



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS
2022年11月（第十期）

本期责任编辑：丁美萍教授
时讯总编辑：景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会
卫材(中国)药业有限公司协助排版

药物 8

大麻二酚 8

1. 大麻二酚的神经精神效应和药代动力学在性别上的差异 8
2. 大麻二酚用于儿童难治性癫痫治疗的临床疗效和安全性：系统评价和荟萃分析 8
3. 大麻二酚用于早期癫痫发作治疗的临床前疗效 9
4. 大麻酚经细胞色素 P450s 产生的代谢物具有生物活性 9
5. 大麻二酚在儿童和成人难治性癫痫治疗中的临床证据 10
6. 被 FDA 批准的大麻二酚用于控制颞叶癫痫和复杂局灶性发作病情进展的效果 10
7. 大麻二酚在癫痫发作性疾病的处方管理：由专业药剂师进行初始药物间相互作用的管理 11

布立西坦 13

1. 布立西坦作为严重的药物难治性癫痫患儿的添加治疗：来自意大利的真实世界证据 13
2. 布立西坦用于成人药物难治性癫痫患者治疗的临床调查——来自一家三级医疗中心的数据 13
3. 基于生理学的布立西坦药代动力学模型及其与利福平之间基于 CYP2C19 表型的相互作用 14
4. 基于 CYP2C19 表型的布立西坦生理药动力学模型及其与利福平的相互作用 15

吡仑帕奈 15

1. 欧洲吡仑帕奈类的现实有效性和安全性：范围评述 15
2. 吡仑帕奈在亚洲老年癫痫患者中的最佳应用：专家意见 16

苯巴那酯 16

1. 苯巴那酯在西班牙治疗成人耐药性癫痫局灶性发作的经济合理价格的确定 16
2. 抗癫痫药苯巴那酯 (YKP3089) 对认知和行为的影响及其潜在的突触和细胞机制 17
3. 苯巴那酯对癫痫患者认知的影响 17
4. 一项治疗未控制的局灶性癫痫的三期研究的事后分析：辅助剂量的 CENOAMATE 可降低基线发作频率 18

拉莫三嗪 19

1. UHPLC-MS/MS (超高效液相色谱-串联质谱法) 同时测定癫痫患者血浆中拉莫三嗪、拉莫三嗪 N2-葡萄糖醛酸苷和拉莫三嗪 N2-氧化物 19
2. 在全复制交叉生物等效性研究中，仿制拉莫三嗪缓释片与新型药物具有生物等效性 19

左乙拉西坦 20

1. 左乙拉西坦与奥卡西平单药治疗新诊断的局灶性癫痫的系统综述和荟萃分析 20

2. 癫痫孕妇中左乙拉西坦浓度与发作频率的关系	21
3. 左乙拉西坦与磷妥英作为成人惊厥性癫痫持续状态的二线治疗：一项多中心非劣效性随机对照试验	21
4. 左乙拉西坦的药物监控：高效液相色谱-紫外检测器技术的方法验证及其在病人护理中的应用	22
5. 妊娠期癫痫患者中左乙拉西坦的群体药代动力学情况及给药方案的优化建议	23
6. 在非手术的耐药性癫痫患儿中改良阿特金斯饮食与左乙拉西坦治疗的效果比较：一项随机开放标签的研究	23
7. 左乙拉西坦治疗新生儿惊厥的疗效：一项系统综述	24

吡仑帕奈25

1. 吡仑帕奈作为青少年癫痫患者的辅助治疗的长期疗效和安全性评估：开放标签扩展研究的事后分析	25
2. 一种新的用于监测癫痫患儿吡仑帕奈的血药浓度的 LC-MS/MS 方法的开发和应用	25
3. 吡仑帕奈在恶性胶质瘤中的抗肿瘤作用	26
4. 吡仑帕奈作为癫痫患者单药治疗或首次辅助治疗的安全性评价	26
5. 吡仑帕奈在日本青少年癫痫患者中的有效性的真实世界评估	27
6. 吡仑帕奈在中国局灶性发作癫痫患者中作为辅助治疗的有效性和安全性：真实世界前瞻性观察研究	28
7. 吡仑帕奈在儿童局灶性癫痫和睡眠中癫痫持续状态中的治疗效果：一项单中心回顾性研究	28

丙戊酸钠29

1. 长期丙戊酸治疗对癫痫患儿血脂谱的影响：一项荟萃分析	29
2. 服用锂或丙戊酸钠患者补充肌醇的安全性：临床试验研究	29
3. 游离丙戊酸钠水平的临床药代动力学监测：一篇系统综述	30
4. 糖尿病是否会影响丙戊酸治疗癫痫持续状态的安全性？一项回顾性队列研究	31

其他药物31

1. 癫痫患儿奥卡西平单羟基衍生物的血药浓度影响因素分析	31
2. STACCATO® 阿普唑仑快速终止反复癫痫发作的随机 2B 期有效性研究	32
3. 用于癫痫治疗的姜黄素-羟丙基-β-环糊精包合物增强了溶解度和口服生物利用度	33
4. 醋酸艾司利卡西平 (ESLICARBAZEPINE ACETATE) 用于成人原发性全面性强直阵挛性发作的辅助治疗：一项前瞻性观察研究	33
5. 非尔氨酯 (FELBAMATE) 治疗儿童癫痫——我们应该继续把它作为最后的手段吗?	34
6. 芬氟拉明 (FENFLURAMINE) 治疗 DRAVET 综合征：来自 NICE 单一技术评价的证据评审小组的观点	34
7. 静脉注射加奈索酮 (GANAXOLONE) 治疗小儿超顽固性癫痫状态：单医院经验	35
8. 在 KCNT1 基因患儿中的奎尼丁治疗药物监测	35
9. 在一项针对 KCNT1 相关婴儿癫痫伴迁移性局灶性癫痫的 N-OF-1 试验中报告奎尼丁不耐受	36

10. 曲美他嗪可降低某些第一代抗癫痫药物的抗电休克 (ANTIELECTROSHOCK) 作用	36
11. 标准和高剂量麦角钙化醇方案治疗癫痫儿童和青少年维生素 D 缺乏症	37

生酮饮食 38

1. 改良阿特金斯饮食对成人耐药癫痫的影响：一项对照研究	38
2. 生酮饮食结构的调整对青少年和成人耐药性癫痫患者的影响：一项前瞻性研究	38
3. 生酮饮食在 SLC2A1 突变引起的癫痫儿童患者中的作用：一项单中心单臂回顾性研究	39
4. 生酮饮食对 CDKL5 相关癫痫疗效的 META 分析	39
5. 改良阿特金斯饮食与生酮饮食在难治性癫痫患儿中的效果比较：一项比较研究的荟萃分析	40
6. 生酮饮食治疗 STXBP1 相关脑病的效果	41
7. 生酮饮食的雄性小鼠的认知影响	41
8. 生酮饮食对神经退行性疾病肠道微生物群的调节：一种分子串扰	41

临床研究 42

1. 癫痫婴幼儿的药物治疗：来自 ILAE 儿科委员会的医学治疗工作组超说明书使用抗癫痫药物的调查报告 ..	42
2. 抗癫痫药物和感知“公平”成本分配：一项神经科医生、癫痫患者及其亲属和对照组的因子调查	43
3. 大麻二酚对 10% 二氧化碳的空气呼吸刺激引起的恐惧的影响——一项双盲、随机、安慰剂对照试验	43
4. FDA：部分发作性癫痫 (POS) 药物的有效性可从成人推广至儿童	44
5. 左乙拉西坦静脉给药的急诊科质量改进项目	44
6. 癫痫和抑郁共病——药代动力学和药效学药物相互作用	45
7. 抗癫痫药物综合治疗对癫痫妇女妊娠结局的影响：一项中国西北地区的观察性研究	46
8. 抗癫痫药物在 PRRT2 相关性婴儿癫痫中的疗效、耐受性和保留率	46
9. 澳大利亚儿童癫痫状态登记：一项前瞻性、观察性、儿童癫痫状态队列研究	47
10. 10 岁以下早产儿的心血管、抗癫痫、抗生素和平喘药处方：一项跨越六个欧洲地区的基于人口的数据关联队列研究	48
11. 停药和癫痫发作期间痫样间期放电的变化：痫样放电的头皮脑电图标记物	48

副作用及不良反应 50

1. 低口服剂量大麻二酚的安全性和有效性：一项证据评估	50
2. 对使用以大麻酚为主的大麻制剂的患者调查：感知的医疗效果、不良事件和戒断症状	50
3. 大麻二酚安全性数据：一项系统性图谱研究	51
4. 法国成瘾警戒网络报告的 2011 年至 2020 年间怀孕期间娱乐性大麻使用的不良事件	51
5. 一例血液透析患者的左乙拉西坦诱发的非典型药物超敏综合征并发暴发性肝功能衰竭的案例	52

6. 接受左乙拉西坦治疗的青少年癫痫患者的易激性及其与社会心理症状、生活质量的关系：一项病例对照研究.....	52
7. 吡哆醇治疗左乙拉西坦所致行为不良事件：一项随机双盲安慰剂对照试验.....	53
8. 抗癫痫药物治疗发育性和癫痫性脑病引起的心理行为及认知不良事件.....	53
9. 抗癫痫药物对局灶性癫痫患儿智力的累积影响.....	54
10. 丙戊酸过量：病例报告和文献综述.....	55
11. 丙戊酸诱导的肝损伤：分子毒理学机制研究.....	55
12. 苯妥因诱发的模拟中风的共济失调.....	56

机制研究.....56

1. 大麻素调节少突胶质细胞的增殖、分化和迁移信号通路.....	56
2. 大麻二酚在戊四唑诱导的癫痫发作中的作用依赖于 PI3K.....	57
3. 大麻二酚在体外癫痫发作模型中抑制小胶质细胞活化并减轻红藻氨酸诱导的神经元损伤.....	57
4. 大麻二酚作为A7 烟碱受体的调节剂.....	58
5. 大麻二酚可以抵消显性失活的致病性 Kv7.2 变异的影响.....	58
6. 大麻二酚对新生大鼠皮层神经元和星形胶质细胞的细胞毒性作用：对大脑发育的潜在危险.....	58
7. 大麻二酚减轻遗传性癫痫易感大鼠（GEPR-3）的全面强直阵挛并抑制边缘系统的癫痫发作.....	59
8. 不仅仅是药物靶点：嘌呤能信号作为癫痫诊断工具的来源.....	60
9. 丙戊酸和吠塞米对癫痫动物模型脑内炎症小体复合物（NLRP1 和 NLRP3 mRNA）调控的影响.....	60
10. 4-苯基丁酸联合丙戊酸对戊四唑诱导的急性癫痫发作的治疗和神经保护作用.....	61
11. 在癫痫网络中光反应增强后进入迅速衰减和抑制状态.....	61
12. 长链非编码 RNA：潜在的癫痫治疗靶点.....	62
13. 在 SCN1A + /- 的 DRAVET 综合征小鼠模型中，高温引起的癫痫发作可提高内源性大麻素相关的亚油酰甘油的脑内浓度.....	62
14. 组蛋白脱乙酰酶抑制剂丙戊酸对尿苷 5'-二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A6 表达的影响.....	63
15. 突触小泡蛋白 2A 调节在阿尔茨海默病小鼠模型中的抗癫痫作用.....	63
16. 早期神经系统发育中的抗癫痫药物——离子通道和突触蛋白是主要靶点.....	64
17. 伊马替尼减弱戊四唑点燃和匹罗卡品诱发的小鼠复发性自发性癫痫发作.....	64
18. 新型加巴喷丁类米罗巴林抑制脊神经结扎大鼠脊髓背角电压门控钙通道A2Δ-1 亚基上调.....	65
19. 硫化氢在 cAMP 升高剂的帮助下，可有效促进脂肪组织来源干细胞的神经元分化，包括一氧化氮介导的信号级联.....	65
20. 拉考沙胺对高频刺激中 INa 累积抑制的有效调节及调节脉冲序列中 INa 阻滞的恢复.....	66
21. 芝麻油改善丙戊酸诱导的小鼠肝毒性：体内集成的计算机研究.....	66

22. 癫痫性痉挛中脑脊液犬尿酸降低：皮质类固醇反应的生物标志物..... 67

基因相关研究 68

1. 一例新的 KCNB1 突变引起的心室周围异位、胼胝体异常和轻度癫痫的报道..... 68

2. SCN1A 的功能获得性突变导致早发性癫痫脑病..... 68

3. 高同型半胱氨酸血症癫痫患者 MTHFR 多态性与癫痫控制的关系..... 69

4. 抗癫痫药物靶点干扰和颅内动脉瘤风险：孟德尔随机化和共定位研究..... 69

5. 抗癫痫药物在 HCN1 发育性和癫痫性脑病小鼠模型中的疗效..... 70

6. ABCC2 1249G > A 和 -24C > T 基因多态性对中国维吾尔族儿童癫痫患者拉考沙胺疗效和血药浓度的影响..... 70

7. MDR1 和 UGT 基因多态性对癫痫患者丙戊酸钠血药浓度的影响..... 71

8. SCN1B 遗传变异：临床表型谱的回顾和早期肌阵挛性脑病的报告..... 72

9. 通过共表达分析识别与癫痫和丙戊酸盐反应相关的 mRNA 表达生物标志物..... 72

抗癫痫药在其他神经系统疾病中的应用及病例报道 73

1. 病例报告：剧痛性眩晕..... 73

2. 以癫痫持续状态起病的马里患者的罕见的戴克-大卫杜夫-马森 (DYKE-DAVIDOFF-MASSON) 综合征..... 74

3. 富含抗亮氨酸的胶质瘤灭活蛋白 1 抗体相关性脑炎并发微小病变肾病综合征：病例报告..... 74

4. LAFORA 病：病例报告..... 74

5. 一例 GFAP-IgG 阳性的抗 NMDA 受体脑炎..... 75

6. 氯胺酮治疗超难治性癫痫持续状态伴发的腹腔间隔室综合征：1 例报告..... 75

7. 斯特奇-韦伯综合征的最新进展..... 76

8. 大麻二酚可治疗 Δ -9-四氢大麻酚依赖..... 76

9. 大麻二酚在儿童和青少年神经发育障碍中的作用..... 77

10. 大麻二酚在非癫痫相关适应证中的有效性和安全性：一项评价已发表的随机临床试验的系统性综述..... 77

11. 大麻二酚和 Δ 9-四氢大麻酚联合使用减轻化疗引起的神经性疼痛..... 78

12. 大麻二酚增强吗啡的镇痛作用并减弱慢性收缩损伤模型中阿片类药物诱导的耐受性..... 78

13. 大麻类药物治疗运动障碍的随机对照试验：系统综述..... 79

14. 前庭阵发症：治疗后的长期临床结局..... 79

15. 抗癫痫药物治疗对老年创伤性脑损伤危重患者死亡率和早期创伤后癫痫发作的影响..... 80

16. 拉考沙胺治疗顽固性三叉神经痛和其他面部疼痛的病例报告..... 81

17. 左乙拉西坦在发作性偏头痛预防治疗中的作用：一项前瞻性开放标签研究..... 81

18. 抗癫痫药物用于治疗胶质母细胞瘤..... 82

19. 抗癫痫药物对恶性胶质瘤细胞的抗肿瘤作用..... 83

指南综述83

1. 1-36 月龄癫痫儿童的药物及食物治疗：系统综述.....	83
2. 关于 LENNOX-GASTAUT 综合征管理的意大利共识.....	84
3. 确定新抗癫痫药物对 1 月龄至 2 岁以下儿童疗效的注意事项.....	85
4. 老年人癫痫的管理：ILAE 老年人癫痫工作组的一项重要综述.....	85
5. 抗癫痫药物短缺时期癫痫患者的治疗策略建议.....	85
6. 神经肿瘤学中的癫痫治疗：在常见临床情况下药物选择的基础.....	86
7. 儿童和青少年癫痫多动症的干预：一项用于指导临床医生的综述和决策树.....	86
8. 小儿癫痫持续状态.....	87

药物

大麻二酚

1. 大麻二酚的神经精神效应和药代动力学在性别上的差异

Sex Differences in the Neuropsychiatric Effects and Pharmacokinetics of Cannabidiol: A Scoping Review

DOI: 10.3390/biom12101462

Matheson J, Bourgault Z, Le Foll B.

大麻二酚 (CBD) 是一种无毒的大麻素化合物，具有多种分子靶点和潜在的治疗作用，包括对于精神疾病也有一定疗效。在这篇范围性综述中，我们试图明确生理性别和社会性别到何种程度会被认为是 CBD 的神经精神效应和药代动力学的潜在调节剂。我们通过在 PubMed/Medline、Scopus、Google Scholar、PsycInfo 和 CINAHL 上进行检索后筛选了 300 篇文章，但只有 12 篇符合我们的纳入标准，包括 8 项临床前模型研究和 4 项人体研究。在临床前研究中，有 3 项研究表明生理性别可能会对妊娠期或青少年时期接触 CBD 造成长期影响；有 2 项研究发现生理性别不会影响 CBD 调节 Δ^9 -四氢大麻酚 (THC) 的成瘾相关作用；有 2 项研究仅在男性中发现了 CBD 具有抗抑郁样作用；一项研究发现与男性相比，女性的血浆和肝脏 CBD 浓度更高。在人体研究中，有 2 项研究发现患者中的 CBD 药代动力学没有性别差异，一项研究发现健康女性的血浆 CBD 浓度高于健康男性，还有一项研究认为没有证据支持在患有创伤后应激障碍 (PTSD) 的人群中 CBD 对于创伤回忆反应的影响存在性别差异。尚无研究探讨社会性别差异对于 CBD 治疗效果的影响。我们讨论了现有研究的潜在意义和当前的局限性。

2. 大麻二酚用于儿童难治性癫痫治疗的临床疗效和安全性：系统评价和荟萃分析

Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis

DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114238

Talwar A, Estes E, Aparasu R, Reddy DS.

抗癫痫药物 (ASM) 是治疗癫痫疾病的主要手段。然而，大约三分之一的癫痫患者会对现有的 ASMs 产生耐药。大麻二酚 (CBD) 最近被批准治疗儿童和成人患者中的三种难治性癫痫综合征，包括 Dravet 综合征 (DS)、Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 和结节性硬化症 (TSC) 的治疗。本研究对数据库进行全面检索，包括评估 CBD 在癫痫患者中治疗效果的随机对照试验 (RCT)，进行系统评价和荟萃分析评估了口服 CBD 对于以上三种疾病治疗的整体临床潜力，重点关注接受高度纯化的口服 CBD (Epidiolex, 10 - 50 mg/kg/天) 的治疗长达 16 周的患者 RCT。按照癫痫综合征以及是否同时服用 CBD 和氯巴占进行了亚组分析，本研究的主要结

局是癫痫发作频率减少、50% 药物反应比例的差异、不良事件以及与联合治疗药物氯巴占之间的相互作用。在所筛选的 1183 篇文章中，我们纳入了 6 项符合纳入标准的 RCT。所有研究均被认为偏倚风险较低。在汇总分析中，发现 CBD 治疗与安慰剂相比更有效 (OR = 2.45, 95% CI = 1.81-3.32, $p < 0.01$)。按癫痫综合征进行了亚组分析，分别得出了在 DS 患者 (OR = 2.26, 95% CI: 1.38-3.70)、LGS 患者 (OR = 2.98, 95% CI: 1.83-4.85) 和 TSC 患者 (OR = 1.99, 95% CI = 1.06-3.76) 中使用 CBD 治疗使癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 。与安慰剂相比，CBD 与腹泻、嗜睡和镇静 (OR = 1.81, 95% CI = 1.33-2.46) 以及任何严重不良事件 (OR = 2.86, 95% CI = 1.63-5.05) 的发生增加有关。其他因素，包括 CBD 剂量、与氯巴占联合治疗，在癫痫发作的控制情况和副作用的出现率上影响较大。总体而言，该研究表明，CBD 无论是作为单独治疗还是与氯巴占联合治疗，它对于控制 DS、LGS 和 TSC 引起的癫痫发作都非常有效，同时具有较小的副作用。在未来有必要对于 CBD 作用、药物相互作用评估和治疗管理指南进行进一步的药效学的研究。

3. 大麻二酚用于早期癫痫发作治疗的临床前疗效

Preclinical efficacy of cannabidiol for the treatment of early-life seizures

DOI: 10.1007/s43440-022-00413-9

Eric Witherspoon, Sean Quinlan, Patrick A Forcelli

背景：许多早期癫痫发作的患者对一线治疗效果不佳，给早期治疗带来独特的挑战。由于目前一线抗癫痫药物 (ASDs) 在疾病早期具有耐药性，新的治疗方法应运而生，大麻二酚 (CBD) 便是其中一种。虽然在成人癫痫模型中研究较多，但在幼龄期动物中研究较少。在此，我们评估了 CBD 在幼龄期啮齿类动物癫痫模型中的疗效。

方法：对犬进行 CBD (1, 10, 50, 100, 200 mg/kg) 预处理，并使用两种成熟的抗癫痫筛查模型评估其抗癫痫效果——戊四唑 (PTZ) 和最大电击 (MES) 模型。我们对出生后 P7 日和 P21 日大鼠的进行药效评估。

结果：在 PTZ 模型中，CBD 延缓了青春期大鼠的癫痫发作，但对新生大鼠没有影响。相比之下，在 MES 模型中高剂量的 CBD 减少了新生和青春期大鼠的癫痫发作的持续时间。CBD 在两个模型中表现出一致的轻微的疗效。

结论：与年轻动物相比，CBD 对年龄较大的动物疗效增加，产生了年龄、模型和剂量依赖性的癫痫抑制。这些数据表明新生儿癫痫 (以 P7 期的治疗为模型) 可能对 CBD 反应较差。同时，与部分运动性癫痫相比，CBD 对强直性癫痫发作更有效。

4. 大麻酚经人细胞色素 P450s 产生的代谢物具有生物活性

Metabolites of Cannabigerol Generated by Human Cytochrome P450s Are Bioactive

DOI: 10.1021/acs.biochem.2c00383

Pritam Roy, David G Dennis, Mark D Eschbach, Shravanthi D Anand, Fengyun Xu, Jonathan Maturano, Judith Hellman, David Sarlah, Aditi Das

植物大麻素大麻酚 (CBG) 是许多大麻素的主要生物合成前体, 包括 Δ^9 -四氢大麻酚 (THC) 和大麻二酚 (CBD)。CBG 对健康有益且无精神活性作用, 目前被越来越多地使用, 但其在人类细胞色素 P450s (CYP) 中的代谢作用基本未知。在此, 我们全面描述了体外和体内 CYP P450 介导的 CBG 代谢研究, 包括基于液相色谱-串联质谱的初级代谢位点确定、合成验证和使用靶向质谱的动力学行为。研究表明 cyclo-CBG (最近分离的一种植物大麻素) 是由选定的人类 CYP P450s (CYP2J2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8 和 CYP2C9) 迅速形成的主要代谢物。此外, CBG 的小鼠体内研究也支持 cyclo-CBG 是主要代谢物。光谱结合研究以及在 P450s 活性位点上靠近血红素的 CBG 分子的对接和建模证实了这些观察结果, 指出 CBG 代谢在戊烯基链上的首选位点选择性高于其他位置。重要的是, 我们发现 CBG 及其氧化的 CBG 代谢产物减轻了 LPS 刺激下 BV2 小胶质细胞的炎症反应。总之, 结合酶学研究、质谱分析和化学合成分析的结果, CBG 被认为可被人类 CYP P450s 快速代谢形成具有生物活性的氧化代谢物。

5. 大麻二酚在儿童和成人难治性癫痫治疗中的临床证据

Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies

DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114237

Doodipala SambaReddy.

目前, 我们需要新的和有效的抗癫痫药物来治疗难治性和罕见的癫痫。从大麻植物中获得的大麻素具有悠久的医疗用途, 包括用于治疗神经系统疾病。2018 年, 美国食品和药物管理局批准了第一个植物性大麻素: 大麻二酚 (cannabidiol, CBD), 现应用于三种罕见的发育性和癫痫性脑病相关的严重发作: Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征和结节性硬化综合征。CBD 在实验模型和癫痫患者中的疗效已被广泛证实。在随机临床试验中, 高度纯化的 CBD 在儿童和成人的难治性癫痫发作中表现出显著的疗效和可接受的安全性。尽管 CBD 在人体中的抗癫痫机制尚未被完全阐明, 但在临床前研究中发现包括非大麻素途径在内的多模式机制。除了抗癫痫作用外, CBD 还具有强大的抗炎和神经保护活性。本文简明地概述了 CBD 的治疗方法和临床基础, 强调了 CBD 对治疗难治性和其他罕见的癫痫发作中的临床效用。CBD 已被证明是一种安全有效的抗癫痫药物, 对多种发作类型有效, 包括儿童起病的严重癫痫发作。但 CBD 也存在许多阻止其广泛应用的风险因素, 包括对药效学、暴露-反应关系、复杂的药代动力学与药物相互作用、不良反应风险的认知, 以及专家治疗指南的缺乏。这些科学问题需要通过进一步的研究来解决。

6. 被 FDA 批准的大麻二酚用于控制颞叶癫痫和复杂局灶性发作病情进展的效果

Efficacy of the FDA-approved cannabidiol on the development and persistence of temporal lobe epilepsy and complex focal onset seizures

DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114240

Reddy DS, Mbilinyi RH, Ramakrishnan S.

尽管癫痫研究取得了许多进展，但近 30%的癫痫患者仍难以通过当前的抗癫痫药物（ASM）得到症状的控制。大麻二酚（CBD）最近被批准用于儿童难治性癫痫的治疗，但在成人癫痫发生（epileptogenesis）和局灶性发作中的作用尚未被广泛研究。在这项研究中，我们使用人类颞叶癫痫的小鼠点燃模型，研究了 FDA 批准的 CBD 在控制癫痫发生和复杂局灶性发作中的效能；同时评估了 CBD 与其他 ASM 的联合方案的效果。两个主要的结果指标是疾病治疗和全面性癫痫的控制。在癫痫发生的研究中，CBD 在减弱模型点燃过程中具有显著作用，行为和电描记癫痫活动呈剂量依赖性下降。在保留性研究中，先前用 CBD 治疗的小鼠总体癫痫发作负担显著降低，提示疾病改善。在一项完全点燃的癫痫研究中，CBD 对全面性癫痫（ED50, 52 mg/kg, i.p.）产生了快速和非典型的 U 型剂量依赖性保护作用。在一项时间过程研究中，CBD 在注射后 1 小时内表现出最强的保护作用，4 小时内呈双相反应下降。在药物联合治疗的研究中，CBD 与咪达唑仑和加奈素酮联合使用时产生协同/叠加的保护作用，但与噻加宾合用时无效，提示 CBD 作为 ASM 的添加治疗具有很强的潜力。此外，CBD 的保护作用与运动和功能损害无关。这些临床前发现证明了 CBD 在控制成人复杂局灶性发作方面的潜力。

7. 大麻二酚在癫痫发作性疾病的处方管理：由专业药剂师进行初始药物间相互作用的管理

Prescription cannabidiol for seizure disorder management: Initial drug-drug interaction management by specialty pharmacists

DOI: 10.1093/ajhp/zxac155

Dial H, Owens W, DeClercq J, Choi L, Zuckerman AD, Shah NB, Johnson K.

目的：描述大麻二酚（CBD）治疗开始时药物间相互作用（DDI）的现状、类型和管理。

方法：我们对 2019 年 1 月至 2020 年 4 月从医学中心神经科门诊开具 CBD 进行癫痫发作管理的患者进行了一项单中心回顾性研究。若患者入组 CBD 临床试验或中心的专业药房未完成保险批准或药物履行过程则将被排除。主要结局是开具 CBD 处方时确定的 DDI 数量、类型和管理。

结果：在纳入的 136 例患者中，109 例（80%）在基线检查时发现存在 DDI。在 260 个 DDI 中，71%（n=184）与药效学相关，29%（n=76）与药代动力学相关。检测到的 260 例 DDI 的管理包括仅咨询（89% [n=232 次交叉反应]）、停用具有交互作用的制剂（9% [n=22 次交叉反应]）和调整交互作用制剂的剂量（2% [n=6 次交叉反应]）。氯巴占是最常见的相互作用药物（n=63, 24%），丙戊酸占 DDI 的 10%（n=26）。人群主要为白人（n=115, 85%）、18 岁及以下（n=92, 68%）、合并 Lennox-Gastaut 综合征的 CBD 适应证的患者（n=117, 86%）。

结论：本研究对于综合专业药师在确定和管理开始使用处方 CBD 的患者的初始 DDI 方面可发挥作用方面提供了新信息。

布立西坦

1. 布立西坦作为严重的药物难治性癫痫患儿的添加治疗：来自意大利的真实世界证据

Brivaracetam add-on treatment in pediatric patients with severe drug-resistant epilepsy: Italian real-world evidence

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.10.001

Russo A, Pruccoli J, Cesaroni CA, Belotti LMB, Zenesini C, Bonanni P, Boni A, Cesaroni E, Coppola G, Cordelli DM, Danieli A, Mancardi MM, Marchese F, Matricardi S, Messina T, Nocera GM, Operto FF, Pellino G, Reina F, Vanadia F, Verrotti A, Striano P.

目的：研究布立西坦（BRV）作为严重的药物难治性癫痫患儿的添加治疗的有效性和耐受性，并分析了相关的预后因素。

方法：这项意大利多中心回顾性观察研究共纳入 45 例严重的药物难治性癫痫儿。患者均接受至少 1 个月的 BRV 治疗，随访时间 > 6 个月，分别在 T0（基线，最初服用 BRV）和 T1（开始服用 BRV 后 6 个月）进行人口统计学、临床和治疗方案的评估。药物有效定义为癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 。比较了药物反应者和药物无反应者间的差异，以评估潜在的预后因素。

结果：共纳入了 45 例患者（男性 28 例，平均年龄 12.4 ± 4.4 岁）（局灶性癫痫 14 例；全面性癫痫 2 例；癫痫性脑病 29 例）。在 T1 时，19/45 例患者（42.2%）对药物有反应（癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ ），其中 4 例患者（8.9%）癫痫发作减少 $\geq 75\%$ ，2 例患者（4.4%）达到无癫痫发作。首发癫痫年龄大于 12 月龄（ $p = 0.001$ ）、癫痫病程 ≤ 6 年（ $p = 0.036$ ）和基线时癫痫发作频率较低（ $p = 0.008$ ）是与更好的临床预后显著相关的一些因素。人口统计学、癫痫类型/病因、智力障碍或治疗方案在两组间没有显著差异。在 T1 时，21 例患者（46.6%）停用 BRV，主要是由于缺乏疗效（13 例受试者；28.9%）和出现不良事件（8 例患者；17.8%）。

结论：布立西坦对严重的药物难治性癫痫患儿是一种有效且耐受的治疗方法，尤其是在首发癫痫年龄大于 12 月龄、癫痫病程 ≤ 6 年、BRV 治疗前基线癫痫发作频率较低的情况下。在未来仍需要进一步的对照研究来证实药物的有效性和耐受性。

2. 布立西坦用于成人药物难治性癫痫患者治疗的临床调查——来自一家三级医疗中心的数据

Retention of brivaracetam in adults with drug-resistant epilepsy at a single tertiary care center

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108868

Green SF, Hare N, Kassam M, Rugg-Gunn F, Koeppe MJ, Sander JW, Rajakulendran S.

简介：布立西坦（BRV）已获准作为局灶性癫痫的辅助治疗药物。本研究描述了在英国一家大型三级医疗中心使用 BRV 的临床经验。

方法：对 2015 年 7 月至 2020 年 7 月期间开始服用 BRV 的成人患者进行随访，直至他们终止服用 BRV 或随访至 2021 年 9 月。我们记录下所有患者的癫痫综合征、癫痫持续时间、癫痫发作类型、同时伴随服用和既往服用的抗癫痫药物 (ASM)、BRV 剂量、疗效和副作用。药物疗效分为暂时性 (至少三个月有效) 或持续性无癫痫发作 (直至最后一次随访)、癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 或其他方面的改善 (例如, 无惊厥发作或无日间癫痫发作)。使用 Kaplan-Meier 生存分析评估了布立西坦的保留情况。

结果：共 200 例患者接受了 BRV 治疗，其中 81% 被诊断为局灶性癫痫。平均 (四分位距 [IQR]) 随访时间为 707 (688) 天，剂量范围为每日 50-600 mg。既往服用 ASM 种类的平均值 (IQR) 为 6.9 (6.0)，同时伴随服用的 ASM 种类平均值为 2.2 (1.0)。188 例患者 (94%) 曾停用左乙拉西坦 (LEV)，主要是由于副作用。13/200 例患者 (6.5%) 在治疗期间至少六个月无癫痫发作，46/200 例患者 (23%) 在治疗期间至少六个月以上癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 。6 个月时的 BRV 保留率为 83%，12 个月时为 71%，36 个月时为 57%。大部分因副作用 (38/75, 51%) 或缺乏疗效 (28/75, 37%) 而停 BRV。同时服用卡马西平会显著增加因副作用而停用 BRV 的风险比 ($p = 0.006$)。最常见的副作用是情绪低落 (20.5%)、疲劳 (18%) 和攻击性行为 (8.5%)。相比之下，这些副作用在同一患者服用 LEV 时更普遍 (情绪低落, 59%; 攻击性行为, 43%)。智力障碍是出现行为副作用的风险因素 ($p = 0.004$)，先前就存在的情绪障碍则会显著增加进一步情绪低落的可能性 ($p = 0.019$)。

结论：布立西坦在较宽的剂量范围内对各种类型的药物难治性癫痫均有效，但在 LEV 耐受性差而更换药物的患者中 BRV 疗效不如 LEV。BRV 没有新的耐受性问题，但有 77% 的服用 BRV 期间出现副作用的患者在服用 LEV 期间也会出现类似的副作用。

3. 基于生理学的布立西坦药代动力学模型及其与利福平之间基于 CYP2C19 表型的相互作用

Physiologically based pharmacokinetic modeling of brivaracetam and its interactions with rifampin based on CYP2C19 phenotypes

DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106258

Yang H, Yang L, Zhong X, Jiang X, Zheng L, Wang L.

布立西坦 (BRV) 是第三代抗癫痫药物 (AED)，主要通过酰胺酶水解和 CYP2C19 介导的体内羟基化进行药物代谢。本研究利用基于生理学的药代动力学 (PBPK) 模型来探索 BRV 的药代动力学以及 BRV 与 CYP2C19 诱导剂利福平 (RIF) 之间基于 CYP2C19 遗传多态性的药物相互作用。通过调整催化速率常数 (k_{cat})，在普通人群和具有不同 CYP2C19 表型的个体中建立了 BRV 的 PBPK 模型，并通过观察到的临床数据对该模型进行了验证。然后通过推算该模型来预测具有不同 CYP2C19 表型的个体其 BRV 稳态血浆浓度，无论是否同时服用 RIF。这一模型充分展示了在上述人群中的 BRV 暴露情况，与纯合快代谢者 (EMs) 相比，在杂合快代谢者 (hEM) 中该模型所预测的曲线下稳态面积 (AUC_{T-ss}) 增加了 20%，在慢代谢者 (PMs) 中则增加了 55%。当同时服用 RIF 时，在 EMs 中该模型预测的药物相互作用 (DDI) 的幅度最大，而在 PMs 中 BRV 的暴露变化最小。参考治疗药物监测 (TDM) 的推荐浓度。由此可见，无论 CYP2C19 多态性如何以及是否与 RIF 同时给药，当前 BRV 的临床维持剂量都是可以接受的。

4. 基于 CYP2C19 表型的布立西坦生理药动学模型及其与利福平的相互作用

Physiologically based pharmacokinetic modeling of brivaracetam and its interactions with rifampin based on CYP2C19 phenotypes

Doi:10.1016/j.ejps.2022.106258

Yang H, Yang L, Zhong X, Jiang X, Zheng L, Wang L.

布瓦西坦(BRV)是一种第三代抗癫痫药物(AED),主要通过酰胺酶水解和CYP2C19介导的体内羟基化代谢.本研究利用基于生理学的药代动力学(PBPK)模型,基于CYP2C19基因多态性,探索BRV的药代动力学以及BRV与CYP2C19诱导剂利福平(RIF)之间的药物相互作用.通过调整催化速率常数(kcat)在普通人群和具有不同CYP2C19表型的个体中开发了BRV的PBPK模型,并通过观察到的临床数据验证了该模型.然后将该模型外推以预测具有不同CYP2C19表型的个体中BRV稳态血浆浓度,无论是否联合使用RIF.开发的模型充分描述了上述人群中的BRV暴露情况.与纯合子广泛代谢者(EMs)相比,预测的曲线下面积(AUC_{T-ss}) 在杂合子广泛代谢者(hEM)中增加20%,在弱代谢者(PMs)中增加55%.当与RIF共同给药时,该模型预测EM中药物-药物相互作用(DDI)的最显著幅度,而BRV的暴露变化在PM中最小.参考治疗药物监测(TDM)的推荐浓度,我们得出结论,无论CYP2C19多态性和与RIF的共同给药如何,BRV的当前临床维持剂量都是可以接受的。

吡仑帕奈

1. 欧洲吡仑帕奈类的现实有效性和安全性: 范围评述

The real-world effectiveness and safety of perampanel in Europe: A scoping review

Doi:10.1016/j.yebeh.2022.108777

Estévez-María JC, Garamendi-Ruiz I

为了表征吡仑帕奈在欧洲临床使用期间的现实世界有效性和安全性,我们对欧洲青少年(年龄≥12岁)或成年人在特发性全身性癫痫的情况下规定吡仑帕奈用于局灶性癫痫或原发性全身性强直-阵挛性癫痫发作的现实世界研究进行了结构化的文献检索和范围评估,发表于2016年1月至2021年7月。我们在3608名患者中确定了29项相关研究(20项回顾性研究和9项前瞻性研究),中位研究时间为12个月。大多数患者(76.1%)在使用吡仑帕奈时接受两种或两种以上的抗癫痫药物治疗。维持剂量范围从2至16毫克/天(最常见的是6毫克/天)。12个月的保留率为46%至90.5%(中位数为71.1%)。在吡仑帕奈期间无癫痫发作的患者比例从1.8%到84.6%不等,但在患者平均接受≥5次ASD的研究中一直低于20%,在患者平均接受<5

次 ASD 的研究中高于 20%。在吡仑帕奈期间癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 的患者比例从 20.0% 到 85.7% 不等。在所有研究中，不良事件(AE)的发生率从 18.2% 到 67.4% (中位数 37.1%)，由于 AE 而中止的发生率从 6.2% 到 56% (中位数 12.5%)。在英国的研究中，停药率往往高于意大利或西班牙的研究。最常见的个体不良事件是头晕/眩晕(中位发病率 13.7%)，嗜睡(中位数 11.9%)，攻击性(中位数 9.8%)，易怒性(中位数 9.1%)和认知缺陷(中位数 7.0%)。不良事件的总发生率与吡仑帕奈剂量、吡仑帕奈血浆水平或伴随药物的数量无关。我们对欧洲吡仑帕奈观察性研究的全球综述提供了证据，表明这种药物在一系列国家、患者和环境的临床实践中是有效和安全的。

2. 吡仑帕奈在亚洲老年癫痫患者中的最佳应用:专家意见

Optimal Use of Perampanel in Elderly Asian Patients with Epilepsy: Expert Opinion Therapeutics and Clinical Risk Management

Doi:10.2147/TCRM.S371396

Huang CW, Boonyapisit K, Gunadharm S, Casanova-Gutierrez J, Jin L, Nayak D, Akamatsu N.

老年人癫痫的治疗仍然复杂，主要是由于与衰老相关的因素。在这一人群中，治疗实践正日益转向使用新一代抗癫痫药物(ASMs)，因为与较老的药物相比，这些药物通常具有更好的耐受性和安全性。吡仑帕奈是一种新型 ASM，具有广谱疗效和良好的安全性。然而，由于缺乏信息和使用经验，吡仑帕奈在亚洲真实世界老年人中的处方尚未得到优化。该地区的一组癫痫专家召开了一系列虚拟会议，分享了他们的经验，并讨论了关于老年患者使用吡仑帕奈的建议，包括剂量优化、开始治疗时的考虑因素以及管理不良事件和最大限度提高耐受性的策略。本文总结了吡仑帕奈在老年癫痫患者中的关键临床和真实证据，并总结了优化吡仑帕奈在亚洲老年癫痫患者中的应用的专家意见，为临床医师应对治疗启动和耐受性方面的挑战提供实践指导。

苯巴那酯

1. 苯巴那酯在西班牙治疗成人耐药性癫痫局灶性发作的经济合理价格的确定

Determination of the economically justifiable price of cenobamate in the treatment of focal-onset seizures in adult patients with drug-resistant epilepsy in Spain

DOI: 10.1080/14737167.2022.2107507

Ángel Calleja M, Navarro A, Serratosa JM, Toledo M, Villanueva V, Subías Labazuy S, GilA.

目的：与第三代抗癫痫药物相比，在西班牙耐药性癫痫 (DRE) 成人患者局灶性癫痫发作 (FOS) 的治疗中，确定苯巴那酯的经济合理价格 (EJP) 成为高性价比的替代药物。

方法：采用成本-效果分析方法，比较苯巴那酯与布瓦西坦、吡仑帕奈、醋酸艾司利卡西平和拉考沙胺的优劣。马尔可夫模型模拟了 60 年时间范围的治疗途径。确定每种健康状态的有效性和质量调整生命年 (QALYs)，以及与治疗相关不良事件相关的效用。医疗资源的获取成本和使用情况来自于已发表的文献和专家意见。苯巴那酯的 EJP 的基本情况是应用支付意愿 (WTP) 阈值为 21000 欧元/QALY。在不同的阈值下进行分析，包括主要价格情景。通过敏感性分析评估结果的稳健性。

结果：基本情况表明，苯巴那酯的每日 EJP 为 7.30 欧元，对于 21,000 欧元/QALY 的阈值来说是划算的。每日 5.45 欧元的价格使苯巴那酯成为所有治疗替代方案中的主导药物，为国家卫生系统 (NHS) 节省了成本。

结论：与第三代 ASM 相比，苯巴那酯治疗临床效益增高。在基础病例中，EJP 可能是西班牙 DRE 成人患者 FOS 辅助治疗的高性价比的选择。

2. 抗癫痫药苯巴那酯 (YKP3089) 对认知和行为的影响及其潜在的突触和细胞机制

Cognitive and behavioral effects of the anti-epileptic drug cenobamate (YKP3089) and underlying synaptic and cellular mechanisms

DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109292

Song WS, Cho YS, Oh SP, Yoon SH, Kim YS, Kim MH.

抗癫痫药物是癫痫发作的主要治疗手段，辅助治疗被广泛用于对首个单一疗法无效的癫痫患者。新开发的抗癫痫药物苯巴那酯 (YKP3089) 作为一种辅助治疗改善了难治性局灶性癫痫患者的发作情况。苯巴那酯通过多个靶点降低神经元兴奋性，包括 GABA A 受体 (GABAARs) 和电压门控钠通道。但它对大脑功能和突触可塑性的影响尚不清楚。在这里，我们探索了苯巴那酯对行为、突触和细胞表现的影响。苯巴那酯在小鼠中影响多种物体识别、物体位置记忆和 Morris 水迷宫表现。苯巴那酯通过延长抑制性突触后电流 (IPSC) 的衰减来增强抑制性突触后电位，而不影响突触前 GABA 的释放或 IPSC 的峰值振幅。此外，苯巴那酯通过降低 Schaffer 侧支的兴奋性来抑制海马兴奋性突触的传递，并干扰长期增强的诱导。苯巴那酯引起的神经元兴奋性降低与动作电位阈值升高相关，且动作电位阈值在重复放电过程中逐渐升高，表明神经元钠电流的活动依赖性调节。在 GABA 能神经传递兴奋性冲动的条件下，苯巴那酯抑制了神经元兴奋性，并迅速增强了成人和新生儿小鼠海马体真核生长因子 2 的磷酸化。总的来说，这些结果表明，苯巴那酯对钠电流和 GABAAR 介导的突触反应的联合作用降低了神经元的兴奋性。在 GABA 能神经传递为兴奋性的条件下，苯巴那酯抑制了神经元兴奋性，并迅速增强了成年和新生小鼠海马真核延伸因子 2 (eukaryotic elongation factor 2) 的磷酸化。这些结果表明苯巴那酯对钠电流和 GABA 受体介导的突触反应的联合作用导致神经元兴奋性降低

3. 苯巴那酯对癫痫患者认知的影响

Effects of cenobamate on cognitive performance of epilepsy patients

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.10.004

Schuetz E, Wagner K, Metternich B, Papadopoulou G, Kravalis K, Heers M, Martínez-Lizana E, Castillo-Rodriguez M, Altenmüller DM, Schulze-Bonhage A, Hirsch M.

目的：苯巴那酯（CNB）是一种用于治疗成人局灶性癫痫的新型抗癫痫药物（ASM）。虽然 CNB 的疗效在临床对照试验中得到证实，但其对认知的影响尚不清楚。ASM 对认知的不良反应影响生活质量和药物保留率。因此，我们研究了 CNB 作为辅助治疗是否与认知表现变化有关。

方法：采用观察性研究方法对 CNB 的疗效和耐受性进行研究。50 例 18 - 71 岁的耐药局灶性癫痫患者（median = 37.5 岁）在 CNB 达到第一个目标剂量前（T0）和之后（通常是三个月后）（T1）进行测试。认知表现使用 EpiTrack©进行评估（一种对注意力和执行功能变化敏感的筛选工具）。

结果：CNB 在 T1 时的中位剂量为 125 mg/天（范围：50 - 250 mg/天）。大多数患者同时使用 2-3 种 ASM。从 T0 到 T1，72% 的患者个体测试分数保持稳定，16% 的患者显著改善，12% 的患者显著恶化。总体在 EpiTrack 评分上有显著改善（ $p < 0.01$ ）。从 T0 到 T1，EpiTrack 表现的变化与 CNB 剂量、总药物负荷的变化或癫痫发作频率的降低无关。

结论：大部分患者的认知功能稳定或改善。因此初步证据表明，对于大多数患者来说，CNB 辅助治疗与认知副作用风险增加无关。这些发现需要在包含大样本的对照试验中得到证实。

4. 一项治疗未控制的局灶性癫痫的三期研究的事后分析：辅助剂量的 cenobamate 可降低基线发作频率

Post hoc analysis of a phase 3 study for treatment of uncontrolled focal seizures: Adjunctive cenobamate dose and seizure reduction by baseline seizure frequency

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.107014

Aboumatar S, Biton V, Wechsler R, Ferrari L, Rosenfeld WE.

这项来自开放标签三期临床研究的研究站点（10 个符合条件的美国站点）的事后分析（ $n = 240$ ）评估了基线发作频率（3 次发作/28 天 vs ≥ 3 次发作/28 天）是否影响达到 100% 发作减少所需的 cenobamate 平均剂量、治疗持续时间和应答率。未控制的局灶性癫痫患者服用稳定剂量的 1-3 抗癫痫药物后，每隔 2 周苯巴那酯增加剂量至 12 周（12.5、25、50、100、150、200 mg/天）。在维持阶段允许进一步增加到两周增加 50 mg 直至加至 400 mg/天。符合条件的患者需要在 $\geq 85\%$ 的研究时间内拥有一致的原始发作和高质量数据，并在 2019 年 9 月 1 日或末次随访时对数据进行评估。240 例患者中有 127 例（52.9%）在基线时每 28 天发作 < 3 次，113 例（47.1%）在基线时每 28 天发作 ≥ 3 次。在随访结束时仍在服用苯巴那酯的患者中（ $n = 177$ ）有 51%（90/177）和 49%（87/177）在基线时每 28 天发作 < 3 次和 ≥ 3 次，药物保留率为 73.8%（177/240），这些患者的中位研究时间为 32.9 个月（范围 22.1-43.0 个月）。33.9% 的患者（60/177）在随访结束时 ≥ 12 个月的时间内实现了 100% 的癫痫减少，基线时 < 3 次和 ≥ 3 次/28 天的患者分别为 44.4% 和 23.0%。无论基线发作频率如何，维持期 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和 $\geq 90\%$ 的反应

率相似（分别为 81%、62%和 43%）。持续服用苯巴那酯的患者平均 \pm SD 剂量为 254.0 ± 82.1 mg/day，基线时发作 < 3 次和 ≥ 3 次的患者的平均值分别为 237.9 ± 78.1 mg/day 和 270.7 ± 83.1 mg/day。在随访时间 ≥ 12 个月癫痫 100% 减少的患者中（ $n = 60$ ），基线时 < 3 次和 ≥ 3 次癫痫发作/28 天的患者，苯巴那酯的平均剂量分别为 226.4 ± 75.4 mg/天和 255.1 ± 93.7 mg/天。目前的数据表明，无论基线发作频率如何，苯巴那酯均有效，两组都有大量的患者达到 100%的发作减少。在基线时癫痫发作频率较低和较频繁的患者中，更大比例的患者达到了无癫痫发作，这表明与癫痫发作频率较高的患者相比，这些患者在使用较低剂量的苯巴那酯时可能达到 100% 癫痫发作减少。根据基线发作频率分层的患者中，苯巴那酯的剂量略有差异（ ~ 30 mg/天）。未来的分析需要确定更频繁发作的患者是否需要更高剂量的苯巴那酯来实现无发作

拉莫三嗪

1. UHPLC-MS/MS（超高效液相色谱-串联质谱法）同时测定癫痫患者血浆中拉莫三嗪、拉莫三嗪 N2-葡萄糖醛酸苷和拉莫三嗪 N2-氧化物

Simultaneous determination of plasma lamotrigine, lamotrigine N2-glucuronide and lamotrigine N2-oxide by UHPLC-MS/MS in epileptic patients.

DOI: 10.1016/j.jpba.2022.115017

Yang H, Zhang D, Mei S, Zhao Z.

拉莫三嗪（LTG）及其代谢产物的血药浓度存在较大的个体差异。建立了一种用 UHPLC-MS/MS 同时测定拉莫三嗪、拉莫三嗪 N2-葡萄糖醛酸苷（LTG N2-GLUC）、拉莫三嗪 N2-氧化物（LMG N2-O）的方法，并应用于 58 份血浆样品。LTG 的离子转变为 m/z $256.0 > 144.9$ ，LTG N2-GLUC 转变为 $432.1 > 256.0$ ，LTG N2-氧化物转变为 $272.2 > 241.9$ ，LTG-13C3（内标）转变为 $259.1 > 144.8$ 。流速为 0.4 mL/min，运行时间为 3 min。LTG 和 LTG N2-GLUC 的校准范围为 $0.025 - 2$ mg/L，LTG N2-氧化物的校准范围为 $0.000625 - 0.05$ mg/L。对于所有的分析，日内和日间偏差和不精确度分别为 $-11.7\sim 5.7\%$ 和小于 14.3% ，内部标准归一化回收率和基质因子分别为 $91.7 - 101.5\%$ 和 $98.1 - 110.1\%$ ， $CV < 13.7\%$ 。空白血浆 10 倍和 20 倍稀释对分析没有影响。所有分析物在室温下 8 小时、 -80°C 下 80 天和 3 个冻融循环后均在血浆中保持稳定。单药治疗组 LTG N2-GLUC/LTG 比值为 0.44 。与丙戊酸共给时，该比值降至 0.17 ，而与酶诱导剂共给时，该比值升高至 0.82 。该方法适用于同时测定人血浆中 LTG、LTGN2-GLUC 和 LTG N2-氧化物。

2. 在全复制交叉生物等效性研究中，仿制拉莫三嗪缓释片与新型药物具有生物等效性

Generic lamotrigine extended-release tablets are bioequivalent to innovator drug in fully replicated crossover bioequivalence study

DOI: 10.1111/epi.17438

Fang L, Li Z, Kinjo M, Lomonaco S, Zheng N, Jiang W, Zhao L.

目的：拉莫三嗪是一种常用的抗癫痫药物。FDA 资助的临床研究证明仿制的拉莫三嗪速效释放 (IR) 产品在癫痫患者中的生物等效性 (BE)。考虑到控释系统的复杂性和受试者体内药代动力学的差异，为了解决拉莫三嗪缓释片仿制品的潜在担忧，开展了本次前瞻性研究，用于评估 i) 在健康受试者的完全重复研究设计中拉莫三嗪缓释片仿制品和品牌产品的生物等效性；ii) 这种完全重复的研究设计和 WSV 数据是否能够更好地支持拉莫三嗪缓释片的仿制批准。

方法：采用开放标签、单剂量、2 次治疗、4 个周期、2 个序列、完全复制交叉生物等效性的研究方法，对 30 名健康受试者进行了拉莫三嗪仿制片与品牌的拉莫三嗪 XR 片剂 (200 mg) 在喂养条件下的对比研究。药代动力学 (PK) 图谱是基于长达 144 小时的密集血液采样生成的。

结果：两种产品的 C_{max}、AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 相近，而 T_{max} 中位值有差异，仿制品为 10 h，品牌产品为 22 h。PK 指标的 WSVs 较小 (约 8% 的 C_{max} 和约 6% 的 AUC)，两种产品之间相似。PK 模拟预测了两种产品在稳态和品牌仿制转换后的等效 PK 测量值 (转换第一天除外)。无严重不良事件报告。

意义：在健康受试者的完全复制生物等效性研究设计中，仿制的拉莫三嗪缓释片显示了和品牌产品一样的生物等效性，支持了双向交叉研究设计在证明仿制拉莫三嗪缓释片的生物等效性和对品牌产品的替代作用的充分性。

左乙拉西坦

1. 左乙拉西坦与奥卡西平单药治疗新诊断的局灶性癫痫的系统综述和荟萃分析

Levetiracetam versus Oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis

DOI: 10.1002/brb3.2779

Kharel S, Ojha R, Khanal S.

目的：比较左乙拉西坦与奥卡西平单药治疗新诊断局灶性癫痫的疗效和安全性。

方法：我们搜索了 PubMed、Cochrane 图书馆、EMBASE 和谷歌 Scholar 从 2000 年 1 月 1 日到 2022 年 5 月 11 日，无语种限制，以及 ClinicalTrials.gov 网站和世界卫生组织国际对照试验注册平台。我们汇总了疗效和安全性结果的风险比 (RR) 和相应的 95% 可信区间 (95% CI)。使用 Cochrane 协作网的工具评估纳入试验的质量。

结果：两项随机对照试验共纳入 574 例新诊断的局灶性癫痫患者 (LEV 组 282 例，OXC 组 292 例)。LEV 组与 OXC 组在第 24 周时实现癫痫无发作 (seizure free) 的效果上无显著差异 (RR: 0.81; 95% CI: 0.62-1.05, p = 0.11)。由于不良事件 (AE) 导致停药的汇总结果上也无显著差异 (RR: 0.87; 95% CI: 0.34-2.23, p = 0.77)。两项试验中常见的不良事件为头晕、头痛、皮疹、嗜睡和鼻咽炎，无药物相关死亡的报道，严重不良事件较少。

结论：LEV 在第 24 周的癫痫无发作和成人中因 AE 引起的停药率方面并不低于 OXC，但仍缺乏长期治疗数据，需要未来的多中心双盲随机对照试验和现实世界的研究来证实。

2. 癫痫孕妇中左乙拉西坦浓度与发作频率的关系

Association of Levetiracetam Concentration With Seizure Frequency in Pregnant Women With Epilepsy

DOI: 10.1212/WNL.000000000201348

Bsc MS, Wegner I, Edens M, Wammes-Van Der Heijden E, Touw D, Horst PT.

背景：孕妇癫痫的药物治疗需要权衡母亲和胎儿的风险。目前认为左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 是较为安全的，因为它具有低致畸潜能，并且与其他抗癫痫药物 (anti-seizures drugs, ASMs) 无明显药物相互作用。最近的研究表明，由于基于生理学的药代动力学变化，妊娠期间 ASM 浓度下降。在本研究证实了妊娠期间 LEV 血药浓度下降，并探讨了妊娠期低 LEV 水平的影响，制定妊娠期低 LEV 血药浓度的目标值。

方法：对使用 LEV 的妊娠患者进行回顾性队列研究。每月通过静脉穿刺或干血点法采集血样。在受孕前至少 6 个月和妊娠的每个月测定抗癫痫药物的血药浓度。从患者的癫痫日记中获得妊娠期癫痫发作频率和抗癫痫药物剂量。患者被分为两组：癫痫缓解组和非缓解组，前者为末次癫痫发作在妊娠前 12 个月以上，后者为 12 个月内有癫痫发作。

结果：我们发现 29 例妊娠患者在整个妊娠期间每月的血药浓度/剂量比均降低。在非癫痫缓解组中，LEV 浓度降低与发作频率增加相关 ($p = 0.022$)，其灵敏度和特异度之和最高的截断值为 0.466。

结论：综上所述，建议对所有服用 LEV 的孕妇进行药物浓度监测，因 LEV 浓度在妊娠大部分时间内均显著降低。但 LEV 浓度下降仅与妊娠前 1 年内有癫痫发作患者的症状恶化显著相关。对于非缓解组的患者，因其具有更高癫痫发作风险，建议密切检测血药浓度，将 LEV 浓度控制在孕前浓度的 65% 以上；对于无癫痫发作的患者，建议将 LEV 的阈值控制在约为孕前浓度的 46%。

3. 左乙拉西坦与磷妥英作为成人惊厥性癫痫持续状态的二线治疗：一项多中心非劣效性随机对照试验

Levetiracetam versus fosphenytoin as a second-line treatment after diazepam for adult convulsive status epilepticus: a multicentre non-inferiority randomised control trial

DOI: 10.1136/jnnp-2022-329485

Nakamura K, Marushima A, Takahashi Y, Mochizuki M, Kimura A, Fukuda Y, Asami M, Nakamoto H, Egawa S, Kaneko J, Unemoto K, Kondo Y, Yonekawa C, Uchida M, Hoshiyama E, Yamada T, Maruo K, Ishikawa E, Matsumaru Y, Inoue Y; IENE ECT with the LIFE study group.

目的：癫痫持续状态（Status epilepticus, SE）是一种需要快速、安全控制的紧急情况。虽然磷苯妥英（fosphenytoin, FPHT）被推荐作为二线治疗，但有报道称左乙拉西坦（LEV）与 FPHT 疗效相当，但安全性更高。在此，我们比较了成人癫痫持续状态中的 LEV 和 FPHT 的疗效。

方法：一项多中心随机对照试验对急诊室中的惊厥性癫痫持续状态成年患者进行了研究。首先予地西洋给药，随后静脉注射 FPHT 22.5 mg/kg 或 LEV 1000-3000 mg。将给药后 30 分钟内癫痫发作终止率作为主要结局。

结果：共纳入 176 例癫痫持续状态成年患者（82 例 FPHT 和 94 例 LEV），其中 3 例被排除。FPHT 组 30min 内癫痫终止率为 83.8%（67/80），LEV 组为 89.2%（83/93）。比率差值为 5.5%（95% CI -4.7 至 15.7, $p = 0.29$ ）。通过 Farrington-Manning 检验证实 LEV 对 FPHT 非劣效（ $p < 0.001$ ）。两组癫痫复发率及 24 小时内插管率差异无统计学差异。FPHT 组有 3 例出现严重不良事件，LEV 组无严重不良事件（ $p = 0.061$ ）。

结论：LEV 的疗效与 FPHT 在地西洋给药后对成人癫痫持续状态的疗效相似。LEV 可与苯妥英/FPHT 共同推荐作为癫痫持续状态的二线治疗。

4. 左乙拉西坦的药物监控：高效液相色谱-紫外检测器技术的方法验证及其在病人护理中的应用

Therapeutic drug monitoring of levetiracetam: Method validation using high-performance liquid chromatography-ultraviolet detector technique and usefulness in patient care setting

DOI: 10.4103/jpgm.jpgm_467_21

Munshi RP, Vishwakarma JV, Gawde NR.

目标：建立并验证一种改良的 HPLC-UV 法测定左乙拉西坦血药浓度，并评价其在癫痫患者中的应用价值。

方法：对先前存在的 HPLC-UV 方法进行了修改，使用液相-液相萃取和反相分析 HPLC-UV 检测技术进行处理并进行方法验证。采用本研究方法对我院门诊接受药物治疗的患者的血清样本进行左乙拉西坦水平分析。对过去 6 年（2015-2020 年）的数据进行描述性分析。

结果：根据 ICH Q2 (R1) 2005 年指南对改良的 HPLC-UV 法进行验证。本试验在 1383 例患者（635 名儿童、683 名成人、40 名老年人和 25 名孕妇）中评估了预估左乙拉西坦血药浓度的有效性。520 例儿童、543 例青壮年、35 例老年患者和 9 例孕妇的血清左乙拉西坦水平均在治疗范围内。232 例左乙拉西坦血药浓度低的患者中有 112 例依从性差。在接受多药联合治疗的 641 例患者中，446 例患者的左乙拉西坦血药浓度值在治疗范围内，而 29 例患者的值高于治疗范围，166 例患者的值低于治疗范围。丙戊酸钠、苯妥英钠和卡马西平同时给药时会影响左乙拉西坦浓度。对 61 例血药浓度异常的患者调整左乙拉西坦剂量可获得更好的临床反应。913 例（82.47%）患者癫痫控制良好，136 例（58.62%）患者癫痫发作频率增加。

结论：改良的 HPLC-UV 法简便、快速、高效、可靠，可用于血清左乙拉西坦浓度的测定。

5. 妊娠期癫痫患者中左乙拉西坦的群体药代动力学情况及给药方案的优化建议

Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization of Levetiracetam in Epilepsy During Pregnancy

DOI: 10.1111/bcp.15572

Li Y, Wang ML, Guo Y, Cao YF, Zhao MM, Zhao LM.

目的: 左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 的药代动力学在妊娠期间发生显著变化。如何预估 LEV 的调整剂量以达到预想的目标浓度是一个巨大的挑战。本研究旨在建立妊娠期癫痫患者 LEV 的群体药代动力学模型, 分析影响药代动力学变化的因素, 并制定基于模型的个体化给药方案。

方法: 收集 37 例妊娠期癫痫患者在妊娠期间使用 LEV 166 个血药浓度-时间点, 用非线性混合效应模型分析 LEV 药代动力学, 并基于最终模型进行蒙特卡罗模拟优化给药方案。

结果: 妊娠期癫痫患者的 LEV 药代动力学最适合用一级吸收-消除的一室模型描述。最终模型中表观清除率 (CL/F) 的群体典型值为 3.82 L/h (95%可信区间 3.283 ~ 4.357 L/h), 相对标准误为 7.2%。孕期总体重和孕周与 LEV 的表观清除率显著相关; 孕早期至孕中期总体重从 55 kg 增加至 65 kg 时, LEV 的表观清除率增加 42.72%。蒙特卡罗模拟结果显示, LEV 给药方案应根据患者总体重和妊娠期情况进行个体化选择以最大可能地达到治疗范围。

结论: 本研究首次在妊娠期女性癫痫患者人群中开展 LEV 药代动力学研究, 其结果支持基于体重和妊娠期的给药方案, 可为进一步优化个体化给药方案奠定基础。

6. 在非手术的耐药性癫痫患儿中改良阿特金斯饮食与左乙拉西坦治疗的效果比较: 一项随机开放标签的研究

Modified Atkins diet versus levetiracetam for non-surgical drug-resistant epilepsy in children: A randomized open-label study

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.10.015

Archana, Garg D, Goel S, Mukherjee SB, Pemde HK, Jain P, Sharma S.

背景: 本研究旨在比较在抗癫痫药物基础上加用改良阿特金斯饮食 (modified Atkins diet, MAD) 或左乙拉西坦在非手术的药物难治性癫痫 (drug-resistant epilepsy, DRE) 患儿中的疗效。

方法: 在 2-12 岁患有非手术性 DRE 的儿童中进行了一项开放标签、随机对照试验。符合条件的儿童按 1: 1 的比例随机接受新增的改良阿特金斯饮食或左乙拉西坦。基线和干预后 12 周的癫痫发作频率由父母记录的癫痫发作日记确定。主要观察指标为癫痫发作比基线减少 > 50%, 同时比较不良事件发生情况, 分析方法为意向性治疗。

结果: 101 名儿童被纳入研究 (改良阿特金斯饮食组 51 例, 左乙拉西坦组 50 例)。大部分患儿为继发于脑部结构病变的混合型全面性癫痫发作, 其中 Lennox-Gastaut 综合征是最常见的电临床综合征 (46%)。与左乙拉西坦组相

比，改良阿特金斯饮食组患儿在 12 周时癫痫减少 > 50%的比例显著升高 (27/51 (52.9%) : 11/50 (22%) , $p < 0.001$)。在干预 12 周后，改良阿特金斯饮食组和左乙拉西坦组的平均癫痫发作频率较基线的变化分别为 $-47.33 \pm 39.57\%$ 和 $-31.15 \pm 32.18\%$ ($p = 0.03$)。便秘 (41.1%) 是改良阿特金斯饮食组最常见的不良反应。镇静/嗜睡 (18%) 和焦虑和易怒 (14%) 是左乙拉西坦组最常见的不良反应。

结论：研究发现，在非手术性 DRE 伴全面性发作为主的儿童中，添加改良阿特金斯饮食在 12 周时实现癫痫发作减少方面优于左乙拉西坦。虽然改良阿特金斯饮食组的不良反应发生率较高，但也是可预期的副作用。

7. 左乙拉西坦治疗新生儿惊厥的疗效：一项系统综述

Efficacy of Levetiracetam in neonatal seizures: a systematic review

DOI: 10.1080/14767058.2020.1844651

Sharma D, Hussain AM, Sharma SS.

背景：新生儿惊厥是新生儿期继发于各种病因的神经系统异常的最常见表现。苯巴比妥已被用作治疗癫痫发作的一线抗癫痫药物，但其对发育中的大脑的神经凋亡作用已引起关注。左乙拉西坦是一种新型的具有神经保护作用的抗癫痫药物，已用于成人和儿童，但在新生儿中的应用经验非常有限。近年来，许多新生儿研究探索了左乙拉西坦在新生儿惊厥管理中的作用

目标：评价左乙拉西坦治疗新生儿癫痫的疗效。

方法：本综述的文献检索是通过搜索 Cochrane 对照试验中央登记处 (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) 和其他各种电子数据库，包括 PubMed 和各种正在进行的试验和会议摘要的网站。

结果：对两项符合系统评价纳入标准的符合条件的研究进行了分析。15 项研究由于不符合纳入标准被排除在外。该两项研究的主要结果是观察 LEV 与 PB 相比在控制新生儿癫痫发作方面的效能。观察到单次负荷剂量的 LEV 后癫痫发作得到更好的控制。LEV 组 24 小时的癫痫控制率也更高。LEV 可以更好地控制继发于缺氧缺血性脑病 (HIE) 和接受低温治疗的新生儿癫痫发作。与 PB 相比，LEV 的副作用明显较少。

结论：LEV 具有良好的抗癫痫性能，可用于治疗新生儿癫痫发作，具有更好的疗效，副作用更少或没有。有必要进行更多的随机对照试验以寻求 LEV 在新生儿癫痫发作急性管理中的作用，并评估其在这些新生儿中的神经保护作用 and 神经发育结果。

吡仑帕奈

1. 吡仑帕奈作为青少年癫痫患者的辅助治疗的长期疗效和安全性评估：开放标签扩展研究的事后分析

Assessment of the long-term efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: Post hoc analysis of open-label extension studies

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108901

J Eric Piña-Garza, Vicente Villanueva, William Rosenfeld, Harumi Yoshinaga, Anna Patten, Manoj Malhotra

目的：这项对四项开放标签扩展（OLEx）研究的事后分析评估了吡仑帕奈作为青少年患者（12 至 ≤ 17 岁）局灶性癫痫发作（FOS）、伴或不伴局灶性至双侧强直阵挛发作（FBTCS）或全面强直阵挛发作（GTCS）的辅助治疗的长期疗效和安全性。

方法：完成六项双盲、安慰剂对照研究中一项的患者可以进入四项 OLEx 研究中的一项，其中包括盲法转换期（6-16 周）和维持期（27 至 ≤ 256 周；总剂量：≤ 12 mg/天）。分析了暴露、保留率、癫痫发作结果和治疗中出现的不良事件（TEAE）。采用观察病例和最后一次观察结转（LOCF）方法分析疗效结果。

结果：完整分析集包括 309 名患有 FOS（FBTCS, n = 109）的青少年和 19 名患有 GTCS 的青少年，安全性分析集包括 311 名患有 FOS（FBTCS, n = 110）和 19 名患有 GTCS。吡仑帕奈暴露的平均（标准差）累积时间（周）为：FOS, 77.7 (58.7)；FBTCS, 88.7 (63.8)；GTCS, 97.0 (35.5)。保留率维持 ≤ 2 年（FOS, 50.0%；FBTCS, 57.1%；GTCS, 41.7%）。癫痫控制（发作频率减少百分比中位数/28 天）持续 2 年：FOS (59.4%, n = 113)，FBTCS (64.6%, n = 53)，GTCS (86.5%, n = 17)。癫痫发作控制（癫痫发作频率降低的中位百分比/28 天）持续长达 2 年：FOS (59.4%, n = 113)，FBTCS (64.6%, n = 53) 和 GTCS (86.5%, n = 17)。第 2 年时 50% 的应答率为：FOS, 58.4% (n = 66)；FBTCS, 54.7% (n = 29)；GTCS 为 82.4% (n = 14)；无癫痫发作率：FOS 为 5.3% (n = 6)；FBTCS, 24.5% (n = 13)；GTCS 为 35.3% (n = 6)。即使在 LOCF 分析中也观察到长期癫痫发作控制。TEAEs 的发病率与 2-4 年相比，在第 1 年最高（FOS, n = 269 [86.5%]；FBTCS, n = 95 [86.4%]；GTCS, n = 15 [78.9%]）；最常见的不良反应（≥ 10%）是头晕、嗜睡和鼻咽炎。

结论：这项事后分析表明青少年 FOS 患者（伴或不伴 FBTCS 或 GTCS）对长期（≤ 2 年）吡仑帕奈辅助治疗（≤ 12 mg/d）耐受性良好。

2. 一种新的用于监测癫痫患儿吡仑帕奈的血药浓度的 LC-MS/MS 方法的开发和应用

Development and application of a novel LC-MS/MS method for human plasma concentration monitoring of perampanel in pediatric epilepsy patients

DOI: 10.1002/bmc.5446

Ting Zhao, Lu-Hai Yu, Hui-Lan Zhang, Jing Yu, Jie Feng, Hong-Jian Li, Yan Sun

本研究开发并验证了一种新型 LC-MS/MS 检测方法，用于量化中国新疆癫痫患儿的吡仑帕奈的血药浓度。我们的分析降低了当前的样本量要求并缩短了结果的周转时间。通过梯度洗脱分离样品，然后进样到质谱仪中，每个样品的总运行时间为 3 min。通过监测吡仑帕奈的 m/z 350.2-219.0 和内标的 m/z 359.1-323.1 的离子对，分别作为母离子和子离子，使用多个反应检测分析物中的离子。血浆样品中吡仑帕奈与内标的峰面积比在 0.1-3.2 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内呈线性关系 ($y = 2.87x + 0.61$; $r^2 \geq 0.99$)。运行内和运行间精密变异系数 (%) 不超过 11.03%，精度 (偏差) 范围为 -1.07-6.69%。用该方法测定的四个 QC 水平 (定量下限、低质量控制、中等质量控制和高质量控制) 的吡仑帕奈平均绝对回收率分别为 87.69、94.04、107.50 和 95.15%。该方法的稳定性结果表明，吡仑帕奈血浆样品在所有测试条件下 (86.43-104.81%) 均稳定，变异系数 (%) 最大值为 8.74%。

3. 吡仑帕奈在恶性胶质瘤中的抗肿瘤作用

Anti-tumor effects of perampanel in malignant glioma cells

DOI: 10.3892/ol.2022.13541

Juri Tatsuoka, Emiko Sano, Yuya Hanashima, Chihiro Yagi, Shun Yamamuro, Koichiro Sumi, Hiroyuki Hara, Kazuhide Takada, Kazunori Kanemaru, Shihoko Komine-Aizawa, Yoichi Katayama, Atsuo Yoshino

胶质母细胞瘤即使经过手术、化疗和放疗等多模式治疗，预后仍较差。胶质母细胞瘤患者在临床病程中经常出现癫痫发作，常需要抗癫痫药物。因此同时具有抗癫痫和抗肿瘤作用的药物可能对胶质母细胞瘤的治疗非常有用。吡仑帕奈是一种 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体拮抗剂，是一种广泛用于治疗难治性癫痫的药物。本研究旨在评估吡仑帕奈在恶性胶质瘤细胞系的潜在抗肿瘤作用。采用 A-172、AM-38、T98G、U-138 MG、U-251 MG 和 YH-13 6 种恶性胶质瘤细胞系对细胞增殖抑制作用进行评价。吡仑帕奈对细胞活力具有剂量依赖性的抑制作用；但不同细胞对吡仑帕奈的敏感性不同，在某些恶性胶质瘤细胞中与替莫唑胺 (TMZ) 联合使用后抗肿瘤作用得到增强。此外，使用荧光活化细胞分选仪 (FACS) 在 T98G 和 U-251 MG 细胞中进行细胞周期分布和细胞凋亡诱导分析，并使用蛋白质印迹评估细胞凋亡相关蛋白的表达水平。在 1.0 μM 吡仑帕奈处理下，G0/G1、S 和 G2/M 期的细胞比例无显著变化；而在两种胶质瘤细胞系中，使用 10 μM 吡仑帕奈的 FACS 和 1.0 μM 吡仑帕奈的蛋白质印迹结果证明可诱导细胞凋亡。SERPINE1 过表达可能与胶质瘤患者的预后不良有关。1.0 μM 吡仑帕奈和 5.0 μM tiplaxtinin (一种 SERPINE1 抑制剂) 的组合显示，SERPINE1 高表达的吡仑帕奈耐药 U-138 MG 细胞中的细胞活力进一步降低。这些结果表明，在 SERPINE1 高表达的恶性胶质瘤中，吡仑帕奈的抗肿瘤作用可能欠佳。本研究结果表明，抗癫痫药物吡仑帕奈也可能通过诱导细胞凋亡而具有抗肿瘤作用，在某些恶性胶质瘤细胞中，与 TMZ 联合使用可促进细胞凋亡。同时，SERPINE1 的表达可能与吡仑帕奈敏感性有关。这些结果可能为恶性胶质瘤提供新的治疗策略。

4. 吡仑帕奈作为癫痫患者单药治疗或首次辅助治疗的安全性评价

Safety evaluation of perampanel as monotherapy or first adjunctive therapy in patients with epilepsy

DOI: 10.1080/14740338.2022.2134856

James Wheless, Nitish Chourasia

背景：我们需要耐受性良好且有效的抗癫痫药物（ASMs）作为单药治疗或首次辅助治疗，以减少在新诊断癫痫时对辅助治疗的需求，并减少难治性癫痫患者 ASM 的使用数量。尽管吡仑帕奈的主要试验评估了其在难治性癫痫发作患者中作为辅助治疗的效果，但开放标签/真实世界的研究支持其在一线/二线环境中的应用。

覆盖领域：本文就吡仑帕奈的药理学、疗效和安全性/耐受性进行综述，重点介绍其作为单药治疗或首次辅助治疗的使用，还讨论了吡仑帕奈在特殊人群中的安全性及其与其他 ASM 相比的安全性/耐受性。

专家意见：吡仑帕奈作为单一疗法和辅助疗法，由于其良好的疗效和安全性/耐受性，半衰期长，易于使用，药物-药物相互作用较少，因此是初步或首次辅助治疗的首选候选药物。考虑到严重精神不良事件的风险，可通过适当、低剂量和慢滴定的策略来解决。越来越多的证据支持早期低剂量（4 mg /天）的吡仑帕奈使用。

5. 吡仑帕奈在日本青少年癫痫患者中的有效性的真实世界评估

Real-world evaluation of perampanel effectiveness in Japanese adolescents with epilepsy

DOI: 10.1684/epd.2022.1454

Yushi Inoue, Kenta Sumitomo, Kazuhiro Matsutani, Mika Ishii

目的：在日本缺乏在常规临床环境中接受吡仑帕奈治疗的青少年的真实数据。我们评估了吡仑帕奈在现实环境中对耐药难治性癫痫青少年患者（12-17 岁）的安全性和有效性。

方法：这是一项大规模的、前瞻性的、观察性的上市后研究，观察期为 104 周。通过监测不良反应（药物不良反应）来评估安全性。比较了末次观察前四周和吡仑帕奈开始治疗前四周的癫痫发作频率来进行疗效评估。

结果：总共招募了 519 名患者；505 名和 484 名患者分别被纳入安全性和有效性分析集。平均年龄为 14.4 岁。吡仑帕奈的平均日剂量为 4.4 mg/天。104 周停药的主要原因是不良事件（48.4%）和疗效不足（46.8%）。104 周的保留率为 50.5%。不良反应和严重不良反应发生率分别为 42.2%和 1.8%。最常见的不良反应为嗜睡（13.5%）、易怒（8.5%）、头晕（5.1%）和躁动（4.8%）。初始滴定间隔 < 2 周和 2-4 周（比值比=0.441, $p = 0.029$ ）和 4-8 周（比值比=0.462, $p = 0.027$ ）在不良反应发生率的差异上有统计学意义。最后一次观察时癫痫发作频率的中位百分比变化，伴有运动症状的局灶性意识癫痫发作频率变化百分比中值为- 50.0，无运动症状的局灶性意识癫痫发作为- 73.3，局灶性意识受损癫痫发作为- 28.6，局灶至双侧强直阵挛性癫痫发作为- 62.6，全面性强直阵挛性癫痫发作为- 20.0。

意义：在青少年患者中吡仑帕奈耐受性良好，可有效降低癫痫发作频率。未观察到意外的安全问题，缓慢滴定可能会降低不良反应的发生率。

6. 吡仑帕奈在中国局灶性发作癫痫患者中作为辅助治疗的有效性和安全性：真实世界前瞻性观察研究

Effectiveness and safety of perampanel as adjunctive therapy among Chinese patients with focal-onset epilepsy: A real-world prospective observational study

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108937

Qinyue Wang, Ye Xu, Yuncan Chen, Xunyi Wu, Yan Ge, Guoxing Zhu

目的：既往已证明吡仑帕奈用作局灶性癫痫患者的辅助治疗的有效性和耐受性。本研究旨在评价在真实世界条件下吡仑帕奈作为中国人群局灶性癫痫发作患者辅助治疗 1 年的效果。

方法：在华山医院进行了一项前瞻性、单中心、为期 1 年的观察性研究，入选未成年 (≥ 4 岁) 和成人局灶性癫痫发作患者。通过分析 50% 应答率、无癫痫发作率和癫痫发作频率降低，在 3、6 和 12 个月评估对吡仑帕奈的应答。

结果：纳入 108 例局灶性癫痫发作患者患者（平均年龄：26.6 岁，56.5% 男性），76 例患者完成 1 年随访（保留率：70.4%，平均 PER 剂量：4.3 mg/日）。在 3、6 和 12 个月时，癫痫发作频率相对于基线显著降低（每种癫痫发作类型 $p < 0.001$ ）。12 个月时，应答率为 65.8%，无癫痫发作率为 39.5%。在局灶性继发双侧强直阵挛发作的患者中观察到较高的应答率 ($p = 0.024$)，其中睡眠相关癫痫患者的百分比显著升高 ($p = 0.045$)。应答者服用的抗癫痫发作药物的数量低于非应答者 ($p = 0.009$)。37% 的患者报告药物相关不良事件 (AE)，大部分为轻度或中度，发生 AE 的患者每日 PER 剂量高于未发生 AE 的患者 ($p = 0.026$)

结论：在 12 个月的观察下发现，吡仑帕奈作为中国局灶性癫痫发作患者的辅助治疗具有有效性和可耐受性。

7. 吡仑帕奈在儿童局灶性癫痫和睡眠中癫痫持续状态中的治疗效果：一项单中心回顾性研究

Effectiveness of perampanel in the treatment of pediatric patients with focal epilepsy and ESES: A single-center retrospective study

DOI: 10.3389/fphar.2022.1026836

Yu T, Teng ZT, Liu XY, Wang H.

目的：探讨吡仑帕奈 (PER) 对睡眠中癫痫持续状态 (ESES) 的治疗作用和影响因素。

方法：我们回顾性分析了 2016 年 1 月至 2022 年 3 月在中国医科大学附属盛京医院癫痫中心接受治疗的局灶性癫痫和癫痫持续状态 (ESES) 儿童患者的临床数据。比较了 PER 添加治疗 24 周后棘波指数 (SWI) 的变化。采用 Kaplan-Meier 生存分析，对数秩检验 (log-rank test) 和多变量 Cox 回归分析。

结果：共有 54 例患儿符合入选标准，其中男 33 例，女 21 例。癫痫诊断时的平均年龄为 6.41 ± 2.14 岁，癫痫持续状态 (ESES) 诊断时的平均年龄为 7.58 ± 2.40 岁。加用 PER 前的平均 ESES 持续时间为 25.31 ± 15.12 个月。每次加

用治疗时患者的平均年龄为 9.69 ± 2.12 岁。29 例儿童在 PER 辅助治疗 6 个月后 ESES 消退，缓解率为 53.7%。对数秩检验的单变量分析显示，根据 ESES 诊断时的年龄和加用 PER 治疗前的 ESES 持续时间，PER 的治疗效果不同。多因素 Cox 回归分析显示，只有 PER 给药前的 ESES 持续时间是 PER 治疗失败的危险因素，其他因素对治疗效果无影响。

结论：PER 添加治疗对 ESES 有良好的治疗效果，可作为皮质类固醇和苯二氮卓类药物的替代方案。PER 添加治疗的疗效与剂量无关。ESES 持续时间越长，治疗效果越差。因此，应对 ESES 实施更积极的治疗措施。

丙戊酸钠

1. 长期丙戊酸治疗对癫痫患儿血脂谱的影响：一项荟萃分析

Effect of long-term valproic acid therapy on lipid profiles in paediatric patients with epilepsy: a meta-analysis

doi: 10.1684/epd.2022.1460.

Guo HL, Dong N, Chen F, Zeng YY, Hu YH, Xia Y, Tian M, Lu XP, Qiu JC.

目的：尽管丙戊酸（VPA）在体重增加中具有潜在作用，但 VPA 治疗对脂质分布的影响仍不清楚。本研究旨在综述 VPA 治疗对癫痫患儿血脂谱的影响。

方法：这项荟萃分析是根据 PubMed、Web of Science、科克兰图书馆和 Embase 数据库的数据进行的。包括病例对照研究，评估 VPA 治疗对血脂谱的影响。所有结果均为连续变量，并测量影响大小。

结果：VPA 治疗与总胆固醇水平（平均差[MD]=-6.34，95%可信区间[CI]：-12.30，-0.37， $p = 0.04$ ）和低密度脂蛋白胆固醇水平（MD=-7.75，95% CI：-13.48，-2.0， $p = 0.008$ ）显著降低相关。未观察到其对高密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平的显著影响。

总结：这项荟萃分析表明 VPA 治疗可降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的水平。

2. 服用锂或丙戊酸钠患者补充肌醇的安全性：临床试验研究

Safety of inositol supplementation in patients taking lithium or valproic acid: a pilot clinical study

DOI: 10.26355/eurrev_202210_29920

Cantelmi, T., Lepore, E., Unfer, V. R., & Unfer, V.

目的：锂（Li）和丙戊酸钠（VPA）等情绪稳定剂通过细胞消耗中枢神经系统（CNS）中的肌醇发挥作用，但这种消耗也涉及外周组织并可导致各种副作用。临床前和临床研究揭示了补充肌醇可改善这种病理状况。但由于 CNS

中的肌醇水平升高存在使药物治疗有效性降低的风险，目前仍然是一个值得关注的问题。这项研究在这方面增加了新的见解，强调肌醇剂量个体化对服用 Li 或 VPA 患者的安全性考虑。

患者和方法：我们招募了 15 名 18 岁以上服用 Li 和/或 VPA 的患者。他们服用 2 克肌醇 (myoins) 和 D-手性肌醇 (D-chiro-ins) (两者比例为 20: 1)，外加 50 mg α -乳白蛋白 (α -LA)，每天两次，持续治疗 6 个月 (T1)。主要结果是评估此类膳食补充剂对药物治疗的干扰。次要结果是监测血清甲状腺相关激素水平 (fT3、fT4、TSH) 和代谢标志物 (空腹胰岛素、葡萄糖、HOMA-IR 指数、甘油三酯、HDL、LDL)。通过比较基线 (T0) 和 T1 (6 个月) 的值进行分析。

结果：6 个月后，药物治疗仍适合患者而无需改变或调整。相反，肌醇治疗改善了关于甲状腺功能和葡萄糖和脂质代谢的临界值。

结论：这项初步研究表明，服用 Li/VPA 的患者每天服用 4 g 肌醇是安全的，因其未出现对药物治疗的干扰，相反，可抵消甚至预防副作用从而提高患者的生活质量。

3. 游离丙戊酸钠水平的临床药代动力学监测：一篇系统综述

Clinical Pharmacokinetic Monitoring of Free Valproic Acid Levels: A Systematic Review.

DOI: 10.1007/s40262-022-01171-w

Lin, K., Cao, V. F., Au, C., & Dahri, K.

背景：目前指南建议将治疗药物监测作为丙戊酸钠 (VPA) 治疗的关键组成部分。由于高蛋白结合，在某些临床情况下，VPA 的活性未结合 (游离) 部分可能被总 VPA 血清水平错误代替。在评估对 VPA 治疗的临床反应时，可能需要监测游离 VPA 血清水平。

目的：进行系统评价以确定游离 VPA 血清水平的治疗范围、探讨游离 VPA 血清水平与临床毒性和疗效的相关性、检查游离和总 VPA 水平不一致的预测因子。

方法：检索了数据库建立到 2021 年 6 月 20 日期间 Medline、EMBASE、Cochrane 对照试验中央注册中心 (CENTRAL)、PsycINFO、BIOSIS Previews 以及护理和联合健康文献累积索引 (CINAHL) 的相关文献。纳入任何接受 VPA 治疗并监测游离 VPA 水平的随机对照研究和观察性研究。

结果：在 189 篇文献中，我们确定了 27 篇相关研究，包括 14 篇观察性研究、2 篇病例系列和 11 篇病例报告。三项研究提供了游离 VPA 水平在 20-410 μ mol/L 之间的治疗范围。两项研究表明，游离 VPA 血清水平分别高于 60 μ mol/L 和 103.3 μ mol/L 时会发生高氨血症和血小板减少症。两项研究表明，游离 VPA 血清水平的神经毒性上限为 70 μ mol/L 和 207.9 μ mol/L。低白蛋白血症被确定为结果不一致的预测因素。

结论：目前尚缺乏数据证明游离 VPA 血清水平的临床效用，需要进一步高质量试验来验证游离 VPA 水平的最佳治疗范围。

4. 糖尿病是否会影​​响丙戊酸治疗癫痫持续状态的安全性？一项回顾性队列研究

Does diabetes mellitus affect the safety profile of valproic acid for the treatment of status epilepticus? A retrospective cohort study.

DOI: 10.1186/s42466-022-00212-w

Annekatriin Müller, Judith von Hofen-Hohloch, Carolin Awissus, Jens Przybilla, Achmed Mrestani, Joseph Classen

目的：在癫痫持续状态的治疗中，对于伴发疾病对抗惊厥药物安全性的影响知之甚少。尤其是糖尿病患者可能容易发生与丙戊酸治疗相关的某些不良事件。在这项单中心回顾性队列研究中，我们研究丙戊酸静脉治疗伴发糖尿病患者和非糖尿病患者中的差异。

方法：研究入组了 2008 年至 2020 年期间静脉使用丙戊酸治疗癫痫持续状态的患者。主要终点是由于不良事件而停止丙戊酸治疗。相关的次要终点是出院时的功能状态与发病前状态和住院死亡率的比较。两组（糖尿病患者和非糖尿病患者）比较采用 Mann-Whitney U-Test 或 Pearson 's Chi2 test。为了确定丙戊酸治疗是住院死亡率的一个危险因素，采用了二元回归模型。

结果：408 例患者中进行了 482 次丙戊酸治疗癫痫持续状态。组间比较没有显示出治疗停药率的显著差异。血小板减少症的发生率有差异 ($p = 0.015$)，这在糖尿病患者中更常见。共有 36 例低血糖发作，其中 2 例在静脉注射丙戊酸后自发发生。在对潜在混杂因素进行校正后，丙戊酸持续治疗不能被证明为住院死亡率的独立危险因素 ($p = 0.079$)。在糖尿病患者中，经改良的 Rankin 量表显示功能状态良好的患者比例在两个时期均明显较低（发病前：55% vs. 69%， $p = 0.008$ ；出院时：22% vs. 36%， $p = 0.004$ ）。

总结：丙戊酸治疗的耐受性在糖尿病患者和非糖尿病患者中相当。糖尿病作为一种相关的共病可能预示着癫痫持续状态后不良结局的潜在风险增加。

其他药物

1. 癫痫患儿奥卡西平单羟基衍生物的血药浓度影响因素分析

Analysis of influencing factors on monohydroxylated derivative of oxcarbazepine plasma concentration in children with epilepsy

DOI: 10.1007/s00228-022-03373-4

Yao N, Huang S, Huang A, Song H.

目的：本研究旨在探讨影响癫痫患儿的奥卡西平单羟基衍生物血药浓度的因素。

方法：我们招募了 125 名接受奥卡西平单药治疗的癫痫患儿，并通过 MassARRAY 基因分型技术在他们当中检测出 16 个单核苷酸多态性 (SNP)，用以评估相关因素对奥卡西平单药治疗血药浓度的影响。单羟基衍生物

(monohydroxylated derivative, MHD) 是奥卡西平的主要活性代谢物, 本研究采用高效液相色谱法测定其血药浓度。

结果: 双变量相关分析显示, 药物浓度/剂量比 (concentration-dose ratio, CDR) 随体重增加而增加 ($r=0.317$, $p=0.001$), 相应的维持剂量随体重增加而降低 ($r=-0.285$, $p=0.000$)。癫痫发作持续时间与药物浓度/剂量比相关 (0.90 ± 0.36 vs $0.74 \pm 0.26 \mu\text{g}\cdot\text{kg}/\text{mg}/\text{mL}$ for ≥ 6 years vs < 1 year, $p=0.028$; 0.90 ± 0.36 vs $0.64 \pm 0.21 \mu\text{g}\cdot\text{kg}/\text{mg}/\text{mL}$ for ≥ 6 years vs 1-3 years, $p=0.004$; 0.90 ± 0.36 vs $0.69 \pm 0.18 \mu\text{g}\cdot\text{kg}/\text{mg}/\text{mL}$ for ≥ 6 years vs 3-6 years, $p=0.031$)。ABCB1 rs1045642 突变纯合子 GG 型患者的药物浓度/剂量比高于杂合子 AG 型 (AG 型为 0.79 ± 0.30 , GG 型为 $0.68 \pm 0.20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}/\text{mg}/\text{mL}$, $p=0.032$)。

结论: 本研究阐明了儿童癫痫患者体重、癫痫发作持续时间、ABCB1 rs1045642 基因多态性与奥卡西平单羟基衍生物血药浓度的关系。

2. Staccato® 阿普唑仑快速终止反复癫痫发作的随机 2b 期有效性研究

A randomized Phase 2b efficacy study in patients with seizure episodes with a predictable pattern using Staccato® alprazolam for rapid seizure termination

DOI: 10.1111/epi.17441

French J, Biton V, Dave H, Detyniecki K, Gelfand MA, Gong H, Liow K, O'Brien TJ, Sadek A, DiVentura B, Reich B, Isojarvi J.

目的: 通过 Staccato® 吸入装置摄入的阿普唑仑会被输送到肺深部从而使药物迅速遍及全身, 是一种可快速终止癫痫发作 (REST) 的潜在治疗方法。我们对有长期或反复的刻板样癫痫发作史的住院患者进行了一项研究 (ENGAGE-E-001 [NCT03478982]), 希望通过观察小样本受试者中的疗效, 以确定直接使用 Staccato® 吸入阿普唑仑是否能迅速终止癫痫发作。

方法: 纳入了已确诊为局灶性和/或全面性癫痫的成年患者, 这些患者既往有明确记录到癫痫发作且具有反复癫痫发作的倾向。按照 1: 1: 1 的比例进行随机分组, 在住院病房中使用一剂 1.0 mg 或 2.0 mg 的 Staccato® 阿普唑仑或 Staccato® 安慰剂对单次癫痫发作事件进行双盲治疗。该研究的主要终点是每个治疗组中的药物起效者比例, 即在给予研究药物后 2 分钟内癫痫发作活动终止, 并且在 2 小时内未再出现癫痫发作。

结果: 共筛选出 273 名患者, 116 名随机患者在双盲部分接受了研究药物的治疗。接受 Staccato® 阿普唑仑 1.0 mg ($n=38$; $p=.0392$) 和 2.0 mg ($n=38$; $p=.0392$) 治疗的患者药物有效者比例为 65.8%, 而与接受 Staccato® 安慰剂治疗的患者药物有效者比例为 42.5% ($n=40$)。当按照 1.0 或 2.0 mg 的单次剂量给药时, Staccato® 阿普唑仑的耐受性良好, 咳嗽和嗜睡是最常见的不良事件 (AE) (均为 14.5%), 其次是味觉障碍 (13.2%)。AE 的强度大多为轻度或中度, 没有发生与治疗相关的严重 AE。

结论：1.0 mg 和 2.0 mg 剂量的 Staccato® 阿普唑仑对于住院患者可起到快速终止癫痫发作的功效，并且耐受性良好。随后的 3 期验证性研究可助于证实 Staccato® 阿普唑仑在门诊患者中应用于快速终止癫痫发作方面的有效性和安全性。

3. 用于癫痫治疗的姜黄素-羟丙基-β-环糊精包合物增强了溶解度和口服生物利用度

Curcumin-loaded hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion complex with enhanced dissolution and oral bioavailability for epilepsy treatment

DOI: 10.1080/00498254.2022.2136044

Zeng Y, Lv Y, Hu M, Guo F, Zhang C.

姜黄素是姜黄的主要生物活性成分，对中枢神经疾病有广泛作用，包括抗阿尔茨海默病、抗氧化应激和抗炎作用，目前已被证实具有抗癫痫的潜力。但姜黄素水溶性差，对光和热的敏感性高、吸收率低，导致其生物利用度低，极大地限制了姜黄素的临床应用，在抗癫痫治疗中效果尚不确定。本研究旨在开发姜黄素羟丙基-β-环糊精包合物 (CUR-HP-β-CD)，以提高其生物利用度，促进其作为抗癫痫药物的开发潜力。采用溶剂蒸发法制备的 CUR-HP-β-CD 具有高效包封、高溶解度、促进生物利用度和脑分布等优点。在 H₂O、HCl (pH 1.2) 和 PBS (pH 6.8) 中，CUR-HP-β-CD 的溶解度分别为未配制姜黄素的 63.5 倍、60.1 倍和 52.9 倍。CUR-HP-β-CD 的生物利用度提高了 2.8 倍，脑浓度提高了 38.7 倍。此外，在戊四唑 (PTZ) 诱导的斑马鱼和小鼠模型中，CUR-HP-β-CD 的抗癫痫作用更明显。本研究为提高姜黄素的生物利用度和治疗效果提供了一种简单、可重复的策略，有可能用于癫痫的治疗。

4. 醋酸艾司利卡西平 (eslicarbazepine acetate) 用于成人原发性全面性强直阵挛性发作的辅助治疗：一项前瞻性观察研究

Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Therapy for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Adults: A Prospective Observational Study

DOI: 10.1007/s40263-022-00954-w

Winter Y, Sandner K, Vieth TL, Melzer N, Klimpe S, Meuth SG, Groppa S.

背景：醋酸埃斯卡巴西平 (ESL) 是一种新型钠通道阻滞剂，被批准用于伴或不伴继发全面性发作的部分性发作的单一或辅助治疗，其对原发性全面性癫痫的疗效尚未得到评估。

目的：通过观察研究评价 ESL 治疗原发性全面性强直阵挛发作 (PGTCS) 的疗效和安全性。

方法：数据来自前瞻性的基于人口的登记数据，其有效性通过衡量标准发作频率 (SSF) 的相对降低情况、应答率 (SSF 降低 ≥ 50%)、在 ESL 启动后 6 个月和 12 个月的癫痫无发作率来确定。使用患者日记评估安全性和耐受性。

结果：56 例成人 PGTCS 患者采用 ESL 作为辅助治疗。其中 30.4% (n = 17) 除 PGTCS 外还伴有肌阵挛发作。12 个月后的保留率为 80.4% (n = 45)。在开始 ESL 治疗后，6 个月后 PGTCS SSF 降低为 56.0%，12 个月后为 56.9% (p <

0.01)，而肌阵挛发作率无明显改善。6 个月后有效率为 64.3%，12 个月后有效率为 66.1%，癫痫无发作率分别为 32.1%和 35.7%。43 例 (73.2%) 患者未报告副作用。ESL 治疗报告的副作用中，头痛 (7.1%)、头晕 (8.9%)、疲劳 (7.1%)、恶心 (5.4%) 和低钠血症 (5.4%) 最为常见。

结论：我们的数据表明 ESL 可能在 PGTCs 患者的治疗中提供额外的优势。

5. 非尔氨酯 (felbamate) 治疗儿童癫痫——我们应该继续把它作为最后的手段吗?

Felbamate for pediatric epilepsy-should we keep on using it as the last resort?

DOI: 10.3389/fneur.2022.979725

Rabinowicz S, Schreiber T, Heimer G, Bar-Yosef O, Nissenkorn A, E ZD, Arkush L, Hamed N, Ben-Zeev B, Tzadok M.

导言：对非尔氨酯副作用的担忧限制了其在耐药癫痫患儿中的广泛使用。我们的目的是检测非尔氨酯在这些儿童中的有效性和安全性，并确定其获益性。

方法：我们回顾性回顾了 2009-2021 年在三级癫痫儿科诊所接受非尔氨酯治疗的所有患者的医疗档案。在治疗前 3 个月及治疗后确定疗效，并在整个治疗过程中监测治疗反应和不良反应。

结果：我们的研究包括 75 名儿童 (年龄 8.9 ± 3.7 岁)，其中 53 名儿童接受非尔氨酯治疗，16 名儿童在睡眠时接受癫痫电状态治疗，6 名儿童同时接受两者。中位随访时间为 16 个月 (范围 1-129 个月)。最常见的癫痫病因是遗传 (29%)。既往抗癫痫药物数量的中位数为 6 种。37 例 (51%) 患者通过治疗达到缓解 $\geq 50\%$ ，9 例 (12%) 患者实现完全缓解。19 例 (25%) 患者出现不良反应，其中 3 例为肝酶升高，1 例为中性粒细胞减少。在所有情况下均可继续治疗。所有疱疹性脑炎后难治性癫痫患儿对非尔氨酯均有反应。

结论：非尔氨酯是一种安全有效的儿童抗癫痫药物。

6. 芬氟拉明 (fenfluramine) 治疗 Dravet 综合征：来自 NICE 单一技术评价的证据评审小组的观点

Fenfluramine for Treating Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal

DOI: 10.1007/s40273-022-01209-8

Wijnen B, Witlox W, Wolff R, Fayter D, Ramaekers B, Otten T, Ryder S, Posadzki P, Worthy G, Stirk L, Armstrong N, Kleijnen J, Joore M.

芬氟拉明商标为 Fintepla，在国家健康和护理卓越研究所 (NICE) 单一技术评价 (STA) 过程中被评价为技术评价。在 STA 过程中，该公司 (Zogenix International) 向 NICE 提供了一份书面意见书和健康经济数学模型，总结了该公司对芬氟拉明治疗 Dravet 综合征 (DS) 患者的临床有效性和成本效益的估计。该公司提交 (CS) 由独立于 NICE 的

证据审查小组 (ERG) 审查。ERG Kleijnen 系统评论与马斯特里赫特大学医学中心合作, 编写了 ERG 报告。本文总结了 ERG 报告和 NICE 指南的发展。CS 包括对芬氟拉明证据的系统总结。该公司从两项随机试验 (研究 1 和研究 1504)、一项开放标签扩展研究 (研究 1503) 和一项前瞻性和回顾性研究的“真实世界证据”中确定并展示了证据。这两项随机试验都是在年龄在 18 岁以下的 DS 患者中进行的, 所有患者均无法通过以前的抗癫痫药物实现发作的完全控制。采用贝叶斯网络 meta 分析比较芬氟拉明与大麻二酚加氯巴占 (clobazam)。任何剂量芬氟拉明和大麻二酚在治疗期间的平均惊厥发作频率 (CSF) 无差异; 但与大麻二酚相比, 接受芬氟拉明治疗后 CSF 频率较基线降低 $\geq 50\%$ 的患者数量更多。该公司使用个体-患者状态转移模型 (R 版本 3.5.2) 来模拟芬氟拉明的成本-效果。使用芬氟拉明注册研究安慰剂组的患者级数据估计了 CSF 和惊厥性无癫痫发作天数。通过将注册研究中的儿科生活质量清单数据映射到 EuroQol-5D-3L 青年 (EQ-5D-Y-3L), 获得了经济模型的效用值。芬氟拉明被推荐作为其他抗癫痫药物的添加治疗与 DS 相关的 2 岁及以上人群的癫痫。在国家卫生服务体系 (NHS) 中, 芬氟拉明被推荐作为其他抗癫痫药物的添加治疗, 用于 2 岁及以上的 DS 相关的癫痫发作患者的治疗。

7. 静脉注射加奈索酮 (ganaxolone) 治疗小儿超顽固性癫痫状态: 单医院经验

Intravenous ganaxolone in pediatric super-refractory status epilepticus: A single hospital experience

DOI: 10.1016/j.ebr.2022.100567

Singh RK, Singh R, Stewart A, Van Poppel K, Klinger S, Hulihan J, Van Heusen H, Vaitkevicius H, Gasior M.

突触 GABA_A 受体 (GABA_AR) 的内化与超难治性癫痫状态 (SRSE) 的耐药性有关。加奈索酮是内源性神经活性类固醇异孕醇酮的 3 β 甲基化合成类似物, 对突触和突触外 GABA_A 受体具有变构调节活性。加奈索酮目前正处于临床试验中, 用于治疗罕见的儿童癫痫和明确的难治性 SE。两名患有 SRSE 的儿童患者 (17 岁和 7 岁) 在紧急研究新药 (E-IND) 应用下接受了加奈索酮静脉注射治疗, 最初给予加奈索酮, 维持输注 4.5 天, 根据需要间歇静脉注射, 第 5 天逐渐减少, 然后过渡到加奈索酮混悬液的慢性期治疗。辅助性加奈索酮在两例患者中均可有效终止 SRSE, 可安全停用静脉麻醉药。在改用肠用加奈索酮后, 癫痫仍能得到控制。加奈索酮作为一种安全有效的治疗 SRSE 的方法值得进一步研究。

8. 在 KCNT1 基因患儿中的奎尼丁治疗药物监测

Therapeutic Drug Monitoring of Quinidine in Pediatric Patients with KCNT1 Genetic

DOI: 10.3390/pharmaceutics14102230

Ferretti A, Simeoli R, Cairolì S, Pietrafusa N, Trivisano M, Dionisi Vici C, Specchio N, Goffredo BM.

奎尼丁 (Quinidine, QND) 是一种古老的抗疟药, 20 世纪初被用作抗心律失常药。目前, QND 因其用于钾钠激活通道亚家族 T 成员 1 (KCNT1) 遗传变异所致的移行性局灶性发作 (EIMFS) 婴儿期癫痫而受到关注。在此, 我们报道了治疗药物监测 (TDM) 在携带 KCNT1 基因变异并口服 QND 治疗发育性和癫痫性脑病 (DEE) 的儿童患者中的应用。我们使用基于液相色谱串联质谱法 (LC-MS/MS) 的经验证方法测定了 QND 及其代谢物氢奎尼丁 (H-QND)

的血浆水平。3 例儿童患者（中位年龄 4.125 岁，IQR 2.375-4.125）接受了剂量递增的 QND，在每次剂量变化时监测心脏毒性。癫痫发作频率降低范围为 50-90%。我们的结果表明，QND 是 KCNT1 遗传变异所致的 DEE 儿童患者的有前景的药物。尽管作为抗心律失常药物，QND 血液水平显著低于治疗范围，但患者癫痫发作负荷却得到显著改善。这些数据是 TDM 用于 QND 的基础，不仅用于监测其毒性作用，还用于评价可能的药物相互作用。

9. 在一项针对 KCNT1 相关婴儿癫痫伴迁移性局灶性癫痫的 n-of-1 试验中报告奎尼丁不耐受

Intolerance to Quinidine in a n-of-1 trial for KCNT1 associated Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures.

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.10.017

Hughes, E., Oates, S., & Pal, D. K.

摘要：奎尼丁已被提议作为一种再使用的许可药物，用于治疗 KCNT1 功能获得相关的婴儿癫痫伴迁移性局灶性癫痫发作（EIMFS）。病例报告中的少量证据表明奎尼丁的有效性和耐受性有限。在这里，我们报告了 n-of-1 试验草案的改编和辅助奎尼丁干预的结果。我们根据两个未发表的方案和包括儿童神经病学、心脏病学和药学同事在内的专家建议改编了一个 n-of-1 试验方案。我们为一名患有 EIMFS 和 de novo c.1420C > T p.Arg474Lys 错义变体的严重残疾患者量身定制了该治疗草案。我们与患者家属讨论了结局指标，并采用适当的安全措施启动了奎尼丁辅助住院治疗。该试验由于开始给药后出现无法耐受的胃肠道不良反应而终止。随后的报告表明奎尼丁可能对该基因型无效。当前汇总的证据表明，在剂量 ≤ 40 mg/kg/d 时，奎尼丁对 KCNT1 相关癫痫的有效性有限。重要的是报告精准医学试验中的所有阴性后阳性的临床证据以对抗发表偏倚。本研究强调了罕见病干预措施中围绕结果测量和证据评估的普遍问题。

10. 曲美他嗪可降低某些第一代抗癫痫药物的抗电休克（Antielectroshock）作用

Trimetazidine, an Anti-Ischemic Drug, Reduces the Antielectroshock Effects of Certain First-Generation Antiepileptic Drugs

DOI: 10.3390/ijms231911328

Borowicz-Reutt K, Banach M.

曲美他嗪（TMZ）是一种改善细胞代谢的抗缺血药物，多用于控制不佳的缺血性心脏病（IHD）患者。由于 IHD 被认为是心律失常最常见的致病因素，且这些因素常与癫痫发作性疾病同时存在，我们决定研究 TMZ 在电休克阈值试验（ECT）中的作用及其对小鼠最大电休克试验（MES）中 4 种第一代抗癫痫药物作用的影响。TMZ（高达 120 mg/kg）不影响 ECT，但以 20-120 mg/kg 的剂量给药时可降低了苯巴比妥的抗电击作用。TMZ（50-120 mg/kg）可降低苯妥英的作用，当以 120 mg/kg 的剂量给药时可减弱卡马西平的作用。此外，研究表明，TMZ 与丙戊酸盐联合给药（但不与其他抗癫痫药物联合给药）显著影响了运动协调性。通过被动回避任务评估的长期记忆不受 TMZ 或其与抗癫痫药物联合给药的影响。获得的结果表明，TMZ 作为 IHD 和癫痫患者的辅助治疗可能无益。

11. 标准和高剂量麦角钙化醇方案治疗癫痫儿童和青少年维生素 D 缺乏症

Standard and high dose ergocalciferol regimens for treatment of hypovitaminosis D in epileptic children and adolescents

Vichutavate S, Suwanpakdee P, Likasitthananon N, Numbenjapon N, Nabangchang C, Phatarakijirund V.

doi: 10.1515/jpem-2022-0197.

目的：癫痫儿童维生素 D 缺乏的风险增加。我们旨在比较两种麦角钙化醇方案给药 90 天的效果。

方法：接受至少一种抗癫痫药物 (AED) 治疗 6 个月以上且血清 25-羟维生素 D (25-OHD) < 30 ng/mL 的 5-18 岁癫痫患者被随机分为口服麦角钙化醇 20000IU/10d (标准剂量, n=41) 或 60000IU/10 d (高剂量, n=11)。在基线和治疗 90 天后测量血清钙、磷、镁、碱性磷酸酶、全段甲状旁腺激素和尿钙与尿肌酐比值。评估治疗后血清 25-OHD 和维生素 D 状态的变化。

结果：标准剂量组和高剂量组初始血清 25-OHD 分别为 19.5 [均数=4.9] 和 18.4 [4.6]ng/mL。高剂量组治疗后血清 25-OHD 明显升高 (39.0 [11.5] vs. 27.5 [8.6] ng/mL, $p < 0.05$)。高剂量组和标准剂量组血清 25-OHD 平均升高分别为 20.6 [11.4]和 7.2 [7.5] ng/mL, $p < 0.05$)。80.5%的高剂量组达到正常血清 25-OHD, 而只有 36.6%标准剂量组达到正常血清 25-OHD ($p < 0.05$)。未发现不良事件。与 BMI Z 评分 < 0 的患者相比, BMI Z 得分 > 0 的患者在治疗后持续低维生素 D 的风险高 2.5 倍 (95% CI=1.0-5.9, $p < 0.05$)。

结论：在接受抗癫痫药物的癫痫儿童和青少年中, 口服麦角钙化醇 60000 IU/10 d, 持续 90 天, 比 20000 IU/10d 更有效地使血清 25-OHD 正常化。

生酮饮食

1. 改良阿特金斯饮食对成人耐药癫痫的影响：一项对照研究

Effect of the modified Atkins diet in adults with drug-resistant epilepsy: A controlled study

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108936

Quiroga-Padilla PJ, Briceño C, Mayor LC.

本研究的目的是验证一种分析策略的概念，以评估改良阿特金斯饮食（MAD）对成人耐药癫痫（DRE）的有效性。这项回顾性队列研究的参与者年龄为 16 岁，至少服用两种抗癫痫药物（ASM）无效。这些变量来自医疗记录或电话中收集的患者的自我报告。两组比较：MAD 辅助 ASM（饮食组）和仅 ASM（对照组）。为了使两组具有可比性，饮食和对照组在成人 DRE 中根据癫痫缓解（PSR）的预测因子进行了匹配（1: 2）。为了建立 PSR，我们对文献进行了系统的回顾。共有 127 名患者符合条件。46 名参与者（36%）开始了 MAD，但只有 28 人（22%）在 3 个月后续这种饮食。选择既往和新发的 ASM 数量、发作类型和随访时间作为 PSR。通过 PSR 匹配了饮食组 12 例，对照组 24 例。与对照组相比，饮食组在 1-3 个月癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 的几率高出 4.5 倍（OR 5.5; 90% CI=1.1-26.65）。平均发作频率和其他次要结果在两组间无显著差异。总之，与单一 ASM 治疗相比，MAD 在癫痫控制上表现出适度效果。PSR 匹配可以作为对照研究中确定生酮饮食有效性的另一种分析方法。需要进行更多的研究来验证。

2. 生酮饮食结构的调整对青少年和成人耐药性癫痫患者的影响：一项前瞻性研究

The effect of ketogenic diet escalation in adolescents and adults with drug-resistant epilepsy: a prospective study

DOI: 10.1080/1028415X.2021.1927604

Kishk NA, Yousof HZ, Ebraheim AM, Elkholy TAFA, Soliman SH, Mohammed RA, Shamloul RM.

背景：生酮饮食（KD）是耐药癫痫（DRE）患者公认的有效治疗方式。生酮饮食的不同版本已经被广泛研究，但未调查过 KD 饮食结构比例升高对青少年和成年人的影响。

方法：采用开放标签的方法对 80 例 DRE 患者进行干预研究，其中 40 例（干预组）患者在常规抗癫痫药物治疗的基础上进行饮食干预，与 40 例对照组患者进行对照。干预组按 2: 1 的比例给予生酮饮食 1 月后分为 2 个亚组，A1 组继续按 2: 1 的比例给予生酮饮食 2 个月，A2 组提高至 3: 1 的饮食方案。除了安全性和耐受性文件外，还记录了社会人口学、个体测量数据、癫痫临床参数和实验室测试。治疗 1 月和 3 月后记录有效率。

结果：干预 3 个月后，与对照组相比，A1 组和 A2 组患者的癫痫发作频率和严重程度显著降低，两组患者的生活质量评分均有显著改善。两个亚组对 KD 的有效率也有可比性。A1 亚组对饮食口味的接受度更高，A2 亚组检测到的脂质含量显著更高。

结论：KD 作为青少年和成人 DRE 的辅助治疗具有良好的疗效。在 DRE 患者中，从 2:1 到 3:1 的比例升级与更低的依从性非更好的反应有关。

3. 生酮饮食在 SLC2A1 突变引起的癫痫儿童患者中的作用：一项单中心单臂回顾性研究

Ketogenic diet therapy in children with epilepsy caused by SLC2A1 mutations: a single-center single-arm retrospective study

DOI: 10.1007/s12519-022-00620-7

Wang YY, Zhou YQ, Luo LJ, Wang CJ, Shen N, Li H, Wang JW.

背景：这项回顾性研究评估了生酮饮食对 SLC2A1 基因突变和葡萄糖转运蛋白 1 型缺乏综合征引起的癫痫儿童患者中的有效性和安全性。

方法：纳入 2017 年 1 月至 2021 年 10 月期间在本医疗中心住院的、全外显子组测序中出现 SLC2A1 基因突变的儿童患者。分析患者的癫痫发作和抗癫痫药物治疗情况。在接受生酮饮食治疗后对患者进行定期随访。

结果：本研究纳入 6 例 SLC2A1 突变患者，其具有不同类型和癫痫发作频率，需要服用抗癫痫药物来缓解症状，他们接受至少 4 个月的生酮饮食治疗。我们分析了生酮饮食治疗后 1、2、3、6 和 12 个月的癫痫控制率。所有患者在接受治疗一个月内均无癫痫发作。所有患者均随访 6 个月，3 例患者治疗后随访 12 个月内癫痫未复发。停用抗癫痫药物后，单独接受生酮饮食治疗的患者均未出现癫痫复发。治疗过程中无严重不良事件发生。

结论：生酮饮食疗法治疗 SLC2A1 突变引起的癫痫非常有效和安全。因此，由 SLC2A1 突变引起的葡萄糖转运蛋白 1 型缺乏综合征患者应尽快开始生酮饮食治疗。

4. 生酮饮食对 CDKL5 相关癫痫疗效的 meta 分析

Efficacy of ketogenic diet in CDKL5-related epilepsy: a single arm meta-analysis

DOI: 10.1186/s13023-022-02492-6

Zhang J, Ma J, Chang X, Wu P, Li S, Wu Y.

背景：细胞周期蛋白依赖性激酶样 5 (CDKL5) 缺乏症是耐药性癫痫重要的特征之一。生酮饮食 (KD) 可能对 CDKL5 相关癫痫患者有效，但几乎没有高质量的证据证实其疗效。这项 meta 分析调查了 KD 治疗 CDKL5 相关癫痫的疗效和安全性。

方法：检索截至 2022 年 1 月 1 日发表在 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、万方、CNKI 和 VIP 数据库的相关研究。两名审稿人根据纳入和排除标准独立筛选文献，评估纳入研究的偏倚风险。采用 Review Manager 5.3 软件进行 meta 分析。

结果：共有 12 项回顾性研究，193 例患者符合纳入标准。meta 分析显示 KD 治疗 CDKL5 相关癫痫的明确缓解率为 18.0% [95% CI (0.07, 0.67)]，各研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.45$)。临床缓解率为 50.5% [95% CI (0.75, 1.39)]，所有研究之间无统计学异质性 ($I^2 = 46\%$, $P = 0.05$)。亚组分析显示，两组发病年龄 1 个月前后的临床缓解率差异无统计学意义 ($P = 0.14$)。只有 1 篇研究提到不良反应，不良反应发生率为 78.3% (18/23)，主要为便秘、呕吐，提示胃肠道不良反应发生率高。

结论：CDKL5 相关癫痫患者对 KD 的明确应答率为 18%，胃肠道不良反应可能在该类患者中较为常见。所有纳入 meta 分析的研究均为回顾性研究，且大多数研究样本量较小。需要更多高质量的研究来确认 KD 在 CDKL5 相关癫痫中的疗效和耐受性。

5. 改良阿特金斯饮食与生酮饮食在难治性癫痫患儿中的效果比较：一项比较研究的荟萃分析

Modified Atkins diet versus ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A meta-analysis of comparative studies

DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.09.004

Mhanna A, Mhanna M, Beran A, Al-Chalabi M, Aladamat N, Mahfooz N.

简介：改良阿特金斯饮食法 (MAD) 是生酮饮食法 (KD) 的一种限制性较低的形式，已被广泛接受，被提议作为传统阿特金斯饮食法治疗耐药癫痫 (DRE) 的替代方法，但支持这一假设的证据仍然有限。在本荟萃分析中，我们旨在评估 MAD 与传统 KD 在 DRE 患儿中的疗效和耐受性。

方法：我们系统地搜索了截至 2022 年 3 月的多个数据库以评估 MAD 与 KD 在儿科人群中治疗 DRE 的临床效用的所有研究。主要结局是癫痫发作率降低 (SFR) > 50% 的儿童比例。次要结局为 SFR > 90%、癫痫自由发作和饮食相关的副作用。所有测量均在开始治疗 6 个月后进行，采用随机效应模型 meta 分析计算合并风险比 (RR) 和相应的 95% 可信区间 (CI)。

结果：纳入 6 项研究，共有 397 例 DRE 患者 (201 例 MAD, 196 例 KD)。达到 SFR > 50% 的患者偏好传统 KD 的比例有显著差异 (RR: 0.63; 95% CI: 0.47 e 0.83; $P^{1/4}0.001$)。SFR > 90% (RR: 0.73; 95% CI: 0.49 e 1.10; $P^{1/4}0.13$) 和无癫痫发作的患者比例 (RR: 0.83; 95% CI: 0.49 e 1.41; $P^{1/4}0.49$) 无显著差异。此外，两种方案具有相当的安全性 (RR: 1.00; 95% CI: 0.95e1.05; $P^{1/4}0.96$)。

结论：传统 KD 在实现儿童 DRE 中实现 6 个月 SFR > 50% 方面优于 MAD。然而在 6 个月时，KD 和 MAD 的 SFR > 90% 和癫痫无发作情况相似。两种方案之间的耐受性也相似。需要进行大规模的随机对照试验以验证我们的结果。

6. 生酮饮食治疗 STXBP1 相关脑病的效果

Effects of the ketogenic diet therapy in patients with STXBP1-related encephalopathy

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106993

Nam JY, Teng LY, Cho K, Kang HC, Lee JS, Kim HD, Kim SH.

目的：研究生酮饮食（KD）和改良阿特金斯饮食（MAD）对 STXBP1（合成素结合蛋白 1）基因突变引起的癫痫性脑病的影响。

方法：我们回顾性评估 2005 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日在 Severance 儿童医院开始服用 KD 或 MAD 的 STXBP1 相关癫痫性脑病患者的数据。

结果：共检查 12 例患者，癫痫发作的中位年龄为 1.5 月[四分位范围（IQR）：0-3]，开始饮食治疗的中位年龄为 4.5 月（IQR：3.0-9.3），中位饮食持续时间为 6.5 月（IQR：2.8-13.3）。患者有不同的癫痫综合征：9 例（75%）患儿有早期婴儿发育和癫痫性脑病，2 例（16.7%）患儿有婴儿癫痫性痉挛综合征，1 例（8.3%）患儿有发育和癫痫性脑病。有 3 例患者（25%）KD 反应良好，在 KD 开始后的中位数 2 月内实现了无癫痫发作，并在中位数 36 月内保持无癫痫发作（IQR：29.5-60.0）。1 例（8.3%）患者可能对 KD 有反应，在 KD 启动和类固醇治疗后无癫痫发作，而 8 例无反应（66.7%）。KD 阳性反应组与其他组有相似的临床特征，除了在 ≥ 6 月时癫痫发作的患者明显更多（ $p = 0.045$ ）。

结论：我们证明了食疗对某些 STXBP1 相关的癫痫性脑病患者是有效的，特别是对那些发病较晚的患者。

7. 生酮饮食的雄性小鼠的认知影响

Cognitive profile of male mice exposed to a Ketogenic Diet

DOI: 10101 / j.physbeh.2022.113883

Francisco Ródenas-González, M Carmen Blanco-Gandía, José Miñarro, Marta Rodríguez-Arias

近年来，对不同精神疾病的营养干预，如生酮饮食（KD），得到了越来越多的关注，对帕金森病、成瘾、自闭症或癫痫等神经系统疾病产生了积极影响。但其神经生物学机制和认知效应仍然值得研究，考虑到其他高脂肪饮食（HFD）可能导致认知障碍，从而影响预期结果。本研究的主要目的是评估 KD 对于认知的影响。采用 30 只 OF1 雄性小鼠，通过测试焦虑行为（升高+迷宫）、运动活动（开放场地）、学习（赫布威廉姆斯迷宫）和记忆（被动回避测试），建立喂食 KD 小鼠的行为特征模型。结果显示，KD 与标准饮食的小鼠一样，不影响运动活动、记忆或海马依赖的学习，但可能增加焦虑行为。我们的结论是，由于 KD 不会引起认知改变，因此这是一种适合研究的有前途的营养方法。

8. 生酮饮食对神经退行性疾病肠道微生物群的调节：一种分子串扰

Regulation of gut microbiome by ketogenic diet in neurodegenerative diseases: A molecular crosstalk

DOI: 10.3389/fnagi.2022.1015837

Shobana Kaviyaran, Edmund Lee Chung Sia, Thaarvena Retinasamy, Alina Arulsamy, Mohd Farooq Shaikh

肠道分类概况是维持中枢神经系统 (CNS) 内稳态的因素之一。最近, 饮食作为治疗靶点的有效性, 以及各种饮食干预措施如何以不同方式调节肠道菌群一直是研究的重点领域。生酮饮食 (KD) 在其他疾病 (如难治性癫痫) 中的作用已经得到证实, 其对肠道微生物组的调节可稳定神经元和预防癫痫的发生。因此, 本系统综述旨在评估 KD、神经退行性变和肠道菌群三者之间相互作用, 这可能为未来神经退行性疾病 (ND) 治疗研究的重点方向。我们对 PubMed, Scopus 和 Ovid Medline 三个数据库进行了全面的检索。在符合本研究的纳入和排除标准后, 共选择了 12 篇文章进行批判性评估。文献显示 KD 作为 ND 治疗方式的希望正在冒险, 因为这些患者主要是由于变形菌门和厚壁菌门的定植增加而造成肠道菌群失调。虽然有积极作用, 比如阿克曼氏菌可恢复肠道菌群, 改善认知功能和降低神经炎症标志物, 但是该综述也描述了相互矛盾的结果, 如 alpha 和 beta 物种多样性的减少, 以及健康的肠道共生菌减少, 如双歧杆菌。此外, 还有正向神经调节, 特别是通过 eNOS 表达的增加, 及 p-糖蛋白表达增加跨越血脑屏障清除淀粉样蛋白, 使海马腹内侧区脑血灌注明显增加。生酮饮食的神经保护机制还包括下调 mTOR 表达, 预防阿尔茨海默病等病理疾病的加速进展。因此, 由于生酮饮食所显示出的矛盾/对比结果, 如肠道物种丰度下降、有益微生物减少和认知能力下降, 除非采用间歇性禁食模式, 否则在 ND 患者中推荐生酮饮食治疗方案仍需要进一步的研究。

临床研究

1. 癫痫婴幼儿的药物治疗: 来自 ILAE 儿科委员会的医学治疗工作组超说明书使用抗癫痫药物的调查报告

Medical treatment in infants and young children with epilepsy: Off-label use of antiseizure medications Survey Report of ILAE Task Force Medical Therapies in Children

DOI: 10.1002/epi4.12666

Sourbron J, Auvin S, Arzimanoglou A, Cross JH, Hartmann H, Pressler R, Riney K, Sugai K, Wilmschurst JM, Yozawitz E, Lagae L.

目的: 抗癫痫药物 (ASM) 仍然是癫痫治疗的主要药物。这些 ASM 主要在成人癫痫患者中进行了试验, 随后获得了市场许可 (MA)。在癫痫患儿的治疗中, 一些 ASM 无 MA, 缺乏指南, 从而你导致 ASM 的“超说明书”使用。尽管针对儿童的“标签外”的 ASM 处方可能导致更多的不良事件, 但若利大于弊, 则在临床上可能是适当且合理的, 尤其当“标签内”的 ASM 在单药或多药治疗中未能实现充分的癫痫发作控制时。

方法：国际抗癫痫联盟（ILAE）儿科委员会的医学治疗工作组进行了一项调查，研究 6 种经典的 ASM 在当前治疗实践中的作用。本研究的目的不仅是研究一线和二线治疗选择偏好，而且还八廓“标签外”药物在儿童癫痫中的使用情况。

结果：本研究结果表明，几种 ASM（如托吡酯，奥卡西平，苯二氮卓类药物）在癫痫患儿的不同情况下成为“超说明书”处方。一些调查受访者并不总是采用最近的科学准则，这表明可能存在潜在的知识差距。

意义：我们的研究发现“标签外”处方的使用相对普遍，有针对性和适当设计的临床试验具有开展的必要性，以帮助循证指南的更进。

2. 抗癫痫药物和感知“公平”成本分配：一项神经科医生、癫痫患者及其亲属和对照组的因子调查

Antiseizure medication and perceived “fair” cost allocation: A factorial survey among neurologists, persons with epilepsy, their relatives, and a control group

DOI: 10.1111/epi.17375

Stritzelberger, J., Walther, K., Olmes, D., Gollwitzer, S., Graf, W., Welte, T. M., ... & Hamer, H. M.

目的：由于现代医疗保健系统的资源有限，昂贵药物的分配决定应得到公众同意的支持。本研究探讨了在包括医生、癫痫患者（PWE）及其亲属、对照组在内的四组中，各种因素如何影响主观感知的抗癫痫药物（ASM）的“公平”定价。

方法：进行了因子调查，描绘了虚构的 PWE 接受一种虚构的 ASM。其虚构的 PWE、ASM 和癫痫的特征各不相同。参与者被要求评估每种情况下每年 ASM 治疗的主观适当的年度成本。

结果：57 名 PWE（平均年龄（SD） 37.7 ± 12.3 ，45.6% 女性），44 名亲属（年龄 48.4 ± 15.7 ，51.1% 女性），46 名神经科医生（年龄 37.1 ± 9.6 ，65.2% 女性）和 47 名对照组（ 31.2 ± 11.2 岁，68.1% 女性）完成问卷。所有群体的受访者愿意花在 ASM 治疗上的金额高于德国目前所需的金额，并且随着的疾病严重程度而增加。除 PWE 外，所有组都接受具有更好癫痫控制的更高成本的药物。医生和对照组，但不是 PWE 和他们的亲属，也倾向于接受副作用很小或没有副作用的更高成本的药物。医生降低了失业患者的治疗费用，而对照组为老年患者花费的钱更少。

意义：ASM 的有效性似乎证明了更高的成本是合理的。然而，对照组将较少的钱分配给年长的 PWE，而医生分配给失业 PWE 的药物费用较少。

3. 大麻二酚对 10% 二氧化碳的空气呼吸刺激引起的恐惧的影响——一项双盲、随机、安慰剂对照试验

A double-blind, randomized, placebo-controlled test of the effects of cannabidiol on fear elicited by a 10% carbon dioxide-enriched air breathing challenge

DOI: 10.1007/s00213-022-06258-7

Leen-Feldner EW, Bynion TM, Eglit GML, Bonn-Miller MO, Gournay LR, Feldner MT.

引言：单次服用大麻二酚 (CBD) 可以减少社交焦虑诱导期间的焦虑。然而没有研究评估 CBD 对人类恐惧反应的影响。

方法：我们进行了一项双盲、随机、安慰剂对照试验，测试单次口服 CBD (150 mg、300 mg、600 mg) 与安慰剂者对富含 10%二氧化碳的空气生物挑战的既定 5 分钟的恐惧反应。CBD 在挑战前 90 分钟进行。接受挑战的 61 名健康年轻人在挑战期间不断自我报告恐惧。还持续监测心率，并在试验后立即使用诊断感觉问卷自我报告恐慌症状。

结果：未发现对自我报告的恐惧、恐慌症状或心率的影响因素。

讨论：这是第一项证明 CBD 不会降低人类恐惧反应的研究，是 CBD 影响研究的重要扩展。

4. FDA：部分发作性癫痫 (POS) 药物的有效性可从成人推广至儿童

Extrapolation of Efficacy from Adults to Pediatric Patients of Drugs for Treatment of Partial Onset Seizures (POS) : A Regulatory Perspective.

DOI: 10.1002/cpt.2681

Mehrotra, S., Bhattaram, A., Krudys, K., Bewernitz, M., Uppoor, R., Mehta, M., ... & Men, A. Y.

摘要：美国食品和药物管理局 (FDA) 已经得出的结论，批准用于治疗成人部分性癫痫发作 (POS) 的药物的疗效可以扩大应用于至 1 月龄及以上的儿科患者，并且在该儿科人群中不再需要进行独立的疗效试验。本文重点介绍了从已批准的 POS 治疗药物中药物使用剂量、药代动力学 (PK)、暴露反应和临床信息，以进行支持推断儿科患者疗效的分析。分析了在成人和儿童患者中批准用于治疗 POS 的八种药物 (左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯、拉莫三嗪、加巴喷丁、吡仑帕奈、噻加宾和氨己烯酸) 的临床试验数据。对批准剂量下的暴露、安慰剂反应和基于模型的暴露-反应关系进行了比较。基于成人和儿童患者的疾病相似性、对干预的相似反应以及相似的暴露-反应关系，对 1 月龄及以上儿童患者的疗效扩大是可以接受的。需要进行 PK 分析，以确定儿童剂量和方案，提供类似于已知对成人 POS 患者有效的药物暴露，以及儿科患者的长期开放标签安全性数据。

5. 左乙拉西坦静脉给药的急诊科质量改进项目

An Emergency Department Quality Improvement Project for Intravenous Levetiracetam Administration

DOI: 10.1177/08971900221131920

Ruble C, Hynes EC, Paavola N, Tremolet de Villers K, McLaughlin J.

背景：左乙拉西坦是一种易得、安全的抗惊厥药物，常通过带有泵、载液和管道以静脉背负式给药（IV piggyback）。癫痫持续状态治疗的临床试验（Established Status Epilepticus Treatment Trial, ESETT）表明，在 10 分钟内给予 4500 mg 的剂量下，左乙拉西坦与之前使用的治疗方法具有相似的疗效。

目的：试图比较在急诊科实施静脉推注方案后，背负式静脉注射与静脉推注左乙拉西坦的使用、成本和浪费情况。

方法：以静脉推注左乙拉西坦作为苯二氮卓类药物难治性癫痫持续状态的初始治疗方案后，对左乙拉西坦用药进行为期 3 个月的评估。本项目量化了所有适应证的静脉推注和静脉背负式给药的数量，并评估了给药所需的供应品成本。

结果：在研究期间，137 例患者接受了 142 剂左乙拉西坦静脉给药。51 剂（36%）采用静脉推注而不是静脉背负式给药。116 剂次（82%）为 1000 ~ 2000 mg，11 剂次（8%）为 3500 ~ 4500 mg。据统计仅在急诊科将静脉背负式治疗完全转变为静脉推注治疗，3 个月节省的费用预估将超过 6,000 美元，此外无菌溶液载液减少的同时也缩短了静脉微泵时间。

结论：在急诊科实施静脉推注左乙拉西坦方案节省了成本。临床实施实践改进的机会仍然很多，药物管理是一个关键的目标领域，在这一领域卫生保健系统可以实施减少浪费的政策，并开展智能型卫生保健。

6. 癫痫和抑郁共病——药代动力学和药效学药物相互作用

Comorbid epilepsy and depression—pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions.

DOI: 10.3389/fphar.2022.988716

Miziak, B., Czuczwar, S. J., & Pluta, R.

背景：17% 的癫痫患者可能会患重度抑郁症，而在耐药性癫痫患者中，其患病率可能达到 30%，这表明癫痫患者可能需要抗抑郁治疗。

目的：对抗癫痫药和抗抑郁药之间的药效学和药代动力学相互作用进行了综述，还增加两者合用的不良反应数据。本文已提交给《药理学前沿》杂志的一个神经药理学部分。

方法：相关文献的审查仅限于 PUBMED 数据库中的英文出版物。表格数据显示了抗抑郁药对实验动物癫痫易感性的影响。抗癫痫药和抗抑郁药之间的药效学相互作用以及这些药物在临床条件下的药代动力学相互作用的结果主要来源于癫痫小鼠研究的结果。

结论：抗抑郁药对惊厥阈值的影响可能因急慢性给药不同而有所差异。动物数据表明，长期服用抗抑郁药可降低（米安色林、曲唑酮）或增强（氟西汀、瑞波西汀、文拉法辛）某些抗癫痫药的抗癫痫活性。还有一些中性相互作用的例子（米那普仑）。

7. 抗癫痫药物综合治疗对癫痫妇女妊娠结局的影响：一项中国西北地区的观察性研究

Effects of antiepileptic drugs polytherapy on pregnancy outcomes in women with epilepsy: An observation study in northwest China

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108904

Shi X, Wang Y, Zhang Y, Song C, Jiang Y, Zhao J, Xia L, Ma L, Jiang W.

目的：接受抗癫痫药物（AEDs）多药治疗的癫痫孕妇（WWE）的管理是一个巨大的挑战。本研究的目的是评估与 AED 综合治疗相关的主要先天性畸形（MCMs），综合评估治疗方案对癫痫发作控制和母乳喂养的影响，并确定妊娠结局的潜在预测因素。

方法：这项研究基于从 2010 年 2 月至 2019 年 7 月在怀孕早期招募 WWE 的前瞻性数据，其中 110 名 WWE 中的 123 次怀孕暴露于 27 种不同的 AED 组合。

结果：在我们的研究中分析的 110 个 WWE 中有 123 次怀孕，活产率为 86.2%，MCM 的风险为 10.4%。多因素分析表明，产前苯巴比妥（比值比[OR]，17.424；95% CI = 1.510-201.067；P = 0.022）和托吡酯暴露（OR，9.469；95% CI = 1.149-62.402；p = 0.036）与 MCM 的风险增加有关。丙戊酸（OR，4.441；95% CI = 1.165-16.934；P = 0.029）、苯巴比妥（OR，13.636；95% CI = 2.146-86.660；P = 0.006）和托吡酯（OR，7.527；95% CI = 1.764-32.118；P = 0.006）与不良妊娠结局显著相关。在 4 种组合的 67 例妊娠患者中，15 例（22.4%）妊娠期间保持无癫痫发作，17 例（25.4%）发作频率增加，24 例（35.8%）发作频率降低，26 例（38.8%）未发生变化。只有 23.6% 的母亲进行纯母乳喂养。计划妊娠是唯一与不良妊娠结局风险降低显著相关的独立因素（OR，0.139；95% CI = 0.051-0.382；P < 0.001）。值得注意的是，在联合使用拉莫三嗪和左乙拉西坦的妊娠患者中未记录到不良妊娠结局。

结论：产前暴露于含有丙戊酸盐、苯巴比妥或托吡酯的联合用药与不良妊娠结局风险增加有关。多药治疗的 WWE 计划妊娠可能会降低 AED 相关的致畸性。我们的研究结果还表明，拉莫三嗪和左乙拉西坦的组合有助于控制癫痫发作并实现胎儿安全。

8. 抗癫痫药物在 PRRT2 相关性婴儿癫痫中的疗效、耐受性和保留率

Efficacy, Tolerability, and Retention of Antiseizure Medications in PRRT2-Associated Infantile Epilepsy

DOI: 10.1212/NXG.0000000000200020

Döring JH, Saffari A, Bast T, Brockmann K, Ehrhardt L, Fazeli W, Janzarik WG, Klabunde-Cherwon A, Kluger G, Muhle H, Pendziwiat M, Møller RS, Platzer K, Santos JL, Schröter J, Hoffmann GF, Kölker S, Syrbe S.

背景和目标：编码富含脯氨酸的跨膜蛋白 2（PRRT2）中的致病变异被确定为自限性散发性和家族性婴儿癫痫的主要原因。关于已确定的单基因癫痫中抗惊厥药物（ASM）治疗反应的报告数据有限。本研究的目的是评估 ASMs 在单基因 PRRT2 相关婴儿癫痫患者中的治疗反应。

方法：根据加强流行病学观察性研究的报告标准进行了一项多中心、回顾性、横断面队列研究。纳入标准是婴儿癫痫发作的发生和可能的致病性 PRRT2 变异体的遗传学诊断。

结果：分析了 52 例 PRRT2 相关婴儿癫痫患者的治疗反应数据，共 79 次治疗（定义为个体每次使用 ASM）。96%（50/52）的患者接受了 ASM。左乙拉西坦（LEV）、奥卡西平（OXC）、丙戊酸钠（VPA）和苯巴比妥（PB）最常使用。22 名患者接受了钠通道阻滞剂治疗，仅 1 名儿童出现癫痫发作，癫痫发作率降低 50% 以上。相比之下，25 名接受 LEV 治疗的患者中 2（8%）名出现癫痫发作加重，而 10（40%）名患者治疗后无明显效果。LEV 的有效性也明显低于 VPA 和 PB。与上述所有 ASM 相比，LEV 的保留率明显较低。未报告严重的不良事件，也无因副作用而停止治疗的报告。

讨论：大多数 ASMs，特别是钠通道阻滞剂如卡马西平和 OXC 具有良好效果，而 LEV 的疗效和保留率在 PRRT2 相关儿童癫痫中较低。这些幼儿的耐受性对队列中报告的所有 ASM 都很好。

9. 澳大利亚儿童癫痫状态登记：一项前瞻性、观察性、儿童癫痫状态队列研究

Status Epilepticus Australasian Registry for Children: A pilot prospective, observational, cohort study of paediatric status epilepticus

DOI: 10.1111/1742-6723.13988

Furyk JS, George S, Phillips N, Emeto TI, Watt K, O'Brien S, Riney K, Wilson C, Hearps SJ, Borland ML, Dalziel SR, Babl FE; on behalf of the Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT)

目的：儿童癫痫持续状态（SE）有长期后遗症的可能，现有数据表明护理方面存在延误。本研究的目的是检查收集儿科 SE 数据的可行性，并描述院前和院内环境中的管理策略。

方法：一项针对 4 周至 16 岁 SE 儿童的前瞻性、观察性队列研究，在澳大利亚的四个急诊室中进行。收集临床细节，包括用药、癫痫发作持续时间和短期结局。1 个月时通过电话进行随访。

结果：我们招募了 167 名 SE 儿童。平均年龄为 5.4 岁（标准差 [SD] = 4.1），81 名（49%）男性。中位发作持续时间为 10 分钟（四分位间距 7-30）。在 87/100（87%）例患者中，咪达唑仑作为首个药物，平均剂量为 0.21 mg/kg（SD = 0.13）。30 例（35%）患者接受适当剂量的咪达唑仑，44 例（51%）接受高剂量（> 0.2 mg/kg），13 例（15%）接受低剂量（< 0.1 mg/kg）。在二线药物中，左乙拉西坦的给药率为 33/55（60%），苯妥英和苯巴比妥均为 11/55（20%）。左乙拉西坦的平均剂量为 26.4 mg/kg（SD 13.5）。104 名（62%）患者住院治疗，其中 13 名（8%）入住 ICU，7 名（4%）插管。

结论：在澳大利亚，对出现 SE 的儿童医疗管理不同于以往报道，咪达唑仑是首选的苯二氮卓类药物，左乙拉西坦取代苯妥英作为首选的二线药物。这项初步研究表明儿科 SE 登记的可行性及其对理解和优化实践的效用。

10. 10 岁以下早产儿的心血管、抗癫痫、抗生素和平喘药处方：一项跨越六个欧洲地区的基于人口的数据关联队列研究

Preterm birth and prescriptions for cardiovascular, antiseizure, antibiotics and antiasthmatic medication in children up to 10 years of age: a population-based data linkage cohort study across six European regions

DOI: 10.1136/bmjopen-2022-061746

Damkjaer M, Loane M, Urhøj SK, Ballardini E, Cervero-Carbonell C, Coi A, García-Villodre L, Given JE, Gissler M, Heino A, Jordan S, Neville A, Pierini A, Tan J, Scanlon I, Garne E, Morris JK.

目标：早产儿在新生儿重症监护病房接触多种药物，但关于早产儿在整个婴儿期和儿童期药物使用的影响知之甚少。我们检查了与足月相比，极度和中度早产儿在生命的前 10 年开具/配发的心血管药物 (CVM)、抗惊厥药物 (ASM)、抗哮喘药物和抗生素处方。

设计：基于人口的数据关联队列研究，将出生记录的信息链接到处方记录。

设置：EUROlinkCAT 研究中来自 5 个国家的 6 个注册中心。

参与者：研究人群包括 1 722 912 名儿童，其中 10 820 名 (0.6%) 为极早产 (胎龄 < 32 周 (GA))，92 814 名 (5.4%) 为中度早产 (32-36 周 GA)，1 606 643 名 (93.3%) 为足月 (\geq 37 周 GA)，0.7% GA 数据缺失。有主要或轻微先天性异常的儿童被排除在外 (包括动脉导管未闭)。

主要结局指标：接受 CVM, ASM, 抗哮喘和抗生素处方的相对风险 (RR)。

结果：极早产儿接受 CVM 和 ASM 处方的 RR 高于早产儿。对于所有早产儿，使用 CVM 处方的 RR 为 3.58 (95% CI 2.06 至 6.23)；ASM 为 2.06 (95% CI 1.73-2.41)；出生后第一年，抗哮喘药为 1.13 (95% CI 0.99-1.29)，抗生素为 0.96 (95% CI 0.93-0.99)。随访 10 年，CVM、ASM 和平喘药的处方持续增加。尽管 CVM 和 ASM 的 RR 最高，但从绝对数量上看，在 1 岁以内接受抗生素 (42.34%，95% CI 38.81%至 45.91%) 和抗哮喘药 (28.40%，95% CI 16.07%至 42.649%)，而不是 CVM (0.18%，95% CI 0.12%至 0.25%) 和 ASM (0.16%，95% CI 0.13%至 0.20%)。

结论：早产儿在 10 岁之前被开处方/配发 CVM、ASM 和抗哮喘药的风险更高。这项研究强调需要进一步研究 10 岁以上儿童的用药情况。

11. 停药和癫痫发作期间痫样间期放电的变化：痫样放电的头皮脑电图标记物

Changes of interictal epileptiform discharges during medication withdrawal and seizures: A scalp EEG marker of epileptogenicity

DOI: 10.1016/j.cnp.2022.09.004

De Stefano P, Ménétré E, Vulliémoz S, Van Mierlo P, Seeck M.

目的：确定抗惊厥药物（ASM）停药对头皮脑电图发作间期痫样放电（IED）和癫痫发作的影响。

方法：我们纳入了 2016 年至 2020 年间在日内瓦脑电图和癫痫科收治接受术前评估的 35 名成年单灶性癫痫患者，监测至少 5 天。ASM 剂量逐渐变少，并使用 Epilog PreOp（Epilog NV、Belgium、Ghent）进行 IED 自动检测。我们比较了患者服用全剂量药（基线）时第 1 天的每小时峰值率（SR）与最低剂量用药的当天的 SR。为了确定 SR 可能的周围变化，我们将癫痫发作前后 8 小时的 SR 与基线日同一时间的 SR 进行了比较。

结果：我们的结果显示，与服用全剂量药物当天的峰值率相比，药物负荷最低当天的峰值活动显著增加（ $p < 0.001$ ）。24 h 期间的峰值总量与癫痫发作发生率显著相关（ $p < 0.0001$ ）。我们还发现在癫痫发作前 2-4 小时（ $p = 0.05$ ）和癫痫发作后 3 小时（ $p = 0.03$ ）周围 SR 显著增加，癫痫发作前短暂下降。

结论：我们的研究结果表明，SR 随着药物停药而增加，特别是在癫痫发作前后。癫痫发作前后有一个复杂的增加和减少模式，这解释了以前研究中的不同结果。

意义：在患者的类似昼夜节律时期进行精确的峰值计数可以帮助以个性化的方式确定癫痫发作的风险。

副作用及不良反应

1. 低口服剂量大麻二酚的安全性和有效性：一项证据评估

The safety and efficacy of low oral doses of cannabidiol: An evaluation of the evidence

DOI: 10.1111/cts.13425

Arnold JC, McCartney D, Suraev A, McGregor IS.

随着大麻二酚 (CBD) 可治疗多种疾病的报道的增加, 全球对这一无毒大麻成分 CBD 的兴趣日益增加。目前已有足够的临床试验证据支持使用高口服剂量的 CBD (如 10-50 mg/kg) 治疗儿童药物难治性癫痫。然而对于“低剂量” CBD 产品是否具有任何治疗益处目前尚不清楚, 但这是一个亟待明确的重要问题, 因为许多国家都在广泛使用低剂量 CBD 产品, 且通常是作为营养制剂。因此, 本综述评估了低口服剂量 CBD 的有效性和安全性。本综述的评价包括干预性研究, 这些研究测评了成人 (≥ 18 岁) 每天口服小于或等于 400 mg 剂量的 CBD 在各种健康状况下的临床疗效和/或安全性以及耐受性。如果给药的产品中 Δ^9 -四氢大麻酚含量超过 2.0%, 那么这些研究将被剔除。当剂量大于或等于 300 mg 时, CBD 带来的治疗益处会更加明显。将 CBD 剂量从 60 mg/天增加至 400 mg/天似乎与不良反应发生率的增加无关。有证据表明服用 300-400 mg 的 CBD 可以减少焦虑以及减少药物依赖个体的抗成瘾作用。相较之下, CBD 对于失眠、神经系统疾病和慢性疼痛的治疗效果则显得微不足道, 而且治疗效果也不太一致。今后仍需要更大规模、证据更充分的临床试验来证实较低口服剂量 (< 300 mg/天) CBD 的治疗潜力。

2. 对使用以大麻酚为主的大麻制剂的患者调查：感知的医疗效果、不良事件和戒断症状

Survey of Patients Employing Cannabigerol-Predominant Cannabis Preparations: Perceived Medical Effects, Adverse Events, and Withdrawal Symptoms

DOI: 10.1089/can.2021.0058

Russo EB, Cuttler C, Cooper ZD, Stueber A, Whiteley VL, Sexton M.

简介: 大麻萜酚 (CBG) 及其脱羧前的前体大麻萜酚酸被称之为“大麻素之母”。本研究的目的是在以 CBG 为主的大麻使用者中调查他们的使用原因和自我报告的治疗效果, 并探讨了药物使用方式和不良反应, 包括戒断症状。

方法: 我们在线招募了以大麻二酚为主的大麻使用者, 让他们完成一项在线调查以评估 CBG 的使用方式、使用以 CBG 为主的大麻 (含有 $> 50\%$ 的 CBG) 治疗的健康问题、个体感知到的疗效、相关不良事件和戒断症状。127 名符合条件的参与者 (在过去 6 个月内使用过以 CBG 为主的大麻制品的 21 岁以上美国居民) 完成了调查。

结果: 大多数参与者 ($n=65$; 51.2%) 仅出于医疗目的使用以 CBG 为主的大麻制品 ($n=46$; 36.2% 用于医疗和娱乐目的; $n=8$; 6.3% 仅用于娱乐用途; $n=8$ 资料丢失)。使用 CBG 治疗的最常见病症是焦虑 (51.2%)、慢性疼痛

(40.9%)、抑郁 (33.1%) 和失眠/睡眠障碍 (30.7%)。其疗效得到了高度评价，大多数人认为他们的病情被 CBG “大大改善” 或 “有所改善”。此外，73.9% 声称以 CBG 为主的大麻在治疗慢性疼痛方面优于传统药物，80% 认为在抑郁症方面更优，73% 认为在失眠症方面更优，78.3% 认为在焦虑症方面更优。在 44% 以 CBG 为主的大麻使用者中未发生过不良事件，16.5% 报道出现过口干、15% 报道出现过嗜睡、11.8% 报道出现过食欲增加和 8.7% 报道出现过眼睛干涩。大约 84.3% 的人报告未出现戒断症状，而睡眠困难是最常见的戒断症状（两名受访者表示赞同）。

结论：这是迄今为止首个对以 CBG 为主的大麻使用者进行的调查，也首次记录了以 CBG 为主的大麻制品的自我报告疗效，特别是对焦虑、慢性疼痛、抑郁和失眠的疗效。大多数受访者报告表示，以 CBG 为主的大麻比传统药物治疗更有效，其伴随的不良反应大多良性，出现的戒断症状亦微乎其微。这项研究证实了人们正在逐渐使用 CBG，并建议应在随机对照试验中研究以 CBG 为主的大麻类药物。

3. 大麻二酚安全性数据：一项系统性图谱研究

Cannabidiol Safety Data: A Systematic Mapping Study

DOI: 10.1089/can.2022.0100

Henderson RG, Franke KS, Payne LE, Franzen A.

为了制定能让消费者放心使用的大麻二酚 (CBD) 安全摄入量，需要对潜在的不良后果进行严格可靠的评估。为了帮助识别知识差距，并为将来制定有关于以健康为基准的系统性开发的决策提供信息，我们通过检索同行评审的文献，绘制了首张可用于查看 CBD 安全性相关信息的系统性图谱。我们参考一篇已发表的方案对截至 2020 年发表的文献进行了检索，共得到 4186 条独立的标题和摘要。我们使用 DistillerSR 对那些评估了暴露于 CBD 和/或其他大麻衍生物质后至少一种潜在健康结局的研究进行了筛选。对包含了单独使用 CBD 的 1001 项研究在内的一个子集进行了额外的分类。关于 CBD 的研究最常报道的类别有神经系统疾病 (532)、肿瘤性疾病 (129) 和药代动力学 (118)。较少报道的类别包括发育和生殖系统毒性、肝脏和胃肠道疾病。与文献中报道的最严重的不良事件相关的主要结局是神经系统疾病 (13) 以及发育和生殖系统疾病 (12)。此外，免疫结局被认为是 CBD 的一个潜在新兴研究领域。这张系统性图谱提供了一条重要的基线，从中来确定可能适合进一步研究的与安全使用 CBD 相关的主题。此外我们还讨论了这项研究对未来工作的意义以及这类绘图研究的局限性。

4. 法国成瘾警戒网络报告的 2011 年至 2020 年间怀孕期间娱乐性大麻使用的不良事件

Adverse events of recreational cannabis use during pregnancy reported to the French Addictovigilance Network between 2011 and 2020

DOI: 10.1038/s41598-022-19197-2

Bouquet E, Eiden C, Fauconneau B, Pion C; French Addictovigilance Network (FAN), Pain S, Pérault-Pochat MC.

大麻是法国孕妇使用的主要非法精神活性物质。本次全国调查的目的是描述向法国成瘾警戒网络 (FAN) 报告的怀孕期间娱乐性大麻使用的不良事件 (AEs)。FAN 于 2011 年 1 月 1 日至 2021 年 1 月 31 日收集了与怀孕期间娱乐性使

用大麻有关的不良事件的自发报告 (SR) (不包括大麻素和合成大麻素)。在研究期间, 160 个 SR 涉及单独使用大麻或与烟草联合使用大麻 (占有所有 SR 的 59%), 这一比例有所增加。在 175 例孕产妇不良事件中, 最常见的是 96 名 (64.9%) 妇女经历的精神不良事件, 特别是大麻使用不当 (n=89, 60.1%)、依赖 (n=54, 36.5%) 和滥用 (n=21, 14.2%)。在 57 例胎儿 AE 中, 最常见的是影响 25 例 (16.9%) 胎儿的心律失常和宫内生长受限 (IUGR) (n=20, 13.5%)。在 140 例新生儿 AE 中, 最常见的是 39 例 (26.3%) 新生儿出现 IUGR 和早产儿 (n=32, 21.6%)。观察到 12 例先天畸形, 4 例宫内/新生儿死亡。此外, 尚有一些意料之外的不良事件 (n=13)。怀孕期间使用大麻需要密切监测其对母亲和胎儿的影响。

5. 一例血液透析患者的左乙拉西坦诱发的非典型药物超敏综合征并发暴发性肝功能衰竭的病例

SLevetiracetam-induced Hypersensitivity Syndrome Complicated by Fulminant Liver Failure in a Patient Undergoing Hemodialysis

DOI: 10.2169/internalmedicine.8985-21

Sato H, Takase K, Harada A, Ozono I, Kodama Y, Ishitobi T, Imada T, Ohnuma H, Kin S.

一名 59 岁正在进行血液透析的男性, 在服用左乙拉西坦后出现全身皮疹、高热、严重肝功能障碍和白细胞减少, 并伴人疱疹病毒 6 激活。患者被诊断为非典型药物性超敏反应 (DIHS), 予泼尼松龙 60 mg/d, 但其出现了迅速恶化的肝衰竭, 在治疗后 12 天死亡。左乙拉西坦引起的 DIHS 伴随的暴发性肝功能衰竭非常罕见, 我们的病例表明, 即使在血液透析患者中这种综合征仍可能发生, 且可导致死亡。虽然尚无有明确的治疗方法, 但可能需要严格监测和积极治疗。

6. 接受左乙拉西坦治疗的青少年癫痫患者的易激性及其与社会心理症状、生活质量的关系: 一项病例对照研究

Irritability and its relationship with psychosocial symptoms and quality of life in adolescents with epilepsy receiving levetiracetam

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108877

Tekin U, Tekin E, Uçar HN.

背景: 左乙拉西坦 (Levetiracetam) 是一种在儿童和青少年中广泛使用的抗癫痫药物, 与易激、心理社会症状和生活质量低下有关, 而这些因素也受其他癫痫因素的影响。

目的: 本研究的目的是调查接受左乙拉西坦治疗的青少年的治疗相关易激水平, 并评估易激水平与心理社会症状、生活质量之间的关系。

方法：本研究进行了一项横断面的病例对照研究，招募了 11-17 岁的青春期部分性或全面性癫痫发作患者及健康对照组，病例组要求使用左乙拉西坦或丙戊酸治疗至少 6 个月。父母和自我报告的情感反应指数（Affective Reactivity Index）、优势和困难问卷（Strengths and Difficulties Questionnaire）和儿童生活质量量表-社会心理亚量表（Pediatric Quality of Life Inventory-Psychosocial subscale）被用来评估易激性、社会心理症状和功能。

结果：共对 120 名参与者进行了分析，其中使用左乙拉西坦组 33 例，使用丙戊酸的患者组 45 例，健康对照组 42 例。左乙拉西坦组患者的自我和父母报告的易激水平均显著高于健康对照组。左乙拉西坦组患者和丙戊酸组患者的易激水平无统计学差异，但左乙拉西坦组患者在两个量表上都有较高的易激水平。在左乙拉西坦组患者中，易激与行为、情绪和注意力/多动问题呈正相关，与社会心理生活质量呈负相关。

结论：使用左乙拉西坦组的青少年癫痫患者易激惹程度高，并且与部分社会心理症状和较差的生活质量有相关性。

7. 吡哆醇治疗左乙拉西坦所致行为不良事件：一项随机双盲安慰剂对照试验

Pyridoxine for treatment of levetiracetam-induced behavioral adverse events: A randomized double-blind placebo-controlled trial

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108938

Cheraghmakani H, Rezapour M, Asghari F, Alizadeh-Navaei R, Ghazaeian M, Tabrizi N.

背景：左乙拉西坦是一种广谱抗癫痫药物，但已知其有行为学方面的副作用。以前的研究中很少提及吡哆醇在改善这些精神问题上可能的有益作用。本临床试验旨在探讨在成年癫痫患者中吡哆醇对左乙拉西坦导致的行为不良反应的影响。

方法：本研究是一项随机双盲安慰剂对照临床试验，针对 53 例经左乙拉西坦治疗后出现行为副作用的成年癫痫患者。符合研究标准的患者被随机分配接受 40 mg/d 吡哆醇或安慰剂治疗。于治疗前和治疗 3 周后采用症状自评量表（SCL-90-R）对 2 组患者的精神状态进行调查。

结果：吡哆醇治疗组与安慰剂组在行为不良反应方面无统计学差异。

结论：尽管这项研究显示吡哆醇对左乙拉西坦导致的行为不良反应没有统计学显著的有益作用，需要更大规模和更高剂量的安慰剂对照试验来确定其有效性。

8. 抗癫痫药物治疗发育性和癫痫性脑病引起的心理行为及认知不良事件

Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies

DOI: 10.1007/s40263-022-00955-9

Strzelczyk A, Schubert-Bast S.

摘要：发育性和癫痫性脑病包含一组罕见综合征，其特征是儿童期发病及显著的神经发育合并症的严重耐药性癫痫。后者包括智力障碍、发育迟缓、包括注意力缺陷多动障碍和自闭症谱系障碍在内的行为问题、包括焦虑和抑郁在内的精神问题、言语障碍和睡眠问题。发育性和癫痫性脑病的典型例子包括 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征和结节性硬化症。主要治疗方法是使用多种抗癫痫药物（ASM）。但 ASM 本身可能与心理行为不良事件以及对认知和睡眠的（消极或积极）影响有关。我们对常用于治疗发育性和癫痫性脑病的 ASM 进行有针对性的文献综述，以讨论其对行为、情绪、认知、镇静和睡眠影响的最新证据。这些 ASM 包括丙戊酸钠（VPA）、氯巴占、托吡酯（TPM）、大麻二酚（CBD）、芬氟拉明（FFA）、左乙拉西坦（LEV）、布立西坦（BRV）、唑尼沙胺（ZNS）、吡仑帕奈（PER）、乙琥胺、司替戊醇、拉莫三嗪（LTG）、卢非酰胺、氨己烯酸、拉考沙胺（LCM）和依维莫司。溴化物、非尔氨酯和其他钠通道 ASM 在此简要讨论。总体而言，目前的证据表明 LEV、PER 与包括攻击性和易怒在内的心理行为不良事件相关，BRV 对此相关性程度稍小；TPM 与语言障碍和认知迟钝/记忆问题有关，ZNS 对此相关性程度稍小。有行为和精神合并症病史的患者可能更容易发生心理行为不良事件。托吡酯和 ZNS 可能与认知某些方面的负面影响有关；CBD、FFA、LEV、BRV 和 LTG 可能对此有一些积极影响，而剩余的 ASM 似乎对此没有不利影响。所有的 ASM 在一定程度上都与镇静有关，这滴定过程中尤其明显。大麻二酚、PER 和普瑞巴林可能与睡眠改善有关，LTG 与失眠有关，而 VPA、TPM、LEV、ZNS 和 LCM 对睡眠似乎没有有害影响。每个 ASM 的证据范围存在差异：对于许多第一代和一些第二代 ASM 缺乏书面证据；然而，它们的广泛使用表明良好的耐受性和安全性（如 VPA）；第二代和一些第三代 ASM（TPM、LEV、PER、ZNS、BRV）等经典药物证据较足，而 CBD 和 FFA 等较新的 ASM 的证据仍在累积中。最后，我们讨论了各种因素如何影响情绪、行为和认知，但解开潜在综合征之间的关系及其与 ASM 之间的关联具有挑战性。因认知、行为和发育障碍存在巨大的异质性，行为和发育损害十分复杂，并且会随着时间的推移而变化。发育性和癫痫性脑病的这些结果依赖于代理人（护理人员）的主观评估而缺乏标准化工具评估。治疗方案因涉及多种 ASM 以及其他药物而很复杂。

9. 抗癫痫药物对局灶性癫痫患儿智力的累积影响

Cumulative effects of antiseizure medication on intelligence in children with focal epilepsy.

DOI: 10.1684/epd.2022.1467

Stevering, C. H., Lamberink, H. J., Woodfield, J., van Schooneveld, M., Otte, W. M., Chin, R. F., ... & Braun, K. P.

目的：抗癫痫药物可能对儿童的神经发育有长期影响。我们的目的是研究抗癫痫药物累积用量和智商（IQ）与脑容量和皮层厚度的关系。

方法：对在三级癫痫中心接受神经心理学评估和 MRI 检查的 5-12 岁局灶性癫痫患儿进行回顾性分析。累积用药量以用药年份表示。我们研究了总用药量和智商与多变量线性回归之间的关系，纠正了与癫痫相关的混杂因素：首次治疗年龄、病因、最大癫痫发作频率、活动性癫痫持续时间、继发性全面性癫痫发作史、癫痫持续状态发作史以及在神经心理学评估时使用的抗癫痫药物数量。

结果：研究纳入了 59 名儿童患儿，其平均用药量为 5.3 年 (IR: 2.0-11.1) ，平均总智商 (\pm SD) 为 77.4 ± 18.9 。研究发现，药物负荷与总智商之间存在显著的负相关，在纠正混杂因素后，每服药一年智商下降 1.2 分 (95% CI = -2.0 至 -0.3) 。药物负荷和智商与脑容量和皮质厚度均无显著相关性。

意义：在调整癫痫相关的混杂因素后，较高的累积药物负荷与较低的总智商相关。药物相关的智商下降可能是由大脑体积变化引起的，但目前尚无证据支持，需要前瞻性、纵向研究证实。最后应该强调的是，抗癫痫药物对于癫痫发作的预防效果往往超过其潜在的负面影响。

10. 丙戊酸过量：病例报告和文献综述

Valproic Acid Overdose: Case Report and Literature Review

Patel J, Berezowski I, Mazer-Amirshahi M, Frasure SE, Tran QK, Pourmand A.

doi: 10.1016/j.jemermed.2022.07.009.

背景：丙戊酸 (VPA) 是一种常见的抗癫痫药物，也被常规用于各种精神疾病。VPA 毒性通常表现为中枢神经系统抑制，而高氨血症脑病和肝毒性是潜在的危及生命的并发症。

病例报告：我们描述了一名 56 岁的男子，他在故意过量服用 VPA 后到急诊科就诊，被发现有高氨血症，并接受左旋肉碱治疗。随后他被收住入院接受监测和一系列实验室检测。尽管 VPA 毒性通常采用洗胃、左旋肉碱处理，在严重难治性病例中可采用体外清除，但最近的文献支持使用碳青霉烯类抗生素进行治疗，特别是美罗培南。因此我们通过回顾现有文献，报告目前 VPA 毒性治疗方法的详细信息。

11. 丙戊酸诱导的肝损伤：分子毒理学机制研究

Valproic acid induced liver injury: An insight into molecular toxicological mechanism

DOI: 10.1016/j.etap.2022.103967

Ezhilarasan D, Mani U.

丙戊酸 (VPA) 是一种可导致特异性肝损伤的抗癫痫药物。2-丙基-4-戊烯酸 (Δ 4VPA) 是 VPA 的一种代谢产物，与 VPA 诱导的肝毒性有关。本综述总结了 VPA 诱导肝损伤的发病机制。VPA 主要通过以下方式诱导肝损伤：i) 释放 Δ 4VPA 代谢物；ii) 减少谷胱甘肽储存和抗氧化剂，导致氧化应激；iii) 抑制脂肪酸 β -氧化，诱导线粒体 DNA 耗竭和超甲基化；减少质子渗漏；氧化磷酸化损伤和 ATP 合成减少；iv) 通过抑制肉碱棕榈酰转移酶 I、增强核受体过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 和酰基辅酶 A 硫酯酶 1 以及诱导长链脂肪酸摄取和甘油三酯合成诱导脂肪肝。VPA 给药加重了代谢综合征患者的肝损伤。因此，在丙戊酸盐治疗期间实施治疗药物监测、常规血清转氨酶水平、血氨浓度和血脂参数，可能有利于改善药物安全性特征或预防 DILI 进展。

12. 苯妥因诱发的模拟中风的共济失调

A Phenytoin-Induced Ataxia Mimicking a Stroke.

Urushidani S.

DOI:10.1016/j.ajem.2022.07.018

急性共济失调通常是急诊科 (ED) 患者的主要主诉之一。它有多种原因, 包括感染和免疫相关、代谢、血管和器质性原因。在进行鉴别诊断时, 治疗医师应考虑与最初筛查试验相关的严重程度和发病时间, 并必须注意不要错过需要紧急治疗的病因, 如中风和药物性共济失调。在这篇报道中, 我们描述了一例 53 岁的女性复发性急性共济失调。患者既往有癫痫病史, 但已超过 10 年未发。她因前一天晚上开始的共济失调而到急诊科就诊, 曾在就诊前 14 天和 4 天前出现过两次急性共济失调, 曾接受两次头部磁共振成像 (MRI) 扫描, 未见卒中证据, 当时被诊断为短暂性脑缺血发作 (TIAs)。在急诊科就诊期间, 她接受了第三次头部核磁共振检查, 仍未见卒中证据。血浆中苯妥英、卡马西平和丙戊酸的浓度分别为 21.2 mug/mL (正常范围: 7-20 mug/mL)、2.1 mug/mL (正常范围: 5-10 mug/mL) 和 33.5 mug/mL (正常范围: 50-100 mug/mL)。她最终被诊断为苯妥英中毒导致的共济失调。其症状在苯妥英剂量减少后很快得到改善, 在一年的随访中没有复发。

机制研究

1. 大麻素调节少突胶质细胞的增殖、分化和迁移信号通路

Cannabinoids modulate proliferation, differentiation, and migration signaling pathways in oligodendrocytes

DOI: 10.1007/s00406-022-01425-5

de Almeida V, Seabra G, Reis-de-Oliveira G, Zuccoli GS, Rumin P, Fioramonte M, Smith BJ, Zuardi AW, Hallak JEC, Campos AC, Crippa JA, Martins-de-Souza D.

大麻素主要通过 CB1 和 CB2 受体进行信号传导, 后者对于维持少突胶质细胞的健康和正常功能有着重要作用。但与神经胶质细胞中 CB1 和 CB2 受体的激活或阻断相关的特定分子信号尚未阐明。我们使用基于质谱法的鸟枪法蛋白质组学和计算机生物学工具来确定对于人类少突胶质细胞系 (MO3.13) 进行一些药理刺激会触发哪些信号通路和分子机制: 植物大麻素大麻二酚 (CBD); CB1 和 CB2 激动剂 ACEA、HU308 和 WIN55、212-2; CB1 和 CB2 拮抗剂 AM251 和 AM630; 以及内源性大麻素花生四烯酸乙醇胺 (AEA) 和 2-花生四烯酸甘油 (2-AG)。我们发现 MO3.13 中大麻素信号传导的调节会影响与细胞增殖、迁移和少突胶质祖细胞的分化有关的通路。此外, 我们还发现碳水化合物和脂质代谢以及线粒体功能会受到这些化合物的调节。通过比较不同处理之后的蛋白质组变化和上游调节因子, 我们发现 CB1 和 CB2 拮抗剂之间的重叠率最高, 其次是 AEA 和 2-AG 之间的重叠。我们的研究提供了一种新的思路, 表明少突胶质细胞中的大麻素信号传导可能与脱髓鞘和神经退行性疾病有关。蛋白质组学数据可在 ProteomeXchange (PXD031923) 上获得。

2. 大麻二酚在戊四唑诱导的癫痫发作中的作用依赖于 PI3K

Cannabidiol effect in pentylenetetrazole-induced seizures depends on PI3K

DOI: 10.1007/s43440-022-00391-y

de Assis Lima IV, Pinto HPP, Bellozi PMQ, da Silva MCM, Vilela LR, Moreira FA, Moraes MFD, de Oliveira ACP.

背景：植物大麻素大麻二酚（CBD）先前已在临床前和临床研究中证实具有抗癫痫作用。最近，CBD 已被批准用于治疗某些类型的耐药性癫痫综合征。然而其潜在的作用机制尚不清楚。磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）信号通路被提出可用于调控癫痫发作，并可能被 CBD 募集。因此，我们希望通过戊四唑（PTZ）诱导的癫痫发作模型中来验证 CBD 的抗癫痫作用与 PI3K 有关这一假设。

方法：我们采用药理学和遗传学方法来抑制 PI3K，并量化其对癫痫发作持续时间、潜伏期和次数的影响。

结果：PI3K 基因切除增加了癫痫发作的持续时间和次数。CBD 抑制了 PTZ 诱导的小鼠癫痫发作。PI3K 基因切除或使用选择性抑制剂 LY294002 进行预处理可阻断 CBD 效应。

结论：我们的结果进一步证实了 CBD 抗癫痫作用需要 PI3K 信号通路参与这一假设。

3. 大麻二酚在体外癫痫发作模型中抑制小胶质细胞活化并减轻红藻氨酸诱导的神经元损伤

Cannabidiol inhibits microglia activation and mitigates neuronal damage induced by kainate in an in-vitro seizure model

DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105895

Landucci E, Mazzantini C, Lana D, Calvani M, Magni G, Giovannini MG, Pellegrini-Giampietro DE.

背景：癫痫是最常见的脑部疾病之一，尽管可能使用了多种治疗方案，但许多患者在其整个生命周期中都持续有癫痫发作，仍需要新的治疗方法。在过去的几年里，人们对大麻中存在的非精神活性化合物的关注显著增加。大麻二酚（CBD）已被证实可有效治疗不同类型的神经系统疾病和神经退行性疾病，如癫痫、脑缺血、多发性硬化症和阿尔茨海默病。

方法：我们研究了大麻素、 Δ^9 -四氢大麻酚（THC）、CBD 和大麻酚（CBG）在暴露于红藻氨酸（一种体外癫痫发作模型）的大鼠海马切片中的作用。通过碘化丙啶荧光来定量 Ammon's 角 3 区（CA3）海马亚区中的细胞死亡。通过免疫组织化学和共聚焦显微镜检查来分析形态学和组织结构，并使用流式细胞术和形态分析评估小胶质细胞的活化和极化。

结果：体外研究发现，大麻二酚可减少红藻氨酸诱导的剂量依赖性 CA3 损伤。相反与 THC 一起孵育会加剧海马的损伤。大麻二酚的神经保护作用被 TRPV1、TRPV2、5-HT_{1A} 和 PPAR γ 拮抗剂所阻断。共聚焦显微镜检查证实是 CBD 而非 THC 对红藻氨酸引起的神经元损伤和组织结构紊乱具有显著保护作用。大麻二酚孵育明显阻断了在红藻氨酸体外癫痫发作模型中观察到的从 M0 到 M1 表型的小胶质细胞的活化，从而推动了 M0 到 M2 的转变。

结论：我们的研究表明，CBD 减轻了红藻氨酸诱导的神经元损伤，并阻止了从 M0 到 M1 的转变。

4. 大麻二酚作为 $\alpha 7$ 烟碱受体的调节剂

Cannabidiol as a modulator of $\alpha 7$ nicotinic receptors

DOI: 10.1007/s00018-022-04600-y

Juan Facundo Chrestia, María Del Carmen Esandi, Cecilia Bouzat

大麻二酚 (CBD) 是从大麻中提取的一种重要的萜类化合物，没有精神活性作用，在多种疾病的治疗有效。由于 CBD 是一种多靶点药物，因此有必要建立 CBD 发挥治疗和作用的分子机制。 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nAChR) 是存在于神经系统和非神经元细胞中的阳离子渗透性乙酰胆碱门控通道。它参与了不同的病理反应，包括神经和神经退行性疾病，炎症和癌症。通过高分辨率单通道记录和共聚焦显微镜，我们在这里揭示了 CBD 如何调节 $\alpha 7$ nAChR 的离子转移和代谢功能。CBD 可显著降低 $\alpha 7$ nAChR 单通道活性， IC_{50} 在亚微米摩尔范围内。通过膜途径对 $\alpha 7$ nAChR 活性的抑制既不是由受体磷酸化介导的，也不能由正变构调节剂克服，并且与 CBD 稳定静息或脱敏的 $\alpha 7$ nAChR 构象状态相容。CBD 调制很复杂，因为它也会导致后来出现非典型的低频 $\alpha 7$ nAChR 通道。在细胞水平上，CBD 抑制由 $\alpha 7$ nAChR 激活触发的细胞内钙的增加，从而降低细胞钙的反应。在评价 CBD 潜在的治疗用途时应考虑 $\alpha 7$ nAChR 的调控的药理学意义。因此，我们的研究提供了 CBD 多重作用和靶点的新分子信息，为未来在人类健康领域的应用奠定了基础。

5. 大麻二酚可以抵消显性失活的致病性 Kv7.2 变异的影响

Cannabidiol counters the effects of a dominant-negative pathogenic Kv7.2 variant

DOI: 10.1016/j.j.isci.2022.105092

Xiaoqin Zhan, Chris Drummond-Main, Dylan Greening, Jinjing Yao, S W R Chen, J P Appendino, P Y Billie Au, Ray W Turner

癫痫和神经发育障碍可由 KCNQ (Kv7) 通道的致病变异引起。一名发育性和癫痫性脑病患者在 Kv7.2 上出现组氨酸 260 框内缺失。Kv7.2 突变体 (mut) 亚基与 Kv7.3 的共表达可降低电流密度、激活电压的去极化并降低膜电导。生物素化显示表面 Kv7.2mut 水平高于 Kv7.3，而总膜蛋白表达无变化。超分辨率和 FRET 成像证实了 Kv7.2mut 的异质体通道形成和较高的表达密度。大麻二酚 (1 μ M) 通过诱导电压的超极化来对抗 Kv7.2mut 的作用，激活不依赖于 CB1 或 CB2 受体。这些数据表明，大麻二酚可降低致病 Kv7.2 变体的影响可支持其作为一种潜在的减少癫痫活动的治疗方法。

6. 大麻二酚对新生大鼠皮层神经元和星形胶质细胞的细胞毒性作用：对大脑发育的潜在危险

Cytotoxic Effects of Cannabidiol on Neonatal Rat Cortical Neurons and Astrocytes: Potential Danger to Brain Development

DOI: 10.3390/toxins14100720

Jurič DM, Bulc Rozman K, Lipnik-Štangelj M, Šuput D, Brvar M.

大麻二酚 (CBD) 对大脑发育的影响尚不清楚。由于 CBD 被认为是一种非中毒性药物, 包括对于孕妇和儿童, 因此其潜在的医疗适用性引起了极大的兴趣。在这里, 我们阐明了围产期大鼠皮层神经元和星形胶质细胞在人类可达到的亚微米 (0.1, 0.5, 1, 5 μM) 浓度下对 CBD 的反应。CBD 的作用是浓度和时间依赖的, 并且是细胞特异性的。在神经元中, 0.1 μM CBD 诱导了一系列早期和短暂的变化, 包括线粒体膜电位 ($\Delta\Psi\text{M}$) 改变、ATP 耗竭和 caspase-8 的激活。随后 ATP 快速恢复和 caspase-9 和 caspase-3/7 的逐渐激活, 导致早期细胞凋亡, 并伴有树突减少和缩短、细胞收缩和染色质凝结。瞬时受体电位 vanilloid 1 (TRPV1) 拮抗剂可防止 CBD 暴露引起的神经元活力降低、ATP 耗竭和 caspase 的激活。在星形胶质细胞中, 0.5 μM CBD 引起 $\Delta\Psi\text{M}$ 的立即短期失调, 随后 ATP 耗竭, caspase-8 瞬时激活, caspase-9 和 caspase-3/7 进行性激活, 导致细胞早期凋亡和随后的坏死。在星形胶质细胞中, TRPV1 和大麻素受体 1 (CB1) 拮抗剂都能保护生存能力并防止凋亡。

7. 大麻二酚减轻遗传性癫痫易感大鼠 (GEPR-3) 的全面强直阵挛并抑制边缘系统的癫痫发作

Cannabidiol attenuates generalized tonic-clonic and suppresses limbic seizures in the genetically epilepsy-prone rats (GEPR-3) strain

DOI: 10.1007/s43440-022-00416-6

Lazarini-Lopes W, Campos-Rodriguez C, Garcia-Cairasco N, N'Gouemo P, Forcelli PA.

背景: 大麻二酚 (CBD) 由于其在临床前模型和耐药性癫痫患者中的抗癫痫特性, 在癫痫研究领域受到了迅速的关注。然而, 我们对于癫痫遗传模型中的 CBD 效应知之甚少。在这里, 我们评估了遗传性癫痫易感大鼠 (GEPR-3) 的 CBD 剂量反应效应。其表现出两种类型的癫痫发作: 脑干依赖性全面强直阵挛性发作和边缘系统发作。

方法: 将 GEPR-3 纳入听源性癫痫 (audiogenic seizure, AGS) 方案。急性 AGS 是脑干依赖性的全面强直阵挛性发作, 而反复的 AGS 是一种致病过程, 会导致 AGS 的严重程度和边缘系统癫痫的发作增加。因此, 我们进行了两种不同的剂量反应研究, 一种用于全面性强直阵挛性发作, 另一种用于边缘系统发作。在药物注射后 2、4 和 6 小时评估 CBD 时程效应。GEPR-3 接受受试者内试验, 接受 CBD (1、10、50、100 mg/kg/ml) 和载体的腹腔注射。

结果: CBD 剂量依赖性地减弱 GEPR-3 的全面性强直阵挛发作; CBD 50 和 100 mg/kg 可降低脑干依赖性癫痫的严重程度和持续时间。在完全点燃的 GEPR-3 中, CBD 10 mg/kg 降低了 75% 的动物的边缘系统癫痫发作严重程度并抑制了边缘系统癫痫发作的症状表现。

结论: CBD 对 GEPR-3 的脑干和边缘系统癫痫发作有效。这些结果为 CBD 治疗癫痫提供了新的知识, 即 CBD 在抑制 GEPR-3 人群遗传性癫痫敏感性方面的药理作用。

8. 不仅仅是药物靶点：嘌呤能信号作为癫痫诊断工具的来源

More than a drug target: Purinergic signalling as a source for diagnostic tools in epilepsy

DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109303

Wong ZW, Engel T.

癫痫是影响所有年龄段人群的最常见和致残的慢性神经疾病之一。癫痫管理的主要挑战包括患者中药物难治性的持续高比例、缺乏疾病治疗以及其诊断和预后。迄今为止，长程视频脑电图（EEG）记录仍然是癫痫诊断的金标准，但其价格昂贵，特殊情况下可用性低。因此，在寻找非侵入性诊断测试方面付出了大量努力。通过细胞外释放的三磷酸腺苷（ATP）的嘌呤能信号作为癫痫治疗的一种治疗策略正日益受到重视，实验模型和患者的证据都支持这一点。这尤其包括离子性 P2X7 受体。除此之外，ATP 能信号级联的其他成分，如代谢性 P2Y 受体（例如 P2Y1 受体）和 ATP 释放通道（例如 pannexin-1）也被证明可诱导癫痫发作。除了嘌呤能信号的治疗潜力外，新的证据也显示了其作为诊断工具的潜力。癫痫发作和癫痫发作后，血液中嘌呤的浓度和嘌呤能信号级联的不同化合物的表达显著改变。在本文中，这篇综述将详细讨论嘌呤能信号在癫痫治疗中的诊断潜力以及将其转化为临床应用的前景。

9. 丙戊酸和呋塞米对癫痫动物模型脑内炎症小体复合物（NLRP1 和 NLRP3 mRNA）调控的影响

The effect of valproic acid and furosemide on the regulation of the inflammasome complex (NLRP1 and NLRP3 mRNA) in the brain of epileptic animal model

DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.10.002

Samadianzakaria A, Abdolmaleki Z, Faedmaleki F.

目的：本研究旨在探索同时使用呋塞米（FRS）和丙戊酸（VPA）对癫痫的抗炎疗效及其潜在机制。

方法：将 25 只成年雄性 Wistar 大鼠分为 5 组，包括：第 1 组：（正常）大鼠不接受药物；第 2 组：（E）大鼠接受单剂量红藻氨酸（立体定向手术），第 4 组：（E+FRS）：大鼠在癫痫诱导前 30 分钟接受单剂量速尿（100 mg/kg/i.p.），第 5 组：（E+VPA（200 mg/kg）+FRS（100 mg/kg，联合治疗）。治疗组接受 VPA 治疗 14 天。我们根据修正的 Racine 评分评估了癫痫发作，并进行了脑电图（EEG）记录。分别利用实时 PCR、免疫组织化学等方法分析了 NLRP1 和 NLRP3 mRNA 水平、凋亡相关的含半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶募集结构域（ASC）的斑点样蛋白、黑色素瘤 2（AIM2）蛋白表达水平的缺失以及脑细胞的凋亡率。

结果：结果发现，FRS 和 VPA 单独或联合治疗可改善癫痫大鼠的行为结果，降低癫痫发作强度。联合治疗显著降低细胞凋亡率 NLRP1 和 NLRP3 基因以及 ASC 和 AIM2 蛋白表达水平。

结论：联合治疗可保护大鼠大脑免受神经元损伤，并降低 K.A. 诱导大鼠癫痫的严重程度。与单独使用 VPA 和 FRS 治疗相比，在 K.A. 诱导的癫痫模型中减少炎症和细胞凋亡并提高行为测试性能，从而增加了联合治疗的成功率。

10. 4-苯基丁酸联合丙戊酸对戊四唑诱导的急性癫痫发作的治疗和神经保护作用

4-Phenylbutyric Acid Plus Valproic Acid Exhibits the Therapeutic and Neuroprotective Effects in Acute Seizures Induced by Pentylentetrazole

DOI: 10.1007/s11064-022-03662-5

Rzayev E, Amanvermez R, Gün S, Tiryaki ES, Arslan G.

内质网 (ER) 应激和细胞凋亡与癫痫的发生有关。在此，我们研究了丙戊酸 (VA) 加 4-苯基丁酸 (4-PBA) 对戊四唑 (PTZ) 诱导的急性癫痫发作中异常脑电活动、内质网应激和细胞凋亡的影响。40 只雄性大鼠随机分为 5 组，每组由 8 只大鼠组成如下：Sham、PTZ、VA + PTZ、4-PBA + PTZ、VA 加 4-PBA + PTZ。在 PTZ 诱导癫痫发作前，给药组通过腹膜内给药接受 VA、4-PBA、VA 与 + 4-PBA 7 天。第 8 天，PTZ (50 mg/kg, i.p.) 诱导急性癫痫发作注射，假手术组除外。然后观察发作阶段，记录 30 min 内 ECoG 活动。在癫痫发作后第 24 天，采集海马和血样进行生化和组织病理学检查。与 PTZ 组相比，在 PTZ 诱导癫痫发作前给予 VA + 4-PBA 显著降低了癫痫发作分期、全面强直阵挛性癫痫发作的持续时间和棘波总数，增加了至首次肌阵挛性抽搐的潜伏期。4-PBA 抑制海马内质网应激标志物 GRP78 和 CHOP 水平的升高。癫痫发作前 VA + 4-PBA 治疗可显著抑制 PTZ 诱导的凋亡相关指标 caspase-3、caspase-12 的升高，并显著减少癫痫发作后第 24 天海马区组织病理学病变的数量。这些结果表明，在 PTZ 诱导癫痫发作前给予 VA + 4-PBA 可能参与了这些药物对癫痫发作的神经保护潜力。

11. 在癫痫网络中光反应增强后进入迅速衰减和抑制状态

Elevated photic response is followed by a rapid decay and depressed state in ictogenic networks

DOI: 10.1111/epi.17380

Myren-Svelstad, S., Jamali, A., Ophus, S. S., D'gama, P. P., Ostenrath, A. M., Mutlu, A. K., ... & Yaksi, E.

目的：非癫痫发作和癫痫发作状态之间的转换涉及网络兴奋性和同步性的深刻改变。在这项研究中，我们旨在识别和比较多个斑马鱼癫痫发作和癫痫模型的神经兴奋性和动力学特征。

方法：受患者视频脑电图记录的启发，我们通过结合高通量行为跟踪和全脑体内双光子钙成像来研究斑马鱼幼虫的自发和光诱发神经和运动活动。

结果：我们的设置使我们能够剖析跨多个模型发散或收敛的行为和生理特征。我们观察到自发运动和神经活动在模型中表现出很大的差异。尽管如此，在光刺激期间，超兴奋性和快速反应动力学在多个模型中得到了很好的一致性，突出了光诱发活动在高通量分析中的可靠性。有趣的是，在几个模型中，我们观察到最初增强的光反应之后通常伴随着神经活动的快速衰减和显著的抑郁状态。癫痫发作易感网络中的光反应升高和随

后的抑郁状态通过抗癫痫药物丙戊酸钠显著减少。最后，光刺激后神经活动的快速衰减和抑制在时间上与星形胶质细胞钙信号的缓慢募集重叠，这些钙信号在癫痫易感发作的网络中得到增强。

意义：我们认为，光反应后神经活动的快速衰减和抑郁状态可能是由于过度神经活动引发的稳态机制。对兴奋性升高和兴奋性降低之间相互作用的进一步理解可能提示量身定制的癫痫疗法。

12. 长链非编码 RNA：潜在的癫痫治疗靶点

Long non-coding RNAs: Potential therapeutic targets for epilepsy.

DOI: 10.3389/fnins.2022.986874

Liu, S., Fan, M., Ma, M., Ge, J., & Chen, F.

摘要：癫痫是一种灾难性的常见神经系统疾病，其特征是大脑中神经元的异常放电，影响全球约 7000 万人。长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸，不具备编码蛋白质的能力的 RNA，但参与多种病理生理过程。在癫痫患者和动物或细胞模型中发现了 lncRNA 丰度和多样性改变，这表明 lncRNA 在癫痫发生中存在潜在作用。本综述将介绍 lncRNAs 的结构和功能，总结 lncRNAs 在癫痫发病机制中的作用，特别是其与神经炎症、细胞凋亡和递质平衡的联系，有助于阐明癫痫发生的分子机制，加速 lncRNA 作为治疗癫痫的潜在治疗靶点的临床转化。

13. 在 Scn1a + /- 的 Dravet 综合征小鼠模型中，高温引起的癫痫发作可提高内源性大麻素相关的亚油酰甘油的脑内浓度

Hyperthermia-Induced Seizures Enhance Brain Concentrations of the Endocannabinoid-Related Linoleoyl Glycerols in a Scn1a (+/-) Mouse Model of Dravet Syndrome

DOI: 10.1089/can.2022.0145

Bahceci, D., Anderson, L. L., Kevin, R. C., Doohan, P. T., & Arnold, J. C.

背景：癫痫是一种大脑过度兴奋的疾病，内源性大麻素系统有助于癫痫发作活动的稳态反应。事实上，使用传统癫痫模型的研究表明，癫痫发作会增加大脑中的内源性大麻素。然而，目前尚不清楚内源性大麻素和结构相关的脂肪酸酰胺和单酰基甘油是否会在耐药性癫痫动物模型的急性癫痫发作中类似地释放。因此，在本研究中，我们研究了在 Scn1a + /- 的 Dravet 综合征小鼠模型中，高温诱发的癫痫发作是否会增加内源性大麻素和脂质相关信号的浓度。

材料和方法：我们比较了野生型小鼠、未治疗的 Scn1a + /- 小鼠和 Scn1a + /- 小鼠中，高温引起单个阵挛发作后的海马主要内源性大麻素和相关单甘油和 N-酰基乙醇胺浓度。在癫痫发作后 5 分钟和 60 分钟收集样本，然后用 LC-MS/MS 进行分析。

结果：我们发现，在 Scn1a + / - 小鼠中，高温诱导的癫痫发作不会影响海马主要内源性大麻素 2-AG 和大麻素或研究的 N-酰基乙醇胺的浓度，尽管可能在癫痫发作 5 分钟后对组织进行采样为时已晚，无法捕捉对这些脂质的任何影响。单独的 Scn1a 杂合缺失并不影响这些脂质信号分子。然而，值得注意的是，我们发现高温诱导的癫痫发作显著增加了 Scn1a + / - 小鼠海马中单酰基甘油、2-亚油酰甘油 (2-LG) 和 1-亚油酰甘油 (1-LG) 的浓度。

结论：我们的结果显示，在 Dravet 综合征小鼠模型中，高温诱发癫痫发作后，研究较少的内源性大麻素相关单酰基甘油、2-LG 和 1-LG 出现前所未有的升高。未来的研究需要全面探索这些脂质信号分子在癫痫发作期间的功能，以及它们的作用是否可用于开发新的治疗方法。

14. 组蛋白脱乙酰酶抑制剂丙戊酸对尿苷 5'-二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A6 表达的影响

Changes in uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase 1A6 expression by histone deacetylase inhibitor valproic acid

DOI: 10.1002/bdd.2328

Sakakibara Y, Kojima A, Asai Y, Nadai M, Katoh M.

丙戊酸 (VPA) 是众所周知的组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂。据报道，HDAC 抑制剂增强了基础和芳基羟受体 (AhR) 配体诱导芳基羟受体响应基因的表达。其他研究表明，抑制 HDAC 可能显著激活 NF-E2 相关因子-2 (Nrf2)。此外，VPA 激活丝裂原激活蛋白激酶 (MAPKs)。MAPK 通路调节 Nrf2 转激活域活性。尿苷 5'-二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 (UGT) 1A6 是影响药物药代动力学的重要亚型之一。UGT1A6 基因受 AhR 和 Nrf2 的转录调控。本研究旨在探讨 VPA 是否改变了 UGT1A6 的表达，并阐明其改变的机制。VPA 处理 Caco-2 细胞 72 h 后，UGT1A6 mRNA 增加 7.9 倍。此外，UGT1A6 mRNA 在其他 HDAC 抑制剂的作用下表达增加，提示 HDAC 抑制导致了 UGT1A6 mRNA 的诱导。VPA 处理后 Caco-2 细胞细胞核中的 AhR 和 Nrf2 蛋白分别增加 1.5-和 1.7 倍。然而，VPA 处理没有激活 Caco-2 细胞的细胞外信号调节激酶 (ERK) 和 c-Jun N 端激酶 (JNK) 通路。综上所述，我们观察到 VPA 通过 AhR 和 Nrf2 途径，而不是通过 ERK 和 JNK 途径诱导 UGT1A6 mRNA 的表达。

15. 突触小泡蛋白 2A 调节在阿尔茨海默病小鼠模型中的抗癫痫作用

Anti-epileptogenic effects of synaptic vesicle protein 2A modulation in a mouse model of Alzheimer's disease

Silva JC, Shen Y, Chan J, Kwan P, Jones NC.

doi: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106994.

目的：为了评估突触囊泡蛋白 2A (SV2A) 调节剂布瓦西坦和左乙拉西坦对 Tg2576 小鼠杏仁核点燃性癫痫发生的影响，Tg2576 小鼠是一种对癫痫敏感的阿尔茨海默病模型。

方法：首先在杏仁核电点燃致痫之前和期间，将年龄为 13-25 个月的 Tg2576 小鼠 (n=17) 通过渗透泵皮下注射布瓦西坦 (10 mg/kg/天)、左乙拉西坦 (150 mg/kg/日) 或安慰剂 28 天。接下来，我们用布瓦西坦 (10 mg/kg/天)

或安慰剂治疗年轻（4-6 个月；n=24）Tg2576 小鼠 28 天，并在开始点燃前进行一周的“洗脱期”。比较治疗组和野生型小鼠（WT）癫痫发作严重程度和持续时间的进展。

结果：在年龄较大的 Tg2576 小鼠中，与安慰剂相比，点燃前和点燃过程中使用布瓦西坦（ $p < 0.001$ ）和左乙拉西坦（ $p < 0.05$ ）治疗显著延缓了癫痫发作严重程度的进展。与用安慰剂治疗的动物相比，用布瓦西坦治疗的动物需要显著更多的刺激才能达到第一次 V 级（癫痫）发作，死亡率更低（ $p < 0.05$ ）。与 WT 相比，年轻的 Tg2576 小鼠对点燃性癫痫发生的敏感性也有所增加。与安慰剂治疗相比，仅在点燃前对年轻的小鼠进行布瓦西坦治疗也延迟了点燃性癫痫的获得，增加了经历 V 类癫痫发作所需的刺激次数（ $p < 0.05$ ）。

结论：布瓦西坦治疗在老年和年轻的 Tg2576 小鼠中均显示出显著的抗癫痫作用，包括在点燃前停止治疗时。靶向 SV2A 可能是预防阿尔茨海默病患者伴发癫痫的一种治疗策略。

16. 早期神经系统发育中的抗癫痫药物——离子通道和突触蛋白是主要靶点

Antiseizure medication in early nervous system development. Ion channels and synaptic proteins as principal targets.

Castro PA, Pinto-Borguero I, Yévenes GE, Moraga-Cid G, Fuentealba J.

doi: 10.3389/fphar.2022.948412.

治疗癫痫的主要策略是使用抗癫痫药物（ASM）。这些药物可以控制癫痫发作，提高患者的预期寿命和生活质量。由于潜在的致畸风险，一些 ASM 在怀孕期间是禁忌的。因此，需要对癫痫孕妇（WWE）的药物治疗进行综合分析以降低妊娠早期的胎儿风险。ASM 致畸的机制仍在研究中，该领域的科学家提出了不同的假设。本综述将讨论 ASM 对胚胎发育过程中参与相关信号和细胞反应（即迁移、分化）的离子通道和蛋白质的潜在变化。在这篇综述中，我们将重点描述在早期神经发育过程中存在的神经递质信号通路的一些可作为 ASM 相互作用靶点的离子通道和突触蛋白的存在情况。这一信息有助于阐明这些药物是否影响神经发育期间的关键信号传导，进而解释妊娠期间使用 ASM 产生的胎儿畸形。

17. 伊马替尼减弱戊四唑点燃和匹罗卡品诱发的小鼠复发性自发性癫痫发作

Imatinib Attenuates Pentylentetrazole Kindled and Pilocarpine Induced Recurrent Spontaneous Seizures in Mice

DOI: 10.1007/s11064-022-03758-y

Singh S, Singh TG.

c-Abl 是一种非受体酪氨酸激酶，促进长时间癫痫发作的细胞内凋亡信号。戊四唑和匹洛卡品诱导的持续癫痫性癫痫可引起神经元死亡和胶质细胞增生。c-Abl 与氧化应激、神经元过度兴奋、线粒体功能障碍和随后的癫痫发作有关。我们使用 c-Abl 的选择性抑制剂伊马替尼（1 & 3 mg/kg; i.p.）和常规药物丙戊酸钠（110 mg/kg; i.p.）倾向于有效降低戊四唑引起的发作阈值（15 天）和匹罗卡品引起的发作阈值（37 天）。此外，伊马替尼可有效预防氧化应激损伤引起的癫痫发作。氧化应激与兴奋性毒性有关，兴奋性毒性被认为是癫痫性脑损伤的致病因素。ELISA 和生化估计显示，在慢性戊四唑和匹罗卡品癫痫发作中，c-Abl 水平较高，是神经元氧化和凋亡的指标，其标志是抗

氧化剂下降和 caspase-3 水平升高，而与丙戊酸（标准药物）相同的伊马替尼治疗成功防止了这一现象。此外，异常的 c-Abl 激活也与神经炎症有关，这也是癫痫发作的诱发因素。伊马替尼对 c-Abl 的选择性抑制也显示出抗炎活性，其特征是抑制 NF- κ B 和促炎介质（TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6）的水平，这表明伊马替尼对癫痫的神经保护作用与标准药物丙戊酸相同。因此，目前的研究提供了伊马替尼作为癫痫潜在治疗药物的临床前证据，以及对 c-Abl 在癫痫中潜在作用的理解。

18. 新型加巴喷丁类米罗巴林抑制脊神经结扎大鼠脊髓背角电压门控钙通道 α 2 δ -1 亚基上调

The Novel Gabapentinoid Mirogabalin Prevents Upregulation of α 2 δ -1 Subunit of Voltage-Gated Calcium Channels in Spinal Dorsal Horn in a Rat Model of Spinal Nerve Ligation

DOI: 10.1055/a-1941-8907

Domon Y, Kobayashi N, Kubota K, Kitano Y, Ueki H, Shimojo Y, Ishikawa K, Ofune Y.

加巴喷丁类化合物是电压门控钙通道 α 2 δ -1 亚基的特异性配体。这类药物包括加巴喷丁和普瑞巴林，广泛用于治疗癫痫、焦虑和慢性疼痛。加巴喷丁类化合物的作用机制既包括直接调节钙通道动力学、抑制钙通道的运输和表达。我们研究了新型强效加巴喷丁类米罗巴林对作为周围神经痛的实验动物模型的大鼠脊髓神经结扎（SNL）模型脊髓背角 α 2 δ -1 亚基表达水平的影响。SNL 诱导雄性 Sprague - Dawley 大鼠出现神经性疼痛状态。机械性超敏反应发生后，动物连续 5 天口服 10 mg/kg 米罗巴林或对照剂，进行脊髓 α 2 δ -1 亚单位表达免疫组化分析。SNL 模型大鼠神经损伤同侧脊髓背角区 α 2 δ -1 亚单位表达明显增加，而米罗巴林抑制了这种表达。总之，SNL 模型大鼠脊髓背角 α 2 δ -1 亚单位上调，反复给予米罗巴林可抑制该上调。米罗巴林抑制神经损伤后 α 2 δ -1 亚单位上调的作用被认为有助于其对周围神经性疼痛的镇痛作用。

19. 硫化氢在 cAMP 升高剂的帮助下，可有效促进脂肪组织来源干细胞的神经元分化，包括一氧化氮介导的信号级联

Hydrogen sulfide potently promotes neuronal differentiation of adipose tissue-derived stem cells involving nitric oxide-mediated signaling cascade with the aid of cAMP-elevating agents

DOI: 10.1016/j.niox.2022.07.003

Fujimoto S, Satoh A, Suzuki T, Miyazaki Y, Tanaka K, Usami M, Takizawa T.

丙戊酸（VPA）通过气态信号分子一氧化氮（NO）有效促进脂肪组织来源干细胞（ASCs）的神经元分化。在这里，我们研究了另一种气体信号分子硫化氢（H₂S）在 ASCs 神经元分化中的作用。VPA 促进的 ASCs 神经元分化伴随着细胞内 H₂S 和硫烷硫的增加，包括半胱硫氨酸 β -合成酶（CBS）在内的合成硫烷硫的酶 mRNA 表达增加，抑制这一抑制降低了分化效率。当 cAMP 升高剂二丁基环磷酸腺苷和异丁基甲基黄嘌呤作为神经元诱导培养基（NIM）时，H₂S 供体 GYY4137（GYY）或 NaHS 可有效促进 ASCs 的神经元分化。NaHS 或 GYY 促进 ASCs 神经元分化，伴随 Ca²⁺进入和电压门控 Ca²⁺通道 mRNA 表达增加。NaHS 或 GYY 也增加了 NO-瓜氨酸

循环酶的 mRNA 表达，包括诱导 NO 合成酶 (iNOS)。从这些结果可以得出结论，H₂S 在 cAMP 升高剂的帮助下，有效地促进 ASCs 向表达功能电压门控 Ca²⁺通道的神经元细胞分化，涉及 NO 介导的信号级联。H₂S 的这些作用也被认为是 VPA 促进 ASCs 神经元分化的部分机制。

20. 拉考沙胺对高频刺激中 INa 累积抑制的有效调节及调节脉冲序列中 INa 阻滞的恢复

Effective Modulation by Lacosamide on Cumulative Inhibition of INa during High-Frequency Stimulation and Recovery of INa Block during Conditioning Pulse Train

DOI: 10.3390/ijms231911966

Wu PM, Lin YC, Chiang CW, Cho HY, Chuang TH, Yu MC, Wu SN, Tu YF

研究了抗癫痫镇痛药拉考沙胺 (LCS, Vimpat) 对电压门控 Na⁺电流 (INa) 的影响。拉考沙胺对 INa 的峰值 (瞬时, INa[T]) 和持续 (晚期, INa[L]) 成分均有抑制作用。在 GH3 细胞中发现的 IC₅₀ 值分别为 78 和 34 μM, 在 Neuro-2a 细胞中分别为 112 和 26 μM。在 GH3 细胞中, 三角斜坡脉冲期间持续 INa (INa[P]) 的电压依赖性滞后显著减弱, 并且拉考沙胺进一步缩短了去极化脉冲序列中 INa (T) 或 INa (L) 的衰减时间常数 (τ)。由前面的调节序列引起的 INa 块的恢复时间过程可以用两个指数过程拟合, 而没有调节序列的单指数增长的电流恢复过程可以充分拟合。在 LCS 存在的条件下, 采用相同的条件反射协议从 INa 区恢复的快速和慢速 τ 变换出现。在神经 2a 细胞中, LCS 降低了快速斜坡脉冲下瞬时窗 INa (W) 的强度。这种减少可以被四氟氟酯逆转。此外, LCS 加速了脉冲序列刺激激活的 INa 的失活时间过程, 而藜芦定逆转了其在电流失活时 τ 值衰减的下降趋势。对接结果预测了由于疏水接触的发生, LCS 能够后结合钠通道中的一些氨基酸残基。总的来说, 我们的研究结果揭示了 LCS 可以与钠通道相互作用, 改变大小、门控、电压依赖性的迟滞行为, 并在可兴奋细胞中使用依赖性的 INa。

21. 芝麻油改善丙戊酸诱导的小鼠肝毒性: 体内集成的计算机研究

Sesame oil ameliorates valproic acid-induced hepatotoxicity in mice: integrated in vivo-in silico study

Mohamed DS, Shaban NS, Labib MM, Shehata O.

doi: 10.1080/07391102.2022.2135593.

芝麻油 (SO) 已被证明具有抗炎和抗氧化的作用。本实验的目的是研究 SO 的肝保护特性和丙戊酸 (VPA) 诱导的肝毒性的潜在过程。为了阐明 SO 改善作用的功能和结构机制, 进行了分子对接。小鼠给予 8 mL/kg/天 SO (口服) 和 100 mg/kg/天 VPA (静滴), 持续 21 天。结果表明, VPA 可显著提高肝脏丙二醛水平, 降低谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 活性。血清白细胞介素 1β 和 6 (IL-1β 和 IL-6) 水平显著升高, 肝脏 (PXR) 基因表达水平显著降低。SO 与 VPA 联合给药显著地规范了抗氧化和抗炎状态, 并上调了 PXR 的基因表达水平。电

子对接分析结果证实了这些结果。本研究得出结论，补充 SO 可减轻 VPA 诱导的氧化应激和炎症。因此，它被推荐作为一种膳食补充剂来预防 VPA 诱导的肝毒性

22. 癫痫性痉挛中脑脊液犬尿酸降低：皮质类固醇反应的生物标志物

Decreased cerebrospinal fluid kynurenic acid in epileptic spasms: A biomarker of response to corticosteroids

DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104280

Yan J, Kothur K, Innes EA, Han VX, Jones HF, Patel S, Tsang E, Webster R, Gupta S, Troedson C, Menezes MP, Antony J, Ardern-Holmes S, Tantsis E, Mohammad S, Wienholt L, Pires AS, Heng B, Guillemin GJ, Guller A, Gill D, Bandodkar S, Dale RC.

背景：癫痫性痉挛/婴儿痉挛是发生在婴儿期最常见的癫痫性脑病，多与异常的神经发育结果相关。癫痫性痉挛有多种已知的（遗传、结构）和未知的病因。虽然皮质类固醇的作用机制尚不清楚，但大剂量皮质类固醇治疗 4 周后往往可缓解痉挛。癫痫性痉挛的动物模型显示脑犬尿酸下降，在生酮饮食治疗后增加。我们量化了癫痫性痉挛婴儿脑脊液（CSF）中的犬尿酸途径代谢物，并探讨了临床相关性。

方法：采用液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）测定犬尿酸通路中的 9 种代谢物（色氨酸、犬尿氨基酸、犬尿酸、3-羟基犬尿氨基酸、黄嘌呤酸、邻氨基苯甲酸、3-羟基氨基苯甲酸、喹啉酸和吡啶酸）。收集的脑脊液来自 3 岁以下伴有癫痫性痉挛的儿童患者（n=34，19 名男性，平均年龄 0.85，中位数 0.6，范围 0.3-3 岁）、与其他癫痫综合征（n=26，9 名男性，平均年龄 1.44，中位数 1.45，范围 0.3-3 岁）、其他非炎症性神经系统疾病（n=29，18 名男性，平均年龄 1.47，中位数 1.6，范围 0.1-2.9 岁）和炎症性神经系统对照（n=12，4 名男性，平均年龄 1.80，中位数 1.80，范围 0.8-2.5 岁）进行比较。结果：与 OND 相比，癫痫性痉挛患者脑脊液中犬尿酸有统计学意义上的降低（ $p < 0.0001$ ）。此外，癫痫性痉挛亚组的犬尿酸/犬尿氨基酸（KYNA/KYN）比值低于 OND 组（ $p < 0.0001$ ）。与对类固醇无反应的患者相比，对类固醇有反应或部分有反应的癫痫痉挛患者的 KYNA/KYN 比值较低（分别为 $p < 0.005$ ， $p < 0.05$ ）。

解释：本研究显示癫痫性痉挛中脑脊液犬尿酸和 KYNA/KYN 降低，这也可能是类固醇反应性的生物标志物。考虑到犬尿酸的抗炎和神经保护特性，应该进一步探索能够增加犬尿酸的治疗方法。

基因相关研究

1. 一例新的 KCNB1 突变引起的心室周围异位、胼胝体异常和轻度癫痫的报道

A novel de novo KCNB1 variant altering channel characteristics in a patient with periventricular heterotopia, abnormal corpus callosum, and mild seizure outcome

DOI: 10.1038/s10038-022-01090-5

Hiraide T, Akita T, Uematsu K, Miyamoto S, Nakashima M, Sasaki M, Fukuda A, Kato M, Saitsu H.

KCNB1 编码 Kv2.1 的 α 亚基, Kv2.1 是神经元延迟整流钾电流的主要贡献者。该亚基由 6 个跨膜 α 螺旋 (S1-S6) 组成, 包括电压敏感结构域 (S1-S4) 和孔结构域 (S5-P-S6)。杂合子 KCNB1 致病变异与发育和癫痫性脑病有关。在这里, 我们报告了一例语言发育迟缓、轻度智力障碍、注意缺陷多动障碍、抗癫痫药物反应的晚发性癫痫、血清肌酸激酶升高和周围轴索神经病变的患者。其头颅 MRI 表现为脑室周围异位、多脑回、胼胝体异常等特征性表现。外显子组测序发现了一种新的 KCNB1 de novo 变体 c.574G > A, p. (Ala192Thr) 位于电压敏感区域的 S1 段。使用全细胞膜片钳技术对 Neuro2a 细胞进行功能分析表明, Ala192Thr 突变体在 -50 ~ -30 mV 的膜电压范围内降低了通道的激活和失活。我们的病例扩大 KCNB1 变异患者的表型谱, 并提示位于 S1 段的变异体可能与较轻的癫痫预后相关。

2. SCN1A 的功能获得性突变导致早发性癫痫脑病

SCN1A gain-of-function mutation causing an early-onset epileptic encephalopathy.

Clatot J, Parthasarathy S, Cohen S, McKee J, Massey S, Somarowthu A, Goldberg EM, Helbig I.

doi: 10.1111/epi.17444.

目的: SCN1A 的功能缺失变异导致 Dravet 综合征, 这是最常见的遗传发育性和癫痫性脑病 (DEE)。然而新出现的证据表明, 由于功能获得变异, SCN1A 相关疾病存在单独的实体。在这里我们的目标是对单个中心的四个个体中鉴定的复发性 p.R1636Q 功能获得性变异的临床、遗传和功能电生理特征进行信息描述。

方法: 通过诊断测试确定携带复发性 SCN1A p.R1636Q 变异的个体。在 HEK-293T 细胞中进行全细胞电压钳位电生理记录, 以比较含有野生型 Nav1.1 或 Nav1.1-R1636Q 以及 Navbeta1 和 Navbeta2 亚基的钠通道的特性, 包括对奥卡西平的反应。我们分析了电子病历以描述与其他 SCN1A 相关癫痫的差异。

结果: 所有四名患者都患有早发性 DEE, 其特征是在出生的前几周开始出现局灶性强直性发作和其他发作类型。电生理分析显示, 功能增益效应与正常电流密度、稳态失活的左移 (超极化) 和失活动力学较慢, 导致显著的晚期钠电流 (I_{Na})。观察到的功能变化与 SCN3A 和 SCN8A 中相应位置的致病性变体的作用密切相关。野生型和变异型均表现出对奥卡西平阻断的敏感性, 部分纠正了 SCN1A p.R1636Q 变异型的电生理异常。其中一名患者对奥卡西平治疗有反应。在 51 例 SCN1A 相关癫痫患者中, 复发性 p.R1636Q 变异患者的发病年龄最早。

结论：复发性 SCN1A p.R1636Q 变异体引起的临床症状比先前报道的临床症状更为广泛，其特征是新生儿发作性癫痫、不伴明显运动障碍，奥卡西平部分有效。复发性 p.R1636Q 变异是早发 SCN1A 相关癫痫的最常见原因之一，具有独立的治疗和预后意义。"

3. 高同型半胱氨酸血症癫痫患者 MTHFR 多态性与癫痫控制的关系

Association between MTHFR polymorphism and seizure control in epileptic patients with hyperhomocysteinaemia.

Zou R, Dai Y, Wang D, Zhang X.

doi: 10.1684/epd.2022.1470.

目的：本研究的目的是探讨 MTHFR 多态性与高同型半胱氨酸血症癫痫患者癫痫发作控制之间的可能关联。

方法：本研究共纳入 81 名接受奥卡西平单药治疗的高同型半胱氨酸血症癫痫患者。所有患者均服用维生素 B 补充剂（2.5 mg/d 叶酸和 1.5 mg/d 甲钴胺）6 个月。MTHFR C677T 和 A1298C 多态性、血清同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 水平以及癫痫发作频率和汉密尔顿抑郁量表（HAMD）评分在基线和随访 6 个月后进行评估。

结果：Spearman 相关分析显示，癫痫发作频率下降的程度与基线与随访 6 个月后血清同型半胱氨酸浓度的动态变化呈正相关（ $t=0.241$, $p=0.015$ ）。对于 MTHFR C677T 多态性，与 CC 基因型相比，TT 基因型与同型半胱氨酸的显著下降趋势（19.69 vs 10.28 mmol/L, $p=0.006$ ）和叶酸的上升趋势（6.21 vs 2.49 ng/mL; $p=0.004$ ）相关。T 等位基因患者的同型半胱氨酸（17.94 vs 12.52 mmol/L, $p=0.001$ ）的降低和叶酸（5.08 vs 2.86 ng/mL; $p=0.003$ ）的升高明显高于 C 等位基因的患者。此外，TT 基因型（2.33 vs 1.4, $p=0.056$ ）和 T 等位基因（1.95 vs 1.38, $p=0.037$ ）与 CC 基因型或 C 等位基因相比，癫痫发作频率的降低更大。A1298C 多态性与基线时同型半胱氨酸水平升高或叶酸水平降低无关，且与高同型半胱氨酸血症癫痫患者补充维生素 B 的反应关系不大。然而，在合并 677TT/1298AA 或 677TT/1298AC 多态性的患者中，同型半胱氨酸和叶酸水平以及癫痫发作频率的变化更为明显。

结论：MTHFR C677T 多态性与高同型半胱氨酸血症癫痫患者的癫痫控制相关，具有 677TT 基因型或 T 等位基因的个体癫痫控制得更好。

4. 抗癫痫药物靶点干扰和颅内动脉瘤风险：孟德尔随机化和共定位研究

Anti-Epileptic Drug Target Perturbation and Intracranial Aneurysm Risk: Mendelian Randomization and Colocalization Study.

Bakker MK, van Straten T, Chong M, Paré G, Gill D, Ruigrok YM.

doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040598.

背景：在颅内动脉瘤（IA）的全基因组关联研究中，发现与 IA 相关的基因和编码有效抗癫痫药物靶点的基因之间存在富集。我们的目的是评估这种多效性是否是由共同的疾病机制驱动的，这些机制可能会突出 IA 的治疗策略。

方法：使用两样本逆方差加权孟德尔随机化和遗传共定位分析并评估以下项目：（1）癫痫易感性是否会影响 IA 风险；（2）血液和动脉组织中抗癫痫药物靶点的基因和蛋白表达水平的变化是否会导致 IA 风险。

结果：我们没有发现癫痫易感性对 IA 的总体影响。与抗癫痫药物靶点对应的 21 个基因和 13 个蛋白的表达支持 IA 风险的因果关系 ($P < 0.05$)。在这些基因和蛋白质中，影响 CNNM2 水平的遗传变异显示出与 IA 风险共定位的有力证据（后验概率 $> 70\%$ ）。动脉组织中较高的 CNNM2 水平与 IA 风险增加相关（比值比 = 3.02；[95% CI = 2.32-3.94]； $p = 3.39 \times 10^{-16}$ ）。CNNM2 的表达最好用 rs11191580 来表示。如果系统性血压是该位点唯一的 IA 发生机制，则该变体的影响幅度大于预期。

结论：CNNM2 是 IA 和抗癫痫药物靶点之间多效性的驱动因素。服用抗癫痫药物苯妥英、丙戊酸或卡马西平可能会降低 CNNM2 水平，从而降低 IA 风险。因此，CNNM2 是进一步研究其在 IA 发病机制中作用的重要靶点。

5. 抗癫痫药物在 HCN1 发育性和癫痫性脑病小鼠模型中的疗效

Efficacy of anti-seizure medication in a mouse model of HCN1 developmental and epileptic encephalopathy.

Bleakley LE, McKenzie CE, Reid CA.

doi: 10.1111/epi.17447.

在罕见癫痫患者中，获取药物敏感性特征是一项挑战。轶事证据表明，阻断钠通道作为其主要作用机制的抗癫痫药物会加剧 HCN1 发育性和癫痫性脑病（DEE）的发作，而丙戊酸钠对某些患者有效。Hcn1 M294L 杂合敲入（Hcn1M294L）小鼠携带 Hcn1 M305L 致病性变异体复发性功能获得的同源物，并再现了患者中观察到的癫痫发作和一些行为表型。我们使用该小鼠模型来研究 HCN1 DEE 的药物疗效。Hcn1M294L 小鼠在皮层电描记术（ECoG）上表现出癫痫样尖峰，我们将其用作药物效应的可量化测量。苯妥英钠、拉莫三嗪和瑞替加宾显著增加 ECoG 尖峰频率，拉莫三嗪和瑞替加宾联合使用的小鼠可诱发癫痫发作。卡马西平可增加峰值。相反，左乙拉西坦、地西洋、丙戊酸钠和乙琥胺均显著降低 ECoG 尖峰频率。减少峰值的药物不会引起任何一致的 ECoG 频谱变化，而增加峰值的药物都会增加较慢的 delta 和/或 theta 波段的功率。这些数据为我们在临床环境中建立对功能获得性 HCN1 DEE 药物敏感性的理解提供了一个框架

6. ABCC2 1249G > A 和 -24C > T 基因多态性对中国维吾尔族儿童癫痫患者拉考沙胺疗效和血药浓度的影响

Impact of ABCC2 1249G > A and -24C > T polymorphisms on lacosamide efficacy and plasma concentrations in Uyghur pediatric epilepsy patients in China

DOI: 10.1097/FTD.0000000000001003

Ting Zhao, Hong-Jian Li, Jie Feng, Hui-Lan Zhang, Jing Yu, Yan Sun, Lu-Hai Yu

目的：我们旨在评估 ABCC2 1249G > A (rs2273697) 和 -24C > T (rs717620) 多态性对拉考沙胺 (LCM) 血浆浓度的影响，以及 LCM 对维吾尔族儿童癫痫患者的疗效。

方法：我们分析了 231 名儿童癫痫患者，其中 166 名被认为是 LCM 反应型。对于药物测定，在早晨给药前（大约在晚上给药 12 小时后得到稳态 LCM 浓度）从每个患者收集 2-3 mL 静脉血。其余常规治疗药物监测后的样本进行基因分型分析。采用卡方检验和 Fisher 精确检验比较分析抗 LCM 抵抗组和-反应组 ABCC2 多态性的等位基因和基因型分布。采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验分析不同基因型儿童癫痫患者血浆 LCM 浓度的差异。

结果：ABCC2 1249G > A GA 基因型 ($0.7 \pm 0.3 \mu\text{g/mL} / \text{kg} / \text{mg}$) 和 AA 基因型 ($0.5 \pm 0.3 \mu\text{g/mL} / \text{kg} / \text{mg}$) 患者的 LCM 浓度-剂量比 ($p < 0.001$) 显著低于 GG 基因型 ($1.0 \pm 0.4 \mu\text{g/mL} / \text{kg} / \text{mg}$)。此外，ABCC2 -24C > T CT 基因型 ($0.6 \pm 0.2 \mu\text{g/mL} / \text{kg} / \text{mg}$) 和 TT 基因型 ($0.6 \pm 0.3 \mu\text{g/mL} / \text{kg} / \text{mg}$) 患者的 LCM 浓度-剂量比显著低于 CC 基因型 ($1.1 \pm 0.4 \mu\text{g/mL} / \text{kg} / \text{mg}$) ($p < 0.001$)。

结论：ABCC2 1249G > A (rs2273697) 和 ABCC2 -24C > T (rs717620) 多态性可影响维吾尔族儿童癫痫患者的血浆 LCM 浓度和治疗效果，导致这些患者对 LCM 产生耐药性。临床实践中，应在 LCM 治疗前识别 ABCC2 多态性，然后对小儿癫痫患者进行相应的调整剂量。ABCC2 1249G > A (rs2273697) 和 ABCC2 -24C > T (rs717620) 多态性可影响维吾尔族儿童癫痫患者 LCM 血浆浓度和治疗效果，导致这些患者对 LCM 耐药。在临床实践中，在 LCM 治疗前应先确定 ABCC2 基因多态性，然后对儿童癫痫患者进行相应的剂量调整。

7. MDR1 和 UGT 基因多态性对癫痫患者丙戊酸钠血药浓度的影响

Impact of MDR1 and UGT Gene Polymorphisms on Sodium Valproate Plasma Concentration in Patients with Epilepsy

DOI: 10.7754/Clin.Lab.2022.220101

Song C, Li X, Zhang H, Bao J, Lu W, Peng Q, Zhang Y.

背景：本研究旨在明确多药耐药基因 1 (MDR1) 和 UGT 基因多态性对癫痫受试者 VPA 血药浓度的影响，为癫痫患者的个体化用药提供参考。

方法：入选 100 例接受缓释 VPA 单药治疗的癫痫受试者。Sanger 测序检测 MDR1_G1199A、MDR1_G2677T/A、UGT1A6_A552C、T19G 和 UGT2B7_C161T 的基因型。通过根据体重和每日总剂量调整 VPA 血药浓度，获得了 VPA 的血药浓度-剂量比 (CDRV)。使用 SPSS17.0 分析数据。

结果：未检测到 MDR1_G1199A 基因突变。MDR1_G2677T/A 位点 T 等位基因频率为 43.5%，A 为 14%。UGT1A6_A552C、T19G 和 UGT2B7_C161T 的遗传频率分别为 29.5%、25.5%和 36%。在 UGT1A6_T19G 多态性中 TT、TG 和 GG 基因型携带者之间观察到 CDRV 的显著差异 ($p = 0.021$, $p < 0.05$)。与 TG 相比，携带 UGT1A6_T19G GG 和 TT 基因型患者的 CDRV 明显降低。而 MDR1_G2677T/A、UGT1A6_A552C 和 UGT2B7_C161T 基因多态性对 VPA 血药浓度无明显影响 ($p > 0.05$)。

结论：UGT1A6_T19G 基因多态性显著影响癫痫患者 VPA 血药浓度，该位点突变可降低 VPA 血药浓度。MDR1_G2677T/A、UGT1A6_A552C 和 UGT2B7_C161T 基因多态性不影响汉族癫痫患者的 VPA 血药浓度。

8. SCN1B 遗传变异：临床表型谱的回顾和早期肌阵挛性脑病的报告

SCN1B Genetic Variants: A Review of the Spectrum of Clinical Phenotypes and a Report of Early Myoclonic Encephalopathy

DOI: 10.3390/children9101507

Zhu Z, Bolt E, Newmaster K, Osei-Bonsu W, Cohen S, Cuddapah VA, Gupta S, Paudel S, Samanta D, Dang LT, Carney PR, Naik S.

背景：编码电压门控钠通道 $\alpha 1$ / $\alpha 1B$ 亚基的基因 SCN1B 的致病性变异与一系列癫痫障碍相关。本研究描述了一名患有早期肌阵挛性脑病的儿童和 SCN1B 基因的复合杂合变异 (p.Arg85Cys and c.3G > C/p.Met1)，以及该儿童对抗癫痫药物 (ASMs) 和生酮饮食的临床反应。我们回顾了目前与 SCN1B 癫痫相关的临床文献。

方法：我们描述了一个 SCN1B 相关发育和癫痫性脑病 (DEE) 患者的评估和管理。我们使用 Medline 和 Pubmed 数据库回顾了与 SCN1B 遗传变异相关的各种神经系统表现，并总结了 SCN1B 变异的功能研究。

结果：我们确定了 20 个家庭和 6 个个体 (包括本文描述的首例病例) 报告有 SCN1B 相关癫痫。具有 SCN1B 单等位基因致病变异的个体常表现为伴热惊厥附加症的遗传性癫痫 (GEFS+)，而具有双等位基因致病变异的个体可能表现为发育性和癫痫性脑病 (DEE)。患有 DEE 的个体在婴儿期出现各种症状的癫痫发作 (通常是肌阵挛性癫痫发作) 和癫痫持续状态，并接受各种抗癫痫药物治疗。在我们的病例中，芬氟拉明从 8 月龄开始以 0.2 mg/kg/天的剂量开始治疗，在 5 周内逐渐增加到最终剂量 0.7 mg/kg/天。芬氟拉明治疗癫痫发作有效，肌阵挛发作、癫痫持续状态和全面性强直阵挛发作减少 50%，局灶性发作减少 70-90%，无明显不良反应。在 8 个月大开始使用芬氟拉明后，住院率也降低了 50%。

结论：SCN1B 致病性变异可引起癫痫和神经发育障碍，其基因表达具有可变性，外显性不完全。疾病的严重程度与致病变异的合子性有关。SCN1B 双等位变异可导致早期肌阵挛性脑病，芬氟拉明辅助治疗可能是 SCN1B 相关 DEE 的有效治疗方法。需要进一步研究在 2 岁以下患者中使用更新的 ASM (如芬氟拉明) 的有效性和安全性。

9. 通过共表达分析识别与癫痫和丙戊酸盐反应相关的 mRNA 表达生物标志物

Identification of mRNA expression biomarkers associated with epilepsy and response to valproate with co-expression analysis

DOI: 10.3389/fneur.2022.1019121

Min J, Chen Q, Wu W, Zhao J, Luo X.

目的：据报告，丙戊酸盐 (VPA) 耐药是难治性癫痫的一个重要预测因素。我们进行了这项研究，以确定外周血中与 VPA 耐药相关的候选生物标志物。

方法：从 Gene Expression Omnibus 数据库下载芯片数据集（GSE143272）。进行加权基因共表达网络分析（WGCNA），构建共表达模块，获得与 VPA 耐药相关的最突出模块。使用 R 中的“Limma”软件包获得 VPA 应答和 VPA 耐药患者之间的差异表达基因（DEGs），最突出的模块和 DEGs 之间的交集被确定为靶基因。Metascape 被执行发现目标基因的可能涉及的小径。GeneCards 数据库用于知道每个靶基因的功能。

结果：GSE143272 中的所有基因被分为 24 个不同的模块。在这些模块中，暗色模块显示了与 VPA 耐药性的关键相关性。在 VPA 应答和 VPA 耐药患者之间共发现 70 个 DEG。取交集后，获得 25 个靶基因。25 个靶基因在 T 细胞受体识别、T 细胞受体信号通路、T 细胞活化调控、细胞因子-细胞因子受体相互作用、子宫内胚胎发育等方面显著富集。半数靶基因（CD3D、CD3G、CXCR3、CXCR6、GATA3、GZMK、IL7R、LIME1、SIRPG、THEMIS、TRAT1 和 ZNF683）直接参与 T 细胞发育、迁移和活化信号通路。

结论：我们确定了 25 个与 VPA 耐药显著相关的靶基因，这可能是外周血癫痫耐药的潜在候选生物标志物。外周血 T 细胞可能在 VPA 耐药中发挥关键作用。这些基因和通路可能成为未来具有临床有用性的治疗靶点。

抗癫痫药在其他神经系统疾病中的应用及病例报道

1. 病例报告：剧痛性眩晕

Case report: Bitter vertigo

DOI: 10.3389/fneur.2022.1028597

Nicolina Goldschagg, Christian Brem and Michael Strupp

背景：眩晕发作的原因有很多，味觉变化发作的原因很少，两者结合的情况非常罕见。在这里，我们描述了一名反复发作的短暂眩晕患者，同时伴有复发性阵发性味觉障碍和面部左侧感觉改变。这些症状是由于基底动脉扩张导致前庭耳蜗神经和面神经受压所致。

方法：患者是在我们的常规临床实践中诊断的，并进行了全面的神经学和神经耳科检查，包括视频头脉冲试验、眼和颈前庭诱发肌源性电位、声诱发电位、神经矫正检查、头颅 MRI 和磁共振血管造影，并经历 2 次随访。

病例：一名 71 岁患者主要表现为 2 年反复发作的旋转性眩晕。每次发作都以左侧面部感觉改变开始，随后是舌头左半部分发苦，眩晕持续长达 15 秒，发作频繁，每天多达 80 次。实验室检查显示左侧前庭神经功能障碍。发作间期无感觉或运动障碍或味觉改变。头颅 MRI 显示基底动脉延长压迫左侧面部神经和前庭耳蜗神经。

结论：由于延长的基底动脉的压迫和脑神经放电造成患者的复发，建议在两个颅神经近端进行神经血管压迫。与癫痫放电的理论一致，使用钠通道阻滞剂拉考沙胺治疗超过六个月，最终剂量为每天 200 mg，其发作频率和严重程度显著降低。因此，钠通道阻滞剂不仅可用于前庭阵发性嗅觉丧失，还可用于阵发性味觉障碍。

2. 以癫痫持续状态起病的马里患者的罕见的戴克-大卫杜夫-马森 (Dyke-Davidoff-Masson) 综合征

An unusual case of Dyke-Davidoff-Masson syndrome revealed by status epilepticus in a Malian patient

DOI: 10.1002/ccr3.6428

Samba O. Djimdé, Abdoulaye Yalcouyé, Abdou Koïta, Hassana Samir, Pofinet Kebkiba, Chrystelle Awovi Gueli, Alassane B. Maïga, Adama S. Sissoko, and Guida Landouré

杜克-大卫杜夫-马森综合征 (DDMS) 是一种罕见的神经系统疾病, 在全球范围内患病率未知, 迄今为止全世界报告的病例不到 100 例。我们报告了一名因癫痫持续状态入院的 18 岁患者, 该患者出现右侧偏瘫、身体不对称、关节强直和智力低下。颅脑 CT 扫描显示左半球萎缩、颅骨增厚和额窦过度充气——都符合 DDMS。服用左乙拉西坦和丙戊酸钠后癫痫发作明显改善。这是马里第一例罕见 DDMS 的报告, 诊断延迟凸显了在资源有限环境中管理这些疾病所面临的挑战。

3. 富含抗亮氨酸的胶质瘤灭活蛋白 1 抗体相关性脑炎并发微小病变肾病综合征: 病例报告

Anti-Leucine-rich glioma-inactivated Protein 1 antibody-associated encephalitis complicated by minimal change nephrotic syndrome: a case report

DOI: 10.26355/eurrev_202210_30029

W-J Zhang, N Gao

背景: 本研究旨在总结富含亮氨酸的胶质瘤失活蛋白 1 (LGI-1) 抗体相关性脑炎共存的微小变化肾病综合征 (MCNS) 的临床特点、诊断和治疗, 以加强对该病的认识。越来越多的研究描述了自身免疫性脑炎和其他系统性自身免疫性疾病的共存。

病例: 我们报告了一例抗 LGI1 抗体相关性脑炎患者, 其表现为认知功能障碍、面臂肌张力障碍发作 (FBDS)、睡眠障碍和低钠血症。免疫球蛋白、皮质类固醇、左乙拉西坦和奥卡西平治疗被证明有效。

4. Lafora 病: 病例报告

Lafora disease: a case report

DOI: 10.1186/s13256-022-03537-x

Naim Zeka, Leonore Zogaj, Abdurrahim Gerguri, Ramush Bejiqi, Ragip Ratkoceri, Arlinda Maloku, Aferdita Mustafa, Labintot Shahini, Jeton Maxharaj

背景: Lafora 病是一种累及糖原代谢障碍的罕见遗传性疾病, 为常染色体隐性遗传, 表现为进行性肌阵挛性癫痫和始于青春期的神经系统退化, 特点是脑、皮肤、肌肉和肝脏等组织中的 Lafora 小体。

病例：我们报告了一例罕见的 Lafora 病例，是一名 16 岁阿尔巴尼亚女孩，因全面强直阵挛发作、眼睑抽搐、幻觉、头痛和认知功能障碍至三级卫生保健中心就诊。她最初诊断为全面性癫痫并服用抗癫痫药物，后由于有耐药性引入第二种药物。然而治疗后癫痫仍在发作，一般神经状况恶化，开始出现幻觉，认知功能下降，后逐渐进展为构音障碍和步态不稳。住院期间完善血化验和影像学检查，血化验无殊。无相关家族史。脑电图示两侧半球的多灶性放电，头颅磁共振未见明显异常，腋窝皮肤活检显示顶泌腺中的包涵体。最终患儿转至高级基因检测中心确诊为 NHLRC1 基因突变阳性的 Lafora 病。

结论：尽管 Lafora 病是一种罕见的疾病，但在青少年进展性和药物难治性癫痫，特别是随后出现认知能力下降时应考虑 Lafora 病。

5. 一例 GFAP-IgG 阳性的抗 NMDA 受体脑炎

Cannabidiol counters the effects of a dominant-negative pathogenic Kv7.2 variant

DOI: 10.1016/j.isci.2022.105092

Xiaoqin Zhan, Chris Drummond-Main, Dylan Greening, Jinjing Yao, S W R Chen, J P Appendino, P Y Billie Au, Ray W Turner

癫痫和神经发育障碍可由 KCNQ (Kv7) 通道的致病变异引起。一名发育性和癫痫性脑病患者在 Kv7.2 上出现组氨酸 A case of GFAP-IgG positivity followed by anti-NMDAR encephalitis

DOI: 10.1186/s12887-022-03650-2

Jia Zhang, Jing Gan, Jianjun Wang

背景：近年来关于自身免疫性脑炎 (AE) 中抗体重叠的报道越来越多。重叠抗体有多种类型，但每种类型的临床意义尚不清楚。神经胶质抗体，如 MOG、AQP4，可在自身免疫性脑炎 (特别是 NMDAR) 中检测到。然而，关于抗胶质原纤维酸性蛋白 (GFAP) 的重叠抗体知之甚少，只有少数病例报告描述了这种重叠。

病例：患者为 7 岁女童，伴有反复间歇性发热和癫痫发作，发病初期诊断为病毒性脑炎，予阿昔洛韦、免疫球蛋白冲击和丙戊酸治疗后出院。患者出院后仍偶有癫痫发作和异常行为，抗 NMDAR 抗体检测为阳性 (1: 3.2)，予甲泼尼龙冲击治疗。约半年后患者再次出现发热和癫痫发作，血清 GFAP-IgG 为 1: 100，头颅 MRI 显示新发病灶，再次经甲泼尼龙冲击并小剂量持续维持治疗后病情有所改善。

结论：抗 NMDA 受体脑炎合并 GFAP-IgG 并不常见，复发性脑炎患者可能需要重复检测自身免疫性脑炎相关抗体。与脑脊液抗体阳性的儿童相比，血清 GFAP-IgG 阳性者应根据其临床表现进行综合诊断。

6. 氯胺酮治疗超难治性癫痫持续状态伴发的腹腔间隔室综合征：1 例报告

Abdominal Compartment Syndrome with Super-K (Ketamine) for Super-R (refractory) Status Epilepticus: A Case Report

DOI: 10.1177/15500594221134920

Prashant A Natteru, Shoba Jayaram, Oriana Sanchez, Kyla Leon, Aditi Mishra, Christa O'Hana Nobleza

难治性癫痫持续状态通常被定义为对两种或两种以上适当剂量的静脉抗癫痫药物（包括至少一种非苯二氮卓类药物）无效的癫痫持续状态。超难治性癫痫持续状态（SRSE）是指在麻醉治疗后，癫痫持续 24 小时以上或在尝试停用麻醉药物后再次发生。很少有证据指导 SRSE 的管理。最近关于 SRSE 的管理中描述了，以氯胺酮为主的非常规疗法。研究表明，氯胺酮可终止 91% 的 SRSE，其副作用包括恶心、呕吐、头痛和幻觉，但无腹部筋膜室综合征报道。我们描述了一位 74 岁的男性，在输注氯胺酮治疗新发 SRSE 的过程中发生了严重的腹腔间隔室综合征，以提高对氯胺酮的这一潜在并发症的认识。

7. 斯特奇-韦伯综合征的最新进展

Updates on Sturge-Weber Syndrome

DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.038585

Yeom S, Comi AM.

斯特奇-韦伯综合征（SWS）是一种罕见的非遗传性神经血管疾病，其特征是大脑、皮肤和眼睛脉管系统异常。SWS 患者的特征性表现为面部毛细血管畸形，也称为波特酒胎记，一种见于增强磁共振图像的软脑膜血管畸形、眼内血管异常和青光眼。SWS 患者脑灌注受损，发生静脉卒中和卒中样发作、癫痫发作以及运动和认知困难的风险很高。虽然激活的 R183Q GNAQ 体细胞突变是 SWS 最常见的体细胞突变，但最近的研究也暗示 GNA11 和 GNB2 体细胞突变与 SWS 有关。最近的回顾性研究表明，使用低剂量阿司匹林和维生素 D 治疗 SWS，前瞻性药物试验支持大麻二酚和西罗莫司的有效性。使用小剂量阿司匹林和抗癫痫药物进行症状前治疗显示出有希望延缓某些患者的癫痫发作的结果。本文综述了斯特奇-韦伯综合征研究领域的最新进展，并展望了未来的研究方向。

8. 大麻二酚可治疗 δ -9-四氢大麻酚依赖

[Cannabidiol pharmacotherapy for delta-9-tetrahydrocannabinol dependence]

DOI: 10.53680/vertex.v33i157.265

Pavlovsky F, Groisman R, Hurtado AK, García L.

成瘾是全世界范围内最重要的健康问题之一。大麻是精神活性物质之一，在成瘾相关的病症中，大麻成瘾在全球的高发病率和高死亡率使其造成的疾病负担非常重。事实上关于治疗大麻使用障碍的有效性的认识差强人意。本综述旨在探讨大麻二酚治疗大麻使用障碍的循证依据。有几项临床药物治疗试验研究了大麻使用障碍的治疗效果，但证据有限。有少数在动物模型和人体试验中使用大麻二酚的研究证实了大麻二酚会减少滥用的时长、戒断症状以及对大麻的渴求，特别是研究大麻二酚和四氢大麻酚治疗大麻依赖的试验，更加支持了这一发现。目前新的试验正在进行中，它们迫切地需要更多的患者和更长的治疗周期来进一步支持大麻二酚用于治疗物质依赖的这条可能的适应证。

9. 大麻二酚在儿童和青少年神经发育障碍中的作用

The role of cannabinoids in neurodevelopmental disorders of children and adolescents

DOI: 10.33588/rn.7507.2022123

Dias-de Freitas F, Pimenta S, Soares S, Gonzaga D, Vaz-Matos I, Prior C.

简介：神经发育障碍的病因学复杂多样，是由生物和环境因素之间的相互作用引起的。由于对许多这类疾病的生物学基础了解不够，这使得治疗性干预，特别是药理学干预变得格外困难。长期以来，人们一直在研究医用大麻对神经和精神疾病的影响。本研究旨在回顾现有的关于大麻二酚应用于儿童神经发育障碍的临床和临床前研究，并强调大麻二酚在该领域的潜在治疗作用。

发展：大麻二酚是一种内源性大麻素系统调节剂，它通过多种机制来影响发育中和已成熟的大脑。大麻二酚的毒性上限相对较高，已有文献表明它可能具有抗焦虑、抗精神病和神经保护的作用。有临床证据支持早期使用大麻二酚可能是治疗神经发育障碍的一种有前景的疗法，包括智力障碍、自闭症谱系障碍、抽动障碍和注意/缺陷多动障碍。

结论：大麻二酚能安全改善患有神经发育障碍，尤其是自闭症谱系障碍的儿童和青少年的许多常见症状，具有巨大的治疗潜力，我们希望通过本综述能引起人们对这方面的关注。

10. 大麻二酚在非癫痫相关适应证中的有效性和安全性：一项评价已发表的随机临床试验的系统性综述

The Effectiveness and Safety of Cannabidiol in Non-seizure-related Indications: A Systematic Review of Published Randomized Clinical Trials

DOI: 10.1007/s40290-022-00446-8

Tang Y, Tonkovich KL, Rudisill TM.

背景：立法变革推动了全球范围内大麻和大麻衍生化合物（如大麻二酚）的供应。我们对于大麻二酚治疗癫痫以外的健康问题的有效性和安全性知之甚少。

目的：我们对文献进行系统性回顾，以调查其他健康问题、研究人群的特征以及大麻二酚在随机临床试验中的有效性。

方法：我们从 2021 年 2 月至 2021 年 3 月检索了 7 个出版物数据库。研究的纳入标准是：（1）采用随机临床试验设计；（2）在同行评审期刊或论文/学位论文上发表；（3）以英文发表；（4）调查了从 Δ^9 -四氢大麻酚含量 < 3% 的大麻植物中提取的处方药（即 Epidiolex）或非处方 CBD；（5）报告至少一项结局。本综述排除

了与癫痫发作相关的疾病，因为之前已有几篇综述对该主题进行了归纳总结；本文还排除了已发表的协议、调查大麻二酚的随机临床试验的系统性综述或荟萃分析。由两位作者进行了独立审查、偏倚风险评估和数据提取。

结果：本综述纳入了来自 8 个国家的 58 项研究。27 项研究（47%）在健康人群中进行，14% 仅限于男性个体（n = 8），72% 的样本量少于 40 名受试者。这些研究中使用的大麻二酚剂量范围为 400 μ g 至 6000 mg。大麻二酚对心理健康的影响是研究最多的话题（53%），主要聚焦于焦虑、精神病、精神分裂症和物质使用障碍上。其余研究则调查了神经系统疾病（19%）和许多其他健康问题或结局。虽然大麻二酚似乎具有抗焦虑作用，但它应用于其它状况的有效性却存在很大差异。

结论：本综述强调了大麻二酚用于治疗非癫痫相关健康问题或结局时其效果并不一致。在未来需要在多样化的人群中纳入更大样本量的研究。虽然这些已纳入的研究表明，即使使用高剂量大麻二酚，通常也是安全且耐受性良好的，但还需要更明确的给药指南以及加强对大麻二酚产品的监管。

11. 大麻二酚和 Δ 9-四氢大麻酚联合使用减轻化疗引起的神经性疼痛

Combinations of Cannabidiol and Δ (9)-Tetrahydrocannabinol in Reducing Chemotherapeutic Induced Neuropathic Pain

DOI: 10.3390/biomedicines10102548

Diana E Sepulveda, Kent E Vrana, Nicholas M Graziane, Wesley M Raup-Konsavage

神经性疼痛影响了很大一部分人，预计在未来将影响更大比例的人。目前的治疗方法，包括阿片类药物和非甾体抗炎药（NSAIDs），对这类疼痛的控制效果不佳，因此需要新的方法。我们使用顺铂诱导的小鼠神经痛模型来评估大麻素四氢大麻酚（THC）和大麻二酚（CBD）单独或以不同比例作为抗痛感药物的效果。除了测试纯化合物，我们还测试了相同比例下含有高浓度 THC 或 CBD 的提取物。我们发现，纯 CBD 对机械超敏反应几乎没有影响，而 THC 降低了雄性和雌性小鼠的机械超敏反应（正如文献中报道的那样）。这些数据表明，至少对于以 CBD 为主的大麻提取物，抗痛觉活性的增加可能归因于该植物的其他成分。我们还发现，在该模型中，高 THC 提取物或纯 THC 是减少神经性疼痛的最有效的治疗方法。

12. 大麻二酚增强吗啡的镇痛作用并减弱慢性收缩损伤模型中阿片类药物诱导的耐受性

Cannabidiol enhances the antinociceptive effects of morphine and attenuates opioid-induced tolerance in the chronic constriction injury model

DOI: 10.1016/j.bbr.2022.114076

Jesus CHA, Ferreira MV, Gasparin AT, Rosa ES, Genaro K, Crippa JAS, Chichorro JG, Cunha JMD.

神经性疼痛 (NP) 是一个复杂的健康问题, 包括诱发性和持续性疼痛等感觉表现。大麻二酚 (CBD) 在治疗 NP 方面具有一定潜力, 阿片类药物和大麻素的联合治疗在缓解疼痛方面展现出前景。因此, 我们的研究旨在探讨 CBD 和吗啡联合治疗对诱发性和持续性疼痛的影响, 以及 CBD 对大鼠坐骨神经慢性压迫性损伤 (CCI) 模型中吗啡诱导的耐受性。我们在手术前和手术后 7 天评估了机械阈值 (即诱发疼痛)。我们还采用了 4 天条件性位置偏好 (CPP) 实验来评估持续疼痛的缓解情况 (手术后 6-9 天)。吗啡 (2 和 4 mg/kg) 或 CBD (30 mg/kg) 治疗对诱发性疼痛具有显著的镇痛作用。与单独使用吗啡 (1 mg/Kg) 相比, CBD (30 mg/kg) 和吗啡 (1 mg/kg) 的联合使用产生的镇痛作用更强。单独使用吗啡 (1 和 2 mg/kg) 或单独使用 CBD (30 mg/kg) 的治疗均未能在 CPP 测试中获得高分。然而, CBD (30 mg/kg) 和吗啡 (1 mg/kg) 的联合治疗得到了明显的阳性评分, 增加了 CPP 测试中药物配对腔室的入口数量, 并且没有改变大鼠的活动情况。最后, 用 CBD 治疗可部分削弱吗啡诱导的耐受性。总体而言, 我们的结果支持将 CBD 作为阿片类药物的辅助治疗, 以减轻 NP 和阿片类药物诱导的镇痛耐受性。

13. 大麻类药物治疗运动障碍的随机对照试验: 系统综述

Randomized controlled trials on the use of cannabis-based medicines in movement disorders: a systematic review

DOI: 10.1007/s00702-022-02529-x

Oikonomou P, Jost WH.

根据以往的研究, 临床前和非随机研究支持了大麻素对运动障碍 (MD) 的治疗潜力。为了给患者和医生提供一个基于证据的观点, 我们对 MD 中使用大麻类药物的随机对照试验 (RCT) 进行了系统审查。我们发现 PD 的七项 RCT 使用了不同的大麻配方。两项随机对照试验均未发现运动症状改善。但大麻隆 (nabilone) 组的生活质量有所改善。在三项将左旋多巴诱导的运动障碍作为主要结局的 RCT 中, 只有一项使用大麻隆的实验显示运动障碍减少。在另一项 RCT 中, 大麻二酚组的焦虑和焦虑诱发的震颤以及大麻隆组的焦虑与睡眠问题可以得到缓解。在两个妥瑞氏症的 RCT 中, 抽搐症状有所改善。在亨廷顿病的三项 RCT 中, 只有一项发现大麻隆可以缓解症状。两项 RCT 均未显示肌张力障碍的减轻。样本小且不均匀的 RCT 数量有限, 无法得出可靠的结论。因此, 迫切需要更多设计更精细的 RCT。"

14. 前庭阵发症: 治疗后的长期临床结局

Vestibular paroxysmia: Long-term clinical outcome after treatment

DOI: 10.3389/fneur.2022.1036214

Chen CC, Lee TY, Lee HH, Kuo YH, Bery AK, Chang TP.

目的: 研究前庭阵发症 (VP) 的长期治疗效果。

研究设计：回顾性研究。

设置：三级转诊医院。

方法：我们分析了 29 名连续被诊断为 VP 的患者接受了 VP 特异性抗癫痫药治疗至少 3 个月。对患者进行至少 6 个月的随访。我们记录并评估了药物的起始剂量和目标剂量、达到适当治疗反应的时间、不良反应以及不服用药物的短期和长期缓解率。

结果：所有 29 例患者均使用奥卡西平作为一线治疗方案，93.1%和 100%的患者分别报告在 2 周和 4 周内治疗反应良好至极好。3 例患者在 3 个月时改用其他抗癫痫药。在长期随访（8-56 个月）中，大多数（84.6%）奥卡西平治疗的患者在 300-600 mg /天的剂量下保持良好的治疗反应。11 例（37.9%）患者在没有药物治疗的情况下完全缓解超过 1 个月，其中 6 例（20.7%）长期缓解超过 12 个月。19 例（65.5%）患者 MRI 显示前庭蜗神经血管压迫（NVC）但有无神经血管压迫不能预测治疗效果或缓解。

结论：低剂量奥卡西平单药治疗 VP 长期有效，耐受性良好。在我们的研究中，约 20%的 VP 患者在药物治疗后得到了长期缓解。

15. 抗癫痫药物治疗对老年创伤性脑损伤危重患者死亡率和早期创伤后癫痫发作的影响

The Effect of Antiseizure Medication Administration on Mortality and Early Posttraumatic Seizures in Critically Ill Older Adults with Traumatic Brain Injury

DOI: 10.1007/s12028-022-01531-1

Glaser AC, Kanter JH, Martinez-Cambor P, Taenzer A, Anderson MV, Buhl L, Shaefi S, Pannu A, Boone MD.

背景：创伤性脑损伤（TBI）是美国发病率和死亡率的主要原因。老年人是研究不足且不断增长的 TBI 人群。目前的脑创伤基金会指南支持预防性抗癫痫药物（ASM）给药以降低重度 TBI 患者早期创伤后癫痫发作（损伤后 7 天内）的风险。ASM 是否能降低该人群的死亡率或早期癫痫发作风险尚不清楚。这项研究分析了关于 ASM 给药对 65 岁以上患者 TBI 后癫痫发作或死亡风险的影响。

方法：这项回顾性队列研究使用了麻省理工学院重症监护医疗信息市场的公开数据集。我们的队列包括 65 岁或以上的 TBI 患者，他们在 2001 年至 2012 年在 I 级创伤中心重症监护病房（ICU）接受了早期的 ASM 治疗。基于比例风险和 logistic 回归模型创建了双稳健逆倾向量表加权模型，以评估 ASM 给药与入住 ICU 后 7 天内死亡风险之间的关联。次要结局包括 30 天死亡率和 1 年死亡率、早期创伤后癫痫发作、ICU 住院时间和住院时间。

结果：在入住 ICU 的 1145 名 65 岁或以上 TBI 患者中，783 名（68.4%）在 24 小时内接受了 ASM。符合纳入标准的患者主要是白人（83.8%）和男性（52.3%），中位年龄为 81（四分位数 = 74-86）岁。根据格拉斯哥昏迷评分分类的 TBI 严重程度主要是轻度（71.2%），其次是中度（16.8%）和重度（11.3%）。接受 ASM 治疗

的患者在 7 天（校正死亡风险比 [HR] = 0.48, 95% CI = 0.28-0.88, P = 0.005），第 30 天（校正 = HR 0.67, 95% CI = 0.45-0.99, P = 0.045）和 1 年（校正 HR = 0.72, 95% CI = 0.54-0.97, P = 0.029）死亡的风险较低。与未接受 ASM 的患者相比，各组在癫痫发作方面没有差异（调整后的癫痫发作比值比 1.18, 95% CI = 0.61-2.26）。

结论：早期 ASM 给药与 7 天、30 天和 1 年死亡率降低有关，但并未降低在 ICU 就诊的 TBI 老年人早期癫痫发作的风险。ASM 对 65 岁及以上的经过格拉斯哥昏迷评分评估的轻度、中度和重度 TBI 患者有益，并建议在 ICU 的出现任何严重程度的 TBI 的老年人中使用。

16. 拉考沙胺治疗顽固性三叉神经痛和其他面部疼痛的病例报告

Lacosamide for refractory trigeminal neuralgia and other facial pain-Case report

DOI: 10.1111/head.14367.

Masrouf S.

目的：观察拉考沙胺单药治疗 3 例病因不同的顽固性面部疼痛的疗效。

背景：许多用于治疗三叉神经痛和其他面部疼痛的药物，包括第一代和第二代抗癫痫药物，往往无效或有让患者产生难以忍受的副作用。拉考沙胺是第三代抗癫痫药，副作用较少，是治疗面部疼痛的潜在药物。

方法：回顾性分析了三例用拉考沙胺治疗面部疼痛的病例。

结果：面部疼痛的病因为特发性三叉神经痛、肿块继发三叉神经痛和持续性特发性面部疼痛。用拉考沙胺治疗后，这三类患者的疼痛均有显著改善。且拉考沙胺耐受性良好，无任何副作用报道。

结论：拉考沙胺有效缓解了 3 例难治性面部疼痛患者的特发性和继发性疼痛。它可能对难治性面部疼痛的治疗有效，可考虑作为对面部疼痛标准治疗方法无反应或不耐受患者的替代治疗

17. 左乙拉西坦在发作性偏头痛预防治疗中的作用：一项前瞻性开放标签研究

Levetiracetam in the prophylactic treatment of episodic migraine: A prospective open label study

DOI: 10.1177/03331024221103815

Evers S, Frese A, Summ O, Husstedt IW, Marziniak M.

背景：偏头痛的预防性治疗包括抗癫痫药物，如丙戊酸和托吡酯。然而，偏头痛患者对这些药物的耐受性往往较差。迄今为止，几乎没有研究将左乙拉西坦作为成人发作性偏头痛的预防药物。

目的：通过前瞻性的初步研究对左乙拉西坦预防性治疗发作性偏头痛的疗效和耐受性进行评估。

方法：50 例发作性偏头痛患者被纳入这一前瞻性、开放标签研究。经过 4 周的基线期后，患者接受每日 1000 mg（起始剂量 500 mg）每日 2 次的左乙拉西坦治疗 12 周，并要求记录偏头痛频率和伴随症状。主要终点是基线期间发作频率与最后 4 周治疗期间（治疗后期）发作频率的比较。

结果：在意向治疗分析中，在治疗后期阶段，46%的患者与基线期相比偏头痛减轻 50%以上。偏头痛的平均发作次数从 (5.2 ± 2.1) 次（基线水平）减少至 (3.4 ± 2.7) 次（治疗后期），患者最常报告的副作用包括嗜睡、恶心和体重增加，但所有症状均为轻度、短暂性。事后比较中对左乙拉西坦有应答的患者在基线时的偏头痛发作显著较少，有先兆的偏头痛发生率显著较高。

结论：这些数据表明，左乙拉西坦在预防发作性偏头痛方面有一定的潜力，但似乎并不优于其他抗癫痫药。左乙拉西坦耐受性良好，对先兆偏头痛患者和受偏头痛影响较小的患者中显示出更好的疗效。这些数据可以为在成人中开展更大规模的安慰剂对照、双盲研究提供证据。"

18. 抗癫痫药物用于治疗胶质母细胞瘤

Repurposing an Antiepileptic Drug for the Treatment of Glioblastoma

DOI: 10.1007/s11095-022-03399-4

Yadav, A., Alnakhli, A., Vemana, H. P., Bhutkar, S., Muth, A., & Dukhande, V. V.

目的：多形性胶质母细胞瘤（GBM）是一种 IV 级、高度增殖性和恶性的脑肿瘤，5 年生存率约为 5%。目前针对 GBM 的治疗策略包括手术、放疗和化疗。GBM 治疗的主要挑战包括由于大脑本身重要功能和 GBM 转移而导致的手术切除困难、对替莫唑胺（TMZ）耐药性的发展以及血脑屏障（BBB）对肿瘤的保护。因此，我们旨在通过针对 GBM 的代谢重编程来发现一种新的治疗方法。

方法：我们通过 MTT 法筛选对 GBM 细胞活力产生影响的代谢抑制剂。我们在筛选 GBM 细胞中的代谢抑制剂时发现了一种 FDA 批准的药物司替戊醇（STP）。STP 用于治疗 Dravet 综合征（一种罕见的癫痫）。我们使用增殖测定、克隆形成测定、体外迁移测定、细胞周期测定、细胞凋亡测定和 U87 3D 球体进一步测试了 STP 的功效。我们还测试了 STP 的毒性，以及在正常人皮肤成纤维细胞组合使用的研究。

结果：STP 可有效降低 GBM 细胞活力、增殖、克隆能力和迁移。此外，STP 的抗癌作用涉及细胞周期变化，但不存在强烈的细胞凋亡。STP 在 3D 球体模型和耐 TMZ 细胞中有效。在对 GBM 细胞的不同抗癌试验中，STP 与 TMZ 联用显示出累加或协同作用，并且在正常细胞中的毒性要小得多。

结论：我们的结果表明，STP 可以成为一种有效的 GBM 治疗剂，可增强 TMZ 对 GBM 细胞的作用。重要的是，STP 降低了抗 TMZ 细胞的活力。我们的结果值得进一步研究 STP 对 GBM 细胞影响的机制基础以及 STP 在动物模型中的临床前潜力。

19. 抗癫痫药物对恶性胶质瘤细胞的抗肿瘤作用

Anti tumor effects of anti epileptic drugs in malignant glioma cells.

DOI: 10.3892/or.2022.8431

Yagi, C., Tatsuoka, J., Sano, E., Hanashima, Y., Ozawa, Y., Yoshimura, S., ... & Yoshino, A.

摘要：胶质母细胞瘤患者经常出现癫痫发作，在治疗过程中经常需要抗癫痫治疗。本研究调查了四种预期具有抗肿瘤作用的常见抗癫痫药物：吡仑帕奈、卡马西平（CBZ）、丙戊酸钠（VPA）和左乙拉西坦（LEV），并通过比较抑制细胞增殖和抑制迁移和侵袭（使用 Transwell 测定）等抗肿瘤作用来确定治疗恶性胶质瘤的最有益的药物。使用 6 种恶性胶质瘤细胞系（A-172, AM-38, T98G, U-138 MG, U-251 MG 和 YH-13）研究其对细胞生长的抑制作用。在用作抗癫痫药物的治疗中，用吡仑帕奈处理的所有六种细胞系、用 CBZ 处理的三种细胞系、用 VPA 处理的四种细胞系和用 LEV 处理的两种细胞系中，在血液浓度水平上观察到显著的细胞增殖抑制。使用 T98G 和 U-251 MG 细胞系进一步研究替莫唑胺联合治疗的抗肿瘤作用，吡仑帕奈的两种细胞系和 LEV 的 T98G 细胞系被证实具有抗肿瘤作用，但是未在 CBZ 和 VPA 观察到。在应用吡仑帕奈的 T98G 和 U-251 MG 细胞系中，细胞迁移受到显著抑制，而使用 CBZ、VPA 和 LEV 的细胞系则不受抑制。为了研究吡仑帕奈抑制恶性胶质瘤细胞迁移的机制，在 T98G 和 U-251 MG 细胞系中使用逆转录定量 PCR 分析吡仑帕奈处理后与上皮-间充质转化相关的 mRNA 的表达。Rac1 和 RhoA 是增强细胞活力的细胞骨架，它们的表达在两种应用吡仑帕奈的细胞系中都减少了。此外，促进细胞迁移和浸润的间充质标志物 N-钙粘蛋白的表达降低，但细胞-细胞粘附并降低细胞运动的上皮标志物 E-钙粘蛋白的表达增加，一种蛋白水解酶——基质金属蛋白酶蛋白-2 表达降低，从而共同降低细胞运动性、增加细胞间粘附作用，表明吡仑帕奈治疗可抑制细胞迁移。总之，目前的研究表明在抗肿瘤效果方面，吡仑帕奈可能比其他抗癫痫药物更有利于治疗恶性胶质瘤。

指南综述

1. 1-36 月龄癫痫儿童的药物及食物治疗：系统综述

Pharmacologic and Dietary Treatments for Epilepsies in Children Aged 1-36 Months: A Systematic Review

DOI: 10.1212/WNL.0000000000201026

Jonathan R. Treadwell, Sudha Kilaru Kessler, Mingche Wu, Nicholas S. Abend, Shavonne Massey, View ORCID Profile Amy Y. Tsou

背景及目的：癫痫在幼龄儿童中很常见，但除婴儿痉挛外，尚无任何以证据为基础的管理指南。我们对 1-36 个月龄无婴儿痉挛的患有癫痫的儿童进行了药物和饮食治疗的有效性和危害性的系统性研究。

方法：我们搜索了自 1999 年 1 月 1 日至 2021 年 8 月 19 日发表在 EMBASE, MEDLINE, PubMed 以及 the Cochrane Library 的研究。根据预先设定的标准，我们确定了 1-36 月龄癫痫儿童接受药物或饮食治疗癫痫的研究数据，不要求研究报告病因特异性数据，并排除了对新生儿、婴儿痉挛和癫痫持续状态的研究。我们共纳入了 29 例药物治疗和/或 5 例饮食治疗中有效结果 ≥ 12 周的研究。我们回顾了全文以便发现有 1-36 月儿童亚组分析的研究。

结果：23 篇研究满足我们的纳入标准（其中 6 篇随机对照、2 篇非随机对照及 15 篇前后对照研究），所有的结论都被评为低级别证据。左乙拉西坦可使某些婴儿获得癫痫无发作（报告癫痫无发作的比例分别为 32% 和 66%），但其他另外 6 种药物不足以获得药物有效的结论（分别为托吡酯、拉莫三嗪、苯妥英钠、维加巴特林、鲁非尼胺和司替戊醇）。3 种药物（左乙拉西坦、托吡酯和拉莫三嗪）很少因为药物不良反应而停药，严重药物不良反应很少见。至于饮食治疗，生酮饮食可使某些婴儿实现癫痫无发作（12%-37%）。生酮饮食和改良阿特斯金饮食均降低了平均癫痫发作频率，前者降低比例更大（一项 RCT 研究报告了生酮饮食 6 月后降低 71% 的癫痫率 vs 改良阿特斯金饮食降低 28% 的癫痫发作率）。药物治疗的不良反应没有充分报告。

讨论：关于幼龄儿童癫痫的药物及饮食治疗方面很少有高质量证据。未来的研究应分别报道治疗如何有助于结果、进行病因特异性分析以及报告以患者为中心的结果，如住院治疗、神经发育、功能表现、睡眠质量、患者和护理人员的生活质量。"

2. 关于 Lennox-Gastaut 综合征管理的意大利共识

An Italian consensus on the management of Lennox-Gastaut syndrome

DOI: 10.1016/j.seizure.2022.07.004

Riva, A., Coppola, A., Di Bonaventura, C., Elia, M., Ferlazzo, E., Gobbi, G., ... & Zucca, C.

目的：尽管存在国际指南，但 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 的临床异质性以及新药和药物再利用（例如芬氟拉明和大麻二酚）的日益普及，需要在临床背景下为患者管理提供实用指南。我们报告了 42 位意大利专家关于 LGS 诊断和治疗的共识结果。

方法：共识程序遵循修改后的 Delphi 方法。根据最新发表的证据和临床医生的个人经验制定声明，然后通过两轮投票程序由专家讨论并达成一致，以 ≥ 7 的平均分数获得声明批准。

结果：产生了涉及三个主要主题（即临床诊断和预后、对生活质量 (QoL) 的影响和治疗策略）的 13 个陈述。六项声明在第一轮投票中达到了足以获得批准的一致程度。在讨论和随后的一些修改之后，专家们提高了大多数声明的同意程度，并批准了所有的 13 项声明。

结论：这些声明为这种罕见而严重的疾病提供了一定的解决方案。丙戊酸盐仍是 LGS 患者的主要治疗选择，而拉莫三嗪、卢非酰胺、托吡酯、大麻二酚和氯巴占在意大利应用更多，可以进行个体化抗癫痫方案的制定。

3. 确定新抗癫痫药物对 1 月龄至 2 岁以下儿童疗效的注意事项

Considerations for determining the efficacy of new antiseizure medications in children age 1 month to younger than 2 years.

DOI: 10.1111/epi.17366

French, J. A., Cleary, E., Dlugos, D., Farfel, G., Farrell, K., Gidal, B., ... & Fountain, N.

目的：理想情况下，癫痫儿童的药物治疗应由充分且控制良好的临床研究的证据指导。然而这些研究很难进行，因此通常缺乏支持特定药物使用的直接证据。癫痫研究圆桌会议（RRE）于 2020 年召开会议，就 1 月--2 岁儿童局灶性癫痫的治疗开发方法达成一致。

方法：RRE 审查了适用于该人群的监管环境、流行病学、癫痫发作症状学、抗癫痫药物药理学和安全问题。

结果：在审查证据后，结论是进行儿科疗效试验是不切实际的，但放弃进行任何研究的监管要求将导致缺乏这一关键人群指导剂量的信息。对可用数据进行审查及 RRE 参与者讨论后认为，大龄儿童的疗效可外推到 1 月至 2 岁以下婴儿。在 RRE 之后，美国食品药品监督管理局（FDA）基于大龄儿童数据外推原则分别于 2021 年 8 月批准布立西坦和 2021 年 10 月批准拉考沙胺用于 1 个月以上的局灶性癫痫儿童。

意义：这些建议使婴儿可以更快速地获得抗癫痫药物。

4. 老年人癫痫的管理：ILAE 老年人癫痫工作组的一项重要综述

Management of epilepsy in older adults: A critical review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the elderly

DOI: 10.1111/epi.17426

Piccenna L, O'Dwyer R, Leppik I, Beghi E, Giussani G, Costa C, DiFrancesco JC, Dhakar MB, Akamatsu N, Cretin B, Krämer G, Faught E, Kwan P.

老年人是一个高度异质性的群体，有多个不同的亚群。因此，个性化治疗方法对满足每个独特亚群的需求至关重要。大多数针对老年人癫痫治疗的比较研究发现，左乙拉西坦对于控制癫痫长期不发作具有最佳效果。但目前缺乏对其他新一代抗癫痫药物（ASM）的研究。虽然已经对老年癫痫患者进行了一些随机临床试验，但研究的参与者数量普遍较少，而且只调查了短期疗效和耐受性。作为结果的生活质量常常被忽略，但对于了解治疗的有效性和可能的副作用是必要的。预后需要超越对癫痫控制的关注，转向以患者为中心的长期结果。需要用新一代的 ASM 进行给药研究，以了解哪些治疗方法对有不同共病的老年人是最好的。特别是对于患有阿尔茨海默病并伴有癫痫和癫痫持续状态的老年人需要更多高层次的证据。未来的治疗研究应在使用更大同质性的纳入标准，可以更明确地与其他研究进行比较以建立现有的治疗证据基础。

5. 抗癫痫药物短缺时期癫痫患者的治疗策略建议

Recommendations for treatment strategies in people with epilepsy during times of shortage of antiseizure medications

DOI: 10.1684/epd.2022.1468

Asadi-Pooya AA, Patel AA, Trink A, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Cross JH, Welty TE.

在由于紧急情况（如灾难、冲突、国际供应链突然中断）而导致抗癫痫药物（ASM）严重短缺的时期，使用可获得的 ASM 对癫痫患者进行管理可能很困难。国际抗癫痫联盟召集了一个专家组为这种情况制定了建议。所有的努力都是基于直接发表的文献或从现有的关于 ASM 的基本信息中推断出这些建议。然而，这一领域实际发表的文献有限，有时专家们仅根据假设来提出这些建议。在 ASM 短缺期间，偶尔可以考虑在不同的 ASM（如奥卡西平和卡马西平）之间切换，但对于许多 ASM 而言没有可切换的药物。目前认为，必要时的品牌更换，或在通用产品之间更换是安全的。当没有苯二氮卓类药物或静脉内给药设备不可用时，直肠给药可能是治疗癫痫持续状态的紧急替代途径。相关的治疗和可能选择的决策应根据患者情况进行最佳决策。

6. 神经肿瘤学中的癫痫治疗：在常见临床情况下药物选择的基础

Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios

DOI: 10.3389/fphar.2022.991244

Sánchez-Villalobos JM, Aledo-Serrano Á, Villegas-Martínez I, Shaikh MF, Alcaraz M.

在脑肿瘤患者的治疗中，癫痫是一个挑战。癫痫发作是神经肿瘤学中最常见的合并症之一，可能是脑肿瘤的首发症状或其发展过程中的并发症。脑肿瘤的致病机制尚未完全阐明，尽管已经描述了与潜在病理生理过程相关的新因素，并可能具有治疗意义。近年来，具有更好药代动力学特征和更少副作用的新型抗癫痫药物（ASM）的开发已成为神经肿瘤学许多临床场景的范式转变，如能够根据患者的个体特征调整癫痫治疗，如当患者合并认知/精神合并症、怀孕或高龄等。在本综述为神经肿瘤患者 ASM 选择的决策提供了基本原则，强调了每种药物的优缺点。此外，根据目前的文献证据，我们回答了与脑肿瘤相关的癫痫患者日常临床实践中出现的一些最常见问题，如哪些 ASM 是患者的最佳选择以及何时开始 ASM，每个患者的最佳治疗方案是什么，以及在随访期间需要注意的主要问题等。

7. 儿童和青少年癫痫多动症的干预：一项用于指导临床医生的综述和决策树

Interventions for ADHD in children & adolescents with epilepsy: A review and decision tree to guide clinicians

DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108872

Ono KE, Bearden DJ, Lee SM, Moss C, Kheder A, Cernokova I, Drane DL, Gedela S.

注意力缺陷多动障碍（ADHD）是最常见的小儿癫痫合并症之一。在癫痫背景下治疗 ADHD 对父母和临床医生来说可能是具有挑战性。目前 ADHD 的一线治疗方案是兴奋性药物。但一些癫痫患儿的父母担心在孩子的癫痫治疗方案中出现额外药物和/或兴奋剂药物的不良反应。心理社会干预和生酮饮食在内的非 ADHD 治疗也显示出在改善 ADHD 症状方面的有效性。我们的重点综述为临床医生提供了易于使用的 ADHD 干预指南，以及癫痫和 ADHD 儿科

患者的干预措施组合。我们的指南包括来自 8 个电子数据库的信息，用于对患有癫痫和多动症的青少年的心理社会治疗进行同行评审的英语语言研究。根据纳入标准筛选出 108 项研究（包括 21 项系统综述、12 项 meta 分析、8 项文献综述、6 项人群调查、31 项临床试验、20 项横断面研究和 10 项回顾性综述）。结果表明，兴奋剂药物是青少年患者 ADHD 症状的一线治疗方法，但具有重要的警示情况和替代方案。

8. 小儿癫痫持续状态

[Paediatric status epilepticus]

DOI: 10.33588/rn.7508.2022196

Soto-Insuga V, González-Alguacil E, García-Peñas JJ.

介绍：癫痫持续状态被定义为由于终止癫痫发作的机制失败而导致的情况。2015 年，国际上采用了一种操作概念，其中确定了两个时间：第一次，必须开始治疗（惊厥状态 5 分钟、局灶性和非惊厥状态 10-15 分钟）；第二次，之后被认为有后续后遗症的高风险（在癫痫情况下为 30 分钟）。每年 10 万名儿童中有 3-42 名发生此病，其中 10-40% 的病例为顽固性或超顽固性。

方法：本文将回顾不同的治疗方案，从早期的家庭治疗到不同的一线（苯二氮卓类）、二线（苯巴比妥、丙戊酸、苯妥英、左乙拉西坦和拉考沙胺）或三线治疗，包括药物（麻醉剂、丙泊酚、氯胺酮、利多卡因、托吡酯、布瓦西坦或吡仑帕奈）和非药物（生酮饮食、免疫调节治疗或癫痫手术）治疗。

结论：儿童癫痫持续状态长期危机的早期识别和治疗对于防止病情进展至关重要。虽然后遗症比成人少，但儿童癫痫持续状态具有高达 3-5% 的死亡率，25% 的患者会发展为癫痫，合并神经系统后遗症的概率较高。