



# 癫痫药物时讯

ANTIEPILEPTIC DRUGS NEWS

2025年11月(第四十六期)

本期责任编辑: 陈阳美 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.....2-5

## 药物 ..... 6

### 大麻二酚..... 6

- 1.儿童难治性癫痫 THC 和 CBD 的长期血浆监测：EPIDYOLEX®大麻二酚治疗的意义 ..... 6
- 2.大麻二酚治疗 LENOX-GASTAUT 综合征患者癫痫发作减少的临床意义：3 期临床试验的事后分析 ..... 6
- 3.一项关于使用纯化大麻二酚治疗难治性发育性和癫痫性脑病儿童的多中心研究..... 7
- 4.添加大麻二酚治疗 LENOX-GASTAUT 综合征、DRAVET 综合征和结节性硬化症相关癫痫发作的回顾性多中心图表回顾研究..... 8

### 布瓦西坦..... 9

- 1.静脉用布瓦西坦转换为口服布瓦西坦治疗癫痫持续状态的有效性：一项真实世界、多中心的西西里研究..... 9
- 2.一项关于布瓦西坦的跨国成本效益分析，重点关注精神及行为不良影响..... 9
- 3.早期加用布瓦西坦治疗常规临床实践中癫痫发作控制不佳的患者：BRIV-ADD 研究..... 10
- 4.布瓦西坦辅助治疗全面性癫痫患儿的长期耐受性和疗效：一项开放标签随访试验的亚组分析 ..... 11

### 吡仑帕奈..... 13

- 1.吡仑帕奈在 60 岁及以上局灶性癫痫发作患者中的长期疗效和安全性：根据酶诱导抗癫痫药物使用情况分层的 III 期开放标签扩展研究事后分析..... 13
- 2.阿尔茨海默病合并癫痫的发病机制及 AMPA 受体抑制剂吡仑帕奈的应用..... 13
- 3.吡仑帕奈作为唯一辅助抗癫痫药物在成人中的有效性：德国观察性 PERPRISE 研究的最终结果 ..... 14
- 4.使用吡仑帕奈与抗癫痫药物联合治疗的有效性和安全性：来自真实世界 PERMIT 扩展研究的见解..... 15
- 5.单量吡仑帕奈滴注输注在脑肿瘤患者中预防早期术后癫痫的初步安全性研究：POSTOP 癫痫-1 SF 研究..... 15
- 6.吡仑帕奈对癫痫患者癫痫发作和睡眠质量的影响：一项前瞻性多中心研究..... 16
- 7.MONOPER 研究：吡仑帕奈单药治疗的实际疗效和耐受性——治疗 12 个月后的结果..... 17
- 8.吡仑帕奈在中国癫痫患儿及成年患者中的群体药代动力学研究..... 17
- 9.在中重度创伤性脑损伤中使用吡仑帕奈预防急性症状性癫痫发作：与左乙拉西坦的回顾性比较 ..... 18

### 拉考沙胺..... 20

- 1.拉考沙胺与奥卡西平长期联合治疗儿童局灶性癫痫的疗效和安全性：真实世界临床经验..... 20
- 2.品牌版与仿制药拉考沙胺在癫痫中的疗效与安全性：一项回顾性真实世界研究..... 20
- 3.拉考沙胺单药治疗癫痫和共病精神障碍患者：回顾性图表回顾..... 21
- 4.拉考沙胺单药治疗局灶性癫痫合并抑郁患儿的临床疗效及对外周血白细胞介素-6 和血清素表达的影响..... 21
- 5.年龄和抗癫痫联合用药对癫痫儿童拉考沙胺浓度的影响：一项回顾性队列研究..... 22
- 6.生酮饮食、拉考沙胺及联合治疗对难治性癫痫儿童的治疗效果..... 23

## 西诺氨酯.....24

- 1.一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究，旨在评估亚洲局灶性癫痫患者辅助使用西诺氨酯的疗效和安全性..... 24
- 2.耐药性癫痫患者的特征、治疗路径及经济负担：意大利引入西诺氨酯后的真实世界分析..... 24
- 3.西诺氨酯在儿童癫痫及发育性和癫痫性脑病中的应用：疗效、安全性及特定综合征考量..... 25
- 4.使用西诺氨酯治疗特发性全身性癫痫：单中心经验和系统文献综述..... 26
- 5.治疗浓度下西诺氨酯的心脏钠通道安全性特征：体外分析..... 27

## 药物相关基因研究.....28

- 1.采用结合临床医生和护理人员评估的机器学习方法，为患有 SCN8A 相关癫痫的患者选择有效的抗癫痫药物，以进行早期治疗。..... 28

## 化学药.....29

- 1.芬氟拉明用于伴睡眠中棘波激活的发育性和癫痫性脑病（DEE-SWAS）：一项探索性研究..... 29
- 2.伊维菌素：治疗难治性癫痫患者的一种治疗策略..... 29
- 3.苯氧乙酸衍生物作为潜在抗癫痫药物的发现与表征..... 30
- 4.A-细辛脑醇，一种低毒性的A-细辛醚代谢物，它通过对 GABA<sub>A</sub>受体的正向调节和乳酸脱氢酶（LDH）的抑制，抑制斑马鱼 DRAVET 综合征的癫痫发作..... 31
- 5.体内/体外代谢谱分析和 QO-83 关键代谢物的评估，QO-83 是一种具有抗癫痫潜力的新型 KCNQ 通道开放剂..... 31
- 6.诺斯卡平对锂-毛果芸香碱诱导的大鼠癫痫持续状态的抗惊厥作用：参与 NRF2/HO-1 和 NLRP3 通路..... 32

## 药物监测.....33

- 1.癫痫患者的心脏异常与复极变异性：抗癫痫药物及治疗反应的影响..... 33
- 2.急诊科癫痫持续状态患者苯二氮草类药物剂量评估..... 33
- 3.预测奥卡西平诱发的成年癫痫患者低钠血症：利用真实世界 CDM 数据进行多中心机器学习分析..... 34
- 4.肾功能和血红蛋白独立预测癫痫患者左乙拉西坦暴露量：一项多因素回归研究..... 35
- 5.利用治疗药物监测记录比较人工智能与群体药代动力学模型预测抗癫痫药物浓度的研究..... 35
- 6.目前在妊娠期如何监测左乙拉西坦单药治疗？一项系统综述..... 36
- 7.抗癫痫药物与骨骼健康..... 37
- 8.拉莫三嗪和左乙拉西坦的唾液浓度是否与临床结果相关？..... 37



9.中国癫痫患儿奥卡西平活性代谢物群体药动学模型的外部验证.....	38
------------------------------------	----

## 临床研究.....39

1.贝西卡林用于治疗发育性和癫痫性脑病中的癫痫发作：一项 1B/2A 期试验 (PACIFIC) .....	39
2.丙戊酸钠单药治疗失败后不同联合抗癫痫药物治疗疗效的比较研究 .....	39
3.单剂量夜间左乙拉西坦治疗中心颞区棘波自限性癫痫的安全性和有效性：一项随机临床试验 .....	40
4.抗癫痫药物对癫痫患者血脂谱和体重的影响：系统评价与荟萃分析 .....	41
5.美国学术医疗中心对患有癫痫和非癫痫的孕妇使用抗癫痫药物的临床实践.....	42
6.新诊断的局灶性癫痫患者对抗癫痫药物的治疗反应.....	42
7.妊娠期癫痫患者左乙拉西坦与拉莫三嗪单药治疗产后抑郁发生率的比较分析.....	43
8.左乙拉西坦治疗特发性全身性癫痫的肌阵挛性发作：系统回顾和荟萃分析.....	44
9.优化治疗性血浆置换中的抗癫痫药物管理：一份实用病例报告.....	44

## 新药（中草药） .....46

1.阿魏酸通过调节小鼠海马白细胞介素-1B水平和抗氧化能力减轻癫痫发作严重程度并增强丙戊酸盐和卡马西平的抗癫痫效果.....	46
2.三七花提取物通过恢复谷氨酸稳态减轻戊四氮诱发的癫痫 .....	46
3.草药纳米颗粒：在癫痫治疗中架起传统医学和现代科学的桥梁.....	47

## 机制研究.....48

1.婴儿痉挛综合征患者开始拉莫三嗪治疗前后的血清基质金属蛋白酶-9 水平.....	48
2.血脑屏障细胞模型中 P-糖蛋白介导的抗癫痫药物外排的体外评估 .....	48
3.舒巴坦和丙戊酸盐在戊四氮诱导的癫痫大鼠模型中的组织学和电生理学效应.....	49
4.通过大麻素受体调节米氮平对癫痫持续状态大鼠模型的抗癫痫作用 .....	49
5.丙戊酸对戊四氮点燃雄性大鼠激素及组织学的影响：重点关注 5-羟色胺 1A 受体.....	50
6.抗癫痫药物对青春期前非癫痫大鼠骨骼生长的影响 .....	51
7.布瓦西坦和托吡酯联合治疗减轻慢性戊四氮惊厥小鼠的癫痫进展、神经炎症和海马病理.....	51
8.托吡酯与布瓦西坦联合用药可重塑海人酸诱导的颞叶癫痫模型中的癫痫活动：脑电图谱、行为及神经炎症调节的多模式分析 .....	52

## 副作用.....53

1.评估抗癫痫药物导致骨质疏松相关不良事件的风险：基于 FAERS 数据库的药物警戒研究.....	53
2.磷苯妥英可有效缩短过量服用拉莫三嗪的半衰期：一份病例报告 .....	53
3.抗癫痫药物对癫痫患者肌肉减少的不同影响 .....	54
4.长期药物引起的体重变化：常见抗癫痫药物的目标试验模拟研究 .....	54
5.氟硝西泮会增加拉莫三嗪所致皮肤不良反应的风险：基于医疗大数据和临床研究的综合分析 .....	55
6.左乙拉西坦治疗后牙龈肿大 1 例临床分析.....	56
7.与抗癫痫药物相关的口服不良事件：FDA 不良事件报告系统（FAERS）数据库分析 .....	56
8.接受丙戊酸治疗的癫痫患者中潜在的肾小管功能障碍 .....	57
9.危重成人患者游离丙戊酸浓度过高的临床后果：一项多中心回顾性队列研究.....	58

## 其他药物..... 59

1.单剂量 STACCATO®阿普唑仑在癫痫青少年中的药代动力学和耐受性，以及支持青少年剂量选择的群体药代动力学分析 .....	59
2.咪达唑仑治疗儿童急性惊厥的疗效及其对惊厥脑组织损伤的影响 .....	59
3.芬氟拉明联合溴化钾治疗 DRAVET 综合征患者的疗效和耐受性.....	60
4.氯巴占作为第一种抗癫痫药物失败后儿童附加治疗的有效性和安全性：ADD-ON 研究的子分析.....	61
5.大剂量地西洋作为癫痫性脑病和发展性癫痫性脑病的长期治疗策略：三级中心的经验.....	62
6.维生素 B6 是新生儿癫痫的精准疗法吗？ .....	62

# 药物

## 大麻二酚

### 1. 儿童难治性癫痫 THC 和 CBD 的长期血浆监测：Epidyolex® 大麻二酚治疗的意义

Long-term plasma monitoring of THC and CBD in pediatric drug-resistant epilepsy: Implications for cannabidiol therapy with Epidyolex®.

Epilepsia Open. 2025 Oct;10(5):1699-1704. doi: 10.1002/epi4.70112.

Alessia Cafaro, Antonella Riva, Federica Pigliasco, Sebastiano Barco, Valentina Manca, Maria Stella Vari, Maria Margherita Mancardi, Lino Nobili, Simona Pichini, Francesco Paolo Busardò, Pasquale Striano, Giuliana Cangemi

本研究评估了接受高纯度大麻二酚 (hpCBD; Epidyolex®) 治疗的儿童难治性癫痫患者中，大麻二酚 (CBD) 和  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) 的长期血浆浓度。对 2019 年至 2024 年在单中心接受治疗的 38 名患者（中位年龄 11 岁，四分位间距[IQR]为 5）进行了回顾性分析。给予 Epidyolex® 增量剂量（平均剂量：13.6 mg/kg/天），并使用液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 检测 CBD 和 THC 的血浆水平。THC 在所有时间点均持续未检出 ( $<0.2 \mu\text{g/L}$ )，证实了系统暴露量可忽略不计。CBD 水平呈剂量依赖性增加，在最终随访时达到中位浓度  $89.8 \mu\text{g/L}$  (IQR, 112.2)，剂量与血浆浓度之间存在显著正相关 ( $p < 0.0001$ )。Epidyolex® 治疗能有效维持治疗性 CBD 水平且未检出 THC，支持该疗法的安全性和适用性。这些结果突出了血浆 CBD 监测的价值，以验证剂量依赖性暴露并支持 CBD 的安全个体化治疗。

### 2. 大麻二酚治疗 Lenox-Gastaut 综合征患者癫痫发作减少的临床意义：3 期临床试验的事后分析

Clinically Meaningful Reduction in Drop Seizures in Patients with Lennox-Gastaut Syndrome Treated with Cannabidiol: Post Hoc Analysis of Phase 3 Clinical Trials.

CNS Drugs. 2025 Oct;39(10):1025-1036. doi: 10.1007/s40263-025-01201-8

Nicola Specchio, Stéphane Auvin, Teresa Greco, Lieven Lagae, Charlotte Nortvedt, Sameer M Zuberi

背景与目的：在 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 患者的临床试验中，跌倒发作频率减少  $\geq 50\%$  通常被视为关键终点。然而，在现实环境中，较小的减少 ( $<50\%$ ) 仍可能对患者产生显著影响。本探索性分析评估了在接受大麻二酚 (CBD) 口服溶液治疗的 LGS 患者中，与护理者整体变化印象 (CGIC) 量表评分相关的跌倒发作临床重要反应的阈值，并评估了 CGIC 作为有意义变化锚点的适用性。

方法：本探索性事后分析纳入了两项 III 期随机安慰剂对照试验 (NCT02224690, 2015 年 4 月至 10 月；NCT02224560, 2015 年 6 月至 12 月) 中接受 CBD (Epidiolex® [美国]/Epidyolex® [欧盟]；100 mg/mL

口服溶液) 治疗的 LGS 患者 (N = 215, 年龄 2-55 岁)。将跌倒发作 (涉及肌肉张力突然丧失) 的减少与 CGIC 评分为 “略有改善” 或更好或 “显著改善” 或更好进行锚定, 以确定发作减少可被视为对患者具有临床意义的阈值。Spearman 相关性表明锚点的适用性 (绝对值 $\geq 0.30$  被视为合适)。

结果: 在 215 名接受 CBD 治疗并记录 CGIC 评分的患者中, 治疗 14 周后, 60% 的患者 CGIC 评分为 “略有改善” 或更好, 31% 的患者为 “显著改善” 或更好。以 “略有改善” 或更好的 CGIC 评分为标准, 跌倒发作减少的临床重要反应的最佳阈值为 -30.6% (57.7% 的患者)。跌倒发作减少的平均和中位百分比分别为 -46.9% 和 -58.6%。以 “显著改善” 或更好的 CGIC 评分为标准, 最佳阈值为 -49.6% (40.5% 的患者)。跌倒发作减少的平均和中位百分比分别为 -57.6% 和 -66.0%。Spearman 相关性为 0.47。

结论: 以 “略有改善” 或更好的 CGIC 评分为锚点, 跌倒发作频率具有临床意义的减少阈值为 31%, 这表明 50% 的截断值可能忽视了护理者认为其整体状况有显著改善的患者。CGIC 评分虽然可能不如其他标准化临床评估细致, 但作为确定阈值的锚点是合适的。本探索性分析可能有助于将临床试验数据置于更广泛的背景中, 以更好地理解在现实环境中观察到的跌倒发作频率减少 < 50% 时患者可能获得的潜在益处。

### 3. 一项关于使用纯化大麻二酚治疗难治性发育性和癫痫性脑病儿童的多中心研究

A multicenter study on the use of purified cannabidiol for children with treatment-resistant developmental and epileptic encephalopathies.

Epilepsy Behav. 2025 Oct;171:110590. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110590.

Reyes Valenzuela G, Espeche A, Fortini S, Gamboni B, Adi J, Semprino M, Fasulo L, Galicchio S, Cachia P, Chacón S, Calvo A, Beltran L, Bautista C, Caraballo RH.

目的: 这项描述性的、基于真实世界的、多中心研究旨在评估纯化大麻二酚 (CBD) 作为附加疗法在治疗难治性发育性和癫痫性脑病 (DEE) 儿童中的疗效、安全性和耐受性。

方法: 纳入了 2021 年 3 月至 2024 年 12 月期间在 10 个不同中心接受纯化大麻二酚 (CBD) 治疗、年龄在 0.5 至 16 岁之间且符合国际抗癫痫联盟 (ILAE) 难治性癫痫性脑病 (DEE) 诊断标准的儿童。

结果: 共纳入 551 名患者。开始使用大麻二酚 (CBD) 时的平均年龄为 8.5 岁 (标准差 5 岁; 范围 0.5-18 岁)。中位随访时间为 22 个月 (范围 13-32 个月)。病因中结构性的有 249 例 (45%), 遗传性的有 160 例 (28.8%), 免疫介导的有 5 例 (0.9%), 感染性的有 3 例 (0.5%), 不明原因的有 134 例 (24.3%)。随访 12-32 个月后, 279 名患者 (50.6%) 的癫痫发作频率降低超过 50%, 其中 78 名 (14.2%) 不再发作。发作频率降低不足 50% 的有 106 名 (19.1%), 34 名 (6.2%) 未见变化。不良事件发生率为 32.7%, 大多为轻度且短暂, 通过调整剂量得以改善。在最后一次随访时, 389 名患者 (70.6%) 仍在服用 CBD, 其中 173 名 (31.4%) 癫痫发作频率降低超过 50%, 56 名 (10.2%) 不再发作。

结论：本研究支持使用纯化的大麻二酚作为治疗不同病因所致的难治性癫痫性脑病儿童的一种有效、安全且耐受性良好的治疗选择。

#### 4.添加大麻二酚治疗 Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征和结节性硬化症相关癫痫发作的回顾性多中心图表回顾研究

Retrospective Multicenter Chart Review Study of Adjunctive Cannabidiol for Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome, Dravet Syndrome and Tuberous Sclerosis Complex

Neurol Ther. 2025 Oct;14(5):1935-1959. doi: 10.1007/s40120-025-00788-w.

Strzelczyk A, Klotz KA, Mayer T, von Podewils F, Knake S, Kurlmann G, Herold L, Immisch I, Buhleier E, Rosenow F, Schubert-Bast S.

简介：在德国的临床实践中，对植物来源的高纯度大麻二酚（CBD）在 Lennox-Gastaut 综合征（LGS）、Dravet 综合征（DS）或结节性硬化症复合体（TSC）相关癫痫患者中的有效性和耐受性进行了评估。

方法：本项多中心、回顾性、病历审查研究分析了接受 $\geq 1$ 剂辅助用大麻二酚（Epidyolex® 100 毫克/毫升口服溶液）治疗的 LGS、DS 或 TSC 相关癫痫患者。对治疗特征、癫痫发作结局、医生评定的临床总体印象变化（CGI-C）、治疗保留率和不良事件（AEs）进行了分析，分析时间 $\leq 12$ 个月。

结果：在 202 名患者中（159 名 LGS 患者；34 名 DS 患者；9 名 TSC 患者），中位（四分位间距；范围）年龄为 18.0（7.9-32.0；0.3-72.0）岁，中位（范围）既往和同时使用的抗癫痫药物数量分别为 6（1-24）种和 3（1-7）种。中位目标大麻二酚剂量为 11.1 毫克/千克/天（ $< 6$  岁、6-17 岁和 $\geq 18$  岁亚组分别为 17.6、15.2 和 9.9 毫克/千克/天）。在 3 个月（ $n=194$ ）和 12 个月（ $n=168$ ）时，总癫痫发作的应答率（ $\geq 50\%$  癫痫发作减少）分别为 43.3%（各年龄段为 37.0-50.0%）和 44.0%（各年龄段为 37.0-52.5%），全身性强直-阵挛发作的应答率分别为 54.3%（ $n=94$ ）（各年龄段为 50.0-66.7%）和 47.7%（ $n=88$ ）（各年龄段为 37.8-66.7%）。在大麻二酚治疗的最后 3 个月前的 3 个月中，每月癫痫发作天数的中位（范围）显著从 30（0.3-30）天减少至 18（0-30）天（ $p<0.001$ ）。62% 的患者在临床总体印象改善量表（CGI-C）上有所改善。在 3 个月和 12 个月时有可用数据的患者中，分别有 89.6% 和 67.1% 继续使用大麻二酚。各年龄段的保留率相似。 $\geq 5\%$  患者报告的不良事件为嗜睡和腹泻。

结论：在患有 LGS、DS 或 TSC 相关癫痫的患者中，辅助使用大麻二酚（CBD）与各年龄段患者癫痫发作频率降低有关。CBD 的耐受性与其已知特性相符，且 67% 的患者在 12 个月时仍在接受治疗。



## 布瓦西坦

### 1. 静脉用布瓦西坦转换为口服布瓦西坦治疗癫痫持续状态的有效性：一项真实世界、多中心的西西里研究

The efficacy of switching intravenous to oral brivaracetam following status epilepticus: A real-world, multicenter Sicilian study.

Epilepsy Behav. 2025 Nov;172:110744. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110744.

C Martellino, G Salafica, G Tripepi, A Vinaccia, G Atanasio, Diana Tilenni, F Lamanna, O Pardeo, M Panebianco, L Urso, G Maira, P Laisa, S Zappulla, M Gammino, D Lo Coco, L Agrò, R Avarello, L Zummo, A Laganà, A Labate

背景：布瓦西坦（BRV）是一种第三代抗癫痫药物（ASM），作为突触小体蛋白 2A（SV2A）的高亲和力配体，其作用机制与左乙拉西坦（LEV）相似。然而，BRV 对 SV2A 具有更高的结合亲和力和选择性，且安全性更优。我们旨在研究在癫痫持续状态（SE）和丛集性癫痫发作后，由静脉转为口服布瓦西坦的疗效。

方法：我们进行了一项多中心、回顾性、观察性研究，在七家西西里癫痫中心进行，背景为真实世界临床实践。招募的患者接受静脉注射 BRV 作为 SE 的二线治疗，并随后转为口服给药。结局指标为应答率（≥50% 的发作减少）、持续无发作和不良事件的发生。不良事件（AEs）被定义为不良事件的发生、数量和类型。

结果：研究纳入了 75 例患者，其中 7 例因随访前 6 个月内死亡被排除，5 例因失访被排除。62 例（平均年龄  $69.63 \pm 12.99$  岁）被纳入本次分析。在 8.7 个月时，BRV 的平均剂量为 165 mg (SD 50.04) mg/天。BRV 的保留率为 93.7%。随访时，30 例 (47.6%) 患者表现出持续的癫痫自由，22 例 (34.9%) 患者的癫痫发作频率降低 ≥ 50%，10 例 (16.1%) 患者出现临床恶化。观察到 2 例 (3.2%) 参与者出现不良事件（AEs）。我们没有发现性别、年龄、BRV 剂量与持续癫痫自由或癫痫发作次数减少 ≥ 50% 之间存在相关性 ( $p=0.57$ ;  $p=0.26$ ;  $p=0.57$ , 分别)。血管病因患者的病情缓解或减少 ≥ 50% 的可能性大约是其他患者的三倍（优势比 3.13 (IC 95%: 1.01-9.77),  $p=0.05$ )。

结论：将 BRV 从静脉给药转换为口服给药，在先前患有 SE 后癫痫的长期治疗中显示出良好的有效性和安全性，尤其是在患有血管疾病的患者中。

### 2. 一项关于布瓦西坦的跨国成本效益分析，重点关注精神及行为不良影响

A cross-national cost-effectiveness analysis of brivaracetam focusing on psychiatric and behavioral adverse effects

Epilepsia Open. 2025 Oct;10(5):1684-1694. doi: 10.1002/epi4.70142.

Yasushi Maruyama, Hiroki Kimura, Takuji Nishida, Shiori Ogawa, Kohei Ninomiya, Masashi Ikeda

目的：左乙拉西坦（LEV）作为抗癫痫药物（ASM）已广泛使用，但与精神行为不良事件（PBAEs）相关。布瓦西坦（BRV）虽然成本更高，但显示出更好的精神耐受性。本研究旨在评估在美国、澳大利亚和日本启动 BRV 治疗与 LEV 治疗并在出现 PBAEs 时转换为 BRV 治疗的成本效益。

方法：我们开发了一个决策树模型，时间跨度为 10 年，比较了在美国、澳大利亚和日本采用的两种策略：初始 BRV 治疗与初始 LEV 治疗并在出现 PBAEs 时转换为 BRV 治疗。我们利用临床试验数据和区域成本估算进行基础分析和概率敏感性分析。

结果：基础情况分析的结果表明，初始左乙拉西坦治疗仅在澳大利亚具有成本效益。敏感性分析的结果显示，初始左乙拉西坦具有成本效益的概率在美国为 0%，在日本为 49.6%，在澳大利亚为 99.99%。在日本，当假设左乙拉西坦诱导的精神行为不良事件（PBAEs）的风险为 24% 时，初始左乙拉西坦治疗的成本效益概率上升至 70%，这支持了在高风险人群中采用初始左乙拉西坦策略的潜在效用。相比之下，在美国，PBAEs 的风险需要超过 76% 才能达到相似的成本效益概率。

意义：虽然初始左乙拉西坦策略在澳大利亚始终显示出成本效益，但在日本和美国则未能做到这一点。然而，日本提供了一个独特的机会，即在左乙拉西坦诱导的 PBAEs 风险预先评估后，左乙拉西坦可以以成本效益的方式使用。

总结：与 LEV 相比，BRV 引起 PBAEs 更少，但成本更高，从而产生临床困境。一项比较 BRV 与 LEV 作为初始单药治疗的成本效益分析，重点关注 PBAEs，在美国、澳大利亚和日本进行。结果表明，与 LEV 相比，BRV 在澳大利亚是具有成本效益的，但在美国则不是。在日本 BRV 仅作为初始治疗对 LEV 诱导 PBAEs 高风险患者是具有成本效益的。

### 3. 早期加用布瓦西坦治疗常规临床实践中癫痫发作控制不佳的患者：BRIV-add 研究

Effectiveness and safety of early add-on therapy with brivaracetam in patients with poorly controlled focal seizures in routine clinical practice: BRIV-add study

Epilepsia Open. 2025 Oct;10(5):1334-1344. doi: 10.1002/epi4.70073.

Pedro J Serrano-Castro, Fernando Caballero-Martínez, Francisco J Campos-Lucas, Daniel Campos-Fernández, María José de Aguilar-Amat, Alberto García, Ariadna Gifreu, Irene Santamaría-Rodríguez, Juan José Poza, Manuel Toledo-Argany; Grupo de Investigadores Colaboradores

目的：评估在常规临床实践中，布瓦西坦（BRV）作为附加治疗对那些使用抗癫痫药物（ASM）单药治疗未能实现无发作的局灶性发作起病的患者的有效性和安全性。

方法：这是一项在西班牙 17 个神经病学中心进行的回顾性、观察性、多中心研究。我们评估了成年患者，这些患者在使用 ASM 单药治疗至少 3 个月后仍存在发作控制不佳，并接受双重治疗，将 BRV 与其既往 ASM 联合使用，目的是维持这种治疗至少 6 个月。数据从病历中收集，包括发作频率、ASM 剂量和不良事

件 (AEs)，并考虑了这 6 个月双重治疗期的结束。主要疗效结果是达到发作频率减少 $\geq 50\%$ 的患者比例和实现无发作的患者比例。安全性结果包括治疗相关 AE 的发生率。

结果：共有 195 名患者（平均年龄：43.2 岁；52.3%为男性；平均病程：11.5 年）纳入研究。癫痫的主要发作部位被确定为额叶（占 53.8%，其中 27.7%为额叶）。在 ASM 单药治疗最后 3 个月的平均发作次数为 12.1（标准差 39.5），在 BRV 加用治疗 6 个月后降至 6.4（标准差 21.2）。90.8%的患者实现了发作频率 $\geq 50\%$ 的减少，其中 49.7%达到了无发作状态。最常见的不良事件与中枢神经系统相关，由 22.1%的患者报告，因不良事件导致的治疗中断率为 12.8%。

意义：作为附加治疗的 BRV 可有效减少癫痫发作频率，并且在有局灶性发作的病人中具有良好的耐受性。这项研究支持在单用 ASM 治疗未能达到充分癫痫控制的患者中使用 BRV 作为附加治疗选项。

总结：本研究评估了在局灶性癫痫发作患者中添加另一种药物使用时，布瓦西坦 (BRV) 的有效性和安全性。结果显示，添加 BRV 帮助许多患者减少了癫痫发作次数，部分患者完全停止了癫痫发作。副作用通常较轻微。

#### 4.布瓦西坦辅助治疗全面性癫痫患儿的长期耐受性和疗效：一项开放标签随访试验的亚组分析

Long-term tolerability and efficacy of adjunctive brivaracetam in pediatric patients with generalized-onset seizures: Subgroup analysis of an open-label, follow-up trial

Epilepsy Behav. 2025 Oct;171:110569. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110569.

Bourikas D, Elmoufti S, Elshoff JP, Little A, Pucylowski K, Moseley B, Lagae L.

目的：评估辅助性使用布瓦西坦在全身性发作癫痫患儿中的长期安全性、耐受性和疗效。

方法：对一项 III 期开放性试验 (N01266/NCT01364597；布瓦西坦剂量 $\leq 5$  mg/kg/天，最大剂量 200 mg/天) 进行亚组分析，研究对象为入组时年龄 $\geq 1$  个月至 $<17$  岁且患有全身性发作癫痫的患者。使用每日记录卡数据评估 $<2$  岁/ $\geq 2$  岁患儿的癫痫相关结局。事后分析采用 Kaplan-Meier 法评估保留率及 Achenbach 儿童行为量表 (CBCL) 评分的变化。

结果：在 257 例接受布瓦西坦治疗的患者中，68 例为全身性发作癫痫（男性占 50.0%；平均年龄：6.65 岁；布瓦西坦中位剂量为 3.6 mg/kg/天）。28 例 (41.2%) 患者完成试验；最常见的停药原因 ( $\geq 10\%$  患者) 为不良事件 (22.1%)、疗效不足 (17.6%) 和撤回同意 (11.8%)。Kaplan-Meier 法估计的 1 年、3 年和 5 年保留率分别为 61.8%、47.7%和 43.3%。61 例 (89.7%) 患者出现治疗相关不良事件（严重不良事件 25 例[36.8%]）。在 $<2$  岁/ $\geq 2$  岁患者中 ( $n=12/n=33$ )，从基线至评估结束的 28 天调整后总发作频率中位降低百分比分别为 66.7%/56.9%；50.0%/60.6%的患者所有发作频率降低 $\geq 50\%$ 。Achenbach CBCL

1.5-5 岁原始综合征评分 (n=18) 从基线至末次评估的平均变化均接近 0 (最小/小幅波动)。CBCL 6-18 岁原始综合征评分 (n=20) 的平均变化显示多数综合征有轻微数值改善。末次评估时, 大多数患者 (范围: 61.1%-100%) 仍保持在基线 T 评分类别。

结论: 长期辅助性使用布瓦西坦在全身性发作癫痫患儿中具有良好的耐受性和疗效。行为/情绪功能总体稳定或略有改善。



## 吡仑帕奈

### 1. 吡仑帕奈在 60 岁及以上局灶性癫痫发作患者中的长期疗效和安全性：根据酶诱导抗癫痫药物使用情况分层的 III 期开放标签扩展研究事后分析

Long-term efficacy and safety of perampanel in patients aged 60 years and older with focal seizures: Post hoc analysis of phase III open-label extension studies stratified by enzyme-inducing anti-seizure medication use

Epilepsy Behav Rep. 2025 Oct 10;32:100833. doi: 10.1016/j.ebr.2025.10083

Marawar R, Leppik IE, Wechsler RT, Patten A, Ngo LY.

对年龄≥60 岁的局灶性癫痫发作（FS）、伴/不伴局灶性至双侧强直阵挛发作（FBTCS）、伴/不伴有酶诱导抗癫痫药物（EIASMs）的患者进行的两项 III 期开放标签扩展（OLEx）研究的长期结果进行检查。

研究方法：307 研究（NCT00735397）包括转换期（16 周；盲法）和维持期（256 周）。335 OLEx 研究（NCT01618695）包括转换前（4 周）、转换期（6 周）和维持期（≥46 周）。佩兰帕奈（2-12 毫克/天）与 1-3 种 ASM 同时服用，其中≤2 种（研究 307）和≤1 种（研究 335）为 EIASM。对疗效和安全性结果进行了分析。

研究结果：71 名年龄≥60 岁的患者被纳入全面和安全性分析组。在 4 年的时间里，无论使用哪种 EIASM，癫痫发作频率都有所下降；第一年，FS 的癫痫无发作率为 0.0%（n = 0/71），第二年为 2.6%（n = 1/38），第三年为 5.3%（n = 1/19），第四年为 0.0%（n = 0/14）。就 FBTCS 而言，第一年的应答率为 26.3%（n = 5/19），第二年为 22.2%（n = 2/9），第三年为 40.0%（n = 2/5），第四年为 0.0%（n = 0/4）。FS 的 90%应答率≥14.0%，FBTCS 的 90%应答率≥40.0%。治疗突发不良事件（TEAE）的发生率在第 1 年最高（87.3% [n = 62/71]），但在第 2-4 年有所下降（47.4%-60.4%）。第 1/2 年最常报告的 TEAE 是头晕（分别为 47.9% [n = 34/71]和 12.5% [n = 6/48]），第 3/4 年最常报告的 TEAE 是跌倒（分别为 15.8% [n = 3/19]和 14.3% [n = 2/14]）。

意义：在老年癫痫患者中，辅助使用培南帕尼可长期控制癫痫发作；安全性与已确立的培南帕尼安全性概况一致。

### 2. 阿尔茨海默病合并癫痫的发病机制及 AMPA 受体抑制剂吡仑帕奈的应用

Pathogenesis of comorbid epilepsy in Alzheimer's disease and use of perampanel, an AMPA receptor inhibitor

Expert Rev Neurother. 2025 Oct 30;1-11. doi: 10.1080/14737175.2025.2581758

Kuzuya A, Ohara T, Akamatsu N.

引言：阿尔茨海默病（AD）与癫痫常同时发生，且互为发病的危险因素。对于阿尔茨海默病合并癫痫患者，使用适当的抗癫痫药物（ASMs）控制癫痫发作至关重要，但目前尚无既定的治疗指南。近期研究表明，α-

氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 型谷氨酸受体 (AMPA<sub>R</sub>s) 参与了这两种疾病的发病机制。AMPA 受体拮抗剂吡仑帕奈已被批准用作抗癫痫药物。

涵盖领域：本综述阐述了阿尔茨海默病与癫痫之间的关系，并探讨了 AMPA 受体的参与情况。此外，本文重点关注 AMPA 受体抑制剂在阿尔茨海默病合并癫痫治疗中的作用，并就此提出观点。作者检索了 2015 年 1 月至 2024 年 12 月期间在 PubMed 和 Scopus 数据库中发表且可检索到的临床研究，检索词包括“阿尔茨海默病”或“痴呆”以及“癫痫”或“癫痫发作”。

专家观点：考虑到阿尔茨海默病与癫痫存在关联，并通过 AMPA 受体形成一种使两种疾病均进展的循环这一假设，AMPA 受体抑制可能对阿尔茨海默病患者的癫痫治疗有益。尽管证据有限，但关于吡仑帕奈的研究已显示其能改善阿尔茨海默病合并癫痫患者的症状。吡仑帕奈可能对阿尔茨海默病合并癫痫患者中的特定亚群特别有用，例如患有肌阵挛、睡眠障碍或药物依从性差的患者。

### 3. 吡仑帕奈作为唯一辅助抗癫痫药物在成人中的有效性：德国观察性 PERPRISE 研究的最终结果

Effectiveness of perampanel as the only adjunctive anti-seizure medication in adults: Final results from the observational PERPRISE study in Germany.

Epilepsia Open. 2025 Oct;10(5):1489-1504. doi: 10.1002/epi4.70117.

Bernhard J Steinhoff, Tobias Goldmann, Edgar Kockelmann, Yaroslav Winter

目的：PERPRISE 研究（研究 509；NCT04202159）是一项在德国真实世界环境中进行的前瞻性、观察性、非干预性研究。本研究旨在评估在临床实践中，对 18 岁及以上患有局灶性至双侧强直阵挛性癫痫（FBTCS）或全身强直阵挛性癫痫（GTCS）的患者，使用吡仑帕奈作为 12 个月的单一辅助治疗的有效性。

方法：患有 FBTCS 或 GTCS 的成年患者根据批准的适应症，接受吡仑帕奈作为抗癫痫药物（ASM）单药治疗（加用治疗）的辅助治疗，或作为双重治疗中一种 ASM 的替代治疗（替代治疗）。

主要终点是吡仑帕奈的 12 个月保留率；次要终点包括 6 个月保留率、12 个月时 FBTCS 或 GTCS 的无发作状态，以及安全性和耐受性。探索性终点包括 6 个月和 12 个月时按癫痫类型进行的疗效评估和患者报告结果。

结果：该研究共纳入 185 名患者，其中 183 名患者纳入完整分析集（附加治疗，86 名患者；替代治疗，96 名患者；缺失数据，1 名患者）。12 个月的保留率为 66.7%（附加治疗，67.4%；替代治疗，66.7%）；6 个月的保留率为 80.3%（附加治疗，82.6%；替代治疗，78.1%）。在 12 个月时，FBTCS 或 GTCS 的无发作率为 42.3%（附加治疗，51.7%；替代治疗，35.1%）。44.0% 的患者发生了治疗紧急不良事件（TEAEs）；6.0% 的患者报告了严重 TEAEs，16.5% 的患者因 TEAEs 而退出研究。使用吡仑帕奈并未对

FBTCS 或 GTCS 患者的认知功能产生不利影响，并且在开始使用吡仑帕奈后，6 个月和 12 个月的患者均报告了生活质量改善。

意义：PERPRISE 研究的结果表明，在德国的实际情况临床环境中，对患有 FBTCS 或 GTCS 的患者而言，将吡仑帕奈作为唯一的辅助治疗与良好的保留率和良好的耐受性相关。

#### 4.使用吡仑帕奈与抗癫痫药物联合治疗的有效性和安全性：来自真实世界 PERMIT 扩展研究的见解

Effectiveness and safety of perampanel by concomitant antiseizure medications: Insights from the real-world PERMIT Extension study.

Epilepsy Behav. 2025 Oct;171:110651. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110651.

Takamichi Yamamoto, Michael Chez, Dulce Campos, Simona Lattanzi, Sara Matricardi, José Carlos Estévez-María, Wendy D'Souza, Eugen Trinkka, Sheri Cappucci, Vicente Villanueva

PERMIT 扩展研究迄今为止是对吡仑帕奈（PER）临床实践数据的最大规模合并分析。PERMIT 扩展研究的后分析评估了吡仑帕奈与不同合并抗癫痫药物（ASM）方案的有效性和耐受性。有效性通过评估每个参与者在最后一次观察（‘最后一次就诊’）时的应答者和无癫痫发作率来评估，耐受性通过评估不良事件来评估。该分析包括 5144 名癫痫患者，他们在开始使用吡仑帕奈时仅患有局灶性（n=4347）或仅全身性（n=797）癫痫发作，并且当时合并 ASM 方案的类型已知。有效性和耐受性根据合并 ASM 方案的作用药理学和作用机制（MoA）差异很大。例如，对于基线时仅接受一种合并 ASM 的局灶性癫痫发作患者，如果合并 ASM 是结合突触小体糖蛋白 2A（SV2A）的药物，与不结合 SV2A 的药物相比，无癫痫发作率显著更高（41.7% vs. 24.8%； $p < 0.001$ ），并且如果合并使用的抗癫痫药物（ASM）是钠通道阻滞剂而非非钠通道阻滞剂，则显著更低（23.2% vs. 35.6%； $p < 0.001$ ）；而对于基线时接受一种合并使用的 ASM 的全身性癫痫患者，根据合并使用的 ASM 的作用机制（MoA），其无发作率没有显著差异。在同时患有局灶性和全身性癫痫的患者中，合并使用的 ASM 方案（ASM regimens）的药理学和作用机制（MoA）对耐受性的影响似乎较小。这项研究的结果可能有助于指导临床实践中的合理联合用药。

#### 5.单量吡仑帕奈滴注输注在脑肿瘤患者中预防早期术后癫痫的初步安全性研究：poSTOP 癫痫-1 SF 研究

Preliminary Safety Study of a Single-dose Perampanel Drip Infusion in Brain Tumor Patients to Prevent Early Postoperative Seizures: The poSTOP Seizure-1 SF Study.

Neurol Med Chir (Tokyo). 2025 Oct 15;65(10):441-447. doi: 10.2176/jns-nmc.2025-0079.

Narushi Sugii, Kota Araki, Eiichi Ishikawa

术后早期癫痫，定义为手术后 7 天内发生，是神经外科手术中涉及脑部操作的严重并发症。因此，尽管对其预防性使用尚无共识，日本通常会在短期内使用抗癫痫药物。

吡仑帕奈水合物是一种  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸受体拮抗剂，最近在日本以静脉注射剂型上市，为围手术期早期癫痫预防提供了新的潜在可能性。本研究旨在评估在脑肿瘤手术期间单次静脉注射吡仑帕奈水合物的安全性和可行性。我们进行了一项单臂、开放标签、探索性安全试验，涉及 10 名接受脑肿瘤切除术的成年患者。每位参与者均在手术期间接受 6mg 的吡仑帕奈水合物静脉注射剂量，除非临床指示，术后不再给予额外的抗癫痫药物。主要终点是与研究药物相关的 3 级或更高不良事件的发生率。次要终点包括血液学毒性、术后早期癫痫发作发生率、麻醉恢复时间和吡仑帕奈水合物血药浓度曲线。未观察到 3 级或更高级别的不良事件。轻微不良事件包括短暂的 2 级肝酶升高和术后不安，均在一周内缓解。值得注意的是，未发生术后早期癫痫发作，且单次给药后 7 天吡仑帕奈水合物血药浓度仍保持较高水平。静脉注射吡仑帕奈水合物在围手术期表现出安全性和良好耐受性，可能有效预防术后早期癫痫发作。计划进行进一步研究，以评估其在更大患者群体中的疗效。

## 6. 吡仑帕奈对癫痫患者癫痫发作和睡眠质量的影响：一项前瞻性多中心研究

Perampanel effects on seizures and sleep quality in people with epilepsy: A prospective multicenter study.

Epilepsy Behav. 2025 Nov;172:110748. Doi:10.1016/j.yebeh.2025.110748.

G Bergamo, M Fernandes, S Maio, G Pauletto, A Nilo, D Arnaldi, M Puligheddu, L Urso, F Barbato, A Cervellino, R Renna, G Boero, Nicola Pilolli, A Giordano, P Penza, M Lieto, M Pezzella, L Giuliano, M P Pasolini, M Piccioli, I Barbaro, L Fernando, N B Mercuri, C Liguori

目的：初步研究表明，吡仑帕奈（PER）可能对癫痫患者（PwE）的睡眠有潜在益处。本研究是一项多中心研究，评估了 PER 在 PwE 早期使用对癫痫发作、睡眠质量、失眠、日间嗜睡和昼夜节律偏好的临床潜力，以及对抑郁症状和生活质量的影响。

方法：对开始使用 PER 作为早期附加抗癫痫药物的 PwE，在基线（T0）和治疗后六个月（T1）使用标准化问卷进行评估：失眠严重程度指数（ISI）、匹兹堡睡眠质量指数（PSQI）、爱泼沃斯嗜睡量表（ESS）、癫痫神经精神疾病抑郁量表（NDDI-E）、昼夜节律问卷（MEQ）和生活质量在癫痫量表（QoLIE-31）。

结果：共纳入 74 名癫痫患者（男性占 44.6%，平均年龄  $42.41 \pm 18.06$  岁），其中 59 名完成了研究。在 T1 时点，45.76%（27/59）的癫痫患者无发作，且发现癫痫发作显著减少（ $10.80 \pm 20.72$  vs.  $5.93 \pm 16.77$ ,  $p=0.002$ ）。在 T1 时点，睡眠质量显著改善（PSQI,  $7.18 \pm 4.27$  vs.  $4.63 \pm 3.09$ ,  $p=0.001$ ），尤其是在睡眠时长和效率以及睡眠药物的使用上。失眠症状（ISI,  $8.15 \pm 6.23$  vs.  $5.32 \pm 5.25$ ,  $p=0.002$ ）和生活质量（QOLIE-31,  $58.32 \pm 16.57$  vs.  $65.81 \pm 16.31$ ,  $p=0.033$ ）也显著改善，主要表现在社会功能和个人感知状态。日间嗜睡、昼夜节律偏好和抑郁症状方面未出现显著变化。

讨论：这些发现表明 PER 可能是一种对癫痫患者（PwE）有效的治疗选择，尤其适用于那些存在睡眠障碍和失眠症状的患者。



## 7. MonoPER 研究：吡仑帕奈单药治疗的实际疗效和耐受性——治疗 12 个月后的结果

MonoPER study: Effectiveness and tolerability of perampanel in monotherapy in real-world after 12 months of treatment.

Epilepsia Open. 2025 Oct;10(5):1587-1594. doi: 10.1002/epi4.70122.

Alejandro Fernández-Cabrera, Paula Santamaría-Montero, Jesús García de-Soto, Robustiano Pego-Reigosa

目的：评估 PER 作为单药治疗在 18 至 90 岁患有局灶性或特发性全身性癫痫的成年人中，在常规临床实践中 12 个月内的有效性、耐受性和保留率。

方法：在这项单中心、前瞻后顾、非干预性观察性研究中，74 名患者（年龄 18-90 岁）开始接受 PER 单药治疗——无论是作为一线治疗（n=21）还是从其他抗癫痫药物转换为 PER（n=53）——并随访 12 个月。在 6 个月和 12 个月的随访中记录了人口统计学和临床变量、既往抗癫痫方案、PER 起始指征（癫痫控制不佳、不良反应或睡眠改善）、PER 剂量、癫痫治疗结果（无发作和 $\geq 50\%$ 减少）以及不良事件（AE）。计算保留率，并通过 AE 报告和停药来评估安全性。

结果：平均 PER 剂量为  $7.22 \pm 1.71$  mg/天，85.1% 的患者在 12 个月时仍接受单药治疗（一线治疗：90.5%；转换治疗：83.0%）。总体而言，70.3% 的患者在 12 个月时实现无癫痫发作（一线治疗：81.0%；转换治疗：66.0%），79.7% 的患者达到 $\geq 50\%$ 的应答率（一线治疗：85.7%；转换治疗：75.5%）。在为改善睡眠而开始治疗的患者中（n=24），87.5% 的患者停用了镇静药物，79% 的患者报告睡眠有所改善。12 个月时，46.2% 的患者报告了不良事件，最常见的是嗜睡（28.4%）、头晕（18.9%）和易怒（10.8%）。6.7% 的病例因严重不良事件而停药。

意义：在真实世界队列中，PER 单药治疗显示出高水平的无癫痫发作率和保留率，具有可管理的安全性特征。这些发现支持 PER 作为成人癫痫患者（包括局灶性或特发性全身性癫痫）的有效且可耐受的单药治疗选择，与近期 Epilepsia Open 关于抗癫痫单药治疗的研究观察结果相似。

总结：吡仑帕奈（PER）被批准作为癫痫的附加治疗，但关于单独使用（单药治疗）的信息很少。我们研究了 74 名成年人，他们通过单独使用 PER 开始治疗——无论是作为他们的首治还是停用其他药物后——持续超过 1 年。85% 的患者坚持使用了 PER 一整年。70% 的患者实现了无发作，近 80% 的患者发作频率至少减少了一半。在那些使用 PER 改善睡眠的患者中，大多数可以停止使用助眠药物，并报告睡眠质量有所改善。副作用（主要是轻微的嗜睡、头晕或易怒）发生在约一半的患者中，但只有 7% 的患者因副作用而停用 PER。我们的结果表明，PER 单独使用效果良好，在日常临床实践中通常耐受性良好。

## 8. 吡仑帕奈在中国癫痫患儿及成年患者中的群体药代动力学研究

Population Pharmacokinetics of Perampanel in Chinese Pediatric and Adult Patients With Epilepsy.

Ther Drug Monit. 2025 Oct 1;47(5):641-647. doi: 10.1097/FTD.0000000000001296.

Yang J, Zhang S, Zhao Z, Mei S, Feng W.

背景：吡仑帕奈是一种具有创新作用机制的很有前景的癫痫治疗药物。本研究旨在通过建立中国癫痫患儿及成人的群体药代动力学（PPK）模型，探究影响吡仑帕奈清除率的因素。

方法：采用非线性混合效应模型的群体药代动力学（PPK）模型对 125 名癫痫患者的 135 个帕拉莫西坦血浆浓度进行了分析。单室模型和比例残差模型最能描述帕拉莫西坦的药代动力学。通过逐步向前和向后选择法评估了协变量对模型参数的影响。采用拟合优度、自助法、视觉预测检查和归一化预测分布误差来评估模型。通过蒙特卡罗模拟评估了不同剂量下协变量组合对帕拉莫西坦血浆浓度的影响。

结果：在最终的群体药代动力学模型中，体重（BW）、同时服用的卡马西平（CBZ）、奥卡西平（OXC）以及 C 反应蛋白（CRP）水平显著影响了吡仑帕奈的清除率。个体间清除率的计算公式如下： $0.84 \times (BW/70)^{0.53} \times e^{CBZ} \times e^{OXC} \times e^{CRP}$ （CBZ = 0.98，当与卡马西平合用时；OXC = 0.43，当与奥卡西平合用时；CRP = -0.69，当 CRP > 15mg/L 时，否则 = 0）。最终模型中清除率和表观分布容积的估计值（相对标准误差）分别为 0.84 L/h（8.75%）和 64.35 L（19.78%）。该模型保持了稳定性和有效性，具有中等预测能力。

结论：根据包含真实世界数据的群体药代动力学模型，体重（BW）、卡马西平（CBZ）、奥卡西平（OXC）和 C 反应蛋白（CRP）水平可能会影响癫痫患者（包括儿童和成人）中吡仑帕奈的清除率。

## 9.在中重度创伤性脑损伤中使用吡仑帕奈预防急性症状性癫痫发作：与左乙拉西坦的回顾性比较

Acute symptomatic seizure prevention with perampanel in moderate and severe traumatic brain injury: a retrospective comparison with levetiracetam

Front Neurol. 2025 Oct 16;16:1665997. doi: 10.3389/fneur.2025.1665997

Nakao J, Kashiwagi H, Yoshimura K, Kambara A, Kotera R, Honda K, Amemiya Y, Hatakeyama J, Sakakibara K, Yamakawa K, Kawabata S, Wanibuchi M, Takasu A.

背景：创伤性脑损伤（traumatic brain injury, TBI）后 7 天内发生的急性症状性癫痫发作（acute symptomatic seizures, ASS），可能通过兴奋性毒性作用和颅内压升高加重继发性脑损伤，同时也是创伤后癫痫（post-traumatic epilepsy, PTE）的危险因素。然而，目前用于预防 ASS 的最佳抗癫痫药物尚不明确。本研究旨在比较吡仑帕奈（perampanel, PER）与左乙拉西坦（levetiracetam, LEV）在中重度 TBI 患者中预防 ASS 的疗效。

方法：本研究为回顾性队列研究，纳入 32 例中重度 TBI 患者，均接受预防性抗癫痫治疗，其中 19 例使用 LEV，13 例使用 PER。主要结局指标为损伤后 7 天内 ASS 的发生率；次要结局指标包括创伤后癫痫（PTE）的发生情况、精神系统不良事件（psychiatric adverse events, PAEs），以及治疗 3 个月时通过扩

展格拉斯哥结局量表 (Glasgow Outcome Scale-Extended, GOS-E) 评估的功能结局。采用适宜的统计学检验方法比较两组患者的各项结局指标发生率。

结果：尽管 PER 组患者脑挫伤发生率更高，但该组 ASS 发生率 (7.7%) 显著低于 LEV 组 (42.1%) (比值比 OR=0.115,  $P=0.050$ )。在 PTE 发生率 (PER 组 23.1% vs. LEV 组 26.3%, OR=0.84,  $P>0.99$ )、PAEs 发生率 (PER 组 23.1% vs. LEV 组 26.3%,  $P>0.99$ )，以及 GOS-E 良好评分占比 (PER 组 38.5% vs. LEV 组 26.3%,  $P=0.707$ ) 方面，两组差异均无统计学意义。

结论：在中重度 TBI 患者预防 ASS 方面，吡仑帕奈 (PER) 的疗效显著优于左乙拉西坦 (LEV)。鉴于 PER 在精神系统安全性和功能结局方面与 LEV 相当，其可能成为该人群急性癫痫发作预防的潜在有效治疗选择。然而，仍需开展更大样本量的前瞻性研究，以验证本研究结果的可靠性。

## 拉考沙胺

### 1.拉考沙胺与奥卡西平长期联合治疗儿童局灶性癫痫的疗效和安全性：真实世界临床经验

Efficacy and safety of long-term combination therapy with lacosamide and oxcarbazepine for pediatric patients with focal epilepsy: real-world clinical experience

Epilepsy Behav. 2025 Oct 22;173:110718. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110718

Wang X, Yang L, Huang S, Li D, Liu Y, Guo Y, Sun N, Ye G, Dang Y.

目的：探讨拉考沙胺（LCM）联合奥卡西平（OXC）用于儿童局灶性癫痫的临床疗效和安全性，包括作为双重疗法或与其他抗癫痫药物联合使用的情况。

方法：回顾性收集 2021 年 1 月至 2023 年 7 月期间在西安交通大学第二附属医院儿科接受 LCM 和 OXC 联合治疗至少 6 个月的儿童癫痫患者的临床资料，对其疗效和不良事件进行研究。

结果：共纳入 69 例儿童患者，年龄 1 至 18 岁。癫痫发病年龄为 15 天至 14.8 岁，病程为 1 个月至 14 年。所有患儿均表现为局灶性发作，同时联用药物的最大数量为 6 种。所有患儿的 LCM 维持剂量为 3.8 至 10 mg/kg，OXC 维持剂量为 15 至 40 mg/kg。长期随访中，超过半数患者的癫痫发作频率减少 50% 以上。最常见的不良反应包括低钠血症、头痛、头晕、嗜睡和恶心，无患者出现皮疹不良反应。

结论：LCM 联合 OXC 在儿童局灶性癫痫患者中显示出良好的疗效和耐受性。这种治疗组合是局灶性癫痫患者（尤其是存在潜在结构性异常的患者）值得考虑的选择。

### 2.品牌版与仿制药拉考沙胺在癫痫中的疗效与安全性：一项回顾性真实世界研究

Efficacy and safety of branded vs generic lacosamide in epilepsy: a retrospective real-world study

Neurol Sci. 2025 Oct 11. doi: 10.1007/s10072-025-08563-3.

Giuseppe Salafica, Diana Tilenni, Attilio Vinaccia, Giovanni Tripepi, Chiara Martellino, Salvatore Maria Lima, Giorgia Atanasio, Fabio Lamanna, Orazio Pardeo, Mariangela Panebianco, Angelina Laganà, Angelo Labate

目的：拉考沙胺（LCS）是一种第三代抗癫痫药物（ASM），批准用于局灶性癫痫发作和全身性癫痫。尽管品牌制剂 Vimpat® 已显示出疗效和安全性，但仿制版本的引入，如 Stutan®，引发了临床等效性的担忧，特别是考虑到治疗波动可能导致突破性癫痫发作或不良事件。本研究旨在比较品牌拉考沙胺（Vimpat®）与其仿制版本（Stutan®）在患有局灶性或全身性癫痫患者中的实际疗效、安全性和耐受性。

方法：在意大利南部两家癫痫中心进行了一项多中心、回顾性、观察性研究。纳入 60 名成年患者，分为两组：A 组（n=30）接受品牌 LCS 治疗，B 组（n=30）接受仿制制剂治疗。在治疗开始时（T0）和首次随访时（T1）收集数据，包括发作频率、不良事件和剂量调整。主要结局指标是应答率（发作频率减少 ≥50%），次要结局指标包括无发作、不良事件和剂量变化。



结果：两组基线特征相似。Vimpat® 组的平均每日 LCS 剂量显著高于 Stutan® 组 ( $275 \pm 121$  mg vs  $168 \pm 89$  mg,  $p < 0.001$ )。尽管如此，疗效结局相当，A 组 60.0% 的患者和 B 组 43.3% 的患者实现了发作频率减少  $\geq 50\%$  ( $p = 0.08$ )。不良事件轻微或中等。

结论：在此真实世界环境中，通用 LCS (Stutan®) 在疗效、安全性和耐受性方面与 Vimpat® 相当，支持其在癫痫管理中作为有效替代方案的临床应用。

### 3.拉考沙胺单药治疗癫痫和共病精神障碍患者：回顾性图表回顾

Lacosamide monotherapy for patients with epilepsy and comorbid psychiatric disorders: A retrospective chart review.

Epilepsy Behav. 2025 Oct;171:110580. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110580.

Mizumura R, Watanabe S, Ishikawa A, Kawai F, Kuramochi I, Murata Y, Matsuo K, Makabe H

癫痫是一种常见的神经系统疾病，常伴有抑郁和焦虑等精神共病，这会极大地影响患者的生活质量。拉考沙胺 (LCM) 是一种新型抗癫痫药物，其安全性良好，尤其适用于有精神疾病的患者。然而，癫痫与精神症状之间存在复杂的关系，LCM 单药治疗对患者的疗效尚不明确。

本研究旨在评估 6 个月观察期内拉考沙胺单药治疗对有无精神障碍的癫痫患者 (PWE) 的疗效和耐受性。本研究回顾性分析了日本一家专门的癫痫中心 55 名成年 PWE 患者拉考沙胺单药治疗对癫痫发作控制和精神症状的影响。

参与者被分为两组：有精神障碍组 ( $n = 19$ ) 和无精神障碍组 ( $n = 36$ )。两组中超过 80% 的参与者实现了无癫痫发作。精神不良反应的发生率仅为 1 例烦躁，这表明即使在有既往精神疾病的患者中，LCM 也是耐受性良好的。两名焦虑症患者在接受 LCM 治疗后症状有所改善。

这些结果表明，对于癫痫患者（包括有精神共病的患者），LCM 单药治疗可能是一种耐受性良好的选择，因为在研究期间未出现精神症状显著恶化的现象。

### 4.拉考沙胺单药治疗局灶性癫痫合并抑郁患儿的临床疗效及对外周血白细胞介素-6 和血清素表达的影响

Clinical efficacy of lacosamide monotherapy in children with focal epilepsy and comorbid depression and its impact on peripheral blood interleukin-6 and serotonin expression.

Epilepsy Res. 2025 Oct;216:107587. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2025.107587.

Li R, Geng R, Xu X, Wang C, Tao Y, Dai Y.

目的：评估拉考沙胺单药治疗青少年局灶性癫痫伴发抑郁症的临床疗效及其对外周血白细胞介素-6 (IL - 6) 和血清素 (5-HT) 水平的影响。

方法：2022 年 6 月至 2023 年 12 月期间，共有 116 名新诊断为局灶性癫痫伴抑郁症的青少年（12 - 18 岁）被随机分配至拉考沙胺组（n = 53）和奥卡西平组（n = 63）。治疗持续时间为 6 至 12 个月。结果包括癫痫控制率、汉密尔顿抑郁量表（HAMD）评分、外周白细胞介素 - 6（IL - 6）和 5 - 羟色胺（5 - HT）水平以及药物不良反应。

结果：6 个月后，拉考沙胺组的癫痫控制率为 64.71%，与奥卡西平组相当（ $P < 0.05$ ）。12 个月时，拉考沙胺组的控制率高于奥卡西平组（89.13% 对 73.02%， $P < 0.05$ ）。两组在基线时的汉密尔顿抑郁量表（HAMD）评分、白细胞介素 - 6（IL - 6）和 5 - 羟色胺（5 - HT）水平均无差异。在拉考沙胺组中，6 个月和 12 个月时的 HAMD 评分和 IL - 6 水平较基线显著降低，而 5 - HT 水平显著升高（ $P < 0.05$ ）。拉考沙胺组的不良反应发生率为 15.09%，低于奥卡西平组（ $P < 0.05$ ）。

结论：拉考沙胺单药治疗可有效控制青少年局灶性癫痫伴抑郁患者的癫痫发作，并缓解抑郁症状。这些益处可能与白细胞介素 - 6 水平降低和 5 - 羟色胺水平升高有关。拉考沙胺还表现出良好的安全性。

## 5.年龄和抗癫痫联合用药对癫痫儿童拉考沙胺浓度的影响：一项回顾性队列研究

Influence of age and antiepileptic comedication on lacosamide concentrations in children with epilepsy: A retrospective cohort study

PLoS One. 2025 Oct 16;20(10):e0333030. doi: 10.1371/journal.pone.0333030

Du Z, Peng H, Wang J, Liu M, Nie G, Li Y.

目的：探讨癫痫儿童拉考沙胺血药浓度的影响因素，为个体化给药策略提供循证指导。

方法：回顾性分析 2021 年 9 月至 2025 年 1 月接受拉考沙胺治疗的小儿癫痫患者的临床资料。参与者按年龄分为  $\leq 6$  岁、6-12 岁和  $> 12$  岁组。采用非参数检验比较不同性别、年龄和合并使用抗癫痫药物（AEDs）组之间的日剂量、体重调整日剂量、血药浓度及浓度 - 剂量比（CDR）的差异。通过多元线性回归分析确定影响血药浓度的独立因素。

结果：本研究共纳入 438 例患者（男孩 261 例，占 59.59%；女孩 177 例，占 40.41%），年龄分布如下： $\leq 6$  岁（n=85，19.41%）、6-12 岁（n=294，67.12%）、 $> 12$  岁（n=59，13.47%）。与较年轻组相比， $> 12$  岁组的日剂量、体重调整日剂量和 CDR 显著更高。与拉考沙胺单药治疗相比，合并使用非肝酶诱导型 AEDs 会使血药浓度和 CDR 升高。回归分析表明，体重、体重调整日剂量以及合并使用非肝酶诱导型 AEDs 是血药浓度的独立预测因素。

结论：年龄和合并使用非肝酶诱导型 AEDs 治疗对拉考沙胺的暴露量有显著影响，这强调了基于年龄进行动态剂量优化以及严格评估多药治疗方案对于实现精准治疗的必要性。

## 6.生酮饮食、拉考沙胺及联合治疗对难治性癫痫儿童的治疗效果

The therapeutic effects of ketogenic diet, lacosamide, and combination therapy in children with refractory epilepsy

BMC Pediatr. 2025 Oct 3;25(1):755. doi: 10.1186/s12887-025-06008-6.

Qiming Pang, Bangtao Li, Suli Zhang, Jiaoyang Li

背景：儿童难治性癫痫由于传统抗癫痫药物（AEDs）疗效有限，给临床治疗带来重大挑战，导致持续性的神经发育障碍。本研究调查了生酮饮食（KD）、拉考沙胺（LCM）及其联合治疗对难治性癫痫的疗效，全面评估了癫痫控制、脑电图动态（包括癫痫样放电模式和频谱特征）、认知功能、脂质代谢和内皮健康。

方法：90 名儿童难治性癫痫患者被分为三组治疗：生酮饮食组（KD, n=30）、拉考沙胺组（LCM, n=30）和生酮饮食+拉考沙胺组（KD+LCM, n=30）。评估包括详细的脑电图特征（癫痫发作类型、间隙性放电、频段）、认知测试（注意力/记忆力）、脂质谱和内皮标志物，分别在基线、治疗 3 个月和 6 个月后进行。

结果：KD + LCM 组在 3/6 个月时显示出更优的癫痫发作减少效果（ $t=2.171$ ,  $P=0.035$ ;  $t=3.177$ ,  $P=0.003$ ），其中 76.7% 的患者在 6 个月时实现了  $\geq 50\%$  的间期放电减少（ $P=0.008$ ），63.3% 的患者实现了癫痫发作类型的简化（ $P=0.003$ ）。认知功能显著改善（注意力： $\Delta=-10.8 \pm 2.0$ ；记忆力： $\Delta=-9.4 \pm 1.8$ ；均  $P < 0.001$ ），与额叶  $\theta$  波段调节密切相关（ $|r| > 0.68$ ）。联合治疗还增强了  $\alpha/\beta/\delta/\theta$  频段功率（ $P \leq 0.019$ ），改善了脂质谱，并恢复了内皮功能，相比之下单药治疗（均  $P < 0.05$ ）。

结论：KD 和 LCM 联合治疗提供了全面的益处——更优的癫痫控制、脑电图正常化、认知功能提升、代谢优化和血管保护——使其成为难治性癫痫管理的有前景的多模式方法。

## 西诺氨酯

### 1. 一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究，旨在评估亚洲局灶性癫痫患者辅助使用西诺氨酯的疗效和安全性

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive cenobamate in Asian patients with focal seizures

Epilepsia. 2025 Oct 27. doi: 10.1111/epi.18698

Lee SK, Yu P, Choe E, Ferrari L, Heo K, Hong SB, Hong Z, Iida K, Jeon YH, Jung J, Kamin M, Kawai K, Kim JH, Kim MW, Liu X, Park J, Rosenfeld WE, Yamamoto T, Zhou D, Zhu S, Misra SN.

研究目的：这项随机、双盲、安慰剂对照研究（NCT04557085）在中国、日本和韩国进行，评估了西诺氨酯对不受控制的局灶性癫痫发作患者辅助治疗的疗效和安全性。

研究方法：年龄在 18-70 岁之间、在 8 周基线期间癫痫发作次数 $\geq 8$  次（局灶意识运动、局灶意识障碍或局灶至双侧强直阵挛）的成人，在接受了 1-3 种抗癫痫药物（ASM）治疗后，按 1:1:1:1 的比例随机接受安慰剂或西诺氨酯 100、200 或 400 毫克/天的治疗。研究包括为期 18 周的滴定阶段和为期 6 周的维持阶段。主要疗效分析是在维持阶段，将西诺氨酯 200 毫克/天、400 毫克/天和 100 毫克/天的 28 天癫痫发作频率与安慰剂相比的基线百分比变化进行分层降级比较。

结果：在 519 名随机患者中，446 人接受了 $\geq 1$  个剂量的研究药物，并在维持阶段进行了 $\geq 1$  次疗效测量（安慰剂， $n = 117$ ；100 毫克/天， $n = 113$ ；200 毫克/天， $n = 113$ ；400 毫克/天， $n = 103$ ）。在维持治疗阶段，安慰剂与西诺氨酯 100、200 和 400 毫克/天相比，癫痫发作频率变化的中位百分比分别为-25.9%、-42.6%、-78.3% 和-100%（所有  $p$  均小于 .001）。在为期 12 周（包括最后 6 周的滴定和 6 周的维持阶段）（次要结果）中，安慰剂的癫痫发作频率变化中位百分比为-20.1%，而西诺氨酯 100、200 和 400 毫克/天的变化中位百分比分别为-42.6%、-77.1%和-89.2%。在维持治疗阶段，安慰剂组患者的无癫痫发作为 2.6%，而西诺氨酯 100、200 和 400 毫克/天组分别为 12.4%、30.1% 和 52.4%；在 12 周期间，安慰剂组患者的无癫痫发作为 0.8%，而西诺氨酯组分别为 8.5%、19.7% 和 30.6%。西诺氨酯患者最常见的治疗突发不良事件（ $\geq 20\%$ ）是与剂量相关的头晕和嗜睡。

意义重大：100、200 和 400 毫克/天的西诺氨酯能减少亚洲患者的局灶性癫痫发作，且与剂量相关，耐受性普遍良好。

### 2. 耐药性癫痫患者的特征、治疗路径及经济负担：意大利引入西诺氨酯后的真实世界分析

Characteristics, therapeutic pathway and the economic burden of patients with drug-resistant epilepsy: A real-world analysis following the introduction of cenobamate in Italy

Epilepsia. 2025 Oct 24. doi: 10.1111/epi.18673



Perrone V, Veronesi C, Cappuccilli M, Andretta M, Bacca M, Barbieri A, Bartolini F, Brega A, Cillo MR, Colasuonno F, Dell'Orco S, Ferrante F, Grego S, Lavallo A, Mancini D, Pastorello M, Pagliaro R, Procacci C, Scandolara C, Schiavone P, Ubertazzo L, Valpondi P, Vercellone A, Zucchi A, Ciappetta M, Lucatelli D, Cinti Luciani A, Degli Esposti L.

**研究目的：**耐药性癫痫（DRE）仍是一项重大的临床挑战，约影响三分之一的癫痫患者。西诺氨酯是一种新型抗癫痫药物（ASM），于 2022 年在意大利获批，在临床试验中已显示出良好前景。然而，关于其实际应用的真实世界数据，尤其是经济评估方面的数据仍较为有限。本分析评估了西诺氨酯在意大利临床实践中的影响，重点关注接受西诺氨酯治疗或潜在符合西诺氨酯治疗条件的局灶性癫痫患者的人口统计学特征、临床特征、治疗模式、医疗服务使用情况及成本。

**研究方法：**本回顾性观察性研究利用覆盖约 1200 万人口的医疗行政数据库开展。确定成年局灶性癫痫患者，并将其分为三组：（1）全体局灶性癫痫人群；（2）接受西诺氨酯治疗的耐药性癫痫患者；（3）潜在符合治疗条件但未接受西诺氨酯治疗的耐药性癫痫患者。对人口统计学、合并症、药物使用、医疗资源利用及直接成本相关数据进行分析。采用广义线性模型（GLMs）确定医疗保健和住院成本的预测因素。

**研究结果：**在 3950 名局灶性癫痫患者中，1577 名（41%）患有耐药性癫痫。接受西诺氨酯治疗的患者更年轻（平均年龄 42.6 岁 vs 52.8 岁），且合并症更少。早期采用趋势显示，患者在接受更少的前期治疗后开始使用西诺氨酯。西诺氨酯与多药联用减少、住院率降低及专科就诊次数减少相关。西诺氨酯组 12 个月的治疗持续性更高（69.6% vs 49.3%）。尽管总体医疗成本略高（+916 欧元， $p < 0.05$ ），但西诺氨酯显著降低了住院成本（-679 欧元， $p < 0.05$ ）。

**研究意义：**这项真实世界研究表明，过去几年中西诺氨酯在意大利的应用逐渐提前，患者在接受更少的前期治疗后便开始使用该药物。与潜在符合条件但未接受西诺氨酯治疗的患者相比，接受西诺氨酯治疗的患者治疗持续性更高，多药联用情况减少，住院次数更少，神经科就诊次数也更少。尽管药物成本较高，但总体医疗效率有所提升，这支持了其作为一种有效的早期治疗选择的潜力。

### 3.西诺氨酯在儿童癫痫及发育性和癫痫性脑病中的应用：疗效、安全性及特定综合征考量

Cenobamate in pediatric epilepsy and developmental and epileptic encephalopathies: Efficacy, safety, and syndrome-specific considerations

Epilepsy Behav. 2025 Oct 16;173:110787. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110787

Samanta D.

西诺氨酯是一种具有双重作用机制的抗癫痫药物，兼具钠离子通道阻断和 GABA-A 受体调节作用，已在成人局灶性癫痫中显示出优越疗效，但在儿童人群及发育性和癫痫性脑病（developmental and epileptic encephalopathies, DEEs）中的研究仍然有限。

本综述通过系统文献检索与叙述性综合分析，总结了 27 项关于西诺氨酯在儿童癫痫及 DEEs 中的应用研究。八项研究共纳入 624 名儿童患者（年龄 16 个月至 18 岁），反应率为 50–84%，癫痫完全缓解率为 3–

31%，患者药物依从性较高（81–100%）。在较年幼儿童（≤6岁）中需采用按体重给药（约 5 mg/kg/天），而青少年剂量约为 2.7 mg/kg/天。常见不良反应包括嗜睡（10–42%）、眩晕/共济失调（11–24%）及行为改变，罕见但严重的精神症状如自杀意念出现于 1–2% 的患者。药物相互作用需主动管理，尤其是与氯巴占（clobazam）及钠通道阻滞剂联用时。关于 DEEs 的 19 项研究（339 例患者）显示不同综合征间的疗效差异：Lennox-Gastaut 综合征（242 例）疗效良好（反应率 35–86%，完全缓解率 10–31%），耐受性可接受；SCN8A 相关 DEEs 显示极佳疗效（反应率 83%）；而 Dravet 综合征则表现出令人担忧的年龄依赖性差异——成人疗效良好，而儿童患者中发作反而加重，且在一项队列中全部停药。综上所述，西诺氨酯在特定儿童癫痫人群中显示出与成人相当的疗效，但需重视不同综合征的特异性特征，尤其是儿童 Dravet 综合征中发作加重的风险。在儿童使用中，应重视个体化剂量调整、精神症状监测及综合征选择。值得注意的是，西诺氨酯的益处可能不仅限于控制癫痫发作，还包括改善认知、行为及生活质量。

#### 4.使用西诺氨酯治疗特发性全身性癫痫：单中心经验和系统文献综述

Using Cenobamate for managing idiopathic generalized epilepsy: A single-center experience and systematic literature review.

Epilepsia Open. 2025 Oct 7. doi: 10.1002/epi4.70157.

Nicole Woodrich, Andreas Alexopoulos, Dileep Nair, Imad M Najm, Vineet Punia

目的：评估 Cenobamate（CNB）在成人特发性全身性癫痫（IGE）中的非标签使用经验。

方法：我们对大型医疗保健系统中的电子健康记录进行了回顾性审查，以识别接受 CNB 治疗的 IGE 患者。提取了广泛的临床和药物相关数据，包括基线、3 个月、6 个月和 12 个月以及最后一次随访时的每月癫痫发作频率。我们使用 CNB 保留率，作为其潜在有效性和耐受性的指标，12 个月的保留率作为主要结果指标。进行了统计分析，包括 Kaplan-Meier 生存分析，以估计 CNB 随时间的保留率。我们还进行了系统文献综述，调查了 IGE 患者使用 CNB 后的癫痫发作减少情况。

结果：共纳入 16 例特发性全身性癫痫（IGE）患者（中位年龄=36 岁；11 例女性）接受 CNB 治疗。其中 12 例（75%）患有青少年肌阵挛癫痫（JME）。中位癫痫病程为 18 年，在 CNB 使用前中位尝试了 8 种抗癫痫药物（ASM）。在至少有 12 个月随访的 14 例患者中，8 例（57%）达到主要疗效指标。基于生存分析的 CNB 中位持续时间为 34 个月，31% 的患者在 3 个月内停用 CNB。在 3 个月、6 个月和 12 个月时，分别有 75%、86% 和 63% 的患者癫痫发作减少 ≥50%。在最后一次随访时接受 CNB 治疗的 8 例患者（中位 CNB 使用时间为 21 个月）中，3 例（38%）无发作。CNB 使用后 6 个月内急诊就诊次数显著下降（ $p=0.028$ ；Cohen's  $d=0.66$ ）。疲劳、头晕和认知症状是最常见的副作用。系统评价显示，有 3 篇文章涉及 4 例 IGE 患者，其癫痫发作结局与我们的研究结果相似。

意义：该研究发现 CNB 在 IGE 治疗中有效，包括减少急诊就诊次数。这些结果为考虑在耐药 IGE 患者中使用 CNB 的标签外用药提供了初步证据。

## 5. 治疗浓度下西诺氨酯的心脏钠通道安全性特征：体外分析

The Cardiac Sodium Channel Safety Profile of Cenobamate at Therapeutic Concentrations: In Vitro Analyses.

Clin Transl Sci. 2025 Oct;18(10):e70378. doi: 10.1111/cts.70378.

William J Crumb Jr, Susan M Melnick, Kelli J Glenn

美国食品药品监督管理局（FDA）发布了关于抗癫痫药物拉莫三嗪（Lamictal）的药物安全通报，警告其可能导致 QRS 间期延长和心脏心律失常的风险。FDA 还要求对其他具有相似作用机制（例如阻断神经元钠通道）的抗癫痫药物，包括西诺氨酯，进行评估，以确定其作为心脏钠通道阻断剂的风险。本体外研究旨在确定西诺氨酯的钠通道阻断作用及其钠通道分类。同时，也在其最高游离治疗浓度（66  $\mu\text{M}$ ）下进行了后续实验。实验采用手动全细胞钳技术，在生理温度下进行。尽管西诺氨酯被归类为 Ib 和 Id 类抗心律失常药，但在体外治疗浓度下测试时，发现其对心脏钠通道影响甚微。这些研究结果进一步明确了西诺氨酯在无心血管风险因素患者中的临床安全性。

# 药物相关基因研究

## 1.采用结合临床医生和护理人员评估的机器学习方法，为患有 SCN8A 相关癫痫的患者选择有效的抗癫痫药物，以进行早期治疗。

Selecting effective antiseizure medications for early treatment of SCN8A-related epilepsy using a machine learning approach incorporating clinician and caregiver assessments

Epilepsia. 2025 Oct 1. doi: 10.1111/epi.18632.

Joshua B Hack, Michael F Hammer

目的：尽管对疾病谱及其进展的理解取得了迅速进展，但关于哪些抗癫痫药物（ASMs）可能作为 SCN8A 相关癫痫（SCN8A-RE）患者一线治疗有益或有害，目前知之甚少。鉴于癫痫控制率低和治疗抵抗率超过 75%，这是一个关键问题。在本研究中，我们检验了机器学习（ML）算法能否改善对可能有助于 SCN8A-RE 患者的 ASMs 的选择。

方法：我们利用国际 SCN8A 患者登记处的全面医疗数据构建了一个神经网络，该网络根据以照护者为中心的复合指标推荐 ASMs，该指标包括癫痫控制、警觉性和副作用方面的改善。我们通过后续调查直接比较算法的推荐与临床专家的偏好，并评估在机器学习算法的指导下，ASMs 选择如何受到影响。

结果：尽管多药并用和频繁的亚优治疗反应带来了挑战，该算法在  $76\% \pm 3\%$  的病例中识别出可能有益的抗癫痫药物（ASM），且在 1100 次试验中从未推荐有害的 ASM。临床专家独立推荐有益的 ASM 的比例为 22%（16/72），当选择基于算法推荐时，这一比例增加到 46%（11/24）。

意义：结果表明，机器学习算法可以改善对 SCN8A 相关癫痫（SCN8A-RE）患者早期治疗中可能有益的抗癫痫药物（ASM）的选择，且推荐具有有害效应的 ASM 的风险极低——这对需要长期维持多药并用的患者群体来说是一个特别的风险。结果还扩展了推荐 ASM 的数量，从最近共识过程中确定的两种钠通道阻滞剂（SCB）增加到五种 SCB 和一种  $\gamma$ -氨基丁酸能药物。该算法为结合包括癫痫控制和生活质量指标在内的复合指标奠定了基础。



# 化学药

## 1. 芬氟拉明用于伴睡眠中棘波激活的发育性和癫痫性脑病 (DEE-SWAS)：一项探索性研究

Fenfluramine for developmental and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep (DEE-SWAS): An exploratory study

Epilepsy Res. 2025 Oct 17;218:107687. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2025.107687

Parra-Díaz P, Gil-Nagel A, Román IS, Pascual-Zapatero I, Valls-Carbó A, Aledo-Serrano Á, Beltrán-Corbellini Á.

目的：评估芬氟拉明（FFA）在患有睡眠中棘波激活的发育性和癫痫性脑病（DEE-SWAS）患者中的安全性和潜在疗效。

方法：我们对患有 DEE-SWAS 的儿科患者进行了一项芬氟拉明的开放标签、干预性探索研究。我们评估了癫痫发作频率、强度和棘波指数（SWI）的变化，以及非癫痫发作结局，包括使用 BRIEF®-2 和 Vineland-3 问卷进行的神经心理学评估、睡眠习惯评估，以及照料者报告的认知、行为和运动症状变化。同时记录了不良反应和合并抗癫痫药物（ASMs）的变化情况。

结果：共纳入 6 名患者（2 名女性，中位年龄 10 岁，范围 4-11 岁），中位随访时间为 12 个月（9-13 个月）。芬氟拉明耐受性良好；仅 2 名患者出现轻度、短暂的不良事件，所有参与者在整个研究期间均持续接受治疗。6 名患者中有 4 名（66.7%）的棘波指数有所改善，其中 2 名患者的棘波指数降低 $\geq 50\%$ （1 名接近正常）。据报告，癫痫发作的严重程度有所减轻，但其频率保持不变。66.7% 的患者合并使用的皮质类固醇和抗癫痫药物的总剂量有所减少。根据 BRIEF®-2 评分，6 名患者中有 4 名（66.7%）的执行功能有改善趋势，而 Vineland-3 评分保持稳定。照料者也报告说，患者在行为、认知和睡眠方面有明显改善。

结论：在我们的 DEE-SWAS 患者队列中，芬氟拉明是一种安全且具有潜在疗效的治疗方法。我们观察到大多数患者的棘波指数降低，同时执行功能有适度改善。这些初步发现表明，需要进行更大规模的研究来证实其疗效并探索长期结局。

## 2. 伊维菌素：治疗难治性癫痫患者的一种治疗策略

Ivermectin: a therapeutic strategy to treat patients with resistant epilepsy

Behav Pharmacol. 2025 Dec 1;36(8):588-595. doi: 10.1097/FBP.0000000000000858

Ortega DC, Prieto-Valiente L, Zea AH, Diazgranados-Sánchez JA.

耐药性癫痫（DRE）仍然是一项重大的临床挑战，尽管采用了多种治疗方法，仍有多达三分之一的患者存在癫痫发作不受控制的情况。伊维菌素（IVM）是一种具有抗寄生虫、神经调节和抗炎特性的大环内酯类药物。

物，最近已成为一种候选辅助治疗药物。我们开展了一项观察性研究，纳入了 146 名高度难治性癫痫患者，这些患者在接受标准抗癫痫药物（ASM）治疗的同时，还使用了 IVM。在 IVM 开始使用前后对临床结局进行评估，通过患者日记记录癫痫发作频率，并根据国际抗癫痫联盟的标准对癫痫发作控制情况进行分类。IVM 经口服给药，溶解于丙二醇中，剂量范围为每周 30 至 280 毫克。治疗后，平均年癫痫发作频率降低了 88.9%，各亚组均有一致的获益，包括丛集性癫痫发作患者（降低 86.4%）。超过 90% 的参与者实现了无癫痫发作，所有患者均报告癫痫发作有不同程度的减少。伴随的 ASM 负担降低了 22%，这反映出耐受性和依从性有所改善，且未观察到重大安全问题。从机制上讲，实验证据支持 IVM 的抗癫痫潜力可能涉及对神经元兴奋性、神经炎症通路和血脑屏障转运动力学的调节。这些发现与盘尾丝虫病相关癫痫的流行病学数据以及最近 IVM 制剂用于局灶性癫痫的对照试验结果相符。尽管还需要进一步的随机研究来确认最佳剂量、安全监测和机制相关性，但我们的结果提供了真实世界的证据，表明 IVM 是治疗难治性癫痫的一种有前景的辅助选择。

### 3. 苯氧乙酸衍生物作为潜在抗癫痫药物的发现与表征

Discovery and characterization of phenoxyacetic acid derivatives as potential antiepileptic agents

RSC Adv. 2025 Oct 17;15(46):39161-39179. doi: 10.1039/d5ra05596b

Elgohary MK, Elkotamy MS, Alkabbani MA, Almehizia AA, Naglah AM, Alqarni MH, Fares M, Eldehna WM, Abdel-Aziz HA.

本研究旨在通过评估一系列测试化合物 5d-f、7b 和 10c-f 来发现新型多功能抗惊厥药物，这些化合物此前是基于其在急性和慢性癫痫模型中的体外和体内模型中所具有的强效抗炎活性而被筛选出的。在戊四氮（PTZ）诱导的癫痫模型中的初步筛选显示，化合物 7b、5f、5e 和 10c 效果最佳，其中化合物 7b 展现出完全的癫痫保护作用（100%）且无死亡案例，其表现优于参考药物丙戊酸（VI）。这四种候选化合物在毛果芸香碱诱导的颞叶癫痫模型中进一步接受评估。化合物 7b 再次显示出卓越的疗效，能显著将癫痫发作起始时间延迟 188.6%，降低所有时间点的癫痫严重程度，并确保 100% 的存活率。机制研究表明，7b 可显著降低海马体中的氧化应激标志物，包括使丙二醛水平降低 67.2%、一氧化氮水平降低 41.0%。它还能分别将神经炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平抑制 56.9% 和 63.0%。此外，化合物 7b 能使兴奋性毒性谷氨酸的积累减少 61.5%，并将神经胶质活化标志物 GFAP 和 Iba-1 分别下调 73.9% 和 49.8%，其效果始终优于丙戊酸。重要的是，安全性评估证实，高剂量施用 7b 不会引发肝、肾或心脏毒性。

综上所述，这些研究结果表明化合物 7b 是一种强效、安全且多功能的抗炎和抗癫痫候选药物，值得进行进一步的药理学和机制研究。

#### 4. $\alpha$ -细辛脑醇，一种低毒性的 $\alpha$ -细辛醚代谢物，它通过对 GABA<sub>A</sub> 受体的正向调节和乳酸脱氢酶 (LDH) 的抑制，抑制斑马鱼 Dravet 综合征的癫痫发作

$\alpha$ -Asaronol, a low-toxicity  $\alpha$ -asarone metabolite, suppresses seizures in zebrafish Dravet syndrome via positive modulation of GABA<sub>A</sub> receptors and LDH inhibition

Neuropharmacology. 2025 Oct 24;283:110727. doi: 10.1016/j.neuropharm.2025.110727

Sun Y, Bai Y, He X, Xie J, Kang H, Zhu Z, Bai Y, Cui X, Jia P, Zhao Y, Wang S, Liu K, Jin M, Shan G, Fan TP, Zheng X.

Dravet 综合征 (DS) 是一种罕见且严重的儿童发育性脑病，属于难治性癫痫综合征，其治疗开发面临重大挑战，存在迫切的未被满足的需求。 $\alpha$ -细辛脑醇 ( $\alpha$ -AOL) 是  $\alpha$ -细辛脑 ( $\alpha$ -A) 的末端羟基化代谢产物，也是菖蒲属植物的活性成分，初步研究表明其在小鼠和斑马鱼模型中具有强效的抗惊厥作用。然而，其对德拉韦综合征的治疗潜力尚未被探索。鉴于本研究以儿童为重点，对其主要代谢产物 ( $\alpha$ -OA 和  $\alpha$ -TMCA) 进行平行研究以确保安全性至关重要。

本研究旨在：(1) 验证  $\alpha$ -OA 和  $\alpha$ -TMCA 的一般抗惊厥活性；(2) 与  $\alpha$ -AOL 一起评估它们对德拉韦综合征的相对疗效；(3) 阐明其潜在机制。我们利用戊四氮诱导的斑马鱼和小鼠惊厥模型系统地评估了抗惊厥活性，随后在斑马鱼 Dravet 综合征模型 (*scn1Lab*<sup>-/-</sup>突变体) 中进行了严格评估。通过 GABA<sub>A</sub> 受体调节、能量代谢调控和分子对接分析研究了其作用机制通路。

结果显示，在所有模型中均存在剂量依赖性的抗惊厥功效，效力排序为  $\alpha$ -AOL >  $\alpha$ -A >  $\alpha$ -OA >>  $\alpha$ -TMCA。值得注意的是，在 *scn1Lab*<sup>-/-</sup>突变体中， $\alpha$ -AOL 的疗效优于  $\alpha$ -细辛脑以及参考药物司替戊醇和大麻二酚。机制研究发现  $\alpha$ -AOL 存在双重作用途径：增强 GABA<sub>A</sub> 受体电流 (半数有效浓度 = 34.0  $\mu$ mol/L) 和抑制神经元乳酸脱氢酶活性。这些发现证实  $\alpha$ -细辛脑的末端氧化是增强抗惊厥功效同时降低毒性的关键代谢途径，使  $\alpha$ -AOL 成为治疗 Dravet 综合征的一种有前景的先导化合物。

#### 5. 体内/体外代谢谱分析和 QO-83 关键代谢物的评估，QO-83 是一种具有抗癫痫潜力的新型 KCNQ 通道开放剂

In Vivo/In vitro metabolic profiling and evaluation of key metabolites of QO-83, a novel KCNQ channel opener with antiepileptic potential.

Biochem Pharmacol. 2025 Dec;242(Pt 3):117381. doi: 10.1016/j.bcp.2025.117381.

Le Yang, Xiaoguang Zhang, Jiaxin Wang, Yixuan Guo, Bingsen Qi, Ziyi Liu, Jingcun Sun, Jinlong Qi

KCNQ2/3 电压门控钾通道通过调节神经元过度兴奋性，构成了经验证的癫痫治疗靶点。QO-83 是一种新型 KCNQ 通道开放剂，具有强效活性和通道亚型选择性，正在进行作为抗癫痫候选药物的临床前研究。本研究结合了在大鼠和比格犬中进行体内代谢研究，以及利用液相色谱-质谱联用技术 (LC-MS) 在人类和大鼠肝脏系统中建立体外模型。进一步评估了关键代谢物在细胞中的通道开放活性，以及动物体内的药代动力学/药

效学 (PK/PD) 和安全性。结果表明, QO-83 在不同物种中经历了广泛的 I/II 期代谢, 主要通过酮结合、羟基化、乙酰化和葡萄糖醛酸化进行。鉴定出四种主要代谢物 (M1、M2、M8、M19), 其中 M8 的产生存在物种特异性差异。值得注意的是, M8 作为化合物 QO-83 的关键代谢物, 通过相对罕见的乙酰化 II 期代谢途径生成, 这也可能是代谢存在物种特异性差异的原因。M8 在最大电休克惊厥 (MES) 模型中表现出显著的抗惊厥活性 ( $ED_{50}=9.40 \pm 1.98 \text{ mg/kg}$ ), 并在大鼠中显示出良好的药代动力学特性, 包括接近完全的口服吸收 ( $F_{abs}=98.7\%$ )。此外, 急性毒性评估显示 M8 具有较宽的安全范围。这些研究结果阐明了 QO-83 的代谢途径, 并将 M8 确立为一种活性代谢产物, 对癫痫疗效有贡献, 同时为临床前安全性评估提供了关键数据。

## 6. 诺斯卡平对锂-毛果芸香碱诱导的大鼠癫痫持续状态的抗惊厥作用: 参与 Nrf2/HO-1 和 NLRP3 通路

Anticonvulsant effects of noscapine against status epilepticus induced by lithium-pilocarpine in rats: involvement of Nrf2/HO-1 and NLRP3 pathways.

Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2025 Oct;398(10):14291-14300. doi: 10.1007/s00210-025-04096-w.

Malekshahi M, Meskar Z, Manavi MA, Lesani A, Mohammad Jafari R, Ghasemi M, Dehpour AR.

本研究旨在探究诺斯卡平对锂-毛果芸香碱诱导的大鼠癫痫持续状态 (SE) 的疗效, 并探讨其对 Nrf2/HO-1/NLRP3 信号通路以及白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和白细胞介素-18 (IL-18) 水平的影响。通过腹腔注射 127 毫克/千克的锂和 60 毫克/千克的毛果芸香碱诱导雄性大鼠癫痫持续状态。在癫痫持续状态诱导前 30 分钟, 分别给予诺斯卡平 (0.1、1、3、10、30、100 毫克/千克, 腹腔注射) 或其溶剂。监测癫痫发作活动, 并确定诺斯卡平的有效剂量。通过蛋白质印迹法分析海马体中 Nrf2、HO-1 和 NLRP3 的表达水平, 同时采用酶联免疫吸附测定法测量海马体中 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的水平, 海马体在癫痫病理生理学中起着关键作用。30 毫克/千克的诺斯卡平显著 ( $p < 0.01$ ) 降低了癫痫发作的严重程度和持续时间。分子分析表明, 诺斯卡平调节了 Nrf2/HO-1/NLRP3 通路, 并降低了促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的水平 ( $p < 0.01$ )。在锂-毛果芸香碱诱导的大鼠癫痫持续状态模型中, 诺斯卡平表现出强大的抗惊厥作用, 可能是通过调节 Nrf2/HO-1 通路和 NLRP3 炎性小体通路实现的。有必要开展进一步的研究来探索其在癫痫治疗中的潜力。



# 药物监测

## 1. 癫痫患者的心脏异常与复极变异性：抗癫痫药物及治疗反应的影响

Cardiac abnormalities and repolarization variability in epilepsy: influence of antiseizure medications and treatment response

Front Cardiovasc Med. 2025 Oct 16;12:1617114. doi: 10.3389/fcvm.2025.1617114

Kaynak C, Ertekin A, Erkuzu MA.

目的：本研究旨在探讨不同抗癫痫药物（ASMs）和临床治疗反应对癫痫患者发作间期心电图（ECG）复极指标以及超声心动图心脏结构和功能参数的影响。

方法：这项单中心、前瞻性、横断面研究于 2024 年 8 月至 2025 年 2 月在锡尔特培训与研究医院的神经科和心脏科开展。研究纳入了 97 例癫痫患者以及 57 例年龄和性别相匹配的健康对照者。根据国际抗癫痫联盟（ILAE）标准，将患者分为药物敏感型和药物耐药型。临床比较中既包括单药治疗患者，也包括多药治疗患者，而按抗癫痫药物类型进行的亚组分析仅涉及单药治疗患者。对心电图和超声心动图参数进行了评估。采用方差分析（ANOVA）、卡方检验和皮尔逊相关分析进行组间比较和相关性分析。

结果：药物敏感组、药物耐药组和对照组之间在人口统计学指标或发作间期心电图复极指标方面均未发现显著差异（ $P > 0.05$ ）。与对照组相比，两个癫痫组的左心房容积指数（LAVi）显著升高（ $P < 0.001$ ），而 A 峰速度和侧壁 E' 峰则显著降低。卡马西平（CBZ）组的左心房容积指数最高，但与治疗持续时间无相关性。相比之下，丙戊酸（VPA）组和左乙拉西坦（LEV）组的治疗持续时间与左心房容积指数呈显著正相关（分别为  $r=0.776$ ,  $P=0.002$ ;  $r=0.571$ ,  $P=0.002$ ）。

结论：癫痫患者使用抗癫痫药物治疗与左心房扩大相关，尤其是使用卡马西平时。发作间期心电图复极无差异表明，单独评估可能不够，这支持在癫痫管理中进行长期心脏监测。

## 2. 急诊科癫痫持续状态患者苯二氮卓类药物剂量评估

Assessment of benzodiazepine dosing in status epilepticus patients in the emergency department

Front Neurol. 2025 Oct 9;16:1645435. doi: 10.3389/fneur.2025.1645435

Aljadeed RI, Alkaf A, Alhajlbrahim D, Alewairdhi H, Assiri GA, Aljadeed R, Almalag H, Kalagi N.

背景：癫痫持续状态（status epilepticus, SE）是一种需要立即处理的医学急症，伴有显著的死亡率和发病率。现行指南建议无论 SE 的类型如何，苯二氮卓类药物（benzodiazepines, BZDs）均应作为初始治疗。尽管已有明确指南，但在临床实践中 BZDs 剂量不足的情况仍然普遍。本研究旨在评估急诊科（ED）接诊的 SE 患者中 BZDs 给药剂量的情况，并探讨 BZDs 给药是否充分与患者预后的关系。

方法：我们进行了一项单中心回顾性研究，纳入 2021 年 1 月至 2024 年 1 月期间因 SE 就诊并在急诊科接受 BZDs 治疗的成年患者（≥18 岁）。主要结局为在本院收治的 SE 患者中，接受不足量 BZDs 治疗的比例。次要结局包括入住重症监护室（ICU）的比例、气管插管需求、机械通气持续时间、出院时的格拉斯哥昏迷评分（GCS）、二线抗癫痫药物的使用情况以及院内死亡率。收集并分析了患者的人口学资料、治疗细节及临床结局。

结果：共纳入 196 例成年患者，仅 17%（n = 34）接受了足量的初始 BZDs 剂量。院前给予 BZDs 的比例为 5%。最常使用的药物为劳拉西泮（lorazepam, 65%），其次为咪达唑仑（midazolam, 20%）和地西泮（diazepam, 15%）。剂量不足率分别为劳拉西泮 77.2%、咪达唑仑 90.0%、地西泮 96.6%。在首次 BZDs 给药后，整体气管插管率为 8.7%，总体院内死亡率为 3.1%，两组间差异无统计学意义（p = 0.166；p = 0.279）。整体气管插管需求率为 8.9%，组间差异亦无统计学意义（p = 0.167）。在需要机械通气的患者中，平均通气时间为 4 天（p = 0.988）。值得注意的是，BZDs 总剂量不足与院内死亡率显著升高相关（4.2% vs. 0%，p = 0.010）。

结论：在 SE 的治疗中，BZDs 剂量不足的现象依然普遍，仅 17% 的患者接受了符合指南推荐的初始剂量。尽管本研究未显示剂量充分性与临床结局之间存在显著差异，但实施院内特定的管理流程以及针对基于体重的 BZDs 给药的教育项目，可能有助于改善 SE 管理中对指南的依从性。

### 3. 预测奥卡西平诱发的成年癫痫患者低钠血症：利用真实世界 CDM 数据进行多中心机器学习分析

Predicting oxcarbazepine-induced hyponatremia in adult epilepsy patients: A multicenter machine learning analysis using real-world CDM data

Seizure. 2025 Oct 16;133:167-174. doi: 10.1016/j.seizure.2025.10.004

Jung G, Lee J, Gho SM, Han Y, Choi B, Cho JW, Kim J, Lee GH.

目的：奥卡西平（OXC）是一种广泛使用的抗癫痫药物（ASM），与低钠血症相关。本研究旨在利用机器学习（ML）模型，对在观察性医疗结果合作组织通用数据模型（OMOP-CDM）中标准化的多中心真实世界数据进行分析，评估 OXC 诱导的重度低钠血症的患病率和危险因素。

方法：我们利用韩国两家三级医院的 OMOP-CDM 数据进行了一项回顾性队列研究。纳入了服用 OXC 的成年癫痫患者，重度低钠血症定义为血清钠浓度 ≤128 mmol/L。进行了两项预测实验：（1）XGBoost 模型的单机构训练和外部验证；（2）五种机器学习算法的多中心训练和评估，包括 XGBoost、随机森林、支持向量机、逻辑回归和朴素贝叶斯。使用 SHAP（SHapley 加法解释）值进行模型解释。

结果：在 2253 名患者中，重度低钠血症的患病率为 8.4%。在实验 1 中，XGBoost 表现出较强的内部性能（AUROC 为 0.82），但外部性能有所下降（AUROC 为 0.72）。在实验 2 中，基于多中心数据训练的

XGBoost 取得了最高的 AUROC (0.83) 和 F1 分数 (0.41) , 优于其他模型。SHAP 分析确定了关键预测因素, 包括丙戊酸盐的使用、利尿剂、高 OXC 剂量、年龄和中风史。其他药物如  $\beta$  受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、催眠药和其他抗癫痫药物 (如左乙拉西坦、普瑞巴林、拉考沙胺) 也会增加风险。

结论: 利用多中心 CDM 数据, XGBoost 对 OXC 诱导的重度低钠血症表现出稳健的预测性能。基于 SHAP 的解释揭示了临床相关的危险因素, 为癫痫护理中个性化监测策略的实施提供了支持。

#### 4.肾功能和血红蛋白独立预测癫痫患者左乙拉西坦暴露量: 一项多因素回归研究

Renal Function and Hemoglobin Independently Predict Levetiracetam Exposure in Epilepsy Patients: A Multifactorial Regression Study

Drug Des Devel Ther. 2025 Oct 17;19:9415-9423. doi: 10.2147/DDDT.S553644

Jiang X, Xiong F, Lin Z, Huang X.

目的: 探讨影响癫痫患者左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 血药浓度的关键因素, 并建立 LEV 稳态谷浓度的预测模型。

方法: 回顾性收集单中心 130 例癫痫患者的临床资料, 共包含 175 份稳态谷浓度血样。采用单因素分析和多元线性回归模型系统评估人口学特征、生化指标及合并用药对 LEV 浓度/剂量比 (C/D) 的独立影响。模型的稳健性通过 Bootstrap 方法 (重复抽样 1000 次) 进行验证。

结果: 肌酐清除率 (Ccr) 是最强的独立预测因子 (非标准化  $\beta = -0.168$ ,  $p < 0.001$ ) , Ccr 每增加 1 mL/min, C/D 下降  $0.168 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}/(\text{g}\cdot\text{d}^{-1})$ 。血红蛋白 (HGB) 显示次要的负相关 (非标准化  $\beta = -0.070$ ,  $p < 0.05$ ), HGB 每下降 1 g/L, C/D 增加  $0.070 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}/(\text{g}\cdot\text{d}^{-1})$ 。Bootstrap 验证证实了这些系数的稳定性 (95% CI: Ccr [-0.221, -0.123], HGB [-0.140, -0.008]) 。最终预测方程为:  $C/D_{\text{pred}} [\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}/(\text{g}\cdot\text{d}^{-1})] = 37.759 - 0.168 \times \text{Ccr (mL/min)} - 0.070 \times \text{HGB (g/L)}$  (调整  $R^2 = 0.440$ ,  $p < 0.001$ ) 。

结论: 常规临床指标 Ccr 与 HGB 是影响 LEV 暴露的核心因素。本模型定量描述了其对 LEV 稳态谷浓度的独立影响, 为解释 LEV 药代动力学个体差异提供了新见解, 并为个体化给药策略提供了潜在工具, 尤其适用于药物治疗监测条件受限的地区。然而, 其推广性仍需通过后续外部验证和前瞻性多中心研究进一步证实。

#### 5.利用治疗药物监测记录比较人工智能与群体药代动力学模型预测抗癫痫药物浓度的研究

A Comparison of AI and Population PK Models to Predict the Concentrations of Antiepileptic Drugs Using Therapeutic Drug Monitoring Records

Clin Transl Sci. 2025 Oct;18(10):e70353. doi: 10.1111/cts.70353

Chung TK, Lee H.

群体药代动力学 (PK) 模型通常用于预测药物浓度, 但人工智能 (AI) 模型因其无需数学假设就能识别复杂模式的能力而备受关注。本

研究利用四种抗癫痫药物 (AEDs) 的治疗药物监测 (TDM) 记录, 比较了 AI 模型和群体 PK 模型的预测性能, 这四种药物分别是卡马西平 (CBZ)、苯巴比妥 (PHB)、苯妥英 (PHE) 和丙戊酸 (VPA)。此外, 我们还使用最准确的模型分析了影响药物浓度预测的关键协变量。我们从首尔国立大学医院 2010-2021 年的 TDM 报告中提取了 CBZ、PHB、PHE 和 VPA 的浓度数据, 以及患者的诊断和实验室检查结果。将 10 种 AI 模型 (包括集成模型和深度学习模型) 的预测性能与已发表的群体 PK 模型进行了比较。AI 模型的预测性能总体上优于群体 PK 模型。表现最佳的 AI 模型, 如 Adaboost、极端梯度提升 (eXtreme Gradient Boosting) 和随机森林 (Random Forest), 对于 CBZ、PHB、PHE 和 VPA 的均方根误差值 (分别为 2.71、27.45、4.15 和 13.68 $\mu\text{g/mL}$ ) 低于群体 PK 模型 (分别为 3.09、26.04、16.12 和 25.02 $\mu\text{g/mL}$ )。影响最大的协变量是上次给药后的时间。AI 模型, 特别是集成方法, 表现出强大的预测性能, 可能有助于 AED 的个体化给药, 在减少不良反应的同时改善治疗效果。

## 6.目前在妊娠期如何监测左乙拉西坦单药治疗? 一项系统综述

How is Levetiracetam Monotherapy Currently Monitored in Pregnancy? A Systematic Review

Clin Pharmacokinet. 2025 Oct 21. doi: 10.1007/s40262-025-01580-7

Rademaker T, Goo Y, Soh MC, Pasupathy D, Wong C, Bleasel A, Alffenaar JW.

背景: 左乙拉西坦是妊娠期常用的抗癫痫药物, 在该场景下具有明确的安全性。与妊娠相关的药代动力学变化可能导致妊娠期左乙拉西坦水平降低和癫痫发作频率增加。左乙拉西坦血药浓度的治疗药物监测 (TDM) 可能有助于剂量调整。尽管左乙拉西坦 TDM 在妊娠期被广泛应用, 但仍缺乏完善的指南, 导致 TDM 的使用存在异质性。

目的: 本综述旨在深入了解妊娠期所采用的左乙拉西坦 TDM 策略。

方法: 通过 Ovid 平台对 MEDLINE、Embase、APA PsycINFO 和 Cochrane 中央对照试验注册库进行了截至 2025 年 4 月 17 日的系统检索。若研究提供了妊娠期左乙拉西坦的给药剂量、浓度、监测、疗效或安全性相关数据, 则符合纳入标准。对所有文章进行偏倚风险评估, 并提取相关数据。

结果: 纳入的 10 项研究显示, 妊娠期癫痫监测、TDM 策略和剂量调整存在显著差异。研究描述了妊娠期癫痫发作频率增加的情况。然而, 关于左乙拉西坦对母体和胎儿安全性的数据有限。

结论: 本综述强调了妊娠期左乙拉西坦 TDM 策略的异质性。妊娠期的药代动力学变化需要调整剂量以维持对癫痫发作的控制, 但目前尚无标准化的 TDM 方案。未来的研究应致力于标准化 TDM 策略、验证目标浓度阈值以及评估母体和胎儿的长期安全性。



## 7.抗癫痫药物与骨骼健康

Antiseizure Medications and Bone Health.

Neurol Ther. 2025 Oct;14(5):1827-1844. doi: 10.1007/s40120-025-00805-y.

Paula V Gaete, Valentina Cuellar-Rodríguez, Carlos O Mendivil

癫痫通常需要使用抗癫痫药物 (ASM) 治疗。随着这一人群预期寿命的逐步提高, 患者更容易暴露于潜在的副作用, 其中一些影响骨组织。在这里, 我们回顾了 ASM 对骨生物学的当前知识。细胞色素 P450 诱导剂降低血清中活性维生素 D 的浓度, 增加甲状旁腺激素 (PTH) 的分泌, 从而促进骨吸收。丙戊酸也降低活性维生素 D, 但除此之外还通过不同途径激活破骨细胞并损害成骨细胞功能。尽管机制尚不清楚, 托吡酯与骨矿物质密度降低和 PTH 增加相关。左乙拉西坦具有非常良好的骨代谢特征。拉考沙胺和拉莫三嗪与其他钠通道阻滞剂相比, 对骨组织的影响更小。应尽可能优先选择这些对骨生物学影响较小的 ASM。每位接受高风险 ASM 治疗的癫痫患者都应进行骨折风险评估。

## 8.拉莫三嗪和左乙拉西坦的唾液浓度是否与临床结果相关?

Is the salivary concentration of lamotrigine and levetiracetam associated with clinical outcome?

Epilepsy Behav. 2025 Oct;171:110595. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110595.

Vassallo P, Choong E, Aícua-Rapún I, Stampfli C, André P, Rossetti AO, Buclin T, Decosterd LA, Novy J.

引言: 抗癫痫药物 (ASM) 的血浆浓度与唾液浓度之间的相关性已得到充分证实, 但其变异性限制了基于唾液的治疗药物监测 (TDM) 的接受度。我们分析了左乙拉西坦和拉莫三嗪的唾液浓度与疗效及耐受性之间的相关性。

方法: 在两年内采集了血液和唾液样本。无发作状态定义为发作间期达到治疗前最长发作间期的三倍或至少一年无发作且治疗方案未变。在随访期间评估不良反应。根据治疗反应和不良反应, 对拉莫三嗪和左乙拉西坦的唾液和血浆浓度在各组间进行了比较。采用二元逻辑回归分析反应和不良事件的预测因素。

结果: 在 296 名癫痫患者中, 84 名 (28%) 实现了无发作。这些患者年龄较大, 主要接受单药治疗, 且抗癫痫药物试验次数较少。27 名患者 (9%) 报告了不良反应, 且癫痫发病年龄较大。无发作的拉莫三嗪使用者剂量较低 (中位数 2 毫克/千克对比 3.3 毫克/千克,  $p = 0.07$ ), 血浆和唾液浓度也较低 (中位数血浆浓度 2.6 毫克/升对比 3.9 毫克/升,  $p = 0.026$ ; 中位数唾液浓度 1.4 毫克/升对比 2.4 毫克/升,  $p = 0.011$ )。拉莫三嗪剂量、浓度与不良事件之间未发现关联。报告不良反应的左乙拉西坦使用者唾液浓度较高 (中位数 20 毫克/升对比 14.40 毫克/升,  $p = 0.04$ ), 而无发作者唾液浓度无差异, 尽管剂量和血浆浓度有所不同。

结论: 本研究突显了唾液治疗药物监测的临床意义, 将唾液药物浓度与拉莫三嗪的治疗反应以及左乙拉西坦的不良反应联系起来。唾液中抗癫痫药物的浓度可能补充血浆治疗药物监测, 从而增强个体化治疗。

## 9.中国癫痫患儿奥卡西平活性代谢物群体药动力学模型的外部验证

External validation of population pharmacokinetic models of oxcarbazepine active metabolite in Chinese children with epilepsy

Eur J Clin Pharmacol. 2025 Oct;81(10):1439-1449. doi: 10.1007/s00228-025-03875-x.

Wu R, Li X, Wu Y, Zhao Z, Feng W, Mei S.

目的：利用外部数据集评估已发表的奥卡西平（OXC）活性代谢产物 10, 11-二氢-10-单羟基卡马西平（MHD）群体药代动力学模型在中国癫痫儿童中的预测性能。

方法：采用来自 185 名中国癫痫患儿的 231 个浓度值进行外部验证。在 PubMed、Embase 和 Web of Science 数据库中检索已发表的儿童奥卡西平活性代谢产物 MHD 的群体药代动力学（PPK）模型。根据发表年份检索到的 7 个模型分别标记为 A 至 G。采用预测误差、视觉预测检查和正态预测分布误差检验来评估模型的外推性能。应用贝叶斯预测方法确定先验浓度对模型预测性能的影响。

结果：共检索到七种 MHD PPK 模型。模型 A、D、E 和 G 在基于预测的诊断和视觉预测检查中表现出良好的预测性能。归一化预测分布误差检验表明，没有一个模型适合描述我们的数据。贝叶斯预测在有一个先验观测值的情况下显著提高了所有模型的预测性能。

结论：已发表的奥卡西平（OXC）的多剂量药代动力学（MHD）群体药代动力学（PPK）模型在对中国癫痫患儿进行外推时，预测性能差异很大。贝叶斯预测显著提高了模型的预测性能，可能有助于奥卡西平剂量的个体化定制。

# 临床研究

## 1. 贝西卡林用于治疗发育性和癫痫性脑病中的癫痫发作：一项 1b/2a 期试验 (PACIFIC)

Bexicaserin for the treatment of seizures in developmental and epileptic encephalopathies: A phase 1b/2a trial (PACIFIC)

Epilepsia. 2025 Oct 24. doi: 10.1111/epi.18689

Dlugos DJ, Scheffer IE, French JA, Vossler DG, Orevillo C, Polega S, Kaye R; and the LP352-201 Study Investigators.

目的：本项随机、双盲、1b/2a 期临床试验旨在评估口服贝西卡林与安慰剂相比，在治疗患有发育性和癫痫性脑病 (DEEs) 的青少年及成人癫痫发作方面的安全性、耐受性和有效性。

方法：符合条件的参与者均被诊断为 DEE，年龄在 12-65 岁之间，且正在服用 1-4 种伴随的抗癫痫药物。治疗组（贝西卡林与安慰剂的比例为 4:1）的随机分组按 DEE 类型（Dravet 综合征[DS]、Lennox-Gastaut 综合征[LGS]或其他 DEE）进行分层。在 28 天的基线期之后，治疗期包括 15 天的灵活加量期（每日三次，分别为 6、9 或 12 毫克，每种剂量持续 5 天）以及以最高耐受剂量进行的 60 天维持期。主要终点为安全性（不良事件）和可计数的运动性癫痫发作频率较基线的变化。

结果：分别有 43 名和 9 名参与者被分配至贝西卡林治疗组和安慰剂组，并接受了至少 1 剂药物（安全集）；35 名贝西卡林组参与者和 9 名安慰剂组参与者完成了加量过程，进入维持期，且在维持期内进行了至少 1 次癫痫发作测量（全分析集）。43 名接受贝西卡林治疗的参与者中，有 28 名（65.1%），以及安慰剂组 9 名参与者中，有 3 名（33.3%）报告了与药物相关的治疗期间出现的不良事件（TEAEs）；43 名参与者中，有 7 名（16.3%）在加量期间因 TEAE 停用贝西卡林，43 名中有 2 名（4.7%）在维持期停用，最常见的原因是嗜睡。贝西卡林组可计数的运动性癫痫发作频率的中位降低率为-59.8%，安慰剂组为-17.4%；在各类 DEE 中均观察到贝西卡林带来的发作减少（DS 为-74.6%；LGS 为-50.8%；其他 DEE 为-65.5%）。治疗期间发作减少≥50%的参与者比例（应答者分析）在贝西卡林组为 60.0%，安慰剂组为 33.3%。

意义：贝西卡林具有良好的耐受性，且能使多种 DEE 患者的可计数运动性癫痫发作频率出现具有临床意义的降低。这种新颖的试验设计可能会扩大此前被排除在临床试验之外的患者的治疗可及性。

## 2. 丙戊酸钠单药治疗失败后不同联合抗癫痫药物治疗疗效的比较研究

A comparative study on the efficacy of different combinational anti-seizure medication therapies following valproate monotherapy failure

Acta Epileptol. 2025 Oct 14;7(1):48. doi: 10.1186/s42494-025-00233-3

Yan R, Zhang H, He J, Liu W, Hao N, Zhang E, Chen Y, Ou Z, Wu X, Zhou D.

背景：丙戊酸钠（VPA）被公认为是癫痫患者（PWE）的一线治疗药物。然而，目前的研究缺乏证据来确定丙戊酸钠单药治疗失败后最佳的附加药物。拉莫三嗪（LTG）、左乙拉西坦（LEV）、奥卡西平（OXC）、托吡酯（TPM）和卡马西平（CBZ）也对癫痫发作具有广谱活性。本研究旨在比较不同抗癫痫药物组合对丙戊酸钠单药治疗失败后的癫痫患者的治疗效果。

方法：将研究对象分为五组：VPA+LTG 组、VPA+LEV 组、VPA+TPM 组、VPA+OXC 组和 VPA+CBZ 组。每组根据发作类型进一步细分：全身性发作、局灶性发作或未知发作。采用方差分析、 $\chi^2$ 检验和 Kaplan-Meier 生存分析比较这五组的疗效。

结果：本研究共纳入 2656 例癫痫患者。对于全身性癫痫患者，VPA 联合 LTG、OXC、LEV、TPM、CBZ 的  $\geq 50\%$  缓解率分别为 89.6%、81.0%、77.9%、77.7% 和 75.9%。LTG 组的疗效显著高于 LEV 组、TPM 组和 CBZ 组 ( $P < 0.05$ )。对于局灶性癫痫患者，LTG、OXC、LEV、TPM、CBZ 的  $\geq 50\%$  缓解率分别为 86.3%、88.9%、79.3%、75.9% 和 74.8%；其中 OXC 组的疗效显著优于 LEV 组、TPM 组和 CBZ 组 ( $P < 0.05$ )。

结论：在这项真实世界研究中，我们评估了五种抗癫痫药物作为附加疗法用于丙戊酸钠单药治疗失败的癫痫患者的效果。研究结果表明，联合使用 LTG 可能对全身性癫痫患者更有效，而联合使用 OXC 可能对局灶性癫痫患者更有效。

### 3. 单剂量夜间左乙拉西坦治疗中心颞区棘波自限性癫痫的安全性和有效性：一项随机临床试验

Safety and efficacy of one-dose nocturnal levetiracetam for the treatment of self-limited epilepsy with centrottemporal spikes: a randomized clinical trial.

Sci Rep. 2025 Oct 1;15(1):34302. doi: 10.1038/s41598-025-11906-x.

Lijuan Fan, Yajun Shen, Jinxiu Zhang, Xiaoqian Wang, Yang Li, Xueyi Rao, Haorui Liu, Jun Chen, Jianjun Wang, Xue Gong, Xin Tong, Jing Gan, Jielan Zhou, Rong Luo

中心颞区棘波相关的自限性癫痫（SeLECTS）虽然发作频率低，但可能引发行为问题，需要更可接受且有效的干预方案。我们旨在比较不同左乙拉西坦给药方法对 SeLECTS 的疗效、依从性和安全性。

我们开展了一项前瞻性、开放标签的非劣效性研究；192 名 SeLECTS 患儿被随机分为三组：A 组（65 例）傍晚服用日剂量的 2/3，早晨服用 1/3；B 组（62 例）夜间单次服用；C 组（65 例）每日分两次服用等量剂量。治疗 6 个月和 12 个月后，A 组和 B 组在癫痫控制和脑电图正常化率方面均不劣于 C 组。B 组所需有效剂量最低，而 C 组血药浓度较高 ( $P < 0.05$ )。与 C 组相比，B 组在品行问题、身心问题和焦虑方面的 Conners 家长症状问卷得分较低 ( $P < 0.05$ )。A 组和 B 组的满意度和依从性均高于 C 组 ( $P < 0.05$ )，不良事件无差异。

综合来看，这些结果表明对于 SeLECTS 患者而言，夜间单次服用左乙拉西坦可确保疗效，并提高用药依从性和满意度。

#### 4.抗癫痫药物对癫痫患者血脂谱和体重的影响：系统评价与荟萃分析

Effects of Antiseizure Medications on Lipid Profile and Weight in Patients with Epilepsy: A Systematic Review with Meta-analysis.

CNS Drugs. 2025 Oct 1. doi: 10.1007/s40263-025-01231-2.

Paweł Chochół, Natalia Arturo, Paweł Marek Łajczak, Aisha Rizwan Ahmed, Aishwarya Koppanatham, Thomas C Varkey

背景与目的：癫痫患者常长期服用抗癫痫药物（ASMs），但可能伴随不同的代谢和心血管风险，包括高脂血症和体重变化。本系统综述和荟萃分析评估了不同 ASMs 对癫痫患者血脂谱和体重变化的影响。本文还提供了对不同患者亚组安全性的详细见解，以及治疗持续时间的影响，这在之前显示结果不一致的个体研究中代表性不足。

方法：从起始日期至 2024 年 6 月，在 PubMed、Scopus 和 Cochrane Central 数据库中检索了比较癫痫患者接受≥3 个月 ASM 单药治疗与健康对照组后血脂异常的研究。主要结局指标为总胆固醇（TC）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL）水平。次要终点指标为高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯和体重指数（BMI）。采用随机效应模型计算平均差异（MD）和标准化平均差异（SMD）。进一步根据成人、儿童人群以及治疗持续时间，并在可行时进行敏感性分析。

结果：总共纳入 28 项研究，涉及 2231 名患者和 1582 名健康对照，进行此项荟萃分析。在所有患者亚组中，引入卡马西平后不久观察到总胆固醇（TC）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL）的显著变化{TC 标准化平均差（SMD）1.23 [95%置信区间（CI）0.93-1.54]；LDL SMD 1.00 [95% CI 0.70-1.30]}，以及奥卡西平[TC SMD 1.0 (95% CI 0.67-1.34)]、苯妥英[TC 0.72 (95% CI 0.37-1.06)；LDL SMD 0.41 (95% CI 0.03-0.79)]和丙戊酸在成人长期治疗中的显著变化。拉莫三嗪可随时间推移降低 LDL 水平[成人平均差（MD）-5.15 (95% CI - 9.51 to - 0.80)]。左乙拉西坦对血脂谱无影响。在儿童群体和成人中，丙戊酸治疗可导致体重指数（BMI）增加[MD 0.58 (95% CI 0.01-1.16)]，常见于长期治疗[MD 2.73 (95% CI 1.77-3.69)]。缺乏足够数据以评估大多数其他已批准的抗癫痫药物（ASM）。

结论：个体抗癫痫药物可能对癫痫患者的整体代谢和心血管风险状况产生影响。这项系统评价和荟萃分析表明，服用卡马西平或奥卡西平的患者在治疗初期需要监测总胆固醇和低密度脂蛋白，以及服用苯妥英和长期丙戊酸治疗的成年人。拉莫三嗪与成年人血脂水平的降低有关，而左乙拉西坦对血脂谱无影响。此外，在长期服用丙戊酸治疗的儿童和成年人中常见体重增加。定期进行血脂检测在评估和减轻抗癫痫药物的代谢风险方面可发挥重要作用，应在临床实践中实施。



## 5.美国学术医疗中心对患有癫痫和非癫痫的孕妇使用抗癫痫药物的临床实践

Prescribing Practices of Antiseizure Medications at US Academic Medical Centers for Pregnant People With and Without Epilepsy.

Neurology. 2025 Oct 21;105(8):e214219. doi: 10.1212/WNL.00000000000214219.

P Emanuela Voinescu, Jordan Seliger, Elizabeth E Gerard, Angela K Birnbaum, Emily L Johnson, Page B Pennell, Jeffrey J Tsai, Audrey Nath, Claire S Jacobs, Barbara Mcelwee Decker, Temenuzhka G Mihaylova, Laveena Singla, Heidi M Munger Clary, Jennifer Cavitt, Evan Gedzelman, Mona Sazgar, Suparna Krishnaiengar, Katherine Zarroli, Felicia Smith, Anna Serafini, Julie Hanna, Naymee Velez-Ruiz, Debra Moore-Hill, Kimford J Meador

目的：评估对患有和未患有癫痫的孕妇使用抗癫痫药物（ASM）的最新处方实践，以及对于患有难治性全身性癫痫的患者在一线 ASM 之外的开处方者的偏好。

方法：一项回顾性调查从 20 个美国三级中心（2021 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日）提取了患有和未患有癫痫的孕妇使用 ASM 处方的电子医疗数据。第二项调查询问癫痫学家在拉莫三嗪和左乙拉西坦失败后，对患有全身性癫痫的女性选择下一线 ASM。

结果：最终分析包括 17 个中心，378,808 名被开具抗癫痫药物（ASM）的孕妇，其中 12,908 名患有癫痫，365,900 名没有癫痫。主要发现如下：（1）苯二氮䓬类药物是最常开具的 ASM 组（12.13%）；（2）加巴喷丁是第二常开具的 ASM（4.16%）；（3）在患有癫痫的孕妇中，左乙拉西坦（28.28%）、拉莫三嗪（15.61%）和加巴喷丁（11.12%）是最常见的暴露药物；（4）该组中其他常见的 ASM 包括托吡酯（5.86%）、奥卡西平（3.32%）、拉考沙胺（2.93%）和唑尼沙胺（2.90%）；（5）丙戊酸的使用率较高，有 492 名（3.81%）癫痫暴露患者和 1,419 名总体患者。32 名美国癫痫学家调查受访者中，选择唑尼沙胺和拉考沙胺作为女性广泛性癫痫患者的二线 ASM 选择。

讨论：尽管丙戊酸已知有致畸性，但在妊娠期间使用仍然普遍。许多在妊娠期间常用的抗癫痫药物缺乏充分的安全性信息。

## 6.新诊断的局灶性癫痫患者对抗癫痫药物的治疗反应

Treatment Response to Antiseizure Medications in People With Newly Diagnosed Focal Epilepsy.

JAMA Neurol. 2025 Oct 1;82(10):1022-1030. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.2949.

Sarah N Barnard, Zhibin Chen, Manisha Holmes, Andres M Kanner, Manu Hegde, Ruben Kuzniecky, Daniel Lowenstein, Jacqueline A French; Human Epilepsy Project (1) Investigators

重要性：癫痫影响全球约 6500 万人，其中 60%患有局灶性癫痫发作。对于患有局灶性癫痫的人群，预测其癫痫发作反应和抗癫痫药物（ASM）的耐药性仍然困难。

目标：使用国际抗癫痫联盟公认的定义，描述新诊断的癫痫患者使用抗癫痫药物（ASMs）治疗后的短期和长期反应。

设计、设置和参与者：《人类癫痫项目》是一项国际性、前瞻性、观察性队列研究，于 2012 年至 2020 年间对确诊为癫痫新患者进行长达 6 年的随访。数据于 2023 年至 2024 年进行分析。《人类癫痫项目》在美国、澳大利亚和欧洲的 34 家三级癫痫中心进行。参与者为在开始使用 ASMs 治疗后的 4 个月内确诊为癫痫新患者，年龄在 12 至 60 岁之间。数据于 2024 年 2 月至 2024 年 7 月进行分析。

主要结果和指标：主要结果是无发作，定义为 12 个月无发作期或 3 倍于最长的治疗前无发作间隔，以较长者为准。治疗反应分为敏感、意味着在 2 次或更少的足够 ASM 试验中实现无发作；耐药，意味着有 2 次或更多的足够 ASM 试验失败；或不确定（既非治疗敏感也非耐药）。

结果：在 448 名入组参与者中，267 名 (59.6%) 为女性，中位（四分位间距）参与者年龄在治疗开始时为 32 岁 (21-44 岁)。中位（四分位间距）随访时间为 3.13 年 (2.33-3.55 年)。大多数实现了无发作 (448 名参与者中的 267 名[59.6%])，且大多未复发 (223 名[83.5%])。有 245 名参与者对治疗敏感 (54.7%)，102 名参与者对治疗耐药 (22.8%)，101 名参与者的治疗结果不确定 (22.5%)。在治疗敏感参与者中，大多数 (217 名[89.3%]) 对单药治疗有反应，其中一半 (121 名[49.4%])，或占整个队列的 27%) 在首次使用抗癫痫药物时实现了无发作。在治疗的第一年，251 名参与者 (63%) 出现持续或恶化的发作。首次无发作中位时间为 12.1 个月 (95% CI, 9.7-16.1)。对于从未复发者，这一时间更早 (中位时间, 2.2 个月; 95% CI, 0.8-3.2)，而对于复发者，这一时间为 7.4 个月 (95% CI, 4.0-10.7)。与频繁发作相比，治疗前的发作频率较低者治疗抵抗的可能性降低了 0.30 倍 (风险比, 0.30; 95% CI, 0.14-0.64;  $P=.002$ ; Holm-Bonferroni 校正  $P=.006$ )。自我报告有共病心理障碍的参与者治疗抵抗的可能性是无此情况者的 1.78 倍 (相对风险, 1.78; 95% CI, 1.26-2.52;  $P=.001$ )。

结论与相关性：在人类癫痫项目多中心前瞻性队列研究中，大多数新诊断的癫痫患者需要超过一年和超过一种抗癫痫药物才能实现无发作。对于治疗前频繁发作的患者，可以更早地识别出药物耐药性，并且在癫痫诊断时存在精神科合并症病史是一个重要的预后因素。

## 7.妊娠期癫痫患者左乙拉西坦与拉莫三嗪单药治疗产后抑郁发生率的比较分析

Comparative analysis of postpartum depression incidence in patients with epilepsy on levetiracetam or lamotrigine monotherapy during pregnancy

Epilepsy Behav. 2025 Oct;171:110599. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110599.

Li KX, Purandare M, Lemley R, McElrath TF, Shashkova E, Pennell PB, Dworetzky BA, Voinescu PE.

本研究旨在探究在妊娠期接受单药治疗的癫痫患者中，使用拉莫三嗪 (LTG) 或左乙拉西坦 (LEV) 这两种常见抗癫痫药物 (ASM) 的产后抑郁 (PPD) 发生率是否存在差异，这两种药物对情绪的影响不同。

这是一项观察性研究，研究对象为 2018 年 1 月至 2022 年 6 月期间在布莱根妇女医院癫痫 - 产科诊所接受监测的 84 例妊娠。收集了患者的人口统计学信息、病史、癫痫发作类型和频率以及产后情绪状况等临床资

料。在分析的 84 例妊娠中，有 10 例（11.9%）出现了产后抑郁，其判断依据是产后约六周时爱丁堡产后抑郁量表（EPDS）得分 $\geq 10$  分。我们发现，两种抗癫痫药物的产后抑郁发生率无显著差异（ $P = 1.0$ ）：使用拉莫三嗪单药治疗的妊娠中有 10.4% 出现产后抑郁，而使用左乙拉西坦单药治疗的妊娠中有 13.9% 出现产后抑郁。分析表明，妊娠期使用抗抑郁药和非白人种族可能增加产后抑郁风险，而母乳喂养和经产妇可能具有一定的保护作用。

总之，尽管加巴喷丁和左乙拉西坦这两种抗惊厥药物对情绪的影响不同，但我们发现接受加巴喷丁单药治疗的患者和接受左乙拉西坦单药治疗的患者在 PPD 发病率方面没有差异。

## 8.左乙拉西坦治疗特发性全身性癫痫的肌阵挛性发作：系统回顾和荟萃分析

Levetiracetam for myoclonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A systematic review and meta-analysis

Epilepsy Behav. 2025 Oct;171:110512. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110512.

Pereira ARO, Leão IA, Dias LA, Moura RF.

目的：左乙拉西坦（LEV）是一种抗癫痫药物（ASM），用于局灶性癫痫发作，并作为某些全身性癫痫的辅助治疗。在本项荟萃分析中，我们旨在比较左乙拉西坦与其他抗癫痫药物在肌阵挛性癫痫（尤其是青少年肌阵挛癫痫）患者中的疗效和安全性。

方法：我们系统检索了 Pubmed/MEDLINE、EMBASE、Cochrane Central、CAPES 期刊门户和 ICTRP，查找从建库至 2024 年 1 月期间有关肌阵挛或青少年肌阵挛癫痫（JME）综合征的 IGE 患者的研究，比较左乙拉西坦（LEV）与其他抗癫痫药物（ASMs）的试验和队列研究。

结果：18 项研究，包括 2189 名患者，符合纳入标准。15 项研究将左乙拉西坦与丙戊酸钠进行了比较，10 项研究将左乙拉西坦与拉莫三嗪进行了比较，2 项研究将左乙拉西坦与安慰剂进行了比较，4 项研究将左乙拉西坦与托吡酯进行了比较。在随机对照试验（OR = 0.77; 95% CI: 0.39 至 1.55;  $p = 0.47$ ）和非随机对照试验组（OR = 0.94; 95% CI: 0.62 至 1.44;  $p = 0.78$ ）中，左乙拉西坦与丙戊酸钠的无发作率均无显著差异。在非随机对照试验组中，左乙拉西坦比拉莫三嗪（OR = 2.22; 95% CI: 1.61 至 3.05;  $p < 0.001$ ）、托吡酯（OR: 1.93; 95% CI: 1.10 至 3.36;  $p < 0.05$ ）和安慰剂（OR: 4.88; 95% CI: 1.73 至 13.77,  $p < 0.05$ ）更有可能与无发作相关。

结论：左乙拉西坦可用于治疗 IGE 中的肌阵挛性癫痫发作。左乙拉西坦在孕期的安全性以及其与丙戊酸钠相似的疗效表明，有生育能力的人群最有可能从中获益。

## 9.优化治疗性血浆置换中的抗癫痫药物管理：一份实用病例报告

Optimizing anti-seizure medication management in therapeutic plasma exchange: A practical case report.

Transfus Apher Sci. 2025 Oct;64(5):104239. doi: 10.1016/j.transci.2025.104239.

Valentin Coirier, Marie Gallais, Adrien Benard, Dragos-Mihai Maliia, Joanna Bourguine, Bénédicte Franck

治疗性血浆置换（TPE）是一种广泛用于治疗多种疾病的程序。然而，其对药物清除的影响研究不足。在重症监护环境中，治疗窗口通常狭窄但至关重要，需要优化药物疗效。本病例报告详细描述了一例难治性状态癫痫发作的新发病例，该病例需要同时使用四种抗癫痫药物并实施 TPE。我们在 TPE 治疗前后的药物监测中，首次描述了咪达唑仑和丙泊酚在 TPE 过程中的清除率（清除率低），并证实了关于左乙拉西坦和苯妥英的现有数据。在危重患者中，窄治疗指数药物与血浆置换的联合使用需要密切的药物监测。

# 新药（中草药）

## 1.阿魏酸通过调节小鼠海马白细胞介素-1 $\beta$ 水平和抗氧化能力减轻癫痫发作严重程度并增强丙戊酸盐和卡马西平的抗癫痫效果

Ferulic Acid Attenuates Seizure Severity and Enhances Valproate and Carbamazepine Seizure Preventing Efficacy by Regulating Hippocampal Interleukin-1 $\beta$  Level and Antioxidant Capacity in Mice

Oxid Med Cell Longev. 2025 Oct 10;2025:8832818. doi: 10.1155/omcl/8832818

Taheri E, Hassanpourezatti M.

癫痫是一种神经系统疾病，其特征为多次短间隔的癫痫发作；当其在脑内引起氧化应激和炎症反应时，往往会发展为耐药性癫痫。阿魏酸（ferulic acid, FA）是一种植物酚类物质，具有抗氧化、抗炎和神经保护作用，在传统医学中被用于治疗神经退行性疾病。本研究评估了 FA（20 或 80 mg/kg）单独使用，以及 FA（20 mg/kg）与丙戊酸（valproate, VPA）或卡马西平（carbamazepine, CBZ）联合使用，对最大电休克诱导癫痫发作（maximal electroshock seizures, MES）小鼠模型的影响，并检测其与海马区白介素-1 $\beta$ （interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ）浓度及总抗氧化能力（total antioxidant capacity, TAC）的关系。25–30 g 的雄性 NMRI 小鼠在 MES 实验前腹腔注射生理盐水（1 mL/kg）、FA（20 或 80 mg/kg）、地西洋（diazepam, D）（20 mg/kg）、VPA（200 mg/kg）、CBZ（10 mg/kg）、FA（20 mg/kg）+VPA（200 mg/kg）及 FA（20 mg/kg）+CBZ（10 mg/kg）。记录后肢强直伸展（HLE）持续时间、烟囱攀爬时间及握力。随后处死小鼠，取出海马并匀浆，检测 IL-1 $\beta$  水平及 TAC。

结果显示，FA（20 和 80 mg/kg）显著缩短 HLE 持续时间，并防止了癫痫发作引起的海马 IL-1 $\beta$  升高及抗氧化能力下降。此外，FA（20 mg/kg）通过调节海马 IL-1 $\beta$  水平及抗氧化能力，增强了 VPA 和 CBZ 的抗癫痫效应。

研究结果提示，FA 具有抗癫痫作用，并可通过调节海马区 IL-1 $\beta$  和抗氧化能力改善 VPA 和 CBZ 的疗效。

## 2.三七花提取物通过恢复谷氨酸稳态减轻戊四氮诱发的癫痫

Panax notoginseng Flower Extract Attenuates Pentylentetrazole-Induced Epilepsy by Restoring Glutamate Homeostasis

Brain Sci. 2025 Oct 15;15(10):1110. doi: 10.3390/brainsci15101110

Zhao Y, Zhu F, Xie J, Wang Y, Matsabisa M, Tang M.



目的：三分之一的患者使用抗癫痫药物无法充分控制癫痫发作。因此，仍然迫切需要更安全、更有效的治疗策略。研究证据表明，三七花可能具有潜在的抗癫痫特性。本研究旨在探讨三七花（PNF）提取物在慢性戊四唑（PTZ）点燃的小鼠模型中的神经保护和抗癫痫作用，并探究其潜在机制，重点关注谷氨酸稳态。

方法：通过反复腹腔注射亚惊厥剂量的 PTZ，在 ICR 小鼠中诱导慢性癫痫。点燃成功后，小鼠口服给予 PNF（1.5 g/kg 或 3 g/kg），持续 30 天。采用 Racine 量表对癫痫发作行为进行评分。研究了神经元存活情况、全身和脑内细胞因子、海马谷氨酸水平（采用在体微透析结合 LC-MS/MS 分析）以及与谷氨酸稳态相关的蛋白——谷氨酸转运体-2（GLT-1）、谷氨酸-天冬氨酸转运体-1（GLAST）和谷氨酰胺合成酶（GS）。

结果：PNF 处理显著降低了 PTZ 点燃小鼠的癫痫发作严重程度，并恢复了皮质和海马 CA1 区的神经元核（NeuN+）细胞神经元数量。PNF 通过降低 PTZ 小鼠血清和脑中的白细胞介素-1 $\beta$ （IL-1 $\beta$ ）、白细胞介素-6（IL-6）和肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）水平，同时增加白细胞介素-10（IL-10），减轻了全身炎症和神经炎症。PNF 减少了海马谷氨酸的积累，并上调了因 PTZ 刺激而改变的 GLT-1、GLAST 和 GS 的表达。

结论：PNF 提取物在 PTZ 点燃的小鼠中表现出显著的神经保护和抗癫痫作用，其机制可能是通过恢复谷氨酸稳态和抑制炎症。随着进一步的临床开发，这些发现支持 PNF 作为癫痫管理的辅助方法具有治疗潜力。

### 3. 草药纳米颗粒：在癫痫治疗中架起传统医学和现代科学的桥梁

Herbal nanoparticles: bridging traditional medicine and modern science in epilepsy treatment

Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2025 Oct;398(10):13457-13480. doi: 10.1007/s00210-025-04239-z.

Fazeli Kakhki H, Mohammadi Zonouz A, Hosseinzadeh H.

全球有数百万人患有癫痫，这是一种持续性的神经系统疾病，其特征是反复发作的癫痫发作。尽管抗癫痫药物取得了进展，但仍有大量患者癫痫发作控制不佳，并伴有副作用。近年来，纳米技术作为一种有前景的替代疗法出现，能够提高药物输送和治疗效果。

本文综述了从植物药物中制备的纳米颗粒的抗癫痫潜力，如小檗碱负载的玉米醇溶蛋白/透明质酸复合物、大麻提取物负载的纳米脂质体和纳米结构脂质、纳米结构脂质载体携带的藏红花醛以及隐品碱固体脂质纳米颗粒，这些都利用了纳米技术和天然物质的协同作用。

本文概述了这些纳米颗粒抗癫痫作用的机制，包括调节神经递质系统和离子通道、降低氧化应激和炎症等。使用癫痫动物模型开展的临床前研究显示，草药纳米颗粒能够减少癫痫发作活动，延长癫痫发作潜伏期，并改善认知功能。本手稿中呈现的研究结果突显了草药纳米颗粒作为治疗癫痫的新方法所具有的显著潜力。在这一领域持续开展研究和开发工作，有可能彻底改变癫痫治疗手段，并提高癫痫患者的生存质量。

# 机制研究

## 1. 婴儿痉挛综合征患者开始拉莫三嗪治疗前后的血清基质金属蛋白酶-9 水平

Serum matrix metalloproteinase-9 levels in patients with infantile epileptic spasms syndrome before and after the initiation of vigabatrin therapy.

Brain Dev. 2025 Oct;47(5):104447. doi: 10.1016/j.braindev.2025.104447.

Ryuki Matsuura, Shin-Ichiro Hamano, Atsuro Daida, Azusa Oba, Haruhito Horita, Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi, Akira Oka

目的：婴儿痉挛综合征（IESS）的主要癫痫发作类型为婴儿痉挛。IESS 的病理生理学，包括血脑屏障（BBB）功能参与仍不清楚。为解决这一问题，我们评估了 IESS 患者开始拉莫三嗪治疗前后血清基质金属蛋白酶-9（MMP-9）和组织抑制剂-1（TIMP-1）水平。

方法：婴儿痉挛综合征（IESS）定义为出生后 2 年内出现的癫痫痉挛。我们对 2019 年 2 月至 2024 年 12 月在埼玉儿童医疗中心就诊的 12 名 IESS 患者（其中 5 名男孩）在开始拉莫三嗪治疗前后血清 MMP-9 和 TIMP-1 水平进行了前瞻性评估，并与年龄匹配的对照组（14 名，其中 8 名男孩）进行了比较。

结果：癫痫痉挛发作中位年龄和拉莫三嗪治疗开始中位年龄分别为 3.5（1-11）个月和 8（3-13）个月。IESS 患者的血清 MMP-9 水平高于对照组（ $p < 0.001$ ）。拉莫三嗪治疗后，血清 MMP-9 和 MMP-9/TIMP-1 比率显著下降（MMP-9: 308 [160-664] ng/mL vs. 220 [112-367] ng/mL,  $p < 0.01$ ; MMP-9/TIMP-1 比率: 1.48 [0.61-8.14] vs. 1.11 [0.31-1.92],  $p < 0.05$ ）。在最后一次测量时，11 名患者的癫痫痉挛已消失，其中 9 名患者的 MMP-9 水平下降。

结论：拉莫三嗪治疗开始后 MMP-9 水平的下降表明血脑屏障（BBB）功能障碍的改善。我们的研究结果揭示了血脑屏障在 IESS 中的作用以及拉莫三嗪在恢复这种功能中的作用。

## 2. 血脑屏障细胞模型中 P-糖蛋白介导的抗癫痫药物外排的体外评估

In vitro assessment of P-glycoprotein-mediated antiseizure medications efflux in a blood-brain barrier cell model

J Pharm Pharmacol. 2025 Oct 28;rgaf099. doi: 10.1093/jpp/rgaf099

Paul PR, Bora S, Srivastava A, Kukal S, Mishra MK, Kukreti R.

研究目的：耐药性癫痫影响着 30% 的患者，这些患者服用抗癫痫药物（ASMs）无效。一个可能的机制是血脑屏障（BBB）中存在 P-糖蛋白（P-gp）转运体，它可能会导致抗癫痫药物外流并限制其生物利用度。因此，本研究旨在评估抗癫痫药物作为 P-gp 底物的潜力。

**研究方法：**本研究使用血脑屏障模型细胞系——人脑微血管内皮细胞（hCMEC/D3）开展。通过体外试验（ATP 酶试验、竞争性底物流出试验和双向转运试验）评估了 10 种广泛使用的抗癫痫药物与 P-gp 的相互作用，随后采用高效液相色谱法或液相色谱-串联质谱法进行定量分析。

**主要发现：**丙戊酸、拉莫三嗪和托吡酯可刺激 P-gp 的基础 ATP 酶活性。在竞争性底物流出试验中，丙戊酸、拉莫三嗪和托吡酯增加了罗丹明 123 在细胞内的蓄积，从而影响了由 P-gp 介导的罗丹明 123 外流。在双向转运试验中，丙戊酸和拉莫三嗪的外流比大于 1.5，而在 P-gp 抑制剂存在的情况下，该外流比显著降低（ $P < 0.01$ ）。

**研究结论：**研究结果表明，丙戊酸和拉莫三嗪可能是血脑屏障中 P-gp 的底物。因此，以 P-gp 介导的外流为靶点或许是针对这些抗癫痫药物治疗耐药性癫痫的一种有前景的策略。

### 3.舒巴坦和丙戊酸盐在戊四氮诱导的癫痫大鼠模型中的组织学和电生理学效应

Histological and electrophysiological effects of sulbactam and valproate in the PTZ-induced epileptic rat model

Epilepsy Res. 2025 Oct 9;218:107676. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2025.107676

Hsieh YJ, Chang FC, Liu CH, Hsiao YT, Liao WC, Tsai RY, Prabawanti C, Lin CL, Hung CS, Ho YJ.

兴奋性谷氨酸与抑制性  $\gamma$ -氨基丁酸（GABA）神经递质之间的不平衡是癫痫发生的关键机制。星形胶质细胞谷氨酸转运体-1（GLT-1）通过在突触间隙中重摄取谷氨酸，帮助维持谷氨酸浓度并防止神经元过度兴奋。舒巴坦（sulbactam, SUL）是一种  $\beta$ -内酰胺类药物，可增加 GLT-1 的表达。丙戊酸（valproate, VPA）是治疗癫痫的一线抗癫痫药。

本研究在戊四氮（pentylentetrazol, PTZ）诱导的癫痫大鼠模型中，评估了 SUL 和 VPA 对组织学及脑电图（EEG）的影响。雄性 Wistar 大鼠腹腔注射 PTZ（20–35 mg/kg，每隔一天一次）共 25 天（共 13 次），建立癫痫模型。从第 26 天起，每日腹腔注射生理盐水、SUL（50 或 150 mg/kg）、VPA（50 mg/kg）或 SUL 与 VPA 联合用药，连续 25 天。在第 46 或 47 天进行脑电图记录，并取脑进行组织学分析。电生理结果显示，在 PTZ 刺激阶段，与对照组相比，癫痫组的尖波及发作次数显著增加，且  $\delta$ 、 $\theta$  及  $\beta$  波功率显著升高。150 mg/kg 的 SUL 及 SUL（50 mg/kg）与 VPA（50 mg/kg）联合用药显著减少了尖波及发作次数。SUL 在 50 及 150 mg/kg 剂量下，以及与 VPA 联合使用时，均显著抑制了  $\delta$ 、 $\theta$  及  $\beta$  波功率的升高。在组织学方面，癫痫组表现为海马神经元密度降低、星形胶质细胞中 GLT-1 表达减少、GABA 能神经元密度下降及丘脑底核过度活跃。这些神经生理学损伤通过 SUL 单独或联合 VPA 治疗后得到恢复。结果提示，SUL 可增加星形胶质细胞中 GLT-1 的表达及 GABA 能神经元数量，表明其具有潜在的抗癫痫治疗价值。

### 4.通过大麻素受体调节米氮平对癫痫持续状态大鼠模型的抗癫痫作用

Antiseizure Effects of Mirtazapine in a Rat Model of Status Epilepticus Via Cannabinoid Receptor Modulation

Neurochem Res. 2025 Oct 22;50(6):331. doi: 10.1007/s11064-025-04584-8

Vafaei A, Manavi MA, Toutounchian S, Mohaghegh M, Jafari RM, Kharaghani MA, Dehpour AR.

癫痫持续状态 (SE) 是一种严重的神经系统疾病, 具有较高的发病率和死亡率。尽管已有相关治疗方法, 但许多病例对标准疗法仍具有耐药性。

本研究探讨了米氮平对 SE 诱导大鼠可能产生的抗惊厥作用, 并进一步研究了其神经保护特性背后的潜在机制。对雄性 Wistar 大鼠进行 SE 造模, 并预先给予不同剂量的米氮平 (3、10、30、50 mg/kg) 处理。采用 Racine 量表评估癫痫发作的严重程度, 并记录首次发作的潜伏期。使用 CB2 拮抗剂 AM-630 (0.5 mg/kg) 来研究大麻素受体的作用。将 GABAA 受体正变构调节剂地西洋 (1 mg/kg) 与米氮平联合给药, 以评估 GABA 受体在米氮平作用中可能发挥的作用。使用 KATP 通道阻滞剂格列本脲 (3 mg/kg) 研究 KATP 通道调节的效果。此外, 通过蛋白质印迹法检测 CB1 受体和吲哚胺-2,3-双加氧酶 (IDO) 的表达水平。同时, 还评估了 SE 诱导后单独给予米氮平 (3 和 30 mg/kg) 以及米氮平与地西洋 (1 mg/kg) 联合给药时的效果。30 和 50 mg/kg 剂量的米氮平预处理能显著降低癫痫发作的严重程度, 并延长首次发作的潜伏期, 表明其抗惊厥作用具有剂量依赖性。抗惊厥作用是通过激活 CB1 和 CB2 受体介导的, 这一点可由亚有效剂量的 AM-630 对这些作用的抑制以及米氮平处理后 CB1 受体表达的上调得到证实。亚有效剂量的地西洋与米氮平联合给药可显著延长癫痫发作潜伏期, 但并未降低 SE 的严重程度评分。此外, 亚有效剂量的格列本脲仅能抑制米氮平延长癫痫发作潜伏期的作用, 而不能抑制其降低癫痫发作严重程度的作用。IDO 的表达未发生变化, 这表明犬尿氨酸通路可能在米氮平对 SE 的抗惊厥作用中未发挥重要作用。值得注意的是, 在 SE 诱导后给予米氮平, 无论是单独给药还是与亚有效剂量的地西洋联合给药, 均对癫痫发作无影响。

本研究表明, 只有米氮平预处理才能有效预防 SE, 其主要机制是通过激活 CB1 和 CB2 大麻素受体。还需要包括临床试验在内的进一步研究来验证这些发现。

## 5.丙戊酸对戊四氮点燃雄性大鼠激素及组织学的影响: 重点关注 5-羟色胺 1A 受体

Hormonal and histological impacts of valproate in PTZ-kindled male rats: a focus on 5HT1A receptors

Neurosci Lett. 2025 Oct 14;865:138335. doi: 10.1016/j.neulet.2025.138335.

Shojaei M, Nazemi S, Khazaei M, Negah SS, Sobhani B, Rezaei M, Khakshour E, Mohammad-Zadeh M.

引言: 癫痫发作的发生以及丙戊酸 (VPA) 的使用均会对性功能和激素水平产生副作用, 最终导致男性和女性不育。此外, 由于 VPA 会增加血清素水平, 它在两性激素紊乱的发展中起到一定作用。本研究旨在探讨 5-HT1A 受体在 VPA 对戊四氮 (PTZ) 点燃大鼠激素和细胞变化影响中的作用。

材料与方法: 将 50 只雄性大鼠分为安慰剂 (生理盐水) 组、PTZ+生理盐水组、PTZ+VPA 组、PTZ+NAD 组和 PTZ+VPA+NAD 组。在点燃过程结束后或第十五次注射后进行激素测定和组织学检查。



研究结果：癫痫和 VPA 的使用导致雄性大鼠性激素水平发生变化，表现为睾酮水平下降和雌二醇水平升高。在点燃组中，孕酮水平升高，而在接受 VPA 的点燃大鼠中，孕酮水平下降。观察到由点燃引起的组织学变化，包括精原细胞、初级精母细胞、支持细胞和间质细胞数量减少，以及生精小管直径较生理盐水组缩小。

结论：研究结果表明，当受体拮抗剂与 VPA 联合注射时，所研究药物（VPA 和 NAD）引起的变化更为显著。因此，5-HT<sub>1A</sub> 受体的激活可能在控制血清素水平方面具有保护作用。当 5-HT<sub>1A</sub> 受体失活时，丙戊酸引起的副作用更为明显。

## 6. 抗癫痫药物对青春期前非癫痫大鼠骨骼生长的影响

Effect of antiseizure drugs on growing bone in prepubertal non-epileptic rats.

Food Chem Toxicol. 2025 Oct;204:115671. doi: 10.1016/j.fct.2025.115671.

Dilber B, Gürgen SG, Yazar U, Sarsmaz HY, Esenülkü G, Kart PÖ, Yıldız N, Topsakal AS, Cansu A

为探究托吡酯（TPM）、拉莫三嗪（LTG）、左乙拉西坦（LEV）、拉考沙胺（LCM）、氯巴占（CLB）和唑尼沙胺（ZNS）对大鼠骨骼的组织学影响，本研究将 70 只雄性 Wistar-Albino 大鼠（21-24 日龄）随机分为 7 个实验组，每组 10 只：(i) 对照组，(ii) TPM 组（40 mg/kg/天），(iii) LTG 组（10 mg/kg/天），(iv) LEV 组（200 mg/kg/天），(v) LCM 组（30 mg/kg/天），(vi) CLB 组（50 mg/kg/天），(vii) ZNS 组（100 mg/kg/天）。所有药物均通过灌胃给药，持续 90 天。采用凋亡（TUNEL）和免疫组织化学染色法对标本进行分析。

结果显示，与对照组相比，TPM、LTG、LEV、LCM、CLB 和 ZNS 组的成骨细胞数量显著减少，股骨密质骨厚度明显降低。所有实验组的 TUNEL 阳性细胞数量均高于对照组，其中 CLB 和 ZNS 组的差异具有统计学显著性（ $p < 0.001$ ）。caspase-3、caspase-9 和 Bcl-2 相关 X 蛋白（BAX）的免疫组织化学染色 HSCORE 值显著升高（ $p < 0.001$ ），且在 TPM、LTG、LEV、LCM、CLB 和 ZNS 组中均显著增加（ $p < 0.001$ ）。综上所述，抗癫痫药物的使用对非癫痫幼年大鼠骨骼生理关键蛋白的表达产生了不同程度的负面影响。

## 7. 布瓦西坦和托吡酯联合治疗减轻慢性戊四氮惊厥小鼠的癫痫进展、神经炎症和海马病理

Brivaracetam and Topiramate Co-Therapy Attenuates Seizure Progression, Neuroinflammation, and Hippocampal Pathology in Chronic Pentylentetrazole-Kindled Mice.

Neurochem Res. 2025 Oct 4;50(5):316. doi: 10.1007/s11064-025-04571-z.

Khaled Ahmed Saghir, Zohabia Rehman, Nosheen Malik, Waseem Ashraf, Syed Muhammad Muneeb Anjum, Rana Muhammad Zahid Mushtaq, Faleh Alqahtani, Imran Imran

当单药治疗无法控制癫痫发作时，合理的联合用药正日益受到关注。因此，本研究调查了托吡酯和布瓦西坦单独使用（各 10 mg/kg）或联合使用对戊四氮（PTZ）诱导的点燃小鼠的癫痫发作进展、脑电图（EEG）变化及神经炎症反应的影响。在三周内交替两天给予 11 剂 PTZ（40 mg/kg）。托吡酯和布瓦西坦的单药治



疗延缓了第一周全身强直阵挛性癫痫发作的发展。然而，它未能阻止后期发作，导致 80%和 60%的点燃小鼠分别有 25%和 16.16%的死亡率。联合治疗显示出对点燃进展的 100%保护，无死亡率。脑电图记录显示，在点燃期间，PTZ 和单药治疗组癫痫样尖波逐渐增加。相反，联合治疗组在所有脑电图记录中表现出癫痫样尖波活动的显著持续减少，表明其抗癫痫效果更好。在点燃后的大脑分析显示，单药治疗组中神经炎症标志物水平升高，而联合治疗组中这些标志物不存在 RT-PCR 证实了促炎症和兴奋性标志物（包括 BDNF、TrkB 和 TNF- $\alpha$ ）的显著下调，表明联合治疗组中神经炎症和兴奋性毒性得到抑制。组织病理学检查显示单药治疗组小鼠的海马组织中存在神经元损伤，而联合治疗组小鼠的大脑中未观察到神经元退化。

结果表明，托吡酯和布瓦西坦的联合治疗通过调节神经炎症通路提供了更优越的神经保护作用，从而预防了癫痫发作的发生和癫痫灶的形成。这些发现支持了在耐药性癫痫中合理联合用药的临床应用潜力。

## 8.托吡酯与布瓦西坦联合用药可重塑海人酸诱导的颞叶癫痫模型中的癫痫活动：脑电图谱、行为及神经炎症调节的多模式分析

Tiagabine and brivaracetam combination rewire epileptic activity in kainic acid-induced temporal lobe epilepsy model: Multimodal analysis of EEG spectra, behavior and neuroinflammatory modulation

Neuropharmacology. 2026 Jan 1:282:110709. doi:10.1016/j.neuropharm.2025.110709.

Sana Javaid, Zohabia Rehman, Abida Parveen, Waseem Ashraf, Syed Muhammad Muneeb Anjum, Rana Muhammad Zahid Mushtaq, Faleh Alqahtani, Imran Imran

颞叶癫痫是一种药物难治性神经系统疾病，常伴有神经行为共病，现有单药治疗不足以阻止癫痫发生并维持神经功能。

本研究探讨了替加宾（TGB）与布瓦西坦（BRV）联合在颞叶癫痫的海人酸（KA）模型中的抗癫痫发生和神经保护潜力。将 KA 通过海马内给药给 BALB/c 小鼠，随后在注射 KA 6 小时后开始给予 TGB（3.5 mg/kg）、BRV（35 mg/kg）或两者联合治疗 7 天，并在早期慢性期（第 4 周）和后期慢性期（第 12 周）监测电图变化的发生率。通过一系列行为实验检测小鼠的焦虑、认知和抑郁情况，随后分析分离的海马中的氧化标志物、形态学变化以及 GFAP、BDNF 和 TrkB 的 mRNA 表达。海马内 KA 给药导致癫痫发生，小鼠出现频繁的脑电图改变，伴随 KA 后的神经行为紊乱、氧化应激、神经元退化以及星形胶质细胞和神经营养因子的过表达。TGB+BRV 优于单药治疗，因为它减轻了病理脑电图活动和 TLE 相关的焦虑样行为及认知缺陷和抑郁。此外，TGB+BRV 减轻了氧化应激（ $P < 0.05$ ）并在染色海马 CA1 和 DG 区域增加了神经元计数（ $P < 0.05$ ），同时下调了 GFAP、BDNF 和 TrkB。与单药治疗相比，TGB + BRV 联合治疗在 KA 模型中提供了抗癫痫发生和神经保护作用。这种多靶点方法可能是管理药物难治性癫痫的有益疾病调节策略。

# 副作用

## 1.评估抗癫痫药物导致骨质疏松相关不良事件的风险：基于 FAERS 数据库的药物警戒研究

Evaluating the risk of osteopenia-related adverse events with antiepileptic drugs: a pharmacovigilance study based on the FAERS database

Front Pharmacol. 2025 Oct 13;16:1685289. doi: 10.3389/fphar.2025.1685289

Yang N, Han X, Hua H, Wang Y, Chen Y, Zhou Y, Feng H.

背景：关于抗癫痫药物与骨量减少之间的关联仍存在争议，本研究旨在利用真实世界数据调查并填补这一空白。

材料与方法：本研究纳入了美国食品药品监督管理局不良事件报告系统（FAERS）2005 年第一季度至 2025 年第一季度的数据。采用不成比例分析法和 Bonferroni 校正 P 值来检测抗癫痫药物与骨量减少之间的关联信号。此外，还进行了亚组分析，以探究不同年龄和性别群体之间的差异。

结果：在研究期间，FAERS 数据库记录的与 12 种常用抗癫痫药物相关的 206,680 例不良事件中，有 181 例可归因于骨量减少。苯妥英、丙戊酸、加巴喷丁和艾司利卡西平均检测到阳性药物安全信号。

结论：以往研究仅发现苯妥英与骨量减少之间存在关联，而丙戊酸与该不良事件的关系仍存在争议，加巴喷丁和艾司利卡西平则未被系统报道。本研究结果首次证实了这四种抗癫痫药物与骨量减少之间的关联，为临床识别和预防此类事件提供了见解和指导。

## 2.磷苯妥英可有效缩短过量服用拉莫三嗪的半衰期：一份病例报告

Fosphenytoin may be effective in shortening the half-life of lamotrigine in case of overdose: a case report

J Med Case Rep. 2025 Oct 27;19(1):540. doi: 10.1186/s13256-025-05578-4

Sato J, Ihara S, Kuwana T, Sekimoto M, Suzuki Y, Nakagawa K, Chiba N, Saito T, Kinoshita K.

背景：本案例研究强调了磷苯妥英在处理拉莫三嗪过量引起的心脏骤停和癫痫发作方面的疗效。虽然活性炭和碳酸氢钠通常被推荐用于拉莫三嗪过量的治疗，但如果这些措施无效，替代治疗方案则十分有限。有报道称，在常规治疗剂量下，与促进葡萄糖醛酸化的药物联用会缩短拉莫三嗪的半衰期。然而，目前尚无关于在拉莫三嗪过量病例中使用这些药物的报道。据推测，磷苯妥英除了具有抗惊厥作用外，还能促进拉莫三嗪的葡萄糖醛酸化，可能对拉莫三嗪过量患者有效。

病例介绍：一名 26 岁的日本女性因服用 2000 毫克拉莫三嗪后出现癫痫发作而入院。入院后，她发生了心脏骤停。患者被诊断为拉莫三嗪过量导致的致命性心律失常和癫痫发作。医护人员立即进行胸外按压，成功恢

复了自主循环。随后，患者接受了气管插管，并使用了碳酸氢钠和活性炭。入院后，患者癫痫发作反复出现。尽管使用了咪达唑仑，癫痫发作仍持续不止。使用治疗剂量的磷苯妥英后，癫痫发作暂时停止。后续使用左乙拉西坦、脂肪乳剂和硫喷妥钠，癫痫发作得到有效控制。最终，患者恢复意识并出院。入院时，她的拉莫三嗪血药浓度为 48.68 $\mu\text{g/mL}$ 。入院 15 小时后，血药浓度下降速度加快，到第三天降至 6.79 $\mu\text{g/mL}$ 。拉莫三嗪在血液中的半衰期为 17.51 小时，短于正常水平。磷苯妥英作为一种抗癫痫药物，除了具有抗惊厥作用外，可能还促进了拉莫三嗪的葡萄糖醛酸化，从而有效降低了拉莫三嗪的血药浓度。

结论：使用磷苯妥英可能治疗拉莫三嗪过量有效。

### 3.抗癫痫药物对癫痫患者肌肉减少的不同影响

Differential Effects of Anti-Seizure Medications on Sarcopenia in Patients With Epilepsy.

Clin Ther. 2025 Oct 6:S0149-2918(25)00324-8. doi: 10.1016/j.clinthera.2025.09.014.

Yu-Shiue Chen, Ming-Chi Lai, Huai-Chun Huang, Huai-Ying Ingrid Huang, Chin-Wei Huang

目的：癫痫是一种慢性神经系统疾病，通常需要长期使用抗癫痫药物（ASMs）。虽然 ASMs 已知会影响骨骼健康，但它们对肌肉质量和肌肉减少症的影响尚未得到充分研究。本研究调查了癫痫患者使用 ASMs 与肌肉减少症之间的关联，并确定了与增加风险相关的特定药物。

方法：这项横断面研究于 2022 年 3 月至 9 月进行。从神经内科门诊招募成年癫痫患者。通过电子病历和患者访谈获取当前和既往 ASMs 使用信息。ASMs 被分为 4 组：酶抑制性 ASMs（丙戊酸）、酶诱导性 ASMs（EIASMs）、弱 EIASMs 和非 EIASMs。肌肉减少症根据肌肉质量、力量和身体机能的标准标准进行定义。统计分析包括描述性统计和 IBM SPSS Statistics Version 26.0 的 logistic 回归分析。

结果：共纳入 200 例患者。单变量分析显示，肌少症组和非肌少症组在当前 EIASM 使用、EIASM 使用持续时间及苯妥英使用方面存在显著差异（ $P=0.030$ 、 $P=0.029$  和  $P=0.045$ ，分别）。逻辑回归分析确定年龄（ $P=0.030$ ；OR=1.045）、体重指数（ $P=0.001$ ；OR=0.672）和 EIASM 使用（ $P=0.023$ ；OR=5.091）为与肌少症相关的独立因素。

结论：诱导酶类 ASM，尤其是苯妥英，与癫痫患者的肌少症诊断相关。年龄较大和体重指数较低也与肌少症相关。建议个体化 ASM 选择和早期筛查。

### 4.长期药物引起的体重变化：常见抗癫痫药物的目标试验模拟研究

Long-Term Medication-Induced Weight Change Across Common Antiseizure Medications: A Target Trial Emulation Study.

Obesity (Silver Spring). 2025 Oct 5. doi: 10.1002/oby.24362.

Han Yu, Jessica G Young, Joshua Petimar, Sheryl L Rifas-Shiman, Matthew F Daley, William J Heerman, David M Janicke, W Schuyler Jones, Takuya Kawahara, Kristina H Lewis, Pi-I D Lin, Sengwee Toh, Daniel S Weisholtz, Jason P Block

目的：评估开始使用和坚持常用抗癫痫药物（ASM）后的长期体重变化，并比较与托吡酯相比不同 ASM 的体重变化差异。

方法：我们纳入了 52,309 名开始使用 ASM 的成年患者，采用目标试验模拟方法来控制时变混杂和选择偏倚，并检查在开始使用和坚持不同 ASM 后的 6 个月和 12 个月的长期比较体重变化效果。

结果：最常起始使用的 ASM 是托吡酯（41.2%）。与托吡酯相比，我们估计在起始使用和坚持使用左乙拉西坦时，6 个月的体重变化更高（0.94 公斤，95% CI 0.20, 1.64）；在拉莫三嗪时（1.44 公斤，0.74, 1.99）；在丙戊酸时（2.42 公斤，1.71, 2.88）；在卡马西平时（1.32 公斤，0.46, 2.16）；在奥卡西平时（1.74 公斤，0.85, 2.71），12 个月和敏感性亚组分析中结果相似。这些结果主要由使用托吡酯时的体重减轻驱动，而非其他 ASM 使用时的体重增加。即使仅考虑药物起始使用时，结果也相似但有所减弱。

结论：托吡酯在 6 个月和 12 个月时，无论起始使用和后续坚持使用还是仅起始使用，均与体重减轻相关；其他药物则与更高的体重变化相关。这些结果为关于 ASM 起始使用的决策提供了重要信息。

## 5. 氟硝西泮会增加拉莫三嗪所致皮肤不良反应的风险：基于医疗大数据和临床研究的综合分析

Flunitrazepam increases the risk of lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions: Combined analysis of medical big data and clinical research

Psychiatry Clin Neurosci. 2025 Oct;79(10):629-635. doi: 10.1111/pcn.13866.

Murakami C, Tsujinaka K, Miyata K, Kitagawa K, Niimura T, Aizawa F, Yagi K, Izawa-Ishizawa Y, Chuma M, Naito T, Tasaki Y, Numata S, Ishizawa K.

目的：拉莫三嗪与丙戊酸（一种尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶抑制剂）联合使用是已知的拉莫三嗪引起皮疹的风险因素，这种皮疹可能会发展为致命或严重的皮肤不良反应。除丙戊酸外，尚未有其他药物被证实可通过抑制尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶来提高人体内拉莫三嗪的浓度。双相情感障碍和癫痫的治疗通常会与其他药物联合使用，这可能会增加皮疹的风险。我们旨在利用临床数据来识别会增加拉莫三嗪引起皮疹风险的药物。

方法：我们利用 VigiBase 数据库检索与拉莫三嗪联合使用时报告的严重皮肤不良反应数量增加有关的药物。在一项回顾性研究中，我们从电子病历中收集患者信息，并采用倾向评分匹配法比较使用和未使用氟硝西泮时拉莫三嗪所致皮疹的发生率。此外，在一项前瞻性观察研究中，我们比较了使用和未使用氟硝西泮治疗的患者拉莫三嗪浓度。



结果：VigiBase 分析显示，氟硝西泮显著增加了拉莫三嗪相关严重皮肤不良反应的报告比值比。在回顾性研究中，拉莫三嗪与氟硝西泮联合使用显著增加了皮疹的发生率。在前瞻性观察研究中，拉莫三嗪与氟硝西泮联合使用显著提高了浓度与剂量比。

结论：使用氟硝西泮可能会影响拉莫三嗪的浓度，并增加皮疹的风险。这些结果对选择助眠药物具有影响。此外，当拉莫三嗪与氟硝西泮联合使用时，拉莫三嗪的给药方案应考虑拉莫三嗪所致皮疹的管理。

## 6.左乙拉西坦治疗后牙龈肿大 1 例临床分析

Gingival enlargement following levetiracetam treatment: A clinical case analysis.

Epilepsia Open. 2025 Oct;10(5):1695-1698. doi: 10.1002/epi4.70051.

Alahmari AM, Alkhathaami AM.

本报告描述了一名 21 岁女性患者，其癫痫病史始于 17 岁，在接受左乙拉西坦治疗后出现牙龈增生。患者剂量逐步调整至每日两次 750 毫克，癫痫发作得到有效控制。在为期 3 年的定期神经学评估和实验室检查中，各项指标均保持正常范围。然而，患者随后报告牙龈体积增大，并感觉牙齿显得较小。检查证实存在牙龈增生，且无其他药物或潜在疾病导致此副作用。基因检测未显示患者存在牙龈增生的遗传倾向。经过审慎评估，患者逐渐停用左乙拉西坦，并转为拉莫三嗪治疗。牙科评估建议进行手术干预以改善外观。本案例强调了在左乙拉西坦治疗过程中，对牙龈增生这一显著副作用进行咨询和监测的重要性。

简明摘要：一名 17 岁确诊癫痫的 21 岁女性患者，在接受每日两次 750 毫克左乙拉西坦治疗后出现牙龈增生，该剂量有效控制了其癫痫发作。尽管在 3 年期间其神经学评估保持正常，但患者随后报告牙龈增大，导致牙齿显得较小。包括基因检测在内的全面调查显示，患者不存在该问题的遗传倾向。经过对其治疗的审慎评估，患者逐渐减少左乙拉西坦剂量，并转为拉莫三嗪治疗。牙科评估建议进行手术以改善外观，强调了监测左乙拉西坦可能导致的牙龈增生副作用的重要性。

## 7.与抗癫痫药物相关的口服不良事件：FDA 不良事件报告系统（FAERS）数据库分析

Oral adverse events associated with antiseizure medications: An analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) database.

Epilepsy Behav. 2025 Oct;171:110619. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110619.

Tian J, Zhu Y, Gui J

引言：与药物使用相关的口腔不良事件（AEs）正日益受到关注，然而抗癫痫药物（ASMs）与口腔 AEs 之间的关联仍未得到充分探讨。本研究旨在利用美国食品药品监督管理局（FDA）不良事件报告系统（FAERS）的数据，识别并描述与 ASMs 相关的口腔 AEs，以提高临床意识并指导决策。



方法：我们分析了 FAERS 数据库（2004 年第一季度至 2024 年第一季度）中与 34 种获批用于治疗癫痫或癫痫发作的 ASMs 相关的报告。采用四种信号检测方法——报告比值比（ROR）、比例报告比（PRR）、贝叶斯置信传播神经网络（BCPNN）和多项目伽马泊松收缩器（MGPS）——评估 ASMs 与特定口腔 AEs 之间的关联强度。仅当信号满足所有四项标准时，才被视为显著。

结果：研究发现 16 种 ASMs 与口腔 AEs 显著相关。最常见的口腔 AEs 涉及黏膜病变、牙周异常和牙体硬组织疾病。值得注意的是，普瑞巴林常与口干相关，而拉莫三嗪则显示出与多种黏膜状况（如口腔溃疡和口腔黏膜糜烂）的显著信号。苯妥英与牙龈肥大及其他牙周状况显著相关，而丙戊酸在牙齿发育障碍方面表现出高信号强度。

结论：这项大规模药物警戒分析为 ASMs 的口腔安全性提供了新的见解。临床医生在开具 ASMs 处方时，特别是在长期治疗计划中，应对潜在的口腔 AEs 保持警惕，并促进这些患者的预防性牙科护理。

## 8.接受丙戊酸治疗的癫痫患者中潜在的肾小管功能障碍

Latent renal tubular dysfunction in patients with epilepsy treated with valproic acid

Epilepsy Res. 2025 Oct;216:107611. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2025.107611.

Sawamura F, Natsume J, Ito Y, Mitsumatsu T, Shiraki A, Suzuki T, Kawaguchi M, Ishihara N, Kato T, Suzuki M, Kubota T, Takeuchi T, Yamamoto H, Nakata T, Kidokoro H

背景：丙戊酸（VPA）诱导的范可尼综合征已有报道，尤其在患有严重运动和智力障碍的患者中，肉碱缺乏被认为是可能的因素。在使用 VPA 治疗的癫痫患者中也观察到了潜在的肾小管功能障碍（RTD）。我们旨在通过检测尿液 RTD 标志物及其与临床变量的关系，评估使用和未使用 VPA 治疗的患者的潜在 RTD。

方法：对 147 例儿童期起病的癫痫患者尿液中的 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶/肌酐（NAG/Cr）和 β2 微球蛋白/肌酐（BMG/Cr）进行了评估。将 90 例使用丙戊酸钠（VPA 组）治疗的患者与 57 例使用其他抗癫痫药物（非 VPA 组）治疗的患者之间的 NAG/Cr 和 BMG/Cr 进行了比较。在 VPA 组中，对肾毒性标志物与临床变量进行了单因素相关性分析和多因素回归分析。

结果：丙戊酸组的 NAG/Cr 显著高于非丙戊酸组，而 BMG/Cr 则无显著差异。在丙戊酸组中，85 名（94%）患者 NAG/Cr 值偏高或临界偏高（ $>4.0 \text{ IU/g*Cr}$ ），21 名（23%）患者 NAG/Cr 值偏高（ $\geq 10.0 \text{ IU/g*Cr}$ ）。在丙戊酸组中，NAG/Cr 与游离肉碱（FC）、按体重调整的丙戊酸剂量以及丙戊酸治疗持续时间显著相关。BMG/Cr 与抗癫痫药物的数量显著相关。多元回归分析表明，NAG/Cr 与 FC 显著相关。

结论：许多服用丙戊酸钠（VPA）的患者存在潜在的肉碱缺乏性脂肪酸氧化障碍（RTD），且 RTD 标志物升高与肉碱缺乏相关。医生应警惕使用丙戊酸钠治疗儿童期癫痫患者时潜在的 RTD。

## 9.危重成人患者游离丙戊酸浓度过高的临床后果：一项多中心回顾性队列研究

Clinical Consequences of Disproportionate Free Valproate Elevation in Critically Ill Adult Patients: A Multicenter Retrospective Cohort Study

Neurocrit Care. 2025 Oct;43(2):472-483. doi: 10.1007/s12028-025-02243-y.

Webb AJ, Gagnon DJ, Brown CS, Riker RR, Lopez ND, Goodberlet MZ, Schontz MJ, Marino KK, Zafar SF, Rosenthal ES.

背景：丙戊酸盐的治疗指数狭窄且其蛋白结合情况难以预测，危重症患者可能会出现游离浓度意外升高的情况。我们旨在确定危重症成年患者中丙戊酸盐游离浓度不成比例升高的临床后果及决定因素。

方法：这是一项在两家学术医疗中心开展的回顾性观察队列研究，研究时间从 2015 年 12 月至 2023 年 12 月。纳入标准为：入住重症监护病房的成年患者正在接受丙戊酸治疗，并且同时测定了总丙戊酸浓度和游离丙戊酸浓度。我们研究了丙戊酸浓度是否与不良反应（AEs）独立相关，包括血小板减少症、肝毒性、高氨血症和胰腺损伤。其次，还确定了游离丙戊酸浓度不成比例升高的决定因素，即游离丙戊酸浓度高于预期且与总浓度不成比例（例如，游离丙戊酸高于参考范围但总丙戊酸低于参考范围）。

结果：共纳入 311 名患者（平均年龄 58 岁 [标准差  $\pm$  17 岁]，女性占 36%，非白种人占 31%，入院前 29% 使用丙戊酸钠），共 550 对同时测定的游离丙戊酸和总丙戊酸浓度。总丙戊酸浓度中位数为 46  $\mu\text{g/mL}$ （四分位距 [IQR] 34 - 63），游离丙戊酸浓度中位数为 17  $\mu\text{g/mL}$ （IQR 11 - 23）；游离分数中位数为 35%（IQR 25 - 63%）。在 462 份（84%）样本中观察到游离丙戊酸浓度不成比例升高。游离丙戊酸浓度每增加 2.5  $\mu\text{g/mL}$ ，血小板减少症（校正比值比 [aOR] 1.15，95% 置信区间 [CI] 1.05 - 1.26）和肝毒性（aOR 1.11，95% CI 1.05 - 1.18）的风险增加。白蛋白浓度（aOR 0.17，95% CI 0.08 - 0.36）、血尿素氮（aOR 1.36，95% CI 1.09 - 1.70）和丙泊酚暴露（aOR 3.06，95% CI 1.38 - 6.79）与游离丙戊酸浓度不成比例升高有关。

结论：游离丙戊酸浓度升高与肝毒性和血小板减少症相关；在危重症患者中应直接测量游离丙戊酸浓度，因为总丙戊酸浓度不能准确反映其水平。大多数危重症患者都面临风险，尤其是低白蛋白血症、尿毒症和丙泊酚暴露的患者。

## 其他药物

### 1. 单剂量 Staccato® 阿普唑仑在癫痫青少年中的药代动力学和耐受性，以及支持青少年剂量选择的群体药代动力学分析

Pharmacokinetics and tolerability of single-dose Staccato® alprazolam in adolescents with epilepsy, and population pharmacokinetic analysis to support dose selection in adolescents

Epilepsia. 2025 Oct 24. doi: 10.1111/epi.18643

Klein P, Aungaroon G, Biton V, Liow KK, Phillips S, Wychowski T, Sadek A, Elshoff JP, Roebeling R, King A, Rospo CC, Schoemaker R, Chanteux H.

目的：Staccato®阿普唑仑是一种手持式吸入装置，可通过肺内途径实现阿普唑仑的快速全身递送。本试验旨在探究单剂量 2mg Staccato 阿普唑仑在青少年癫痫患者中的药代动力学特征和耐受性。药代动力学数据被纳入群体药代动力学分析，为 3 期试验中青少年患者的剂量选择提供支持。

方法：在患有局灶性、全身性或局灶性合并全身性癫痫的青少年（12-17 岁）中开展多中心、1 期、开放标签试验（UP0100/NCT04857307）。患者经隔夜禁食后，于清晨给予单剂量 2mg Staccato 阿普唑仑。利用药代动力学数据更新现有的成人群体药代动力学模型，并基于该模型研究青少年癫痫患者的用药剂量。

结果：共纳入 14 名患者（6 人体重 < 50kg，8 人体重 ≥ 50kg），均给予 2mg Staccato 阿普唑仑。个体血浆阿普唑仑浓度-时间曲线显示，药物总体吸收迅速（达峰时间中位数[C<sub>max</sub>]：10.5 分钟，范围：2-120 分钟），且消除呈线性。不同体重组（< 50kg、≥ 50kg）的几何平均 C<sub>max</sub>、从 0 时到最后可定量浓度的血浆浓度-时间曲线下面积（AUC<sub>0-t</sub>）、从 0 时到无穷大的曲线下面积（AUC<sub>inf</sub>）以及表观全身清除率（CL/F）均相近。体重 ≥ 50kg 组中有 3 名患者报告了治疗期间出现的不良事件（TEAEs），包括味觉障碍、嗜睡、头晕、咳嗽和打嗝。未报告严重或重度的治疗期间出现的不良事件。使用更新后的群体药代动力学模型进行的暴露量估算模拟显示，与成人参考范围相比，接受 2mg Staccato 阿普唑仑治疗的青少年的暴露量（AUC<sub>inf</sub>）相近，且体重较低时 C<sub>max</sub> 略有升高。

意义：在大多数青少年癫痫患者中，使用 Staccato 装置给药后，阿普唑仑吸收迅速。在主要药代动力学指标和安全性结局方面，未观察到不同体重组之间存在具有临床意义的差异。2mg Staccato 阿普唑仑耐受性良好。总体而言，本研究数据支持在青少年癫痫患者（12-17 岁）中使用 2mg Staccato 阿普唑仑。

### 2. 咪达唑仑治疗儿童急性惊厥的疗效及其对惊厥脑组织损伤的影响

Efficacy of midazolam in the Treatment of Acute Convulsions in Children and Its Effects on Convulsive Brain Tissue Injury

Dev Neurobiol. 2025 Oct;85(4):e22992. doi: 10.1002/dneu.22992.

Zhang J, Dong J, Jiang L, Ge L, Dong R.

本研究旨在探讨咪达唑仑治疗儿童急性惊厥的疗效及其对惊厥性脑组织损伤的影响。采用随机数字表法将 124 例急性惊厥患儿分为对照组和观察组。对照组患儿接受地西洋静脉注射治疗 (0.3-0.5 mg/kg)，观察组患儿则采用咪达唑仑口腔黏膜给药治疗 (不同年龄组采用不同剂量)。观察两组患儿的治疗总有效率及不良反应发生率，记录用药后 1、3、5 分钟内惊厥得到控制的患儿人数、首次惊厥控制时间、控制后 10 分钟内复发患儿人数及复发控制时间。将 21 日龄 Sprague-Dawley 幼鼠分为空白对照组、模型组、低剂量咪达唑仑组、中剂量咪达唑仑组和高剂量咪达唑仑组。咪达唑仑组大鼠分别腹腔注射不同剂量的咪达唑仑。采用戊四氮腹腔注射制备惊厥模型大鼠，记录惊厥发作时间和持续时间，评估大鼠惊厥等级。处死大鼠后取脑组织，观察脑组织病理形态学改变，检测脑组织中胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 和  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的表达水平。与对照组相比，观察组治疗总有效率更高，用药后 3、5 分钟内惊厥得到控制的患儿人数更多，平均惊厥控制时间更短，首次控制后 10 分钟内复发率更低，复发控制时间更短，且不良反应发生率更低。中、高剂量咪达唑仑组惊厥模型大鼠的惊厥发作时间延长，持续时间缩短，惊厥等级降低。在惊厥模型大鼠中，海马神经元核深染且呈现固缩，神经元排列紊乱，细胞疏松水肿。中、高剂量咪达唑仑组惊厥模型大鼠的神经元固缩和细胞水肿得到缓解。高剂量咪达唑仑组惊厥模型大鼠海马组织中 GFAP 表达水平降低，GABA 表达水平升高 ( $p < 0.05$ )。对于急性惊厥患儿，咪达唑仑口腔黏膜给药可快速控制惊厥发作，降低复发率，且安全性高。高剂量咪达唑仑可改善惊厥大鼠的脑组织损伤，降低海马组织中 GFAP 表达水平，提高 GABA 表达水平。

### 3. 芬氟拉明联合溴化钾治疗 Dravet 综合征患者的疗效和耐受性

Efficacy and tolerability of fenfluramine with concomitant potassium bromide in patients with Dravet syndrome  
*Epilepsia Open.* 2025 Oct;10(5):1323-1333. doi: 10.1002/epi4.70079. Epub 2025 Jul 17.

Pringsheim M, Kluger G, Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Mayer T, Glauche B, Muhle H, Alber M, Spors H, Polster T, Trollmann R, Kurlemann G, Berndt M, Klotz KA.

目的：评估芬氟拉明 (FFA) 联合溴化钾 (BR) 治疗 Dravet 综合征 (DS) 患者的疗效和耐受性。

方法：本项多中心回顾性研究在德国同情用药项目框架内开展，分析了在开始使用芬氟拉明 (FFA) 前后溴化钾 (BR) 的剂量和血药浓度、不良事件 (AE)、癫痫发作减少情况以及症状变化 (采用临床总体印象变化量表 (CGIC) 评估)。时间点定义为 T0 (基线)、T1 (开始使用芬氟拉明)、T2 和 T3 (开始使用芬氟拉明后的第一次和第二次溴化钾血药浓度测量)。

结果：纳入了 22 名接受 BR 治疗的患者 (中位年龄 8.9 岁，范围 2.2 - 26.7 岁)。BR 与 FFA 联合治疗的中位持续时间为 7 个月 (范围 0 - 28 个月)。11 名患者 (50%) 至少减少过一次 BR 剂量，作为预防措施或因血清水平升高。在 T3 时，平均 BR 剂量显著低于 T0 (1217 毫克/天，标准差 = 699 对比 1755 毫克/天，标准差 = 752.2;  $p = 0.04$ )，但 BR 水平在 T2 或 T3 与基线之间无显著差异。相反，对于 BR 剂量稳



定的患者 (n = 14) , 平均 BR 水平从基线 (1376 毫克/升, 标准差 = 345.7) 显著增加至 T2 (1762 毫克/升, 标准差 = 553.3; p = 0.04) 。在联合治疗期间, 15 名患者 (68.2%) 报告了不良事件, 最常见的为嗜睡 (59.1%) 和食欲不振 (22.7%) 。40.9% 的患者因嗜睡而停用 FFA 或 BR 中的一种。在 3 个月时, 癫痫发作减少的应答率为 68.4%, 在 6 个月时为 76.9%。

意义: 在未减少溴化钾 (BR) 剂量的情况下, 开始使用芬氟拉明 (FFA) 后, BR 水平显著升高, 导致不良事件 (主要是嗜睡) , 并导致部分患者停用 BR 或 FFA。密切监测 BR 水平对于降低不良事件风险至关重要。

#### 4.氯巴占作为第一种抗癫痫药物失败后儿童附加治疗的有效性和安全性: ADD-ON 研究的子分析

Effectiveness and safety of clobazam as add-on therapy in children after the failure of first antiseizure medicine: a sub-analysis of the ADD-ON study

Epilepsy Behav. 2025 Oct 16;173:110751. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110751

Satishchandra P, Rathore C, Kumar A, Apte A, Mandal A, Menon B, Chauhan D, Agadi J, Gurumukhani J, Asokan K, Ramadoss K, Venkateshwarlu K, Lingappa L, Malokar M, Sundaracharya NV, Ghosh P, Gupta P, Ravat S, Vk S, Garg S, Jha SK, Shah SV, Alagesan S, Razdan S, Padhy U, Agarwal VK, Arora V, Gadekar A, Ahmed A, Gandhi K, Chodankar D, Chinchansurkar S, Arivazhahan A, Menon S, Telang N.

目的: 作为 ADD-ON 研究亚组分析的一部分, 探讨在初始抗癫痫药物 (ASM) 单药治疗失败后, 氯巴占 (CLB) 作为附加治疗用于 18 岁以下癫痫儿童的有效性和安全性。

方法: 本研究是 ADD-ON 研究 (一项在首次单药治疗失败后加用氯巴占的前瞻性、多中心、真实世界观察性研究) 中针对 18 岁以下儿童的亚组分析, 该研究在印度 28 家神经科门诊开展。对 ADD-ON 研究中 18 岁以下癫痫儿童的相关数据进行了评估, 分析了开始使用 CLB 后 1、3、6、9 和 12 个月的无癫痫发作率, 并通过癫痫发作日记和个人访谈来评估癫痫发作控制情况及副作用。

结果: 在 ADD-ON 研究的 475 名合格参与者中, 纳入了 107 名 (22.5%) 儿童。中位年龄为 13.0 岁 (范围 3-17 岁) , 其中 62.6% 为男孩。癫痫中位病程为 2.0 年 (范围 0.1-16 年) 。大多数儿童 (43 名, 40.2%) 患有强直-阵挛性发作。在现有治疗方案中加用 CLB 的主要原因是当前治疗对癫痫发作的控制不佳 (105 名, 98.1%) 。在 107 名儿童中, 92 名完成了 1 年的随访并持续接受 CLB 治疗 (保留率 85.9%) , 1 年时, 74 名 (69.2%) 儿童无癫痫发作。所有发作类型的无发作率相似。研究期间未记录到与氯巴占相关的严重不良反应。

结论: ADD-ON 研究的这项亚组分析表明, 在首次 ASM 单药治疗失败后, 氯巴占作为儿童的附加治疗是有效的, 且耐受性良好。我们这项为期 1 年的随访研究得出的初步结果需要通过随机对照研究来进一步证实。



## 5.大剂量地西洋作为癫痫性脑病和发展性癫痫性脑病的长期治疗策略：三级中心的经验

High-dose diazepam as a long-term treatment strategy for epileptic encephalopathy and developmental epileptic encephalopathy spike-and-wave activation in sleep: A tertiary center's experience.

Epilepsy Behav. 2025 Oct;171:110482. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110482.

Hamed N, Dayan EZ, Heimer G, Zeev BB, Tzadok M.

目的：评估高剂量地西洋（HDD）治疗癫痫性脑病（EE）和发育性癫痫性脑病（DEE）睡眠期棘慢波激活（SWAS）12个月的有效性、安全性、发育及行为结果。

方法：一项单中心前瞻性研究，纳入20例患者（平均年龄6.1岁，60%为男性），每日口服两次等剂量HDD，每次1 mg/kg（最大剂量40 mg），两次给药间隔24小时。定期通过脑电图（EEG）评估治疗效果。对出现阳性反应的患者，根据其耐受性调整减量方案。记录认知变化及不良事件（AEs）。

结果：HDD治疗前SWAS的平均持续时间为2.5年（范围：三个月至八年）。10例患者（50%）在一个月后EEG改善，但随时间推移反应率下降：三个月时为25%，12个月时为20%。此外，所有在12个月时仍处于缓解期的患者均被诊断为EE-SWAS。60%的患者出现AEs，包括嗜睡（30%）和行为问题（25%）。4例患者（20%）因无法耐受的AEs而终止治疗。

结论：HDD在短期内显示出减少SWAS患儿癫痫样活动的潜力，但其长期效果有限，反应率随时间下降。治疗总体耐受性良好。然而，AEs的发生强调了密切监测和个体化管理的重要性，以最大化其治疗潜力。

## 6.维生素 B6 是新生儿癫痫的精准疗法吗？

Is Vitamin B6 a Precision Therapy for Neonatal Seizures?

Neurol Int. 2025 Oct 1;17(10):157. doi: 10.3390/neurolint17100157

Falsaperla R, Sortino V, Scalia B, Saporito MAN.

背景：新生儿惊厥是严重的神经系统事件，对大脑发育具有长期影响。标准的抗惊厥药物，如苯巴比妥，往往无法实现理想的惊厥控制，且可能具有神经毒性。本叙述性综述探讨了维生素 B6 在新生儿惊厥综合征中作为精准疗法的作用，尤其关注对吡哆醇有反应的情况。

方法：我们对维生素 B6 的生化功能进行了叙述性综述，重点关注其活性形式磷酸吡哆醛（PLP）及其作为神经递质合成辅酶的作用。我们研究了与维生素 B6 缺乏相关的遗传和代谢疾病，如吡哆醇（胺）5'-磷酸氧化酶（PNPO）、醛脱氢酶 7 家族成员 A1（ALDH7A1）、碱性磷酸酶（ALPL）和胱硫醚  $\beta$ -合酶（CBS）的突变，并讨论了在急性新生儿惊厥情况下经验性给药的临床依据。

结果：维生素 B6 对  $\gamma$ -氨基丁酸（GABA）、多巴胺和血清素的合成至关重要，其中依赖 PLP 的酶（如谷氨酸脱羧酶和芳香族 L-氨基酸脱羧酶）发挥着核心作用。由于基因突变或代谢紊乱导致的 PLP 缺乏可能引发难

治性新生儿惊厥。早期补充维生素 B6，尤其是在疑似维生素 B6 依赖性癫痫的情况下，可能既能明确诊断，又能控制惊厥，还可能减少对传统抗惊厥药物的使用。

结论：维生素 B6 反应性癫痫凸显了基于机制的个体化治疗方法在新生儿科的临床价值。将遗传和代谢筛查纳入惊厥管理可能会改善预后，且符合精准医学的原则。

