



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS

2024年2月(第二十五期)

本期责任编辑：蒋国会教授
时讯总编辑：景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会
卫材(中国)药业有限公司协助排版

目录.....2-8

药物研究.....8

大麻二酚.....8

1. 基于大麻二酚的前药：合成和生物评估.....8
2. 大麻二酚和大脑功能：当前知识和未来展望.....8
3. 在综合护理中心 坚持和停用处方大麻二酚来治疗癫痫症.....9
4. 纯化大麻二酚治疗难治性癫痫的真实经验：一项多中心回顾性研究.....9
5. 欧洲国家对未经许可的大麻二酚的药物警戒.....10
6. 大麻二酚药代动力学和肝毒性建模的进展与挑战.....11
7. 大麻二酚作为多功能药物的概述：药代动力学和细胞效应.....11
8. 大麻中的神经治疗武器库：对抗神经炎症和神经保护活性以及潜在随行影响的见解.....12
9. 阿尔茨海默病、衰老和大麻二酚治疗：促进大脑健康和延缓衰老 的有前途的途径.....12
10. 大麻二酚安慰剂对急性应激源反应的影响：重复和概念验证研究.....13
11. NLRP3 炎症小体：炎症和介导 CBD 抗炎作用的重要参与者.....13
12. 评估大麻二酚和阿米替林单独和联合使用的剂量和性别依赖性抗伤害作用，并探索涉及血清素 1A 受体的作用机制.....14

布瓦西坦.....15

1. 布瓦西坦在现实世界中 对癫痫患者的疗效和安全性：一项前瞻性、非干预性研究.....15
2. 布瓦西坦对各种实验模型 中认知过程和焦虑的影响.....15
3. 使用液相色谱四极杆飞行时间串联质谱法鉴定布伐拉西坦的降解产物：降解途径解析.....16

唑尼沙胺.....18

1. 唑尼沙胺控制 57 只猫癫痫发作疗效的回顾性研究.....18
2. 母乳喂养期间拉考沙胺、吡仑帕奈和唑尼沙胺的治疗监测.....18

戊巴比妥.....20

1. 同时测定人血清中六种抗癫痫药和戊巴比妥的定量 LC-MS/MS 方法.....20

拉考沙胺.....21

1. 妊娠期和哺乳期暴露于拉考沙胺单药治疗后的结局——前瞻性病例系列研究.....21
2. 如何处理儿科癫痫患者漏服或延迟服用的拉考沙胺？基于模式的个体给药.....21
3. 使用液相色谱-串联质谱法定量血清中的加巴喷丁、拉考酰胺、吡仑帕奈、普瑞巴林、鲁非酰胺和氨基烯酸.....22

左乙拉西坦 23

1. 丙戊酸和左乙拉西坦单药治疗对全身性癫痫患者平衡功能的影响 23
2. 左乙拉西坦在中国癫痫患者中的适应性用药策略：以孕妇为中心 23
3. 左乙拉西坦对认知的影响：双盲随机安慰剂对照试验 的系统评价和荟萃分析 24
4. 结构连通性作为癫痫左乙拉西坦治疗反应性的预测因素 25
5. 左乙拉西坦在狗和猫中的药理学和临床应用综述 25
6. 妊娠早期左乙拉西坦抗癫痫治疗和妊娠结局：一项观察性研究 26
7. 左乙拉西坦和甲氧苄啶/磺胺甲噁唑 同时治疗的患者的 STEVENS-JOHNSON 综合征 26
8. 肾清除率增强会影响外伤性脑损伤患者左乙拉西坦浓度， 伴或不伴肾清除 率增强 27

森巴考特 28

1. CENOBAMATE 对局灶性癫痫发作耐药性癫痫患者认知的影响：一项探索性研究 28
2. CENOBAMATE 在成年、胎儿、新生儿和哺乳期大鼠 中的分布、代谢和排泄 28

吡仑帕奈 30

1. 吡仑帕奈的疗效和耐受性：一项中国真实世界癫痫观察性研究 30
2. 吡仑帕奈作为癫痫儿童首个附加疗法的疗效和安全性：一项真实世界的多中心前瞻性观察性研究 30
3. 吡仑帕奈反应性和非反应性耐药性癫痫患者的内在脑活动差异：脑电图微状态分析 31
4. 吡仑帕奈作为癫痫患者附加疗法的长期疗效和安全性 32
5. 吡仑帕奈对神经发育障碍儿童的认知和行为影响：系统评价 33
6. 吡仑帕奈在中国儿童癫痫患者中的血浆浓度、 疗效和耐受性：真实世界的临床经验 33

丙戊酸 35

1. 抗惊厥药物丙戊酸钠可增加脑细胞中发现的半通道活性， 这可能会使疾病预后恶化 35
2. 影响儿童癫痫患者丙戊酸血浆浓度的因素及 CYP2C9 基因型在个体化丙戊酸治疗中的临床意义 35
3. 喹硫平和丙戊酸诱导的自闭症谱系障碍和顽固性癫痫患者的中枢性甲状腺功能减退症：病例报告 36
4. 使用机器学习通过脑电图分析预测儿童失神癫痫对丙戊酸的治疗反应 36
5. 丙戊酸及其主要代谢物血浆浓度与癫痫患者临床结果的关联：一项基于治疗药物监测 的 10 年回顾性研究 37
6. 加用丙戊酸后拉莫三嗪浓度的时程变化及拉莫三嗪-丙戊酸联合治疗的安全性和长期耐受性 38
7. 丙戊酸钠的使用与额叶和小脑灰质体积减少相关：基于体素的形态测量学研究 38
8. 丙戊酸神经毒性对斑马鱼自闭症模型攻击行为的影响 39
9. 丙戊酸可提高 HIF-1A 介导的 CGB 表达并抑制 BEWo 细胞中的葡萄糖摄取 39
10. 携带抗 miR-6359-CGGGAGC 的骨靶向工程化小细胞外囊泡可防止丙戊酸诱导的骨质流失 40

托吡酯 41

1. 托吡酯剂量优化， 通过群体药代动力学模型 进行有效抗癫痫治疗 41

临床研究 42

1. 六种新型抗惊厥药物辅助治疗局灶性癫痫和癫痫综合征的疗效和安全性：系统评价和网状荟萃分析.....	42
2. 从唑尼沙胺改用吡仑帕奈改善了 DRAVET 综合征中体温过高引起的癫痫发作频率：病例报告.....	43
3. 癫痫患者对治疗优化的更大需求开始辅助治疗：美国 抗癫痫药物负荷回顾性声明分析的结果.....	43
4. 第三代抗惊厥药物和非侵入性脑刺激治疗难治性癫痫的疗效和安全性：系统评价和网状荟萃分析研究... ..	44
5. ICU 中的癫痫持续状态.....	45
6. 抗惊厥药物与迷走神经刺激的有利组合，以改善癫痫 患者的健康相关生活质量.....	45
7. 布瓦西坦作为发育性癫痫性脑病儿童的附加疗法：一项针对 42 名患者的研究.....	46
8. 难治性癫痫 中具有临床意义的快感缺乏的预测因素.....	47
9. 唑尼沙胺：针对临床医生的全面、更新的综述.....	47
10. 驾驭患有多种合并症 的双相妊娠患者的复杂性.....	48
11. 集体住宅与家庭住宅中癫痫和智障患者的管理：对多药治疗和癫痫发作特征的见解.....	48
12. 病例报告：清醒开颅术后术后早期癫痫发作风险高的胶质瘤相关癫痫患者的“积极”围手术期抗癫痫药物 预防.....	49
13. 妊娠期癫痫持续状态的治疗：临床医生调查.....	49
14. 拉考沙胺治疗接受腹膜透析的肾衰竭患儿局灶性癫痫的应用.....	50
15. 左乙拉西坦和卡马西平单药治疗小儿局灶性癫痫的安全性和有效性：一项随机临床试验.....	51
16. 儿童癫痫的治疗策略：与生活质量相关的观点.....	51
17. 伴中央颞叶棘波的自限性癫痫的多中心研究：抗癫痫药物相对于棘波指数的有效性.....	52
18. 2019 年至 2022 年波兰育龄妇女和孕妇癫痫患者的治疗模式——一项全国性人群队列研究.....	53
19. IDH 野生型胶质母细胞瘤 肿瘤进化过程中肿瘤相关性癫痫的特征及预后.....	53
20. 免费药物干预对几内亚共和国癫痫患者癫痫发作复发以及焦虑和抑郁症状的影响.....	54
21. 癫痫女性儿童的行为结局和神经发育障碍.....	55
22. 清醒开颅术和病变切除术功能性脑图谱绘制后的术后早期癫痫发作.....	56
23. 辅助治疗期间伴随抗惊厥药物负荷的减少：对 3 期、多中心、开放标签研究 的一部分患者的事后分析.....	57
24. WRAPPER 研究：吡仑帕奈辅助治疗香港 耐药性癫痫患者的真实世界有效性和耐受性.....	57
25. 进行性肌阵挛性癫痫作为 NGLY1 相关先天性糖基化障碍的扩展表型：病例报告和文献 综述.....	58
26. 心面皮肤综合征中的癫痫：临床负担和对抗癫痫药物的反应.....	59
27. 墨西哥的多中心癫痫登记处.....	59
28. 儿童和学校表现中的癫痫：一项全国性的队列研究.....	60
29. 唐氏综合征 (DS) 癫痫持续状态的诊断和治疗：病例报告和系统文献综述.....	61
30. 患有癫痫的育龄妇女补充叶酸：与抗癫痫药物 的类型或数量无关.....	61
31. 拉莫三嗪治疗儿童癫痫的参考范围：系统评价.....	62
32. 婴儿痉挛症的治疗方式：临床实践中的当前考虑因素和不断发展的策略.....	62
33. ATN1 相关的婴儿发育和癫痫性脑病对生酮饮食有反应.....	63
34. 辅助治疗期间伴随抗惊厥药物负荷的减少：对 3 期、多中心、开放标签研究 的一部分患者的事后分析.....	63

35. 迷走神经刺激治疗儿童耐药性癫痫-文献综述.....	64
36. 电背根神经节刺激 (DRGS) 治疗难治性带状疱疹后遗神经痛.....	65
37. 南非脊髓损伤背景下的止痛药滥用.....	65
38. SETD1B 新突变导致的智力低下、癫痫发作和语言发育迟缓: 3 例病例报告.....	66
39. 2020 年 1 月至 2023 年 3 月中国某三甲医院患者抗癫痫药物与美罗培南药物相互作用的前瞻性研究...66	66
40. 舒干结宇胶囊对癫痫精神症状的有效性: 系统评价和荟萃分析.....	67
41. PERSURGE (NOA-30) 进行性胶质母细胞瘤患者手术前后吡仑帕奈治疗的 II 期试验.....	68
42. 不同类型胼胝体疾病的人口统计学和临床特征、癫痫发作和抗癫痫药物使用: 儿童 比较研究.....	68
43. 德国新诊断为癫痫的成人早期开具抗癫痫药物的患病率和相关因素.....	69
44. 普瑞巴林在德语国家法医医院和监狱中的应用——对医生的调查研究.....	70
45. 2002-2021 年美国加巴喷丁类药物使用情况更新.....	70
46. 一项随机试验, 着眼于减少阿片类药物处方的计划提示.....	71
47. 抗惊厥预防脑转移患者癫痫发作的患病率: 系统评价和荟萃分析.....	71
48. 治疗癫痫持续状态的持续努力网络/欧洲神经病学学会成人难治性癫痫持续状态登记处 (SENSE-II/AROUSE)	72
49. 大麻二酚 (EPIDYOLEX®) 治疗结节性硬化症、III 型粘多糖贮积症和脆性 X 综合征患者的严重行为表现: 一系列随机、安慰剂对照 N-OF-1 试验 的方案.....	72
50. 脑电图癫痫发作预测: 后处理阶段作为年表.....	73
51. 婴儿癫痫痉挛综合征的社会成本和世卫组织 IGAP 时代的进化成本预测.....	74
52. 固定剂量苯巴比妥与按需苯二氮卓类药物治疗急性护理普通内科 酒精戒断的比较.....	74
53. 低频 rTMS 治疗癫痫的时间有效性和患者认知功能改善的系统评价和荟萃分析.....	75

机制研究..... 76

1. 湍流液相色谱-串联质谱法定量血清中抗癫痫药物.....	76
2. 拉科酰胺和卢非酰胺作为咪达唑仑-氯胺酮治疗辅助治疗胆碱能诱导的大鼠 癫痫持续状态的疗效.....	76
3. 阿托伐他汀对拉考沙胺和左乙拉西坦对小鼠实验性惊厥的差异药代动力学相互作用.....	77
4. 左乙拉西坦治疗诱导的近中颞叶癫痫大鼠齿状回基因表达谱的变化.....	78
5. 抗惊厥药物对骨健康的影响: 动物研究的系统评价.....	78
6. JNJ-54175446 在小鼠耐药颞叶癫痫杏仁核内红藻氨酸模型中的抗癫痫作用.....	79
7. 小鼠 6 Hz 角膜点燃模型的年龄依赖性现象.....	79
8. CENOBAMATE 增强了反射性癫痫 DBA/2 小鼠模型中其他抗惊厥药物的抗惊厥作用.....	80
9. 吡仑帕奈通过改变 BDNF / TrkB 和炎症标志物的 mRNA 表达水平来增加戊四唑点燃小鼠的癫痫发作阈值并改善行为功能障碍.....	80
10. 揭示吡仑帕奈和普瑞巴林在解决戊烯四唑诱导的电图改变和神经行为异常 方面的潜力.....	81
11. 儿童癫痫中磷酸酶和张力蛋白同源物多态性 (RS701848) 的药物遗传学研究: 与循环 WNT 信号转导的关系.....	82

12. 血浆外泌体蛋白质组分析发现与柴湖-龙谷-木里汤对颞叶癫痫的治疗效果相关的蛋白质标志物.....	82
13. 不同的炎症反应决定了 GABRG2 突变 诱导的癫痫的可变表型.....	83
14. ANGELMAN 综合征的神经过度兴奋性：遗传因素和药物治疗方法.....	84
15. 根据膜片钳研究，丙戊酸治疗诱导年龄和性别依赖性神经元活动变化.....	84
16. UGT1A6 和 UGT2B7 基因多态性的分布模式及其对丙戊酸和卡马西平药代动力学的影响：在巴基斯坦癫痫患者中进行的前瞻性遗传关联研究.....	85
17. 基于高效液相色谱法和二极管阵列的卡马西平测定方法的开发.....	86
18. 癫痫治疗中微生物群与脑肠轴的相互作用.....	86
19. 高剂量 ANA12 可提高苯巴比妥在新生儿缺血后癫痫发作模型中的疗效.....	86
20. 对第二代抗精神病药、锂和情绪稳定抗惊厥药的兴趣和情绪分析领域：使用 TWITTER 进行无监督分析.....	87
21. SLACK 和 NA V 1.6 的偶联使 SLACK 对奎尼丁阻断敏感，并指导抗癫痫发作策略的制定.....	88
22. 嘌呤衍生物作为药物发现前景的支架的最新发展和未来展望.....	88
23. 短暂性压迫性损伤在急性周围神经性疼痛的新大鼠模型中引发神经炎症.....	89
24. 音乐对产前暴露于丙戊酸的成年大鼠两性认知行为障碍的影响.....	89
25. ABCB1 基因多态性与癫痫患者卡马西平单药治疗临床反应的关联.....	90
26. 油基大麻提取物对喂食标准和高脂肪饮食的小鼠代谢参数和微生物群组成的影响.....	91
27. 病理生理学到癫痫的危险因素和治疗策略.....	91
28. 大麻二酚组合增强光动力疗法对 MCF-7 乳腺癌细胞的影响.....	92
29. BOLDINE：对具有多功能生物学和药理学潜力的生物活性化合物的叙述性回顾.....	92
30. 鉴定癫痫的潜在关键基因和治疗靶点.....	93
31. 大鼠 脑内施用生长激素的抗惊厥和神经保护作用评价.....	94

副作用 94

1. 在大型癫痫患者队列中扩展不良事件概况(EAEP)的标准化和横断面验证.....	94
2. 妊娠期抗惊厥药物联合治疗与丙戊酸单药治疗发生严重先天性畸形的比较风险.....	95
3. 托吡酯在特发性全身性癫痫育龄妇女中的禁用：有效性是否抵消了致畸风险？.....	96
4. 左乙拉西坦品牌转仿制药后对药物赋形剂的严重皮肤不良反应.....	97
5. 2 期和 3 期临床研究中 辅助 CENOBAMATE 治疗期间的认知和精神不良事件.....	97
6. 单药和附加吡仑帕奈在儿童癫痫患者中的有效性和安全性：单中心回顾性研究的经验.....	98
7. 通过非那西洋和其他精神活性物质的大规模非致死性中毒的毒性作用的个性化特征.....	99
8. HLA-B*15: 02 等位基因与药物不良反应相关更新.....	99
9. 丙戊酸对胎儿脑转录组的快速影响：对大脑发育和自闭症的影响.....	100
10. 伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的儿科药物反应：一项在三级中心 进行的为期 12 年的回顾性研究.....	100
11. 静坐不能的痛苦：丙戊酸钠诱导的静坐不能 一例.....	101
12. 药物与严重皮肤不良反应的关联：使用 FDA 不良事件报告系统的 病例/非病例分析.....	101

13. 孕早期治疗方案对丙戊酸暴露妊娠结局的影响：一项观察性胚胎毒素队列研究.....	102
14. 珍珠和牡蛎：CACNA1A 相关的阵发性强直性上睑，共济失调对乙酰唑胺 有反应.....	102

药物新载体 103

1. 载脂蛋白 E3 功能化脂质药物偶联左乙拉西坦纳米颗粒，用于增强向大脑的递送：体外细胞系研究和体内研究.....	103
2. 基于混溶性和氢键分析的三元固体分散体有机小分子辅料筛选：实验与分子模拟.....	103
3. 纳米技术在癫痫治疗中的进展：综合综述.....	104
4. 铜分散共价有机骨架在水中快速合成叠氮化物-炔烃环加成及快速合成芦非酰胺.....	104
5. 用于大麻二酚递送 的纳米结构脂质载体的开发和表征.....	105
6. 新型咪唑二氮卓类药物 5- (8-溴-6- (吡啶-2-基) -4 H-苯并[F]咪唑并[1,5-A][1,4]二氮杂卓-3-基) 噁唑，提供简化的合成方案，高口服血浆和脑暴露，并在小鼠中产生抗癫痫功效，并在中颞叶癫痫患者的脑切片中神经网络中产生抗癫痫 活性.....	105
7. 基于介孔二氧化硅纳米颗粒的托吡酯负载生物复合材料与纯托吡酯对哌醋甲酯诱导的神经退行性变的神经保护 作用的比较.....	106

指南 106

1. 中重度创伤性脑损伤住院成人癫痫发作预防指南：神经重症监护学会医疗保健专业人员临床实践指南.....	107
2. 吡仑帕奈在亚洲儿童癫痫治疗中的作用：专家意见.....	107

药物研究

大麻二酚

1. 基于大麻二酚的前药：合成和生物评估

Cannabidiol-Based Prodrugs: Synthesis and Bioevaluation

ACS Med Chem Lett, 2024 Jan 16;15(2):221-229.

DOI: 10.1021/acsmchemlett.3c00461.

Pankaj Singh Cham, Pankul Kotwal, Kuhu Sharma, Sumit Dhiman, Lakhvinder Singh, Varun Pratap Singh, Ajay Kumar, Utpal Nandi, Parvinder Pal Singh

大麻二酚 (CBD1) 是一种非精神病性大麻素类药物，经美国 FDA 批准用于治疗难治性癫痫，即 Lennox-Gastaut 和 Dravet 综合征。然而，其低水溶性和口服生物利用度通过施用高剂量得到补偿，并且对具有改进性能的偶联物的需求增加。在这个方向上，目前的工作重点是合成基于 CBD 的前药，以解决溶解度和口服生物利用度差的问题。在一系列的检测中合成和研究了几种基于 CBD 的前药：即释放动力学（离体）、溶解度（体外）、化学稳定性（体外）、血浆稳定性（离体）、药代动力学（体内）和功效研究（体内）。在合成的前药中，吗啉基 CBD 前药 3a 和 3aa 表现出良好的释放行为、稳定性、更好的溶解度和血浆特征。此外，前药候选药物 3aa 显示出更好的治疗效果。本研究确定了基于 CBD 的前药，这些前药具有改善的理化性质和口服暴露。

2. 大麻二酚和大脑功能：当前知识和未来展望

Cannabidiol and brain function: current knowledge and future perspectives

Front Pharmacol, 2024 Jan 15;14:1328885.

DOI: 10.3389/fphar.2023.1328885.

Moniek Schouten, Sebastiaan Dalle, Dante Mantini, Katrien Koppo

大麻二酚 (CBD) 是一种天然存在的非精神活性大麻素，存在于大麻中，俗称大麻或大麻。尽管目前可用的 CBD 产品不符合大多数食品安全当局的安全标准，无法被批准为膳食补充剂或食品添加剂，但 CBD 近年来因其各种潜在的健康益处而受到广泛关注。虽然 CBD 主要以其在控制癫痫发作、精神病、焦虑、（神经性）疼痛和炎症方面的治疗效果而闻名，但它对大脑功能的影响也引起了研究人员和寻求提高认知能力的个人的兴趣。本综述的主要目的是收集、综合和巩固科学证明的证据，证明 CBD 对大脑功能的影响及其在治疗神经和精神障碍方面的治疗意义。首先，介绍了 CBD 的基本背景信息，包括其生物分子特性和作用机制。接下来，提供了 CBD 对人脑影响的证据，然后讨论了 CBD 作为神经治疗剂的潜在影响。CBD 在减少慢性疼痛方面的

潜在有效性被考虑在减少各种脑部疾病的症状方面，如癫痫、阿尔茨海默氏症、亨廷顿氏症和帕金森氏病。此外，还探讨了使用 CBD 来管理精神疾病的影响，如精神病、焦虑和恐惧、抑郁和物质使用障碍。然后概述了 CBD 对人类行为方面的有益影响，如睡眠、运动控制、认知和记忆。由于 CBD 产品在很大程度上仍然不受监管，因此解决与其使用相关的道德问题至关重要，包括产品质量、一致性和安全性。因此，本综述讨论了对 CBD 进行负责任的研究和监管的必要性，以确保其作为脑部疾病治疗剂的安全性和有效性，或刺激健康个体的行为和认知能力。

3. 在综合护理中心 坚持和停用处方大麻二酚来治疗癫痫症

Adherence and discontinuation of prescription cannabidiol for the management of seizure disorders at an integrated care center

Epilepsy Res, 2024 Jan 12:200:107300.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107300.

J Paige Barnes, Holly Dial, Wendi Owens, Josh DeClercq, Leena Choi, Nisha B Shah, Autumn D Zuckerman, Kayla Johnson

目的：评估在综合护理中心开始后 12 个月内处方 CBD 的依从性、停药率以及不依从和停药的原因。方法：这是一项前瞻性研究，研究对象是 2019 年 1 月至 2020 年 4 月由神经病学诊所提供者开具 CBD 处方的患者，这些患者通过该中心的专科药房完成了初步处方。从电子健康记录中收集基线人口统计学和不依从性和/或停药的原因，并使用药房索赔历史来计算使用覆盖天数比例（PDC）的依从性。如果患者在研究期间至少有 3 次填充，则被纳入 PDC 分析。不依从性被定义为 $PDC < 0.8$ 。描述性统计用于汇总数据，分类变量表示为频率和百分比，连续变量表示为中位数和四分位距（IQR）。

结果：我们纳入了 136 例中位年龄为 14 岁（IQR 9 - 21）的患者。大多数患者为白人（ $n=115,85\%$ ），诊断为顽固性癫痫（ $n=100,74\%$ ）。在 128 例 3 次或更多次填充的患者中，中位 PDC 为 0.99（IQR 0.95-1.00），6%（ $n=8$ ）的患者出现不依从性。不依从的最常见原因是副作用（ $n=2,25\%$ ）。23%（ $n=31$ ）的患者停用处方 CBD，中位停药时间为 117 天（IQR 68-216）。停药的最常见原因是主要副作用（ $n=12,39\%$ ）。导致停药的最常见副作用是躁动/易激惹（ $n=4$ ）、情绪变化（ $n=4$ ）、攻击性行为（ $n=3$ ）和癫痫发作频率增加（ $n=3$ ）。结论：综合护理中心对处方 CBD 的依从性很高，大约 94% 的患者被认为依从性。医务人员和药剂师可以通过对患者进行反应时间表、潜在副作用和剂量调整可能性的教育来提高依从性和停药率。

4. 纯化大麻二酚治疗难治性癫痫的真实经验：一项多中心回顾性研究

Real-Life Experience With Purified Cannabidiol Treatment for Refractory Epilepsy: A Multicenter Retrospective Study

Pediatr Neurol, 2024 Jan:150:91-96.

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.

Michal Tzadok, Rotem Gur-Pollack, Hadar Florh, Yael Michaeli, Tal Gilboa, Mirit Lezinger, Eli Heyman, Veronika Chernuha, Irina Gudis, Andreea Nissenkorn, Tally Lerman-Sagie, Bruria Ben Zeev, Shimrit Uliel-Sibony

背景：耐药性癫痫（DRE）影响儿童和年轻人的发育和生活质量。我们分析了纯化 CBD 在这一人群中的有效性和安全性。

方法：回顾性分析 2018 年至 2022 年在以色列五个医疗中心接受纯化 CBD 治疗的 139 名儿童和年轻人（54.7% 女性，中位年龄 12.0 岁）的医疗记录。

结果：最常见的诊断是 Lennox-Gastaut 综合征（37.4%），其次是 Dravet 综合征（16.5%）和结节性硬化症（16.5%）。中位纯化 CBD 剂量为 12.5 mg/kg（范围 2.5 至 20.0），中位治疗持续时间为 9.0 个月（范围 0.5 至 48.0）。大多数患者（92.2%）在治疗开始后癫痫发作频率降低；41.1% 的人减少了 >50%。53 名患者（38.1%）具有积极影响：提高警觉性（31.7%）、改善言语（10.1%）和实现新的发育里程碑（2.2%）。评估癫痫发作减少预测因素的多变量线性模型表明，先前接受过 CBD 油治疗的患者，特别是那些在先前治疗中癫痫发作减少 >50% 的患者，在接受纯化 CBD 治疗时，癫痫发作频率也更有可能降低（ $P=0.01$, $P<0.0001$ ）。发展、诊断、年龄、纯化的 CBD 剂量（0 至 10 毫克/千克/天与 10 至 20 毫克/千克/天）以及氯巴占、丙戊酸或依维莫司的伴随治疗并不影响纯化 CBD 减少癫痫发作。最常见的不良事件是易激惹（20.9%）和嗜睡（12.9%）。结论：纯化的 CBD 耐受性良好，可有效降低 DRE 儿童和青少年的癫痫发作频率。

5. 欧洲国家对未经许可的大麻二酚的药物警戒

Pharmacovigilance of unlicensed cannabidiol in European countries

Phytother Res. 2024 Jan;38(1):74-81.

DOI: 10.1002/ptr.8028.

Fabrizio Calapai, Emanuela Esposito, Ilaria Ammendolia, Carmen Mannucci, Giocchino Calapai, Mariaconcetta Currò, Luigi Cardia, Ioanna Chinou

大麻二酚（CBD）是一种具有抗炎和抗氧化特性的多靶点药物。未经许可的 CBD 在照顾一般健康和福祉以及从炎症性投诉、疼痛、焦虑、情绪和睡眠障碍中获得安慰方面获得了公众的青睐。未经许可的 CBD 的安全性尚未得到充分描述。出于这个原因，分析了对 CBD 无牌产品的可疑不良反应（SAR）。在欧洲药品管理局购买的 EudraVigilance 系统中，对未经许可的 CBD 产品的严重 SAR 进行了分析，包括患者的年龄、性别、不良反应、使用适应症和伴随药物。严重 SAR 占有所有未经许可的 CBD 不良事件的 18.9%；它们在男性和成年人中更常见，在儿童（3-11 岁）中更常见。关于性，在 EudraVigilance 中，严重的个案安全报告在男性中对 CBD 的 SARs 在女性中的数量最多（58.8%）。在 38.8% 的病例中，未经许可的 CBD 被用于治疗癫痫；更常见的不良反应是：精神障碍、肝脏疾病和原有癫痫的加重。更常与 SAR 相关的药物或物质是抗癫痫药氯巴占和丙戊酸，其次是大麻。结果表明，当使用未经许可的 CBD 时，应采取预防措施和对不良反应的适当监测。

6. 大麻二酚药代动力学和肝毒性建模的进展与挑战

Advances and Challenges in Modeling Cannabidiol Pharmacokinetics and Hepatotoxicity

Drug Metab Dispos. 2024 Jan 29:DMD-MR-2023-001435.

DOI: 10.1124/dmd.123.001435.

Jessica L Beers, Zhu Zhou, Klarissa D Jackson

大麻二酚 (CBD) 是一种具有药理活性的大麻代谢物, 经 FDA 批准用于治疗与 Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征和一岁及以上儿童结节性硬化症相关的癫痫发作。在临床试验期间, CBD 在治疗剂量下引起剂量依赖性肝细胞毒性。服用丙戊酸钠 (VPA) 的患者中毒风险增加, 丙戊酸钠 (VPA) 是另一种肝毒性抗癫痫药物, 其机制未知。随着 CBD 在消费市场上的日益普及, 需要更好地了解与 CBD 相关的安全风险, 以确保公众健康。本综述详细介绍了目前使用肝脏药代动力学模型和体外模型描述 CBD 药代动力学和肝毒性机制的努力。此外, 还描述了目前与 CBD 诱导的肝毒性细胞内机制相关的证据和知识差距。作者提出了未来的方向, 将基于系统的模型与 CBD 诱导的肝毒性标志物相结合, 以了解 CBD 药代动力学如何影响服用 CBD 的人的不良反应和肝损伤风险。意义声明这篇综述描述了目前用于捕捉大麻二酚 (CBD) 代谢清除率和安全性的药代动力学建模方法。CBD 是一种越来越受欢迎的天然产品, 也是 FDA 批准的抗癫痫药物, 已知在治疗剂量下会引起临床上显著的酶介导的药物相互作用和肝毒性。从现有的临床前数据中总结了 CBD 代谢、药代动力学和 CBD 诱导的肝损伤的推定机制, 为未来的建模工作提供信息, 以了解 CBD 的毒性。

7. 大麻二酚作为多功能药物的概述: 药代动力学和细胞效应

An Overview of Cannabidiol as a Multifunctional Drug: Pharmacokinetics and Cellular Effects

Molecules. 2024 Jan 18;29(2):473.

DOI: 10.3390/molecules29020473.

Nadia Martinez Naya, Jazmin Kelly, Giuliana Corna, Michele Golino, Ariel H Polizio, Antonio Abbate, Stefano Toldo, Eleonora Mezzaroma

大麻二酚 (CBD) 是一种源自大麻苜蓿的非精神活性化合物, 因其多样化的治疗潜力而受到越来越多的关注。这篇综合综述深入研究了 CBD 的复杂药代动力学, 包括生物利用度、分布、安全性和剂量建议等因素, 这些因素有助于该化合物的药理学特征。探讨了 CBD 作为药理学抑制剂的作用, 包括与内源性大麻素系统和离子通道的相互作用。该化合物的抗炎作用影响干扰素- β 和 NF- κ B, 使其成为免疫系统调节和炎症过程干预的多功能候选药物。大麻用于娱乐和药用目的的历史背景增加了讨论的深度, 强调了 CBD 作为一种关键的植物大麻素的出现。随着研究的继续, CBD 与临床实践的整合有望彻底改变治疗方法和提高患者的治疗效果。CBD 研究的发展鼓励了持续的探索, 为解锁新的治疗效用提供了前景。

8. 大麻中的神经治疗武器库：对抗神经炎症和神经保护活性以及潜在随行影响的见解

The Neurotherapeutic Arsenal in Cannabis sativa: Insights into Anti-Neuroinflammatory and Neuroprotective Activity and Potential Entourage Effects

Molecules. 2024 Jan 15;29(2):410.

DOI: 10.3390/molecules29020410.

Ahmad K Al-Khazaleh, Xian Zhou, Deep Jyoti Bhuyan, Gerald W Münch, Elaf Adel Al-Dalabeeh, Kayla Jaye, Dennis Chang

大麻以其历史悠久的药用价值而闻名，含有各种生物活性化合物——大麻素、萜烯和类黄酮。虽然主要的大麻素，如 δ -9-四氢大麻酚（THC）和大麻二酚（CBD）因其药理学特性而受到广泛审查，但新出现的证据强调了这些成分之间的协同相互作用，表明了集体治疗的潜力。这篇综述探讨了大麻中大麻素、萜烯和类黄酮之间的复杂关系和协同作用。大麻素在大麻的生物活性中至关重要，具有有据可查的镇痛、抗炎和神经保护作用。萜烯是具有独特风味的芳香族化合物，不仅有助于大麻的感官特征，而且还通过不同的分子机制调节大麻素的作用。黄酮类化合物是另一种大麻成分，具有抗炎、抗氧化和神经保护特性，尤其与神经炎症有关。随行人员假说认为，大麻素、萜烯和类黄酮的结合作用会产生协同或累加效应，超过单个化合物的功效。认识到微妙的相互作用对于揭示大麻的全部治疗潜力至关重要。根据大麻菌株的整体组成量身定制治疗方案，可以优化治疗效果，同时最大限度地减少潜在的副作用。这篇综述强调了深入研究大麻素、萜烯和类黄酮的复杂作用的必要性，为创新的治疗干预措施提供了有希望的前景，并倡导继续研究，以释放大麻在天然植物医学领域的全部治疗潜力。

9. 阿尔茨海默病、衰老和大麻二酚治疗：促进大脑健康和延缓衰老 的有前途的途径

Alzheimer's disease, aging, and cannabidiol treatment: a promising path to promote brain health and delay aging

Mol Biol Rep. 2024 Jan 16;51(1):121.

DOI: 10.1007/s11033-023-09162-1.

Yanying Liu

阿尔茨海默病（AD）是最常见的神经退行性疾病，其特征是进行性记忆丧失、神经退行性变和认知能力下降。衰老是AD的危险因素之一。虽然衰老的机制和AD的发病率尚不清楚，但衰老和AD有一些共同的特征，如氧化应激和慢性炎症。大麻二酚（CBD）是从大麻中提取的主要非精神活性植物大麻素，由于其抗氧化和抗炎特性，最近已成为延缓衰老的潜在候选者，也是治疗与衰老相关的神经退行性疾病的宝贵治疗工具。本文综述了近年来关于AD、CBD治疗AD、细胞衰老、衰老和CBD治疗衰老的相关文献。通过分析这些已发表的数据，我们试图探索细胞衰老、衰老和阿尔茨海默病之间的复杂相关性，阐明神经细胞衰老与阿尔茨海默病之间的正反馈效应，并总结CBD在预防衰老和治疗AD中的作用和可能的分子机制。这些数据可能为如何有效预防和延缓衰老，并为阿尔茨海默病等与年龄相关的疾病制定有效的治疗策略提供新的思路。

10. 大麻二酚安慰剂对急性应激源反应的影响：重复和概念验证研究

The impact of cannabidiol placebo on responses to an acute stressor: A replication and proof of concept study

J Psychopharmacol. 2024 Jan;38(1):116-124.

DOI: 10.1177/02698811231219060.

Radostina M Zhekova, Robin N Perry, Toni C Spinella, Kayley Dockrill, Sherry H Stewart, Sean P Barrett

背景:我们的研究小组先前曾报道大麻二酚(cannabidiol, CBD)本身会减弱压力标记物,尤其是在预期期间,但目前尚不清楚这些发现在多大程度上是特定于所使用的方法。

目的:研究 cbd 相关的安慰剂对应激反应和预期的影响,并验证用于神经影像学研究的方案。

方法:48 名健康成人(24 名女性)被随机分配到两组:一组摄入含 cbd 的食用油,另一组摄入不含 cbd 的食用油。给油后,参与者参与了实验室的应激源,然后被错误地告知,在等待一段时间后,他们将参与第二个更困难的任务。分别在基线、给药后、第一个压力源给药后即刻和预测第二个压力源给药时评估患者的主观状态(镇静、精力、压力、焦虑)和心率。

结果:主观压力和焦虑随压力源的增加而显著升高(p 值均 < 0.001)。预期 CBD 与主观镇静增加相关($p < 0.01$),并倾向于与主观压力减弱相关($p = 0.053$)。事后条件内的成对同情表明,在 CBD 条件下,主观压力和焦虑的预期期恢复到压力源前的水平($p = 0.784, 0.845$),但在无 CBD 条件下没有恢复到压力源前的水平($p = 0.025, 0.045$)。结论:本研究结果重复并扩展了之前的研究结果,即在实验室环境中,单独的 CBD 预期可影响与压力和焦虑相关的反应。

11. NLRP3 炎症小体：炎症和介导 CBD 抗炎作用的重要参与者

The NLRP3 inflammasome: a vital player in inflammation and mediating the anti-inflammatory effect of CBD

Inflamm Res. 2024 Feb;73(2):227-242.

DOI: 10.1007/s00011-023-01831-y.

Feng-Xin Chu, Xiao Wang, Bo Li Li-Li Xu, Bin Di

背景: NLRP3 炎症小体是炎症出现的重要参与者。NLRP3 炎症小体的启动和激活是炎症的主要触发因素,炎症是针对不良刺激的防御反应。然而, NLRP3 炎症小体的过度激活可导致各种炎症性疾病的发展。大麻二酚作为大麻中第二丰富的成分,具有多种药理特性,特别是抗炎作用。与四氢大麻酚不同,大麻二酚对大麻素受体的亲和力较低,这可能是它没有精神活性的原因。值得注意的是,大麻二酚发挥其抗炎作用的机制尚不清楚。

方法: 我们根据 PubMed 和 Web of Science 等中心数据库发表的原创文章和综述文章进行了文献综述,这些文章包括 NLRP3 炎症小体和大麻二酚在炎症中的应用。

结果和结论：本文首先总结了 NLRP3 炎症小体的组成和激活过程。然后，我们列出了大麻二酚可能的分子作用机制。接下来，我们解释了 NLRP3 炎症小体的作用以及大麻二酚在炎症性疾病中的抗炎作用。最后，我们强调了大麻二酚通过阻断 NLRP3 信号通路来抑制炎症的能力，这表明大麻二酚是一种非常有前途的抗炎化合物。

12. 评估大麻二酚和阿米替林单独和联合使用的剂量和性别依赖性抗伤害作用，并探索涉及血清素 1A 受体的作用机制

Assessing Dose- and Sex-Dependent Antinociceptive Effects of Cannabidiol and Amitriptyline, Alone and in Combination, and Exploring Mechanism of Action Involving Serotonin 1A Receptors

J Pharmacol Exp Ther. 2024 Jan 17;388(2):655-669.

DOI: 10.1124/jpet.123.001855.

Robert C Barnes, Satish Banjara, Melissa C McHann, Sharilyn Almodovar, Angela N Henderson-Redmond, Daniel J Morgan, Isabel Castro-Piedras, Josée Guindon

炎症性疼痛是由组织超敏引起的，是风湿性疾病的一个组成部分，经常引起慢性疼痛。目前的指南使用多模式方法来治疗疼痛，社会文化的变化重新引起了人们对使用大麻素，特别是大麻二酚（CBD）治疗疼痛的兴趣。三环类抗抑郁药阿米替林（AT）被批准用于疼痛相关综合征，单独使用和多模式方法使用。因此，我们研究了 CBD 和 AT 抗伤害感受在 2.5% 福尔马林炎症性疼痛模型中的性别和剂量依赖性效应。雄性和雌性 C57BL/6J 小鼠在福尔马林测试前用载体、CBD（0.3-100 mg/kg）或 AT（0.1-30 mg/kg）预处理。在急性期，CBD 在男性给予 30-100 mg/kg，女性给予 100 mg/kg 后诱导抗伤害感受，在炎症期，男性剂量为 2.5-100 mg/kg，女性剂量为 10-100 mg/kg。在急性期，AT 诱导所有小鼠的抗伤害感受为 10 mg / kg，炎症期雄性小鼠为 0.3 mg / kg，雌性小鼠为 3 mg / kg。结合计算出的 CBD 和 AT 的中位有效剂量，对急性期的所有小鼠和炎症期的雄性小鼠产生了累加效应。在 CBD 和 AT 联合给药之前，使用选择性血清素 1A 受体拮抗剂 N-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1 哌嗪基]乙基]-N-2-吡啶基环己烷甲酰胺（WAY-100635）马来酸盐（0.1mg / kg）在急性期和 AT 中逆转了抗伤害感受，在炎症期部分逆转了抗伤害感受。发现 AT 的施用仅在雌性小鼠中增强大麻素受体 1 型 mRNA 的表达。这些结果表明，血清素和性在介导大麻二酚和阿米替林诱导的炎症性疼痛中的抗伤害感受中起作用。意义声明：炎症性疼痛是急性和慢性疼痛的重要组成部分。我们发现大麻二酚（CBD）和阿米替林（AT）表现出剂量依赖性，并且 AT 在炎症性疼痛模型中还显示出性别依赖性、抗伤害作用。此外，CBD 和 AT 的组合被发现具有增强的抗伤害作用，部分依赖于血清素 1A 受体，并支持在治疗疼痛的多模式方法中使用 CBD。

布瓦西坦

1. 布瓦西坦在现实世界中对癫痫患者的疗效和安全性：一项前瞻性、非干预性研究

Efficacy and Safety of Brivaracetam in Persons With Epilepsy in a Real-World Setting: A Prospective, Non-Interventional Study

Cureus. 2023 Dec 11;15(12):e50313.

DOI: 10.7759/cureus.50313.

Fowzia Siddiqui, Bashir A Soomro, Mazhar Badshah, Ehsan U Rehman, Ahsan Numan, Amer Ikram, Muhammad Wazir Ali Khan, Sajjad Ali, Husnain Hashim, Jawwad-Us Salam, Asad Akram, Muhammad Irfan Hashmat, Shahid Iqbal, Muhammad Zeeshan Javed, S Zafar Iqbal, Atif Maqsood, Assadullah Khan, Neeta Maheshwary, Muhammad Athar Khan

背景和目的：癫痫是最普遍的神经系统疾病之一。布瓦西坦（BRV）是一种值得注意的抗癫痫药物（ASM），其特点是与大脑内突触囊泡蛋白 2A（SV2A）有明显和选择性的相互作用。先前的调查，包括监管试验、上市后评估和比较荟萃分析，一直强调 BRV 与其他抗惊厥药物相比，在疗效和耐受性方面具有等效性。本研究旨在评估 BRV 治疗巴基斯坦人群癫痫患者的有效性、安全性和可接受性。

方法：这项前瞻性观察性研究于 2022 年 2 月至 12 月在巴基斯坦进行，采用非概率连续抽样技术。这项研究包括 368 名被诊断患有癫痫的成年患者，重点是 18 岁及以上的局灶性癫痫发作患者。记录人口统计数据、临床病史、癫痫发作类型和癫痫概况。患者在医生指导下接受 BRV（Brivera;由 Helix Pharma Pvt Ltd., Sindh., Pakistan 制造）单药治疗，并随访三个月。该研究评估了基线、14 th 天和 90 th 天时癫痫发作频率、副作用和耐药性的变化。对安全性方面进行了监测，包括记录与 BRV 治疗相关的任何不良反应。

结果：共纳入 368 例癫痫患者，其中男性 287 例（61.3%），女性 181 例（38.7%）。平均年龄为 32.91 ± 17.11 岁。基线访视时的平均癫痫发作次数为 5.74 ± 6.21 , 14 天时为 2.89 ± 3.84 , 90 天时为 1.73 ± 5.01 ($p < 0.001$)。总体而言，178 例（56.3%）患者在第 90 天的癫痫发作减少超过 50%，第 14 天 95 例（26.8%）患者的癫痫发作减少不到 50%，两者之间存在高度显著的相关性 ($p < 0.001$)。在 316 例患者中，所有 BRV 治疗患者中只有 41 例（4.4%）出现不良事件；在这 41 例患者中，17 例（41.7%）报告头晕，14 例（34.2%）报告行为问题。

结论：接受 BRV 治疗的癫痫患者在随访结束时癫痫发作次数显著减少 50% 以上。此外，BRV 对癫痫患者表现出较少的不良反应。

2. 布瓦西坦对各种实验模型中认知过程和焦虑的影响

The impact of brivaracetam on cognitive processes and anxiety in various experimental models

Pharmacol Rep. 2024 Feb;76(1):86-97.

DOI: 10.1007/s43440-023-00564-3.

Ewa Zwierzyńska, Bogusława Pietrzak

背景：记忆缺陷和焦虑症状是癫痫患者发生的不良反应。它们可能与疾病的病理生理学有关，但也与抗惊厥治疗有关。布瓦西坦（BRV）是最新的抗癫痫药物之一。它充当突触囊泡糖蛋白 2A（SV2A）的配体，该糖蛋白可能在认知过程中发挥重要作用。尽管 BRV 具有良好的安全性，但其主要副作用尚不清楚。因此，本研究旨在评估 BRV 对大鼠各种类型记忆和焦虑的影响。

方法：通过胃管给予成年雄性 Wistar 大鼠 BRV 单次给药（6 mg/kg 或 20 mg/kg）或长期给药（6 mg/kg）。在莫里斯水迷宫（MWM）、被动回避（PA）的恐惧学习和新物体识别（NOR）的识别记忆中评估了该药物对空间记忆的影响。高架加迷宫（EPM）用于评估焦虑样行为。

结果：BRV 对记忆的影响是剂量依赖性的，主要是高剂量可能会改变检索记忆和恐惧学习。亚慢性给药也损害了动物的检索和空间记忆。此外，慢性 BRV 可能会增加大鼠的焦虑水平，但不影响识别记忆。

结论：BRV 可引起短暂性记忆缺陷和焦虑障碍。然而，结果是不同的，取决于记忆的类型、使用的剂量和给药持续时间。

3. 使用液相色谱四极杆飞行时间串联质谱法鉴定布伐拉西坦的降解产物：降解途径解析

Identification of degradation products of brivaracetam using liquid chromatography quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry: Degradation pathway elucidation

Rapid Commun Mass Spectrom. 2024 Jan 30;38(2):e9651.

DOI: 10.1002/rcm.9651.

Kehui Xu, Manru Ning, Wenqi Li, Haijuan Dong, Yuting Lu, Taijun Hang, Min Song

基本原理：基于吡咯烷酮的药物广泛用于治疗癫痫和阿尔茨海默病等疾病，以及各种其他医学应用。最新一代吡咯烷酮药物布伐拉西坦由于化学结构的改变而显示出巨大的前景。它对 SV2A 受体的亲和力是上一代药物左乙拉西坦的两倍。因此，布瓦西坦在各种应用方面具有巨大的潜力。作为尚未列入发达国家药典的新型药物，有必要进行全面的分析和研究，以保证其在临床环境中的安全使用。

方法：建立了液相色谱四极杆飞行时间串联质谱（LC/QTOFMS）方法，可有效分离、鉴定和表征布伐拉西坦的降解产物和工艺相关物质。样品的压力测试是按照 ICH Q1A（R2）中概述的指南进行的。通过正电喷雾电离 QTOF 高分辨率 MS 和 NMR 波谱鉴定了这些杂质的结构。此外，还深入讨论了每种降解产物的形成机理。

结果：在本文所述的分析条件下，布瓦西坦及其降解产物得到有效分离。对 13 种降解产物进行了检测和表征，揭示了其来源和降解途径。其中，3 种降解产物与先前报道的杂质一致，2 种未报道的降解产物通过核

磁共振波谱合成并确认。压力试验结果表明，布瓦西坦在酸性、碱性、氧化性和热应激条件下具有不稳定性，而在光解应激条件下表现出相对稳定性。

结论：本研究开发了一种布瓦西坦的分析方法，能够有效检测和分离布瓦西坦及其 13 种降解产物。这种方法解决了当前国内外药品标准的差距。所有主要降解产物的结构均采用高分辨率 LC/QTOFMS，这对于药品生产过程中的质量控制、稳定性评估和建立适当的储存条件至关重要。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺控制 57 只猫癫痫发作疗效的回顾性研究

A retrospective study of the efficacy of zonisamide in controlling seizures in 57 cats

J Vet Intern Med. 2024 Jan 19.

DOI: 10.1111/jvim.16984.

Dylan M Djani, Michael Liou, Srikanth Aravamuthan, Vivian Lau, Starr Cameron

背景：关于非苯巴比妥以外的猫抗癫痫药物选择的循证建议有限，对于单独使用苯巴比妥仍不能充分控制癫痫发作的猫或不能安全接受苯巴比妥的猫，需要更多的研究。

目的：比较猫口服唑尼沙胺前后的癫痫发作频率，并描述该队列的不良临床或临床病理影响。

动物：有癫痫发作史的猫五十七只。

方法：多中心、回顾性研究。比较了所有猫、特发性癫痫（IE）猫亚组和接受唑尼沙胺作为单独治疗的猫亚组中每月癫痫发作次数和每月癫痫发作天数的中位数和每月癫痫发作天数。还报告了临床和临床病理不良反应数据。

结果：口服唑尼沙胺后，所有猫每月癫痫发作的中位数减少 1（ $P = .001$ ，95% 置信区间 [CI] [-1.0, -0.5]）和每月癫痫发作天数减少 1（ $P = .003$ ，95% CI [-1.5, -0.2]）。IE 亚组的中位数分别下降了 1（ $P = .03$ ，95% CI [-2.0, -0.5]）和 2（ $P = .01$ ，95% CI [-2.5, -1.0]）。最常见的临床不良反应是镇静（17%）、共济失调（11%）、低食欲（17%）和呕吐（5%）。1 只猫出现轻度非再生性贫血，2 只猫出现轻度代谢性酸中毒，6 只猫表现出 ALT 和 ALP 轻度升高。

结论：唑尼沙胺对大多数猫的癫痫发作具有良好的耐受性和控制作用。

2. 母乳喂养期间拉考沙胺、吡仑帕奈和唑尼沙胺的治疗监测

Therapeutic monitoring of lacosamide, perampanel, and zonisamide during breastfeeding

Epilepsy Res. 2023.107264. 2024 Jan:199:107264.

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.

Ivana Kacirova, Romana Urinovska, Milan Grundmann

目的：提供关于新型抗癫痫药物拉考沙胺、吡仑帕奈和唑尼沙胺在母乳和母乳喂养婴儿中运输的更多信息。

方法：2013 年至 2022 年间，使用高效液相色谱法测量 6 名癫痫女性（2 名患者每种药物）的抗癫痫药物浓度。此外，在接受拉考沙胺治疗的妇女和接受唑尼沙胺治疗的妇女连续怀孕两次后，测定了浓度。在所有病例中，在母体血清和母乳中测量抗癫痫药物浓度，在婴儿血清中测量了五例。

结果：拉考沙胺的母乳/母血清浓度比值在 0.77-0.93 之间变化，婴幼儿/母体血清浓度比值为 0.16-0.35，婴儿血清/母乳浓度比值为 0.21-0.38。吡仑帕奈的母乳/母体血清浓度比值分别为 0.01 和 0.10，婴儿/母体血清浓度为 0.36。对于唑尼沙胺，母乳/母体血清浓度的比值在 0.76 至 1.26 之间变化，婴儿/母体血清浓度的比值在 0.44 至 0.85 之间，婴儿血清/母乳浓度的比值在 0.55 至 1.05 之间。

结论：建议使用拉考沙胺、吡仑帕奈和唑尼沙胺的女性进行母乳喂养。然而，只有通过确定母乳喂养婴儿抗癫痫药物的血清浓度才能准确评估实际暴露量。

戊巴比妥

1. 同时测定人血清中六种抗癫痫药和戊巴比妥的定量 LC-MS/MS 方法

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

Methods Mol Biol. 2024;2737:43-54.

DOI: 10.1007/978-1-0716-3541-4_5.

Geza S Bodor, Amanda J Rands

抗癫痫药物 (AED) 是一组化学性质不同的药物, 用于控制癫痫发作和不同临床形式的癫痫。抗癫痫药可作为单一药物使用, 但通常作为多药方案联合给药。抗癫痫药的治疗窗口很窄。治疗范围可能未正确定义, 血清毒性浓度的症状可能包括癫痫发作频率增加, 如 AED 浓度低于治疗效果时所见。戊巴比妥是一种巴比妥类药物, 是一种有效的抗癫痫药物, 但它也用于治疗头部损伤。治疗药物监测 (TDM) 是癫痫最佳治疗的必要条件。这里介绍的方法旨在通过 LC-MS/MS 测量六种常用抗癫痫药物 (左乙拉西坦 (Keppra)、拉莫三嗪、拉考沙胺、10-羟基卡西平 (奥卡西平代谢物)、托吡酯、唑尼沙胺) 和戊巴比妥的血清浓度。液-液样品提取后, 使用联苯 HPLC 柱进行反相色谱法和梯度洗脱。监测每种药物的两个 MRM 通道, 并监测其重同位素标记的内标。每批分析都会生成六点校准曲线, 用于 AED 的定量。该方法的 AMR 涵盖了每种 AED 的临床相关浓度范围。该方法在整个 AMR 中具有 <10% 的 CV, 没有临床样本中常见的基质效应, 并且没有其他 AED 的交叉反应。

拉考沙胺

1. 妊娠期和哺乳期暴露于拉考沙胺单药治疗后的结局——前瞻性病例系列研究

Outcomes following exposure to lacosamide monotherapy during pregnancy and breastfeeding - a prospective case series

Neurol Neurochir Pol. 2024 Feb 2.

DOI: 10.5603/pjnns.97120.

Magdalena Bosak, Radosław Dziedzic, Katarzyna Matwiej, Agnieszka Słowik

研究目的：评估拉考沙胺（LCM）单药治疗在怀孕和哺乳期间的安全性。

材料和方法：在大学癫痫门诊接受 LCM 单药治疗的患者在妊娠、分娩和哺乳期间进行前瞻性随访。收集癫痫发作频率、LCM 剂量、妊娠过程、分娩和母乳喂养、出生结局、先天性畸形和新生儿发育的数据。

结果：报告了 3 例接受 LCM 单药治疗的难治性局灶性癫痫患者 4 例妊娠。其中一次怀孕在妊娠第七周以流产告终。受孕时的平均日 LCM 剂量为 300mg。LCM 治疗在整个怀孕和哺乳期间继续进行。LCM 的剂量在两次妊娠中增加：在癫痫发作复发后，在另一种情况下作为预防措施，以避免癫痫发作频率增加。2 例妊娠期癫痫发作频率保持稳定。所有分娩均通过剖腹产进行，出生时的平均胎龄为 37.6 周。所有新生儿的 Apgar 评分为 10 分，未发现先天性畸形。在 12 个月大时，达到了正常的发育里程碑。婴儿母乳喂养，没有任何并发症。

结论和临床意义：该病例系列增加了越来越多的证据表明 LCM 单药治疗在整个妊娠期和哺乳期的相对安全性。

2. 如何处理儿科癫痫患者漏服或延迟服用的拉考沙胺？基于模式的个体给药

How to handle a missed or delayed dose of lacosamide in pediatric patients with epilepsy? a mode-informed individual dosing

Epilepsy Behav. 2024 Feb;151:109601.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109601.

Jun Wang, Yan Mei, Song Liang, Si-Chan Li, Chen Chen, Gang Nie, Ya-Li Tuo, Dan Sun, Yang Wang

本研究旨在探讨对拉考沙胺（LCM）药代动力学（PK）的影响，并指导儿童和服药依从性差的儿童的个体给药方案。根据 113 名年龄在 1.75 至 14.42 岁之间的儿科患者的 164 份血浆样本进行人群 PK 研究。LCM 的 PK 特性是由具有一阶消除的单室模型开发的。表观间隙（CL）和表观分布容积（V_d）的典型值分别为 1.91 L·h⁻¹ 和 56.53 L。在最终模型中，CL 的变异性与体表面积（BSA）和尿酸（UA）水平升高显著相关。相比之下，丙戊酸、左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪和吡仑帕奈等一些流行的抗癫痫药物的影响，

以及细胞色素 P450 (CYP) 2C19、ATP 结合盒 (ABC) B1 和 ABCC2 的基因多态性对 LCM 的 PK 参数没有临床意义。根据蒙特卡罗模拟方法提供基于 BSA 的 LCM 给药方案;而 UA 水平超过 $400 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 与 UA 水平 $100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$.在错过或延迟剂量的六种常见情况下, 建议个体化补救剂量约为常规剂量的 0.5 至 1.5 倍, 具体取决于延迟时间。在目前的研究中, 成功开发了癫痫患儿 LCM 的群体 PK 模型。建议采用基于 BSA 的给药方案和个体化补救策略, 以保证 LCM 的精确给药。

3. 使用液相色谱-串联质谱法定量血清中的加巴喷丁、拉考酰胺、吡仑帕奈、普瑞巴林、鲁非酰胺和氨己烯酸

Quantification of Gabapentin, Lacosamide, Perampanel, Pregabalin, Rufinamide, and Vigabatrin in Serum Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry

Methods Mol Biol. 2024;2737:25-32.

DOI: 10.1007/978-1-0716-3541-4_3.

Chong E, Oh H, Kim DJ, et al.

抗癫痫药物 (AED) 已被用于控制癫痫。自 1989 年以来, 已有超过 17 种新型 AED (包括加巴喷丁 (GPN)、拉考沙胺 (LCM)、吡仑帕奈 (PER)、普瑞巴林 (PRG)、卢非酰胺 (RFM) 和氨己烯酸 (VGB)) 获得批准和上市。准确测量抗癫痫药物的血清浓度对于达到最佳疗效和避免不良事件至关重要。我们描述了一种准确且精密的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法, 用于同时定量血清中的 GPN、LCM、PER、PRG、RFM 和 VGB。该方法需要少量样品 ($10 \mu\text{L}$), 同时测量这些药物的总色谱运行时间为 4 min。该方法表现出良好的准确性, 偏差为 -0.2-5%。所有分析物的日内和日间不精确度均小于 5.0%。GPN 的线性测定范围为 $0.3\text{-}26 \mu\text{g}/\text{mL}$, LCM 的线性测定范围为 $0.15\text{-}24 \mu\text{g}/\text{mL}$, PER 的线性测定范围为 $7.4\text{-}1881 \text{ ng}/\text{mL}$, PRG 的线性测定范围为 $0.03\text{-}13 \mu\text{g}/\text{mL}$, RFM 的线性测定范围为 $0.78\text{-}90 \mu\text{g}/\text{mL}$, VGB 的线性测定范围为 $0.3\text{-}43 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

左乙拉西坦

1. 丙戊酸和左乙拉西坦单药治疗对全身性癫痫患者平衡功能的影响

Effects of valproic acid and levetiracetam monotherapy on balance functions in patients with generalized epilepsy

Epilepsy Behav. 2024 Feb;151:109622.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109622.

Deniz Uğur Cengiz, Sanem Can Çolak, Emre Akgün Özdemir, Ahmet Adıgüzel

背景与目的: 抗癫痫药物对平衡功能有影响。本研究采用客观测试方法, 评价并比较丙戊酸钠和左乙拉西坦单药治疗对全面性癫痫患者平衡功能的影响。方法: 本研究纳入了 43 例 18 ~ 60 岁的全面性癫痫患者, 其中 20 例接受丙戊酸单药治疗, 23 例接受左乙拉西坦单药治疗, 以及 25 名健康对照者。填写人口学资料表, 并进行视频头脉冲试验和前庭诱发肌源性电位检查。结果: 在 V-HIT 测试中, 两组的侧半规管增益、后半规管增益和前半规管增益以及 RALP 和 LARP 不对称值的差异均有统计学意义($p < 0.05$)。C-VEMP 测试的 P1、N1 潜伏期和非对称性值, o-VEMP 测试的 N1、P1 潜伏期、波幅和非对称性值, 组间差异均有统计学意义($p < 0.05$)。结论: 丙戊酸和左乙拉西坦可能对前庭-结肠反射通路产生负性影响。在这一队列中, 与左乙拉西坦相比, 丙戊酸对平衡功能的不良影响更明显。

2. 左乙拉西坦在中国癫痫患者中的适应性用药策略: 以孕妇为中心

Adaptive Dosage Strategy of Levetiracetam in Chinese Epileptic Patients: Focus on Pregnant Women

J Pharm Sci. 2024 Jan 2;S0022-3549(23)00570-1.

DOI: 10.1016/j.xphs.2023.12.025.

Yifei Duan, Ximeng Yang, Mengyu Zhang, Xiaohui Qi, Ying Jin, Zhenlei Wang, Lei Chen

目前尚无用于癫痫妊娠患者使用抗惊厥药物的有效剂量个体化策略。本研究旨在建立左乙拉西坦的群体药代动力学模型, 并提出一种针对癫痫妊娠患者的量身定制的适应性个体化用药策略。共纳入 238 例癫痫患者 322 例左乙拉西坦血浆浓度, 其中 216 例癫痫女性 (20.83%为妊娠期)。使用经过验证的超高效液相色谱-串联质谱测定法测量左乙拉西坦血浆浓度, 并使用非线性混合效应模型对数据进行建模。所得模型作为模拟剂量调整策略的基础。具有一级消除的单室模型最好地描述了左乙拉西坦的药代动力学数据。表观清除率 (CL/F) 为 3.43 L/h (95% CI 3.30-3.56), 表观分布容积为 43.7 L (95% CI 40.4-47.0), 典型个体为 57.2 kg。妊娠和体重是左乙拉西坦 CL/F 的重要协变量。左乙拉西坦的推荐方案可以通过基于体重、胎龄和孕前服用左乙拉西坦的日剂量的群体药代动力学模型来预测。

3. 左乙拉西坦对认知的影响：双盲随机安慰剂对照试验的系统评价和荟萃分析

Effect of Levetiracetam on Cognition: A Systematic Review and Meta-analysis of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trials

CNS Drugs. 2024 Jan;38(1):1-14.

DOI: 10.1007/s40263-023-01058-9.

Chia-Yen Lin, Meng-Chia Chang, Hong-Jie Jhou

背景：研究表明，左乙拉西坦可能有助于改善癫痫患者的认知功能。最近，据报道，它在遗忘性轻度认知障碍、精神分裂症和阿尔茨海默病患者中改善认知功能的功效。然而，受影响的具体认知领域以及支持这些影响的证据程度仍不清楚。本系统评价和荟萃分析旨在探讨左乙拉西坦对不同认知领域的影响。

方法：本荟萃分析遵循 2020 年系统评价和荟萃分析首选报告项目 (PRISMA) 指南进行。我们将系统评价的纳入标准定义为：(1) 涉及人类受试者的随机安慰剂对照试验 (randomized placebo-controlled trials, RCTs)，(2) 双盲随机对照试验 (randomized placebo-controlled trials, RCTs)，以及 (3) 评估左乙拉西坦和安慰剂之间认知功能定量差异的随机对照试验 (RCTs)。我们排除了：(1) 非随机对照试验研究，(2) 开放标签研究，以及 (3) 缺乏对任一干预措施的认知评估的随机对照试验。两位作者独立检索了从建库到 2023 年 7 月 2 日的电子数据库，包括 PubMed、Embase、Cochrane CENTRAL 和 ClinicalTrials.gov。使用 Cochrane 偏倚风险工具评估纳入研究的方法学质量。应用荟萃分析技术来检查左乙拉西坦对认知领域测试的影响，Hedges 的 g 促进了与安慰剂的比较。分析的领域包括多领域、执行功能、处理速度、工作记忆、言语记忆/学习 (言语 ML)、视觉空间记忆/学习 (视觉空间 ML) 和语言。我们使用比值比来比较两组之间治疗中出现的不良事件的发生率，包括嗜睡、疲劳、头晕、头痛、易激惹和认知不良事件。

结果：采用随机效应模型对 16 项随机对照试验 (包括 545 名受试者) 进行荟萃分析。与安慰剂相比，左乙拉西坦与执行功能改善相关 [Hedges' g = -0.390, 95% 置信区间 (CI) = -0.609 至 -0.172, $p < 0.001$, $I^2 = 24.0%$]。亚组分析显示，左乙拉西坦在无癫痫患者中优于安慰剂 (Hedges' g = -0.419, 95% CI = -0.647 至 -0.191, $p < 0.001$, $I^2 = 26.2%$)。同时，与安慰剂相比，低剂量左乙拉西坦显示出中等的有利效果 (Hedges' g = -0.544, 95% CI = -1.085 至 -0.003, $p = 0.049$, $I^2 = 65.3%$)。在没有癫痫的患者中，低剂量左乙拉西坦与改善执行功能有关 (Hedges' g = -0.544, 95% CI = -1.085 至 -0.003, $p = 0.049$, $I^2 = 65.3%$)。同时，左乙拉西坦与安慰剂组相比，嗜睡更频繁 (比值比 = 4.654, 95% CI = 1.533 至 14.124, $p = 0.007$, $I^2 = 32.9%$)。在执行功能领域观察到潜在的发表偏倚。

结论：这项探索性研究表明，左乙拉西坦可能会改善特定人群的执行功能。然而，研究人群的多样性和潜在的发表偏倚需要谨慎。

4. 结构连通性作为癫痫左乙拉西坦治疗反应性的预测因素

Structural connectivity as a predictive factor for responsiveness to levetiracetam treatment in epilepsy

Neuroradiology. 2024 Jan;66(1):93-100.

DOI: 10.1007/s00234-023-03261-3.

Dong Ah Lee, Ho-Joon Lee, Kang Min Park

目的：探讨结构连接或淋巴系统功能是否是新诊断癫痫患者左乙拉西坦（LEV）反应的潜在预测因素。

方法：我们招募了新诊断的癫痫患者，这些患者接受 LEV 作为初始单药治疗，并在诊断时接受弥散张量成像（DTI）。我们将患者分为药物反应。我们使用图论计算了基于癫痫患者 DTI 扫描的结构连通性的网络测量。此外，我们通过计算基于 DTI 扫描的沿血管周围间隙（DTI-ALPS）指数的 DTI 分析来评估淋巴系统功能。

结果：我们招募了 84 例癫痫患者。临床因素和 DTI-ALPS 指数在两组之间没有差异。然而，一些结构连通性措施在各组之间有很大差异。差应答者表现出比好应答者更高的平均聚类系数、全局效率和小世界指数（分别为 $p = 0.003$ 、 $p = 0.048$ 和 $p = 0.038$ ）。在受试者工作特征曲线分析中，平均聚类系数在预测对 LEV 的响应性方面表现出最高的性能（曲线下面积为 0.677）。在多元 logistic 回归分析中，结构连通性测量的平均聚类系数是 LEV 响应的唯一显著预测因子（ $p = 0.014$ ）。此外，在生存分析中，平均聚类系数是 LEV 反应的唯一显著预测因子（ $p = 0.026$ ）。

结论：我们证明结构连接是新诊断癫痫患者对 LEV 治疗反应的潜在预测因素。

5. 左乙拉西坦在狗和猫中的药理学和临床应用综述

A review of the pharmacology and clinical applications of levetiracetam in dogs and cats

J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2024 Jan-Feb;34(1):9-22.

DOI: 10.1111/vec.13355.

Alicia Mastrocco, Jennifer Prittie, Chad West, Melissa Clark

目的：总结抗癫痫药（AED）、左乙拉西坦（LEV）的药理学，探讨其在犬和猫中的临床应用。

数据来源：兽医和人类同行评议的医学文献和作者的临床经验。

概括：LEV 是一种 AED，其作用机制与其他 AED 不同。在人和小动物中，LEV 表现出线性动力学、出色的口服生物利用度和最小的药物相互作用。在任何物种中都很少报告严重的副作用。LEV 的使用越来越有利于治疗小动物的癫痫，并可能在门体分流、神经低血糖和创伤性脑损伤患者中具有更广泛的临床应用。在人类中，LEV 可以改善痴呆患者的认知功能。

结论：LEV 是一种耐受性良好的 AED，在人类患者中具有充分的疗效。尽管其在兽医学中的使用越来越普遍，但其作为小动物癫痫一线单药治疗的作用仍有待确定。这篇关于 LEV 的人类和动物文献综述描述了其在癫痫患者和动物以及其他疾病状态中的作用，并提供了临床使用建议。

6. 妊娠早期左乙拉西坦抗癫痫治疗和妊娠结局：一项观察性研究

Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: An observational study

Epilepsia. 2024 Jan;65(1):26-36.

DOI: 10.1111/epi.17800.

Maria Hoeltzenbein, Insa Bartz, Anne-Katrin Fietz, Lukas Lohse, Marlies Onken, Katarina Dathe, Christof Schaefer

目的：左乙拉西坦在癫痫孕妇中的应用越来越多。尽管到目前为止尚未观察到致畸作用，但关于自然流产和主要出生缺陷风险的数据仍然有限，特别是对于常用的左乙拉西坦和拉莫三嗪的双重治疗。我们的主要目的是分析母体左乙拉西坦治疗后主要出生缺陷和自然流产的发生率。

方法：这是一项基于胚胎毒素中心记录的 2000 年至 2017 年怀孕的队列研究。将妊娠早期左乙拉西坦单药治疗的前瞻性确定妊娠结局 (n = 221) 与拉莫三嗪单药治疗癫痫的妊娠 (n = 469) 进行比较。此外，与未暴露的队列 (n = 729) 相比，分析了妊娠早期所有左乙拉西坦 (n = 364) 暴露的妊娠。使用最常用的联合疗法包括左乙拉西坦和拉莫三嗪 (n=80) 的妊娠单独评估。

结果：妊娠早期暴露于左乙拉西坦后，严重出生缺陷或自然流产的风险没有显著增加。与拉莫三嗪单药治疗相比，左乙拉西坦单药治疗后男性新生儿的出生体重显著降低。与未暴露队列相比，左乙拉西坦和拉莫三嗪二联治疗导致自然流产风险显著增加 (校正风险比 = 3.01, 95% 置信区间 [CI] = 1.43-6.33)，对主要出生缺陷的影响估计无显著性 (7.7%, n = 5/65, 校正比值比 = 1.47, 95% CI = .48-4.47)。

意义：我们的研究证实了左乙拉西坦作为妊娠期合适的抗癫痫药物的使用。母亲左乙拉西坦单药治疗后男性新生儿的出生体重较低，左乙拉西坦和拉莫三嗪二联治疗后自然流产和出生缺陷的风险出乎意料地高，需要进一步研究。

7. 左乙拉西坦和甲氧苄啶/磺胺甲噁唑 同时治疗的患者的 Stevens-Johnson 综合征

Stevens-Johnson Syndrome in a Patient on Concomitant Treatment with Levetiracetam and Trimethoprim/Sulfamethoxazole

Am J Case Rep. 2024 Jan 22;25:e942982.

DOI: 10.12659/AJCR.942982.

Amel Tabet Aoul, Abraheim Al-Nasseri, Chase Hall, Chun He, John Abernathy

背景 甲氧苄啶/磺胺甲噁唑和左乙拉西坦分别是治疗感染和癫痫发作的常用处方药。尽管它们已知有效，但每种药物都以引发严重且有时危及生命的皮肤药物不良反应而闻名，例如 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症。虽然这种皮肤药物不良反应的机制不能完全解释，但被认为是 IV 型 T 细胞和 NK 细胞介导的超敏反应，导致角质形成细胞凋亡和表皮坏死。人们还认为，皮肤药物不良反应也与患者的遗传易感性有关，尤其是人类白细胞抗原谱和 N-乙酰转移酶 2 表型变异。病例报告 我们描述了一例 Stevens-Johnson 综合征病例，患者是一名 51 岁重症男性，他在外部医疗机构同时接受了甲氧苄啶/磺胺甲噁唑和左乙拉西坦治疗。患者因 Stevens-Johnson 综合征到我们的急诊科就诊，据信可能与这两种药物的联合使用有关。结论 甲氧苄啶/磺胺甲噁唑和左乙拉西坦的合并使用可能是增加这两种药物引发不幸药物不良反应的可能性的原因，但出于伦理考虑，无法确定正式的罪魁祸首，也没有进行体内研究。因此，通过这份病例报告，我们努力提高对同时开具这两种药物的潜在风险的认识。

8. 肾清除率增强会影响外伤性脑损伤患者左乙拉西坦浓度，伴或不伴肾清除率增强

Enhanced renal clearance impacts levetiracetam concentrations in patients with traumatic brain injury with and without augmented renal clearance

BMC Neurol. 2024 Jan 2;24(1):12.

DOI: 10.1186/s12883-023-03515-w.

Aaron M Cook, Kaylee Hall, Jimmi Hatton Kolpek, Kathryn A Morbitzer, J Dedrick Jordan, Denise H Rhoney

背景： 本研究的目的是检查急性 TBI 后第一周 ARC 对左乙拉西坦浓度的影响。假设是与肾清除率正常的患者相比，肾清除率增强（ARC）的 TBI 患者的左乙拉西坦浓度显著降低。

方法： 这是一项前瞻性队列药代动力学研究，研究对象为在受伤后第一周接受左乙拉西坦治疗的中度至重度 TBI 成人患者。每天进行连续采血，以分析左乙拉西坦、胱抑素 C 和 12 小时肌酐清除率（CrCl）测定。患者分为两个队列：有（ $CrCl \geq 130 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）和无 ARC 组。

结果： 纳入 22 例中至重度 TBI 患者。人群主要由患有严重 TBI 的年轻男性患者组成（平均年龄 40 岁，68% 为男性，中位入院 GCS 4）。在研究期间，每 12 小时接受一次左乙拉西坦 1000 mg IV。ARC 存在于 77.3% 的患者中，ARC 患者的左乙拉西坦浓度显著降低，并且在所有研究日都低于保守治疗范围（ $< 6 \text{ mcg/mL}$ ）。在没有 ARC 的患者中，除两个研究日（第 4 天和第 5 天）外，其他所有研究日的血清浓度也低于预期范围。22 例患者中有 4 例（18.2%）在研究期间表现出癫痫发作活动（其中 2 例患者表现出 ARC）。ARC 患者的胱抑素 C 浓度显著降低，但所有患者的平均值都在典型正常范围内。

结论： ARC 在中重度 TBI 患者中的患病率较高。所有 TBI 患者标准给药后左乙拉西坦浓度均较低，但 ARC 患者浓度显著降低。这项研究强调了无论是否存在 ARC，都需要考虑 TBI 患者的个性化药物剂量。

森巴考特

1. Cenobamate 对局灶性癫痫发作耐药性癫痫患者认知的影响：一项探索性研究

Effect of Cenobamate on Cognition in Patients with Drug-Resistant Epilepsy with Focal Onset Seizures: An Exploratory Study

CNS Drugs. 2024 Jan 24.

DOI: 10.1007/s40263-024-01063-6.

Pedro J Serrano-Castro, Teresa Ramírez-García, Pablo Cabezudo-Garcia, Guillermina Garcia-Martin, Juan De La Parra

背景与目的:大多数第二代和第三代抗癫痫药物(antiepileptic drugs, ASMs)会出现认知不良事件,这是患者关注的主要问题。然而,两组 asm 的认知不良事件有所不同。本研究调查了 cenobamate 对西班牙扩展获取计划(EAP)中耐药性癫痫(DRE)患者认知功能的影响。

方法:该研究为回顾性观察性研究。纳入标准为年龄 ≥ 18 岁、DRE 伴局灶性发作、可进行认知功能评估和 EAP 授权。数据来自参加西班牙 cenobamate EAP 的患者的临床记录。主要终点包括 6 个月时的认知(基于 20 项神经心理学结局,包括言语和视空间情景记忆、言语流畅性、执行功能、工作记忆、注意力和处理速度)、癫痫发作频率和合并使用抗癫痫药物(ASM)的情况。

结果:共纳入 20 例患者。每日发作 10 例(50%),每周发作 7 例(35%),每月发作 3 例(15%)。既往使用抗癫痫药物(asm)和合并使用 asm 的中位数量分别为 10 和 3 种。基线时 cenobamate 的平均剂量为 12.5 mg/d,6 个月时为 191.2 mg/d。在基线和 6 个月之间,两项言语情景记忆指标($p = 0.0056$ 和 $p = 0.0013$)和一项视空间情景记忆指标($p = 0.011$)的认知评分有显著改善,而注意力的认知评分显著恶化($p = 0.030$)。6 个月时,14 例(70%)患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$,3 例(15%)减少 $\geq 90\%$,1 例(5%)无发作。基线和 6 个月时,合并 ASM 的平均数量($p = 0.0009$)、合并 ASM 的处方日剂量/日规定剂量(DDD 的总比率)的总和($p < 0.0001$)和合并 ASM 的药物负荷($p = 0.038$)均显著降低。与基线相比,使用吡仑帕奈($p = 0.0016$)、苯二氮卓类($p = 0.035$)和钠通道阻滞剂($p = 0.0005$)的患者在 6 个月时 DDD 的总比率显著降低。基于协方差分析,与言语或视空间情景记忆(如 FCSRT 的 RT 或 ROCFT)、执行功能(如 TMT-B)和处理速度(一些 5-Digit Test 分测验)相关的认知测试似乎与药物负担的减少密切相关,而不是与癫痫控制的改善密切相关。

结论:在真实世界研究中,采用 cenobamate 治疗 DRE 患者后,患者的认知功能、癫痫发作频率以及使用 ASM 均有显著改善。协方差分析支持减少伴随的 ASMs 是驱动 cenobamate 改善认知功能的最重要因素。本研究为探索性研究,采用非对照、回顾性设计,样本量较少,尚需进一步研究证实。

2. Cenobamate 在成年、胎儿、新生儿和哺乳期大鼠 中的分布、代谢和排泄

Distribution, Metabolism, and Excretion of Cenobamate in Adult, Fetal, Neonatal, and Lactating Rats

Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2024 Jan;49(1):7-21.

DOI: 10.1007/s13318-023-00862-4.

Jairam Palamanda, Kelli J Glenn, Susan M Melnick

背景和目的： Cenobamate 是一种抗癫痫药物（ASM），被批准用于治疗成人局灶性癫痫。本研究的目的是表征成年和产前和产后大鼠（包括怀孕和哺乳期雌性和哺乳幼崽）中 cenobamate 的分布、代谢和排泄。

方法： 口服或静脉（IV）给药后，使用液体闪烁计数、放射色谱、LCMS 和 LCMS/MS 测定 ¹⁴C 标记和未标记的 cenobamate 的分布、代谢和排泄特征。

结果： ¹⁴C-cenobamate 相关物质在成年雄性大鼠中分布广泛，在包括大脑在内的大多数组织中观察到近 1: 1 的组织与血浆比例。给予怀孕女性的塞诺氨酯也通过胎盘屏障转移到羊水和胎儿血浆中。在给哺乳期 F0 雌性给药后，在母乳和哺乳幼崽的血浆中检测到 cenobamate。¹⁴C 作为单次口服剂量给予成年雄性大鼠的 C-cenobamate 被尿液和粪便中鉴定的九种代谢物广泛代谢，包括主要的二氢二醇代谢物。Cenobamate 是大鼠血浆中的主要药物相关物质。在对雄性和雌性大鼠施用单剂量的 ¹⁴C-cenobamate 后，放射性均匀地排泄到尿液和粪便中，给药后 48 小时达到质量平衡。

结论： 司诺氨酯广泛分布于许多大鼠组织中，包括脑、羊水、胎儿血浆、母乳和母乳喂养大鼠幼崽。这些分布结果，以及代谢和排泄研究的结果，可能有助于为接受塞诺巴酯治疗的癫痫患者（包括孕妇或哺乳期母亲）的治疗决策提供信息。

吡仑帕奈

1. 吡仑帕奈的疗效和耐受性：一项中国真实世界癫痫观察性研究

Efficacy and tolerability of perampanel: a Chinese real-world observational study in epilepsy

Front Neurol. 2024 Jan 19;14:1286276.

DOI: 10.3389/fneur.2023.1286276.

Ya Zeng, Xintong Wu

目的：调查吡仑帕奈（PER）的有效性和耐受性与给药前尝试的抗癫痫药物（ASM）数量之间是否存在统计学上的显著差异。

方法：在四川大学华西医院进行一项前瞻性观察性研究。该研究包括被诊断患有癫痫的患者，他们接受了 PER 处方并接受了至少 6 个月的监测。通过检查保留率和 50% 反应率，每隔 1、3、6 和 12 个月评估 PER 的疗效。所有统计分析均使用 IBM SPSS Statistics 版本 25 (IBM Corporation, Armonk, New York) 进行。

结果：共纳入 1,025 例患者，其中 836 例纳入分析。789 例患者 (94.4%) 接受了为期一年的随访。患者的中位年龄分别为 29.32 岁 ± 14.06 岁，其中男性占 45.81%，青少年占 17.0%。癫痫的平均持续时间为 11.22 ± 8.93 年。总体而言，49.5% 的患者停用了 PER，最常见的原因是治疗效果不足和治疗中出现的不良事件 (TEAE)。在 6 个月的随访中，保留率为 54.2% (454/836)，39.6% 的患者有 50% 的反应。在 12 个月的随访中，保留率为 49.4% (340/789)，44.5% 的患者有 50% 的反应。接受 PER 单药治疗的患者在任何随访点的保留率最高 (P=0.034) 和 50% 缓解率 (P<0.001)。32.0% 的患者报告了 TEAE，15.4% 的患者停药。最常见的 TEAE 是头晕和嗜睡。亚组间差异无统计学意义 (P=0.57)，但 PER 和 TEAEs 剂量间差异有统计学意义 (P<0.001)。

主要发现：该研究得出结论，PER 可有效治疗局灶性和全身性强直阵挛发作。既往接触 ASM 较少的患者对 PER 表现出更高的反应率。与 PER 剂量相关的 TEAE 在治疗的前 3 个月更为普遍，并且随着持续使用而趋于改善，最终显示出良好的长期耐受性。

2. 吡仑帕奈作为癫痫儿童首个附加疗法的疗效和安全性：一项真实世界的多中心前瞻性观察性研究

Efficacy and safety of perampanel as the first add-on therapy for children with epilepsy: A real-world multicenter prospective observational study

Seizure. 2024.01.011. 2024 Jan 16:117:44-49.

DOI: 10.1016/j.seizure.

Jiahui Mai, Hua Li, Yinghui He, Tieshuan Huang, Caimei Lin, Song Lan, Xiaohua Xiao, Suli He, Xinguo Lu, Li Chen 1, Bing Li, Xufeng Luo, Han Wang, Jianxiang Liao, Dezhi Cao

目的:吡仑帕奈(PER)是一种作用机制新颖的新型抗癫痫药物。本研究旨在确定在癫痫儿童和青少年(年龄, 4 ~ 18 岁)单药治疗的基础上加用 PER 的疗效和安全性。

方法:采用多中心前瞻性观察性研究, 纳入 2021 年 7 月至 2022 年 10 月 ASM 单药治疗无效的儿童及青少年(年龄 4 ~ 18 岁)癫痫患者。PER 作为入组患者的第一种添加治疗。治疗 6 个月期间主要观察指标为无发作率、有效率、无效率和药物保留率。根据治疗效果对患者进行分组, 对影响疗效的因素进行统计学分析。记录不良反应。

结果:本研究共纳入 93 例癫痫患者。其中 9 例患者失访(失访率为 9.7%), 84 例患者纳入分析。5 例疗效不明的患者因不可耐受的不良反应早期停药, 79 例患者(男 48 例, 女 31 例;平均年龄 (11.0 ± 3.9) 岁。遗传性癫痫 22 例, 结构性癫痫 36 例。PER 起始时的癫痫病史平均为 (4.0 ± 3.8) 年, PER 加用的维持剂量平均为 (4.5 ± 1.8) mg/d(相当于 0.14 ± 0.07 mg/kg/d)。79 例患者中, 28 例诊断为癫痫综合征, 其中 13 例为自限性癫痫伴中央颞区棘波, 其中 9 例在加入 PER 后随访 6 个月无发作, 无发作率为 69.2%。79 例患者的无发作率、有效率和保留率分别为 45.6%、74.7%和 82.1%。纳入分析的 84 例患者中, 20 例出现不良反应, 主要为头晕(8 例)、嗜睡(6 例)、烦躁(4 例), 其中 4 例患者同时出现两种不良反应。单因素分析显示, 结构性癫痫组与非结构性癫痫组以及基线合并不同 asm 组的疗效差异有统计学意义, 提示这些因素影响 PER 作为首次添加治疗的疗效。

结论:PER 作为首个添加治疗方案对随访 6 个月的儿童及青少年癫痫患者的总有效率为 74.7%, 具有较好的安全性和耐受性。基线时使用 ASM 的组别和癫痫的病因分类(结构性或非结构性)是影响 PER 作为首次添加治疗疗效的因素。

3. 吡仑帕奈反应性和非反应性耐药性癫痫患者的内在脑活动差异: 脑电图微状态分析

Intrinsic brain activity differences in perampanel-responsive and non-responsive drug-resistant epilepsy patients: an EEG microstate analysis

Ther Adv Neurol Disord. 2024 Jan 30;17:17562864241227293.

DOI: 10.1177/17562864241227293.

Chaofeng Zhu, Juan Li, Dazhu Wei, Luyan Wu, Yuying Zhang, Huapin Huang, Wanhui Lin

背景: 耐药性癫痫 (DRE) 患者表现出异常的大规模脑网络。吡仑帕奈可能是控制这些患者癫痫发作的一种治疗选择。

目的: 探讨吡仑帕奈反应性和非无反应型 DRE 患者静息态脑电图 (EEG) 微状态的差异。

设计: 回顾性研究。

方法：收集 2020 年 6 月至 2021 年 9 月在福建医科大学协和医院接受吡仑帕奈治疗的 DRE 患者的临床资料，最短随访 6 个月。根据癫痫发作频率降低的程度将患者分为三组：无反应（癫痫发作减少 < 50%）、反应性（癫痫发作减少 > 50%，但并非无癫痫发作）和无癫痫发作。对所有参与者的静息态脑电图数据集进行脑电图微观状态分析。该研究全面比较了三组中每个微状态的平均持续时间、每秒频率和时间覆盖范围。

结果：共 76 例吡仑帕奈治疗的 DRE 患者根据其对治疗的反应分为三组：无反应（n = 20）、有反应（n = 36）和无癫痫发作（n = 20），根据癫痫发作频率降低程度。脑电图微状态分析结果显示，这些 DRE 患者在微状态 D 的频率、持续时间和覆盖率方面没有统计学上的显著差异。然而，与其他组相比，无癫痫发作组的微状态 A 的持续时间和覆盖率、微状态 B 的频率和覆盖率显著增加，微状态 C 的持续时间、频率和覆盖率显著降低。

结论：微状态 A、B、D 分别与感觉运动网络、视觉网络、显著网络和注意力网络相关。这项研究表明，吡仑帕奈反应型和无反应型 DRE 患者在感觉运动、视觉和显著性网络方面存在统计学上的显著差异，但在注意力网络方面没有显著差异。

4. 吡仑帕奈作为癫痫患者附加疗法的长期疗效和安全性

Long-term efficacy and safety of perampanel as an add-on therapy in patients with epilepsy

Epilepsy Res. 2024 Jan 22:200:107307.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107307.

Yukika Arai, Motoki Inaji, Kazuhide Shimizu, Shizukoto Kondo, Satoka Hashimoto-Fujimoto, Juri Kiyokawa, Yoshihisa Kawano, Shinji Yamamoto, Taketoshi Maehara

背景：吡仑帕奈（PER）是一种新开发的氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑-丙酸（AMPA）受体拮抗剂，已在全球范围内获批用于治疗局灶性和全身性癫痫发作。到目前为止，PER 的疗效和安全性仅在短期治疗中被报道。本研究旨在阐明 PER 作为附加疗法的长期疗效和安全性。

方法：本回顾性观察性研究调查了 2016 年 6 月至 2022 年 7 月期间在日本两个癫痫中心接受 PER 作为附加药物治疗的 176 例癫痫患者。在辅助 PER 治疗开始后 6 个月、12 个月和 24 个月或更长时间三个时间点评估 PER 的依从性、癫痫发作频率和血浆浓度。

结果：112 例接受 PER 治疗的患者在 6 个月时接受评估，86 例在 12 个月时进行评估，52 例在 24 个月或更长时间时进行评估。总体而言，分别有 42.9%（48/112）、45.4%（40/86）和 44.2%（23/52）的患者在 6、12 和 24 个月或更长时间内无癫痫发作。在 6、12 和 24 个月或更长时间时，PER 耐受率分别为 78.3%、69.9% 和 54.7%。在最新的时间点，无癫痫发作组服用的 PER 剂量明显低于癫痫残余组，抗癫痫药物（ASM）的数量与癫痫发作结局相关。此外，接受 PER 作为首次附加治疗的患者的无癫痫发作率明显高于作为晚期附加药物接受的患者。在 24 个月或更长时间时，无癫痫发作组和癫痫残留组之间的 PER 血浆

浓度没有显著差异。然而，在接受 2mg 剂量 PER 的患者中，无癫痫发作组的血浆浓度明显高于癫痫残余组 ($282.7 \pm 109.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ vs $94.7 \pm 54.9 \mu\text{g}/\text{ml}$, $p = 0.0024$)。

结论：这项长期回顾性观察研究提供了 PER 在日本超过 2 年治疗期的疗效和安全性的证据。值得注意的是，从长期开始将 PER 作为第一个附加药物的患者比长期接受 PER 作为晚期附加药物的患者显示出更好的癫痫发作结果。测得的血浆浓度可为患者的管理提供有价值的指导。低剂量 PER 下较高的血浆浓度可能提示癫痫发作控制较好。

5. 吡仑帕奈对神经发育障碍儿童的认知和行为影响：系统评价

The Cognitive and Behavioural Effects of Perampanel in Children with Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review

J Clin Med. 2024 Jan 10;13(2):372.

DOI: 10.3390/jcm13020372.

Scorrano G, Lattanzi S, Salpietro V, et al.

在儿童和青少年癫痫患者中，神经发育合并症对生活质量的比癫痫发作更大。本综述的目的是评估吡仑帕奈(PER)对儿科人群的认知和行为影响。我们进行了系统的文献检索，选择以英文发表的关于 PER 治疗儿童和青少年癫痫的研究。认知和行为结局通过经过验证的神经心理学标准化量表进行评估。共纳入 18 项研究，包括 3563 例患儿。Perampanel 没有损害一般认知功能和视空间技能，但在言语记忆方面有轻微改善和注意力下降。在难治性癫痫青少年患者中，高剂量和/或快速滴定 PER 和潜在的精神障碍是发生或恶化精神结局(如愤怒、攻击性和易激惹)的危险因素。使用新型抗癫痫药物治疗儿童和青少年的数据很少，而且在发育年龄很难检测出神经精神影响。根据目前获得的证据，PER 显示出总体良好的风险-获益特征。PER 治疗前应考虑药效学、其他抗癫痫药物的合用以及神经精神疾病的家族史和个人史。

6. 吡仑帕奈在中国儿童癫痫患者中的血浆浓度、疗效和耐受性：真实世界的临床经验

Plasma Concentration, Efficacy, and Tolerability of Perampanel in Chinese Pediatric Patients with Epilepsy: Real-World Clinical Experience

Ther Drug Monit. 2024 Feb 1;46(1):111-117.

DOI: 10.1097/FTD.0000000000001140.

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

背景与目的：关于吡仑帕奈(perampanel, PER)在中国儿童癫痫患者中的疗效和血药浓度的信息有限。因此，本研究旨在评估中国儿童癫痫患者使用 PER 最大剂量的疗效、耐受性和血药浓度。

方法：收集国内 2 家医院 107 例患儿的临床资料。采用超高效液相色谱法测定血浆 PER 浓度。主要疗效终点为末次随访时 PER 治疗后癫痫发作减少率。

结果:PER 治疗的有效率为 59.8%(64/107)。< 6 岁组(49 例)的血药浓度/剂量比显著低于 6 ~ 14 岁组(58 例)(分别为 2.2 ± 1.7 对 3.0 ± 1.8 $\text{mcg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{mg}^{-1}$; $P < 0.05$)。应用促酶抗癫痫药(EIASM)的患者血药浓度与剂量比值低于未应用 EIASM 的患者 [2.1 ± 1.8] 比 [3.1 ± 2.0] $\text{mcg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{kg} \cdot \text{mg}^{-1}$, $P < 0.05$]。共 37 例 (34.6%) 患者报告了治疗不良事件。嗜睡、易激惹组 PER 血药浓度高于无不良反应组 ($P < 0.05$)。

结论:PER 是一种有效且耐受性良好的癫痫治疗选择。为保证 PER 在儿童患者中的临床疗效和安全性, 有必要对其进行血药浓度监测。

丙戊酸

1. 抗惊厥药物丙戊酸钠可增加脑细胞中发现的半通道活性，这可能会使疾病预后恶化

The antiseizure medication valproate increases hemichannel activity found in brain cells, which could worsen disease outcomes

J Neurochem. 2024 Jan 30.

DOI: 10.1111/jnc.16062.

Claudia García-Rodríguez, Yorley Duarte, Álvaro O Ardiles, Juan C Sáez

神经胶质细胞在癫痫引起的神经炎症中起着相关作用。由连接蛋白（Cx_s）或 pannexin1（Panx1）形成的半通道（HC）活性升高在很大程度上解释了通常由神经炎症引起的脑功能障碍。神经胶质细胞表达由 Cx_s 43、30 或 26 形成的 HC，而神经胶质细胞和神经元都表达由 Panx1 形成的 HC。Cx43 HCs 允许 Ca²⁺ 的流入，从而促进神经胶质反应性，从而释放有助于神经元过度刺激的神经胶质递质。丙戊酸（VPA）是一种抗癫痫药物，对神经元分子靶标具有多效性作用，但它们对神经胶质细胞 HC 的作用仍然难以捉摸。我们使用转染 Cx43、Cx30、Cx26 或 Panx1 的 HeLa 细胞来确定 VPA 对大脑中 HC 活性的影响。VPA 在基础条件下略微增加 HC 活性，但在预先暴露于促进 HC 活性的条件下的细胞中显著增强了 HC 活性。此外，VPA 通过 Cx43 HC 增加了 ATP 释放。VPA 引起的 HC 活性增加对洗脱具有抵抗力，这与计算机研究中预测的 VPA 和 Cx43 以及细胞内侧的 Panx1 HC 的结合位点一致，表明 VPA 首先通过 HC 进入，之后它们的活性增加。

2. 影响儿童癫痫患者丙戊酸血浆浓度的因素及 CYP2C9 基因型在个体化丙戊酸治疗中的临床意义

Factors Influencing Plasma Concentrations of Valproic Acid in Pediatric Patients with Epilepsy and the Clinical Significance of CYP2C9 Genotypes in Personalized Valproic Acid Therapy

Ther Drug Monit. 2024 Jan 26.

DOI: 10.1097/FTD.0000000000001180.

Bingsuo Ma, Kun Yang, Xiping Li, Ning Su, Ting Yu, Yan Zou, Xingmeng Xu, Fei Wang, Jingdong Cheng, Zijun Yan, Tong Chen, Liangming Zhang

背景：本研究旨在探讨影响儿童癫痫患者血浆丙戊酸（VPA）浓度的因素以及 CYP2C9 基因多态性在治疗药物监测和药物遗传学检测中个体化给药中的临床意义。

方法：回顾 2022 年 7 月至 2023 年 7 月在我院接受药物治疗监测并符合纳入标准的癫痫患儿的病历。进行统计分析以确定年龄、性别、血氨、肝功能、肾功能和特征是否影响这些患者的 VPA 浓度剂量比

(CDRV)。为了研究 CYP2C9 多态性对 CDRV 的影响，收集了患者的 DNA 样本，并使用实时定量 PCR 鉴定了 CYP2C9 基因型。

结果：208 例儿童癫痫患者的平均年龄分别为 5.50 岁± 3.50 岁。其中，182 例为 CYP2C9*1/*1 基因型，平均 CDRV mcg.kg/mL.mg 为 2.64±1.46,24 例为 CYP2C9*1/*3 基因型，平均 CDRV 为 3.28±1.74,2 例为 CYP2C9*3/*3 基因型，平均 CDRV 为 6.46±3.33。3 种基因型间差异有统计学意义 (P < 0.05)。这些患者的 CDRV 受年龄、天冬氨酸转氨酶、总胆红素、直接胆红素、球蛋白、白蛋白/球蛋白比值、前白蛋白、肌酐和 CYP2C9 多态性的影响。此外，多因素线性回归分析将总胆红素、直接胆红素和 CYP2C9 多态性确定为高 CDRV 的独立危险因素。

结论：肝脏问题和 CYP2C9 基因突变增加 VPA 水平。这强调了在为癫痫患儿开具 VPA 处方时考虑这些因素的重要性，从而提高了治疗的安全性和有效性。

3. 喹硫平和丙戊酸诱导的自闭症谱系障碍和顽固性癫痫患者的中枢性甲状腺功能减退症：

病例报告

Quetiapine and Valproic Acid-induced Central Hypothyroidism in a Patient with Autism Spectrum Disorder and Intractable Epilepsy: A Case Report

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2024 Jan 19.

DOI: 10.2174/0118715303261457231120114231.

Narantsatsral Daramjav, Junko Takagi, Hideyuki Iwayama, Kousuke Kanemoto, Kazuo Otake

目的:孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)患者易出现破坏性行为和攻击行为。非典型抗精神病药用于治疗这些困难的 ASD 疾病。一些精神药物与甲状腺功能减退症有关。甲状腺功能减退症的临床表现与抗精神病药的一般不良反应难以区分，而抗精神病药的一般不良反应可能导致诊断延迟或漏诊。相反，甲状腺功能异常会对情绪、焦虑、抑郁和认知功能产生影响。

病例研究:我们报道一例长期服用丙戊酸(VPA)并在利培酮基础上加用喹硫平导致中枢性甲状腺功能减退的病例。本例患者服用喹硫平前分别有利培酮和 VPA 引起的高泌乳素血症和亚临床甲状腺功能减退症病史。

结论:这是首次报道喹硫平引起 ASD 患者中枢性甲状腺功能减退，并通过促甲状腺素释放激素(TRH)负荷试验确定。TRH 负荷试验可能有助于阐明喹硫平联合 VPA 治疗后甲状腺功能减退的发病机制。对服用喹硫平和 VPA 的患者进行甲状腺功能监测可能为开始替代治疗提供机会。

4. 使用机器学习通过脑电图分析预测儿童失神癫痫对丙戊酸的治疗反应

Predicting the therapeutic response to valproic acid in childhood absence epilepsy through electroencephalogram analysis using machine learning

Epilepsy Behav. 2024 Feb;151:109647.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109647.

Sheng-Ping Li, Lung-Chang Lin, Rei-Cheng Yang, Chen-Sen Ouyang, Yi-Hung Chiu, Mu-Han Wu, Yi-Fang Tu, Tung-Ming Chang, Rong-Ching Wu

儿童失神癫痫(CAE)是一种常见的特发性全面性癫痫,表现为每日多次失神发作。虽然大多数患者的癫痫发作可通过一线抗癫痫药物(ASM)得到充分控制,但约25%的患者对一线ASM反应不佳。此外,目前缺乏预测一线药物反应性的准确方法。我们使用CAE患者的定量脑电图(quantitative electroencephalogram, QEEG)特征结合机器学习来预测丙戊酸在该人群中的治疗效果。我们从多个医疗中心纳入了25例CAE患者。12例需要额外药物控制发作或改用其他ASM的患者和13例丙戊酸治疗6个月内无发作的患者分别作为无反应组和有反应组。采用机器学习方法分析ASM前无癫痫样放电的发作间期背景脑电数据。分析了以下特征:脑电频带、Hjorth参数、去趋势波动分析、Higuchi分形维数、Lempel-Ziv复杂度(LZC)、岩相分形维数和样本熵(SE)。采用留一交叉验证方法,对支持向量机、k最近邻(KNN)、随机森林、决策树、Ada提升和极限梯度提升模型进行性能测试。有反应组 α 频段功率高于无反应组, δ 频段功率低于无反应组($p < 0.05$)。有反应组颞叶、顶叶和枕叶的Hjorth移动度、LZC和SE值均高于无反应组。除FP1和FP2导联外,几乎所有脑区的Hjorth复杂度在无反应组均高于有反应组。采用颞叶 θ 频段功率进行KNN分类的灵敏度为92.31%,特异度为76.92%,准确度为84.62%,曲线下面积为88.46%。我们使用各种EEG特征和机器学习来准确预测CAE患者是否对丙戊酸有反应。该方法可为儿科神经内科医师选择合适的ASM提供有价值的帮助。

5. 丙戊酸及其主要代谢物血浆浓度与癫痫患者临床结果的关联: 一项基于治疗药物监测的10年回顾性研究

Association of Valproic Acid and Its Main Metabolites' Plasma Concentrations with Clinical Outcomes among Epilepsy Patients: A 10-Year Retrospective Study Based on Therapeutic Drug Monitoring

Observational Study. 2024 Feb 14;52(3):210-217.

DOI: 10.1124/dmd.123.001539.

Rui-Tong Li, Zi-Yi Chen, Si-Yuan Tang, Ding-Sheng Wen, Rui-Na Ren, Xiao-Xu Zhang, Song-Ze Liu, Shan Zhou, Xue-Ding Wang, Lie-Min Zhou, Min Huang

丙戊酸(VPA)是一种疗效广泛的一线抗癫痫药物。由于其代谢存在显著的个体差异,因此通常使用治疗药物监测。然而,推荐的治疗范围(50-100 $\mu\text{g/mL}$)不足以预测临床结局。此外,VPA代谢物与临床结果之间的关系尚不清楚。在这项回顾性研究中,分析了485例接受VPA单药治疗的中国南方汉族癫痫患者在达到稳态水平后。采用液相色谱-质谱联用(LC-MS)法测定VPA及其5种主要代谢物的血浆浓度。我们评估了推荐的治疗VPA范围与临床结局的相关性,并探讨了VPA/代谢物水平与治疗效果/不良反应之间的关联。进行体外实验以评估4-ene-VPA肝毒性。VPA的治疗范围与临床结局无显著相关性,血浆VPA浓度不能作

为治疗反应/不良反应的预测指标。治疗反应者的 2-PGA 浓度较高（中位数为 26.39 ng/mL vs 13.68 ng/mL），最佳癫痫治疗阈值为 36.5 ng/mL。肝功能异常患者的 4-ene-VPA 中位浓度较高（6.41 μ g/mL vs 4.83 μ g/mL），并且 4-ene-VPA 与 VPA 的比值比 4-ene-VPA 浓度更好地预测 VPA 诱导的肝毒性（曲线下面积为 0.718）。体外实验表明，在 HepaRG 和 L02 细胞系中，4-ene-VPA 的肝毒性高于 VPA。血浆总 VPA 浓度不能作为临床结果的预测指标。2-PGA 浓度可能与疗效有关，而 4-ene-VPA 与 VPA 的比率可能被认为是 VPA 诱导的肝毒性的更好生物标志物（阈值 10.03%）。意义声明：这是中国第一个也是最大的观察队列，旨在探索癫痫患者维持 VPA 单药治疗期间患者父母和代谢物 VPA 浓度与临床结果之间的关系。与以往研究相比，本研究为 VPA 癫痫临床治疗提供了可行参考，与以往研究相比，患者样本更大，可根据真实情况得出更明确的结论。我们分别在预测疗效和肝损伤方面发现了两种潜在的生物标志物。这一突破有可能有助于合理使用 VPA。

6. 加用丙戊酸后拉莫三嗪浓度的时程变化及拉莫三嗪-丙戊酸联合治疗的安全性和长期耐受性

Time-Course Changes in Lamotrigine Concentration after Addition of Valproate and the Safety and Long-Term Tolerability of Lamotrigine-Valproate Combination Therapy

Biol Pharm Bull. 2024 Jan 1;47(1):43-48.

DOI: 10.1248/bpb.b23-00608.

Yoshiaki Yamamoto, Naotaka Usui, Yoshiyuki Kagawa, Katsumi Imai

本研究的目的是评估添加丙戊酸盐（VPA）后拉莫三嗪（LTG）浓度的时程变化以及联合治疗的安全性和耐受性。我们回顾了我们的治疗药物监测（TDM）数据库，发现 345 名接受 VPA 附加治疗的 LTG 患者。在患者完成逐步 LTG 滴定后至少 12 周添加 VPA。此外，我们回顾性地评估了添加 VPA 后的 LTG 浓度以及 LTG-VPA 联合治疗的安全性和长期耐受性。添加 VPA 后 15 d 内血浆 LTG 浓度增加 1.5 倍以上，30 d 达到峰值。LTG 浓度的增加速率以 VPA 浓度依赖性方式发生。在添加 VPA 后的前 120 d 内，58 例患者（16.8%）报告了不良事件，但没有患者出现皮肤反应。Kaplan-Meier 分析显示，LTG-VPA 联合治疗的估计 5 年保留率为 74.5%。5 年时，LTG 的平均浓度为 11.1 μ g/mL（43.3 μ mol/L）。由于添加 VPA 会导致 LTG 浓度在短时间内显着增加，因此应在开始 VPA 后 14 d 开始最早进行 LTG 的 TDM。在开始 VPA 治疗后 120 天，由于添加 VPA 而导致的较高 LTG 浓度与皮肤反应风险增加无关。虽然 LTG-VPA 联合治疗可增加 LTG 浓度，但耐受性良好，长期保留率高。

7. 丙戊酸钠的使用与额叶和小脑灰质体积减少相关：基于体素的形态测量学研究

Valproate use associated with frontal and cerebellar gray matter volume reductions: A voxel-based morphometry study

Epilepsia. 2024 Jan;65(1):e1-e6.

DOI: 10.1111/epi.17825.

Ji Hye Shin, Min Ji Song, Ji Hyun Kim

最近的形态测量磁共振成像 (MRI) 研究表明, 丙戊酸盐 (VPA) 的使用可能与异质性癫痫综合征患者的顶枕皮质变薄有关。在这项研究中, 我们使用大量同质的特发性全身性癫痫患者检查了 VPA 对脑容量的影响。基于体素的形态测量法用于比较目前服用 VPA 的 112 名患者 (VPA+ 组)、81 名目前未服用 VPA 的患者 (VPA- 组) 和 120 名健康受试者 (对照组) 之间的区域灰质 (GM) 体积。与对照组相比, VPA+ 组在双侧小脑、海马体、脑岛、尾状核、内侧额叶皮层/前扣带回皮层、初级运动/运动前皮层、内侧枕叶皮层和前内侧丘脑的 GM 体积显著减少。与对照组相比, VPA- 组在前内侧丘脑和右侧海马/颞叶皮层显示出显著的 GM 体积减少。与 VPA- 组相比, VPA+ 组双侧小脑、初级运动/前运动皮层和内侧额叶皮层/前扣带回皮层的 GM 体积显著减少。我们已经提供了证据表明, VPA 的使用可能导致额叶皮层和小脑的 GM 体积减少。我们的研究结果应该被认为是形态测量 MRI 研究中的潜在混杂因素, 这些研究包括服用 VPA 的受试者。

8. 丙戊酸神经毒性对斑马鱼自闭症模型攻击行为的影响

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

Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2024 Jan;275:109783.

DOI: 10.1016/j.cbpc.2023.109783.

Xiaoxue Li, Tangsong Feng, Weiqun Lu

丙戊酸 (VPA) 是一种有效的药物, 是治疗癫痫和各种癫痫发作的首选药物。尽管如此, VPA 有许多与自闭症谱系障碍 (ASD) 相关的副作用。因此, 我们对成年主动斑马鱼在 VPA 暴露后进行了分子和行为测试, 以研究基因转录变化、社会行为、攻击性、焦虑和运动。我们的研究表明, VPA 暴露会产生类似 ASD 的表型和行为: 与自闭症相关的基因, 如 *adsl*、*mbd5* 和 *shank3a* 改变; 社交互动缺陷。进一步的行为模式表明, VPA 暴露会诱导攻击性降低, 并显著增加焦虑行为和身体皮质醇。VPA 暴露不影响斑马鱼的运动活动。此外, 我们使用相关分析来研究 ASD 相关基因与不同行为测试之间的稳健性, 结果表明 ASD 相关基因与攻击性行为呈负相关。我们的研究表明, 攻击性行为测定是 VPA 神经毒理学行为的更好预测因子。

9. 丙戊酸可提高 HIF-1 α 介导的 CGB 表达并抑制 BeWo 细胞中的葡萄糖摄取

Valproic acid elevates HIF-1 α -mediated CGB expression and suppresses glucose uptake in BeWo cells

J Toxicol Sci. 2024;49(2):69-77.

DOI: 10.2131/jts.49.69.

Go Kitahara, Kazuma Higashisaka, Yurina Nakamoto, Rena Yamamoto, Wakako Okuno, Momoe Serizawa, Yuji Sakahashi, Hirofumi Tsujino, Yuya Haga, Yasuo Tsutsumi

胎盘功能障碍会破坏妊娠。然而，很少有研究评估化学诱导的毒性对胎盘功能的影响。在这里，我们研究了丙戊酸（VPA）作为模型化学品对人绒毛膜癌细胞系 BeWo 中激素产生和葡萄糖摄取的影响。用毛喉素处理细胞以分化为合体滋养细胞，然后用 VPA 处理 72 小时。实时 RT-PCR 分析显示，VPA 显著提高了绒毛膜促性腺激素 β （CGB）的 mRNA 表达，CGB 是妊娠早期胎盘产生的激素，与仅毛喉素组相比。它还抑制了在仅毛喉素组中观察到的细胞内葡萄糖摄取和 GLUT1 水平的增加。RNA-seq 分析和通路数据库分析显示，VPA 持续降低缺氧通路中 HIF-1 α 蛋白水平及其下游靶基因 HK2 和 ADM 的表达。氯化钴是一种 HIF-1 α 诱导剂，可抑制 VPA 处理的细胞中 CGB 上调，并挽救 VPA 诱导的葡萄糖摄取和 GLUT1 水平抑制。因此，HIF-1 α 介导的 CGB 表达升高和 VPA 抑制葡萄糖摄取是胎盘功能障碍的新机制。

10. 携带抗 miR-6359-CGGGAGC 的骨靶向工程化小细胞外囊泡可防止丙戊酸诱导的骨质流失

Bone-targeting engineered small extracellular vesicles carrying anti-miR-6359-CGGGAGC prevent valproic acid-induced bone loss

Signal Transduct Target Ther. 2024 Jan 22;9(1):24.

DOI: 10.1038/s41392-023-01726-8.

Xudong Xie, Peng Cheng, Liangcong Hu, Wu Zhou, Detai Zhang, Samuel Knoedler, Guodong Liu, Yuan Xiong, Hang Xue, Yiqiang Hu, Barbara Kern, Doha Obed, Adriana C Panayi, Lang Chen, Chenchen Yan, Ze Lin, Guandong Dai, Bobin Mi, Yingze Zhang, Guohui Liu

丙戊酸（VPA）对骨稳态的临床作用和潜在机制仍存在争议。在此，我们证实 VPA 治疗与患者和小鼠的骨量和骨密度（BMD）降低有关。这种效应归因于 VPA 诱导的破骨细胞形成和活性升高。通过 RNA 测序，我们观察到 VPA 处理的破骨细胞前体中前体 miR-6359 在体外表达显著升高，此外，使用定量实时 PCR（qRT-PCR）和 miR-6359 荧光原位杂交（miR-6359-FISH）证明了成熟 miR-6359（miR-6359）在体内的显著上调。具体而言，miR-6359 主要在破骨细胞前体和巨噬细胞中增加，但在 VPA 刺激后中性粒细胞、T 淋巴细胞、单核细胞和骨髓来源的间充质干细胞（BMSC）中没有增加，这影响了破骨细胞分化和骨吸收活性。此外，VPA 诱导的破骨细胞前体中 miR-6359 富集通过沉默 SIRT3 蛋白表达来增强活性氧（ROS）的产生，然后激活 MAPK 信号通路，从而增强破骨细胞的形成和活性，从而加速骨质流失。目前，尚无药物可以有效治疗 VPA 引起的骨质流失。因此，我们通过在抗 miR-6359 序列的 3'-末端引入 EXOmotif（CGGGAGC）来构建靶向骨骼中破骨细胞前体并天然携带抗 miR-6359 的工程化小细胞外囊泡（E-sEV）。我们证实，E-sEVs 表现出良好的骨/破骨细胞前体靶向性，对 VPA 诱导的骨质流失具有保护性治疗作用，但对卵巢切除术（OVX）和糖皮质激素诱导的骨质疏松模型没有，加深了我们对 VPA 诱导骨质流失的潜在机制和治疗策略的理解。

托吡酯

1. 托吡酯剂量优化，通过群体药代动力学模型 进行有效抗癫痫治疗

Topiramate dosage optimization for effective antiseizure management via population pharmacokinetic modeling

Ann Clin Transl Neurol. 2024 Feb;11(2):424-435.

DOI: 10.1002/acn3.51962.

Seolah Lee, Hyun Chul Kim, Yoonhyuk Jang, Han Sang Lee, Seon-Jae Ahn, Soon-Tae Lee, Keun-Hwa Jung, Kyung-Il Park, Ki-Young Jung, Jaeseong Oh, SeungHwan Lee, Kyung-Sang Yu, In-Jin Jang, Soyoun Lee, Kon Chu, Sang Kun Lee

目的： 尽管建议的托吡酯血清水平为 5-20 mg/L，但许多机构观察到较低水平的药物反应很大。我们旨在研究托吡酯血清水平、药物反应性和不良事件之间的相关性，以建立更准确和量身定制的治疗范围。

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

结果： 共 389 例癫痫患者接受评估，平均剂量为 178.4 ± 117.9 mg/天，血清水平为 3.9 ± 2.8 mg/L，只有 5.6% 的样本反应不足，平均血清水平为 3.6 ± 2.5 mg/L，而 94.4% 的样本表现出足够的反应，平均为 4.0 ± 2.8 mg/L，无统计学意义。在报告的 69 例不良事件中，logistic 回归分析发现共济失调与血清浓度之间存在显著相关性 ($p = 0.04$)，最佳临界值为 6.5 mg/L。

解读： 本研究根据患者对药物的反应和不良反应的发生率，提出了托吡酯的最佳治疗浓度。我们建议将血清水平降至 6.5 mg/L 以下，以降低共济失调相关副作用的风险，而对于次优反应者来说，剂量升高是不必要的，因为药物的有效性在最小剂量下会趋于稳定。

临床研究

1. 六种新型抗惊厥药物辅助治疗局灶性癫痫和癫痫综合症的疗效和安全性：系统评价和网络荟萃分析

Efficacy and safety of six new antiseizure medications for adjunctive treatment of focal epilepsy and epileptic syndrome: A systematic review and network meta-analysis

Epilepsy Behav. 2024 Jan 25:152:109653.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109653.

Jingyi Tong, Tingting Ji, Ting Liu, Jiaqi Liu, Yibin Chen, Zongjun Li, Na Lu, Qifu Li

目的：本研究旨在评估 6 种新型抗惊厥药物（ASM）辅助治疗成人局灶性癫痫患者和青少年 Dravet 综合征（DS）、Lennox-Gastaut 综合征（LGS）或结节性硬化症复合体（TSC）的疗效和安全性。

方法：使用 PubMed、Medline、Embase 和 Cochrane 图书馆数据库进行全面的文献检索，从建库到 2023 年 10 月 13 日。我们纳入了已发表的系统评价研究和网络 meta 分析（network meta-analysis, NMA）。根据 50% 的反应率和辍学率以及严重不良事件（SAE）报告了疗效和安全性。结果使用累积排名曲线下的表面（SUCRA）进行排名。

结果：20 项符合条件的试验，涉及 5516 名患者和 21 项干预措施，包括安慰剂，有助于分析。纳入的 ASM 包括布瓦西坦（BRV）、西诺氨酯（CBM）、大麻二酚（CBD）、芬氟拉明（FFM）、依维莫司（ELM）和索替司他（SLT）。在四种不同的癫痫亚型中比较了六种新的 ASM。在局灶性癫痫治疗中，BRV 似乎是安全的[与安慰剂相比，风险比（RR）=0.69,95%置信区间（CI）：0.25-1.91]和有效（与安慰剂相比，RR=2.18,95%CI：1.25-3.81）。在治疗局灶性癫痫方面，与 BRV 和 CBD 相比，CBM 300 mg 在 50% 的反应率（SUCRA 91.8%）下更有效。然而，随着剂量的增加，与其他 ASM 相比，出现了更多的 SAE（SUCRA 85.6%）。CBD 对 LGS（SUCRA 88.4）和 DS（SUCRA 66.2）有很好的疗效，但对成人局灶性癫痫的效果并不比安慰剂好[与安慰剂相比，RR = 0.83 (0.36-1.93)]。NMA 表明，对 DS 进行最合适的干预（SUCRA 91.2%）和最小的副作用（SUCRA 12.5%）的可能性是 FFM。与 CBD 相比，高暴露于 ELM 显示出更有效的 TSC 治疗（SUCRA 89.7%）。需要更多高质量的 SLT 研究来进一步评估其有效性和安全性。纳入研究中年化复发率和副作用的比较调整漏斗图显示，漏斗图不对称性显著。

结论：NMA 表明局灶性癫痫、唐氏综合征、Lennox-Gastaut 综合征和 TSC 最有效的治疗策略分别包括 CBM 300 mg、FFM、CBD 和 ELM。然而，上述调查结果需要进一步确认。

2. 从唑尼沙胺改用吡仑帕奈改善了 Dravet 综合征中体温过高引起的癫痫发作频率：病例报告

Switching from zonisamide to perampanel improved the frequency of seizures caused by hyperthermia in Dravet syndrome: a case report

J Med Case Rep. 2024 Jan 3;18(1):3.

DOI: 10.1186/s13256-023-04307-z.

Kazuhiro Horiuchi, Akihiko Kudo, Shuntaro Nakamura, Kazuki Yamada, Takashi Inoue, Shintaro Fujii, Yuki Oshima

背景： Dravet 综合征是一种严重的癫痫疾病，以耐药性癫痫发作和认知功能障碍为特征，通常由 SCN1A 基因突变引起。它会导致神经发育迟缓和运动、行为和认知障碍，死亡率很高。治疗选择包括丙戊酸钠、氯巴占和较新的药物，如大麻二酚和芬氟拉敏。在某些情况下使用的唑尼沙胺可引起体温过高和寡水症。在此，我们介绍了一例患有 Dravet 综合征的患者，其癫痫发作通过治疗感染和从唑尼沙胺转换为吡仑帕奈来控制。

病例介绍：一名患有 Dravet 综合征的 24 岁日本男性因吸入性肺炎到我科就诊。患者长期接受丙戊酸钠、溴化钠和唑尼沙胺治疗。他的癫痫发作是由体温过高引发的。患者正在经历由感染、唑尼沙胺和持续抽搐引起的持续高热模式，这导致了进一步癫痫发作的恶性循环。在这种情况下，控制感染和从唑尼沙胺改用吡仑帕奈可改善癫痫发作频率。

结论： Dravet 综合征通常始于婴儿期因发热引起的全身阵挛性癫痫发作，并发展为各种癫痫发作类型，通常由发热或癫痫发作引起的发热引发，该基因突变增加神经元兴奋性。癫痫发作通常会随着年龄的增长而减少，但热敏感性仍然存在。在这种情况下，反复感染会增加癫痫发作，唑尼沙胺诱导体温过高，导致癫痫持续状态。吡仑帕奈是一种氨甲基磷酸受体拮抗剂，可减少癫痫发作，但引起精神症状。它有效抑制了该患者的 Dravet 综合征的癫痫发作。

3. 癫痫患者对治疗优化的更大需求开始辅助治疗：美国抗癫痫药物负荷回顾性声明分析的结果

Greater need for treatment optimization in patients with epilepsy initiating adjunctive therapy: Results of a retrospective claims analysis of antiseizure medication drug load in the United States

Epilepsy Behav. 109649. 2024 Jan 24;152:109649.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.

Gregory S Connor , David M Labiner , Vernon F Schabert , Mindl Weingarten , Clarence T Wade , Sean Stern , Danielle A Becker

背景： 这项回顾性观察性研究使用美国索赔数据来评估一组癫痫患者的抗癫痫药物（ASM）药物负荷的变化。

方法：2016年1月1日至2020年12月31日期间诊断为癫痫（ICD-10代码G40.xxx）的成人（≥18岁）开始使用4种品牌（布瓦西坦、艾司利卡西平、拉考沙胺、吡仑帕奈）或4种无品牌（卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯）ASM中的一种进行新的辅助ASM治疗从IBM MarketScan®研究数据库（主要研究人群）中确定。患者必须新的ASM（资格期）开始前360天连续入组。随访时间从新的ASM开始到第540天（~18个月）。主要终点是伴随的ASM药物负荷，包括除新的（比较）ASM以外的所有ASM。敏感性分析人群包括在研究期间（2016-2020年）至少一个日历年内连续入组≥180天的癫痫成人患者，无论对照ASM在此期间是新的还是存在的。在敏感性分析人群中评估了总ASM药物负荷，包括比较剂ASM和伴随的ASM。结果：共纳入21,332例患者纳入主要研究人群，其中5767例启动品牌ASM，15,565例启动无品牌ASM。在2016-2020年至少一个日历年内，共有392,426名患者被纳入敏感性分析人群。伴随的ASM药物负荷在新的ASM开始前的360天内增加，此后略有下降。在新的ASM开始时，主要人群的平均伴随ASM药物负荷为1.6（SD 1.8）。与开始使用无品牌比较剂的人相比，开始使用品牌ASM比较剂的人的伴随药物负荷更高。患者的平均总ASM药物负荷随着时间的推移而增加，与暴露于任何品牌ASM的患者（平均范围1.0至1.3）相比，暴露于品牌ASM的患者（平均范围2.1至2.7）大约增加了一倍。

结论：在添加新的ASM之前，伴随的ASM药物负荷增加，在开始使用品牌ASM的患者中观察到更高的增加，之后略有下降。所有患者的总药物负荷呈线性增加。这些发现强调了对癫痫患者进行持续的ASM方案评估和治疗优化的必要性。

4. 第三代抗惊厥药物和非侵入性脑刺激治疗难治性癫痫的疗效和安全性：系统评价和网状荟萃分析研究

The efficacy and safety of third-generation antiseizure medications and non-invasive brain stimulation to treat refractory epilepsy: a systematic review and network meta-analysis study

Front Neurol. 2024 Jan 9;14:1307296.

DOI: 10.3389/fneur.2023.1307296.

Yang Yang, Yafei Shanguan, Xiaoming Wang, Ruihong Liu, Ziyi Shen, Ming Tang, Guohui Jiang

背景：新的抗癫痫药物（ASM）和非侵入性脑刺激（NIBS）在控制癫痫发作方面存在争议。因此，这项网络荟萃分析旨在评估五种第三代ASM和两种NIBS疗法治疗难治性癫痫的疗效和安全性。方法：检索了PubMed、EMBASE、Cochrane图书馆和Web of Science数据库。在随机对照研究和其他队列研究中，选择布瓦西坦（BRV）、西诺巴酯（CNB）、醋酸艾司利卡西平（ESL）、拉考沙胺（LCM）、吡仑帕奈（PER）、重复经颅磁刺激（rTMS）和经颅直流电刺激（tDCS）作为难治性癫痫的额外治疗方法。确定了随机、双盲、安慰剂对照、附加研究，这些研究评估了药物和非侵入性脑刺激的疗效或安全性，并纳入了癫痫发作患者，这些患者不受一种或多种伴随ASM的控制。使用随机效应模型来纳入可能的异质性。主要

结局是癫痫发作频率相对于基线的变化，次要结局包括癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 的患者比例，以及治疗中出现的不良事件的发生率。结果：分析了 45 项研究。与安慰剂相比，5 个 ASM 和 2 个 NIBS 降低了癫痫发作频率。五种抗惊厥药物的 50% 反应率显著高于安慰剂，ASM 的不良事件比安慰剂少 ($p < 0.05$)。累积排名分析下的表面显示，ESL 在降低癫痫发作频率方面最有效，而 CNB 提供了最好的 50% 反应率。BRV 是耐受性最好的。每个结局指标均未发现显著的发表偏倚。结论：5 种第三代 ASM 对癫痫发作的控制效果优于安慰剂，其中 CNB、ESL 和 LCM 效果最好，BRV 表现出更好的安全性。尽管 rTMS 和 tDCS 没有像五种药物那样有效地降低癫痫发作频率，但它们的安全性得到了证实。

5. ICU 中的癫痫持续状态

Status epilepticus in the ICU

Intensive Care Med. 2024 Jan;50(1):1-16.

DOI: 10.1007/s00134-023-07263-w.

Rossetti AO, Claassen J, Gaspard N.

癫痫持续状态 (SE) 是一种常见的医疗急症，与显著的发病率和死亡率相关。遵循已发布指南的治疗最适合改善结局，最严重的病例通常在重症监护病房 (ICU) 进行治疗。惊厥性 SE 的诊断无需脑电图

(electroencephalography, EEG) 即可诊断，但需要 EEG 才能可靠地诊断非惊厥性 SE。快速缩小 SE 的潜在病因至关重要，因为这可能会指导其他治疗步骤。病因可能从潜在的癫痫到急性脑损伤，如创伤、心脏骤停、中风和感染。初始治疗包括快速给予苯二氮卓类药物和以下非镇静性静脉内抗癫痫药物 (ASM) 之一：

(fos-) 苯妥英钠、左乙拉西坦或丙戊酸钠；其他 ASM 的使用越来越多，如拉考沙胺或布瓦西坦。尽管有这些药物后仍持续的 SE 称为难治性，最常通过持续输注咪达唑仑或丙泊酚进行治疗。替代方法包括进一步的非镇静性 ASM 和非药物方法。断奶后复发或使用异丙酚或咪达唑仑治疗后仍继续存在的 SE 被标记为超难治性 SE。在此步骤中，治疗可能包括非镇静剂或镇静剂化合物，包括氯胺酮和巴比妥类药物。连续视频脑电图对于难治性和超难治性 SE 的治疗是必要的，因为这些几乎总是非惊厥性的。如果可能，对癫痫发作的根本原因进行管理至关重要，尤其是对于自身免疫性脑炎患者。SE 后的短期死亡率为 10%-15%，主要与年龄增长、潜在病因和躯体合并症有关。治疗的难治性与结局明显相关，死亡率从反应性病例的 10% 上升到难治性病例的 25%，超难治性 SE 的死亡率从近 40% 上升。

6. 抗惊厥药物与迷走神经刺激的有利组合，以改善癫痫患者的健康相关生活质量

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

Epilepsy Behav. 2024 Jan;150:109562.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109562.

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

背景：迷走神经刺激（VNS）是一种治疗难治性癫痫的非药物药物，也具有抗抑郁作用。VNS 与抗癫痫药物（ASM）对情绪和健康相关生活质量（HrQoL）的特定作用机制的有利组合尚未得到研究。目的是确定特定 ASM 与 VNS 在难治性癫痫中 HrQoL 和抑郁的有利组合。

方法：我们进行了一项观察性研究，包括难治性癫痫和植入 VNS 的患者（N = 151）。在 VNS 植入后的前 24 个月内，所有患者均接受稳定的 ASM 治疗。我们使用标准化问卷 QOLIE10、EQVAS 和 EQ5D 来评估 HrQoL 以及贝克抑郁量表（BDI）。采用多元回归分析评估 ASM 与 VNS 对 HrQoL 的协同作用。

结果：在第二年随访时（N = 151，年龄 45.2 ± 17.0 岁），VNS 与 SV2A 调节剂（58.4%）或 AMPA 拮抗剂（44.4%）联合使用 BDI 评分显着改善（ $p < 0.05$ ）。VNS 与 SV2A 调节剂（布瓦西坦、左乙拉西坦）或慢钠通道抑制剂（艾司利卡西平、拉考沙胺）联合使用时，HrQoL 显着增加至少 30%（ $p < 0.05$ ）。

结论：我们的研究结果表明，与其他 ASM 相比，SV2A 调节剂或慢钠通道抑制剂与 VNS 的组合对 HrQoL 有良好的影响。除了对癫痫发作频率可能产生的协同作用外，VNS 改善 SV2A 调节剂的行为副作用是这些组合中 HrQoL 改善的重要因素。

7. 布瓦西坦作为发育性癫痫性脑病儿童的附加疗法：一项针对 42 名患者的研究

Brivaracetam as add-on therapy in children with developmental epileptic encephalopathies: A study of 42 patients
Epilepsy Behav. 2024 Jan;150:109561.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109561.

Roberto H Caraballo , Gabriela Reyes , Santiago Chacón , Pablo Sebastián Fortini

目的:本研究为一组多中心使用布伐拉西坦(BRV)作为添加治疗的发育性癫痫性脑病(DEE)患者。

方法:回顾性分析 2021 年 1 月至 2023 年 7 月在阿根廷 4 家儿童神经中心接受附加 BRV 治疗的 42 例 DEE 患者的病历资料。

结果:42 例患者中男 26 例，女 16 例，平均年龄 7 岁(SD, ± 3.8 ;中位数,9;范围- 18)。这些患儿有不同类型的儿童期起病的耐药基因，接受 BRV 作为添加治疗的平均时间为 2 年(SD, ± 1.3 年;中位年龄 1.5 岁;年龄 0.5 ~ 3 岁)。33 例患者在 BRV 引入前接受了左乙拉西坦(LEV)治疗。9 例患者因行为障碍而在未使用 LEV 的情况下开始 BRV。平均随访 21 个月，3 例(9.5%)发作消失，26 例(62.1%)发作减少 > 50%。10 例(23.8%)癫痫发作减少 25 ~ 50%，2 例(4.7%)无变化，1 例(2.4%)发作次数增加。所有反应者发作间期脑电图异常均有改善。7 例(16.6%)患者出现不良反应，包括嗜睡、易激惹和食欲下降，但未导致停止治疗。

结论:布伐拉西坦治疗儿童 DEE 有效、安全、耐受性好。对于服用 LEV 且有行为障碍的患者,可尝试 BRV。BRV 也可在没有 LEV 试验的情况下用于有行为问题的患者。

8. 难治性癫痫中具有临床意义的快感缺乏的预测因素

Predictors of clinically significant anhedonia in refractory epilepsy

J Neurol Sci. 2024 Jan 15;456:122826.

DOI: 10.1016/j.jns.2023.122826.

Surapi Wijayendran, Rofael Jabr, Lucy Roberts-West, Dorothea Bindman, Matthew C Walker, Sallie Baxendale, Umesh Vivekananda

背景:快感缺乏,即无法感受到快乐或奖励的动机,是癫痫抑郁症的核心特征,但可以独立于抑郁症发生。据报道,超过三分之一的癫痫患者患有这种疾病,并且对生活质量有重大影响。

目的:本研究确定药物难治性癫痫的特定特征是否预测快感缺乏。

设计:我们评估了 267 例药物难治性癫痫患者的快感缺乏,主要使用临床验证的 Snaith-Hamilton 快乐量表 (SHAPS) 量表。

方法:使用逻辑回归分析比较有临床意义的快感缺乏症患者与无临床意义的快感缺乏患者的关键人口统计学、癫痫特征和药物。

结果:我们发现癫痫发作频率 ($p < 0.01$) 但不与癫痫持续时间显著相关,与快感缺乏显著相关。我们还发现苯二氮卓类药物的使用与快感缺乏显著相关 ($p = 0.01$),左乙拉西坦/布伐拉西坦和丙戊酸钠与快感缺乏显著负相关(分别为 0.01 和 0.03)。

结论:药物难治性癫痫患者高癫痫发作负担高与快感缺乏显著相关。特异性抗惊厥药物也与快感缺乏的发生有关,但尚不清楚它们的使用是致病的还是受快感缺乏的影响。

9. 唑尼沙胺:针对临床医生的全面、更新的综述

Zonisamide: A Comprehensive, Updated Review for the Clinician

Neurol Clin Pract. 2024 Feb;14(1):e200210.

DOI: 10.1212/CPJ.0000000000200210.

Barry E Gidal, Trevor Resnick, Michael C Smith, James W Wheless

综述目的:唑尼沙胺 (ZNS) 于 2000 年在美国首次获批用于 16 岁或以上部分性 (局灶性) 癫痫发作患者的辅助治疗。尽管 ZNS 已被证明可以治疗多种癫痫发作类型,但它在美国临床实践中在很大程度上没有得到充分利用。最近的发现:已发表的文献表明,作用于 Na^+ 和 Ca^{2+} 通道的抗癫痫药物 (ASM) 可能通

过降低癫痫发作频率并导致整体改善来增加许多癫痫发作类型的有益效果。此外，ZNS 的作用可能导致帕金森病、酒精和睡眠障碍、疼痛和偏头痛的临床改善。ZNS 有多种配方可供选择，是一种安全有效的广谱 ASM。

摘要：本综述的目的是提供关于 ZNS 疗效的最新信息，以及它通过其许多独特的作用机制在治疗癫痫和其他中枢神经系统疾病患者方面显示出益处。

10. 驾驭患有多种合并症 的双相妊娠患者的复杂性

Navigating the Complexity of a Bipolar Pregnant Patient With Multiple Comorbidities

Cureus. 2024 Jan 2;16(1):e51510.

DOI: 10.7759/cureus.51510.

Paula Traugott, Adriana Medina, Jonathan M Parker

双相障碍 I 型(BDI)是一种以发生至少一次躁狂发作为特征的精神障碍。在神经系统疾病范畴内，癫痫和心因性非癫痫发作(PNES)具有相同的临床特征，可以通过脑电图(EEG)进行鉴别。物质使用障碍是一种由控制受损、危险使用、社会损害和成瘾行为定义的疾病。我们提出的情况下，20 岁的孕妇 BDI 与癫痫，PNES，和多价物质使用的历史。患者在整個妊娠期间多次通过贝克法案非自愿保持到急诊科就诊。考虑到母亲和孩子的福利处于危险之中，法院下令在妊娠 30 周时进行为期两个月的住院精神治疗，以确保安全分娩。详细描述了综合住院治疗，包括利培酮、左乙拉西坦、拉科酰胺、氟哌啶醇、苯海拉明、劳拉西泮，以及随后的氯氮平，以及母亲和患儿的出院计划。我们的目标是为有精神疾病的复杂妊娠患者的管理提供不断增长的知识体系，以优化孕产妇和胎儿的健康结局。

11. 集体住宅与家庭住宅中癫痫和智障患者的管理：对多药治疗和癫痫发作特征的见解

Management of patients with epilepsy and Intellectual disabilities in group homes vs. Family Homes: Insights into polypharmacy and seizure characteristics

Epilepsy Behav. 2024.109639.

DOI: 10.1016/j.yebeh.

Norah A ALKhalidi, Michelle Tu, Ana Suller Marti, Azra Zafar, Christine Le, Derek Debicki, Seyed M Mirsattari

目的：本研究旨在调查居住在集体住宅与家庭住宅的癫痫和智障 (ID) 患者在 ASMs 处方、癫痫发作特征和多药预测因素方面的差异。

方法：这项为期 9 年的回顾性研究分析了 EMU 收治的癫痫和 IDs 患者、LHSC 的癫痫门诊和 Parkwood Institution 的 ID 患者康复门诊。该研究包括居住在集体住宅或家庭住宅中的 16 岁及以上的个人。使用社会

科学统计软件包收集和分析有关人口统计学、癫痫特征和 ASM 使用的数据。该研究利用二元逻辑回归来确定癫痫和 ID 患者多药治疗的预测因子。

结果：该研究共招募了 81 例患者，其中 59.3% 居住在家庭住宅中。集体住宅居民的年龄明显较大（41 岁 vs. 24.5 岁； $p = 0.0001$ ），并且被开具了更多的 ASM（3 vs. 2； $p = 0.002$ ）。特异性 ASMs 在群居中更常见，包括丙戊酸（54.5%对 25.0%）、拉考沙胺（54.5%对 22.9%）、托吡酯（33.3%对 14.6%）和苯妥英钠（30.3%对 6.2%）。EMU 的入院率在集体住宅中更为普遍（93.9%对 52.1%； $p = 0.0001$ ）。生活在集体住宅中会增加多药治疗的风险（OR = 10.293, $p = 0.005$ ），癫痫发病年龄较大（OR = 1.135, $p = 0.031$ ）和全身性或局灶性癫痫（OR = 7.153, $p = 0.032$ 和 OR = 10.442, $p = 0.025$ ）也是如此。

意义：我们的研究确定了居住在集体住宅与家庭住宅的癫痫和 ID 患者的人口统计学和临床特征的显著差异。癫痫发病年龄、EMU 入院率、癫痫类型和住院环境是多药治疗的重要预测因素。这些发现强调了个性化护理策略的必要性，并提高了对与多药治疗相关的潜在风险的认识。

12. 病例报告：清醒开颅术后早期癫痫发作风险高的胶质瘤相关癫痫患者的“积极”围手术期抗癫痫药物预防

Case Report: "Aggressive" perioperative antiseizure medication prophylaxis in patients with glioma-related epilepsy at high risk of early postoperative seizures following awake craniotomy

Front Surg. 2024 Jan 11:10:1282013.

DOI: 10.3389/fsurg.2023.1282013.

Brin E Freund, Kurt Jaeckle, Alfredo Quinones-Hinojosa, Anteneh M Feyissa

术后早期癫痫发作（EPS）是脑肿瘤手术的常见并发症。EPS 可导致出血、脑缺氧、颅内压升高、住院时间延长、生活质量下降、总生存期降低和发病率增加。然而，对于被认为 EPS 高风险的肿瘤相关癫痫患者，目前尚无关于围手术期抗癫痫药物（ASM）管理的正式指南。在这项研究中，我们描述了一名 38 岁男性的病例，患有异柠檬酸脱氢酶突变混合神经胶质瘤，在既往肿瘤手术期间两次 EPS 发作，表现为癫痫持续状态，并出现肿瘤进展。肿瘤委员会建议使用直接电刺激（DES）进行清醒开颅手术。通过在手术前 48 小时将拉考沙胺和左乙拉西坦的维持剂量增加 25%，对患者进行积极的术前“预防性”ASM。在 DES 之前在手术室静脉注射磷苯妥英（20 mg/kg），然后维持给药 300 mg/天，持续 14 天。EPS 未发生，术后第 4 天出院回家。我们的案例表明，对于有 EPS 风险的肿瘤相关癫痫患者，可以考虑在维持性 ASM 方案之外进行积极的围手术期预防性 ASM 治疗。

13. 妊娠期癫痫持续状态的治疗：临床医生调查

Management of status epilepticus in pregnancy: a clinician survey

Neurol Res Pract. 2024 Jan 18;6(1):3.

DOI: 10.1186/s42466-023-00295-z.

Dionne Swor, Pallavi Juneja, Charlotte Constantine, Catrin Mann, Felix Rosenow, Suzette LaRoche

背景：妊娠期癫痫持续状态（SEP）很少见，对母亲和胎儿都有生命危险。对于妊娠期癫痫妇女的管理，有完善的指南；然而，几乎没有证据指导 SEP 的管理，导致主治医生的不确定性。因此，本调查旨在调查医生治疗 SEP 的真实实践，以探索改善护理的管理方法。

方法：在 2021 年 9 月至 12 月期间创建一项匿名电子调查并分发给神经重症监护医师和神经科医生。

结果：100 名医生发起了调查，95 名医生完全完成了调查：87 名（87%，87/100）将神经病学确定为他们的专业，31 名接受过神经重症监护的亚专科培训，48 名接受过癫痫和/或临床神经生理学的亚专科培训。超过一半的受访者（67%，67/100）表示曾参与 SEP 的管理，48.9%（49/98）在过去一年中参与过。大多数受访者（73%，73/100）报告说，他们对 SEP 的管理方法与非妊娠患者不同。调查受访者在治疗 SEP 时更有可能涉及癫痫顾问（58.5%，58/99），绝大多数涉及产科/母胎医学顾问（90.8%，89/98）。调查受访者在治疗苯二氮卓类难治性癫痫持续状态时明显倾向于左乙拉西坦（89.7%，87/97），如果需要额外的二线药物，则使用拉考沙胺（61%，60/98）。丙戊酸盐和苯巴比妥不太可能使用。在耐火和超耐火 SEP 的管理方面，意见一致意见较少。

结论：左乙拉西坦是苯二氮卓类耐治性 SEP 最常用的抗癫痫药物（ASM）。调查参与者倾向于以与非妊娠患者不同的方式管理 SEP，包括跨学科团队的更多参与以及避免与已知致畸性相关的 ASM。

14. 拉考沙胺治疗接受腹膜透析的肾衰竭患儿局灶性癫痫的应用

Use of lacosamide for focal epilepsy in a child with kidney failure undergoing peritoneal dialysis

Brain Dev. 2024 Feb;46(2):114-117.

DOI: 10.1016/j.braindev.2023.10.003.

Yuki Ueda, Ayako Furugen, Masaki Kobayashi, Yasuyuki Sato, Yasuhiro Ueda, Asako Hayashi, Takeru Goto, Shuhei Kimura, Masashi Narugami, Sachiko Nakakubo, Midori Nakajima, Kiyoshi Egawa, Takayuki Okamoto, Atsushi Manabe, Hideaki Shiraishi

背景与目的：拉科酰胺(Lacosamide, LCM)因其高耐受性和低药物相互作用而成为局灶性发作的常用药物。与血液透析(HD)患者不同，腹膜透析(PD)患者的药代动力学数据和剂量建议很少。

病例报告:1 例终末期肾病行 PD 的 2 岁女童出现长时间局灶性癫痫发作。EYA1 基因突变导致鳃-耳-肾综合征相关的先天性肾脏和尿路畸形。她还在 1 月龄时出现了复苏后脑病引起的神经系统后遗症。首选药物相互作用少、对神经发育影响小、可静脉给药的抗癫痫药物。LCM 符合这些标准，并仔细实施。虽然患者在滴定期间有反复的长时间癫痫发作，但可以继续 LCM，没有任何明显的副作用。血 LCM 水平呈线性上升至最佳水平。我们证实 PD 液中有 LCM 的排泄。术后 3 个月行肾移植，癫痫控制良好。

结论:LCM 是一种有前景的 PD 患者选择。由于 PD 的清除效果低于 HD, 需要密切关注可能存在的药物过量。

15. 左乙拉西坦和卡马西平单药治疗小儿局灶性癫痫的安全性和有效性: 一项随机临床试验

Safety and efficacy of levetiracetam and carbamazepine monotherapy in the management of pediatric focal epilepsy: a randomized clinical trial

Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2024 Jan 24.

DOI: 10.1007/s00210-024-02954-7.

Hadi Montazerlotfelahi, Arsh Haj Mohamad Ebrahim Ketabforoush, Marzieh Tavakol, Mahmoudreza Ashrafi, Mahdieh Dehghani, Keihan Mostafavi, Shayan Mardi, Sanaz Tajfirooz

由于对局灶性癫痫患儿的研究数量有限, 以及选择最合适的药物来控制儿童癫痫发作的重要性, 因此使用最有效的药物和最容易忽略的不良事件至关重要。本研究旨在评估卡马西平与左乙拉西坦单药治疗局灶性癫痫发作儿童的有效性和不良事件。设计了一项单中心、随机、对照、双盲、平行组临床试验。该研究于 2020 年 6 月 19 日获得伊朗临床试验登记处 (注册号: IRCT20170216032603N2) 的批准, 并于 2020 年 2 月至 2021 年 3 月在伊朗卡拉杰伊玛目阿里医院神经内科进行。这项研究评估了 120 名最近诊断为 2 至 14 岁的局灶性癫痫发作患者。患者被随机分为两组, 分别接受卡马西平 (CBZ) 15 至 20 mg/kg 和左乙拉西坦 (LEV) 20 至 40 mg/kg。在第 4、12 和 24 周评估患者的改善和并发症。在纳入研究的 120 名患者中, 有 6 名患者因 CBZ 的各种并发症而被排除在外。第 4、第 12、24 周末的平均癫痫发作次数分别为 1.09 ± 0.75 、 0.62 ± 0.27 和 0.39 ± 0.12 , LEV 组分别为 1.11 ± 0.63 、 0.52 ± 0.21 和 0.37 ± 0.11 ($P > 0.05$)。同样, CBZ 组的无癫痫发作患者人数分别为 34、44 和 48 人, 而 LEV 组分别为 41、50 和 54 人 ($P > 0.05$)。另一方面, CBZ 组嗜睡、皮肤并发症和激越的发生率明显更高 ($P < 0.05$)。尽管这两种药物在控制癫痫发作方面同样有效, 但 CBZ 与更多的不良事件和较低的患者依从性相关。医生应该意识到这种差异, 以防止不必要的后果。

16. 儿童癫痫的治疗策略: 与生活质量相关的观点

Therapeutic Strategies in Children with Epilepsy: A Quality-of-Life-Related Perspective

J Clin Med. 2024 Jan 11;13(2):405.

DOI: 10.3390/jcm13020405.

Hideaki Kanemura

背景: 癫痫患儿受多种因素影响, 包括临床和社会变量。在这些变量中, 认知能力下降和行为障碍、耻辱感和疲劳可导致生活质量 (QOL) 降低。癫痫活动, 包括癫痫发作严重程度、频繁癫痫发作和癫痫持续状态 (SE), 已被确定为 QOL 的重要预测因素。此外, 脑电图 (EEG) 上发作间期癫痫样放电 (IED) 的频率也可能是 QOL 的重要预测因子, 因为 IED 可导致认知能力下降和行为障碍。此外, 频繁癫痫发作和/或简易爆炸装置可能在儿童癫痫的情绪中介作用, 例如耻辱感和疲劳。因此, 癫痫发作严重程度和/或 IED 是儿童

癫痫中重要的生活质量相关因素。癫痫发作严重程度作为生活质量相关因素：额叶功能障碍，如认知能力下降和行为障碍，可导致儿童及其家人的生活质量降低。在一些有神经心理障碍的儿童的活动期癫痫期间，可能出现额叶和前额叶生长障碍。前额叶生长障碍的恢复可能取决于活动性癫痫发作期。活动性癫痫发作期较短的儿童可以更快地从前额叶生长障碍中恢复。相反，活动性癫痫发作期较长的儿童的恢复可能会延迟。此外，频繁癫痫发作可导致与癫痫发作相关的头痛、自我污名和父母污名感以及疲劳。因此，严重癫痫发作可导致与癫痫患儿前额叶生长障碍相关的神经心理障碍。脑电图异常作为 QOL 相关因素：脑电图上的 IED，代表持续的病理性神经元放电，可能与几个病理方面有关。额叶简易爆炸装置可能是反复发作、认知能力下降和行为障碍的危险因素，它们也可能发挥类似于耻辱感的情绪中介作用。此外，行为障碍可能导致脑电图上存在继发性双侧同步（SBS）。在额叶 IED 和 SBS 患儿中，行为障碍可以通过减少 IED 来改善。因此，脑电图异常，如额叶简易检测和 SBS，也可能导致癫痫患儿的神经心理障碍。癫痫患儿的治疗策略：癫痫发作的严重程度和脑电图上的简易爆炸装置可能与神经心理障碍有关，导致生活质量降低。治疗性管理可能可取，以尽早减少癫痫发作和脑电图异常，例如额叶 IED 和 SBS，以改善癫痫患儿的生活质量。在抗癫痫药物（ASM）的选择和调整过程中，医生应制定控制癫痫发作和抑制癫痫儿童脑电图异常的治疗方法。在各种 ASM 中，新型 ASM，如左乙拉西坦和吡仑帕奈，可以抑制脑电图上的临床癫痫发作和简易爆炸装置；因此，这些新型 ASM 可能代表了对出现额叶 IED 和 SBS 的癫痫儿童可用的治疗方法的重要补充。

17. 伴中央颞叶棘波的自限性癫痫的多中心研究：抗癫痫药物相对于棘波指数的有效性

A Multicenter Study of Self-Limited Epilepsy With Centrottemporal Spikes: Effectiveness of Antiseizure Medication With Respect to Spike-Wave Index

Pediatr Neurol. 2024 Jan 3:152:79-86.

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.12.014.

Beril Dilber, Esra Serdaroğlu, Seda Kanmaz, Betül Kılıç, Rojan İpek, Deniz Kargın Menderes, Nihal Yıldız, Yasemin Topçu, Ebru Petek Arhan, Ayşe Serdaroğlu, Çetin Okuyaz, Kürşad Aydın, Hasan Tekgül, Ali Cansu

背景：对于伴中央颞叶棘波的自限性癫痫患儿，没有确定经过验证的脑电图（EEG）参数。评估抗癫痫药物（ASM）对连续脑电图记录中棘波指数（SWI）的癫痫发作结局的有效性。

方法：在这项多中心研究中，研究队列由 604 名伴中央颞叶棘波的自限性癫痫儿童组成。2010 年至 2022 年间癫痫中心随访的数据集。该队列分为 4 组，分别接受 3 种不同的单一疗法（卡马西平 [CBZ]/丙戊酸 [VPA]/左乙拉西坦 [LEV]）和二联疗法。SWI 分析是在非快速眼动睡眠脑电图记录的第 5 次第 6 分钟的 2 分钟周期内的峰值百分比进行的。研究组还根据癫痫发作负担进行分类，癫痫发作频率为 (I) >2 次癫痫发作和 (II) >5 次癫痫发作。根据 6 个月内癫痫发作频率的减少来评估癫痫发作结果：(1) 减少 50% 和 (2) 无癫痫发作（完全缓解）。结果：74.5% 的 VPA、CBZ 和 LEV 患儿实现了 ASM 单药治疗，发生率相似，分别为 85.8%、85.7% 和 77.9%。25.5% 的 SeLECT 患儿需要二联治疗。在 5 岁以下儿童中实施了更多的

双重治疗，发生率为 46.2%。与 VPA 和 CBZ 相比，接受 LEV 单药治疗的儿童的无癫痫发作成就时间更早，完全缓解率更高（86.7%）。

结论：我们还确定接受二联治疗的儿童在随后的脑电图记录中具有更多的 SWI 清除率。进行 ROC 曲线分析以预测初始药物选择，使用 SWI% 可用于预测儿童 ASM 类型和药物选择。

18. 2019 年至 2022 年波兰育龄妇女和孕妇癫痫患者的治疗模式——一项全国性人群队列研究

Treatment patterns in women of childbearing age and pregnant women with epilepsy in Poland between the years 2019 and 2022-A nationwide population-based cohort study

Seizure. 2024 Feb;115:75-80.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.01.007.

Katarzyna Wójcik, Marcin Kruk, Beata Koń, Agnieszka Słowik, Magdalena Bosak

目的：描述 2019-2022 年波兰育龄妇女（WOCA）和癫痫孕妇的抗癫痫药物（ASM）处方模式 材料和方法：分析国家卫生基金（NHF）数据库。15-49 岁的妇女被认为是育龄妇女，而怀孕期间的接触量是考虑到分娩前 15 个月估计的。分析了属于解剖治疗化学分类系统 N03A 亚组的 ASM，由 NHF 报销。

结果：2019 年，36 784 名 WOCA 和 921 名孕妇至少填写了 1 张 ASM 处方。在 2022 年，这些数字分别为 32 304 和 594。丙戊酸钠是 2019 年 WOCA 中使用最广泛的 ASM（38.4%），其次是左乙拉西坦（35.6%）、拉莫三嗪（30.1%）和卡马西平（20.0%）。2022 年，丙戊酸钠（32.1%; $p < 0.001$ ）和卡马西平（17%; $p < 0.001$ ）的 ASM 使用者比例下降，左乙拉西坦（40.8%; $p < 0.001$ ）和拉莫三嗪（32.7%; $p < 0.001$ ）的 ASM 使用者百分比有所上升。2019 年，拉莫三嗪（42.1%）和左乙拉西坦（41.5%）是孕妇最常开的 ASM。在研究期间，观察到左乙拉西坦的处方显著增加（49.5%; $p = 0.003$ ）。丙戊酸钠（从 24.7% 下降到 16%; $p < 0.001$ ）和托吡酯（从 6.6% 下降到 3.2%; $p = 0.005$ ）的 ASM 暴露妊娠比例下降。多年来，WOCA（39%）和孕妇（32%）的多治疗方案百分比保持稳定。

结论：尽管丙戊酸钠的使用量有所下降，但该药物仍然是育龄妇女和癫痫孕妇最常用的 ASM 之一。波兰应提高对致畸风险和新治疗指南的认识。

19. IDH 野生型胶质母细胞瘤 肿瘤进化过程中肿瘤相关性癫痫的特征及预后

Characteristics and Prognosis of Tumor-Related Epilepsy During Tumor Evolution in Patients With IDH Wild-Type Glioblastoma

Neurology. 2024 Jan 9;102(1):e207902.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000207902.

Johan Pallud, Alexandre Roux, Alessandro Moiraghi, Oumaima Aboubakr, Angela Elia, Eléonore Guinard, Catherine Oppenheim, Arnault Tauziède-Espariat, Eduardo Parraga, Martine Gavaret, Fabrice Chrétien, Gilles Huberfeld, Marc Zanella

背景和目的： 肿瘤相关性癫痫是胶质母细胞瘤的常见症状。然而，与胶质母细胞瘤相关的癫痫发作的特殊特征，异柠檬酸脱氢酶（IDH）-野生型在整个病程中几乎未被纵向探索。我们评估了肿瘤相关癫痫和癫痫发作在肿瘤进化过程中的控制以及肿瘤相关癫痫的预后意义。

方法： 我们在一家三级转诊神经肿瘤外科中心（2000-2020年）进行了一项观察性、回顾性单中心研究。我们纳入了接受新诊断的幕上胶质母细胞瘤（IDH-野生型）治疗的成年患者，这些患者具有可用的术前和术后MRI，并且在诊断时具有可用的癫痫发作状态。为了确定与肿瘤相关癫痫或癫痫发作控制相关的因素，对分类变量使用 χ^2 或Fisher精确检验进行单变量分析，对连续变量使用非配对t检验或Mann-Whitney秩和检验进行单变量分析。在未经调整的分析中，与肿瘤相关癫痫和癫痫发作控制相关的预测因子被输入到反向逐步逻辑回归模型中。

结果： 共纳入106例患者。肿瘤相关性癫痫的累积发病率在肿瘤进展过程中增加（诊断时为33.1%，肿瘤治疗后为44.7%，进展时为52.4%，临终期为51.8%），并且与肿瘤特征（皮质受累、无坏死和体积小）有关。在肿瘤发展过程中，不受控制的癫痫发作增加（诊断时为20.1%，肿瘤治疗后为32.0%，进展时为46.7%，临终期为41.1%）。肿瘤治疗后癫痫发作控制与癫痫发作特征（肿瘤治疗前未控制和局灶性至双侧强直阵挛发作）和切除程度有关。肿瘤进展时的癫痫发作控制与癫痫发作特征（诊断时存在且肿瘤治疗后未得到控制）和进展时间有关。诊断时的肿瘤相关性癫痫是总生存期延长的预测因子（校正风险比，0.78;95% CI 0.67-0.90; $p < 0.001$ ），与年龄、Karnofsky体能状态评分、肿瘤位置和体积、切除范围、标准联合放化疗、左乙拉西坦使用和MGMT启动子甲基化无关。

讨论： 肿瘤相关性癫痫随着胶质母细胞瘤（IDH-野生型）的演变而进展，以及手术对癫痫发作控制的影响，需要适当的抗癫痫药物和最大程度的安全切除。肿瘤相关性癫痫是生存期延长的独立预测因子。

20. 免费药物干预对几内亚共和国癫痫患者癫痫发作复发以及焦虑和抑郁症状的影响

Impact of a free medication intervention on seizure recurrence and anxious and depressive symptoms in people living with epilepsy in the Republic of Guinea

Trop Med Int Health. 2024 Jan;29(1):33-41.

DOI: 10.1111/tmi.13950.

Dylan R Rice, Carlos Othon Guelngar, Mohamed Traoré, Mohamed Laminé Condé, Djenabou Diallo, Nathanael J Lee, Andrew Siyoon Ham, Fodé Abass Cissé, Farrah J Mateen; Guinea Epilepsy Project

背景和目的： 在撒哈拉以南非洲的~500万癫痫患者（PLWE）中，大约三分之一患有抑郁症，超过三分之一患有焦虑症。在几内亚，这些问题可能因可用资源较少而变得更加复杂，例如适当的抗癫痫药物

(ASM)。我们的目标是量化几内亚 PLWE 在免费 ASM 干预和神经科医生咨询之前和之后的癫痫发作频率、焦虑和抑郁。方法：前瞻性招募几内亚参与者 >12 岁，有 ≥ 2 次无诱因癫痫发作。作为更广泛访谈的一部分，参与者报告了之前 30 天的癫痫发作频率，并筛查了抑郁 (PHQ-9) (范围 0-27 分) 和焦虑 (GAD-7) (范围 0-21 点)，并在 90 天时重新评估。结果：在 148 名参与者中 (平均年龄 = 27.3 岁，范围 12-72; 45% 女性)，62% 目前正在服用 ASM。入组前 30 天，平均癫痫发作频率为 3.2 (95%CI 2.3, 4.2)；28% 的参与者没有癫痫发作。95% 的受试者修改了 ASM 方案，其中大部分开始使用左乙拉西坦 (n=115, 80% 的修改)。90 天研究保留率为 76% (n = 113)，其中 87% 报告完全依从 ASM。90 天后，前 30 天的平均癫痫发作频率为 1.5 (95% CI 0.5, 2.6)，显著低于基线 ($p = 0.002$)。66% 无癫痫发作。基线时，平均 PHQ-9 评分为 21.2 分 (95%CI [20.2, 22.2])，提示重度抑郁症状。GAD-7 平均评分为 16.5 分 [15.6, 17.4]，提示有重度焦虑症状。90 d 时，PHQ-9 平均评分为 17.5 分 [16.4, 18.5]，显著低于基线 ($p < 0.001$)。平均 GAD-7 评分为 14.4 分 [13.6, 15.3]，显著低于基线 ($p = 0.002$)。基线时癫痫发作频率与 PHQ-9 和 GAD-7 评分无关，但在 90 天时，PHQ-9 ($r = 0.24$, $p = 0.01$) 和 GAD-7 ($r = 0.22$, $p = 0.02$) 评分均相关。自杀意念的患病率从参与者的 67% 下降到 47% ($p = 0.004$)。

讨论：在资源有限的环境中，ASM 管理对 PLWE 具有双重重要性，既能改善癫痫发作控制，又能改善心理健康。

21. 癫痫女性儿童的行为结局和神经发育障碍

Behavioral Outcomes and Neurodevelopmental Disorders Among Children of Women With Epilepsy

Observational Study. 2024 Jan 1; 81(1):19-29.

DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.4315.

Morris J Cohen, Kimford J Meador, David W Loring, Abigail G Matthews, Carrie Brown, Chelsea P Robalino, Angela K Birnbaum, Paula E Voinescu, Laura A Kalayjian, Elizabeth E Gerard, Evan R Gedzelman, Julie Hanna, Jennifer Cavitt, Maria C Sam, Jacqueline A French, Sean T Hwang, Alison M Pack, Page B Pennell; Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (MONEAD) Investigator Group

重要性：胎儿暴露于抗惊厥药物 (ASM) 与儿童期结局的关联尚不清楚。

目的：研究胎儿 ASM 暴露与 2、3 和 4.5 岁时随后的适应性、行为或情绪以及神经发育障碍结局的关联。

设计、设置和受试者：抗癫痫药物的孕产妇结局和神经发育影响 (MONEAD) 研究是一项前瞻性观察性队列研究，在美国 20 个癫痫中心进行。2012 年 12 月 19 日至 2016 年 1 月 13 日共招募了 456 名患有癫痫或非癫痫的孕妇。对入组妇女的子女在 2 岁、3 岁、4.5 岁和 6 岁时进行正式评估。统计分析于 2022 年 8 月至 2023 年 5 月进行。

暴露：暴露包括母亲的癫痫状况以及母亲在妊娠晚期的 ASM 血药浓度（对于患有癫痫的女性的孩子）。无论 ASM 方案如何，癫痫女性都被纳入。主要结局和措施：主要结局是 4.5 岁儿童的适应性行为评估系统第三版（ABAS-3）一般适应性综合（GAC）评分。比较了癫痫妇女和无癫痫妇女的儿童，并评估了 ASM 暴露与暴露儿童结局的关联。次要结局涉及对其他相关措施的类似分析。结果：初步分析包括 302 例癫痫女性儿童（143 名男孩 [47.4%]）和 84 名非癫痫女性儿童（45 名男孩 [53.6%]）。癫痫女性儿童和非癫痫女性儿童的总体适应功能（4.5 年 ABAS-3 GAC 评分）无显著差异（参数估计 [PE], 0.4 [95% CI, -2.5, 3.4]; $P = .77$ ）。然而，在调整后的分析中，随着妊娠晚期最大 ASM 血浓度的增加，功能显著下降（PE, -7.8 [95%CI, -12.6 至 -3.1]; $P = .001$ ）。左乙拉西坦的功能下降很明显（PE, -18.9 [95% CI, -26.8 至 -10.9]; $P < .001$ ）和拉莫三嗪（PE, -12.0 [95% CI, -23.7 至 -0.3]; $P = .04$ ），样本量大到足以进行分析的 ASM。结果与妊娠晚期最大日剂量相似。结论及相关性：本研究表明，服用常用 ASM 的癫痫女性儿童的适应性功能与非癫痫女性儿童的适应性功能无显著差异，但 ASM 与功能存在暴露依赖性关联。因此，建议在适当的时候对癫痫女性及其后代进行精神或心理筛查和转诊。需要更多的研究来证实这些发现。

22. 清醒开颅术和病变切除术功能性脑图谱绘制后的术后早期癫痫发作

Early Postoperative Seizures Following Awake Craniotomy and Functional Brain Mapping for Lesionectomy

World Neurosurg. 2024 Jan;181:e732-e742.

DOI: 10.1016/j.wneu.2023.10.119.

Brin E Freund, Anteneh M Feyissa, Aafreen Khan, Erik H Middlebrooks, Sanjeet S Grewal, David Sabsevitz, Wendy J Sherman, Alfredo Quiñones-Hinojosa, William O Tatum

目的：清醒开颅术联合皮质电图（ECoG）和直接电刺激（DES）促进病灶切除术，同时避免不良反应。术后早期癫痫发作（EPS）发生在手术后 7 天内，可导致发病。然而，清醒开颅手术后 EPS 的危险因素（包括临床和 ECoG 数据）尚不明确。方法：回顾性研究清醒开颅手术后 EPS 的发生率和危险因素，并报告 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日的短期结局。结果：我们纳入 138 例患者（56 例女性），接受 142 次清醒开颅手术，平均年龄分别为 50.78 岁 ± 15.97 岁。88 例（63.7%）患者术前有接受抗癫痫药物（ASM）治疗的肿瘤相关性癫痫病史，12 例（13.6%）患者有耐药性。所有其他患者（36.3%）在围手术期接受左乙拉西坦 ASM 预防，并持续 14 天。相同数量的病例（71 个）分别使用新型圆形网格或带状电极进行 ECoG。术中癫痫发作 31 例（21.8%），EPS 16 例（11.3%）。术后早期神经影像学急性异常（ $P = 0.01$ ）、蛛网膜下腔出血（ $P = 0.01$ ）、年轻（ $P = 0.01$ ）和术后持续性神经功能缺损（ $P = 0.013$ ）与 EPS 相关。在多变量分析中，神经影像学的急性异常仍然显著。EPS 在住院和早期门诊随访期间的结局更差。结论：我们报告了使用 ECoG 和临床特征预测 EPS 的新发现，包括急性围手术期脑损伤、持续性术后缺陷和年轻。鉴于 EPS 的结局较差，EPS 的临床指标应提醒临床医生可能需要术后早期脑电图监测和围手术期 ASM 调整。

23. 辅助治疗期间伴随抗惊厥药物负荷的减少：对 3 期、多中心、开放标签研究 的一部分患者的事后分析

Reductions in concomitant antiseizure medication drug load during adjunctive cenobamate therapy: Post-hoc analysis of a subset of patients from a phase 3, multicenter, open-label study

Epilepsy Res. 2024 Jan 22;200:107306.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107306.

Sami Aboumatar, Louis Ferrari, Sean Stern, Clarence T Wade, Mindl Weingarten, Gregory S Connor, William E Rosenfeld

目的:许多癫痫患者需要多药联合治疗,这增加了他们的抗癫痫药物(ASM)的药物负荷,这一措施考虑了患者正在服用的所有 ASM 的剂量。在开放标签、3 期研究的一个子集中,我们事后评估了添加 cenobamate 后伴随的 ASM 药物负荷的变化。

方法:纳入 18 ~ 70 岁局灶性发作未控制且服用 1 ~ 3 次 ASMs 的患者。同时使用的 ASM 总药物负荷(不包括 cenobamate)的计算方法是:患者使用每种 ASM 的处方剂量除以其根据世界卫生组织规定的日剂量,然后将这些比值相加。在截至 24 个月的每 3 个月间隔期间,我们通过总 ASM 药物负荷和类别特异性 ASM 药物负荷来测量合并 ASM 药物负荷相对于基线的变化。感兴趣的亚组包括:老年人(65-70 岁),既往接受过与癫痫相关的手术 vs 无,基线发作频率 < 3 次/28 天 vs ≥ 3 次/28 天。

结果:本研究获得了 240 例患者的数据(平均年龄 41.8 岁,平均基线药物负荷 3.57)。cenobamate 启动后,ASM 平均药物负荷在第 12 个月和第 24 个月分别减少了 29.4%和 31.8%。所有评估的 ASM 药物类别均出现了减少,其中苯二氮草类药物的降幅最大(第 24 个月时为 55.2%)。在第 24 个月时,各评估亚组的合并 ASM 药物负荷降幅超过 30%。在 24 个月期间,在合并 ASM 药物负荷相对于基线下降数值较低(-0.25 ~ <0)、中(-0.59 ~ -0.25)或高(-3.3 ~ -0.59)的患者中,分别有 89.3%、86.4%和 90.6%的患者维持 ≥ 50% 应答,而在药物负荷无变化的患者中,维持 ≥ 50% 应答的比例为 86.0%。在合并 ASM 药物负荷低、中或高降幅的患者中,80.7%、84.3%和 70.0%维持 100% 应答,而在合并 ASM 药物负荷无变化的患者中,维持 100% 应答的比例为 82.0%。

结论:在治疗 1 年和 2 年期间,加用 cenobamate 可降低 ASM 的平均伴随药物负荷。降低与 ASM 药物类别、患者年龄或癫痫疾病特征无关,并且不影响缓解率的维持。

24. WRAPPER 研究：吡仑帕奈辅助治疗香港 耐药性癫痫患者的真实世界有效性和耐受性

WRAPPER study: Real-world effectiveness and tolerability of adjunctive perampanel for people with drug-resistant epilepsy in Hong Kong

Observational Study. 2024 Feb;9(1):345-354.

DOI: 10.1002/epi4.12882.

Charlie C H Chan , Ho Wan Leung

目的： 威尔斯亲王医院（PWH）对耐药性癫痫（DRE）患者接受 PERampanel（WRAPPER）研究的真实世界分析评估了辅助吡仑帕奈对接受 PWH 的 DRE 患者的有效性和耐受性。

方法： 这是一项前瞻性单中心真实世界观察性研究，涉及 2016 年 7 月至 2021 年 6 月期间的 70 名 DRE 患者。在 16 周的初始研究期后进行的事后分析评估了长达 52 周的延长期的结果。

结果： 16 周后，吡仑帕奈的中位剂量为 2 mg（IQR 24 mg）。16、26 和 52 周时，50% 的反应率为 40.0%、41.5% 和 48.7%。在 16、26 和 52 周时，无癫痫发作率分别为 12.9%、20.7% 和 25.6%。每月癫痫发作频率从基线时的 3.0（IQR 3.0-6.6）降低到 16 周时的 2.0（IQR 2.0-6.0, $p = 0.005$ ）；26 周时为 2.0（IQR 2.0-5.0, $p = 0.01$ ）；52 周时为 2.0（IQR 0.0-4.0, $p = 0.018$ ）。高龄预测有 50% 的应答者（OR 1.08, 95%CI 1.01-1.14, $p = 0.048$ ）。在 16 周时，51.4%（36/70）的患者出现治疗中出现的不良反应（TEAE）。最常见的是癫痫发作加重，占 35.7%（25/70），其次是疲劳，占 15.7%（11/70）。NPI-12 和 ZBI 评分表明吡仑帕奈的神经精神症状没有增加。

意义： 低剂量 2-4 mg 吡仑帕奈辅助治疗 DRE 患者，在香港三级中心的真实环境中，癫痫发作减少明显改善，无明显的神经精神不良反应，并且随着年龄的增长具有更好的抗癫痫效果。

通俗易懂的总结： 这项来自香港的真实世界研究发现，低剂量吡仑帕奈对耐药性癫痫患者有效且可耐受。此外，吡仑帕奈还可能随着年龄的增长而更有效。

25. 进行性肌阵挛性癫痫作为 NGLY1 相关先天性糖基化障碍的扩展表型：病例报告和文献综述

Progressive myoclonic epilepsy as an expanding phenotype of NGLY1-associated congenital deglycosylation disorder: A case report and review of the literature

Eur J Med Genet. 2024 Feb;67:104895.

DOI: 10.1016/j.ejmg.2023.104895.

Yuri Sonoda, Atsushi Fujita, Michiko Torio, Takahiko Mukaino, Ayumi Sakata, Masaru Matsukura, Kousuke Yonemoto, Ken Hatae, Yuko Ichimiya, Pin Fee Chong, Masayuki Ochiai, Yoshinao Wada, Machiko Kadoya, Nobuhiko Okamoto, Yoshiko Murakami, Tadashi Suzuki, Noriko Isobe, Hiroshi Shigeto, Naomichi Matsumoto, Yasunari Sakai, Shouichi Ohga

简介： NGLY1 相关先天性去糖基化障碍（CDDG1: OMIM #615273）是一种罕见的常染色体隐性遗传病，由内质网降解糖蛋白的功能障碍引起。已在 CDDG1 患者中记录了神经认知功能障碍；然而，受影响个体的表型恶化仍然难以捉摸。

病例介绍：一名精神运动发育迟缓的日本男孩从 5 岁开始出现共济失调，从 12 岁开始出现肌阵挛性癫痫发作。食欲不振、运动和认知能力下降在 12 岁时变得明显。电生理学研究发现肌阵挛性癫痫发作时有阵发性放电和巨大的躯体感觉诱发电位。吡仑帕奈可有效控制肌阵挛性癫痫发作。外显子组测序显示，患者携带 NGLY1，NM_018297.4: c.857G>A 和 c.-17_12del 的复合杂合变异，分别遗传自母亲和父亲。一项文献综述证实，在 28.5% 的癫痫患者中观察到肌阵挛性癫痫发作。没有其他患者出现进行性肌阵挛性癫痫或认知能力下降与 NGLY1 功能丧失变异相关。结论：我们的数据提供了一组 CDDG1 患者在长期临床病程中表现出缓慢进展性肌阵挛性癫痫和认知能力下降的证据。

26. 心面皮肤综合征中的癫痫：临床负担和对抗癫痫药物的反应

Epilepsy in cardiofaciocutaneous syndrome: Clinical burden and response to anti-seizure medication

Am J Med Genet A. 2024 Feb;194(2):301-310.

DOI: 10.1002/ajmg.a.63428.

Daniel L Kenney-Jung, Josue E Collazo-Lopez, Dante J Rogers, Ryan Shanley, Abigail L Zatkalik, Ashley E Whitmarsh, Amy E Roberts, Martin Zenker, Elizabeth I Pierpont

难治性癫痫是心面皮肤综合征（CFCS）最严重的并发症之一，CFCS 是一种由 RAS-MAPK 信号通路中的种系变异引起的罕见疾病。本研究分析了多国 CFCS 队列中癫痫的临床特征和对抗癫痫药物（ASM）的反应。一项护理人员调查提供了有关癫痫发作史、ASM 和其他治疗方法的使用、不良反应、护理人员对治疗反应的看法以及 CFCS 患者神经系统疾病负担影响的数据。对 138 份调查回复的结果与分子遗传学结果和神经学记录进行了定量分析。CFCS 对癫痫患者的疾病负担影响更高（n = 74/138），尤其是那些癫痫发作表现更严重的患者。奥卡西平是一种钠通道阻滞剂，其癫痫发作控制效果最好，不良反应相对较少。最常用的 ASM 左乙拉西坦表现出相对较差的癫痫发作控制。对于具有 BRAF 和 MAP2K1 基因变异的个体，ASM 疗效通常相似。尽管使用了多种 ASM，但癫痫发作控制不佳的 CFCS 患者比例很高，这凸显了大量未满足的治疗需求。ASM 疗效的前瞻性研究和减弱 RAS-MAPK 信号转导疗法的临床试验可能会改善临床管理途径。

27. 墨西哥的多中心癫痫登记处

A multicentre epilepsy registry in Mexico

Rev Neurol. 2024 Jan 1;78(1):9-15.

DOI: 10.33588/rn.7801.2023296.

J C Reséndiz-Aparicio, M Ruiz-García, E Castro-Martínez

简介：2021 年 3 月至 2022 年 12 月，墨西哥国家癫痫登记处在优先癫痫计划“PPE”的公立医院进行，目的是描述我们儿科和成人人群的现状。患者和方法：观察性、横断面、多中心研究。根据 2017 年国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy, ILAE）的分类，我们使用了一个数据库。包括所有年

龄段的患者，根据实际临床定义 ILAE 2014 诊断为癫痫。结果：我们登记了 10,852 例患者，5,495 例男性（50.6%）和 5,357 例女性（49.4%）。癫痫家族史 1714 例（15.8%），热性惊厥 987 例（9.1%）。癫痫发作类型：5,542 例（51.1%）为局灶性发作，其中 1,889 例（34.1%）发展为双侧强直阵挛发作；全身发病 4,861 例（44.8%），未知 33 例（3.1%）和未分类 115 例（1.1%）。近半数病因不明，40%为结构性脑病，其中缺氧缺血性脑病最常见（21.6%），脑囊尾蚴病为 1%。合并症见于 6,326 例患者（58.3%）。96.4%的患者使用抗癫痫药物（ASM），主要是丙戊酸盐。癫痫持续状态见于 1,383 例（12.7%），耐药性癫痫占 18.9%。准临床研究：79.3% 的患者至少接受一次脑电图检查，76.9% 的患者进行神经影像学检查。癫痫手术发生于 275 例（2.5%）。结论：尽管泛美卫生组织在其癫痫战略和行动计划中做出了努力，但诊断技术和 ASM 供应仍然滞后。

28. 儿童和学校表现中的癫痫：一项全国性的队列研究

Epilepsy in childhood and school performance: a nation-wide cohort study

Brain. 2024 Feb 1;147(2):532-541.

DOI: 10.1093/brain/awad382.

Julie W Dreier, Betina B Trabjerg, Oleguer Plana-Ripoll, Niels Skipper, Esben Agerbo, Chris Cotsapas, Anne T Berg, Jakob Christensen

儿童癫痫与学习成绩差有关，但缺乏大规模的研究。在这项针对学龄儿童的全国性研究中，我们根据表型和特征在标准化测试中检查了儿童癫痫与学校表现之间的关联。我们对在 2010 年至 2019 年期间参加丹麦国家学校考试计划的丹麦出生儿童（1997-2009）进行了一项基于注册的匹配队列研究。我们使用人口和健康登记册来识别患有癫痫的儿童，以及随机抽样的性别和年龄匹配的没有癫痫的参考队列（比例为 1:10）。基于规范的语言和数学考试成绩反映成绩，作为全国分数分布（1-100 分档）的百分位数，用于评估学业成绩。使用线性回归模型估计癫痫患儿和非癫痫患儿之间平均标准化分数的调整差异。在参与学校测试计划的 582 840 名儿童中，我们确定了 4659 名（0.8%）癫痫儿童（52.8%为男性）和 46 590 名匹配的参考儿童。癫痫发作的中位年龄为 7.5 岁（四分位距：4.0-10.6）。儿童癫痫与总体较差的学校表现相关（平均分 = 48.2 vs 参考文献 = 56.7;校正差异 = -6.7,95% CI: -7.4 至 -6.0），并且在所有癫痫亚组中发现表现较差，包括 3534 名无并发症癫痫患儿（即没有其他预先存在的神经或智力障碍，也没有确定癫痫的可能原因;调整后的差异 = -6.0, 95% CI: -6.8 至 -5.2）。未观察到性别、年龄或受试者的重大差异，但在测试时使用抗惊厥药物的儿童（例如丙戊酸单药治疗，校正差异 = -9.3,95% CI: -11.5 至 -7.0 和拉莫三嗪单药治疗，校正差异 = -13.1,95% CI: -15.0 至 -11.3）和患有精神合并症的儿童，尤其是伴有智力障碍共病的癫痫（校正差异 = -27.0, 95% CI: -30.0 至 -23.9）和伴有注意力缺陷/多动障碍共病的癫痫（校正差异 = -15.7,95% CI: -19.0 至 -12.4）。癫痫患儿的评分显著低于未受影响的兄弟姐妹（校正差异 = -6.2,95% CI: -7.1 至 -5.4）。总之，儿童癫痫与整个学校教育期间的学习成绩受损有关，这表明即使癫痫患儿没有其他合并症并且癫痫似乎得到良好管理，也普遍需要对癫痫患儿的教育支持。

29. 唐氏综合征 (DS) 癫痫持续状态的诊断和治疗: 病例报告和系统文献综述

Diagnosis and treatment of status epilepticus in Down Syndrome (DS): A case report and systematic literature review

Seizure. 2024 Jan;114:90-95.

DOI: 10.1016/j.seizure.2023.11.009.

Clarissa Corniello, Fedele Dono, Giacomo Evangelista, Astrid Thomas, Marco Onofrj, Stefano L Sensi

简介: 癫痫是唐氏综合症 (DS) 患者最常见的神经系统合并症之一。年轻患者和成人受影响最大, 后者大多表现出标记为“迟发性肌阵挛性癫痫” (LOMEDS) 的表型。癫痫持续状态 (SE) 是癫痫患者中一种危及生命的并发症。在这项研究中, 我们描述了一名诊断为 LOMEDS 的患者的非惊厥性 SE (NCSE) 病例。我们还对唐氏综合征患者 SE 诊断和治疗的文献进行了系统评价。

方法: 描述诊断为 NCSE 的 DS 患者的临床和人口统计学特征。系统文献检索剖析了唐氏综合征患者 SE 的诊断和治疗管理。使用了以下数据库: PubMed、EMBASE 和 Google Scholar。

结果: 已发现 5 例 DS 个体 (4 例来自过去的文献 + 1 例新病例报告) 患有 SE。SE 发病的中位年龄为 42 岁 (IQR: 21-60.5 岁)。最常见的 SE 类型是肌阵挛 SE (MSE), 其次是 NCSE。描述了两例急性症状性病因而, 而其他方面则报告了进行性症状性病因而。2 例患者可获得 Ictal 脑电图记录信息, 这些患者显示全身棘波和多棘波和波放电。在 3 例病例中, SE 接受静脉注射抗癫痫药物治疗, 结果完全消退。

结论: SE 可能是唐氏综合征患者的一种罕见并发症。尽管由于缺乏证据, 可能无法得出明确的结论, 但丙戊酸治疗似乎有效, 尤其是在 MSE 中。NCSE 管理更具挑战性。它需要低剂量的麻醉剂, 由于并发症发生率高, 应谨慎使用。

30. 患有癫痫的育龄妇女补充叶酸: 与抗癫痫药物的类型或数量无关

Folic acid supplementation in women of childbearing age with epilepsy: No association with type or number of antiepileptic drugs

Birth Defects Res. 2024 Jan;116(1):e2283.

DOI: 10.1002/bdr2.2283.

Revital Gandelman-Marton, Jacques Theitler

背景: 二十多年来, 建议患有癫痫的育龄妇女每天补充叶酸 (FA)。该建议基于以下证据表明, 在受孕前和妊娠期间给予 FA 可以降低普通人群胎儿畸形的风险, 改善认知发育, 并降低在子宫内暴露于抗癫痫药物 (AED) 的儿童出现自闭症特征的风险。目的: 探讨非妊娠育龄癫痫患者 FA 补充率及其与 AED 类型和数量的关系。方法: 我们回顾性回顾了 10 年期间 (2012-2021 年) 首次就诊于我们门诊癫痫诊所 (Shamir-Assaf Harofeh Medical Center, Zerifin, Israel) 的所有女性的计算机化数据库和病历。结果: 282 例

接受 AED 治疗的非育龄期癫痫女性中，只有 61 例（22%）接受了 FA 补充。92 例（33%）女性接受了 AED 多联疗法，41 例（15%）接受了丙戊酸单药治疗或多药治疗。 ≤ 40 岁女性的 FA 补充率高于 >40 岁（25% 对 8.5%）（ $p = .004$ ）。FA 补充剂与 AED 类型或数量之间没有相关性。

结论：FA 补充率低，且不受 AED 治疗的影响。应实施针对患者和医生的干预措施，以提高 FA 处方和患者依从性。

31. 拉莫三嗪治疗儿童癫痫的参考范围：系统评价

The reference range of lamotrigine in the treatment of epilepsy in children: a systematic review

Eur J Clin Pharmacol. 2024 Jan;80(1):1-10.

DOI: 10.1007/s00228-023-03562-9.

Jingjing Chen, Liang Huang, Linan Zeng, Zhimei Jiang, Meiping Xiong, Zhi-Jun Jia, Guo Cheng, Liyan Miao, Limei Zhao, Lingli Zhang

目的:本研究旨在探讨拉莫三嗪治疗儿童癫痫的参考值范围。方法:检索 PubMed、Ovid-Embase、The Cochrane Library、中国知网、万方数据知识服务平台和维普数据库，检索时限均为建库至 2022 年 1 月。纳入估算拉莫三嗪治疗儿童癫痫参考范围的 RCT、队列研究、病例对照研究、横断面研究。提取的数据包括基本信息、统计方法、数据类型和参考范围结果。对其进行描述性分析。结果:共纳入 8 篇文献并估算了参考范围，均基于疗效数据和/或浓度数据计算。采用 ROC 曲线、浓度-效应曲线、均数 \pm 标准差、95%可信区间和百分位数等统计学方法进行分析。拉莫三嗪单药治疗的下限范围为 2.06 ~ 3.99 mg/L，上限范围为 8.43 ~ 9.08 mg/L，基本一致。拉莫三嗪联用丙戊酸钠的下限为 2.00 ~ 8.00 mg/L，上限为 11.50 mg/L;拉莫三嗪联用其他抗癫痫药物的下限为 1.00 ~ 3.09 mg/L，上限为 5.90 ~ 16.24 mg/L，提示不一致。结论:已有多项研究估算了拉莫三嗪治疗儿童癫痫的参考范围，但存在争议，尚无研究基于安全性数据确定该范围的上限。为了建立最佳的参考范围，需要进一步的高质量研究，同时考虑疗效和安全性数据。

32. 婴儿痉挛症的治疗方式：临床实践中的当前考虑因素和不断发展的策略

Treatment modalities for infantile spasms: current considerations and evolving strategies in clinical practice

Neurol Sci. 2024 Feb;45(2):507-514.

DOI: 10.1007/s10072-023-07078-z.

Payton P Hollenshead, Corrie N Jackson, Jordan V Cross, Taylor E Witten, Ahmed I Anwar, Shahab Ahmadzadeh, Sahar Shekoohi, Alan D Kaye

婴儿痉挛症，新归类为婴儿癫痫性痉挛综合征（IESS），发生在 2 岁以下儿童中，表现为颈部、躯干和四肢肌肉组织的短暂、对称收缩。当婴儿痉挛症伴有脑电图（EEG）和发育倒退时伴有高度节律失常时，称为 West 综合征。这种疾病没有普遍接受的主要治疗方法，但一些选择包括合成促肾上腺皮质激素（ACTH）、

储存促肾上腺皮质激素注射液 (RCI/Acthar Gel)、皮质类固醇、丙戊酸、氨己烯酸和手术。如果没有有效的治疗, 婴儿痉挛症会导致精神运动发育和/或认知和行为功能受损。在美国, ACTH 是 ACTH, 与长期停止婴儿痉挛症的高效和低成本有关。Acthar Gel 是一种储存促肾上腺皮质激素肌肉注射剂, 于 2010 年获得 FDA 批准用于治疗 IESS。尽管人们认为 ACTH、Acthar Gel 和皮质类固醇都通过负反馈途径减少促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 的释放, 但它们的安全性和有效性各不相同。氨己烯酸和丙戊酸都是抗癫痫药物, 通过增加中枢神经系统中的 GABA 浓度和降低兴奋活性起作用。与其他治疗方式相比, Acthar Gel 已被证明具有卓越的疗效和减少的副作用。

33. ATN1 相关的婴儿发育和癫痫性脑病对生酮饮食有反应

ATN1-related infantile developmental and epileptic encephalopathy responding to Ketogenic diet

Seizure. 2024 Jan 19:117:1-5.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.01.012.

Yi Xie, Tangfeng Su, Yan Liu, Sanqing Xu

背景: 研究表明基因 ATN1 与核受体信号传导有关。它在进化上保守的富含组氨酸的基序中的突变可能导致 CHEDDA, CHEDDA 是先天性肌张力减退、癫痫、发育迟缓和指畸形的缩写, 这是一种最近发现的神经发育综合征, 可能演变为发育和癫痫性脑病 (DEE)。截至目前, 已报告的病例不到 20 例, 其临床特征和治疗值得深入探讨。方法: 分析 CHEDDA 和 DEE 患儿的临床特征和遗传资料, 该婴儿携带经三重全外显子组测序鉴定的从头 ATN1 变异。在文献中回顾了具有这种神经发育综合征和癫痫发作的相似患者。结果: 携带 ATN1 新发错义突变的婴儿 (c.3155A>C; p.His1052Pro) 具有 CHEDDA 的几乎所有特征, 并表现为耐药性癫痫性痉挛, 与先前报道的一例相同基因变异的病例不同, 表现出较轻的癫痫发作, 易于控制。我们进一步回顾了文献中 11 例 CHEDDA 癫痫发作患者, 并比较了 CHEDDA 患者脑结构异常与难治性癫痫发病率的相关性。幸运的是, 这名患者的癫痫发作在给予生酮饮食 (KD) 后显着减少。结论: CHEDDA 患者即使携带相同的突变热点, 在癫痫严重程度和耐药性方面也存在显著的表型差异。对于 ATN1 相关难治性癫痫, 应推荐生酮饮食和其他治疗方法 (如托吡酯), 因为它们对阳离子-氯化物协同转运蛋白的表达和细胞超极化的调节。

34. 辅助治疗期间伴随抗惊厥药物负荷的减少: 对 3 期、多中心、开放标签研究的一部分患者的事后分析

Reductions in concomitant antiseizure medication drug load during adjunctive cenobamate therapy: Post-hoc analysis of a subset of patients from a phase 3, multicenter, open-label study

Epilepsy Res. 2024 Jan 22:200:107306.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107306.

Sami Aboumatar, Louis Ferrari, Sean Stern, Clarence T Wade, Mindl Weingarten, Gregory S Connor, William E Rosenfeld

目的:许多癫痫患者需要多药联合治疗,这增加了他们的抗癫痫药物(ASM)的药物负荷,这一措施考虑了患者正在服用的所有 ASM 的剂量。在开放标签、3 期研究的一个子集中,我们事后评估了添加 cenobamate 后伴随的 ASM 药物负荷的变化。方法:纳入 18 ~ 70 岁局灶性发作未控制且服用 1 ~ 3 次 ASMs 的患者。同时使用的 ASM 总药物负荷(不包括 cenobamate)的计算方法是:患者使用每种 ASM 的处方剂量除以其根据世界卫生组织规定的日剂量,然后将这些比值相加。在截至 24 个月的每 3 个月间隔期间,我们通过总 ASM 药物负荷和类别特异性 ASM 药物负荷来测量合并 ASM 药物负荷相对于基线的变化。感兴趣的亚组包括:老年人(65-70 岁),既往接受过与癫痫相关的手术 vs 无,基线发作频率 < 3 次/28 天 vs ≥ 3 次/28 天。结果:本研究获得了 240 例患者的数据(平均年龄 41.8 岁,平均基线药物负荷 3.57)。cenobamate 启动后,ASM 平均药物负荷在第 12 个月和第 24 个月分别减少了 29.4% 和 31.8%。所有评估的 ASM 药物类别均出现了减少,其中苯二氮草类药物的降幅最大(第 24 个月时为 55.2%)。在第 24 个月时,各评估亚组的合并 ASM 药物负荷降幅超过 30%。在 24 个月期间,在合并 ASM 药物负荷相对于基线下降数值较低(-0.25 ~ < 0)、中(-0.59 ~ -0.25)或高(-3.3 ~ -0.59)的患者中,分别有 89.3%、86.4% 和 90.6% 的患者维持 ≥ 50% 应答,而在药物负荷无变化的患者中,维持 ≥ 50% 应答的比例为 86.0%。在合并 ASM 药物负荷低、中或高降幅的患者中,80.7%、84.3% 和 70.0% 维持 100% 应答,而在合并 ASM 药物负荷无变化的患者中,维持 100% 应答的比例为 82.0%。结论:在治疗 1 年和 2 年期间,加用 cenobamate 可降低 ASM 的平均伴随药物负荷。降低与 ASM 药物类别、患者年龄或癫痫疾病特征无关,并且不影响缓解率的维持。

35. 迷走神经刺激治疗儿童耐药性癫痫-文献综述

Vagus Nerve Stimulation Therapy for Drug-Resistant Epilepsy in Children-A Literature Review

J Clin Med. 2024 Jan 29;13(3):780.

DOI: 10.3390/jcm13030780.

Mitsumasa Fukuda, Takeshi Matsuo, So Fujimoto, Hirofumi Kashii, Ai Hoshino, Akihiko Ishiyama, Satoko Kumada

迷走神经刺激 (VNS) 是一种治疗耐药性癫痫 (DRE) 的姑息性治疗方法,已经使用了二十多年。VNS 抑制癫痫发作,预防情绪障碍,改善认知功能和睡眠质量,这是与控制癫痫发作相关的平行效果。VNS 的癫痫发作抑制率每月增加至每年,副作用的发生率随着时间的推移而降低。这种方法可有效治疗儿童和成人的 DRE,例如与结节性硬化症相关的癫痫、Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征。据报道,在儿童中,癫痫发作在开始 VNS 后约 8 年减少了 >70%,据报道 50% 的反应率约为 70%。VNS 调节刺激并具有多个有用的系统,包括使用磁铁抑制自我癫痫发作、使用自动癫痫发作检测系统进行额外刺激、白天和黑夜的不同刺激设置以及减少医院就诊的自动刺激调整系统。VNS 可抑制癫痫发作,并对 DRE 患儿产生有益的行为影响。本文就 VNS 系统、治疗机制、特异性刺激调整方法、抗癫痫作用等临床疗效等临床疗效进行综述。

36. 电背根神经节刺激 (DRGS) 治疗难治性带状疱疹后遗神经痛

Electrical dorsal root ganglion stimulation (DRGS) for the treatment of refractory postherpetic neuralgia

Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko. 2024;88(1):21-27.

DOI: 10.17116/neiro20248801121.

E D Isagulyan, D E Semenov, A A Polushkin, S V Asriants, E V Sergeenko, K S Aslakhanova, A A Tomsky

带状疱疹后遗神经痛 (PHN) 是带状疱疹的一种罕见并发症, 其特征是长时间和难以忍受的疼痛。PHN 的传统治疗方法, 如镇痛药、抗惊厥药和抗抑郁药, 并不总是能带来预期的结果。一种引起科学界关注的有前途的替代方案是背根神经节刺激 (DRGS)。该方法侧重于有针对性和精确地针对疼痛源, 为 PHN 的治疗提供了新的有效性。

目的: 回顾性分析难治性 PHN 患者植入刺激脊髓神经节的永久性装置的技术和结果。

材料和方法: 该研究于 2018 年至 2020 年期间对 7 例难治性 PHN 患者 (5 例男性, 2 例女性) 进行。患者的年龄从 57 岁到 84 岁不等 (平均年龄 74 ± 8.4 岁)。所有患者均植入波士顿系统 (Precision 或 Spectra 版本)。刺激参数: 脉冲宽度 - 120-210 μs , 频率 - 30-130 Hz, 振幅在感觉异常出现的下限, 并可能随着疼痛的增加而增加, 最高可达 5 mA。电极的位置取决于疼痛的位置。所有系统均在 X 射线引导下植入。结果: 随访观察时间超过 2.5 年。治疗一年后的平均疼痛强度在视觉模拟量表 (VAS) 上为 3.42 ± 2.45 分 (强度与基线相比下降了 62.3%)。在 3 例 (42.8%) 患者中, 结果被我们描述为“优秀” (根据 VAS 的强度降低 75% 或更多), 在 1 例 (14.2%) 中 - 为“良好” (根据 VAS 的强度降低 50-74%), 在 1 例 (14.2%) 中 - 为“中度” (VAS 强度降低 25-49%, 2 例 (28.5%) 为“不满意” (VAS 强度下降不到 25%, 或发生术后并发症)。

结论: 鉴于 PHN 的复杂性, 使用背神经节刺激似乎是一种有前途的创新治疗方法。需要进一步的研究将该技术引入临床实践, 以治疗患有 PHN 的患者。

37. 南非脊髓损伤背景下的止痛药滥用

Pain medication misuse in the South African spinal cord injury context

Health SA. 2024 Jan 31:29:2377.

DOI: 10.4102/hsag.v29i0.2377.

Mokgadi K Mashola, Elzette Korkie, Diphale J Mothabeng

背景: 脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 后的疼痛是一种令人衰弱的疾病, 尽管有药物干预, 疼痛仍然难以治疗。在脊髓损伤 (PWSCI) 人群中, 疼痛药物滥用 (PMM) 及其相关的个体因素很少。目的: 探讨 PWSCI 的 PMM 及其相关因素。环境: 南非患有脊髓损伤的社区手动轮椅使用者的家庭。

方法:连续抽样社区 PWSCI 患者(n = 122), 使用疼痛药物问卷(PMQ)确定 PMM。采用 SPSS v27 进行描述性统计、Fisher 精确检验、独立样本 t 检验和简单线性回归分析。在 0.05 显著性水平进行检验。

结果:85%的病人自诉有疼痛, 48.1%的病人使用止痛药物。使用止痛药者中有 44%得分 ≥ 30 分, 表明存在严重异常用药行为。阿片类药物主要用于神经病理性疼痛, 并与抗惊厥药、非甾体抗炎药等其他类型药物联用(44.0%)。疼痛的严重程度和疼痛药物的类型被发现是 PMM 的预测因子($p < 0.01$)。

结论:SCI 后疼痛难以缓解, 且 PMM 风险高, 可能导致长期不良反应、依赖或过量。

贡献:本研究表明, 在给 PWSCI 患者开止痛药(尤其是阿片类药物)前, 需要评估潜在的依赖风险。

38. SETD1B 新突变导致的智力低下、癫痫发作和语言发育迟缓: 3 例病例报告

Mental retardation, seizures and language delay caused by new SETD1B mutations: Three case reports

World J Clin Cases. 2024 Jan 16;12(2):383-391.

DOI: 10.12998/wjcc.v12.i2.383.

Le Ding, Li-Wan Wei, Tai-Song Li, Jing Chen

背景: SETD1B 基因有助于人类智力和神经发育。在最近的研究中, SETD1B 基因的突变与神经发育障碍、癫痫发作和语言发育迟缓有关。病例摘要: 本研究旨在分析 3 例因 SETD1B 基因新突变导致的智力低下、癫痫和语言发育迟缓患者的临床表现及治疗。选取 3 例有这些症状的个体, 分析其临床症状、基因检测结果和治疗情况。本文讨论了 SETD1B 基因突变对患者的影响, 并概述了治疗方法。3 例患者 (2 女 1 男, 年龄分别为 8 岁、4 岁和 1 岁) 均表现为精神运动迟缓、注意力缺陷和多动障碍, 其中 2 例为癫痫。用三聚丙戊酸钠进行抗癫痫治疗阻止了受影响儿童的癫痫发作, 尽管智力发育仍然有些延迟。全外显子组测序显示所有患者的 SETD1B 基因都有新的突变, 特别是 c.5473C>T (p.Arg1825trp)、c.4120C>T (p.Gln1374*, 593)、c.14_15insC (p.His5Hisfs*33)。结论: SETD1B 基因突变可引起智力低下, 伴有癫痫发作和语言发育迟缓。虽然确切的机制尚不完全清楚, 但药物治疗、康复训练和家庭支持等干预措施可以帮助患者控制症状并提高生活质量。此外, 基因检测为医疗保健提供者提供更精确的诊断和治疗指导, 告知家庭遗传疾病风险, 并有助于了解疾病发病机制和药物研发。

39. 2020 年 1 月至 2023 年 3 月中国某三甲医院患者抗癫痫药物与美罗培南药物相互作用的前瞻性研究

A prospective study of drug-drug interaction between antiepileptic drugs and meropenem in patients in a tertiary hospital in China from January 2020 to March 2023

Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2024 Jan;28(2):516-524.

DOI: 10.26355/eurrev_202401_35049.

Q Yu, S-H Zhan, H-Q Lu, J Zhao, Y Jin

目的：探讨不同抗癫痫药（AEDs）与美罗培南（MEPM）在临床治疗中的最小相互作用。

患者及方法：对 2020 年 1 月至 2023 年 3 月在神经内科登记的 91 例患者进行临床试验的数据进行测量和观察。进行了自我对照研究，以监测使用 MEPM 前后丙戊酸（VPA）、卡马西平（CBZ）和左旋替拉西坦（LEV）的谷浓度。还监测了肝肾功能的相关指标。

结果：MEPM 使用后 24 ± 12 h 血清 VPA 谷浓度为 $36.258.22 \mu\text{g/ml}$ ， 96 ± 12 h 血清 VPA 谷浓度为 $34.99 \pm 11.17 \mu\text{g/ml}$ ；差异显著（ $P < 0.05$ ）。使用 MEPM 后（ 96 ± 12 小时）也发现 CBZ 谷浓度降低，而 LEV 谷浓度不受影响。仅在 VPA 组中发现肝损伤率增加（ $\chi^2 = 8.744$ ， $p < 0.05$ ）和肾损伤率降低（ $\chi^2 = 5.393$ ， $p < 0.05$ ）。

结论：VPA 与 MEPM 的相互作用降低了血清 VPA 浓度，增加了肝损伤率，降低了肾损伤率。此外，MEPM 和 CBZ 的联合给药降低了血清 CBZ 浓度。临床医生应意识到这种潜在的相互作用，并密切监测相关的生化指标和癫痫发作次数。

40. 舒干结宇胶囊对癫痫精神症状的有效性：系统评价和荟萃分析

Effectiveness of Shugan Jieyu capsules for psychiatric symptoms of epilepsy: a systematic review and meta-analysis

BMC Complement Med Ther. 2024 Jan 29;24(1):63.

DOI: 10.1186/s12906-024-04361-0.

Sejin Kim, Yunna Kim, Seung-Hun Cho

背景：癫痫与抑郁症的关系是双向的。一种情况会加剧另一种情况。然而，目前尚无治疗癫痫患者抑郁症的指南。在某些情况下，当开具抗抑郁药（AD）或因不良事件而停药时，癫痫发作会恶化。Shugan Jieyu 胶囊由刺五加和贯叶连翘组成，是一种广泛使用的治疗抑郁症的草药。本研究旨在探讨舒干结宇胶囊（SJC）缓解癫痫患者抑郁的有效性和安全性。

方法：我们于 2023 年 10 月检索了英文、韩文、日文和中文数据库，以收集所有相关的随机临床试验（RCT）。主要结局是抑郁量表评分和癫痫发作频率。次要结局是生活质量（quality of life, QoL）和不良事件。

结果：本荟萃分析纳入了 9 项随机对照试验。与 AD 相比，SJC 在抑郁改善（SMD: 3.82, 95%CI: 3.25, 4.39）和癫痫发作频率降低（MD: 0.39 次/月，95%CI: 0.28, 0.50）方面表现出显著差异。SJC 在抗抑郁作用（SMD: 1.10, 95%CI: 0.69, 1.51）和 QoL（MD: 11.75, 95%CI: 10.55, 12.95）方面显示出比抗癫痫药（AED）更有益的结果。当患者服用 AED 时，额外服用 SJC 可改善抑郁症状（SMD: 0.96, 95% CI: 0.28, 1.63）。SJC 治疗组的副作用发生率低于对照组。然而，这种差异在统计学上并不显著。

结论：我们的研究结果表明，SJC 可能有效治疗癫痫患者的抑郁症。此外，SJC 有可能帮助降低抑郁症癫痫患者的癫痫发作频率。

41. PerSurge (NOA-30) 进行性胶质母细胞瘤患者手术前后吡仑帕奈治疗的 II 期试验

PerSurge (NOA-30) phase II trial of perampanel treatment around surgery in patients with progressive glioblastoma

BMC Cancer. 2024 Jan 26;24(1):135.

DOI: 10.1186/s12885-024-11846-1.

Sophie Heuer, Ina Burghaus, Maria Gose, Tobias Kessler, Felix Sahm, Philipp Vollmuth, Varun Venkataramani, Dirk Hoffmann, Matthias Schlesner, Miriam Ratliff, Carsten Hopf, Ulrich Herrlinger, Franz Ricklefs, Martin Bendszus, Sandro M Krieg, Antje Wick, Wolfgang Wick, Frank Winkler

背景：胶质母细胞瘤是最常见且特别恶性的原发性脑肿瘤，没有经过疗效证明的复发标准疗法。最近发现，AMPA 受体亚型的兴奋性突触在非恶性脑神经元和肿瘤细胞之间形成。这种神经元-肿瘤网络连接有助于神经胶质瘤的进展，并且可以在临床前研究中有效地靶向 EMA/FDA 批准的抗癫痫 AMPA 受体抑制剂吡仑帕奈。PerSurge 试验旨在测试吡仑帕奈的临床潜力，以延长机会之窗的概念来减少肿瘤细胞网络连接和肿瘤生长。方法：PerSurge 是一项围绕进行性或复发性胶质母细胞瘤手术切除的 IIa 期临床和转化治疗研究。在这项多中心、2 臂平行组、双盲优效性试验中，患者以 1:1 的比例随机接受安慰剂或吡仑帕奈（总共 n = 66）。它包括每位患者 60 天的治疗和观察期，从计划手术切除前 30 天开始，这本身不是研究干预的一部分。仅包括具有预期安全等待间隔的患者，并进行安全 MRI。将分析切除的肿瘤组织在单细胞转录组水平上的肿瘤细胞网络连接，以及切除前 T2/FLAIR MRI 扫描中基于 AI 的肿瘤生长动态评估，作为共同主要终点进行分析。次要终点将包括进一步的成像参数，例如术前和术后对比增强 MRI 扫描、术后 T2/FLAIR MRI 扫描、生活质量、认知测试、总体生存期和无进展生存期以及癫痫发作的频率。进一步的转化研究将集中在神经元-肿瘤连接的其他生物学方面。讨论：该试验旨在评估吡仑帕奈在复发性胶质母细胞瘤中的临床疗效和耐受性的初步适应症，复发性胶质母细胞瘤是一种重新利用的药物，可抑制神经元-胶质瘤突触，从而抑制临床前模型中的胶质母细胞瘤生长。如果吡仑帕奈在临床环境中被证明是成功的，它将提供第一个证据，证明干扰神经元-癌症相互作用确实可能为患者带来益处，这将为未来更大规模的验证性试验奠定基础。

42. 不同类型胼胝体疾病的人口统计学和临床特征、癫痫发作和抗癫痫药物使用：儿童比较研究

Demographic and clinical characteristics, seizure disorders, and antiepileptic drug usage in different types of corpus callosum disorders: a comparative study in children

Ital J Pediatr. 2024 Jan 25;50(1):20.

DOI: 10.1186/s13052-024-01589-x.

Ru-Huei Fu, Po-Yen Wu, I-Ching Chou, Chien-Heng Lin, Syuan-Yu Hong

背景：本研究旨在调查不同类型胼胝体疾病患者的人口统计学和临床特征、癫痫发作类型和抗癫痫药物使用情况。方法：共纳入 73 例个体，根据胼胝体异常类型分为三组：发育不全（H）、发育不全（A）和发育不全（D）。分析了人口统计数据，包括性别和早产，以及癫痫发作、注意力缺陷多动障碍（ADHD）、严重发育迟缓/智力障碍和其他脑畸形等临床特征。还检查了癫痫症的类型和使用的抗癫痫药物。

结果：H 组的受试者人数最多（ $n = 47$ ），其次是 A 组（ $n = 11$ ）和 D 组（ $n = 15$ ）。A 组男性和早产的比例最高，而 D 组的癫痫发作、其他脑畸形和严重发育迟缓/智力障碍的比例最高。A 组的 ADHD 比例也最高。所有三组均观察到局灶性癫痫发作，其中 A 组的比例最高。所有组均存在局灶性意识障碍发作（FIAS），其中 D 组比例最高。所有组均观察到全身强直阵挛发作（GTCS），其中 H 组比例最高。各组之间使用了不同类型的抗癫痫药物，每种药物的使用率各不相同。

结论：本研究为不同类型胼胝体疾病患者的人口统计学和临床特征、癫痫发作和抗癫痫药物使用提供了见解。两组之间发现显著差异，表明需要有针对性的管理方法。然而，该研究存在局限性，包括样本量小和横断面设计。有必要对更大的样本量和纵向设计进行进一步的研究，以验证这些发现并探索胼胝体异常严重程度与临床结果之间的关系。

43. 德国新诊断为癫痫的成人早期开具抗癫痫药物的患病率和相关因素

Prevalence of and factors associated with the early prescription of antiseizure medications in adults newly diagnosed with epilepsy in Germany

Epilepsy Behav. 2024 Jan 24;152:109655.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109655.

Karel Kostev, Corinna Doege, Louis Jacob

背景：在德国癫痫患者的早期管理过程中，关于抗癫痫药物（ASM）处方模式的信息很少。因此，本研究调查了该国新诊断为癫痫的患者中 ASM 处方的患病率和与 ASM 处方相关的因素。

方法：纳入 2005 年至 2021 年间在德国 128 家神经病学诊所之一中首次诊断为癫痫的成人（疾病分析器数据库，IQVIA）。ASM 的处方在诊断后 30 天、6 个月和 12 个月内进行评估。协变量是人口统计学因素、癫痫亚诊断和经常与癫痫相关的共同诊断。

结果：本研究纳入 55,962 名受试者（平均 [SD] 年龄 52.5 [20.0] 岁;50.5% 男性）。ASM 处方的患病率从诊断后 30 天内的 45.0%到诊断后 12 个月内的 66.0%不等。与女性相比，男性在癫痫诊断后 6 个月和 12 个月内接受 ASM 的可能性较小。此外，与未指明性质的癫痫相比，症状性、复杂性或全身性癫痫的亚诊断与

ASM 处方的几率增加有关。最后，多种共同诊断（例如，糖尿病、饮酒引起的精神和行为障碍以及创伤性脑损伤）与 ASM 处方之间存在负相关和显著关联。

结论：很大一部分参与者在癫痫诊断后的一年内服用了 ASM，强调这些患者需要早期开具 ASM。有必要在其他国家和环境中进行进一步的研究来证实目前的发现。

44. 普瑞巴林在德语国家法医医院和监狱中的应用——对医生的调查研究

Pregabalin use in forensic hospitals and prisons in German speaking countries-a survey study of physicians

Front Public Health. 2024 Jan 8;11:1309654.

DOI: 10.3389/fpubh.2023.1309654.

Michal Novotny, Jan Bulla, Daniela Hubl, Sebastian Karl Maximilian Fischer, Martin Grosshans 6, Andreas Gutzeit, Oliver Bilke-Hentsch, Erich Seifritz, Jochen Mutschler

背景：普瑞巴林是一种 γ -氨基丁酸（GABA）类似物，于 2004 年在欧盟获批用于治疗神经性疼痛、广泛性焦虑症和癫痫。自引入以来，普瑞巴林的滥用和误用显著增加。在瑞士，临床报告表明，普瑞巴林滥用 in 法医医院和监狱中很常见。然而，关于普瑞巴林使用的数据很少，尤其是在这些情况下。因此，我们进行了一项研究，以探索监狱和法医患者使用普瑞巴林的模式。方法：采用问卷调查法对德语国家监狱和法医工作的医生进行调查。共收到 131 份答复。结果：根据医生的主观评估，82.5% 的患者观察到患者最近使用普瑞巴林的增加，其中 89.1% 的患者报告他们的患者在没有明确医学指征的情况下要求使用普瑞巴林。93.3% 的受访医生观察到患者滥用普瑞巴林与其他非法物质联合使用。根据 73.5% 的受访医生的说法，他们已经遇到过普瑞巴林剂量超过 600 毫克/天（每日最大推荐剂量）的患者；报告的最高剂量为 4,200 毫克/天。根据 85.0% 的受访医生的说法，他们观察到患者出现普瑞巴林戒断症状，最常报告的症状是不高兴和高度攻击性。关于普瑞巴林滥用患者的国籍，58.3% 的受访医生报告说与外国患者有接触，主要来自西北非洲（马格里布）。只有 45.0% 的受访医生开出普瑞巴林。在服用普瑞巴林时出现行为问题的患者中，没有医生（0.0%）表现出以相同剂量继续使用普瑞巴林的倾向；所有受访者都选择减少/替代/停止。结论：我们的研究提供了确凿的证据，证明普瑞巴林的使用在德语国家的法医和监狱医学中是一个重大问题。在这一领域开具普瑞巴林处方可能会加剧使用障碍问题，并加剧法医机构或监狱中人员在日常生活中的挑战。有必要明确告知所有开普瑞巴林的医生该药物的管理（包括风险）。

45. 2002-2021 年美国加巴喷丁类药物使用情况更新

Update to Gabapentinoid Use in the United States, 2002-2021

Ann Fam Med. 2024 Jan-Feb;22(1):45-49.

DOI: 10.1370/afm.3052.

Michael E Johansen, Donovan T Maust

加巴喷丁类药物是治疗许多超说明书疾病的常用药物。2002-2021 年医疗支出小组调查 (MEPS) 用于调查使用加巴喷丁类药物的成年人口比例、这些使用者的年龄、与使用者相关的药物和诊断, 以及开始、停止或继续使用加巴喷丁类药物的可能性。自我们上次发布以来, 加巴喷丁类用户从 2015 年的 4.0% 持续增加到 2021 年的 4.7%。在使用其他用于慢性疼痛的药物的个体中, 使用加巴喷丁类药物的可能性要大得多。在 2017-2021 年期间, 许多慢性疼痛状况与加巴喷丁类药物的使用有关。在 2011-2012 年和 2017-2018 年期间, 新的加巴喷丁类药物使用者数量明显超过加巴喷丁类药物, 但这种差异在最近的队列中有所减少。

46. 一项随机试验, 着眼于减少阿片类药物处方的计划提示

A randomized trial looking at planning prompts to reduce opioid prescribing

Nat Commun. 2024 Jan 12;15(1):263.

DOI: 10.1038/s41467-023-44573-5.

Jason N Doctor, Marcella A Kelley, Noah J Goldstein, Jonathan Lucas, Tara Knight, Emily P Stewart

先前的研究表明, 个性化信件可有效减少阿片类药物和苯二氮卓类药物的处方, 但目前尚不清楚 If/when-then 计划提示是否会增强这种效果。我们进行了一项死者整群试验, 该试验将洛杉矶县的 541 名临床医生随机分配, 接受带有 If/when-then 提示的标准 (n = 284) 或比较器 (n = 257) 版本的字母。我们发现主要结局吗啡 (MME) 和地西洋毫克当量 (DME) 分别显著降低了 12.85% (6.83%, 18.49%) 和 8.32% (2.34%, 13.93%)。这项研究证实了计划提示和重复信件暴露对患者预后较差的临床医生的益处。局限性包括缺乏泛化性和样本量小。

47. 抗惊厥预防脑转移患者癫痫发作的患病率: 系统评价和荟萃分析

The Prevalence of Seizures in Brain Metastasis Patients on Anticonvulsant Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis

World Neurosurg. 2024 Jan 9;S1878-8750(23)01886-7.

DOI: 10.1016/j.wneu.2023.12.154.

Nazanin Kermanshahi, Nima Hamidi, Jake Weisberg, Usman Beg, Michael Dabrowski, Varun Padmanaban, Jeannette Betz, Alireza Mansouri

背景: 脑转移 (BM) 预后非常差, 通常与相当大的发病率有关。癫痫发作通常存在于这些患者中, 其生物心理社会影响可能是危险的。使用抗癫痫药物 (AED) 作为一级预防仍存在争议。本系统评价和荟萃分析旨在评估 AED 预防治疗 BM 患者的疗效。方法: 通过 PubMed、Web of Science、EMBASE 和 Cochrane 检索 MEDLINE 与 BM 患者 AED 预防使用相关的文章。纳入既往接受过癌症治疗且在纳入时未癫痫发作的 BM 患者。提取了有关患者特征、AED 类型、既往治疗和癫痫发作高风险人群的数据。获得癫痫发作率。结果: 本系统评价和 meta 分析共纳入 8 项研究;共纳入 1902 例 BM 患者, 其中 381 例接受抗癫痫预防, 1521 例未接受预防。尽管治疗组癫痫发作的几率是对照组癫痫发作几率的 1.158 倍, 但比值比无

统计学意义 (t 统计量 = 0.62, P 值 = 0.5543)。结论: 与接受预防性抗癫痫治疗的患者相比, 对照组癫痫发作发生几率无显著差异。由于 BM 患者的肿瘤特征存在异质性, 并且接受各种治疗方式, 因此需要进一步的研究来确定可能从 AED 预防中获益更大的群体。

48. 治疗癫痫持续状态的持续努力网络/欧洲神经病学学会成人难治性癫痫持续状态登记处 (SENSE-II/AROUSE)

Sustained effort network for treatment of status epilepticus/European academy of neurology registry on adult refractory status epilepticus (SENSE-II/AROUSE)

BMC Neurol. 2024 Jan 4;24(1):19.

DOI: 10.1186/s12883-023-03505-y.

Charlotte Damien, Markus Leitinger, Christoph Kellinghaus, Adam Strzelczyk, Pia De Stefano, Christoph P Beier, Raoul Sutter, Leena Kämppi, Daniel Strbian, Erik Taubøll, Felix Rosenow, Raimund Helbok, Stephan Rüegg, Maxwell Damian, Eugen Trinka, Nicolas Gaspard

背景:癫痫持续状态(Status Epilepticus, SE)是一种常见的神经系统急症, 与较高的功能下降率和死亡率相关。大型随机试验已经探讨了惊厥性 SE 的早期治疗。然而, 关于三线麻醉治疗和非惊厥性癫痫持续状态(NCSE)治疗的证据很少。一项探讨采用深度全身麻醉治疗难治性 SE 的试验因患者招募不足而提前终止。包括持续努力治疗癫痫持续状态网络(Sustained Effort Network for treatment of Status Epilepticus, SENSE)在内的多中心前瞻性登记研究已经阐明了这些问题, 但仍缺乏许多答案, 如 NCSE 的不同脑电图模式对结局的影响。因此, 我们启动了一项新的前瞻性多中心观察性注册研究, 以收集临床和 EEG 数据, 结合这些数据可能进一步帮助临床决策和定义 SE。方法:持续努力治疗癫痫持续状态网络/欧洲神经病学学会难治性癫痫持续状态注册(SENSE-II/)是一项针对 SE 患者的前瞻性、多中心注册研究。本研究的主要目的是记录每个参与中心因 SE 治疗而入院的连续成人的患者和 SE 特征、治疗模式、EEG、神经影像学数据和结局, 并确定与结局和难治性相关的因素。为了达到多变量分析所需的足够统计学功效, 我们的目标是队列规模达到 3,000 例患者。讨论:该注册系统收集的数据将提供有价值的脑电图数据和不同 SE 患者组的具体治疗步骤的信息。最终, 这些数据将支持临床决策, 并可能进一步指导临床试验的规划。最后, 它有助于重新定义 NCSE 及其管理。

49. 大麻二酚 (Epidyolex®) 治疗结节性硬化症、III 型粘多糖贮积症和脆性 X 综合征患者的严重行为表现: 一系列随机、安慰剂对照 N-of-1 试验 的方案

Cannabidiol (Epidyolex®) for severe behavioral manifestations in patients with tuberous sclerosis complex, mucopolysaccharidosis type III and fragile X syndrome: protocol for a series of randomized, placebo-controlled N-of-1 trials

BMC Psychiatry. 2024 Jan 4;24(1):23.

DOI: 10.1186/s12888-023-05422-3.

A R Müller, B den Hollander, P M van de Ven, K C B Roes, L Geertjens, H Bruining, C D M van Karnebeek, F E Jansen, M C Y de Wit, L W Ten Hoopen, A B Rietman, B Dierckx, F A Wijburg, E Boot, M M G Brands, A M van Eeghen

背景：许多罕见的遗传性神经发育障碍（RGND）的特征是智力障碍（ID）、严重的认知和行为障碍，可能被诊断为共病自闭症谱系障碍或注意力缺陷多动障碍。由于易激惹、攻击性和自残行为，生活质量经常受损，通常对标准疗法无效。先前（病例）研究和患者报告的迹象表明，大麻二酚（CBD）可能是 RGND 严重行为表现的有效治疗方法。然而，由于罕见性以及疾病组内部和之间的异质性以及治疗反应的个体间差异，缺乏明确的证据，干预研究具有挑战性。我们的目标是使用创新的试验设计来检查 CBD 对三种 RGND 的严重行为表现的有效性，包括结节性硬化症复合体（TSC）、粘多糖贮积症 III 型（MPS III）和脆性 X 综合征（FXS）。方法：我们旨在对 30 名确诊为 TSC、MPS III 或 FXS 的患者（≥ 6 岁）进行安慰剂对照、双盲、分组随机、多次交叉 N-of-1 研究，口服 CBD（每天两次）和严重行为表现。治疗是口服 CBD，最高剂量为 25 毫克/公斤/天，每天两次。主要结果测量是异常行为检查表的分量表易激惹性。次要结果测量包括（个性化）患者报告的结果测量，涉及行为和精神结果、疾病特异性结果测量、父母压力、癫痫发作频率和 CBD 的不良反应。将完成问卷调查，并在参与者的自然环境中服用研究药物。个体治疗效果将根据汇总统计数据确定。将应用混合模型分析来分析每种疾病和跨疾病的干预效果，并结合来自单个 N-of-1 试验的数据。讨论：这些 N-of-1 试验解决了未满足的医疗需求，并将提供有关 CBD 对 RGND 严重行为表现的有效性的信息，有可能在个人、疾病和 RGND 人群层面产生可推广的知识。

50. 脑电图癫痫发作预测：后处理阶段作为年表

EEG epilepsy seizure prediction: the post-processing stage as a chronology

Sci Rep. 2024 Jan 3;14(1):407.

DOI: 10.1038/s41598-023-50609-z.

Joana Batista, Mauro F Pinto, Mariana Tavares, Fábio Lopes, Ana Oliveira, César Teixeira

近三分之一的癫痫患者无法通过抗癫痫药物控制癫痫发作。在完全控制患者癫痫的稀缺性中，癫痫发作预测在临床管理中起着重要作用，并提供新的治疗选择，如警告或干预装置。癫痫发作预测算法旨在识别脑电图（EEG）信号可以捕获的发作前期。然而，这一时期与显著的异质性有关，因患者而异，甚至在同一患者的癫痫发作之间也存在差异。本工作提出了一种使用后处理技术的患者特异性癫痫发作预测算法，以探索癫痫发作之前一组脑活动的时间顺序事件的存在。该研究是针对来自 EPILEPSIAE 数据库的 37 名颞叶癫痫（TLE）患者进行的。所设计的方法将单变量线性特征与基于支持向量机（SVM）的分类器和两种后处理技术相结合，利用网络理论的知识，以易于解释的方式处理癫痫发作前的时间性。在按时间顺序排列的发射功率方法中，我们将发作前期视为在时间上分离的三个大脑活动事件的序列。在累积发射功率方法中，我们假设发作前期是三个重叠事件的序列。将这些方法与基于典型机器学习管道的控制方法进行了比较。我们考虑了 5 分钟的癫痫发作预测范围（SPH），并分析了癫痫发作发生期（SOP）持续时间的几个值，介于 10 到 55 分

钟之间。结果表明，累积发射功率方法可以提高癫痫发作预测性能。这种新策略对 62% 的患者表现高于机会，而对照方法仅验证了 49% 的模型。

51. 婴儿癫痫痉挛综合征的社会成本和世卫组织 IGAP 时代的进化成本预测

Societal costs of illness for infantile epileptic spasms syndrome and evolutionary cost prediction in the era of WHO's IGAP

Epilepsy Res. 2024 Jan;199:107284.

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107284.

Saroj Kundan Bharti, Ishneet Gupta, Akshima, Priyanka Madaan, Nagita Devi, Pooja Dhir, Sandeep Negi, Naveen Sankhyan, Jitendra Kumar Sahu, Dipika Bansal

背景：为了在世界卫生组织跨部门全球行动计划（IGAP）的框架内实现改善癫痫患者生活质量的目标，我们的研究旨在评估与婴儿癫痫痉挛综合征（IESS）相关的社会经济负担，确保患有 IESS 的儿童获得高质量的医疗保健而不会承受重大的经济限制。方法：招募 2022 年 8 月至 2023 年 3 月期间，招募 92 例近期诊断或既往随访的 IESS 患儿（男：女：2：1）。我们收集了药物、检查和医疗服务的费用，以及法定监护人的月收入。总支出的确定方法是将单位成本乘以从开始的年度服务使用量。利用时间序列分析来预测 2022 年至 2032 年的财务负担。结果：临床医生的首选治疗是 ACTH（n = 60, 65.2%）、泼尼松龙（n = 25, 27.2%）和氨己烯酸（n = 7, 7.6%），最初一年的治疗费用中位数为 39,010 印度卢比 [479.2 美元]。直接医疗、直接非医疗和间接成本中位数分别为 31,650 印度卢比 [388.4 美元]、6581 印度卢比 [80.8 美元] 和 10,100 印度卢比 [124.07 美元]。家庭每年失去工作的平均天数为 12 天。药品费用和工资损失是造成经济负担的关键因素。预测和调整后的数字显示，三年的增量增长率为 2.6%。解读：这项在发展中国家进行的开创性研究是同类研究中的首例，评估了 IESS 的社会成本、经济困难和增量成本的轨迹。经济负担的主要驱动因素是药物治疗和家庭工作调整。政府承担了 62% 的财政负担，预计从 2022 年到 2032 年，三年增长率为 2.6%。我们的研究结果使政策制定者将重点放在将 IESS 纳入社会保障计划上是合理的，尤其是在发展中国家。

52. 固定剂量苯巴比妥与按需苯二氮卓类药物治疗急性护理普通内科 酒精戒断的比较

Fixed-Dose Phenobarbital Versus As-Needed Benzodiazepines for the Management of Alcohol Withdrawal in Acute Care General Internal Medicine

South Med J. 2024 Jan;117(1):25-30.

DOI: 10.14423/SMJ.0000000000001640.

Samuel Hundert, Jillian McLlarky, Andrew S Dunn, William Markle

目的:重度酒精戒断风险患者的管理具有挑战性，因为常规按需使用苯二氮卓类药物可能无效。我们建立了固定剂量苯巴比妥方案，并使用该方案与苯二氮卓按需用药方案比较了患者结局。方法:将 2022 年 1 月 1

日至6月30日从急诊科(ED)至全科医学科收治的使用新型苯巴比妥方案进行酒精戒断治疗的患者与2018年1月1日至6月30日从急诊科(ED)至全科医学科收治的所有使用苯二氮卓类药物按需治疗的患者进行比较。主要结局是由转入重症监护病房(ICU)或死亡构成的复合结局。次要结局包括死亡率、转出ICU、惊厥发作、住院时长、过度镇静、谵妄、违背医嘱出院、30日再次入院、30日急诊再次评估和抗精神病药使用。结果:苯巴比妥组54例,苯二氮卓组197例。苯巴比妥组的医疗复杂性较低,但发生严重撤药的危险因素较多。虽然苯巴比妥组有获益的趋势(3.7对8.1%, $P = 0.26$),并且苯巴比妥组的谵妄发生率较低(0对8.6%, $P = 0.03$),但两组的主要结局无差异。次要结局趋势显示苯巴比妥较优,死亡率、转ICU、惊厥发作、过度镇静、不遵医嘱出院和30日内再次入院均较低。考虑到主要分析中患者人群差异的亚组分析获得了类似结果。结论:苯巴比妥与含苯二氮卓类药物的方案治疗高危酒精戒断同样安全有效,且谵妄发生率更低。

53. 低频 rTMS 治疗癫痫的时间有效性和患者认知功能改善的系统评价和荟萃分析

Time-effectiveness of low-frequency rTMS for epilepsy and improvement in cognitive function in patients: A systematic review and meta-analysis

Epilepsy Res. 2024 Jan;199:107277.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2023.107277.

Zheng Wang, Xiaoying Zhang, Gesang Meiduo, Mingfen Song, Shuqi Wang

目的:进行系统评价和 meta 分析,评价低频重复经颅磁刺激(rTMS)治疗癫痫的疗效。方法:对 PubMed、EMBASE、Weipu 和 Wanfang 数据库进行电子检索,筛选出低频 rTMS 治疗癫痫及相关疾病的随机对照临床试验(RCTs)。结局指标主要包括癫痫发作频率、缓解率和认知评估评分。计算比值比(OR)、标准化均差(SMD)和95%置信区间(CI)以评估这些效应。使用卡方和 I² 测量异质性检验。使用 meta 回归研究了协变量的可能影响。还进行了敏感性分析和发表偏倚评估。结果:检索时间从成立到2023年2月。共纳入18项随机对照试验,包括1224例患者。结果显示,rTMS治疗降低了抗癫痫药物(AEDs)治疗的癫痫发作频率(SMD = -1.066, 95% CI [-1.618, -0.515]),特别是在治疗后第1周(SMD = -1.641, 95% CI [-2.778, -0.503]),并显著提高了有效率(OR = 3.877, 95% CI [2.725, 5.515])和认知评估评分(SMD = 1.038, 95% CI [0.745, 1.331])。敏感性分析表明结果稳定,Egger的检验没有显示发表偏倚的证据。结论:目前的证据表明,低频 rTMS 辅助治疗可显著提高抗癫痫药物的疗效,改善患者的认知功能。这种额外的治疗效果具有一定的及时性。受所选研究数量和质量的限制,需要进一步的前瞻性研究,有更多的受试者,以得出广泛而准确的结论。

机制研究

1. 湍流液相色谱-串联质谱法定量血清中抗癫痫药物

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

Methods Mol Biol. 2024;2737:33-41.

DOI: 10.1007/978-1-0716-3541-4_4.

Adam S Ptolemy 1, Roy W A Peake 2, Mark D Kellogg

癫痫的特征是大脑内异常放电，导致无诱因的癫痫发作。抗癫痫药物(AED)治疗有助于控制癫痫发作。AED治疗方案通常需要个体化定制。需要对 AED 进行治疗药物监测(TDM)，以优化治疗效果并将相关破坏性毒性的风险降至最低。建立了一种湍流液相色谱-串联质谱(TFC-MS/MS)检测人血清中 7 种不同 AED 的方法。采用 API 5500 Q-Trap 串联质谱联用 TLX-2 在线样品制备液相色谱(SPLC)系统进行 TFC-MS/MS 检测。采用 2 ~ 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的校准曲线($R^2 > 0.99$)分别对 10,11-二氢-10-羟基卡马西平、拉科酰胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、鲁非那胺、托吡酯和唑尼沙胺进行定量，精密度 $< 10\%$ 。

2. 拉科酰胺和卢非酰胺作为咪达唑仑-氯胺酮治疗辅助治疗胆碱能诱导的大鼠 癫痫持续状态的疗效

Efficacy of Lacosamide and Rufinamide as Adjuncts to Midazolam-Ketamine Treatment Against Cholinergic-Induced Status Epilepticus in Rats

J Pharmacol Exp Ther. 2024 Jan 17;388(2):347-357.

DOI: 10.1124/jpet.123.001789.

Lucille A Lumley, Donna A Nguyen, Marcio de Araujo Furtado, Jerome Niquet, Emily O Linz, Caroline R Schultz, Michael F Stone, Claude G Wasterlain

当癫痫持续状态 (SE) 的治疗延迟时，就会产生苯二氮卓类药物耐药性。这种反应可能是由于 γ -氨基丁酸 A 受体 (GABA A R) 在延长 SE 后内化所致;这种受体运输导致突触中更少的 GABA A R，以恢复抑制。突触 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 的增加也发生在 SE 的啮齿动物模型中。拉科酰胺是第三代抗癫痫药物 (ASM)，作用于电压门控钠通道的缓慢失活。另一种 ASM，卢非酰胺，同样通过延长灭活阶段的持续时间来作用于钠通道。研究了苯二氮卓类药物咪达唑仑、NMDAR 拮抗剂氯胺酮和 ASMs 拉考沙胺 (或卢非酰胺) 的联合治疗对索曼 (GD) 诱导的 SE 和神经病理学的疗效。将植入用于监测脑电图 (EEG) 活动的遥测发射器的成年雄性大鼠暴露于诱发癫痫发作剂量的 GD，并在 1 分钟后用硫酸阿托品和 HI-6 的混合物治疗，并在脑电图癫痫发作后 40 分钟进行咪达唑仑单药治疗或联合治疗。连续监测大鼠的癫痫发作活动两

周，然后对大脑进行处理以评估神经退行性变、神经元丢失和神经炎症反应。与咪达唑仑单药治疗相比，同时给予咪达唑仑、氯胺酮和拉考沙胺（或卢非酰胺）对 GD 诱导的 SE 更具保护作用。一般来说，与接受卢非酰胺三联疗法治疗的大鼠相比，拉考沙胺三联疗法在癫痫发生、脑电图功率积分和保护免受神经病理学影响的大脑区域数量方面具有更积极的结果。总体而言，这两种药物在这些联合用药模型中耐受性良好。意义声明：我们目前报告了抗癫痫药物拉考沙胺和卢非酰胺的疗效提高，每种药物都与氯胺酮（NMDAR 拮抗剂）和咪达唑仑（苯二氮卓类药物）联合给药，在对抗索曼（GD）诱导的癫痫发作、癫痫发生和脑病理学方面优于咪达唑仑单药治疗或咪达唑仑和拉考沙胺（或卢非酰胺）在大鼠中提供的二联疗法。拉考沙胺作为咪达唑仑和氯胺酮的辅助药物对 GD 诱导的毒性特别有效。然而，保护措施尚不完整，表明需要进一步研究。

3. 阿托伐他汀对拉考沙胺和左乙拉西坦对小鼠实验性惊厥的差异药代动力学相互作用

Differential Pharmacokinetic Interplay of Atorvastatin on Lacosamide and Levetiracetam on Experimental Convulsions in Mice

Curr Drug Metab. 2023;24(9):645-655.

DOI: 10.2174/0113892002253895231020100743.

Jayaraman Rajangam, Arun Prasath Lakshmanan, Narahari N Palei, Karthikeyan Elumalai, Muddukrishnaiah Kotakonda, R Prakash, P Latha

背景：他汀类药物的有益作用，除了其低胆固醇血症的作用外，已得到充分证明，然而，它们与其他抗惊厥药物一起作为辅助药物用于治疗癫痫的用途知之甚少。

目的：探讨 ATOR 与拉考沙胺（LACO）或左乙拉西坦（LEVE）对小鼠模型实验诱发癫痫（Maximal electro-shock-MES 或 pentylenetetrazol-PTZ）的共生作用。

方法：采用常规高架迷宫（EPM）和旋转迷宫法观察其行为效应。

结果：在两种动物模型中，我们发现 ATOR 和 LACO 共同给药分别显示出后肢伸展（HLE）和阵挛惊厥（CC）反应显著降低，但在 ATOR+LEVE 治疗组中没有。有趣的是，仅在 ATOR+LACO 治疗组中观察到与地西洋（DIA）组相当的 Straub 尾部反应和肌阵挛性惊厥。此外，在两组中都观察到显著的肌肉握力。此外，药代动力学分析表明，在 LACO 存在的情况下，ATOR 的平均血浆浓度在第 2 小时达到峰值，但在 LEVE 存在下略微达到峰值。英矽智能的一项研究表明，ATOR 对神经元钠通道具有更高的结合亲和力。

结论：本研究表明，ATOR 的血浆浓度在 LACO 存在下增强，但在 LEVE 存在下不增强，并且对小鼠的电惊厥和化学惊厥模型都提供了显著的保护。这可能是由于 ATOR 与 LACO 的共生药代动力学相互作用，并且这种相互作用可能会干扰钠通道电导。

4. 左乙拉西坦治疗诱导的近中颞叶癫痫大鼠齿状回基因表达谱的变化

Changes in the Dentate Gyrus Gene Expression Profile Induced by Levetiracetam Treatment in Rats with Mesial Temporal Lobe Epilepsy

Int J Mol Sci. 2024 Jan 30;25(3):1690.

DOI: 10.3390/ijms25031690.

Veronica Diaz-Villegas, Luz Adriana Pichardo-Macías, Sergio Juárez-Méndez, Iván Ignacio-Mejía, Noemí Cárdenas-Rodríguez, Marco Antonio Vargas-Hernández, Julieta Griselda Mendoza-Torreblanca, Sergio R Zamudio

颞叶癫痫 (TLE) 是局灶性癫痫最常见的形式之一。左乙拉西坦 (LEV) 是一种抗癫痫药物, 其在基因水平的作用机制尚未完全描述。因此, 本工作的目的是评估毛果芸香碱诱导的 TLE 的 LEV 治疗大鼠齿状回 (DG) 中的相关基因表达变化。使用全转录组微阵列获得对照组 (CTRL)、癫痫 (EPI) 和 EPI 大鼠的差异遗传图谱, 并用 LEV (EPI + LEV) 治疗一周。使用定量 RT-qPCR 评估目标基因的 RNA 水平。根据 EPI 与 CTRL 分析的结果, 685 个基因差异表达, 其中 355 个表达不足, 330 个过表达。根据 EPI+LEV 组与 EPI 组的分析, 差异表达 675 个基因, 其中 477 个基因下调, 198 个基因上调。共鉴定出 94 个因癫痫而改变表达并被 LEV 修饰的基因。RT-qPCR 证实, LEV 处理逆转了 DG 中 Hgf mRNA 表达的增加, 并降低了 Efcab1、Adam8、Slc24a1 和 Serpinb1a 基因的表达。这些结果表明, LEV 可能参与 Ca 稳态的非经典机制, 并通过 Efcab1、Hgf、SLC24a1、Adam8 和 Serpinb1a 2+ 调节 mTOR 通路, 有助于降低 TLE 患者的过度兴奋性。

5. 抗惊厥药物对骨健康的影响: 动物研究的系统评价

The impact of antiseizure medication on bone health: A systematic review of animal studies

Epilepsy Res. 2024 Jan 17;200:107302.

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107302.

Bushra Parveen, Naveen Reddy Penumallu, Abdul Rahaman Shaik, Abida Parveen, Rabea Parveen, Divya Vohora

背景: 已知抗癫痫药物 (ASM) 可能会影响骨骼健康, 但现有文献对其对骨矿化、代谢和质量的具体影响提出了相互矛盾的结果。

目的: 本系统综述旨在根据现有的临床前研究, 就 ASM 对骨骼健康的影响达成共识。

方法: 遵循 SYRCLE 和 PRISMA 指南, 我们在 PubMed、Science Direct 和 Google Scholar 中进行了系统检索, 以确定相关研究。最终, 21 篇文章被纳入本综述。

结果: 在选择的研究中, 大约一半将 Wistar 大鼠作为实验对象。左乙拉西坦和丙戊酸钠是最常研究的药物, 典型治疗持续时间为 10-12 周。这些研究在序列生成、随机住房、随机结局评估和报告偏倚等方面表现出较低的偏倚风险。然而, 在性能、分配隐藏和检测方面采用的盲法通常被评为具有高偏倚风险。集体研究结果

表明，长期使用 ASM 会导致骨密度降低，骨转换标志物水平改变（包括维生素 D 缺乏症，低钙血症和继发性甲状旁腺功能亢进症），骨微结构恶化和机械强度降低。

结论：ASMs 对骨骼的不良反应不仅限于酶诱导药物，新一代 ASMs 也可能促成这些作用。维生素 D 缺乏症本身可能不是 ASM 诱发的骨问题的唯一原因，提示其他机制的参与。此外，在单个 ASM 的不同临床前研究结果中观察到了很大差异，这凸显了标准化动物研究方法的必要性，以提高可重复性并减少变异。

6. JNJ-54175446 在小鼠耐药颞叶癫痫杏仁核内红藻氨酸模型中的抗癫痫作用

Anti-seizure effects of JNJ-54175446 in the intra-amygdala kainic acid model of drug-resistant temporal lobe epilepsy in mice

Front Pharmacol. 2024 Jan 8;14:1308478.

DOI: 10.3389/fphar.2023.1308478.

Omar Mamad, Mona Heiland, Andreas U Lindner, Thomas D M Hill, Ronan M Ronroy, Kilian Rentrup, Amaya Sanz-Rodriguez, Elena Langa, Janosch P Heller, Oscar Moreno, Jordi Llop, Anindya Bhattacharya, James A Palmer, Marc Ceusters, Tobias Engel, David C Henshall

仍然需要治疗难治性颞叶癫痫的新药物靶点。ATP 门控 P2X7 受体协调对组织损伤的神经炎症反应。先前对小鼠的研究报告称，P2X7 受体拮抗剂 JNJ-47965567 抑制了癫痫杏仁核内红藻氨酸模型中的自发性癫痫发作，并减少了海马体中伴随的胶质增生。然而，该模型的耐药性特征尚未完全表征，具有优越药代动力学特征的新型 P2X7 受体拮抗剂最近已进入临床试验。使用基于遥测的小鼠连续脑电图记录，我们证明杏仁核内红藻氨酸模型中的自发性复发性癫痫发作对常见的抗癫痫药物左乙拉西坦无效。相比之下，每天一次给药 JNJ-54175446 (30 mg/kg, 腹腔内) 导致自发性复发性癫痫发作显著减少，这些癫痫发作在给药结束后持续数天。结合免疫组化和离体放射性示踪剂测定，我们发现 JNJ-54175446 处理的小鼠在记录结束时显示出海马体同侧 CA3 亚场内星形胶质细胞增生和小胶质细胞过程形态改变的减少，但 P2X7 受体表面表达没有差异。本研究扩展了小鼠杏仁核内红藻氨酸模型的耐药性特征，并提供了进一步的证据，表明靶向 P2X7 受体可能治疗颞叶癫痫方面具有治疗应用。

7. 小鼠 6 Hz 角膜点燃模型的年龄依赖性现象

Age-Dependent Phenomena of 6-Hz Corneal Kindling Model in Mice

Mol Neurobiol. 2024 Jan 12.

DOI: 10.1007/s12035-024-03934-x.

Xiu Yu, Han Yang, HongJie Lv, Haimei Lu, Huawei Zhao, Zhenghao Xu

尽管许多研究已经承认年轻和老年动物之间癫痫相关疾病过程的差异，但对癫痫如何从青年期到中年期的变化知之甚少。本研究调查了衰老对年轻成年小鼠和中年小鼠 6 Hz 角膜点燃的影响。我们发现，与年轻成年小鼠相比，中年小鼠对 6 Hz 角膜点燃模型的点燃获取延迟。虽然两个年龄组的癫痫发作阶段和广泛性癫痫

发作 (GS) 发生率相似, 但点燃的中年小鼠 GS 的持续时间短于点燃的年轻成年小鼠。此外, 无论年龄大小, 所有点燃的小鼠都对苯妥英钠 (PHT)、丙戊酸钠 (VPA) 和拉莫三嗪 (LGT) 具有耐药性, 而中年小鼠对左乙拉西坦 (LEV) 的耐药性高于年轻成年小鼠。两个年龄组的点燃小鼠都表现出多动症和记忆力受损, 这是与癫痫相关的常见行为特征。此外, 中年小鼠在海马体中表现出更明显的星形胶质细胞增生。此外, 中年小鼠脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达低于点燃前的年轻成年小鼠。这些数据表明, 6 Hz 角膜点火的获取和表达在中年小鼠中均减弱, 而海马星形胶质细胞增生和药理学耐药性在该年龄组中更为明显。这些结果强调了在不同年龄组的小鼠中使用 6 Hz 角膜点火模型时考虑年龄相关因素的重要性。

8. Cenobamate 增强了反射性癫痫 DBA/2 小鼠模型中其他抗惊厥药物的抗惊厥作用

Cenobamate enhances the anticonvulsant effect of other antiseizure medications in the DBA/2 mouse model of reflex epilepsy

Eur J Pharmacol. 2024 Jan 5:962:176222.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176222.

Antonio Leo, Francesca Bosco, Lorenza Guarnieri, Caterina De Sarro, Vincenzo Rania, Luca Gallelli, Rita Citraro, Giovambattista De Sarro

临床研究表明, 与其他抗惊厥药物 (ASM) 相比, 西诺氨酯 (CNB) 在减少局灶性癫痫发作方面具有显著疗效。迄今为止, CNB 的不同方面需要澄清, 包括其对全身性癫痫发作的疗效。同样, CNB 和其他 ASM 之间的药物相互作用模式也迫使进一步研究。本研究旨在使用 DBA/2 小鼠模型检测 CNB 对全身性癫痫发作的作用。我们还研究了辅助 CNB 治疗对一些 ASM 对反射性癫痫发作的抗癫痫特性的影响。还评估了这种辅助治疗对 ASM 的运动性能、体温和大脑水平的影响。CNB 能够拮抗 DBA/2 小鼠的癫痫发作。CNB 在 5 mg/kg 时增强了 ASMs 的抗癫痫活性, 如地西洋、氯巴占、左乙拉西坦、吡仑帕奈、苯巴比妥、托吡酯和丙戊酸盐。当 CNB 与一些 Na⁺ 通道阻滞剂共同给药时, 未观察到协同效应。抗癫痫活性的增加与运动障碍的明显加剧有关; 但除卡马西平、苯妥英钠、奥卡西平外, ASMs 联合 CNB 治疗的治疗指标优于与载体联合治疗。由于 CNB 对所研究的 ASM 的大脑水平没有显著影响, 我们认为药代动力学相互作用似乎不太可能。总体而言, 这项研究显示了 CNB 抵消小鼠全身反射性癫痫发作的能力。此外, 我们的数据记录了 CNB 与 ASMs (包括苯巴比妥、苯二氮卓类药物、丙戊酸盐、吡仑帕奈、托吡酯和左乙拉西坦) 联合使用的明显协同抗癫痫作用。

9. 吡仑帕奈通过改变 BDNF / TrkB 和炎症标志物的 mRNA 表达水平来增加戊四唑点燃小鼠的癫痫发作阈值并改善行为功能障碍

Perampanel increases seizure threshold in pentylenetetrazole-kindled mice and improves behavioral dysfunctions by modifying mRNA expression levels of BDNF/TrkB and inflammatory markers

Saudi Pharm J. 2024 Jan;32(1):101930.

DOI: 10.1016/j.jsps.2023.101930.

Nadia Perveen, Faleh Alqahtani, Waseem Ashraf, Muhammad Fawad Rasool, Syed Muhammad Muneeb Anjum, Iram Kaukab, Tanveer Ahmad, Saleh A Alqarni, Imran Imran

吡仑帕奈 (PER) 是一种新型的第三代抗癫痫药物, 通过选择性抑制 AMPA 受体来调节突触后谷氨酸能风暴的改变, 最近被批准用于治疗顽固性癫痫发作。然而, 迄今为止, 在慢性癫痫模型中, 尚未充分研究长期 PER 治疗对共病有害精神障碍的影响及其与神经炎症参数的相关性。因此, 我们研究了 PER 对戊四唑 (PTZ) 诱导的点燃中脑电图 (EEG) 活动、行为改变、氧化还原平衡和相对 mRNA 表达的实时影响。雄性 BALB / c 小鼠用 PER (0.125, 0.25 和 0.5 mg / kg) 预处理 3 周, 并每隔一天以 40 mg / kg 的亚阈值剂量注射 11 次 PTZ 进行攻击。监测植入皮质电极的 vEEG 以阐明癫痫发作的传播和行为表现。记录的脑电图信号显示, PER 0.5 mg/kg 预处理异常阻碍了尖锐癫痫棘波放电和相关运动症状的发生。此外, qEEG 分析表明, 与 PTZ 对照组相比, PER 阻止了绝对平均频谱功率的改变, 并降低了致癫痫尖峰 RMS 振幅。此外, 我们的研究表明, PER 剂量依赖性减弱了 PTZ 诱发的焦虑样行为、记忆缺陷和抑郁样行为, 这些行为得到了一系列行为实验的验证。此外, PER 通过 AMPAR 拮抗作用显著降低了脂质过氧化, AChE, 并增加了小鼠大脑中 SOD 和总硫醇的水平。PTZ 后点燃引发了 BDNF/TrkB 信号的过度刺激和促炎细胞因子的释放增加, 这些细胞因子被 PER 逆转, 抑制了脑免疫细胞中的 iNOS。总之, 我们的研究结果强调, PER 可能通过抑制 BDNF / TrkB 信号传导和降低神经炎症标志物的转录水平, 导致即兴癫痫诱导的神经行为和神经化学效应, 在大脑回路的促癫痫转化中发挥吉祥的预防作用。

10. 揭示吡仑帕奈和普瑞巴林在解决戊烯四唑诱导的电图改变和神经行为异常 方面的潜力

Unveiling the potential of peramppanel and pregabalin in addressing pentylenetetrazole-induced electrographic alterations and neurobehavioral anomalies

Biomed Pharmacother. 2024 Jan;170:115935.

DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115935.

Maryam Tariq, Sana Javaid, Waseem Ashraf, Syed Muhammad Muneeb Anjum, Muhammad Fawad Rasool, Farhan Siddique, Tanveer Ahmad, Sary Alsanea, Fawaz Alasmari, Faleh Alqahtani, Imran Imran

化学点燃是广泛使用的实验模型, 用于研究癫痫发生过程和共存行为合并症的新疗法。目前的研究旨在研究低剂量吡仑帕奈 (PER) (0.125 和 0.5 mg/kg) 和普瑞巴林 (PG) (15 mg/kg) 作为独立治疗, 并结合点燃诱导的癫痫发作进展并发脑电图改变。对小鼠进行戊四唑 (PTZ) 诱导的点燃, 然后通过行为实验对焦虑样活动和认知缺陷进行神经行为评估。PER 为 0.5 mg/kg 和 PG 为 15 mg/kg 的单药治疗延迟了点燃过程, 但 PRP+PG 产生了显著的益处并阻碍了更严重癫痫发作的发展。PER+PG 组合在各种抗焦虑试验中缓解了动物的焦虑样行为。此外, PER+PG 组合保护了与火种相关的认知缺陷, 因为在 y 迷宫、物体识别和被动回避测试中分别观察到改变行为、辨别指数和进入暗区的潜伏期增加, 而在水迷宫中观察到更短的逃逸潜伏期。点燃小鼠的大脑样本具有升高的丙二醛和减少的过氧化氢酶, 超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物

酶，而 PER 和 PG 组合处理可保护小鼠免受与点燃相关的氧化应激增强。总体而言，本研究的结果表明，同时给予 PER 和 PG 通过保护神经元兴奋性和脑氧化应激有效地阻碍了癫痫发生过程。结果预测了 PER 和 PG 联合疗法相对于单一疗法的主导地位，这可能是一种有效的新组合，可以对抗癫痫患者的耐药性和行为障碍。

11. 儿童癫痫中磷酸酶和张力蛋白同源物多态性 (rs701848) 的药物遗传学研究：与循环 Wnt 信号转导的关系

Pharmacogenetic study of phosphatase and tensin homolog polymorphism (rs701848) in childhood epilepsy: relation to circulating Wnt signaling

Neurol Res. 2024 Feb;46(2):99-110.

DOI: 10.1080/01616412.2023.2257465.

Mohammed H Hassan, Ahmed Y Nassar, Abdel-Raheim M A Meki, Shima A Nasser, Ali Helmi Bakri, Eman Radwan

目的：探讨磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN) 及其基因多态性 (PTEN rs701848 T/C) 对儿童癫痫无翼/整合酶-1 (Wnt) 信号传导的潜在贡献，以及抗癫痫药物对其血清水平的影响。

方法：本研究包括 100 例癫痫患儿 (50 例耐药和 50 例药效) 和 50 例匹配对照。所有受试者均使用 TaqMan TM 测定和实时 PCR 评估其 PTEN rs701848T/C 多态性的基因型。采用夹心 ELISA 技术测定 PTEN 和 Wnt3a 的血药浓度。

结果：癫痫患者血清 Wnt3a 水平明显高于对照组， $p < 0.001$ 。接受奥卡西平治疗的癫痫患儿的血清 Wnt3a 水平明显低于未接受奥卡西平治疗的癫痫患儿， < 0.001 。AUC 为 0.71 时，诊断癫痫的临界值为血清 Wnt3a > 6.2 ng/mL，敏感性为 55%，特异性为 80%。与对照组相比，癫痫儿童的基因型 (TT) 要多得多，(TC 和 CC) 基因型要少得多， $p < 0.05$ 。癫痫儿童的 (T) 等位基因频率显著高于对照组， $p = 0.006$ ，OR (95%CI) = 1.962 (1.206-3.192)。与药物反应型相比，耐药性癫痫患儿的基因型 (TT) 显著更高 ($p = 0.020$)。

结论：我们最初发现 PTEN rs701848 T/C 与儿童癫痫，特别是耐药型有很强的相关性。癫痫患者血清 Wnt3a 水平升高，但 PTEN 不同等位基因间差异无统计学意义。在药物反应性儿童中，不同 PTEN 基因型之间的 Wnt3a 水平存在显著差异。抗癫痫药可能会影响 Wnt3a 水平。

12. 血浆外泌体蛋白质组分析发现与柴湖-龙谷-木里汤对颞叶癫痫的治疗效果相关的蛋白质标志物

Plasma exosomes proteome profiling discovers protein markers associated with the therapeutic effect of Chaihu-Longgu-Muli decoction on temporal lobe epilepsy

J Ethnopharmacol. 2024 Jan 10;318(Pt A):116928.

DOI: 10.1016/j.jep.2023.116928.

Ping Yang, Yahui Huang, Yong Zhu, Qiang Wang, Yan Guo, Liang Li

民族药理学意义：中医 (TCM) 使用柴胡龙谷木里汤 (CLMD) 来缓解疾病，清热，镇静心灵，调和兴奋。在中国，几个世纪以来，它已被广泛用于治疗神经精神疾病，包括癫痫、痴呆、焦虑、失眠和抑郁症。研究目的：分析颞叶癫痫 (TLE) 患者血浆外泌体和柴胡-龙谷磨里汤 (CLMD) 治疗后血浆外泌体中的差异表达蛋白 (DEPs)，探讨 TLE 的生物标志物和 CLMD 治疗 TLE 的潜在靶点。材料和方法：正常人和 TLE 患者在接受奥卡西平 (OXC) 和 OXC 和 CLMD (OXC.CLMD) 被收获。通过超速离心从血浆中分离外泌体，然后通过透射电子显微镜 (TEM)、纳米颗粒跟踪分析 (NTA) 和流式细胞术进行鉴定。通过蛋白质组学对 DEPs 进行分析，然后进行基因本体 (GO) 功能富集和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。使用 Western blot 检测关键基因的蛋白水平。建立氯化锂-毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠模型，并单独用 OXC 治疗 OXC。CLMD 和单独使用 CLMD (低剂量和高剂量)。采用 H&E 染色、Nissl 染色和 Western blot 检测海马齿状回神经元损伤和脑组织中核糖体蛋白 L6 (RPL6) 的表达。

结果：蛋白质组学分析显示，4 组血浆外泌体中存在数个 DEP;DEPs 在癫痫相关功能和通路中富集。筛选出 RPL6、核仁素 (NCL)、载脂蛋白 A1 (APOA1) 和乳酸脱氢酶 A (LDHA) 等 4 种关键蛋白。其中，TLE 患者血浆外泌体中 RPL6、NCL 和 LDHA 蛋白水平下调，APOA1 蛋白水平上调。在 OXC 和 OXC 之后。CLMD 处理，RPL6、NCL、LDHA 蛋白水平升高，APOA1 蛋白水平降低。此外，OXC 后 RPL6 蛋白水平进一步升高。CLMD 治疗比 OXC 治疗后。在 TLE 大鼠模型中，海马齿状回神经元变性和坏死增加，RPL6 表达水平降低。用 OXC 治疗后，OXC.CLMD 和 CLMD 单独治疗时，神经元变性和坏死率降低，RPL6 表达水平升高;CLMD 治疗后 RPL6 上调非常明显。

结论：RPL6、NCL、LDHA 和 APOA1 是 TLE 患者治疗前后血浆外泌体中的 DEP。RPL6 可能是 CLMD 治疗 TLE 的潜在生物标志物。

13. 不同的炎症反应决定了 GABRG2 突变 诱导的癫痫的可变表型

Differential inflammation responses determine the variable phenotypes of epilepsy induced by GABRG2 mutations

CNS Neurosci Ther. 2024 Feb;30(2):e14583.

DOI: 10.1111/cns.14583.

Jiahui Sui, Longwu Zhan, Shengtao Ji, Wenwen Wu, Yuhua Chen, Feng Yun, Wenpeng Liang, Jie Wang, Maohong Cao, Dingding Shen, Qi Zhang

目的：探讨γ-氨基丁酸 A 型γ2 亚基 (GABRG2) 突变诱导癫痫模型可变表型的机制。方法：采用 Tol2kit 转基因系统和 Gateway 法建立携带野生型 (WT) GABRG2、突变体 GABRG2 (P282S)、GABRG2 (F343L) 和 GABRG2 (I107T) 的斑马鱼。利用 DanioVision Video-Track 框架对不同转基因斑马鱼进行行为分析，并利用 MD3000 生物信号采集处理系统进行场电位记录分析大脑活动。采用转录组分析检测不同 GABRG2 突变引起的可变表型的潜在机制。

结果：已建立的 Tg (hGABRG2 P282S) 斑马鱼表现出多动和自发性癫痫发作，对化学和物理癫痫刺激更敏感。传统的抗癫痫药物，如氯硝西泮 (CBZ) 和丙戊酸 (VPA)，可以改善 Tg (hGABRG2 P282S) 斑马鱼的多动症。斑马鱼 Tg (hGABRG2 P282S) 脑转录组的代谢途径发生显著变化。此外，3 种突变斑马鱼品系的行为活性、促炎因子的产生和 IL-2 受体信号通路的激活各不相同。

结论：成功建立了表达人类突变体 GABRG2 (P282S) 的转基因斑马鱼癫痫模型，其中 CBZ 和 VPA 具有抗癫痫作用。差异性炎症反应，尤其是 SOCS/JAK/STAT 信号通路，可能与 GABRG2 突变诱导的遗传性癫痫表型有关。进一步的研究将拓展遗传性癫痫的病理机制，为寻找有效的药物治疗提供理论依据。

14. Angelman 综合征的神经过度兴奋性：遗传因素和药物治疗方法

Neural hyperexcitability in Angelman syndrome: Genetic factors and pharmacologic treatment approaches

Epilepsy Res. 2024 Jan 5;200:107286.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107286.

Paul J Fitzgerald

综合征 (AS) 是一种罕见的神经发育障碍，通常由泛素连接酶 E3A (UBE3A) 基因母体拷贝的缺失或功能丧失突变引起。该疾病的特征是严重的智力障碍、言语障碍、运动异常、脑电图 (EEG) 活动改变、自发性癫痫发作、睡眠障碍和快乐的举止和频繁的笑声。特别是关于电生理异常，在 AS 中已经记录了增强的 δ 振荡功率和升高的兴奋/抑制 (E/I) 比，特别是在啮齿动物模型中研究了 E/I 比。这些电生理学特征似乎与 AS 患者的癫痫发病率大大升高以及相关的超同步神经活动有关。在这里，我们简要回顾了 AS 中脑电图、E/I 比值和癫痫发作的结果，包括来自该疾病的啮齿动物模型的数据。我们总结了用于治疗 AS 行为方面的药理学方法，包括神经精神现象和睡眠障碍，以及该疾病背景下的癫痫发作。抗抑郁药 (如 SSRIs) 和非典型抗精神病药是行为上使用的药物之一，而抗惊厥药物 (如丙戊酸和拉莫三嗪) 经常用于控制 AS 的癫痫发作。最后，我们提出了一些现有药物在 AS 中的新用途，包括去甲肾上腺素能传递减少药物 (α_2 激动剂， β 受体阻滞剂， α_1 拮抗剂) 和胆碱酯酶抑制剂，这些不同类别的药物可能具有改善行为障碍和癫痫发作的能力。

15. 根据膜片钳研究，丙戊酸治疗诱导年龄和性别依赖性神经元活动变化

Valproate treatment induces age- and sex-dependent neuronal activity changes according to a patch clamp study

Dev Neurobiol. 2024 Jan;84(1):32-43.

DOI: 10.1002/dneu.22933.

Tímea Májer, Veronika Bódi, Viktor Kelemen, Attila Szűcs, Petra Varró, Ildikó Világi

孤独症谱系障碍 (Autism spectrum disorder, ASD) 是一种异质性神经发育障碍性疾病，其特征为社会交往受损、行为受限和刻板。丙戊酸模型是目前公认和应用最广泛的诱发该疾病核心症状的大鼠模型之一。由于兴奋和抑制的失衡等背景机制，癫痫和孤独症的共病现象频繁发生。在这一系列的实验中，我们在胚胎 12.5 天

单次腹腔注射 500 mg/kg 丙戊酸钠对母鼠进行处理。采用细胞内全细胞膜片钳技术对青春期和成年雄性子代内侧前额叶皮层和内嗅皮层锥体神经元进行记录。采用常规电流步骤和动态钳夹刺激来评估神经元兴奋性。分析两个皮质区的第 II-III 层锥体细胞的膜特性和放电特性。对照组在多个参数上存在显著的性别和年龄差异。考虑膜电阻、基质强度、电压跌落斜率和后去极化斜率，我们观察到的显著变化主要发生在女性组。丙戊酸钠治疗似乎增强了这些差异，并增加了网络的兴奋性。然而，在 3 月龄时网络的成熟过程中可能发生了代偿机制。基于这些结果，超极化激活环核苷酸门控通道的表达可能受到丙戊酸钠治疗的显著影响，丙戊酸钠影响神经元的基本电生理特性，如电压下降。前额叶皮层出现明显变化；然而，内嗅皮质也表现出类似的趋势。

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

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

Gene. 2024 Jan 20:892:147886.

DOI: 10.1016/j.gene.2023.147886.

Muhammad Saleh Faisal, Ayesha Jamil, Niaz Ali, Abdulrahman M Alshahrani, Feras Almarshad

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

方法：目标患者入组后，通过 Sanger 测序采集血液进行基因型分析。在治疗开始后第三个月的随访中，通过反相高效液相色谱（HPLC）测定 VPA 和 CBZ 的血浆浓度。药物血浆水平与 UGT1A6 和 UGT2B7 的不同基因型相关，以确定遗传多态性对药物代谢的影响。结果：在总共 178 例癫痫患者中，120 例受试者接受了 VPA 单药治疗，58 例受试者接受了 CBZ 单药治疗。受试者的平均年龄记录为 26.1 岁±13.5 岁，男性占主导地位。全身强直阵挛（GTC）是最普遍的癫痫发作类型（82%），其次是部分癫痫发作。基因型分析显示，与其他民族相比，开伯尔-普赫图赫瓦省人群中目标 UGT 基因的纯合子和杂合子变异的频率异常高。在 UGT1A6-A552C 和 UGT1A6-A541G 中，AC 和 AG 是最普遍的基因型，频率分别为 43.2%和 41.1%，而在 UGT2B7-T161C 和 UGT2B7-G211T 中，TC 和 GG 是最普遍的基因型，频率分别为 42.7%和 99.4%。在 VPA 治疗组中，UGT1A6-A552C 和 UGT1A6-A541G 的纯合子和杂合子变体与较低的药物血浆浓度显著相关（ $p < 0.05$ ）。然而，UGT2B7-T161C 的基因型均未显示与 VPA 血浆浓度有任何显著相关性（ p 大于 0.05）。在 CBZ 治疗组中，UGT 基因多态性未被发现会导致药物血浆浓度的改变（ p 大于 0.05）。结论：UGT1A6 的遗传多态性显著影响丙戊酸血浆水平，而非 UGT2B7 的遗传多态性显著影响丙戊酸血浆水平。所选择的 SNPs 没有揭示在确定卡马西平血浆水平中的作用。

17. 基于高效液相色谱法和二极管阵列的卡马西平测定方法的开发

Development of a carbamazepine determination method based on high-performance liquid chromatography with diode array

Sud Med Ekspert. 2024;67(1):25-28.

DOI: 10.17116/sudmed20246701125.

N A Khabieva, E N Lyust, M I Timerzyanov

卡马西平用于治疗惊厥性疾病、三叉神经痛和精神疾病，如双相情感障碍和疼痛综合征。在临床应用中发现，卡马西平可引起许多严重的药物不良反应，这些不良反应与药物在血液中的浓度和临床使用中的剂量有关。由于其药理学特性，过量服用卡马西平可能危及生命，因此卡马西平的治疗药物控制在任何临床环境中都很重要。在法医化学检查期间创建一种生物物体中的卡马西平定量方法是一个紧迫的问题。提出了一种基于二极管阵列检测的高效液相色谱法进行卡马西平定量。在修改研究条件（洗脱液的流速、其组成、缓冲液的pH值、柱温箱温度）中，已经证明了卡马西平分析条件的稳定性。卡马西平保留时间与色谱峰面积的相对标准偏差不超过0.5%。

18. 癫痫治疗中微生物群与脑肠轴的相互作用

The interplay between microbiota and brain-gut axis in epilepsy treatment

Front Pharmacol. 2024 Jan 26;15:1276551.

DOI: 10.3389/fphar.2024.1276551.

Hanxiao Zhu, Wei Wang, Yun Li

脑肠轴在将大脑的认知和情感中心与肠道的复杂运作联系起来方面起着至关重要的作用。微生物群介导的脑肠轴的不平衡远远超出了肠易激综合征（IBS）和肥胖等疾病，在各种神经系统疾病的发展和进展中起着关键作用，包括癫痫、抑郁症、阿尔茨海默病（AD）和帕金森病（PD）。癫痫是一种以无端癫痫发作为特征的脑部疾病，影响着全世界约5000万人。越来越多的证据表明，通过粪便微生物群移植、益生菌和生酮饮食（KD）等干预措施重建肠道微生物群可以使耐药性癫痫受益。肠道微生物群的紊乱可能导致抗癫痫药物的毒副作用和癫痫患者耐药性的发展。这些发现暗示了肠道微生物群对癫痫的潜在影响，并表明针对微生物群的干预措施，如川崎病，有望管理和治疗癫痫。然而，微生物群在癫痫治疗中的重要性尚未完全了解，该领域的许多方面仍不清楚。因此，本文旨在概述支持肠道菌群在癫痫中调节作用的临床和动物证据，以及可能受癫痫中肠道微生物群影响的脑-肠轴内的潜在途径。此外，我们将从肠道微生物群的角度讨论癫痫治疗的最新进展，包括川崎病、粪便微生物群移植和抗癫痫药物。

19. 高剂量 ANA12 可提高苯巴比妥在新生儿缺血后癫痫发作模型中的疗效

High Doses of ANA12 Improve Phenobarbital Efficacy in a Model of Neonatal Post-Ischemic Seizures

Int J Mol Sci. 2024 Jan 24;25(3):1447.

DOI: 10.3390/ijms25031447.

Preeti Vyas, Ira Chaturvedi, Yun Hwang, Joseph Scafidi, Shilpa D Kadam, Carl E Stafstrom

苯巴比妥 (PB) 仍然是新生儿癫痫发作的一线药物。然而, 许多新生儿的癫痫发作, 尤其是与围产期缺血相关的新生儿, 对 PB 有抵抗力。既往动物研究表明, 在单侧颈动脉结扎诱导的缺血性卒中出生后 P7 小鼠幼崽中, 酪氨酸受体激酶 B (TrkB) 拮抗剂 ANA12 (N-[2-[(六氢-2-氧代-1H-氮杂卓-3-基)氨基]羰基]苯基]-苯并[b]噻吩-2-甲酰胺, 5 mg/kg) 提高了 PB 减少癫痫发作的疗效。为了达到最佳有效性标准, 必须测试更广泛的 ANA12 剂量。在这里, 使用单侧颈动脉结扎模型, 我们测试了较高剂量的 ANA12 (10 和 20 mg/kg) 对 PB 减轻癫痫发作负担、改善细胞死亡 (通过氟玉染色评估) 和影响神经发育 (矫正反射、阴性趋向性试验、旷野试验) 的能力的有效性。我们发现, 在 P7 幼崽单侧颈动脉结扎后 1 小时给予单剂量的 ANA12 (10 或 20 mg/kg) 可减轻癫痫发作负担以及新皮质和纹状体神经元死亡, 而不会损害发育反射。总之, ANA12 在一定剂量 (10-20 mg/kg) 下增强了 PB 治疗围产期缺血相关癫痫发作的有效性, 表明该药物可能是治疗耐药性新生儿癫痫发作的临床安全有效的辅助药物。

20. 对第二代抗精神病药、锂和情绪稳定抗惊厥药的兴趣和情绪分析领域: 使用 Twitter 进行无监督分析

Areas of interest and sentiment analysis towards second generation antipsychotics, lithium and mood stabilizing anticonvulsants: Unsupervised analysis using Twitter

J Affect Disord. 2024 Jan 28;351:649-660.

DOI: 10.1016/j.jad.2024.01.234.

Juan Pablo Chart-Pascual, Maria Montero-Torres, Miguel Angel Ortega, Lorea Mar-Barrutia, Iñaki Zorrilla Martinez, Melchor Alvarez-Mon, Ana Gonzalez-Pinto, Miguel Angel Alvarez-Mon

背景: 精神分裂症和相关精神障碍 (SRD) 或双相情感障碍 (BD) 等严重精神障碍需要药物治疗以预防复发和改善生活质量。然而, 治疗依从性是一个挑战, 部分原因是患者对药物的态度和信念。社交媒体倾听提供了对患者体验和偏好的洞察, 尤其是在严重的精神障碍中。方法: 2008 年至 2022 年间发布的所有提及 SRD 和 BD 中使用的主要药物名称的推文都使用先进的人工智能技术 (如机器学习和深度学习) 以及自然语言处理进行分析。结果: 在这项为期 15 年的研究中, 分析了 893,289 条推文, 第二代抗精神病药物在英语推文中被提及更多, 而情绪稳定剂在西班牙语中收到更多推文。关于经济和法律方面的英语推文表现出负面情绪, 而寻求建议的西班牙语推文则表现出惊讶。此外, 西班牙语推文中反复出现的一个主题是药物短缺, 这引起了用户的愤怒情绪。局限性: 本研究对 Twitter 数据的分析虽然有见地, 但由于平台的简洁性, 可能无法完全捕捉到讨论的细微差别。此外, 所研究药物的广泛治疗用途使特定疾病话语的隔离变得复杂。只检查了英语和西班牙语的推文, 限制了研究结果的文化广度。结论: 本研究强调了社交媒体研究在了解用户对

SRD 和 BD 治疗的看法方面的重要性。这些结果为临床医生在考虑患者和公众如何在数字环境中看待和交流这些治疗提供了宝贵的见解。

21. Slack 和 Na V 1.6 的偶联使 Slack 对奎尼丁阻断敏感，并指导抗癫痫发作策略的制定

Coupling of Slack and NaV1.6 sensitizes Slack to quinidine blockade and guides anti-seizure strategy development

Elife. 2024 Jan 30;12:RP87559.

DOI: 10.7554/eLife.87559.

Tian Yuan, Yifan Wang, Yuchen Jin, Hui Yang, Shuai Xu, Heng Zhang, Qian Chen, Na Li, Xinyue Ma, Huifang Song, Chao Peng, Ze Geng, Jie Dong, Guifang Duan, Qi Sun, Yang Yang, Fan Yang, Zhuo Huang

奎尼丁已被用作抗惊厥药，通过靶向功能获得性 KCNT1 致病突变变异来治疗 KCNT1 相关癫痫患者。然而，奎尼丁阻断 KCNT1 (Slack) 的详细机制仍然难以捉摸。在这里，我们报告了电压门控钠通道 Na V 1.6 和 Slack 的功能和物理耦合。Na V 1.6 结合 Slack 对奎尼丁阻断并使其高度敏感。Na V 1.6 的纯合敲除降低了天然钠活化钾电流对奎尼丁阻断的敏感性。Na 1.6 介导的致敏需要 Na V V 1.6 的 N 端和 C 端与 Slack 的 C 端结合，并通过 Na V 1.6 的瞬时钠内流增强。此外，通过 Slack 的 C 末端的病毒表达破坏 Slack-Na V 1.6 相互作用可以防止 Slack G269S 诱导的小鼠癫痫发作。这些关于 Slack-Na V 1.6 复合物的见解挑战了抗癫痫药物发现工作中“Slack 作为孤立靶点”的传统观点，并可以指导 KCNT1 相关癫痫创新治疗策略的开发。

22. 嘌呤衍生物作为药物发现前景的支架的最新发展和未来展望

Recent Developments and Future Perspectives of Purine Derivatives as a Promising Scaffold in Drug Discovery

Curr Top Med Chem. 2024 Jan 26. DOI: 10.2174/0115680266290152240110074034.

Rana N,Grover P,Singh H.

许多含嘌呤的化合物已经对其在各种疾病中的医疗功效进行了广泛的研究。嘌呤基药物化学的快速发展揭示了嘌呤衍生化合物在解决具有挑战性的医疗条件方面的治疗能力。嘌呤由杂环定义，该环包含与咪唑环连接的嘧啶环，具有多种治疗属性。本综述系统地探讨了嘌呤衍生物在对抗各种疾病方面的多方面潜力，包括它们作为抗癌剂、抗病毒化合物（抗疱疹、抗 HIV 和抗流感）、自身免疫和抗炎剂、抗高尿酸血症和抗痛风溶液、抗菌剂、抗结核化合物、抗利什曼原虫药和抗惊厥药的作用。重点放在开发嘌呤基化合物方面取得的显著进展，阐明了其重要的靶位点。本文全面探讨了天然和合成嘌呤的发展，并深入了解了它们在管理各种疾病中的作用。此外，讨论还深入探讨了最有前途的嘌呤分子的构效关系和生物活性。这些基于嘌呤的支架所揭示的有趣功能明确地将它们置于候选药物开发的最前沿。因此，这篇综述对于积极参与合成嘌呤候选药物的研究人员具有潜在意义，为这一有前途的领域的持续发展提供了路线图。

23. 短暂性压迫性损伤在急性周围神经性疼痛的新大鼠模型中引发神经炎症

Transient Compression Injury Triggers Neuroinflammation in a New Rat Model of Acute Peripheral Neuropathic Pain
Pain Physician. 2024 Jan;27(1):E131-E145.

Wenkai Wang, Xinle Huang, Yang Zhang, Junlong Wu, Yan Wang, Lanlan Li, Jianxiang Zhang, Yue Zhou

背景：手术干预诱发的周围神经性疼痛（NeP）是一种众所周知的并发症或后遗症，仍然是一个临床挑战，几乎没有有效的治疗方法。对于机制研究和药物发现，可以概括手术相关 NeP 的理想动物模型仍有待建立。

目的：我们旨在建立一种新的术后 NeP 大鼠模型并描述其特征，以及筛选有前途的治疗性镇痛药。

研究设计：大鼠实验研究。

研究地点：研究在第三军医大学新桥医院实验室进行。

方法：为了模拟与周围神经损伤（PNI）相关的外科手术，我们在坐骨神经中建立了短暂性压迫性损伤（TCI）。伤害感受的行为测试用于确认该疼痛模型的效果和时间过程。进行组织学评估（透射电子显微镜评估和免疫组化）以观察神经病理学和免疫学特征。对损伤神经和背根神经节（DRGs）进行 RNA 测序（RNA-seq），揭示新建立的动物模型的潜在机制，筛选出有前途的治疗靶点。

结果：我们建立了 PN TCI 的大鼠模型，并通过行为测试检测损伤（同侧）神经的伤害性超敏反应。通过观察机械性异常性疼痛和热痛觉过敏的时间依赖性变化，以及通过检查同侧脊髓背角中小胶质细胞的激活，进一步证实了这种 NeP 的动物模型。在病理生理学上，TCI 诱导宏观神经肿胀和脱髓鞘，导致同侧神经的炎症反应。我们还发现同侧神经中的炎症细胞浸润持续了数周，这进一步加剧了局部炎症和氧化应激。此外，RNA-seq 揭示了 PN 和 DRG 中显着上调的炎症反应。值得注意的是，炎症介质的过表达以及巨噬细胞和小胶质细胞的浸润触发了 DRG 中的远程免疫反应。根据 RNA-seq 结果，我们还证实加巴喷丁（GBP）通过调节 $\alpha 2\delta -1$ 在 TCI 诱导的 NeP 中发挥治疗作用。

局限性：我们没有将新的大鼠模型与组织学或转录组学中的经典疼痛模型（如慢性收缩损伤或保留性神经损伤）进行比较。

结论：我们建立了新的 NeP 大鼠模型，并彻底表征了损伤神经和 DRG 的神经炎症。基于该模型中 DRG 中上调的基因，我们筛选了一种有望减轻手术相关 NeP 疼痛超敏反应的镇痛药（GBP）。

24. 音乐对产前暴露于丙戊酸的成年大鼠两性认知行为障碍的影响

Effects of music on cognitive behavioral impairments in both sex of adult rats exposed prenatally to valproic acid
Birth Defects Res. 2024 Jan;116(1):e2300.

DOI: 10.1002/bdr2.2300.

Farahnaz Taheri, Sara Joushi, Lily Mohammadipoor-Ghasemabad, Iman Rad, Khadijeh Esmaeilpour, Vahid Sheibani

背景:孤独症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)是一种神经发育障碍,其特征为相互的社会交往障碍、沟通障碍、限制性和重复性的行为和兴趣。在以往的研究中,音乐已被确定为 ASD 儿童的一种干预疗法。

目的:探讨音乐对孕期暴露于丙戊酸(Valproic acid, vpa)的成年雄性和雌性大鼠认知行为损伤的影响。

方法:孕鼠于妊娠第 12.5 天(gestational day, GD)分别给予生理盐水或 VPA (600 mg/kg i.p.)预处理,建立孤独症模型。雄性和雌性子代均分为生理盐水组。非音乐,VPA。非音乐,盐水。音乐和 VPA。音乐组。音乐组成年大鼠于出生后 60 ~ 90 d (PND)连续 30 d (4 h/d)暴露于莫扎特钢琴奏鸣曲 K.448。在 PND 90 时进行社会交往和 Morris 水迷宫(Morris water maze, MWM)测试。

结果:孕期 VPA 暴露降低了成年大鼠的社交能力和社会记忆能力。此外,在 MWM 任务中,孕期 VPA 暴露对成年雄性和雌性大鼠均造成了学习记忆障碍。音乐干预可改善 vpa 暴露大鼠的社交能力和社会记忆能力,且对雌鼠的改善作用更明显。此外,我们的结果表明,在 MWM 任务中,音乐改善了 vpa 暴露的雌性大鼠的学习障碍。此外,音乐改善了 vpa 暴露对雌雄大鼠空间记忆的损害,尤其是对雌性大鼠的改善作用更明显,这需要进一步的分子和组织学研究。

结论:音乐干预可改善成年 vpa 暴露大鼠的社交能力和社会记忆,尤其是雌性 vpa 暴露大鼠。此外,音乐改善了 vpa 暴露的大鼠的记忆障碍,无论性别。似乎音乐对雌鼠的影响更大。然而,未来的研究需要更多的分子和组织学领域的研究。

25. ABCB1 基因多态性与癫痫患者卡马西平单药治疗临床反应的关联

The association of ABCB1 gene polymorphism with clinical response to carbamazepine monotherapy in patients with epilepsy

Mol Biol Rep. 2024 Jan 25;51(1):191.

DOI: 10.1007/s11033-023-09061-5.

Haroon Ur Rashid, Shakir Ullah, Daniel F Carr, Muhammad Ijaz Khan Khattak, Muhammad Imran Asad, Mujeeb Ur Rehman, Muhammad Khalid Tipu

背景: 癫痫是一种常见的神经系统疾病,但约 30% 的患者对抗癫痫药物 (AED) 治疗无反应。ATP 结合盒亚家族 B 成员 1 (ABCB1) 基因的遗传变异,一种药物外排转运蛋白,可以通过减少胃肠道吸收和阻止 AED 进入大脑来推断治疗耐药性。本研究检查了 ABCB1 遗传变异对卡马西平反应性的影响。

材料与方法: 从 104 例癫痫患者的全血中提取基因组 DNA。使用经过验证的 TaqMan 等位基因鉴别测定对 3 个 ABCB1 变体 (c.C3435T、c.G2677T/A 和 c.C1236T) 进行基因分型。在初始给药后 3 个月和 6 个月使用高效液相色谱 (HPLC) 测量血浆卡马西平水平,同时进行临床结果评估。结果: 对卡马西平

(CBZ) 无反应与 ABCB1 变异 c.C3435T、c.G2677T/A、c.C1236T 和 TTT、TTC 单倍型显著相关 ($P < 0.05$)。变异与血浆 CBZ 水平无显著相关性 ($P > 0.05$)。

结论：结果显示，ABCB1 基因和 TTT、TTC 单倍型的变异等位基因与 CBZ 耐药性显著相关，而不影响卡马西平的血浆水平。这项研究的结果可能有助于预测患者对治疗的反应，最终它将改善癫痫患者的个性化和循证治疗选择。

26. 油基大麻提取物对喂食标准和高脂肪饮食的小鼠代谢参数和微生物群组成的影响

The Effect of Oil-Based Cannabis Extracts on Metabolic Parameters and Microbiota Composition of Mice Fed a Standard and a High-Fat Diet

Int J Mol Sci. 2024 Jan 16;25(2):1073.

DOI: 10.3390/ijms25021073.

Adi Eitan, Ofer Gover, Liron Sulimani, David Meiri, Naama Shterzer, Erez Mills, Betty Schwartz

与非大麻使用者相比，经常使用大麻的人肥胖和肥胖相关病理的患病率较低。众所周知，内源性大麻素系统在肥胖症的发展中起着重要作用。我们最近证明，在高脂肪饮食小鼠模型中，长期口服纯化的 Δ -9 四氢大麻酚 (THC)，而不是大麻二酚 (CBD)，可以改善饮食引起的肥胖并改善与肥胖相关的代谢并发症。然而，含有许多额外活性分子的市售医用大麻油的效果尚未得到检验。我们在这里测试了富含四氢大麻酚和 CBD 的医用大麻油对高脂肪或标准饮食喂养的 C57BL / 6 雄性小鼠的肥胖参数和肠道微生物群组成的影响。我们还评估了肝脏中突出的内源性大麻素和内源性大麻素样脂质介质的水平。富含四氢大麻酚的提取物可防止高脂肪饮食增加体重，并减轻饮食引起的肝脂肪变性，同时降低肝脏中脂质介质棕榈酰乙醇酰胺 (PEA) 和二十二碳六烯酰乙醇酰胺 (DHEA) 的水平。相比之下，富含 CBD 的提取物对体重增加没有影响，相反，它甚至加剧了肝脏脂肪变性。对肠道微生物群的分析表明，主要是时间而不是治疗对肠道微生物群的改变有很强的影响。根据我们的数据，我们得出结论，以四氢大麻酚为主要成分的富含四氢大麻酚的大麻油发挥了最佳的抗肥胖作用。

27. 病理生理学到癫痫的危险因素和治疗策略

Pathophysiology to Risk Factor and Therapeutics to Treatment Strategies on Epilepsy

Brain Sci. 2024 Jan 10;14(1):71.

DOI: 10.3390/brainsci14010071.

Ana Paula de Araújo Boleti, Pedro Henrique de Oliveira Cardoso, Breno Emanuel Farias Frihling, Luiz Filipe Ramalho Nunes de Moraes, Ellynes Amancio Correia Nunes, Lincoln Takashi Hota Mukoyama, Ellydberto Amancio Correia Nunes, Cristiano Marcelo Espinola Carvalho, Maria Lígia Rodrigues Macedo, Ludovico Migliolo

癫痫是指神经元异常放电或神经元过度兴奋性同时发生的一种疾病，对公共卫生构成重大挑战。预后因素，如病因、脑电图 (EEG) 异常、治疗前癫痫发作的类型和次数，以及药物的初始效果不佳，是重要的考虑因

素。尽管目前有几种第三代抗癫痫药物可用，但它们的多种副作用会对患者的生活质量产生负面影响。癫痫的遗传和病因很复杂，涉及多种潜在的遗传和表观遗传机制。不同的神经递质在维持不同神经元的正常生理机能方面起着至关重要的作用。由于递质水平异常或受体变化，神经传递失调可导致癫痫发作。在本综述中，我们讨论了各种神经递质及其受体在癫痫病理生理学中的作用。此外，我们广泛探讨了癫痫发展和进展中涉及的神经机制及其危险因素。此外，我们重点介绍了新的治疗靶点，以及目前用于治疗癫痫综合征的药理学和非药理学策略，包括与癫痫相关的临床试验中使用的药物干预。

28. 大麻二酚组合增强光动力疗法对 MCF-7 乳腺癌细胞的影响

Cannabidiol Combination Enhances Photodynamic Therapy Effects on MCF-7 Breast Cancer Cells

Cells. 2024 Jan 18;13(2):187.

DOI: 10.3390/cells13020187.

Dimakatso Mokoena, Blassan P George, Heidi Abrahamse

大麻是一种众所周知的植物，具有精神作用；然而，它的许多衍生物，如大麻二酚（CBD），含有多种治疗应用。四氢大麻酚（THC）是负责精神活性的主要大麻衍生物，而 CBD 是非精神药物。出于这个原因，CBD 在过去十年中得到了更多的利用。CBD 与多种抗癌特性有关，当与光动力疗法（PDT）结合使用时，有可能更有效地根除肿瘤。在这项研究中，CBD 被用于治疗 MCF-7 乳腺癌细胞，然后是体外 PDT 联合疗法。据报道，传统的乳腺癌治疗方式，如化疗、放疗等，会引起许多不良副作用、疾病复发和生活质量低下。在这项研究中，将细胞暴露于不同浓度的 CBD（即 1.25、2.5、5、10 和 20 μ g/mL），并在处理后 12 小时和 24 小时孵育。然后将最佳剂量用于联合治疗。形态学和生化测定，包括乳酸脱氢酶（LDH）的膜完整性、三磷酸腺苷（ATP）的活力和台盼蓝排除测定的活力，用于检查治疗后的细胞反应。然后将最佳浓度用于金丝桃素-金纳米颗粒介导的 PDT 组合。结果显示，在处理过的细胞中，以剂量依赖性方式观察到细胞死亡的常规形态学特征，如空泡化、起泡和漂浮。生化反应显示 LDH 增加，ATP 降低，活力降低。这项研究表明，CBD 在体外培养的 MCF-7 乳腺癌细胞中诱导细胞死亡。联合治疗的免疫荧光结果表明，细胞死亡是通过细胞凋亡发生的。总之，本研究提出，CBD 和 PDT 联合疗法通过诱导细胞凋亡在体外有效杀死 MCF-7 乳腺癌细胞。

29. Boldine：对具有多功能生物学和药理学潜力的生物活性化合物的叙述性回顾

Boldine: a narrative review of the bioactive compound with versatile biological and pharmacological potential

J Complement Integr Med. 2024 Jan 19.

DOI: 10.1515/jcim-2023-0224.

Deepak Lamba, Durgesh Kumar Dwivedi, Monu Yadav, Sanjaya Kumar Yr

目的: Boldine 是一种植物来源的生物活性化合物, 对人体健康有益。Boldine 是一种吡吩生物碱, 主要从智利博尔多树 (*Peumus boldus*, 家庭: Monimiaceae) 的叶子和树皮中获得。有大量临床前证据支持, boldine 对各种疾病具有有益作用。Lumiskin™ 是 Revitol Skincare 的专利和上市配方, 用于提亮皮肤, 含有 Dicetyl boldine, 一种 boldine 衍生物。内容: 通过系统检索科学数据库 (PubMed、SciFinder、Web of Science、Google Scholar、Scopus 等) 和科学文献, 实现了所有关于智利波尔多树 (*P. boldus* Molina) 物种的可用信息。本文介绍了生物活性化合物在药代动力学、毒理学、药理学/生物学活性和分子机制方面的最新进展, 以更好地了解 boldine 的健康益处。概括: Boldine 具有抗氧化、保肝、抗动脉粥样硬化、抗糖尿病、镇痛、解热、抗炎、抗癫痫、神经保护、肾保护、抗关节炎、抗癌和益智作用。此外, boldine 通过改变抗氧化参数 (MDA、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽)、过氧亚硝酸盐、炎症标志物凋亡指数、caspase-3、乙酰胆碱酯酶、髓过氧化物酶、TNF- α (肿瘤坏死因子- α)、iNOS、Bcl-2 相关 X 蛋白 (BAX)、ACE-1 (血管紧张素转换酶-1)、多巴胺 D2 受体和烟碱乙酰胆碱受体来展示其多种药理活性。Boldine 具有调节多种生物网络的潜力。

展望: 由于其多功能药理作用, 在各种实验动物以及随机临床试验中报道, 用于治疗面部黄褐斑和治疗儿童尿路碎石术作为补充植物疗法; 将来, 这种化合物可能会被开发为一种针对不同适应症的新药。

30. 鉴定癫痫的潜在关键基因和治疗靶点

Identification of potential crucial genes and therapeutic targets for epilepsy

Eur J Med Res. 2024 Jan 11;29(1):43.

DOI: 10.1186/s40001-024-01643-8.

Shitao Wang, Zhenrong Xie, Tian Jun, Xuelu Ma, Menggen Zhang, Feng Rao, Hui Xu, Jinghong Lu, Xiangqian Ding, Zongyou Li

背景: 癫痫是一种中枢神经系统疾病, 具有复杂的遗传结构。有证据表明, 遗传因素在癫痫的发生及其治疗中都起作用。然而, 癫痫的遗传决定因素在很大程度上是未知的。本研究旨在确定癫痫的潜在治疗靶点。

方法: 从 GSE44031 和 GSE1834 的表达谱中提取差异表达基因 (DEGs)。采用基因共表达分析, 确认新发现的癫痫候选基因与已知癫痫基因的调控关系。进行表达定量性状位点分析, 以确定癫痫风险单核苷酸多态性是否调节 DEGs 在人脑组织中的表达。最后, 进行蛋白质-蛋白质相互作用分析和药物-基因相互作用分析, 以评估 DEGs 在癫痫治疗中的作用。

结果: 研究发现, 与两个数据集中的对照组相比, 癫痫大鼠的蛋白酪氨酸磷酸酶受体 O 型基因 (PTPRO) 和生长停滞和 DNA 损伤诱导 α 基因 (GADD45A) 显著上调。基因共表达分析显示, PTPRO 在人脑组织中与 RBP4、NDN、PAK3、FOXG1、IDS 和 IDS 共表达, GADD45A 与 LRRK2 共表达。表达定量性状位点分析表明, 癫痫风险单核苷酸多态性可能是人脑组织中 PTPRO 和 GADD45A 表达改变的原因。此外,

GADD45A 编码的蛋白质与批准的抗癫痫药物靶点有直接相互作用，GADD45A 与染料木黄酮和顺铂相互作用。

结论：本研究结果强调 PTPRO 和 GADD45A 是诊断和治疗癫痫的潜在基因。

31. 大鼠 脑内施用生长激素的抗惊厥和神经保护作用评价

Evaluation of the anticonvulsant and neuroprotective effect of intracerebral administration of growth hormone in rats

Neurologia (Engl Ed). 2024 Jan-Feb;39(1):1-9.

DOI: 10.1016/j.nrleng.2023.12.003.

I Zamora-Bello, A Martínez, L Beltrán-Parrazal, I Santiago-Roque, E Juárez-Aguilar, M L López-Meraz

简介：据报道，生长激素（GH）是海马体中对抗不同性质的侮辱的关键神经元生存因子。癫痫持续状态（SE）是一种长期癫痫发作，可导致广泛的神经元细胞死亡。本研究的目的是评估脑室内注射 GH 对癫痫发作严重程度和 SE 诱导的海马神经变性的影响。

方法：成年雄性大鼠在左心室植入引导套管，显微注射不同量的 GH（70、120 或 220ng/3 μ l），持续 5 d；使用人工脑脊液作为载体。在最后一次 GH 给药后一天，锂-毛果芸香碱模型（3mEq/kg LiCl 和 30mg/kg 毛果芸香碱盐酸盐）诱导癫痫发作。通过 Fluoro-Jade B（F-JB）染色评估神经元损伤。

结果：注射 120ng 生长激素的大鼠在 30mg/kg 毛果芸香碱后没有 SE，它们需要更多的毛果芸香碱注射液才能产生 SE，而不是用载体预处理的大鼠，70ng 或 220ng GH。前额叶和顶叶皮层脑电图记录证实，与所有实验组相比，120ng 组对全身性癫痫发作和 SE 的潜伏期也明显更高。所有大鼠 SE 后海马均检出 FJ-B 阳性细胞，实验组间 CA1 区和肺门 F-JB 细胞数量差异无统计学意义。

结论：我们的结果表明，虽然 GH 在 SE 的锂-毛果芸香碱模型中具有抗惊厥作用，但它在 SE 后不发挥海马神经保护作用。

副作用

1. 在大型癫痫患者队列中扩展不良事件概况(EAEP)的标准化和横断面验证

Normalization and cross-sectional validation of an extended Adverse Event Profile (EAEP) in a large cohort of patients with epilepsy

Seizure. 2024 Jan;114:9-17.

DOI: 10.1016/j.seizure.2023.11.010.

Christoph Helmstaedter, Carolin Meschede, Sandra Mastani, Susanna Moskau-Hartmann, Michael Rademacher, Randi von Wrede, Juri-Alexander Witt

目的：利物浦不良事件概况（L AEP）常用于临床实践和药理学试验，用于监测抗癫痫药物（ASM）的副作用。然而，应考虑可能无关的其他症状和规范数据，以正确看待患者的主诉。

方法：作为波恩 ASM 副作用登记的一部分，对 537 名健康受试者和 1,605 名癫痫患者进行了扩展的 32 项 AEP（E AEP）。该工具进行了因子分析，针对年龄、性别和重复应用进行了校正，并在项目和量表水平（总 E AEP 及其分量表认知、头晕、精力、情绪、身体症状、攻击性和性行为）上与药物负荷和单个物质（N > 100）相关。

结果：与非标准化结果相比，在项目水平上，发现 1-2/3 的提示损伤的反应不太可能与正常化后的 ASM 治疗相关。二元回归分析揭示了药物选择的不同影响，以及抗抑郁药和精神安定药对主诉领域的不同影响。解释的方差在物理领域比在心理领域更好。结果反映了已知的药物副作用和适应症。患者明确地将问题归咎于他们的药物几乎没有改善 E AEP 和治疗参数的相关性。

结论：强烈建议应用规范参考的 AEP，以避免高估癫痫患者的治疗相关问题。它允许在药物试验中对个人和团体进行项目和量表级别的评估。可以证明与单个药物和药物负荷的合理关系。物理领域的解释力优于心理领域的解释力。与药物相关的主诉模式反映了已知的药物副作用（例如吡仑帕奈和布瓦西坦具有攻击性）以及药物适应症（例如拉莫三嗪治疗抑郁症）。当副作用可能影响治疗决策时，这可能特别重要。正在进行重复应用 E AEP 并改变药物治疗的纵向评估。

2. 妊娠期抗惊厥药物联合治疗与丙戊酸单药治疗发生严重先天性畸形的比较风险

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

Neurology. 2024 Jan 23;102(2):e207996.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000207996.

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

背景和目的：妊娠期应避免使用丙戊酸钠，但它是治疗全身性癫痫最有效的药物。替代治疗可能需要联合使用其他药物。我们的目的是描述抗癫痫药物（ASM）组合（丙戊酸钠的相关替代品）在孕早期使用，并确定与丙戊酸钠单药治疗相比，特定组合是否与降低严重先天性畸形（MCM）的风险有关。

方法：我们使用来自丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典的关联国家登记册以及来自美国和澳大利亚新南威尔士州的行政医疗保健数据进行了一项基于人群的队列研究。我们描述了 2000 年至 2020 年癫痫孕妇早期使用

ASM 组合的情况。我们比较了妊娠早期暴露于 ASM 联合治疗与丙戊酸单药治疗和低剂量丙戊酸加拉莫三嗪或左乙拉西坦与高剂量丙戊酸钠 ($\geq 1,000$ mg/d) 后发生 MCM 的风险。我们使用带有倾向评分权重的对数二项式回归来计算每个数据集的调整后风险比 (aRR) 和 95% 置信区间。使用固定效应 meta 分析合并结果。

结果：在 780 万例总妊娠中发现的 50,905 例癫痫患者妊娠中，788 例使用拉莫三嗪和左乙拉西坦，291 例使用拉莫三嗪和托吡酯，208 例使用左乙拉西坦和托吡酯，80 例使用拉莫三嗪和唑尼沙胺，91 例使用左乙拉西坦和唑尼沙胺。在排除使用其他 ASMs、已知致畸剂或被诊断为感染性或遗传性 MCM 的儿童后，我们比较了 587 例暴露于拉莫三嗪-左乙拉西坦二重疗法和 186 例暴露于拉莫三嗪-托吡酯二重疗法的 1959 例暴露于丙戊酸单药治疗。合并 aRR 分别为 0.41 (95%CI 0.24-0.69) 和 1.26 (0.71-2.23)。含有低剂量丙戊酸钠的二联疗法并不常见，与高剂量丙戊酸钠单药治疗的比较尚无定论，但提示联合治疗的风险较低。其他组合对于比较安全性分析来说太罕见了。

讨论：与丙戊酸单药治疗相比，拉莫三嗪-左乙拉西坦二联疗法在妊娠早期与 MCM 风险降低 60% 相关，而拉莫三嗪-托吡酯与风险降低无关。在 MCM 方面，与丙戊酸钠相比，拉莫三嗪和左乙拉西坦的双重疗法可能更有利于治疗有生育能力的人群的癫痫，但这种联合疗法是否与丙戊酸钠一样有效仍有待确定。

证据分类：本研究提供的 II 类证据表明，在妊娠早期接受治疗的癫痫患者中，拉莫三嗪-左乙拉西坦二联疗法比单独使用丙戊酸钠更低，但与拉莫三嗪-托吡酯相似。

3. 托吡酯在特发性全身性癫痫育龄妇女中的禁用：有效性是否抵消了致畸风险？

Topiramate ban in women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsy: Does effectiveness offset the teratogenic risks?

Epilepsia. 2024 Jan 31.

DOI: 10.1111/epi.17892.

Emanuele Cerulli Irelli, Enrico Cocchi, Barbara Mostacci, Biagio Orlando, Joanna Gesche, Roberto H Caraballo, Simona Lattanzi, Gionata Strigaro, Cecilia Catania, Patrizia Pulitano, Chiara Panzini, Edoardo Ferlazzo, Angelo Pascarella, Sara Casciato, Chiara Pizzanelli, Loretta Giuliano, Veronica Viola, Francesco Fortunato, Giancarlo Di Gennaro, Antonio Gambardella, Angelo Labate, Francesca F Operto, Anna T Giallonardo, Betul Baykan, Christoph P Beier, Carlo Di Bonaventura; Women With Epilepsy Treatment Options and Research Study Group

监管机构最近不鼓励向患有癫痫的育龄妇女开具托吡酯 (TPM) 的处方，因为越来越多的证据表明在怀孕期间使用托吡酯 (TPM) 存在致畸和神经发育风险。然而，目前尚不清楚 TPM 在这一人群中的使用是否能在一定程度上得到其高效率的支持。在这项在 22 个癫痫中心进行的多中心、回顾性队列研究中，我们调查了 TPM 和左乙拉西坦 (LEV) 作为一线抗惊厥药物在患有特发性全身性癫痫 (IGE) 的育龄女性队列中的比较有效性。共纳入 336 名受试者，其中 24 名 (7.1%) 接受 TPM，312 名 (92.9%) 接受 LEV。与接受 LEV 治疗的女性相比，接受 TPM 治疗的女性治疗失败和停止治疗的风险显著更高，并且在 12 个月时实现无

癫痫发作的可能性较小。总之，这项研究强调了临床医生在患有 IGE 的育龄妇女中使用 TPM 的低倾向，预计最近发布的对其使用的限制。此外，关于有效性的现有数据似乎不支持在这一人群中使用 TPM。

4. 左乙拉西坦品牌转仿制药后对药物赋形剂的严重皮肤不良反应

Severe cutaneous adverse reaction to drug excipient following brand-to-generic switch of levetiracetam

Am J Health Syst Pharm. 2024 Jan 24;81(3):e69-e72.

DOI: 10.1093/ajhp/zxad264.

Jo Anne Lim, Adawiyah Jamil, Nur Amalina Ramli, Fatimah Mat Johar, Mokhtar Nor

目的：左乙拉西坦是一种抗癫痫药物，以其高耐受性著称，严重的药物不良反应很少见。我们报告了一例从品牌药改用左乙拉西坦仿制药的患者出现严重皮肤药物不良反应的病例。

摘要：一名 29 岁女性接受造影剂增强计算机断层扫描，在影像学检查后 6 小时开始出现躯干病变。虽然最初被诊断为对放射性造影剂过敏，但尽管进行了充分的补液和治疗，但病情逐渐恶化为中毒性表皮坏死松解药物反应，伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状重叠综合征。对病人药物的调查显示，她在出现症状前一周已从品牌药物改用通用左乙拉西坦。左乙拉西坦立即停药，患者在重症监护 2 周后康复。药物不良反应分析确定仿制药左乙拉西坦中的赋形剂是严重反应的可能原因。

结论：这是左乙拉西坦从品牌转仿制药后首例严重皮肤药物过敏的报道。由于赋形剂的差异，从品牌到仿制药的转换可能会引起严重的过敏反应。

5. 2 期和 3 期临床研究中 辅助 cenobamate 治疗期间的认知和精神不良事件

Cognitive and psychiatric adverse events during adjunctive cenobamate treatment in phase 2 and phase 3 clinical studies

Epilepsy Behav. 2024 Feb;151:109605.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109605.

Gregory L Krauss, Steve S Chung, Louis Ferrari, Sean Stern, William E Rosenfeld

目的：癫痫患者的认知和精神不良事件是治疗结果和患者生活质量的重要决定因素。我们评估了辅助治疗与未控制的局灶性癫痫成人患者选定的认知和精神病治疗中出现的不良事件（TEAE）之间的关系。

方法：这是对来自两项 2 期、随机、双盲临床试验的局灶性癫痫患者汇总人群的回顾性分析；这些试验的两个开放标签扩展（OLE）；以及一项长期的、开放标签的 3 期安全性研究。评估了在双盲治疗期间接受辅助 cenobamate 或安慰剂治疗的患者中认知和精神 TEAE 的发生率。在合并的 OLE 和 3 期患者群体中确定认知和精神 TEAE 的暴露调整发生率，定义为在长达 7 年的长期辅助塞诺氨酯治疗期间，每个患者治疗年治疗的 TEAE 数量。

结果：合并随机试验纳入了 442 例接受 cenobamate 治疗的患者（100 mg/天：n = 108; 200 mg/天：n = 223; 400 mg/天：n = 111）和 216 例安慰剂治疗的患者。联合开放标签研究得出了西诺巴酯治疗患者的汇总人群，范围从第 1 年的 n = 1690 到第 7 年的 n = 103。在双盲治疗期间接受西诺巴酯治疗（所有剂量）和安慰剂治疗的患者中，认知 TEAEs 分别报告了 ≤ 1.9%（范围，0 %-1.9%）和 ≤ 0.5%（范围，0 %-0.5%），精神科 TEAEs 分别报告了 ≤ 3.6%（范围，0 %-3.6%）和 ≤ 3.2%（范围，0 %-3.2%）。在长达 7 年的开放标签辅助治疗期间，认知和精神 TEAE 的暴露校正发生率分别 < 0.018 例和 0.038 例/每患者年。本研究在双盲或开放标签治疗期间因认知或精神 TEAE 而停用辅助性 cenobamates，分别发生 ≤ 0.3% 和 ≤ 1.7% 的患者。

结论：在双盲辅助西诺巴酯治疗期间，接受西诺巴酯和安慰剂治疗的患者报告了相似数量的认知和精神 TEAE（< 4% 的患者），并且这些 TEAE 的暴露调整发生率在开放标签 cenobamate 治疗期间保持较低水平长达 7 年。由于这些 TEAE 而停止治疗的情况很少见。这项事后分析的结果表明，在不受控制的局灶性癫痫发作患者中，辅助性 cenobamate 治疗的认知或精神 TEAE 发生率较低。

6. 单药和附加吡仑帕奈在儿童癫痫患者中的有效性和安全性：单中心回顾性研究的经验

Effectiveness and safety of mono- and add-on perampanel in pediatric patients with epilepsy: Experience from a single-center retrospective study

Epilepsia Open. 2024 Feb;9(1):268-277.

DOI: 10.1002/epi4.12865.

Yue Li, Hong-Li Guo, Ya-Hui Hu, Jie Wang, Yuan-Yuan Zhang, Jian Huang, Jing Xu, Jing Chen, Xiao-Peng Lu, Feng Chen

目的：评价吡仑帕奈（per）单药治疗（MT）或附加治疗（AT）治疗中国儿童癫痫的有效性和安全性，并评价 PER 常规治疗药物监测（TDM）对儿童患者的影响。

方法：本回顾性观察性研究于 2020 年至 2022 年在南京医科大学附属儿童医院对癫痫患儿（n = 340）进行。结局指标是 MT 组和 AT 组的反应率（癫痫发作减少 50% 或更高）、长期疗效和耐受性（不良事件的数量和类型）。如果可用，还分析了从这些患者获得的血浆 PER 的浓度。

结果：共有 279 例患者达到至少 3 个月的治疗，58.1% 的患者对 PER 治疗有反应。53 名应答者无癫痫发作（32.7%）。保留率从治疗后 3 个月的 88.0% 下降到 12 个月的 40.6%。MT 患者的癫痫发作控制优于 AT 患者（P < 0.001）。有趣的是，PER 对服用超过 2 种 ASM 或被诊断为耐药性癫痫的患者的影响非常微弱。两组之间的耐受性无显著差异。此外，对 179 名患者进行了常规 PER 监测，这些患者的谷浓度（C₀）范围为 30.0 至 992.0 ng/mL。然而，应答者和无应答者之间没有观察到 C₀ 的显著差异（333 ng/mL vs 325.5 ng/mL, P = 0.264）。

意义：本研究为中国癫痫患儿接受 PER 治疗 MT 或 AT 提供了有效性和安全性数据。接受 MT 的患者的疗效远优于使用超过 2 种 ASM 或被诊断为耐药性癫痫的病例。此外，未发现血浆 PER 浓度与疗效或安全性之间存在关联。通俗易懂的总结：该研究报告了吡仑帕奈对中国 18 岁以下癫痫患者癫痫发作和不良反应的影响。58.1% 的患者（应答者）的癫痫发作减少；在这些反应者中，有三分之一的癫痫发作停止了。治疗开始后，88% 的患者在 3 个月时仍在服用吡仑帕奈，40.6% 的患者在 12 个月时仍在服用吡仑帕奈。仅接受吡仑帕奈治疗的患者比接受吡仑帕奈和其他抗癫痫治疗的患者更有可能产生反应，尽管吡仑帕奈在这些组中的耐受性同样好。血浆吡仑帕奈浓度不能预测癫痫发作反应或不良反应。

7. 通过非那西洋和其他精神活性物质的大规模非致死性中毒的毒性作用的个性化特征

Personalized character of toxic effects through mass nonlethal poisoning by phenazepam and other psychoactive substances

Sud Med Ekspert. 2024;67(1):47-55.

DOI: 10.17116/sudmed20246701147.

V D Akimova, S S Barsegyan, T V Pleteneva

几个月来，6 家医院收治了 14 人，他们因集体中毒而出现精神活性物质中毒的严重症状。所有症状都是在饮用含有碎芬那西洋片的饮料后发生的。采用 HPLC-MS/MS 法对 14 例患者的血液(10 份)和尿液(6 份)进行法医学、化学和毒理学检验。所有 14 例患者的生物材料中均检测到芬西洋。患者体内还检出其他精神活性物质(巴氯芬、普瑞巴林、氯噻嗪、氯丙嗪、苯磺、曲马多、地西洋)、麻醉物质和乙醇。苯那西洋血药浓度范围为 109.75 ~ 786.50 ng/ml，尿药浓度范围为- 8.97 ~ 101.28 ng/ml。确定非那西洋在与其他精神活性物质联合作用的背景下的毒性水平时，必须考虑毒物的药代动力学和毒代动力学特征以及生物材料中除药物含量外表征患者表型的其他因素。

8. HLA-B*15:02 等位基因与药物不良反应相关更新

Update on HLA-B*15:02 allele associated with adverse drug reactions

Pharmacogenomics, 2024 Jan;25(2):97-111.

DOI: 10.2217/pgs-2023-0173.

Xueting Zhu, Guanghua Luo, Lu Zheng

HLA 等位基因是主要组织相容性复合体的一部分，与药物不良反应(adr)密切相关。本文围绕 HLA-B*15:02 进行综述，探讨其与不同种族人群、不同药物不良反应的关系，旨在为临床安全用药提供参考，减少不良反应的发生。进一步探讨 HLA-B*15:02 与不良反应相关的可能机制，以期为药物修饰和半抗原鉴定提供新的思路。并对 HLA-B*15:02 的频率、基因分型方法、成本效果及不良反应的处理措施进行分析，为临床治疗方案的制定提供理论依据。

9. 丙戊酸对胎儿脑转录组的快速影响：对大脑发育和自闭症的影响

Rapid effects of valproic acid on the fetal brain transcriptome: Implications for brain development and autism

bioRxiv. 2024 Jan 10:rs.3.rs-3684653.

DOI: 10.21203/rs.3.rs-3684653/v1.

Susan G Dorsey, Evelina Mocci, Malcolm V Lane, Bruce K Krueger

在怀孕期间服用抗癫痫、情绪稳定药物丙戊酸（VPA）的妇女的孩子中，自闭症的发病率增加；此外，在子宫内暴露于 VPA 会导致啮齿动物和非人类灵长类动物出现类似自闭症的症状。对 VPA 给药后 3 小时从 E12.5 胎鼠大脑获得的 RNA-seq 数据的分析显示，VPA 迅速显著增加或减少约 7,300 个基因的表达。在 VPA 诱导的基因表达中未观察到显著的性别差异。VPA 显著改变了 399 个自闭症风险基因的表达，据报道，255 个基因的表达在胎儿大脑发育中起着重要作用，但与自闭症无关。VPA 失调了与细胞内信号通路、神经发生和兴奋抑制平衡以及突触发生、神经元命运决定、轴突和树突发育、神经炎症、昼夜节律和基因表达表观遗传调节相关的基因表达。本研究的目的是确定以下小鼠基因：（a）胎儿大脑中 VPA 显著上调或下调和（b）已知与自闭症和/或在胚胎神经发育过程中发挥作用的小鼠基因，其扰动有可能改变大脑连接，从而改变成人的行为。满足这些标准的一组基因为未来假设驱动的研究提供了潜在的目标，以阐明神经发育障碍（如自闭症）背后的大脑连接错误的近端原因。

10. 伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的儿科药物反应：一项在三级中心 进行的为期 12 年的回顾性研究

Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A 12-year retrospective study in a tertiary center

J Dermatol 2024 Jan 12.

DOI: 10.1111/1346-8138.17098.

Susheera Chatproedprai, Nisha Tiasiri, Karaked Chantawarangkul, Siriwan Wananukul

嗜酸性粒细胞增多和全身症状（DRESS）综合征是一种罕见且严重的药物不良反应，累及多个器官。目前关于儿童 DRESS 综合征的数据有限。本研究的目的是确定儿科 DRESS 患者的临床特征、致病药物、全身器官受累、实验室检查结果、疾病严重程度评分和治疗结果。根据 RegiSCAR 诊断标准，回顾了 2010 年 1 月至 2021 年 12 月期间在泰国曼谷朱拉隆功国王纪念医院住院的所有儿科 DRESS 患者的病历。共发现 22 例（男性 54.5%），中位年龄为 9.5 岁。抗惊厥药（54.5%）和抗生素（27.3%）是罪魁祸首。所有病例均有皮疹，紧随其后的是肝脏受累（95.5%）。嗜酸性粒细胞增多和非典型淋巴细胞增多分别见于 54.5% 和 31.8% 的病例。中位潜伏期为 17.5 天。平均发病时间为 20.0 天，肝酶升高是最常见的肝损伤模式。19 例患者（86.4%）接受全身性皮质类固醇治疗，泼尼松龙是处方药最多。1 例在 DRESS 后发生 Graves 病和

DRESS 多次复发。1 例 (4.5%) 死于难治性癫痫持续状态，与 DRESS 无关。抗惊厥药是儿科患者发生 DRESS 的主要原因。高度怀疑 DRESS 对于接受这些药物并出现发热、皮疹和内脏器官受累的患者至关重要。

11. 静坐不能的痛苦：丙戊酸钠诱导的静坐不能 一例

Agony of akathisia: a case of sodium valproate-induced akathisia

BMJ Case Rep. 2024 Jan 10;17(1):e255427.

DOI: 10.1136/bcr-2023-255427.

Gareth Lim, Aaron Tang, Tracey Wing, Jonathan Lai

静坐不动是一种主观的不安感，常常导致被迫移动。药物相关病因是最常见的病因。常与不宁腿综合征(RLS)相混淆。我们描述了 1 例丙戊酸盐诱发的静坐不能，停药后改善。该病例报告了丙戊酸钠的罕见但可治疗的不良反应，并强调了区分静坐不能和 RLS 的重要性。

12. 药物与严重皮肤不良反应的关联：使用 FDA 不良事件报告系统的 病例/非病例分析

Medication Associations with Severe Cutaneous Adverse Reactions: A Case/Non-Case Analysis Using the FDA Adverse Event Reporting System

J Cutan Med Surg. 2024 Jan 8;12034754231220931.

DOI: 10.1177/12034754231220931.

Hannah Godfrey, Patrick Jedlowski, Rebecca Thiede

背景：Stevens-Johnson 综合征 (SJS)、中毒性表皮坏死松解症 (TEN)、伴有嗜酸性粒细胞增多症和全身症状的药物反应 (DRESS) 和急性全身性发疹性脓疱病 (AGEP) 是可能危及生命的严重皮肤不良反应 (SCAR)。尽管 SCAR 的经典病原体 (抗生素、抗惊厥药、非甾体抗炎药和别嘌呤醇) 已得到很好的表征，但对于新上市的药物，该列表几乎没有更新。目的：提供一份更新和分层的药物清单，这些药物具有显著的 SCARs 报告比值比 (RORs)。方法：使用美国 FDA 不良事件报告系统进行病例/非病例分析。结果：正如预期的那样，原型药物类别占 SJS、TEN、AGEP 和 DRESS 报告病例的大多数 (分别为 77%、64%、75% 和 72%)。此外，与疤痕有关的几种不常见或以前未描述的种类/药物被鉴定为具有显著的 ROR 信号，包括乙酰半胱氨酸、抗凝剂、利尿剂、免疫疗法、质子泵抑制剂、抗病毒药和抗真菌药。其中报告的 SJS 包括乙酰半胱氨酸 (ROR: 64.38) 和氟康唑 (ROR: 17.13)。对于 TEN，我们确定了咪塞米 (ROR: 26.32)、螺内酯 (ROR: 14.45)、氟康唑 (ROR: 30.21)、两性霉素 B (39.06) 和乙酰半胱氨酸 (ROR: 93.12)。对于 AGEP，我们确定了阿昔洛韦 (ROR: 61.72)、伐昔洛韦 (ROR: 30.76) 和依诺肝素 (ROR: 27.37)。对于 DRESS，我们发现维罗非尼 (ROR: 17.35)、阿昔洛韦 (ROR: 30.63)、阿巴卡韦 (ROR: 26.62)、雷替拉韦 (ROR: 23.27) 和伐昔洛韦 (ROR: 21.77) 具有很高的报告几率。结

论：我们的分析为医生在识别疑似 SCAR 时提供了参考的最新工具，并为未来研究非典型药物因果关系提供了基础。

13. 孕早期治疗方案对丙戊酸暴露妊娠结局的影响：一项观察性胚胎毒素队列研究

Impact of maternal first trimester treatment regimen on the outcome of valproate exposed pregnancies: an observational Embryotox cohort study

Sci Rep. 2024 Jan 5;14(1):674.

DOI: 10.1038/s41598-023-50669-1.

Anne-Katrin Fietz, Marlies Onken, Stephanie Padberg, Christof Schaefer, Katarina Dathe

分析了妊娠早期丙戊酸（VPA）剂量和停止治疗对自然流产（SAB）和主要出生缺陷风险的影响。将德国胚胎毒素中心在 1997-2016 年前瞻性记录的妊娠早期 VPA 暴露（n = 484）与随机选择的未暴露队列（n = 1446）进行比较。VPA 队列的 SAB 风险没有显著增加[HR adj 1.31 (95%CI 0.85-2.02)]，但严重出生缺陷的发生率显著更高[8.7% vs. 3.4%;OR adj 2.61 (95% CI 1.51-4.50)]。妊娠早期未停用 VPA 的妊娠风险更高[OR adj 3.66 (95%CI 2.04-6.54)]。一般神经系统缺陷[OR 5.69 (95%CI 1.73-18.78)]、重度小头畸形[OR 6.65 (95%CI 1.17-37.68)]、尿道下裂[OR 19.49 (95%CI 1.80-211)]和泌尿系统缺陷[OR 6.51 (95%CI 1.48-28.67)]均有显著的 OR adj adj adj adj 。VPA 剂量比抗癫痫多药治疗与单药治疗效果更强；对于 VPA 剂量≥1500mg/天，OR adj 为 5.41 (95%CI 2.32-12.66)]。计算出每日剂量增加 100mg，可使主要出生缺陷的风险增加 15%[OR 1.15 (95%CI 1.08-1.23)]。总体而言，孕产妇早孕治疗方案对出生缺陷风险有相关影响。

14. 珍珠和牡蛎：CACNA1A 相关的阵发性强直性上睑，共济失调对乙酰唑胺有反应

Pearls & Oysters: CACNA1A-Related Paroxysmal Tonic Upgaze With Ataxia Responsive to Acetazolamide

Neurology. 2024 Jan 9;102(1):e207992.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000207992.

Steven M Lazar, Farida Abid

评估了一名 9 个月大的男婴是否突然发作了阵发性用力、共轭性向上眼偏斜。广泛的院内评估，包括电生理学和神经影像学检查，可以保证癫痫发作或结构异常。鉴于突然发作的间歇性上眼偏斜、扫视下伏、相关共济失调和典型发展的临床表现，临床诊断为阵发性强直性上视（PTU）伴共济失调。对 CACNA1A 进行了靶向基因检测，发现了一种意义未明的变异，在进行蛋白质建模和亲本检测后，该变异后来被归类为新发致病变异。规定了口服乙酰唑胺的标签外使用，这导致眼球运动发作的频率和强度的剂量反应性降低。在 2 岁时发作 6 个月后，乙酰唑胺停药且发作没有恢复。神经发育评估显示持续典型发育。本病例旨在描述共济失调 CACNA1A 相关 PTU 的诊断性制定、病因学评估和对症治疗。

药物新载体

1. 载脂蛋白 E3 功能化脂质药物偶联左乙拉西坦纳米颗粒，用于增强向大脑的递送：体外细胞系研究和体内研究

Apolipoprotein E3 functionalized lipid-drug conjugated nanoparticles of Levetiracetam for enhanced delivery to the brain: In-vitro cell line studies and in-vivo study

Int J Biol Macromol. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.127799. 2024 Jan;254(Pt 2):127799.

Mansi Athalye, Divya Teli, Mehul Chorawala, Abhilasha Sharma, Rashmin Patel, Kamal Dua, Sachin Kumar Singh, Gaurav Gupta, Mrunali Patel

很大一部分脑肿瘤患者患有“脑肿瘤相关癫痫 (BTE)”，导致抑郁、焦虑和生活质量下降。常规抗癫痫药物表明与其他药物的负相互作用，增加了整体治疗的不良结局。左乙拉西坦 (LVM) 已证明对 BTE 有效，但其亲水性限制了进入血脑屏障的通道。大多数脂质纳米颗粒不能充分负载亲水性药物。因此，脂质药物偶联物 (LDC) 是使用硬脂酸通过 FTIR 和 NMR 确认的酰胺键形成合成的。采用溶剂注射法制备了合成的 LDC 纳米颗粒，然后用载脂蛋白 E3 (ApoE3@LDC-NP) 进行官能化。通过 DSC、XRD、粒径 (131.6 ± 1.24 nm)、zeta 电位 (-15.6 ± 0.09 mV) 和储存稳定性等手段对纳米颗粒进行了表征。体外释放研究表明，ApoE3@LDC-NP 的初始爆发释放量为 $20 \pm 0.63\%$ ，随后持续释放长达 30 小时 ($66 \pm 1.40\%$)。对 HEK293 的细胞系研究表明，通过 U87MG 细胞系没有明显的细胞毒性作用和更大的细胞摄取。药代动力学和生物分布研究表明，与 LVM 溶液相比，ApoE3@LDC-NP 的脑靶向性提高了 2.5 倍。它在溶血研究中被证明是安全的，并且没有组织坏死。因此，ApoE3@LDC-NP 可能是一种很有前途的方法，可以有效靶向 LVM，以改善 BTE 的临床反应。

2. 基于混溶性和氢键分析的三元固体分散体有机小分子辅料筛选：实验与分子模拟

Screening of Organic Small Molecule Excipients on Ternary Solid Dispersions Based on Miscibility and Hydrogen Bonding Analysis: Experiments and Molecular Simulation

AAPS PharmSciTech. doi: 10.1208/s12249-024-02737-6. 2024 Jan 24;25(1):21.

Sidian Zhang, Huaqi Wang, Xiuying Zhao, Haiyan Xu, Sizhu Wu

将不溶性药物与聚合物混合制备固体分散体是提高药物水溶性的主要途径。将有机小分子赋形剂引入二元固体分散体中，有望通过在微观水平上调节系统内的分子间氢键来进一步提高药物溶解度。本研究以卡马西平 (CBZ) 为目标药物，聚乙烯吡咯烷酮为固体分散基质，基于溶解度参数相似性原则，从 13 种有机小分子中筛选出固体分散体中混溶性好的第三组分。通过量子力学模拟计算了 13 种有机小分子-CBZ 二聚体的氢键参数和解离 Gibbs 自由能，确定了色氨酸 (Try) 是有机小分子的最佳第三组分。通过分子动力学模拟分析了 CBZ 在二元和三元体系中的迁移。在此理论基础上，制备了相应的固体分散体，表征了固体分散体，并进行

了溶解度分析，验证了添加极性组分后体系的药物溶解度更强，Try 确实是有机小分子化合物的最佳第三组分，与模拟预测一致。该筛选方法可为药物修饰设计和临床研究提供理论指导。

3. 纳米技术在癫痫治疗中的进展：综合综述

Nanotechnological advances in the treatment of epilepsy: a comprehensive review

Nanotechnology.doi: 10.1088/1361-6528/ad1c95. 2024 Jan 24;35(15).

Garima Rai, Surbhi Sharma, Jasveen Bhasin, Kanica Aggarwal, Alka Ahuja, Shweta Dang

癫痫是最普遍的慢性神经系统疾病之一，其特征是频繁的无缘无故癫痫发作。癫痫发作可由多种潜在异常发展而来，例如肿瘤、中风、感染、创伤性脑损伤、发育异常、自身免疫性疾病和遗传易感性。有时，由于症状的多样性，癫痫不容易诊断和治疗。未经诊断和治疗的癫痫发作会随着时间的推移而恶化，损害认知能力，导致受伤，有时甚至可能导致死亡。本综述详细介绍了癫痫，根据国际抗癫痫联盟对癫痫的分类，目前用于治疗癫痫的治疗方法。尽管有 30 多种不同的抗癫痫药物和抗癫痫药物可供选择，但大量癫痫患者未能获得长期癫痫发作的独立性。由于血脑屏障导致药物的现场生物利用度低，这对药物向大脑的递送构成了重大挑战。本综述涵盖了管理癫痫发作的最新策略的局限性，并强调了纳米技术在克服这些问题方面的作用。已经探索了各种纳米载体，如聚合物纳米颗粒、树枝状聚合物、脂质纳米颗粒，如固体脂质纳米颗粒、纳米脂质载体，用于使用口服和鼻内途径将抗癫痫药物输送到大脑。纳米携带物可保护封装的药物免于降解，并提供一个平台，以长时间提供受控释放，提高作用部位的渗透性和生物利用度。该综述还详细强调了神经肽在治疗癫痫中的作用。

4. 铜分散共价有机骨架在水中快速合成叠氮化物-炔烃环加成及快速合成芦非酰胺

Copper Dispersed Covalent Organic Framework for Azide-Alkyne Cycloaddition and Fast Synthesis of Rufinamide in Water

Small.doi: 10.1002/sml.202307796. 2024 Jan 7:e2307796.

Fei Xue, Jun Zhang, Zhongcheng Ma, Zhonggang Wang

以 1,3,5-三(4'-甲酰基联苯-4-基)三嗪和 5,5'-二氨基-2,2'-联吡啶为原料，采用溶剂热法成功合成了具有高 BET 比表面积 ($1864 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) 和均匀介孔 (4.0 nm) 的结晶多孔联吡啶基 Bpy-COF。在 Cu (I) 负载后，得到的 Cu (I) -Bpy-COF 在单原子水平上保持有序多孔结构，Cu (I) 离子分布均匀。使用 Cu (I) -Bpy-COF 作为非均相催化剂，在 25 °C 的水介质中，在短时间内 (40 min) 内实现了环加成反应的高转化率。此外，Cu (I) -Bpy-COF 被证明适用于芳香族和脂肪族叠氮化物以及带有各种取代基的炔烃，如酯、羟基、酰胺基、吡啶基、噻吩基、大块三苯胺、氟和三氟甲基。高转化率在五个周期后几乎保持不变。此外，使用 Cu (I) -Bpy-COF 通过简单的一步反应成功制备了抗癫痫药物 (芦非酰胺)，证明了其在药物合成中的实际可行性。

5. 用于大麻二酚递送的纳米结构脂质载体的开发和表征

Development and characterization of nanostructured lipid carriers for cannabidiol delivery

Food Chem.doi: 10.1016/j.foodchem.2023.138295. 2024 May 30;441:138295.

Renata Vardanega, Fernanda L Lüdtkke, Luís Loureiro, Raquel F S Gonçalves, Ana C Pinheiro, António A Vicente

本研究评估了纳米结构脂质载体 (NLC) 作为大麻二酚 (CBD) 潜在载体的物理化学特性, 大麻二酚是一种亲脂性分子, 具有促进健康益处的巨大潜力。NLCs 是使用不同比例的大麻籽油和全氢化大豆油生产的。评估的乳化剂是大豆卵磷脂 (SL)、吐温 80 (T80) 和 SL: T80 (50: 50) 的混合物。CBD 以富含 CBD 的提取物或分离 CBD 的形式进行测试, 以验证它是否影响 NLCs 的特性。根据粒径和多分散度, SL 被认为是生产 NLCs 的最合适乳化剂。所有脂质配比均对 NLCs 的理化特性没有显著影响, 导致负载 CBD 的 NLCs 粒径低于 250 nm, CBD 俘获效率高, CBD 保留率 100%30 d, 表明 NLCs 是富含 CBD 的提取物或分离 CBD 的合适载体。

6. 新型咪唑二氮卓类药物 5-(8-溴-6-(吡啶-2-基)-4 H-苯并[f]咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂卓-3-基) 噁唑, 提供简化的合成方案, 高口服血浆和脑暴露, 并在小鼠中产生抗癫痫功效, 并在中颞叶癫痫患者的脑切片中神经网络中产生抗癫痫活性

New Imidazodiazepine Analogue, 5-(8-Bromo-6-(pyridin-2-yl)-4 H-benzo[f]imidazo[1,5- a][1,4]diazepin-3-yl)oxazole, Provides a Simplified Synthetic Scheme, High Oral Plasma and Brain Exposures, and Produces Antiseizure Efficacy in Mice, and Antiepileptogenic Activity in Neural Networks in Brain Slices from a Patient with Mesial Temporal Lobe Epilepsy

ACS Chem Neurosci.doi: 10.1021/acchemneuro.3c00555. 2024 Feb 7;15(3):517-526.

Dishary Sharmin, Branka Divović, Xingjie Ping, Rok Cerne, Jodi L Smith, Sepideh Rezvanian, Prithu Mondal, Michelle Jean Meyer, Molly E Kiley, Leggy A Arnold, Md Yeunus Mian, Kamal P Pandey, Xiaoming Jin, Jelena R Mitrović, Djordje Djorović, Arnold Lippa, James M Cook 1 5, Lalit K Golani, Petra Scholze, Miroslav M Savić, Jeffrey M Witkin

KRM-II-81 (1) 是一种咪唑二氮卓类 GABA A 受体 (GABAAR) 增强剂, 具有广泛的抗癫痫功效和低镇静负担。随着 KRM-II-81 进入开发阶段, 合成了溴化类似物 DS-II-73 (5), 并在药理学上将其表征为潜在的备用化合物。2-氨基-5-溴苯基) (吡啶-2 基) 甲酮 (6) 的合成成分 5 个步骤进行, 总收率为 38%, 无需钯催化剂。GABAAR 结合发生在 Kof 150 nM 下, 41 个筛选的结合位点中只有 3 个在 10 μ M 时产生抑制 $\geq 50\%$, 诱导细胞毒性的效力为 ≥ 240 mM。DS-II-73 对 $\alpha 2/3/5$ - 的选择性优于含 $\alpha 1$ 的 GABAAR。大鼠血浆和大脑的口服暴露足以对 GABAARs 产生功能性影响。DS-II-73 在口服给药后抑制了小鼠的强直性惊厥和戊烯四唑诱导的致死率, 并延长了阵挛性和强直性癫痫发作的潜伏期。来自耐药性癫痫患者 (近中颞叶) 的皮质切片制剂显示 DS-II-73 的局部场电位频率降低。与 KRM-II-81 一样, 与地西洋相比, DS-II-73 的运动损伤作用较低。DS-II-73 与 $\alpha 1\beta 3\gamma 2L$ 配置的 GABAAR 的分子对接研究表明, 与 $\alpha 1His102$ 的相互作用

较低，这被认为是其低镇静副作用的潜在分子机制。这些发现支持了 DS-II-73 作为其乙炔基类似物 KRM-II-81 的备用分子的可行性，人体组织数据提供了翻译的可信度。

7. 基于介孔二氧化硅纳米颗粒的托吡酯负载生物复合材料与纯托吡酯对哌醋甲酯诱导的神经退行性变的神经保护作用比较

Comparison of neuroprotective effects of a topiramate-loaded biocomposite based on mesoporous silica nanoparticles with pure topiramate against methylphenidate-induced neurodegeneration

Mol Biol Rep. doi: 10.1007/s11033-023-09011-1. 2024 Jan 3;51(1):65.

Erfan Pari, Mohammad Sheibani, Mohammad Reza Sazegar, Saeedeh Mir 1, Ashrafsadat Moazam, Mina Khalilzadeh, Manijeh Motevalian

背景：哌甲酯(Methylphenidate, MPH)滥用因其在神经退行性变中的作用而受到批评。此外，在 MPH 治疗的第一个月，癫痫发作的风险也很高。托吡酯是一种广谱抗癫痫药(AED)，已作为神经保护剂用于上述两种并发症。纳米技术被引入，以增加理想的神经系统治疗与最小的副作用。我们的目的是研究托吡酯在纳米颗粒上的潜在神经保护作用。

方法与结果：MTT 法检测介孔二氧化硅纳米粒子(Mesoporous Silica Nanoparticles, MSN)的细胞毒性;雄性大鼠随机分为 8 组。大鼠腹腔注射 MPH (10 mg/kg)，每日口服托吡酯(TPM, 30 mg/kg)、含 Zn 核心的 MSN(10 和 30 mg/kg)和含 Cu 核心的 MSN(10 和 30 mg/kg)，连续 3 周。在第 21 天，通过单次注射戊四氮(PTZ)诱导癫痫发作，以评估载 tpm 纳米粒对 mph 诱导的神经毒性后癫痫发作潜伏期和持续时间的保护作用。检测海马组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、丙二醛(MDA)含量及抗氧化酶(SOD、GPx、GR)活性。同时检测 BAX 和 Bcl-2 作为两种主要的凋亡标志物。

结果：在 ptz 诱导的癫痫发作中，MPH 的神经毒性表现为持续时间延长和潜伏期缩短。然而，负载 tpm 的 MSN 与 Zn 物种(NE)处理减少了持续时间和提高了潜伏期。此外，去甲肾上腺素(NE)以及在一定程度上，负载 tpm 的 MSN 和铜离子(NM)降低了大鼠海马中炎性细胞因子、MDA 和 Bax 水平，并提高了活性。

结论：负载 tpm 的纳米粒可通过改善癫痫发作参数和降低炎症、氧化和凋亡因子，作为神经保护剂来对抗 mph 诱导的神经变性。

指南

1. 中重度创伤性脑损伤住院成人癫痫发作预防指南：神经重症监护学会医疗保健专业人员 临床实践指南

Guidelines for Seizure Prophylaxis in Adults Hospitalized with Moderate-Severe Traumatic Brain Injury: A Clinical Practice Guideline for Health Care Professionals from the Neurocritical Care Society

Neurocrit Care.doi: 10.1007/s12028-023-01907-x. 2024 Feb 5.

Jennifer A Frontera, Emily J Gilmore, Emily L Johnson, DaiWai Olson, Appaji Rayi, Eljim Tesoro, Jamie Ullman, Yuhong Yuan, Sahar F Zafar, Shaun Rowe

背景：中重度创伤性脑损伤（TBI）患者预防性抗癫痫药物（ASM）的使用、类型和持续时间存在实践异质性。

方法：我们对评估成人中重度 TBI（急性影像学表现和需要住院治疗）的 ASM 预防的文章进行了系统评价和荟萃分析。人群、干预、比较和结局（PICO）问题如下：（1）对于没有临床或电图癫痫发作史的中重度 TBI 患者，是否应该使用 ASM 与无 ASM？（2）如果使用 ASM，应优先使用左乙拉西坦（LEV）还是苯妥英钠/磷苯妥英钠（PHT/fPHT）？（3）如果使用 ASM，是否应该使用长效和短效（> 7 天对 ≤ 7 天）的预防持续时间？主要结局是早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件、死亡率和功能结局。我们使用 GRADE 方法（Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation, GRADE）来生成建议。

结果：最初的文献检索产生了 1998 篇文章，其中 33 篇构成了推荐的基础：PICO 1：与无 ASM 相比，我们没有检测到 ASM 对早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件或死亡率结局的任何显著积极或消极影响。PICO 2：与 LEV 相比，我们没有发现 PHT/fPHT 对早期癫痫发作或死亡率有任何显著的积极或消极影响，尽管点估计表明 LEV 的晚期癫痫发作更少，不良事件更少。PICO 3：长期使用 ASM 与较短使用 ASM 在早期或晚期癫痫发作方面没有显著差异，但长期使用 ASM 的认知结局和不良事件似乎更严重。

结论：根据 GRADE 标准，我们建议中重度 TBI 住院患者可使用 ASM 或不使用 ASM（弱推荐，低质量证据）。如果使用，我们建议在短时间内（≤7 天，弱推荐，低质量证据）使用 LEV 而不是 PHT/fPHT（弱推荐，证据质量极低）。

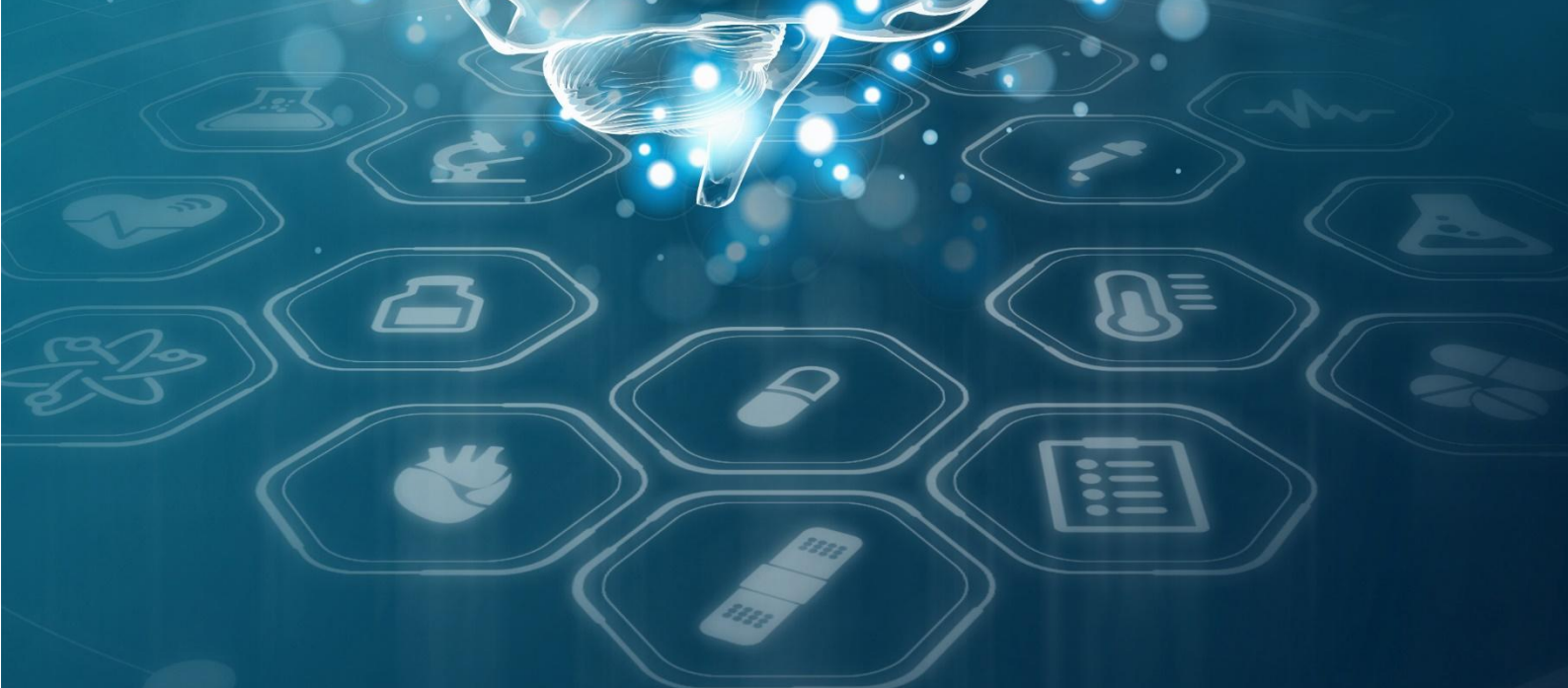
2. 吡仑帕奈在亚洲儿童癫痫治疗中的作用：专家意见

Role of Perampanel in the Management of Pediatric Epilepsies in Asia: Expert Opinion

Pediatr Neurol.doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.09.023. 2024 Feb:151:5-16.

Wang-Tso Lee, Derrick Wei Shih Chan, Sheffali Gulati, Surachai Likasitwattanukul, Byung Chan Lim, Akihisa Okumura, Benilda Sanchez-Gan, Yi Wang, Kam Tim Liu

小儿癫痫的管理在诊断、治疗方案、合并症以及这些因素与发育中的大脑过程相互作用的可能性方面提出了独特的挑战。在儿科患者中，首选不良事件（AE）可能性最小且对认知和行为影响有限的广谱抗癫痫药物（ASM）。吡仑帕奈是一种首创的 ASM，具有广谱疗效、可耐受的安全性、对认知功能的最小负面影响以及其他特性，使其成为该患者群体的可行治疗选择。然而，其在儿科患者中的应用证据和经验不如成人患者广泛。该地区的小儿癫痫专家召开了一系列会议，讨论吡仑帕奈在儿科患者中的应用，包括剂量优化、AE 预防和管理以及特定人群的注意事项。本文总结了吡仑帕奈在儿科人群中的关键证据，并整合了专家对使用 ASM 治疗儿科癫痫的建议。



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