



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS

2021年12月（第五期）



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会

药物..... 8

BRIVARACETAM (布瓦西坦) 8

1. 布瓦西坦治疗小儿癫痫的疗效..... 8
2. 布瓦西坦在癫痫治疗中的长期疗效、耐受性和保留率：一项长达 5 年随访的纵向多中心研究 8
3. 布瓦西坦添加治疗西班牙癫痫患者的成本效用模型 9

吡仑帕奈..... 9

1. 在发育大鼠癫痫发作的 6,7-二甲氧基-4-乙基-B-咔啉-3-羧酸甲酯 (DMCM) 模型中吡仑帕奈和布瓦西坦的年龄依赖性抗惊厥作用..... 9
2. 吡仑帕奈与妊娠..... 10
3. 吡仑帕奈治疗难治性和超难治性癫痫持续状态的疗效和安全性：81 例患者队列研究并文献复习 11
4. 吡仑帕奈治疗肌萎缩侧索硬化的安全性和耐受性的开放标签试点研究 11

拉考沙胺..... 12

1. 静脉注射拉考沙胺治疗成簇发作：剂量和疗效..... 12
2. 妊娠期拉考沙胺血清浓度..... 12
3. 拉考沙胺在癫痫患者中的安全性和耐受性：系统评价和荟萃分析 13
4. 拉考沙胺改善小鼠 PTZ 点燃模型后的生化、基因毒性和线粒体参数..... 13
5. 拉考沙胺对 C57BL/6 小鼠神经炎症介导的癫痫合并抑郁症的影响——犬尿氨酸通路的作用 14
6. 拉考沙胺对局灶性癫痫患者的疗效和耐受性：来自麦加癫痫诊所的研究 14

CANNABIDIOL (大麻二酚) 15

1. 测试大麻二酚对人类焦虑影响的实践思考 15
2. 大麻二酚 (CBD) 与癫痫的认知 15
3. 大麻二酚对难治性癫痫患者 EEG 测量的纵向影响 16
4. 接受大麻二酚治疗的癫痫合并眼睑肌阵挛患者的眼睑肌阵挛加重 16
5. 健康成人中大麻二酚和肝脏化验指标异常：I 期临床试验的结果 17
6. 对大麻二酚系统给药后大鼠大脑皮层、下丘脑和脑桥中 H3K4Me3、H3K9Ac、H3K9Me2、H3K27Me3 和 H3K36Me2 水平的翻译后修饰的影响：一项初步研究 17
7. 海马 D1 样多巴胺受体参与大麻二酚对甲基苯丙胺诱导的条件性位置偏好的获取和表达的抑制作用 18
8. 大麻二酚 (CBD) 产品使用和癫痫患者健康的横断面和纵向评估 18
9. 富含大麻二酚的医用大麻作为治疗耐药 West 综合征儿童的添加疗法:对 8 名患者的研究..... 19

10. 综述：大麻二酚对线粒体功能的调控作用	20
11. 一种经过验证的用于同时量化人血浆中的大麻二酚、 Δ^9 -四氢大麻酚及其代谢物，并应用于口服大麻二酚开放标签试验的血浆样品的方法	20
森巴考特 XCOPRI(CENOBAMATE).....	21
1. 森巴考特治疗控制不佳的局灶性癫痫发作的 3 期、多中心、开放标签研究的事后分析：伴随抗癫痫药物剂量调整的影响	21
2. 森巴考特对控制不佳的局灶性癫痫的疗效：3 期、多中心、开放标签研究的事后分析	21
唑尼沙胺.....	22
1. 唑尼沙胺治疗帕金森病：最新进展	22
2. 唑尼沙胺在妊娠中的安全性：来自英国和爱尔兰癫痫和妊娠登记的数据	23
艾司利卡西平	23
1. 现实临床实践中艾司利卡西平的药代动力学变异性	23

临床研究..... 25

1. 婴儿痉挛症患者使用氨己烯酸单药治疗的最佳持续时间是多少：6 个月或更长时间？	25
2. 加巴喷丁和普瑞巴林在三级儿科医疗中心的处方现状	25
3. 美国一般人群样本中加巴喷丁的误用、滥用和非处方获取	26
4. 突破性发作的 2-12 岁儿童的抗癫痫药物水平：单中心横断面研究	26
5. 抗发作药物治疗 LENNOX-GASTAUT 综合征的疗效和安全性：系统评价和网络荟萃分析	27
6. 卡马西平群体药代动力学的临床和遗传因素评价	27
7. 左旋肉碱补充剂对服用丙戊酸的儿童期起病的癫痫患者的影响	28
8. 钠通道阻滞剂对良性婴儿癫痫有效	29
9. 基于图论的度中心性结合机器学习算法可以预测癫痫患儿对抗癫痫药物治疗的反应	29
10. 样品处理对游离丙戊酸水平的影响	30
11. 左乙拉西坦对伴和不伴癫痫样活动的阿尔茨海默病患者认知能力的影响：一项随机临床试验	30
12. 不同抗癫痫药物对癫痫患儿血氨和同型半胱氨酸水平的影响	31
13. 芬氟拉明通过增加 DRAVET 综合征患者的癫痫无发作天数和癫痫发作间隔时间显著降低了日常癫痫发作负担：事件时间分析	32
14. 苯巴比妥 vs 丙戊酸治疗成人全面性惊厥性癫痫持续状态 (2)：中国的一项多中心前瞻性随机对照试验 (CHINA 2-P vs. V)	32
15. 依维莫司治疗成人结节性硬化症合并癫痫：为时已晚？一个回顾性研究	33
16. 2014 年至 2018 年瑞士孕妇和育龄妇女使用丙戊酸：瑞士医疗健康保险数据的回顾性分析	34

17. 新诊断癫痫患者对抗癫痫药物的长期反应和反应模式	34
18. 丙戊酸盐联合拉莫三嗪/左乙拉西坦在癫痫合并心力衰竭患者中的使用与预后的关系：一项基于丹麦注册的研究.....	35
19. 普瑞巴林药物治疗酒精使用障碍的开放标签试点研究	36
20. 印度年轻成人癫痫患者使用苯妥英钠治疗的致动脉粥样硬化危险因素:需要新的治疗策略.....	36
21. 确诊的癫痫持续状态治疗试验中苯二氮卓类药物剂量不足的模式	37
22. ERICH 研究中抗发作药物一级预防性使用对脑出血后癫痫发作的效果.....	37
23. 抗发作药物与婴儿预后的关系	38
24. 左乙拉西坦在外伤性脑损伤和蛛网膜下腔出血患者肾功能亢进的群体药代动力学.....	38
25. 癫痫和智力障碍患者：超过两种情况的总和	39
26. 硫噻嗪单药治疗癫痫	40
27. 儿童癫痫持续状态的流行病学和结果：苏格兰人群队列研究	41
28. 氟西汀作为儿科难治性癫痫患者的添加治疗：回顾性分析	41
29. 卢非酰胺在儿童和成人 LENNOX-GASTAUT 综合征中的安全性和有效性:来自 022 研究的事后分析 ..	42
30. 评估高剂量丙戊酸与临床低剂量丙戊酸的细胞保护作用	43
31. 左乙拉西坦在肾功能正常或增强的危重患者中的群体药代动力学和剂量评估.....	43
32. 单节段腰椎间盘突出症手术后疼痛管理:倍他米松、布洛芬和普瑞巴林的比较	44
33. 基于苯巴比妥的重度酒精戒断途径的实施:混合方法研究	44
34. 成人癫痫患者群体药代动力学模型的建立及其与奥卡西平不良事件的关系	45
35. 丙戊酸和左乙拉西坦添加治疗对癫痫患儿炎症生物标志物的影响	46

新药研发..... 47

1. 克服地西洋鼻内给药用于成簇发作急救治疗的挑战.....	47
2. RUTA CHALEPENSIS L. 对小鼠实验性发作和脑电图谱功率的药理和毒理作用.....	47
3. 马拉维药用植物对戊四唑致斑马鱼幼鱼发作的抗癫痫作用	48
4. 一些新型 2- (5-代-1,3,4-噁二唑-2-基) -1,3-苯并噻唑衍生物作为抗惊厥药的合成、分子对接和生物学评价.....	49

其他药物..... 50

1. 美罗培南治疗丙戊酸过量的癫痫患者一例并文献复习	50
2. 双相情感障碍中的拉莫三嗪：预防抑郁症治疗疾病	50

3. 硫胺素和褪黑组合对小鼠的抗惊厥作用：氧化应激的参与	51
4. 治疗癫痫持续状态：苯妥英钠与左乙拉西坦	51
5. 抗癫痫药物对轴突髓鞘再生的影响：苯妥英、左乙拉西坦、卡马西平和丙戊酸，用于创伤性脑损伤后	51
6. 6岁及以下儿童无意接触普瑞巴林：法国全国毒物控制中心的一项研究	52
7. 普瑞巴林和加巴喷丁的滥用和误用：系统评价更新	53
8. 左乙拉西坦与（磷）苯妥英钠二线治疗癫痫持续的疗效和安全性：最新随机对照试验的荟萃分析	54
9. 接受抗癫痫药物治疗的伴中央颞区棘波儿童良性癫痫患者无发作率的系统评价	54
10. 氨己烯酸 - 关于小儿癫痫适应症和安全性的新数据	55
11. 用加巴喷丁治疗卒中康复中的呃逆：病例系列和重点临床回顾	55
12. NKCC1 抑制剂布美他尼、阿佐塞米和托拉塞米单独或与苯巴比妥联用对癫痫和非癫痫小鼠发作阈值的影响	56
13. 卢非酰胺 (RUF) 在红藻氨酸诱导的脑损伤期间抑制炎症并保持血脑屏障的完整性	56
14. 左乙拉西坦早期干预可防止两种大鼠神经创伤模型中皮质过度兴奋和自发性癫痫样活动的发展	57
15. 对新生儿苯巴比妥七种群体药代动力学模型预测性能的外部评价	57
16. 丙戊酸相关运动障碍：文献综述	58
17. 褪黑激素的抗惊厥活性及其成功改善斑马鱼癫痫共病样症状	58
18. 普瑞巴林、尼莫地平及其联合用药抑制小鼠癫痫持续状态和预防死亡的作用	59
19. 抗癫痫发生的选定分子靶点	59
20. 拉莫三嗪用于治疗患有创伤后应激障碍的退伍军人的愤怒	60
21. 阿片拮抗剂纳曲酮降低遗传和化学诱导癫痫模型中的癫痫样活动	60
22. 重新规划药物利用策略研究小檗碱、左乙拉西坦及其组合在治疗阿尔茨海默症中的神经保护潜力	61
23. 左乙拉西坦对成人偏头痛的预防作用	62
24. 耐药性青少年肌阵挛癫痫的治疗结果：丙戊酸耐药可能并非穷途末路	62
25. 英国儿童癫痫治疗中使用丙戊酸钠替代制剂的医疗资源和成本影响的确定：一项回顾性数据库综述	63
26. 不同生化指标显示依达拉奉对丙戊酸所致肺损伤的清除作用	63
27. 苯巴比妥、咪达唑仑、布美他尼和新生儿癫痫发作：细节决定成败	64
28. 苯巴比妥和布美他尼衍生物布美帕明的组合在出生窒息大鼠模型中预防新生儿癫痫发作和随后的海马神经变性	64

29. 苯巴比妥和咪达唑仑在非侵入性出生窒息大鼠模型中抑制新生儿癫痫发作，而布美他尼无效...	65
---	----

机制研究..... 67

1. MicroRNA-221-3p 通过抑制 HIF-1A 降低丙戊酸耐药癫痫的小胶质细胞活性和发作.....	67
2. FosL1 是左乙拉西坦抑制小胶质细胞炎症反应的新靶点.....	67
3. ERK1/2 激酶和多巴胺 D2 受体参与苯甲酰吡啶肟和丙戊酸新衍生物的抗惊厥作用.....	68
4. ACE2 和 NRP1 病毒受体的表观遗传靶向限制了 SARS-CoV-2 的传染性.....	68
5. SH-SY5Y 细胞急性丙戊酸暴露通过 FOXO3A 调节诱导线粒体生物发生和自噬.....	69
6. 单羧酸转运蛋白 8 而非 P-糖蛋白参与载体介导的苯妥英跨越血脑屏障的脑消除.....	69

副作用..... 71

1. 产前丙戊酸暴露和先天性畸形的风险——我们能更早预知吗？——一项基于人群的队列研究....	71
2. 妊娠期间的丙戊酸减少小鼠后代的生精细胞数量和睾丸体积：体视学量化.....	71
3. 非芳香族抗惊厥药(双丙戊酸钠)诱导的嗜酸性粒细胞增多和全身症状综合征(DRESS)药物反应 ...	72
4. 丙戊酸和奥卡西平对癫痫男性性功能、精子质量和性激素影响的比较研究.....	72
5. 拉莫三嗪和左乙拉西坦血清/血浆水平升高与毒性的相关性：学术医疗中心的长期回顾性研究.	73
6. 锂剂治疗卡马西平诱发的抗利尿激素分泌不当综合征.....	74
7. 补充叶酸可挽救丙戊酸诱导的斑马鱼胚胎发育神经毒性和行为改变.....	74
8. 妊娠期间使用的抗发作药物和先天性畸形：沙特阿拉伯的一项回顾性研究.....	75
9. “苯妥英：乔装的牧羊人还是狼？”苯妥英钠引起的神经毒性：一个病例系列.....	75
10. 癫痫患者丙戊酸治疗剂量与血浆甘氨酸水平的关系.....	75
11. 丙戊酸及其九种类似物对斑马鱼胚胎的神经毒性作用：鱼-鼠关系？.....	76
12. 加巴喷丁诱导肌肉颤搐：病例报告.....	77

环境毒理..... 78

1. 普瑞巴林在地表水基质中的生物转化和水生环境中转化产物的发生——与结构相关的加巴喷丁的比较.....	78
2. 盐度依赖性对菲律宾蛤蜊中抗癫痫药和抗组胺药的影响.....	78

药物基因相关研究..... 80

1. NR1I2 变异体与墨西哥混血儿癫痫患者在三级医疗医院卡马西平治疗的相关性..... 80
2. ABCB1 c.3435C > T 和 EPHX1 c.416A > G 多态性影响癫痫患者的血浆卡马西平浓度、代谢和耐药性
80
3. PRRT2 变异体及各种抗癫痫药物在自限性家族性婴儿癫痫中的疗效..... 81
4. GABRG2 rs211037 基因多态性与中国南方癫痫儿童丙戊酸药物反应和药物不良反应的相关性 ... 81
5. HLA-B*1502 基因与中国西北地区抗癫痫药物所致轻度斑丘疹的相关性 82

药物

Brivaracetam (布瓦西坦)

1. 布瓦西坦治疗小儿癫痫的疗效

Efficacy of Brivaracetam in children with epilepsy

Epilepsy Res. 2021 Nov;177:106757.

Fernando Ferragut Ferretjans 1, Víctor Soto Insuga 2, Beatriz Bernardino Cuesta 3,

背景和目的: 确定布瓦西坦 (BRV) 对癫痫患儿的疗效、耐受性和安全性。

方法: 一项对 16 岁前接受 BRV 治疗并接受至少 3 个月随访的癫痫患者的回顾性研究。

方法和结果: 本研究共纳入 66 名患者, 接受 BRV 的平均年龄为 8.8 岁 (范围 1-16 岁)。大多数 (93.4 %) 患有难治性癫痫, 27 人患有癫痫性脑病。使用的中位最大剂量为 4.3 mg/kg/d。在 30.3% 的病例中, 癫痫发作频率降低了 50% 以上, 9% 的病例保持癫痫无发作。在直接从左乙拉西坦 (LEV) 转换为 BRV 且接受较高剂量的患者中观察到更好的疗效。LEV 的无效与 BRV 治疗失败无关。在 24.2% 的病例中发现了副作用, 最常见的是易怒和嗜睡。

结论: BRV 可能是儿童难治性癫痫的有效、安全和耐受性良好的 AED。

2. 布瓦西坦在癫痫治疗中的长期疗效、耐受性和保留率: 一项长达 5 年随访的纵向多中心研究

Long-term efficacy, tolerability, and retention of brivaracetam in epilepsy treatment: A longitudinal multicenter study with up to 5 years of follow-up

Epilepsia. 2021 Oct 4.

Adam Strzelczyk ^{1 2}, Clara Zaveta ^{1 2}, Felix von Podewils ³

目的: 本研究旨在评估布瓦西坦(BRV)添加治疗在临床实践中的长期疗效、保留率和耐受性。

方法: 一项多中心、回顾性队列研究招募了所有在 2016 年 2 月至 11 月期间开始使用 BRV 的患者, 观察至 2021 年 2 月。

结果: 分析了 262 名患者 (平均年龄 40 岁, 范围 5-81 岁, 129 名男性) 的长期数据, 其中诊断为局灶性癫痫的 227 例 (87%), 遗传性全面性癫痫的 19 例 (7%), 16 例 (6%) 患有其他或未分类的癫痫综合征。只有 26 (10%) 名患者从未接受过左乙拉西坦 (LEV), 133 (50.8%) 名患者从 LEV 转用。BRV 治疗时间从 1 天到 5 年不等, 中位保留时间为 1.6 年, 因此 BRV 治疗总时间为 6829 个月 (569 年)。12 个月时的保留率为 61.1%, 报

告的有效性为 33.1% (79/239; 50%应答率, 23 例失访), 其中 10.9%报告为癫痫无发作。整个研究期间的保留率为 50.8%, 在最后一次随访时, 133 名患者接受了平均剂量为 222 ± 104 mg (中位数 = 200, 范围 = 25-400) 的 BRV, 其中 52 例 (39.1%) 超过了推荐剂量的上限 200mg。较少的联用抗癫痫药物和从 LEV 转换为 BRV 与更好的短期反应相关, 但尚无研究参数与积极的长期结果相关。63 名 (24%) 患者因疗效不佳而停用 BRV, 29 例 (11%) 因心理行为不良事件停用 BRV, 25 例 (10%) 因其他不良事件停药, 24 例 (9%) 因其他原因停药。

意义: 尽管 90%的纳入患者先前使用过 LEV, BRV 在 12 个月时的 50%应答率为 33%, 总体保留率 > 50%, 显示出临床疗效。BRV 耐受性良好, 然而十分之一的患者发生了心理行为不良事件。尽管我们确定了短期反应率及保留率的预测因素, 但尚未确定长期结果的重要预测因素。

3. 布瓦西坦添加治疗西班牙癫痫患者的成本效用模型

Cost-utility model of brivaracetam in the adjunctive treatment of patients with epilepsy in Spain

Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2021 Oct;21(5):1081-1090

Isabel Barrachina-Martinez ¹, David Vivas-Consuelo ¹, Francisco Reyes-Santias ²

目的: 本研究旨在评估布瓦西坦与用作标准治疗的第三代抗癫痫药物相比的成本效用。

方法: 与其他第三代抗癫痫药物比较以分析布瓦西坦的成本效用。使用马尔可夫模型模拟假设队列在 2 年内的治疗途径。通过研究回顾分析药物的有效性和每种癫痫状况 QALY 数据, 以及治疗不良事件产生的负面影响。考虑抗癫痫药物的费用和与不同健康状况相关的医疗资源的使用。通过蒙特卡罗模型进行概率敏感性分析。

结果: 布瓦西坦被证明是主要的替代药物, 增量成本效用比 (ICUR) 值从拉考沙胺的 -11,318 到唑尼沙胺的 -128,482。概率敏感性分析验证了这些结果。布瓦西坦价格上涨的 ICUR 敏感性大于价格下跌的 ICUR 敏感性, 在分析中, 艾斯利卡西平优于其他辅助性药物。

结论: 使用布瓦西坦治疗具有成本效益, 并以可接受的成本增加质量调整生命年。

吡仑帕奈

1. 在发育大鼠癫痫发作的 6,7-二甲氧基-4-乙基-β-咔啉-3-羧酸甲酯 (DMCM) 模型中吡仑帕奈和布瓦西坦的年龄依赖性抗惊厥作用

Age-dependent anticonvulsant actions of perampanel and brivaracetam in the methyl-6,7-dimethoxy-4-ethyl-beta-carboline-3-carboxylate (DMCM) model of seizures in developing rats

Pharmacol Rep. 2021 Feb;73(1):296-302.

Marko Culjat^{1,2}, Megan N Huizenga², Patrick A Forcelli^{3,4,5}

背景：通常用作新生儿惊厥一线和二线治疗的抗发作药物疗效不佳。因而与这些经典药物不同的作用机制可能会提供更好的控制发作效果。吡仑帕奈（一种 AMPA 受体拮抗剂）和布瓦西坦（一种 SV2A 配体）可能会充当这个角色。

方法：我们使用 6,7-二甲氧基-4-乙基-β-咔啉-3-羧酸甲酯 (DMCM) 诱发大鼠癫痫发作，以评估临床相关剂量的吡仑帕奈和布瓦西坦治疗的疗效。

结果：在出生后第 10 天 (P10) 的大鼠中，吡仑帕奈和布瓦西坦均未抑制癫痫发作。相比之下，在 P21 大鼠中，两种药物都降低了癫痫发作的严重程度。在 20 和 40 mg/kg 剂量的布瓦西坦以及 0.9 和 2.7 mg/kg 剂量的吡仑帕奈中，这种效果很明显。

结论：这些数据表明，虽然这些药物对新生儿癫痫发作的疗效可能有限，但它们的疗效随着出生后早期发育而增加。

2. 吡仑帕奈与妊娠

Perampanel and pregnancy

Epilepsia. 2021 Mar;62(3):698-708.

Blanca Vazquez¹, Torbjörn Tomson², Cindy Dobrinsky³, Edgar Schuck³

目的：使用临床前和临床数据总结母亲暴露于吡仑帕奈后的妊娠和胎儿/分娩结局，并使用基于生理的药代动力学 (PBPK) 模型进一步研究妊娠期间吡仑帕奈的药代动力学 (PK)。

方法：在怀孕的大鼠和家兔中进行吡仑帕奈的临床前发育研究。临床数据来自卫材全球吡仑帕奈安全数据库，包括来自常规临床环境、干预性研究和非干预性上市后研究的妊娠期间吡仑帕奈暴露报告，通过对国际医学用语词典 (MedDRA) 编码的高位组词条：妊娠、分娩、分娩和产后状况和/或标准化词条：先天性、家族性和遗传性疾病的检索，查询上述相关事件。PBPK 模型用于预测整个妊娠期间的吡仑帕奈临床药代动力学。

结果：临床前研究表明，吡仑帕奈可能与着床后失败和/或某些特定的身体发育延迟有关，但与生育能力和早期胚胎发育无关。截至 2018 年 8 月 31 日，据报道在接受吡仑帕奈治疗的 90 名女性中有 96 次妊娠。26 名 (28.9%) 服用吡仑帕奈的女性未报告伴随用药。总体而言，43 例足月妊娠（均为正常活产），28 例未足月（人工流产，n = 18；自然流产，n = 6；不完全自然流产，n = 2；早产，n = 1；死产 [法洛四联症]，n = 1），18 例失访，7 例在数据截止时仍在进行中。5 个足月新生儿报告了不良事件（低 Apgar 评分，n = 2；致命新生儿误吸，n = 1；囊性纤维化和先天性耳聋，n = 1；吸吮反射差和呼吸浅，n = 1）。PK 模拟预测吡仑帕奈暴露在整个怀孕期间减少，并且在怀孕结束时与未怀孕妇女相比，吡仑帕奈总量和未结合吡仑帕奈的暴露量分别降低了四倍和三倍。

意义：这些数据提供了妊娠期间吡仑帕奈使用的初步信息，应谨慎解读。需要进一步的结果数据评估使用吡仑帕奈所致不良妊娠结果的发生率。

3. 吡仑帕奈治疗难治性和超难治性癫痫持续状态的疗效和安全性：81 例患者队列研究并文献复习

Efficacy and safety of perampanel in refractory and super-refractory status epilepticus: cohort study of 81 patients and literature review

J Neurol. 2021 Oct;268(10):3744-3757.

Siew-Na Lim¹, Tony Wu^{2,3}, Wei-En Johnny Tseng^{2,4}

背景：吡仑帕奈在人类癫痫持续状态 (SE)、难治性 SE (RSE) 和超难治性 SE (SRSE) 中的有效剂量尚不清楚，并且尚未在大型队列中评估吡仑帕奈治疗 SE 的潜力。

方法：回顾性分析接受吡仑帕奈治疗的 RSE 和 SRSE 重症监护患者的资料。

结果：81 名患者接受了吡仑帕奈，包括 39 名女性，中位年龄为 64 [17-91] 岁，分别为吡仑帕奈应答者 (n = 27) 及无应答者 (n = 54)。初始吡仑帕奈剂量与 RSE 或 SRSE 患者的治疗反应呈正相关 (OR = 1.27, 95% CI 1.03-1.57, p = 0.025)，而最大剂量与治疗反应呈负相关 (OR = 0.74, 95% CI 0.58-0.96, p = 0.022)。低氧血症导致 6 名患者癫痫发作；5 人在医院死亡，1 人严重残疾。在具有特定 SE 发作类型和病因的患者中具有更好的治疗反应但未达到统计学差异，特别是在无昏迷的非惊厥癫痫持续状态 (NCSE) 中 (无昏迷 NCSE 与全面强直阵挛发作：OR = 4.14, 95% CI 0.98 -17.47, p = 0.053)。在高剂量 ($\geq 16\text{mg/d}$) 组中，虽然在出院时吡仑帕奈应答者和无应答者相比，改良 Rankin(mRS) 评分的分布相近，但更大比例的吡仑帕奈应答者比无应答者的 mRS 分数相对于基线的变化较小 (中位 mRS: 0 VS 4, p = 0.064)。吡仑帕奈治疗未发现心肺不良事件或化验异常。

结论：吡仑帕奈在已确诊的 RSE 和 SRSE 的急救治疗中有效并且具有令人满意的安全性。

4. 吡仑帕奈治疗肌萎缩侧索硬化的安全性和耐受性的开放标签试点研究

An open label pilot study of the safety and tolerability of perampanel in amyotrophic lateral sclerosis

Muscle Nerve. 2021 Oct

Mostafa Hotait¹, Helen H Ismail², Georges E Saab², Johnny S Salameh²

介绍/目的：Perampanel 是一种选择性非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (AMPA) 拮抗剂，能够减缓肌萎缩侧索硬化 (ALS) 表型的进展并增加转基因小鼠的前角细胞数量。吡仑帕奈治疗癫痫的试验显示出良好的耐受性。在这项研究中，我们旨在确定吡仑帕奈对 ALS 患者的耐受性和安全性。

方法：入组受试者开始服用 perampanel 2mg/d，剂量每周增加 2mg/d，最大剂量为 8mg/d。我们的主要结局指标是耐受性，通过监测不良事件进行评估。次要结果指标是临床进展，使用肌萎缩侧索硬化功能评定量表修订版 (ALSFRS-R) 和肺活量测定法进行评估。

结果：招募了六名参与者。所有人都有不良事件，主要是行为性的。其中两人完成了试验，另外四人因不良事件退出。所有参与者都报告了停药后上述事件消失。试验因大量不良事件而停止。

讨论：吡仑帕奈在这项 ALS 研究中的使用受到其耐受性差的限制。

拉考沙胺

1. 静脉注射拉考沙胺治疗成簇发作：剂量和疗效

Intravenous Lacosamide in Seizure Clusters: Dose and Efficacy

Clin Neuropharmacol. 2021 May-Jun 01;44(3):85-88.

Anda Eilam, Nadejda Khmeliov¹, Delit Penker¹, Ronit Gilad

目的：我们研究的目的是评估拉考沙胺 (LCM) 用于成簇发作 (SC) 时的负荷剂量与疗效之间的关系。

方法：回顾性研究了 2017 年 9 月至 2019 年 9 月期间接受静脉 (IV)-LCM 治疗的 SC 患者队列。回顾了人口统计学数据、癫痫发作类型、病因、应答率、既往口服抗癫痫药物、总 LCM 负荷剂量和副作用。

结果：收集到 39 例经 IV LCM 治疗的癫痫急症。平均年龄为 59.25 岁 (18-88 岁)，中位负荷剂量为 136.5 mg (100-300 mg)，整个人群的应答率为 29.2%。9 名患者接受了 200 至 300mg 的负荷剂量，其应答率为 89%。常见的副作用 (嗜睡和头晕) 是轻微的。没有看到心电图变化或其他心血管副作用，无预料之外的副作用。

结论：在 SC 的成人中，200 mg 或更多的 IV LCM 负荷剂量在该队列中实现了 89% 的应答率。低于 300mg 的负荷剂量仅引起轻微的副作用。

2. 妊娠期拉考沙胺血清浓度

Lacosamide serum concentrations during pregnancy

Epilepsy Behav. 2021 Oct;123:108253.

Deepti Zutshi¹, Scott R Millis², Maysaa M Basha³

拉考沙胺 (LCM) 被认为是一种新型 ASD，故妊娠期间暴露的致畸性尚不清楚。通过几种细胞色素 P450 酶的 LCM 代谢和肝脏中的少量葡萄糖醛酸化代谢可能会在妊娠期间增加，理论上会导致妊娠期间 LCM 水平降低和癫痫发作风险增加。我们的目标是确定妊娠对一组癫痫妇女 (WWE) 的血清 LCM 水平的影响。我们确定了 7 例暴露于 LCM 的患者，在妊娠期间至少维持一种药物水平。患者年龄范围为 18 至 38 岁 (平均 26.4 岁)，LCM 的每日总剂

量范围为 200 至 600mg/d。两名患者针对突然增多的发作进行了剂量调整。与孕前水平相比，正常化浓度 (DNC) 在每个孕期随着时间的推移总体下降 ($p = 0.002$)，并且在孕期第 2 和第 3 期显著降低 (分别为 $p = 0.001$ 和 $p = 0.004$)。癫痫发作频率没有显著变化，并且未发现新生儿在出生时有致畸性。我们首次报道妊娠期间 LCM 水平变化的病例系列，与孕前值相比，妊娠中期和晚期 LCM DNC 水平显著降低。

3. 拉考沙胺在癫痫患者中的安全性和耐受性：系统评价和荟萃分析

Safety and Tolerability of Lacosamide in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Front Pharmacol. 2021 Sep 20;12:694381.

Chunsong Yang^{1,2}, Yuxuan Peng³, Lingli Zhang^{1,2}, Li Zhao⁴

背景：拉考沙胺 (LCM) 作为第三代抗发作药 (ASM)，在全球范围内被推荐用于癫痫患者。我们旨在为 LCM 在癫痫患者中的安全性和耐受性提供更多确凿的证据。

方法：系统检索 MEDLINE、Embase、Cochrane Library、CBM、CNKI、IDB、VIP 数据库、万方数据库自启动至 2021 年 3 月，纳入所有评价 LCM 安全性的研究。对 LCM 的安全性数据进行了荟萃分析。

结果：我们的研究包括 83 项涉及 12268 例患者的研究 (11 个随机临床试验 (RCT)、16 个队列研究、53 个病例系列和 3 个病例报告)。LCM 不良事件 (AE) 总发生率的 Meta 分析为 38.7% [95% CI (35.1%, 45.8%); 75 项研究]。由于 AE 导致停药的发生率为 10.8% [95% CI (9.1%, 12.6%); 56 项研究]，严重不良事件 (SAE) 的发生率为 6.5% [95% CI (4.0%, 8.9%); 13 项研究]。AE 最常见于神经系统和消化系统。最常见的 AE 是镇静 (15.8%)、头晕 (15.7%)、疲劳 (9.4%) 和恶心/呕吐 (9.3%)。对于儿童，LCM AEs 的总发生率为 32.8% [95% CI (21.6%, 44.0%); 16 项研究]，最常见的 AE 是头晕 (8.6%)、恶心/呕吐 (8.6%) 和嗜睡 (6.8%)。

结论：拉考沙胺在癫痫患者中通常是安全且耐受性良好的。常见的 AE 是镇静、头晕和疲劳。需要更加重视这些 AEs 的预防和管理，开展更多大规模、高质量的研究，更新安全性数据。

4. 拉考沙胺改善小鼠 PTZ 点燃模型后的生化、基因毒性和线粒体参数

Lacosamide improves biochemical, genotoxic, and mitochondrial parameters after PTZ-kindling model in mice

Fundam Clin Pharmacol. 2021 Apr;35(2):351-363.

Letícia Lazzarotto¹, Pricila Pflüger¹, Gabriela Gregory Regner¹, Fernanda Marcélia Santos¹, Débora Gonçalves Aguirre¹

本研究评估了拉考沙胺 (LCM) 对 PTZ 点燃后小鼠的生化和线粒体参数的影响。在 PTZ 给药 (50 mg/kg) 之前，雄性小鼠每隔一天用 LCM (20、30 或 40mg/kg)、盐水或地西泮 (2mg/kg) 治疗 11 天。收集海马以评估自由基、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 和线粒体复合物 I-III、II 和 II-III 以及 Bcl-2 和环氧化酶-2(COX-2)的表达活性。收集海马、血液和骨髓用于遗传毒性和诱变评估。LCM 40 mg/kg 的剂量仅在观察的第 3 天延长潜伏期并降低癫痫发作的百分比。30 mg/kg 的剂量仅在观察的第 2 天对癫痫发作的百分比显示出积极影响。LCM 降低自由基和 SOD

活性，40 mg/kg 的剂量能够增加 CAT 活性。LCM 30 和 40 mg/kg 提高了复合物 I-III 的酶促线粒体活性，LCM 30 mg/kg 提高了复合物 II 的活性。在彗星试验（单细胞凝胶电泳）中，LCM 20 和 30 mg/kg 减少了由 PTZ 给药引起的损伤。与 LCM 20 mg/kg 治疗组相比，20 mg/kg 的剂量增加了 COX-2 表达，而使用 40 mg/kg 的最高剂量能够降低这种表达。虽然 LCM 在体内没有产生抑制癫痫发生的作用，但它显示出对 PTZ 反复给药引起的氧化应激、生物功能障碍和 DNA 损伤的神经保护作用。

5. 拉考沙胺对 C57BL/6 小鼠神经炎症介导的癫痫合并抑郁症的影响——犬尿氨酸通路的作用

Effect of lacosamide on neuroinflammation-mediated seizures comorbid with depression in C57BL/6 mice- Role of kynurenine pathway

Epilepsy Behav. 2021 Aug 20;123

Shivani Agarwal¹, Preeti Vyas¹, Nikita Nirwan¹, Divya Vohora¹,

癫痫(PWE)患者的共病非常普遍，抑郁症也非常普遍。拉考沙胺(LCM)用于治疗癫痫，但癫痫与抑郁症共病的潜在途径尚不清楚。犬尿氨酸通路(KP)在癫痫发作、炎症和抑郁中发挥重要作用，考虑到这一点，我们评估了 LCM 对神经炎症介导的癫痫发作小鼠模型中犬尿氨酸水平的影响。然后我们评估了癫痫发作对抑郁症状的影响。脂多糖(LPS)联合毛果芸香碱(PILO)是神经炎症介导的癫痫发作的既定模型。在此模型中研究了 LCM 给药 21 天的抗癫痫和抗抑郁作用。终止发作 24 h 后，采用强制游泳试验、糖水偏好试验等行为参数研究其抗抑郁作用。同时还对犬尿氨酸、炎症因子和氧化标志物的水平进行了生化评估。LCM 显著降低 LPS 组和 LPS + PILO 组海马犬尿氨酸水平，但单独 PILO 组无显著降低。炎症因子和氧化应激标志物水平也显著降低。LCM 通过降低海马犬尿氨酸水平，对神经炎症介导的癫痫伴抑郁模型显示出积极的作用。在该模型中，通过 KP, PILO 组没有减少，这表明其抗炎和抗氧化活性的主要贡献是其抗癫痫潜能。

6. 拉考沙胺对局灶性癫痫患者的疗效和耐受性：来自麦加癫痫诊所的研究

Efficacy and Tolerability of Lacosamide for Focal Epileptic Patients: Study from Epilepsy Clinic in Makkah

CNS Neurol Disord Drug Targets 2021;20(1): 87-97

Amal Alkhotani¹, Hanadi Abualula¹, Yasser Almatrafi¹

背景：拉考沙胺的特点是其结构成分具有新型的双重作用模式；它的分子含有一种功能性氨基酸，可以选择性地缓慢促进电压门控钠通道的失活。

目的：本研究旨在评估拉考沙胺在治疗局灶性癫痫患者的有效性和耐受性。

方法：这项回顾性队列研究使用从 2014 年至 2019 年期间在阿卜杜拉国王医疗城接受治疗的所有癫痫患者的临床记录或日记收集的数据。多元广义估计方程(GEE)重复测量 logistic 回归分析用于评估突发癫痫发作的几率。

结果：大多数局灶性癫痫患者 (57.9%) 被诊断为颞叶癫痫，而 26.3% 的患者诊断为额叶癫痫。大多数患者 (54.4%) 接受了新旧联合治疗。在报告副作用的 7 名患者中，57.14% 出现头晕和头痛、震颤 (n = 1)、失去平衡 (n = 1) 和癫痫发作增加，伴有视力异常和精神错乱 (n = 1)。84.2% 的患者在 12 个月内经历了发作中位频率的降低。然而，根据临床特征，在癫痫控制率方面没有观察到显著差异。就四个时间点的平均改善率而言，男性和女性患者之间无显著统计学差异。

结论：拉考沙胺是治疗局灶性癫痫有效且耐受良好的药物。

Cannabidiol (大麻二酚)

1. 测试大麻二酚对人类焦虑影响的实践思考

Practical considerations for testing the effects of cannabidiol on human anxiety

J Anxiety Disord. 2021 Aug;82:102429.

Ellen W Leen-Feldner¹, Teah-Marie Bynion¹, Riley Gournay¹

越来越多的经验证据表明大麻二酚 (CBD) 可能具有抗焦虑的潜力。然而，该领域的研究不足以强有力地支持推论。因此，需要进行额外的实证调查。对 CBD 和焦虑的影响的研究需要两者的工作知识。了解目前 CBD 和焦虑的研究方法对于安全可靠地评估潜在抗焦虑效应至关重要。本文概述了与 CBD 治疗及焦虑结局评估相关的主要设计、方法和安全考虑因素，以促进该领域所需的研究。

2. 大麻二酚 (CBD) 与癫痫的认知

Cannabidiol (CBD) and cognition in epilepsy

Epilepsy Behav. 2021 Sep 23;124:108316.

Tyler E Gaston¹, Roy C Martin², Jerzy P Szaflarski³

几千年来，关于大麻及其成分在治疗癫痫方面的益处的传闻已被报道。然而，最近才获得支持大麻二酚 (CBD) 的随机对照试验数据，导致 FDA 批准其用于治疗癫痫发作和癫痫。癫痫最常见和使人衰弱的合并症之一是认知障碍。这种损伤的病因是多方面的，包括癫痫引起的网络功能障碍、抗发作药物 (ASM) 的负面认知副作用和情绪障碍。了解特定 ASM 的影响（正面或负面）对于提供者就预期副作用向患者提供咨询至关重要，并且如果患者已经患有严重的认知缺陷，则可能会导致选择特定方案而不是其他方案。与大多数其他 ASM 和其他经过充分研究的大麻素（如 Δ^9 -四氢大麻酚）不同，CBD 已被证明具有额外的机制作用 (MOA)，导致神经保护、抗炎、抗氧化和神经发生作用。这些额外的 MOA 表明，使用 CBD 可能会导致包括对可能独立于癫痫控制的认知产生积极影响的作用。

这篇有针对性的综述讨论了目前关于 CBD 对癫痫认知影响的可用数据。首先，我们回顾了 CBD 对认知产生影响的可能机制。然后，我们介绍了研究 CBD 在癫痫发作/癫痫模型中的认知影响的临床前/动物数据。最后，我们讨论了可用的人类数据，包括对癫痫患者的研究，其中包括在 CBD 之前和之后的认知评估，以及调查 CBD 是否对与记忆和认知功能相关的区域的大脑结构或功能有任何影响的研究。

3. 大麻二酚对难治性癫痫患者 EEG 测量的纵向影响

Longitudinal impact of cannabidiol on EEG measures in subjects with treatment-resistant epilepsy

Epilepsy Behav. 2021 Sep;122:108190.

Leslie Grayson ¹, Steve Ampah ², Kathleen Hernando ³

目的：评估高纯度大麻二酚（CBD）对儿童和成人脑电图（EEG）的纵向影响。

方法：参与者在开始 CBD 之前、CBD 大约 12 周后（FU1）和 CBD 治疗大约一年后（FU2）接受 EEG 检查。在接受 CBD 治疗后评估了五种 EEG 测量指标（背景频率、局灶性减慢、反应性、发作间期和发作期放电频率）的纵向变化。在两个随访时间点和组内随着时间的推移比较儿科和成人组之间的数据。在适当的情况下，使用具有广义估计方程或线性混合效应模型的人口平均模型来分析数据。相关性分析用于评估癫痫发作频率变化与 EEG 发作间期放电 (IED) 频率变化之间的任何关联。使用 5% 的 alpha 水平来评估统计显著性。

结果：在 FU1，成人组表现出显著的 IED/分钟减少（IDR 0.07, 95% CI [0.04, 0.14], $P < 0.001$ ）；在儿童中观察到非显著下降（IDR 0.87, 95% CI [0.47, 0.64], $P = 0.67$ ）。在调整最后一次 CBD 剂量后，参与者组间随时间变化的差异显著（IDR 11.8, 95% CI [4.86, 28.65], $P < 0.0001$ ）。在 FU2 控制了最后一次 CBD 剂量后，两组都显示出比基线显著降低。这种下降在儿童中更为明显（IDR 15.38, 95% CI [4.93, 47.99], $P < 0.001$ ）。每个时间点的发作频率和 EEG IED 频率的变化之间没有显著相关性（从基线到 FU1、FU1 到 FU2 和基线到 FU2 分别 $P = 0.542$ 、 0.917 和 0.989 ）。

意义：这项纵向脑电图研究表明，高度纯化的植物来源的 CBD 对发作间期癫痫样放电频率有积极影响，但对其他脑电图指标没有影响。CBD 的作用似乎与剂量或治疗持续时间无关。

4. 接受大麻二酚治疗的癫痫合并眼睑肌阵挛患者的眼睑肌阵挛加重

Exacerbation of eyelid myoclonia in patients with epilepsy and eyelid myoclonia receiving cannabidiol

Epileptic Disord. 2021 Oct 7.

Ifrah Zawar ¹, Linfa Franic ¹, Prakash Kotagal ¹, Elia Pestana Knight ¹

伴有眼睑肌阵挛或 Jeavons 综合征 (JS) 的癫痫是一种儿童遗传性全面性癫痫。其临床特征包括眼睑肌阵挛（标志性）伴或不伴短暂失神、合眼诱发的癫痫发作和/或脑电图 (EEG) 发作（由眼睑闭合引起的 3-6 Hz 的广义多重棘波和/或广义棘波活动）和光敏性。广谱抗癫痫药物通常用于治疗 JS 患者。可以使用多种药物，尤其是在难治性病

例中。尚未研究大麻二酚 (CBD) 对 JS 的疗效或安全性。我们描述了两例 JS 眼睑肌阵挛恶化的病例，这与 CBD 的使用相关，并在 CBD 停药后得到解决。这些案例强调了在将 CBD 用于 JS 时应谨慎，因为它可能会加重眼睑肌阵挛。

5. 健康成人中大麻二酚和肝脏化验指标异常：I 期临床试验的结果

Cannabidiol and Abnormal Liver Chemistries in Healthy Adults: Results of a Phase I Clinical Trial

Clin Pharmacol Ther. 2021 May;109(5):1224-1231.

Paul B Watkins¹, Rachel J Church¹, Jie Li², Volker Knappertz²

在 Lennox-Gastaut 和 Dravet 综合征患者中进行的大麻二酚 (CBD) 随机对照试验提出了肝脏安全问题，但这些问题与使用 CBD 的健康成年人的相关性尚不清楚。本文旨在报告接受每日治疗剂量 CBD 约 3.5 周的健康成人的肝脏安全性发现，并评估转氨酶升高与基线特征、药物遗传学和药代动力学数据之间的任何相关性。16 名健康成年人参加了 I 期、开放标签、固定单序列药物相互作用试验，以研究重复给药 CBD (1,500mg/d) 对细胞色素 P450 (CYP) 1A2 活性的影响。七名 (44%) 参与者的血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 峰值高于正常上限 (ULN)。五名 (31%) 参与者的值超过 ULN5 倍，符合药物性肝损伤的国际共识标准。转氨酶升高与基线特征、CYP2C19 基因型或 CBD 血浆浓度之间没有相关性。所有超过 ULN 的 ALT 升高都始于最初接触 CBD 的 2-4 周内。在终止用药的 6 名 ALT 升高的参与者中，有些人的症状与肝炎或超敏反应一致。我们得出的结论是，使用 CBD 的健康成年人可能会出现血清 ALT 升高，这与药物引起的肝损伤一致。鉴于已证明的个体易感性差异，且 CBD 越来越多地以各种非处方形式和剂量提供给患者，临床医生应该警惕 CBD 的这种潜在影响。

6. 对大麻二酚系统给药后大鼠大脑皮层、下丘脑和脑桥中 H3K4Me3、H3K9ac、

H3K9Me2、H3K27Me3 和 H3K36Me2 水平的翻译后修饰的影响：一项初步研究

Effects on the Post-translational Modification of H3K4Me3, H3K9ac, H3K9Me2, H3K27Me3, and H3K36Me2 Levels in Cerebral Cortex, Hypothalamus and Pons of Rats after a Systemic Administration of Cannabidiol: A Preliminary Study

Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2021;21(2):142-147.

José Carlos Pastrana-Trejo¹, Fátima Duarte-Aké², Rosa Us-Camas², Clelia De-la-Peña², Linda Parker³, Roger G Pertwee⁴, Eric Murillo-Rodríguez¹

背景：大麻二酚 (CBD) 是大麻的一种非精神药物成分，通过调节多种病理状况，包括疼痛、癫痫、自闭症等显示出治疗前景。然而，CBD 的分子作用机制仍然未知，最近的数据表明，CBD 参与了细胞核元素的影响，如组蛋白活性。

目标：本研究评估了 CBD (20 mg/Kg/i.p.) 给药后大鼠几个脑区中组蛋白 H3K4Me3、H3K9ac、H3K9Me2、H3K27Me3 和 H3K36Me2 的翻译后修饰 (PTM) 的变化。

目的：评估 CBD 治疗对大鼠大脑皮层、下丘脑和脑桥中组蛋白 H3K4Me3、H3K9ac、H3K9Me2、H3K27Me3 和 H3K36Me2 翻译后修饰水平的影响。

方法：10 只成年大鼠随机分为 2 组：对照组或 CBD 组（20 mg/Kg/i.p）。治疗后处死动物，收集大脑用于解剖大脑皮层，下丘脑和脑桥。通过蛋白免疫印迹分析样品在组蛋白 H3K4Me3、H3K9ac、H3K9Me2、H3K27Me3 和 H3K36Me2 翻译后修饰水平。

结果：CBD 增加了大脑皮层中组蛋白 H3K4Me3、H3K9ac 和 H3K27Me3 的 PTM 水平，而在 H3K9Me2 和 H3K36Me2 中没有发现显著差异。此外，在下丘脑 CBD 降低了 H3K9ac 的含量，而在 H3K4Me3、H3K9Me2、H3K27Me3 和 H3K36Me2 中没有观察到显著影响。最后，CBD 治疗的大鼠脑桥中 H3K4Me3 的 PTM 水平显著下降，而在 H3K9ac、H3K9Me2、H3K27Me3 和 H3K36Me2 中没有发现统计学差异。

结论：研究表明，CBD 对几个大脑区域的组蛋白 H3K4Me3、H3K9ac、H3K9Me2、H3K27Me3 和 H3K36Me2 的 PTM 水平产生不同的影响。

7. 海马 D1 样多巴胺受体参与大麻二酚对甲基苯丙胺诱导的条件性位置偏好的获取和表达的抑制作用

Involvement of Hippocampal D1-Like Dopamine Receptors in the Inhibitory Effect of Cannabidiol on Acquisition and Expression of Methamphetamine-Induced Conditioned Place Preference

Neurochem Res. 2021 Aug;46(8):2008-2018.

Kiana Nouri ¹, Mahsa Anooshe ¹, Saeideh Karimi-Haghighi ², Zahra Mousavi ¹, Abbas Haghparast ³

大麻二酚 (CBD) 是一种非致幻性化合物，具有降低精神兴奋剂对不明受体激动作用的强大潜力。此外，作为奖赏回路的一部分，海马体在调节由条件位置偏好 (CPP) 决定的药物奖赏特性方面起着至关重要的作用。在目前的研究中，CPP 用于评估 D1 样多巴胺受体拮抗剂的 CA1 内显微注射在 CBD 对甲基苯丙胺 (METH) 的获得和表达阶段的抑制作用的功能。在为期五天的计划中，用 METH (1 mg/kg; sc) 诱导动物出现 CPP。为了探讨 CA1 区多巴胺 D1 样受体拮抗剂 SCH23390 对 CBD 抑制 METH 获得的影响，大鼠在 ICV 处理 CBD 区(10μg/5μl)后，分别给予 SCH23390(0.25,1,4 μg/0.5 μl)和 METH (0.25,1,4 μg/0.5 μl)。此外，动物在 CA1 中被给予 SCH23390 确保在 METH 表达阶段 ICV 显微注射 CBD (50 μg/5 μl)，以排除 SCH23390 对 CBD 对 METH CPP 表达的抑制作用的影响。SCH23390 的 CA1 内显微注射消除了 CBD 对 METH 诱导的 CPP 阶段的抑制作用，而对运动没有任何副作用。目前的研究表明，CBD 通过海马 CA1 区的 D1 样多巴胺受体抑制 METH 的奖励特征。

8. 大麻二酚 (CBD) 产品使用和癫痫患者健康的横断面和纵向评估

Cross-sectional and longitudinal evaluation of cannabidiol (CBD) product use and health among people with epilepsy

Epilepsy Behav. 2021 Sep;122:108205.

Justin C Strickland¹, Heather Jackson², Nicolas J Schlienz³, Jay A Salpekar⁴, Erin L Martin⁵, Joel Munson², Marcel O Bonn-Miller⁶, Ryan Vandrey⁷

Epidiolex® (药用大麻二酚/CBD) 最近获批用于治疗 Lennox Gastaut 综合征 (LGS) 和 Dravet 综合征, 突出了 CBD 在治疗癫痫方面的疗效。然而, 由于成本或购药限制, 大量癫痫患者选择使用替代的手工 CBD 产品。尽管这些手工 CBD 产品广泛可用且种类繁多, 但评估其安全性或有效性的研究很少, 因此无法确定有关临床效用的结论。本研究旨在一个大型的癫痫患者观察队列中评估手工 CBD 产品使用与生活质量、心理健康、医疗保健利用和癫痫特异性结果的横断面和纵向关联。报告在基线时使用手工 CBD 产品的受试者 (手工 CBD 使用者; n = 280) 和未使用基于大麻产品的受试者 (对照组; n = 138) 完成了基于网络的评估, 评估精神症状、医疗保健利用和癫痫特异性因素。在进行纵向比较的基线评估之后, 在一部分受试者 (n = 190) 中收集了后续调查。从横截面来看, 与对照组相比, 在基线时, 手工 CBD 使用者的生活质量更高, 精神症状严重程度更低, 睡眠得到改善。开始使用手工 CBD 产品也与纵向改善健康结果有关。没有观察到癫痫控制的组间差异, 但两组都包括大量的过去一个月没有癫痫发作的个体。与对照组相比, 手工 CBD 使用者报告的癫痫药物耐受性明显更好, 总体处方药使用更少, 医疗保健利用率降低。这些发现与研究一致, 表明医务人员在癫痫临床护理中推荐 CBD 报告将 CBD 的使用整合为提高患者生活质量和控制癫痫发作的一种手段。

9. 富含大麻二酚的医用大麻作为治疗耐药 West 综合征儿童的添加疗法:对 8 名患者的研究

Cannabidiol-enriched medical cannabis as add-on therapy in children with treatment-resistant West syndrome: A study of eight patients

Seizure. 2021 Nov;92:238-243

Roberto Caraballo¹, Gabriela Reyes Valenzuela²

目标: 在这里, 我们介绍了一系列 WS 患者, 这些患者对抗癫痫药物和生酮饮食无效, 并接受了富含大麻二酚的大麻油 (CBD) 作为添加疗法, 分析疗效、安全性和耐受性。

材料和方法: 回顾性分析 2020 年 5 月至 2021 年 3 月期间以 25: 1 的大麻二酚: Δ -9-四氢大麻酚 (CBD: THC) 比例接受 CBD 治疗的 8 名 WS 患者的医疗记录。在所有患者中 CBD 作为起始添加治疗。

结果: 对接受 CBD 治疗的 WS 的 8 名患者 (6 名女性和 2 名男性) 进行了评估。年龄从 16 个月到 22 个月不等。5 例病因不明, 3 例为结构性病因。CBD 的初始剂量为 2mg/kg/d, 随后增加至 12mg/kg/d 的中位剂量 (范围, 2-25)。在 CBD 开始之前, 患者每天平均有 63 次癫痫发作 (范围 31-79)。在 6 至 13 个月的随访后, 观察到 2 名患者的发作频率降低了 75-99%, 2 名患者的发作频率降低了 50-74%, 3 名患者的发作频率降低了不到 50%, 其余患者发作频率没有变化。在癫痫发作减少的同时, 7 名患者的脑电图异常指数改善了 20%至 80%。副作用是轻微且短暂的。在一名患者中观察到恶心和呕吐, 另一名患者观察到行为异常和易怒。

结论： 这项研究评估了富含大麻二酚的大麻油在 WS 患儿中的使用情况，结果显示，8 例患儿中有 4 例(50%)癫痫发作减少超过 50%，且耐受性良好。

10. 综述：大麻二酚对线粒体功能的调控作用

Regulatory Effects of Cannabidiol on Mitochondrial Functions: A Review

Cells. 2021 May 19;10(5):1251

John Zewen Chan ¹, Robin Elaine Duncan ¹

大麻二酚 (CBD) 是源自大麻的一组植物大麻素的一部分。最初对 CBD 的研究假定该化合物是无活性的，但后来发现它具有抗精神病、抗抑郁、抗焦虑和抗癫痫作用。近几十年来，有证据表明 CBD 在线粒体功能的调节中发挥作用，包括呼吸和生物能量、线粒体 DNA 表观遗传学、内在细胞凋亡、线粒体和细胞内钙浓度调节、线粒体裂变、融合和生物发生以及线粒体铁蛋白浓度和线粒体单胺氧化酶活性调节。尽管取得了这些进展，但目前的数据不仅在 CBD 介导的影响程度方面甚至在作用方向层面存在矛盾争议。例如有数据表明，CBD 治疗可以增加、减少、或对内在细胞凋亡无显著影响。细胞类型、细胞对 CBD 的特异性反应以及在某些情况下，CBD 剂量的研究之间的差异可能有助于解释结果的差异。大多数关于 CBD 和线粒体的研究都使用了超过人类记录的最高血浆浓度的治疗浓度，这表明未来的研究应该集中在药代动力学研究中观察到的范围内的 CBD 治疗。本综述的重点是了解 CBD 介导的线粒体功能调节机制，重点介绍了在神经细胞和组织中的研究成果以及基于人类药代动力学的治疗相关性。

11. 一种经过验证的用于同时量化人血浆中的大麻二酚、 Δ^9 -四氢大麻酚及其代谢物，并应用于口服大麻二酚开放标签试验的血浆样品的方法

A validated method for the simultaneous quantification of cannabidiol, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, and their metabolites in human plasma and application to plasma samples from an oral cannabidiol open-label trial

Drug Test Anal. 2021 Mar

Richard C Kevin ^{1,2}, Rebecca Vogel ^{2,3}, Peter Doohan ², Maximus Berger ^{4,5}, G Paul Amminger ^{4,5}, Iain S McGregor ^{1,2}

大麻二酚 (CBD) 和 Δ^9 -四氢大麻酚 (THC) 是大麻中两种最著名、研究最广泛的植物大麻素。越来越多的临床前研究和临床试验已经使用一种或两种化合物进行，通常探索它们在小儿癫痫、焦虑症或慢性疼痛等疾病中的治疗效果。准确监测 THC 和 CBD 及其代谢物对于跟踪治疗依从性和药代动力学至关重要。然而，由于历史上缺乏市售参考材料，尚未开发出对主要 I 期 CBD 代谢物进行全面分析的经过充分验证的方法。在本研究中，我们根据 FDA 生物分析方法验证指南，开发、优化和验证了一种同时定量 CBD、THC 及其主要 I 期代谢物 6-羟基-CBD (6-OH-CBD)、7-羟基-CBD (7-OH-CBD)、7-羧基-CBD (7-COOH-CBD)、11-羟基-四氢大麻酚 (11-OH-THC) 和 11-羧基-四氢大麻酚 (11-COOH-THC) 的方法。该方法准确、可重复、灵敏，可以在高通量 96 孔板中进行，非常适合大规模临床试验。每个分析物的氘代标记对于解释血浆批次之间的可变基质效应至关重要。将该方法应用于血浆样本，这些样本取自口

服 CBD 的患者，作为 CBD 对焦虑症影响的开放标签试验的一部分，证明其在正在进行和即将进行的临床试验中的直接效用。

森巴考特 Xcopri(cenobamate)

1. 森巴考特治疗控制不佳的局灶性癫痫发作的 3 期、多中心、开放标签研究的事后分析： 伴随抗癫痫药物剂量调整的影响

Post hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study of cenobamate for treatment of uncontrolled focal seizures: Effects of dose adjustments of concomitant antiseizure medications

Epilepsia. 2021 Dec;62(12):3016-3028.

William E Rosenfeld¹, Bassel Abou-Khalil², Sami Aboumatar³, Perminder Bhatia⁴, Victor Biton⁵, Gregory L Krauss⁶, Michael R Sperling⁷, David G Vossler⁸, Pavel Klein⁹, Robert Wechsler^{10 11}

目标：报告关于在森巴考特添加治疗的长期、开放标签 3 期研究的一部分研究中心（10 个美国中心）中调整基线抗发作药物 (ASM) 如何影响耐受性、疗效和保留率的事后结果。

方法：对服用 1-3 种稳定剂量 ASM 仍控制不佳的局灶性癫痫患者，在 12 周内每隔 2 周(目标剂量 = 200mg/d)增加森巴考特剂量(12.5、25、50、100、150、200mg/d)。在维持阶段允许进一步增加至 400mg/d，每两周增加 50mg。允许对森巴考特和伴随的 ASM 进行剂量调整。数据评估截止于 2019 年 9 月 1 日或之后的最后一次随访。

结果：共有 240 名符合纳入标准的患者接受了评估（中位 [最大] 暴露时间为 30.2 [43.0] 个月），其中 177 名患者在数据截止时继续使用森巴考特。最常见的基线伴随 ASM 是拉考沙胺，左乙拉西坦、拉莫三嗪、唑尼沙胺和氯巴占。对于大多数基线伴随 ASM，约 70% 的服用该 ASM 的患者在数据截止时继续使用森巴考特。与停药的患者相比，继续使用森巴考特的患者平均 ASM 剂量减少和从基线的剂量变化百分比更大。在继续使用森巴考特的患者中，24.6% 的患者完全停止了一种或多种伴随的 ASM。所有伴随的 ASM 的剂量减少通常发生在滴定期或维持阶段早期，主要是由于中枢神经系统 (CNS) 相关的不良事件，如嗜睡、头晕、步态不稳和疲劳。无论是否同时使用 ASM（最常服用的药物），继续使用森巴考特的患者从 ≥ 50% 到 100% 的应答率大致相似，其中约 81% 为应答率 ≥ 50% 以及约 12% 在维持阶段实现了癫痫发作减少 100%，持续时间长达 40.2（中位数 = 29.5）个月。

意义：伴随 ASM 剂量下调与更多的患者继续使用森巴考特相关。这可能是由于疗效和耐受性的提高，尽管服用 1 到 3 种基线伴随 ASM，但癫痫发作控制不佳患者的伴随药物负担总体降低。

2. 森巴考特对控制不佳的局灶性癫痫的疗效：3 期、多中心、开放标签研究的事后分析

Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures: Post hoc analysis of a Phase 3, multicenter, open-label study

Epilepsia. 2021 Dec;62(12):3005-3015.

Michael R Sperling¹, Bassel Abou-Khalil², Sami Aboumatar³, Perminder Bhatia⁴, Victor Biton⁵, Pavel Klein⁶, Gregory L Krauss⁷, David G Vossler⁸, Robert Wechsler⁹, Louis Ferrari¹⁰, Mindy Grall¹⁰, William E Rosenfeld¹¹

目标：报告来自 10 个美国研究中心的长期事后有效性和安全性数据，这些数据来自一项关于森巴考特的开放标签 3 期研究。

方法：服用稳定剂量的 1-3 种抗发作药 (ASM) 的控制不佳的局灶性癫痫患者在 12 周内以 2 周的时间间隔逐渐增加每日森巴考特剂量 (12.5、25、50、100、150、200mg/d) (目标剂量 = 200mg/d)。在维持阶段允许每两周以 50mg/d 的增量进一步增加至 400mg/d。允许对森巴考特和同时服用的 ASM 进行剂量调整。在 2019 年 9 月 1 日或之后的最后一次随访前对数据进行评估。

结果：在 255 名患者中，240 名在治疗期间出现意识保留的局灶性发作、伴意识障碍的局灶性发作或局灶性至双侧强直阵挛发作，对上述数据进行评估 (整个研究的中位 [最大] 暴露时间 = 30.2 [43.0] 个月)。中位基线 28 天发作频率为 2.8 (平均值 = 18.1)。在 240 名患者中，177 人 (73.8%) 在数据截止时继续治疗。总治疗时间内应答率 ≥ 50% 的患者为 71.7% (172/240)。在滴定过程中，第 1-4 周 (12.5-25mg/d 森巴考特) 期间应答率 ≥ 50% 的患者为 48.1%，第 5-8 周 (50-100mg/d 森巴考特) 期间为 61.7%。在维持阶段接受一种剂量森巴考特治疗的所有患者中 (n = 214)，13.1% (28/214) 和 40.2% (86/214) 在整个维持治疗期间发作减少 100% 和 ≥ 90% (中位数 = 29.5 个月)。在所有患者中，87 名 (36.3%) 在至少持续 12 个月的时间内保持发作减少 100%。所有 240 名患者中常见的治疗相关不良事件包括疲劳 (34.6%)、头晕 (32.1%) 和嗜睡 (29.6%)。

意义：这项对长期开放标签研究中部分患者的事后分析显示，连续保持发作减少 100% 和 ≥ 90% 的比例很高，许多人在滴定早期就达到了应答。这些发现表明森巴考特可降低控制不佳的成人局灶性癫痫的持续发作频率。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺治疗帕金森病：最新进展

Zonisamide in Parkinson's disease: a current update

Neurol Sci. 2021 Oct;42(10):4123-4129.

Atul Goel¹, Ramkumar Sugumaran², Sunil K Narayan¹

帕金森病 (PD) 是一种由于基底神经节中神经递质多巴胺消耗导致进行性神经退行性疾病。对于 PD 的运动和非运动症状缺乏可用的疗法。唑尼沙胺 (ZNS) 可能是缓解 PD 症状的潜在候选药物之一。偶然发现它对同时患有癫痫和 PD 的患者的帕金森症状有效。从那时起，发表了许多支持 ZNS 在 PD 中的疗效的临床试验、病例系列、观察性研究和病例报告。本综述侧重于 ZNS 在 PD 的各种运动和非运动症状中的疗效和有用性。预定义的纳入和排除标准用于检索策略，检索数据库包括 PubMed、Cochrane、Ovid 和 Clinicaltrials。大多数随机临床试验使用 UPDRS III 作

为主要评估指标，并显示出有利于 ZNS 的阳性结果。本综述表明，有证据支持 ZNS 作为左旋多巴添加治疗运动症状，但对于非运动症状证据不足，需要进一步研究。

2. 唑尼沙胺在妊娠中的安全性:来自英国和爱尔兰癫痫和妊娠登记的数据

Zonisamide safety in pregnancy: Data from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy register

Seizure. 2021 Oct;91:311-315.

G McCluskey¹, M O Kinney¹, A Russell², W H Smithson³, L Parsons⁴, P J Morrison⁵, R Bromley⁶, L MacKillop⁷, C Heath⁸, B Liggan⁹, S Murphy⁹, N Delanty¹⁰, B Irwin¹, E Campbell¹, J Morrow¹, S J Hunt¹, J J Craig¹¹

背景: 动物数据表明使用唑尼沙胺有致畸作用和流产风险。人体暴露于唑尼沙胺后的数据目前有限，但表明畸形风险低，低出生体重风险升高。

目的: 计算人类妊娠期唑尼沙胺的重大先天畸形率(MCM)，并评估任何特定畸形模式以及与出生体重的关联。

方法和材料: 数据来自英国和爱尔兰癫痫和妊娠登记处 (UKIEPR)，这是一项从 1996 年 12 月至 2020 年 7 月的观察性、登记和随访研究。纳入标准是使用唑尼沙胺并且在知道怀孕结果之前已被提交给 UKIEPR。主要结果是 MCM 的证据。

结果: 1996 年 12 月至 2020 年 7 月，孕早期暴露于唑尼沙胺 112 例，其中单药治疗 26 例。单药治疗病例有 3 个 MCM (MCM 率 13.0% (95% 置信区间 4.5-32.1))，多药治疗病例有 5 个 MCM (MCM 率 6.9% (95% 置信区间 3.0-15.2))。虽然单药治疗和多药治疗病例的出生体重中位数分别位于第 71 和第 44 个百分位，但出生时小于胎龄的婴儿比例很高 (两者均为 21%)。

结论: 这些数据引起了人们对唑尼沙胺在人类妊娠中潜在致畸作用的关注。鉴于报告的数量较少，需要进一步的数据来为妊娠期间使用唑尼沙胺的妇女提供充分的建议。

艾司利卡西平

1. 现实临床实践中艾司利卡西平的药代动力学变异性

Pharmacokinetic variability of eslicarbazepine in real clinical practice

Epilepsy Behav. 2021 Sep 11;124:108284.

Maria de Toledo¹, Laura Valladares-Salado², Jose Cebrian-Escudero², Carolina Diaz-Perez², Elisa de la Fuente², Raquel Ferreiros³, Elena Sanz-Sanz³, Lorena Vega-Piris⁴, Alfonso Lagares⁵, Maria C Ovejero-Benito⁶, Monica Sobrado²

简介: 醋酸艾司利卡西平 (ESL) 是一种钠通道阻滞剂，每日一次给药适用于伴或不伴继发全面性发作的局灶起源的癫痫。关于现实临床实践中 ESL 代谢物水平的文献很少。

目的：在实际临床实践中描述难治性癫痫患者血清利卡西平（ESL 的主要代谢产物）水平。评估年龄、性别和多药治疗对水平和不良反应的影响。

方法：本研究涉及对经 ESL 治疗的诊断为癫痫的患者进行回顾性分析，这些患者的血浆利卡西平水平可用分光光度法测量。

结果：共纳入 64 名患者。一名利卡西平水平为 0 的患者未纳入分析（承认未服用药物）。7.66 $\mu\text{g/mL}$ （400mg/d 剂量）、16.56 $\mu\text{g/mL}$ （800mg 剂量）和 20.80 $\mu\text{g/mL}$ （1200mg）的平均利卡西平浓度存在统计学差异。日剂量和血清水平之间存在显著相关性 ($p < 0.05$)，并且浓度/剂量比与较低至较高剂量之间存在显著相关性 ($p < 0.05$)。药代动力学变异性（浓度/剂量比的变异系数）为 33.2%。我们发现与较低剂量相比，1200mg/d 剂量的浓度/剂量比有所降低。我们没有发现性别或是否摄入其他酶诱导剂或抑制剂抗癫痫药物间的差异。15 名患者 (23.8%) 出现轻度无症状低钠血症。

结论：这些结果表明没有必要定期确定利卡西平血药浓度。在特定情况下，利卡西平浓度可用于评估治疗依从性和个体化剂量调整。

临床研究

1. 婴儿痉挛症患者使用氨己烯酸单药治疗的最佳持续时间是多少：6 个月或更长时间？

What is the optimal duration for vigabatrin monotherapy in patients with infantile spasms: 6 months or longer?

Seizure. 2021 Oct;91:503-506.

Béatrice Desnoux¹, Marien Lenoir², Jonathan Y Bitton², Mélina Arbour², Nathalie Villeneuve³, Sharon Whiting⁴, Ismail Mohammed⁵, Elaine C Wirrell⁶, Luis Bello-Espinosa⁷, Gabriel M Ronen⁸, Anne Lortie², Ala Birca²

氨己烯酸 (VGB) 被批准作为婴儿痉挛症 (IS) 儿科患者的单药治疗。由于存在视网膜和神经毒性的风险，VGB 的使用时间应受到限制，但最佳治疗时间尚不清楚。我们的研究旨在确定 6 个月 VGB 作为一线治疗被评估为 VGB 良好应答者的患者的痉挛复发风险。受试者是 44 名患有 IS 的婴儿，他们在开始 VGB 4 周后没有表现出临床痉挛和高度失律，他们来自两个队列：29 名患者来自多中心前瞻性队列，15 名患者来自回顾性单中心队列。我们根据 VGB 治疗的持续时间将他们事后分为两组：6 个月组 (n=34) 和 >6 个月组 (n=10) 并比较两组之间的结果。两组中均无患者出现痉挛复发。对于 6 个月治疗组中病因不明 (NIE) 的患者，未观察到其他癫痫发作类型。在 VGB 启动后的 6-9 个月内仅 5/37 名患者出现局灶发作形式的晚期癫痫 (6 个月治疗组 3/30; 延长治疗组 2/7)。我们的研究提供了大量证据，证明短期 6 个月的 VGB 疗程可能足以治疗和预防 IS，尤其是 NIE 患儿的痉挛复发。

2. 加巴喷丁和普瑞巴林在三级儿科医疗中心的处方现状

Trends in Gabapentin and Pregabalin Prescribing in a Tertiary Pediatric Medical Center

Hosp Pediatr. 2021 Aug;11(8):909-914.

Carolina Donado^{1,2}, Kristina Nedeljkovic³, Suratsawadee Wangnamthip^{3,4}, Jean C Solodiuk^{3,2}, Florence T Bourgeois^{5,6}, Charles B Berde^{3,2}

目的：镇痛药物通常在儿科中开处方，处方实践经常从成人试验中推断出来。加巴喷丁类（加巴喷丁和普瑞巴林）被广泛用作镇痛药，但在儿科中仅有癫痫的适应证。我们的目标是 (1) 了解过去 7 年儿科加巴喷丁类药物处方（适应证和超说明书使用）的趋势，以及 (2) 评估 2018 年在慢性疼痛诊所 (CPC) 患者中的使用情况。

方法：收集 2013 年至 2019 年间一家三级保健儿科医院的回顾性数据。按开药者专业对加巴喷丁类药物处方的年度数量进行分层。CPC 中有关加巴喷丁类药物处方的其他信息是从 2018 年的初始临床记录中手动收集的。

结果：7 年内 5172 例患者中，门诊处方加巴喷丁类药物 15808 次。其中 93% 是加巴喷丁，7% 是普瑞巴林。2013 年至 2019 年间接受加巴喷丁和普瑞巴林处方的患者人数分别增加了 1.4 倍和 1.3 倍。为既往诊断为癫痫的患者开出的处方很少 (2019 年，加巴喷丁为 16%，普瑞巴林为 13%)。650 名 CPC 新患者中约有 28% 在转诊前服用了加巴喷丁或普瑞巴林。其中 44% 的人因不良事件 (35%)、无效 (46%) 或两者均有 (5%) 而停药。报告的大多数副作用为轻

度至中度。首次就诊时的诊断多种多样，不仅限于神经性疼痛疾病，而且在接受或未接受加巴喷丁类药物处方的患者之间没有差异。

结论：在我们医院，加巴喷丁类药物通常在适应征外用于多种病症，包括慢性疼痛。未来的研究需要评估加巴喷丁在这些适应征中的疗效。

3. 美国一般人群样本中加巴喷丁的误用、滥用和非处方获取

Gabapentinoid misuse, abuse and non-prescribed obtainment in a United States general population sample

Int J Clin Pharm. 2021 Aug;43(4):1055-1064.

Kirk E Evoy^{1 2 3}, Jordan R Covvey⁴, Alyssa M Peckham^{5 6}, Kelly R Reveles^{7 8}

背景：关于加巴喷丁类药物（加巴喷丁和普瑞巴林）滥用的报告正在增加，但很少有研究在美国普通人群中对此进行评估。

目的：描述在美国一般人群样本中终生误用/滥用/非处方获得加巴喷丁以及与此类行为相关的描述特征。

设置：此横断面问卷为基于抽样的追踪调查于 Qualtrics®在线平台实施并信息汇总。。

方法：根据最新的人口普查数据，从受访者样本中收集数据，这些样本在年龄、地理区域、种族、收入和教育水平方面反映了 18-59 岁的美国一般人群。误用/滥用/非处方获取被统称为加巴喷丁类药物，用于诊断的医疗状况以外的原因，使用目的是改变一个人的意识状态，或在没有处方的情况下获取。创建了多变量 logistic 回归模型来预测加巴喷丁类药物的误用/滥用/非处方获取，并结合相关协变量。主要观察结局为终生误用/滥用/非处方获得加巴喷丁的样本比例。

结果：在 1843 名受访者中，121 名 (6.6%) 报告加巴喷丁类药物误用/滥用/非处方获得。具体而言，分别有 2.1% (n = 39) 和 1.5% (n = 27) 的受访者符合滥用加巴喷丁和普瑞巴林的研究标准。阿片类药物是最常见的与加巴喷丁类药物（在 50-70% 的受访者中）在误用/滥用情况下共同使用的药物。先前的成瘾治疗 (OR: 2.61, 95% CI: 1.32-5.14, p = 0.005) 和总体态度风险评分 (OR: 1.14, 95% CI: 1.09-1.19, p < 0.001) 与加巴喷丁类药物滥用相关/ 滥用/非规定的获取相关。

结论：在接受调查的人中，6.6%的人报告既往加巴喷丁误用/滥用/非处方获得，这是在全国分布的美国一般人群样本中的初步估计之一。

4. 突破性发作的 2-12 岁儿童的抗癫痫药物水平：单中心横断面研究

Antiseizure Drug Levels in Children Aged 2-12 Years Presenting With Breakthrough Seizures: A Single Center Cross-sectional Study

Indian Pediatr. 2021 Sep 15;58(9):850-852. Epub 2021 Jun 28.

Rajan Garg¹, Anju Aggarwal², Sangeeta Sharma³, Manish Narang², Rajeev Malhotra⁴

目的：研究突发性癫痫患儿的抗癫痫药水平及相关因素。

方法：这项横断面研究于 2017 年 11 月至 2019 年 4 月在一家公立医院进行，包括 145 名 2 至 12 岁以突发性发作就诊的癫痫儿童。测量抗癫痫药物血药浓度并将结果分为高于、低于及位于参考范围。

结果：接受丙戊酸钠、苯妥英钠和卡马西平治疗的癫痫患儿分别为 111（73%）、31（20.4%）和 10 例（6.6%），其中 7 人同时接受多种抗癫痫药物治疗。低于参考范围的有 64 名（44.1%），在参考范围内的有 70 名（48.3%），高于参考范围的 11 名（7.6%）。

结论：近一半的突发性癫痫儿童处于亚治疗水平，尤其是那些接受苯妥英钠治疗的儿童。低于治疗范围的药物水平与突发性发作的发生无关。

5. 抗发作药物治疗 Lennox-Gastaut 综合征的疗效和安全性：系统评价和网络荟萃分析

Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis

Dev Med Child Neurol. 2021 Sep 30.

Lanlan Zhang¹, Juan Wang¹, Chengzhong Wang¹

目的：比较抗发作药物（ASM）对 Lennox-Gastaut 综合征（LGS）患者的疗效和安全性。

方法：我们纳入了随机对照试验（RCT），这些试验评估了 ASM 与安慰剂或彼此之间对 LGS 的疗效。根据每月发作频率降低至少 50% 的癫痫、退出和严重不良事件报告了有效性和安全性。结果根据累积排名曲线（SUCRA）下面积进行排序。

结果：共纳入 8 个 RCT，共 1171 名患者，涉及 6 种 ASM：拉莫三嗪、卢非酰胺、大麻二酚、托吡酯、氯巴占和非氨酯。计算得出的 SUCRA 表明，卢非酰胺、大麻二酚和托吡酯最有可能达到反应；然而，这些治疗之间没有发现显著差异。大麻二酚、托吡酯和卢非酰胺更有可能导致退出；此外，与安慰剂、氯巴占和拉莫三嗪相比，接受大麻二酚治疗的患者过早停药的比例明显更高。

解释：所有 ASM 均显示出明显高于安慰剂的反应率。SUCRA 排序表明，卢非酰胺和大麻二酚在减少癫痫发作方面比其他治疗更有效。然而，这些处理之间没有显著差异。

6. 卡马西平群体药代动力学的临床和遗传因素评价

Evaluation of clinical and genetic factors in the population pharmacokinetics of carbamazepine

Br J Clin Pharmacol. 2021 Jun;87(6):2572-2588.

Vincent L M Yip^{1,2}, Henry Pertinez³, Xiaoli Meng¹, James L Maggs¹, Daniel F Carr^{1,2}, B Kevin Park¹, Anthony G Marson³, Munir Pirmohamed^{1,2}

目的：卡马西平可在约 10% 的患者中引起超敏反应。亲电子 10,11-环氧化物代谢物可以产生免疫原性作用，而卡马西平自身不会产生。假设某些单核苷酸多态性可能会增加免疫原性代谢物的形成，最终导致超敏反应。本研究探讨了临床和遗传因素在卡马西平和 3 种已知具有化学反应性或通过反应性中间体形成的代谢物的药代动力学 (PK) 中的作用。

方法：从健康志愿者和癫痫患者中收集了丰富和稀疏 PK 样本的组合。对所有受试者的 11 个已知参与卡马西平和卡马西平 10,11-环氧化物代谢或转运的基因中的 20 个单核苷酸多态性进行基因分型。非线性混合效应模型用于构建群体 PK 模型。

结果：总共从 80 名受试者中收集了 248 条观察结果。具有一级吸收和消除的一室模型最好地描述了母体卡马西平数据，总清除率为 1.96 L/h，中心分布容积为 164 L，吸收速率常数为 0.45 h⁻¹。每日总剂量和苯妥英的共同给药是卡马西平总清除率的显著协变量。EPHX1-416 G/G 基因型是清除卡马西平 10,11-环氧化物的重要协变量。

结论：我们的数据表明卡马西平清除率受总剂量和苯妥英钠共同给药的影响，但不受遗传因素的影响，而卡马西平 10,11-环氧化物清除率受微粒体环氧化物水解酶基因变异的影响。需要更大的样本量来全面评估遗传变异在卡马西平药代动力学中的作用，从而导致卡马西平超敏反应易感性。

7. 左旋肉碱补充剂对服用丙戊酸的儿童期起病的癫痫患者的影响

Effects of l-carnitine supplementation in patients with childhood-onset epilepsy prescribed valproate

Epilepsy Behav. 2021 Sep;122:108220.

Akihisa Okumura ¹, Mizuki Takagi ², Shingo Numoto ², Hideyuki Iwayama ², Yoshiteru Azuma ², Hirokazu Kurahashi ²

背景：服用丙戊酸盐 (VPA) 的患者补充肉碱的益处尚不清楚。因此，我们通过分析实验室数据回顾性地探讨了补充肉碱的好处。

方法：我们测量了 69 名接受 VPA 治疗的儿童期起病的癫痫患者的游离肉碱 (FC)、VPA、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、淀粉酶、血氨水平以及血小板计数。8 名患者接受了肉碱补充剂。使用酶循环法测量血清 FC 和酰基肉碱水平。我们比较了补充和未补充肉碱的患者的化验值，并分析了血清 FC 水平与化验值之间的相关性。

结果：所有 8 名补充肉碱患者的血清 FC 水平均正常（中位数，48.8 μmol/L；范围：41.9-68.3 μmol/L），但在未补充肉碱的 61 名患者中，有 32 名低于正常水平。补充肉碱的患者的中位血清淀粉酶水平（中位数，48 U/L；范围：27-149 U/L）低于未补充的患者（中位数，7 U/L；范围：14-234 U/L）。血小板计数和血氨水平在补充和不补充的患者之间没有显著差异。血清 FC 水平与血小板计数、血清淀粉酶水平或氨水平之间没有显著相关性。

结论：补充肉碱有助于维持接受 VPA 治疗的患者的血清 FC 水平。补充肉碱的患者血清淀粉酶水平较低可能反映了肉碱对潜在胰腺损伤的保护作用。

8. 钠通道阻滞剂对良性婴儿癫痫有效

Sodium channel blockers are effective for benign infantile epilepsy

Seizure. 2021 Nov;92:207-210.

Shingo Numoto¹, Hirokazu Kurahashi², Mizuki Takagi², Yoshiteru Azuma², Hideyuki Iwayama², Akihisa Okumura²

目的: 评估抗发作药物拉考沙胺 (LCM) 和左乙拉西坦 (LEV) 对良性婴儿癫痫 (BIE) 患者的疗效和耐受性。

方法: 回顾性收集 2014-2020 年 24 例 BIE 患儿的临床资料, 分析治疗、疗效及不良反应。使用 Sanger 测序进行 PRRT2 基因分析。

结果: 在 24 名 BIE 儿童中, 14 名接受了抗癫痫药物治疗。对 14 名儿童进行了 PRRT2 基因分析, 在 4 名儿童中发现了突变, 其中包括一对表(堂)亲。接受 LCM 治疗的所有 5 名儿童均无癫痫发作, 与接受卡马西平治疗的儿童相似。在所有情况下, LCM 的剂量为 2mg/kg/d。任何接受 LCM 治疗的患者均无不良反应。相比之下, 接受 LEV 治疗的两名患者均出现癫痫复发。在一名患者中, LEV 被 CBZ 取代达到癫痫无发作。

结论: 低剂量 LCM 有效且 BIE 患者耐受性良好, 而 LEV 效果欠佳。

9. 基于图论的度中心性结合机器学习算法可以预测癫痫患儿对抗癫痫药物治疗的反应

Graph-theory based degree centrality combined with machine learning algorithms can predict response to treatment with antiepileptic medications in children with epilepsy

J Clin Neurosci. 2021 Sep;91:276-282.

Xueyu Wang¹, Tian Hu², Qi Yang³, Dongmei Jiao⁴, Yibing Yan⁵, Libo Liu⁶

背景与目的: 本研究的目的是使用静息状态功能磁共振成像 (RS-fMRI), 讨论基于图论的度中心性 (DC) 的变化及其与抗癫痫药物 (AED) 对儿童失神癫痫 (CAE) 患者临床治疗效果的关系。

方法: 收集 35 名 CAE 患者的 RS-fMRI 数据, 并将其与 35 名年龄和性别匹配的健康对照 (HC) 的结果进行比较。在进行第二次 RS-fMRI 扫描之前, 这些患者接受了 AED 治疗 46.03 周。

结果: CAE 儿童在基线时丘脑、中央后回和中央前回的 DC 增加, 内侧额叶皮层、上额叶皮层、中颞叶皮层、角回和楔前叶的 DC 降低。然而, 这些异常在 AED 治疗后显示出明显的再正常化。随后我们探索了基于图论的度中心性对 AED 有效性进行准确分类的可行性。使用留一法交叉验证的支持向量机分析实现了 84.22% 的正确分类率 [敏感性 78.76%, 特异性 89.65%, 受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 0.96], 用于区分有效受试者和无效受试者。对分类模型贡献最大的大脑区域主要位于右侧丘脑、双侧颞中回、右侧额内侧回、右侧额下回、左侧楔前叶、双侧右中央前回和左中央后回。此外, 双侧角回的 DC 变化与 AEDs 治疗后的症状改善呈正相关。

结论: 这些发现表明, 基于图论的措施, 如 DC, 结合机器学习算法, 可以提供对病理生理机制和 AED 有效性的重要见解。

10. 样品处理对游离丙戊酸水平的影响

The Effect of Sample Handling on Free Valproic Acid Levels

J Appl Lab Med. 2021 Apr 29;6(3):645-653.

Dan Wang¹, Elizabeth Champion-Lyons², Ron Neyens³, Nicole Bohm³, Brittany Caddell², Nikolina Babic²

背景: 丙戊酸 (VPA) 是一种广谱抗惊厥药。在正常情况下, 这种药物是与蛋白质高度结合的。然而, 在低白蛋白血症患者中, 游离部分可以显著增加, 而总 VPA 水平保持在治疗范围内。药物的神经活性和毒性与游离药物水平直接相关。

方法: 我们使用从参考实验室 (RL1) 获得的 20 个患者样本验证内部检测的游离 VPA 检测。通过使用从患者收集的样本与 RL1 进行平行测试进一步评估。随后, 通过将在我们实验室测量的游离 VPA 水平与具有不同样品运输条件的 3 种选定 RL 进行比较来研究样品处理效果。

结果: 在游离 VPA 测量中, 内部检测 (y) 和 RL1 (x) 检测之间未观察到显著偏差 ($y = 1.12x + 0.072$, $r = 0.994$)。然而, 在我们机构收集并发送到 RL1 的患者样本显示出显著的负偏差 ($y = 0.776x - 3.861$, $r = 0.954$)。从在不同条件下运输到 3 个 RL 的相同样品的相同等分试样中进一步观察到游离 VPA 水平的巨大差异。

结论: 我们的研究表明, 样品处理对游离 VPA 水平有显著影响。观察到的变异幅度超过了临床可接受的限度, 可能会改变临床决策。

11. 左乙拉西坦对伴和不伴癫痫样活动的阿尔茨海默病患者认知能力的影响: 一项随机临床试验

Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients With Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity: A Randomized Clinical Trial

JAMA Neurol. 2021 Nov 1;78(11):1345-1354.

Keith Vossel^{1 2 3 4 5}, Kamalini G Ranasinghe¹, Alexander J Beagle¹, Alice La¹, Kasey Ah Pook², Madelyn Castro², Danielle Mizuiri⁶, Susanne M Honma⁶, Nisha Venkateswaran^{2 4}, Mary Koestler¹, Wenbo Zhang^{7 8}, Lennart Mucke^{1 5}, Michael J Howell⁸, Katherine L Possin¹, Joel H Kramer¹, Adam L Boxer¹, Bruce L Miller¹, Srikantan S Nagarajan⁶, Heidi E Kirsch^{6 9}

重要性: 网络过度兴奋可能导致阿尔茨海默症(AD) 患者的认知功能障碍。

目的: 确定抗癫痫药左乙拉西坦改善 AD 患者认知的能力。

设计、设置和受试者: 左乙拉西坦治疗阿尔茨海默症相关网络过度兴奋 (LEV-AD) 研究是一项 2a 期随机双盲安慰剂对照交叉临床试验, 在加利福尼亚大学旧金山分校和明尼苏达大学双城分校进行, 涉及 34 名 AD 成人, 在 2014 年 10 月 16 日至 2020 年 7 月 21 日期间。受试者是 80 岁及以下的成年人, 他们的简易精神状态检查分数为 18 分或更高和/或临床痴呆评分低于 2 分。筛查包括夜间视频脑电图和 1 小时静息脑磁图检查。

干预措施：A 组接受安慰剂，每天两次，持续 4 周，然后 4 周的清除期，然后口服左乙拉西坦，125mg，每天两次，共 4 周。B 组接受相反顺序的治疗。

主要结果和测量：主要结果是左乙拉西坦治疗改善执行功能的能力（由美国国立卫生研究院执行能力测量：神经行为评估和研究的测量和仪器 [NIH-EXAMINER] 综合评分）。次要结果是认知（通过 Stroop 颜色和单词测试 [Stroop] 干扰命名分量表和阿尔茨海默症评估量表 - 认知分量表测量）和残疾。探索性结果包括虚拟路线学习测试的表现以及癫痫样活动受试者的认知和功能测试分数。

结果：在评估合格的 54 名成人中，11 人不符合研究标准，9 人拒绝参与。共有 34 名成人（21 名女性 [61.8%]；平均 [SD] 年龄，62.3 [7.7] 岁）患有 AD 入组并随机化（A 组 17 名和 B 组 17 名）。13 名受试者（38.2%）被归类为癫痫样活动。总共有 28 名受试者（82.4%）完成了研究，其中 10 名（35.7%）有癫痫样活动。总体而言，左乙拉西坦治疗并未改变 NIH-EXAMINER 综合评分（与安慰剂的平均差异，0.07 分；95% CI，-0.18 至 0.32 分； $P = 0.55$ ）及次要指标。然而，在癫痫样活动的受试者中，左乙拉西坦治疗改善了 Stroop 干扰命名分量表的表现（净改善与安慰剂相比，7.4 分；95% CI，0.2-14.7 分； $P = 0.046$ ）和虚拟路线学习测试（ $t = 2.36$ ；Cohen $f^2 = 0.11$ ； $P = 0.02$ ）。没有因为不良事件而中断治疗。

结论和相关性：在这项随机临床试验中，左乙拉西坦的耐受性良好，虽然它没有改善主要结果，但在预先指定的分析中，左乙拉西坦改善了 AD 和癫痫样活动患者的空间记忆和执行功能任务的表现。这些探索性发现需要进一步评估 AD 中的抗癫痫方法。

12. 不同抗癫痫药物对癫痫患儿血氨和同型半胱氨酸水平的影响

Influence of Different Antiepileptic Drugs on Blood Ammonia and Homocysteine Levels in Children with Epilepsy

Evid Based Complement Alternat Med. 2021 Oct 4;2021:5698765.

Meng Sun¹, Ran Zhou¹, Xin Wang¹, Yaying Cheng¹

在本研究中，我们对 106 名接受丙戊酸钠（VPA 组， $n = 37$ ）、奥卡西平（OXC 组， $n = 34$ ）或左乙拉西坦（LEV 组， $n = 35$ ）治疗的癫痫儿童进行了研究。此外，同期初诊未接受抗癫痫药（AED）治疗的癫痫患儿（未治疗组， $n = 35$ ）和在我院接受体检的正常儿童（健康组， $n = 35$ ）被选为对照。我们分析了不同 AEDs 的疗效和安全性，以血氨和同型半胱氨酸水平作为观察指标，计算了不同 AEDs 治疗的高氨血症（VAH）和高同型半胱氨酸血症（HHcy）的发生率。并且，基于癫痫状态对患者认知功能的影响，我们还分析了不同 AED 治疗对儿童认知功能的影响。我们的结果表明丙戊酸钠、奥卡西平和左乙拉西坦均有效治疗小儿癫痫，可作为小儿癫痫抗痫治疗的一线选择。但与丙戊酸钠相比，左乙拉西坦和奥卡西平的药物不良反应发生率较低，且不会引起血氨和 Hcy 水平升高，因此药物治疗的安全性更高。此外，与丙戊酸钠相比，左乙拉西坦和奥卡西平对癫痫患儿的认知功能恢复更好，具有更好的应用价值。

13. 芬氟拉明通过增加 Dravet 综合征患者的癫痫无发作天数和癫痫发作间隔时间显著降低了日常癫痫发作负担：事件时间分析

Fenfluramine significantly reduces day-to-day seizure burden by increasing number of seizure-free days and time between seizures in patients with Dravet syndrome: A time-to-event analysis

Epilepsia. 2021 Oct 22.

Joseph Sullivan¹, Nicola Specchio², Orrin Devinsky³, Stéphane Auvin^{4,5}, M Scott Perry⁶, Adam Strzelczyk⁷, Antonio Gil-Nagel⁸, David Dai⁹, Bradley S Galer¹⁰, Arnold R Gammaioni¹⁰

目的：Dravet 综合征 (DS) 患者癫痫发作的次数、不可预测性和严重程度会对患者、照护者和家庭的生活质量 (QOL) 产生负面影响。需要衡量标准来评估仍有发作的患者在使用新的抗癫痫药物治疗后是否明显地达到癫痫无发作。

方法：我们收集两个 3 期安慰剂对照、芬氟拉明添加治疗 DS 的试验数据进行事后事件时间 (TTE) 分析 (研究 1, N = 119; 研究 2, N = 87), 评估每位患者在基线期经历相同数量的发作所需的随机化后时间 (即到第 n 次癫痫发作的时间)。2-19 岁的患者随机接受安慰剂或添加芬氟拉明 (研究 1: 0.7mg/kg/d 或 0.2mg/kg/d; 研究 2: 0.4mg/kg/d 和司替戊醇)。通过 Kaplan-Meier TTE 曲线和瀑布图分析数据。

结果：芬氟拉明组不再达到基线发作频率的患者比例高于安慰剂组 (研究 1: 芬氟拉明 0.7 mg/kg/d, 60%; 芬氟拉明 0.2 mg/kg/d, 31%; 安慰剂, 13%; 研究 2: 芬氟拉明 0.4mg/kg/d, 58%; 安慰剂, 2%)。服用芬氟拉明后至第 n 次发作的中位时间比使用安慰剂后更长 (研究 1: 芬氟拉明 0.7mg/kg/d, 13 周; 0.2mg/kg/d, 10 周; 安慰剂, 7 周; 研究 2: 芬氟拉明 0.4 mg/kg/d, 13 周; 安慰剂, 5 周; $p < .001$)。与安慰剂组相比, 干预组的最长无惊厥发作天数增加 (研究 1: 芬氟拉明 0.7 和 0.2mg/kg/d, 25.0 和 15.0 天; 安慰剂, 9.5 天 [$p = 0.0001$; $p = 0.0352$]; 研究 2: 芬氟拉明 0.4mg/kg/d, 22.0 天; 安慰剂, 13.0 天 [$p = 0.004$])。最常见的不良事件包括食欲下降、发热、上呼吸道感染、腹泻和疲劳。

意义：这些数据表明芬氟拉明可以显著降低 DS 患者的日常癫痫发作负担, 提供长时间的无惊厥发作日, 这可能有助于减少身体和情绪疾病造成的损失, 同时改善患者和照护者的健康相关 QOL。

14. 苯巴比妥 vs 丙戊酸治疗成人全面性惊厥性癫痫持续状态 (2): 中国的一项多中心前瞻性随机对照试验 (China 2-P vs. V)

Phenobarbital versus valproate for generalized convulsive status epilepticus in adults (2): A multicenter prospective randomized controlled trial in China (China 2-P vs. V)

Epilepsy Res. 2021 Nov;177:106755.

Yingying Su¹, Huijin Huang², Mengdi Jiang², Suyue Pan³, Li Ding⁴, Le Zhang⁵, Wen Jiang⁶, Xiaorong Zhuang⁷

目的：进行苯巴比妥与丙戊酸的多中心研究 (即中国 2-P vs V 研究), 以在多中心试验设计中比较苯巴比妥和丙戊酸治疗全面性惊厥性癫痫持续状态 (SE) 的疗效和安全性。

方法：在一项多中心、前瞻性、随机对照研究中，对苯巴比妥和丙戊酸的静脉给药方案进行了三项改进（均匀静脉泵送、根据不良事件调整泵速和血药水平监测）。在初始药物治疗后进行长程脑电图 (EEG) 监测。比较了全面性惊厥性癫痫持续状态 (GCSE) 患者的终止、复发、不良事件和不良预后率。

结果：苯巴比妥组（33 例）一小时内 GCSE 终止率显著高于丙戊酸组（36 例）（84.8 % vs. 63.9 %， $P = 0.048$ ），但一小时内脑电图癫痫放电未终止的比率在两组间相似（12.1 % 对 8.3 %， $P = 0.702$ ）。两组间的复发率和不良事件发生率没有显著差异，苯巴比妥组发生了 3 次低通气事件和 1 次低血压事件，而丙戊酸组发生了 0 次。苯巴比妥组无痫样放电复发病例，而丙戊酸组为 1 例。

结论：本研究评价的苯巴比妥方案比丙戊酸方案具有更高的 GCSE 终止率，表明前者适用于抗癫痫新药获得受限或经济条件有限的国家、地区和个人。

15. 依维莫司治疗成人结节性硬化症合并癫痫：为时已晚？一个回顾性研究

Everolimus in adult tuberous sclerosis complex patients with epilepsy: Too late for success? A retrospective study
Epilepsia. 2021 Mar;62(3):785-794.

Jakob Stockinger¹, Adam Strzelczyk², Andrea Nemecek³, Michal Cicanic⁴, Frank Bösebeck⁵, Christian Brandt⁶, Hajo Hamer⁷, Tassanai Intravooth¹, Bernhard J Steinhoff¹

目的：有证据表明，依维莫司 (EVE) 可显著降低结节性硬化症 (TSC) 癫痫患者的发作频率。鉴于 TSC 相关的增殖过程在大脑发育过程中更为活跃，接受 EVE 治疗的患者的发作结果可能与年龄相关，并且在成年患者中效用可能更欠充分。本研究旨在评估 EVE 在成人临床实践中的有效性和安全性。

方法：我们对七个德国癫痫中心在成年期（≥18 岁）开始 EVE 的活动性癫痫 TSC 受试者进行了多中心回顾性图表分析。主要终点是 6 个月后的保留率。

结果：共有 45 名在 EVE 开始时平均年龄为 31.6 ± 11.1 岁的受试者符合纳入标准。6 个月后的保留率为 98%（43/44 可评估受试者）。应答率（发作减少 ≥50%）为 33%（14/43 可评估受试者；4 名完全癫痫无发作）。我们没有发现癫痫结果参数与 EVE 开始时的患者年龄之间存在显著关系。19 名受试者报告了不良事件，6 名患者被判断为严重。3 名患者在观察期间死亡。

意义：证据表明，EVE 是成人 TSC 患者癫痫的有效附加治疗，令人惊讶的是，对个人受益没有任何年龄限制。在成年期出现强烈的年龄依赖性效应似乎不太可能。即使没有证据表明死亡与 EVE 摄入之间存在因果关系，也应仔细监测 EVE 患者，尤其是感染和口腔炎。

16. 2014 年至 2018 年瑞士孕妇和育龄妇女使用丙戊酸：瑞士医疗健康保险数据的回顾性分析

Use of valproate in pregnancy and in women of childbearing age between 2014 and 2018 in Switzerland: a retrospective analysis of Swiss healthcare claims data

Swiss Med Wkly. 2021 Jan 10;151:w20386.

Julia Spoendlin¹, Eva Blozik², Sereina Graber³, Marlene Rauch¹, Carole Marxer¹, Stephan Rüegg⁴, Christoph Meier¹, Ursula Winterfeld⁵, Alice Panchaud⁶

研究目的：在瑞士，妊娠期和育龄妇女丙戊酸钠的使用情况尚不清楚。我们的目的是研究这些瑞士妇女使用抗癫痫药物的情况，特别是丙戊酸钠。

方法：我们使用瑞士健康保险 Helsana (2014- 18) 的医疗保健索赔数据库进行了一项回顾性描述性研究。我们建立了两个独立的研究人群：(1) 妊娠以及分娩的队列，(2) 所有在研究期间在 Helsana 投保至少一年的育龄妇女 (15-45 岁)。我们确定了丙戊酸、拉莫三嗪、卡马西平、左乙拉西坦、托吡酯、普瑞巴林、加巴喷丁、苯巴比妥和苯妥英在分娩和末次月经估计日期前三个月之间或 1 年之内的使用情况。我们将每种抗癫痫药的暴露接触率量化为每年 10000 人次女性或妊娠患者中 ≥ 1 次的处方量。结果对赫尔萨纳人口相对于瑞士人口的人口分布进行了加权。

结果：我们在妊娠加权人群中确定了 387,418 例妊娠，分娩时的平均年龄为 31.9 岁 (标准差 5.1)。拉莫三嗪是妊娠期间最常用的抗癫痫药 (20/10,000)，其次是左乙拉西坦 (11/10,000) 和普瑞巴林 (3.8/10,000)。每 10000 例中有 1.9 名孕妇和 1.3 名女性在末次月经前 90 天内至妊娠之前服用丙戊酸盐。15-45 岁女性的加权研究人群包括 2,781,151 名女性，其中 74,080 (270/10,000) 暴露于 ≥ 1 种评估的抗癫痫药物。普瑞巴林是最常用的抗癫痫药 (64/10,000)，其次是拉莫三嗪 (46/10,000)、托吡酯 (32/10,000) 和丙戊酸 (25/10,000)。丙戊酸的使用从 2014 年的 28/10,000 名女性减少到 2018 年的 21/10,000 名女性。

结论：妊娠期间丙戊酸暴露率与丹麦相当，但低于其他欧洲国家。尽管暴露率下降，但瑞士育龄妇女使用丙戊酸似乎高于实际临床需要。

17. 新诊断癫痫患者对抗癫痫药物的长期反应和反应模式

Long-term response and response patterns to antiepileptic drugs in patients with newly diagnosed epilepsy

Epilepsy Behav. 2021 Sep 15;124:108309.

Yudan Li¹, Li Xia¹, Yuxuan Wang¹, Rong Li¹, Jingyi Li¹, Songqing Pan²

目的：本研究调查了新诊断癫痫患者对抗癫痫药物 (AED) 的长期反应和反应模式。

方法：入组新诊断为癫痫且至少有 3 年随访记录的患者。回顾性分析他们对 AED 的长期反应和反应模式。根据是否达到 3 年癫痫无发作 (3YSF) 将患者分为两组，控制组和未控制组。多元 Logistic 回归分析用于识别与药物反应不佳相关的危险因素。

结果：472 例癫痫患者中，180 例即刻控制，36 例早期控制，118 例晚期控制，138 例未达到 3YSF。达到 3YSF 的患者 (334/472, 70.8%) 被归入对照组。其中，53.9% (180/334) 立即达到 3YSF，10.8% (36/334) 6 个月内达到 3YSF，35.3% (118/334) 在 6 个月后达到 3YSF。同样在该组中，228 (228/472, 48.3%)、84 (84/472, 17.8%)、15 (15/472, 3.2%) 和 7 (7/472, 1.5%) 例患者分别为第一种、第二种、第三种和第四种方案。多变量分析显示多种癫痫类型 (比值比 [OR] = 3.903, 95% 置信区间 [CI]: 2.098-7.264; $P < 0.001$) 和多药联合治疗 (OR = 5.093, 95% CI: 3.183-8.149; $P < 0.001$) 是药物反应不佳的独立危险因素。

结论：该队列的 3YSF 率为 70.8%。超过一半的患者在治疗后立即获得长期缓解。达到 3YSF 的概率随着药物方案数量的增加而降低，尤其是在经历两种治疗方案失败的患者中。

18. 丙戊酸盐联合拉莫三嗪/左乙拉西坦在癫痫合并心力衰竭患者中的使用与预后的关系：一项基于丹麦注册的研究

The Relationship Between Valproate and Lamotrigine/Levetiracetam Use and Prognosis in Patients With Epilepsy and Heart Failure: A Danish Register-Based Study

J Card Fail. 2021 Aug 24;S1071-9164(21)00339-0.

David Liang¹, Elena Gardella², Kristian Kragholm³, Christoffer Polcwiartek³, Maurizio Sessa⁴

目的：比较丙戊酸 (VPA) 联合左乙拉西坦 (LEV)/拉莫三嗪 (LTG) 使用对 65 岁以上癫痫合并心衰患者全因死亡率和心力衰竭 (HF) 死亡率的风险。

方法：这是一项队列研究，使用 1996 年 1 月至 2018 年 7 月期间的丹麦登记册。研究人群包括首次使用 LTG、LEV 或 VPA 的患者。使用意向性治疗分析及 Cox 回归模型计算粗风险比和调整后的风险比。随访期结束时，使用基于 Cox 回归模型的 G 公式计算平均治疗效果 (例如，1 年绝对风险)、风险差异和风险比率。

结果：我们在研究人群中纳入了 1345 名受试者。与使用 LTG/LEV 的患者 ($n = 649$) 相比，使用 VPA 的患者 ($n = 696$) 因粗分析和调整后的 HF (风险比 [HR] 2.39; 95% CI 1.02-5.60) 和全因死亡率升高 (HR 1.37; 95% CI 1.01-1.85) 而死亡风险增加。VPA 和 LTG/LEV 使用者的 1 年全因死亡率绝对风险分别为 29% (95% CI 25%-33%) 和 22% (95% CI 18%-26%)。对于 HF 导致的死亡率，VPA 和 LTG/LEV 用户的 1 年绝对风险分别为 5% (95% CI 3%-7%) 和 2% (95% CI 1%-4%)。以 LTG/LEV 作为参考组，全因死亡率的平均风险比为 1.31 (95% CI 1.02-1.71)，HF 死亡率为 2.35 (95% CI 1.11-5.76)。

结论：在患有 HF 和癫痫的老年人中，与 LTG 和 LEV 治疗相比，VPA 治疗与更高的全因死亡率和 HF 死亡率相关。

19. 普瑞巴林药物治疗酒精使用障碍的开放标签试点研究

An open-label pilot study of pregabalin pharmacotherapy for alcohol use disorder

Am J Drug Alcohol Abuse. 2021 Jul 4;47(4):467-475.

John J Mariani^{1,2}, Martina Pavlicova³, C Jean Choi⁴, Daniel J Brooks¹, Amy L Mahony¹, Zora Kosoff⁵, Nasir Naqvi^{1,2}, Christina Brezing^{1,2}, Sean X Luo^{1,2}, Frances R Levin^{1,2}

背景：酒精使用障碍(AUD)药物治疗对多量饮酒的门诊患者是有必要的。普瑞巴林是一种加巴喷妥类抗惊厥药，具有初步证据支持对酒精戒断和 AUD 的影响。

目的：评估普瑞巴林治疗 AUD 的安全性、耐受性和最佳剂量。

方法：在一项为期 8 周的开放标签门诊试验中，18 名成人（9 名女性）患有 AUD，参与者在 3 周内滴定至 600mg/d（或最大耐受剂量），然后维持 5 周。

结果：大多数（11/14，78.6%）受试者接受了一周以上的 600mg/d 的药物剂量。平均保留时间为 6.8 周（SD = 2.6）。80%（12/15）的有入组后数据的受试者报告了试验期间的任何不良反应；对于那些报告不良反应的人来说，最常见的是困倦（33.3%，4/12）、朦胧感（25%，3/12）、头晕（25%，3/12）和失眠（25%，3/12）。两名受试者因不良反应而停止研究药物治疗，一名受试者减少了剂量。平均重度饮酒天数（HDD）/周显著减少了 3.43 天（SD = 2.47；中值（IQR）= 4.00（1.00 至 5.50））；Wilcoxon 符号秩检验统计量（ $S = 49.5$, $p = .0006$ ）。HDD 的平均比例平均显著降低了 8.7%（SD = 35.1%；中值（IQR）= 57.1%（14.3% 至 78.6%））。戒酒天数的比例平均显著增加了 36.1%（SD = 35.0%；中值（IQR）= 17.9%（14.3% 至 75.0%）； $S = 49.5$, $p = .0005$ ）。

结论：普瑞巴林治疗 AUD 在剂量达到 600mg/d 时表现出良好的安全性和耐受性。

20. 印度年轻成人癫痫患者使用苯妥英钠治疗的致动脉粥样硬化危险因素:需要新的治疗策略

Atherogenic Risk Factors among Young Indian Adults with Epilepsy on Treatment with Phenytoin: Need for Novel Therapeutic Strategies

Neurol India. Jul-Aug 2021;69(4):957-961.

A Sangeetha¹, Zachariah Bobby¹, Vaibhav Wadwekar², Yadav Nisha¹

背景：研究发现癫痫患者发生冠心病和糖尿病的风险更高，尤其是在接受治疗时。氧化还原失衡加剧了这种风险，尤其是在印度，因为它是世界糖尿病之都，炎症发生率较高。

目的：本研究旨在评估致动脉粥样硬化的危险因素；苯妥英钠治疗癫痫的年轻印度成人的血脂异常、氧化应激和全身炎症。

材料和方法：招募了三组年龄和性别匹配的年轻受试者。第 1 组 - 健康对照受试者，第 2 组 - 新诊断的近期发作的癫痫青年，第 3 组 - 接受苯妥英钠治疗超过 6 个月的癫痫成年人。

结果：与健康受试者相比，新诊断的癫痫受试者中发现血脂异常。在苯妥英钠治疗的第三组中，LDL-胆固醇进一步升高，HDL-胆固醇进一步降低。与健康对照相比，这些接受治疗的癫痫受试者的体重指数更高。与健康对照组相比，通过 hsCRP 和氧化应激评估的低度炎症在新诊断的癫痫受试者中明显更高，后者在苯妥英治疗后进一步增加。我们在新诊断的癫痫患者中发现血脂异常、氧化应激和低度炎症，在苯妥英钠治疗超过 6 个月后进一步增加。

结论：从这项研究中我们得出结论，在新诊断的年轻印度癫痫患者中发现了血脂异常、氧化应激和低度炎症。苯妥英钠治疗进一步加剧了这些并发症。

21. 确诊的癫痫持续状态治疗试验中苯二氮卓类药物剂量不足的模式

Patterns of benzodiazepine underdosing in the Established Status Epilepticus Treatment Trial

Epilepsia. 2021 Mar;62(3):795-806.

Abhishek G Sathe¹, Ellen Underwood², Lisa D Coles¹, Jordan J Elm², Robert Silbergleit³, James M Chamberlain⁴, Jaideep Kapur⁵, Hannah R Cock⁶, Nathan B Fountain⁷, Shlomo Shinnar⁸, Daniel H Lowenstein⁹, Eric S Rosenthal¹⁰, Robin A Conwit¹¹, Thomas P Bleck¹², James C Cloyd¹

目的：本研究旨在描述苯二氮卓类药物作为癫痫持续状态 (SE) 一线治疗的使用模式，并测试苯二氮卓类药物剂量与参与确诊的癫痫持续状态治疗试验 (ESETT) 的患者对二线药物反应的相关性。

方法：ESETT 招募了对足量苯二氮卓类药物治疗无效的 SE 患者。对苯二氮卓类药物的选择、启动二线药物前的给药剂量、给药途径、方式和患者体重进行了研究。这些与指南推荐的剂量进行了比较。使用 Logistic 回归来确定苯二氮卓类药物的首剂剂量和苯二氮卓类累积剂量与二线药物反应的相关性。

结果：460 名患者接受了 1170 剂苯二氮卓类药物 (669 剂劳拉西泮、398 剂咪达唑仑、103 剂地西泮)。劳拉西泮最常在急诊科静脉注射，咪达唑仑肌肉注射或由急救医务人员静脉注射，地西泮在救护车到达之前直接注射。在 76% 的咪达唑仑给药和 81% 的劳拉西泮给药中，第一种苯二氮卓类药物 (N = 460) 的首剂剂量低于指南建议。在所有给药中，>85% 的咪达唑仑和 >76% 的劳拉西泮给药低于推荐值。在这些苯二氮卓类难治性癫痫中，较高的苯二氮卓类药物首次或累积剂量与二线药物治疗后更好的结果或临床发作停止无关。

意义：苯二氮卓类药物作为 SE 的一线治疗药物，尤其是咪达唑仑和劳拉西泮，在美国经常出现剂量不足的情况。这个广泛且可推广的队列证实了先前的单点报告，即剂量不足既普遍又难以补救。

22. ERICH 研究中抗发作药物一级预防性使用对脑出血后癫痫发作的效果

Effect of Primary Prophylactic Antiseizure Medication for Seizure Prevention Following Intracerebral Hemorrhage in the ERICH Study

J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Oct 26;31(1):106143.

Krupa Savalia¹, Padmini Sekar², Charles J Moomaw², Sebastian Koch³, Kevin N Sheth⁴, Daniel Woo², Douglas Mayson⁵, ERICH Investigators

目的：脑出血 (ICH) 的发病率和死亡率在所有卒中亚型中最高，临床医生经常使用预防性抗发作药物 (ASM) 作为预防卒中后癫痫发作的手段，尤其是脑叶出血后。然而，鉴于有限的随机试验，缺乏 ASM 在预防癫痫发作和减少残疾方面的有效性的证据。在此，我们报告了一项大型前瞻性观察研究的分析，该研究评估了一级预防性 ASM 给药对 ICH 后癫痫发作和残疾的影响。

材料和方法：对参加 ERICH 研究的 1630 名 ICH 患者进行了初步分析。制定了预防性 ASM 给药的倾向评分，并将患者与最接近的倾向评分相匹配（差异 < 0.1）。McNemar 检验用于比较院内癫痫发作和残疾的发生率，其定义为脑出血后 3 个月的改良 Rankin 评分 (mRS) ≥ 3 。

结果：在接受一级预防性 ASM 治疗的 815 对匹配的患者中，癫痫发作 ($p = 0.4631$) 或残疾 ($p = 0.4653$) 没有显著差异。对 280 对匹配的原发性脑叶出血患者的亚群分析同样显示，预防性治疗和未治疗患者在癫痫发作 ($p = 0.1011$) 或残疾 ($p = 1.00$) 方面没有显著差异。

结论：虽然目前的指南不推荐 ICH 后进行一级预防性 ASM，但临床使用仍然广泛。ERICH 研究的数据未发现使用一级预防性 ASM 与预防癫痫发作或减少 ICH 后的残疾之间存在关联，从而为影响临床实践和患者护理提供了证据。

23. 抗发作药物与婴儿预后的关系

Association between anti-seizure medication and outcomes in infants

J Perinatol. 2021 Oct 20.

Elizabeth K Sewell¹, Shannon E G Hamrick², Ravi M Patel², Monica Bennett³, Veeral N Tolia^{3 4 5}, Kaashif A Ahmad^{6 7 8}

目的：分别比较以下治疗方案：(1) 苯巴比妥与左乙拉西坦一线治疗失败的婴儿 (2) 苯巴比妥治疗失败后选用苯妥英与左乙拉西坦作为二线治疗的婴儿。

研究设计：这项回顾性队列研究包括接受苯巴比妥或左乙拉西坦作为初始抗癫痫药物治疗的癫痫婴儿。治疗失败被定义为在 24-72 小时内需要额外的抗癫痫药物，并在调整混杂因素（包括中心因素）后使用混合效应 Logistic 回归进行比较。

结果：在这个由 6842 名婴儿组成的队列中，接受一线苯巴比妥与左乙拉西坦治疗的婴儿的治疗失败发生率分别为 31% 和 38%（调整后的 OR：0.70；95% CI 0.58-0.84）。二线治疗失败没有显著差异（调整后的 OR：1.31；95% CI 0.92-1.86）。

结论：与左乙拉西坦相比，苯巴比妥一线治疗新生儿癫痫的治疗失败率较低。二线治疗失败无显著差异。

24. 左乙拉西坦在外伤性脑损伤和蛛网膜下腔出血患者肾功能亢进的群体药代动力学

Population Pharmacokinetics of Levetiracetam in Patients with Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Hemorrhage Exhibiting Augmented Renal Clearance

Clin Pharmacokinet. 2021 May;60(5):655-664.

Fekade Bruck Sime^{1,2}, Jason A Roberts^{3,4,5,6,7}, Rosalind L Jeffree^{8,9}, Saurabh Pandey³, Santosh Adiraju³, Amelia Livermore⁶, Jenie Butler⁶, Suzanne L Parker³, Steven C Wallis³, Jeffrey Lipman^{3,6,7}, Menino Osbert Cotta^{10,11}

背景和目的：严重创伤患者的肾脏清除率增加，这可以改变肾脏清除药物的剂量要求。本研究旨在开发左乙拉西坦在严重创伤性脑损伤和动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者中的群体药代动力学模型，并用它来描述最佳给药方案。

方法：这是一项前瞻性开放标签观察性研究。患有严重创伤性脑损伤或动脉瘤性蛛网膜下腔出血且无肾功能障碍并接受左乙拉西坦治疗的危重成年患者符合条件。分析连续的左乙拉西坦血浆浓度以开发群体药代动力学模型并进行给药模拟。

结果：二室模型最好地描述了 30 名患者的浓度-时间数据。平均值 $\pm$ 标准偏差参数估计值是生物利用度 (F) 0.8 ± 0.2 ，吸收速率常数 $2.4 \pm 2 \text{ h}^{-1}$ ，清除率 $2.5 \pm 1.1 \text{ L/h}$ ，中心分布容积为 $8.9 \pm 3.0 \text{ L/h}$ ，从中心到外围隔室的传输速率限制为 $1.8 \pm 1.1 \text{ h}^{-1}$ ，从外围到中央隔室的传输速率限制为 $0.7 \pm 0.3 \text{ h}^{-1}$ 。对于模拟的间歇给药方案，尿肌酐清除率每增加 $40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，平均谷浓度降低 50%。某些水平的增强肾清除需要至少 6g/d 的模拟剂量。

结论：患有严重外伤性脑损伤和动脉瘤性蛛网膜下腔出血且肾清除率增加的患者有无法达到左乙拉西坦血浆浓度目标的风险。我们建议根据测量的肌酐清除率和/或治疗药物监测（如果有）指导剂量滴定，以尽量减少癫痫发作的风险。

25. 癫痫和智力障碍患者：超过两种情况的总和

People with epilepsy and intellectual disability: More than a sum of two conditions

Epilepsy Behav. 2021 Oct 5;124:108355.

Francesca M Snoeijs-Schouwenaars¹, Charlotte Young², Charles Rowe², Jans S van Ool¹, Helenius J Schelhaas¹, Rohit Shankar³

背景：大约 25% 的智障 (PWID) 人患有共病癫痫症，其中多达三分之二的癫痫发作具有耐药性。对该人群的一般特征和处方实践知之甚少。

目的：描述和比较两个不同国家的两组 PWID 和癫痫患者的特征，以更好地为临床实践提供信息。

方法：在英格兰的 ID 专科社区服务和荷兰的 PWID 和癫痫专家中心进行了探索性、回顾性、病例研究。收集了每个队列的 ID 严重程度、医学/行为/精神/神经发育/遗传合并症、精神药物和抗癫痫药物 (AED) 的信息。

结果：英格兰队列由 167 人 (98 名男性；年龄范围 18-73 岁；轻度/中度 ID-35%) 和荷兰队列 189 人 (111 名男性；年龄范围 18-85 岁；轻度/中度 ID) 组成 (51%)。两个队列的基线特征具有可比性。荷兰人的身体共病率较高，但精神或行为障碍较少，并且更有可能服用抗精神病药物。三种最常见的 AED 之间的平均剂量相似。两个中心最常用的处方药是丙戊酸。四分之三的荷兰人使用了三个或更多的 AED，而英国队列中只有三分之一。

结论：提供了对两国 PwID、治疗和服务的特征、差异和共性的结构化描述。这是第一个揭示复杂 ID 人群癫痫管理独特特征的真实世界研究。特别是，它突出了相当多的共病精神负担和精神药物处方。

26. 硫噻嗪单药治疗癫痫

Sulthiame monotherapy for epilepsy

Cochrane Database Syst Rev. 2021 Sep 23;9(9):CD010062.

Philip Milburn-McNulty¹, Mariangela Panebianco², Anthony G Marson^{2 3 4}

背景：这是 2014 年发表的原始 Cochrane 综述的更新版本。癫痫是一种常见的神经系统疾病，其特征是反复发作。药物治疗仍然是控制癫痫的首选。Sulthiame (STM) 在欧洲和以色列被广泛用作抗癫痫药。在这篇综述中，我们总结了使用 STM 作为癫痫单药治疗的证据。

目的：与安慰剂或其他抗癫痫药物相比，评估 STM 作为单药治疗癫痫患者的疗效和副作用。

检索方法：我们于 2020 年 4 月 13 日检索了以下数据库：Cochrane 研究注册库 (CRS Web)、MEDLINE (Ovid, 1946 年至 2020 年 4 月 10 日)。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、Cochrane 对照试验中央注册中心 (CENTRAL) 以及包括 Cochrane 在内的 Cochrane 评价组的专业注册中心的随机或半随机对照试验癫痫。我们没有施加语言限制。我们联系了 STM 的制造商和该领域的研究人员，询问正在进行和未发表的研究。

选择标准：在任何年龄的任何病因的癫痫患者中进行 STM 的随机对照单药治疗试验。

数据收集和分析：我们遵循标准的 Cochrane 方法。两名综述作者独立选择纳入的试验并提取相关数据。我们评估了以下结果：治疗退出、六个月癫痫无发作、不利影响和生活质量评分。我们在可能的情况下进行意向治疗分析，并对数据进行了叙述性分析。

主要结果：我们纳入了四项研究，共涉及 355 名受试者：三项研究（209 名受试者）诊断为伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫 (BECTS)，一项研究（146 参与者）诊断为全面性强直阵挛发作 (GTCS)。在 BECTS 研究中，与安慰剂和左乙拉西坦相比，STM 作为单一疗法给予并在 GTCS 研究中与苯妥英进行比较。无法找到其中一项 BECTS 研究全文的英文翻译，本研究的分析仅基于摘要的英文翻译。对于主要结局，与 STM 治疗组相比，左乙拉西坦治疗组因癫痫复发或不良反应导致的退出总数显著更高 (RR 0.32, 95% CI 0.10 至 1.03; 1 项研究, 43 名参与者; 低-确定性证据)。对于次要结果的比较，癫痫无发作的结果尚无定论 (RR 1.12, 95% CI 0.88 至 1.44; 1 项研究, 43 名参与者; 低质量证据)。不良反应的报告不完整。在 GTCS 研究中，接受 STM 的参与者发生牙龈增生的可能性明显低于接受苯妥英的参与者 (RR 0.03, 95% CI 0.00 至 0.58; 1 项研究, 146 名参与者; 低质量证据)。当将 STM 与苯妥英或安慰剂进行比较时，没有发现进一步具有统计学意义的不良事件。将 STM 与左乙拉西坦进行比较时，最常见的不良事件与行为障碍有关 (RR 0.95, 95% CI 0.59 至 1.55; 1 项研究, 43 名参与者; 低质量证据)，两组的发生率

相同。没有关于生活质量的数据报告。总体而言，我们在七个领域评估了一项具有高偏倚风险的研究和一项偏倚不明确的研究，这主要是由于缺乏有关研究设计的信息。只有一项试验报告了有效的盲法方法。另外两项研究的偏倚评估风险从低到高不等。我们使用 GRADE 方法将结果证据的总体确定性评为低。

作者的结论：这篇综述没有提供足够的信息来指导临床实践。样本量小、方法学质量差以及缺乏重要结局指标的数据，无法得出硫噻嗪单药治疗癫痫的疗效和耐受性的任何有意义的结论。需要更多的试验，在更长的时间内招募更多的人群，以确定硫噻嗪是否具有临床用途。

27. 儿童癫痫持续状态的流行病学和结果：苏格兰人群队列研究

Epidemiology and outcome of status epilepticus in children: a Scottish population cohort study

Dev Med Child Neurol. 2021 Sep;63(9):1075-1084.

Clodagh Mitchell^{1,2}, Libby Chatterton Dickson¹, Ailidh Ramsay¹, Oscar Mesalles-Naranjo³, Paul Leonard⁴, Celia Brand⁴, Ailsa Mclellan⁴, Jay Shetty^{1,4}

目的：描述自引入咪达唑仑颊黏膜给药以来惊厥性癫痫持续状态 (CSE) 的流行病学和结果，以及国际抗癫痫联盟对 CSE 定义的变化，包括至少 5 分钟的癫痫发作。

方法：鉴定在苏格兰洛锡安 (Lothian) 就诊于儿科急诊科的所有儿童 (2011-2017)。从电子健康记录中整理的数据包括患者的人口统计学数据、临床特征、急性发作期治疗和不良结局（例如进入重症监护室）。

结果：665 名患有 CSE 的儿童被收治，他们有 1228 次癫痫发作（381 名男性，284 名女性；中位年龄 3 岁 8 个月；年龄范围 0-20 岁 11 个月）。CSE 占急诊科年度救治人数的 0.38%（95% 置信区间 0.34-0.42）。0 至 14 岁儿童的年患病率为每 1000 名儿童 0.8 人。34% 的儿童患有复发性 CSE。69% 的癫痫发作持续了 5 到 29 分钟（中位持续时间 10 分钟）。30% 的 CSE 儿童接受了咪达唑仑颊黏膜给药，对通气支持的需求没有影响。70% 的 CSE 儿童需要住院。4% 导致不良结果，只有两人死亡。复发性癫痫发作、持续时间较长和非诱发癫痫发作增加了不良结果的几率。

解释：不良结局已减少，颊黏膜给予咪达唑仑很有希望。识别高危人群为早期干预提供了机会。这些数据构成了广泛评估急性癫痫发作治疗和监测长期结果的基础。本文补充内容：苏格兰洛锡安的惊厥性癫痫持续状态的年患病率为每 1000 名儿童 0.8 例。病死率从 3-9% 下降到 0.2%。经颊黏膜给予咪达唑仑有所增加，不良后果没有增加。

28. 氟西汀作为儿科难治性癫痫患者的添加治疗：回顾性分析

Fluoxetine as adjunctive therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: A retrospective analysis

Epilepsy Res. 2021 Nov;177:106780.

Julien Neveu¹, Nathalie Villeneuve², Mathieu Milh², Béatrice Desnous³

大约 30% 的癫痫儿童发展为难治性癫痫，这对神经发育过程、认知功能和日常生活产生重大影响。此外，患有高度难治性癫痫的儿童特别容易突然意外死亡。氟西汀是一种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)，已显示出抗癫痫作用，并与成年局灶性癫痫患者发作期低氧血症的严重程度降低有关。然而，关于 SSRI 在儿童中使用的治疗研究很少 - 特别是在癫痫患者中。我们回顾性招募了 14 名儿科患者；纳入标准是 i) 难治性癫痫 ii) 频繁的全面性或局灶性癫痫发作（超过 1 次/周） iii) 用氟西汀作为辅助疗法治疗至少 1 个月。我们分析了他们的临床结果（疗效和耐受性）。氟西汀开始使用时的中位年龄为 9.5 岁 (2-19)，氟西汀联合使用抗癫痫药物时的中位年龄为 4 岁 (2-6)。最后一次随访时氟西汀的中位剂量为 0.4 mg/kg/d(0.2-0.8)。在 14 名患者中，我们观察到 6 名 (43 %) 反应良好。3 名 (21 %) 患者完全没有伴紫绀的癫痫发作，只有一名患有与 FHF1 突变相关的早发性癫痫的患者达到癫痫无发作。招募的患者均未出现癫痫发作恶化，8 名患者的癫痫发作频率没有影响。氟西汀作为难治性癫痫的辅助治疗可能是一种有益的治疗选择，未来需要前瞻性、随机对照研究来更好地研究氟西汀的疗效。

29. 卢非酰胺在儿童和成人 Lennox-Gastaut 综合征中的安全性和有效性:来自 022 研究的事后分析

Safety and efficacy of rufinamide in children and adults with Lennox-Gastaut syndrome: A post hoc analysis from Study 022

Epilepsy Behav 2021 Sep 09;124

Alexis Arzimanoglou¹, Milka Pringsheim², Gerhard Josef Kluger², Pierre Genton³, Carlos Perdomo⁴, Manoj Malhotra⁴

背景：Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 是一种发育性和癫痫性脑病，其首发症状通常出现在儿童早期。由于潜在病因高度可变，LGS 不能被视为一种单一的疾病，而是作为一种电临床实体，通常难以早期诊断并进行相应治疗。抗癫痫药物卢非酰胺适用于年龄≥1 岁的 LGS 患者的辅助治疗。这项事后分析评估了 022 研究中辅助性卢非酰胺对儿童 (<16 岁) 和成人 (≥16 岁) 的总癫痫发作和强直-失张力发作的安全性和有效性。

方法：随机、安慰剂对照、III 期 022 研究包括诊断为 LGS 和多种癫痫发作类型（包括强直-失张力发作或站立不能发作和非典型失神发作；基线前一个月内发作≥90 次）的患者。评估包括监测治疗中出现的不良事件 (TEAEs)、双盲阶段 28 天内相对于研究基线（主要终点）的强直性-失张力发作频率的变化百分比，以及癫痫发作频率较基线降低≥25%、≥50%或≥75%的患者百分比。

结果：在纳入的 138 名患者中，74 名接受卢非酰胺 (<16 岁，n = 49 [66%])，64 名接受安慰剂 (<16 岁，n = 43 [67%])。TEAEs 的发生率在各年龄组之间大致相似。在年轻和年长患者中，卢非酰胺（与安慰剂相比）的强直性-失张力发作频率（每 28 天）降低：年龄 <16 岁 (-41% 对 -6%)，年龄 ≥16 岁 (-55 % vs. +16%) (p < 0.025；两个年龄组)。在接受卢非酰胺治疗的年龄 <16 岁的患者中，38% 和 17% 的强直-失张力性发作频率分别降低了 50% 和 75%，而安慰剂组分别降低了 18% 和 3%。≥16 岁患者的相应的应答率分别为 52% 和 32%（卢非酰胺）与 15% 和 5%（安慰剂）。

结论：在这项事后分析中，无论年龄大小，LGS 患者添加卢非酰胺耐受性良好，并改善了发作控制情况。

30. 评估高剂量丙戊酸与临床低剂量丙戊酸的细胞保护作用

Assessment of the Cytoprotective Effects of High-Dose Valproic Acid Compared to a Clinically Used Lower Dose

J Surg Res. 2021 Oct;266:125-141

Umar F Bhatti¹, Henriette Remmer², Aaron M Williams³, Ben E Biesterveld³, Rachel Russo³, Glenn Wakam³, Michael Kemp³, Rebecca Tagett², Baoling Liu³, Yongqing Li³, Hasan B Alam⁴

目的：丙戊酸 (VPA) 在剂量高于 FDA 允许的范围进行治疗时可提高损伤动物模型的存活率。我们研究了与 FDA 批准的 30mg/kg (VPA30) 剂量的健康人相比，单次高剂量 (140mg/kg) VPA (VPA140) 引起的蛋白质组学改变。我们还描述了 VPA140 在受伤患者中诱导的蛋白质组学和转录组学变化。我们假设 VPA140 会引起研究参与者的细胞保护变化。

方法：血清样本取自随机分为两组的健康受试者；VPA140 和 VPA30 在 3 个时间点：输注后 0 小时（基线）、2 小时和 24 小时 (n = 3/组)。还从在输注后 0 小时、6 小时和 24 小时接受 VPA140 的受伤患者获取样品。使用液相色谱-质谱法 (LC-MS/MS) 进行蛋白质组学分析，并使用 RNA 测序进行转录组学分析。分别使用 iPathwayGuide 和基因集富集分析 (GSEA) 鉴定差异表达 (DE) 蛋白质和基因，用于功能注释和通路分析。

结果：对于健康个体，在 VPA140 和 VPA30 组之间进行了 2 和 24 小时的剂量比较。功能注释显示 VPA140 与 VPA30 分析中 2 小时的主要生物过程包括脂肪酸的调节 (P = 0.002) 和 ATP 生物合成 (P = 0.007)、对缺氧的反应 (P = 0.017)、细胞极性调节 (P = 0.031) 和螯合钙离子 (P = 0.031)。VPA140 与 VPA30 分析中 24 小时的主要过程包括氨基酸代谢 (P = 0.023)、胶原分解代谢 (P = 0.023) 和蛋白质分解的调节 (P = 0.023)。在受伤的患者中，血清中 DE 蛋白的注释表明，2 小时的主要生物过程包括中性粒细胞趋化性 (P = 0.002)、细胞对热反应的调节 (P = 0.008)、氧化应激的调节 (P = 0.008) 和凋亡信号通路的调节 (P = 0.008)。受伤患者 24 小时的主要生物学过程包括自噬 (P = 0.01)、糖酵解 (P = 0.01)、细胞凋亡调节 (P = 0.01) 和神经元凋亡过程 (P = 0.02)。

结论：VPA140 诱导人类蛋白质组中的细胞保护性变化，在 VPA30 中未观察到。这些变化可能是其对伤害的保护作用的原因。

31. 左乙拉西坦在肾功能正常或增强的危重患者中的群体药代动力学和剂量评估

Population Pharmacokinetics of Levetiracetam and Dosing Evaluation in Critically Ill Patients with Normal or Augmented Renal Function

Pharmaceutics. 2021 Oct 15;13(10):1690

Idoia Bilbao-Meseguer^{1,2}, Helena Barrasa^{3,4}, Eduardo Asín-Prieto⁵, Ana Alarcia-Lacalle^{2,6}, Alicia Rodríguez-Gascón^{2,6}, Javier Maynar^{3,4}, José Ángel Sánchez-Izquierdo⁷, Goiatz Balziskueta^{3,4}, María Sánchez-Bayton Griffith⁷, Nerea Quilez Trasobares⁷, María Ángeles Solinís^{2,6}, Arantxa Isla^{2,6}

左乙拉西坦是一种广谱抗癫痫药物，常用于重症监护病房 (ICU)。本研究旨在通过群体建模和模拟评估入住 ICU 的肾清除率正常或肾清除率 (ARC) 增强的患者左乙拉西坦剂量是否足够。一项多中心前瞻性研究纳入了 27 名肌酐清除率 (CrCl) > 50 mL/min 并接受左乙拉西坦治疗的危重患者。左乙拉西坦血浆浓度最好用双室模型来描述。参数估计值和相对标准误差 (%) 为清除率 (CL) 3.5 L/h (9%)，中心分布容积 (V1) 20.7 L (18%)，室间清除率 31.9 L/h (22%)，和外周分布容积 33.5 L (13%)。个体间变异性估计为 CL32.7% (21%)，V156.1% (29%)。CrCl 显示出对 CL 有显著影响。模拟显示，肾功能正常的患者至少需要每 8 小时给予 500mg 或每 12 小时 1000mg。ARC 患者需要更高的剂量 (1500 或 2000 mg，每 8 小时一次)。接受左乙拉西坦治疗的正常或 ARC 危重患者可能存在剂量不足的高风险。

32. 单节段腰椎间盘突出症手术后疼痛管理:倍他米松、布洛芬和普瑞巴林的比较

Post-operative pain management for single-level lumbar disc herniation surgery: A comparison of betamethasone, ibuprofen, and pregabalin

Agri. 2021 Apr;33(2):89-95

Emre Bilgin¹, Ali İhsan Ökten¹

目的： 本研究旨在比较普瑞巴林、倍他米松和布洛芬对单节段腰椎间盘突出症患者术后疼痛治疗的影响。

方法： 本研究是在一所大学医院进行的随机前瞻性研究。根据是否接受普瑞巴林 (第 1 组)、布洛芬 (第 2 组) 和倍他米松 (第 3 组) 治疗，60 名患者被平均分为三组。使用视觉模拟量表 (VAS) 和 Oswestry 量表评估术前背部和腿部疼痛的患者在手术期间给予 100 mg 盐酸曲马多。通过评估术后 24 小时、1 周和 1 个月的 VAS 评分和术后 1 个月的 Oswestry 量表来比较治疗效果。

结果： 任何组的术前和术后腰痛 VAS 评分在 1 周和 1 个月时均未显示出显著差异。除普瑞巴林外，术后第 1 周和术后第 1 个月之间没有显著差异；与布洛芬和倍他米松组相比，普瑞巴林组的早期效应较少见。

结论： 尽管三组单节段腰椎间盘突出症在术后第 1 个月未获得了相似的术后镇痛效果，但倍他米松组在第 1 个 24 小时和术后 1 个月时，腰腿痛 VAS 评分显著下降。

33. 基于苯巴比妥的重度酒精戒断途径的实施:混合方法研究

Implementation of a Phenobarbital-based Pathway for Severe Alcohol Withdrawal: A Mixed-Method Study

Ann Am Thorac Soc. 2021 Oct;18(10):1708-1716

Nicholas A Bosch¹, Erika L Crable^{2,3}, Kimberly A Ackerbauer⁴, Kristopher Clark⁵, Mari-Lynn Drainoni^{2,6,3}, Valerie Grim², Michael H Leong¹, Allan J Walkey^{1,2,3}, Jaime Murphy^{1,7}

背景： 一些机构已经实施了基于苯巴比妥的途径来治疗酒精戒断综合征 (AWS)。然而，对于重症监护病房 (ICU) 患者的基于苯巴比妥的途径的护理过程、有效性和安全性知之甚少。

目的：在对内科重症监护病房 (MICU) 患有严重 AWS 的患者实施基于苯巴比妥的途径后，评估临床医生的可接受性和可行性以及患者结局。

方法：我们对旨在改善工作流程而不会对结果产生有害影响的质量改进干预进行了一项混合方法研究。我们使用半结构化、定性访谈和临床医生调查来评估基于苯巴比妥的途径和先前基于苯二氮卓途径的可接受性和可行性。我们使用非劣效性中断时间序列分析来比较城市安全网医院内因严重酒精戒断入院的 MICU 患者在实施前后的机械通气率。我们探索了几个次要结果，包括施加身体约束和住院时间。

结果：出现了与基于苯巴比妥的途径的临床医生可接受性和可行性相关的四个主题：1) 设计一种平衡标准化与临床判断的途径促进了可接受性，2) 途径简单性提高了可行性，3) 实施途径驱动的护理简化了工作流程，以及 4) 临时实施策略促进了新途径的采用。分别有 233 名和 252 名患者开始使用基于苯二氮卓类和苯巴比妥的途径。实施苯巴比妥为基础的途径后，机械通气率从 17.1% 降至 12.9%，调整后的平均差异为 -4.9% (95% 置信区间 [CI]: 0.7%)，对应于 95% 上限为 4%，低于先验显示了非劣效性边际。实施后，身体约束的使用从 51.6% 下降到 32.4% (平均差异，-18.0%；95% CI: -26.4% 到 -9.7%)，住院时间更短 (8.6-6.8 天；平均差异，-1.8 天；95% CI: -3.4 至 -0.2 天)。

结论：临床医生认为，苯巴比妥为基础的途径治疗严重 AWS 更有效，使用更简单，患者机械通气率与以前的苯二氮卓为基础的途径相比不差。

34. 成人癫痫患者群体药代动力学模型的建立及其与奥卡西平不良事件的关系

Population pharmacokinetic model development and its relationship with adverse events of oxcarbazepine in adult patients with epilepsy

Sci Rep. 2021 Mar 18

Yoonhyuk Jang^{#1}, Seonghae Yoon^{#2,3}, Tae-Joon Kim^{#4}, SeungHwan Lee³, Kyung-Sang Yu³, In-Jin Jang³, Kon Chu⁵, Sang Kun Lee⁶

本研究旨在建立奥卡西平 (OXC) 的药代动力学 (PK) 模型，并分析单羟基化衍生物 (MHD) (一种 OXC 的活性代谢物) 与 OXC 不良事件之间的关系。我们从 2011 年 2 月至 2014 年 1 月参加首尔国立大学医院癫痫登记队列的 618 名癫痫患者获得了 711 份 OXC 样本。血浆 PK 模型是使用非线性混合效应建模方法与 NONMEM (版本 7.3) 开发的。具有一阶吸收模型和比例残差的单室模型充分描述了 MHD 浓度-时间曲线。CL/F 和 V/F 的唯一协变量是体重。在分析的 447 名患者中，28 名 (6.26%) 出现剂量相关不良事件 (DRAE)，包括头晕、嗜睡、头痛和复视。对于 DRAE 发生，MHD 波谷和 AUC 的临界值分别为 12.27 mg/L (特异性 0.570，敏感性 0.643) 和 698.5 mg h/L (特异性，敏感性 0.571)。多变量分析显示，唯一的头晕症状与 MHD 谷值和 AUC 均显著相关 (分别为 $p = 0.013$ 、 $p = 0.038$)。我们使用癫痫患者的稀疏采样数据新开发了一个群体 PK 模型，该模型更好地反映了实际的临床情况。

35. 丙戊酸和左乙拉西坦添加治疗对癫痫患儿炎症生物标志物的影响

Effect of valproate and add-on levetiracetam on inflammatory biomarkers in children with epilepsy

Epilepsy Behav. 2021 Dec;

Rajpushpa Labh¹, Rachna Gupta², Manish Narang³, Sumita Halder¹, Rajarshi Kar⁴

背景：当代研究表明神经炎症/炎症标志物在癫痫中的作用。此外，焦虑和与健康相关的生活质量降低等并发症是儿科癫痫患者临床护理中的重要问题。这项开放标签、前瞻性、观察性研究评估了丙戊酸和左乙拉西坦添加治疗对癫痫患儿血清 CC 基序配体 2 (CCL2) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 水平的影响。我们还研究了丙戊酸和左乙拉西坦对特定年龄亚组焦虑和健康相关生活质量 (HRQoL) 的影响。

方法：纳入 1 至 12 岁的儿童，他们被诊断为癫痫（全面性或局灶性癫痫发作），接受丙戊酸治疗（n = 40）和丙戊酸添加左乙拉西坦治疗（n = 40）。所有患者均随访 16 周，并评估血清 CCL2 和 IL-1 β 水平的变化。Spence 儿童焦虑量表简版 (SCAS-S) 和 QOLCE-16 量表分别用于测量特定年龄组的焦虑和 HRQoL。

结果：血清 CCL2 水平显著降低 ($p < .001$)，丙戊酸组从 327.95 ± 59.07 pg/ml 降至 207.02 ± 41.50 pg/ml，添加左乙拉西坦组从 420.65 ± 83.72 pg/ml 降至 250.06 ± 46.0 pg/ml。两组血清 IL-1 β 水平无明显变化。丙戊酸组和左乙拉西坦组的 Spence 儿童焦虑量表短版评分均降低，QOLCE-16 评分显著增加 ($p < .001$)。

结论：我们的研究结果表明，丙戊酸和左乙拉西坦导致癫痫患儿血清 CCL2 水平降低，而血清 IL-1 β 水平没有任何变化。丙戊酸和左乙拉西坦的抗炎特性可能是它们抗癫痫作用的基础，而 CCL2 可能是癫痫药物疗效的潜在标志物。此外，丙戊酸和左乙拉西坦在评估的年龄组中减少了癫痫儿童的焦虑并提高了他们的生活质量。

新药研发

1. 克服地西洋鼻内给药用于成簇发作急救治疗的挑战

Overcoming the challenges of developing an intranasal diazepam rescue therapy for the treatment of seizure clusters

Epilepsia. 2021 Apr;62(4):846-856.

James Cloyd¹, Sheryl Haut², Enrique Carrazana³, Adrian L Rabinowicz³

必须快速有效地治疗成簇发作以防止进展为长时间的癫痫发作和癫痫持续状态。成簇发作的抢救治疗集中在苯二氮卓类药物的使用上。尽管静脉注射苯二氮卓类药物是医院和急诊科的主要途径，但成簇发作通常发生在院外环境中，在那里需要一种更便携的产品可以由非医护人员轻松使用。因此，已经研究了其他给药方法，包括经直肠、鼻内、肌肉和颊黏膜途径。在美国食品和药物管理局 (FDA) 于 1997 年批准后，地西洋直肠给药成为美国成簇发作院外治疗的主要手段。然而，社会可接受性和生物利用度一致性存在局限。鼻内制剂在抢救治疗方面具有潜在优势，包括易于给药和起效更快。咪达唑仑鼻喷雾剂于 2019 年获得 FDA 批准用于 12 岁或以上的患者。2020 年初，FDA 批准了一种用于 6 岁或以上患者的地西洋鼻喷雾剂，其配方与咪达唑仑鼻用产品不同，并提高了生物利用度。苯二氮卓类药物，包括地西洋，在开发合适的鼻内制剂方面提出了重大挑战。地西洋鼻喷雾剂含有十二烷基麦芽糖苷 (DDM) 作为吸收促进剂，维生素 E 以增加易于使用的便携式设备的溶解度。在 1 期研究中，与静脉注射地西洋相比，地西洋鼻喷雾剂的绝对生物利用度为 97%。随后，鼻腔喷雾剂的生物利用度变异性比直肠凝胶小（曲线下面积几何变异系数的百分比：地西洋鼻喷雾剂为 42%-66%，而直肠凝胶为 87%-172%）。地西洋鼻腔喷雾剂的安全性与预期用于直肠的安全性一致，鼻部不适率低（≤6%）。为了进一步提高抢救治疗的疗效，正在研究新型苯二氮卓类药物鼻内制剂。

2. *Ruta chalepensis* L. 对小鼠实验性发作和脑电图谱功率的药理和毒理作用

Pharmacological and toxicological effects of *Ruta chalepensis* L. on experimentally induced seizures and electroencephalographic spectral power in mice

J Ethnopharmacol. 2021 May 10;271:113866.

M E González-Trujano¹, E Urbina-Trejo², F Santos-Valencia³, B Villasana-Salazar⁴, L Carmona-Aparicio⁵, D Martínez-Vargas⁶

民族药理学相关性：*Ruta chalepensis* L.（芸香科）在传统医学中用于治疗多种疾病，如风湿病、发烧、精神障碍、水肿、神经痛、月经问题、焦虑和癫痫。

研究目的：通过分析行为和脑电图(EEG)，评估和比较 *R. chalepensis* 的水提取物和乙酸乙酯 (AcOEt) 馏分在戊四唑 (PTZ) 诱导的小鼠癫痫发作和最大电击 (MES) 试验中的抗惊厥特性以及 GABA A 受体的参与。

方法：在两种不同的急性发作模型中探讨了急性施用不同剂量的 *R. chalepensis* 水提取物（300 或 500mg/kg）或 AcOEt 馏分（100、300、500 或 1000mg/kg）的效果。小鼠癫痫发作诱导、PTZ 和最大电击 (MES) 测试，行为和电图效应被量化。此外，在存在苦味素（GABAA 受体的非竞争性拮抗剂）的情况下探索 GABAA 受体的参与可能。

结果：在 PTZ 和 MES 测试中，*R. chalepensis* 的 AcOEt 部分比水提取物更有效地显著降低强直阵挛发作的发生率和死亡率，并以剂量依赖的方式进行。这种抗惊厥作用在存在苦味毒素的情况下不会消失。脑电图功率分析显示，水提取物降低了 α 和 β 功率，而 AcOEt 馏分降低了 α 和 γ 功率，证实了先前关于其在中枢神经系统中的抑制作用的发现。值得一提的是，最高剂量的 AcOEt (1000 mg/kg) 产生了严重的抑制或 EEG 电静息活动（EEG 平坦化），被认为导致昏迷状态，表明该剂量下的神经毒性作用。

结论：我们的数据强调，*R. chalepensis* 的抑制和抗惊厥作用部分取决于中等极性成分的存在。我们还发现抗惊厥作用不是由 GABAA 受体介导的。此外，在传统医学中使用高剂量的这种天然产品时，要强调谨慎，因为它可能会产生神经毒性作用。

3. 马拉维药用植物对戊四唑致斑马鱼幼鱼发作的抗癫痫作用

Anti-seizure effects of medicinal plants in Malawi on pentylenetetrazole-induced seizures in zebrafish larvae

J Ethnopharmacol. 2021 Oct 21;284:114763.

Mayeso Naomi Victoria Gwedela ¹, Haruhi Terai ¹, Fanuel Lampiao ², Katsuyoshi Matsunami ³, Hidenori Aizawa ⁴

民族药理学相关性：由于传统信仰和传统抗癫痫药物的限制，马拉维药用植物被用于治疗癫痫。传统医生开出的植物包括 *Margaritaria discoidea*、*Dalbergia boehmii*、*Dalbergia nitidula*、*Catunaregam spinosa* 和 *Lannea discolor*。尽管这些植物被广泛使用，但缺乏科学证据支持它们的抗癫痫功效。

研究目的：本研究使用戊四唑 (PTZ) 诱导的斑马鱼幼鱼癫痫模型来筛选马拉维传统使用的一组药用植物的抗癫痫作用。

材料和方法：斑马鱼幼鱼以最大耐受浓度在煎剂中孵育 18 小时，并暴露于 PTZ。作为初步筛选，确定了煎剂对癫痫诱发的运动活动的影响。进一步评估显著减少总行驶距离的煎剂对癫痫发作潜伏期和频率、大脑活动、即刻早期基因表达和 c-fos 蛋白表达的影响。

结果：*M. discoidea* 雄叶、*D. boehmii* 根和 *D. nitidula* 叶在初筛中表现出显著的抗癫痫作用，被选作进一步研究。电生理学和即刻早期基因分析证实了 *D. boehmii* 和 *D. nitidula* 的抗癫痫作用。c-fos 蛋白表达的结果进一步表明，幼鱼脑中的抗癫痫作用可能是通过抑制位于中脑区域的神经元来介导的。

结论：这些发现提供了开创性的科学证据，证明马拉维传统医生开出的 *M. discoidea*、*D. boehmii* 和 *D. nitidula* 存在抗癫痫活性。需要进一步的研究来鉴定和分离产生这种生物活性的化合物，并阐明可能的作用机制。

4. 一些新型 2- (5-代-1,3,4-噁二唑-2-基) -1,3-苯并噻唑衍生物作为抗惊厥药的合成、分子对接和生物学评价

Synthesis, Molecular Docking, and Biological Evaluation of Some Novel 2- (5-Substituted 1,3,4-oxadiazole-2-yl)-1,3-benzothiazole Derivatives as Anticonvulsant Agents

Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2021

Sukhbir Lal Khokra¹, Simranjeet Kaur¹, Sahil Banwala¹, Karan Wadhwa², Asif Husain³

背景： 苯并噻唑是一种有机硫杂环化合物，由于具有显著的药理作用，在药物发现中占有相当重要的地位。

目的： 本研究的主要目的是合成一些新型 2-(5-代-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-苯并噻唑衍生物，并利用在体实验和生物信息学分析评估它们的抗惊厥活性。

方法： 以邻氨基苯硫酚为原料，通过多步反应制备了 16 种 2-(5-代-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-1, 3-苯并噻唑衍生物，并采用合适的光谱技术描述其特点。使用生信和在体实验方法评估合成化合物的抗惊厥活性。使用 Molegro Virtual Docker 软件进行计算机分子对接研究，分析化合物与 PDB ID 的内部配体的结合模式：1OHY 和 1OHV；分别使用最大电击和 PTZ 诱发的癫痫模型对全面强直阵挛癫痫和全面性失神（小发作）癫痫和体内药理活性进行了测试。

结果： 1, 3-苯并噻唑-2-甲酰肼与不同芳香族的最终回流合成了一些新的 2-(5-代-1,3,4-噁二唑-2-基)-1,3-苯并噻唑 (5a-5p) 磷酸酯。对接结果表明，发现化合物 5c、5j 和 5m 具有最高数量的 H 键相互作用；即 4、4 和 7 分别与目标蛋白 1OHY 和 6、3 和 4 分别与目标蛋白 1OHV 结合，而苯妥英与这两种蛋白质仅显示两个 H 键。在最大电休克癫痫方法中，合成的化合物 5h、5k 和 5o 显示出针对强直性癫痫的有效抗惊厥活性，强直后腿伸展时间显著减少，平均持续时间分别为 7.9、7.4 和 7.0 秒。

结论： 因此，从结果可以得出结论，化合物 5h，一种带有噁二唑环的苯并噻唑衍生物，可以开发为一种潜在的抗惊厥药。

其他药物

1. 美罗培南治疗丙戊酸过量的癫痫患者一例并文献复习

Treatment of valproic acid overdose with meropenem in an epileptic patient: A case report and literature review

Am J Emerg Med. 2021 Sep 22;S0735-6757(21)00768-3.

David Cunningham 1, Kacie Clark 2, Kito Lord 3

丙戊酸 (VPA) 及其衍生物是有效的抗惊厥药，也可用于治疗多种情绪障碍。VPA 毒性可导致中枢神经系统 (CNS) 抑制、剂量相关的高氨血症，并最终导致肝毒性。而 VPA 毒性的传统治疗方法通常包括左旋肉碱、活性炭和血液透析；与碳青霉烯类抗生素的相互作用已在文献中得到充分证实，并可能提供不同的治疗途径。本病例描述了一名 38 岁女性，既往有癫痫病史，在急性摄入 VPA 后通过美罗培南治疗迅速安全地降低 VPA 毒性水平。还包括对四份 VPA 中毒病例报告以及与碳青霉烯类抗生素的相互作用的评估。

2. 双相情感障碍中的拉莫三嗪：预防抑郁症治疗疾病

Lamotrigine in bipolar disorder: preventing depression to treat the disease

Riv Psichiatr. Jan-Feb 2021;56(1):1-11.

Alessandro Cuomo ¹, Mario Amore ², Claudio Vampini ³, Andrea Fagiolini ¹

目的：本文旨在严格确定拉莫三嗪 (LTG) 作为治疗 I 型双相障碍的关键策略的有效性。

方法：使用以下关键词搜索 PubMed 和 Cochrane 图书馆数据库：“拉莫三嗪”和“双相情感障碍”、“精神病”或“情绪障碍”。

结果：拉莫三嗪在预防或延缓双相情感障碍抑郁发作方面显示出显著疗效。标准最终剂量是 200mg/d，缓慢滴定。LTG 与丙戊酸合用时，为防止不良反应的发生，需将 LTG 的标准终末剂量降低至 100mg/d，同时增加 LTG 的剂量（最高可达 400mg/d），在同时使用酶诱导剂（如卡马西平）的情况下是必需的。拉莫三嗪耐受性良好，副作用风险相对较低。在最初几周缓慢滴定和准确监测治疗是必要的，以降低不良事件的风险，例如严重的皮疹，但其在成年人群中很少见 (0.1%)。在对风险收益比进行初步评估后，可以在怀孕、哺乳期间或患有肝脏或肾脏疾病的受试者中使用 LTG。

结论：拉莫三嗪适用于预防或延缓 I 型双相障碍患者抑郁发作且耐受性高。抑郁症的预防决定了双相情感障碍的稳定，并且可能有助于以抑郁症为主的患者更好的总体结果。对于临床病史以严重和反复躁狂发作为特征的患者，即使在维持阶段，建议将 LTG 与抗躁狂药（例如锂或第二代抗精神病药）联合使用。拉莫三嗪是长期预防和稳定 I 型双相障碍患者抑郁症阶段的有效治疗选择。

3. 硫胺素和褪黑素组合对小鼠的抗惊厥作用：氧化应激的参与

Anti-convulsive Effect of Thiamine and Melatonin Combination in Mice: Involvement of Oxidative Stress

Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2021;21(2):125-129.

Ehsan Dehdashtian 1, Azam Hosseinzadeh 1, Karim Hemati 2, Mohammad Yahya Karimi 1, Iman Fatemi 3, Saeed Mehrzadi 1

背景：癫痫是第二常见的神经系统疾病，是一种终生患病率很高的慢性疾病。因此，需要进行各种研究以寻找新的有效药物来治疗发作或预防其并发症。在这项研究中，我们研究了硫胺素、褪黑素及其组合对戊四唑 (PTZ) 诱导的小鼠强直阵挛发作的影响。

方法：将雄性小鼠随机分为对照组、癫痫控制组、地西洋组、褪黑素组、硫胺素和褪黑素组、硫胺素联合组 6 组。饮用水口服药物给药 14 天。第 15 天腹腔注射 PTZ 诱发癫痫发作（对照组除外）。在所有组中，注射和癫痫发作开始之间的时间（潜伏期）以及发作的长度（持续时间）均在 30 分钟内测量。测量所有组的潜伏期和持续时间后，通过 CO₂ 盒杀死小鼠，并解剖其大脑，以分析作为氧化应激标志物的丙二醛 (MDA) 水平。

结果：与癫痫发作对照组相比，褪黑素、硫胺素、硫胺素和褪黑素组合组的癫痫发作持续时间显著降低。这些组的潜伏时间明显长于癫痫对照组。此外，与癫痫对照组相比，这些组的 MDA 浓度较低。

结论：硫胺素、褪黑素及其组合可缩短癫痫发作持续时间，延长潜伏期，可能与抑制脑内氧化应激有关。

4. 治疗癫痫持续状态：苯妥英钠与左乙拉西坦

Treating Status Epilepticus: Phenytoin Versus Levetiracetam

Cureus. 2021 Oct 5;13(10):e18515.

Jason Dell'Aquila¹, Varun Soti²

几十年来，苯妥英钠一直是治疗癫痫的首选药物，也是癫痫持续状态 (SE) 的二线治疗药物。然而，较新的抗癫痫药 (AED) 已成为抑制发作的更安全替代品。因此，苯妥英钠最近在研究界受到审查，促使许多研究将其功效与这些其他药物进行比较，尤其是左乙拉西坦。左乙拉西坦是第二代 AED，它作为治疗 SE 患者的二线药物正在获得广泛的临床应用。本综述重点关注几项临床研究，这些研究直接比较了苯妥英钠和左乙拉西坦抑制 SE 癫痫发作的有效性。此外，本综述强调了在这种临床背景下使用左乙拉西坦优于苯妥英的几个优势。

5. 抗癫痫药物对轴突髓鞘再生的影响：苯妥英、左乙拉西坦、卡马西平和丙戊酸，用于创伤性脑损伤后

The effect of antiepileptic drugs on re-myelination of axons: Phenytoin, levetiracetam, carbamazepine, and valproic acid, used following traumatic brain injury

Clin Neurol Neurosurg. 2021 Oct;209:106911.

Harun Demirci¹, Pelin Kuzucu², Cemile Merve Seymen³, Özlem Gülbahar⁴, Pınar Özişik⁵, Hakan Emmez⁶

目的：创伤性脑损伤是一个主要的健康和社会经济问题，也是全球青年死亡的首要原因。因此，预防创伤后脑损伤及其新方法的研究在今天很重要。在这项研究中，我们旨在确定使用抗癫痫药物是否有助于创伤性脑损伤后的轴突愈合。

方法：本研究使用了 36 只 Long-Evans 大鼠，每只体重 300-350 g。共确定了 6 个组，包括假手术组、对照组和 4 个研究组。用钝头解剖器在双顶区域造成 1.5 毫米大小的创伤。研究组腹腔注射卡马西平、苯妥英钠、丙戊酸和左乙拉西坦（苯妥英钠 30 mg/kg、丙戊酸 60 mg/kg、左乙拉西坦 80 mg/kg、卡马西平 36 mg/kg），对照组腹腔注射每天两次接受生理盐水溶液 (15 ml/kg)，持续 3 天。72h 后取大脑半球进行生物化学和组织学检查。测定了样品中的谷胱甘肽、丙二醛和 NG2 水平。

结果：生化测量未发现显著差异。组织病理学检查显示，苯妥英钠和左乙拉西坦治疗组中 NG2 表达更强烈（苯妥英钠部分较高），水肿量减少。与苯妥英钠和左乙拉西坦相比，卡马西平和丙戊酸治疗组的 NG2 表达增加，水肿减少，但程度较低。在对照组和假手术组中确定了 NG2 表达和水肿强度的增加。

结论：脑外伤后抗癫痫药物的选择是一个重要的医学问题。尽管以患者为导向的选择至关重要，但该研究表明，苯妥英钠、左乙拉西坦、卡马西平和丙戊酸的选择将分别具有加速轴突愈合的作用。

6. 6 岁及以下儿童无意接触普瑞巴林：法国全国毒物控制中心的一项研究

Unintentional exposure to pregabalin in ≤6-year-old children: a nationwide French Poison Control Center study

Clin Toxicol (Phila). 2021 May;59(5):433-439.

Laurène Dufayet^{1 2 3}, Fleur Monnet⁴, Hervé Laborde-Casterot¹, Weniko Caré^{1 5}, Béranger Lekens⁴, Jérôme Langrand^{1 2}, French Poison Control Centers Research Network; Bruno Mégarbane^{2 6 7}, Dominique Vodovar^{1 2 7}

简介：在法国，普瑞巴林在成人中被广泛使用，但仍未获准用于儿童。我们旨在调查 ≤ 6 岁儿童普瑞巴林暴露的发生率，描述仅涉及普瑞巴林摄入的特征和结果，并估计该人群的临床相关毒性剂量。

方法：回顾性分析法国毒物控制中心 2004-2019 年 ≤ 6 岁儿童普瑞巴林暴露情况。使用来自健康促进网络数据库（THIN 的法语版）的普瑞巴林处方数据估计发病率。毒物严重程度评分（PSS）用于对严重程度进行分级。

结果：我们在 6 岁以下儿童中发现了 313 次无意摄入速释普瑞巴林。每 100,000 名接受普瑞巴林治疗的成人中的病例数随时间增加 ($p < 0.001$)。126 例仅涉及普瑞巴林的病例（年龄，2 岁 [1.6-3.0]（中位数 [25-75%]）分析了摄入剂量中位数 6.4 mg/kg [3.6-10.9]）。没有孩子出现潜在的神经/心脏疾病和/或同时服用药物。大多数儿童 (77%) 保持无症状 (PSS0)，而 21% 和 2% 分别出现轻微 (PSS1) 或中度 (PSS2) 神经系统症状。没有报告严重的并发症/死亡。所有有症状的儿童均在 24 小时内康复。摄入的普瑞巴林剂量与 PSS 呈正相关 ($p < 0.0001$)。使用 ROC 曲线方法

(曲线下面积, 0.85; $p < 0.001$) , 摄入 ≥ 19.4 mg/kg 普瑞巴林适合推荐住院 (敏感性, 39% [95% 置信区间 (95% CI) , 24- 56], 特异性, 100% [95% CI, 96-100], 阳性预测值, 100% [95% CI, 64-100], 阴性预测值, 85% [95% CI, 82-89]) , 摄入 < 19.4 mg/kg 普瑞巴林的有症状儿童出现程度轻微。

结论: 尽管法国成年人的处方增加, 但 ≤ 6 岁儿童无意摄入普瑞巴林的情况仍然很少见, 并且毒性很小。没有潜在在神经系统/心脏疾病且伴随药物摄入量 < 19.4 mg/kg 单独使用速释普瑞巴林的儿童可以在家中安全观察。

7. 普瑞巴林和加巴喷丁的滥用和误用: 系统评价更新

Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update

Drugs. 2021 Jan;81(1):125-156.

Kirk E Evoy¹, Sarvnaz Sadrameli², Jillian Contreras², Jordan R Covvey³, Alyssa M Peckham⁴, Megan D Morrison⁵

背景: 2017 年的系统评价 (SR) 确定了 59 项评估加巴喷丁类药物 (普瑞巴林和加巴喷丁) 误用/滥用的研究。自此之后加巴喷丁类误用/滥用的证据大幅增加。

目标: 更新之前的 SR 并描述有关加巴喷丁类药物滥用的新见解。

方法: 进行了 PubMed 的 SR 以确定发表于 7/29/2016-8/31/2020 的研究。使用以下术语进行了四个搜索: “加巴喷丁 [MeSH] OR 普瑞巴林 [MeSH] OR gabapentinoid” 和以下物质滥用/滥用相关术语之一: “物质相关疾病 [MeSH]”、“过量”、“滥用”或“误用”。搜索 Clinicaltrials.gov 和 Cochrane 图书馆数据库以确定正在进行的研究或类似的 SR。对纳入研究的参考列表进行了审查以确定其他文献。包括在研究期间进行的所有与普瑞巴林和/或加巴喷丁滥用、误用或过量服用相关的新数据的研究。非英文文章、评论文章和动物研究被排除在外。

结果: 纳入了 55 项研究 (29 项 [52.7%] 来自北美、17 项 [30.9%] 来自欧洲、6 项 [10.9%] 来自亚洲和 3 项 [5.5%] 来自澳大利亚)。包括了 46 项观察性研究和 10 份病例报告/系列 (一篇文献同时包括了两者)。20 项 (36.4%) 仅研究加巴喷丁, 18 项 (32.7%) 仅研究普瑞巴林, 17 项 (30.9%) 研究普瑞巴林、加巴喷丁两者。这些研究证实了先前 SR 的发现, 即加巴喷丁类药物越来越多地被滥用或误用于自我治疗, 加巴喷丁类药物单独可以产生理想的效果, 但经常与其他药物同时使用, 并且阿片类药物使用障碍是加巴喷丁类药物滥用的最大风险因素。虽然最初的 SR 确定了已在欧洲发表的最大研究, 但本综述确定了随后进行的几项更具普遍性的美国研究。最令人担忧的发现是增加了相关患者伤害的证据, 包括增加住院率和与阿片类药物相关的过量死亡风险。

结论: 有证据表明, 加巴喷丁类药物的误用/滥用呈增长趋势, 正在对患者造成重大伤害。处方者在高危人群中使用时应适当谨慎, 并监测滥用或滥用的迹象。

8. 左乙拉西坦与（磷）苯妥英钠二线治疗癫痫持续的疗效和安全性：最新随机对照试验的荟萃分析

Efficacy and safety of levetiracetam versus (fos)phenytoin for second-line treatment of epilepticus: a meta-analysis of latest randomized controlled trials

Seizure. 2021 Oct;91:339-345.

Yuyi Feng¹, Yueyue Chen², Yaqin Jia¹, Zhe Wang¹, Xiaoyu Wang¹, Lili Jiang¹, Chunzhi Ai³, Wei Li⁴, Yong Liu⁵

目的：通过对随机对照试验（RCT）进行荟萃分析，评估左乙拉西坦和（磷）苯妥英钠（苯妥英钠或磷苯妥英钠）用于癫痫二线治疗的有效性和安全性。

方法：我们系统地搜索了 PubMed、Embase、Cochrane、FDA.gov 和 ClinicalTrials.gov 中的 RCT（2020 年 7 月 31 日之前发布；没有语言限制）。两名独立审稿人根据之前发表在 PROSPERO 上的纳入和排除标准筛选摘要和标题：CRD42020202736。11 项研究符合既定标准。我们使用随机效应模型评估了汇总数据。使用 Cochrane 偏倚风险工具 (RoB 2) 的第 2 版进行质量分析。RevMan v.5.3 用于执行统计分析，发表偏倚 (egger's test) 使用 Stata MP v.14.0 进行评估。

结果：左乙拉西坦在癫痫终止率（风险比 [RR] 0.94；95% CI 0.87 至 1.01）、癫痫终止时间方面及耐药性 ([RR] 1.12、0.86 至 1.45) 与（磷）苯妥英钠相似（平均差异 [MD] 0.44；-0.60 至 1.49）。安全性结果显示磷苯妥英组和左乙拉西坦组之间存在显著的统计学差异 ([RR] 1.44、1.14 至 1.81)，而苯妥英钠治疗和左乙拉西坦治疗之间没有观察到显著差异 ([RR] 1.26、0.99 至 1.60)。

结论：左乙拉西坦在癫痫持续状态的终止率和耐药性方面与（磷）苯妥英钠相似，而在汇总安全性结果方面优于（磷）苯妥英钠。其是否为二线药物的首选尚需进一步探索。

9. 接受抗癫痫药物治疗的伴中央颞区棘波儿童良性癫痫患者无发作率的系统评价

A Systematic Review of Seizure-Freedom Rates in Patients With Benign Epilepsy of Childhood With Centrottemporal Spikes Receiving Antiepileptic Drugs

Clin Neuropharmacol. 2021 Mar-Apr 01;44(2):39-46.

Lucia Gerstl, Eva Willimsky¹, Constanze Rémi², Soheyl Noachtar, Ingo Borggräfe, Moritz Tacke

目的：本研究旨在评估接受抗癫痫药物治疗的伴中央颞区棘波儿童良性癫痫(BECTS) 患者的发作缓解率。

方法：使用自由搜索词或医学主题词在 PubMed 和 Web of Science 中搜索关于 BECTS 患者药物治疗的研究。仅考虑使用癫痫无发作率作为药效指标的研究。使用 Fisher 精确检验比较不同的抗癫痫药物的无发作率。

结果：共纳入 19 项研究，其中 6 项为随机对照试验。随机对照试验共纳入 308 名患者，包括硫噻嗪 (n = 52)、托吡酯 (n = 45)、左乙拉西坦 (n = 43)、奥卡西平 (n = 31)、卡马西平 (n = 68) 和氯巴占 (n = 18) 以及安慰剂 (n = 35) 和未治

疗的对照组 (n = 16)。与使用卡马西平、奥卡西平或托吡酯治疗的儿童相比，使用磺胺嘧啶、左乙拉西坦和氯巴占治疗的儿童成功率明显更高。

结论：现有文献建议使用磺胺嘧啶、左乙拉西坦或氯巴占作为治疗 BECTS 的一线药物。

10. 氨己烯酸 - 关于小儿癫痫适应症和安全性的新数据

Vigabatrin - new data on indications and safety in paediatric epilepsy

Neurol Neurochir Pol. 2021;55(5):429-439.

Weronika Golec ¹, Elżbieta Sołowiej ¹, Jolanta Strzelecka ¹, Elżbieta Jurkiewicz ², Sergiusz Jóźwiak ³

简介：氨己烯酸 (VGB) 是第二代抗癫痫药物，可有效治疗婴儿痉挛和局灶性癫痫，主要用于结节性硬化症 (TSC) 患者。然而，VGB 不良事件的报告，包括 VGB 相关的视野丧失和神经影像学中的大脑异常，引起了对 VGB 更广泛使用的担忧，从而大大限制了其应用。

研究目的：本综述旨在总结最近的治疗指南、VGB 在局灶性癫痫发作中的使用以及新的 VGB 应用作为 TSC 患者改善治疗。此外，我们讨论了当前关于潜在 VGB 相关毒性和 VGB 安全性的观点。

11. 用加巴喷丁治疗卒中康复中的呃逆：病例系列和重点临床回顾

Treatment of hiccups in stroke rehabilitation with gabapentin: A case series and focused clinical review

Top Stroke Rehabil. 2021 Sep;28(6):475-480.

Tiffany Got ¹, Lilian Vivas ¹, Cary Fan ^{2,3}, Heather MacNeill ^{1,4}

背景：持续和顽固的打嗝对生活质量有重大影响，并且可能成为卒中康复的障碍。顽固性呃逆的一线治疗药物氯丙嗪具有镇静作用，可能会对康复参与产生负面影响。据报道，加巴喷丁在一些病例中对一般和卒中后人群的呃逆治疗有效。

目的：描述加巴喷丁在治疗卒中后患者持续性或顽固性呃逆中的应用。

方法：临床医生确定了 4 例病例进行回顾性评估。同时进行了文献综述。

结果：本病例系列介绍了四名患者在卒中康复环境中使用加巴喷丁改善或解决了顽固性呃逆。治疗剂量范围为 100 mg TID 至 400 mg BID。治疗持续时间从 2 天到 5.5 周不等。在其中三个案例中使用了添加治疗。一个潜在的副作用是在一个病例中加剧了意识模糊。

结论：使用加巴喷丁治疗持续性或顽固性呃逆的证据有限。本案例系列通过评估和比较当前文献与我们的案例并探讨与加巴喷丁的剂量、滴定、副作用和辅助剂相关的问题，扩展了当前文献。

12. NKCC1 抑制剂布美他尼、阿佐塞米和托拉塞米单独或与苯巴比妥联用对癫痫和非癫痫小鼠发作阈值的影响

Effects of the NKCC1 inhibitors bumetanide, azosemide, and torasemide alone or in combination with phenobarbital on seizure threshold in epileptic and nonepileptic mice

Neuropharmacology. 2021 Mar 1;185:108449.

Philip Hampel¹, Kerstin Römermann², Björn Gailus³, Marie John³, Birthe Gericke³, Edith Kaczmarek², Wolfgang Löscher³

钠-钾-氯(Na-K-Cl) 协同转运蛋白 NKCC1 存在于多种细胞类型的质膜中, 包括大脑中的神经元、神经胶质和内皮细胞。神经元 NKCC1 的表达增加与几种脑部疾病有关, 包括新生儿发作和癫痫。袢利尿剂和 NKCC 抑制剂布美他尼已在临床前和临床研究中单独或与批准的抗癫痫药 (如苯巴比妥 (PB)) 一起作为抗癫痫药进行评估, 结果各不相同。布美他尼的疗效模棱两可, 可能是由于其脑部渗透性差。我们最近报道了袢利尿剂阿佐塞米比布美他尼更有效地抑制 NKCC1。与布美他尼相反, 阿佐塞米不是酸性的, 这应该有利于它的大脑渗透。因此, 阿佐塞米可能是布美他尼治疗癫痫等脑部疾病的有希望的替代品。在本研究中, 我们确定了阿佐塞米和布美他尼对成年癫痫小鼠发作阈值的影响。实验中包括了一种结构相关的非酸性环利尿剂托拉塞米, 它也能阻断 NKCC1。通过确定癫痫与非癫痫小鼠的最大电休克癫痫阈值 (MEST) 来评估药物作用。癫痫是由毛果芸香碱诱导的, 毛果芸香碱显示出海马中 NKCC1 的持久增加, 而 MEST 没有改变该区域的 NKCC1 mRNA。在非癫痫小鼠中, 三种袢利尿剂均未增加 MEST 或 PB 对 MEST 的影响。在癫痫小鼠中, 所有三种利尿剂都显著增加了 PB 的癫痫阈值增加功效, 但在重复 MEST 测定时效果是可变的, 并且与药物的利尿效力无关。这些数据表明袢利尿剂对 NKCC1 的抑制可能不是提高成人发作阈值的有效手段。

13. 卢非酰胺 (RUF) 在红藻氨酸诱导的脑损伤期间抑制炎症并保持血脑屏障的完整性

Rufinamide (RUF) suppresses inflammation and maintains the integrity of the blood-brain barrier during kainic acid-induced brain damage

Open Life Sci. 2021 Aug 25;16(1):845-855.

Huaxu Yu¹, Bin He¹, Xu Han¹, Ting Yan²

卢非酰胺 (RUF) 是一种结构独特的抗癫痫药物, 但其对脑损伤的保护机制尚不清楚。在本研究中, 我们验证了 RUF 如何保护红藻氨酸 (KA) 诱导的神经元损伤的小鼠。为此, 通过 KA 腹腔注射建立小鼠癫痫模型。Nissl 染色后, 尽管 KA40、80 和 120 mg/kg 处理的小鼠的 Nissl 小体显著减少, 但 RUF 以剂量依赖性方式显著减轻了 KA 诱导的神经元损伤。其中 120 mg/kg RUF 最为显著。免疫组织化学 (IHC) 和蛋白质印迹分析表明, RUF 抑制由 KA 引起的 IBA-1 过度表达, 从而阻止小胶质细胞过度活化。此外, RUF 治疗部分逆转了 KA 小鼠中 mRNA 和蛋白质水平的神经炎症细胞因子 (IL-1 β 、TNF α 、HMGB1 和 NLRP3) 的过度表达。此外, 虽然 KA 刺激抑制了紧密连接的表达, 但 RUF

治疗 KA 小鼠脑组织中紧密连接蛋白 (occludin 和 claudin 5) 在 mRNA 和蛋白质水平上的表达显著上调。RUF 抑制小胶质细胞的过度活化, 抑制神经炎症反应, 减少血脑屏障的破坏, 从而减轻 KA 小鼠的兴奋性神经损伤。

14. 左乙拉西坦早期干预可防止两种大鼠神经创伤模型中皮质过度兴奋和自发性癫痫样活动的发展

Early intervention with levetiracetam prevents the development of cortical hyperexcitability and spontaneous epileptiform activity in two models of neurotrauma in rats

Exp Neurol. 2021 Mar;337:113571.

Lie Yang ¹, Sonia Afroz ², Helen A Valsamis ³, Hillary B Michelson ⁴, Jeffrey H Goodman ⁵, Douglas S F Ling ⁶

本研究使用大鼠外伤性脑损伤 (TBI) 的体外创伤切片和体内控制皮质影响 (CCI) 模型, 在损伤后早期给药评估抗发作药 (ASD) 左乙拉西坦 (LEV) 的抗癫痫潜力。对于体外模型, 大鼠新皮质 (P21-32) 的急性期冠状切片 (400-450 μm) 通过手术切口将表层与较深区域分开。持续刺激诱发的癫痫样活动在创伤后 1-2 小时内发展。在随机选择的切片中, LEV (500 μM) 在受伤后立即开始或延迟 30-80 分钟进行水浴应用 1 小时。通过细胞内和细胞外记录检查处理过和未处理过的切片的癫痫样活动。对于体内模型, 大鼠 (P24-32) 受到针对新皮质 (直径 5.0 毫米; 深度 2.0 毫米) 的非穿透性、局灶性 CCI 损伤。受伤后立即给予大鼠单剂量的 LEV (60-150 mg/kg, i.p.) 或盐水载体。在损伤后 2-3 周, 检查离体皮质切片的癫痫样活动。外伤切片实验的结果表明, 在损伤后 60 分钟内用 LEV 进行体外治疗显著降低 (> 50%) 显示刺激诱发的癫痫样活动的切片比例。LEV 治疗还将在受伤切片中触发癫痫样爆发所需的刺激强度增加了 2-4 倍。与这些发现一致, 与盐水处理的对照组 ($n = 15$ 只大鼠) 相比, LEV 对 CCI 受伤大鼠 ($n = 15$) 的处理显著降低了在离体皮质切片中表现出自发和刺激诱发的癫痫样爆发的动物比例, 并且还显著增加了引起癫痫样爆发所需的刺激强度。这些结果表明, 早期给予 LEV 有可能预防或减少创伤后癫痫的发生, 并且成功预防性干预的治疗窗口可能很窄。

15. 对新生儿苯巴比妥七种群体药代动力学模型预测性能的外部评价

External evaluation of the predictive performance of seven population pharmacokinetic models for phenobarbital in neonates

Br J Clin Pharmacol. 2021 Oct;87(10):3878-3889.

目的: 几项研究报告了苯巴比妥 (PB) 的群体药代动力学模型, 但这些模型的预测性能尚未得到充分证明。本研究旨在对已发表的药代动力学模型的预测性能进行外部评估。

方法: 在接受 PB 治疗以控制癫痫发作的新生儿和小婴儿中收集的治疗药物监测数据用于外部评估。通过 PubMed 进行文献检索以确定群体药代动力学模型。执行基于预测和模拟的诊断以及贝叶斯预测以进行外部评估。还测试了将体型和成熟因子的异速生长缩放比例纳入已发布的模型以提高预测能力。

结果：外部数据集中包括来自 28 名受试者的总共 79 种血清浓度。7 项 PB 的群体药代动力学研究在文献检索中被确定为相关，并被纳入评估。Voller 等人的模型在基于预测的评估方面表现出最佳性能。在基于模拟的分析中，两个模型（Shellhaas 等人和 Marsot 等人的模型）的归一化预测分布误差服从正态分布。具有多个观察的贝叶斯预测提高了预测能力。异速生长尺寸缩放和成熟函数的结合通常增强了预测性能，并在 Vucicevic 等人的模型中观察到了改进。

结论：已发表的 PB 药代动力学模型的预测性能是多种多样的。贝叶斯预测以及结合大小和成熟因素可以提高新生儿模型的可预测性。

16. 丙戊酸相关运动障碍：文献综述

Valproate-associated Movement Disorder: A Literature Review

Prague Med Rep. 2021;122(3):140-180.

Jamir Pitton Rissardo ¹, Ana Letícia Fornari Caprara ², Ícaro Durante ³

丙戊酸 (VPA) 于 1882 年首次合成，但直到 1960 年代初才发现其抗惊厥特性。本文综述旨在评估 VPA 相关运动障碍 (MD) 的临床流行病学特征、病理机制和治疗。六个数据库中的相关报告由两名审查员鉴定和评估，没有语言限制。共纳入 138 篇文献包含 362 例因 VPA 继发 MD 的受试者。确定的 MD 为帕金森综合征 (PKN) (252)、肌阵挛 (MCL) (54)、肌张力障碍 (DTN) (17)、运动障碍 (DKN) (16)、口吃 (4)、抽动 (3)、静坐不能 (AKT) (1)。在未明确定义的组中，评估锥体外系症状 15 例、AKT 3 例、DTN 2 例、强直 1 例、步态不稳 1 例。平均和中位年龄分别为 55.8 (SD: 16.58) 和 61 岁 (范围: 4-87 岁)。最常见的 VPA 适应症是癫痫，51.36% 是男性。从 VPA 开始到 MD 发作的平均和中位数时间为 32.75 (SD: 30.05) 和 21.15 个月 (范围: 1 天 - 20 年)。

从 VPA 停药到 MD 恢复的平均和中位数时间为 2.89 (SD: 2.79) 和 3 个月 (1 天 - 12 个月)。最常见的处理是停药。完全恢复率为 80.61%。文献中广泛报道了 VPA 相关的 MD。PKN 是最详细的描述。考虑到对患者一生中其他不良事件的全面调查，未来的研究需要清楚地报告患者的临床病史。

17. 褪黑激素的抗惊厥活性及其成功改善斑马鱼癫痫共病样症状

Anticonvulsant activity of melatonin and its success in ameliorating epileptic comorbidity-like symptoms in zebrafish

Eur J Pharmacol. 2021 Dec 5;912:174589.

Qingyu Ren ¹, Daili Gao ¹, Lei Mou ¹, Shanshan Zhang ¹, Mengqi Zhang ¹, Ning Li ¹, Attila Sik ², Meng Jin ³, Kechun Liu ⁴

癫痫是一种常见的神经系统疾病，极大地困扰着患者的身心健康。褪黑激素已被用于临床抗癫痫研究，但其对癫痫合并症的影响尚不清楚，其潜在机制需要进一步研究。在此，我们通过构建 PTZ 诱导斑马鱼癫痫模型，使用神经行为检测、生物电检测、分子生物学和网络药理学进行跨学科研究，以研究褪黑激素的活性及其药理机制。我们通过斑马鱼常规运动检测发现褪黑激素抑制癫痫样行为。斑马鱼冻结和爆发活性测定揭示了褪黑激素对合并

症状的改善作用。通过神经元活动、神经发育、抑郁、焦虑等关键基因的表达以及斑马鱼中脑电信号的记录，进一步验证了神经行为检测的初步筛选结果。随后，引入网络药理学以确定褪黑激素的潜在靶点及其通路。通过实时 qPCR 和蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 以确认与谷胱甘肽代谢相关的潜在机制。我们还发现褪黑激素受体参与了这一过程，在 PTZ 干预前，它们受到褪黑激素暴露的调节。褪黑激素受体拮抗剂影响褪黑激素的抗惊厥活性。总体而言，目前的研究揭示了褪黑激素对癫痫发作和癫痫共病样症状的显著改善作用，并揭示了其潜在机制。本研究为褪黑激素在癫痫及其合并症治疗中的临床应用提供了动物模型。

18. 普瑞巴林、尼莫地平及其联合用药抑制小鼠癫痫持续状态和预防死亡的作用

Effects of Pregabalin, Nimodipine, and Their Combination in the Inhibition of Status Epilepticus and the Prevention of Death in Mice

Turk J Pharm Sci. 2021 Sep 1;18(4):398-404.

Itefaq Qureshi ¹, Azra Riaz ¹, Rafeeq Khan ², Moona Baig ¹, Muhammad Ali Rajput ¹

目的：本研究旨在评估普瑞巴林 (PGB) 和尼莫地平 (NMD) 在小鼠癫痫急性发作模型中的联合抗癫痫作用。

材料和方法：本研究评价了 PGB 与 NMD 联合抗癫痫作用对小鼠死亡的保护作用。戊四唑用于诱发癫痫发作。两种药物单独和联合使用以判断对小鼠癫痫急性发作模型的抗惊厥作用。地西洋 (DZ) 和丙戊酸盐 (VPT) 被用作标准抗癫痫药物。

结果：以百分比观察这两种药物对小鼠死亡的保护，当测试药物的结果等于 PGB 的 ED₅₀ 时，考虑为显著变化，当结果超过 PGB 的 ED₅₀ 时，考虑为高度显著。普瑞巴林和尼莫地平联合治疗显示在 30+2.5 mg/kg 剂量下具有显著的死亡率保护，在 35+5 mg/kg 至 55+15 mg/kg 剂量下高度显著，这些效果更好 PGB 的个体效应，显示出协同作用，但次于经典药物丙戊酸和地西洋。

结论：NMD 与 PGB 具有协同抗惊厥作用。然而，需要临床研究来确定这种组合在人类中的有效性。

19. 抗癫痫发生的选定分子靶点

Selected Molecular Targets for Antiepileptogenesis

Int J Mol Sci. 2021 Sep 8;22(18):9737.

Marek J Pawlik ¹, Barbara Miziak ², Aleksandra Walczak ², Agnieszka Konarzewska ², Magdalena Chrościńska-Krawczyk ³, Jan Albrecht ¹, Stanisław J Czuczwar ²

癫痫发生这一术语被定义为将正常大脑转变为癫痫大脑的通常持久的过程。相当比例的癫痫患者对现有药物疗法的耐药性促使提出了病因治疗的概念，包括停止或改变癫痫发生的进程。大多数抗癫痫药物仅具有微弱的抗癫痫发生作用或根本没有抗癫痫发生作用，但其中一些在这方面似乎很有希望；这些包括，例如，艾司利卡西平（一种钠和 T 型钙通道阻滞剂）、拉莫三嗪（一种钠通道阻滞剂和谷氨酸拮抗剂）或左乙拉西坦（一种突触载体

蛋白 SV2A 的配体)。在已批准的非抗癫痫药物中, 抗癫痫潜力似乎存在于氯沙坦(血管紧张素 II 1 型受体阻滞剂)、比哌立登(一种抗帕金森病药物)、非甾体抗炎药、抗氧化药物和米诺环素(具有抗炎和抗氧化特性的第二代四环素)之中。在其他可能的抗癫痫化合物中, 已经考虑了反义核苷酸, 其中包括靶向 microRNA-134 的拮抗剂。上述药物和制剂已在癫痫发生后的癫痫持续状态模型中进行了评估, 因此必须验证其预防功效。有限的临床数据表明, 在脑损伤患者中联合使用比哌立登具有良好的耐受性, 似乎可以减少创伤后癫痫的发生率。例外的是, 在这方面, 我们自己在提供的原始数据指出 c-Fos 是早期癫痫持续时间, 但与癫痫强度无关, 是早期癫痫发生的标志。确实需要进一步研究早期癫痫发生的可靠标志物, 以改进设计适当的抗癫痫治疗的过程。

20. 拉莫三嗪用于治疗患有创伤后应激障碍的退伍军人的愤怒

Lamotrigine for Treating Anger in Veterans With Posttraumatic Stress Disorder

Clin Neuropharmacol. 2021 Sep-Oct 01;44(5):184-185.

Shabnam I Thompson¹, Suzie M El-Saden

拉莫三嗪是一种抗癫痫药物, 于 2003 年获得 FDA 批准, 用于 I 型双相情感障碍的维持治疗, 以延迟新情绪发作复发的时间。拉莫三嗪在治疗双相情感障碍中达到治疗效果的机制尚不清楚。在这里, 我们报告了 2 名患有与战斗相关的创伤后应激障碍 (PTSD) 的退伍军人, 他们表现出显著的愤怒、攻击性和激动, 他们接受了选择性血清素再摄取抑制剂的治疗, 但他们的愤怒和攻击性的残余症状最终通过拉莫三嗪增强治疗成功控制。作者想让心理健康提供者意识到拉莫三嗪可能对 PTSD 症状的影响, 尤其是当用于治疗 PTSD 患者的愤怒和攻击性时。

21. 阿片拮抗剂纳曲酮降低遗传和化学诱导癫痫模型中的癫痫样活动

The opioid antagonist naltrexone decreases seizure-like activity in genetic and chemically induced epilepsy models

Epilepsia Open. 2021 Sep;6(3):528-538.

Morgan L Sturgeon¹, Rachel Langton^{2,3}, Shaunik Sharma⁴, Robert A Cornell¹, Joseph Glykys^{2,3,4}, Alexander G Bassuk^{2,3,4}

目的: 大量癫痫患者对可用的抗惊厥药物无效。为了寻找新的抗惊厥药物, 我们评估了 FDA 批准的但尚未用于抗惊厥的药物。使用斑马鱼幼鱼作为初始模型系统, 我们发现阿片拮抗剂纳曲酮表现出抗惊厥作用。我们在其他三个癫痫模型中验证了这种效果, 并将纳曲酮作为一种有前途的抗惊厥候选药物。

方法: 通过我们先前对海马组织的转录组学分析确定的候选抗惊厥药物在人类 Dravet 综合征斑马鱼幼鱼模型

(scn1Lab 突变体), 在用促惊厥药物戊四唑 (PTZ) 干预的野生型斑马鱼幼鱼中, 在暴露于 PTZ 的野生型 C57bl/6J 急性脑切片中以及用 PTZ 在体干预的野生型小鼠中进行评估。斑马鱼和小鼠的行为异常运动以及海马中新皮层 IV/V 层和 CA1 锥体层的场电位确定。

结果：阿片拮抗剂纳曲酮降低了人类 Dravet 综合征斑马鱼幼鱼模型 (scn1Lab 突变体) 和用促惊厥药物 PTZ 干预的野生型幼鱼的异常运动。纳曲酮还减少了野生型小鼠急性脑切片中的癫痫样事件，以及注射了 PTZ 的成年小鼠癫痫发作的持续时间和次数。

意义：我们的数据显示纳曲酮具有抗惊厥特性，是癫痫治疗的候选药物。

22. 重新规划药物利用策略研究小檗碱、左乙拉西坦及其组合在治疗阿尔茨海默症中的神经保护潜力

Investigating Neuroprotective Potential of Berberine, Levetiracetam and Their Combination in The Management of Alzheimer's Disease Utilizing Drug Repurposing Strategy

Curr Rev Clin Exp Pharmacol. 2021 Sep 9.

Anuradha Singh ¹, Suneela Dhaneshwar ¹, Avijit Mazumder ²

目的：本工作旨在重新定位药物功用以评估小檗碱、左乙拉西坦及其组合在醋酸铅诱导的神经毒性中的神经保护潜力。

背景：阿尔茨海默症 (AD) 是一种神经退行性疾病，其特征是记忆障碍、推理、计划、语言和感知障碍。目前，美国 FDA 批准的治疗 AD 的药物只有四种，因此对新药开发有广泛的需求。重新定位药物功能的方法是指为现有或废弃的药物开发新用途。多项研究支持抗氧化剂的神经保护能力，从而保护神经元免受神经毒素的侵害，抑制氧化应激并促进记忆、学习和认知功能。许多天然多酚正在被研究作为 AD 的潜在治疗选择。左乙拉西坦 (LEV) 是第二代抗癫痫药物，是一种新分子，其药理特性明显区别于常规抗癫痫药物。LEV 先前也已被证明可以在几种癫痫发作模型中防止氧化应激引起的神经毒性。小檗碱 (BBR) 是一种抗炎和抗氧化的植物成分。

目的：研究小檗碱、左乙拉西坦及其物理混合物在瑞士白化小鼠中醋酸铅诱导的神经毒性中的治疗效果，以期治疗阿尔茨海默症提供可能。

方法：醋酸铅对瑞士白化小鼠产生神经毒性。使用 Morris 水迷宫 (MWM)、高架十字迷宫测试 (EPM) 和 Y 迷宫研究行为参数，例如转移潜伏时间和百分比交替，以评估学习和记忆的改善。并评估大脑中乙酰胆碱酯酶、MDA 和 GSH 的浓度。对脑样本进行组织病理学研究。

结果：结果表明，在 MWM 中，BBR 和 LEV 的组合通过减少逃逸潜伏时间和增加在目标象限中花费的时间而表现出显著的神经保护作用。与标准多奈哌齐相比，该组合还降低了脑内 EPM 和乙酰胆碱酯酶水平的转移潜伏期。组织病理学报告也证实了神经元损伤的减少。

结论：左乙拉西坦、小檗碱及其组合对所评估的各种行为、生化、酶促和抗氧化参数显著有利。单用左乙拉西坦和小檗碱的神经保护作用明显优于它们的组合。然而，在醋酸铅诱导的神经毒性中，左乙拉西坦和小檗碱的组合未观察到预期的协同作用或相加作用。

23. 左乙拉西坦对成人偏头痛的预防作用

Levetiracetam for the Prophylaxis of Migraine in Adults

Cureus. 2021 Jul 31;13(7):e16779

Gauhar M Azeem 1, Filzah Faheem 1, Nimrah Farooq 2, Danish Sohail 3 4, Abdul Rehman 5, Muhammad Usama Javed 6

偏头痛是继紧张型头痛之后的第二常见的原发性头痛疾病，也是全球致残的主要原因。皮层扩散抑制涉及神经元兴奋和抑制，并参与偏头痛的病理生理过程。许多抗癫痫药物通过抑制皮质扩散抑制和阻断脱敏来发挥作用。抗惊厥药常用于预防偏头痛，比安慰剂更有效的药物包括丙戊酸钠和托吡酯。左乙拉西坦具有独特的作用机制，它通过与突触囊泡蛋白结合作用于过度兴奋的神经元，这会抑制神经递质释放，从而降低过度兴奋。左乙拉西坦的副作用最小（头晕、嗜睡和情绪变化），患者可以很好地耐受。在本综述中，共纳入了七项研究（四项开放标签试验和三项随机对照试验），这些研究评估了左乙拉西坦在成人患者偏头痛预防中的作用。在回顾这一证据时，左乙拉西坦似乎可有效治疗伴或不伴先兆的偏头痛，并且由于其较少的副作用而被认为是安全的。偏头痛的频率、严重程度和持续时间显著降低，应答率高。左乙拉西坦耐受性良好，副作用极小且未报告相互作用。然而，需要更大规模的随机对照试验，这些研究应该在特殊人群中进行以观察结果。此外，还应进行缓释制剂的研究。

24. 耐药性青少年肌阵挛癫痫的治疗结果：丙戊酸耐药可能并非穷途末路

Treatment outcomes in drug resistant juvenile myoclonic epilepsy: Valproate resistance may not be the end of the road

Neeraj Baheti ¹, Chaturbhuj Rathore ², Atma Ram Bansal ³, Saumya Shah ⁴, Hari Kunhi Veedu ⁴, Sanjay Prakash ⁵, Kalyani Kanhere ¹, Shyam K Jaiswal ⁶, Anis Jukkarwala ⁷, Jagarlapudi M K Murthy ⁶, Kurupath Radhakrishnan ⁸

目的： 确定耐药性青少年肌阵挛癫痫 (DRJME) 患者对各种抗发作药 (ASMs) 的治疗反应。

方法： 我们回顾了 5 年内在 5 个中心的癫痫诊所就诊的所有 JME 患者的记录。我们使用国际共识标准来诊断 JME，并使用国际抗癫痫联盟标准来定义耐药性和持续癫痫无发作。我们只使用广谱药物，包括丙戊酸钠、拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦、氯巴占、苯巴比妥、氯硝西洋和唑尼沙胺。如果患者在达到维持剂量后 3 个月内实现癫痫无发作，我们认为 ASM 是成功的。

结果： 我们研究了 116 名 DRJME 患者 (61 名男性)。在末次随访时，82 名 (70.7%) 患者实现了持续癫痫无发作，最后一次剂量改变后的平均随访时间为 3.2 ± 1.3 年。在丙戊酸钠作为一线或二线 ASM 治疗失败的患者中 ($n=70$; 60.3%)，49 (70%) 名患者癫痫无发作。在该组中，33 (67%) 名患者在加用拉莫三嗪后癫痫无发作。拉莫三嗪和丙戊酸钠联合治疗的成功率为 69%，而所有其他联合治疗的成功率为 9% ($p = 0.001$)。在未使用丙戊酸钠作为初始治疗的患者中 ($n=46$)，33 (71.7%) 名患者添加丙戊酸钠后癫痫无发作。在最后一次随访时，75 名 (90%) 癫痫患者接受丙戊酸钠治疗，其中 45 名 (55%) 患者接受丙戊酸盐和拉莫三嗪联合治疗。24 例患者中只有 1 例在丙戊酸钠和拉莫三嗪联合治疗失败后癫痫仍被控制。

结论： 三分之二的 DRJME 患者可以实现癫痫无发作。丙戊酸钠和拉莫三嗪的组合是最有效的双重疗法。

25. 英国儿童癫痫治疗中使用丙戊酸钠替代制剂的医疗资源和成本影响的确定：一项回顾性数据库综述

Determination of healthcare resource and cost implications of using alternative sodium valproate formulations in the treatment of epilepsy in children in England: A retrospective database review

Eur J Pharm Biopharm 2021 Jan;158: 365-370

Batchelor H

目的：本研究旨在比较使用 Episenta® 微型片剂或 Epilim® 单片治疗英国儿童癫痫的依从性、医疗资源和成本影响。

设计：这是对医疗管理数据库的回顾性分析。

背景：该研究分析了从英国英格兰初级保健（临床实践研究数据链 (CPRD)）和二级保健（医院事件统计 (HES)）收集的数据。

受试者：2012 年 1 月至 2017 年 10 月期间接受 Episenta® 微型片剂或 Epilim® 整体片剂新处方的癫痫患者（按年龄分层；0-17 岁和 18 岁以上）。仅限于随访至少 12 个月的癫痫患者。

主要观察指标：确定丙戊酸钠制剂对治疗依从性和医疗资源使用指标的影响。

结果：数据集中有 793 名患者：84 名使用 Episenta® 微型片剂，709 名使用 Epilim® 片剂。小片制剂和单片之间的药物依从性没有显著差异。然而，无论在 0-12 岁的儿童(95% CI [-1.561,0.0152])还是 0-17 岁的人群(95% CI [-1.3234,-0.0058])，与使用微型片剂治疗的儿童相比，服用片剂制剂的儿童癫痫相关初级医保理赔发生率更高。尽管对于 0-17 岁的人而言，微型片剂队列中使用的剂量较低（595mgvs 945mg），但仍发现了这一点，这表明与单片剂配方相比，使用微型片剂以较低剂量进行有效治疗。

结论：与单片剂相比，丙戊酸钠的微型片剂（以胶囊或小袋中的颗粒剂形式呈现）在儿童和青少年癫痫患者中可以提供更好的治疗效果并降低相关的医疗资源成本。对这些数据的解释受到两组之间样本量的巨大差异的限制，这需要额外的调查来生成匹配的数据以供将来比较。需要进一步的工作来了解为什么 Episenta®微型片剂配方在儿科人群中产生了更好的结果。

26. 不同生化指标显示依达拉奉对丙戊酸所致肺损伤的清除作用

The effects of edaravone, a free-radical scavenger in lung injury induced by valproic acid demonstrated via different biochemical parameters

J Biochem Mol Toxicol. 2021 Sep;35(9):e22847

Bertan B Bayrak¹, Sebahat Yilmaz¹, Neziha Hacıhasanoglu Cakmak², Refiye Yanardag¹

在这项研究中，我们旨在评估依达拉奉 (EDA) 是否通过其抗氧化活性对丙戊酸 (VPA) 诱导的肺损伤具有保护作用。将雄性 Sprague-Dawley 大鼠分为四组。对照组 (n = 8) 大鼠；给予 EDA (30 mg/kg /d ; n = 10)组; 只给予(VPA, 500

mg/kg/d; n = 10)组; 给予 VPA + EDA (以相同的剂量和时间) 7 天组。腹腔注射 EDA 和 VPA。8 天后, 立即从大鼠身上取出肺组织。在肺匀浆中, VPA 处理组的还原型谷胱甘肽、总抗氧化状态水平和超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、钠/钾 ATP 酶、对氧磷酶和碳酸酐酶活性显著减弱, 而过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽-S-转硫酶活性在不显著降低。相比之下, 脂质过氧化、活性氧和总氧化水平、糖蛋白和蛋白质羰基含量、一氧化氮、羟脯氨酸水平以及黄嘌呤氧化酶、乳酸脱氢酶、精氨酸酶和脯氨酸酶活性在 VPA 给药组中显著增加。给予 EDA 处理组引起了相反的效果。因此, EDA 通过其强大的抗氧化作用防止了氧化应激介导的肺损伤。

27. 苯巴比妥、咪达唑仑、布美他尼和新生儿癫痫发作: 细节决定成败

Phenobarbital, midazolam, bumetanide, and neonatal seizures: The devil is in the details

Epilepsia. 2021 Apr;62(4):935-940

Yehezkel Ben-Ari¹, Eric Delpire²

Kaila、Löscher 及其同事报告说, 苯巴比妥 (PHB) 和咪达唑仑 (MDZ) 可减轻新生儿出生窒息后癫痫发作, 但前者仅适用于窒息前, 而后者则是在引起损伤之前或之后。相比之下, NKCC1 氯离子转运体拮抗剂布美他尼 (BUM) 单独或与 PHB 合用均无作用。这些观察结果令人信服, 并且与早期的研究一致。然而, 有几个普遍的问题值得讨论。这些数据的临床相关性和脑病癫痫动物模型的有效性是什么? 为什么这些药物作用于相似的靶点, 却有不同的效果? PHB 和 MDZ 的作用是否都仅限于 γ -氨基丁酸能机制? 为什么 BUM 在减轻癫痫发作方面效率低下, 但能够降低其他脑部疾病的严重程度? 我们认为, 抗癫痫药物 (AED) 治疗这种严重危及生命的疾病的相对失败部分是由于反复发作改变了 GABA 的极性, 从而抵消了它们对靶点的影响。AEDs 可能在几次癫痫发作后有效, 但是在反复发作后就无效了。此外, PHB 和 MDZ 的作用不限于 GABA 信号。BUM 可有效减轻结节性硬化症患者的自闭症症状, 但不会减少反复癫痫发作, 说明癫痫的独特性。所以, AEDs 治疗婴儿脑病发作的疗效将取决于给药前癫痫发作的既往情况和严重程度, 这对普遍存在的共同潜在机制提出了挑战。

28. 苯巴比妥和布美他尼衍生物布美帕明的组合在出生窒息大鼠模型中预防新生儿癫痫发作和随后的海马神经变性

A combination of phenobarbital and the bumetanide derivative bumepamine prevents neonatal seizures and subsequent hippocampal neurodegeneration in a rat model of birth asphyxia

Epilepsia. 2021 Jun

Marie Johne^{1,2}, Christopher Käufer¹, Kerstin Römermann¹, Björn Gailus^{1,2}, Birthe Gericke^{1,2}, Wolfgang Löscher^{1,2}

目标: 布美他尼被考虑作为苯巴比妥的辅助药物来抑制新生儿癫痫发作。该建议基于以下观点: 布美他尼通过抑制 Na-K-2Cl 协同转运蛋白 NKCC1 减少神经元内氯化物的积累, 可以减弱或消除由出生窒息引起的去极化 γ -氨基丁酸 (GABA) 反应。然而, 第一个概念验证临床试验失败了。这可能有几个原因, 包括布美他尼的大脑渗透性差、大脑中广泛的细胞 NKCC1 表达模式, 以及 NKCC1 在新生儿癫痫发作中的作用的一般概念存在问题。我们最近在一种

新型出生窒息大鼠模型中复制了布美他尼在增强苯巴比妥作用方面的临床失败。在本研究中，临床相关剂量（0.3 mg/kg）的布美他尼不会导致脑内 NKCC1 水平抑制。本实验的目的是评估更高剂量（10 mg/kg）的布美他尼是否能够在该大鼠模型中增强苯巴比妥。此外，以等摩尔剂量评估了两种亲脂性布美他尼衍生物、布美他尼的酯前药 N,N-二甲氨基乙酯（DIMAEB）和苄胺衍生物布美他胺的作用。

方法：通过将雄性和雌性 P11 大鼠幼崽暴露于恒定的 20%CO₂ 及 9% 和 5% O₂ 的三个 7 + 3 分钟循环诱导间歇性窒息 30 分钟。所有对照幼鼠在窒息后都表现出新生儿癫痫发作。

结果：即使在 10 mg/kg 时，布美他尼也不会增强次最大剂量（15 mg/kg）苯巴比妥对发作发生率的影响，而苯巴比妥与 DIMAEB 或布美帕明的组合更明确地显示出对新生儿癫痫发作的显著抑制作用，然而后者并不抑制 NKCC1。有趣的是，布美帕明/苯巴比妥组合可防止窒息和发作后的海马神经退行性改变。

意义：布美帕明和 DIMAEB 都是很有前景的药物，可能有助于开发更有效的先导化合物用于临床试验。

29. 苯巴比妥和咪达唑仑在非侵入性出生窒息大鼠模型中抑制新生儿癫痫发作，而布美他尼无效

Phenobarbital and midazolam suppress neonatal seizures in a noninvasive rat model of birth asphyxia, whereas bumetanide is ineffective

Epilepsia. 2021 Apr;

Marie Johne^{1,2}, Kerstin Römermann¹, Philip Hampel^{1,2}, Björn Gailus^{1,2}, Wiebke Theilmann¹, Tommi Ala-Kurikka³, Kai Kaila³, Wolfgang Löscher^{1,2}

目的：新生儿癫痫发作是新生儿最常见的神经系统急症，通常是围产期长时间窒息的结果。苯巴比妥是目前治疗新生儿发作最广泛使用的抗癫痫药物，但在约 50% 的病例中未能阻止它们。在基于 11 日龄（P11）大鼠新生儿仅有缺氧的模型中，据报道 NKCC1 抑制剂布美他尼可增强苯巴比妥的抗癫痫活性，而在新生儿人体试验中则无效。本研究旨在评估 P11 大鼠非侵入性出生窒息模型中临床相关剂量的布美他尼作为苯巴比妥的添加物对新生儿癫痫发作的影响，该模型旨在更好地转化应用于人类新生儿。

方法：通过将幼鼠暴露于恒定 20% CO₂ 及 9% 和 5% O₂ 的三个 7 + 3 分钟循环中，诱导间歇性窒息 30 分钟。在窒息之前或之后立即腹膜内施用药物治疗。

结果：所有未经治疗的幼鼠在窒息终止后 10 分钟内出现癫痫发作。在窒息前应用苯巴比妥 30 mg/kg 而非 15 mg/kg 时，可明显阻止发作。窒息后给予苯巴比妥无效，而在窒息前或窒息后给予咪达唑仑（0.3 或 1 mg/kg）可发挥显著的抗癫痫作用。一般来说，局灶性发作比全面性惊厥发作更难治疗。布美他尼（0.3 mg/kg）单独或与苯巴比妥（15 或 30 mg/kg）联用对癫痫发作没有显著影响。

意义： 数据表明布美他尼在出生窒息模型中不会增加苯巴比妥的疗效，这与近期人体试验的阴性数据一致。用新型出生窒息大鼠模型获得的转化数据表明，它是评估新生儿癫痫新疗法的有用工具。

机制研究

1. MicroRNA-221-3p 通过抑制 HIF-1 α 降低丙戊酸耐药癫痫的小胶质细胞活性和发作

MicroRNA-221-3p Suppresses the Microglia Activation and Seizures by Inhibiting of HIF-1 α in Valproic Acid-Resistant Epilepsy

Front Pharmacol. 2021 Aug 23;12:714556.

Meng Fu ¹, Yiqing Zhu ¹, Junqi Zhang ¹, Wei Wu ¹, Yunxia Sun ², Xuemei Zhang ³, Jie Tao ⁴, Zhiping Li ¹

三分之一的癫痫患者患有耐药性癫痫 (DRE)。丙戊酸 (VPA) 是一种经典的抗惊厥药物，其耐药性是 DRE 的重要预测因子，但发病机制尚不清楚。大多数 VPA 耐药癫痫患者出现明显的炎症反应和局部缺氧。缺氧诱导因子 (HIF)-1 α 是缺氧和炎症的重要效应分子，因此可能对 VPA 耐药癫痫的发展产生显著影响。我们系统地评估了 HIF-1 α 对患有 VPA 耐药癫痫的儿童和小鼠的重要性，并研究了调节 HIF-1 α 表达的 micro RNA。我们建立了小鼠 VPA 敏感癫痫和 VPA 耐药癫痫模型，并证实它们在癫痫行为和脑电图数据上存在显著差异。通过蛋白质组学分析，我们发现 HIF-1 α 在 VPA 耐药癫痫小鼠中过表达，并调节白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 的表达。HIF-1 α 表达的增加导致小胶质细胞的增加并诱导它们从 M2 表型向 M1 表型极化，从而触发促炎介质的释放。公共数据库的生物信息学分析表明，miR-221-3p 在 VPA 耐药癫痫中减少，并负调控 HIF-1 α 表达。使用 miR-221-3p 模拟物进行干预可显著降低 HIF-1 α 表达并抑制小胶质细胞的激活和炎症介质的释放，从而缓解 VPA 耐药癫痫的发作。这些观察结果表明 miR-221-3p/HIF-1 α 是 VPA 耐药癫痫发病机制中的重要组成部分，代表治疗性抗癫痫靶点。

2. FosL1 是左乙拉西坦抑制小胶质细胞炎症反应的新靶点

FosL1 Is a Novel Target of Levetiracetam for Suppressing the Microglial Inflammatory Reaction

Int J Mol Sci. 2021 Oct 11;22(20):10962.

Kouji Niidome ¹, Ruri Taniguchi ¹, Takeshi Yamazaki ², Mayumi Tsuji ³, Kouichi Itoh ⁴, Yasuhiro Ishihara ¹

我们以前表明抗癫痫药物左乙拉西坦 (LEV) 抑制小胶质细胞激活，但机制尚不清楚。本研究旨在明确 LEV 抑制小胶质细胞活性的作用靶点。以分枝形式培养的小鼠小胶质细胞 BV-2 细胞系用 LEV 预处理，然后用脂多糖 (LPS) 处理。利用 BV-2 细胞通过帽分析基因表达测序对 LEV 靶标进行综合分析，表明转录因子 BATF、Nrf-2、FosL1 (Fra1)、MAFF 和 Spic 作为候选。LPS 增加了 AP-1 和 Spic 的转录活性，而 LEV 仅抑制了 AP-1 的活性。LPS 增加了 FosL1、MAFF 和 Spic mRNA 水平，而 LEV 仅减弱 FosL1 mRNA 表达，表明 FosL1 作为 LEV 靶点。与 FosL1 mRNA 水平相似，LPS 处理增加了 FosL1 蛋白水平，LEV 预处理降低了 FosL1 蛋白水平。FosL1 siRNA 明显抑制了 TNF α 和 IL-1 β 的表达。毛果芸香碱诱导的癫痫持续状态增加了海马 FosL1 的表达以及炎症。LEV 治疗显著抑制 FosL1 表达。LEV 共同降低

活化小胶质细胞中 FosL1 的表达和 AP-1 的活性，从而抑制神经炎症。LEV 可能是治疗几种涉及小胶质细胞激活的神经系统疾病的候选药物。

3. ERK1/2 激酶和多巴胺 D2 受体参与苯甲酰吡啶肟和丙戊酸新衍生物的抗惊厥作用

ERK1/2 kinases and dopamine D2 receptors participate in the anticonvulsant effects of a new derivative of benzoylpyridine oxime and valproic acid

Eur J Pharmacol. 2021 Jul 15;903:174150.

Svetlana A Litvinova ¹, Tatyana A Voronina ¹, Evgeny A Kondrakhin ², Igor O Gaydukov ¹, Artem I Davletshin ³, Ekaterina V Vasileva ², Georgy I Kovalev ², David G Garbuz ⁴

抑制由多巴胺 D2 受体信号级联激活诱导的细胞外信号调节激酶 (ERK1/2) 的活性可能是一个有希望的药理学目标。这项工作的目的是研究 ERK1/2 和多巴胺 D2 受体在丙戊酸 (VA) 和一种新的苯甲酰吡啶肟衍生物 (GIZH-298) 的抗惊厥机制中的作用，其在不同的癫痫模型中显示出抗癫痫活性。我们发现亚慢性暴露于最大电休克癫痫 (MES) 5 天会降低小鼠纹状体中多巴胺 D2 受体的密度。GIZH-298 抵消了与 MES 相关的多巴胺 D2 受体数量的减少，并增加了非 MES 小鼠中多巴胺 D2 受体的配体结合位点的数量。GIZH-298 没有改变多巴胺 D2 受体对配体的亲和力。MES 导致纹状体中 ERK1/2 和突触素 I 磷酸化增加，而 GIZH-298，类似于 VA，MES 后磷酸化 ERK1/2 和磷酸化突触素 I 的水平降低，这与小鼠癫痫发作强度的降低有关。此外，GIZH-298 在治疗浓度下抑制 SH-SY5Y 人神经母细胞瘤细胞中的 ERK1/2 磷酸化，而 VA 在体内但不在体外抑制 ERK1/2 磷酸化。获得的这些数据扩展了对 VA 和 GIZH-298 作用机制的理解，这些机制涉及调节 ERK1/2 激酶的活性，可能是通过调节边缘结构中的多巴胺 D2 受体，以及（在 GIZH-298 的情况下）直接抑制 ERK1/2 级联。

4. ACE2 和 NRP1 病毒受体的表观遗传靶向限制了 SARS-CoV-2 的传染性

Epigenetic targeting of the ACE2 and NRP1 viral receptors limits SARS-CoV-2 infectivity

Clin Epigenetics. 2021 Oct 11;13(1):187.

Maria Laura Saiz ^{#1}, Marta L DeDiego ^{#2}, Darío López-García ², Viviana Corte-Iglesias ¹, Aroa Baragaño Raneros ¹, Ivan Astola ^{3,4}, Victor Asensi ⁵, Carlos López-Larrea ^{6,7}, Beatriz Suarez-Alvarez ¹

背景：SARS-CoV-2 通过血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 和神经纤毛蛋白 1 (NRP1) 受体进入细胞，并通过丝氨酸蛋白酶 TMPRSS2 启动 S 蛋白。蛋白酶活性的抑制或与 ACE2 和 NRP1 受体的结合已被证明是阻止传染性和病毒传播的有效策略。丙戊酸 (VPA; 2-丙基戊酸) 是一种批准用于临床的表观遗传药物。它通过其作为组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂的功能产生有效的抗病毒和抗炎作用。在这里，我们建议 VPA 作为解决 COVID-19 的潜在药物，其中病毒的快速传播和复制以及过度炎症是关键因素。

结果：我们使用不同的细胞系 (HK-2、Huh-7、HUVEC、Caco-2 和 BEAS-2B) 来分析 VPA 和其他 HDAC 抑制剂对 ACE-2 和 NRP-1 受体表达的影响以及它们抑制传染性、病毒产生和炎症反应的能力。VPA 干预通过其 HDAC 抑制活

性介导的机制显著降低了所有细胞系中 ACE2 和 NRP1 宿主蛋白的表达。在 SARS-CoV-2 感染后, 该效果得以保持。因此, 在感染前用 VPA 处理细胞会干扰 SARS-CoV-2 传染性病毒的产生, 但不会影响其他不依赖 ACE2 和 NRP1 的病毒 (VSV 和 HCoV-229E) 的产生。此外, 在感染 SARS-CoV-2 后 1 小时添加 VPA 以剂量依赖性方式减少传染性病毒的产生, 而不会显著改变基因组和亚基因组信使 RNA (gRNA 和 sg mRNA) 或 N 蛋白的水平。在 VPA 存在下, TNF- α 和由 SARS-CoV-2 感染诱导的炎症细胞因子 (TNF- α 和 IL-6) 的生成减少。

结论: 我们的数据显示, VPA 阻止了决定 COVID-19 严重程度的三个基本过程。下调 ACE2 和 NRP1 的表达, 降低 SARS-CoV-2 传染性; 它会降低病毒产量, 可能是因为它会影响病毒出芽或病毒粒子的稳定性; 它可以抑制触发的炎症反应。因此, 在全球范围内推出疫苗之前, 使用 VPA 可以被认为是 COVID-19 患者的安全治疗方法。

5. SH-SY5Y 细胞急性丙戊酸暴露通过 FOXO3a 调节诱导线粒体生物发生和自噬

Acute Valproate Exposure Induces Mitochondrial Biogenesis and Autophagy with FOXO3a Modulation in SH-SY5Y Cells. 2021 Sep 23

Eun-Hye Jang¹, Jung-Ho Lee¹, Soon-Ae Kim¹

丙戊酸 (VPA) 是一种抗癫痫药物, 被发现可诱导癌细胞系中的线粒体功能障碍和自噬。我们用不同浓度的 VPA (1、5 和 10 mM) 处理 SH-SY5Y 细胞系。该处理降低了细胞活力、ATP 产生和线粒体膜电位, 并增加了活性氧的产生。此外, VPA 处理后线粒体 DNA 拷贝数以剂量依赖性方式增加。蛋白质印迹显示线粒体生物发生相关蛋白 (PGC-1 α 、TFAM 和 COX4) 的水平增加, 但 VPA 处理后雌激素相关受体表达降低。此外, VPA 处理增加了总的和乙酰化的 FOXO3a 蛋白水平。虽然 SIRT1 表达降低, 但 SIRT3 表达增加, 其调节线粒体中的 FOXO3 乙酰化。此外, VPA 治疗通过增加 LC3-II 水平和降低 p62 表达和 mTOR 磷酸化诱导自噬。我们提出 VPA 处理 SH-SY5Y 细胞系通过 FOXO3a 表达的变化和翻译后修饰诱导线粒体生物发生和自噬。

6. 单羧酸转运蛋白 8 而非 P-糖蛋白参与载体介导的苯妥英跨越血脑屏障的脑消除

Participation of Monocarboxylate Transporter 8, But Not P-Glycoprotein, in Carrier-Mediated Cerebral Elimination of Phenytoin across the Blood-Brain Barrier

Pharm Res. 2021 Jan

Ryuta Jomura¹, Shin-Ichi Akanuma^{2,3}, Björn Bauer⁴, Yukiko Yoshida¹, Yoshiyuki Kubo¹, Ken-Ichi Hosoya¹

目的: 在本研究中我们详细研究了苯妥英通过血脑屏障 (BBB) 的转运, 以确定参与 BBB 介导的苯妥英从大脑流出的转运蛋白。

方法: 我们通过确定脑外排指数 (BEI) 和脑切片中的摄取来评估苯妥英在体脑到血液的外排转运。我们还在 P-糖蛋白 (P-gp) 缺陷小鼠中进行了脑灌注实验和 BEI 研究。此外, 我们确定了离体脑毛细血管中单羧酸转运蛋白 (MCT) 的 mRNA 表达, 并在表达 MCT 的非洲爪蟾卵母细胞中进行了苯妥英摄取研究。

结果： [14 C] 苯妥英脑外流呈时间依赖性，其半衰期在大鼠中为 17 分钟，在小鼠中为 31 分钟。未标记的苯妥英脑内预给药减弱了 BBB 介导的苯妥英外排转运，表明载体介导的苯妥英外排转运穿过 BBB。大鼠预给药 P-gp 底物和小鼠遗传性 P-gp 缺乏不影响 BBB 介导的苯妥英外排转运。相比之下，MCT8 抑制剂的预给药减弱了苯妥英的流出。此外，表达 MCT8 的大鼠非洲爪蟾卵母细胞表现出 [14 C] 苯妥英摄取，而未标记的苯妥英会抑制这种摄取。

结论： 我们的数据表明位于 BBB 的 MCT8 参与了苯妥英从大脑到血液的外排转运。

副作用

1. 产前丙戊酸暴露和先天性畸形的风险——我们能更早预知吗？——一项基于人群的队列研究

Prenatal exposure to valproate and risk of congenital malformations-Could we have known earlier?-A population-based cohort study

Epilepsia. 2021 Sep 28.

Jakob Christensen^{1 2}, Betina B Trabjerg^{1 3}, Yuelian Sun^{1 2}, Nils Erik Gilhus^{4 5}, Marte-Helene Bjørk^{4 5}, Torbjörn Tomson^{6 7}, Julie Werenberg Dreier^{1 3}

目的: 产前接触抗发作药物 (ASM) 丙戊酸钠与先天性畸形风险增加有关, 但直到 2009 年才发出怀孕期间不要使用丙戊酸钠的警告。本研究目的是研究早期行政卫生登记册如何能够识别与丙戊酸钠有关的致畸风险。

方法: 这是一项基于人群的队列研究, 研究对象为丹麦卫生保健和社会经济登记中的个人相关数据, 包括 1997 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日出生在丹麦的儿童。关于在妊娠期使用 ASM 的信息, 包括丙戊酸钠, 是从丹麦国家处方登记处获得的。包括丹麦国家病人登记册和丹麦死亡原因登记册确定的患有严重先天性畸形的儿童。使用 Logistic 回归模型, 我们估计了对潜在混杂因素进行调整的有和没有产前暴露于 ASM 的儿童在出生后第一年严重先天性畸形的优势比 (OR) 和 95% 置信区间 (CI)。

结果: 在 895507 名儿童(男性, 51.3%)中, 31790 名儿童(3.6%)在出生后一年内被诊断为患有严重先天性畸形。在包括 1997 年出生的儿童的分析中, 与没有接触过丙戊酸钠的儿童相比, 出生前接触丙戊酸钠的儿童发生严重先天性畸形的风险增加 3.95 倍(95% CI = 1.65-9.47)。随着随后几年数据的增加, 丙戊酸钠致畸作用进一步得到证实, 估计精度提高(1997-2014: aOR = 2.44, 95% CI = 1.80-3.30)。

意义: 使用丹麦卫生保健数据, 我们能够确定与 1997 年出生的儿童产前丙戊酸盐暴露有关的致畸风险, 这比预期的临床队列早得多。健康登记数据是早期识别妊娠期药物相关风险的重要工具。

2. 妊娠期间的丙戊酸减少小鼠后代的生精细胞数量和睾丸体积: 体视学量化

Valproic acid during pregnancy decrease the number of spermatogenic cells and testicular volume in the offspring of mice: Stereological quantification

Histol Histopathol. 2021 Oct 19;18380.

Daniel Conei^{1 2 3}, Mariana Rojas², Luis Santamaría⁴, Jennie Risopatrón^{5 6}

丙戊酸 (VPA) 是一种用于治疗癫痫、双相情感障碍和头痛的药物。作为次要作用, 这种抗癫痫药会导致雄激素和促性腺激素减少, 以及剂量依赖性睾丸缺陷, 例如睾丸重量减少、精子活力和生精小管退化。在暴露于 VPA 的

后代中，其影响尚未得到评估，因此该研究旨在确定使用 VPA 对小鼠睾丸发育过程中的形态学影响。将 30 只成年雌性 BALB/c 小鼠和出生后 6 周的雄性小鼠杂交，并按年龄划分，交配后 (dpc)12.5 天为胚胎，dpc 17.5 天为胎儿。在每种情况下，怀孕小鼠从怀孕开始到结束，口服 600 mg/kg 的 VPA，组成 VPA 组，口服 0.3 ml 的 0.9% 生理盐水作为对照组。对雄性后代的性腺发育进行了形态定量分析。在 VPA 治疗组，所有年龄段的研究中，他们的睾丸体积都较小。在 12.5 dpc 时，它们以性索形式表现出较少的睾丸发育，生殖细胞和体细胞较少。在 17.5 dpc，它们呈现更大的间质空间，更少的精原细胞、支持细胞、管周和间质细胞。出生后 6 周时，他们的精原细胞、粗线期精母细胞、细长的精子细胞、支持细胞和间质间质细胞减少，差异有统计学意义。总之，产前暴露于 VPA 会导致小鼠后代睾丸发育（从胚胎阶段到出生后 6 周）的组织病理学改变。

3. 非芳香族抗惊厥药(双丙戊酸钠)诱导的嗜酸性粒细胞增多和全身症状综合征(DRESS)药物反应

Non-aromatic Anticonvulsant (Divalproex Sodium)-Induced Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome

Cureus. 2021 Sep 9;13(9):e17860

Priyata Dutta ¹, Sulagna Das ², Adam Fershko ²

一系列常用的抗癫痫药物、抗生素、抗病毒药物、抗寄生虫药和抗高尿酸血症可引起药物反应嗜酸性粒细胞增多症和全身综合征 (DRESS)——一种药物引起的超敏反应，其特征是皮肤症状、发热、嗜酸性粒细胞增多、血小板减少和一种或多种内脏器官受累。临床环境中发生率低和广泛多样的临床表现使 DRESS 成为具有诊断挑战性的病例。绝大多数 DRESS 病例归因于最常用的抗惊厥药物——苯妥英钠和卡马西平。尽管非芳香族双丙戊酸钠/丙戊酸 (VPA) 在极少数情况下会导致危及生命的致命性超敏反应，但已报道了少数丙戊酸引起的 DRESS 病例。我们在此报告一例 57 岁使用多药治疗的认知障碍患者，表现为恶化的弥漫性皮疹、发热、吞咽困难、嗜酸性粒细胞增多、血小板减少和混合型肝损伤。由于服用抗惊厥药物双丙戊酸钠，该患者最终被诊断患有 DRESS。我们的报告意在找出和识别罕见但可能的诱发 DRESS 的药物，随即停用这些药物可缓解潜在的严重的全身性后果。

4. 丙戊酸和奥卡西平对癫痫男性性功能、精子质量和性激素影响的比较研究

A Comparative Study of the Effects of Valproate and Oxcarbazepine on Sexual Function, Sperm Quality, and Sex Hormones in Males with Epilepsy

Biomed Res Int. 2021 Jul 3;2021:6624101.

Yi Guo ^{1 2}, Lang Chen ^{1 2 3 4}, Dongmei Wu ^{1 2 3}, Liang Yu ^{1 2}, Hongbin Sun ^{1 2 3}, Qiong Zhu ^{1 2}

目的：虽然多项研究表明丙戊酸 (VPA) 和奥卡西平 (OXC) 会导致生殖内分泌紊乱和性功能障碍，但关于这些问题在男性癫痫患者中仍存在一些争议。本研究旨在评估 VPA 和 OXC 对年轻癫痫男性的性功能、精子质量和性激素的影响。

方法：招募接受 VPA 和 OXC 治疗的初诊癫痫男性患者，在治疗前和治疗后 6 个月对性功能问卷（国际勃起功能指数（IIEF-5））、精子质量和性激素水平进行评估。用 VPA 或 OXC 单药治疗。

结果：我们的研究招募了 44 名患有癫痫的年轻男性（23 名接受 VPA 治疗，21 名接受 OXC 治疗）和 30 名年龄匹配的健康个体。这些癫痫青年男性的性功能、精子质量、结婚率和生育率均低于健康对照组。服用 VPA 6 个月后，年轻男性患者的精子质量显著降低。OXC 治疗后患者的促卵泡激素（FSH）水平升高。同时，性功能和精子质量不受影响。

结论：年轻男性癫痫患者的性功能和精子质量下降。VPA 可能对精子质量产生负面影响，而 OXC 对年轻癫痫男性的性功能和精子质量没有有害影响。

5. 拉莫三嗪和左乙拉西坦血清/血浆水平升高与毒性的相关性：学术医疗中心的长期回顾性研究

Correlation of elevated lamotrigine and levetiracetam serum/plasma levels with toxicity: A long-term retrospective review at an academic medical center

Toxicol Rep. 2021 Aug 30;8:1592-1598.

Kelly E Wood ¹, Kendra L Palmer ², Matthew D Krasowski ²

拉莫三嗪和左乙拉西坦是广泛使用的第二代抗癫痫药物。现有文献表明，任何一种药物过量服用通常都是良性的，但在某些情况下可能会出现神经和心脏毒性。在这项回顾性研究中，我们分析了拉莫三嗪和左乙拉西坦的血清/血浆药物水平的大型数据集。数据涵盖了拉莫三嗪的 1,930 名患者（5,046 种水平）和左乙拉西坦的 2,451 名患者（4,359 种水平）。我们对具有一次或多次拉莫三嗪水平大于 14.0 mg/L 的所有患者（293 名患者个体）和具有一次或多次左乙拉西坦水平 80 mg/L 或更高的所有患者（106 名患者个体）进行了详细的图表评估。没有报告直接归因于拉莫三嗪或左乙拉西坦毒性的死亡。对于拉莫三嗪水平大于 14.0 mg/L 的病例，大多数患者无症状（55.3 %，n = 162）。最常见的症状是共济失调（14.3 %，n = 42）、癫痫发作（14.0 %，n = 41）、头晕（11.9 %，n = 35）和精神状态改变（11.6 %，n = 34）。涉及拉莫三嗪的 12 次过量（11 次故意），均表现为精神状态改变（n = 8）或癫痫发作（n = 4）。据报道摄入的最高估计剂量为 20 克。在涉及故意过量服用拉莫三嗪的两个案例中观察到心脏毒性。对于左乙拉西坦血清/血浆水平为 80 mg/L 或更高的患者，48 名患者（45.3 %）无症状。有症状的患者最常表现为癫痫发作（31.1 %，n = 33）和精神状态改变（15.1 %，n = 16），没有出现心脏症状。只有两例涉及故意过量服用左乙拉西坦，其中一例在摄入 45 g 后出现精神状态改变，另一例在摄入 6 g 后无症状。总体而言，我们的数据与之前的研究一致，即拉莫三嗪和左乙拉西坦的毒性最常表现为神经系统症状，很少出现心律失常。拉莫三嗪或左乙拉西坦药物水平升高的患者中约有一半无症状。

6. 锂剂治疗卡马西平诱发的抗利尿激素分泌不当综合征

Lithium for Carbamazepine-Induced Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone

Clin Neuropharmacol. 2021 Jan-Feb 01;44(1):33-34.

Vicky M Pham¹, Jennifer M White, Steven R Gunther², Jonathan T Stewart

目的：研究低剂量碳酸锂治疗卡马西平诱导的低钠血症的有效性。

方法：对一名患有双相情感障碍和血管性痴呆的 88 岁男性进行单一病例研究，该男性对其他情绪稳定剂没有反应。

结果：患者在接受卡马西平治疗时曾在两个不同的场合出现低钠血症。低剂量锂的引入导致血清钠水平迅速恢复正常，并在随后的 8 周内保持不变。

结论：卡马西平有时可能是双相情感障碍或其他疾病患者的最佳或唯一可行的治疗选择。当其使用并发 SIADH 综合征时，减少剂量和限制液体是最简单的选择，但如果无效，添加锂可能是一种可行的替代方法，尽管有些复杂。

7. 补充叶酸可挽救丙戊酸诱导的斑马鱼胚胎发育神经毒性和行为改变

Folic acid supplementation rescues valproic acid-induced developmental neurotoxicity and behavioral alterations in zebrafish embryos

Epilepsia. 2021 Jul;62(7):1689-1700.

Maram Muhsen¹, Jaclyn Youngs¹, Anne Riu², Jan-Åke Gustafsson^{2,3}, Vijay Sai Kondamadugu¹, Elefterios Garyfalidis¹, Maria Bondesson¹

目的：胎儿接触用于治疗某些类型癫痫的抗惊厥药物丙戊酸 (VPA) 会增加出生缺陷的风险，包括神经管缺陷以及学习困难和行为问题。在这里，我们使用斑马鱼作为模式生物，研究了 VPA 暴露的神经毒性作用。还研究了叶酸 (FA) 补充剂拯救 VPA 诱导的神经元和行为扰动的能力。

方法：将具有神经元绿色荧光蛋白表达的不同转基因品系的斑马鱼胚胎暴露于浓度增加的 VPA，添加或不添加 FA。荧光显微镜用于可视化大脑结构和神经祖细胞的变化，以及运动神经元和神经突萌芽。抽搐行为测定用于检查 VPA 和 FA 治疗的功能后果。

结果：在斑马鱼胚胎中，VPA 暴露导致中脑体积减小，后脑中线间隙的增加以及次级运动神经元的神经突萌芽以浓度依赖性方式受到干扰。VPA 暴露还降低了早期发育阶段神经元祖细胞的荧光强度，表明细胞较少。此外，VPA 暴露显著改变了胚胎的抽搐活动，导致黑暗中过度活动和光下活动减退。FA 的补充挽救了 VPA 引起的较小的中脑尺寸和后脑中线间隙缺陷。FA 处理还增加了 VPA 处理的胚胎中神经元祖细胞的数量，并挽救了次级运动神经元的神经突萌芽。FA 挽救了 VPA 诱导的抽搐活动在光照下的改变，但在黑暗中无效。

意义：我们得出结论，VPA 暴露会在发育中的斑马鱼胚胎中诱导特定的神经毒性扰动，并且 FA 逆转了大多数已识别的缺陷。结果表明，斑马鱼是研究 VPA 诱导的致畸作用并筛选对策的一种很有前途的模型。

8. 妊娠期间使用的抗发作药物和先天性畸形：沙特阿拉伯的一项回顾性研究

Antiseizure medications use during pregnancy and congenital malformations: A retrospective study in Saudi Arabia

Saudi Pharm J 2021 Sep;29(9): 939-945

Bshra A Alsouk¹, Manal Rashed Almarzouqi², Aisha A Alsouk¹, Saleh Alageel², Abdulaziz Alsemari³

目的：评估产前暴露于抗发作药物 (ASMs) 的儿童先天性畸形的发生率，评估其他围产期和胎儿并发症并确定这些并发症的潜在预测因素。

方法：对癫痫妇女妊娠结局的回顾性研究。1993 年 12 月至 2020 年 10 月，患者在沙特阿拉伯利雅得和吉达的费萨尔国王专科医院和研究中心接受了随访。

结果：在纳入的 162 名孕妇中，观察到 10 例 (6.17%) 先天性畸形，接受 ASM 治疗母亲的婴儿为 6.82%，而癫痫未治疗母亲的婴儿为 3.33% ($P = 0.69$)。围产期和胎儿并发症的总体发生率为 53%；最常见的是低出生体重 (24%)、早产 (19%)、转入新生儿重症监护室 (18%) 和流产 (8%)。这些并发症在未治疗组 (66.67%) 中高于 ASM 组 (50%)。怀孕期间使用其他非抗癫痫药物是唯一显著增加并发症风险的因素。

结论：产前暴露于 ASM 与先天性畸形风险增加有关。然而，未治疗组的总体围产期和胎儿并发症高于 ASM 组，这可以用母亲癫痫发作来解释。因此，服用 ASM 来控制癫痫和预防围产期并发症可能会超过致畸风险。

9. “苯妥英：乔装的牧羊人还是狼？”苯妥英钠引起的神经毒性：一个病例系列

Phenytoin: Shepherd or Wolf in Disguise? Phenytoin-Induced Neurotoxicity: A Case Series

Neurol India. Jul-Aug 2021;69(4):1014-1017

Manali Arora¹, Deb K Boruah², Vishal Thakker¹, Sangeeta Bhanwra³

苯妥英钠是一种常用的抗癫痫药物，用于除失神发作外的各种类型的发作。苯妥英钠治疗的长期剂量依赖性神经系统副作用包括小脑萎缩、脑萎缩和脑干萎缩。颅骨骨质增生、牙龈增生和巨幼红细胞性贫血是长期治疗的其他已知影响。我们展示了四个病例，描述了苯妥英诱导毒性的临床和神经影像学发现。

10. 癫痫患者丙戊酸治疗剂量与血浆甘氨酸水平的关系

Association of Therapeutic Dose of Valproic Acid and Plasma Glycine Levels in Epileptic Patients

J Coll Physicians Surg Pak 2021 Sep;31(9): 1020-1023

Shakeel Ahmad¹, Muhammad Aamir¹, Sobia Irum Kirmani¹, Zujaja Hina Haroon¹, Muhammad Usman Munir¹, Usama Bin Khalid¹

目的：测定癫痫患者服用丙戊酸(VPA)后出现高甘氨酸血症的频率；癫痫患者丙戊酸治疗剂量与血浆甘氨酸水平的关联性研究。

研究设计:观察性、横断面研究。

研究地点和时间:从 2020 年 8 月至 2021 年 1 月, 拉瓦尔品第武装部队病理研究所化学病理与内分泌科, 与拉瓦尔品第联合军事医院合作。

方法:采用离子交换色谱(IEC)为基础的 biochrome30 +离子交换色谱仪分析癫痫患者抗癫痫药物治疗后的血浆甘氨酸水平。将丙戊酸的治疗剂量作为丙戊酸的血清谷值, 并在基于化学发光的 Abbott Architect Plus i1000 SR 上进行分析。应用 Mann-Whitney U 检验比较服用丙戊酸与多种抗癫痫药物治疗的癫痫患者的血浆甘氨酸水平。使用 Spearman 相关性研究癫痫患者血浆甘氨酸水平与丙戊酸谷水平、治疗持续时间和年发作频率之间的相关性。

结果:共有 77 名受试者被纳入研究, 年龄最大为 15 岁。与服用多种抗癫痫药物的患者相比, 服用丙戊酸(单药治疗)的癫痫患者血浆甘氨酸水平显著升高($p < 0.001$)。甘氨酸水平与谷丙戊酸水平($r = 0.830$)、治疗时间($r = 0.525$)和发作频率($r = 0.326$)呈显著正相关。

结论:癫痫患者接受丙戊酸(VPA)治疗后血浆甘氨酸水平升高, 且随着丙戊酸治疗剂量和治疗时间的延长而升高, 并与发作频率增加有关。

11. 丙戊酸及其九种类似物对斑马鱼胚胎的神经毒性作用:鱼-鼠关系?

Neurotoxic effects in zebrafish embryos by valproic acid and nine of its analogues: the fish-mouse connection?

Arch Toxicol. 2021 Feb;95(2):641-657

Katharina Brotzmann¹, André Wolterbeek², Dinant Kroese², Thomas Braunbeck³

从动物福利的角度来看, 哺乳动物的致畸性测试是一项特殊的挑战, 因此非常需要开发替代测试系统。在这种情况下, 斑马鱼 (*Danio rerio*) 胚胎作为一种未受保护的胚胎脊椎动物体内模型受到越来越多的关注。斑马鱼胚胎对一般脊椎动物致畸性的预测能力在很大程度上取决于鱼类和哺乳动物之间在总体一般毒性和指示某些作用模式的更具体终点方面的相关性。本研究旨在分析 (1) 丙戊酸及其九种类似物对斑马鱼胚胎的影响 (2) 它们对小鼠的已知神经发育影响之间的相关性。为此, 在扩展版的急性鱼胚胎毒性试验 (FET; OECD TG 236) 中暴露 120 小时的斑马鱼胚胎在亚致死终点的扩展列表方面进行了分析。特别注意假定与神经发育毒性相关的终点, 即抖动/震颤、感觉器官 (眼睛) 畸形和颅面畸形, 这可能与哺乳动物中丙戊酸引起的神经管缺陷有关。对致死性 (根据 OECD TG 236 的 LC) 和亚致死性毒性 (EC) 的标准评估表明, 在斑马鱼中测试的十分之四的化合物与小鼠体内研究的阳性结果相关。然而, 对更具体的影响, 即抖动/震颤、小眼睛和颅面畸形形的详细评估, 结果与体内小鼠数据的对应值为 75%。LEX 或 EC x 数据 (如当前生态毒理学驱动的 OECD 指南所预见的) 对特定于选定作用模式的端点的差异评估, 因此显著增加了斑马鱼胚胎模型对哺乳动物致畸性的预测能力。然而, 对于观察到的一些终点, 例如脊柱侧弯、前凸、胸鳍变形和缺乏运动, 需要进一步的实验来确定潜在的作用方式并明确解释它们对哺乳动物毒性的预测能力。

12. 加巴喷丁诱导肌肉颤搐：病例报告

Gabapentin-Induced Myokymia: A Case Report

Clin Neuropharmacol. 2021 Mar-Apr 01;44(2):75-76

Alexander Brown¹, Aimalohi Esechie², Bhanu Gogia², Elena Shanina²

背景：加巴喷丁是治疗神经性疼痛和癫痫的常用药物，由许多医学专科医师开具处方。在慢性肾病患者中已经描述了包括扑翼样震颤和肌阵挛在内的不良反应，但之前没有报道过肌纤维震颤。

病例介绍：一名 69 岁男性，有外伤性颅脑损伤、周围神经病变、健忘症和创伤后应激障碍病史，因急性发作性肌肉痉挛多次跌倒后入院。他报告按处方服用了 9600mg 加巴喷丁的每日总剂量。体格检查显示对刺激敏感的肌阵挛、四肢疼痛性肌肉痉挛和双侧小腿肌痉挛。还观察到弥漫性动作震颤以及舌震颤。初始检查，包括基本实验室检查、脑成像和脑电图，未发现任何迹象。怀疑加巴喷丁相关毒性，并在住院第 3 天随着开始停用加巴喷丁肌力有所改善。在出院后的晨间测量，发现患者的加巴喷丁水平较高（25.8 µg/mL；参考范围，2.0-20.0 µg/mL）。重新开始服用较低剂量的加巴喷丁并控制多模式疼痛后，患者的肌阵挛、震颤和步态不稳的减轻继续改善。

结论：肌纤维震颤是一种新描述的与加巴喷丁毒性相关的运动症状。加巴喷丁相关性肌纤维震颤的机制目前尚不清楚。迅速停用药物使运动症状得以解决，而没有明显的戒断症状。了解这种新报告的不良表现可以帮助医生诊断加巴喷丁毒性和及时治疗，因为加巴喷丁的浓度检测并不广泛或立即可用。

环境毒理

1. 普瑞巴林在地表水基质中的生物转化和水生环境中转化产物的发生——与结构相关的加巴喷丁的比较

Biotransformation of pregabalin in surface water matrices and the occurrence of transformation products in the aquatic environment - comparison to the structurally related gabapentin

Water Res. 2021 Sep 15

Nina Henning¹, Arne Wick¹, Thomas A Ternes²

抗惊厥药普瑞巴林 (PGB) 的生物降解性在不同氧化还原条件下与水/沉积物系统接触的实验室孵化实验中进行了研究。PGB 在有氧条件下被生物过程降解, 半衰期为 8 至 10 天, 而灭活和厌氧对照实验显示 PGB 浓度没有显著降低。在 PGB 浓度升高的实验中, 形成了 12 个 TPS, 并且可以通过高分辨率质谱 (LC-QToF-MS) 检测到的精确质量和碎裂途径来提出暂定的化学结构。四个备选的 TPS 最终通过真实的参考标准 (PGB-内酰胺、ISA、TP 157-A (II)) 或自合成标准 (NA-PGB) 得到确认。PGB-内酰胺被确定为在有氧条件下通过分子内环化形成的定量最相关的 TPS, 达到初始 PGB 浓度的 33%。加入 PGB-内酰胺的孵育实验显示, 与母体化合物相比, 半衰期高出三倍, 表明 PGB-内酰胺比 PGB 更稳定。与结构相关的化合物加巴喷丁 (GBP) 的水/沉积物孵育实验结果的比较表明, 转化行为可以主要外推到 PGB。大多数观察到的 PGB 转化反应与 GBP 发现的转化反应相当。TPs PGB-Lactam 和 NA-PGB 以及三个 GBP TPs (GBP-Lactam, NA-GBP 和 CCHA) 已在德国污水处理厂 (WWTP) 的污水和莱茵河 (包括美因河、内卡河、摩泽尔河和阿勒河) 的一些支流中检测到。此外, 在高达 260 ng L 的德国银行滤液和成品饮用水中检测到 GBP 和 PGB 以及它们的一些 TP⁻¹。因此, 未来应在饮用水中监测这些化合物。

2. 盐度依赖性对菲律宾蛤蜊中抗癫痫药和抗组胺药的影响

Salinity-dependent impacts on the effects of antiepileptic and antihistaminic drugs in *Ruditapes philippinarum*

Sci Total Environ 2021 Sep 16;806

Ângela Almeida¹, Vânia Calisto², Valdemar I Esteves², Rudolf J Schneider³, Amadeu MVM Soares¹, Rosa Freitas⁴

在沿海系统中, 污染物作为药物在海洋双壳类生物中发挥着从分子水平到生物体水平的变化。除了污染物, 沿海系统还容易发生环境参数的变化, 如气候变化引起的盐度值的变化。总之, 这些压力源(药物药物和盐度变化)可以产生不同的威胁, 而不是每个压力源单独行动;例如, 盐度可以改变药物的物理化学性质和/或生物体对药物的敏感性。然而,关于该主题的可用信息有限,结果各不相同。因此,本研究旨在评估盐度变化(15、25 和 35)对抗癫痫药物卡马西平(CBZ, 1µg / L)和抗组胺剂西替利嗪(CTZ, 0.6µg / L)的影响,当在可食用的菲律宾蛤蜊单独作用和组合作用(CBZ+ CTZ)时, 28 天后, 评估了与蛤蜊代谢能力和氧化应激相关的药物浓度、生物浓度因子和生化指标。结果表明,

与所研究的其余盐度相比，低盐度条件下的蛤蜊在代谢、抗氧化和生物转化活性方面的变化更大。然而，当比较低盐度下药物作用时，观察到的影响有限。事实上，CTZ 和 CBZ + CTZ 在高盐度(盐度 35)下的暴露条件对蛤蜊来说似乎是最糟糕的，因为它们会造成更高水平的细胞损伤。值得注意的是，盐度的变化改变了药物对海洋双壳类动物的影响。

药物基因相关研究

1. NR1I2 变异体与墨西哥混血儿癫痫患者在三级医疗医院卡马西平治疗的相关性

Relevance of NR1I2 variants on carbamazepine therapy in Mexican Mestizos with epilepsy at a tertiary-care hospital
Pharmacogenomics. 2021 Oct;22(15):983-996.

Ingrid Fricke-Galindo¹, Helgi Jung-Cook^{2,3}, Iris E Martínez-Juárez², Nancy Monroy-Jaramillo², Alberto Ortega-Vázquez¹, Irma S Rojas-Tomé², Pedro Dorado^{4,5}, Eva Peñas-Lledó^{4,6}, Adrián Llerena^{4,6,7}, Marisol López-López¹

目的：我们评估了遗传因素（CYP3A5、EPHX1、NR1I2、HNF4A、ABCC2、RALBP1、SCN1A、SCN2A 和 GABRA1）和非遗传因素对 126 名患有癫痫的墨西哥混血儿（MM）的卡马西平（CBZ）反应、不良药物反应和 CBZ 血浆浓度的潜在影响。

受试者和方法：使用 TaqMan® 分析对患者进行 27 种变异的基因分型。

结果：CBZ 反应性与 NR1I2 变异和拉莫三嗪联合治疗相关。CBZ 引起的药物不良反应与抗癫痫多药治疗和 SCN1A rs2298771/rs3812718 单倍型有关。CBZ 血浆浓度受 NR1I2-rs2276707 和 -rs3814058 以及苯妥英联合治疗的影响。CBZ 日剂量也受 NR1I2-rs3814055 和 EPXH1-rs1051740 的影响。

结论：CBZ 治疗的个体差异部分是由 NR1I2、EPHX1 和 SCN1A 变异以及癫痫 MM 的抗癫痫联合治疗所解释的。

2. ABCB1 c.3435C > T 和 EPXH1 c.416A > G 多态性影响癫痫患者的血浆卡马西平浓度、代谢和耐药性

ABCB1 c.3435C > T and EPXH1 c.416A > G polymorphisms influence plasma carbamazepine concentration, metabolism, and pharmacoresistance in epileptic patients

Gene. 2021 Dec 30;805:145907.

Ming-Liang Zhang¹, Xiao-Long Chen², Zhao-Fang Bai³, Xu Zhao³, Wei-Xia Li⁴, Xiao-Yan Wang⁴, Hui Zhang⁴, Xiao-Fei Chen⁵, Shu-Qi Zhang⁵, Jin-Fa Tang⁶, Xiao-He Xiao⁷, Yan-Ling Zhao⁸

ABCB1、EPHX1 和 SCN1A 的基因多态性被发现影响癫痫患者的卡马西平 (CBZ) 代谢和耐药性，但相关性仍存在争议。为揭示 ABCB1、EPHX1、SCN1A 基因多态性与 CBZ 代谢和耐药性之间的关系，在 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆、CNKI、中国科技期刊、中国生物医学光盘和万方数据库检索到 2021 年 4 月之前的合适研究。包括 3293 名癫痫患者的 18 项研究。结果显示 ABCB1 c.3435C > T 的基因多态性与 CBZ (CDR_{CBZ}) 的浓度-剂量比改变显著相关 (CC vs. CT, OR = 0.25 (95% CI: 0.08-0.42), P = 0.004), 和 EPXH c.416A > G 基因多态性也可能显著调整卡马西平-10, 11-反式二氢二醇 (CDR_{CBZD}) 的浓度-剂量比 (AA vs. GG, OR = 0.48 (95% CI: 0.01-0.96), P = 0.045; AG vs. GG, OR = 0.68 (95% CI: 0.16-1.20), P = 0.010,) 和 CBZD:卡马西平-10,11-环氧化物 (CBZE) (CDR_{CBZD}:CDR_{CBZE}) (AG vs GG, OR =

0.83 (95% CI: 0.31-1.36), $P = 0.002$)。此外, 还观察到 ABCB1 c.3435C > T 多态性显著影响 CBZ 耐药性 (CC vs TT, OR = 1.78 (95% CI: 1.17-2.72), $P = 0.008$; CT vs TT, OR = 1.60 (95% CI: 1.12-2.30), $P = 0.01$; CC + CT 与 TT, OR = 1.61 (95% CI: 1.15-2.26), $P = 0.006$)。因此, 可能通过 ABCB1 c.3435C > T 和 EPHX1 c.416A > G 基因多态性来调节癫痫患者 CBZ 的代谢和耐药性, 为临床癫痫个体化治疗提供进一步的科学依据。然而, 仍需要更大样本量的研究来提供进一步的结论性证据。

3. PRRT2 变异体及各种抗癫痫药物在自限性家族性婴儿癫痫中的疗效

PRRT2 variants and effectiveness of various antiepileptic drugs in self-limited familial infantile epilepsy

Seizure. 2021 Oct;91:360-368.

Qianlei Zhao ¹, Ying Hu ², Zhenwei Liu ³, Shiyu Fang ⁴, Feixia Zheng ², Xiaoyu Wang ², Feng Li ², Xiucui Li ², Zhongdong Lin ⁵

目的: 自限性家族性婴儿癫痫 (SFIE) 在很大程度上与富含脯氨酸的跨膜蛋白 2 (PRRT2) 的变异有关。然而, 详细的表型-基因型相关性以及各种抗癫痫药物在治疗这种癫痫综合征中的疗效尚不清楚。在本研究中, 我们分析了中国患者与 SFIE 相关的 PRRT2 变异, 以及随访期间开具的不同抗癫痫药物的疗效。

方法: 我们回顾性纳入了 20 名诊断为 SFIE 的患者, 并回顾了他们的临床特征、遗传变异和治疗反应。

结果: 20 名患者中有 18 名 (90%) 携带 PRRT2 c.649dupC p.(Arg217fs) 的常见杂合变异体。一名患者具有 PRRT2 的两个杂合变异体, c.640G>C p.(Ala214Pro) 和 c.955G>T p.(Val319Leu), 另一名患者携带新的 c.606delA (p.Pro203Hisfs) 变异体。9 名接受奥卡西平 (OXC) 一线治疗的患者达到癫痫无发作。然而, 分别对 8 名和 3 名患者使用左乙拉西坦 (LEV) 或丙戊酸钠 (VPA) 进行初始治疗, 即使增加剂量也没有效果, 只有在将治疗改为 OXC 后才达到无发作状态。治疗反应表明 OXC 和其他抗癫痫药物之间存在显著差异 ($P < 0.001$)。

结论: OXC 作为钠通道阻滞剂治疗 PRRT2 相关 SFIE 的疗效可能优于 LEV 和 VPA。PRRT2 变异型可作为生物标志物以帮助为 SFIE 选择抗癫痫药物。

4. GABRG2 rs211037 基因多态性与中国南方癫痫儿童丙戊酸药物反应和药物不良反应的相关性

Genetic Polymorphism of GABRG2 rs211037 is Associated with Drug Response and Adverse Drug Reactions to Valproic Acid in Chinese Southern Children with Epilepsy

Pharmgenomics Pers Med. 2021 Sep 15;14:1141-1150.

Jieluan Lu ¹, Hanbing Xia ², Wenzhou Li ², Xianhuan Shen ¹, Huijuan Guo ², Jianping Zhang ¹, Xiaomei Fan ²

背景: 丙戊酸 (VPA) 被推荐作为儿童癫痫的一线治疗。发现 GABRG2 多态性与抗发作药物 (ASM) 的癫痫易感性和治疗反应有关; 然而, GABRG2 在 VPA 治疗中的作用仍然未知。

目的: 本研究旨在探讨 GABRG2 基因多态性与 VPA 相关药物反应和药物不良反应 (ADRs) 的关系。

方法：回顾性研究了 96 例接受 VPA 治疗的中国癫痫患儿。在 VPA 治疗期间收集 ADR，并使用 Sequenom MassArray 系统对入选患者的 GABRG2 rs211037 进行基因分型。构建了涉及蛋白质-蛋白质相互作用和富集分析的网络药理学分析，以研究 GABRG2 对 VPA 相关 ADR 的潜在靶点和途径。

结果：96 例患者中，41 例癫痫发作，49 例癫痫无发作，6 名患者未分类。纯合子 GABRG2 rs211037 CC 基因型的携带者对 VPA 表现出癫痫无发作 ($P = 0.042$)，而 CT 基因型的携带者则表现出癫痫发作。此外，CC 基因型有消化不良反应的倾向 ($P = 0.037$)，但它是 VPA 相关体重增加的保护因素 ($P = 0.013$)。通过网络药理分析鉴定了与 VPA 诱导的消化不良反应和体重增加相关的 10 个关键基因，通过富集分析主要参与“GABA 能突触信号”、“GABA 受体信号”和“味觉转导”通路/过程。

结论：本研究表明 GABRG2 变异在 VPA 治疗中国癫痫儿童的有效性和安全性方面发挥了可预测的作用。

5. HLA-B*1502 基因与中国西北地区抗癫痫药物所致轻度斑丘疹的相关性

Association between the HLA-B*1502 gene and mild maculopapular exanthema induced by antiepileptic drugs in Northwest China

BMC Neurol. 2021 Sep 6;21(1):340.

Nilupaer Shafeng¹, Deng-Feng Han², Yun-Fang Ma³, Rena Abudusalamu¹, Binuer Ayitimuhan¹

背景：HLA-B*1502 基因与抗癫痫药 (AEDs) 诱发的斑丘疹 (MPE) 之间的关系尚未阐明。在这项研究中，我们调查了中国西北地区患者 AED 诱导的 MPE (AED-MPE) 与 HLA-B*1502 基因之间的关联。

方法：我们招募了 165 名受试者，包括 9 名 AED-MPE 患者和 156 名 AED 耐受患者作为对照。使用数字荧光分子杂交 (DFMH) 检测 HLA-B*1502 基因多态性。HLA 基因分型的结果表示为 HLA-B*1502 等位基因的阳性或阴性。使用二元 Logistic 回归分析 AED-MPE 风险因素，并使用连续性校正卡方检验评估组间基因型频率的差异。

结果：我们发现 HLA-B*1502 基因是 AED-MPE 的危险因素 ($P = 0.028$)。两种 AEDs 诱发 MPE 的发生率不同，使用芳香族 AEDs 发生率高于非芳香族 AEDs ($P=0.025$)。两组服用芳香族 AEDs 的 HLA-B*1502 等位基因的基因频率比较也有统计学意义 ($P=0.045$)。然而，AEDs 诱发 MPE 的患者在年龄、性别、种族或地区方面没有显著差异。此外，未发现 HLA-B1502 等位基因与 CBZ 或 OXC 诱导的 MPE 之间存在关联。

结论：在中国西北部，HLA-B*1502 等位基因与芳香族 AED-MPE 相关。由于 MPE 可发展为 Stevens-Johnson 综合征 (SJS) 或中毒性表皮坏死松解症 (TEN)，因此在使用 AED 之前应评估 HLA-B*1502 基因。