报道新生儿使用拉考沙胺时发生不良心脏事件（房室传导阻滞）。在确定拉考沙胺对新生儿的安全性和有效性时，应评估未来发生不良心脏事件的风险。

2. 血浆置换对拉考沙胺血清水平的影响：病例报告

The effect of plasma exchange on serum levels of lacosamide: A case report

Am J Health Syst Pharm. 2023 Dec 5;80(24):1781-1786.

Bradley J Peters, Andrew E Brown, Nathaniel M Thornton, Jeffrey L Winters, Sarah J Chalmers

目的：我们描述了一例 22 岁男性甲状腺危象患者的病例，该患者需要进行治疗性血浆置换（TPE）。患者的既往病史因癫痫而变得复杂，他服用了拉考沙胺。在治疗性血浆置换过程中，用于指导拉考沙胺用药的证据很少。由于患者的潜在癫痫在甲状腺危象的背景下加剧，我们对拉考沙胺的浓度进行了治疗用药监测，以指导治疗。

总结：我们安排在 TPE 之前立即测量拉考沙胺浓度（5.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ），并在首次测量后 2.5 小时测量拉考沙胺浓度（3.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ），以确定 TPE 清除的拉考沙胺量。利用群体药代动力学参数，我们计算出预期浓度，并将其与测量浓度进行比较。利用这两个值之间的差值来确定通过 TPE 清除的浓度与预期 TPE 后浓度的百分比。我们发现，一次 TPE 治疗可额外清除 20% 的血清拉考沙胺。

结论：与 TPE 后的预期浓度相比，TPE 似乎额外清除了 20% 的拉考沙胺。

3. 抗癫痫药物对内侧颞叶癫痫患者认知能力的影响

Cognitive effect of antiseizure medications in medial temporal lobe epilepsy.

Eur J Neurol. 2023.

Cedric Dusanter, Marion Houot, Marie Mere, Marisa Denos, Séverine Samson, Bastien Herlin, Vincent Navarro, Sophie Dupont

背景和目的：抗癫痫药物（ASMs）对认知的具体影响是一个内容丰富的研究领域，目前仍有许多问题有待解决。本研究的目的是评估同类癫痫患者的这些影响，以指导临床医生选择最合适的药物。

研究方法：我们回顾性地确定了 287 名伴有海马硬化的内侧颞叶癫痫难治性患者。测量一般认知能力（总体智商、言语智商和表现智商）、工作记忆、外显记忆、执行功能和语言能力的得分与 ASM 类型、数量、剂量和代数（新旧）相关。我们还评估了影响认知能力的不可调节因素，如人口统计学和癫痫相关因素。

结果：关键参数是 ASM 的总数和特定药物，尤其是托吡酯（TPM）和丙戊酸钠（VPA）。确定了 ASM 的四种认知特征：(i)对认知有整体不利影响的药物（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）以及语言功能（唑尼沙胺）；(iii)影响特定和有限领域的单一功能的药物：视觉识别（奥卡西平、拉考沙胺）；以及(iv)没有认知副作用记录的药物。检测时的年龄、癫痫发作时的年龄和发热性癫痫发作史等不可改变的因素也会影响认知能力，并且明显受到 ASM 总数的影响。

结论：我们得出的结论是，ASMs 对认知能力有重大影响。关键参数是 ASM 总数和特定药物，尤其是 TPM 和 VPA。这些结果应有助于减少所接受药物的数量，并避免使用对认知能力不利的药物。

4. 涂有壳聚糖的新型拉考沙胺鼻腔含片：靶向大脑控制部分发作的可能途径

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

Int J Pharm X. 2023 Aug 12;6:100206.

Alaa S Tulbah, Mohammed H Elkomy, Randa Mohammed Zaki, Hussein M Eid, Essam M Eissa, Adel A Ali, Heba A Yassin, Basmah Nasser Aldosari, Ibrahim A Naguib, Amira H Hassan

本研究旨在采用薄膜水合法和盒式设计，开发和生产涂有壳聚糖的拉考沙胺载药纳米囊（LCA-CTS-NSM）。我们研究了三个独立因素（Span 60 量、壳聚糖浓度和胆固醇量）对囊泡大小、包被效率、zeta 电位和累积释放（8 小时）的影响。从设计空间中选择了 LCA-CTS-NSM 的最佳配方，并对其形态、体外释放、鼻腔扩散、稳定性、耐受性和体内生物分布进行了评估，以确定鼻内给药后的脑靶向性。结果发现，最佳配方的囊泡尺寸、夹带率、表面电荷和体外释放率分别为 194.3nm、58.3%、+35.6 mV 和 81.3%。此外，它还具有持续释放行为、增强的鼻腔扩散性和更好的物理稳定性。组织病理学测试表明，它没有对鼻粘

膜造成毒性或结构损伤的迹象。它的脑分布明显多于药物溶液。总之，这些数据令人鼓舞，因为它表明了非侵入性鼻内给药 LCA 作为口服或肠道外给药途径替代品的潜力。

5. 钠通道阻滞剂在 SCN1A Thr226Met 病理变异中的应用：病例报告

Use of Sodium Channel Blockers in the Thr226Met Pathologic Variant of SCN1A: A Case Report

Neuropediatrics. 2023 Dec;54(6):417-421.

Brenda Carolina Nájera-Chávez 1, Lea Seeber 1, Klaus Goldhahn 1, Axel Panzer

SCN1A 基因的 Thr226Met 病理变异与早期婴儿发育性癫痫脑病 (EIDEE) 的临床发展有关，这种脑病不同于 Dravet 综合征 (Dravet's Syndrome)。突变通道的电生理机制导致了一种矛盾的功能增益和丧失。先前的研究已描述过使用钠通道阻滞剂 (SCB) 来抵消这种功能增益，它们可以安全地用于携带其他钠通道亚型突变的患者，而不会导致癫痫发作恶化。我们报告了对一名携带 SCN1A 基因 Thr226Met 病理变异的儿童使用 SCB 的情况，这名儿童患有早发型药物抵抗性迁徙性癫痫发作和发育迟缓。拉考沙胺显著降低了癫痫发作频率，但脑电图 (EEG) 显示的癫痫活动仅有轻微改善。采用卡马西平作为附加疗法后，脑电图显示的癫痫活动明显减少，感知运动发育也有所改善。尽管总体临床症状有所改善，但患者还是出现了发热性癫痫发作和右手非癫痫性抽搐。在这例 Thr226Met 变异的 EIDEE 病例中，我们证明了 SCB 的药物干预是有益的，这与目前文献中描述的结果截然不同。我们的报告鼓励携带这种病理变异的患者在疾病早期谨慎使用 SCB。

6. 用于估算散装和药物剂型中拉考沙胺含量的稳定指示型高效液相色谱法的开发与验证

Development and Validation of Stability-Indicating High-Performance Liquid Chromatography Method for Estimation of Lacosamide in Bulk and Its Pharmaceutical Dosage Form

J Chromatogr Sci. 2023 Dec 13;61(10):943-952

Shantilal Padhiyar, Kamlesh M Jivani, Jagat Upadhyay, Tejas Patel, Bhanubhai Suhagia

采用 C18 色谱柱,以磷酸盐缓冲液(pH 4.0):乙腈(体积比为 40:60)为流动相,建立了一种简便、特异、准确、指示性稳定的拉考沙胺反相高效液相色谱分析方法。拉考沙胺的保留时间为 2.7 分钟。拉考沙胺的线性范围为 10-50 µg/mL。拉考沙胺的回收率为 97.37%-99.20%。该药物经酸、碱、氧化、干热和光解降解。降解研究表明,该药物与纯药物的保留时间值差异显著。该方法可成功用于原药和制剂中拉考沙胺的定量分析。

7. 抗癫痫药物与迷走神经刺激的有利组合可改善癫痫患者的健康相关生活质量

Favorable combinations of antiseizure medication with vagus nerve stimulation to improve health-related quality of life in patients with epilepsy

Epilepsy Behav. 2023 Dec 9;150:109562.

Victoria Sauer, Martin Glaser, Erik Ellwardt, Assel Saryyeva, Joachim K Krauss, Florian Ringel, Sergiu Groppa, Yaroslav Winter

背景：迷走神经刺激（VNS）是一种治疗难治性癫痫的非药物疗法，同时还具有抗抑郁作用。目前尚未研究 VNS 与抗癫痫药物（ASM）的特定作用机制对情绪和健康相关生活质量（HrQoL）的有利组合。本研究旨在确定特定 ASM 与 VNS 的有利组合，以改善难治性癫痫患者的 HrQoL 和抑郁状况。

研究方法：我们进行了一项观察性研究，研究对象包括植入 VNS 的难治性癫痫患者（N = 151）。在植入 VNS 后的头 24 个月，所有患者都在接受稳定的 ASM 治疗。我们使用标准化问卷 QOLIE10、EQVAS 和 EQ5D 以及贝克抑郁量表 (BDI) 来评估 HrQoL。我们进行了多元回归分析，以评估 ASM 与 VNS 对 HrQoL 的协同作用。

结果：在两年的随访中（N = 151，年龄为 45.2 ± 17.0 岁），发现 VNS 与 SV2A 调节剂（58.4%）或 AMPA 拮抗剂（44.4%）联合使用可显著改善 BDI 评分（ $p < 0.05$ ）。VNS 与 SV2A 调节剂（布瓦西坦、左乙拉西坦）或慢钠通道抑制剂（醋酸艾司利卡西平、拉考沙胺）联合使用时，HrQoL 明显提高至少 30%（ $p < 0.05$ ）。

结论 我们的研究结果表明，与其他 ASM 相比，SV2A 调节剂或慢钠通道抑制剂与 VNS 联用对 HrQoL 有利影响。除了可能对癫痫发作频率产生协同效应外，VNS 还能改善 SV2A 调节剂的行为副作用，这也是这些组合能改善 HrQoL 的一个重要因素。

醋酸艾司利卡西平

1. 第三代抗癫痫药物的真实世界比较：COMPARE 研究的结果

A real-world comparison among third-generation antiseizure medications: Results from the COMPARE study

Epilepsia, 2023 Dec 5. Advance online publication

Roberti R, Di Gennaro G, Anzellotti F, Arnaldi D, Belcastro V, Beretta S, Boero G, Bonanni P, Canafoglia L, D'Aniello A, Dainese F, De Caro C, Di Gennaro G, Di Giacomo R, DiFrancesco JC, Dono F, Falcicchio G, Ferlazzo E, Foschi N, Franciotta S, Gambardella A, Giordano A, Iannone LF, Labate A, La Neve A, Lattanzi S, Leggio U, Liguori C, Maschio M, Nilo A, Operto FF, Pascarella A, Pauletto G, Renna R, Strigaro G; COMPARE Study Group

目的：关于第三代抗癫痫药物（ASM）的比较数据很少。我们旨在评估和比较布瓦西坦(BRV)、醋酸艾司利卡西平(ESL)、拉考沙胺(LCM)和吡仑帕奈(PER)对癫痫患者(PWE)的疗效。疗效和耐受性作为次要目标进行比较。

方法：这项多中心回顾性研究收集了来自 22 个意大利神经病学/癫痫中心的数据。纳入了所有在 2018 年 1 月至 2021 年 10 月期间开始接受其中一种 ASM 附加治疗的成年 PWE。留存率被确定为有效性指标，并使用卡普兰-梅耶曲线和最佳拟合生存模型进行描述。应答状态和不良事件（AEs）发生率分别用于评估疗效和安全性。不良反应发生几率和药物疗效由两个多层次逻辑模型估算。

结果：共有 960 名患者（女性占 52.92%，年龄中位数为 43 岁）符合纳入标准。他们主要患有结构性癫痫（52.29%），每月发作一次（46.2%），局灶性发作（69.58%）。与 LCM 相比，所有研究的 ASM 均有较高的停药风险，在 BRV 左乙拉西坦（LEV）无效组（[HR] = 1.97, 95%置信区间[CI] = 1.17-3.29）和 PER 组（HR=1.64, 95% CI=1.06-2.55）中，辍学风险具有统计学意义。女性停用 ESL 的风险更高（HR=5.33, 95% CI=1.71-16.61），PER 治疗的癫痫病因不明的患者停用 ESL 的风险也高于结构性病因的患者（HR=1.74, 95% CI=1.05-2.88）。接受过 LEV 治疗的 BRV 与 LCM 相比，疗效几率较低（[OR]= 0.08, 95% CI = 0.01-0.48），而接受过 BRV 和 LEV 治疗的女性（OR = 10.32, 95% CI = 1.55-68.78）与男性相比，疗效较高。PER（OR = 6.93, 95% CI = 3.32-14.44）和 BRV 治疗 LEV 无效患者（OR = 6.80, 95% CI = 2.64-17.52）发生 AEs 的几率高于 LCM。

意义：来自真实世界研究的比较证据可帮助临床医生根据患者的人口统计学和临床特征调整治疗方案。

2. 抗癫痫药物与迷走神经刺激的有利组合可改善癫痫患者的健康相关生活质量

Favorable combinations of antiseizure medication with vagus nerve stimulation to improve health-related quality of life in patients with epilepsy

Epilepsy Behav. 2023 Dec 9:150:109562

Sauer V, Glaser M, Ellwardt E, Saryyeva A, Krauss JK, Ringel F, Groppa S, Winter Y. Favorable

背景：迷走神经刺激（VNS）是一种治疗难治性癫痫的非药物疗法，同时还具有抗抑郁作用。目前尚未研究 VNS 与抗癫痫药物（ASM）的特定作用机制对情绪和健康相关生活质量（HrQoL）的有利组合。我们的目标是确定特定 ASM 与 VNS 的有利组合，以改善难治性癫痫患者的 HrQoL 和抑郁状况。

方法：我们进行了一项观察性研究，研究对象包括植入 VNS 的难治性癫痫患者（151 人）。在植入 VNS 后的头 24 个月，所有患者都在接受稳定的 ASM 治疗。我们使用标准化问卷 QOLIE10、EQVAS 和 EQ5D 以及贝克抑郁量表(BDI) 来评估 HrQoL。为了评估 ASM 与 VNS 对 HrQoL 的协同作用，进行了多元回归分析。

结果：在两年的随访中（N = 151，年龄为 45.2 ± 17.0 岁），发现 VNS 与 SV2A 调节剂（58.4%）或 AMPA 拮抗剂（44.4%）联合使用可显著改善 BDI 评分（ $p < 0.05$ ）。VNS 与 SV2A 调节剂（布瓦西坦、左乙拉西坦）或慢钠通道抑制剂（醋酸艾司利卡西平、拉考沙胺）联合使用时，HrQoL 明显提高至少 30%（ $p < 0.05$ ）。

结论：我们的研究结果表明，与其他 ASM 相比，SV2A 调节剂或慢钠通道抑制剂与 VNS 联用对 HrQoL 有利影响。除了可能对癫痫发作频率产生协同效应外，VNS 对 SV2A 调节剂行为副作用的改善也是这些联合用药改善 HrQoL 的一个重要因素。

3.英国及爱尔兰共和国使用醋酸艾司利卡西平的十三年经验：安全性角度

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

Epileptic Disord. 2023 Dec;25(6):803-814.

Guedes L, Vieira M, Gama H, Magano D, Fernandes M, Calero P, Di Foggia V.

目的：醋酸艾司利卡西平（ESL）是一种每日口服一次的抗癫痫药物。其临床试验的安全性和耐受性大多已得到实际数据的证实。本报告的主要目的是概述 ESL 在英国（UK）和爱尔兰共和国（ROI）的安全性概况。

方法：上市许可持有人从英国和爱尔兰共和国上市后来源（2009 年 10 月至 2022 年 4 月）获得了安全性数据。所有报告均纳入 Argus Safety™ 数据库。所有不良事件(AE)均使用 MedDRA® 24.1 版进行编码。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 年中，估计累计接触患者达 2 210 395 人-年，共收到 183 份报告。在 155 份有效报告中，共报告了 402 例 AE。按系统器官分类（SOC），最常见的 AEs 报告（≥报告总数的 6%）为：神经系统疾病（23.4%），损伤、中毒和手术并发症（18.9%），全身疾病和用药部位状况（12.9%），精神疾病（12.7%）和胃肠道疾病（6.7%）。最常报告（≥报告总数的 2%）的 AE 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% 的事件被归类为严重事件（包括 6 例死亡病例）。

意义：目前的分析支持 ESL 的已知安全性概况，即总体耐受性良好，大多数 AE 不严重。根据疾病本身或参考安全性信息，最常见的不良反应均在意料之中。ESL 仍然是治疗部分性（局灶性）癫痫的相关药物，2022 年 NICE 指南也证实了这一点。

4.接受醋酸艾司利卡西平辅助治疗的局灶性癫痫患者达到持续应答状态的时间

Time to sustained responder status in patients with focal seizures treated with adjunctive eslicarbazepine acetate

Epilepsy Res. 2023 Dec:198:107262.

Cantu D, Pereira A, Hall D, Grinnell T.

快速而持续的临床反应对于改善癫痫的长期疗效至关重要。虽然标准化癫痫发作频率（SSF）比基线降低 50% 经常被作为衡量具有临床意义的疗效的标准，但持续应答（SR）是一种替代方法，可以评估应答的开始时间和持续时间。我们对 3 项类似的辅助性醋酸埃利卡西平（ESL）随机临床试验的汇总数据进行了评估，结果显示，SSF $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 和 100% 的持续反应时间。服用 1-2 种抗癫痫药物剂量稳定的局灶性癫痫发作患者被随机分为安慰剂、ESL 800 毫克/天或 ESL 1200 毫克/天。SR50、SR75、SR90 和 SR100 分别定义为与基线相比，在 12 周的维持期内任何时候出现的 SSF 下降 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 和 100%，并持续到维持期结束。对在维持期头两周内出现 SR50 的患者（早期应答者）和头两周后任何时间点出现 SR50 的患者（后期应答者）进行了安全性信号评估。共有 1221 名患者被纳入此次分析。最早在第 1 天就达到了 SR50（安慰剂组，4.7%；ESL 800 毫克/天组，8.8%；ESL 1200 毫克/天组，10.4%）。84 天后，32.1% 的安慰剂组、46.9% 的 ESL 800 毫克/天组（与安慰剂相比， $p = 0.0002$ ）和 53.7% 的 ESL 1200 毫克/天组（与安慰剂相比， $p < 0.0001$ ）达到了 SR50。与安慰剂相比，ESL 两组的 SR50 开始时间都更早（ $p < 0.0001$ ）。每天 800 毫克和 1200 毫克 ESL 剂量组之间的 SR50 开始时间没有统计学差异。与安慰剂相比，ESL 1200 毫克/天组显著提前达到 SR75（ $p = 0.0001$ ）、SR90（ $p = 0.0019$ ）和 SR100（ $p = 0.0014$ ）。ESL 800 毫克/天组与安慰剂组相比，SR75 的达标时间明显提前（ $p = 0.0188$ ），而 SR90（ $p = 0.0525$ ）和 SR100（ $p = 0.0540$ ）的达标时间呈提前趋势。与安慰剂组相比，ESL 组更多的患者在维持期达到了 SR50，而且 ESL 组患者也比安慰剂组患者更早达到 SR50 和 SR75。此外，接受高剂量 ESL 治疗的患者比接受安慰剂治疗的患者更早达到 SR90 和 SR100。

临床研究

1.意大利一家儿科医院抗癫痫药物的药物警戒研究

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

Eur J Hosp Pharm. 2023 Dec 27;31(1):46-49.doi: 10.1136/ejhpharm-2021-003053.

Nicoletta Monti Guarnieri, Adriana Pompilio, Carla Marini, Giovanni Battista Ortenzi, Emanuela Andresciani, Angela Maria Felicita Garzone, Maria Consuelo Ieracitano, Carlo Polidori.

目标：癫痫的标准治疗方法是正确使用抗癫痫药物（ASM）以防止癫痫复发。然而，有关新型抗癫痫药物安全性的信息却很少。这项研究试图通过建立一个儿科医院抗癫痫药物使用情况和药物不良反应（ADRs）报告数据库来填补这一空白。

方法：这项观察性单中心研究于2018年1月至2020年12月在意大利安科纳 Salesi Paediatric 儿科医院进行，记录了该院神经精神科治疗的儿科癫痫患者的 ASM 治疗类型以及所有发生的 ADR。

结果：该病房共收治了519名确诊为癫痫的患者，其中362人（69.7%）接受了ASM治疗。丙戊酸是最常用的处方药（29.96%），其次是左乙拉西坦（13.97%）和卡马西平（9.16%）。我们记录了20名患者的24例不良反应，其中一半（12例）发生在多药治疗中。在与单药治疗相关的不良反应中，25%（n=6）由卡马西平诱发；12.5%（n=3）与丙戊酸、氯硝西洋或拉莫三嗪相关；8.3%（n=2）与吡仑帕奈、氯巴占或左乙拉西坦相关；而观察到其中一名患者因氨己烯酸、一名患者因乙琥胺、一名患者因大麻酚而出现不良反应。患者年龄中位数为7.5岁，大多数不良反应并不严重。

结论：在3年的观察期内，6%使用ASM的癫痫患者出现了一种或多种不良反应。在这些不良反应中，约四分之一是卡马西平引起的，其中两例为严重不良反应。半数的不良反应发生在多药治疗中，常见药物包括丙戊酸和司替戊醇。我们通过此研究希望通过医院药剂师和医生的合作来开展积极的药物警戒，从而对治疗管理的改进有帮助。

关键词：文献；药物相关副作用和不良反应；药物监测；循证医学；医院药物系统；医疗质量。

2.姑息治疗中的癫痫发作：布瓦西坦

Seizures in Palliative Medicine: Buvastin

BMJ Support Palliat Care. December 7, 2023;13 (E2): E308-E310.doi:10.1136/bmjspcare-2021-003228.

LattanziS, Trinka E, Russo E, Del GiovaneC, MatricardiS, MelettiS, Striano P, Damavandi PT, Silvestrini M, Brigo F.

约有 13% 的癌症患者会出现癫痫发作，当家人目睹这种情况时可能会感到痛苦。对于那些常规抗癫痫药物无法控制发作的患者，可以使用注射器驱动器皮下注射咪达唑仑已达到控制发作，但可能会导致镇静状态。布瓦西坦 (Brivaracetam) 是一种较新的抗癫痫药物，作为辅助疗法用于治疗伴有或不伴有继发性全身化的部分性发作已获得许可，并限制用于难治性癫痫患者。与左乙拉西坦相比，它的行为或精神副作用较少，药物相互作用发生率极低，单次注射器给药可容纳最大剂量。这里我们介绍了 2019 年至 2020 年在姑息治疗专科住院患者中成功使用皮下注射布瓦西坦来控制癫痫发作的三个病例。布瓦西坦剂量从口服到皮下的转换为 1:1，注射器驱动剂量从 150 毫克到 300 毫克/24 小时不等，均已成功使用，且未观察到不良反应。

关键字：药物管理；临终关怀；神经系统疾病；发作。

3.吡仑帕奈治疗青少年癫痫的疗效和安全性：荟萃分析

Efficacy and safety of pirampanide in adolescent epilepsy: a meta-analysis.

International journal of neuroscience. Dec 2023;133 (9): 1008-1016. doi: 10.1080/00207454.2022.2032045.

Ting Wang, Limin Li, Fei Sun, Yonghua Yang, Xiaohong Liu

背景：本荟萃分析评估了吡仑帕奈 (PER) 治疗青少年癫痫的有效性和安全性。

方法：在 Embase、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、EBSCO 和 CNKI 等数据库中进行时间范围为 2020 年 1 月 1 日至 2020 年 10 月 10 日的关键词检索。符合条件的研究包括随机对照试验 (RCT) 和病例对照研究，其中将 PER 与其他抗癫痫药物 (ASD) 和/或安慰剂在癫痫患儿中进行了比较。采用固定效应或随机效应模型计算二分法结果统计的比值比 (OR) 和 95% 置信区间 (95% CI)。

结果：本次荟萃分析共纳入了三项研究，其中共有 372 名青少年患者接受了治疗。这些研究均使用安慰剂作为对照。与安慰剂相比，PER 给药组每 28 天发作频率从基线中位数 (OR = 2.49, 95% CI: 1.25-4.96, $p = 0.009$) 和应答率的降低 (OR = 1.87, 95% CI: 1.15-3.05, $p = 0.01$) 方面显示出更好的疗效，且这两项指标均有统计学意义的增加。关于不良反应 (AEs)，PER 最常见的不良反应为头晕 (24.0%)、嗜睡 (15.9%)、头痛 (11.2%)、鼻咽炎 (9.7%)、上呼吸道感染 (7.0%) 和攻击行为 (7.0%)。研究未发现 PER 与安慰剂之间存在显著差异 (OR = 1.47, 95% CI: 0.92-2.41, $p = 0.11$)。

结论：根据本研究的结果，PER 对癫痫患儿的疗效优于安慰剂，且 PER 组与安慰剂组的 AEs 相似。PER 显示出良好的疗效和较低的 AEs 风险，可能是治疗小儿癫痫的一种具有前景的药物。今后，有必要精准设计的大规模研究试验来验证本研究结果。

关键字：癫痫；青少年；疗效；荟萃分析；吡仑帕奈；安全。

4.眼睑肌张力障碍癫痫 (Jeavons 综合征) 的预后因素

Prognostic factors in epilepsy with eyelid myoclonia (Jeavons syndrome)

Rev Neurol (Paris). 2023 Dec;179(10):1081-1085.doi: 10.1016/j.neurol.2023.04.005.

A Nilo, A Crespel, P Genton, G Macorig, G L Gigli, P Gélisse

目的：描述 40 名伴有眼睑肌张力障碍或 Jeavons 综合征的癫痫患者耐药性的预后因素。

方法：对法国两家三级医疗中心进行回顾性分析。

结果：40 名患者【31 名女性，9 名男性；癫痫发病时的平均年龄：6.2±3.4 岁（范围：1-15 岁）】被纳入研究。半数患者（20/40）至少在一年内所有类型的癫痫发作得到缓解。在治疗有效的患者中，自癫痫发病起平均 13.85±13.43 年（范围：1-44 年）后才摆脱癫痫发作。智力残疾和较早发病（≤5 岁）是癫痫发作控制不佳的最有力预测因素（分别为 P=0.003 和 P=0.005）。如果考虑到发病年龄，早发性癫痫患者（≤5 岁）比 5 年后发病的患者更容易出现智力障碍、精神并发症、失神和严重的难治性癫痫风险（70% 对 30%，P=0.01）。在最近一次随访中，15 名患者（37.5%）服用一种药物，16 名患者（40%）服用两种药物，7 名患者（17.5%）服用两种以上药物。最常服用的药物是丙戊酸钠（23/40，57.7%），其次是左乙拉西坦（16/40，40%）和拉莫三嗪（14/40，35%）。

结论：Jeavons 综合征患者的药物耐受率很高，需要长期治疗。癫痫发病早和存在智力障碍似乎是癫痫发作控制不佳的最相关预测因素，这表明可以使用基因检测来确定具体病因，或许还能调整治疗策略。

关键词：耐药性；眼睑肌张力障碍；全身遗传性癫痫；Jeavons 综合征。

5. 静脉注射吡仑帕奈作为日本癫痫患者口服制剂的替代药物

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

Epilepsia Open. 2023 Dec;8(4):1369-1382. doi: 10.1002/epi4.12804.

Ryosuke Hanaya, Yuichi Kubota, Masahiro Mizobuchi, Koji Iida, Tomonori Ono, Hiromichi Motooka, Naoki Nakano, Ayataka Fujimoto, Masaki Iwasaki, Masafumi Fukuda, Akihiko Kondo, Katsuhisa Urano, Shintaro Yamamuro, Kohei Yamaguchi, Kisaki Onishi, Leock Y Ngo, Yushi Inoue

目的：吡仑帕奈是一种口服抗癫痫药物，已在日本获准用于 4 岁及以上患者的局灶性癫痫发作（伴/不伴局灶性至双侧强直-阵挛性发作）的单药/辅助治疗。且 12 岁及以上患者全身强直-阵挛性发作的辅助治疗也已获得批准。我们评估了静脉注射吡仑帕奈作为口服药物替代品的可行性。

方法：研究 240 (NCT03754582) 是一项关于静脉注射吡仑帕奈的无对照、开放标签研究，21 名日本癫痫患者接受了每天 8-12 毫克的稳定剂量口服吡仑帕奈。患者以口服吡仑帕奈的同等日剂量接受 30 分钟静脉输注 4 天，然后改回口服吡仑帕奈。在静脉注射和口服吡仑帕奈的过渡过程中，对安全性、耐受性、血浆浓度和疗效维持情况进行了评估。研究 050 (NCT03376997) 为对健康受试者静脉输注（30 分钟、60 分钟或 90 分钟）12 毫克吡仑帕奈和单次口服 12 毫克吡仑帕奈片剂的药代动力学和安全性进行了研究。

结果：在研究 240 中，30 分钟静脉注射和口服吡仑帕奈之间的过渡与吡仑帕奈最大观察浓度的平均变化增加 ≤ 1.4 倍有关。癫痫发作结果表明，在静脉注射吡仑帕奈 30 分钟之前、期间或之后，疗效均无显著变化。静脉注射和口服制剂的安全性相似。在研究 050 中，30 分钟或 60 分钟静脉注射吡仑帕奈的药代动力学进一步证明了日本受试者口服制剂和静脉注射制剂之间的可互换性。

意义：这些结果支持 30 分钟静脉输注吡仑帕奈可能成为癫痫患者口服制剂的短期替代品。

关键词：抗癫痫药物；局灶性发作；全身强直阵挛发作；培南帕尼；药代动力学。

6. 新一代抗癫痫药预防对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后延迟神经血管事件的影响

Effects of New-Generation Antiepileptic Drug Prophylaxis on Delayed Neurovascular Events After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage.

Transl Stroke Res. 2023 Dec;14(6):899-909. doi: 10.1007/s12975-022-01101-9. Epub 2022 Nov 5.

Hidenori Suzuki, Yoichi Miura, Ryuta Yasuda, Tetsushi Yago, Hisashi Mizutani, Tomonori Ichikawa, Takahiro Miyazaki, Yotaro Kitano, Hirofumi Nishikawa, Fumihiro Kawakita, Masashi Fujimoto, Naoki Toma.

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (SAH) 后，癫痫发作和皮质扩散性去极化等神经电紊乱可能会导致延迟性脑缺血 (DCI) 的发生。然而，抗癫痫药物预防对 SAH 预后的影响仍存在争议。作者研究了预防性服用新一代抗癫痫药物左乙拉西坦和吡仑帕奈是否有利于预防 SAH 后的延迟神经血管事件。这是一项回顾性单中心队列研究，研究对象是 2013 年至 2021 年期间连续接受治疗的 121 例 SAH 患者，其中包括 56 例世界神经外科医师联合会 IV-V 级入院患者，这些患者在 SAH 术后 72 小时内接受了动脉瘤栓塞术。预防性抗癫痫药物因研究期限而异：第一疗程为不用药用药 (2013-2015 年)，第二疗程为左乙拉西坦用于癫痫发作高风险患者 (2016-2019 年)，第三疗程为吡仑帕奈用于该期限内所有患者 (2020-2021 年)。结果提示第 3 个疗程的弥散加权磁共振成像中延迟性脑微梗死发生率最低，这与 DCI 发生率较低有关。其他结果指标在 3 个疗程中相似，包括血管造影血管痉挛、计算机断层扫描可检测到的延迟性脑梗塞、癫痫发作和 3 个月良好结局 (修正的 Rankin 量表 0 - 2) 的发生率。本研究表明，预防性服用左乙拉西坦和吡仑帕奈与更差的预后无关，而且吡仑帕奈可能通过防止 SAH 后的微循环障碍来减少 DCI。接下来有必要进一步研究选择性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸盐受体拮抗剂吡仑帕奈在 SAH 患者中的抗 DCI 作用。

关键词：抗癫痫药物 脑微梗死 延迟性脑缺血 左乙拉西坦 培南帕奈 蛛网膜下腔出血

7. 耐药局灶性癫痫患者抗癫痫药物治疗的实际效果

Real-world antiseizure medication treatment outcomes in drug-resistant focal epilepsy patients

Epilepsia Open. 2023 Dec;8(4):1556-1565. doi: 10.1002/epi4.12845.

Hind T Hatoum, Steve Arcona, Jianbin Mao, Surrey Walton.

目的：收集耐药局灶性癫痫患者抗癫痫药物 (ASM) 治疗模式及相关结果的真实世界证据。

方法：收集 2014 年初至 2019 年底的医疗保险报销单。患者选择标准包括国际疾病分类（ICD）代码和有记录的 ASM 使用情况。记录了首次（指数）ASM 疗程的患者人口统计学基线、ASM 和抢救药物使用模式以及相关的患者预后。第一个疗程失败、第二个疗程又失败的患者被视为耐药患者。进行了多变量分析，以确定积极或消极治疗结果的风险和其他特征。

结果：研究队列由 46474 名患者组成，平均年龄为 47.23 岁（标准差：16.94）。左乙拉西坦是首次使用最多的 ASM（37.94%）。基线时，87.14% 的患者在研究确诊前曾接受过 ASM 治疗。37.86% 的患者存在精神合并症。经过第一年的 ASM 治疗后，34.61% 的患者坚持使用其指数疗法，5.91% 的患者无癫痫发作。首次 ASM 治疗失败的患者有 12868 人（27.69%）。首次和第二次 ASM 治疗失败的耐药患者有 6335 人（49.23%）。成功接受第二次治疗和无癫痫发作的患者比例分别为 21.32% 和 3.65%。患者开始使用拉莫三嗪或卡马西平（相对于左乙拉西坦）、基线使用指数 ASM、抢救药物、年龄较大或性别为男性都会降低治疗失败的风险。而合并症较多、合并精神疾病、头痛或肿瘤则会增加治疗失败的风险。基线使用指数 ASM、抑郁发作或焦虑症都会增加第二次 ASM 治疗失败的风险。

意义：总体而言，报告的研究结果表明，患者的基线病史和早期选择 ASM 都会影响治疗结果。研究结果表明，抗癫痫药物治疗耐药局灶性癫痫患者具有复杂性，因此需要开展更多研究，以确定最佳治疗方法，实现对患者有利的治疗效果。

关键词：抗癫痫药物；耐药性；局灶性癫痫；真实世界证据；风险特征。

8.在开放标签扩展获取计划中，对高纯度大麻二酚和抗癫痫药物之间潜在药物相互作用的最终分析

Final analysis of potential drug-drug interactions between highly purified cannabidiol and anti-seizure medications in an open-label expanded access program.

Epilepsia Open. 2023 Dec;8(4):1405-1412. doi: 10.1002/epi4.12815.

Tyler E Gaston, E Martina Bebin, Gary R Cutter, Leslie Grayson, Jerzy P Szaflarski

目的：本研究旨在评估高纯度大麻二酚（CBD）与抗癫痫药物（ASMs）之间潜在的药物相互作用。

方法：我们的研究小组以前曾报告过，在一个开放标签扩大使用计划中，在接受大麻二酚治疗的成人和儿童样本中，发现几种 ASMs 的血清水平随着大麻二酚剂量的增加而升高。我们分析了随着时间推移及观察次数的增加是否会导致潜在的相互作用发生变化，以及潜在的相互作用是否与入组时间、人口统计学或不良反应的总体评级有关。

结果：在 169 名参与者（80 名成人）中，随着基于体重增加的 CBD 剂量的增加，成人组和儿童组中氯巴占和 N-去甲氯巴占、游离丙戊酸钠、非氨酯和托吡酯的血清水平、仅儿童组中左乙拉西坦的血清水平以及仅成

人组中吡仑帕奈的血清水平都会相应增加。这些水平的变化与入组时间、生理性别和不良事件档案评分没有关联。

意义：本研究证实了之前发现的一些 ASM 与 CBD 的相互作用，并发现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比较小，而且时间与这一结果无相关性。

关键词：抗癫痫药物；大麻二酚；药物相互作用；耐药性癫痫。

9.人类癫痫项目中抗癫痫药物的使用模式

Patterns of antiseizure medication utilization in the Human Epilepsy Project.

Epilepsia. 2023 Dec;64(12):3196-3204.doi: 10.1111/epi.17802.

Jonah Fox, Sarah Barnard, Shruti H Agashe, Manisha G Holmes, Barry Gida, Pavel Klein, Bassel W Abou-Khalil, Jacqueline French; Human Epilepsy Project Investigators.

目的：本研究旨在确定新诊断的局灶性癫痫患者最初开始单药治疗时使用抗癫痫药物（ASM）的自然病史和模式。

方法：数据来自人类癫痫项目。使用 Cox 比例危险模型评估了最常见的首次开立处方 ASM 单一疗法持续时间之间的差异。受试者被分为三组：单药治疗组、连续单药治疗组和多药治疗组。

结果：共有 443 名患者被纳入分析，中位年龄为 32 岁（四分位数间距 [IQR] = 20-44），中位随访时间为 3.2 年（四分位数间距 [IQR] = 2.4-4.2）；161 名患者（36.3%）在最后一次随访时仍在最初开立处方的 ASM 单一疗法。患者使用初始 ASM 单一疗法的平均持续时间（SEM）和中位数（IQR）分别为 2.1（2.0-2.2）年和 1.9（.3-3.5）年。最常开立的初始 ASM 是左乙拉西坦（254 例，57.3%），其次是拉莫三嗪（77 例，17.4%）、奥卡西平（38 例，8.6%）和卡马西平（24 例，5.4%）。在没有继续接受初始单药治疗的患者中，167 人（59.2%）过渡到另一种 ASM 作为单药治疗（连续单药治疗），115 人（40.8%）最终接受了多药治疗。与左乙拉西坦（平均=2.0 年，中位数=1.5 年）相比，拉莫三嗪（平均=2.8 年，中位数=3.1 年）作为首次开立处方药物时，患者的坚持服用时间明显更长（危险比=1.5，95%置信区间=1.0-2.2）。随着研究的深入，服用拉莫三嗪、卡马西平和奥卡西平以及其他钠通道药物的患者比例从三分之一多一点（154 人，34.8%）增加到三分之二以上（303 人，68.4%）。

意义：略多于三分之一的局灶性癫痫患者仍在最初使用首次开立处方的 ASM 单一疗法。约有五分之三的患者转而接受另一种 ASM 的单药治疗，而约有五分之一的患者最终接受了多药治疗。与左乙拉西坦相比，如果将拉莫三嗪作为最初的单药治疗，患者接受拉莫三嗪治疗的时间会更长。

关键字：自然病史；多重疗法；序贯单药治疗。

10. 人类癫痫项目中抗癫痫药物的使用模式

Lamotrigine use and potential for adverse cardiac effects: A retrospective evaluation in a Veteran population.

Epilepsy Behav. 2023 Dec;149:109496. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109496.

Alexis Biehl, Maralena Taube, Robert J Kotloski, Karen Kopacek, John Jones, Barry E Gidal

目的：确定拉莫三嗪（LTG）对退伍军人这一特别易感人群的心律和传导异常的影响。

背景：2020年10月，美国食品和药物管理局（FDA）在拉莫三嗪（Lamictal™）的标签上新增了一项关于其可能导致心律和传导异常的警告。这一警告是在体外数据显示拉莫三嗪在临床可达到的浓度下会产生IB级抗心律失常作用后提出的。然而，目前尚不清楚体外研究结果是否会导致不良的临床结果。我们的目的是评估易感人群中出现不良临床结果的证据，并检查拉莫三嗪与心律失常之间关联的细微迹象。

方法：我们利用2017年1月10日至2021年6月7日期间的记录进行了回顾性病历审查，确定了威廉-米德尔顿退伍军人纪念医院开具拉莫三嗪处方的患者。收集的数据包括：开始使用或停用拉莫三嗪的日期、处方期间的拉莫三嗪剂量和最大拉莫三嗪剂量、任何与心脏相关的ICD-10-CM代码或心脏病诊治史、任何异常或变化的心电图、任何已知可能导致心脏异常的同时处方药物、任何心脏病死亡病例。这项回顾性病历审查已获得威斯康星大学马迪分校的批准。

结果：233名患者（189名男性）被开具了拉莫三嗪处方，其中41.2%的患者（n = 96）在开具拉莫三嗪处方时进行了心电图检查。患者的平均年龄为 64.3 ± 13.0 （29至90岁）岁，拉莫三嗪的平均最大日剂量为 250.8 ± 148.2 毫克（25至800毫克）。近一半的患者（47.9%，46/96）在服用拉莫三嗪的同时还服用了钠通道阻断药物。84名患者（87.5%，84/96）确诊为心脏病，12名患者（12.5%，12/96）未确诊为心脏病。共有12例患者在回顾期内死亡，其中2例死于充血性心力衰竭。有四例没有死因信息，临床治疗中未发现与LTG相关的心脏不良反应，但有5例患者出现皮疹。共有7例（7.3%，7/96）患者的心电图异常可能与拉莫三嗪有关，其中7.1%（6/84）的患者确诊为心脏疾病，8.3%（1/12）的患者未确诊为心脏疾病。

结论：根据体外研究，美国食品药品监督管理局最近发出警告，建议谨慎对待与拉莫三嗪相关的心脏并发症，但其临床影响尚不确定。尽管我们选择了一个特别易受影响的人群，但这一回顾性病历总结并未发现任何因心律或传导原因导致的死亡病例，也未发现与拉莫三嗪相关的明确的心脏并发症。即使采用宽指征标准（包括任何PR或QTc延长）来检查细微的影响，也只发现了较低的潜在并发症发生率（<10%）。由于纳入的患者人数较少且研究为回顾性，本研究的广泛意义受到了限制。因此，有必要开展进一步研究，以评估心脏并发症与使用拉莫三嗪之间的联系，包括同时使用其他钠通道阻滞剂和精神药物等药物的作用。

关键词：不良反应；抗癫痫药物；心脏病；癫痫；拉莫三嗪。

11.左乙拉西坦与直接口服抗凝剂的相互作用：药物警戒研究

Levetiracetam Interaction with Direct Oral Anticoagulants: A Pharmacovigilance Study

CNS Drugs. 2023 Dec;37(12):1111-1121. doi: 10.1007/s40263-023-01052-1.

Mohammed Abou Kaoud , Ran Nissan, Amitai Segev, Avi Sabbag, David Orion , Elad Maor

背景：左乙拉西坦被广泛用于治疗中风后癫痫。然而，人们怀疑它具有 P-糖蛋白 (P-gp) 诱导特性，因此有可能与直接口服抗凝药 (DOACs) 发生重大相互作用。我们旨在寻找左乙拉西坦与 DOACs 的缺血性中风信号。

方法：在这项回顾性药物警戒研究中，我们使用 FAERS 数据库来识别与 DOACs 和同时使用左乙拉西坦相关的缺血性中风事件。我们通过调整后的报告几率比 (adjROR) 和缩窄率 95% 置信区间的下界来评估报告比例失调的情况。当缩窄率为正值时，特定不良事件发生的风险高于单独使用这些相同药物时单个风险的总和。

结果：我们发现公邮阿哌沙班、达比加群、依度沙班和利伐沙班分别有 1841 例 (1.5%)、3731 例 (5.3%)、338 例 (4.9%) 和 1723 例 (1.3%) 缺血性卒中报告。DOACs 与左乙拉西坦之间相互作用效应的临界值为 3.57 (95% CI 2.81-4.58)。缩窄分析检测出每种 DOACs 与左乙拉西坦之间存在交互作用。当检测出血性中风时，逻辑模型和缩窄分析未能检测到相互作用。经典酶诱导剂卡马西平的显著增加加强了我们的结果 (adjROR; 8.47, 95% CI 5.37-13.36)。

结论：我们的研究显示了左乙拉西坦与 DOACs 相互作用的强烈信号。我们的发现建议实施药物监测策略。

12.吡仑帕奈作为老年人唯一的附加癫痫治疗：回顾性、多中心、观察性研究真实世界数据的亚组分析

Perampanel as only add-on epilepsy treatment in elderly: A subgroup analysis of real-world data from retrospective, multicenter, observational study

J Neurol Sci. 2023 Dec 15;455:122797. doi: 10.1016/j.jns.2023.122797.

Angelo Pascarella, Sara Gasparini, Lucia Manzo, Oreste Marsico, Claudia Torino et al, PEROC Study Group

引言：老年人癫痫的药物治疗具有独特性，但有关这一人群的数据却很少。本研究旨在评估在真实世界环境中，老年人仅在已有抗癫痫药物 (ASM) 基础上加用吡仑帕奈 (PER) 的有效性和耐受性。方法：我们对先前一项为期 12 个月的成人多中心研究中年龄 ≥ 65 岁的患者进行了亚组分析。在引入 PER 后的 3、6 和 12 个月记录了治疗中断情况、癫痫发作频率和不良事件。此外，还按早期 (既往 ASM ≤ 1 次) 或晚期加用 PER 进行了亚组分析。

结果：样本包括 65 名受试者（平均年龄：75.7 ± 7.2 岁），主要患为局灶性癫痫（73.8%）。在所有随访期间，PER 的日平均剂量≈4 毫克。3、6 和 12 个月的保留率分别为 90.5%、89.6%和 79.4%。在 3 个月、6 个月和 12 个月的随访中，每 28 天发作次数的基线归一化中位数显著下降。采用 PER 一年后，应答率（基线癫痫发作频率减少≥50%）为 89.7%，癫痫发作终止率为 72.4%。22 名患者（34.9%）出现了不良反应，其中以头晕和烦躁最为常见。早期组（41 名患者，63.1%）和晚期添加组之间未发现重大差异。

结论：在临床实践中，在老年癫痫患者仅作为附加治疗时，辅助 PER 有效且耐受良好，因此 PER 是这一年龄段患者的合适治疗选择。

关键词：抗癫痫药物；早期添加；易激惹；真实世界证据；癫痫发作终止率。

13.抗癫痫药物对内侧颞叶癫痫患者认知能力的影响

Cognitive effect of antiseizure medications in medial temporal lobe epilepsy

Eur J Neurol. 2023 Dec;30(12):3692-3702.doi: 10.1111/ene.16050.

Cedric Dusanter, Marion Houot, Marie Mere, Marisa Denos, Séverine Samson, Bastien Herlin, Vincent Navarro, Sophie Dupon

背景和目的：抗癫痫药物（ASMs）对认知的具体影响是一个内容丰富的研究领域，目前仍有许多问题有待解决。本研究的目的是评估同类癫痫患者的这些影响，以指导临床医生选择最合适的药物。

方法：我们回顾性地确定了 287 名伴有海马硬化的内侧颞叶癫痫难治性患者。测量一般认知能力（总体智商、言语智商和表现智商）、工作记忆、外显记忆、执行功能和语言能力的得分与 ASM 类型、数量、剂量和代数（新旧）相关。我们还评估了影响认知能力的不可调节因素，如人口统计学和癫痫相关因素。

结果：关键参数是 ASM 的总数和特定药物，尤其是托吡酯（TPM）和丙戊酸钠（VPA）。确定了 ASM 的四种认知特征：(i)对认知有整体不利影响的药物（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）以及语言功能（唑尼沙胺）；(iii)影响特定和有限领域的单一功能的药物：视觉识别（奥卡西平、拉科沙胺）；以及(iv)没有认知副作用记录的药物。检测时的年龄、癫痫发作时的年龄和发热性癫痫发作史等不可改变的因素也会影响认知能力，而 ASMs 的总数对认知能力的影响尤为显著。

结论：我们得出结论，ASMs 对认知能力有显著影响。关键参数是 ASM 总数和特定药物，尤其是 TPM 和 VPA。这些结果应有助于减少所接受药物的数量，并避免使用对认知能力不利的药物。

关键词：抗癫痫药物；认知；海马硬化；颞叶内侧癫痫。

14.局灶性耐药性癫痫患者的特征：一项回顾性队列研究

Characterising people with focal drug-resistant epilepsy: A retrospective cohort study

Epilepsy Behav. 2023 Dec;149:109540. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109540.

Caroline Benoist, Simona Boccaletti, John Paul Leach, Agnese Cattaneo, Anna Chaplin, Luis Antunes, Franca Heiman, Josemir W Sander.

目的：描述六个欧洲国家局灶性耐药癫痫（F-DRE）患者的人口统计学、临床特征、药物治疗结果、医疗资源利用率和不良结局情况。

方法：我们使用了来自六个欧洲国家（比利时、西班牙、意大利、法国、英国和德国）初级医疗/专科医疗数据库的电子病历数据，以确定抗癫痫药物（ASM）治疗无效的患者（确诊 F-DRE 时年龄 ≥ 18 岁）。我们对这些患者进行了随访，从他们确诊癫痫开始，直至死亡、最后一次记录日期或研究结束。我们使用描述性分析来描述 F-DRE 队列的特征，并按国家报告结果。

研究共纳入 170 名 F-DRE 患者（平均年龄 52.5 岁；55.4% 为女性）。所有国家从首次诊断到随访结束的中位随访时间为 95.5 个月。2021 年诊断出 F-DRE 的概率从意大利的 8.8% 到德国的 18.2% 不等。在所有国家中，最常见的合并症是精神疾病，而最常见的精神疾病是抑郁症（26.7%）和焦虑症（11.8%）。从癫痫诊断到首次 ASM 失败的中位时间从法国的 5.9（4.2-10.2）个月到西班牙的 12.6（5.8-20.4）个月不等。在所有国家，左乙拉西坦和拉莫三嗪是最常用的 ASM 单一疗法。除英国外，F-DRE 诊断后向全科医生咨询的频率高于癫痫诊断后向全科医生咨询的频率。

意义：没有一种 ASM 最适合所有 F-DRE 患者，必须考虑 ASM 的风险和益处。并发症是管理策略中不可分割的一部分且会推动药物的选择。

关键词：抗癫痫药物；合并症；局灶性癫痫发作。

15.迷走神经刺激系统的修复和移除：25 年的经验

Revision and removal of vagus nerve stimulation systems: twenty-five years' experience.

Acta Neurochir (Wien). 2023 Dec;165(12):3913-3920. doi: 10.1007/s00701-023-05875-1.

Lydia Kaoutzani, Liam V Goldman, Keaton Piper, Manish Kumar, Fernando L Vale

背景：癫痫是一种以反复发作为特征的疾病，是一种常见的慢性神经系统疾病。抗癫痫药物（AED）是治疗癫痫的主要药物。迷走神经刺激（VNS）手术是治疗药物难治性癫痫（DRE）的辅助疗法。VNS 修复和植入物移除手术仍然很常见。

方法：我们利用单一的神经外科医生癫痫手术数据登记册，对总共 824 例 VNS 手术进行了回顾性分析。患者被转诊至两家四级综合癫痫中心（从 1997 年 8 月 8 日至 2022 年 8 月 8 日）进行评估。患者被分为四组：新装置植入、修复手术、移除手术和因发生器寿命终止而更换电池。主要终点是分析导致患者接受翻修和移除手术的原因。同时还计算了从指数手术到移除手术的时间段。

结果：接受所有类型手术的患者年龄中位数为 34 岁。修复手术的主要原因是设备故障，其次是患者对外观不满意。修复手术的性别差异没有统计学意义。接受修复手术患者的中位年龄和体重指数（BMI）分别为 38 岁和 26。另一方面，移除手术的主要原因是缺乏疗效，其次是对外观不满意。保留率分析表明，43%的 VNS 装置保留了 5 年，50%的 VNS 装置保留了 1533 天或 4.2 年。

结论：VNS 疗法安全且耐受性良好。VNS 修复和移除手术的发生率低于 5%。更重要的是，在初始手术时注意细节和良好的手术技巧可提高患者的满意度，最大限度地减少进一步手术的需要，并提高对 VNS 技术的接受程度。

关键词：耐药性癫痫；移除手术；修复手术；迷走神经刺激术。

16.急诊科急性躁动治疗中屈哌啶醇和咪达唑仑与氟哌啶醇和劳拉西泮的比较

Comparison of Droperidol and Midazolam Versus Haloperidol and Lorazepam for Acute Agitation Management in the Emergency Department

Ann Pharmacother. 2023 Dec;57(12):1367-1374.doi: 10.1177/10600280231163192.

Patrick J Allen, Kendra E Johanson, Kelly R Reveles, Luke A Neff, Ashley E Lock

背景：在急诊科（ED）就诊的患者中，急性躁动患者占 2.6%。迄今为止，急性躁动的治疗标准尚未确立。很少有研究对抗精神病药和苯二氮卓类药物的组合进行评估。

目的：本研究旨在评估在急诊室患者中使用肌肉注射（IM）达哌啶醇和咪达唑仑（D+M）与 IM 氟哌啶醇和劳拉西泮（H+L）联合治疗急性躁动的有效性和安全性。

方法：这是一项单中心回顾性病历研究，研究对象是 2020 年 7 月至 2021 年 10 月期间因急性躁动而到一家大型学术性急诊室就诊的患者。主要结果是在联合用药后 60 分钟内需要额外服用镇静药物的患者比例。次要结果包括重复给药的平均时间和急诊室出院前所需重复给药的平均次数。

结果：共有 306 名患者被纳入分析：D+M 组 102 人，H+L 组 204 人。D+M 组和 H+L 组分别有 7 名（6.9%）和 28 名（13.8%）患者在 60 分钟内重复用药（ $P = 0.065$ ）。共有 28.4% 的 D+M 患者和 30.9% 的 H+L 患者在急诊室就诊期间需要重复用药。D+M 和 H+L 患者重复用药的时间分别为 12 分钟和 24 分钟（ $P = 0.22$ ）。两组的不良事件发生率均为 2.9%。

结论和相关性：与 IM H+L 相比，IM D+M 可降低急性躁动药物的重复用药率，但这并不具有统计学意义。两种疗法都很安全，不良事件发生率较低。

关键词：急性躁动；抗精神病药；苯二氮卓；达哌啶醇和咪达唑仑；急诊科；氟哌啶醇和劳拉西泮。

17. 颞顶叶脑室外入路靶向丘脑前核的深部脑刺激：机构经验

Temporo-Parietal Extraventricular Approach for Deep Brain Stimulation Targeting the Anterior Nucleus of the Thalamus: Institutional Experience

Neurosurgery. 2023 Dec 1;93(6):1393-1406.doi: 10.1227/neu.0000000000002600.

Veronica Parisi, Nicholas M Gregg, Brian N Lundstrom, Juan Luis Alcala-Zermeno, Gregory Worrell, Panagiotis Kerezoudis, Sanjeet S Grewal, Benjamin H Brinkmann, Erik H Middlebrooks, Jamie J Van Gompel

背景和目的：丘脑前核（ANT）是脑深部刺激（DBS）治疗耐药性癫痫（DRE）的常见靶点。然而，由于丘脑前核独特的解剖结构，其手术方法仍具有挑战性。本研究旨在总结我们采用后颞顶叶室外（TPEV）方法针对 ANT 进行 DBS 治疗 DRE 的经验。

方法：我们对 2011 年 1 月至 2021 年 2 月间使用 TPEV 方法接受 ANT-DBS 治疗的 DRE 患者进行了回顾性分析。随访至少 6 个月的受试者符合条件。使用导联-DBS 评估了针对 ANT 前腹核（AV）的最终导联位置和活动触点数量。确定平均发作频率减少百分比和应答率（发作频率减少 $\geq 50\%$ ）。

结果：共纳入 31 名患者（平均年龄：32.9 岁；女性患者占 52%）。平均随访时间为 27.6 个月 ± 13.9 （29, 16-36）个月。发作频率减少的平均百分比为 65% ± 26 （75, 50-82）。31 名参与者中有 26 人（83%）有反应， $P < 0.001$ 。两名受试者（6%）在最后一次评估时至少 6 个月没有癫痫发作。17/31 名受试者（55%）的抗癫痫药物剂量和/或数量有所减少。在双侧房室放置至少一个触点的成功率为 87%（27/31 名患者）。有反应者组的房室主动触点数量明显较多，为 3.1 ± 1.3 （3, 2-4）vs 1.8 ± 1.1 （2, 1-2.5）； $P = 0.041$ ，主动触点数量与癫痫发作减少百分比呈正相关； $r = 0.445$, $R^2 = 0.198$, $P = 0.012$ 。

结论：TPEV 轨迹是一种安全有效的针对 ANT 进行 DBS 的方法。未来的研究需要将临床结果和目标准确性与标准方法进行比较。

18. 醋酸艾司利卡西平辅助治疗的局灶性癫痫患者达到持续应答状态的时间

Time to sustained responder status in patients with focal seizures treated with adjunctive eslicarbazepine acetate

Epilepsy Res. 2023 Dec;198:107262. doi: 10.1016/j.epilepsyres.

David Cantu, Ana Pereira, Diane Hall, Todd Grinnell

快速而持续的临床反应对于改善癫痫的长期疗效至关重要。标准化癫痫发作频率（SSF）比基线降低 50% 通常被认为是衡量具有临床意义的疗效的标准，而持续应答（SR）是一种替代方法，可以评估应答的开始时间和持续时间。我们对 3 项类似的辅助性醋酸艾司利卡西平（ESL）随机临床试验的汇总数据进行了评估，结果显示的是 SSF $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 和 100% 的持续应答时间。服用 1-2 种剂量稳定抗癫痫药物的局灶性癫痫发作患者被随机分为安慰剂、ESL 800 毫克/天或 ESL 1200 毫克/天 3 组。SR50、SR75、SR90 和 SR100 分别定义为与基线相比，在 12 周的维持期内任何时候出现的 SSF 下降 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 和

100%，并持续到维持期结束。对在维持期头两周内出现 SR50 的患者（早期应答者）和头两周后任何时间点出现 SR50 的患者（晚期应答者）进行了安全性信号评估。共有 1221 名患者被纳入此次分析。最早在第 1 天就达到了 SR50（安慰剂组，4.7%；ESL 800 毫克/天组，8.8%；ESL 1200 毫克/天组，10.4%）。84 天后，32.1% 的安慰剂组、46.9% 的 ESL 800 毫克/天组（与安慰剂相比， $p = 0.0002$ ）和 53.7% 的 ESL 1200 毫克/天组（与安慰剂相比， $p < 0.0001$ ）达到了 SR50。与安慰剂相比，ESL 两组的 SR50 开始时间都更早（ $p < 0.0001$ ）。每天 800 毫克和 1200 毫克 ESL 剂量组之间的 SR50 开始时间没有统计学差异。与安慰剂相比，ESL 1200 毫克/天组明显提前达到 SR75（ $p = 0.0001$ ）、SR90（ $p = 0.0019$ ）和 SR100（ $p = 0.0014$ ）。ESL 800 毫克/天组与安慰剂组相比，SR75 的达标时间明显提前（ $p = 0.0188$ ），而 SR90（ $p = 0.0525$ ）和 SR100（ $p = 0.0540$ ）的达标时间呈提前趋势。与安慰剂组相比，ESL 组更多的患者在维持期达到了 SR50，而且 ESL 组患者也比安慰剂组患者更早达到 SR50 和 SR75。此外，接受 ESL 高剂量治疗的患者比接受安慰剂治疗的患者更早达到 SR90 和 SR100。

关键词：局灶性癫痫；持续反应。

19.妊娠期超难治性癫痫持续状态的电休克治疗病例报告和文献复习

Electroconvulsive therapy for super refractory status epilepticus in pregnancy: case report and review of literature

Int J Neurosci. 2023 Dec;133(10):1109-1119. doi: 10.1080/00207454.2022.2050371.

Laveena Singla, Manan Shah, Debra Moore-Hill, Peter Rosenquist, Klepper Alfredo Garcia

目的：我们旨在描述使用电休克疗法（ECT）治疗妊娠期超级难治性癫痫持续状态（SRSE）的情况，并回顾有关 ECT 治疗难治性癫痫状态的实用性和安全性的文献。

背景：癫痫持续状态（SE）是神经重症监护领域常见的急症。鉴于大多数抗癫痫药物（AEDs）对胎儿发育的影响，妊娠期癫痫持续状态的药物治疗非常具有挑战性。尽管有越来越多的证据表明电休克疗法可用于癫痫持续状态，但有关其在妊娠期的效用的数据却很缺乏。

设计/方法：一名有癫痫病史的 21 岁白种女性在妊娠 8 周时因突然停用抗癫痫药物而出现癫痫持续状态（SE）。患者接受了苯二氮卓和左乙拉西坦的标准治疗方案，并在 30 天内逐步增加了约 10 种抗癫痫药物。癫痫持续状态对镇静剂超反应较差。第 31 天，她接受了电休克疗法，一次电休克疗法后，脑电图（EEG）模式明显改善，癫痫持续状态得到缓解。我们查阅了 PubMed，并整理了涉及使用电休克疗法治疗癫痫持续状态的病例报告，重点关注各种混杂因素的差异，尤其是癫痫状态的病因和年龄组。

结论：我们的病例是首例使用电休克疗法成功治疗妊娠期 SRSE 的病例。虽然大多数 AEDs 在妊娠期间会给母体和胎儿带来很大风险，但 ECT 可能是治疗妊娠期间歇性癫痫持续状态的一线疗法。

关键词：电休克疗法；癫痫持续状态；妊娠；癫痫发作。

20.使用深度学习预测罕见结节性硬化症复合体相关癫痫患儿的抗惊厥药物治疗

Predicting Antiseizure Medication Treatment in Children with Rare Tuberos Sclerosis Complex-Related Epilepsy Using Deep Learning.

AJNR Am J Neuroradiol. 2023 Dec;44(12):1373-1383.doi: 10.3174/ajnr.A8053.

Haifeng Wang, Zhanqi Hu, Dian Jiang, Rongbo Lin, Cailei Zhao, Xia Zhao, Yihang Zhou, Yanjie Zhu, Hongwu Zeng, Dong Liang, Jianxiang Liao, Zhicheng Li

背景和目的：结节性硬化症是一种罕见的多系统遗传病，但适当的药物治疗使许多儿童患者获得了积极的治疗结果。本研究旨在预测结节性硬化症相关癫痫患儿抗癫痫药物治疗的有效性。

材料与方法：我们进行了一项回顾性研究，涉及 300 名患有结节性硬化症相关癫痫的儿童。研究包括临床数据、T2WI 和 FLAIR 图像分析。临床数据包括性别、发病年龄、成像年龄、婴儿痉挛症和抗癫痫药物数量。为了预测抗癫痫药物治疗方案，我们开发了一种名为 WAE-Net 的多技术深度学习的方法。该方法使用了多对比度磁共振成像和临床数据。我们将 T2WI 和 FLAIR 图像合并为 FLAIR3，以增强结节性硬化症病灶与正常脑组织之间的对比度。我们利用一个包含上述变量的全连接网络模拟了一个基于临床数据的模型。之后，我们创建了一个基于 ResNet3D 架构的加权平均集合网络作为最终模型。

结果：实验表明，两种药物治疗结果的发病年龄、成像年龄、婴儿痉挛和抗癫痫药物治疗次数存在显著差异 ($P < 0.05$)。FLAIR3 融合技术能准确定位结节性硬化症病灶，在测试队列中，该方法的性能（曲线下面积 = 0.908，准确率为 0.847）在对比方法中最好。

结论：所提出的方法可以预测罕见结节性硬化综合相关癫痫患儿的抗癫痫药物治疗，可作为未来研究的有力基线。

21.使用无标记 SERS 分析法与多元光谱数据分析相结合对人血清中拉莫三嗪进行定量分析

Label-free SERS assay combined with multivariate spectral data analysis for lamotrigine quantification in human serum

Mikrochim Acta. 2023 Dec 1;190(12):495.doi: 10.1007/s00604-023-06085-3.

Isidro Badillo-Ramírez, Selina A J Janssen, Gohar Soufi, Roman Slipets, Kinga ZÓr, Anja Boisen

考虑到临床上需要一种更省时省力、更具成本效益的方法来检测拉莫三嗪 (LTG) 浓度，我们开发了一种基于表面增强拉曼散射 (SERS) 的快速、稳健的无标记检测方法，用于定量检测人血清中的拉莫三嗪含量。本文介绍了所开发检测方法的优化和应用情况，展示了以下内容 (i) 探索从人血清中分离 LTG 的不同方法；(ii) 在有序金纳米柱 SERS 基质上实施分子吸附步骤；(iii) 利用定制的紧凑型拉曼光谱仪对 SERS 基质进行快速扫描；(iv) 利用单变量和多变量光谱数据分析开发 LTG 定量方法。我们的研究结果首次显示了基于 SERS 的 LTG 表征及其在人血清中的无标记鉴定。我们发现，将小型化固相萃取作为样品预处理与 SERS 检测相结合

合，并使用多元模型，是在 9.5 到 75 μM 的线性范围内定量人血清中 LTG 的最佳策略，LoD 和 LoQ 分别为 3.2 μM 和 9.5 μM ，覆盖了推荐的临床治疗窗口浓度。我们还表明，所开发的检测方法可以在其他药物同时服用的情况下对人血清中的 LTG 进行定量，从而证明了无标记 SERS 的稳健性。该传感方法和仪器可进一步自动化并集成到设备中，从而推进实际临床环境中的药物监测工作。

关键词：抗癫痫药物；无标记传感；拉莫三嗪；拉曼光谱仪；SERS

22.拉莫三嗪治疗情绪障碍：关于处方习惯和验血方法的快讯调查

Lamotrigine in mood disorders: Flash survey on prescribing habits and blood tests practices

Encephale. 2023 Dec;49(6):640-644.doi: 10.1016/j.encep.2023.04.005.

Margot Chouchana, Julie Smati, Vanessa Bloch, Jean-Eudes Fontan, Bruno Etain, Clément Delage

目的：在双相情感障碍和抑郁障碍中，拉莫三嗪的治疗药物监测记录很少。为了评估拉莫三嗪在法国精神科医生中的使用情况，我们通过快讯调查对拉莫三嗪的处方习惯、治疗监测和剂量调整进行了探讨。

方法：双相情感障碍和难治性抑郁症专家中心网络和巴黎公立医院援助协会精神病学委员会发表了一项调查。问题受根据情绪障碍开处方的频率、血浆水平的频率、治疗监测、剂量调整以及皮肤病风险的限制。结果：在 99 名做出回复的医院精神科医生中，66 人在大学医院工作，62 人工作时间超过 5 年。总体而言，对 2 型双相情感障碍患者开立拉莫三嗪的频率（经常：51%）高于 1 型双相情感障碍（经常：22%）患者。皮肤毒性是 15%（13 人）受访者开处方的主要障碍。近三分之二的处方者（61%，n=59）对拉莫三嗪进行了测定，其中 50%（n=29）进行了系统测定。然而，其中 40% 的开立处方者对最佳血浆浓度没有意见。总共有 22%（人数=13）的患者处方总是根据测定结果调整剂量。80%（47 人）的处方医生将临床反应作为调整剂量的首要依据，17%（10 人）的处方医生将不良反应作为调整剂量的首要依据，只有 4%（2 人）的处方医生将血药浓度作为调整剂量的首要依据。

结论：尽管许多精神科医生报告使用拉莫三嗪的血浆剂量，但很少有人使用血浆水平结果来调整剂量，许多人对血浆浓度的目标值没有任何看法。这说明在双相情感障碍和抑郁障碍中使用拉莫三嗪的治疗药理学监测方面缺乏数据和建议。

23.西班牙癫痫跨治疗线管理的临床和经济影响：真实生活数据库分析

Clinical and economic implications of epilepsy management across treatment lines in Spain: a real-life database analysis

J Neurol. 2023 Dec;270(12):5945-5957.doi: 10.1007/s00415-023-11958-x.

Rafael Toledano, Vicente Villanueva, Manuel Toledo, Joel Sabaniego, Paloma Pérez-Domper

背景：癫痫是一种以反复发作为特征的慢性脑部疾病。我们调查了西班牙各治疗线癫痫病的实际管理情况，包括医疗资源使用（HRU）和相关成本。

方法：这是一项对 2016 年 1 月至 2021 年 12 月期间癫痫患者开立抗癫痫药物（ASM）处方的真实数据进行的回顾性研究。根据患者在招募期间的治疗路线（1 线、2 线、3 线和 4 线）对其进行分组。分析基线期（开始治疗前 6 个月）的人口统计学和临床特征、合并症和伴随药物；分析随访期的抗癫痫治疗、伴随药物、HRU 和相关费用。

结果：研究共纳入 5006 名患者。治疗时间随着治疗线的推进而缩短（平均±标准差推进时间：从一线到二线为 523.2 ± 279.1 天；从二线到三线为 351.6 ± 194.4 天；从三线到四线为 272.7 ± 139.3 天）。在后续治疗线中发现了显著的 HRU 差异，包括入院和病假患者的增加。调整后每位患者的平均总成本（95% CI）为：一线 2974 欧元/年（2773-3175），四线 5735 欧元/年（5043-6428）。调整后的直接费用和总费用随着后续治疗线的增加而增加；各组间总费用的平均差异为 2761 欧元（ $p < 0.001$ ）。最高的直接费用与癫痫药物治疗、住院天数和专家门诊有关。

结论：我们的数据显示，在后续的癫痫治疗过程中，资源的使用和相关费用会逐渐增加。

关键词：抗癫痫药物；抗癫痫药物；耐药性癫痫；医疗资源；真实数据；治疗方案。

24.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：安全视角

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

Epileptic Disord. 2023 Dec;25(6):803-814.doi: 10.1002/epd2.20146.

Luís Guedes, Mariana Vieira, Helena Gama, Daniel Magano, Maria Fernandes, Patricia Calero, Valentina Di Foggia

目的：醋酸艾司利卡西平（ESL）是一种每日口服一次的抗癫痫药物。其临床试验的安全性和耐受性大多已得到实际数据的证实。本报告的主要目的是概述 ESL 在英国（UK）和爱尔兰共和国（ROI）的安全性概况。

方法：上市许可持有人从英国和爱尔兰共和国上市后来源（2009 年 10 月至 2022 年 4 月）的药物使用获得了安全性数据。所有报告均纳入 Argus Safety™ 数据库。所有不良事件（AE）均使用 MedDRA® 24.1 版进行编码。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 年中，估计累计接触患者达 2210395 人/年，共收到 183 份报告。在 155 份有效报告中，共报告了 402 例 AE。按系统器官分类（SOC），最常见的 AEs 报告（≥报告总数的 6%）为：神经系统疾病（23.4%），损伤、中毒和手术并发症（18.9%），全身疾病和用药部位状况（12.9%），精神疾病（12.7%）和胃肠道疾病（6.7%）。最常报告（≥报告总数的 2%）的 AE 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% 的事件被归类为严重事件 (包括 6 例死亡病例)。

意义：目前的分析支持 ESL 已知的安全性特征，即总体耐受性良好，大多数 AE 不严重。根据疾病本身或参考安全性信息，最常见的不良反应均在意料之中。ESL 仍然是治疗部分性 (局灶性) 癫痫的相关药物，这一点也得到了 2022 年 NICE 指南的证实。

关键词：药物相关副作用和不良反应；醋酸艾司利卡西平；上市后；产品监测。

25. 妊娠期使用抗癫痫药物联合疗法与丙戊酸钠单一疗法发生重大先天畸形的风险比较。

Comparative Risk of Major Congenital Malformations With Antiseizure Medication Combinations vs Valproate Monotherapy in Pregnancy

Neurology. Epub 2023 Dec 26.;102(2):e207996. doi: 10.1212/WNL.0000000000207996.

Jacqueline M Cohen, Silje Alvestad, Elizabeth A Suarez, Andrea Schaffer, Randi M Selmer, Alys Havard, Brian T Bateman, Carolyn E Cesta, Helga Zoega, Ingvild Odsbu, Krista F Huybrechts, Lars J Kjerpeseth, Loreen Straub, Maarit K Leinonen, Marte-Helene Bjørk, Mette Nørgaard, Mika Gissler, Sinna P Ulrichsen, Sonia Hernandez-Diaz, Torbjörn Tomson, Kari Furu

背景和目的：妊娠期应避免使用丙戊酸钠，但它是治疗全身性癫痫最有效的药物。替代治疗可能需要联合使用其他药物。我们的目的是描述作为丙戊酸钠替代药物的抗癫痫药物 (ASM) 组合在妊娠头三个月的使用情况，并确定与丙戊酸钠单药治疗相比，特定组合是否与较低的重大先天性畸形 (MCM) 风险相关。

方法：我们利用丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典的相关国家登记资料以及美国和澳大利亚新南威尔士州的行政医疗数据，开展了一项基于人群的队列研究。我们描述了 2000 年至 2020 年癫痫孕妇在怀孕头三个月使用 ASM 组合的情况。我们比较了妊娠头三个月接触 ASM 组合与丙戊酸钠单药治疗、低剂量丙戊酸钠加拉莫三嗪或左乙拉西坦与高剂量丙戊酸钠 ($\geq 1,000$ 毫克/天) 后发生 MCM 的风险。我们使用对数二叉回归法和倾向得分加权法计算了每个数据集的调整风险比 (aRR) 和 95% CI。结果采用固定效应荟萃分析法进行汇总。结果：在 780 万例总妊娠中确定的 50905 例癫痫患者妊娠中，788 例使用了拉莫三嗪和左乙拉西坦，291 例使用了拉莫三嗪和托吡酯，208 例使用了左乙拉西坦和托吡酯，80 例使用了拉莫三嗪和唑尼沙胺，91 例使用了左乙拉西坦和唑尼沙胺。在排除了使用其他 ASMs、已知致畸剂或因感染或遗传原因确诊为 MCM 的孕妇后，我们对 587 例接受拉莫三嗪-左乙拉西坦双联疗法的孕妇、186 例接受拉莫三嗪-托吡酯双联疗法的孕妇和 1959 例接受丙戊酸钠单联疗法的孕妇进行了比较。汇总的 aRR 分别为 0.41 (95% CI 0.24-0.69) 和 1.26 (0.71-2.23)。使用低剂量丙戊酸钠的二联疗法并不常见，与高剂量丙戊酸钠单药疗法的比较尚无定论，但表明联合疗法的风险较低。其他联合疗法过于罕见，无法进行安全性比较分析。

讨论：与丙戊酸钠单药治疗相比，拉莫三嗪-左乙拉西坦双药治疗在妊娠头三个月发生中枢神经母细胞瘤的风险降低了 60%，而拉莫三嗪-托吡酯并没有降低风险。与丙戊酸钠相比，拉莫三嗪和左乙拉西坦联合疗法在治疗育龄期癫痫患者的 MCM 方面可能更受青睐，但这种联合疗法是否与丙戊酸钠一样有效仍有待确定。

证据分类：这项研究提供了 II 级证据，表明在妊娠头三个月接受治疗的癫痫患者中，拉莫三嗪-左乙拉西坦双疗法的重大先天性畸形风险低于丙戊酸钠单独治疗，但丙戊酸钠单药治疗风险与拉莫三嗪-托吡酯类似。

26.成人癫痫患者的维生素 D 水平、抗癫痫药物 (ASM) 和癫痫发作控制之间的相互作用。

Interaction between vitamin D level, antiseizure medications (ASM) and seizure control in epilepsy adult patients.

Rev Neurol (Paris). 2023 Dec;179(10):1111-1117.doi: 10.1016/j.neurol.2023.04.007.

V A Leandro-Merhi, G M de Almeida Souza Tedrus, G G Jacober de Moraes , M N Ravelli

目的：调查成年癫痫患者 (APE) 的维生素 D 水平以及与癫痫发作控制相关的因素。

方法：对神经病学诊所常规门诊随访的成人癫痫患者进行横断面研究。对临床变量、抗癫痫药物 (ASM) 和维生素 D 水平进行了调查。数据分析采用 χ^2 或 Fisher's 精确检验、Mann-Whitney、Spearman's 相关系数、ROC 曲线以及单变量和多元 logistic 回归分析。

结果：平均年龄为 (46.5 ± 15.1) 岁，病程为 (27.5 ± 17.0) 年；52.7% (49 人) 的患者使用过一种 ASM，47.3% (44 人) 的患者使用过 \geq 两种 ASM。根据 ASM 的数量，维生素 D 水平存在明显差异，使用单个 ASM 的患者维生素 D 水平更高 (26.02 ± 10.22 对 22.50 ± 8.69 ; $P=0.048$)。

在 logistic 回归中，当维生素 D 水平设定为 20ng/mL 时，使用单一 ASM 的患者癫痫发作得到控制的几率是使用 ≥ 2 种 ASM 患者的 6.99 倍。当维生素 D 水平设定为 40ng/mL 时，ASM 的数量不会改变癫痫发作的控制情况。维生素 D 与病程、患者年龄和首次癫痫发作时的年龄之间没有相关性。在 logistic 回归分析中观察到，充足的维生素 D 水平不会影响潜在的癫痫发作控制。

结论：33% 的患者存在维生素 D 缺乏症 (数值低于 20ng/mL)，80% 的患者维生素 D 水平低于推荐值 (30ng/mL)。当 ASM 的使用与不同的维生素 D 水平相关联时，APE 患者癫痫发作控制的概率会发生变化。维生素 D 水平和癫痫内在因素与未能有效控制癫痫发作有关。

关键字：癫痫；癫痫发作控制；使用抗惊厥药物；维生素 D。

27.瑞典区域多中心研究中患者报告的抗癫痫药物副作用的患病率和性质

Prevalence and nature of patient-reported antiseizure medication side effects in a Swedish regional multi-center study

Seizure. 2023 Dec;113:23-27.doi: 10.1016/j.seizure.2023.10.016.

Johan Zelano, Olha Nika, Fredrik Asztely, David Larsson, Klara Andersson, Kerstin Andrén

目的：副作用是癫痫治疗的主要临床问题之一。我们评估了瑞典西部一项大型地区性多中心观察研究参与者的 ASM 副作用发生率，旨在确定风险因素，并盘点不同 ASM 方案副作用的性质。

方法：横断面分析 2020 年 12 月至 2023 年 3 月期间一项地区性观察研究招募的 406 名成年参与者的调查结果和临床特征。半数参与者已无癫痫发作一年。第二代或较新的 ASM 控制最为常见。

结果：共有 164 名患者 (40%，95%CI: 36-45) 报告了副作用。报告副作用的患者年龄较轻 (中位 41 岁对 47 岁, $p = 0.015$)，在过去一年中更频繁地经历癫痫发作 ($p = 0.02$)，更经常接受 ASM 多药治疗 ($p < 0.01$)。在回归模型中，ASM 多药疗法和年龄是重要的风险因素，但解释价值较低。最常见的副作用是疲倦，其次是认知症状。

结论：我们的研究结果表明，副作用在癫痫治疗中仍然很常见，因此应避免不必要的多药治疗。除了数量或 ASM 外，很难预测哪些人会出现副作用，因此需要对个体的易感性进行更多研究。

关键词：癫痫；副作用；治疗。

28.Epidiolex 的不良事件：基于 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库的真实世界药物安全性监测研究

Adverse events of epidiolex: A real-world drug safety surveillance study based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database

Asian J Psychiatr. 2023 Dec;90:103828.doi: 10.1016/j.ajp.2023.103828.

Qin Zhou, Zhiqiang Du, Kankan Qu, Yuan Shen, Ying Jiang, Haohao Zhu, Xiuhong Zhang

Epidiolex 是美国食品及药物管理局批准的第一种含有大麻提取物的药物，可治疗 Dravet 和 Lennox-Gastaut 综合征。本研究使用 FAERS 数据库中 2018 年至 2023 年间的数据库，分析了 13,275 例与 Epidiolex 相关的不良事件。通过计算方法 (ROR、PRR、BCPNN、EBGM)，我们发现现实世界中的不良反应与 Epidiolex 药物说明书中的不良反应基本一致。然而，癫痫发作集群、血酮体减少、皮层视力损害、咽反射亢进和言语贫乏是以前未列出的潜在新副作用，需要进一步关注药物安全性。

关键词：药物不良事件；大麻二酚；Epidiolex；FDA 不良事件报告系统；真实世界数据分析。

29.托吡酯在隐源性感觉周围神经病变伴代谢综合征患者中的安全性和有效性：TopCSPN 随机临床试验

Safety and Efficacy of Topiramate in Individuals With Cryptogenic Sensory Peripheral Neuropathy With Metabolic Syndrome: The TopCSPN Randomized Clinical Trial

JAMA Neurol. 2023 Dec 1;80(12):1334-1343.doi: 10.1001/jamaneurol.

A Gordon Smith, J Robinson Singleton, Adrienne Aperghis, Christopher S Coffey, Peter Creigh, Merit Cudkowicz, Robin Conwit, Dixie Ecklund, Janel K Fedler, Anna Gudjonsdottir, Peter Hauer, David N Herrmann, Marianne Kearney, John Kissel, Elizabeth Klingner, Adam Quick, Cathy Revere, Amro Stino; NeuroNEXT NN108 TopCSPN Study Team

重要性： 隐源性感觉性周围神经病（CSPN）发病率很高，通常会因神经性疼痛而致残。代谢综合征及其组成部分会增加神经病变的风险。饮食和锻炼虽有前景，但因部分患者依从性差而受到限制。

目的： 确定托吡酯是否能减缓表皮内神经纤维密度（IENFD）和/或使用诺福克生活质量-糖尿病神经病变（NQOL-DN）量表测量的神经病变特异性生活质量的下降。

设计、设备和参与者： 托吡酯作为 CSPN 的疾病调节疗法（TopCSPN）是一项双盲、安慰剂对照、随机临床试验，于 2018 年 2 月至 2021 年 10 月期间进行。TopCSPN 在美国国立卫生研究院资助的神经科学临床试验卓越网络（NeuroNEXT）的 20 个研究点进行。18 至 80 岁患有 CSPN 和代谢综合征的患者接受筛查，并按体重指数（ <30 vs ≥ 30 ）随机分配，体重指数的计算方法是体重（公斤）除以身高（米）的平方。如果患者糖尿病控制不佳、曾接受过托吡酯治疗、复发性肾结石、1 型糖尿病、筛查前 3 个月内使用过胰岛素、有足部溃疡病史、计划进行减肥手术、筛查前 2 年内有酗酒或过度使用药物史、有遗传性神经病家族史或其他神经病病因，则排除在外。

干预措施： 参与者接受托吡酯或匹配的安慰剂，剂量为每天 100 毫克的最高耐受剂量

主要结果和测量指标： IENFD 和 NQOL-DN 评分为共同主要结果测量指标。阳性研究的定义是两者均有疗效或其中一项有疗效而另一项无劣效。

结果： 共有 211 人接受了筛选，132 人被随机分配到治疗组：66 人在托吡酯组，66 人在安慰剂组。两组患者的年龄和性别相似（托吡酯：平均[标码]年龄为 61 (10) 岁；男性 38 人[58%]；安慰剂：平均[标码]年龄为 62 (11) 岁；男性 44 人[67%]）。在意向性治疗（ITT）分析中，IENFD 和 NQOL-DN 评分的变化差异为非劣效性而非优效性（IENFD，每年 0.21 纤维/毫米；95% CI，每年-0.43 至 ∞ 纤维/毫米；NQOL-DN 评分，每年-1.52 分；95% CI，每年- ∞ 至 1.19 分）。根据血清托吡酯水平进行的各方案分析排除了不遵守方案的参与者和与方案有重大偏差的参与者，结果显示 NQOL-DN 评分更优（每年-3.69 分；95% CI，每年- ∞ 至 -0.73 分）。与安慰剂相比，接受托吡酯治疗的患者 IENFD 平均（标度）年变化为 0.56 纤维/毫米（95% CI，-0.21 至 ∞ 纤维/毫米/年）。尽管托吡酯组的 IENFD 保持稳定，安慰剂组的 IENFD 则出现了与预期自然病史相符的下降，但这一差异并不能证明其优越性。

结论和相关性： 在主要 ITT 分析中，托吡酯并未减缓 IENFD 的下降或影响 NQOL-DN 评分。一些参与者对托吡酯不耐受。在符合血清水平且无重大方案偏差的参与者中，NQOL-DN 评分更优。

试验注册： ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02878798。

30.与丙戊酸钠相关的小儿癫痫脑容量丢失--系列病例

Valproate associated brain volume-loss in pediatric epilepsy-A case series

Epilepsia Open. 2023 Dec;8(4):1581-1587.doi: 10.1002/epi4.12807.

Johanna Umlauf, Alexander Rau, Theo Demerath, Thomas Bast, Jan Schönberger, Horst Urbach, Julia Jacobs, Kerstin A Klotz

与丙戊酸钠治疗相关的脑萎缩仅见于单个病例报告，并且经常伴随认知功能的退化。我们介绍了丙戊酸钠治疗儿童中偶然发现脑容量丢失的一系列病例，并采用自动脑容量测定法来评估容量丢失的影响大小。使用 SPM-12 算法将三维 T1w 数据集自动分割为白质、灰质和脑脊液。读出大脑和小脑的各自体积，并归一化为颅内总体积。我们发现六名患者（中位年龄为 148.5 [85-178] 个月）在接受丙戊酸钠治疗的中位时间为 5 (2-23) 个月，而在接受磁共振成像检查之前，他们的脑容量已经出现了下降。没有人报告出现新的临床症状。容积测量显示，大脑 GM 的容积损失高达 28%，小脑 GM 为 25%，大脑 WM 为 10%，小脑 WM 为 20%。所有患者至少有一个亚体积的体积损失大于 5%，其中大脑和灰质的体积损失更为显著。一名患者在服用丙戊酸钠后进行了磁共振成像扫描，结果显示脑容量恢复正常。我们的系列病例表明，丙戊酸钠治疗可能与癫痫患儿无症状的脑实质体积损失有关，而且这种体积损失可通过自动容积测量进行评估。

关键词：脑萎缩；病例系列；癫痫；假性萎缩；丙戊酸钠。

31.肠内营养持有指南对苯妥英患者每日营养目标的影响

Impact of an enteral nutrition holding guideline on daily nutrition goals in patients taking phenytoin

Nutr Clin Pract. 2023 Dec;38(6):1334-1342.doi: 10.1002/ncp.11051.

Andrew J Webb, Simona Avramovska, Stephanie Qualls, Carmen Kaman Lo, Russel J Roberts, Megan E Barra

背景：同时给予肠内营养（EN）和苯妥英会减少苯妥英的吸收。然而，对营养受损的担忧可能会妨碍在苯妥英给药期间保留肠内营养。本研究旨在评估肠内营养保持指南是否会影响服用苯妥英的患者营养目标的实现。

方法：符合条件的成人患者因急性或慢性癫痫发作而接受肠内灌注苯妥英治疗，并在 EN 保持指南实施前后 6 个月内接受神经重症监护。没有苯妥英浓度监测或临床注册营养师评估的患者除外。主要结果是实施前后达到每日营养目标的百分比。次要终点包括低血糖发生率、测定的苯妥英浓度差异以及达到治疗浓度（10-20 mcg/ml）和高治疗浓度（15-20 mcg/ml）的比例。使用 Winter-Tozer 方程对浓度进行了低白蛋白血症调整。

结果：55 名患者共经历了 412 个住院日和 1110 次苯妥英治疗，其中 29 名患者在实施前接受了治疗，26 名患者在实施后接受了治疗。实施前和实施后达到每日 EN 目标的百分比中位数一致（86% vs 83%， $P=0.48$ ）。低血糖发生率没有明显变化。实施前后调整后的苯妥英浓度相似（14.1 vs 15.2 mcg/ml， $P=0.45$ ），但实施前队列中的高治疗浓度比例较低（23% vs 36%， $P=0.018$ ）。

结论：对苯妥英灌注同时使用 EN 不会影响每日营养目标的实现，也不会增加低血糖的发生率。这是第一项评估苯妥英类药物对患者营养目标影响的研究。

关键词：药物相互作用；药物监测；肠内营养；苯妥英。

32. Dravet 综合征的患者 2 岁前开始使用司替戊醇较为安全且对癫痫持续状态有益

Initiating stiripentol before 2 years of age in patients with Dravet syndrome is safe and beneficial against status epilepticus

Dev Med Child Neurol. 2023 Dec;65(12):1607-1616.doi: 10.1111/dmcn.15638.

Catherine Chiron, Nicole Chemaly, Laurent Chancharme, Rima Nabbout

目的：评估对两岁前开始使用司替戊醇治疗 Dravet 综合征患者的安全性和有效性。

方法：这是一项为期 30 年的真实世界回顾性研究。我们从法国现有的 4 个 Dravet 综合征纵向数据库中提取了 1991 年至 2021 年间 131 名在 2 岁前开始使用司替戊醇的患者（59 名女性，72 名男性）的数据。

结果：在使用丙戊酸钠和氯巴占（93%）13 个月时，司替戊醇作为添加治疗被添加到丙戊酸钠和氯巴占中，中位剂量为 50 毫克/千克/天。通过短期治疗（服用司替戊醇不到 6 个月，中位数为 4 个月，中位年龄为 16 个月），持续时间超过 5 分钟的强直阵挛发作（TCS）频率下降（ $p < 0.01$ ），55% 的患者癫痫持续状态（ > 30 分钟）消失。在长期治疗中（最后一次服用司替戊醇的年龄小于 7 岁，司替戊醇的中位治疗时间为 28 个月，中位年龄为 41 个月），持续时间较长的强直阵挛发作频率继续下降（ $p = 0.03$ ）。采用短期和长期疗法后，急诊住院率分别从 91% 降至 43% 和 12%（ $P < 0.001$ ）。三名患者死亡，均死于癫痫猝死。3 名患者因不良反应而停用司替戊醇；55% 的患者报告了至少一种不良反应，主要是食欲不振/体重减轻（21%）和嗜睡（11%）。在最新的数据库中，司替戊醇的使用时间更早，剂量更低，患者的耐受性比在最老的数据库中更好（ $P < 0.01$ ）。

释义：对患有 Dravet 综合征的婴儿开始使用司替戊醇是安全和有益的，可显著减少婴儿生命最初几年的长期癫痫发作（包括癫痫持续状态）、住院治疗和死亡率。

33. 女性癫痫患者中的拉莫三嗪和外源性雌激素：行政报销数据的回顾性分析

Lamotrigine and exogenous estrogen among females with epilepsy: A retrospective analysis of administrative claims data

Epilepsy Behav. 2023 Dec;149:109514.doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109514.

Laura Kirkpatrick, Samuel W Terman, Elizabeth Harrison, Page B Pennell

目的：外源性雌激素会降低拉莫三嗪的血清浓度。尽管专家提出了建议，但对于医疗服务提供者是否会根据癫痫患者添加外源性雌激素的情况调整拉莫三嗪的剂量却知之甚少。我们通过理赔数据确定了女性癫痫患者（FWE）在使用雌激素后增加拉莫三嗪剂量的发生率。

方法：我们使用 Optum 的去标识 Clinformatics® Data Mart 数据库创建了一个队列，其中包含 2011 年至 2021 年期间按稳定剂量被开立拉莫三嗪并随后被开立雌激素的美国女性癫痫患者。我们计算了外源性雌激素被开立后拉莫三嗪剂量增加的累积发生率函数。我们针对拉莫三嗪剂量增加的多个候选预测因素建立了 Cox 比例危险度模型。

结果：队列中包括 643 名 FWE，中位年龄为 31 岁（四分位间比[IQR] 20-42）。所有拉莫三嗪剂量增加的累计发生率为 28%（95% 置信区间 [CI]: 25%-32%）。从首次添加雌激素到首次调整拉莫三嗪的中位天数为 118 天（IQR 48-188）。在未经调整的 Cox 模型中，年龄较大、在激素替代疗法中使用雌激素而非避孕药、家庭年收入在 50,000 美元至 99,999 美元之间（低于 50,000 美元）是拉莫三嗪剂量调整的显著负向预测因素，其危险比 (HR) 分别为 0.82（95% CI 0.72-0.92）、0.63（95% CI 0.42-0.95）和 0.62（95% CI 0.40-0.95）。在调整后的 Cox 模型中，年龄和收入仍是重要的预测因素，其 HR 分别为 0.79（95% CI 0.66-0.94）和 0.59（95% CI 0.36-0.95）。

结论：美国家庭医生很少在添加外源性雌激素后增加拉莫三嗪剂量，而且这一现象可能因年龄和收入水平不同而存在差异。可能需要就这一问题为医疗服务提供者提供更多指导。

关键词：索赔数据；药物相互作用；雌激素；拉莫三嗪；女性癫痫患者。

34.一项自然病例对照研究：在有智力障碍和无智力障碍的患者中，将左乙拉西坦快速转为布瓦西坦治疗药物耐药性癫痫

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

J Neurol. 2023 Dec;270(12):5889-5902.doi: 10.1007/s00415-023-11959-w.

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

背景：约四分之一的智力障碍患者（PwID）患有癫痫，其中近四分之三对药物有耐药性。据报道，在这一群体中，抗癫痫药物（ASM）的神经精神副作用较大。左乙拉西坦（LEV）是一种一线抗癫痫药物，与其他抗癫痫药物相比，它与 PwID 的神经精神症状有更密切的关系。布瓦西坦(BRV)是一种较新的 ASM。最近的研究表明，将使用 LEV 出现神经精神症状的患者用药改为 BRV 会获益。然而，对于 PwID 而言，这方面的证据有限。本评估分析了与没有智力障碍的患者相比，LEV 与 BRV 互换治疗 PwID 的实际效果。

方法：我们对临床记录进行了多中心回顾性分析。记录了从 LEV 转为 BRV 的患者（2016-2020 年）在开始使用 BRV 前 3 个月、开始使用后 6 个月和 12 个月的人口统计学、临床特征和报告的不良事件。通过交叉表和 logistic 回归模型对 PwID 和无智力障碍患者的结果进行了比较和总结。采用了 Bonferroni 校正方法。

结果：在 77 名参与者中，46 人患有智力障碍，52% 曾患有精神病。71% 的参与者用药在一夜之间从 LEV 转为 BRV。40% 的患者癫痫发作减少了 50% 以上。精神病史是使用 LEV 而非 BRV 产生神经精神副作用的预测因素 ($p = 0.001$)。在所有主要结果中，PwID 与无智力障碍患者之间均无明显差异。

结论：从 LEV 到 BRV 的转换在 PwID 和无智力障碍患者中的耐受性和疗效似乎一样好，超过 90% 的患者在 12 个月后仍在使用 BRV。

关键词：交叉减量；发育障碍；多病症；新型抗癫痫药物；快速转换；SUDEP。

35. 孕期接触抗惊厥药物的儿童面部畸形与智商缺陷有关

Facial dysmorphism in children exposed in pregnancy to anticonvulsant medications correlates with deficits in IQ
Am J Med Genet A. 2023 Dec 21. doi: 10.1002/ajmg.a.63511. Online ahead of print.

Lewis B Holmes , Anne-Therese Hunt, Leslie A Will, Ruby Dhillon, Curtis Deutsch, Jane Adams

一些在母亲受孕时接触过抗癫痫药物 (AEDs) 苯妥英 (PHT)、苯巴比妥 (PB) 和卡马西平 (CBZ) 的儿童，他们的中面部和手指会发生变化。有人认为，与未出现这些特征的暴露于相同抗惊厥药物的儿童相比，面部特征出现这些微妙变化 ("抗惊厥脸") 的暴露于抗惊厥药物的儿童出现智商缺陷的可能性更大。研究人员对 115 名接触过 AED 的 6.5 至 16 岁儿童 (PHT40 名; PB34 名; CBZ 41 名) 和 111 名未接触过 AED 的儿童进行了评估，这些儿童的性别、种族和就学年级均匹配。评估内容包括 (WISC-III)、测量面部特征和手指的体格检查以及照片。接触过 AED 的儿童有头颅 X 光片，而未接触过 AED 的儿童则没有。每位家长都接受了类似的面部和手部检查以及智力测试。这些接触过 AED 的儿童出现短鼻和鼻孔内翻的频率增加，这是 "抗惊厥面容" 的特征。侧颅骨 X 光片显示，前颅底与鼻骨之间的角度减小，从而导致鼻孔内翻。具有这些面部特征儿童的一项或多项智商测量中的平均智商明显较低。趾骨远端变短和指甲变小与孩子鼻子短小有关。对 115 名在母亲受孕时接触过苯妥英、苯巴比妥或卡马西平 (作为单一疗法) 的儿童的研究结果证实了这一假设，即具有短鼻和鼻孔内翻特征的儿童的智商低于没有这些特征儿童。

关键词：鼻孔前倾；抗惊厥面容；卡马西平；头颅 X 光片；苯巴比妥；苯妥英；短鼻；小指甲。

36. 高纯度大麻二酚 (CBD) 对典型失神发作的疗效：试点研究

Efficacy of highly purified cannabidiol (CBD) in typical absence seizures: A pilot study

Epilepsy Behav. 2023 Dec:149:109512. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109512.

Marina Azevedo, Selim R Benbadis

目标：针对典型失神发作的临床试验的开展是较为困难的，因为这些发作在临床上具有不明显的、短暂等特点，因此护理人员对发作次数的统计是不准确的。故而治疗方案十分有限。目前，还没有关于使用 CBD 治疗典型失神发作的公开研究。本试验研究旨在评估药用级 CBD 对典型失神发作的疗效。

方法：我们前瞻性地招募了 14 名被诊断为典型失神发作的 6 岁及以上患者。进行了基线 24 小时动态脑电图检查，并在治疗 90 天后进行了第二次 24 小时脑电图检查。结果是客观测量尖波复合体 (SWC) 负荷从治疗前到治疗后的变化。结果：服用 CBD 90 天后，9 名 (64.3%) 患者的 SWC 有所增加 (从 8% 到 2876.5% 不等)，5 名 (35.7%) 患者的 SWC 有所减少 (从 62.3% 到 98.9% 不等)。在 5 名 SWC 下降的患者中，有 3 名 (60%) 同时服用了乙琥胺 (含或不含其他 ASM)。服用 CBD 和乙琥胺的 3 位患者病情均有所改善。

结论：尽管本研究样本量基于一小部分患者，但我们的结果表明，CBD 对典型失神发作可能是无效的。然而，同时服用乙琥胺或单用 CBD 的患者病情更有可能得到改善。

关键词：失神发作；儿童失神癫痫；癫痫治疗；特发性全身性癫痫。

37.丙戊酸过量中毒的抢救策略：病例系列和文献综述

Rescue strategies for valproic acid overdose poisoning: Case series and literature review

Clin Case Rep. 2023 Dec 27;12(1):e8367.doi: 10.1002/ccr3.8367.

Renzhu Liu, Lu Xiao, Yixiang Hu, Qingzi Yan, Xiang Liu

丙戊酸 (VPA) 是一种范围广泛的抗癫痫药物，主要用于治疗躁郁症、狂躁症和偏头痛。造成 VPA 急性中毒死亡的主要原因是神经系统中毒、高氨血症引起的脑病导致的药物性休克、急性肝肾功能衰竭以及导致血液动力学不稳定的呼吸抑制。急性 VPA 中毒的治疗主要采用体外排毒法，包括血液灌流 (HP)、血液透析和血液滤过，以及左旋肉碱和美罗培南等药物疗法。然而，关于药物的使用却存在着不同的观点。本文详细介绍了三例 VPA 急性中毒病例。治疗的基本方法是在血液浓度监测的辅助下使用 HP，以缓解休克和稳定血流动力学。这项调查为临床治疗和管理 VPA 急性中毒提供了指导。

关键词：持续肾脏替代疗法；血液灌流；中毒；抢救；治疗药物监测；丙戊酸。

38.开发并验证一种可对惊厥性癫痫癫痫状态患者 3 个月后的功能预后进行个性化预测的提名图：改良的 END-IT 工具

Rescue strategies for valproic acid overdose poisoning: Case series and literature review

CNS Neurosci Ther. 2023 Dec;29(12):3935-3942. doi: 10.1111/cns.14313.

Xuan Wang, Yuan-Yuan Wang, Qiong Gao, Yao-Yao Zhang, Jian Wan, Chang-Geng Song, Jing-Ya Wei, Xiao-Gang Kang, Fang Yang, Wen Jiang

目的：预测惊厥性癫痫持续状态（CSE）的预后仍是一项长期挑战。脑炎-非惊厥性癫痫状态-地西洋抵抗-影像异常-气管插管（END-IT）评分是预测 CSE 患者（不包括脑缺氧患者）功能预后的有效工具。随着对 CSE 的进一步了解，并考虑到 END-IT 本身存在的缺陷，我们认为有必要修改该预测工具。

方法：预测模型是根据西京医院（中国）2008-2020 年间的 CSE 患者队列设计的。入组对象按 2:1 的比例随机分为训练队列和验证队列。通过 logistic 回归分析确定预测因素并构建提名图。通过计算一致性指数来评估提名图的性能，并绘制校准图来检查预测的不良预后概率与 CSE 实际结果之间的一致性。

结果：训练队列包括 131 名患者，验证队列包括 66 名患者。纳入提名图的变量包括年龄、CSE 病因、非惊厥性 SE、机械通气、CSE 发病时白蛋白水平异常。训练队列和验证队列中提名图的一致性指数分别为 0.853（95% CI, 0.787-0.920）和 0.806（95% CI, 0.683-0.923）。校准图显示，CSE 患者出院后 3 个月的不不良预后报告与预测结果之间具有充分的一致性。

结论：构建并验证了预测 CSE 患者不良功能预后个体化风险的提名图，这是对 END-IT 评分的重要修正。

关键词：惊厥性癫痫；功能预后；改良 END-IT；预测模型。

其他药物

1. 丙戊酸钠诱发的色素沉着：个案报道

Sodium Valproate-Induced Hyperpigmentation

The Journal of pediatrics vol. 263 (2023): 113660.

doi:10.1016/j.jpeds.2023.113660

Aman Elwadhi¹, K C Neha¹, Diksha Gupta¹, Indar Kumar Sharawat¹, Prateek Kumar Panda¹

一名 11 岁男孩口周区域、眼睑和右前额等部位出现过度色素沉着。这些色素沉着在他开始口服丙戊酸钠治疗原发性全身性癫痫 4 周后出现，并在过去 9 个月中缓慢进展。他没有服用任何其他药物，也没有出现皮疹、瘙痒、皮肤抓痕或溃疡、湿疹性或非湿疹性皮炎、红斑或其他全身症状等表现。就诊当地医院诊断为丙戊酸引起的色素沉着过度，患者停用丙戊酸钠，改服左乙拉西坦。3 个月后随访发现患者受影响区域的色素沉着消退。很少有研究报告丙戊酸的其他潜在皮肤副作用，包括皮肤血管炎、头发颜色和质地的变化、黄色指甲色素沉着和甲剥离。还有一例由丙戊酸钠引起的黑甲症病例报告，但皮肤色素沉着与丙戊酸钠之间的关联极为罕见。临床医生需要意识到丙戊酸钠的这种罕见不良反应，并及时改用另一种抗癫痫药物以使色素沉着部分或完全解决。

2. 通过 LC-MS/MS 检测尿液中的 11-去甲-9-羧基- Δ 8-四氢大麻酚、7-羧基大麻二酚和 11-去甲-9-羧基- Δ 9-四氢大麻酚

11-Nor-9-Carboxy- Δ 8-Tetrahydrocannabinol, 7-Carboxy Cannabidiol, and 11-Nor-9-Carboxy- Δ 9-Tetrahydrocannabinol in Urine by LC-MS/MS

Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) vol. 2737 (2024): 161-174.

doi:10.1007/978-1-0716-3541-4_16

Hughs, Melissa L, and Gwendolyn A McMillin.

Δ 8-四氢大麻酚 (Δ 8-THC) 和大麻二酚 (CBD) 是越来越受欢迎的大麻素。测量尿液中的代谢物是检测这两种药物的使用和/或接触情况以及监测其消除情况的重要工具。由于代谢物 11-去甲-9-羧基- Δ 8-四氢大麻酚 (Δ 8-THC-COOH) 与更常见且天然含量更高的 Δ 9-THC 的类似代谢物：11-去甲-9-羧基- Δ 9-四氢大麻酚 (Δ 9-THC-COOH) 结构相似，因此在分析上很难区分。在此，我们介绍了一种分离尿液中位置异构体 Δ 8-THC-COOH 和 Δ 9-THC-COOH 以及 7-羧基大麻二酚 (CBD-COOH) 的方法，包括反相固相萃取 (SPE)，然后使用全氟苯基柱进行液相色谱分离，并通过串联质谱 (LC-MS/MS) 进行检测。

3.乙酰唑胺与人类碳酸酐酶密切关系的回顾、评述和讨论

Acetazolamide and human carbonic anhydrases: retrospect, review and discussion of an intimate relationship.

Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry vol. 39,1 (2024): 2291336.

doi:10.1080/14756366.2023.2291336

Tsikakos, Dimitrios.

乙酰唑胺 (AZM) 是一种强效的药理学磺酰胺型 ($R-SO_2-NH_2$, pK_a 7.2) 抑制剂, 可抑制几种碳酸酐酶 (CA) 亚型的活性, 尤其是肾型 CA II (K_i , 12nM) 和 CA IV (K_i , 74nM) 的活性。AZM 在临床上用于包括癫痫和青光眼在内的各种疾病已有约八十年的历史。在药理学方面, AZM 会暂时增加尿液中碳酸氢盐 (HCO_3^-) 和钠离子 (Na^+) 的排泄量, 并持续增加尿液 pH 值。AZM 在几个小时内高速排泄, 几乎没有变化。在给予治疗剂量的 AZM 时, 观察到循环和排泄的 AZM 的浓度非常平行。在一项原理验证研究中, 我们研究了健康志愿者摄入 250 mg 含 AZM 的片剂对 5 小时 (范围为 0、0.5、1、1.5、2、3、4、5 小时) 内有机物和无机物尿液排泄的影响。测量的分析物包括: AZM、氨基酸及其代谢产物, 如肌酐, 即肌酸的前体, 不对称 (ADMA) 和对称 (SDMA) 二甲甲基化精氨酸、亚硝酸盐 ($O=N-O^-$, pK_a 3.4) 和硝酸盐 (O_2N-O^- , pK_a 1.37), 一氧化氮 (NO) 的主要代谢产物, C-H 酸性丙二醛 (MDA; $(CHO)_2CH_2$, pK_a 4.5), 和用于校正分析物排泄的肌酐。所有分析物均采用气相色谱-质谱联用 (GC-MS) 方法, 通过经验证的等位异构体进行测量。尿液中的 AZM 排泄在 2 小时后达到最大值, 并在接下来的 3 小时内相当稳定。通过 ARIMA 方法进行时间序列分析。摄入 AZM 会暂时增加尿中氨基酸 Leu+Ile、亚硝酸盐和硝酸盐的排泄量, 暂时减少其他氨基酸的排泄量。AZM 可持续地降低了尿中 MDA 的排泄, MDA 是氧化应激 (即脂质过氧化) 的生物标志物。这种减少是由于 AZM 对 MDA 排泄的抑制还是对氧化应激的减弱尚不清楚。根据 AZM 非凡的药代动力学和药效学, 深入讨论了文献中报道的 AZM 对尿液电解质和生理物质排泄的急性和慢性影响。还讨论了长期使用 AZM 的耐受性发展/耐药性及其潜在机制。

4.乙酰唑胺和托吡酯通过不同的机制降低颅内压: 急性和慢性给药的影响

Acetazolamide and topiramate lower intracranial pressure through differential mechanisms: The effect of acute and chronic administration.

British journal of pharmacology vol. 181,1 (2024): 70-86.

doi:10.1111/bph.16213

Connar Stanley James Westgate¹, Christina Kamp-Jensen^{1,2}, Ida Marchen Egerod Israelsen¹, Trine Toft-Bertelsen³, Jonathan Henry Wardman³, Christian Ahm Jensen^{1,2}, Bjarne Styriehave², Nanna MacAulay³, Rigmor Højland Jensen¹, Sajedeh Eftekhari¹

背景和目的: 颅内压 (ICP) 升高的疾病会导致严重的发病率和死亡率。目前有多种药物可用于降低 ICP, 包括乙酰唑胺和托吡酯。然而, 使用这些药物的证据尚不明确。我们的目的是评估乙酰唑胺和托吡酯对 ICP 的调节作用以及对脉络丛 (CP) 的分子作用。

实验方法：雌性大鼠被植入遥测 ICP 探针，用于生理、自由移动的 24/7 ICP 记录。进行随机交叉研究，其中大鼠分别接受急性（24 小时）高剂量乙酰唑胺和托吡酯，以及慢性（10 天）临床等效剂量的乙酰唑胺和托吡酯，全部通过口服强饲法。脑脊液 (CSF) 分泌测定、RT-qPCR 以及体外和体内 CP 的蛋白质印迹用于研究药物作用。

主要结果：我们证明乙酰唑胺和托吡酯在给药后 120 分钟内实现了最大程度的 ICP 降低，并且联合使用在 24 小时内使 ICP 降低了一倍。长期服用乙酰唑胺或托吡酯可使 ICP 降低 25%。托吡酯使脑脊液分泌减少 40%。长期服用托吡酯会增加 Slc12a2 和 Slc4a10 的基因表达以及钠依赖性氯/碳酸氢盐交换器 (NCBE) 的蛋白质表达，而长期服用乙酰唑胺并不影响评估基因的表达。

结论和意义：乙酰唑胺和托吡酯可有效将 ICP 降低至治疗水平。我们提供了第一个证据，证明托吡酯降低脑脊液分泌，乙酰唑胺和托吡酯可能通过不同的分子机制降低 ICP。因此，乙酰唑胺和托吡酯的组合可用于治疗 ICP 升高。

5.乙酰唑胺作为一种强效氯化物吸收利尿剂：是时候重新评估其多种作用

Acetazolamide as a potent chloride-regaining diuretic: time to re-evaluate its diverse actions.

Polish archives of internal medicine vol. 133,12 (2023): 16629.

doi:10.20452/pamw.16629

Kataoka, Hajime.

乙酰唑胺预计通过增加血清氯化物浓度，从而提高血清张力来发挥利尿作用，从而促进水分从间质空间到血管空间的重新分配，并维持器官功能。最近，ADVOR（乙酰唑胺治疗容量超负荷失代偿性心力衰竭）试验表明，在急性心力衰竭患者的袢利尿剂治疗中添加静脉剂量的乙酰唑胺可以提高缓解充血的成功率。一项前瞻性随机单盲研究通过检查乙酰唑胺对肾功能的具体影响，加深了我们对乙酰唑胺对肾脏有利影响的认识。Kosiorek 等人报告称，口服乙酰唑胺治疗的患者肾功能得以保留。更重要的是，他们通过分析尿液肾脏生物标志物（例如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C）证实乙酰唑胺可减轻肾损伤，从而表明这种利尿剂是安全的用于治疗心力衰竭。Kosiorek 等人报道的乙酰唑胺对肾脏的有利作用可能与该药物在心力衰竭条件下通过调节氯离子动力学而产生的药理学作用有关，这需要通过未来的研究来证实。需要未来更多研究确定用乙酰唑胺纠正低氯血症是否可以改善心力衰竭预后。

6.克霉唑在鱼藤酮角膜点燃小鼠线粒体耐药性癫痫模型中的辅助抗癫痫作用

Adjunct antiseizure effect of clotrimazole in a rotenone corneal kindling mouse model of mitochondrial drug-resistant epilepsy.

Epilepsy research vol. 198 (2023): 107246.

doi:10.1016/j.eplepsyres.2023.107246

Arvinder Kaur¹, Sandeep Kumar², Rajesh Kumar Goel³

本研究旨在探讨克霉唑（一种瞬时受体电位阳离子通道抑制剂）治疗线粒体耐药性癫痫的治疗潜力，并了解其潜在的神经化学机制。成年白化小鼠接受鱼藤酮角膜点燃，每天通过角膜电极接受电击（15 mA，20 V，6 Hz，持续 3 秒）以诱发线粒体耐药性癫痫。标准抗癫痫药物包括左乙拉西坦（40 mg/kg）、丙戊酸钠（250 mg/kg）、苯妥英（35 mg/kg）、拉莫三嗪（15mg/Kg）和卡马西平（40mg/Kg）明显无法控制癫痫发作（ $p < 0.05$ ），证实了耐药性的出现。然后将耐药小鼠分为一组赋形剂处理组和三组不同剂量克霉唑（口服 40、80 和 160 mg/kg）治疗组。使用带有电化学检测器的高效液相色谱法对海马和大脑皮层进行神经化学分析。克霉唑与标准抗癫痫药物联合使用导致癫痫评分显著下降（ $p < 0.05$ ），表明抗癫痫效果得到恢复。克霉唑治疗后，神经化学物质，包括色氨酸、血清素、犬尿氨酸、丝氨酸、牛磺酸、 γ -氨基丁酸和谷氨酸显著恢复。总体而言，本研究强调了克霉唑在鱼藤酮角膜点燃线粒体耐药性癫痫小鼠模型中的辅助抗癫痫作用，强调其在神经化学恢复中的作用。

7. 促肾上腺皮质激素联合硫酸镁治疗婴儿癫痫痉挛综合征：一项真实世界研究

Adrenocorticotrophic hormone combined with magnesium sulfate therapy for infantile epileptic spasms syndrome: a real-world study.

World journal of pediatrics : WJP, 10.1007/s12519-023-00771-1. 9 Dec. 2023,

doi:10.1007/s12519-023-00771-1

Wen He¹, Qiu-Hong Wang¹, Jiu-Wei Li², Yang-Yang Wang¹, Xiao-Mei Luo³, Lin Wan¹, Jing Wang¹, Xiu-Yu Shi¹, Wei-Hua Zhang², Fang Fang⁴, Li-Ping Zou^{5,6}

背景：婴儿癫痫痉挛综合征（IESS）是婴儿的一种严重疾病，通常会演变为其他癫痫类型或综合征，特别是难治性或超难治性局灶性癫痫。虽然促肾上腺皮质激素（ACTH）是 IESS 的一线有效治疗方案之一，但其副作用严重且疗效不够。

方法：对两中心 ACTH 联合硫酸镁（MgSO₄）治疗 IESS 的临床疗效进行回顾性研究。单一和联合治疗的主要结果通过癫痫发作频率的变化和高度节律失常脑电图（EEG）的改善来评估。为了减少两组之间的混杂偏差，我们使用 SPSS 进行倾向得分匹配（PSM）分析。

结果：我们最初从两家中国医院招募了 1205 名 IESS 患者，并用 ACTH 联合 MgSO₄ 和单独 ACTH 进行治疗。仅 1005 名患者参与了治疗（ACTH 联合 MgSO₄：744，ACTH：261），两种治疗计划的缓解率均超过 55%。然而，与单独使用 ACTH 治疗的患者相比，使用 ACTH 联合 MgSO₄ 治疗的患者在癫痫发作频率和高心律失常脑电图方面表现更好。PSM 后，两组的应答率也表现出显著差异[70.8%（95%置信区间，CI）=66.7%–74.8%）与 53.8%（95% CI=47.4%–60.2%）， $P < 0.001$]、癫痫发作频率（ $P < 0.001$ ）和高度节律失常脑电图分辨率（ $P < 0.001$ ）。值得注意的是，多变量分析显示，治疗的时间和治疗前服用的抗癫痫药物的数量是可能影响临床结果的两个因素。治疗时间少于 3 个月的患者对治疗的反应比治疗时间 > 3 个

月的患者好得多 ($P < 0.05$)。此外, ACTH 联合 $MgSO_4$ 组的总体不良反应发生率远低于 ACTH 组 (31.4% 比 63.1%, $P < 0.001$)。治疗期间, 两组间仅感染 ($P = 0.045$) 和高血压 ($P = 0.025$) 有显著差异, 无婴儿死亡。

结论: 我们的研究结果支持 ACTH 联合 $MgSO_4$ 对于 IESS 患者来说是比单独 ACTH 更有效的短期治疗方案, 特别是对于那些治疗时间短的患者。

8. 平衡核苷转运蛋白 1 抑制剂对 Dravet 综合征小鼠模型的抗惊厥作用

Anticonvulsant effect of equilibrative nucleoside transporters 1 inhibitor in a mouse model of Dravet syndrome.

Hippocampus vol. 34,1 (2024): 7-13.

doi:10.1002/hipo.23584

Shih-Yin Ho^{1,2,3,4}, I-Chun Chen², Che-Wen Tsai², Kai-Chieh Chang⁵, Chun-Jung Lin⁶, Yijuang Chern⁷, Horng-Huei Liou^{1,2,3,4,5}

Dravet 综合征 (DS) 患者的治疗选择有限。平衡核苷转运蛋白 1 (ENT1) 介导腺苷跨细胞膜的流入和流出, 在癫痫治疗中发挥有益作用。本研究旨在评估 ENT1 抑制剂在 DS 动物模型 (Scn1a^{E1099X/+} 小鼠) 中的抗惊厥作用。J7 (5 mg/kg) 治疗可有效提高 Scn1a^{E1099X/+} 小鼠热暴露后的癫痫阈值。此外, J7 治疗显著降低了自发兴奋性突触后电流的频率 (sEPSC, 减少 35%), 而不影响齿状回 (DG) 颗粒细胞的振幅。用腺苷 A1 受体 (A1R) 拮抗剂 DPCPX 进行预处理, 消除了 J7 对 sEPSC 的影响。这些观察结果表明, J7 在 Scn1a^{E1099X/+} 小鼠的高热诱导的癫痫发作中显示出抗惊厥作用。这种效应可能作用于颗粒细胞中突触前 A1R 介导的信号调节。

9. 用 YKL-06-061 阻断盐诱导激酶可预防 PTZ 诱发的小鼠癫痫发作

Blocking salt-inducible kinases with YKL-06-061 prevents PTZ-induced seizures in mice.

Brain and behavior vol. 13,12 (2023): e3305.

doi:10.1002/brb3.3305

Lixuan Peng¹, Cai Li¹, Xiaohan Tang¹, Yuyan Xiang¹, Yang Xu², Wenyu Cao¹, Huamao Zhou³, Suyun Li¹

背景: 癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 而超过三分之一的成人癫痫患者仍然无法充分控制癫痫发作。尽管盐诱导激酶 (SIK) 突变已在癫痫性脑病中被发现, 但尚不清楚阻断 SIK 是否可以预防戊四唑 (PTZ) 诱发的癫痫发作。

方法: 我们首先确定了 PTZ 处理小鼠海马中 SIK (包括 SIK 1、2 和 3) 的时程。然后, 我们评估了抗癫痫药物丙戊酸 (VPA) 对 PTZ 治疗小鼠海马 SIK1、2 和 3 表达的影响。接下来, 我们通过测定 PTZ 治疗小鼠中即早期基因 (IEG) 的表达, 研究了不同剂量的 SIKs 抑制剂 YKL-06-061 对癫痫发作和神经元激活的影响。

结果：我们发现 PTZ 选择性诱导海马中 SIK1 的表达增强，而 VPA 治疗可阻断这种表达。值得注意的是，YKL-06-061 降低了癫痫发作活动并防止了神经元过度活动，如海马和前额皮质中 IEG 表达减少所表明的那样

总结：我们的研究结果提供了第一个证据，证明 SIK1 影响神经元过度活跃的基因调控，而神经元过度活跃与癫痫行为有关。通过开发选择性抑制剂来靶向 SIK1 可能会带来减缓癫痫进展的疾病缓解疗法。

10.卡马西平通过加强微生物交流和聚集促进抗生素耐药性基因的水平转移

Carbamazepine facilitated horizontal transfer of antibiotic resistance genes by enhancing microbial communication and aggregation.

Bioresource technology vol. 391,Pt A (2024): 129983.

doi:10.1016/j.biortech.2023.129983

Yinping Xiang¹, Meiyang Jia², Rui Xu³, Jialu Xu¹, Lele He¹, Haihao Peng¹, Weimin Sun⁴, Dongbo Wang¹, Weiping Xiong⁵, Zhaohui Yang¹

抗菌药耐药性是一个受到广泛关注的全球健康安全问题。最近的研究揭示了非抗生素对抗生素耐药性产生的潜在作用。本研究调查了非抗生素药物卡马西平在厌氧消化过程中对抗生素耐药基因 (ARGs) 的影响。通过元基因组测序和绝对定量分析得出的结果表明，卡马西平诱导了 ARGs 的富集，并使 ARGs 宿主丰度增加了 1.2-2.1 倍。卡马西平通过上调与双组分系统、法定量感应和 IV 型分泌系统相关的功能基因，促进了微生物的聚集和细胞间的交流，从而增加了 ARGs 连接的频率。此外，卡马西平还能诱导病原体获得 ARGs，并提高病原体的整体丰度。这项研究揭示了卡马西平胁迫下微生物自我调节和 ARGs 传播的机制，凸显了污泥安全处置过程中非抗生素药物对健康造成的潜在风险。

11.经典生酮饮食与进一步抗癫痫药物治疗耐药性癫痫婴儿 (KIWE)：一项英国多中心、开放标签、随机临床试验

Classic ketogenic diet versus further antiseizure medicine in infants with drug-resistant epilepsy (KIWE): a UK, multicentre, open-label, randomised clinical trial.

The Lancet. Neurology vol. 22,12 (2023): 1113-1124.

doi:10.1016/S1474-4422(23)00370-8

Natasha E Schoeler¹, Louise Marston², Laura Lyons³, Sally Halsall³, Ruchika Jain³, Siobhan Titre-Johnson³, Maryam Balogun³, Simon J R Heales⁴, Simon Eaton⁵, Michael Orford⁴, Elizabeth Neal³, Colin Reilly⁶, Christin Eltze⁷, Elma Stephen⁸, Andrew A Mallick⁹, Finbar O'Callaghan³, Shakti Agrawal¹⁰, Alasdair Parker¹¹, Martin Kirkpatrick¹², Andreas Brunklaus¹³, Ailsa McLellan¹⁴, Helen McCullagh¹⁵, Rajib Samanta¹⁶, Rachel Kneen¹⁷, Hui Jeen Tan¹⁸, Anita Devlin¹⁹, Manish Prasad²⁰, Rohini Rattihalli²¹, Helen Basu²², Archana Desurkar²³, Ruth Williams²⁴, Penny Fallon²⁵, Irwin Nazareth²⁶, Nick Freemantle²⁷, J Helen Cross²⁸; KIWE study group

背景：许多婴儿期发病的癫痫的癫痫发作控制和神经发育结果预后较差。生酮饮食可以改善 2 岁以上儿童和对抗癫痫药物无反应的成人的癫痫发作。我们的目的是确定经典生酮饮食与进一步抗癫痫药物相比，对耐药性癫痫婴儿降低癫痫发作频率的功效。

方法：在这项第 4 期开放标签、多中心、随机临床试验中，从英国 19 家医院招募了 1-24 个月大的患有耐药性癫痫（定义为每周癫痫发作 4 次或以上且既往服用过两种或以上抗癫痫药物）的婴儿。经过 1 周或 2 周的观察期后，参与者使用计算机生成的时间表（不分层）被随机分配至经典生酮饮食或进一步的抗癫痫药物，为期 8 周。治疗分配不向参与患者护理的研究护士隐瞒，但不向参与者隐瞒。主要结局是第 6-8 周期间记录的每天癫痫发作次数中位数。所有分析均按修改后的治疗意向进行，其中包括所有具有可用数据的参与者。参与者被跟踪长达 12 个月。记录所有严重不良事件。该试验已在欧盟药物监管机构临床试验数据库注册（2013-002195-40）。由于招募缓慢和资金终止，该试验在所有参与者达到 12 个月的随访时间之前提前终止。

发现：2015 年 1 月 1 日至 2021 年 9 月 30 日期间，对 155 名婴儿进行了资格评估，其中 136 名符合纳入标准并被随机分配；75 名（55%）为男性，61 名（45%）为女性。78 名婴儿被分配接受生酮饮食，58 名婴儿接受抗癫痫药物治疗，其中 61 名和 47 名婴儿分别有可用数据，并被纳入第 8 周时的改良意向治疗分析。数周内每天癫痫发作次数中位数 6-8，考虑基线率和随机组，生酮饮食组（5 [IQR 1-16]）和抗癫痫药物组（3 [IQR 2-11]；IRR 1.33，95% CI 0.84-2.11）。两组中报告的至少发生一种严重不良事件的婴儿数量相似（生酮饮食组 78 名参与者中有 40 名 [51%]，抗癫痫药物组 58 名参与者中有 26 名 [45%]）。两组中最常见的严重不良事件是癫痫发作。三名婴儿在试验期间死亡，所有婴儿都被随机分配生酮饮食：一名儿童（也患有肌张力障碍性脑瘫）在家中被发现没有呼吸；一名儿童在家中突然意外死亡；一名儿童在麻醉下进行常规手术时心脏骤停。当地主要研究人员判断死亡与治疗无关，并得到数据安全监测委员会的确认。

结论：在这项第 4 期试验中，生酮饮食在功效和对进一步抗癫痫药物的耐受性方面没有差异，并且对于患有耐药性癫痫的婴儿来说似乎是安全的。对于尽管之前尝试过两种抗癫痫药物但癫痫持续发作的婴儿，生酮饮食可能是一种治疗选择。

12. UGT1A6 和 UGT2B7 基因多态性的分布模式及其对丙戊酸和卡马西平药代动力学的影响：在巴基斯坦癫痫患者中进行的前瞻性遗传相关研究

Distribution pattern of UGT1A6 and UGT2B7 gene polymorphism and its impact on the pharmacokinetics of valproic acid and carbamazepine: Prospective genetic association study conducted in Pakistani patients with epilepsy.

Gene vol. 892 (2024): 147886.

doi:10.1016/j.gene.2023.147886

Muhammad Saleh Faisal¹, Ayesha Jamil², Niaz Ali³, Abdulrahman M Alshahrani⁴, Feras Almarshad⁵

背景：在临床实践中，种族差异被认为可能影响药物药代动力学的重要因素之一。本研究旨在确定巴基斯坦开伯尔-普赫图赫瓦地区癫痫患者中，UGT1A6 和 UGT2B7 基因多态性的分布模式及其对丙戊酸（VPA）和卡马西平（CBZ）代谢的可能影响。

方法：目标患者入组后，采集血液通过桑格测序进行基因型分析。在治疗开始后第三个月的随访中，通过反相高效液相色谱（HPLC）测定 VPA 和 CBZ 的血浆浓度。将药物血浆水平与 UGT1A6 和 UGT2B7 不同基因型相关，以确定基因多态性对药物代谢的影响。

结果：在总共 178 名癫痫患者中，120 名受试者接受 VPA 单药治疗，58 名受试者接受 CBZ 单药治疗。受试者的平均年龄为 26.1 ± 13.5 岁，其中男性占主导地位。全身强直阵挛（GTC）是最常见的癫痫发作类型（82%），其次是部分性癫痫发作。基因型分析显示，与其他国家的族群相比，开伯尔-普赫图赫瓦省人群中目标 UGT 基因纯合和杂合变异的频率异常高。在 UGT1A6-A552C 和 UGT1A6-A541G 中，AC 和 AG 是最常见的基因型，频率分别为 43.2% 和 41.1%，而在 UGT2B7-T161C 和 UGT2B7-G211T 中，TC 和 GG 是最常见的基因型，频率分别为 42.7% 和 99.4%。在 VPA 治疗组中，UGT1A6-A552C 和 UGT1A6-A541G 的纯合和杂合变体与较低的药物血浆浓度显著相关（ $p < 0.05$ ）。然而，UGT2B7-T161C 的基因型均未显示与 VPA 血浆浓度有任何显著相关性（ p 大于 0.05）。在 CBZ 治疗组中，UGT 基因多态性未被认为会导致药物血浆浓度的改变（ p 大于 0.05）。

结论：UGT1A6 基因多态性显著影响血浆丙戊酸水平，而 UGT2B7 基因多态性则无显著影响。所选择的 SNP 并未显示出在确定卡马西平血浆水平中的作用。

13. 鼻内和口服左乙拉西坦对 KA 诱导的大鼠 SE 模型中 SV2A 时空分布的影响

Effect of intranasal and oral administration of levetiracetam on the temporal and spatial distributions of SV2A in the KA-induced rat model of SE.

Journal of cellular and molecular medicine vol. 27,24 (2023): 4045-4055.

doi:10.1111/jcmm.17986

Weixuan Zhao¹, Yue Li², Huaiyu Sun¹, Wuqiong Zhang¹, Jiaai Li¹, Ting Jiang¹, Li Jiang³, Hongmei Meng¹

本文通过向杏仁核注射凯尼酸（KA）的癫痫大鼠鼻腔给药左乙拉西坦（LEV），研究其对突触小泡蛋白 2 同工酶 A（SV2A）分布的影响。138 只大鼠被随机分为四组，包括 Sham 手术组、癫痫组（EP）、LEV 口服组（LPO）和鼻腔给药组（LND）。构建了大鼠杏仁核内 KA 癫痫模型。使用血色素和伊红染色法检测大鼠癫痫状态（SE）后脑组织的病理变化。利用 Western 印迹分析评估了 SE 后大鼠海马中 SV2A 的表达。免疫荧光染色法检测了 SE 后大鼠海马中 SV2A 的表达和分布。EP 组大鼠海马 CA3 区出现明显的细胞丢失和组织坏死，而 LPO 组和 LND 组大鼠海马 CA3 区的组织损伤明显减轻。Western 印迹分析表明，EP 组和 LND 组海马中 SV2A 的表达量在 SE 后 1 周显著下降，2 周后上升至与 SHAM 组相似的水平，SE 后 4 周持续上

升至显著高于 SHAM 组的水平。免疫荧光结果显示，SV2A 在海马 CA3 区的表达模式与在整个海马的表达模式基本相同。我们的研究表明，LEV 的鼻腔给药和口服给药具有相同的抗癫痫和神经元保护作用，但 SV2A 的表达水平没有发生变化。

14. 加巴喷丁对新西兰白兔眼压、泪液产生和水平瞳孔直径的影响

Effects of gabapentin on intraocular pressure, tear production and horizontal pupil diameter in New Zealand White rabbits.

The Veterinary record vol. 193,11 (2023): e3558.

doi:10.1002/vetr.3558

Harun Cinar¹, Latif E Yanmaz¹, Ayhan Isil¹, Ibrahim T Danisman¹

背景：本研究旨在探讨加巴喷丁对新西兰白兔眼部各项参数的影响。

方法：采用随机、安慰剂对照的交叉研究设计。8 只新西兰白兔被随机分配接受口服加巴喷丁（剂量为 15 mg/kg）或口服安慰剂，治疗之间有 1 周的清除期。在基线（T0）以及给药后 30、60、90、120、180、240 和 360 分钟测量眼内压、泪液产生和水平瞳孔直径。给药后两种治疗的生理和行为变化也被记录。

结果：加巴喷丁的给药对本研究中测量的眼部参数没有任何显著影响。然而，在处理过程中，兔子表现出一些肌肉松弛，眼睛部分闭上，并且与安慰剂治疗相比，用加巴喷丁治疗时，它们更容易从笼子中移出。

局限：在这项研究中，仅在少数健康兔子中评估了加巴喷丁的眼部作用。对于已有眼部疾病或接受其他药物治疗的兔子，这些效果可能会有所不同。

总结：我们的研究结果表明，加巴喷丁治疗对兔子的眼压、泪液产生或水平瞳孔直径没有显著影响。

15. N-乙酰半胱氨酸和乙酰-L-肉碱对急性 PTZ 诱导的斑马鱼幼鱼和成鱼癫痫发作的影响

CEffects of N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine on acute PTZ-induced seizures in larval and adult zebrafish.

Pharmacological reports : PR vol. 75,6 (2023): 1544-1555.

doi:10.1007/s43440-023-00536-7

Rafael Chitolina^{1,2}, Carlos G Reis^{1,2}, Thailana Stahlhofer-Buss², Amanda Linazzi², Radharani Benvenuti³, Matheus Marcon⁴, Ana P Herrmann⁵, Angelo Piato^{6,7}

背景：癫痫是一种常见的神经系统疾病，约占全球人口的 1-2%。癫痫的特征是癫痫发作，其特点是可预测的行为变化，反映了疾病的潜在神经机制。遗憾的是，约有 30% 的患者对目前的药物治疗无效。因此，探索治疗这种疾病的替代疗法至关重要。N-乙酰半胱氨酸（NAC）和乙酰-L-肉碱（ALC）是减轻癫痫发作的两种潜在候选药物，因为它们通过调节谷氨酸能神经递质显示出良好的神经保护作用。

方法：本研究旨在评估不同浓度（0.1、1.0 和 10 mg/L）的 NAC 和 ALC 对斑马鱼成鱼和幼鱼阶段 PTZ 诱导的急性癫痫发作的影响。通过评估发作强度和危机潜伏期等行为参数，可以深入了解这些物质的功效。

结果：我们的研究结果表明，这两种药物在任何测试浓度下都无法减少 PTZ 诱导的癫痫发作。另一方面，地西洋可显著降低癫痫发作的强度，并延长癫痫发作的潜伏期。

结论：因此，我们得出结论，在本研究采用的条件下，NAC 和 ALC 对斑马鱼的急性癫痫发作没有任何显著影响。

16.丙戊酸神经毒性对斑马鱼自闭症模型攻击行为的影响

The effects of valproic acid neurotoxicity on aggressive behavior in zebrafish autism model.

Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP vol. 275 (2024): 109783.

doi:10.1016/j.cbpc.2023.109783

Xiaoxue Li¹, Tangsong Feng¹, Weiqun Lu²

丙戊酸（VPA）是治疗癫痫和各种癫痫发作的首选药物。然而，VPA 也有许多与自闭症谱系障碍（ASD）相关的副作用。因此，我们对暴露于 VPA 后的成年主动斑马鱼进行了分子和行为测试，以研究基因转录变化、社交行为、攻击行为、焦虑和运动。我们的研究结果表明，暴露于 VPA 会产生类似自闭症的表型和行为：与自闭症相关的基因，如 *adsl*、*mbd5* 和 *shank3a* 发生改变；社交互动缺陷。进一步的行为模式表明，暴露于 VPA 会导致攻击性下降，焦虑行为和体内皮质醇显著增加。暴露于 VPA 不会影响斑马鱼的运动活动。此外，我们还利用相关分析研究了 ASD 相关基因与不同行为测试之间的稳健性，结果显示 ASD 相关基因与攻击行为呈负相关。我们的研究表明，攻击性行为检测是预测 VPA 神经毒理学行为的更好方法。

17.加巴喷丁治疗 COVID-19 后嗅觉障碍的疗效：GRACE 随机临床试验

Efficacy of Gabapentin For Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction: The GRACE Randomized Clinical Trial.

JAMA otolaryngology-- head & neck surgery vol. 149,12 (2023): 1111-1119. doi:10.1001/jamaoto.2023.2958

Ashna Mahadev^{1,2,3}, Firas Hentati^{1,4,5}, Brevin Miller^{1,2,3}, James Bao^{1,6}, Amber Perrin¹, Dorina Kallogjeri¹, Jay F Piccirillo¹

背景：COVID-19 大流行影响了数百万人，并已成为嗅觉功能障碍（OD）的主要病因。目前尚无具有明确临床效用的干预措施。加巴喷丁是治疗 COVID-19 引起的嗅觉障碍的一种潜在疗法。

目的：评估口服加巴喷丁对 COVID-19 引起的 OD 患者的嗅觉功能和嗅觉相关生活质量的疗效。

方法：这项试验性双盲安慰剂对照随机临床试验（RCT）于 2022 年 1 月 7 日至 2023 年 2 月 3 日在圣路易斯华盛顿大学医学院进行。感染 COVID-19 后至少有 3 个月 OD 的成人符合纳入条件。排除了有其他原因导致的 OD 病史或有加巴喷丁禁忌症的参与者。

干预：患者按 1:1 随机分配口服加巴喷丁或安慰剂。所有患者都接受了最大可耐受剂量的滴定治疗，并在为期 8 周的固定剂量（FD）阶段维持该剂量，然后逐渐停药。停药后，对参与者进行为期 4 周的监测。

主要结果和衡量标准：在为期 8 周的 FD 阶段和减量完成 4 周后对结果进行评估。主要疗效指标是根据减量阶段后临床总体改善印象（CGI-I）中主观的 OD 改善情况确定的应答率。嗅觉功能的其他主观和客观指标也作为次要结果指标进行评估。结果 68 名参与者（每组随机分配 34 人）参加了试验，共有 44 人完成了试验期，20 人（45.4%）报告对治疗有反应，嗅觉比基线至少有轻微改善。在随机抽取的参与者中，51 人（75%）为女性，56 人为白人（82%），平均（标清）年龄为 43（13.5）岁。两组的基线人口统计学特征（包括年龄、性别、种族和民族）无明显差异。在加巴喷丁组的 18 名参与者中，有 8 人（44%）对治疗有反应；在安慰剂组的 26 名参与者中，有 12 人（46%）对治疗有反应（百分比差异为 1.7%；95% CI，-31.6% 至 28.2%）。对所有次要结局指标进行的混合模型分析表明，在整个试验过程中，加巴喷丁组与安慰剂组之间没有临床意义或统计学意义上的显著差异。无严重不良事件发生。

结论与意义：在这项随机临床试验中，加巴喷丁与安慰剂相比没有统计学意义或临床意义上的显著疗效，因此可能不是治疗 COVID-19 引起的 OD 的有效疗法。

18.左乙拉西坦作为附加疗法治疗新生儿癫痫发作的疗效

Efficacy of Levetiracetam as Add-On Therapy in the Treatment of Seizures in Neonates.

Neonatology, 1-11. 19 Dec. 2023,

doi:10.1159/000535499

Mathies Rondagh¹, Linda S De Vries¹, Cacha M P C D Peeters-Scholte², Selma C Tromp², Sylke J Steggerda¹

引言：关于左乙拉西坦（LEV）附加疗法治疗新生儿癫痫发作的疗效尚未达成共识。本研究的目的是评估 LEV 附加疗法在苯巴比妥（PB）治疗后实现癫痫发作减少 80% 以上的效果。

方法：对入住新生儿重症监护病房的近足月新生儿进行回顾性队列研究，尽管他们以 PB 为一线治疗，并以 LEV 作为二线、三线或四线治疗，但经 EEG 证实仍出现癫痫发作。根据国家指南施用抗癫痫药物。所有新生儿均采用 2 通道振幅积分脑电图进行监测。使用原始脑电图计算 LEV 给药前 2 小时和给药后 4 小时的总癫痫发作负荷（以分钟为单位）。主要结局是 LEV 在实现癫痫发作减少 80% 以上方面的功效。还计算了额外的咪达唑仑（MDZ）和利多卡因（LDC）的功效。

结果：总共包括 47 名足月新生儿。LEV 的平均总负荷剂量为 40 mg/kg（36–44 mg/kg）。癫痫病因包括缺氧缺血性脑病（n = 11）、出血性或缺血性中风（n = 16）、中枢神经系统感染（n = 8）、遗传（n = 8）、代谢性疾病（n = 3）和未知（n = 1）。LEV 给药后，17%（8/47）的新生儿观察到癫痫发作减少了 80% 以上，而 MDZ 后癫痫发作减少了 23%（6/26），LDC 给药后癫痫发作减少了 92%（23/25）。

讨论：尽管 LEV 的累积负荷剂量较低且研究的婴儿组具有异质性，但 LEV 作为治疗新生儿癫痫发作的附加疗法的疗效有限。LDC 给药后癫痫发作减少率最高。

18.螺内酯辅助丙戊酸钠治疗 I 型双相情感障碍的疗效：一项双盲、随机、安慰剂对照临床试验

Efficacy of spironolactone as adjunctive therapy to sodium valproate in bipolar-I disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.

Brain and behavior vol. 13,12 (2023): e3313.

doi:10.1002/brb3.3313

Atefeh Zandifar^{1,2}, Rahim Badrfam², Fatemeh Gholamian³, Arman Shafiee^{4,5}

背景：双相情感障碍患者的情绪和认知症状的治疗与许多并发症相关，并且通常与治疗满意度无关。在这项临床试验中，我们评估了螺内酯在控制双相情感障碍躁狂发作患者的情绪和认知症状、睡眠质量、食欲和体重指数方面的有效性。

方法：在一项为期 8 周的随机、双盲、安慰剂对照临床试验中，60 名患有躁狂发作的双相情感障碍住院患者接受了螺内酯/安慰剂的治疗。他们在第 1、4 和 8 周使用青年躁狂评定量表 (YMRS)、简易精神状态检查 (MMSE)、匹兹堡睡眠质量指数、简化营养食欲问卷和体重指数进行评估。

结果：对于认知障碍 (MMSE)，第 8 周时组别和时间存在显著的交互作用 ($B = -1.60$, $SE = 0.69$, $t = -2.33$, $p = .021$)，因此螺内酯组的个体在认知障碍方面经历了更多改善他们的认知表现。对于躁狂症状 (YMRS)，第 8 周组和时间没有显著的交互作用 ($B = -2.53$, $SE = 1.46$, $t = -1.73$, $p = .085$)。

结论：考虑到该临床试验中令人鼓舞的发现，建议以更大的样本量、多中心设置和更长的随访时间对螺内酯作为躁狂发作双相情感障碍的辅助治疗进行进一步研究。

19.儿科机构静脉注射未稀释左乙拉西坦的安全性和耐受性评价

Evaluation of the safety and tolerability of intravenous undiluted levetiracetam at a pediatric institution.

Pharmacotherapy, 10.1002/phar.2898. 4 Dec. 2023,

doi:10.1002/phar.2898

Lily Price¹, Lisa Garrity¹, Sarah Stiehl¹

研究目的：最近的研究表明，快速服用高剂量、未稀释的左乙拉西坦对于成人是安全的。然而，没有关于儿科患者的信息。本研究的目的是评估儿科机构未稀释的左乙拉西坦的安全性和耐受性。

设计：回顾性、单中心、队列研究。

地点：儿科学术医疗中心

患者：所有接受高剂量 > 60 mg/kg (-10%) 至 4500 mg 未稀释或稀释静脉注射左乙拉西坦的患者均包括在内。

干预：快速静脉注射未稀释的左乙拉西坦与稀释的左乙拉西坦。

测量和主要结果：总共纳入了 776 剂左乙拉西坦剂量，其中施用了 358 剂，浪费了 418 剂。给药剂量 (61 名未稀释的和 297 名稀释的) 总共有 252 名患者 (39 名接受未稀释的，213 名接受稀释的左乙拉西坦) (中位[最小-最大范围]年龄，2 岁[1 天至 32.7 岁]；平均值 (标准偏差 [SD]) 重量，20.1 千克 [22.1 千克])。未稀释组 (24.6%) 和稀释组 (26.3%) 之间血流动力学紊乱和输注相关反应的发生率没有统计学意义 ($p = 0.87$)。癫痫持续状态患者一线抗癫痫药物与左乙拉西坦给药之间的中位时间差 (四分位距 [IQR])，未稀释组为 18 分钟 (10.5-30.5)，而稀释组为 36.5 分钟 (21.8-67.3)。 $p < 0.01$ 。此外，与未稀释的小瓶相比，分配但未施用剂量的稀释袋产生大量药物浪费 (稀释 57.6% 对未稀释 18.7%， $p < 0.001$)。

结论：与高剂量稀释的左乙拉西坦相比，未稀释的左乙拉西坦与儿童患者 5 分钟内服用最多 4500 mg 的不良反应发生率增加无关

20. 反式和顺式 4-[¹⁸F]氟加巴喷丁脑 PET 成像的评价

Evaluation of trans- and cis-4-[¹⁸F]fluorogabapentin for brain PET imaging.

bioRxiv : the preprint server for biology 2023.09.01.555353. 18 Oct. 2023, doi:10.1101/2023.09.01.555353. Preprint.

Yu-Peng Zhou¹, Marc D Normandin¹, Vasily Belov¹, Marina T Macdonald-Soccorso¹, Sung-Hyun Moon¹, Yang Sun¹, Georges El Fakhri¹, Nicolas J Guehl¹, Pedro Brugarolas¹

加巴喷丁是电压依赖性钙通道 $\alpha 2\delta$ 亚基的选择性配体，是一种抗惊厥药物，用于治疗神经性疼痛、癫痫和其他神经系统疾病。我们最近描述了加巴喷丁的两种放射性氟化衍生物（反式 4-[¹⁸F]氟加巴喷丁，[¹⁸F]tGBP4F 和顺式 4-[¹⁸F]氟加巴喷丁，[¹⁸F]cGBP4F），并表明这些化合物在啮齿动物的受损神经中积累神经性疼痛模型。鉴于加巴喷丁在脑部疾病中的应用，我们在此研究加巴喷丁的这些放射性氟化衍生物是否可用于对大脑中的 $\alpha 2\delta$ 受体进行成像。具体来说，我们开发了[¹⁸F]tGBP4F 和[¹⁸F]cGBP4F 的自动放射合成方法，并在预先给予和未预先给予药理学剂量的加巴喷丁的情况下对成年恒河猴进行动态 PET 成像。两种放射性示踪剂都表现出非常高的代谢稳定性，血浆蛋白结合可以忽略不计，并且在大脑中积累缓慢。[¹⁸F]tGBP4F 是具有较高结合亲和力的异构体，显示出低脑摄取并且不能被置换，而[¹⁸F]cGBP4F 显示出中等脑摄取并且可以被部分置换。使用代谢物校正的动脉输入函数对大脑区域时间活动曲线进行动力学建模表明，组织室模型准确地拟合了数据。使用 Logan 或多线性分析的图形分析产生了与区室建模相似的结果，表

明量化可靠。这项研究增进了我们对加巴喷丁类药物如何发挥作用的理 解，并为大脑中 $\alpha 2\delta$ 受体的成像提供了重要进展。

21. 基于氯的高级氧化工艺降解卡马西平的实验和理论研究：效率、能耗、机理和 DBPs 的形成

Experimental and theoretical insight into carbamazepine degradation by chlorine-based advanced oxidation processes: Efficiency, energy consumption, mechanism and DBPs formation.

Journal of environmental sciences (China) vol. 139 (2024): 72-83. doi:10.1016/j.jes.2023.05.012

Chunwei Liu¹, Zuo Tong How², Yue Ju³, Li Feng⁴, Xuefeng Ren⁴, Mohamed Gamal El-Din⁵

氯被广泛应用于不同的高级氧化工艺 (AOPs) 中，以去除微污染物。本研究比较了不同的氯基高级氧化工艺 (即中压紫外线/氯、低压紫外线/氯和原位氯化) 对卡马西平 (CBZ) 的去除效率、能耗和消毒副产物 (DBPs) 的形成。这三种工艺都能达到近 100% 的 CBZ 去除率，而原位氯化所需的反应时间是紫外线/氯工艺的两倍。中压紫外/氯化法每去除一定量的 CBZ 所消耗的能量 (EE/O) 是低压紫外/氯化法的 13 倍，也是原位氯化法的 13 倍。因此，中压和低压紫外线/氯工艺产生的羟基自由基 (-OH) 和活性氯物种 (RCS) 比原位氯化工艺多一到两个数量级。此外，RCS 是最主要的活性物种，在 MP、LP 紫外线/氯处理和原位氯化处理中，RCS 对 CBZ 的去除率分别为 78.3%、75.6% 和 71.6%。根据密度泛函理论 (DFT) 计算出的 CBZ 与 RCS/-OH 之间的吉布斯自由能垒，RCS 与 CBZ 的反应途径更多，在 CBZ 的主要降解途径 (如环氧化和亚氨基二苯乙烯的形成) 中表现出更低的能垒。在处理二级废水时，紫外线/氯气和原位氯化产生的 DBPs 总量在 104.77 至 135.41 $\mu\text{g/L}$ 之间。然而，紫外线/氯处理过程中氯酸盐的产生量是原位氯化处理过程中氯酸盐产生量的 15 倍。

22. 探索从巨型蜘蛛毒液中提取的抗菌肽对戊四唑诱导的体内癫痫发作的神经保护潜力

Exploring the neuroprotective potential of antimicrobial peptides from *Dinoponera quadriceps* venom against pentylentetrazole-induced seizures in vivo.

Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology vol. 237 (2024): 107538.

doi:10.1016/j.toxicon.2023.107538

Livia Correia Fernandes Paes¹, Dânya Bandeira Lima², Daniel Moreira Alves da Silva¹, José Tiago Valentin¹, Pedro Everson Alexandre de Aquino³, Alicia Belén García-Jareño⁴, Mar Orzaéz⁴, Marta Maria de França Fonteles⁵, Alice Maria Costa Martins⁶

全世界约有 5000 万人患有癫痫，其中 30% 的患者难以控制病情。寻找能够填补癫痫治疗领域现有空白的物质具有重要意义。由于节肢动物毒液中含有能调节离子通道和神经元受体活性的小肽，因此是很有希望实现这一目标的物质来源。本研究的目的是调查巨型蚂蚁毒液中的双鱼毒素 (M-PONTX-Dq3a、M-PONTX-Dq3b 和 M-PONTX-Dq3c) 作为潜在抗惊厥药的情况。我们在戊四唑 (PTZ) 诱导的雄性瑞士小鼠癫痫模

型中对它们进行了评估。有趣的是，用每种肽进行腹腔治疗都能延长首次癫痫发作的时间并提高存活率，其中 M-PONTX-Dq3b 的效果最好。M-PONTX-Dq3a 由于出现了一些毒性迹象，纹状体中丙二醛 (MDA) 水平升高，因此被弃用。M-PONTX-Dq3b 和 M-PONTX-Dq3c 都能减少海马中的 iNOS 和 TNF- α 。值得注意的是，M-PONTX-Dq3c 能降低大脑皮层和海马中 MDA 和亚硝酸盐的水平。我们的研究表明，M-PONTX-Dq3b 和 M-PONTX-Dq3c 对癫痫具有抗惊厥活性和抗炎作用，为生物制药的开发提供了新的前景。

23. 实施硫酸镁早产前神经保护的可行性跟踪

A follow up on the feasibility after national implementation of magnesium sulfate for neuroprotection prior to preterm birth.

Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica vol. 102,12 (2023): 1741-1748. doi:10.1111/aogs.14673

Sara Hellström^{1,2}, Andrea Jonsdotter^{1,3}, Maria Jonsson⁴, Karin Pettersson⁵, Sissel Saltvedt⁶, Andreas Herbst⁷, Johan Ågren⁴, Ulrika Ådén^{6,8}, Magnus Domellöf⁹, Henrik Hagberg^{1,3}, Ylva Carlsson^{1,3}

引言：早产儿发生脑瘫（表现为脑瘫）的风险高于足月儿。产前施用硫酸镁 (MgSO₄) 已被证明具有神经保护作用，并可减少后来诊断为脑瘫的早产儿比例。瑞典国家临床实践指南于 2020 年 3 月实施，规定在胎龄 32+0 之前分娩前 1-24 小时单次静脉注射 6 g MgSO₄，目标是达到 90% 的治疗覆盖率。本研究的目的是评估这一新的临床实践指南在实施第一年的可行性

材料与amp;方法：MgSO₄ 治疗的数据是通过审查 2020 年 3 月 1 日至 2021 年 2 月 28 日期间在瑞典五所大学医院生下胎龄 22+0–31+6 活产婴儿的妇女的医疗记录来收集的。患有先兆子痫、子痫或高肝酶低血小板 (HELLP) 的女性被排除在外。

结果：共有 388 名妇女符合条件，其中 79% 接受了硫酸镁治疗。在未接受治疗的 21% 中，9% 因不了解临床实践指南而未接受治疗，9% 无法治疗，3% 数据缺失。从最初 3 个月到最后 3 个月，接受治疗的比例从 72% 增加到 87%。在接受治疗的患者中，81% 在规定时间内（平均 8.7 小时，中位数 3.4 小时）接受了药物治疗。

讨论：随着时间的推移，接受 MgSO₄ 治疗的女性比例呈积极趋势，但在实施的第一年并未达到 90% 的先验目标。我们的研究表明，通过向临床医生提供更多信息可以实现这一目标

24. 用于增强抗癫痫疗效的拉莫三嗪鼻塞靶向大脑的配方和表征

Abdelmonem, Rehab et al. "Formulation and characterization of lamotrigine nasal insert targeted brain for enhanced epilepsy treatment." Drug delivery vol. 30,1 (2023): 2163321. doi:10.1080/10717544.2022.2163321

Rehab Abdelmonem¹, Hadel A Abo El-Enin², Ghada Abdelkader³, Mohamed Abdel-Hakeem⁴

拉莫三嗪(LMT)是一种三嗪类药物, 具有抗癫痫作用, 但水溶性较低, 溶出率低, 因而治疗效果差。

Spanlastics 是纳米囊泡载体, 可作为位点特异性药物输送系统。鼻内途径可以将药物从鼻子引导到大脑, 并提供更快、更特异的治疗效果。因此, 本研究旨在利用鼻塞递送将拉莫三嗪装载到纳米囊泡上, 通过克服拉莫三嗪的低溶解度并提高其生物利用度来有效治疗癫痫。采用乙醇注射法制备负载拉莫三嗪的纳米弹性囊泡。

研究不同配方因素对配方特性的影响; 粒径 (PS)、Zeta 电位 (ZP)、多分散指数 (PDI)、包封率 (EE%) 和 6 小时 (Q6h) 后 LMT 释放量; 采用 2^1 和 3^1 全因子设计。将优化的配方装入冻干鼻塞制剂中, 其特征在于 LMT 释放和粘膜粘附。对大鼠进行血浆和脑中的药代动力学研究, 以研究药物靶向效率。最佳纳米 Spanlastic 配方 (F4; 含有等量的 Span 60 (100 mg) 和边缘活化剂; Tween 80) 表现出纳米 PS (174.2 nm)、高 EE% (92.75%) 和 Q6h > 80%。制备的含有 100mg HPMC 的鼻塞(S4)具有较高的粘膜粘附力(9319.5dyne/cm²)和溶出率(10min 内>80%), 可在体内快速生物分布。体内研究表明, 鼻内给药后, 大脑和血浆的吸收率和吸收程度都有显著改善, 表明大脑靶向效率很高。所取得的结果表明, 纳米跨塑性鼻插入物提供了一种有前景的 LMT 大脑靶向, 以最大限度地发挥其抗癫痫作用。

25. 产前暴露于丙戊酸的幼鼠突触中 I 类和 II 类代谢型谷氨酸受体上调

Correction to: Group I and group II metabotropic glutamate receptors are upregulated in the synapses of infant rats prenatally exposed to valproic acid.

Psychopharmacology, 10.1007/s00213-023-06494-5. 9 Nov. 2023,

doi:10.1007/s00213-023-06494-5

Simona D'Antoni¹, Sara Schiavi², Valeria Buzzelli², Samuele Giuffrida¹, Alessandro Feo², Fabrizio Ascone², Carla Letizia Busceti³, Ferdinando Nicoletti^{3,4}, Viviana Trezza^{2,5}, Maria Vincenza Catania⁶

基本原理: 自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种神经发育障碍, 其特征是社交互动受损和行为受限/刻板印象。产前接触丙戊酸 (VPA) 会增加人类患自闭症谱系障碍 (ASD) 和啮齿类动物出现自闭症样行为的风险。越来越多的证据表明, 突触谷氨酸受体功能障碍与自闭症谱系障碍有关。在 VPA 大鼠模型中, 谷氨酸受体与自闭症样表型有关。然而, 对代谢型谷氨酸 (mGlu) 受体的研究很少。

目的: 我们检测了产前暴露于 VPA 的大鼠中 I 组 (mGlu1 和 mGlu5) 和 II 组 (mGlu2/3) mGlu 受体的蛋白表达水平, 并评估了 mGlu 受体调节对这些动物早期自闭症样表型的影响。

方法: 我们对不同年龄 (出生后第 13、35、90 天) 的对照和 VPA 大鼠前脑获得的突触体进行蛋白质印迹分析, 并在婴儿对照和 VPA 大鼠中进行超声发声 (USV) 发射测试。

结果: 所有这些受体的表达水平在婴儿 VPA 大鼠中均显著增加。在青少年和成年大鼠中没有检测到任何变化。使用优先 mGlu2/3 拮抗剂 LY341495 进行急性治疗可减轻 VPA 大鼠 USV 发射的损伤。使用 mGlu5 选择性拮抗剂 MTEP 治疗后未观察到效果。

讨论：我们的研究表明，婴儿 VPA 大鼠突触中 I 组和 II 组 mGlu 受体的表达上调，表明 Glu2/3 受体调节可能对 ASD 具有治疗潜力。

26. 加巴喷丁的六项临床试验中尚未报告的危害

Harms were detected but not reported in six clinical trials of gabapentin.

Journal of clinical epidemiology vol. 164 (2023): 76-87.

doi:10.1016/j.jclinepi.2023.10.014

Evan Mayo-Wilson¹, Riaz Qureshi², Hwanhee Hong³, Xiwei Chen⁴, Tianjing Li²

目标：我们试图评估和报告加巴喷丁临床试验中观察到但之前未披露的危害。

研究设计和设置：我们重新分析了加巴喷丁治疗神经性疼痛的六项随机平行试验的个体参与者数据，并进行了荟萃分析。1996 年至 2003 年间，成年参与者被分配服用加巴喷丁（每天 600mg—3,600 mg）或安慰剂，为期 7 至 14 周。我们计算了出现以下情况的参与者比例：一种或多种不良事件 (AE)、一种或多种严重 AE、停药、因 AE 停药。我们还使用 COSTART（一种用于对 AE 进行分类的分层系统）评估了三个聚合级别对 AE 的影响：身体系统、中级系统、首选术语。

结果：我们发现了既未包含在已发表的试验报告中也未包含在系统评价中的重要危害的证据。汇总相关危害使人们更加确信加巴喷丁可能会损害神经系统，并可能损害消化、代谢和营养、呼吸、感觉和泌尿生殖系统。神经系统损伤比之前的报告显示的更为常见。

结论：临床试验发现了未公开报道的危害，期刊文章夸大了危害的不确定性。依靠期刊文章来评估加巴喷丁的危害可能会导致系统评价和指南中得出不完整和误导性的结论。为了防止选择性不报告结果而产生偏差，期刊文章应描述如何获取临床试验中观察到的所有危害的数据（例如，通过共享个体参与者数据）。

27. 肠内营养持有指南对苯妥英钠患者每日营养目标的影响

Impact of an enteral nutrition holding guideline on daily nutrition goals in patients taking phenytoin.

Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition vol. 38,6 (2023): 1334-1342.

doi:10.1002/ncp.11051

Andrew J Webb¹, Simona Avramovska^{1,2}, Stephanie Qualls³, Carmen Kaman Lo⁴, Russel J Roberts¹, Megan E Barra¹

背景：同时给予肠内营养 (EN) 和苯妥英钠会减少苯妥英的吸收。然而，对营养受损的担忧可能会妨碍在服用苯妥英钠的同时保留肠内营养。本研究旨在评估肠内营养维持指南是否会影响服用苯妥英的患者营养目标的实现。

方法：在 EN 持有指南实施前后 6 个月内，因急性或慢性癫痫发作而接受肠内苯妥英治疗的成人患者均符合条件。没有苯妥英钠浓度或临床注册营养师评估的患者不在此列。主要结果是实施前后达到每日营养目标的百分比。次要终点包括低血糖发生率、测定的苯妥英浓度差异以及达到治疗浓度（10-20 mcg/ml）和高治疗浓度（15-20 mcg/ml）的比例。使用温特-托泽方程对浓度进行了低白蛋白血症调整。

结果：55 名患者共接受了 412 个住院日和 1110 次苯妥英钠治疗，其中 29 名患者在实施前接受了治疗，26 名患者在实施后接受了治疗。实施前和实施后达到每日 EN 目标的百分比中位数一致（86% vs 83%， $P = 0.48$ ）。低血糖发生率没有明显变化。实施前后调整后的苯妥英钠浓度相似（14.1 vs 15.2 mcg/ml， $P = 0.45$ ），但实施前队列中的高治疗浓度比例较低（23% vs 36%， $P = 0.018$ ）。

结论：保留苯妥英钠不会影响每日营养目标的实现，也不会增加低血糖发生率。这是第一项评估苯妥英患者保留 EN 对营养目标影响的研究。

28. 诺斯卡平对阻止戊四唑诱导的小鼠点燃癫痫模型进展的影响

Impact of noscapine on halting the progression of pentylenetetrazole induced kindling epilepsy in mice.

Clinical and experimental pharmacology & physiology vol. 50,12 (2023): 984-991.

doi:10.1111/1440-1681.13825

Rishav Gupta¹, Divya Soni¹, Shubham Upadhayay¹, Maanvi Dhureja¹, Puneet Kumar¹

癫痫是由过度反复的兴奋性神经元放电引起的，其特征是运动、精神运动和感觉障碍。由于疾病的复杂性、诊断不佳以及耐药性癫痫的激增，目前的治疗方法无法产生 100% 的结果。该研究重新利用了主要以其镇咳特性而闻名的药物“诺斯卡品”。用于治疗癫痫及其相关继发性并发症。为了证实诺斯卡品的作用，成年小鼠连续 29 天隔日注射戊四唑 (PTZ) (35 mg/kg 腹腔内) 以诱发癫痫。动物用三种剂量 (5、10 和 20 mg/kg 腹腔注射) 那可品预处理 33 天。进行旷场试验、莫里斯水迷宫、悬尾试验等各种行为评估，观察动物的运动活动、空间记忆和焦虑抑郁行为。第 34 天，处死动物，取出大脑进行生化评估。延长 PTZ 治疗会降低运动能力、学习活动，并增加焦虑抑郁行为，这通过氧化亚硝化应激增加导致的还原型谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶等抗氧化剂水平降低进一步得到证实，即、丙二醛 (MDA) 和大脑中的亚硝酸盐。相比之下，诺斯卡品预处理减弱了 PTZ 引起的动物行为和生化变化。结果表明那可品改善氧化亚硝化应激。然而，研究表明氧化亚硝化应激是 GABA 能神经元的一个重要问题，并会促进疾病进展。需要进一步的研究来探索那可品的分子机制，这可能是作为一种新型抗癫痫药的实用方法。

29. Dravet 综合征患者 2 岁前开始服用司替戊醇是安全的，并且有益于对抗癫痫持续状态

Initiating stiripentol before 2 years of age in patients with Dravet syndrome is safe and beneficial against status epilepticus.

Developmental medicine and child neurology vol. 65,12 (2023): 1607-1616. doi:10.1111/dmcn.15638

Catherine Chiron^{1,2}, Nicole Chemaly¹, Laurent Chancharme³, Rima Nababout^{1,4}

目的：评估 Dravet 综合征患者 2 岁前开始使用司替戊醇的安全性和有效性。

方法：这是一项为期 30 年的现实世界回顾性研究。我们从法国的四个 Dravet 综合征纵向数据库中提取了 1991 年至 2021 年间 131 名在 2 岁之前开始使用司替戊醇的患者（59 名女性，72 名男性）的数据。

结果：13 个月时将司替戊醇添加到丙戊酸和氯巴占 (93%) 中，中位剂量为 50mg/kg/天。通过短期治疗（司替戊醇 < 6 个月，中位 4 个月，中位年龄 16 个月），持续时间超过 5 分钟的强直阵挛发作（TCS）频率降低 ($p < 0.01$)，癫痫持续状态 (> 30 分钟) 消失的比例为 55% 的患者。随着长期治疗（最后一次使用司替戊醇就诊的年龄 < 7 岁，中位司替戊醇 28 个月，中位年龄 41 个月），长期 TCS 的频率持续下降 ($p = 0.03$)。通过短期和长期治疗，紧急住院率分别从 91% 下降至 43% 和 12% ($p < 0.001$)。三名患者死亡，全部死于癫痫突然意外死亡。三名患者因不良事件而停用司替戊醇；55% 的人报告至少一种不良事件，主要是食欲不振/体重下降 (21%) 和嗜睡 (11%)。司替戊醇使用较早，剂量较低，最新数据库中的患者比最旧的数据库中患者的耐受性更好 ($p < 0.01$)。

结论：对患有 Dravet 综合征的婴儿开始使用司替戊醇是安全且有益的，可显著减少长期癫痫发作（包括癫痫持续状态）、住院治疗以及生命最初几年的死亡率。

30. 单剂地西洋鼻喷雾剂后的脑电图活动：初步研究

Intracerebral Electrographic Activity Following a Single Dose of Diazepam Nasal Spray: A Pilot Study.

Epilepsia open, 10.1002/epi4.12890. 22 Dec. 2023,

doi:10.1002/epi4.12890

Michael D Privitera¹, Lucy C Mendoza¹, Enrique Carrazana^{2,3}, Adrian L Rabinowicz²

目的：苯二氮卓类药物可用于治疗丛集性癫痫发作，丛集性癫痫发作是间歇性、刻板的频繁癫痫发作活动，与患者通常的癫痫发作模式不同。NeuroPace RNS® 系统是一种通过颅内电极检测异常电图活动并进行电刺激以控制癫痫发作的设备。数天至数周内电图活动的减少与每日抗癫痫药物(ASM)的长期疗效有关。在这项初步研究中，检查了数小时至数天的电图活动，以评估单剂经证实的快速起效的救援疗法（地西洋鼻喷雾剂）的影响。

方法：具有临床指示 RNS（稳定环境和 ASM 使用）的成年志愿者 (> 18 岁) 在没有临床癫痫发作的情况下接受基于体重剂量的地西洋鼻喷雾剂。计算了 7 天（给药前）基线期间以 10 分钟、每小时和 24 小时为间隔的检测次数和检测持续时间总和的描述性统计数据。使用 1 SD 阈值将每个时间间隔的给药后检测与相应的基线检测间隔进行比较。给药后发生的长发作次数也与基线进行比较。

结果：招募了 5 名参与者，其中 4 名完成了研究；被排除的参与者在研究期间反复癫痫发作。给药后和平均基线值之间的检测没有一致的变化（差异 > 1 SD）。尽管变异性很高（1 SD 通常接近或超过平均值），但 3 名参与者在治疗后表现出一种或多种心电图变量可能减少的趋势。

意义：RNS 评估的心电图检测和持续时间并未被证明是与这一小组参与者中单剂量救援药物相关的短期效应的敏感指标。检测的变异性可能掩盖了可测量的药物效应。

31. 基于对接研究的新合成普瑞巴林衍生物的体内抗癫痫研究

In-vivo anti-epileptic study of newly synthesized pregabalin derivatives based on docking studies.

Neurological research vol. 45,12 (2023): 1136-1143.

doi:10.1080/01616412.2023.2257440

Ayesha Asbat¹, Farooq Saleem¹, Saima Najm², Javed Iqbal¹, Muhammad Ali Syed¹, Muhammad Azeem¹, Syeda Javeria Asbat³, Sadia Shoukat¹

目的：本研究的目的是探讨使用普瑞巴林衍生物及其金属（锌和铜）配合物进行预处理对小鼠癫痫严重程度、潜伏时间、抽搐持续时间、癫痫发作评分和存活率的影响。

方法：为了实现这一目标，我们对类似物与特定分子靶点（如 α -2 δ 受体（PDB ID: 6ND9））进行了分子对接研究，结果表明类似物与各自靶点的结合亲和力很强。根据对接信息，合成了所有普瑞巴林衍生物，并通过应用 PTZ 模型确认了体内抗癫痫效果。

结果：试验化合物明显增加了首次癫痫发作的潜伏期，减少了全身癫痫发作的频率以及频繁的旋转和跳跃。此外，用普瑞巴林衍生物治疗接受 PTZ 治疗的小鼠，可显著缩短癫痫发作持续时间和癫痫发作评分。不过，它提高了小鼠的存活率。

结论：由于新合成的化合物在某些方面比母体药物更具活性，因此可以计划扩大项目范围，在未来探索药物的临床应用。

32. 拉莫三嗪对耐药性局灶性癫痫的附加疗法

Panebianco, Mariangela et al. "Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy." The Cochrane database of systematic reviews vol. 12,12 CD001909. 11 Dec. 2023, doi:10.1002/14651858.CD001909.pub4

Mariangela Panebianco¹, Rebecca Bresnahan¹, Anthony G Marson^{1,2,3}

背景：这是一篇于 2020 年更新的 Cochrane 综述的更新版。癫痫是一种常见的神经系统疾病，影响着 0.5%到 1%的人口。在近 30%的病例中，癫痫对现有药物具有抗药性。药物治疗仍是控制癫痫的首选。拉莫三嗪是第二代抗癫痫药物。拉莫三嗪作为附加药物（与其他抗癫痫药物联合使用）可减少癫痫发作，但会产生一些不良反应。

目的：评估对耐药性局灶性癫痫患者加用拉莫三嗪与加用安慰剂或不加用治疗的利弊。

检索方法：为进行此次更新，我们于 2022 年 10 月 3 日检索了 Cochrane 研究注册表 (CRS Web) 和 MEDLINE (Ovid)，无语言限制。CRS Web 包括来自 PubMed、Embase、ClinicalTrials.gov、世界卫生组织国际临床试验注册平台 (ICTRP)、Cochrane 对照试验中央注册中心 (CENTRAL) 以及包括癫痫在内的 Cochrane 综述组专门注册中心的随机和准随机对照试验。

选择标准：我们纳入了对任何年龄段的耐药局灶性癫痫患者进行的随机对照试验 (RCT)，这些试验研究了加用拉莫三嗪与加用安慰剂或不加用治疗的对比。我们使用了符合条件的交叉试验第一阶段的数据。

数据收集与分析：本次更新由两位综述作者独立选择试验并提取数据。我们的主要结果是癫痫发作频率减少 50% 或更多。我们的次要结果是停药、不良反应、认知影响和生活质量。主要分析采用意向治疗。我们进行了敏感性最佳和最差情况分析，以考虑结果数据的缺失。我们计算了二分法结果的汇总风险比 (RRs)，以及 95% 置信区间 (95% CIs)。

主要结果：本次更新没有发现新的研究，因此综述的结果和结论保持不变。我们纳入了 5 项成人或儿童平行组研究、8 项成人或儿童交叉研究以及 1 项采用应答者丰富设计的婴儿平行研究。这 14 项研究共招募了 1806 名符合条件的参与者 (38 名婴儿、199 名儿童和 1569 名成人)。基线阶段从 4 周到 12 周不等，治疗阶段从 8 周到 36 周不等。由于缺乏研究设计方面的信息，我们将 11 项研究 (1243 名参与者) 的总体偏倚风险评为较低，将 3 项研究 (697 名参与者) 的总体偏倚风险评为不明确。四项研究 (563 名参与者) 报告了有效的盲法。与安慰剂相比，拉莫三嗪可能会增加癫痫发作频率减少 50% 或更多的可能性 (RR 1.80, 95% CI 1.45 至 2.23; 12 项试验, 1322 名参与者 (成人和儿童); 中度确定性证据)。接受拉莫三嗪治疗的患者与接受安慰剂治疗的患者因任何原因退出治疗的风险可能几乎没有差异 (RR 1.11, 95% CI 0.91 至 1.37; 14 项试验, 1806 名参与者; 中等确定性证据)。与安慰剂相比，拉莫三嗪可能与共济失调 (RR 3.34, 99% CI 2.01 至 5.55; 12 项试验, 1525 名参与者; 中等确定性证据)、头晕 (RR 1.76, 99% CI 1.28 至 2.43; 13 项试验; 1768 名参与者; 中度确定性证据)、恶心 (RR 1.81, 99% CI 1.22 至 2.68; 12 项研究, 1486 名参与者; 中度确定性证据) 和复视 (RR 3.79, 99% CI 2.15 至 6.68; 3 项试验, 944 名参与者; 中度确定性证据)。拉莫三嗪与安慰剂在疲劳风险方面可能几乎没有差异 (RR 0.82, 99% CI 0.55 至 1.22; 12 项研究, 1552 名参与者; 中度确定性证据)。

结论：拉莫三嗪作为耐药性局灶性癫痫发作的附加治疗药物，可能对减少癫痫发作频率有效。与安慰剂相比，拉莫三嗪可能更容易出现某些不良反应 (共济失调、头晕、复视和恶心)。拉莫三嗪与安慰剂相比，退出治疗的人数可能很少或没有差异。这些试验持续时间较短，没有提供长期证据。此外，一些试验的参与者很少。需要进行更多试验，以评估拉莫三嗪的长期疗效，并将拉莫三嗪与其他附加药物进行比较。

33. 拉莫三嗪和外源性雌激素在女性癫痫患者中的应用：管理信息申报数据的回顾性分析

Lamotrigine and exogenous estrogen among females with epilepsy: A retrospective analysis of administrative claims data.

Epilepsy & behavior : E&B vol. 149 (2023): 109514.

doi:10.1016/j.yebeh.2023.109514

Laura Kirkpatrick¹, Samuel W Terman², Elizabeth Harrison³, Page B Pennell⁴

目的：外源性雌激素降低拉莫三嗪血清浓度。尽管有专家建议，但对于癫痫患者是否调整拉莫三嗪剂量以添加外源性雌激素，人们知之甚少。我们在索赔数据中确定了女性癫痫患者 (FWE) 服用雌激素后拉莫三嗪剂量增加的发生率。

方法：我们使用 Optum 的去识别化 Clinformatics® 数据集市数据库创建了一组美国 FWE 处方的拉莫三嗪稳定剂量，随后从 2011 年至 2021 年开出雌激素处方。我们计算了处方后拉莫三嗪剂量增加的累积发生率函数外源性雌激素。我们对拉莫三嗪剂量增加的多个候选预测因子进行了 Cox 比例风险模型。

结果：该队列包括 643 名 FWE，中位年龄为 31 岁（四分位数比 [IQR] 20-42）。任何拉莫三嗪增加的累积发生率为 28%（95% 置信区间 [CI] 25%–32%）。第一次补充雌激素后到第一次拉莫三嗪调整的中位天数为 118 天 (IQR 48-188)。在未经调整的 Cox 模型中，年龄较大、在激素替代疗法中使用雌激素而不是避孕以及家庭年收入为 50,000 美元至 99,999 美元（与 <50,000 美元相比）是拉莫三嗪剂量调整的显著负预测因子，其风险比 (HR) 分别为 0.82 (95% CI 0.72–0.92)、0.63 (95% CI 0.42–0.95) 和 0.62 (95% CI 0.40–0.95)。在调整后的 Cox 模型中，年龄和收入仍然是重要的预测因素，HR 分别为 0.79 (95% CI 0.66–0.94) 和 0.59 (95% CI 0.36–0.95)。

结论：美国 FWE 中添加外源雌激素后拉莫三嗪剂量增加的情况很少见，并且根据年龄和收入水平存在潜在差异。提供商可能需要关于此主题的更多指导。

34. 拉莫三嗪治疗情绪障碍：关于处方习惯和血液检查的快速调查

Chouchana, Margot et al. "Lamotrigine in mood disorders: Flash survey on prescribing habits and blood tests practices." L'Encephale vol. 49,6 (2023): 640-644. doi:10.1016/j.encep.2023.04.005

Margot Chouchana¹, Julie Smati², Vanessa Bloch³, Jean-Eudes Fontan², Bruno Etain⁴, Clément Delage³

目的：拉莫三嗪在双相情感障碍和抑郁症中的治疗药物监测记录很少。为了评估拉莫三嗪在法国精神科医生中的使用情况，我们通过一项抽样调查对拉莫三嗪的处方习惯、治疗监测和剂量调整进行了调查。

方法：双相情感障碍和抗抑郁专家中心网络和巴黎公立医院援助精神病学委员会发布了一项调查。问题涉及根据情绪障碍开处方的频率、血浆水平、治疗监测、剂量调整以及皮肤病风险所带来的限制。

结果：在做出回复的 99 名医院精神科医生中，66 人在大学医院工作，62 人工作时间超过 5 年。总体而言，2 型双相情感障碍处方拉莫三嗪的频率（经常：51%）高于 1 型双相情感障碍（经常：22%）。皮肤毒性是 15%（13 人）受访者开处方的主要障碍。近三分之二的处方者（61%，n=59）对拉莫三嗪进行了测量，其中 50%（n=29）进行了系统测量。然而，其中 40% 的处方者对最佳血浆浓度没有意见。总计有 22%（样本数=13）的医生总是根据测定结果调整用药剂量。80% 的处方者（47 人）认为调整剂量的首要理由是临床反应，17% 的处方者（10 人）认为是不良反应，只有 4% 的处方者（2 人）认为是血浆浓度。

结论：虽然许多精神科医生都报告使用拉莫三嗪的血浆剂量，但很少有人使用血浆水平结果来调整剂量，许多人对血浆浓度的目标值也没有看法。这说明在双相情感障碍和抑郁障碍中使用拉莫三嗪的治疗药理学监测方面缺乏数据和建议。

35.拉莫三嗪的使用及其对心脏不良影响的可能性：退伍军人群体的回顾性评估

Lamotrigine use and potential for adverse cardiac effects: A retrospective evaluation in a Veteran population.

Epilepsy & behavior : E&B vol. 149 (2023): 109496.

doi:10.1016/j.yebeh.2023.109496

Alexis Biehl¹, Maralena Taube², Robert J Kotloski³, Karen Kopacek⁴, John Jones³, Barry E Gidal⁵

目的：确定拉莫三嗪 (LTG) 对退伍军人（特别脆弱的人群）心律和异常传导的影响。

背景：2020 年 10 月，美国食品和药物管理局 (FDA) 在拉莫三嗪 (Lamictal™) 的标签上添加了新的警告，警告其可能导致心律和异常传导。这一警告是在体外数据表明拉莫三嗪在临床可达到的浓度下出现 IB 类抗心律失常作用之后发出的。然而，尚不清楚体外研究结果是否会导致不良的临床结果。我们的目标是评估弱势群体不良临床结果的证据，并检查拉莫三嗪与心律失常之间关联的微妙迹象。

方法：使用 2017 年 1 月 10 日至 2021 年 6 月 7 日之间的记录进行回顾性图表审查，确定威廉·S·米德尔顿纪念退伍军人医院服用拉莫三嗪处方的患者。收集的数据包括：拉莫三嗪开始或停药日期、处方期间拉莫三嗪的剂量和最大拉莫三嗪剂量、任何与心脏相关的 ICD-10-CM 代码或心脏病预约史、有任何异常或变化的心电图、任何同时服用已知可能导致心脏异常和任何心脏死亡的处方药物。这项回顾性图表审查得到了威斯康星大学麦迪逊分校机构审查委员会的批准。

结果：233 名患者（189 名男性）服用拉莫三嗪处方，其中 41.2%（n = 96）在服用拉莫三嗪时进行了心电图检查。患者的平均年龄为 64.3 ± 13.0（范围 29 至 90）岁，平均最大拉莫三嗪每日剂量为 250.8 ± 148.2 mg（范围 25 至 800 mg）。近一半（47.9%，46/96）的患者除拉莫三嗪外还同时服用钠通道阻断药物。84 名患者（87.5%，84/96）有心脏病诊断，而 12 名患者（12.5%，12/96）没有。审查期间共有 12 人死亡，其中两人死于充血性心力衰竭。4 例没有死亡原因信息。作为临床护理的一部分，没有发现 LTG

相关的心脏不良反应，但有 5 例出现皮疹。总共 7 名患者 (7.3 %, 7/96) 被发现存在可能与拉莫三嗪相关的心电图异常，其中 7.1 % (6/84) 患有心脏病的患者和 8.3 % (1/12) 没有心脏病诊断的患者心脏诊断。

结论：虽然最近 FDA 警告建议谨慎对待基于体外研究的拉莫三嗪相关心脏并发症，但其临床意义尚不确定。尽管选择了特别脆弱的人群，但这项回顾性图表审查没有发现任何因心律或传导原因导致的死亡，也没有证明与拉莫三嗪相关的明确心脏并发症。即使使用许可标准（包括任何延长的 PR 或 QTc）来检查细微的影响，也仅发现潜在并发症的发生率较低（<10%）。这项研究的更广泛的影响受到纳入的患者数量和研究的回顾性的限制。因此，有必要进行进一步的研究来评估心脏并发症与拉莫三嗪的使用之间的联系，包括其他钠通道阻滞剂和精神药物等伴随药物的作用。

36. COVID-19 疫苗加强接种后服用拉莫三嗪引起的白细胞减少症：病例报告和文献综述

Leukopenia associated with lamotrigine initiation after COVID-19 vaccine booster: A case report and literature review.

International journal of clinical pharmacology and therapeutics vol. 62,1 (2024): 48-55.

doi:10.5414/CP204452

Tsukasa Murata, Katsuaki Uno, Miki Ito, Takahiko Nagamine

同时使用抗癫痫药物、快速剂量滴定和使用多种药物时更容易出现拉莫三嗪的不良反应，这就凸显了测量其浓度的重要性。本文中，一名 20 岁的双相情感障碍女性在接种第三次 mRNA 疫苗后的第二天接种了拉莫三嗪，并存在上述风险因素。白细胞减少症在第 12 天出现，浓度没有迅速升高，但白细胞在 22 周后逐渐恢复，无需停用拉莫三嗪。第二次接种 mRNA 疫苗没有诱发白细胞减少症。可能是同时接种疫苗和拉莫三嗪的协同免疫反应导致了白细胞减少症，随着反应的减弱，白细胞减少症逐渐恢复。在接种 mRNA 疫苗后立即使用拉莫三嗪可能是导致白细胞减少症的危险因素。

37.左乙拉西坦（这是本书）

Levetiracetam.

StatPearls, StatPearls Publishing, 3 December 2023.

[Anil Kumar](#)¹, [Kushagra Maini](#)², [Renu Kadian](#)¹

摘录：左乙拉西坦是一种新型抗癫痫药物，用于治疗部分性、肌阵挛和强直阵挛发作。2000 年，美国食品及药物管理局批准将这种口服制剂作为辅助疗法用于治疗局灶性癫痫发作、肌阵挛性癫痫发作和原发性全身性癫痫发作。此外，FDA 还于 2006 年批准静脉注射左乙拉西坦，用于 15 岁以上患者在不能耐受口服制剂时的辅助抗惊厥治疗。本活动涵盖了左乙拉西坦，包括作用机制、药理学、不良事件概况、符合条件的患者人群和监测。此外，它还强调了跨专业团队在管理有助于左乙拉西坦治疗的病症中的作用。

38. 一组小儿特发性颅内高压患者在乙酰唑胺治疗期间的代谢性酸中毒表现

The manifestations of metabolic acidosis during acetazolamide treatment in a cohort of pediatric idiopathic intracranial hypertension.

Pediatric nephrology (Berlin, Germany) vol. 39,1 (2024): 185-191.

doi:10.1007/s00467-023-06084-9

Yarden Bulkowstein^{#1}, Adi Nitzan-Luques^{#2,3}, Aviad Schnapp², Noa Barnoy⁴, Shimon Reif², Tal Gilboa^{#5}, Oded Volovesky^{#6}

背景：特发性颅内高压的特征是颅内压升高且病理原因不明。尽管乙酰唑胺被用作一线治疗药物，但有关乙酰唑胺治疗小儿特发性颅内高压的有效性和安全性的数据很少。本研究的目的是评估这些问题以及治疗期间常规血气监测的必要性。

方法：回顾性观察队列研究，基于 2007 年至 2018 年服务于一个大都市区的三个医疗中心（估计人口为 400,000 名儿童）诊断的特发性颅内高压儿科患者的多中心计算机病历。收集并分析了 18 岁以下符合弗里德曼标准并服用乙酰唑胺的儿童临床和实验室数据。

结果：68 名患者的平均乙酰唑胺治疗持续时间为 8.5 个月，中位最大剂量为 18 mg/kg/d。62 名儿童患有轻度（76%）、中度（13%）或重度（1.5%）代谢性酸中毒。27% 的患者至少记录到一种不良反应（神经、胃肠道、肾脏）。有或没有临床不良反应的儿童的平均 pH 值没有显著差异 ($p=0.35$)。实验室酸中毒与不良反应严重程度 ($p=0.3$) 之间或乙酰唑胺中位剂量与酸中毒水平之间 ($p=0.57$) 之间没有发现相关性。

结论：虽然在接受乙酰唑胺治疗的特发性颅内高压患者中代谢性酸中毒的实验室检查结果很常见，但与临床并无相关性。因此，我们建议根据临床判断在乙酰唑胺治疗期间进行血液检查。

39. 代谢组学和蛋白质组学联合研究卡马西平、双氯芬酸和文拉法辛混合药物对贻贝的影响

Mixture effects of pharmaceuticals carbamazepine, diclofenac and venlafaxine on *Mytilus galloprovincialis* mussel probed by metabolomics and proteogenomics combined approach.

The Science of the total environment vol. 907 (2024): 168015.

doi:10.1016/j.scitotenv.2023.168015

Thibaut Dumas¹, Elena Gomez¹, Julien Boccard², Gaëlle Ramirez¹, Jean Armengaud³, Aurélie Escande¹, Olivier Mathieu⁴, Hélène Fenet¹, Frédérique Courant⁵

在实验室条件下接触单分子可以更好地了解药物活性化合物 (PhAC) 的作用机制 (MeOA) 和对非目标生物体的影响。然而，不考虑环境中污染物的共存及其可能的相互作用可能会导致低估其影响。在本研究中，我们结合非靶向代谢组学和蛋白质组学方法来评估双氯芬酸、卡马西平和文拉法辛对贻贝 (*Mytilus galloprovincialis*) 的混合作用。我们的多组学方法和数据融合策略强调了这种外源混合物如何引起可能对海洋双壳类有害的重要细胞变化。这种反应的主要特征是能量代谢破坏、脂肪酸降解、蛋白质合成和降解、

以及内质网应激和氧化应激的诱导。考虑到已知的 MeOA 和 PhAC 的分子特征，以深入了解混合物效应，从而揭示潜在的相加效应。将贻贝作为哨兵的多组学方法提供了对暴露于污染物混合物（即使在环境浓度下）所引发的分子和细胞反应的全面概述。

40. 新型水溶性合成神经甾类化合物对有机磷中毒和癫痫状态诱发的长期神经功能障碍、神经变性和神经炎症的神经保护作用

Neuroprotectant Activity of Novel Water-Soluble Synthetic Neurosteroids on Organophosphate Intoxication and Status Epilepticus-induced Long-term Neurological Dysfunction, Neurodegeneration and Neuroinflammation.

The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, JPET-AR-2023-001819. 6 Dec. 2023,

doi:10.1124/jpet.123.001819

Doodipala Samba Reddy¹, Tanveer Singh², Sreevidhya Ramakrishnan², Madeline Huber², Xin Wu³

有机磷 (OP) 和神经毒剂是强效的神经毒性化合物，可导致癫痫发作、癫痫状态、脑损伤或死亡。在初次接触后的数月至数年内，神经系统和神经退行性病变会出现持续性的长期影响。目前的解毒剂无法有效预防这些长期的神经行为和神经病理学变化。此外，几乎没有有效的神经保护剂可以减轻急性 OP 中毒的长期影响。我们已率先将神经类固醇作为新型抗惊厥药和神经保护剂用于 OP 中毒和癫痫发作。在这项研究中，我们评估了两种新型合成水溶性神经类固醇 (valaxanolone (VX) 和 lysaxanolone (LX)) 在对抗急性 OP 中毒和 SE 引起的长期行为和神经病理学损伤方面的功效。动物暴露于 OP 化合物二异丙基氟磷酸盐 (DFP)，并在暴露后 40 分钟接受 VX 或 LX 治疗，同时服用咪达唑仑。在暴露后 3 个月评估神经变性的程度以及各种行为和记忆缺陷。VX 能显著减少对照组 (经咪达唑仑治疗的暴露于 DFP 的动物) 的攻击行为、焦虑、记忆和抑郁样特征的缺陷；VX 还能显著防止 DFP 引起的海马和其他区域 NeuN (+) 主神经元和 PV (+) 抑制性神经元的慢性缺失。此外，VX 治疗动物的炎症反应减轻，海马、杏仁核和其他区域的 GFAP (+) 星形胶质细胞和 IBA1 (+) 小胶质细胞减少。同样，LX 也能显著改善行为和记忆缺陷，同时减少神经变性和神经炎症。这些结果共同证明了新型合成神经类固醇在减轻与 OP 暴露相关的长期神经功能障碍和神经变性方面的神经保护作用。意义：接触过神经毒剂和 OP 的幸存者会出现长期的神经功能障碍。目前，还没有特定的药物疗法来减轻 OP 暴露的影响。不过，能激活强直性抑制的新型合成神经类固醇为治疗 OP 中毒提供了一种可行的选择。这项研究的数据表明，水溶性合成神经类固醇具有神经保护作用，可减轻 OP 中毒后的长期神经功能缺损。这些研究结果表明，VX 和 LX 是适合注射的强效神经保护剂。

41. 葫芦巴碱对凯尼酸诱发癫痫的神经保护作用：行为、生化和功能方面的见解

Neuroprotective effects of trigonelline in kainic acid-induced epilepsy: Behavioral, biochemical, and functional insights.

Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society vol. 31,12 (2023): 101843.

doi:10.1016/j.jsps.2023.101843

Mohammad Faizan¹, Iram Jahan², Mohd Ishaq¹, Abdulsalam Alhalmi³, Rahmuddin Khan³, Omar M Noman⁴, Sidqi Hasson⁵, Ramzi A Mothana⁴

葫芦巴碱是一种生物碱，存在于葫芦巴的种子中，其治疗各种疾病的潜力已得到公认。值得注意的是，葫芦巴碱通过降低突触体内的钙水平、抑制活性氧（ROS）的产生和调节细胞因子，对神经产生保护作用。凯尼酸是一种凯尼酸受体激动剂，可用于诱导颞叶癫痫，也是建立凯尼酸诱导的癫痫状态（一种广泛使用的癫痫模型）的常见选择。在凯尼酸诱导的癫痫中，葫芦巴碱的神经保护作用仍有待探索。本研究旨在通过注射凯尼酸（10 毫克/千克，单次皮下注射）诱发癫痫，随后评估葫芦巴碱（100 毫克/千克，腹腔注射，连续 14 天）的潜在抗癫痫作用。乙琥胺（ETX）（187.5 毫克/千克）作为标准药物进行比较。研究人员考察了葫芦巴碱在 14 天用药期内的抗癫痫效果。在给大鼠注射凯尼酸 2 小时后进行行为评估，如新颖物体识别（NOR）测试、开阔地测试（OFT）和正迷宫测试，以研究大鼠的空间和非空间习得能力。此外，还进行了生化分析，包括突触内钙水平、LDH 活性、血清素水平、氧化指标以及与炎症相关的炎性细胞因子。结果表明，三高奈林对行为有明显改善，它能降低开放场地和加迷宫测试中的焦虑，并能改善记忆损伤。值得注意的是，曲高奈林大大降低了突触内钙水平和 LDH 活性，这表明它通过减轻海马组织内的细胞毒性和神经元损伤起到了神经保护作用。此外，葫芦巴碱还显著降低了炎症细胞因子和氧化应激指标。总之，这项研究强调了葫芦巴碱作为一种抗癫痫药对凯尼酸诱发癫痫的潜在作用。该化合物在行为、神经保护和炎症方面表现出了有益的作用，为癫痫的治疗带来了希望。

42.二甲双胍潜在抗癫痫作用的新见解：机制路径

New insights on the potential anti-epileptic effect of metformin: Mechanistic pathway.

Journal of cellular and molecular medicine vol. 27,24 (2023): 3953-3965.

doi:10.1111/jcmm.17965

Saud A Alnaaim¹, Hayder M Al-Kuraishy², Ali I Al-Gareeb², Naif H Ali³, Athanasios Alexiou^{4,5}, Marios Papadakis⁶, Hebatallah M Saad⁷, Gaber El-Saber Batiha⁸

癫痫是一种以反复发作为特征的慢性神经系统疾病。据观察，约 69% 的癫痫患者服用抗癫痫药后病情得到了很好的控制。然而，30%-40% 的癫痫患者对常规抗癫痫药无效，导致脑结构损伤和死亡风险增加。因此，在抗癫痫治疗方案中加入一些美国食品及药物管理局批准的具有抗癫痫活性的药物是合乎逻辑的。抗糖尿病药物二甲双胍具有抗癫痫活性。然而，二甲双胍抗癫痫活性的内在机制尚未完全阐明。因此，本综述旨在举例说明二甲双胍在癫痫中的作用机制。二甲双胍通过触发单磷酸腺苷激活蛋白激酶（AMPK）信号和抑制雷帕霉素机制靶点（mTOR）通路（这些通路在癫痫中失调）而具有抗癫痫活性。此外，二甲双胍还能改善具有神经保护作用的脑源性神经营养因子（BDNF）的表达。因此，二甲双胍通过诱导 BDNF 可以减少癫痫发作的进展和严重程度。因此，二甲双胍增加神经元原胰岛素可能解释了二甲双胍的抗癫痫机制。此外，二甲

双胍还能减少 α -突触核蛋白，增加蛋白磷酸酶 2A (PPA2)，从而调节神经炎症。总之，二甲双胍可能是治疗难治性癫痫的 AEs 辅助药物。在这方面还需要进行临床前和临床研究。

43.重症患者预防癫痫发作的左乙拉西坦最佳剂量：前瞻性观察研究

Optimal Dosing of Levetiracetam for Seizure Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study.

Critical care medicine vol. 52,1 (2024): e1-e10.

doi:10.1097/CCM.0000000000006065

Eduard Valdes¹, Taolin Fang², Michael Boffa², Jennifer A Frontera²

目的：与健康对照组相比，重症患者体内左乙拉西坦 (LEV) 的消除速度更快，但在重症监护室环境中，低剂量左乙拉西坦通常被用于预防癫痫发作。我们比较了接受低剂量 (500 毫克/次) 和高剂量 (750-1000 毫克/次) 左乙拉西坦治疗的患者达到目标血清水平和新发癫痫发作 (临床和/或电图) 的比率。

设计：前瞻性观察研究

地点：三级医疗学术中心。

研究对象：患者 我们纳入了 2019 年至 2021 年期间在脑外伤、脑出血、自发性蛛网膜下腔出血或脑室上神经外科手术后接受预防性 LEV 治疗的患者。有癫痫发作史、抗癫痫药物使用史或肾功能衰竭需要透析的患者除外。

干预：无

检测：LEV 水平在稳定状态下获得。采用多变量逻辑回归分析评估了低剂量与高剂量 LEV 对目标 LEV 水平 (12-46 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 这一主要结果以及临床和/或电图癫痫发作这一次要结果的影响，并对年龄、LEV 负荷剂量、体重指数、主要诊断和肌酐清除率 (CrCl) 进行了调整。

主要结果：在纳入分析的 205 例受试者中，106 例 (52%) 接受 LEV 500 mg bid (中位数为 13 mg/kg/d)，99 例 (48%) 接受 LEV 750-1,000 mg bid (中位数为 25 mg/kg/d)。总体而言，205 名患者中有 111 人 (54%) 达到了目标水平：低剂量组 48 人 (45%)，高剂量组 63 人 (64%) (几率比 [OR] 2.1; 95% CI, 1.1-3.7; P = 0.009)。在多变量分析中，高剂量 LEV 可预测目标水平 (调整 OR [aOR] 2.23; 95% CI, 1.16-4.27; p = 0.016)，并且在调整年龄、负荷剂量、体重指数、诊断和 CrCl 后，与较低的癫痫发作几率相关 (aOR 0.32; 95% CI, 0.13-0.82; p = 0.018)。

结论：LEV 剂量不足很常见，只有 54% 的患者达到目标血清水平。与低剂量方案 (500 毫克/次) 相比，高剂量方案 (750-1000 毫克/次) 达到最佳药物水平的几率是低剂量方案的两倍多，癫痫发作几率降低了 68%。

44. 顽固性药物拉莫三嗪的药代动力学：黄瓜植物中代谢物的鉴定与分布

Pharmacokinetics of the Recalcitrant Drug Lamotrigine: Identification and Distribution of Metabolites in Cucumber Plants.

Environmental science & technology vol. 57,48 (2023): 20228-20237.

doi:10.1021/acs.est.3c06685

Moran Madmon^{1,2}, Yifat Zvuluni², Vered Mordehay², Ariel Hindi², Tomer Malchi², Eyal Drug¹, Moshe Shenker², Avi Weissberg¹, Benny Chefetz²

处理后的废水是灌溉的重要水源。灌溉作物长期暴露于废水中的药物，例如抗惊厥药物拉莫三嗪。已知拉莫三嗪可被植物吸收，但其植物来源的代谢物及其在不同植物器官中的分布尚不清楚。本研究旨在通过使用 LC-MS/MS (Orbitrap) 分析来检测和鉴定在水培溶液中生长 35 天的黄瓜植物中拉莫三嗪的代谢物。我们的数据显示，96% 的拉莫三嗪被代谢。检测到十六种具有拉莫三嗪核心结构的代谢物。参考标准确认二项；初步鉴定了五种，并指定了九种分子式。数据表明拉莫三嗪通过 N-乙酰化、N-葡萄糖苷化、N-烷基化、N-甲酰化、N-氧化和脘水解进行代谢。代谢物 LTG-N2-氧化物、M284、M312 和 M370 最有可能在根中产生并转移到叶子。代谢物 M272、M312、M314、M354、M368、M370 和 M418 在叶片中占主导地位。在水果中仅检测到少量代谢物。随着暴露时间的增加，拉莫三嗪叶浓度由于持续代谢而降低。我们的数据表明，拉莫三嗪在植物中的代谢很快，大部分代谢物集中在根和叶中。

45. 苯巴比妥与苯二氮卓类药物在酒精戒断综合征治疗中的比较

Phenobarbital versus benzodiazepines in alcohol withdrawal syndrome.

Neuropsychopharmacology reports vol. 43,4 (2023): 532-541.

doi:10.1002/npr2.12347

Deanna Malone¹, Blair N Costin^{1,2}, Dawn MacElroy¹, Masha'al Al-Hegelan^{1,2}, Julie Thompson³, Yuriy Bronshteyn^{2,4}

目的：苯巴比妥是一种长效巴比妥类药物，是治疗酒精戒断综合征 (AWS) 的传统苯二氮卓类药物的替代疗法。目前，现有研究仅对苯巴比妥在医院环境中管理 AWS 的安全性和有效性提供了有限的指导。该研究的目的是评估与更传统使用的苯二氮卓方案相比，用于治疗 AWS 的苯巴比妥方案是否可以减少呼吸系统并发症。

方法：一项回顾性队列研究，分析了在 2015 年至 2019 年 4 年期间，在大型学术医疗系统的社区教学医院接受基于苯巴比妥或苯二氮卓类药物的 AWS 治疗的成年人。

结果：总共纳入 147 例患者就诊（76 例使用苯巴比妥，71 例使用苯二氮卓类药物）。苯巴比妥与显著降低的呼吸系统并发症风险相关，具体表现为插管的发生率（15/76 苯巴比妥 [20%] 与 36/71 苯二氮卓类药物 [51%]）以及减少需要 6 升或更多液体的发生率与苯二氮卓类药物相比（10/76 [13%] vs. 28/71 [39%]）。

苯二氮卓类药物患者的肺炎发生率显著较高 (15/76 [20%] vs. 33/71 [47%])。对于苯巴比妥患者, 在研究药物负荷剂量后 9 小时至 48 小时之间, 模式里士满激越镇静量表 (RASS) 评分更频繁地达到目标 (0 至 -1)。与苯二氮卓类患者相比, 苯巴比妥患者的中位住院时间和 ICU 住院时间显著缩短 (分别为 5 天与 10 天和 2 天与 4 天)。

结论: 与苯二氮卓类药物标准治疗相比, 胃肠外苯巴比妥负荷剂量联合口服苯巴比妥逐渐减少方案可降低呼吸系统并发症的风险。

46. 苯妥英钠引起的紫手套综合症解开了婴儿头发脆弱和癫痫发作的谜团

Phenytoin-induced Purple Glove Syndrome Unraveling the Puzzle of Friable Hair and Seizures in an Infant.

Indian journal of pediatrics vol. 90,12 (2023): 1257-1258.

doi:10.1007/s12098-023-04781-9

Sujatha Manjunathan¹, Saurabh Agarwal¹, Lokesh Saini², Sarbesh Tiwari³, Anupama Bains⁴, Jyoti Shakrawal⁵, Divya Aggarwal⁶, Pawan Kumar Dixit⁷

一名 7 个月大的婴儿出现发育迟缓、癫痫发作以及输注苯妥英后 8 天左手变色的病史。他是非近亲结婚父母的第二个孩子。哥哥和两个舅舅有婴儿期不明原因死亡史。经检查, 他皮肤白皙, 头发稀疏、脱色且易碎, 左手和前臂坏疽 (苯妥英诱发的紫手套综合症), 中枢肌张力低下。头发的光学显微镜显示出菌毛扭曲 (轴上 180 度扭曲)。眼底检查发现双侧视网膜色素改变和萎缩斑块。脑部磁共振成像和血管造影显示双侧硬膜下积液伴占位效应、弥漫性大脑和小脑萎缩、多处微出血伴慢性蛛网膜下腔出血以及椎动脉迂曲。临床上考虑了门克斯病的可能性, 并通过外显子组测序证实, 显示 X 染色体 ATP7A 基因存在半合子致病性突变 [c.2349_2350insC(p.Met786TyrfsTer41), 外显子 10]。门克斯病是一种 X 连锁隐性致死性神经退行性疾病, 由跨膜铜转运 ATP 酶缺陷所致。起初, 这看起来像是苯妥英引起的紫手套综合症。详细的病史和检查使作者发现了家族中潜在的代谢疾病。

47. 基于生理学的机制观察儿童和成人丙戊酸肝毒性差异风险: 关注个体发育影响

Physiologically based mechanistic insight into differential risk of valproate hepatotoxicity between children and adults: A focus on ontogeny impact.

CPT: pharmacometrics & systems pharmacology vol. 12,12 (2023): 1960-1971.

doi:10.1002/psp4.13045

Yu-Ting Huang¹, Yen-Ming Huang^{1,2}, Fan-Lu Kung¹, Chun-Jung Lin^{1,2}, Tun Jao³, Yunn-Fang Ho^{1,2}

尽管药代动力学复杂, 抗惊厥药丙戊酸 (VPA) 已在临床使用近 60 年。此前的报告表明, 新生儿、婴儿和幼儿/学龄前儿童发生丙戊酸肝毒性的风险高于成人。然而, 缺乏针对 10 岁以下儿童的剂量建议。为了破解临床难题, 我们构建了 VPA 及其肝毒性代谢物 4-ene-VPA 的生理药代动力学 (PBPK) 模型, 并利用药物代谢

酶个体发育的特别综合信息进行了模拟。从之前的报告中收集的 VPA (n = 143 名受试者) 和 4-ene-VPA (n = 8 名受试者) 的成人和儿童 PK 数据用于模型开发和验证。进行敏感性分析来表征 CYP2C9 和 UGT2B7 对各年龄组 VPA 和 4-ene-VPA 处置的个体发育影响。通过确保 VPA 疗效并避免 4-ene-VPA 肝毒性, 还预测并客观判断了每个儿科年龄组的最佳 VPA 剂量。研究表明, 即使在新生儿和幼儿中, UGT2B7 个体发育对 VPA 清除也有相当大的影响。CYP2C9 的内在清除率是婴儿和幼儿/学龄前儿童 VPA 和 4-ene-VPA 浓度-时间曲线下面积的最显著决定因素, 反映了这些群体中有毒 4-ene-VPA 积累导致的较高肝毒性风险。基于个体发育的 PBPK 方法通过提供随年龄变化的过程的更多机制洞察, 补充了年轻人剂量估计中的传统异速生长方法。已建立的基于个体发育的 PBPK 方法用于 VPA 治疗, 值得现实世界的治疗数据进一步证实, 以确认其临床适用性。

48. Klotho 可能具有的抗癫痫特性

The possible anti-seizure properties of Klotho.

Brain research vol. 1820 (2023): 148555.

doi:10.1016/j.brainres.2023.148555

Nasrin Ranjbar¹, Mohammadreza Raeisi², Mohammad Barzegar³, Amir Ghorbanihaghjo⁴, Siamak Shiva³, Shahram Sadeghvand³, Sohrab Negargar⁵, Haniyeh Poursistany¹, Sina Raeisi⁶

癫痫的反复发作可能会导致进行性神经元损伤, 从而降低与健康相关的生活质量。大脑病理过程的评估和控制很有价值。发现缓解癫痫发作的新标志物和方法似乎势在必行。Klotho (KI) 是一种抗衰老蛋白, 对大脑具有预防神经系统疾病的保护作用。它还可能通过改善肌酸向大脑的转移、上调兴奋性氨基酸转运蛋白以及抑制胰岛素/胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、Wingless (Wnt)、转化生长因子- β (TGF- β) 和视黄酸诱导基因-1 (RIG-I)/核因子- κ B (NF- κ B) 通路的核易位。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 丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 信号通路的刺激和激活也可以被认为是 KI 的其他可能的抗癫痫机制。在本综述中, 首次讨论了 KI 在中枢神经系统中的作用及其可能的抗癫痫特性。

49. 丙戊酸增强鞘糖脂 GM3 抑制局灶性节段性肾小球硬化症中白蛋白尿和足细胞损伤的进展

Progression of albuminuria and podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis inhibited by enhanced glycosphingolipid GM3 via valproic acid.

Scientific reports vol. 13,1 22487. 15 Dec. 2023,

doi:10.1038/s41598-023-49684-z

Nagako Kawashima^{#1}, Shokichi Naito^{#2}, Masaki Nagane³, Tadashi Yamashita³, Ken-Ichi Nakayama⁴

局灶节段性肾小球硬化症以肾小球足细胞数量减少为特征, 是难治性肾病综合征的常见原因。最近, 我们发现, 给予丙戊酸 (ST3GAL5/St3gal5 的上调剂) 后, 鞘糖脂 GM3 表达增强, 可有效预防白蛋白尿和足细胞损伤。我们还揭示了这种预防作用的分子机制, 其中涉及 GM3 直接结合去氧肾上腺素, 然后在正常条件下

在富含糖脂的膜 (GEM) 部分中以及在去氧肾上腺素损伤条件下的非 GEM 部分中共同作用。肾脏疾病经常被称为“无声杀手”，因为通常很难发现主观症状。因此，这些疾病的主要治疗是在疾病进开始开始后开始的。因此，需要在患有严重蛋白尿的疾病（例如局灶节段性肾小球硬化症）发病后评估丙戊酸诱导的 GM3 水平升高的功效。在这里，我们报告了通过给予丙戊酸诱导的 GM3 表达增强对抗去氧肾上腺素抗体治疗的小鼠发生局灶节段性肾小球硬化后白蛋白尿和足细胞损伤的治疗作用。我们的研究表明，丙戊酸治疗后 GM3 水平升高对于与严重蛋白尿和足细胞损伤相关的肾脏疾病具有治疗作用。

50.雷帕霉素通过恢复血脑屏障功能障碍、平衡 T 细胞亚群和抑制神经元凋亡发挥抗癫痫作用

Rapamycin Plays an Anti-Epileptic Role by Restoring Blood-Brain Barrier Dysfunction, Balancing T Cell Subsets and Inhibiting Neuronal Apoptosis.

Discovery medicine vol. 35,179 (2023): 1043-1051.

doi:10.24976/Descov.Med.202335179.100

Pusong Xie¹, Shaobo Zhu¹, Huowang Zhou¹, Runtao Fang¹, Jinling Zhuang¹, Jiefang Wen¹, Miaoxiong Yang², Jinshui He¹

背景：雷帕霉素 (RAP) 作为一种哺乳动物雷帕霉素靶点 (mTOR) 抑制剂，具有一定的抗癫痫作用。血脑屏障 (BBB)、神经炎症、淋巴细胞免疫细胞和神经细胞凋亡在癫痫发作过程中起着不可或缺的作用。本研究旨在探讨 RAP 的抗癫痫机制是否涉及血脑屏障、神经炎症、淋巴细胞和神经元凋亡。

研究方法：首先，我们给大鼠腹腔注射氯化锂和皮洛卡品，建立了大鼠癫痫模型。然后用不同剂量的 RAP (1 mg/kg.d、2 mg/kg.d、4 mg/kg.d) 治疗癫痫大鼠。收集外周血、脑组织和颞叶组织。通过酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测了大鼠外周血中血脑屏障相关蛋白和炎症细胞因子的水平。流式细胞术分析了 RAP 对癫痫大鼠 T 细胞亚群的影响。免疫组化法分析了大鼠颞叶神经元和神经胶质细胞的凋亡情况。

结果：研究发现，与模型组相比，RAP 可降低癫痫大鼠体内 BBB 相关蛋白 (基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、MMP-2、金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP-1)、TIMP-2) 和炎症细胞因子 (白细胞介素-2 (IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)) 的水平 ($P < 0.05$)。与模型组相比，RAP 能提高总 T 细胞 (CD3+CD45+) 和 T 辅助细胞 (CD3+CD4+) 的水平，降低细胞毒性 T 淋巴细胞 (CD3+CD8+) 的水平，并抑制颞叶神经元和胶质细胞的凋亡 ($p < 0.05$)。

结论：RAP 的抗癫痫机制可能是恢复颞叶癫痫病灶的 BBB 功能障碍、减轻炎症反应、平衡 T 细胞亚群以及抑制神经元和胶质细胞凋亡。

51.快速给药用未稀释的左乙拉西坦负荷剂量

Rapid Administration of Undiluted Loading Doses of Levetiracetam.

Epilepsia, 10.1111/epi.17872. 20 Dec. 2023,

doi:10.1111/epi.17872

Sydni Martinez¹, Sophia S Bonnin¹, John Radosevich¹, J Tyler Haller¹

目的：快速给药抗癫痫药物是治疗癫痫持续状态的关键概念。尽管已对高达 2500 mg 的未稀释 LEV 剂量进行了评估，但支持高达 4500 mg 负荷剂量的安全性的数据极少。本研究将评估静脉推注未稀释 LEV 从 2500 mg 至 4500 mg 的安全性结果和耐受性。

方法：这是一项回顾性、观察性、队列分析，对象为 2019 年 10 月 15 日至 2022 年 4 月 30 日在亚利桑那州凤凰城的一家大型学术医疗中心接受至少一次负荷剂量的未稀释静脉推注 LEV 的成年患者。相关结果包括以较高负荷剂量快速施用未稀释 LEV 的安全性和耐受性。

结果：我们评估了研究期间 518 名独特患者的 518 次负荷剂量。LEV 是一种治疗 80.3% 患者目击或疑似癫痫发作的新药物，其中 31.2% 的患者有癫痫或癫痫病史记录。在给予 LEV 时，52.9% 的患者在普通科，34.3% 在重症监护室，12.7% 在急诊室。LEV 的中位负荷剂量为 3600 mg [3000 mg-4000 mg]，其中 4000 mg 是最常见的负荷剂量。据记录，外周静脉输液管是 78.6% 患者唯一可用于负荷剂量给药的输液管。没有记录与 LEV 给药相关的不良事件。

意义：快速静脉注射未稀释剂量的 LEV 在 2500 mg 至 4500 mg 的负荷剂量下既安全又可耐受，允许在癫痫持续状态的情况下快速给药。

52. 对于智力障碍和非智力障碍的药性癫痫患者，将左乙拉西坦快速换成布瓦西坦：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.

Journal of neurology vol. 270,12 (2023): 5889-5902.

doi:10.1007/s00415-023-11959-w

L V Watkins^{1,2,3}, H Dunstall¹, C Musicha³, C Lawthom^{4,5}, K John⁴, C Bright^{2,4}, C Richings⁴, K Harding⁴, S Moon¹, S E Pape⁶, R Winterhalder⁶, V Allgar³, R H Thomas^{7,8}, B McLean³, R Laugharne³, Rohit Shankar^{9,10}

背景：大约四分之一的智力障碍者 (PwID) 患有癫痫，其中近四分之三具有药物耐药性。在该组中，抗癫痫药物 (ASM) 的神经精神副作用报道较多。左乙拉西坦 (LEV) 是一种一线 ASM，与其他 ASM 相比，与注射吸毒者的神经精神症状的相关性更强。布瓦西坦 (BRV) 是一种较新的 ASM。最近的研究表明，将经历过神经精神事件的人从 LEV 换为 BRV 会产生有益的效果。然而，对于注射吸毒者来说，这方面的证据有限。该评估分析了 PwID 与无 ID 的 LEV 转换为 BRV 的现实世界结果。

方法：我们对临床记录进行了多中心回顾性审查。在 BRV 启动前 3 个月以及启动后 6 个月和 12 个月记录了从 LEV 转为 BRV 的患者（2016-2020 年）的人口统计学、临床特征和报告的不良事件。使用交叉表和逻辑回归模型对 PwID 和未使用 PwID 的结果进行比较并进行总结。应用了 Bonferroni 校正。

结果：77 名参与者中，46 人患有智力障碍，52% 的人过去患有精神疾病。71% 的参与者一夜之间从 LEV 转换为 BRV。40% 的患者癫痫发作减少 >50%。精神疾病史可预测 LEV 会产生神经精神副作用，但 BRV 则不然 (p=0.001)。PwID 与无 ID 之间的任何主要结局均无显著差异。

结论：PwID 患者与非 ID 患者相比，从 LEV 转换为 BRV 的耐受性和有效性均良好，超过 90% 的患者在 12 个月后仍在使用 BRV。

53.开始服用左乙拉西坦后重新出现严重卡马西平诱发的 DRESS 综合征

Recrudescence of Severe Carbamazepine- Induced DRESS Syndrome after Initiation of Levetiracetam.

Skinmed vol. 21,6 445-447. 5 Dec. 2023

PMID: 38051248

Simon W Jiang¹, Lauren Floyd¹, Adela R Cardones¹, M Angelica Selim^{1,2}, Sabrina M Shearer³

嗜酸性粒细胞增多和全身症状药物反应 (DRESS) 综合征是一种可能致命的皮肤超敏反应，通常由抗癫痫药物 (AEDs) 引起。芳香族 AEDs 之间的交叉反应已得到充分证实，但芳香族 AEDs 和非芳香族 AEDs 之间的交叉反应尚未得到证实。我们报告了一名由芳香族 AED 卡马西平诱发的严重 DRESS 综合征患者，该患者在使用非芳香族 AED 左乙拉西坦约 2 周后复发。患者接受了大剂量皮质类固醇治疗，并改用苯二氮卓类药物 AED 氯巴扎姆。数周后复诊时，患者的皮疹、肝损伤和嗜酸性粒细胞增多症状均已缓解。

54.生殖经历改变地西洋和氟西汀对雌性大鼠焦虑样行为、恐惧消退和皮质酮水平的影响

Reproductive experience alters the effects of diazepam and fluoxetine on anxiety-like behaviour, fear extinction, and corticosterone levels in female rats.

Psychopharmacology vol. 240,12 (2023): 2515-2528.

doi:10.1007/s00213-023-06446-z

Jodie E Pestana¹, Bronwyn M Graham²

概述：生殖经历（怀孕和成为母亲）会导致大鼠和人类焦虑的神经生物学和激素特征的长期变化。本研究的目的是探讨生殖经历是否会改变两种治疗焦虑的药物（苯二氮卓类药物（地西洋）和选择性血清素再摄取抑制剂（氟西汀））对焦虑动物模型的影响。

方法：在实验 1 中，断奶后 1 个月的处女 (n=47) 和年龄匹配的母鼠 (n=50) 注射地西洋 (1.3 mg/kg 或 1.7 mg/kg, 腹腔注射) 或载体，高架十字迷宫 (EPM) 前 30 分钟，发情周期的发情前期（高雌二醇/孕酮/别孕

酮)或发情后期(低雌二醇/孕酮/别孕酮)阶段。在实验2中,在进行巴甫洛夫恐惧调节和消退方案以及EPM测试之前,对原始大鼠(n=25)和母鼠(n=20)施用氟西汀(10 mg/kg)或媒介物2周。

结果:重复过去的研究,在处女大鼠中,低剂量的地西洋在发情前期产生了类似抗焦虑的作用,但只有高剂量的地西洋在发情后期才产生了类似抗焦虑的作用。相比之下,在母鼠中,无论发情期如何,两种剂量的地西洋均具有抗焦虑作用。氟西汀在恐惧消退和EPM期间对处女大鼠产生类似焦虑的作用,但对母亲没有行为影响。相比之下,氟西汀增加了EPM后30分钟测量的母亲血浆皮质酮水平,但对处女大鼠没有影响。

结论:生殖经历改变了雌性大鼠常用抗焦虑药物的剂量反应性和疗效。这些发现强调了在焦虑及其治疗研究中考虑生殖状况的重要性。

55.血管紧张素受体阻滞剂在治疗癫痫中的作用:综述

The role of angiotensin receptor blockers in treating epilepsy: a review.

Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 10.1007/s10072-023-07249-y. 11 Dec. 2023, doi:10.1007/s10072-023-07249-y

Taha Gul Shaikh¹, Syeda Fatima Saba Hasan², Hiba Ahmed², Amal Iqbal Kazi², Ruhma Mansoor²

癫痫是一种慢性脑部疾病,全球发病率高达7000万。据世界卫生组织统计,每年大约有500万新病例被确诊。抗癫痫药物是治疗的首选。然而,大约有三分之一的患者服用这些药物后无法达到预期效果。因此,寻找新的癫痫治疗方法变得不可避免。最近,血管紧张素受体阻滞剂被提议作为一种治疗方法,以减少癫痫患者神经元的过度兴奋。为此,我们使用Medline/PubMed和Google Scholar的相关搜索词进行了综述,并将相关数据提取成表。我们的综述表明,这种新方法在治疗癫痫方面具有非常大的潜力,尤其是对于那些对传统治疗方案无效的患者。然而,要得出决定性的结论,还需要进行更广泛的人体试验。尽管如此,在癫痫患者中使用ARBs时,应仔细监测其不良反应。

56.托吡酯对伴有代谢综合征的隐源性感觉性周围神经病变患者的安全性和有效性:

TopCSPN 随机临床试验

Safety and Efficacy of Topiramate in Individuals With Cryptogenic Sensory Peripheral Neuropathy With Metabolic Syndrome: The TopCSPN Randomized Clinical Trial.

JAMA neurology vol. 80,12 (2023): 1334-1343.

doi:10.1001/jamaneurol.2023.3711

A Gordon Smith¹, J Robinson Singleton², Adrienne Aperghis², Christopher S Coffey³, Peter Creigh⁴, Merit Cudkowicz⁵, Robin Conwit⁶, Dixie Ecklund³, Janel K Fedler³, Anna Gudjonsdottir³, Peter Hauer², David N Herrmann⁴, Marianne Kearney⁵, John Kissel⁷, Elizabeth Klingner³, Adam Quick⁷, Cathy Revere², Amro Stino⁸; NeuroNEXT NN108 TopCSPN Study Team

重要性：隐源性感觉性周围神经病（CSPN）发病率很高，通常会因神经性疼痛而致残。代谢综合征及其组成部分会增加神经病变的风险。饮食和运动疗法前景看好，但受限于患者的依从性较差。

目的：确定托吡酯是否能减缓表皮内神经纤维密度（IENFD）和/或使用诺福克生活质量-糖尿病神经病变（NQOL-DN）量表测量的神经病变特有生活质量的下降。

设计、地点和参与者：托吡酯作为 CSPN 的疾病调节疗法（TopCSPN）是一项双盲、安慰剂对照、随机临床试验，于 2018 年 2 月至 2021 年 10 月期间进行。TopCSPN 在美国国立卫生研究院资助的神经科学临床试验卓越网络（NeuroNEXT）的 20 个研究点进行。18 至 80 岁患有 CSPN 和代谢综合征的患者接受筛查，并按体重指数（ <30 vs ≥ 30 ）随机分配，体重指数的计算方法是体重（公斤）除以身高（米）的平方。如果患者糖尿病控制不佳、曾接受过托吡酯治疗、复发性肾结石、1 型糖尿病、筛查前 3 个月内使用过胰岛素、有足部溃疡病史、计划进行减肥手术、筛查前 2 年内有酗酒或过度使用药物史、有遗传性神经病家族史或其他神经病病因，则排除在外。

干预措施：参与者接受托吡酯或匹配的安慰剂，剂量为每天 100 毫克的最高耐受剂量。

主要结果和测量指标：IENFD 和 NQOL-DN 评分为共同主要结局指标。阳性研究的定义是两者均有疗效或其中一项有疗效而另一项无劣效。

结果：共有 211 人接受了筛查，132 人被随机分配到治疗组：66 人在托吡酯组，66 人在安慰剂组。两组患者的年龄和性别相似（托吡酯组：平均[标码]年龄 61 (10)岁；38 名男性[58%]；安慰剂组：平均[标码]年龄 62 (11)岁；44 名男性[67%]）。在意向性治疗（ITT）分析中，IENFD 和 NQOL-DN 评分的变化差异为非劣效性而非优效性（IENFD，每年 0.21 纤维/毫米；95% CI，每年-0.43 至 ∞ 纤维/毫米；NQOL-DN 评分，每年-1.52 分；95% CI，每年- ∞ 至 1.19 分）。根据血清托吡酯水平进行的每方案分析排除了不遵守方案的参与者和方案有重大偏差的参与者，结果显示 NQOL-DN 评分更优（每年-3.69 分；95% CI，每年- ∞ 至 -0.73 分）。与安慰剂相比，接受托吡酯治疗的患者 IENFD 平均（标度）年变化为 0.56 纤维/毫米（95% CI，-0.21 至 ∞ 纤维/毫米/年）。尽管托吡酯组的 IENFD 保持稳定，而安慰剂组的 IENFD 则出现了与预期自然史相符的下降，但这一差异并不能证明其优越性。

结论与意义：在主要 ITT 分析中，托吡酯并未减缓 IENFD 的下降或影响 NQOL-DN 的评分。一些参与者对托吡酯不耐受。在符合血清水平且无重大方案偏差的患者中，NQOL-DN 评分较高。

57.局部应用加巴喷丁溶液治疗灼口综合征：一项回顾性研究

Topical gabapentin solution for the management of burning mouth syndrome: A retrospective study.

PLoS one vol. 18,12 e0295559. 14 Dec. 2023,

doi:10.1371/journal.pone.0295559

Amanda Gramacy¹, Alessandro Villa^{1,2}

目的：本回顾性研究的目的是评估局部加巴喷丁溶液 (250 mg/mL) 治疗灼口综合征 (BMS) 的有效性和安全性。

研究设计：对 2021 年 1 月至 2022 年 10 月期间诊断为 BMS 并使用加巴喷丁 250 mg/mL 溶液（漱口和吐出）进行治疗的所有患者进行了回顾性图表审查。患者报告的结果包括按 10 分数字评级排名的燃烧评分的变化量表 (NRS) 和报告的药物不良反应 (ADR)。Wilcoxon 符号秩检验用于评估基线访视和第二次访视之间 NRS (0-10) 口腔灼热评分的差异。

结果：共有 19 名 BMS 患者 (68.4% 女性) 被纳入研究，并进行中位随访 86 天 (范围：29-195 天) 的评估。总体而言，患者报告在基线就诊和第二次就诊之间，烧灼感中位数减少 2 点，NRS 为 0-1 ($p < 0.01$)。3 名患者 (15.8%) 报告了 ADR。

结论：虽然这是一项小型回顾性研究，但局部加巴喷丁 (250 mg/mL) 的 BMS 管理似乎有效且耐受性良好。未来需要随机前瞻性研究来验证这些初步结果。

5.8. 通过群体药代动力学模型优化托吡酯剂量以实现有效的抗癫痫管理

Topiramate dosage optimization for effective antiseizure management via population pharmacokinetic modeling.

Annals of clinical and translational neurology, 10.1002/acn3.51962. 7 Dec. 2023,

doi:10.1002/acn3.51962

Seolah Lee¹, Hyun Chul Kim^{2,3}, Yoonhyuk Jang¹, Han Sang Lee^{1,4}, Seon-Jae Ahn^{1,4}, Soon-Tae Lee¹, Keun-Hwa Jung¹, Kyung-Il Park^{1,5}, Ki-Young Jung¹, Jaeseong Oh^{2,6}, SeungHwan Lee², Kyung-Sang Yu², In-Jin Jang², Soyoun Lee^{2,3}, Kon Chu¹, Sang Kun Lee¹

目的：尽管建议的托吡酯血清浓度为 5-20 mg/L，但许多机构在较低浓度下观察到了显着的药物反应。我们的目标是研究托吡酯血清水平、药物反应性和不良事件之间的相关性，以建立更准确和定制的治疗范围。

方法：我们回顾性分析了 2017 年 1 月至 2022 年 1 月在首尔国立大学医院收集的临床数据。根据癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ ，托吡酯的药物反应被归类为“不足”或“充分”。群体药代动力学模型通过点测量估计血清水平。ROC 曲线分析确定了最佳截止值。

结果：共纳入 389 例癫痫患者，平均剂量为 178.4 ± 117.9 mg/天，血清水平为 3.9 ± 2.8 mg/L。只有 5.6% 的样本表现出不充分的反应，平均血清水平为 3.6 ± 2.5 mg/L，而 94.4% 的样本表现出足够的反应，平均血清水平为 4.0 ± 2.8 mg/L，没有统计学意义。在报告的 69 起不良事件中，逻辑回归分析发现共济失调与血清浓度之间存在显著相关性 ($p = 0.04$)，最佳截止值为 6.5 mg/L。

解释：本研究根据患者对药物的反应和不良反应的发生率提出了托吡酯的最佳治疗浓度。我们建议血清水平低于 6.5 mg/L，以减轻共济失调相关副作用的风险，同时发现对于次优反应者没有必要提高剂量，因为该药物的有效性在最小剂量下达到稳定水平。

59. 小儿癫痫中与丙戊酸相关的脑体积损失——病例系列

Valproate associated brain volume-loss in pediatric epilepsy-A case series.

Epilepsia open vol. 8,4 (2023): 1581-1587.

doi:10.1002/epi4.12807

Johanna Umlauf¹, Alexander Rau^{2,3}, Theo Demerath², Thomas Bast⁴, Jan Schönberger^{1,5}, Horst Urbach², Julia Jacobs^{1,6}, Kerstin A Klotz¹

从单个病例报告中得知，与丙戊酸治疗相关的脑萎缩通常伴有认知能力下降。我们提出了一系列接受丙戊酸钠治疗的儿童脑容量减少的偶然发现病例，并采用自动脑容量测定法来评估容量减少的影响大小。使用 SPM-12 算法将 3D T1w 数据集自动分割为白质、灰质和脑脊液。读出大脑和小脑各自的体积并标准化为颅内总体积。我们确定了 6 名患者（中位年龄 148.5 [85-178] 个月），他们在 MRI 之前接受丙戊酸治疗的中位时间为 5 (2-23) 个月，其中发现脑容量减少。没有人报告出现新的临床症状。体积测定显示，脑 GM 的体积损失高达 28%，小脑 GM 的体积损失高达 25%，脑 WM 的体积损失高达 10%，小脑 WM 的体积损失高达 20%。所有患者中至少一个子体积的体积损失 > 5%，其中大脑和灰质的体积损失更为突出。一名患者接受丙戊酸治疗后进行了 MRI 检查，结果显示脑容量正常化。我们的病例系列表明，丙戊酸治疗可能与癫痫儿童的无症状脑实质容量损失有关，并且这种容量损失可以通过自动容量测定进行评估。

60. 唑尼沙胺通过抑制蛋白酶体减轻压力过载引起的小鼠心肌肥厚

Zonisamide attenuates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice through proteasome inhibition.

Acta pharmacologica Sinica, 10.1038/s41401-023-01191-7. 14 Dec. 2023,

doi:10.1038/s41401-023-01191-7

Qian Wu¹, Wan-Jie Liu¹, Xin-Yu Ma¹, Ji-Shuo Chang¹, Xiao-Ya Zhao¹, Ying-Hua Liu², Xi-Yong Yu³

心肌肥厚是心肌的病理性增厚，最终导致心力衰竭。我们曾报道，抗癫痫药物唑尼沙胺可减轻压力过载导致的心肌肥厚和小鼠模型中的糖尿病心肌病。此外，我们还发现抑制蛋白酶体可激活糖原合成激酶 3 (GSK-3)，从而缓解心肌肥厚，这是一种重要的抗肥厚策略。本研究探讨了唑尼沙胺是否能够通过抑制蛋白酶体来预防压力过载导致的心肌肥厚。通过经主动脉缩窄 (TAC) 手术诱发小鼠压力过载导致的心肌肥厚。手术两天后，给小鼠注射唑尼沙胺 (10、20、40 mg·kg⁻¹·d⁻¹, i.g.)，连续四周。我们的研究表明，服用唑尼沙胺能明显缓解受损的心脏功能。此外，唑尼沙胺还能显著抑制蛋白酶体的活性，以及 20 S 蛋白酶体的蛋白酶体亚基 beta 型 (PSMB) (PSMB1、PSMB2 和 PSMB5) 和 19 S 蛋白酶体的蛋白酶体调控颗粒 (RPT) (RPT1、RPT4) 在 TAC 小鼠心脏组织中的表达水平。在原代新生大鼠心肌细胞 (NRCMs) 中，

唑尼沙胺 (0.3 μM) 可防止血管紧张素 II (Ang II) 引发的心肌肥厚, 并显著抑制蛋白酶体活性、蛋白酶体亚基和蛋白酶体调控颗粒。在 Ang II 处理的 NRCMs 中, 我们发现蛋白酶体诱导剂 18 α 甘氨酸 (18 α -GA, 2 mg/ml) 消除了唑尼沙胺对心肌肥厚和蛋白酶体的保护作用。此外, 唑尼沙胺通过抑制磷酸化的 AKT (蛋白激酶 B, PKB) 和磷酸化的肝激酶 B1/AMP-活化蛋白激酶 (LKB1/AMPK α) 激活了 GSK-3, 后者是 GSK-3 的上游。唑尼沙胺还抑制了 GSK-3 的下游信号蛋白, 包括细胞外信号调节激酶 (ERK) 和 GATA 结合蛋白 4 (GATA4), 这两种蛋白都是肥大因子。总之, 这项研究强调了唑尼沙胺作为心肌肥厚新治疗药物的潜力, 因为它通过抑制蛋白酶体显示出了强大的抗肥厚潜力。

药物监测：

1.使用治疗药物监测突出导致伊马替尼治疗失败的被忽视药物间相互作用

The use of therapeutic drug monitoring to highlight an over-looked drug-drug interaction leading to imatinib treatment failure.

Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences vol. 31,2 (2023): 267-272.

doi:10.1007/s40199-023-00465-z

Sara Gagno¹, Angela Buonadonna², Chiara Dalle Fratte³, Michela Guardascione², Martina Zanchetta³, Bianca Posocco³, Marco Orleni³, Giovanni Canil³, Rossana Roncato³, Erika Cecchin³, Giuseppe Toffoli³

背景：慢性口服抗癌疗法越来越多地被采用带来了新的挑战，包括被忽视的药物相互作用 (DDI) 的风险增加。长时间的治疗和不同专业人员对患者的管理可能会导致严重的处方错误，而治疗药物监测 (TDM) 可以帮助识别这些错误，从而为多重用药患者提供更有效、更安全的治疗。

目标：本报告旨在举例说明强化药理学方法如何帮助对长期治疗患者进行临床监测。

方法：一名胃肠道间质瘤患者在伊马替尼治疗期间因肿瘤进展而转诊至我们的临床药理学服务部门。该研究基于 TDM、药物遗传学、DDI 评估和循环肿瘤 DNA (ctDNA) 分析。该患者接受了重复的血液采样，通过经过验证的 LC-MS/MS 方法测量伊马替尼和诺马替尼的血浆浓度。使用 SNPline PCR 基因分型系统研究了影响伊马替尼代谢和转运相关基因的多态性。通过 Lexicomp 评估药物间相互作用。ctDNA 分析在 MiSeq 平台上进行。

结果：TDM 分析显示患者伊马替尼暴露不足 (Cmin=406 ng/mL; 目标 Cmin=1100 ng/mL)。随后的 DDI 分析强调了与卡马西平的危险相互作用，通过 CYP3A4 和 P-gp 强诱导，在伊马替尼治疗开始时被忽略。没有发现相关的药物遗传学变异，并确定了治疗的适当依从性。进行 ctDNA 监测以评估潜在的肿瘤相关的伊马替尼耐药性。卡马西平被谨慎地换为非相互作用的抗癫痫药物，恢复 IMA 血浆浓度 (即 Cmin=4298 ng/mL)。血浆中 ctDNA 含量的增加也见证了疾病的进展，进而导致患者死亡。

结论：积极的药理学监测能够识别出先前被忽视的危险 DDI，导致 IMA 暴露不足。改用不同的抗癫痫治疗，逆转了 DDI 的作用，恢复了治疗性 IMA 血浆浓度

2.癫痫患者辅助生殖技术的成果和管理注意事项

Assisted reproductive technology outcomes and management considerations for people with epilepsy.

Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity vol. 30,6 (2023): 280-284.

doi:10.1097/MED.0000000000000838

Regan J Lemley^{1,2}, Paula Emanuela Voinescu^{1,2,3}

目的：癫痫是有生育能力的人群中常见的神经系统疾病，而辅助生殖技术（ART）的应用也越来越广泛。最近一项基于人群的研究描述了辅助生殖技术在这一人群中的良好效果，但其他研究表明，性激素的波动可能会影响药物浓度和癫痫发作。

最新研究结果：综述讨论了荷尔蒙对癫痫和惊厥性癫痫的影响、癫痫妇女生育的注意事项、新出现的抗逆转录病毒疗法结果以及接受抗逆转录病毒疗法的癫痫患者的管理注意事项。

总结：对希望怀孕的癫痫患者来说，使用抗逆转录病毒疗法是一种有效的治疗方法，但可能需要更密切的监测和抗癫痫药物的调整，以确保最佳效果。需要进行更多的研究，以更好地指导抗逆转录病毒疗法期间的癫痫护理。

3. 用于预测荷兰极早产儿长期神经发育结果的早期定性和定量振幅积分脑电图和原始脑电图：一项为期 10 年的队列研究

Early qualitative and quantitative amplitude-integrated electroencephalogram and raw electroencephalogram for predicting long-term neurodevelopmental outcomes in extremely preterm infants in the Netherlands: a 10-year cohort study.

The Lancet. Digital health vol. 5,12 (2023): e895-e904.

doi:10.1016/S2589-7500(23)00198-X

Xiaowan Wang¹, Chiara Trabatti², Lauren Weeke¹, Jeroen Dudink³, Henriette Swanenburg de Veye⁴, Rian M J C Eijssermans⁵, Corine Koopman-Esseboom¹, Manon J N L Benders³, Maria Luisa Tataranno⁶

背景：极早产儿（妊娠<28周）面临长期神经发育障碍的巨大风险。早期振幅积分脑电图（aEEG）伴随原始脑电图（aEEG-EEG）有可能预测早产儿的后续结果。我们的目的是确定出生后头几天内获得的定性和定量 aEEG-EEG 特征是否以及哪些可以预测极早产儿的神经发育结果。

方法：本研究回顾性分析了 2008 年 9 月 1 日至 2018 年 9 月 30 日期间的极早产儿（妊娠 28 周零天前出生），这些婴儿在荷兰乌得勒支 Wilhelmina 儿童医院在出生后的前 3 天接受了连续双通道 aEEG-EEG 监测，只有没有遗传或代谢疾病或重大先天畸形的婴儿才有资格纳入。从预处理的 aEEG-EEG 信号中提取特征，包括分为三类（背景模式、睡眠-觉醒循环和癫痫活动）的定性参数和分为四类（频谱内容、幅度、连通性和不连续性）的定量指标。基于机器学习的回归和分类模型用于评估提取的 aEEG-EEG 特征对 13 种结果的预测价值，包括 2-3 年和 5-7 年的认知、运动和行为问题结果。所有预测分析均控制了潜在的混杂因素（出生胎龄、母亲受教育程度、疾病严重程度、吗啡累积剂量、严重脑损伤的存在以及抗癫痫药、镇静剂或麻醉药物的使用）。

研究结果：纳入了 369 名婴儿，并提取了 339 个 aEEG-EEG 特征，包括 9 个定性参数和 330 个定量指标。基于机器学习的回归模型对 13 个结果中的 9 个结果显示显著但相对较弱的预测性能（范围从 $r=0.13$ 到 $r=0.23$ ）。然而，基于机器学习的分类器在识别 5-7 岁时智力障碍婴儿和具有最佳结果的婴儿方面表现出可接受的性能，达到 0.77 的平衡准确度（95% CI 0.62–0.90; $p=0.0020$ ）为全量表智商分数，0.81 (0.65–0.96; $p=0.0010$) 为言语智商分数。当仅使用定量特征时，两个分类器保持相同的性能，全面智商得分达到 0.77 (95% CI 0.63–0.91; $p=0.0030$) 的平衡准确度，以及 0.81 (0.65–0.96; $p=0.0010$) 的言语智商分数。

总结：这些发现强调了使用产后早期 aEEG-EEG 特征自动识别结局不佳的极早产儿的潜在好处，有助于开发可解释的预后工具，帮助决策和治疗计划。

4. 新生儿癫痫发作三年后的癫痫发病率和危险因素

Epilepsy Frequency and Risk Factors Three Years After Neonatal Seizures.

Pediatric neurology vol. 149 (2023): 120-126.

doi:10.1016/j.pediatrneurol.2023.09.015

Pelin Altınbezer¹, Rüya Çolak², Şebnem Çalkavur², Ünsal Yılmaz³

背景：新生儿癫痫发作是癫痫发病的主要危险因素之一，仍然是临床关注的问题。在新生儿癫痫发作患儿中，早期识别危险因素对于癫痫的早期诊断和适当治疗以及改善预后非常重要。在这项研究中，我们旨在确定新生儿癫痫发作患者中癫痫发病的频率和危险因素。

方法：研究人员查阅了 228 名在新生儿期经历过癫痫发作的儿童的医院档案。确定了患儿在 36 个月大时患癫痫的频率以及患癫痫的危险因素。

结果：40.8% 的病例确诊为癫痫。单变量分析显示，有癫痫家族史、父母为近亲、神经系统检查结果异常、小头畸形、对抗癫痫药物或抗癫痫药物无反应、出院时使用一种以上的抗癫痫药物或抗癫痫药物、癫痫状态、脑电图异常、神经影像学检查结果异常、有创通气要求、肌阵挛发作、中枢神经系统畸形和先天性代谢疾病是癫痫发病的危险因素。其中，癫痫家族史、出院时神经系统检查结果异常以及出院时使用至少两种抗癫痫药物作为抗癫痫药物是多变量分析中发现的独立危险因素。

结论：新生儿癫痫发作似乎与三分之一以上的患者患有癫痫有关。在有癫痫发作的新生儿中，有癫痫家族史、出院时神经系统检查结果异常以及出院时至少使用两种抗癫痫药物的新生儿应更仔细地监测癫痫的发展。

5. 无标记 SERS 测定结合多变量光谱数据分析用于人血清中拉莫三嗪的定量测定

Label-free SERS assay combined with multivariate spectral data analysis for lamotrigine quantification in human serum.

Mikrochimica acta vol. 190,12 495. 1 Dec. 2023,

doi:10.1007/s00604-023-06085-3

Isidro Badillo-Ramírez^{1,2}, Selina A J Janssen³, Gohar Soufi^{4,5}, Roman Slipets^{4,5}, Kinga Zór^{4,5}, Anja Boisen^{4,5}

考虑到临床上需要一种更省时、更经济的拉莫三嗪 (LTG) 检测方法, 我们开发了一种基于表面增强拉曼散射 (SERS) 的快速、稳健的无标记测定方法, 用于人血清中的 LTG 定量测定。所开发的检测方法的优化和应用表明: (i) 探索从人血清中分离 LTG 的不同方法; (ii) 在有序金纳米柱 SERS 基底上实施分子吸附步骤; (iii) 采用定制的紧凑型拉曼光谱仪对 SERS 基底进行快速扫描; (iv) 通过单变量和多变量光谱数据分析开发 LTG 量化方法。我们的结果首次显示了基于 SERS 的 LTG 表征及其在人血清中的无标记鉴定。我们发现, 将小型化固相萃取作为样品预处理与 SERS 测定相结合, 并使用多变量模型是在 9.5 至 75 μM 线性范围内定量人血清中 LTG 的最佳策略, LoD 和 LoQ 为分别为 3.2 μM 和 9. μM , 覆盖了建议的临床治疗窗口。我们还表明, 所开发的检测方法可以在其他药物存在的情况下对人血清中的 LTG 进行定量, 从而证明无标记 SERS 的稳健性。传感方法和仪器可以进一步自动化并集成到可以推进真实临床环境中药物监测的设备中。

6.左乙拉西坦与直接口服抗凝药的相互作用: 一项药物警戒研究

Levetiracetam Interaction with Direct Oral Anticoagulants: A Pharmacovigilance Study.

CNS drugs vol. 37,12 (2023): 1111-1121.

doi:10.1007/s40263-023-01052-1

Mohammed Abou Kaoud^{1,2}, Ran Nissan^{3,4}, Amitai Segev^{5,6}, Avi Sabbag^{5,6}, David Orion^{5,6}, Elad Maor^{5,6}

背景: 左乙拉西坦被广泛用于治疗中风后癫痫。然而, 人们怀疑它具有 P-糖蛋白 (P-gp) 诱导特性, 因此有可能与直接口服抗凝药 (DOACs) 发生重大相互作用。我们的目的是寻找左乙拉西坦和 DOACs 的缺血性中风信号。

方法: 在这项回顾性药物警戒研究中, 我们利用 FAERS 数据库确定了与 DOACs 和同时使用左乙拉西坦相关的缺血性脑卒中事件。我们通过调整后的报告几率比 (adjROR) 和收缩率 95% 置信区间的下界来评估过度报告。当收缩率为正值时, 特定不良事件发生的风险高于单独使用这些相同药物时单个风险的总和。

结果: 我们发现阿哌沙班、达比加群、依度沙班和利伐沙班分别有 1841 例 (1.5%)、3731 例 (5.3%)、338 例 (4.9%) 和 1723 例 (1.3%) 缺血性卒中报告。DOACs 与左乙拉西坦之间相互作用效应的临界值为 3.57 (95% CI 2.81-4.58)。收缩分析检测出每种 DOACs 与左乙拉西坦之间存在交互作用。当查询出血性中风时, 逻辑模型和收缩分析未能检测到相互作用。经典酶诱导剂卡马西平的显著信号增强了我们的结果 (adjROR; 8.47, 95% CI 5.37-13.36)。

总结: 我们的研究显示了左乙拉西坦与 DOACs 相互作用的强烈信号。我们的发现建议实施药物监测策略。

7.使用液相色谱-串联质谱技术 (LC-MS/MS) 定量检测奥卡西平

Quantification of Oxcarbazepine Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS).

Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) vol. 2737 (2024): 387-395.

doi:10.1007/978-1-0716-3541-4_35

Kamisha L Johnson-Davis^{1,2}, Ronald L Thomas^{3,4}

奥卡西平 (Trileptal®) 对治疗强直-阵挛发作和伴有或不伴有继发性全身症状的部分性癫痫发作非常有效, 而且与传统疗法相比副作用较少。奥卡西平是卡马西平的酮类似物。它会迅速还原成 10-单羟基卡马西平 (MHD), 即其活性代谢物。本检测法测量的是奥卡西平代谢物 (MHD) 的浓度, 将内标 (MHD 13C6) 溶液加入所有患者标本中会导致蛋白质沉淀。使用 Phenomenex Kinetex C18 色谱柱分离分析物, 并使用多反应监测 (MRM) 质谱仪进行检测。分析物根据运行中包含的校准物生成的校准曲线进行定性和定量。

8.利用 LC-MS/MS 方法同时定量测定人血清中六种抗癫痫药及戊巴比妥

Quantitative LC-MS/MS Method for the Simultaneous Measurement of Six Antiepileptics and Pentobarbital in Human Serum.

Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) vol. 2737 (2024): 43-54.

doi:10.1007/978-1-0716-3541-4_5

Geza S Bodor^{1,2}, Amanda J Rands³

抗癫痫药物 (AED) 是一组化学性质不同的药物, 用于控制癫痫发作和不同临床形式的癫痫。AEDs 可作为单药使用, 但通常作为多药方案联合使用。AEDs 的治疗窗口较窄。治疗范围可能没有适当的定义, 而血清浓度中毒的症状可能包括癫痫发作频率增加, 这在 AED 浓度低于治疗浓度时可以看到。巴比妥类药物戊巴比妥是一种强效抗癫痫药物, 但也用于治疗头部损伤。治疗药物监测 (TDM 是优化癫痫治疗所必需的。本文介绍的方法旨在通过 LC-MS/MS, 测量六种常用抗癫痫药物 (左乙拉西坦、拉莫三嗪、拉考沙胺、10-羟基卡马西平 (奥卡西平代谢物)、托吡酯、唑尼沙胺) 和戊巴比妥的血清浓度。采用联苯高效液相色谱柱和梯度洗脱法进行液-液样品提取, 然后进行反相色谱分析。对每种药物及其重同位素标记的内标进行两次 MRM 过渡监测。每批分析都会生成六点校准曲线, 用于对 AEDs 进行定量。该方法的 AMR 涵盖了每种 AED 的临床相关浓度范围。该方法在整个 AMR 中的 CV 值小于 10%, 不受临床样本中常见的基质效应的影响, 也不会与其他 AED 发生交叉反应。

9.对育龄期癫痫妇女信息和怀孕期间管理的在线系统的调查: 一项为期三年的评估

Survey of an online system for information to women with epilepsy of childbearing age and management during pregnancy: a three-year evaluation.

Epilepsia open, 10.1002/epi4.12893. 22 Dec. 2023,

doi:10.1002/epi4.12893

Christofer Smith Malm¹, Judith Klecki², Kristina Lisovska², Johan Zelano^{2,3,4}

目的：我们为癫痫女性开发了一种在线工具，由两个模块组成：一个包含与怀孕相关问题的信息（信息模块），另一个用于提醒血液检查和有关剂量变化的沟通（怀孕模块）。我们的目标是评估用户的感知价值、用户友好性和患者知识的提高。

方法：该系统于 2019 年启动，信息模块在患者接受邀请后一个月参与调查，怀孕模块则在产后一个月参与调查。

结果：截至 2022 年 11 月，受邀参加怀孕模块的 100 人中已有 96 人使用了该系统，总共 114 次怀孕。111 名女性被邀请加入信息模块，其中 70 名女性访问了该模块。该调查共收到 96 份答复（44 份信息，52 份怀孕）。超过一半的用户将用户友好性评为良好或非常好；55%在信息模块，52%在怀孕模块。在孕妇中，83% 的人认为 TDM 部分有用，并且大多数人希望在未来怀孕时使用类似的系统。64%的信息模块用户和 48%的怀孕模块用户发现该系统增加了他们的知识。在访问过在线信息的人中，正确回答两个知识问题的比例明显更高。

意义：怀孕期间对在线交流的需求很大，我们的实施经验有望帮助其他地方癫痫护理的数字化。在线信息似乎也增加了有关怀孕相关问题的知识，但我们仅限邀请的纳入方法并不能有效地广泛传播。如果出现问题，患者可以选择与癫痫团队联系来发起访问，这可能是一种替代方案。

10.利用湍流液相色谱-串联质谱法定量检测血清中抗癫痫药物

Turbulent Flow Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Methods for Antiepileptic Drug Quantitation in Serum.

Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) vol. 2737 (2024): 33-41.

doi:10.1007/978-1-0716-3541-4_4

Adam S Ptolemy¹, Roy W A Peake², Mark D Kellogg²

癫痫的特点是大脑异常放电，导致无诱因的癫痫发作。使用抗癫痫药物（AED）进行药物治疗有助于控制癫痫发作的发生率。AED 的治疗方案通常需要根据患者的具体情况量身定制。需要对 AED 进行治疗药物监测（TDM），以优化疗效并将相关破坏性毒性反应的风险降至最低。我们介绍了一种检测人体血清中七种不同 AED 的湍流液相色谱-串联质谱（TFC-MS/MS）方法。TFC-MS/MS 检测采用 TLX-2 在线样品制备液相色谱（SPLC）系统和 API 5500 Q-Trap 串联质谱仪。使用校准曲线（2-60 $\mu\text{g/mL}$ ， $R_2 > 0.99$ ）分别对 10,11-二氢-10-羟基卡马西平、拉考沙胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、卢非酰胺、托吡酯和唑尼沙胺进行定量，精确度小于 10%。

11.一名患者在丙戊酸与苯丙酮发生意外作用后出现出血并发症

Bleeding Complications in a Patient After the Unexpected Interaction between Valproic Acid and Phenprocoumon.

Current drug safety vol. 19,1 (2024): 142-144.

doi:10.2174/1574886318666230310104322

André Wieringa^{1,2}, Helle-Brit Fiebrich^{2,3}, Fleur van Gelder¹, Abraham J Valkenburg^{2,4}, Jan G Maring^{1,2}, Elise J Smolders^{1,2}

背景：苯丙酮是一种维生素 K 拮抗剂，在欧洲和拉丁美洲被广泛用于预防和治疗血栓栓塞事件。

病例报道：一名 90 岁女性因强直阵挛发作入院，可能是由于痴呆综合征。医生开了丙戊酸（VPA）来治疗癫痫发作。VPA 是细胞色素 P450（CYP）2C9 酶的抑制剂。它与苯丙酮发生了药代动力学相互作用，苯丙酮是 CYP2C9 酶的底物。这种相互作用导致 INR 严重升高，并导致患者出现临床相关出血。丙戊酸作为一种 CYP2C9 抑制剂在苯丙酮的药品标签中并没有明确提及，而且在荷兰药物监测数据库中，在开具这种联合用药处方时并没有显示用药警示，迄今为止也没有与苯丙酮发生相互作用的报告。

总结：在开具这种联合用药处方时，应警告并建议处方者如果要继续使用这种联合用药，则应加强 INR 监测。

12. 咖啡因及其与抗癫痫药物的相互作用--临床前数据与临床数据之间有关联吗？

Caffeine and Its Interactions with Antiseizure Medications-Is There a Correlation between Preclinical and Clinical Data?.

International journal of molecular sciences vol. 24,24 17569. 17 Dec. 2023,

doi:10.3390/ijms242417569

Barbara Miziak¹, Barbara Błaszczuk², Magdalena Chrościńska-Krawczyk³, Stanisław J Czuczwar¹

实验研究表明，亚惊厥剂量的咖啡因（三甲基黄嘌呤）会明显降低许多抗癫痫药物（ASMs）在啮齿动物体内的抗惊厥活性，除了奥卡西平、噻加滨和拉莫三嗪。基于少量患者的临床数据显示咖啡因（大量摄入）可能会大幅增加癫痫发作频率，大大降低患者的生活质量。但是，在涉及更多患者的临床研究中，却没有发现咖啡因有这种明显的负面作用。在癫痫发作的实验模型中，易受咖啡因影响的 ASM 包括卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、丙戊酸钠、加巴喷丁、左乙拉西坦、普瑞巴林和托吡酯。拉莫三嗪和奥卡西平对 R-钙通道的抑制可能是它们对三甲基黄嘌呤耐药的原因。不过，由于托吡酯似乎也是 R-钙通道的阻滞剂，这一假设变得更加复杂。一个问题是，为什么大型临床研究未能证实实验研究和病例报告研究的结果。有一种可能性是，服用对咖啡因有抗药性的 ASMs 的患者比例可能很大，这些患者可能受到充分保护，不会受到咖啡因负面作用的影响。

13. 成人癫痫患者的维生素 D 水平、抗癫痫药物 (ASM) 和癫痫控制情况之间的相互作用

Interaction between vitamin D level, antiseizure medications (ASM) and seizure control in epilepsy adult patients.

Revue neurologique vol. 179,10 (2023): 1111-1117.

doi:10.1016/j.neurol.2023.04.007

V A Leandro-Merhi¹, G M de Almeida Souza Tedrus², G G Jacober de Moraes³, M N Ravelli⁴

目的：研究成年癫痫患者（APE）的维生素 D 水平以及与癫痫发作控制相关的因素。

方法：在神经病学诊所的常规门诊随访中对 APE 进行横断面研究。对临床变量、抗癫痫药物（ASM）和维生素 D 进行了调查。数据分析采用 Chi2 或费雪精确检验、曼-惠特尼、斯皮尔曼相关系数、ROC 曲线以及单变量和多元逻辑回归分析。

结果：平均年龄 (46.5 ± 15.1) 岁，病程 (27.5 ± 17.0) 年；52.7% (n=49) 的患者使用过一种 ASM，47.3% (n=44) 的患者使用过 \geq 两种 ASM。根据 ASM 的数量，维生素 D 水平存在明显差异，使用单一 ASM 的患者维生素 D 水平更高 (26.02 ± 10.22 对 22.50 ± 8.69 ; $P=0.048$)。在逻辑回归中，当维生素 D 水平设定为 20ng/mL 时，使用单一 ASM 的患者癫痫发作得到控制的几率是使用 ≥ 2 ASM 患者的 6.99 倍。当维生素 D 水平设定为 40ng/mL 时，ASM 的数量不会改变癫痫发作的控制情况。维生素 D 与病程、患者年龄和首次癫痫发作时的年龄之间没有相关性。在逻辑回归中观察到，满意的维生素 D 水平不会改变潜在的癫痫发作控制。

结论：33% 的患者存在维生素 D 缺乏症（低于 20ng/mL），80% 的患者维生素 D 水平低于推荐值（30ng/mL）。当 ASM 的使用与不同的维生素 D 水平相关联时，APE 患者癫痫发作控制的概率会发生变化。维生素 D 水平和癫痫内在因素与未能有效控制癫痫发作有关。

14. 与抗癫痫药物有关的尿失禁：一项药物警戒研究和已发表病例的回顾

Priapism associated with anti-seizure medications: a pharmacovigilance study and a review of published cases.

Expert opinion on drug safety, 1-12. 7 Dec. 2023,

doi:10.1080/14740338.2023.2293208

Nemanja Z Petrović^{1,2}, Ana V Pejčić¹, Ivan R Milovanović^{3,4}

背景：最近，文献中开始出现与使用某些抗癫痫药物相关的“妄想症”病例报告。我们的目的是调查个别抗癫痫药物是否存在潜在的“早泄”安全信号，并在文献中搜索已发表的相关病例。

研究设计与方法：我们使用 OpenVigil 2.1 查询美国食品和药物管理局的不良事件报告系统 (FAERS) 数据库，进行了比例失调分析。文献检索在 PubMed/MEDLINE、Scopus 和 Web of Science 中进行，截止日期为 2023 年 7 月 12 日。

结果：我们发现丙戊酸及其衍生物 (n=23, 秩方=59.943, PRR=4.566)、加巴喷丁 (n=20, 秩方=9.790, PRR=2.060)、拉莫三嗪 (n=16, 秩方=8.318, PRR=2.120)、左乙拉西坦 (n=16, 秩方=10.766, PRR=2.329)、托吡酯 (n=14, 秩方=28.067, PRR=3.972) 和卡马西平 (n=8, 秩方

=6.147, PRR=2.568) , 以及已发表的与这些药物相关的尿崩症病例。我们还在文献和 FAERS 中发现了已发表的普瑞巴林和苯妥英的早泄病例, 并在 FAERS 中发现氯硝西洋、拉考萨胺、乙琥胺、奥卡西平和维加巴曲林至少有一例早泄不良事件报告, 这些药物被认为是主要可疑药物。

结论: 我们的研究发现了几种抗癫痫药物的前列腺增生信号, 但这些结果还需要在精心设计的药物流行病学研究中得到证实。

药物机制研究

1.整合非靶向代谢组学和网络药理学：揭示长期小檗碱治疗 PTZ 诱发癫痫的机制

Integrated non-targeted metabolomics and network pharmacology to reveal the mechanisms of berberine in the long-term treatment of PTZ-induced epilepsy

doi 10.1016/j.lfs.2023.122347. Life Sci, 2024 Jan 1; 336:122347.

Hailin Zhu, Ziyu Wu, Yizhou Yu, Kaile Chang, Chunfang Zhao, Ziyu Huang, Wen He, Zhong Luo, Hui Huang, Chunbo Zhang

目的：抗癫痫药物（ASMs）的耐药性不断增加，癫痫的发病机制也不明确，这些都凸显了发现先导化合物的迫切需求。近年来，小檗碱（BBR）在慢性代谢紊乱领域受到了极大关注。然而，有关小檗碱治疗癫痫的报道并不完善，其机制也仍不清楚。

主要方法：本研究记录了小鼠皮下注射戊四唑（PTZ）后的癫痫发作。采用 UPLC-Q-TOF/MS 对血清代谢物进行非靶向代谢组学测序。同时，采用多元统计方法进行代谢物鉴定和通路分析。此外，还采用了网络药理学、分子对接和实时定量 PCR 检测等方法进行靶标鉴定。

主要发现：BBR 对 PTZ 诱导的癫痫小鼠长期治疗后有抗癫痫作用。色氨酸代谢和苯丙氨酸代谢参与调控 BBR 的治疗作用中。

意义：本研究基于非靶向代谢组学和网络药理学揭示了 BBR 治疗癫痫的潜在机制，为揭示癫痫发病机制提供了证据，提示 BBR 是抗癫痫治疗的潜在先导化合物。

2.环境富集对丙戊酸自闭症大鼠模型中性行为、学习和记忆过程的影响

Influence of environmental enrichment on sexual behavior and the process of learning and memory in a rat model of autism with valproic acid.

doi: 10.1016/j.brainres.2023.148738. Brain Res, 2023 Dec 22; 148738.

Javik Dorantes-Barrios C, Reyes-Meza V, Camacho-Candia JA, Pfaus JG, Gonzalez-Flores O.

自闭症谱系障碍（ASD）是一种具有严重行为后果且没有特定治疗方法的精神疾病。它的病因是多因素的，因为它是由遗传和环境因素的复杂相互作用引起的。在大鼠中，产前暴露于抗癫痫药物丙戊酸（VPA）与后代自闭症样行为的风险性增加有关，包括社会行为缺陷、重复行为增加和认知障碍。此外，VPA 治疗的大鼠表现出社会性行为的改变。然而，在 VPA 治疗的大鼠中这些改变的机制尚不完全清楚。有趣的是，VPA 自闭症模型中的一些异常行为通过丰富的环境（EE）得到改善。在本研究中，我们研究了 EE 对雄性大鼠记忆能力和性行为的影响。我们发现，在出生后第 90 天，EE 减少了对照组和 VPA 治疗组在莫里斯水迷宫中找到

隐藏平台所需的时间。在 PND 100 上，产前暴露于 VPA 减少了物体识别测试的总探索时间。在 PND 110 上，EE 减少了 VPA 治疗的雄性大鼠的潜伏期，并增加了射精频率。这些结果表明，环境刺激显著影响了 VPA 治疗的雄性大鼠性行为的发生，并且 EE 可能是改善自闭症啮齿动物模型中各种行为缺陷的潜在因素。

3.用二聚粘合剂功能化的金属纳米粒子实现对大麻二酚的皮摩尔级传感

Picomolar-Level Sensing of Cannabidiol by Metal Nanoparticles Functionalized with Chemically Induced Dimerization Binders.

doi: 10.1021/acssensors.3c01758. ACS Sens, 2023 Dec 22; 8(12):4696-4706.

Ikbal MDA, Kang S, Chen X, Gu L, Wang C.

简单快速地检测小分子对于健康和环境监测至关重要。化学检测方法通常使用质谱仪或酶，前者依赖于昂贵的设备，后者仅限于可作为酶底物的物质。抗体等亲和剂可以靶向各种小分子分析物，但检测需要成功设计化学共轭靶标或类似物进行竞争性结合检测。在此，我们以大麻二酚（CBD）为例，开发了一种通过高灵敏度、高特异性的溶液检测小分子的通用方法。我们的传感平台使用了与一对化学诱导二聚化（CID）纳米抗体结合剂（纳米结合剂）功能化的金纳米粒子（AuNPs），在 CBD 存在的情况下，CID 会引发 AuNP 聚合和沉淀。尽管这两种纳米结合剂与 CBD 的结合亲和力适中（平衡解离常数 K_{Dof} 为 ~6 和 ~56 μ M），但还是设计出了一种由 CBD-AuNP 分析前孵育、离心和电子检测（ICED）组成的方案，该方法在尿液和唾液中具有高灵敏度（检测限为 ~100 皮摩尔）、相对较短的传感时间（~2 小时）、较大的动态范围（5logs）和足够高的特异性，可将 CBD 与其类似物四氢大麻酚区分开来。高传感性能的实现得益于 AuNP 的多价传感、可在较小检测体积内提高分析物浓度的 ICED 以及便携式电子检测器。该传感系统可广泛用于分子诊断应用。

4.大麻二酚在先天免疫细胞中充当分子开关，促进抗炎脂质介质的生物合成

Cannabidiol acts as molecular switch in innate immune cells to promote the biosynthesis of inflammation-resolving lipid mediators.

doi: 10.1016/j.chembiol.2023.08.001. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2023 Dec 21; 51(11-12):545-546.

Peltner LK, Gluthmann L, Börner F, Pace S, Hoffstetter RK, Kretzer C, Bilancia R, Pollastro F, Koeberle A, Appendino G, Rossi A, Newcomer ME, Gilbert NC, Werz O, Jordan PM.

大麻素是从大麻中提取的植物化学物质，在免疫细胞中具有抗炎作用。脂质介质（LM）由多不饱和脂肪酸（PUFA）产生，是免疫反应的有效调节剂，对炎症的各个阶段都有影响。大麻素是如何影响 LM 生物合成尚不清楚。在这里，我们揭示了大麻二酚（CBD）是一种强效的 LM 类转换剂，它能刺激专门的促溶解介质（SPMs）的产生，同时能抑制促炎性二十碳类固醇的生物合成。通过对人类单核细胞衍生的巨噬细胞进行的详细代谢脂质组学分析表明，CBD (i) 上调外毒素刺激产生的 SPMs，(ii) 抑制 5-脂氧合酶（LOX）介导的白三烯的产生，(iii) 通过刺激磷脂酶 A2 依赖性 PUFA 的释放，并通过 Ca^{2+} 依赖性异构 15-LOX-1 的激活，诱导静息细胞中 SPM 和 12/15-LOX 产物的形成。最后，在 zymosan 诱导的小鼠腹膜炎中，CBD 增

加了 SPM 和 12/15-LOX 产物，并抑制了体内促炎性二十酸的水平。将二十碳类固醇转换为 SPM 是一种合理的 CBD 作用模式，也是一种很有前景的抗炎策略。

5.TAT 改良的 Martentoxin 表现出静脉内抗癫痫活性

TAT-Modified Martentoxin Displays Intravenous Antiseizure Activities.

doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00744. ACS Chemical Neuroscience, 2023 Dec 19.

Liu H, Qu D, Cao Y, Li H, Wu X, Zhu Y, Tao J, Li Y, Cao C.

癫痫是一种脑功能障碍的慢性疾病，是由于神经回路的兴奋性和抑制性活动失衡而引起的。此前，我们报道了来自蝎子 *Buthus martensii* Karsch 的肽 Martentoxin (MarTX) 通过特异性抑制 BK(α + β 4)通道电流而表现出抗癫痫活性。将 MarTX 注射到小鼠海马区可显著缓解惊厥性癫痫发作。然而，由于血脑屏障 (BBB) 的原因，静脉注射 MarTX 没有抗癫痫功效。为了解决这个问题，我们在这里设计了细胞穿透肽 TAT 修饰的 MarTX，其中包含三个甘氨酸的连接子放置在 TAT 和 MarTX 的 N 末端之间 (形成 MTX-N-TAT) 或 TAT 和 C-MarTX 的终点 (形成 MTX-C-TAT)。我们通过大肠杆菌过表达系统大量制备它们，然后探讨它们的抗癫痫活性。我们的结果表明，静脉注射 MTX-C-TAT 显示出显著的抗癫痫治疗效果。它增加了癫痫发作潜伏期，减少了癫痫发作总持续时间和第 3、4 和 5 阶段的癫痫发作次数，抑制海马神经元过度兴奋，并对海马神经元表现出神经保护作用。这些研究表明 MTX-C-TAT 通过穿过 BBB 适当地表现出静脉抗癫痫活性，将成为未来潜在的抗癫痫药物。

6.FRET 发光探针，用于测定基于有机染料共轭铱 (III) 复合物的癫痫大鼠模型中过氧亚硝酸盐的比率成像

FRET Luminescent Probe for the Ratiometric Imaging of Peroxynitrite in Rat Brain Models of Epilepsy-Based on Organic Dye-Conjugated Iridium(III) Complex.

doi: 10.1021/acs.analchem.3c03908. Anal Chem, 2023 Dec 19; 95(50):18530-18539.

Gao X, Zhang W, Dong Z, Ren J, Song B, Zhang R, Yuan J.

癫痫是一种慢性神经系统疾病，其特点是反复发作，给患者及其家庭带来沉重负担。过氧亚硝酸盐 (ONOO⁻) 可引发氧化应激、炎症和神经元过度兴奋，其病理作用在癫痫中至关重要。然而，开发可靠、原位和实时光学成像工具来检测大脑中的 ONOO⁻是具有挑战性的，包括组织穿透深度、背景干扰、光学漂白和光谱重叠。为了解决这些局限性，我们提出了铱-CBM，这是一种新型的单光子和双光子可激发的长寿命比率发光探针，专门用于精确检测癫痫中的 ONOO⁻，它基于 Förster 共振能量转移机制，将铱 (III) 复合物与有机荧光团结合在一起。Ir-CBM 具有快速反应、单/双光子激发和比率发光成像等优点，可用于监测癫痫大鼠模型脑内 ONOO⁻的细胞水平，并评估不同治疗药物对 ONOO⁻的影响。Ir-CBM 的开发和利用为比

率发光探针的设计提供了宝贵的启示。此外，Ir-CBM 还可作为抗癫痫药物的快速成像和筛选工具，从而加速新型抗癫痫药物的筛选探索，改善癫痫研究中的预防和治疗策略。

7. 纳摩尔浓度的大麻二酚对通过腺苷 A2A 受体发出的信号有负面影响

Cannabidiol at Nanomolar Concentrations Negatively Affects Signaling through the Adenosine A2A Receptor.

doi: 10.3390/ijms242417500. Int J Mol Sci, 2023 Dec 15; 24(24):17500.

Raïch I, Lillo J, Ferreiro-Vera C, Sánchez de Medina V, Navarro G, Franco R.

大麻二酚 (CBD) 是一种植物大麻素，具有治疗多种疾病的潜力。CBD 可通过大麻素受体发挥作用，但也可通过其他 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 发挥作用，包括腺苷 A2A 受体。为了研究 CBD 对受体功能的影响，我们在表达人类 A2A 受体的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中进行了同源结合和信号传导试验。CBD 无法标记有红色发射荧光探针的 SCH 442416 衍生物的结合，该探针是一种选择性拮抗剂，能与受体的正交位点结合。然而，CBD 减少了选择性 A2A 受体激动剂 CGS 21680 对 Gs 偶联和激活丝裂原活化激酶信号通路的影响。这表明 CBD 是 A2A 受体的负异构调节剂。

8. 双相障碍和癫痫的病理生理学和治疗可能在嘌呤代谢中趋同：现有证据的新视角

Bipolar mania and epilepsy pathophysiology and treatment may converge in purine metabolism: A new perspective on available evidence.

doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109756. Neuropharmacology, 2023 Dec 15; 241:109756.

Daniels SD, Boison D.

在双相障碍模型中，ATP 减少是一种日益得到认可的病理生理学。与此同时，在癫痫的病理生理学中，腺苷缺乏也日益得到认可。包括锂、丙戊酸钠、卡马西平和电痉挛疗法在内的几种抗躁狂症和抗癫痫疗法的 ATP 和/或腺苷增加机制未得到充分认识，这表明腺苷缺乏在双相障碍中的基本致病作用与腺苷缺乏在癫痫中的既定作用相一致。嘌呤循环中腺苷衍生物的耗竭预计会导致尿酸前体的代偿性增加，继而导致尿酸的增加，这在双相障碍和癫痫中都能观察到。皮质醇抑制了嘌呤向腺苷衍生物的转化，这可能反映在观察到的尿酸增加以及皮质醇对双相障碍和癫痫病理上。皮质醇抑制了作为 ATP 和腺苷前体的 IMP 向 AMP 的转化，这可能是双相障碍和癫痫中常见的耐药性机制。因此，抗皮质醇疗法可以增强躁狂症和癫痫的其他治疗。有证据表明，(i) 腺苷缺乏与睡眠需求减少有关，(ii) IMP/cGMP 过量与强迫性性欲亢进有关，(iii) 鸟苷过量与妄想症有关，这些证据可能共同提出了一种新的理论，即双相障碍是一种以嘌呤代谢紊乱为特征的疾病。由腺苷介导的癫痫表现遗传学变化所具有的疾病调整和预防潜力可能也会反映在躁狂症中。评估现有药物的嘌呤能效应和验证嘌呤失调可改善双相障碍和癫痫的诊断和治疗，并为药物开发提供特定靶点。

9. 碳酸酐酶活性对高频放电过程中海马轴突兴奋性的影响

Effects of carbonic anhydrase activity on the excitability of hippocampal axons during high-frequency firing.

doi: 10.1016/j.brainres.2023.148604. Brain Res, 2023 Dec 15; 1821:148604.

Andreasen M, Nedergaard S.

众所周知，癫痫活动会导致神经元内 pH 值降低，这被认为是终止癫痫发作的反馈信号。这种信号传递的机制尚不清楚，但很可能涉及突触后膜上几种配体和电压门控通道的功能因细胞膜和细胞外[H⁺]的增加而发生改变。此外，轴突传导特性也可能因内源性 pH 信号而改变，但这一问题尚未得到研究。在本研究中，我们在谷氨酸能和 GABA 能拮抗剂的作用下记录了海马切片轴突复合动作电位（纤维波）。在高频刺激（HFS）Schaffer 氏侧支时，纤维波动被抑制，其从刺激到峰值的潜伏期增加。在 CA1 放射层，当碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺（1mM）同时灌注时，这些变化会增强。降低灌注介质中的[Ca²⁺]后，乙酰唑胺的增强效应消失。乙酰唑胺对从 Schaffer（CA2-CA3 边界）较近的部位或 CA1 的轴突记录到的 HFS 诱导的纤维波动没有可检测到变化。通过冲洗 NH₄Cl（5mM），观察到细胞内酸化对低频诱发的纤维波动具有与在 CA1 放射层 HFS 期间使用乙酰唑胺相似的定性效果。这些结果表明，依赖碳酸酐酶的 pH 调节可以抵消活动引起的 CA1 Schaffer 氏侧支兴奋性的降低。本文还讨论了局部突触末端对这种效应可能产生的影响。

10.唑尼沙胺通过抑制蛋白酶逆转压力过载诱导的小鼠心肌肥大

Zonisamide attenuates pressure overload-induced myocardial hypertrophy in mice through proteasome inhibition.

doi: 10.1038/s41401-023-01191-7. Acta Pharmacol Sin, 2023 Dec 14.

Wu Q, Liu WJ, Ma XY, Chang JS, Zhao XY, Liu YH, Yu XY.

心肌肥厚是心肌的病理性增厚，最终导致心力衰竭。我们曾报道，抗癫痫药物唑尼沙胺可减轻压力过载导致的心肌肥厚和小鼠模型中的糖尿病心肌病。此外，我们还发现抑制蛋白酶体可激活糖原合成激酶 3（GSK-3），从而缓解心肌肥厚，这是一种重要的抗肥厚策略。本研究探讨了唑尼沙胺是否能够通过抑制蛋白酶体来预防压力过载导致的心肌肥厚。通过经主动脉缩窄（TAC）手术诱发小鼠压力过载导致的心肌肥厚。手术两天后，给小鼠注射唑尼沙胺（10、20、40 mg·kg⁻¹·d⁻¹, i.g.），连续四周。我们的研究表明，唑尼沙胺能明显缓解小鼠受损的心脏功能。此外，唑尼沙胺还能明显抑制 TAC 小鼠心脏组织中蛋白酶体的活性以及 20S 蛋白酶体亚基 β 型（PSMB）（PSMB1、PSMB2 和 PSMB5）和 19S 蛋白酶体的蛋白酶体调控颗粒（RPT）（RPT1、RPT4）的表达水平。在原代新生大鼠心肌细胞（NRCMs）中，唑尼沙胺（0.3μM）可防止血管紧张素 II 引发的心肌肥厚，并显著抑制蛋白酶体活性、蛋白酶体亚基和蛋白酶体调控颗粒。在 Ang II 处理的 NRCMs 中，我们发现蛋白酶体诱导剂 18α 甘氨酸（18α-GA, 2 mg/ml）消除了唑尼沙胺对心肌肥厚和蛋白酶体的保护作用。此外，唑尼沙胺通过抑制磷酸化的 AKT（蛋白激酶 B, PKB）和磷酸化的肝激酶 B1/AMP-活化蛋白激酶（LKB1/AMPKα）进而激活了 GSK-3，后者是 GSK-3 的上游。唑尼沙胺还抑制了 GSK-3 的下游信号蛋白，包括细胞外信号调节激酶（ERK）和 GATA 结合蛋白 4（GATA4）。总之，这项研究强调了唑尼沙胺可通过抑制蛋白酶体显示出了强大的抗肥厚潜力，进而成为心肌肥厚新型治疗药物。

11. 雪貂暴露丙戊酸后立即诱导小脑皮质神经元的再生

Induction of cerebellar cortical neurogenesis immediately following valproic acid exposure in ferret kits.

doi: 10.3389/fnins.2023.1318688. Front Neurosci, 2023 Dec 7; 17:1318688.

Kamiya S, Kobayashi T, Sawada K.

背景：丙戊酸（VPA）是一种抗癫痫药物，可调节神经再生。它的作用因接触的时间和涉及的神经细胞类型而异。新生儿接触 VPA 会导致一些哺乳动物（包括雪貂）出现类似自闭症谱系障碍的行为。雪貂会在出生后早期经历小脑皮质组织的再生。然而，还没有研究评估过 VPA 对小脑皮质组织再生的影响。本研究旨在确定暴露 VPA 对雪貂小脑皮质发育的影响，尤其是对皮质神经元发生的影响。

方法：实验鼠在出生后第 6 天和第 7 天分别腹腔注射 200 $\mu\text{g/g}$ 体重的 VPA。在出生后第 5 天和第 7 天分别注射 EdU 和 BrdU，标记暴露于 VPA 之前和之后增殖的细胞。

结果：我们发现，注射 BrdU 2h 后，BrdU 标记的细胞大量分布于内颗粒层（IGL），而 EdU 标记的细胞主要分布于外颗粒层（EGL）。与对照组相比，VPA 暴露组 EGL 中 BrdU 单标记细胞的密度明显降低，IGL 中则明显升高。在 VPA 暴露组的 IGL 中，BrdU 单标记细胞中观察到了双皮质素的免疫染色，这是一种未成熟神经元的标记物，明显高于对照组。在 IGL 中还检测到了 VPA 暴露前增殖的 EdU 单标记细胞。虽然细胞密度保持不变，但用 EdU 单标记细胞比例发生了显著变化；与对照组相比，VPA 暴露组的 PCNA 免疫染色比例较高，但 S100 免疫染色比例较低。

讨论：这些研究结果表明，在雪貂鼠发育中的小脑皮质 IGL 中存在祖细胞。我们称它们为“内部颗粒祖细胞”。这些祖细胞可能会在 VPA 的作用下增殖，使分化后的细胞系更趋向于神经元而非神经胶质细胞。因此，VPA 可能会促进内颗粒祖细胞的分化分裂，从而产生小脑颗粒神经元。

12. 褪黑激素通过调节 Src/PI3K/ERK 信号传导和氧化应激来缓解丙戊酸诱导的神经管缺陷

Melatonin alleviates valproic acid-induced neural tube defects by modulating Src/PI3K/ERK signaling and oxidative stress.

doi: 10.3724/abbs.2023234. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2023 Dec 7.

Liang Y, Wang Y, Zhang X, Jin S, Guo Y, Yu Z, Xu X, Shuai Q, Feng Z, Chen B, Liang T, Ao R, Li J, Zhang J, Cao R, Zhao H, Chen Z, Liu Z, Xie J.

神经管畸形（NTD）是一种神经系统发育障碍，可导致儿童严重残疾并造成巨大的社会负担。丙戊酸

（VPA）是一种广泛用于治疗癫痫和各种神经系统疾病的一线抗癫痫药物，但在怀孕期间使用这种药物，患 NTD 的风险会增加 4 倍。因此，迫切需要针对 VPA 引起 NTD 找出创新的预防和治疗方法。研究表明，细胞增殖和凋亡之间的微妙平衡被打破是 VPA 诱发 NTD 的关键因素。我们目前的数据显示，褪黑激素（MT）能显著抑制细胞凋亡，同时促进受 VPA 影响的神经上皮细胞增殖的恢复。此外，进一步的研究表明，MT 主

要通过调节细胞内活性氧水平来抑制细胞凋亡，从而大大降低了因暴露于 VPA 而导致的神经管畸形的发生率。此外，Src/PI3K/ERK 信号通路似乎在 VPA 诱导的神经管畸形中起着关键作用，在受影响的样本中观察到了明显的抑制作用。值得注意的是，MT 治疗成功地恢复了 Src/PI3K/ERK 信号传导，从而为 MT 对 VPA 诱发的 NTD 的保护作用提供了潜在的内在机制。总之，我们目前的研究证实了 MT 在减轻 VPA 引发的 NTD 方面具有保护潜力，从而为 VPA 相关出生缺陷的临床治疗提供了有价值的策略。

13. 新型水溶性神经类固醇具有对有机磷中毒和癫痫持续状态引起的长期神经功能障碍、神经退行性变和神经炎症的神经保护活性

Neuroprotectant Activity of Novel Water-Soluble Synthetic Neurosteroids on Organophosphate Intoxication and Status Epilepticus-induced Long-term Neurological Dysfunction, Neurodegeneration and Neuroinflammation.

doi: 10.1124/jpet.123.001819. J Pharmacol Exp Ther, 2023 Dec 6; JPET-AR-2023-001819.

Reddy DS, Singh T, Ramakrishnan S, Huber M, Wu X.

有机磷 (OP) 和神经毒剂是强效的神经毒性化合物，可导致癫痫发作、癫痫状态、脑损伤或死亡。在初次接触后的数月至数年内，神经系统和神经退行性病变会出现持续性的长期影响。目前的解毒剂无法有效预防这些长期的神经行为和神经病理学变化。此外，几乎没有有效的神经保护剂可以减轻急性 OP 中毒的长期影响。我们已率先将神经类固醇作为新型抗惊厥药和神经保护剂用于 OP 中毒和癫痫发作。在这项研究中，我们评估了两种新型合成水溶性神经类固醇 (valaxanolone (VX) 和 lysaxanolone (LX)) 在对抗急性 OP 中毒和 SE 引起的长期行为和神经病理学损伤方面的功效。动物暴露于 OP 化合物二异丙基氟磷酸盐 (DFP) 中，并在暴露后 40 分钟接受 VX 或 LX 治疗，同时服用咪达唑仑。暴露后 3 个月，对神经变性的程度以及各种行为和记忆缺陷进行了评估。在暴露后 3 个月评估了神经变性的程度以及各种行为和记忆缺陷。VX 能明显减少对照组 (暴露于 DFP、经咪达唑仑处理) 动物的攻击行为、焦虑、记忆和抑郁样特征的缺陷；VX 还能明显防止 DFP 引起的海马和其他区域 NeuN (+) 神经元和 PV (+) 抑制性神经元的慢性缺失。此外，VX 治疗可减轻动物的炎症反应，海马、杏仁核和其他区域的星形胶质细胞和小胶质细胞减少。同样，LX 也能显著改善行为和记忆缺陷，同时减少神经变性和神经炎症。这些结果共同证明了新型合成神经类固醇在减轻与 OP 暴露相关的长期神经功能障碍和神经变性方面的神经保护作用。目前，还没有特定的药物疗法来减轻 OP 暴露的影响。这项研究的数据表明，水溶性合成神经类固醇具有神经保护作用，可减轻 OP 中毒后的长期神经功能缺损。这些研究结果表明，VX 和 LX 是适合注射的强效神经保护剂。

14. 抗惊厥药的类别和可能的作用机制

Anticonvulsant Classes and Possible Mechanism of Actions.

doi: 10.1021/acchemneuro.3c00613. ACS Chem Neurosci, 2023 Dec 6; 14(23):4076-4092.

Abd-Allah WH, El-Mohsen Anwar MA, Mohammed ER, El Moghazy SM.

癫痫被认为是全球最常见的神经系统疾病之一，需要长期或终身治疗。尽管出现了多种新型抗癫痫药物，但仍有约 30% 的患者患有耐药性癫痫。因此，寻找毒性更低、疗效更好的新型抗癫痫药物仍是当务之急。由于癫痫分子途径的信息不足以及大多数已知抗癫痫药物复杂的作用模式，利用靶向研究发现新型抗癫痫药物的方法并不常见。在这篇综述中，我们研究了抗惊厥药物的特性、癫痫发作的类型以及抗惊厥药物的作用机制。

15.Socrates: 一种新型的 N-乙基-N-亚硝基脲诱导的患有听源性癫痫的小鼠突变体

Socrates: A Novel N-Ethyl-N-nitrosourea-Induced Mouse Mutant with Audiogenic Epilepsy.

doi: 10.3390/ijms242317104. Int J Mol Sci, 2023 Dec 4; 24(23):17104.

Varlamova EG, Borisova EV, Evstratova YA, Newman AG, Kuldaeva VP, Gavrish MS, Kondakova EV, Tarabykin VS, Babaev AA, Turovsky EA.

癫痫是常见的神经系统疾病之一，不仅影响成年人，也影响婴儿和儿童。由于对癫痫的研究已久，目前已有多种药理上有效的抗惊厥药物，但这些药物并不适合所有患者。人们对癫痫的起源进行了广泛的研究，包括损伤后发生的癫痫，以及与各种脑部疾病（如肿瘤、缺血性事件等）发生的癫痫。然而，在过去的几十年中，有多篇报道指出遗传和表观遗传因素在癫痫的发生过程中起着重要作用。因此，有必要进一步鉴定与癫痫发作高易感性相关的基因和位点。利用小鼠基因敲除模型来研究癫痫发生是非常有价值的，但也有其局限性。其中一个原因是，在许多情况下，基因的完全缺失与人类癫痫相关综合征并不相似。另一种产生癫痫小鼠模型的方法是 N-乙基-N-亚硝基脲 (ENU) 诱变。最近，我们利用这种方法产生了一种具有癫痫样活动的新型小鼠品系--soc (socrates, 前身为 s8-3)。利用分子生物学方法、钙离子神经影像学 and 免疫细胞化学，我们得以确定该品系的特征。从 soc 突变体大脑中分离出的神经元仍具有体外分化和形成网络的能力。然而，soc 突变体神经元的特点是自发兴奋活动增加。与 WT 神经元相比，它们还表现出较高的 Ca²⁺ 活性。此外，它们还表现出 NMDA 受体的表达增加，磷酸肌醇 3-激酶和细胞质膜 BK 通道的表达受到抑制，这些通道参与了对癫痫发生的保护。在胚胎和出生后的发育过程中，多个编码离子通道的基因在体内的表达也会下调。我们的数据表明，soc 突变会导致大脑兴奋-抑制平衡失调，可作为癫痫小鼠模型。

16.姜黄素通过调节 PPAR- γ 和 ROS 的产生来降低拉莫三嗪诱导的慢性卵巢和子宫毒性

Curcumin protects against lamotrigine-induced chronic ovarian and uterine toxicity in rats by regulating PPAR- γ and ROS production.

doi: 10.1002/jbt.23599. J Biochem Mol Toxicol, 2023 Dec 4; e23599.

Rezk MNN, Ahmed SM, Gaber SS, Mohammed MM, Yousri NA, Welson NN.

拉莫三嗪 (LTG) 是一种抗癫痫药物，可能会对女性生殖系统产生不良影响。据称姜黄素能改善卵巢功能。因此，本研究旨在阐明与拉莫三嗪相关的排卵功能障碍 (OD) 以及姜黄素在改善这种功能障碍中的作用。

成年雌性大鼠被分为四组（用药 90 天）：阴性对照组（接受生理盐水）、阳性对照组（仅接受姜黄素）、LTG 组和 LTG+姜黄素组。除血脂和血糖分析外，还检测了睾酮、雌激素、孕酮、黄体生成素和卵泡刺激素等激素谱。卵巢和子宫的氧化应激生物标志物分析以及过氧化物酶体增殖激活受体- γ (PPAR- γ) 基因表达也包括在内。还对卵巢和子宫组织进行了组织病理学检查和免疫组化研究。姜黄素可以改善与长期摄入 LTG 相关的 OD。激素水平、血糖控制、血脂状况、氧化应激标记物和 PPAR- γ 基因表达的正常化证明了这一点。对卵巢和子宫组织进行的组织病理学和免疫组化检查显示，服用姜黄素后卵巢和子宫的状况有所改善。结果表明，LTG 通过影响脂质状态、PPAR- γ 基因以及在长期服用者的卵巢中形成氧化应激状态，使卵巢性能明显下降，而在治疗方案中添加姜黄素后，卵巢性能明显改善。

17.吡仑帕奈通过 SIRT3/FOXO3 α 途径减弱蛛网膜下腔出血后的氧化应激和细胞焦亡

doi: 10.1038/s41598-023-48802-1. Sci Rep, 2023 Dec 3; 13(1):21320.

Yang H, Ding C, Cheng M, Sheng Z, Chen L, Chen J, Wang Y.

蛛网膜下腔出血 (SAH) 最常发生在动脉瘤破裂之后，由于缺乏有效的治疗手段，导致很高的致残率和死亡率。其后续阶段，即早期脑损伤 (EBI)，会促进脑损伤的持续发展，并最终导致不良预后。作为一种新型抗癫痫药物，吡仑帕奈 SAH 后 EBI 的影响尚不清楚。大多数研究证实，炎症性程序性细胞死亡过程-裂解过程在加 SAH 后 EBI 方面发挥重要作用。同样，氧化应激也密切参与了神经元的脓毒症和脑外伤后 SAH 的病理生理机制，从而导致 SAH 患者的严重后果。然而，目前还没有研究确定在 SAH 诱发 EBI 的情况下，吡仑帕奈是否能减少热蛋白沉积和氧化应激。本研究通过血管内穿孔建立了大鼠 SAH 模型，以评估吡仑帕奈对 SAH 后 EBI 的神经保护作用，并阐明可能的分子机制。通过神经系统评分、脑水肿检测、FJB 染色、免疫荧光、WB、ELISA 和 ROS 检测，我们发现吡仑帕奈能改善 SAH 后 24h 的神经系统评分，减轻脑水肿和神经元变性；我们还发现吡仑帕奈能减轻 SAH 后 24h 的氧化应激、神经元热休克和 SIRT3-FOXO3 α 通路的抑制。当给予 SIRT3 抑制剂 3-TYP 时，吡仑帕奈对 SIRT3-FOXO3 α 通路、抗氧化应激和神经元裂解的影响被逆转。综上所述，我们的数据表明，吡仑帕奈可通过 SIRT3/FOXO3 α 通路减轻蛛网膜下腔出血后的氧化应激和裂解。这项研究凸显了吡仑帕奈在蛛网膜下腔出血中的应用价值，为吡仑帕奈在 SAH 中的临床研究和后期转化奠定了基础。

18.雷帕霉素通过恢复血脑屏障功能、平衡 T 细胞亚群和抑制神经元凋亡而发挥抗癫痫作用

Rapamycin Plays an Anti-Epileptic Role by Restoring Blood-Brain Barrier Dysfunction, Balancing T Cell Subsets and Inhibiting Neuronal Apoptosis.

doi: 10.24976/Descov.Med.202335179.100. Discov Med, 2023 Dec; 35(179):1043-1051.

Xie P, Zhu S, Zhou H, Fang R, Zhuang J, Wen J, Yang M, He J.

背景：雷帕霉素（RAP）作为雷帕霉素哺乳动物靶点（mTOR）抑制剂，具有一定的抗癫痫作用。血脑屏障（BBB）、神经炎症、淋巴细胞免疫细胞和神经细胞凋亡在癫痫发作过程中起着不可或缺的作用。本研究旨在探讨 RAP 的抗癫痫机制是否涉及血脑屏障、神经炎症、淋巴细胞和神经元凋亡。

方法：首先，给大鼠腹腔注射氯化锂和匹罗卡品，建立大鼠癫痫模型。然后用不同剂量的 RAP（1 mg/kg.d、2 mg/kg.d、4 mg/kg.d）治疗癫痫大鼠。收集外周血、脑组织和颞叶组织。通过酶联免疫吸附试验（ELISA）检测了大鼠外周血中血脑屏障相关蛋白和炎症细胞因子的水平。流式细胞术分析了 RAP 对癫痫大鼠 T 细胞亚群的影响。免疫组化法分析了大鼠颞叶神经元和胶质细胞的凋亡情况。

结果：该研究发现，与对照组相比，RAP 可降低癫痫大鼠体内 BBB 相关蛋白（基质金属蛋白酶 9（MMP-9）、MMP-2、金属蛋白酶组织抑制剂 1（TIMP-1）、TIMP-2）和炎症细胞因子（白细胞介素-2（IL-2）、干扰素- γ （IFN- γ ）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ））的水平（ $P < 0.05$ ）。与对照组相比，RAP 能提高总 T 细胞（CD3+CD45+）和 T 辅助细胞（CD3+CD4+）的水平，降低细胞毒性 T 淋巴细胞（CD3+CD8+）的水平，抑制颞叶神经元和胶质细胞的凋亡（ $P < 0.05$ ）。

结论：RAP 的抗癫痫机制可能是恢复颞叶癫痫病灶的 BBB 功能障碍、减轻炎症反应、平衡 T 细胞亚群、抑制神经元和胶质细胞凋亡。

19.环境相关的地西洋干扰了成年日本青鳉鱼（*Oryzias latipes*）的社交互动和大脑神经递质

Diazepam at environmentally relevant concentrations disturbed social interactions and brain neurotransmitters in adult Japanese medaka (*Oryzias latipes*).

doi: 10.1016/j.aquatox.2023.106773. *Aquat Toxicol*, 2023 Dec; 265:106773.

Qiu X, Wang S, Zhuo M, Shi Y, Chen K.

地西洋污染（DZP）越来越被认为是对水生生物的主要威胁，但其对鱼类的潜在风险的了解仍然有限。在这项研究中，我们将雌性和雄性日本青鳉鱼（*Oryzias latipes*）暴露于环境相关的 DZP（0.8 和 8 μ g/L）中 28 天，并研究了它们的行为（第 7 天、第 14 天和第 28 天）和脑神经递质水平的变化（第 28 天）。结果表明，DZP 可以在青鳉鱼的大脑和性腺中积累。当将两条同性鱼放入水族箱中时，DZP 暴露对雌性（第 7 天）和雄性（第 7 天和第 14 天）表现出典型的镇静作用。然而，这些对两性的镇静作用在暴露 28 天后不再存在。暴露于 DZP 诱导了对青鳉鱼在暴露第 7、14 和 28 天的社会互动的性别特异性影响，呈时间依赖性。当两性以 1:1 的比例放入水族箱时，DZP 可以在暴露的第 14 天和第 28 天显著改变它们的运动行为和社会互动。暴露 28 天后，DZP 显著改变了青鳉鱼大脑中几种神经递质的水平，也是以性别特异性的方式。多巴胺和血清素水平的改变与女性之间社会互动的增加表现出显著相关性。同时， γ -氨基丁酸与男性之间社会互动的减少显著相关。我们的研究表明，长期暴露于 DZP，即使在环境相关的浓度下，也会在鱼类的大脑

和性腺中积累，并通过介导大脑神经递质水平来改变它们的行为，这可能会进一步扰乱它们的繁殖和种群动态。

20.大麻二酚通过调节 Nrf2 保护肝脏免受 α -鹅膏蕈碱诱导的细胞凋亡和氧化应激

Cannabidiol protects the liver from α -Amanitin-induced apoptosis and oxidative stress through the regulation of Nrf2.

doi: 10.1016/j.fct.2023.114196. Food Chem Toxicol, 2023 Dec; 182:114196.

Wang H, Yang G, Zhang X, Zhang H, Liu Y, Wang C, Miao L, Li Y, Huang Y, Teng H, Wang S, Cheng H, Zeng X.

α -鹅膏蕈碱是鹅膏菌的主要致死毒素，特异性靶向肝脏，引起氧化应激、肝细胞凋亡和不可逆的肝损伤。低至 0.1mg/kg 的 α -鹅膏蕈碱对人体可致命，目前尚无有效的 α -鹅膏蕈碱中毒解毒剂。大麻二酚是一种源自大麻的非精神活性天然化合物，具有广泛的抗炎、抗氧化和抗凋亡作用。它可能在预防 α -鹅膏蕈碱引起的肝损伤方面发挥保护作用。为了研究大麻二酚对 α -鹅膏蕈碱诱导的肝细胞凋亡和氧化应激的潜在保护作用，我们在体外使用 C57BL/6J 小鼠和 L-02 细胞建立了 α -鹅膏蕈碱暴露模型。我们的结果表明，暴露于 α -鹅膏蕈碱导致小鼠肝细胞和 L-02 细胞的氧化应激、细胞凋亡和 DNA 损伤，导致小鼠死亡。我们还发现，大麻二酚上调了 Nrf2 和抗氧化酶的水平，缓解了小鼠肝细胞和 L-02 细胞的凋亡和氧化应激，提高了小鼠的存活率。我们的研究表明，大麻二酚通过调节 Nrf2 和抗氧化酶具有保肝作用，可能是 α -鹅膏蕈碱中毒的潜在治疗药物。

21.胡芦巴碱在海人酸癫痫模型中的神经保护作用：行为、生化和功能改变

Neuroprotective effects of trigonelline in kainic acid-induced epilepsy: Behavioral, biochemical, and functional insights.

doi: 10.1016/j.jsps.2023.101843. Saudi Pharm J, 2023 Dec; 31(12):101843.

Faizan M, Jahan I, Ishaq M, Alhalmi A, Khan R, Noman OM, Hasson S, Mothana RA.

胡芦巴碱是一种生物碱，存在葫芦巴的种子中，其治疗各种疾病的潜力已得到公认。值得注意的是，胡芦巴碱通过降低突触体内的钙水平、抑制活性氧（ROS）的产生和调节细胞因子，对神经产生保护作用。海人酸是一种海人酸受体激动剂，可用于诱导颞叶癫痫，也是建立海人酸诱导的癫痫状态（一种广泛使用的癫痫模型）的常见选择。在海人酸诱导的癫痫中，胡芦巴碱的神经保护作用仍有待探索。本研究旨在通过注射海人酸（10 毫克/千克，单次皮下注射）诱发癫痫，随后评估胡芦巴碱（100 毫克/千克，腹腔注射，连续 14 天）的潜在抗癫痫作用。乙琥胺（ETX）（187.5 毫克/千克）作为标准药物进行比较。研究人员考察了胡芦巴碱在 14 天用药期内的抗癫痫效果。在给大鼠服用海人酸 2 小时后进行了行为评估，如新颖物体识别（NOR）测试、旷场实验（OFT）和高架迷宫测试，以研究大鼠的空间和非空间学习能力。此外，还进行了生化分析，包括突触内钙水平、LDH 活性、血清素水平、氧化指标以及与炎症相关的炎性细胞因子。结果表

明, 胡芦巴碱对行为有明显改善, 它能降低旷场实验和高架迷宫测试中的焦虑表现, 并能改善记忆。值得注意的是, 胡芦巴碱大大降低了突触内钙水平和 LDH 活性, 这表明它可以通过减轻海马组织内的细胞毒性和神经元损伤起到神经保护作用。此外, 胡芦巴碱还显著降低了炎症细胞因子和氧化应激指标。总之, 这项研究强调了胡芦巴碱作为一种抗癫痫药对海人酸诱发癫痫的潜在作用。该化合物在行为、神经保护和炎症方面表现出保护作用, 为癫痫的治疗带来了希望。

22. 克霉唑在鱼藤酮诱导的线粒体相关的耐药性癫痫小鼠模型中的辅助抗惊厥作用

Adjunct antiseizure effect of clotrimazole in a rotenone corneal kindling mouse model of mitochondrial drug-resistant epilepsy.

doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107246. Epilepsy Res, 2023 Dec; 198:107246.

Kaur A, Kumar S, Goel RK.

本研究旨在探讨瞬时受体电位阳离子通道抑制剂克霉唑治疗线粒体耐药性癫痫的潜力, 并了解其潜在机制。成年小鼠接受了鱼藤酮-角膜刺激, 每天通过角膜电极接受电击 (15 mA、20 V、6 Hz, 持续 3 秒), 以诱导线粒体耐药性癫痫。标准抗癫痫药物 (包括左乙拉西坦 (40 毫克/千克)、丙戊酸钠 (250 毫克/千克)、苯妥英 (35 毫克/千克)、拉莫三嗪 (15 毫克/千克) 和卡马西平 (40 毫克/千克)) 均无法有效控制癫痫发作 ($p < 0.05$), 这证实了耐药性的发生。耐药小鼠随后被分为一个药物治疗组和三个使用不同剂量克霉唑 (40、80 和 160 毫克/千克口服) 的治疗组。使用高效液相色谱法对海马和大脑皮层进行分析。在服用标准抗癫痫药物的同时服用克霉唑可使癫痫发作评分显著下降 ($p < 0.05$), 这表明克霉唑发挥了抗癫痫作用。色氨酸、5-羟色胺、丝氨酸、牛磺酸、 γ -氨基丁酸和谷氨酸等神经递质在克霉唑治疗后得到显著恢复。总之, 本研究强调了克霉唑在线粒体耐药性癫痫的鱼藤酮小鼠模型中的辅助抗癫痫作用, 强调了其在神经递质中的作用。

23. 用 YKL-06-061 阻断盐诱导激酶可防止小鼠 PTZ 诱导的癫痫发作

Blocking salt-inducible kinases with YKL-06-061 prevents PTZ-induced seizures in mice.

doi: 10.1002/brb3.3305. Brain Behav, 2023 Dec; 13(12):e3305.

Peng L, Li C, Tang X, Xiang Y, Xu Y, Cao W, Zhou H, Li S.

简介: 癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 而超过三分之一的成人癫痫发作控制仍然不理想。尽管在癫痫性脑病中已发现盐诱导激酶 (SIK) 突变, 但尚不清楚阻断 SIK 是否可以预防戊四唑 (PTZ) 诱导的癫痫发作。

方法: 我们首先确定了 PTZ 诱导小鼠海马中 SIKs (包括 SIK 1、2 和 3) 的时程。然后, 我们评估了抗癫痫药物丙戊酸 (VPA) 对 PTZ 诱导小鼠海马中 SIK 1、2 和 3 表达的影响。接下来, 我们通过测 PTZ 诱导小鼠中即刻早期基因 (IEG) 的表达, 研究了不同剂量的 SIKs 抑制剂 YKL-06-061 对癫痫发作和神经元的影响。

结果：我们发现 PTZ 选择性地诱导了海马中 SIK1 的表达增强，而 SIK1 在海马体中被 VPA 处理逆转。值得注意的是，YKL-06-061 降低了癫痫发作并防止了神经元过度活跃，如海马和前额叶皮层中 IEG 表达降低。

结论：我们的研究结果证明 SIK1 影响神经元过度活跃的基因调控，这与癫痫发作行为有关。通过开发选择性抑制剂来靶向 SIK1 可能会发现减少癫痫进展的疾病修饰疗法。

24.MA-5 改善产前暴露于丙戊酸的小鼠的自闭症样行为

MA-5 ameliorates autism-like behavior in mice prenatally exposed to valproic acid.

doi: 10.1097/FBP.0000000000000758. Behav Pharmacol, 2023 Dec 1; 34(8):488-493.

Nakagami Y, Nishi M.

吡啶-3-乙酸是植物中常见的天然辅助素。该化合物的一种合成衍生物线粒体胆酸-5 (MA-5) 已被证明能在压力诱导条件下提高线粒体疾病患者成纤维细胞的存活率。进一步的研究验证了它在缺血再灌注模型等病理模型中的功效，可能是通过增加 ATP 的产生。然而，MA-5 对焦虑症、精神分裂症和自闭症谱系障碍

(ASD) 等精神疾病的疗效尚未得到研究。我们的研究重点是检测 MA-5 在产前接触丙戊酸 (VPA) 诱导的 ASD 小鼠模型中的作用。暴露于 VPA 会明显降低小鼠的焦虑水平以及在旷场实验中的探索行为。我们给小鼠喂食含 MA-5 的食物 5 周，观察到喂食 MA-5 的小鼠的上述行为有所改善。在高架迷宫和三室社交测试中也观察到了 MA-5 的功效。这些研究结果表明，MA-5 有可能用于治疗 ASD，尤其是线粒体功能障碍患者。

25.3-氨基吡咯烷-2,5-二酮衍生物的化学合成及抗惊厥活性

Mechanochemical synthesis and anticonvulsant activity of 3-aminopyrrolidine-2,5-dione derivatives.

doi: 10.1016/j.biopha.2023.115749. Biomed Pharmacother, 2023 Dec; 168:115749.

Jarzyński S, Rapacz A, Dziubina A, Pękala E, Popiół J, Piska K, Wojtulewski S, Rudolf B.

我们合成了一系列 3-氨基吡咯烷-2,5-二酮衍生物，并对其进行了抗惊厥活性测试。化合物的结构通过光谱方法 (NMR、FT-IR、HPLC、ESI-MS、EA 和四种化合物的 XRD) 得到了证实。使用 HepG2 细胞和 SH-SY5Y 细胞分别评估了琥珀酰亚胺衍生物的肝细胞毒性和神经细胞毒性。所研究的化合物中没有一种具有肝细胞毒性，但两种都具有神经细胞毒性。利用精神运动性癫痫发作试验 (6 Hz, 32 mA) 对小鼠进行了初步抗惊厥筛选。所选化合物在以下急性癫痫模型中进行了评估：最大电击试验、精神运动性癫痫发作试验 (6 Hz, 44 mA)、皮下注射戊四唑癫痫发作试验和急性神经毒性 (旋转体试验)。活性最强的化合物 3-((4-氯苯基)氨基)吡咯烷-2,5-二酮在所有癫痫发作模型 (包括耐药性癫痫发作) 中都显示出抗癫痫活性，并且与参考化合物乙琥胺相比，显示出更好的中位有效剂量 (ED50) 和保护数值。此外，3-(苄基氨基)吡咯烷-2,5-二酮和 3-(苯基氨基)吡咯烷-2,5-二酮在 6Hz 和 MES 试验中表现出抗癫痫活性，3-(丁基氨基)-1-苯基吡咯烷-

2,5-二酮和 3-(苄基氨基)-1-苯基吡咯烷-2,5-二酮在 6Hz 试验中表现出抗癫痫活性。在转体试验中,所有活性化合物的体内神经毒性都很低,并产生了良好的保护作用。

26.通过 G 蛋白偶联受体 55 (GPR55) 激活调节 PI3K/Akt/GSK3 β 信号级联: 产前溶血磷脂酰肌醇可减轻丙戊酸诱导的突触异常和线粒体功能障碍

Modulation of PI3K/Akt/GSK3 β signaling cascade through G protein-coupled receptor 55 (GPR55) activation: Prenatal lysophosphatidylinositol attenuates valproic acid-induced synaptic abnormalities and mitochondrial dysfunction.

doi: 10.1016/j.lfs.2023.122195. Life Sci, 2023 Dec 1; 334:122195.

Ahmed S, Abir AH, Sharmin O, Khurshid N, Akter A, Nakshy NT, Hasan MM, Yesmine S, Rahman M.

目的: PI3K/Akt/GSK3 β 信号传导失调与包括自闭症谱系障碍 (ASD) 在内的多种神经系统疾病有关。G 蛋白偶联受体 55 (GPR55) 最近成为这一信号级联的潜在调节因子。本研究探讨了通过 GPR55 激活 PI3K/Akt/GSK3 β 信号级联的复杂调节及其在自闭症相关神经元损伤中的潜在治疗意义。

主要方法: 在胚胎第 12 天 (E12) 给予丙戊酸 (VPA) 诱导自闭症, 并在产前使用 GPR55 激动剂溶血磷脂酰肌醇 (LPI) 调节受体活性。高尔基体-细胞毒素染色用于观察神经元形态, 苏木精和伊红染色用于量化受损神经元。酶联免疫吸附试验 (ELISA) 用于鉴定参与神经保护的分子介质。

主要研究结果: 产前暴露于 VPA 会导致突触发育显著异常, 社交互动和认知功能受损也进一步证明了这一点。预处理 LPI 后, 大部分突触异常得到缓解, 神经元和树突棘数量增加反映了这一点。LPI 治疗还降低了细胞质细胞色素-c 的浓度和相关的神经元细胞死亡。从机制上讲, LPI 激活 GPR55 可增加磷酸-Akt 和磷酸-GSK3 β 的表达, 从而在挽救突触异常和线粒体介导的神经元凋亡的过程中激活这一信号传导通路。

意义: 所观察到的激活 GPR55 的治疗效果揭示了它作为改善线粒体功能障碍和树突棘缺失的潜在靶点的意义, 为开发有针对性的干预措施以减轻 ASD 的神经病理学及病因提供了新的前景。

27.鼻内和口服左乙拉西坦对 KA 诱导的 SE 大鼠模型中 SV2A 时空分布的影响

Effect of intranasal and oral administration of levetiracetam on the temporal and spatial distributions of SV2A in the KA-induced rat model of SE.

doi: 10.1111/jcmm.17986. J Cell Mol Med, 2023 Dec; 27(24):4045-4055.

Zhao W, Li Y, Sun H, Zhang W, Li J, Jiang T, Jiang L, Meng H.

研究向杏仁核注射 KA 的癫痫大鼠鼻腔给药左乙拉西坦 (LEV) 对突触小泡蛋白 2 同工酶 A (SV2A) 分布的影响。138 只大鼠被随机分为四组, 包括 Sham 手术组、癫痫组 (EP)、LEV 口服组 (LPO) 和鼻腔给药组 (LND)。构建了大鼠杏仁核内 KA 癫痫模型。使用血色素和伊红染色法检测大鼠癫痫状态 (SE) 后脑组织

的病理变化。利用 Western 印迹分析评估了 SE 后大鼠海马中 SV2A 的表达。免疫荧光染色法检测了 SE 后大鼠海马中 SV2A 的表达和分布。EP 组海马 CA3 区出现了明显的细胞丢失和组织坏死，而 LPO 组和 LND 组的组织损伤均明显减轻。Western 印迹分析显示，SE 后 1 周，EP 组和 LND 组海马中 SV2A 的表达量均明显下降，2 周后上升至与 Sham 组相似的水平，SE 后 4 周，SV2A 的表达量持续上升至明显高于 Sham 组的水平。免疫荧光结果显示，SV2A 在海马 CA3 区的表达模式与在整个海马中的表达模式基本相同。我们的研究表明，LEV 的鼻腔给药和口服给药具有相同的抗癫痫和神经元保护作用，但 SV2A 的表达水平没有发生变化。

28.N-乙酰半胱氨酸和乙酰左旋肉碱对幼年和成年斑马鱼急性 PTZ 诱导的癫痫发作的影响

Effects of N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine on acute PTZ-induced seizures in larval and adult zebrafish.

doi: 10.1007/s43440-023-00536-7. Pharmacol Rep, 2023 Dec; 75(6):1544-1555.

Chitolina R, Reis CG, Stahlhofer-Buss T, Linazzi A, Benvenuti R, Marcon M, Herrmann AP, Piato A.

背景：癫痫是一种常见的神经系统疾病，约占全球人口的 1-2%。癫痫的特征是癫痫发作，其特点是可预测的行为变化，反映了疾病的潜在神经机制。遗憾的是，约有 30% 的患者对目前的药物治疗无效。因此，探索治疗这种疾病的替代疗法至关重要。N-乙酰半胱氨酸（NAC）和乙酰左旋肉碱（ALC）是两种潜在的候选药物，它们通过调节谷氨酸能神经递质显示出良好的神经保护作用，可减轻癫痫发作。

方法：本研究旨在评估不同浓度（0.1、1.0 和 10 mg/L）的 NAC 和 ALC 对 PTZ 诱导的斑马鱼成鱼和幼鱼急性癫痫发作的影响。通过评估发作强度和潜伏期等行为参数，可以了解这两种药物的疗效。

结果：我们的研究结果表明，这两种药物在任何测试浓度下都无法减少 PTZ 诱导的癫痫发作。另一方面，地西洋能明显降低癫痫发作的强度，并能延长癫痫发作的潜伏期。

结论：因此，我们得出结论，在本研究采用的条件下，NAC 和 ALC 对斑马鱼的急性癫痫发作没有任何显著影响。

29.大麻二酚及其在人睾丸间质细胞中的主要代谢物诱导细胞凋亡

Induction of apoptosis by cannabidiol and its main metabolites in human Leydig cells.

doi: 10.1007/s00204-023-03609-x. Arch Toxicol, 2023 Dec; 97(12):3227-3241.

Li Y, Li X, Cournoyer P, Choudhuri S, Guo L, Chen S.

大麻二酚（CBD）是从大麻植物中提取的最普遍、最丰富的大麻素之一。据报道，在动物模型中，CBD 可诱发雄性生殖毒性。在本研究中，我们研究了 CBD 及其主要代谢物 7-羧基-CBD 和 7-羟基-CBD 对人睾丸间质细胞的影响。我们的研究结果表明，CBD 的浓度低于 BMD50 时，就会通过在 G1/S 过渡期阻滞细胞周期、干扰细胞周期调节因子和减少 DNA 合成来抑制人睾丸间质细胞的生长。浓度反应相关的转录组分析表

明, 细胞凋亡是受 CBD 治疗 24 小时显著影响的首要生物过程之一。细胞凋亡的发生通过 caspase-3/7 的活化增加以及 annexin V 和碘化丙啶 (PI) 阳性细胞比例的增加得到证实。与 CBD 相似, 7-羧基-CBD 和 7-羟基-CBD 在处理 24 小时后都会降低细胞活力并诱导细胞凋亡。7-羟基-CBD 和 7-羧基-CBD 的细胞毒性低于 CBD, 7-羧基-CBD 的细胞毒性在三种化合物中最低。我们的研究结果表明, CBD 及其主要代谢物会对人睾丸间质细胞产生不良影响。

30.大麻二酚在 LPS 诱导的星形胶质细胞毒性中的作用: 大麻素 1 型受体的可能作用

Effect of Cannabidiol in LPS-Induced Toxicity in Astrocytes: Possible Role for Cannabinoid Type-1 Receptors.

doi: 10.1007/s12640-023-00671-2. Neurotox Res, 2023 Dec; 41(6):615-626.

Ibork H, Idrissi SE, Zulu SS, Miller R, Hajji L, Morgan AM, Taghzouti K, Abboussi O.

脑代谢异常是神经退行性疾病的常见病。以往的研究表明, 线粒体损伤会改变 ATP 的产生并增加活性氧 (ROS) 的释放, 这可能会导致神经退行性疾病。在本研究中, 我们研究了大麻二酚 (CBD) 在脂多糖 (LPS) 诱导的神经毒性原代细胞培养模型中对星形胶质细胞的神经保护作用。使用细胞外通量分析仪进行的星形胶质细胞代谢分析表明, CBD 可减少线粒体质子泄漏, 提高 LPS 刺激星形胶质细胞的剩余呼吸能力和耦合效率。同时, CBD 以大麻素受体 1 型 (CB1) 依赖的方式提高了星形胶质细胞的糖酵解能力和糖酵解储备。CBD 恢复的代谢变化与促炎细胞因子肿瘤坏死因子 α (TNF α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 浓度的显著下降以及 LPS 刺激的星形胶质细胞中 ROS 生成的减少相关。这些结果表明, CBD 可通过其对 CB1 受体的作用增强星形胶质细胞代谢糖酵解与氧化磷酸化, 从而抑制 LPS 诱导的代谢损伤和炎症。本研究结果表明, CBD 是一种潜在的抗炎疗法, 可治疗代谢性病症, 并强调了大麻素在线粒体氧化应激调节中可能发挥的作用。大麻素增强线粒体的生物能谱, 减少促炎细胞因子的释放和 LPS 刺激下星形胶质细胞的 ROS 过量产生。这些作用并非由 CB1 受体直接介导, 而这些受体似乎在星形胶质细胞的内源性大麻素系统的抗炎反应中起着关键作用, 因为 SR141716A 对它们的特异性抑制会导致促炎细胞因子释放和 ROS 生成增加。

31.那可丁对戊四唑诱导的小鼠点燃癫痫模型进展的影响

Impact of noscapine on halting the progression of pentylenetetrazole induced kindling epilepsy in mice.

doi: 10.1111/1440-1681.13825. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2023 Dec; 50(12):984-991.

Gupta R, Soni D, Upadhyay S, Dhureja M, Kumar P.

癫痫是由神经元过度反复兴奋性放电引起的, 以运动、精神运动和感觉障碍为特征。由于这种疾病的复杂性、诊断不准确以及耐药性癫痫的激增, 目前的疗法无法取得 100% 的疗效。这项研究将主要以抗惊厥特性著称的药物 "那可丁" 重新用于治疗癫痫。用于治疗癫痫及其相关的继发性并发症。为了证实那可丁的效果, 成年小鼠隔天注射戊四唑 (PTZ) (35 毫克/千克, 静脉注射), 连续 29 天诱发癫痫。动物在 33 天内接受了三种剂量 (5、10 和 20 毫克/千克静脉注射) 的那可丁预处理。对动物进行各种行为评估, 如旷场试验、

莫里斯水迷宫和悬尾试验，以观察动物的运动活动、空间记忆和焦虑抑郁行为。第 34 天，动物被处死，取出大脑进行生化评估。长时间的 PTZ 治疗降低了动物的运动能力和学习活动，并增加了焦虑抑郁行为。由于大脑中的亚硝基氧化应激（即丙二醛（MDA）和亚硝酸盐）增加，还原型谷胱甘肽（GSH）、超氧化物歧化酶（SOD）和过氧化氢酶等抗氧化剂水平降低，进一步证实了这一点。相比之下，那可丁可减轻 PTZ 引起的动物行为和生化改变。结果表明，那可丁可改善亚硝基氧化应激。然而，研究表明，亚硝酸氧化应激是 GABA 能神经元的一个重要问题，并会促进疾病的进展。还需要进一步的研究来探索那可丁的分子机制，这可能是一种新型抗癫痫药物的实用方法。

32.(-)- α -bisabolol 通过靶向炎症和氧化应激对戊四唑诱导的大鼠癫痫发作发挥神经保护作用

(-)- α -bisabolol exerts neuroprotective effects against pentylenetetrazole-induced seizures in rats by targeting inflammation and oxidative stress.

doi: 10.1016/j.physbeh.2023.114351. *Physiol Behav*, 2023 Dec 1; 272:114351.

Nazarinia D, Moslehi A, Hashemi P.

癫痫是最常见的神经系统疾病，并伴有行为和精神方面的变化。目前有证据表明，在多项动物实验中，(-)- α -bisabolol (BSB) 具有抗炎和抗氧化作用。在此，我们进行了本研究，以评估其对戊四唑 (PTZ) 诱导的大鼠癫痫发作的神经保护作用。我们使用了 50 只雄性大鼠，将它们随机分为 5 组：对照组、BSB100 组、PTZ 组、BSB50+PTZ 组、BSB100+PTZ 组。动物连续十天腹腔注射 PTZ (45 毫克/千克) 诱导癫痫模型。在 PTZ 给药前一小时口服剂量为 50 和 100 毫克/千克的 BSB，连续十天。进行高架迷宫 (EPM) 测试评估焦虑样行为。根据 RCS 评估癫痫发作强度。利用 Y-迷宫和被动回避来评估工作记忆和厌恶记忆。促炎细胞因子和氧化应激因子的表达采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 进行测定。用 Nissl 染色法评估了脑室区域神经细胞的损失。结果表明，经 PTZ 处理的大鼠有更高的癫痫发作强度、焦虑样行为和记忆缺陷，TNF- α 、IL-1 β 和氧化标记物水平更高。用 BSB 100 预处理可明显抑制癫痫发作强度、焦虑样行为和记忆缺陷；降低 TNF- α 、IL-1 β 和 MDA 氧化标记物的水平。总之，这项工作的结果表明，100 毫克/千克剂量的 BSB 可通过减轻癫痫发作、氧化应激和神经炎症发挥神经保护作用，并可改善 PTZ 诱导的癫痫大鼠的记忆和焦虑障碍。

33.I 组和 II 组代谢型谷氨酸受体在产前暴露于丙戊酸的幼鼠的突触中表达上调

Group I and group II metabotropic glutamate receptors are upregulated in the synapses of infant rats prenatally exposed to valproic acid.

doi: 10.1007/s00213-023-06457-w. *Psychopharmacology (Berl)*, 2023 Dec; 240(12):2617-2629.

D'Antoni S, Schiavi S, Buzzelli V, Giuffrida S, Feo A, Ascone F, Busceti CL, Nicoletti F, Trezza V, Catania MV

背景：自闭症谱系障碍（ASD）是一种神经发育障碍，其特征是社会交往能力受损和行为受限/刻板。人类产前接触丙戊酸（VPA）会增加罹患自闭症的风险，而啮齿类动物则会出现类似自闭症的行为。越来越多的证据表明，突触处谷氨酸受体的功能障碍与 ASD 有关。在 VPA 大鼠模型中，谷氨酸受体被认为参与了自闭症样表型的形成；然而，有关代谢型谷氨酸（mGlu）受体的研究却很少。

目的：我们检测了产前暴露于 VPA 的大鼠体内第 1 组（mGlu1 和 mGlu5）和第 2 组（mGlu2/3）mGlu 受体的蛋白表达水平，并评估了调节 mGlu 受体对这些动物早期自闭症样表型的影响。

方法：我们对不同年龄（出生后第 P13、35、90 天）的对照组和 VPA 大鼠前脑突触体进行了 Western 印迹分析，并对婴幼儿对照组和 VPA 大鼠进行了超声发声（USV）测试。

结果：所有这些受体的表达水平在婴幼儿 VPA 大鼠中均显著增加。在青少年和成年大鼠中未发现任何变化。用 mGlu2/3 拮抗剂 LY341495 进行急性治疗可减轻 VPA 大鼠 USV 发射的损伤。使用 mGlu5 选择性拮抗剂 MTEP 治疗后，未观察到任何影响。

结论：我们的研究表明，I 组和 II 组 mGlu 受体在婴幼儿 VPA 大鼠突触中的表达上调，这表明调节 mGlu2/3 受体可能对 ASD 有治疗潜力。

34. 抗惊厥药大麻二酚通过脂质暴露的孔域位点对人源电压门控钾通道 KV 7 特异性调节

Subtype-specific modulation of human KV 7 channels by the anticonvulsant cannabidiol through a lipid-exposed pore-domain site.

doi: 10.1111/bph.16183. Br J Pharmacol, 2023 Dec; 180(23):2956-2972.

Pökl M, Sridhar A, Frampton DJA, Linhart VA, Delemotte L, Liin SI.

背景和目的：大麻二酚（CBD）在临床上被用作抗惊厥药。其确切的作用机制仍不清楚。最近的研究表明，大麻二酚能增强神经元 KV7.2/7.3 通道的活性，这可能是大麻二酚抗惊厥作用的一个重要因素。奇怪的是，CBD 会抑制与之密切相关的心脏 KV7.1/KCNE1 通道。CBD 是否以及如何影响其他 KV7 亚型仍未得到研究，而且介导这些不同效应的 CBD 相互作用位点仍不清楚。

实验方法：在这里，我们利用电生理学、分子动力学模拟、分子对接和定点突变来解决这些问题。

主要成果：我们发现，CBD 可调节所有人源 KV7 亚型的活性，而且其影响与亚型有关。CBD 增强了 KV7.2-7.5 亚型的活性，表现为 V50 转向更负的电压或最大电导增加。与此相反，CBD 会抑制 KV7.1 和 KV7.1/KCNE1 通道，表现为 V50 向更正向电压移动和电导降低。在 KV7.2 和 KV7.4 中，我们提出了 CBD 在孔域亚基界面的相互作用位点，该位点与其他化合物的相互作用位点重叠，特别是抗惊厥药瑞替加滨。然而，除了对瑞替加滨作用至关重要的色氨酸这一保守残基外，CBD 的作用还依赖于其他残基。我们提出了 KV7.1 中类似的 CBD 位点，但并不完全相同，其中一个非保守的苯丙氨酸非常重要。

结论和意义：我们发现了 CBD 的新靶点，有助于更好地理解 CBD 的临床效应，并从机制上揭示了 CBD 如何调节不同的 KV7 亚型。

35.丹参酮 IIA 通过突触可塑性改善癫痫大鼠认知功能的机制研究

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

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

Jia C, Zhang R, Wei L, Xie J, Zhou S, Yin W, Hua X, Xiao N, Ma M, Jiao H.

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

目的：探讨丹参酮 IIA 对癫痫大鼠模型抗癫痫及认知保护作用的作用机制。

材料和方法：将氯化锂 (LiCl) -毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠随机分为以下几组 (n=12)：对照组 (空白)，模型，丙戊酸钠 (VPA, 189mg/kg/d, 阳性对照)，丹参酮 IIA 低剂量 (TS IIA-L, 10mg/kg/d)，中等剂量 (TS IIA-M, 20mg/kg/d) 和高剂量 (TS IIA-H, 30mg /kg/d)。然后，进行癫痫行为观察、Morris 水迷宫试验、Timm 染色、透射电子显微镜、免疫荧光染色、蛋白质印迹和 RT-qPCR 检测。

结果：与模型组相比，丹参酮 IIA 降低了癫痫发作的频率和严重程度，改善了认知障碍，抑制了海马苔藓纤维发芽评分 (TS IIA-M 1.50 ± 0.22 , TS IIA-H 1.17 ± 0.31 vs. 模型 2.83 ± 0.31)，并改善了超微结构。丹参酮 IIA 增加了突触相关蛋白突触素 (SYN) 和突触后致密物质 95 (PSD-95) 的水平。

讨论和结论：丹参酮 IIA 显示出抗癫痫和认知功能改善作用，主要是通过调节突触可塑性。本研究为丹参酮 IIA 未来临床应用研究奠定了理论基础。

36.大麻二酚对人中性粒细胞中 1 型和 2 型环氧合酶表达和功能的影响

Effect of Cannabidiol on Cyclooxygenase Type 1 and 2 Expression and Function in Human Neutrophils.

doi: 10.1089/can.2022.0008. Cannabis Cannabinoid Res, 2023 Dec; 8(6):999-1007.

Cosentino M, Legnaro M, Luini A, Ferrari M, Sodergren M, Pacchetti B, Marino F.

简介：本研究评估了大麻素 CBD 对静息和活化的人类中性粒细胞中环氧合酶 (COX) -1 和 COX-2 表达和活性的影响。结果：结果表明，CBD 能显著抑制活化的 PMN 中 COX-1 和 COX-2 mRNA 的表达，但对 PGE2 的产生没有明显影响。结论：CBD 的作用发生在 μM 浓度范围内，人体服用治疗剂量的 CBD 就能达到这一浓度，这表明这些发现具有临床意义。

药物相关基因研究

1. 结节性硬化症综合征癫痫治疗方法的发展历程

The Evolving Landscape of Therapeutics for Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex

Biomedicines. 2023 Dec 7;11(12):3241.

Vitale G, Terrone G, Vitale S, Vitulli F, Aiello S, Bravaccio C, Pisano S, Bove I, Rizzo F, Seetahal-Maraj P, Wiese T.

结节性硬化症复合体 (TSC) 是一种罕见的多系统遗传性疾病，其特征是在多个器官（包括大脑、肾脏、心脏、眼睛、肺部和皮肤）生长良性肿瘤。发病机制源于 TSC1 或 TSC2 基因突变，这两种基因分别编码 hamartin 和 tuberin 蛋白。这些蛋白质形成的复合物可抑制 mTOR 通路，而 mTOR 通路是细胞生长和增殖的关键调节因子。tuberin-hamartin 复合物的破坏会导致 mTOR 信号过度激活和细胞生长失控，从而形成错构瘤。神经系统表现在 TSC 中很常见，多达 90% 的患者会出现癫痫。癫痫发作往往对抗癫痫药物治疗产生耐药性。婴儿痉挛症和局灶性癫痫发作是主要的癫痫发作类型，通常在幼儿期出现。耐药性癫痫是导致发病率和死亡率的重要因素。本综述全面概述了有关 TSC 的发病机制、临床表现、癫痫治疗方法及其他神经系统特征的知识现状。虽然已有关于 TSC 的叙述性综述，但本综述独特地综合了 TSC 神经病理学、传统和新兴药物疗法以及靶向治疗等领域的主要进展。这篇综述是叙述性的，没有任何日期限制，总结了与 TSC 神经系统特征相关的最重要的文献。通过整合目前对 TSC 神经生物学和循证治疗策略的理解，这篇综述提供了一份宝贵的参考资料，在突出已取得进展的同时，也强调了需要进一步研究的领域，以优化 TSC 患者的治疗和预后。

2. 基于病毒载体的癫痫基因疗法：未来会怎样发展？

Viral Vector-Based Gene Therapy for Epilepsy: What Does the Future Hold?

Mol Diagn Ther. 2023 Dec 16.

Bettegazzi B, Cattaneo S, Simonato M, Zucchini S, Soukupova M.

近年来，许多临床前研究对基因治疗方法进行了测试，认为它们可以替代传统的药物治疗和手术治疗，成为癫痫的可能治疗方法。目前已开发出多种基因治疗方法，包括基于反义寡核苷酸、RNA 干扰和病毒载体的方法。在这篇文章中，我们将重点讨论与病毒载体介导的癫痫基因疗法相关的转化问题。在解决病毒载体优化、靶点识别、基因表达策略、编辑或调控以及安全性等问题方面，研究取得了显著进展。其中一些经过临床前验证的潜在基因疗法目前正在遗传性或局灶性抗药性癫痫患者中进行临床试验。在此，我们将讨论正在进行的转化研究以及在不久的将来需要取得和预期取得的进展。然后，我们将介绍正在进行的临床试验，以及在临床和经济层面需要应对的进一步挑战。我们乐观地认为，所有这些问题和挑战都可以克服，癫痫的基因治疗方法将很快成为临床现实。

3.在 GABA 能神经元中优先表达 SCN1A 可提高小鼠 Dravet 综合征模型的存活率并改善癫痫表型

Preferential expression of SCN1A in GABAergic neurons improves survival and epileptic phenotype in a mouse model of Dravet syndrome

J Mol Med (Berl). 2023 Dec;101(12):1587-1601.

Ricobaraza A, Bunuales M, Gonzalez-Aparicio M, Fadila S, Rubinstein M, Vides-Urrestarazu I, Banderas J, Sola-Sevilla N, Sanchez-Carpintero R, Lanciego JL, Roda E, Honrubia A, Arnaiz P, Hernandez-Alcoceba R.

SCN1A 基因编码电压门控钠通道 (Nav1.1) 的 α 亚基, 它对大脑中抑制性神经元的功能至关重要。该基因突变会导致严重的脑病, 如 Dravet 综合征 (Dravet Syndrome, DS)。在 DS 的临床前模型中, 通过不同方法上调 SCN1A 的表达已显示出良好的治疗效果。限制对抑制性神经元的影响可能有助于恢复大脑稳态, 提高治疗的安全性和有效性。在这项工作中, 我们评估了使用高容量腺病毒载体 (HC-AdV) 在 GABA 能神经元中优先表达完整 SCN1A cDNA (6 Kb) 的不同方法。为了有利于感染这些细胞, 我们将 ErbB4 作为表面靶点。将神经胶质蛋白 1 alpha (NRG1 α) 的 EGF 样结构域整合到腺病毒囊纤丝中, 可优先感染表达 ErbB4 的细胞系。不过, 它对载体在原代培养物或体内的感染性没有影响。为了对转基因表达进行转录控制, 我们开发了一种基于无远端同源增强子 (Dlx)、水泡 GABA 转运体 (VGAT) 启动子和 SCN1A 基因部分的调控序列 (DP3V)。混合的 DP3V 启动子允许转基因在体外和体内 GABA 能神经元中优先表达。在该启动子控制下表达 SCN1A 的新型 HC-AdV 在 DS 小鼠模型中的存活率有所提高, 癫痫表型也有所改善。这些结果增加了治疗 DS 的基因治疗载体的种类, 并为完善该疾病的基因补充开辟了一条新途径。

关键信息: 腺病毒载体可递送 SCN1A cDNA, 并适合靶向治疗。在囊壳中显示 ErbB4 配体的腺病毒载体不能靶向 GABA 能神经元。混合启动子允许转基因在 GABA 能神经元中优先表达。SCN1A 在 GABA 能细胞中的优先表达对 Dravet 综合征模型有治疗作用。

4.UGT1A6 和 UGT2B7 基因多态性的分布模式及其对丙戊酸和卡马西平药代动力学的影响: 在巴基斯坦癫痫患者中开展的前瞻性遗传关联研究。

Distribution pattern of UGT1A6 and UGT2B7 gene polymorphism and its impact on the pharmacokinetics of valproic acid and carbamazepine: Prospective genetic association study conducted in Pakistani patients with epilepsy.

Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2024 Jan;275:109783.

Li X, Feng T, Lu W.

丙戊酸 (VPA) 是一种有效的药物, 是治疗癫痫和各种癫痫发作的首选药物。然而, VPA 也有许多与自闭症谱系障碍 (ASD) 相关的副作用。因此, 我们对暴露于 VPA 后的成年主动斑马鱼进行了分子和行为测试, 以研究基因转录变化、社交行为、攻击行为、焦虑和运动。我们的研究表明, 暴露于 VPA 会产生类似自闭症的表型和行为: 与自闭症相关的基因, 如 *adsl*、*mbd5* 和 *shank3a* 发生改变; 社交互动缺陷。进一步的

行为模式表明，暴露于 VPA 会导致攻击性下降，焦虑行为和体内皮质醇显著增加。暴露于 VPA 不会影响斑马鱼的运动活动。此外，我们还利用相关分析研究了 ASD 相关基因与不同行为测试之间的稳健性，结果显示 ASD 相关基因与攻击行为呈负相关。我们的研究表明，攻击性行为检测是预测 VPA 神经毒理学行为的更好方法。

5.从一名携带 SAMD12 基因 (TTTCA)_n 插入物的家族性皮质肌阵挛性震颤伴癫痫 1 型患者体内生成诱导多能干细胞系(ZJUi013-A)

Generation of an induced pluripotent stem cell line (ZJUi013-A) from a Familial cortical myoclonic tremor with epilepsy type 1 patient carrying (TTTCA)_n insertion in the SAMD12 gene

Stem Cell Res. 2023 Dec;73:103236.

Zhang F, Chen S, Chen Y, Chen X, Cen Z, Luo W.

FCMTE1 是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病，以肌阵挛性震颤和癫痫为特征。FCMTE1 的病因是 SAMD12 基因内含子 4 的异常 (TTTCA) 插入。我们利用仙台病毒成功地将一名 FCMTE1 患者的成纤维细胞转化为诱导多能干细胞 (iPSCs) (ZJUi013-A)。我们的方法为进一步研究 FCMTE1 的发病机制和药物筛选提供了资源。

6.钠通道阻滞剂在 SCN1A Thr226Met 病理变异中的应用：一份病例报告

Infantile Spasms without Hypsarrhythmia and Paroxysmal Eye-Head Movements in an Infant with a Pyridoxine-Dependent Epilepsy due to PLPBP/PLPHP Deficiency

Neuropediatrics. 2023 Dec;54(6):422-425

Kaiser J, Giuliano F, Peralta M, Plecko B, Bölsterli BK.

描述一名 5 岁 6 个月的早发性癫痫婴儿因缺乏吡哆醛-5'-磷酸结合蛋白 (PLPBP) 而导致的维生素-B6 依赖性癫痫的新表型和诊断工作。在使用吡哆醇治疗后，该婴儿立即出现了令人印象深刻的临床反应，随后进行了维生素-B6 依赖性癫痫的代谢筛查和基于下一代测序 (NGS) 的靶向基因面板分析。通过对患者进行桑格测序，确认了潜在的致病变异，并对其父母双方的变异进行了分析，以确认双遗传。该患者的临床表型和病程与文献报道的 44 例携带吡哆醛磷酸稳态蛋白 (PLPHP) 变异的病例以及其他已知致病基因导致的维生素-B6 依赖性癫痫病例进行了比较。尿液中的 α -氨基己二酸半醛和氨基酸水平正常。在复合杂合子中发现了 PLPHP 的两个遗传致病变异，其中包括一个新的缺失。我们在此描述了一个以前未报道过的携带双倍性致病性 PLPHP 变异的个体，该个体表现为阵发性眼球运动，随后出现癫痫性痉挛，发作间期脑电图几乎正常，从而扩大了 PLPBP 缺乏症的临床范围。这就需要考虑早发性癫痫患者的维生素-B6 依赖性癫痫，包括癫痫痉挛和眼球运动障碍。应将 PLPHP 系统地纳入 NGS 癫痫基因包。

副作用

1. Epidiolex 的不良事件：基于 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库的真实药物安全性监测研究

Adverse events of Epidiolex: A real-world drug safety surveillance study based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database

doi: 10.1016/j.ajp.2023.103828. Asian J Psychiatr 2023 Vol. 90 Pages 103828

Q. Zhou, Du, Z, Qu, K., Y. Shen, Y. Jiang, H. Zhu and X. Zhang

Epidiolex 是 FDA 批准的第一种含有大麻提取物的药物，可治疗 Dravet 和 Lennox-Gastaut 综合征。本研究利用 FAERS 数据库 2018 年至 2023 年间的数据库，分析了 13,275 起 Epidiolex 相关不良事件。通过计算方法 (ROR、PRR、BCPNN、EBGM)，我们发现现实世界的不良反应与 Epidiolex 药物说明书中的不良反应基本一致。然而，癫痫丛集、血酮体降低、皮层视觉障碍、咽反射亢进和言语困难等作为先前未列出的潜在副作用出现，值得进一步关注药物安全性。

2. 丙戊酸钠诱发的色素沉着：个案报道

Sodium Valproate-Induced Hyperpigmentation

doi: 10.1016/j.jpeds.2023.113660. The Journal of pediatrics vol. 263 (2023): 113660.

Aman Elwadhi¹, K C Neha¹, Diksha Gupta¹, Indar Kumar Sharawat¹, Prateek Kumar Panda¹

一名 11 岁男孩口周区域、眼睑和右前额等部位出现过度色素沉着。这些色素沉着在他开始口服丙戊酸钠治疗原发性全身性癫痫 4 周后出现，并在过去 9 个月中缓慢进展。他没有服用任何其他药物，也没有出现皮疹、瘙痒、皮肤抓痕或溃疡、湿疹性或非湿疹性皮炎、红斑或其他全身症状等表现。就诊当地医院诊断为丙戊酸引起的色素沉着过度，患者停用丙戊酸钠，改服左乙拉西坦。3 个月后随访发现患者受影响区域的色素沉着消退。很少有研究报告丙戊酸的其他潜在皮肤副作用，包括皮肤血管炎、头发颜色和质地的变化、黄色指甲色素沉着和甲剥离。还有一例由丙戊酸钠引起的黑甲症病例报告，但皮肤色素沉着与丙戊酸钠之间的关联极为罕见。临床医生需要意识到丙戊酸钠的这种罕见不良反应，并及时改用另一种抗癫痫药物以使色素沉着部分或完全解决。

3. 瑞典区域多中心研究中患者报告的抗癫痫药物副作用的患病率和性质

Prevalence and nature of patient-reported antiseizure medication side effects in a Swedish regional multi-center study

doi: 10.1016/j.seizure.2023.10.016. Seizure 2023 Vol. 113 Pages 23-27

J. Zelano, O. Nika, F. Asztely, D. Larsson, K. Andersson and K. Andrén

目的：副作用是癫痫治疗中的主要临床问题之一。我们评估了瑞典西部一项大型区域多中心观察研究参与者的 ASM 副作用发生率，旨在确定风险因素并盘点不同 ASM 方案的副作用性质。

方法：对 2020 年 12 月至 2023 年 3 月期间招募的 406 名成年参与者的调查答案和临床特征进行横断面分析。其中一半参与者一年内没有癫痫发作。第二代或更新的 ASM 是最常见的。

结果：共有 164 名患者（40%，95%CI: 36-45）报告了副作用。报告副作用的患者较年轻（中位数为 41 岁与 47 岁， $p=0.015$ ），去年更频繁地经历癫痫发作（ $p=0.02$ ），并且更经常接受 ASM 综合疗法（ $p<0.01$ ）。ASM 多药治疗和年龄是回归模型中的显着危险因素，但解释价值较低。最常见的副作用是疲劳，其次是认知症状。

结论：我们的研究结果表明，副作用在癫痫治疗中仍然很常见，并表明应避免不必要的多药治疗。除了 ASM 的数量之外，预测谁将经历副作用也很困难，需要对个体脆弱性进行更多研究。

4.丙戊酸和苯丙羟基香豆素之间发生意外相互作用后患者出现出血并发症

Bleeding Complications in a Patient After the Unexpected Interaction between Valproic Acid and Phenprocoumon

doi: 10.2174/1574886318666230310104322. Curr Drug Saf 2024 Vol. 19 Issue 1 Pages 142-144

A. Wieringa, H. B. Fiebrich, F. V. Gelder, A. J. Valkenburg, J. G. Maring and E. J. Smolders

背景：苯丙羟基香豆素是一种维生素 K 拮抗剂，在欧洲和拉丁美洲广泛用于预防和治疗血栓栓塞事件。

病例介绍：一名 90 岁女性因强直阵挛癫痫发作入院，可能是痴呆综合征。丙戊酸（VPA）用于治疗癫痫发作。VPA 是细胞色素 P450 (CYP) 2C9 酶的抑制剂。与苯丙羟基香豆素发生药代动力学相互作用，苯丙羟基香豆素是 CYP2C9 酶的底物。这种相互作用导致患者 INR 显着升高，并随后出现临床相关出血。苯丙羟基香豆素药物标签中没有特别提及丙戊酸作为 CYP2C9 抑制剂，并且在荷兰药物监测数据库中，在开出该组合处方时没有显示药物警报，并且迄今为止没有与苯丙羟基香豆素相互作用的报道。

结论：在开出该组合处方时，如果要继续使用该组合，应警告处方者并建议加强 INR 监测。

5.丙戊酸相关的高血氨症：系统综述

Valproic Acid-Associated Hyperammonemia: A Systematic Review

doi: 10.1097/jcp.0000000000001689. J Clin Psychopharmacol 2023 Vol. 43 Issue 3 Pages 283-294

Y. J. Wong, J. Fan, A. Wan, T. Mihic and M. Gnyra

背景：高氨血症是一种不良反应，可在丙戊酸（VPA）使用周围造成临床不确定性。有症状和无症状的高氨血症的患病率及其与 VPA 浓度的关系尚未得到很好的确定。关于其管理，也没有明确的指导。这会导致

VPA 诱导的高氨比的监测和治疗变异性。为了为临床实践提供信息，这项系统的综述旨在总结有关 VPA 相关的高氨血症及其患病率，临床结果和管理的证据。

方法：使用 OVID MEDLINE, OVID EMBase, Web of Science 和 Psycinfo 进行了电子搜索，并使用鉴定出接受 VPA 的患者中的高氨血症的搜索词进行了电子搜索。两名审稿人独立执行了主要标题和抽象筛选，并通过第三个审稿人解决了矛盾的筛选结果。在全文审核过程中重复此过程。

结果：总共包括 240 篇文章。无症状高氨血症的患病率 (5%-73%) 高于有症状的高氨血症 (0.7%-22.2%)，发生在 VPA 血清浓度的治疗范围内。确定了各种危险因素，包括伴有药物，肝损伤和肉碱代谢中的缺陷。随着 VPA 的停产，大多数有症状的患者以归一化氨水水平恢复了基线心理状态。没有足够的证据来支持与 VPA 相关的高氨血症对氨水水平的常规监测。

结论：丙戊酸相关的高氨血症是 VPA 治疗范围内可能发生的常见不良反应。需要进一步的研究来确定常规氨水水平监测的好处，并指导与 VPA 相关的高氨血症的管理。

6.抗癫痫药物相关的阴茎异常勃起：一项药物监测研究及相关病例综述

Priapism associated with anti-seizure medications: a pharmacovigilance study and a review of published cases
doi: 10.1080/14740338.2023.2293208. Expert Opin Drug Saf 2023 Pages 1-12

N. Z. Petrović, A. V. Pejčić and I. R. Milovanović

背景：最近，有一些关于使用某些抗癫痫药物与阴茎异常勃起相关的病例报告开始出现在文献中。我们旨在调查个别抗癫痫药物是否存在潜在的阴茎异常勃起安全信号，并检索文献以查找相关的已发表病例。

研究设计与方法：我们使用 OpenVigil 2.1 进行不平衡分析，查询美国食品和药物管理局 (FDA) 的不良事件报告系统 (FAERS) 数据库。文献检索在 PubMed/MEDLINE、Scopus 和 Web of Science 上截至 2023 年 7 月 12 日进行。

结果：我们发现丙戊酸及其衍生物 (n=23, 卡方=59.943, PRR=4.566)、侧羟固醇 (n=20, 卡方=9.790, PRR=2.060)、拉莫三嗪 (n=16, 卡方=8.318, PRR=2.120)、左乙拉西坦 (n=16, 卡方=10.766, PRR=2.329)、托吡司琼 (n=14, 卡方=28.067, PRR=3.972) 和卡马西平 (n=8, 卡方=6.147, PRR=2.568) 等抗癫痫药物存在阴茎异常勃起的阳性信号，并在这些药物中发现了已发表的相关病例。此外，我们还在文献和 FAERS 中发现了与普瑞巴林和苯妥英相关的阴茎异常勃起的已发表病例，以及 FAERS 中与氯硝西洋、拉克索胺、乙酰乙酸乙酯、奥卡西平和维加巴替林相关的至少一起已报告的阴茎异常勃起不良事件。

结论：我们的研究发现了几种抗癫痫药物与阴茎异常勃起的信号，但这些结果需要在设计良好的药物流行病学研究中得到确认。

7. Covid-19 疫苗加强后与拉莫三嗪启动相关的白细胞减少症：病例报告和文献综述

Leukopenia associated with lamotrigine initiation after COVID-19 vaccine booster: A case report and literature review

doi: 10.5414/cp204452. Int J Clin Pharmacol Ther 2024 Vol. 62 Issue 1 Pages 48-55

T. Murata, K. Uno, M. Ito and T. Nagamine

本研究报告了一个 20 岁的双相情感障碍患者，具有多重危险因素，包括与抗癫痫药物同时使用、剂量快速滑升以及多药使用。在第三次 mRNA 疫苗接种后的第二天，该患者接受了拉莫三嗪治疗。在第 12 天出现白细胞减少，但没有快速浓度增加，22 周后白细胞逐渐恢复，而未停止使用拉莫三嗪。第二次 mRNA 疫苗接种未引起白细胞减少。可能是由于同时接种疫苗和拉莫三嗪引起的免疫反应协同作用，导致了白细胞减少，随着反应减弱，白细胞逐渐恢复。在 mRNA 疫苗接种后立即开始使用拉莫三嗪可能是白细胞减少的一个危险因素。

8. 六项加巴喷丁临床试验中发现但未报告的不良事件

Harms were detected but not reported in six clinical trials of gabapentin

doi: 10.1016/j.jclinepi.2023.10.014. J Clin Epidemiol 2023 Vol. 164 Pages 76-87

E. Mayo-Wilson, R. Qureshi, H. Hong, X. Chen and T. Li

目的：我们旨在评估并报告先前在加巴喷丁临床试验中观察到但未披露的不良事件。

研究设计和设置：我们重新分析了六项关于加巴喷丁治疗神经病性疼痛的随机平行试验的个体参与者数据，并进行了荟萃分析。在 1996 年至 2003 年间，成年参与者被分配到加巴喷丁（每天 600 毫克-3,600 毫克）或安慰剂，治疗周期为 7-14 周。我们计算了以下参与者比例：发生一次或多次不良事件（AEs）、发生一次或多次严重不良事件（SAEs）、中断治疗，以及因 AEs 中断治疗。我们还使用 COSTART（一个对不良事件进行分类的层次系统）在三个层次上估计了 AEs 的影响：身体系统、中级系统、首选术语。

结果：我们发现了重要的不良事件证据，这些事件既未包含在已发表的试验报告中，也未包含在系统综述中。聚合相关的不良事件增强了对加巴喷丁可能对神经系统以及可能对消化、代谢和营养、呼吸、感觉以及泌尿生殖等身体系统造成伤害的信心。神经系统的不良事件比以前的报告所暗示的更为常见。

结论：临床试验发现了未公开报告的不良事件，而期刊文章夸大了对不良事件的不确定性。依赖期刊文章来评估加巴喷丁的不良事件可能会导致系统综述和指南中不完整和误导性的结论。为防止因结果的选择性不报告而产生的偏见，期刊文章应描述如何获取临床试验中观察到的所有不良事件的数据（例如，通过共享个体参与者数据）。

9.丙戊酸在斑马鱼中诱导孤独症谱系障碍样行为

The effects of valproic acid neurotoxicity on aggressive behavior in zebrafish autism model

doi: 10.1016/j.cbpc.2023.109783. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2024 Vol. 275 Pages 109783

X. Li, T. Feng and W. Lu

丙戊酸 (VPA) 是一种有效的药物, 被优选用于治疗癫痫和各种癫痫发作。然而, VPA 具有与孤独症谱系障碍 (ASD) 相关的许多副作用。因此, 我们在 VPA 暴露后对成年主动性斑马鱼进行了分子和行为测试, 以研究基因转录变化、社会行为、攻击行为、焦虑和运动行为。我们的发现显示, VPA 暴露产生了类似 ASD 的表型和行为: 与孤独症相关的基因, 如 *adsl*、*mbd5* 和 *shank3a* 发生改变; 社交互动缺陷。进一步的行为模式表明, VPA 暴露引起攻击行为减少, 焦虑行为增加, 体内皮质醇显著升高。VPA 暴露对斑马鱼的运动活动没有影响。此外, 我们使用相关分析研究了 ASD 相关基因与不同行为测试之间的稳健性, 结果显示 ASD 相关基因与攻击行为呈负相关。我们的研究表明, 攻击行为测试是 VPA 神经毒性行为的更好预测因子。

10.大麻二酚及其主要代谢产物诱导人类 leydig 细胞的凋亡

Induction of apoptosis by cannabidiol and its main metabolites in human Leydig cells

doi: 10.1007/s00204-023-03609-x. Arch Toxicol 2023 Vol. 97 Issue 12 Pages 3227-3241

Y. Li, X. Li, P. Cournoyer, S. Choudhuri, L. Guo and S. Chen

大麻二酚 (CBD) 是从植物大麻 *sativa* 中提取的最普遍, 最丰富的大麻素之一。据报道, CBD 在动物模型中诱导男性生殖毒性。在这项研究中, 我们检查了 CBD 及其主要代谢产物, 7-羧基-CBD 和 7-羟基-CBD 对原代人 Leydig 细胞的影响, 这些细胞在男性生殖健康中起着至关重要的作用。我们的结果表明, CBD 以低于贝叶斯基准剂量 (BMD) (50) 的浓度, 通过在 G1/s 转变时阻止细胞周期, 破坏细胞周期调节剂并减少 DNA 合成来抑制人类 Leydig 细胞的生长。浓度 - 反应转录组分析表明, 细胞凋亡是由 CBD 处理显着影响 24 小时的主要生物学过程之一。通过增加 caspase-3/7 的激活以及膜联蛋白 V 和碘化丙啶 (PI) 阳性细胞的比例增加, 证实了凋亡的发生。与 CBD 相似, 7-羧基-CBD 和 7-羟基-CBD 均降低了细胞活力和处理后诱导的凋亡 24 小时。7-羟基-CBD 和 7-羧基-CBD 的细胞毒性低于 CBD, 在这三种化合物中, 7-羧基 CBD 的细胞毒性最低。我们的发现表明, CBD 及其主要代谢产物会对原代人 Leydig 细胞造成不利影响。

11.一例药物诱发的过敏综合症并发严重 1 型糖尿病和 2 型心肌梗死的病例

A case of drug-induced hypersensitivity syndrome complicated with fulminant type 1 diabetes and type 2 myocardial infarction

doi: 10.1111/1346-8138.16916. J Dermatol 2023 Vol. 50 Issue 12 Pages 1603-1607

Y. Kobayashi, T. Adachi, H. Arakawa, Y. Minakata, K. Yajima and T. Inazumi

药物诱发的过敏综合症 (DiHS) /伴嗜酸性和全身症状的药物反应 (DRESS) 是一种在使用某些药物 (如抗癫痫药) 后引起多器官疾病的药物性皮炎。在此, 我们报告了一名 66 岁男性的 DiHS/DRESS 病例, 合并严重的 1 型糖尿病 (FT1D)、休克和心脏受累, 该患者接受了保守治疗而没有使用全身性皮质类固醇。他因三叉神经痛使用卡马西平 7 周, 直到他注意到躯干上出现皮疹。入院后两天, 他发生糖尿酮症酸中毒, 导致低血容量性休克。患者被诊断为 FT1D, 并接受胰岛素治疗。此外, 患者有 38°C 以上的发热, 白细胞计数升高 (>20,000/ μL), 肝功能异常, 非典型淋巴细胞增多和淋巴结肿大, 但没有病毒复活的证据。对卡马西平的淋巴细胞转化试验呈阳性, 人类白细胞抗原分型显示 A31:01 单倍型, 是卡马西平诱发的皮肤不良反应的风险因素。综合考虑, 确诊为非典型 DiHS 和明确的 DRESS 病例。此外, 观察到心肌功能异常。仔细检查发现轻度冠状动脉狭窄, 导致了相对缺血引起的 2 型心肌梗死的诊断。患者在未使用全身性皮质类固醇的情况下进行了仔细监测, 因为临床表现和实验室数据在同一天达到峰值。患者的皮疹和一般状况得到改善, 4 周后出院。尽管大多数合并心脏受累的 DiHS/DRESS 病例表现为心肌炎, 但在休克状态下有心脏受累的患者应考虑缺血性心脏病的可能性。

12.严重卡马西平诱发的 DRESS 综合症在使用左乙拉西坦后复发

Recrudescence of Severe Carbamazepine- Induced DRESS Syndrome after Initiation of Levetiracetam

Skinmed 2023 Vol. 21 Issue 6 Pages 445-447

S. W. Jiang, L. Floyd, A. R. Cardones, M. A. Selim and S. M. Shearer

药物与嗜酸性和全身症状 (DRESS) 综合症是一种由抗癫痫药物 (AEDs) 常引发的潜在致命的皮肤过敏反应。芳香族 AEDs 之间的交叉反应有充分的文献支持, 但芳香族和非芳香族 AEDs 之间的交叉反应并不常见。我们报告了一名患有严重 DRESS 综合症的患者, 其病因是芳香族 AED 卡马西平, 约在更换为非芳香族 AED 左乙拉西坦后的大约 2 周内复发。患者接受了高剂量的皮质类固醇治疗, 并转换为苯二氮卓类 AED 氯巴占。数周后的随访中, 患者的皮疹、肝损伤和嗜酸性均已缓解。

13.拉考沙胺治疗后的新生儿心脏骤停: 病例报告

Neonatal Cardiac Arrest Following Lacosamide Treatment: A Case Report

doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.09.004. Pediatr Neurol 2023 Vol. 149 Pages 184-186

M. A. Huberman, C. Mallar and P. M. Kalika

背景: 拉考沙胺是一种抗癫痫药, 并获得了美国食品和药物管理局的批准, 用于治疗超过一个月以上的患者的部分发作性癫痫发作。拉考沙胺通过选择性增强蛋白质的作用, 从而诱导钠通道的优先缓慢促进到超极化状态。拉考沙胺通常耐受良好; 但是, 临床和非临床研究已将其使用与心脏副作用有关, 包括 PR 延长和心室 (AV) 块。

结果：我们介绍了一名在 25 周的妊娠期出生的三周大的新生儿患者，该患者在启动拉考沙胺治疗后出现了二级 AV 心脏障碍和心脏骤停。患者正在接受脑室内出血（II 级）和苯巴比妥，levetiracetam 和苯妥英的脑癫痫发作的治疗。在添加拉考沙胺治疗之前，患者的心电图不明显，没有已知的拉考沙胺的心脏风险因素。停用药物后，患者没有经常发生的发作或其他心脏事件。

结论：目前正在评估新生儿种群中的拉考沙胺。这是在新生儿拉考沙胺使用中的第一个报告中的不良心脏事件（AV 块）。在确定拉考沙胺在新生儿人群中的安全性和有效性时，应评估未来不良心脏事件的风险。

14. 孕期暴露于抗癫痫药物的儿童面部形态与智商缺陷相关

Facial dysmorphism in children exposed in pregnancy to anticonvulsant medications correlates with deficits in IQ
doi: 10.1002/ajmg.a.63511. Am J Med Genet A 2023

L. B. Holmes, A. T. Hunt, L. A. Will, R. Dhillon, C. Deutsch and J. Adams

一些在受孕时暴露于抗癫痫药物（AEDs）苯妥英（PHT）、苯巴比妥（PB）和卡马西平（CBZ）的儿童的中脸部和手指发生了变化。有人提出，那些面部特征微妙变化的抗癫痫药物受孕儿童（“抗癫痫面容”）相对于受同样抗癫痫药物暴露但没有这些特征儿童，更有可能智商存在缺陷。评估了 115 名在 6.5 至 16 岁之间的 AED 受孕儿童（40 例 PHT，34 例 PB 和 41 例 CBZ）和 111 名与其性别、种族和在校年级相匹配的未受暴露的儿童。评估内容包括(WISC-III)、带有面部特征和数字测量以及照片的身体检查。AED 受孕儿童进行了头颅 X 线摄影，而未受暴露的儿童没有进行此项检查。每位父母都接受了类似的面部和手部检查以及智商测试。这些 AED 受孕儿童显示出较高频率的短鼻子和前翻的鼻孔，这是“抗癫痫面容”的特征。头颅侧位 X 线显示前颅底和鼻骨之间的角度减小，导致鼻孔前翻。那些具有这些面部特征儿童的平均智商在一个或多个智商测量上显著降低。远端指骨的缩短和小指甲与该儿童的短鼻子的存在相关。这项研究对 115 名在怀孕时暴露于苯妥英、苯巴比妥或卡马西平的单药治疗的儿童进行了确认了这一假设，即那些具有短鼻子和前翻的鼻孔特征儿童的智商较低，而没有这些特征的暴露儿童。

15. 皮肤不良反应：全球挑战的区域经验

Cutaneous Adverse Drug Reactions: Regional Experience of a Global Challenge

doi: 10.2174/1574886318666230303085538, Curr Drug Saf 2024 Vol. 19 Issue 1 Pages 117-122

B. Bushehri, A. Mokhtarpoor, E. Bahrami and A. Ghorani-Azam

背景：不良反应（ADR）被认为是与药物使用在通常治疗剂量下相关的任何有害和非预期的副作用，其中在大多数情况下涉及皮肤。因此，有关反应、反应模式及其致病药物的流行病学信息的可用性有助于及时诊断和采取必要的措施，如在处方致病药物时要谨慎，以防止这类反应。

方法：在这项回顾性的描述性研究中，研究了伊朗乌尔米耶的塔勒加尼大学医院于 2015 年至 2020 年期间因 ADR 导致的皮肤病患者的归档文件。鉴定了皮肤反应的模式和频率、人口统计学数据以及慢性合并症的频率。

结果：共找到 50 例由药物引起的皮疹患者，其中 14 例为男性（28%），36 例为女性（72%）。皮疹在 31-40 岁的患者中最常见。76% 的患者至少有一种慢性潜在疾病。最常见的反应模式是斑丘疹性疹（44%），最常见的致病药物是抗癫痫药物（34%）和抗生素（22%）。4 例患者死亡，原因是抗生素和抗癫痫药物导致的毒性 SJS/TEN 和红皮病。SJS 的住院时间最长，斑丘疹性疹最短。

结论：了解不良药物反应的流行病学和发生频率可能有助于提高医生正确和合理处方药物的意识，从而减少不必要的住院转诊和治疗成本。

16.拉莫三嗪在美国退伍军人群体中的使用及潜在心脏不良反应：一项回顾性评估

Lamotrigine use and potential for adverse cardiac effects: A retrospective evaluation in a Veteran population

doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109496, Epilepsy Behav 2023 Vol. 149 Pages 109496

A. Biehl, M. Taube, R. J. Kotloski, K. Kopacek, J. Jones and B. E. Gidal

目的：确定拉莫三嗪（LTG）对心脏节律和传导异常在美国退伍军人，尤其是一种脆弱人群的影响。背景：2020 年 10 月，美国食品和药物管理局（FDA）在拉莫三嗪（Lamictal™）的标签上新增了一项关于其可能引起心脏节律和传导异常的警告[1]。此警告是根据体外数据而来，该数据表明拉莫三嗪在临床可达到的浓度下可能产生 IB 类抗心律失常作用[2]。然而，目前尚不清楚体外研究结果是否会导致不良的临床结局。我们的目标是在一个脆弱的人群中评估是否存在与拉莫三嗪和心脏节律失常的不良临床结局的证据，并检查拉莫三嗪与心脏节律紊乱之间的潜在联系的细微迹象。

方法：我们进行了一项回顾性的病例研究，使用了 2017 年 10 月 1 日至 2021 年 7 月 6 日之间的记录，识别在威廉·S·明德尔顿纪念退伍军人医院开具拉莫三嗪处方的患者。收集的数据包括：拉莫三嗪启用或停用的日期，处方期间的拉莫三嗪剂量以及最大拉莫三嗪剂量，任何与心脏相关的 ICD-10-CM 代码或心脏科就诊史，心电图（EKG）是否存在异常或变化，与拉莫三嗪一同开具的其他可能引起心脏异常的药物，任何心脏死亡事件。这项回顾性病例研究已获得威斯康星大学麦迪逊分校的研究伦理审查委员会批准。

结果：在拥有拉莫三嗪处方的 233 名患者中，有 14 名男性（28%）和 36 名女性（72%）。皮疹最常见于 31-40 岁的患者。76% 的患者至少有一种慢性基础疾病。最常见的反应模式是斑丘疹性皮疹（44%），最常见的致病药物是抗癫痫药物（34%）和抗生素（22%）。在回顾期内发生了 12 例死亡，其中两例是由于抗生素和抗癫痫药物引起的毒性 SJS/TEN 和红皮病。其中 4 例死亡原因未知。在临床护理中未发现任何与 LTG 相关的心脏不良反应，但有 5 例病例中出现了皮疹。共有 7 名患者（7.3%，7/96）被发现存在与拉莫

三嗪可能相关的 EKG 异常，其中包括 84 例心脏诊断患者中的 7.1% (6/84) 和 12 例无心脏诊断患者中的 8.3% (1/12)。

结论：尽管最近的 FDA 警告表明基于体外研究结果，拉莫三嗪可能导致心脏并发症，但其临床影响尚不确定。尽管选择了一种特别脆弱的人群，但这项回顾性病例研究未发现任何由心脏节律或传导原因引起的死亡，并且未展示出明确与拉莫三嗪相关的心脏并发症。即使使用宽松的标准（包括任何延长的 PR 或 QTc）来检查细微效应，也只发现了潜在并发症的低发生率 (<10%)。由于包含的患者数量较少且研究具有回顾性性质，因此，有必要进行进一步的研究来评估心脏并发症与使用拉莫三嗪之间的联系，包括伴随药物（例如其他钠通道阻断剂和精神药物）的作用。

17.左乙拉西坦与直接口服抗凝药的相互作用：一项药物监测研究

Levetiracetam Interaction with Direct Oral Anticoagulants: A Pharmacovigilance Study

doi: 10.1007/s40263-023-01052-1, CNS Drugs 2023 Vol. 37 Issue 12 Pages 1111-1121

M. Abou Kaoud, R. Nissan, A. Segev, A. Sabbag, D. Orion and E. Maor

背景：左乙拉西坦广泛用于卒中后癫痫的治疗。然而，有人怀疑其具有 P-糖蛋白 (P-gp) 诱导性质，因此可能与直接口服抗凝药 (DOACs) 存在潜在的重要相互作用。我们旨在寻找左乙拉西坦与 DOACs 联合使用与缺血性卒中的关联信号。

方法：在这项回顾性药物监测研究中，我们使用 FAERS 数据库识别了与 DOACs 和左乙拉西坦联合使用相关的缺血性卒中事件。我们通过调整后的报告几率 (adjROR) 和缩小 95% 置信区间的下限评估了不成比例的报告。当缩小为正时，强调了在 DOACs 和左乙拉西坦分别使用时相同药物的总风险之和以上发生特定不良事件的增加风险。

结果：我们识别了与阿哌沙班、达比加群、依多沙班和利伐罗班分别相关的 1841 例 (1.5%)、3731 例 (5.3%)、338 例 (4.9%) 和 1723 例 (1.3%) 缺血性卒中报告。DOACs 与左乙拉西坦之间的相互作用效应的 adjROR 为 3.57 (95% CI 2.81-4.58)。缩小分析检测到 DOACs 和左乙拉西坦之间的相互作用。在查询出血性卒中时，逻辑模型和缩小分析未能检测到相互作用。我们的结果得到了经典的酶诱导剂卡马西平的支持 (adjROR: 8.47, 95% CI 5.37-13.36)。

结论：我们的研究显示了左乙拉西坦与 DOACs 之间的强烈信号。我们的发现表明需要实施一种药物监测策略。

环境毒理

1.基于导电 MOF 增强碳纸的多功能 SERS 平台，用于快速、灵敏地监测水产品中的地西洋

A versatile SERS platform based on conductive MOF-enforced carbon paper for rapidly and sensitively monitoring diazepam in aquatic products

doi: 10.1016/j.foodchem.2023.137608. Food Chem 2024 Vol. 435 Pages 137608

C. R. Zhu, C. Jiang, W. Liu, D. Huang, Y., W. Wang, K. Chang, L. Zhu and Q. Wang

在此，首先通过将导电金属有机框架 (CMOF) 与柔性碳纸 (CP-CMOF@Au) 上的金纳米颗粒 (Au NP) 受控电沉积相结合，构建了多功能表面增强拉曼散射 (SERS) 平台，用于灵敏地识别地西洋 (DZP) 在水产品中的应用。CMOF 不仅提供了预富集效应以提高灵敏度，而且还显着提高了本征电导率，有助于 Au NP 的均匀分布，并形成具有优异稳定性和重现性的 SERS 活性“热点”。基于 CP-CMOF@Au 芯片，可以灵敏地检测 DZP，检测限低至 0.64 ng mL⁻¹，线性检测范围宽，为 0.001 至 10 μg mL⁻¹。此外，水产品中的 DZP 可以通过滴涂、浸泡、擦拭等多种方式进行收集和识别，重复使用性良好，回收率达到 85.8-103.3%。该方法为水产品中 DZP 的快速监测提供了一种巧妙的 SERS 策略，具有良好的实际适用性。

2.水、土壤和植物被废水和污泥中的微污染物污染

Contamination of water, soil, and plants by micropollutants from reclaimed wastewater and sludge from a wastewater treatment plant

doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.167965. Sci Total Environ 2024 Vol. 907 Pages 167965

R. Kodešová, Švecová, H., Klement, A., Fér, M., Nikodem, A., Fedorova, G., Rieznyk, O., Kočárek, M., Sadchenko, A., Chroňáková, A. Grabic, R.

一些研究表明，植物可以吸收各种微污染物。从废水处理厂资源中微污染物的行为在种植了蔬菜混合物或玉米的种植床中进行了全面调查。这些床要么用经过处理的废水灌溉，要么用污泥或堆肥化的污泥富集。一年中，对废水、从床下流出的水、土壤和植物的样品进行了分析。在 75 种分析物中，分别在废水、污泥和堆肥化污泥中检测到 54 种、33 种和 27 种。令人担忧的是，约 20% 的废水中的化合物也检测到了从用废水灌溉的床中淋洗出的溶液中（例如，加巴喷丁、曲马多、舍曲林、卡马西平、其代谢物和苯并三唑）。此外，在这些床中记录到了四种物质（替米沙坦、文拉法辛、卡马西平、西酞普兰）含量的逐渐增加。用于土壤富集的两种生物固体中的化合物倾向于停留在土壤中（例如，替米沙坦、文拉法辛、舍曲林、其代谢物、西酞普兰和其代谢物）。只有四种化合物（舍曲林和三种苯并三唑）从这些床中淋洗出来。主要在用废水灌溉的床上种植的蔬菜中观察到了一些化学物质（例如，加巴喷丁、曲马多、卡马西平及其代谢物、文拉法辛及其代谢物）的吸收和在植物组织中的积累。然而，食用植物部分和个别化合物的每日消耗值并没有表明对人体健康的直接威胁。这项创新研究的结果显示了在农业中使用这些资源可能存在的风险。特别关注的是可能的

微污染物渗透向地下水，包括那些在土壤环境中具有高吸附性和因此迁移性较低的物质，比如舍曲林。土壤和作物的污染也不能忽视。

3.评估通过用回收水灌溉在温室中生产的农作物的化学污染

Evaluation of chemical contamination of crops produced in greenhouse by irrigation with reclaimed water

doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.169454, Sci Total Environ 2023 Vol. 912 Pages 169454

M. García-Valverde, L. Cortes-Corrales, M. M. Gómez-Ramos, M. J. Martínez-Bueno and A. R. Fernández-Alba

在全球范围内使用再生水进行农业灌溉，以补偿缺水。这项工作的目的是评估一些最常见的新出现关注（CEC）（CEC）和再生水中的农药的吸收。此外，还研究了它们在农作物（土壤，植物和水果）不同部分中的分布和积累。在温室中，在受控的农艺条件下生长了三种农作物（黄瓜，胡椒和瓜）。为了对该过程进行准确的评估，“再生的空白水”在环境浓度（ $\sim 11\mu\text{g/L}$ ）和环境浓度下，用70种化学物质（包括抗生素，抗生素，抗炎药，止痛药，麻醉药，麻醉药，抗焦虑药，抗惊厥药，农药）用于连续作物灌溉。作物季节后，根据农作物类型的不同，土壤样品中检测到的污染物的平均总浓度范围为132至232 $\mu\text{g/kg}$ 。在收获的水果中发现了7至10种不同的污染物，高达27.8 $\mu\text{g/kg}$ F.W. 黄瓜，12.4 $\mu\text{g/kg}$ F.W. 瓜和7.8 $\mu\text{g/kg}$ F.W 胡椒。通常，对于大多数目标分析物，黄瓜水果比胡椒和瓜显示出更高的污染物积累水平。累积率遵循：根（0.2%）<stem/叶（1-4%）<水果（1-6%）<土壤（17-30%）。这项研究中获得的实验数据还用于评估与再利用水进行作物灌溉相关的风险，以识别这些污染物，由于其物理化学特性，它们显示出更高的累积率 and 环境影响。

4.巴西地表水体中药物和内分泌干扰化合物的生态风险评估

Ecological risk assessment of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in Brazilian surface waters

doi: 10.1016/j.envpol.2023.122628, Environ Pollut 2023 Vol. 338 Pages 122628

A. T. de Rezende and A. H. Mounteer

该研究旨在评估巴西地表水体中药物和天然环境内分泌干扰化合物存在引起的生态风险。该研究考虑了29种药物、激素和环境内分泌干扰物质进行风险评估，但由于数据不足而排除了其中的12种。在报道的浓度中，内分泌干扰化合物的检测频率最高（占39.8%），其次是非甾体抗炎药（16.3%）、抗生素（6.6%）、防腐剂（5.1%）、镇痛药（5.1%）、降压药（4.6%），较少的有调脂药、抗癫痫药、抗抑郁药、抗组胺药、抗病毒药和皮质类固醇。双酚A是检测频率最高的化合物，其次是双氯芬酸、17- β -雌二醇、17- α -乙炔雌二醇、萘普洛辛、三氯生和4-正壬基酚。在调查的水体中，有三分之二存在急性生态风险，而有三分之一存在慢性风险。急性风险的出现与双氯芬酸或三氯生的存在有关，而慢性风险则与雌激素激素密切相关。除了天然和合成的内分泌干扰物质外，预估与最高平均关联风险的药物组是非甾体抗炎药，其次是抗癫痫药。

对于大多数发现对生态风险有贡献的化合物，目前并不存在排放限值，这表明巴西有关当局需要采取监管措施。

新药 (中草药)

1. 赛加羚羊角通过调节脑血清素含量、抑制神经炎症对热性惊厥发挥抗惊厥作用

The anticonvulsant effect of saiga horn on febrile seizures by regulating brain serotonin content and inhibiting neuroinflammation.

doi: 10.1016/j.jep.2023.117180. Journal of ethnopharmacology vol. 319,Pt 1 (2024): 117180.

Jinhu Li , Xiang Yao , Yurou Wu , Chengwei Wang , Jincheng Yang , Chunjie Wu

传统药理学相关性：赛加羚羊角 (SAH) 源自牛科赛加羚羊 (*Saiga tatarica* Linnaeus)。SAH 在中国用于治疗儿童热性惊厥 (FS) 已有数千年的历史。由于赛加羚羊的生物保护及其伦理原因，SAH 的应用受到广泛限制。遗憾的是，SAH 的人工制造领域目前尚属空白。SAH 治疗 FS 的机制尚不清楚，这严重阻碍了人工羚羊角的进一步发展和寻找 SAH 替代品。目前迫切需要明确 SAH 治疗 FS 的机制，为人工羚羊角及其替代品提供理论依据。

研究目的：探讨天然 SAH 对 FS 大鼠模型的抗 FS 作用及其可能机制，为后续人造羚羊角的制造和寻找最佳替代品提供理论依据。

材料和方法：FS 通过温水浴 (48 ± 0.5 °C) 诱导。观察并记录 FS 的潜伏期和癫痫发作分级。采用苏木精-伊红 (HE) 染色观察海马细胞功能缺陷。采用 ELISA 法测定大鼠脑组织中色氨酸 (TRP)、血清素 (5-HT)、IL-1 β 、TNF- α 的含量。采用 qRT-PCR 和 Western blot 检测海马 5-HT 合成相关神经递质受体、催化酶和炎症因子的表达量。采用免疫荧光法观察大鼠脑中缝背核 TPH2 蛋白的表达。

结果：SAH 大鼠预处理后，FS 发作分级明显降低，潜伏期延长。SAH 可减轻 FS 所致大鼠海马组织的组织学损伤。进一步分析 ELISA 结果显示，SAH 显著升高 FS 大鼠脑内 TRP、5-HT 水平，显著降低 IL-1 β 、TNF- α 水平。QPCR 结果显示，SAH 能够上调大鼠海马 ER- β 、TPH2 mRNA 的表达，下调 IL-1 β 、TNF- α mRNA 的表达。此外，WB 和免疫荧光结果显示，SAH 可显著上调 FS 大鼠海马 ER- β /TPH2/5-HT 通路的表达以及中缝核 TPH2 蛋白的表达，但对 SERT 无明显影响 FS 大鼠海马中的蛋白质。此外，ER- β 蛋白抑制剂 PHTPP 显著抑制 SAH 对 FS 大鼠的治疗作用。

结论：本研究表明 SAH 对 FS 大鼠模型具有显著的抗惊厥作用。其机制可能与 FS 大鼠脑内 TRP 含量增加，上调 ER- β /TPH2/5-HT 信号通路表达，从而增加脑内 5-HT 含量，降低脑内 IL-1 β 和 TNF- α 的含量。

2.在小鼠强直阵挛癫痫模型中，异茴芹内酯的抗惊厥作用及其与经典抗癫痫药物和冰片的相互作用：一项等辐射变换研究

Anticonvulsant effects of isopimpinellin and its interactions with classic antiseizure medications and borneol in the mouse tonic-clonic seizure model: an isobolographic transformation.

doi:10.1007/s43440-023-00532-x. Pharmacological reports : PR vol. 75,6 (2023): 1533-1543.

Jarogniew J Łuszczki, Hubert Bojar, Katarzyna Jankiewicz, Magdalena Florek-Łuszczki, Jarostaw Chmielewski, Krystyna Skalicka-Woźniak

背景：压倒性的证据表明，由于其各种治疗作用影响了大脑，因此某些天然存在的香豆素和萜烯被广泛用于民间医学。固聚合药物（ASM）是癫痫患者的主要治疗选择，尽管深入研究了一些基于天然物质的新型策略。这项研究旨在确定异磷酸酯（Isop-A 香豆素）分别或与婆罗洲（BOR-A 单苯酚）对四个经典 ASMS 的抗性效果（Carbamazepine (cbz), phtytoin (pht (pht)) 的影响时，等级素（Isop-A 香豆素）的影响，最大电笔诱导的（MES）琴 Ionic 旋转性癫痫发作的小鼠模型中的苯巴比妥（PB）和丙戊酸（VPA）。

材料：在全身（IP）对 ISOP, BOR 和经典 ASM 的全身性剂量（IP）给药后，在小鼠中诱发了强直性癫痫发作。在鼠标 MES 模型中对同胞评估了两种药物（ISOP+A 经典 ASM）和三毒（ISOP+BOR+经典 ASM）混合物的相互作用。

结果：ISOP（单独管理）对四个经典 ASM 的抗惊厥药没有影响。由于数据的异洛伊图转换，ISOP+VPA 的组合施加了拮抗相互作用，而 ISOP+CBZ, ISOP+PHT 和 ISOP+PB 的两种药物混合物在小鼠 MES 模型中产生了加性相互作用。ISOP+BOR 与 CBZ 和 PHT 的三个毒品组合产生了加性相互作用，而 ISOP+BOR 的三个药物组合与 Pb 和 VPA 在鼠标 MES 模型中施加了协同的相互作用。

结论：最有趣的相互作用是对于 ISOP+VPA，在小鼠 MES 模型中，添加 BOR 从拮抗到协同作用的过渡。

3.癫痫发作的药用植物：重新审视植物成分，药理学和机制

Medicinal plants for epileptic seizures: Phytoconstituents, pharmacology and mechanisms revisited

doi: 10.1016/j.jep.2023.117386. J Ethnopharmacol 2024 Vol. 320 Pages 117386

X. He, X. Chen, Y. Yang, Y. Xie and Y. Liu

背景：癫痫是一种以反复发作的自发性癫痫为特征的神经系统疾病。全球范围内流行，影响多达 6500 万人，其中 80% 的病例发生在低收入国家。由于其独特的治疗性能，草药常常用于管理和治疗癫痫和抽搐。随着越来越多的研究和临床应用，由于其强大的治疗效果和较少的副作用，草药在全球范围内引起了关注。新型基于植物的抗癫痫/抗惊厥药物的开发已成为制药行业的主要关注焦点。

目的：本文总结了关于具有报告的抗癫痫/抗惊厥效果的草药的最新研究。它提供了关于用于治疗癫痫和抽搐的临床研究中评估的粗提取物和相关活性成分的药理学和分子机制的信息，并为未来相关研究的发展提供了参考。

材料和方法：从 2018 年到 2023 年，从 PubMed、Web of Science 和 Scopus 等数据库中使用与癫痫、草药和天然产物等相关的关键词收集了与草药或天然产物相关的民族药理学和抗癫痫研究的文章。

结果：在非洲和亚洲国家，有 80 种常用植物品种用于治疗癫痫和抽搐。从这些草药中鉴定出 60 种潜在的抗癫痫/抗惊厥效果的天然产物。这些产品可以广泛分类为生物碱、香豆素、黄酮类化合物、皂苷、萜类化合物和其他化合物。植物提取物及其活性成分的抗癫痫作用可以根据它们调节 GABA 能和谷氨酸能系统的能力、作为抗氧化剂、表现出抗神经炎症效应和提供神经保护的能力来分类。此外，我们强调一些能够在药理学上缓解癫痫和认知的草药可能在治疗难治性癫痫方面具有治疗上的用途。

结论：该综述强调了传统医学中使用的草药药用产品是抗癫痫药物潜在候选药物的宝贵来源。这证实并鼓励了特定草药的抗癫痫/抗惊厥活性，这可能为进一步的开发提供灵感。然而，结构修饰和优化、代谢、毒理学、机制和临床试验等方面尚不完全了解，需要进一步探讨。

4.三角酮在海藻酸诱导的癫痫中的神经保护作用：行为，生化和功能见解

Neuroprotective effects of trigonelline in kainic acid-induced epilepsy: Behavioral, biochemical, and functional insights

doi: 10.1016/j.jsps.2023.101843, Saudi Pharm J 2023 Vol. 31 Issue 12 Pages 101843

M. J. Faizan, I. Ishaq, M. Alhalimi, A. Khan, R. Noman, O. M. Hasson, S. Mothana, R. A.

三角酮是一种在葫芦巴的种子中发现的生物碱，因其在治疗各种疾病方面的潜力而被认可。值得注意的是，三角酮通过降低神经突触内钙离子水平、抑制活性氧（ROS）的产生以及调节细胞因子等方式展现出神经保护作用。海藻酸是海藻酸受体的激动剂，用于诱导颞叶癫痫，是建立海藻酸诱导的癫痫状态的常见选择，这是一种广泛使用的癫痫模型。在海藻酸诱导的癫痫的背景下，三角酮的神经保护作用仍未探索。这项研究旨在通过施用海藻酸（10 mg/kg，单一皮下剂量）诱导癫痫，然后评估三角酮（100 mg/kg，腹膜内给药 14 天）的潜在抗癫痫作用（14 天）。核酸胺（ETX）（187.5 mg/kg）用作比较的标准药物。在 14 天的给药期内，三角酮对抗癫痫作用的作用进行了检查。行为评估，例如新颖的对象识别（NOR）测试，开放式测试（FAST）和加上迷宫测试，均在海藻酸给药后 2 小时进行了研究，以研究大鼠的空间和非空间采集能力。此外，对与炎症相关的突触内钙离子水平、LDH 活性、5-羟色胺水平、氧化指标和炎症相关的炎症因子等进行了生化分析。结果显示，三角酮在减轻开放场和十字迷宫测试中的焦虑症状方面表现出显著的行为改善，同时改善了记忆损伤。值得注意的是，三角酮显著降低了神经突触内钙离子水平和 LDH 活性，表明其通过减轻海马组织内的细胞毒性和神经元损伤发挥神经保护作用。。此外，三角酮表现出炎性细胞因子和氧

化应激指标的显著降低。总而言之，这项研究强调了在海藻酸诱导的癫痫的背景下，三角酮作为抗癫痫剂的潜力。该化合物对行为，神经保护和炎症表现出有益的影响，从而阐明了其对癫痫管理的治疗前景。

5.天然产物衍生的治疗耐药癫痫的疗法：从民族药理学到基于证据的医学

Natural product-derived therapies for treating drug-resistant epilepsies: From ethnopharmacology to evidence-based medicine

doi: 10.1016/j.jep.2023.116740, J Ethnopharmacol 2023 Vol. 317 Pages 116740

S. S. Challal, A. Langlois, M., C. V. Esguerra, J. L. Wolfender, A. D. Crawford and K. Skalicka-Woźniak

民族药理学背景：癫痫是最常见的神经系统疾病之一，影响所有年龄段的 1% 人口。尽管在大多数工业化国家批准使用超过 25 种抗癫痫药物 (ASMs)，但约 30% 的癫痫患者仍然经历这些药物无法控制的癫痫发作。由于 ASMs 仅靶向有限数量的神经化学机制，药物耐药性癫痫 (DRE) 不仅是一种未满足的医学需求，也是药物研发中的巨大挑战。

目的：在本综述中，我们审查了基于天然产物 (NP) 的最新批准的癫痫药物，如大麻二酚 (CBD) 和雷帕霉素，以及仍在临床开发中的 NP 基癫痫药物候选药物，如钩藻碱 A。我们还对作为耐药癫痫 (DRE) 的特异性多药疗法或辅助疗法的植物药物的治疗潜力进行了批判性评估。

方法：收集了有关民族药理学抗癫痫药物和所有形式癫痫的 NP 的文章，使用与癫痫、DRE、草药和 NP 相关的关键词从 PubMed 和 Scopus 中获取。使用数据库 clinicaltrials.gov 查找了使用草药或 NP 治疗癫痫的进行中、终止和计划中的临床试验。

结果：提供了关于抗癫痫草药和来自民族医学文献的天然产物的全面综述。我们讨论了近期批准的基于 NP 的药物和来自 NP 的药物候选药物的民族医学背景，包括 CBD、雷帕霉素和钩藻碱 A。总结了在 DRE 动物模型中表现出预临床疗效的天然产物的最新研究。此外，我们强调了具有通过药理学活化迷走神经 (VN) 的潜力的天然产物，如 CBD，对于治疗 DRE 可能具有治疗上的用途。

结论：本综述突显了传统医学中使用的草药药物为具有新型作用机制的潜在抗癫痫药物提供了宝贵的来源，并在药物耐药性癫痫 (DRE) 治疗方面具有临床前景。此外，最近开发的基于 NP 的抗癫痫药物表明了植物、微生物、真菌和动物来源的代谢物的翻译潜力。

化学药

1. *Dinoponera quadriceps* 蚁毒中的 *Dinoponeratoxins* 作为抗癫痫药物的潜在研究

Exploring the neuroprotective potential of antimicrobial peptides from *Dinoponera quadriceps* venom against pentylentetrazole-induced seizures in vivo

doi: 10.1016/j.toxicon.2023.107538. Toxicon 2024 Vol. 237 Pages 107538

L. C. F. L. Paes, D. B. Silva, Dmad, Valentin, J. T., P. E. A. Aquino, A. B. García-Jareño, M. Orzaéz, M. M. F. Fonteles and A. M. C. Martins

癫痫影响全球约 5000 万人，其中 30% 的患者难以控制疾病。寻找可以填补癫痫治疗中现有差距的物质具有重要意义。由于含有调节离子通道和神经元受体活性的小肽，节肢动物毒液是实现这一目标的有希望的来源。本研究旨在调查 *Dinoponera quadriceps* 蚂蚁毒液中的 *dinoponeratoxins* (M-PONTX-Dq3a、M-PONTX-Dq3b 和 M-PONTX-Dq3c) 作为潜在的抗惊厥药物。我们在雄性瑞士小鼠中使用 pentilentetrazole (PTZ) 诱导的癫痫模型对它们进行了评估。有趣的是，每个肽的腹腔处理均增加了首次癫痫发作的时间和存活率，其中 M-PONTX-Dq3b 表现出最佳效果。由于在纹状体中丙二醛 (MDA) 水平升高，M-PONTX-Dq3a 被排除。M-PONTX-Dq3b 和 M-PONTX-Dq3c 均减少了海马中 iNOS 和 TNF- α 的水平。值得注意的是，M-PONTX-Dq3c 处理降低了皮质和海马中 MDA 和亚硝酸盐的水平。我们的结果表明，M-PONTX-Dq3b 和 M-PONTX-Dq3c 具有抗癫痫活性，并在癫痫中表现出抗炎作用，为生物制药发展提供了新的视角。

2. (-)- α -bisabolol 对戊四唑诱导的大鼠癫痫的神经保护作用：抗炎和抗氧化效应的评估

(-)- α -bisabolol exerts neuroprotective effects against pentylentetrazole-induced seizures in rats by targeting inflammation and oxidative stress

doi: 10.1016/j.physbeh.2023.114351. Physiol Behav 2023 Vol. 272 Pages 114351

D. Nazarinia, A. Moslehi and P. Hashemi

癫痫是最常见的神经系统障碍，伴随着行为和精神变化。目前的证据显示，(-)- α -bisabolol (BSB) 在几项动物研究中具有抗炎和抗氧化效应。在这项研究中，我们评估了(-)- α -bisabolol 对戊四唑 (PTZ) 诱导的大鼠癫痫的神经保护作用。我们使用了五十只雄性大鼠，随机分为 5 组：对照组、BSB100 组、PTZ 组、BSB50 + PTZ 组和 BSB100 + PTZ 组。动物经腹腔注射 PTZ (45 mg/kg) 连续十天，诱导癫痫模型。BSB 以 50 和 100 mg/kg 的剂量在 PTZ 给药前一小时口服十天。进行了高架十字迷宫 (EPM) 测试评估类似焦虑的行为。根据修改的 Racine 癫痫发作等级 (RCS) 评估癫痫强度。利用 Y 型迷宫和被动避免测试评估工作记忆和回避记忆。使用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定了促炎细胞因子和氧化应激因子的表达。使用尼氏尔染色评估孤束区域的神经元丢失。结果显示，PTZ 处理的大鼠癫痫强度更大，类似焦虑的行为，记忆缺

陷, TNF- α , IL-1 β 和氧化标志物水平更高。BSB 100 预处理显著抑制了癫痫强度, 类似焦虑的行为和记忆缺陷; 降低了 TNF- α , IL-1 β 和 MDA 氧化标志物水平。总体而言, 这项研究的结果表明, BSB 在 100 mg/kg 的剂量可能通过减轻癫痫、氧化应激和神经炎症, 改善 PTZ 诱导的大鼠癫痫中的记忆和焦虑障碍, 发挥神经保护作用。

3.3-氨基吡啶 2,5-二酮衍生物的机械化学合成和抗惊厥活性

Mechanochemical synthesis and anticonvulsant activity of 3-aminopyrrolidine-2,5-dione derivatives

doi: 10.1007/s00213-023-06454-z, Psychopharmacology (Berl) 2023 Vol. 240 Issue 12 Pages 2435-2457

A. Janus, K. Lustyk and K. Pytka

合成了一系列的 3-氨基吡啶-2,5-二酮衍生物并测试了抗惊厥活性。从基于简单的基于溶剂的反应和 Melemide 或其 N-取代的衍生物与所选胺的机械化学 AZA-Michael 反应获得琥珀酰亚胺衍生物。通过光谱法 (NMR, FT-IR, HPLC, ESI-MS, EA 和 XRD 的四种化合物) 证实了化合物的结构。使用 HEPG2 细胞评估琥珀酰亚胺衍生物的细胞毒性活性, 用于肝毒性和 SH-SY5Y 细胞, 以进行神经细胞毒性。研究的化合物均未显示肝毒性, 两种均显示出神经细胞毒性。使用心理癫痫发作测试 (6 Hz, 32 Ma) 在小鼠中进行初始抗惊厥药筛查。在以下癫痫的急性模型中评估了所选化合物: 最大电击测试, 心理癫痫发作测试 (6 Hz, 44 Ma), 皮下注射甲状腺乙酸酯癫痫发作测试和急性神经毒性测试 (Rotarod 测试)。最活跃的化合物 3-((4-氯苯基)氨基)吡咯烷-2,5-二酮在所有癫痫发作模型 (包括药物抗癫痫发作) 中均显示出抗性活性 参考化合物乙糖酰亚胺。此外, 3-(苯甲酰氨基)吡咯烷-2,5-二酮和 3-(苯基氨基)吡咯烷-2,5-二酮在 6 Hz 和 MES 测试中表现出抗性活性, 以及 3-(丁基氨基)-1-苯基吡啶-2-吡咯烷-2-吡啶-2-吡咯烷-2-吡咯烷酮 2, 5-二酮和 3-(苯甲酰氨基)-1-苯基吡咯烷-2,5-二酮在 6 Hz 测试中表现出抗性活性。所有活性化合物在 Rotarod 测试中均表现出低体内神经毒性, 并产生了有利的保护指数。

4.新合成的前列酮衍生物的体内抗癫痫研究: 基于分子对接研究

In-vivo anti-epileptic study of newly synthesized pregabalin derivatives based on docking studies

doi: 10.1080/01616412.2023.2257440, Neurol Res 2023 Vol. 45 Issue 12 Pages 1136-1143

A. S. Asbat, F., S. I. Najm, J., M. A. Syed, Azeem, M., S. J. Asbat and S. Shoukat

目的: 研究席夫碱和前列酮的衍生物及其金属 (Zn 和 Cu) 络合物的预处理对小鼠癫痫的严重程度、潜伏时间、惯性时间、癫痫评分和存活率的影响。

方法: 在特定的分子靶点上进行了分子对接研究, 如 α -2 δ 受体 (PDB ID: 6ND9); 该研究揭示了这些类似物与各自靶点的显著结合亲和力。根据对接信息, 合成了所有前列酮衍生物, 并通过应用 PTZ 模型确认了它们的体内抗癫痫效果, 该模型优先考虑了与生物活性相关的最关键的显著点。

结果：试验化合物显著增加了第一次癫痫的潜伏期，并减少了全身和频繁旋转跳跃的癫痫发作频率。此外，治疗接受 PTZ 的小鼠的前列酮衍生物显著减少了癫痫的持续时间和癫痫评分。然而，它提高了小鼠的存活率。

讨论：由于新合成的化合物在某些方面比母药更活跃，因此未来可以计划扩展该项目，以探索这些药物的临床方面。