



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS

2024年4月(第二十七期)

本期责任编辑：洪桢教授

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.....2-12

药物研究.....13

大麻二酚.....13

1. 发现单一大麻二酚或大麻二酚与细胞因子诱导的杀伤细胞对非小细胞肺癌癌细胞协同抗肿瘤作用 13
2. 4'-氟大麻二酚与辣椒素平联合抑制 L-DOPA 诱导的半帕金森病小鼠运动障碍：抗炎和抗谷氨酸能机制的作用..... 13
3. 大麻二酚改善颅内淋巴引流改善颅脑损伤后神经功能缺损..... 14
4. 大麻二酚破坏线粒体呼吸和代谢并失调滋养细胞分化..... 15
5. 大麻二酚单独和联合 Δ 9-THC 通过小鼠新皮质 5-HT1A 受体发挥抗惊厥作用 15
6. 大麻二酚在虚拟现实环境中对心理社会压力、情境焦虑和恶心的影响：一项单中心随机临床试验方案 15
7. 大麻二酚调节参与线粒体功能、核糖体生物发生、突触组织和染色质修饰的海马基因..... 16
8. 急性使用大麻二酚 (CBD) 会影响表现吗？荟萃分析及与安慰剂和 DELTA-9-四氢大麻酚 (THC) 的比较..... 17
9. 大麻油减轻癌症化疗副作用的疗效和机制：随机对照试验方案..... 17
10. 大麻二酚可预防大鼠右心室肥厚并发肺动脉高压后充血性肝病的发展..... 18
11. 大麻四氢大麻酚和大麻二酚的铜刺激作用与铜类型、剂量和品种有关..... 18
12. 大麻酚和与酒精使用障碍相关的潜在神经生物学机制的神经影像学研究的系统综述..... 19
13. 大麻二酚及其氟化类似物 PECS-101 通过 TRPV1 受体减轻三叉神经痛中的痛觉过敏和异常性疼痛..... 19
14. 通过药效团模型对 CB2 受体激动剂在神经炎症疾病治疗中的计算机模拟探索..... 20
15. 急性大麻二酚对 HIV-1 TAT 转基因雌性和雄性小鼠的行为和内源性大麻素系统的影响..... 21
16. 大麻二酚与达沙替尼通过 SRC/PI3K/AKT 信号通路对癌症的协同作用..... 21
17. 大麻酚 (CBD) 在患有 DRAVET 综合征的儿科患者中的疗效和安全性：对临床试验的叙述性综述..... 21
18. 暴露于不同剂量大麻纳米乳剂的大鼠的细胞遗传毒性和肝脏炎症反应..... 22
19. 对大麻素治疗和补救前景的叙述性回顾，重点是神经和神经精神疾病..... 23
20. 一项关于 20:1 大麻二酚: Δ 9-四氢大麻酚医用大麻产品对神经认知、注意力和情绪影响的随机、安慰剂对照、双盲、交叉试验..... 23
21. 含大麻二酚的铂(IV)类药物诱导线粒体功能障碍并协同增强抗肿瘤作用..... 24
22. 帕金森病患者短期服用 Δ -9-四氢大麻酚和大麻二酚的随机试验..... 24
23. 大麻二酚的使用、疗效和副作用：在横断面在线试点研究中分析健康状况、药物和大麻使用的影响 25
24. 具有边缘活化剂的可变形囊泡用于非精神活性大麻素的透皮递送..... 26
25. 大麻酚和其他植物大麻素在癫痫、多发性硬化症和帕金森病以及精神疾病共病中的治疗适用性..... 27
26. 大麻二酚：癫痫患者的代谢和临床疗效..... 27
27. 大麻二酚给药后由 TNF- α 驱动的嘌呤能星形胶质细胞信号传导可恢复创伤性脑损伤后的正常突触重塑..... 28
28. 大麻二酚通过 CB2 受体活化和 TRPV1 脱敏减轻慢性前列腺炎和慢性盆腔疼痛综合征..... 28

29. 用于痴呆症行为症状的大麻素：概述.....	29
30. 癌症患者和幸存者对大麻产品中四氢大麻酚和大麻二酚浓度的自我报告知识.....	29
31. 一项比较大麻二酚与安慰剂治疗大麻使用障碍的疗效的 III 期多中心随机对照试验：CBD-CUD 研究方案.....	30
32. 口服大麻和腹腔内 THC：CBD 给药导致小鼠脑和血浆神经化学物质和内源性大麻素的变化.....	31
33. 大麻素治疗选定的精神疾病：实用方法和文献综述.....	32
34. STRIPENTOL、大麻酚和芬氟拉明作为 DRAVET 综合征癫痫发作一线附加疗法的疗效和安全性比较：网络荟萃分析.....	32
35. 咪喃类大麻素及相关化合物的化学和药理学方面：咪喃类大麻素是否开辟了非精神活性大麻素的新维度？.....	33

布瓦西坦.....34

1. 布伐西坦在癫痫患者中的有效性和耐受性:来自国际经验汇总分析的 12 个月亚组数据	34
2. 妊娠和分娩期间布瓦西坦和托吡酯的血清水平:病例报道和文献回顾	34

唑尼沙胺.....36

1. 唑尼沙胺和其他很少使用的抗癫痫药物的致畸性	36
2. 产前抗癫痫药物暴露与胎儿生长:一项来自北欧国家的基于人群的队列研究	36

拉考沙胺.....38

1. 拉考沙胺缓释胶囊与拉考沙胺速释片具有生物等效性:药代动力学观察与模拟	38
2. 拉考沙胺对发作性偏头痛患者降钙素基因相关肽血清水平的影响:一项随机对照试验.....	38
3. 拉科沙胺单药治疗伴有中央颞叶尖峰的自限性癫痫的临床分析	39
4. 拉考沙胺在疼痛性慢性胰腺炎患者中的安全性、耐受性和剂量限制性毒性:确定安全性和确定副作用的 1 期临床试验方案.....	40
5. 辅助拉考沙胺治疗 <4 岁局灶性癫痫发作患者的疗效和耐受性	41
6. 使用视频脑电图作为 <4 岁局灶性癫痫发作儿童试验终点的陷阱	41
7. 布瓦西坦、拉考沙胺和吡仑帕奈治疗癫痫患者的药物浓度值	42

左乙拉西坦.....44

1. 严重先天性畸形和暴露于抗癫痫药物单一疗法的风险.....	44
2. 产前暴露于抗癫痫药物与胎儿生长：一项来自北欧国家的基于人群的队列研究.....	44
3. 缺氧诱导的神经胶质瘤患者神经元活动通过增强 RNA M6A 去甲基化来极化小胶质细胞	45
4. 左乙拉西坦与酶诱导抗惊厥药物相比对阿哌沙班和利伐沙班血浆峰值浓度的影响.....	46
5. 左乙拉西坦通过抑制氧化应激和下调 NF-κB、NLRP3、iNOS/NO、促炎细胞因子和细胞凋亡对硫代乙酰胺诱导的肝性脑病的治疗效果.....	46
6. 原发性和转移性脑肿瘤患者的抗癫痫策略.....	47
7. 耐药青少年肌阵挛性癫痫文献综述	47
8. 左乙拉西坦的真实世界安全性：基于 FAERS 数据库的药物不良反应挖掘与分析	48

9.吡仑帕奈联合左乙拉西坦治疗癫痫儿童的精神和行为问题.....	49
10.三药联合疗法治疗难治性局灶性癫痫的有效性分析.....	49
11.诊断阿尔茨海默病患者的癫痫发作并决定适当的治疗计划.....	50
12.首次附加抗癫痫药物治疗癫痫患者的治疗依从性、治疗模式和医疗保健利用：一项全国性队列研究.....	50
13.联合抗癫痫治疗对大鼠沙林神经毒剂损伤后胆碱能确定癫痫持续状态的疗效.....	51
14.成人癫痫患者的情绪障碍：对未被识别的事实和常见误解的回顾.....	52
15.与拉莫三嗪和左乙拉西坦联合治疗相关的中毒性视神经病变.....	52
16.子宫内暴露于抗癫痫药物后的神经发育和功能结果：系统评价.....	53
17.快速施用未稀释的左乙拉西坦负荷剂量.....	53
18.通过猪组织外植体和机器学习筛选口服药物与肠道转运组的相互作用.....	54
19.左乙拉西坦调节精神分裂症的海马活性：一项随机、双盲、交叉、安慰剂对照试验.....	54
20.基于二氧化钛的织物相吸附萃取方法，使用高效液相色谱-光电二极管阵列检测法测定尿液样品中的抗癫痫药物、左乙拉西坦和拉莫三嗪.....	55
21.中央颞叶棘波自限性癫痫的多中心研究：抗癫痫药物对棘波指数的有效性.....	56
22.通过干血斑和干血浆斑采样同时监测七种抗癫痫药物：基于 LC-MS/MS 的技术的方法验证和临床应用.....	56

森巴考特..... 58

1.小剂量加用森巴考特治疗难治性局灶性癫痫已见成效：前瞻性观察研究.....	58
2.森巴考特治疗老年局灶性癫痫发作的安全性和有效性：一项多中心、开放标签 III 期研究的事后分析.....	58
3.根据 10 万多名患者的实际治疗经验，对森巴考特进行全球更新.....	59
4.CENOBAMATE 的安全性评估：来自 FAERS 数据库的真实世界不良事件分析.....	60

吡仑帕奈..... 61

1.子宫内使用抗癫痫药物后的神经发育和功能结局：一项系统综述.....	61
2.新型抗癫痫药物治疗脑肿瘤患者癫痫的有效性和安全性.....	61
3.布伐拉西坦、拉科酰胺和吡仑帕奈的药物水平浓度在癫痫患者治疗中的价值.....	62
4.儿童局灶性癫痫药物治疗的最新进展：叙述性综述.....	63
5.原发性和转移性脑肿瘤患者的抗癫痫策略.....	63
6.开始辅助治疗的癫痫患者更需要优化治疗：美国抗癫痫药物药物负荷的回顾性索赔分析结果.....	64
7.吡仑帕奈联合左乙拉西坦治疗儿童癫痫的精神病学和行为学问题.....	64
8.三药联合治疗难治性局灶性癫痫的疗效分析.....	65
9.吡仑帕奈治疗遗传性癫痫：来自 PERMIT 扩展研究的真实世界证据.....	66
10.首次添加抗癫痫药物的癫痫患者的治疗依从性、治疗模式和医疗资源利用：一项全国性队列研究.....	66

丙戊酸..... 68

1.产前暴露于托吡酯、丙戊酸或拉莫三嗪后患自闭症的风险.....	68
2.丙戊酸钠治疗持续时间对骨矿物质密度和维生素 D 水平的影响.....	68
3.评估碳青霉烯-丙戊酸钠相互作用的临床后果：一项回顾性分析.....	69
4.先天性重大畸形的风险与暴露于抗癫痫药物单药治疗.....	70

5. 在姑息治疗中皮下注射丙戊酸钠：系统综述。.....	71
6. 二氯乙酸钠和丙戊酸钠联合治疗对 SARS-CoV-2 感染合并肺炎患者 T 淋巴细胞炎症和免疫相关通路基因的影响：性别差异.....	71
7. 丙戊酸钠剂量与成年精神病患者体重增加的关系：一项为期 1 年的前瞻性队列研究.....	72
8. 研究丙戊酸对 CD-1 小鼠胎盘表观遗传修饰和发育的影响.....	72
9. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗重型颅脑损伤的疗效和安全性比较.....	73
10. 子宫内暴露于抗癫痫药物后的神经发育和功能结局：一项系统综述.....	73
11. 丙戊酸钠治疗可逆转急性心肌梗死兔的主动脉内皮功能障碍.....	74
12. 岩藻黄素通过调节 AKT/ GSK-3B 信号通路减轻丙戊酸诱导的自闭症行为.....	75
13. 在三级学术医疗中心静推丙戊酸钠与静脉注射的安全性比较.....	75
14. 丙戊酸盐在大鼠中没有肝功能障碍迹象的产氨作用：可能的原因和支持证据.....	76
15. 丙戊酸对戊四唑点燃大鼠癫痫发生相关脑结构中氨基酸、单胺和犬尿酸浓度的影响.....	76
16. 自闭症谱系障碍小鼠的性别偏倚单细胞遗传景观.....	77
17. 患有胎儿丙戊酸谱系障碍的年轻人的生活经历及其父母的观点：一项定性研究.....	77
18. 产前抗癫痫药物暴露与胎儿生长:北欧国家一项基于人群的队列研究.....	78
19. 环境富集对丙戊酸自闭症大鼠性行为以及学习和记忆过程的影响.....	79
20. 三级护理中心住院患者严重皮肤药物不良反应的评估:一项横断面研究.....	79
21. 丙戊酸盐诱导的高氨血症、抗精神病药敏感性和小脑萎缩——双相情感障碍治疗中的临床难题.....	80

咪达唑仑.....81

1. 成年雄性 SPRAGUE-DAWLEY 大鼠在急性有机磷中毒和咪达唑仑（含或不含别孕酮）暴露后治疗后的心血管反应.....	81
2. 评估细胞色素 P450 3A4 残基 PHE108 在咪达唑仑代谢变构效应中的作用.....	81
3. 在接受诊断性支气管镜检查的老年患者中，推注瑞马唑仑优于咪达唑仑进行深度镇静：一项随机、双盲、对照试验.....	82
4. 小儿磁共振成像中的联合镇静：确定鼻内右美托咪定联合口服咪达唑仑的中位有效剂量.....	82

托吡酯.....84

1. 产前托吡酯、丙戊酸钠或拉莫三嗪暴露后患自闭症的风险.....	84
2. 托吡酯禁止用于患有特发性全身性癫痫的育龄妇女：有效性是否能抵消致畸风险？.....	84
3. 托吡酯在减少儿童第二代抗精神病药物相关体重增加方面的疗效：系统评价和荟萃分析.....	85
4. 咖啡因在戊烯四唑诱导的癫痫发作模型中降低斑马鱼幼虫的托吡酯水平.....	86
5. 妊娠和分娩期间布瓦西坦和托吡酯血清水平：病例报告和文献综述.....	86
6. 胎儿暴露于托吡酯的风险.....	87

拉莫三嗪.....88

1. 长期低剂量拉莫三嗪治疗阵发性运动机能性运动障碍：一项为期两年的儿童认知功能调查.....	88
2. 基于单一模板的表面分子印迹聚合物膜的制备及其在苯妥英钠、苯巴比妥和拉莫三嗪分离提取中的应用..	88

3.基于二氧化钛的织物相吸附萃取方法, 使用高效液相色谱-光电二极管阵列检测法测定尿液样品中的抗癫痫药物、左乙拉西坦和拉莫三嗪.....	89
4.妊娠期拉莫三嗪单药治疗的剂量监测: 目前癫痫孕妇是否得到最佳管理? 系统评价.....	90
5.与拉莫三嗪和左乙拉西坦双重治疗相关的中毒性视神经病变.....	90

生酮饮食.....92

1.肥胖和肥胖相关的甲状腺功能障碍: 极低热量生酮饮食 (VLCKD) 有什么潜在作用吗?	92
2.营养酮症治疗雌性 C57BL / 6J 小鼠的酒精戒断症状.....	92
3.评估为期一周的生酮饮食对脑糖酵解代谢和锂毛果芸香碱大鼠癫痫持续状态阶段的影响.....	93
4.生酮饮食干预对双相情感障碍和精神分裂症代谢和精神健康的影响: 一项试点试验.....	93

加巴喷丁.....95

1.加巴喷丁通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 途径抑制 M1 巨噬细胞极化, 从而减轻心肌梗死后的心脏重塑.....	95
2.加巴喷丁治疗儿科姑息治疗疼痛.....	95

卡马西平.....97

1.改性铜尾矿和 PMS 系统对卡马西平的高效降解: 性能评价和机制.....	97
2.非热等离子体氧化工艺下卡马西平在水性介质中的降解和转化.....	97
3.基于同位素稀释-液相色谱-串联质谱 (ID-LC-MS/MS) 的候选参考测量程序, 用于定量人血清和血浆中的卡马西平-10,11-环氧化物.....	98
4.基于生理学的药代动力学模型, 用于预测妊娠期间母体药代动力学和胎儿卡马西平暴露.....	98
5.使用血浆和唾液样本评估对卡马西平的依从性, 一项来自约旦的研究.....	99
6.卡马西平对结直肠癌 SMARCA4 (BRG1) 表达的影响: KRAS 突变状态的调节.....	100
7.卡马西平在冰中用溴酸盐和亚硝酸盐降解: 活性氮的作用.....	100
8.单晶与多晶硼掺杂金刚石阳极: 比较卡马西平在电化学水处理中的降解效率.....	100
9.卡马西平效果的多层次评估: 使用斑马鱼早期生命阶段的综合方法.....	101
10.通过在黑暗条件下活化过氧单硫酸盐, 使用聚丙烯腈负载的吡啶桥接酞菁铁纳米纤维有效消除卡马西平.....	101
11.三叉神经性疼痛大鼠模型中卡马西平效应的性别差异.....	102
12.卡马西平通过激活从父母斑马鱼到后代的肠肝轴和 TLR 信号通路传递免疫作用.....	102

普瑞巴林.....104

1.艾氯胺酮联合普瑞巴林对接受脊柱肿瘤切除术的患者术后急性疼痛的影响: 一项随机对照试验.....	104
2.普瑞巴林诱导的胰岛素分泌过多引起的低血糖.....	104

芬氟拉明.....106

1.肝功能损害对芬氟拉明和去甲芬氟拉明药代动力学的影响.....	106
2.STRIPENTOL、大麻酚和芬氟拉明作为 DRAVET 综合征癫痫发作一线附加疗法的疗效和安全性比较: 网络荟萃分析.....	106

氨己烯酸.....108

1. 视网膜电图作为评估氨己烯酸诱导的婴儿痉挛儿童视网膜毒性的筛查工具108

苯妥英109

1. 基于单一模板的表面分子印迹聚合物膜的制备及其在苯妥英钠、苯巴比妥和拉莫三嗪分离提取中的应用109

地西洋110

司替戊醇.....111

1. 组蛋白 H3K9 乳酸化通过 LUC7L2 介导的 MLH1 内含子保留诱导胶质母细胞瘤对替莫唑胺的耐药性.....111
2. 乳酸脱氢酶 A 调节肿瘤-巨噬细胞共生促进胶质母细胞瘤进展111
3. 司替戊醇、大麻二酚和芬氟拉明作为一线辅助治疗 DRAVET 综合征癫痫的疗效和安全性比较：一项网络荟萃分析112

氯胺酮113

1. 使用氯胺酮治疗难治性癫痫持续状态的医务人员经验.....113
2. 氯胺酮治疗癫痫持续状态的疗效:院前临床医师的考虑.....113
3. 连续静脉麻醉药物治疗难治性癫痫持续状态:一项系统综述.....114
4. 联合抗癫痫治疗对大鼠沙林神经毒剂损伤后胆碱能癫痫持续状态的疗效115
5. SUPER-K(氯胺酮)治疗 SUPER-R(难治性)癫痫持续状态的腹腔间隔室综合征:一个病例报告.....115

丙戊酸116

1. 研究丙戊酸对 CD-1 小鼠模型中胎盘表观遗传修饰和发育的影响.....116
2. 岩藻黄质通过调节 AKT/GSK-3B 信号通路减轻丙戊酸诱导的自闭症行为.....116
3. 高压氧治疗对丙戊酸暴露大鼠自闭症行为及 GRIN2B 基因表达的影响.....117
4. 一种简单快速的 HPLC-UV 方法, 用于使用盐酸苯肼的微波辅助衍生生化测定人血浆中的丙戊酸117
5. 维生素 A 通过减弱氧化应激和细胞凋亡来改善丙戊酸诱导的斑马鱼幼虫的自闭症样症状118
6. 使用丙戊酸和/或烟酰胺进行脐带血造血干细胞和祖细胞 (HSPC) 扩增的体内和体外影响.....118
7. 丙戊酸盐在大鼠中无肝功能障碍迹象的产氨作用:可能的原因和支持证据119
8. 诊断为多囊卵巢综合征后的自杀未遂:一项队列研究.....120
9. 社交性: 毒死蜱与丙戊酸的效果比较.....121

药物监测.....122

1. 干血斑和干血浆斑同时监测 7 种抗癫痫药物:LC-MS/MS 技术的方法验证和临床应用122
2. 妊娠和分娩期间布伐拉西坦和托吡酯血清水平:一例报告并文献复习.....122

药物代谢..... 124

- 1.大麻二酚:癫痫患者的代谢和临床疗效.....124
- 2.司替戊醇作用机制的更新:一篇叙述性综述.....124
- 3.左乙拉西坦与酶诱导抗癫痫药对阿哌沙班和利伐沙班峰值血浆浓度的影响比较.....125
- 4.耐药性癫痫影响的基因调控网络的鉴定.....125
- 5.基于生理学的药代动力学模型来预测妊娠期间母体药代动力学和胎儿卡马西平暴露.....126
- 6.木犀草素通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻戊四唑诱导的癫痫发作.....126
- 7.奥卡西平活性代谢物在中国儿童癫痫患者中的群体药代动力学:基于模型的剂量优化.....127
- 8.儿童新型抗癫痫药物的肝毒性:VigiBASE 的概述和不均性分析.....127
- 9.五种不同的市售大麻源性局部大麻二酚产品的药代动力学和药效学.....128
- 10.拉科酰胺缓释胶囊与拉科酰胺速释片具有生物等效性:药代动力学观察和模拟.....128
- 11.以 A-氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑(AMPA)受体为靶点的新型吡啶类化合物的合成、筛选和生物学评价...129

环境毒理..... 131

- 1.利用贴体层对锰离子进行电化学检测.....131
- 2.探索吸烟与癫痫的关系:观察性研究的系统评价和荟萃分析.....131

药物相关基因研究..... 133

- 1.星形胶质细胞升高基因-1 对小鼠颞叶癫痫模型中粒细胞弥散和癫痫发展的抑制作用.....133
- 2.鉴定受耐药性癫痫影响的基因调控网络.....133
3. MLE-KCNQ2: 用于错义 *KCNQ2* 基因变异预后的人工智能模型.....134
- 4.患有发育性和癫痫性脑病 50 的男孩的新型 CAD 基因突变对尿苷治疗有显著反应:病例报告和文献综述.....134

基础研究..... 136

- 1.癫痫中的 mTOR 和神经炎症:对疾病进展和治疗的影响.....136
- 2.联合抗癫痫治疗对沙林神经毒剂损伤后的胆碱能癫痫持续状态大鼠的疗效.....136
- 3.脑源性神经营养因子在癫痫中的可能作用.....137
- 4.致病性松弛钾通道突变对兴奋性和抑制性神经元的兴奋性产生相反的影响.....137
- 5.辅酶 Q10 靶向癫痫持续状态大鼠模型中的海马铁死.....137

6. TOLL 样受体介导的神经炎症信号在精神疾病和获得性癫痫中的新作用	138
7. 癫痫活动触发快速的 ROCK1 依赖性星形胶质细胞形态变化	138
8. 细胞外谷氨酸和 GABA 在从间歇尖峰到癫痫发作的过渡中的瞬变	139
9. 体内动物癫痫模型方法中的神经光子学方法：优点和局限性	139
10. 啮齿动物耐药性颞叶癫痫模型的当前进展：来自实验室研究的提示	140
11. 低频刺激通过驱动 GABA 能神经元活动来减轻癫痫发作	140
12. 早期癫痫发作后的 CBD 治疗改变了成年期的眶额纹体信号传导	141
13. 棕榈碱作为抗惊厥剂的综合评估—体内和计算机研究	141
14. DENND5B 的新生变异会导致神经发育障碍	142
15. 在戊四唑诱导的癫痫模型中，咖啡因降低斑马鱼幼虫的托吡酯水平	142
16. 药理抑制 S6K1 可缓解慢性癫痫大鼠的突触缺陷并减轻癫痫发作和抑郁	143
17. 线粒体铁蛋白通过调节铁稳态来缓解红藻氨酸诱导的小鼠癫痫模型中的铁死亡：NRF2 的参与	144
18. EPHB3 通过 KALIRIN 在癫痫发作和癫痫发生中的作用和机制	144
19. mTORC1 和 mTORC2 依赖性信号转导的过度活跃介导体细胞 PTEN 缺失下游的癫痫	145
20. 基于斑马鱼的高通量癫痫建模和 F0 药物筛选平台	145
21. H2S 通过 AC3/cAMP/PKA 途径调节 TRPV2 的表达，从而抑制氯化锂/匹罗卡品诱导的癫痫发作并促进神经保护	146
22. 通过增强癫痫大鼠大脑中神经类固醇的可用性来减缓癫痫发作的进展	146
23. Kv7 通道激活可降低脑内皮细胞通透性，并防止红藻氨酸诱导的血脑屏障损伤	147
24. 五味子素 B 是 GABA _A 和甘氨酸受体的双重正变位调节剂，可减轻多种小鼠模型的癫痫发作	147
25. 体外抑制兴奋性神经元活性的选择性 NAV1.6 和双 NAV1.6/NAV1.2 通道抑制剂的分子药理学研究	148
26. CA1 区域 SIK3 的敲低可以通过抑制 GABA _A R1 表达的减少来降低小鼠的癫痫易感性	149
27. 抗坏血酸减轻氧化应激在发热性癫痫和内侧颞叶癫痫的人类模型的影响	149
28. 细胞外空间的快速容量搏动伴随着创伤损伤新皮层的癫痫样活动，并依赖于碳酸氢钠协同转运蛋白 NBCe1	150
29. 闭环海马低频刺激对毛果芸香碱癫痫大鼠癫痫模型癫痫发作严重程度、学习和记忆的影响	150
30. SEW2871 在戊四唑和苯巴比妥点燃药物难治性癫痫模型中通过鞘氨醇 1-磷酸受体 1 途径减少癫痫发作	151
31. 富含多糖的美洲人参叶提取物对戊四唑致癫痫小鼠模型的癫痫发作和氧化应激有保护作用	151
32. 香兰素对戊四唑诱导的小鼠癫痫和相关记忆丧失的改善作用：NRF2/HO-1/NQO1 和 HMGB1/RAGE/TLR4/NFκB 通路的作用	152
33. KCNN4 通道在主要神经元中的过表达会产生抗癫痫发作作用，而不会降低其编码能力	152
34. WNT/β-CATENIN 信号转导及其调节剂在重复剂量锂毛果芸香碱癫痫持续状态大鼠模型中的评估：一项急性期研究	153
35. 在失神癫痫大鼠模型中，桶状皮层的发育缺乏从深层到浅层过度连接的关键阶段	154
36. WAG/Rij 大鼠缺失性癫痫模型中 HCN 通道对 T 型钙通道和 GABA _A 受体影响的作用	154
37. 吡唑苯磺酰胺衍生物 T1 对 PTZ 诱导的斑马鱼癫痫模型的神经保护作用	154

临床研究..... 156

1. 快速使用未稀释左乙拉西坦的负荷剂量.....156
2. 术中皮质脑电图 (ECoG) 治疗长期癫痫相关肿瘤 (LEAT) 对儿童更实用吗? ——一项随机对照试验。.....156
3. 埃塞俄比亚的斯亚贝巴癫痫患者认知障碍与抗惊厥药物依从性之间的关联.....157
4. 4 岁以下局灶性癫痫患者辅助拉科沙胺的疗效和耐受性.....158
5. 急诊服务中的癫痫发作: 122 例患者的临床和治疗特征.....159
6. 癫痫患者的药物治疗问题和促成因素.....159

机制研究..... 161

1. 大麻二酚: 癫痫患者的代谢和临床疗效.....161
2. 通过外显子组测序剖析眼睑肌阵挛癫痫谱系的遗传学.....161
3. 灰质异位亚型表现出特定的形态电特征和网络动力学.....162
4. STIRIPENTOL 作用机制的最新进展: 叙述性综述.....162
5. 拷贝数变异在常见家族性癫痫遗传结构中的作用.....163
6. 检测成人耐药局灶性癫痫队列中的体细胞和种系致病变异.....163
7. 957 例亚洲小儿癫痫患者的常见基因和复发性致病变异.....164
8. CDKL5 缺乏症患者的肠道微生物群谱.....165
9. SNF8 中的双等位基因变异可引起从严重发育和癫痫性脑病到综合征性视神经萎缩的疾病谱.....165
10. IRF2BPL 的新生变异导致发育性癫痫障碍.....166
11. 小儿局灶性癫痫中广泛的、深度依赖性的皮质微观结构改变.....166
12. 鉴定受耐药性癫痫影响的基因调控网络.....167
13. 年龄相关的尸检神经病理学发现与老年人癫痫诊断的关联.....168
14. 癫痫中的统计学习: 人脑中的行为和解剖机制.....168
15. 基于脑图像的机器学习识别颞叶癫痫的四种生物型.....169
16. 海马硬化症患者颞叶切除术后的高密度电源成像模式和结果.....169
17. 通过破坏和扰乱癫痫记忆印记来终止惊厥发作.....170
18. 全身强直阵挛发作的局灶性电临床特征: 诊断挑战的决策流程图.....170
19. 受睡眠波约束的皮质丘脑模型中失神发作的尖峰和波放电.....171
20. 基于光泵磁强计的头皮脑磁图可以检测颞叶内侧癫痫样放电.....171
21. 半自动电子源成像确定颞叶癫痫中脑畸形的致病性.....172
22. 用于研究癫痫患者突触 GABA 能电流的膜和突触体.....172
23. MICRORNA 分析可识别与小儿癫痫患者相关的血浆生物标志物和靶标.....173
24. 儿童癫痫亚型中默认模式网络的静态和动态功能连通性改变: 静息状态 FMRI 研究.....173

25. 颞叶癫痫切除术后间接结构改变和可控性降低	174
26. 非快速眼动睡眠和清醒期间颞叶癫痫的网络改变	175
27. 难治性癫痫患者氧化应激水平及抗氧化活性的测定	175
28. 脑电图微状态是区分双侧颞叶癫痫和单侧颞叶癫痫的潜在神经生理学标志物	176
29. 全外显子组测序可识别 CLN6 变体在受进行性肌阵挛性癫痫影响的家族中的可变表达	176
30. 癫痫手术患者围手术期脑脊液样本中神经自身抗体的低流行率：一项多中心前瞻性研究	177
31. 从携带 CPLX1 基因纯合突变和 SCN9A 杂合突变的沙特 DRAVET 综合征患者中生成 iPSC 系 (KAIMRCi003A、KAIMRCi003B)	178
32. 从人类海马切片中提取的阴离子磷脂的质谱成像：颞叶和非颞叶癫痫的区别	178
33. 应用蛋白质组学和计算方法来识别爆炸相关创伤后癫痫的新靶点	179

不良反应 180

1. 低剂量的苯巴那酯添加治疗难治性局灶性癫痫有效：一项前瞻性观察研究	180
2. 腹腔骨筋膜室综合征伴氯胺酮治疗难治性癫痫持续状态：病例报告	180
3. 三级学术医疗中心丙戊酸静脉推注与静脉背药的安全性比较	181
4. 新型抗癫痫药物对儿童的肝毒性：VIGIBASE 的概述和不成比例分析	181
5. 儿童嗜酸性粒细胞增多和全身症状 (DRESS) 药物反应的临床表现和诊断：范围综述	182

综述 183

1. 生酮饮食治疗儿童和青少年难治性癫痫的影响：系统评价	183
2. 血管紧张素受体阻滞剂在治疗癫痫中的作用：综述	183
3. 在 2018 年联邦大麻重新分类之前和之后，加利福尼亚州报告的衍生大麻产品暴露情况	184
4. 抗癫痫药物预防性脑转移患者癫痫发作的患病率：系统评价和荟萃分析	184
5. 苯二氮卓类药物在常见病中的作用：以氯甲西洋为重点的叙述性综述	185
6. 开始辅助治疗的癫痫患者更需要优化治疗：美国抗癫痫药物负荷回顾性声明分析的结果	185
7. 嘌呤能 P2X3 和 P2X4 受体拮抗剂是否具有生化基础可被视为抗癫痫药物？	186
8. 氯氮平在 22Q11.2 缺失综合征中的应用：文献系统综述	187
9. 呋喃类大麻素和相关化合物的化学和药理学方面：呋喃类大麻素是否为非精神活性大麻素开辟了一个新的维度？	187

指南 189

1. 中度至重度创伤性脑损伤住院成人癫痫发作预防指南：神经危重症护理协会医护人员临床实践指南	189
--	-----

2.原发性和转移性脑肿瘤患者的抗癫痫策略.....	189
3.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.....	190
4.对开始辅助治疗的癫痫患者更需要优化治疗：美国抗癫痫药物负荷回顾性声明分析的结果.....	191
5.抗肥胖药物在实际实践中的疗效比较.....	191
6.退伍军人事务部基于药物治疗的体重管理诊所的减肥结果.....	192
7.减肥手术后抗肥胖药物的使用：大型国家数据库分析.....	193
8.首次使用附加抗癫痫药物的癫痫患者的治疗依从性、治疗模式和医疗保健利用：一项全国性队列研究.....	194
9.三药联合疗法治疗难治性局灶性癫痫的有效性分析.....	194
10.小儿肥胖药物治疗的现状和未来.....	195
11.饮食干预对人类疾病的影响：分子机制和治疗潜力.....	195
12.生酮饮食对肥胖和其他代谢紊乱的影响：叙述性回顾.....	196
13.日与间歇性低升糖指数治疗饮食对儿童耐药性癫痫的疗效：一项随机对照试验.....	196
14.生酮饮食在以阿尔茨海默病为重点的神经退行性疾病中的作用：守护角.....	197
15.虚弱作为癫痫患者癫痫发作控制之外的综合健康指标：一项横断面研究.....	197
16.子宫内暴露于抗癫痫药物后的神经发育和功能结果：系统评价.....	198
17.每年社区指导的伊维菌素治疗对 MVOLO 癫痫发病率的影响，一项为期两年的前瞻性研究.....	199
18.交通事故后严重创伤性脑损伤导致的慢性意识障碍中的创伤后癫痫.....	200
18.严重先天性畸形和暴露于抗癫痫药物单一疗法的风险.....	200
20.基于 FDG PET 的分解表型异质性预测颞叶癫痫患者临床预后与决策.....	201
21.乙酰唑胺可有效治疗自身免疫性脑炎中的毛发性癫痫发作.....	202
22.癫痫中的 mTOR 和神经炎症：对疾病进展和治疗的影响.....	202
23.抑制癫痫发作的低频刺激：识别内嗅-海马回路中的最佳目标.....	203
24.脑电图微状态作为神经心理学过程中生物标志物的分析-评论.....	204
25.肌酸转运蛋白缺乏症 (SLC6A8) 患者的临床特征、发育轨迹和照料者负担.....	204
26.血小板反应蛋白-1 对癫痫形成的贡献.....	205
27.估计动脉瘤性蛛网膜下腔出血后癫痫风险的预测模型：RISE 评分.....	205
28.低级别癫痫相关脑肿瘤的临床特征及手术结局.....	206
29.慢性神经系统疾病患者对预兆和迷信的信仰.....	207
30.由 TRPM3 变异引起的神经发育障碍.....	208
31.边缘分析揭示了与局灶性至双侧强直阵挛发作相关的白质连接性.....	208
32.在接受反应性神经刺激治疗的近中颞叶癫痫患者中，非周期性活动的昼夜节律变化与癫痫发作减少相关.....	209
33.生命前 1000 天潜在的微量营养素缺乏症：最弱的儿科医生.....	209

药物研究

大麻二酚

1. 发现单一大麻二酚或大麻二酚与细胞因子诱导的杀伤细胞对非小细胞肺癌癌症细胞的协同抗肿瘤作用

Discovering single cannabidiol or synergistic antitumor effects of cannabidiol and cytokine-induced killer cells on non-small cell lung cancer cells

Front Immunol. 2024 Mar 14;15:1268652.

DOI: 10.3389/fimmu.2024.1268652.

Yutao Li, Amit Sharma, Michèle J Hoffmann, Dirk Skowasch, Markus Essler, Hans Weiher, Ingo G H Schmidt-Wolf

导言：大量来自细胞培养和动物研究的发现支持大麻二酚（CBD）的抗癌特性。由于 CBD 作用于多种分子靶点，其临床应用，特别是与癌症免疫治疗方案的结合仍然是一个严重的关注点。

方法：考虑到这一点，我们广泛研究了 CBD 对多种携带不同基因型的非小细胞肺癌（NSCLC）细胞的细胞因子诱导杀伤（CIK）细胞免疫治疗方法的影响。

结果：我们的分析显示，a) 在 NSCLC 细胞和 CIK 细胞中均内源性表达了转瞬受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 2 (TRPV2) 通道。b) CIK 与 CBD 的协同作用导致肿瘤溶解和干扰素 γ (IFN- γ) 产生显著增加。c) CBD 更倾向于提高 NKT-CIK 细胞中的 CD25+CD69+群体和 CD62L_CD45RA+终末效应记忆 (EMRA) 群体，表明 CD3+CD56+ CIK 细胞的早期激活和效应记忆分化。值得注意的是，我们观察到 CBD 增强了钙离子内流，这是通过 TRPV2 通道介导的，并直接在 CIK 细胞中提高了磷酸化外信号调节激酶 (p-ERK) 表达，而 ERK 选择性抑制剂 FR180204 抑制了 CBD 诱导的增加细胞毒性 CIK 能力。进一步的检查揭示了 CBD 通过上调 NSCLC 细胞中组蛋白 H2AX 磷酸化诱导 DNA 双链断裂，而 CBD 抑制的 NSCLC 细胞的迁移和侵袭能力在没有 CIK 细胞的情况下通过 TRPV2 拮抗剂 (Tranilast) 得到了恢复。我们进一步研究了这种协同作用的表观遗传效应，并发现将 CBD 添加到 CIK 细胞中降低了携带 KRAS 突变的 NSCLC 细胞中的长间隔核元素-1 (LINE-1) mRNA 表达和全球 DNA 甲基化水平。

结论：总的来说，CBD 在治疗 CIK 细胞免疫治疗的 NSCLC 方面具有巨大潜力。此外，我们利用具有不同驱动突变的 NSCLC 来研究 CBD 的疗效。我们的发现可能为 NSCLC 患者的 CBD 个体化治疗提供证据。

2. 4'-氟大麻二酚与辣椒素平联合抑制 L-DOPA 诱导的半帕金森病小鼠运动障碍：抗炎和抗谷氨酸能机制的作用

4'-fluorocannabidiol associated with capsazepine restrains L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian mice: Contribution of anti-inflammatory and anti-glutamatergic mechanisms

Neuropharmacology. 2024 Mar 28:109926.

DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.109926.

Maurício Dos Santos Pereira, Gabriel Henrique Dias de Abreu, Leonardo Calaça Arruda Vanderlei, Rita Raisman-Vozari, Francisco Silveira Guimarães, Hui-Chen Lu, Patrick Pierre Michel, Elaine Del Bel

我们测试了 4'-氟大麻二酚 (4'-F-CBD)，一种半合成大麻二酚衍生物，以及 HU-910，一种大麻素受体 2 (CB2) 激动剂在解决 L-DOPA 诱导的运动障碍 (LID) 中的功效。具体来说，我们感兴趣的是研究这些化合物是否能抑制纹状体炎症反应并挽救特征性的运动障碍状态的谷氨酸能紊乱。我们利用 C57BL/6 小鼠通过单侧纹状体损伤 6-OHDA 使其成为半帕金森症患者。然后，通过重复腹腔注射 L-DOPA + benserazide 诱导出异常的自发运动。在安装了 LID 之后，评估了 4'-F-CBD 或 HU-910 与或不与 TRPV1 拮抗剂 capsazepine (CPZ) 或 CB2 激动剂 HU-308 和 JWH015 联合治疗 3 天的效果。进行免疫染色以调查 4'-F-CBD 和 HU-910 (与 CPZ) 对炎症和谷氨酸能突触的影响。我们的结果显示，4'-F-CBD + CPZ 的组合，但单独使用时并不降低 LID。单独使用的 HU-910 或 HU-910+CPZ 均无效。CB2 激动剂 HU-308 和 JWH015 在减少 LID 方面也无效。这两种联合治疗都有效减少了运动障碍小鼠背侧纹状体的微胶质细胞和星形胶质细胞激活。然而，只有 4'-F-CBD + CPZ 能够使与后突触密度标记物 PSD95 共定位的谷氨酸囊泡运载体-1 (vGlut1) 点的密度恢复正常。这些发现表明，4'-F-CBD + CPZ 可以使失调的皮层-纹状体谷氨酸能输入正常化，这可能参与了其抗运动障碍的效应。尽管不能排除抗炎机制的参与，但是 4'-F-CBD 和 HU-910 通过减少纹状体神经炎症标志物而不伴随 LID 减少的现象表明它们本身不足以防止 LID 的表现。

3. 大麻二酚改善颅内淋巴引流改善颅脑损伤后神经功能缺损

Cannabidiol alleviates neurological deficits after traumatic brain injury by improving intracranial lymphatic drainage

J Neurotrauma. 2024 Mar 30.

DOI: 10.1089/neu.2023.0539.

Shiyong Dong, Hongwei Zhao, Meng Nie, Zhuang Sha, Jiancheng Feng, Mingqi Liu, Chuanxiang Lv, Yupeng Chen, Weiwei Jiang, Jianguan Yuan, Yu Qian, Honggang Wan, Chuang Gao, Rongcai Jiang

创伤性脑损伤 (TBI) 是一个严重的临床问题，缺乏有效的治疗方法，并且阻碍了颅内代谢废物的清除。淋巴系统和脑膜淋巴血管在 TBI 的病理生理学中起着重要作用，并且对清除有害物质至关重要。大麻二酚 (CBD) 具有改善神经退行性疾病中的代谢失衡和改善认知功能的潜力，但其对 TBI 的具体影响尚不清楚。使用流体冲击伤模型，我们采用了包括行为测试、各种成像技术和深颈淋巴结 (dCLN) 结扎在内的全面方法，评估 CBD 对 TBI 小鼠模型的神经结果和淋巴清除的影响。我们的结果表明，CBD 显著增强了运动、记忆和认知功能，与有害神经蛋白水平降低相关。CBD 还加速了颅内示踪剂的清除，增加了脑血流，并改善了示踪剂从淋巴血管迁移到 dCLNs。有趣的是，CBD 治疗改变了水通道蛋白-4 的极化并减少了神经炎症指标。一个关键的观察是，破坏外出淋巴通道抵消了 CBD 对废物清除和认知增强的正面影响，而其抗炎益处持续存在。这一发现表明，CBD 改善废物清除的能力可能通过淋巴系统发挥作用，从而改善 TBI 患者的神经结果。因此，我们的研究强调了 CBD 在 TBI 管理中的潜在治疗作用。

4. 大麻二酚破坏线粒体呼吸和代谢并失调滋养细胞分化

Cannabidiol Disrupts Mitochondrial Respiration and Metabolism and Dysregulates Trophoblast Cell Differentiation

Cells. 2024 Mar 11;13(6):486.

DOI: 10.3390/cells13060486.

Tina Podinic, Louise Limoges, Cristina Monaco, Andie MacAndrew, Mahek Minhas, Joshua Nederveen, Sandeep Raha

滋养层细胞 (CT) 的分化和融合形成合胞体细胞 (ST) 是胎盘形成过程中的关键步骤。大麻的生物活性成分, 如 Δ^9 -THC, 已知会干扰滋养层细胞的分化和融合, 以及线粒体动力学和呼吸作用。然而, 对大麻二酚 (CBD) 对滋养层细胞分化的影响了解较少。由于线粒体在干细胞分化中的中心作用, 我们评估了 CBD 对滋养层细胞线粒体功能和分化的影响。使用 BeWo b30 细胞, 我们观察到在分化过程中 20 μ M CBD 处理后, 合胞体化标志物 (GCM1、ERVW1、hCG) 的 mRNA 水平下降。在滋养层细胞中, CBD 提高了线粒体和细胞应激标志物 HSP60 和 HSP70 的转录水平。此外, CBD 处理还增加了脂质过氧化和氧化损伤标志物 4-羟基壬烯醛。20 μ M CBD 处理后, 两个亚谱系的线粒体膜电位、基础呼吸作用和 ATP 产生减少。在滋养层细胞和合胞体细胞中, CBD 对内源性大麻素系统 (ECS) 成分 (FAAH、NAPEPLD、TRPV1、CB1、CB2、PPAR γ) 的 mRNA 水平造成了不同程度的改变。总体而言, 我们证明了 CBD 影响了滋养层细胞的分化和融合, 以及线粒体生物能量学和氧化还原平衡。

5. 大麻二酚单独和联合 Δ^9 -THC 通过小鼠新皮质 5-HT_{1A} 受体发挥抗惊厥作用

Cannabidiol Exerts Anticonvulsant Effects Alone and in Combination with Δ^9 -THC through the 5-HT_{1A} Receptor in the Neocortex of Mice

Cells. 2024 Mar 7;13(6):466.

DOI: 10.3390/cells13060466.

Yasaman Javadzadeh, Alexandra Santos, Mark S Aquilino, Shanthini Mylvaganam, Karolina Urban, Peter L Carlen

大麻素在治疗药物抵抗性癫痫中显示出潜力; 然而, 我们缺乏关于使用哪种大麻素、剂量以及它们的药理靶点的知识。本研究调查了 (i) 单独使用大麻二酚 (CBD) 的抗惊厥作用, 以及 (ii) 与 Δ^9 -四氢大麻酚 (Δ^9 -THC) 联合使用的抗惊厥作用, 以及 (iii) CBD 作用机制中 5-羟色胺 (5-HT) 1A 受体的作用。通过测量由 4-氨基吡啶诱导的癫痫活动, 在小鼠脑片的皮层 2/3 层进行细胞外场记录。评估了 10、30 和 100 μ M CBD 单独和与 Δ^9 -THC 联合使用的抗惊厥效果。为了研究 CBD 的作用机制, 在评估 CBD 的效果之前, 对脑片进行了 5-HT_{1A} 受体拮抗剂的预处理。大于等于 30 μ M CBD 单独使用产生了显著的抗惊厥效果, 而 10 μ M CBD 则没有。然而, 与低剂量 Δ^9 -THC (20:3 比例) 联合使用的 10 μ M CBD 显示出比任何一种植物大麻素单独使用更显著的抗惊厥效果。此外, 在 CBD 应用之前阻断 5-HT_{1A} 受体显著地抑制了 CBD 的作用。因此, 我们的结果表明了低剂量 CBD 和 Δ^9 -THC 联合使用的疗效, 以及 CBD 至少部分通过 5-HT_{1A} 受体发挥作用的机制。这些结果可能解决药物耐药性问题, 同时为 CBD 的作用机制提供了洞察, 为进一步测试大麻素作为抗惊厥药物奠定了基础。

6. 大麻二酚在虚拟现实环境中对心理社会压力、情境焦虑和恶心的影响: 一项单中心随机临

床试验方案

Effects of cannabidiol on psychosocial stress, situational anxiety and nausea in a virtual reality environment: a protocol for a single-centre randomised clinical trial

BMJ Open. 2024 Mar 25;14(3):e082927.

DOI: 10.1136/bmjopen-2023-082927.

Zeeta Bawa, Danielle McCartney, Miguel Bedoya-Pérez, Namson S Lau, Richard Fox, Hamish MacDougall, Iain S McGregor

导言：非致幻的植物源大麻素大麻二酚（CBD）在许多临床病症中显示出治疗潜力。大多数成功的临床试验使用了相对较高（ ≥ 300 mg）的口服 CBD 剂量。相对较少的研究调查了较低（ < 300 mg）的口服剂量的疗效，这些剂量是超市售 CBD 产品中的典型剂量。

方法：我们提出了一个随机、双盲、安慰剂对照、平行组的临床试验方案，研究低剂量（150 mg）口服 CBD 对健康个体急性心理社会压力、情境性焦虑、晕动病和虚拟现实眩晕的影响。参与者（ $n=74$ ）将在完成三个设计用于诱导暂时性压力和晕动病的虚拟现实（VR）挑战（任务）之前 90 分钟接受 150 mg 的 CBD 或与之匹配的安慰剂：(a) 15 分钟的“公开演讲”任务；(b) 5 分钟的“走过木板”任务（在悬崖上方）；以及 (c) 5 分钟的“过山车之旅”任务。主要结果将是通过 100 mm 视觉模拟量表测量的自报压力和恶心。次要结果将包括唾液皮质醇浓度、皮肤电导、心率和呕吐发作（如果有）。统计分析将检验 CBD 是否与安慰剂相比减少恶心，并减轻主观、内分泌和生理对压力的反应。该研究将表明低剂量口服 CBD 是否在减少急性心理社会压力、情境性焦虑、晕动病和虚拟现实眩晕方面具有积极效果。

伦理和传播：悉尼大学人类研究伦理委员会已批准（2023/307，版本 1.6，2024 年 2 月 16 日）。研究结果将在同行评议的期刊和学术会议上发布。

7. 大麻二酚调节参与线粒体功能、核糖体生物发生、突触组织和染色质修饰的海马基因

Cannabidiol modulates hippocampal genes involved in mitochondrial function, ribosome biogenesis, synapse organization, and chromatin modifications

Acta Neuropsychiatr. 2024 Mar 26:1-20.

DOI: 10.1017/neu.2024.13.

João P D Machado, Valéria de Almeida, Antonio W Zuardi, Jaime E C Hallak, José A Crippa, André S Vieira

背景：大麻二酚（CBD）是大麻植物雌花中的主要大麻素之一。先前的研究已经揭示了 CBD 的分子机制，但是对 CBD 对海马亚区的转录组数据尚无。在这里，我们研究了成年小鼠海马脊柱和腹侧 CA1 区在连续给予 100 mg/kg CBD（i.p.）1 或 7 天后的转录组变化。

方法：C57BL/6JUnib 小鼠分别在 1 或 7 天内接受了车载剂或 CBD 处理。采集的大脑被切片，海马亚区被激光显微切割，用于 RNA-Seq 分析。

结果：CBD 处理 7 天后的转录组分析表明，dCA1 区的差异表达基因有 1559 个，vCA1 区有 2924 个。此外，GO/KEGG 分析确定了 dCBD7 中 88 个显著富集的生物学过程 (BPs) 和 26 个显著富集途径，而 vCBD7 揭示了 128 个富集的 BPs 和 24 个途径。

结论：该数据集表明，在连续给予 CBD 7 天后，CA1 区的电子传递链和核糖体生物合成转录本普遍减少，而染色质修饰和突触组织转录本增加。

8. 急性使用大麻二酚 (CBD) 会影响表现吗？荟萃分析及与安慰剂和 delta-9-四氢大麻酚 (THC) 的比较

Does acute cannabidiol (CBD) use impair performance? A meta-analysis and comparison with placebo and delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)

Neuropsychopharmacology. 2024 Mar 25.

DOI: 10.1038/s41386-024-01847-w.

Lindsay A Lo, April L Christiansen, Justin C Strickland, Carly A Pistawka, Lauren Eadie, Ryan Vandrey, Caroline A MacCallum

大麻二酚 (CBD) 被广泛使用，并被认为不具有致幻作用，缺乏急性性能影响 (例如，不会影响)。然而，数据综合分析尚未对此进行评估。本荟萃分析综合了对急性 CBD 使用是否影响表现的受控人体实验室研究的数据。客观和主观认知和心理运动功能的评估被用作潜在表现变化和损害的标志。通过系统数据库搜索确定了研究。包括了测量急性 CBD 效应 (在给药后 0-8 小时内) 的成人临床试验。主要结果是 CBD 和安慰剂之间性能测量的峰值平均差异。完成了使用 $\Delta 9$ -四氢大麻酚 ($\Delta 9$ -THC) 作为阳性对照与 CBD 进行比较的次要分析。使用健壮方差估计 (RVE) 的荟萃 Hedges' g 估计计算了合并效应量。总体 RVE 荟萃分析表明，与安慰剂相比，急性 CBD 摄入后的性能下降存在统计学显著性，但效应规模较小 (Hedge's $g < 0.2$) ($N = 16$ 个试验, Hedges' $g = 0.122$, 95% CI: 0.023-0.221, $p = 0.019$)。测量类型是一个重要的调节变量，当使用主观测量，特别是自我报告的镇静感时，CBD 与安慰剂之间的平均差异较大，而客观性能任务则较小 (Hedges' $g_{\text{Subjective}} = 0.288$ 与 Hedges' $g_{\text{Objective}} = 0.048$)。 $\Delta 9$ -THC 与 CBD 相比具有更大的损害幅度 ($N = 8$, Hedges' $g = 0.416$, 95% CI: 0.017-0.816, $p = 0.043$)。总之，急性 CBD 摄入与主观镇静评分略有增加，但在客观评估的认知或心理运动性能多个领域与安慰剂之间没有差异。这些发现表明，急性 CBD 单独使用不太可能显著影响日常功能或工作场所表现。

9. 大麻油减轻癌症化疗副作用的疗效和机制：随机对照试验方案

Efficacy and mechanisms of cannabis oil for alleviating side effects of breast cancer chemotherapy (CBC2): protocol for randomized controlled trial

BMC Complement Med Ther. 2024 Mar 23;24(1):130

DOI: 10.1186/s12906-024-04426-0

May Soe Thu, Krit Pongpirul, Mawin Vongsaisuwon, Chanida Vinayanuwattikun, Kamonwan Banchuen, Thunnicha Ondee, Sunchai Payungporn, Phanupong Phutrakool, Preecha Nootim, Pajaree Chariyavilaskul, Sarocha Cherdchom, Kulthanit Wanaratna, Nattiya Hirankarn

背景：在泰国进行的一项初步研究中，将大麻二氢化物（CBD）和四氢大麻酚（THC）作为单一药物应用于接受姑息治疗的晚期癌症患者，总体上耐受性良好，并且总症状困扰评分的结果显示了整体症状的益处。本研究旨在确定乳腺癌患者所经历的症状强度，探索治疗前后的微生物组配置、细胞因子和细菌代谢物，并研究剂量的药代动力学参数和药理基因学特征。

方法：将在泰国曼谷的金·朱拉隆功纪念医院（KCMH）进行一项随机、双盲、安慰剂对照试验，对象为被诊断患有乳腺癌并目前正在接受化疗的乳腺癌病例。将使用分块随机化方法将患者分配到三组：大麻油组（THC 2 mg/ml；THC 0.08 mg/滴，CBD 0.02 mg/滴）、Metta Osot 组（THC 81 mg/ml；THC 3 mg/滴）和安慰剂油组。将在干预前后评估埃德蒙顿症状评估系统（ESAS）、食物频率问卷（FFQ）、微生物组配置、细胞因子和细菌代谢物，以及干预期间治疗的药代动力学和药理基因学特征。

10. 大麻二酚可预防大鼠右心室肥厚并发肺动脉高压后充血性肝病的发展

Cannabidiol may prevent the development of congestive hepatopathy secondary to right ventricular hypertrophy associated with pulmonary hypertension in rats

Pharmacol Rep. 2024 Mar 22.

DOI: 10.1007/s43440-024-00579-4

Anna Krzyżewska, Marta Baranowska-Kuczko, Anna Galicka, Irena Kasacka, Krzysztof Mińczuk, Hanna Kozłowska

背景：肺动脉高压（PH）可引起右心室（RV）衰竭，随后发展为充血性肝病（CH），形成心肝综合征。肝脏 passively 的血液淤积会影响炎症、纤维化，最终导致肝硬化。大麻二酚（CBD）具有许多有益的特性，包括抗炎作用，并且在鼠单氯丁三醇（MCT）诱导的 PH 中减少 RV 收缩压和 RV 肥厚。因此，这表明 CBD 可能具有限制 CH 发展的潜力，这是由于 RV 衰竭所致。本研究旨在确定 CBD 的慢性给药是否可以抑制与 MCT 诱导的 PH 相关的 RV 肥大引起的 CH。

方法：实验涉及具有和不具有 MCT 诱导的 PH 的大鼠。在 MCT 注射后（60 mg/kg），CBD（10 mg/kg）或其载体每日一次给药 3 周。

结果：单氯丁三醇的给药增加了肝/体重比。在组织学检查中，我们观察到肝细胞坏死和空泡变性以及窦oidal 淤血。在生化研究中，我们观察到核因子- κ B（NF- κ B）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素-1 β （IL-1 β ）和白细胞介素-6（IL-6）水平增加。CBD 给药对 PH 大鼠降低了肝/体重比，改善了肝脏结构，并抑制了坏死形成。大麻二酚还降低了 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平。

结论：研究表明 CBD 可以通过减轻 PH、对 RV 的保护作用以及可能通过调节 NF- κ B 通路对肝组织直接的抗炎作用来保护肝脏免受 CH 的影响。

11. 大麻四氢大麻酚和大麻二酚的铜刺激作用与铜类型、剂量和品种有关

Copper Stimulation of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Production in Hemp (*Cannabis sativa* L.) Is Copper-Type, Dose, and Cultivar Dependent

J Agric Food Chem. 2024 Mar 22.

DOI: 10.1021/acs.jafc.3c07819

Meghan S Cahill, Terri Arsenault, Trung Huu Bui, Nubia Zuverza-Mena, Anuja Bharadwaj, Kitty Prapayotin-Riveros, Jason C White, Christian O Dimkpa

铜 (Cu) 是一种广泛用作植物病虫害防治剂的元素。Cu 也已知会影响一系列植物的次生代谢。然而, 目前尚不清楚 Cu 是否会影响大麻 (*Cannabis sativa* L.) 中主要代谢产物四氢大麻酚 (THC) 和大麻二酚 (CBD) 的水平。本研究在野外条件下, 以收获时间 (8 月至 9 月)、Cu 类型 (纳米、块状或离子) 和剂量 (50、100 和 500 ppm) 为功能, 调查了 Cu 对两种大麻品种 Wife 和 Merlot 中这些大麻素水平的影响。在 Wife 中, Cu 在植物生长过程中显著增加了 THC 和 CBD 的产量, 到第 3 和第 4 次收获时, THC 分别增加了 33% 和 31%, CBD 分别增加了 51% 和 16.5%。50 和 100 ppm 的 CuO 纳米颗粒分别显著增加了 THC 和 CBD 的水平, 与对照组相比, THC 分别增加了 18% 和 27%, CBD 分别增加了 19.9% 和 33.6%。这些纳米特异性增加与花序 (花苞) 中 Cu 的含量显著高于对照组和块状 CuO 处理相一致。相反, 在 Merlot 中没有观察到 Cu 对大麻素的时间诱导作用, 这表明对 Cu 的反应是品种特异性的。然而, 总体而言, 在 Merlot 中, Cu 离子而非颗粒 Cu, 分别将 THC 和 CBD 水平提高了 27% 和 36%, 与对照组相比。总的来说, 我们的发现提供了关于这些大麻素生产的相互矛盾的信息, 在不同的品种中, 代谢产物的水平可能会超过 THC 的 0.3% 的监管阈值, 但对于 CBD 来说, 可能会达到更具盈利性的水平。进一步的研究, 涉及更广泛的大麻品种、CuO 纳米颗粒 (NP) 剂量和收获时间, 将澄清这些发现的意义和更广泛的影响。

12. 大麻酚和与酒精使用障碍相关的潜在神经生物学机制的神经影像学研究: 系统综述

Neuroimaging studies of cannabidiol and potential neurobiological mechanisms relevant for alcohol use disorders: a systematic review

J Cannabis Res. 2024 Mar 21;6(1):15.

Tristan Hurzeler, Joshua Watt, Warren Logge, Ellen Towers, Anastasia Suraev, Nicholas Lintzeris, Paul Haber, Kirsten C Morley

大麻二酚 (CBD) 对酒精使用障碍 (AUD) 的神经生物学管理机制尚不清楚。目的我们对神经影像学文献进行了系统综述, 研究了 CBD 对健康参与者大脑的影响。然后, 我们推测 CBD 可能通过哪些潜在的神经生物学机制改善 AUD 的各种症状。方法本综述按照 PRISMA 指南进行。使用与 CBD 和神经影像学相关的术语搜索了发表在同行评审期刊中的原始临床研究。结果根据我们的搜索策略, 鉴定了 767 项研究, 其中 16 项符合我们的资格标准。结果表明, CBD 调节了基底神经节和背外侧前额叶皮质中的 γ -氨基丁酸和谷氨酸信号传导。此外, CBD 调节了与奖赏路径、重要性、边缘和额-纹状体网络相关的区域的活动, 这些区域与奖赏预期、情绪调节、重要性处理和执行功能有关。结论 CBD 似乎调节了与 AUD 相关的神经递质系统和功能连接的脑区, 这表明 CBD 可能用于管理 AUD 症状学。

13. 大麻二酚及其氟化类似物 PECS-101 通过 TRPV1 受体减轻三叉神经痛中的痛觉过敏和异常性疼痛

Cannabidiol and its fluorinated analog PECS-101 reduces hyperalgesia and allodynia in trigeminal neuralgia via TRPV1 receptors

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2024 Mar 19;132:110996.

Daniela Maria Escobar-Espinal, Airam Nicole Vivanco-Estela, Núbia Barros, Maurício Dos Santos Pereira, Francisco Silveira Guimaraes, Elaine Del Bel, Glauc C Nascimento

三叉神经痛 (TN) 是一种剧烈而使人痛苦的口腔面部疼痛。TN 的黄金标准治疗是卡马西平。这种抗癫痫药物在止痛方面提供了有限的效果和副作用。为了研究大麻二酚 (CBD) 及其氟化类似物 PECS-101 (原名 HUF-101) 的镇痛潜力, 我们在雄性 Wistar 大鼠中诱导了一侧 infraorbital 神经 (IoN-CCI) 的单侧慢性压迫损伤。CBD (30 mg/kg)、PECS-101 (3、10 和 30 mg/kg) 或卡马西平 (10 和 30 mg/kg) 治疗 7 天后, 减轻了触痛和痛觉过敏反应。与卡马西平不同, CBD 和 PECS-101 不会影响运动活动。对过敏反应的缓解与三叉神经脊髓核中瞬时受体电位香草酸受体类型 1 (TRPV1) 的调节有关。CBD (30 mg/kg) 和 PECS-101 (10 和 30 mg/kg) 逆转了 IoN-CCI 诱导的 TRPV1 表达增加。使用药理学策略, 选择性 TRPV1 拮抗剂 (辣椒素-CPZ-5 mg/kg) 与 CBD (3 和 10 mg/kg) 的亚有效剂量组合也能逆转 IoN-CCI 诱导的触痛和痛觉过敏反应。这种效应伴随着三叉神经脊髓核中 TRPV1 蛋白表达的降低。我们的结果表明, CBD 和 PECS-101 可能有利于治疗三叉神经痛而不会影响运动协调。与 CBD 和卡马西平相比, PECS-101 对 TN 诱导的过敏反应和运动损伤更具潜在镇痛作用。这些大麻素的镇痛效应部分由三叉神经脊髓核的尾部 TRPV1 受体介导, 这是口腔面部疼痛处理的第一个中枢站。

14. 通过药效团模型对 CB2 受体激动剂在神经炎症疾病治疗中的计算机模拟探索

In silico exploration of CB2 receptor agonist in the management of neuroinflammatory conditions by pharmacophore modeling

Comput Biol Chem. 2024 Mar 10;110:108049.

DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2024.108049

Shlok Bodke, Nachiket Joshi, Rajasekhar Reddy Alavala, Divya Soares

内源大麻素系统在控制神经炎症方面起着关键作用, 调节该系统不仅有助于管理神经退行性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、癫痫、中枢和外周神经病性疼痛的症状, 而且还具有在早期阶段针对这些疾病的潜力。在本研究中, 从大麻二酚 (CBD) -大麻素受体亚型-2 (CB2) 中生成了六种不同的药效团假设, 然后对锌数据库进行了筛选以识别命中分子。鉴定了 215 个命中分子, 并进行了 ADMET 和药物相似性属性的初步筛选, 约有 48 个分子没有违规和毒性属性。在分子对接研究中, 有六种化合物的结合能比 CBD 和 β -香叶烯 (CB2 的已知抑制剂) 更好。这六种分子被指定为先导化合物, 并使用 Glide 工具进行了重新对接, Lead1 (ZINC000078815430) 的对接得分为 -9.877 kcal/mol, 而 CBD 和 β -香叶烯的得分分别为 -9.664 和 -8.499 kcal/mol。使用 Desmond 工具进行分子动力学模拟研究, Lead1 和 CBD 进行了稳定性研究。在所有研究参数中, Lead1 的稳定性比 CBD 更好, 如 RMSD、RMSF、SSE、Rg、SASA 等。在 MM-GBSA 自由能计算中, CB2-CBD 复合物和 CB2-Lead1 的 ΔG 结合能分别为 -103.13 ± 11.19 和 -107.94 ± 5.42 kcal/mol。本研究中所述的六种先导分子在 CBD 激动活性方面有潜力用于治疗 and/or 管理慢性疾病, 并且可以作为早期治疗的替代方案进行探索, 这尚未进行实验探索。

15. 急性大麻二酚对 HIV-1 Tat 转基因雌性和雄性小鼠的行为和内源性大麻素系统的影响

Effects of acute cannabidiol on behavior and the endocannabinoid system in HIV-1 Tat transgenic female and male mice

Front Neurosci. 2024 Mar 5:18:1358555.

DOI: 10.3389/fnins.2024.1358555

Barkha J Yadav-Samudrala, Benjamin L Gorman, Karena M Barmada, Havilah P Ravula, Caitlin J Huguely, E Diane Wallace, Michelle R Peace, Justin L Poklis, Wei Jiang, Sylvia Fitting

背景：一些证据表明，大麻二酚（CBD）由于其抗氧化和抗炎特性，有望帮助缓解 HIV 症状。在这里，我们研究了 CBD 对 HIV Tat 转基因小鼠各种行为和内源性大麻素系统的急性影响。

方法：Tat 转基因小鼠（雌性/雄性）注射 CBD（3、10、30 mg/kg），并评估抗痛觉、活动、协调、类焦虑行为和识别记忆。取脑组织以量化内源性大麻素、大麻素受体和大麻素降解酶。此外，还在血浆和皮质中定量 CBD 和代谢物 7-羟基-CBD。

结果：Tat 降低了上丘相关的痛觉和运动。CBD 和性别对任何行为测量几乎没有或没有影响。对于内源性大麻素系统，雄性与脑部多个区域的促炎代谢产物花生四烯酸浓度升高相关联，包括小脑，该区域的 FAAH 表达水平也显示出更高的水平。与雄性相比，雌性的纹状体和小脑中 GPR55 表达水平更高。CBD 的代谢受性别和 Tat 表达影响。

结论：研究结果表明，HIV Tat 不改变急性 CBD 的效果，急性 CBD 对行为和内源性大麻素系统几乎没有或没有影响。

16. 大麻二酚与达沙替尼通过 SRC/PI3K/AKT 信号通路对癌症的协同作用

Synergistic effect of cannabidiol with dasatinib on lung cancer by SRC/PI3K/AKT signal pathway

Biomed Pharmacother. 2024 Mar 18:173:116445.

DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116445.

Qianqian Ye, Changqin Gui, Di Jin, Jiazhen Zhang, Jing Zhang, Na Ma, Li Xu

达沙替尼相关的耐药性经常发生，可能导致化疗失败，因此，剂量中断是必要的。大麻二酚（CBD）具有与正统癌症治疗相结合的潜力。在这项研究中，我们探讨了 CBD 和达沙替尼对 A549 细胞的联合作用。CBD 与达沙替尼的组合可以在体外（ZIP > 10）和体内诱导显著的协同凋亡。CBD 与低剂量达沙替尼的组合通过上调 A549 细胞中的 caspase-3 和 Bax 以及下调 Bcl-2 来展现抗增殖和促凋亡作用。移植小鼠模型表明，该组合更加高效和安全。简而言之，CBD 和低剂量达沙替尼通过靶向 SRC/PI3K/AKT 信号通路展现出协同的抗癌作用，为肺癌治疗提供了潜在的治疗选择。

17. 大麻酚（CBD）在患有 Dravet 综合征的儿科患者中的疗效和安全性：对临床试验的叙

述性综述

The efficacy and safety of cannabidiol (CBD) in pediatric patients with Dravet Syndrome: a narrative review of clinical trials

Eur J Med Res. 2024 Mar 18;29(1):182.

DOI: 10.1186/s40001-024-01788-6.

Nicholas Aderinto, Gbolahan Olatunji, Emmanuel Kokori, Yusuf Ismaila Ajayi, Olumide Akinmoju, Abiola Samuel Ayedun, Oluwapelumi Ikeoluwa Ayoola, Noah Oluwaseun Aderinto

背景：Dravet 综合征 (DS) 是一种罕见而严重的儿童癫痫，常常对传统抗癫痫药物具有耐药性。新出现的证据表明，大麻二酚 (CBD) 对 DS 具有治疗益处。本综述旨在评估基于十项临床试验数据的 CBD 在患有 DS 的儿科患者中的疗效和安全性。

方法：进行了一项综述，以确定评估 CBD 在诊断为 DS 的儿科患者中的疗效和安全性的临床试验。系统地搜索了 PubMed、MEDLINE、Scopus、Web of Science 和相关的灰色文献，以查找截至 2023 年 10 月的相关文章，并包括过去 10 年的临床试验。搜索策略包括与 “Cannabidiol”、“Dravet Syndrome” 和 “pediatric patients” 相关的控制性词汇和关键词。

结果：分析结果显示了令人鼓舞的疗效结果。值得注意的是，CBD 显著减少了癫痫发作频率，一些患者甚至实现了癫痫的完全控制。研究结果强调了 CBD 在不同患者亚组中的疗效一致性。CBD 的安全性一般是可接受的，不良事件通常是可控制的。

结论：本综述整合了来自多项临床试验的证据，确认了 CBD 作为治疗 DS 儿科患者的有前途的治疗选择的潜力。尽管还需要进一步的研究来解决现有的知识空白，但 CBD 的疗效和可接受的安全性使其成为 DS 治疗工具中的有价值的补充。

18. 暴露于不同剂量大麻纳米乳剂的大鼠的细胞遗传毒性和肝脏炎症反应

Cytogenotoxicity and inflammatory response in liver of rats exposed to different doses of cannabis nano emulsions

Arch Toxicol. 2024 Mar 17.

DOI: 10.1007/s00204-024-03712-7.

Thiago Guedes Pinto, Barbara Dos Anjos Rosario, Andrea Cristina de Moraes Malinverni, Rosana Xavier, Yasmin Alaby Martins Ferreira, Luciana Pellegrini Pisani, Pedro Everson Alexandre de Aquino, Glauce Socorro de Barros Viana, Daniel Vitor de Souza, Milena de Barros Viana, Daniel Araki Ribeiro

大麻是全球范围内用于娱乐目的的最常用的非法物质。然而，越来越普遍地见证了批准的大麻制剂用于各种疾病症状管理。本研究旨在调查不同比例的 Δ^9 -四氢大麻酚 (THC) 和大麻二酚 (CBD) 的大麻纳米乳剂对雄性 Wistar 大鼠肝脏的影响。为此，共有 40 只雄性 Wistar 大鼠被分为 5 组，如下 (每组 n = 8)：对照组：G1，实验组 (G2)：用剂量为 2.5 mg/kg 的大麻纳米乳剂 (THC 和 CBD) 进行处理，实验组 (G3)：用剂量为 5 mg/kg 的大麻纳米乳剂 (THC 和 CBD) 进行处理，实验组 (G4)：用剂量为 2.5 mg/kg 的大麻纳米乳剂 (CBD) 进行处

理；实验组 (G5)：用剂量为 5 mg/kg 的大麻纳米乳剂 (CBD) 进行处理。暴露于纳米乳剂中进行了 21 天，每天一次，经口 (灌胃)。我们的结果显示，较高剂量 (5 mg/kg) 的大麻纳米乳剂，不论其成分如何，与对照组相比，均在肝脏中诱导了组织病理学变化 (G3 和 G5)。与此一致，胎盘谷胱甘肽 S-转移酶 (GST-P) 阳性灶在 G3 和 G5 中增加 ($p < 0.05$)，以及 Ki-67、血管内皮生长因子 (VEGF) 和 p53 的免疫表达 ($p < 0.05$)。此外，纳米乳剂摄入导致 G5 中微核肝细胞数量增加 ($p < 0.05$)，而 G3 显示出双核细胞数量增加 ($p < 0.05$)。至于核周变化，核崩解和核变小在 G3 中的频率增加 ($p < 0.05$)。总的来说，结果表明，摄入大麻纳米乳剂可能会导致肝脏的退行性变化和遗传毒性在较高剂量下，显示出明确的剂量-反应关系。

19. 对大麻素治疗和补救前景的叙述性回顾，重点是神经和神经精神疾病

A narrative review of the therapeutic and remedial prospects of cannabidiol with emphasis on neurological and neuropsychiatric disorders

J Cannabis Res. 2024 Mar 18;6(1):14.

DOI: 10.1186/s42238-024-00222-2.

Oluwadara Pelumi Omotayo, Yolandy Lemmer, Shayne Mason

背景：积极鼓励使用植物衍生产品治疗各种疾病。在过去几年中，大麻二酚 (CBD) 已经成为一种强效的大麻衍生药物，能够管理各种导致神经系统感染、疾病及其相关并发症的疾病。CBD 已经在神经病理学条件中展现出抗炎和治疗效果，并表现出治疗、凋亡、抗焦虑和神经保护特性。然而，我们需要更多关于 CBD 对减轻与脑相关的疾病以及伴随这些疾病的神经炎症的反应和能力的信息。

正文：本叙述性综述探讨了 CBD 在神经学和神经精神疾病中的治疗前景和疗效。在对可用的在线数据库 (如 PubMed、Web of Science 和 Scopus) 进行了广泛的文献检索后，使用主要关键词：CBD、促炎细胞因子和大麻素，进行了几次范围搜索。经过目的性筛选，检索到的文章中有 170 篇 (41%) (发表在英语期刊上) 符合本研究的目标，被保留以供纳入。

结论：CBD 是促炎细胞因子及与神经感染/疾病相关的细胞因子风暴的拮抗剂。CBD 调节腺苷/氧化应激，有助于下调 TNF- α ，恢复 BDNF mRNA 表达和血清素水平。因此，CBD 参与了免疫抑制和抗炎作用。了解与对 CBD 反应相关的代谢产物对于理解表型至关重要。我们建议代谢组学将是下一个科学领域，将揭示有关 CBD 在神经学/神经精神疾病中治疗倾向的新信息。

20. 一项关于 20:1 大麻二酚： Δ 9-四氢大麻酚医用大麻产品对神经认知、注意力和情绪影响的随机、安慰剂对照、双盲、交叉试验

A randomised, placebo-controlled, double blind, crossover trial on the effect of a 20:1 cannabidiol: delta9-tetrahydrocannabinol medical cannabis product on neurocognition, attention, and mood.

Eur Neuropsychopharmacol. 2024 Mar 14;82:35-43.

DOI: 10.1016/j.euroneuro.2024.02.002.

Brooke Manning, Amie C Hayley, Sarah Catchlove, Con Stough, Luke A Downey

随着以大麻素为基础的药物在治疗难治性医疗条件中的普及，审查常规处方产品的神经认知效应以确保相关的安全性格外重要。本研究旨在调查标准剂量的 CannEpi[®]，即含有 100 mg 大麻二酚 (CBD) 和 5 mg Δ 9-四氢大麻酚 (THC) 的医用大麻油，在神经认知、注意力和情绪方面的急性影响。采用随机、双盲、安慰剂对照、受试者内设计，对 31 名健康受试者 (16 名女性，15 名男性)，年龄在 21 至 58 岁之间，进行了为期两周的实验方案。使用剑桥神经心理学自动化测试电池评估神经认知表现结果，使用情绪状态概况问卷和 Bond-Lader 视觉模拟量表评估主观状态和情绪。CannEpi[®] 相对安慰剂 (所有 $p < .05$) 增加了空间跨度中的总错误和正确延迟 (中位数) 以及图案识别记忆中的效率得分 (较低的得分表示效率更高)。相对于安慰剂，剂量给药后约 2.5 小时，主观满意度 ($p < .01$) 和友好性 ($p < .05$) 也有所增加。23% 的受试者在 CannEpi[®] 给药后 3 至 6 小时之间报告了嗜睡或镇静作用。CBD、THC 及其代谢产物的血浆浓度与观察到的神经认知、主观状态或不良事件发生的任何变化均没有显著相关。CannEpi[®] 的急性剂量会影响视觉空间工作记忆和延迟图案识别的某些方面，但在健康个体中主要保留了情绪状态。零星的嗜睡和镇静报告突显了对主观状态的药用大麻效应的个体间变异性。

21. 含大麻二酚的铂(IV)类药物诱导线粒体功能障碍并协同增强抗肿瘤作用

Platinum (IV) drugs with cannabidiol inducing mitochondrial dysfunction and synergistically enhancing anti-tumor effects

J Inorg Biochem. 2024 May;254:112515.

DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2024.112515.

Tangli Wei, Lihua Chen, Pengmin Shi, Changli Wang, Yusheng Peng, Jing Yang, Xiali Liao, Bo Yang, Chuanzhu Gao

化疗耐药是临床抗癌治疗中难以克服的问题。尽管奥沙利铂是一种治疗结直肠癌 (CRC) 的有效化疗药物，但仍然存在严重的毒副作用以及药物耐药问题。在这项工作中，构建了三种奥沙利铂四价白金前药 (O1-O3) 和三种新型混合胺/胺类似物 (C1-C3)，在它们的轴位引入了具有抗肿瘤活性的大麻二酚。所有的 Pt(IV) 前药在多种肿瘤细胞系中表现出强大的抗肿瘤效应，特别是在 HCT-116 细胞中，其中复合物 O3 显示出强大的抑制作用，其半数最大抑制浓度 (IC₅₀) 值为 $6.02 \pm 0.69 \mu\text{M}$ ，约为奥沙利铂的 2.6 倍。进一步的研究揭示了复合物 O3 以浓度依赖方式降低细胞线粒体膜电位，并通过降低过氧化氢酶、超氧化物歧化酶 2 (SOD2) 和超氧化物歧化酶 3 (SOD3) 的表达来增强活性氧 (ROS) 的积累。复合物 O3 引起线粒体功能异常并上调原凋亡蛋白 Noxa，最终导致严重的 DNA 损伤。磷酸化组蛋白蛋白 H2AX (γ -H2AX) 表达的上调是清晰的证据。此外，O3 抑制 RAD51 蛋白的表达并阻止 DNA 损伤修复，从而克服药物耐药。将生物活性分子大麻二酚与白金药物相结合以提高治疗效果和克服药物耐药的策略已被证明非常有效，并值得进一步研究。

22. 帕金森病患者短期服用 Δ -9-四氢大麻酚和大麻二酚的随机试验

Short-Term Cannabidiol with Δ -9-Tetrahydrocannabinol in Parkinson's Disease: A Randomized Trial

Mov Disord. 2024 Mar 15.

DOI: 10.1002/mds.29768.

Ying Liu, Jacquelyn Bainbridge, Stefan Sillau, Sarah Rajkovic, Michelle Adkins, Christopher H Domen, John A Thompson, Tristan Seawalt, Jost Klawitter, Cristina Sempio, Grace Chin, Lisa Forman, Michelle Fullard, Trevor Hawkins, Lauren Seeberger, Heike Newman, David Vu, Maureen Anne Leehey

背景：尽管对大麻在帕金森病（PD）中的益处和风险缺乏充分证据，但大麻使用在 PD 中很常见。

目标：本研究旨在研究相对高含量的大麻二酚（CBD）/低 Δ -9-四氢大麻酚（THC）的短期疗效和耐受性，为更长期的试验提供初步数据。

方法：参与者是 PD 患者，其在运动障碍学会统一帕金森病评分表（MDS-UPDRS）的运动评分 ≥ 20 ，并且大麻检测为阴性。他们口服大麻提取物（国家药物滥用研究所）的芝麻油溶液，持续 2 周，逐渐增至最终剂量为每天 2.5 mg/kg。主要结果是基线到最终剂量时的运动 MDS-UPDRS 变化。

结果：参与者随机分为 CBD/THC 组（ $n = 31$ ）和安慰剂组（ $n = 30$ ）。最终剂量（CBD/THC 组）的平均值为每天 191.8 ± 48.9 mg CBD 和 6.4 ± 1.6 mg THC。CBD/THC 组的运动 MDS-UPDRS 减少了 4.57 分（95% CI, -8.11 至 -1.03; $P = 0.013$ ），安慰剂组减少了 2.77 分（-4.92 至 -0.61; $P = 0.014$ ），两组之间的差异不显著：-1.80 分（-5.88 至 2.27; $P = 0.379$ ）。一些评估表现出了明显的安慰剂效应。睡眠、认知和日常生活活动显示出治疗效果，有利于安慰剂。总体不良事件轻度，CBD/THC 组报告更多。在每天 2.5 mg/kg 的 CBD 剂量下，CBD 血浆水平为 54.0 ± 33.8 ng/mL; THC 为 1.06 ± 0.91 ng/mL。

结论：短期的持续时间和强烈的安慰剂反应限制了效果的解释，但没有益处，可能加重了认知和睡眠问题，并且有许多轻度的不良事件。监测大麻素浓度的长期高质量试验至关重要，并需要在美国改善研究大麻产品的可用性。

23. 大麻二酚的使用、疗效和副作用：在横断面在线试点研究中分析健康状况、药物和大麻使用的影响

Cannabidiol usage, efficacy, and side effects: analyzing the impact of health conditions, medications, and cannabis use in a cross-sectional online pilot study

Front Psychiatry. 2024 Feb 29;15:1356009.

DOI: 10.3389/fpsy.2024.1356009.

Alicja Anna Binkowska, Natalia Jakubowska, Anna Redeł, Sandra Laskowska, Stanisław Szlufik, Aneta Brzezicka

背景：含有大麻二酚（CBD）的产品因其潜在的治疗益处和对健康和心理健康的积极影响而受到关注。尽管需要进行更多的研究来了解它们在治疗心理障碍方面的有效性，但横断面研究可能有助于确定影响 CBD 使用模式的因素。本研究考察了健康状况、药物使用、医疗监督、性别、年龄和大麻使用等变量对 CBD 消费模式的影响。

材料和方法：通过社交媒体招募了一组自愿参加的样本（ $n = 267$ ），这些样本是目前或曾经使用 CBD 的用户，并参与了一项在线调查，旨在收集关于基本人口统计学、健康状况、大麻使用和 CBD 使用模式的数据。

结果：样本 (n = 267) 中，68.5%为女性，平均年龄为 30.21 岁，其中 25.8%报告被诊断患有精神障碍，49.4%报告使用大麻。使用 CBD 的前五个原因是自报压力 (65.3%)、睡眠问题 (51.7%)、整体健康改善 (52.5%)、情绪改善 (44.9%) 和焦虑缓解 (40.9%)。我们的研究结果表明，患有精神障碍的个体和正在服用精神药物的个体更有可能使用 CBD 缓解压力和焦虑。总体而言，近 70%的个体认为 CBD 产品有效。舌下给药在非大麻用户中更受欢迎，而大麻用户更倾向于通过吸烟和吸入来使用 CBD。

结论：我们的结果表明，出于健康和健康原因使用 CBD 的个体相信它具有潜在的健康益处。需要进一步使用严格的纵向设计进行研究，以深入探讨低剂量 CBD 的有效性，并更好地理解 CBD 的治疗潜力。

24. 具有边缘活化剂的可变形囊泡用于非精神活性大麻素的透皮递送

Deformable Vesicles with Edge Activators for the Transdermal Delivery of Non-Psychoactive Cannabinoids

Curr Pharm Des. 2024 Mar 12.

DOI: 10.2174/0113816128289593240226071813.

Elisa Vettorato, Marisa Fiordelisi, Silvia Ferro, Desirè Zanin, Erica Franceschinis, Giovanni Marzaro, Nicola Realdon

背景：由于皮肤的强大屏障功能，高脂溶性分子的经皮递送是具有挑战性的。具有渗透增强剂的囊泡是安全有效的系统，可以改善非精神活性大麻二酚（如大麻二酚和去氧大麻二酚）等非精神活性大麻二酚的经皮递送。在过去的几十年中，作为一种具有抗痛性质的有效药物，对去氧大麻二酚的研究兴趣增加了。然而，其市场供应稀缺限制了研究和临床应用。因此，有必要改善合成以生产足够数量的去氧大麻二酚。此外，该药物的配方方面也具有挑战性，需要解决以满足对患者的有效递送。

目的：本研究旨在开发含有丙二醇 (PG)、油酸 (OA) 或柠檬烯等边缘活化剂的基于磷脂的新型囊泡，用于高脂溶性药物（如非精神活性大麻二酚）的经皮递送。具体选择去氧大麻二酚，因其具有抗痛活性，并通过提高其原位合成的立体选择性来改进其合成。

方法：通过路易斯酸介导的对蒎烯-2,8-二烯-1-醇和对异戊基酚的缩合合成去氧大麻二酚，提高了第一个合成中间体的立体选择性。优化了含有 20-50% (w/w) PG、0.4-0.8% (w/w) OA 或 0.1-1% (w/w) 柠檬烯的转移体，并用大麻二酚或去氧大麻二酚 (0.07-0.8% w/w, 0.6-7.0 mg/mL) 载荷。进行了体外研究，评估了大麻二酚和去氧大麻二酚的皮肤渗透和累积，以及用作模型的荧光素载荷系统的穿透深度。

结果：在路径中添加了手性选择性溴化反应，使对蒎烯-2,8-二烯-1-醇的产率从 35%提高到 81%，去氧大麻二酚合成的总产率从 12%提高到 48%。通过 1:10 PG:磷脂重量比、0.54 OA:磷脂摩尔比和 0.3 柠檬烯:磷脂摩尔比，优化了含 0.6 mg/mL 大麻二酚的转移体，显示出良好的纳米尺寸 ($208 \pm 20.8 \text{ nm} - 321 \pm 26.3 \text{ nm}$) 和包封效率 (> 80%)。体外试验显示了大麻二酚和去氧大麻二酚的皮肤渗透速率的提高 (大麻二酚达到 $21.32 \pm 4.27 \mu\text{g}/\text{cm}^2$)，以及皮肤渗透 (柠檬酸含量达到 $240 \mu\text{m}$)。

结论：成功地高产合成了去氧大麻二酚，并将其制成了用于经皮递送的转移体。载荷囊泡显示了去氧大麻二酚、大麻二酚和脂溶性探针的改善皮肤渗透。这些结果表明了这些载体对于高脂溶性药物的经皮递送具有潜在

的潜力。

25. 大麻酚和其他植物大麻素在癫痫、多发性硬化症和帕金森病以及精神疾病共病中的治疗适用性

Therapeutic applicability of cannabidiol and other phytocannabinoids in epilepsy, multiple sclerosis and Parkinson's disease and in comorbidity with psychiatric disorders

Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2024 Mar 13.

DOI: 10.1111/bcpt.13997.

Maria de Fátima Dos Santos Sampaio, Yara Bezerra de Paiva, Tuane Bazanella Sampaio, Messias Gonzaga Pereira, Norberto Cysne Coimbra

摘要：研究表明，大麻二氢化物（CBD）和其他大麻植物提取物通过与内源大麻素系统相关受体和其他分子靶点的直接或间接相互作用，在中枢神经系统疾病上具有神经保护作用，例如 5-HT_{1A} 受体，这是 CBD 的潜在药理靶点。有趣的是，CBD 与 5-HT_{1A} 受体的结合可能适用于癫痫、帕金森综合征和肌萎缩侧索硬化症等疾病，其中 5-HT_{1A} 5-羟色胺受体起着关键作用。本综述旨在概述大麻素对癫痫、多发性硬化症和帕金森病等神经系统疾病的影响，并讨论它们的可能作用机制，突出了与分子靶点的相互作用以及植物大麻素的潜在神经保护作用。CBD 已被证明在癫痫和帕金森病治疗中具有显著的治疗效果，而纳比莫尔可减轻痉挛，并且常用于多发性硬化症的治疗。尽管有多种关于大麻素对神经系统疾病治疗潜力的理论，但寻找其药理学有效性的强有力科学证据仍有待大幅进展。

26. 大麻二酚：癫痫患者的代谢和临床疗效

Cannabidiol: metabolism and clinical efficacy in epileptic patients.

Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024 Mar;20(3):119-131.

DOI: 10.1080/17425255.2024.2329733

Giovanni Battista Dell'Isola, Alberto Verrotti, Miriam Sciacaluga, Gianluca Dini, Pietro Ferrara, Lucilla Parnetti, Cinzia Costa

导论：随着大麻二酚作为潜在治疗药物的出现，癫痫治疗格局发生了重大变革。Epidiolex，一种高度纯化的 CBD 的制药配方，不仅因其治疗潜力而受到了广泛关注，还因为它是第一种获得监管机构批准的大麻衍生药物。涉及领域：在这篇叙述性综述中，作者探讨了 CBD 作为抗癫痫药物的复杂格局，深入了解其药理机制以及涉及各种癫痫性脑病的临床试验。这种探索作为一份全面的指南，为那些面对抗药性癫痫重大挑战的个体提供了指引。

专家意见：严格的研究突显了大麻二酚的疗效、安全性和潜在的认知益处，值得进一步探索其在各种抗药性癫痫形式中的批准。作为一种有前途的治疗选择，大麻二酚不仅在癫痫控制方面表现出疗效，还具有提高生活质量的潜力，特别是对于患有癫痫性脑病的患者而言。

27. 大麻二酚给药后由 TNF- α 驱动的嘌呤能星形胶质细胞信号传导可恢复创伤性脑损伤后的正常突触重塑

Purinergic Astrocyte Signaling Driven by TNF- α After Cannabidiol Administration Restores Normal Synaptic Remodeling Following Traumatic Brain Injury

Neuroscience. 2024 Mar 8:545:31-46.

DOI: 10.1016/j.neuroscience.2024.03.002.

Tenghan Ling, Aiping Yin, Yan Cao, Jiali Li, Hengxi Li, Ying Zhou, Xiaobing Guo, Jinghui Li, Ruilin Zhang, Haiying Wu, Ping Li

创伤性脑损伤 (TBI) 是一种常见的颅内外伤形式, 导致神经传导中断以及突触结构和功能的损伤。大麻二酚 (CBD), 作为植物类大麻素的主要衍生物, 表现出一系列有益效果, 包括镇痛、镇静、抗炎、抗惊厥、抗焦虑、抗凋亡和神经保护作用。然而, 对于突触重建的影响以及这些效应的机制了解仍然不足。TBI 的特征是肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平升高, 这是一种对星形胶质细胞释放谷氨酸调节至关重要的细胞因子。在本研究中, 使用免疫荧光双染色、酶联免疫吸附法 (ELISA)、西方印迹分析、苏木精-伊红 (H&E) 染色、Nissl 染色、透射电镜和 RT-qPCR, 调查了 CBD 在 TBI 后调节星形胶质细胞中异常谷氨酸信号传递的潜力, 以及涉及的机制。在这项研究中, 我们重点研究了 CBD 对神经突触的影响, 关注 TNF- α 驱动的嘌呤能信号通路。具体而言, 我们的研究发现, CBD 预处理有效减少了 TBI 后星形胶质细胞活化诱导的 TNF- α 的分泌。这种减少抑制了 TNF- α 与 P2Y1 受体的相互作用, 导致神经递质的释放减少, 包括 Ca²⁺ 和谷氨酸, 从而启动突触重建。我们的研究表明, CBD 对于 TBI 相关的突触功能失调具有显著的治疗潜力, 为未来研究和更有效的 TBI 治疗提供了宝贵的见解。需要进一步探索 CBD 在神经保护中的潜在应用, 以制定创新的临床策略。

28. 大麻二酚通过 CB2 受体活化和 TRPV1 脱敏减轻慢性前列腺炎和慢性盆腔疼痛综合征

Cannabidiol Alleviates Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome via CB2 Receptor Activation and TRPV1 Desensitization

World J Mens Health. 2024 Feb 29.

DOI: 10.5534/wjmh.230352.

Jun Jie Piao, Soomin Kim, Dongho Shin, Hwa Jong Lee Kyung-Hwa Jeon, Wen Jie Tian, Kyung Jae Hur, Jong Soo Kang, Hyun-Je Park, Joo Young Cha Aeri Song, Sang-Hyuck Park, Mahadevan Rajasekaran, Woong Jin Bae, Sungjoo Kim Yoon, Sae Woong Kim

目的: 本研究通过评估大麻二酚 (CBD) 对 RWPE-1 细胞中脂多糖 (LPS) 诱导的炎症以及大鼠模型中 17 β -雌二醇和双氢睾酮诱导的前列腺炎的影响, 阐明 CBD 的生理效应机制, 重点关注其对慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征 (CP/CPPS) 的治疗潜力。

材料和方法: 将 RWPE-1 细胞分为三组进行体外分层实验: (1) 对照组, (2) LPS 诱导的炎症细胞组, 和 (3) LPS 诱导的炎症细胞组并接受 CBD 处理。在 CBD 给药后, 对细胞组分和上清液进行酶联免疫吸附实验和西方印迹分析。将五组六只雄性斯普拉格-道利大鼠分为: (1) 对照组, (2) CP/CPPS 组, (3) CP/CPPS 组并接受 50

mg/kg CBD 处理, (4) CP/CPPS 组并接受 100 mg/kg CBD 处理, 和 (5) CP/CPPS 组并接受 150 mg/kg CBD 处理。通过给予 17 β -雌二醇和双氢睾酮诱导前列腺炎。在 CBD 治疗四周后, 评估疼痛指数, 并收集前列腺组织进行后续组织学检查和西方印迹分析。

结果: CBD 在 CP/CPPS 体内和炎症体外均显示出疗效。它通过激活 CB2 受体抑制 Toll 样受体 4 (TLR4) /核因子- κ B (NF- κ B) 通路, 减少白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 和环氧合酶-2 (COX2) 的表达 ($p < 0.01$)。CBD 通过激活和脱敏化 TRPV1 受体表现出镇痛效应。

结论: CBD 通过激活 CB2 受体抑制 TLR4/NF- κ B 通路, 脱敏化 TRPV1 受体, 并降低 COX2 的释放。这导致了 CP/CPPS 患者炎症和疼痛的缓解, 表明 CBD 可能是 CP/CPPS 的潜在治疗方法。

29. 用于痴呆症行为症状的大麻素: 概述

Cannabinoids for Behavioral Symptoms in Dementia: An Overview

Pharmacopsychiatry. 2024 Mar 6.

DOI: 10.1055/a-2262-7837.

Barbara Broers, Federica Bianchi

痴呆症是一种全球范围内呈增长趋势的疾病, 其特征为记忆、认知能力和日常独立功能的丧失, 与人口老龄化密切相关。目前, 尚无治愈痴呆症的方法。针对痴呆症常见的行为和心理症状 (BPSD) 的治疗部分有效, 但伴随着显著的副作用。大麻素是脂溶性分子, 作用于 CB1 和 CB2 受体, 对睡眠、食欲、记忆和疼痛等主要生物过程至关重要。大麻素可能对阿尔茨海默病 (痴呆症的主要形式) 中的淀粉样物质形成以及 BPSD 症状产生积极影响。目前, 大部分研究集中在 Δ -9-四氢大麻酚 (THC) 和大麻二酚 (CBD) 上。在痴呆症和 BPSD 的背景下, THC 可能有助于相关的痉挛和可能的疼痛或食欲不振, 而 CBD 可能更适合于改善睡眠、烦躁和焦虑。这一综述涵盖了 2005 年至 2023 年 4 月间发表的潜在临床研究和随机临床试验, 使用大麻素治疗 BPSD 的情况。该综述表明, 较早的研究使用低剂量口服合成 THC 未显示出积极的结果, 但近年来使用 THC/CBD 为基础的口服药物在较高剂量下显示出有希望的结果, 并且在这个老年多药治疗人群中是可行和安全的。全球范围内正在进行和计划进行多项随机对照试验, 我们希望其他试验也会跟进, 以确定临床疗效和最佳剂量, 以及其他结果, 如停药其他药物和促进护理。我们建议研究人员在其特定背景下, 也应考虑处方大麻素治疗痴呆症和 BPSD 的更多社会学方面。

30. 癌症患者和幸存者对大麻产品中四氢大麻酚和大麻二酚浓度的自我报告知识

Self-reported knowledge of tetrahydrocannabinol and cannabidiol concentration in cannabis products among cancer patients and survivors

Support Care Cancer. 2024 Mar 5;32(4):210.

DOI: 10.1007/s00520-024-08374-w

Michelle Goulette, Nicolas J Schlienz, Amy A Case, Eric Hansen, Cheryl Rivard, Rebecca L Ashare, Maciej L Goniewicz, Maansi Bansal-Travers, Andrew Hyland, Danielle M Smith

目的：大麻使用可能对患有癌症的人产生风险和/或好处，具体取决于产品类型、成分和使用方式。患者对 Δ -9-四氢大麻酚（THC）或大麻二酚（CBD）浓度的了解可以为医务人员提供关于治疗期间和治疗后大麻使用的信息，这可能有助于风险和利益评估。本研究旨在调查消费大麻的癌症患者对 THC 或 CBD 浓度的了解，以及与对大麻素浓度了解相关的因素。

方法：自诊断以来曾消费大麻的癌症患者（ $n = 343$ ）完成了一项匿名的混合模式调查。问题涉及常见的大麻使用方式（MOD）、THC/CBD 浓度的了解程度，以及获取来源、当前大麻使用情况和指导来源如何与 THC/CBD 浓度的了解相关。进行了卡方检验和单独的二元 logistic 回归分析，并进行了加权以反映罗斯韦尔公园癌症中心的患者人口。

结果：不到 20% 的癌症患者了解他们消费的大麻产品的 THC 和 CBD 浓度，涵盖了所有的大麻使用方式（吸烟-可燃产品、吸食-蒸气化产品（电子烟）、食用-吃或饮用，和口服-口服（药片））。获取来源（吸烟-AOR: 4.6, $p < 0.01$ ，吸食-AOR: 5.8, $p < 0.00$ ，食用-AOR: 2.6, $p < 0.04$ ）、当前大麻使用情况（食用-AOR: 5.4, $p < 0.01$ ，吸食-AOR: 11.2, $p < 0.00$ ，和口服-AOR: 9.3, $p < 0.00$ ），以及指导来源（仅吸食 AOR: 4.2, $p < 0.05$ ）被发现与更高的 THC 浓度了解有关。

结论：根据 MOD、获取来源、指导来源和当前大麻使用情况，自报告的 THC 和 CBD 浓度了解程度在统计上存在差异。

31. 一项比较大麻二酚与安慰剂治疗大麻使用障碍的疗效的 III 期多中心随机对照试验： CBD-CUD 研究方案

A phase III multisite randomised controlled trial to compare the efficacy of cannabidiol to placebo in the treatment of cannabis use disorder: the CBD-CUD study protocol

BMC Psychiatry. 2024 Mar 4;24(1):175.

DOI: 10.1186/s12888-024-05616-3

Anjali K Bhardwaj, Llew Mills, Michael Doyle, Arshman Sahid, Mark Montebello, Lauren Monds, Shalini Arunogiri, Paul Haber, Valentina Lorenzetti, Dan I Lubman, Peter Malouf, Mary E Harrod, Adrian Dunlop, Tom Freeman, Nicholas Lintzeris

背景：大麻使用障碍（CUD）日益普遍，导致一系列健康和社会问题。大麻二酚（CBD）是一种非致幻的大麻素，因其抗癫痫、抗焦虑和抗精神病作用而受到认可，没有形成依赖的特质。一项 IIa 期随机临床试验的结果表明，与安慰剂相比，CBD 治疗四周可以减少 CUD 患者的非处方大麻使用。本研究旨在研究 CBD 对中度至重度 CUD 患者的长期治疗的疗效、安全性和生活质量。

方法/设计：一项 III 期多中心、随机、双盲、安慰剂对照的平行设计，对 CUD 患者进行为期 12 周的 CBD 治疗与安慰剂对照，并在入组后 24 周进行随访。来自澳大利亚新南威尔士州和维多利亚州七家药物和酒精诊所的 250 名中度至重度 CUD 患者（目标 20% 原住民）将被纳入研究，他们没有明显的医学、精神或其他物质使用障碍。参与者将每 3 周接受一次日剂量为 4 毫升（100 毫克/毫升）的 CBD 或安慰剂。所有参与者将接受四次基于认知行为疗法（CBT）的咨询。主要终点包括自报大麻使用天数和尿液中大麻代谢物的分析。次要终点包括

CUD 的严重程度、戒断症状严重程度、渴求、使用量、停止使用的动力和戒断、药物安全性、生活质量、身体/心理健康、认知功能和患者治疗满意度。将对原住民参与者进行定性研究访谈，探讨他们对治疗的看法。

讨论：目前 CUD 的心理社会和行为治疗表明，超过 80% 的患者在治疗后 1-6 个月内出现复发。对于其他物质使用障碍，药物治疗效果显著，但目前尚无 CUD 的批准药物治疗方案。由于其对此适应症的潜在疗效和优异的安全性，CBD 是 CUD 治疗的一个有前景的候选药物。CBD 的抗焦虑、抗精神病和神经保护作用可能通过减少定期大麻使用者报告的许多心理健康和认知障碍，具有额外的益处。

32. 口服大麻和腹腔内 THC: CBD 给药导致小鼠脑和血浆神经化学物质和内源性大麻素的变化

Oral Cannabis consumption and intraperitoneal THC:CBD dosing results in changes in brain and plasma neurochemicals and endocannabinoids in mice

J Cannabis Res. 2024 Mar 2;6(1):10.

DOI: 10.1186/s42238-024-00219-x.

Nichole Reisdorph, Katrina Doenges, Cassandra Levens, Jon Manke, Michael Armstrong, Harry Smith, Kevin Quinn, Richard Radcliffe, Richard Reisdorph, Laura Saba, Kristine A Kuhn

背景：尽管口服大麻、大麻二酚 (CBD) 和四氢大麻酚 (THC) 含量产品，即“食品”的使用正在扩大，但其健康后果仍然大部分未知。本研究旨在研究口服整个大麻和复杂大麻提取物对小鼠神经化学物质、内源性大麻素 (eCB) 和生理参数 (体温、心率) 的影响。

方法：在这项试验性研究中，C57BL/6J 小鼠每隔一天接受以下治疗之一，为期 2 周：通过灌胃给予复杂的大麻提取物，通过自由进食混合营养凝胶给予整个大麻，或通过腹腔内注射给予纯化的 THC/CBD。治疗剂量分为 4 个剂量，范围从 0-100 mg/kg/day 的 CBD，THC 水平 ≤ 1.2 mg/kg/day 用于自由进食和灌胃，以及 10 mg/kg/day 用于腹腔内注射。使用手术植入的遥测装置监测体温和心率。在最后一次治疗后 48 小时，使用质谱法测定了神经化学物质、eCB、THC、CBD 和 11-OH-THC 的水平。使用方差分析和 t 检验进行统计比较。

结果：发现了通过腹腔内注射 (例如多巴胺, $p < 0.01$)、灌胃 (例如苯丙氨酸, $p < 0.05$) 和接受整个大麻 (例如 3,4-二羟基苯乙酸 DOPAC, $p < 0.05$) 治疗的小鼠的大脑和血浆中的神经化学物质的差异。与对照组相比，所有接受大麻或纯化 CBD/THC 治疗的小鼠的大脑和/或血浆中色氨酸的水平呈下降趋势或明显下降。接受最低剂量复杂大麻提取物灌胃的小鼠的 eCB 2-AG 水平较低，但接受最高剂量的小鼠的 eCB 2-AG 水平较高 ($p < 0.05$)。接受腹腔内注射 1:1 THC:CBD 的小鼠的血浆和大脑中 THC 和 11-OH-THC 水平较接受 1:5 或 1:10 THC:CBD 的小鼠高。在所有治疗中，急性和重复暴露后的体温和心率出现了一定程度的名义变化。

结论：不管治疗类型如何，各剂量下神经化学物质和 eCB 的变化都是明显的。神经化学物质水平似乎因复杂大麻提取物的存在而有所不同，表明在反复口服剂量后，THC 和神经化学物质之间存在非线性反应。

33. 大麻素治疗选定的精神疾病：实用方法和文献综述

Cannabinoids in the Treatment of Selected Mental Illnesses: Practical Approach and Overview of the Literature

Pharmacopsychiatry. 2024 Mar 1.

DOI: 10.1055/a-2256-0098.

Kirsten R Müller-Vahl

尽管越来越多的患有精神疾病的患者自行用大麻进行自我治疗，但目前有关精神疾病中大麻类药物的疗效和安全性的知识仍然极为有限。到目前为止，尚未有任何大麻类成品药物获得治疗精神疾病的批准。越来越多的证据表明，大麻素可能改善自闭症谱系障碍（ASD）、抽动症（TS）、焦虑症和创伤后应激障碍（PTSD）的症状。根据调查，患者经常使用大麻素来改善心情、睡眠和注意缺陷/多动症（ADHD）的症状。有证据表明，四氢大麻酚（THC）和含 THC 的大麻提取物，如纳比莫（nabiximols），可以作为大麻使用障碍患者的替代品。初步证据还表明，内源性大麻素系统（ECS）参与了 TS、ADHD 和 PTSD 的病理生理过程。由于 ECS 是大脑中最重要的神经调节系统，它可能通过改变其他神经递质系统来诱导大麻素的有益效果。最后，ECS 是一个重要的应激管理系统。因此，大麻素可能通过减少压力来改善患有精神疾病的患者的症状。从实际上讲，用于精神障碍患者的大麻类治疗与其他适应症无异。含有 THC 的产品的起始剂量应该低（每天 1-2.5 毫克 THC），并且剂量应该缓慢递增（每 3-5 天增加 1-2.5 毫克）。平均每日剂量为 10-20 毫克 THC。相比之下，大剂量的大麻二酚（CBD）主要用于 >400 毫克/天。

34. Stiripentol、大麻酚和芬氟拉明作为 Dravet 综合征癫痫发作一线附加疗法的疗效和安全性比较：网络荟萃分析

Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis

Epilepsia Open. 2024 Mar 1.

DOI: 10.1002/epi4.12923.

Renzo Guerrini, Catherine Chiron, Delphine Vandame, Warren Linley, Toby Toward

目的：司曲房特、芬氟拉明和大麻二酚是治疗德拉维特综合征（DS）的授权附加治疗方法。尚无直接或间接比较它们在 DS 作为一线附加治疗中的全剂量方案的研究，涉及不同的司法管辖区。

方法：我们对随机对照试验（RCT）数据进行了系统回顾和频率网络荟萃分析（NMA），以评估 DS 的授权附加治疗方法。我们比较了患者经历的以下情况的比例：月份发作性癫痫发作频率（MCSF）与基线相比减少 $\geq 50\%$ （临床意义重大）、 $\geq 75\%$ （深刻）和 100%（无癫痫发作）；严重不良事件（SAE）的发生率；因不良事件而中止治疗的患者比例。

结果：我们从每种药物的两项安慰剂对照 RCT 中识别出相关数据。司曲房特 50 mg/kg/日和芬氟拉明 0.7 mg/kg/日 在实现 MCSF $\geq 50\%$ （临床意义重大）和 $\geq 75\%$ （深刻）与基线相比减少的疗效方面相似（司曲房特与芬氟拉

明的绝对风险差异[RD]分别为 1%[95%置信区间: -20%至 22%; $p = 0.93$]和 6%[-15%至 27%; $p = 0.59$]), 并且两者在这些结果上都在统计学上优于大麻二酚的授权剂量方案 (每日 10 或 20 mg/kg, 无/有关考拉巴占)。与芬氟拉明和大麻二酚的授权剂量方案相比, 司曲房特在实现无癫痫发作间隔方面在统计学上优于后者 (RD = 26% [CI: 8%至 44%; $p < 0.01$])。患者经历 SAE 的比例没有显著差异。由于不良事件而中止治疗的风险对于司曲房特来说较低, 尽管司曲房特的试验持续时间较短。

意义: 这项 RCT 数据的 NMA 表明, 司曲房特作为 DS 的一线附加治疗至少与芬氟拉明同样有效, 而且两者都比大麻二酚更有效地减少癫痫发作。三种附加剂之间的严重不良事件发生率没有显著差异, 但司曲房特可能存在较低的因不良事件而中止治疗的风险。这些结果可以为临床决策和继续制定 DS 患者治疗指南提供参考。

简明语言总结: 本研究比较了司曲房特、芬氟拉明和大麻二酚这三种药物与其他药物联合使用, 用于管理 DS 这种严重的癫痫。研究发现, 司曲房特和芬氟拉明在减少癫痫发作方面效果相似, 且两者均比大麻二酚更有效。基于可用的临床试验数据, 司曲房特是完全停止癫痫发作的最佳药物。这三种药物的严重副作用发生率相似, 但司曲房特停药的风险

35. 呋喃类大麻素及相关化合物的化学和药理学方面: 呋喃类大麻素是否开辟了非精神活性大麻素的新维度?

Chemistry and pharmacological aspects of furanoid cannabinoids and related compounds: Is furanoid cannabinoids open a new dimension towards the non-psychoactive cannabinoids?

Eur J Med Chem. 2024 Mar 15;268:116164

DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116164

Radhika Anand, Ritu Painuli, Vijay Kumar, Parvinder Pal Singh

大麻素已成为药物应用的引人注目的候选物, 尤其是在最近将非精神活性的大麻二酚 (CBD) 批准为药物之后。这一认可刺激了对这一类化合物在药物发现方面日益增长的兴趣。在大麻植物中, 存在着一个包含超过 125 种化合物的丰富资源。四氢大麻酚 (THC) 是二苯并吡喃类的成员, 广泛被认为具有精神活性作用。相反, 以大麻二苯酮型 (CBE) 和大麻呋喃型 (CBF) 化合物为代表的呋喃类尚未报道具有精神活性, 并且展现出广泛的药理潜力。从 THC 的吡喃结构向 CBE 的呋喃结构的转变似乎标志着从精神活性到非精神活性性质的转变, 但全面检查这一类中的其他成员对于完整理解至关重要。基于这些观察, 我们的彻底审查深入探讨了这一主题, 全面探讨了呋喃类大麻素的各个方面, 包括它们的生物合成、分类、合成和药用潜力。本审查的目的是鼓励和促进对这一有前途的大麻素探索领域的研究关注的增加。

布瓦西坦

1. 布伐西坦在癫痫患者中的有效性和耐受性:来自国际经验汇总分析的 12 个月亚组数据

Effectiveness and tolerability of brivaracetam in patients with epilepsy stratified by comorbidities and etiology in the real world: 12-month subgroup data from the international EXPERIENCE pooled analysis

J Neurol. 2024 Mar 4.

DOI: 10.1007/s00415-024-12253-z.

Szaflarski JP, Besson H, D'Souza W, Faught E, Klein P, Reuber M, Rosenow F, Salas-Puig J, Soto Insuga V, Steinhoff BJ, Strzelczyk A, Bourikas D, Daniels T, Floricel F, Friesen D, Laloyaux C, Villanueva V.

目的: 评估布瓦西坦 (BRV) 对特定的合并症和病因的成年癫痫患者的有效性和耐受性。

方法: EXPERIENCE/EPD EXPERIENCE/EPD332 是对在临床实践中开始使用 BRV 的癫痫患者进行的几项非干预性研究的单个患者记录的汇总分析。研究结果包括发作频率比基线降低 $\geq 50\%$ 、无发作 (前 3 个月内无发作)、持续无发作 (自基线以来无发作)、停用 BRV 以及 3、6 和 12 个月时的治疗突发不良事件 (TEAE)。对所有成年患者 (≥ 16 岁) 进行了分析, 并按合并症和基线时的病因进行了分层 (有认知/学习障碍 [CLD]、精神疾病合并症、中风后癫痫、脑肿瘤相关癫痫 [BTRE] 和脑外伤相关癫痫 [TBIE])。

结果: 在 CLD、精神合并症、卒中后癫痫、BTRE 和 TBIE 患者中, 12 个月时癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 的患者分别为 35.6% ($n = 264$)、38.7% ($n = 310$)、41.7% ($n = 24$)、34.1% ($n = 41$) 和 50.0% ($n = 28$)。获得持续癫痫发作自由的比例分别为 5.7% ($n = 318$)、13.7% ($n = 424$)、29.4% ($n = 34$)、11.4% ($n = 44$) 和 13.8% ($n = 29$)。研究随访期间, 在 CLD、精神合并症、卒中后癫痫、BTRE 和 TBIE 患者中, 分别有 37.1% ($n = 403$)、30.7% ($n = 605$)、33.3% ($n = 51$)、39.7% ($n = 68$) 和 27.1% ($n = 49$) 的患者停用 BRV。分别有 11.3% ($n = 283$)、10.0% ($n = 410$)、16.7% ($n = 36$)、12.5% ($n = 48$) 和 3.0% ($n = 33$) 的患者停用 BRV; 12 个月内出现 TEAEs 的患者分别为 11.3% ($n = 283$)、10.0% ($n = 410$)、16.7% ($n = 36$)、12.5% ($n = 48$) 和 3.0% ($n = 33$)。

结论: 在真实世界中, BRV 对于 CLD、精神合并症、卒中后癫痫、BTRE 和 TBIE 的患者有效且耐受性良好。

2. 妊娠和分娩期间布瓦西坦和托吡酯的血清水平: 病例报道和文献回顾

Brivaracetam and topiramate serum levels during pregnancy and delivery: a case report and a review of literature
Neurol Res Pract. 2024 Mar 21.

DOI: 10.1186/s42466-024-00312-9.

Hahn W, Möller L, Menzler K, Poeplau T, Wagner U, Knake S.

背景: 新型抗癫痫药物 (ASM) (如 SV2A 配体布瓦西坦) 的使用越来越常见。然而, 有关新型抗癫痫药物

和孕期治疗药物监测的数据却很少。

方法：对一名 34 岁重度耐药性癫痫女性患者在怀孕、分娩期间和分娩时脐带血中的布瓦西坦 (BRV) 和托吡酯 (TPM) 血清水平进行了治疗性药物监测。

结果：妊娠期间，血清中的布瓦西坦和托吡酯水平保持稳定。怀孕第 39 周时，患者生下了一个健康的女儿。在最后一次摄入 ASM1.5 小时后，脐带血中测得的 BRV 的渗透率降低了 45%，TPM 降低了 35%。

结论：尽管 TPM 的药代动力学已广为人知，而且只有在特殊情况下才能在妊娠期使用该药。但有关妊娠期使用新型 ASM (如布利瓦西坦) 的研究却很少。根据我们的研究结果和其他关于妊娠期使用 BRV 的病例报告，有必要开展进一步研究，以确认其在妊娠期的药代动力学和安全性。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺和其他很少使用的抗癫痫药物的致畸性

Teratogenicity of zonisamide and other little-used antiseizure medications

Seizure. 2024 Mar 2:117:198-201.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.03.002.

Frank J E Vajda, Terence J O'Brien, Janet E Graham, Alison A Hitchcock, Piero Perucca, Cecilie M Lander, Mervyn J Eadie

目的：探讨澳洲宫内接触不常使用的抗癫痫药物的致畸风险。

方法：分析 Raoul Wallenberg Australian Pregnancy Register of Antiepileptic Drugs 的数据。

结果：有统计学意义的证据表明，唑尼沙胺与至少在妊娠早期服用的药物剂量相关的致畸风险相关，而在澳大利亚 9 种不常使用的抗癫痫药物中没有任何一种与致畸风险相关。

结论：唑尼沙胺与托吡酯和乙酰唑胺相关的致畸作用可能是具有抗癫痫活性的磺胺衍生的碳酸酐酶抑制剂共有的一类效应的表达。

2. 产前抗癫痫药物暴露与胎儿生长：一项来自北欧国家的基于人群的队列研究

Prenatal exposure to antiseizure medications and fetal growth: a population-based cohort study from the Nordic countries

Lancet Reg Health Eur. 2024 Feb 8:38:100849.

DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.100849.

Jakob Christensen, Helga Zoega, Maarit K Leinonen, Nils Erik Gilhus, Mika Gissler, Jannicke Igland, Yuelian Sun, Torbjörn Tomson, Silje Alvestad, Marte-Helene Bjørk, Julie Werenberg Dreier

背景：胎儿生长受限的短期和长期后果备受关注，而产前暴露于不同的抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, ASMs) 对胎儿生长的影响尚不明确。

方法：这是一项基于人群的队列研究，研究对象为 1996—2017 年在丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典出生的单胎活产儿童。产前暴露的定义为在国家处方登记系统中登记的孕妇在妊娠期间开具 ASM 处方，主要结局为小头症或小于胎龄儿的校正比值比(aor)。

研究结果：我们确定了 4,494,918 名儿童(男性:51.3%, 2,306,991/4,494,918)，其中包括 38,714 名(0.9%) 母亲患有癫痫的儿童。在总体人群中，产前暴露于卡马西平[aOR: 1.25 (95% CI: 1.12 ~ 1.40)]、普瑞巴林 [aOR: 1.16 (95% CI: 1.02 ~ 1.31)]、奥卡西平[aOR: 1.48 (95% CI: 1.28 ~ 1.71)]、氯硝西洋[aOR: 1.27 (95%

CI: 1.10 ~ 1.48)]和托吡酯[aOR: 1.48 (95% CI: 1.18 ~ 1.85)]与出生小于胎龄儿的风险相关, 卡马西平与小头畸形[aOR: 1.43 (95% CI: 1.17 ~ 1.75)]相关。在有癫痫母亲的儿童中, 产前暴露于卡马西平[aOR: 1.27 (95% CI: 1.11 ~ 1.47)]、奥卡西平[aOR: 1.42 (95% CI: 1.18 ~ 1.70)]、氯硝西洋[aOR: 1.40 (95% CI: 1.03 ~ 1.89)]和托吡酯[aOR: 1.86 (95% CI: 1.36 ~ 2.54)]与小于胎龄儿相关;卡马西平, 小头畸形[aOR: 1.51 (95% CI: 1.17 ~ 1.95)]。在产前暴露于拉莫三嗪、丙戊酸钠、加巴喷丁、左乙拉西坦、苯巴比妥、乙酰唑胺、苯妥英钠、氯巴唑、咪唑酮、唑尼沙胺、氨己烯酸、乙琥胺和拉科酰胺后, 未发现与小于胎龄儿和小头症之间的关联, 但除了拉莫三嗪、丙戊酸钠、加巴喷丁和左乙拉西坦外, 暴露于这些药物的儿童人数较少。

解读: 在总体人群和癫痫女性所生子女中, 产前暴露于卡马西平、奥卡西平、氯硝西洋和托吡酯均与出生时小于胎龄的风险增加相关, 这提示产前暴露于这些药物与胎儿生长受限相关。

拉考沙胺

1. 拉考沙胺缓释胶囊与拉考沙胺速释片具有生物等效性：药代动力学观察与模拟

Lacosamide extended-release capsules are bioequivalent to lacosamide immediate-release tablets: Pharmacokinetic observations and simulations

Epilepsy Res, 2024 Mar 16

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107350

James Wheless, Barry Gidal, Lixin Gong, Shaoqiong Lyu, Xun Zheng, Rong Li, Wilson Chang, Marie Tan

目的：评估拉考沙胺缓释（XR）胶囊和速释（IR）片剂的生物等效性，并回答有关使用拉考沙胺 XR 的真实世界临床问题。

方法：进行了一项开放标签、随机、双治疗、双序列、口服比较生物利用度研究，以评估两种拉考沙胺制剂的生物等效性。参与者以 1: 1 的比例随机接受拉考沙胺 XR 胶囊（400 毫克，每日一次）或 IR 片剂（200 毫克，每日两次），在 7 天内分 2 个序列中的 1 个序列。主要结果是稳态 24 小时内拉考沙胺浓度-时间曲线下的面积（AUC_{0-τ,ss}）。次要结果是稳态下的最大浓度（C_{max,ss}）和最小浓度（C_{min,ss}）。当几何最小二乘均值比（GLSM）的 90% 置信区间（CI）介于 80% 和 125% 之间时，建立生物等效性。还评估了不良事件（AEs）和其他安全结果。药代动力学模拟包括 XR 和 IR 制剂的贴壁和部分贴壁给药场景，模拟了拉考沙胺 XR 的临床使用。

结果：共有 35 名健康成年男性参与了生物等效性研究。在接受 7 天研究药物后，拉考沙胺 XR 和 IR 的平均 AUC_{0-τ,ss}、C_{max,ss} 和 C_{min,ss} 值相似；所有 GLSMs 的 90% CI 均在 80% 和 125% 之间。不良事件轻微，未观察到严重不良事件或其他临床上显著的安全发现。药代动力学模拟表明，部分依从性影响了这两种配方；而切换配方的最佳策略是在早晨服用拉考沙胺 IR 剂量，然后在晚上服用拉考沙胺 XR 剂量，因为这样可以获得最一致的拉考沙胺血浆浓度。

结论：每日一次的拉考沙胺 XR 胶囊与每日两次的拉考沙胺 IR 片剂具有生物等效性。药代动力学模拟表明，拉考沙胺 XR 和 IR 制剂同样受到部分依从性的影响，尽管拉考沙胺 XR 每日一次给药可能具有临床优势，并且配方可以很容易地切换。这些结果支持使用拉考沙胺 XR 胶囊作为拉考沙胺 IR 片剂的每日一次替代品。

2. 拉考沙胺对发作性偏头痛患者降钙素基因相关肽血清水平的影响：一项随机对照试验

The effect of lacosamide on calcitonin gene-related peptide serum level in episodic migraine patients: a randomized, controlled trial

Acta Neurol Belg. 2024 Mar 19

DOI: 10.1007/s13760-024-02499-9

Shimaa Elgamal, Sherihan Rezk Ahmed, Mohamed M Nahas, Shimaa R Hendawy, Osama Elshafei, Mohamed G Zeinoh

背景：偏头痛影响全球 11-15% 的人，降钙素基因相关肽（CGRP）在偏头痛发作期间释放，产生偏头痛的搏动性疼痛。此外，拉考沙胺与折叠素反应介质蛋白 2 反应，阻止其磷酸化并导致三叉神经系统中 CGRP 释放的抑制。

目的：主要结局是发作性偏头痛患者使用拉考沙胺和布洛芬或单独使用布洛芬治疗三个月后 CGRP-LI 血清水平的差异。次要结局是评估拉考沙胺在发作性偏头痛患者中的安全性和有效性。

方法：我们在埃及 Kafr El-Sheikh 大学医院对根据（ICHD-3）诊断的 10-55 岁发作性偏头痛患者进行了一项开放标签随机对照试验。我们评估了两组（拉考沙胺组和对照组）在治疗前和治疗后三个月的血清 CGRP-LI 水平。我们还评估了每组治疗的副作用，偏头痛月天数（MMD）频率降低 $\geq 50\%$ 的患者百分比，以及在每组 5 次发作中的 4 次 ≥ 2 小时内实现疼痛缓解的患者百分比。

结果：200 名发作性偏头痛患者完成了研究。与对照组相比，拉考沙胺组血清 CGRP-LI 水平的降低幅度有统计学意义。此外，患者对拉考沙胺的耐受性良好。此外，在 5 次发作中的 4 次中，拉考沙胺组在 2 小时内偏头痛月天数（MMD）频率降低 50%和 2 小时内无疼痛的患者比例 \geq 显著更高，P 值分别为 0.002 和 0.02。

结论：在发作性偏头痛患者中每天使用拉考沙胺 50 mg Bid 三个月与血清 CGRP-LI 显著降低、偏头痛发作频率和持续时间的临床结果更好相关，并且患者耐受性良好。这些结果来自一项开放标签的试点研究，该研究需要通过一项大规模、随机、双盲、安慰剂对照研究进行彻底调查。

试验注册：我们在 ClinicalTrials.gov 上注册了我们的试验，该试验以“拉科酰胺对偏头痛患者降钙素基因相关肽的影响”命名，临床试验编号为（NCT05632133）-2023 年 8 月 8 日。

3. 拉科沙胺单药治疗伴有中央颞叶尖峰的自限性癫痫的临床分析

Clinical Analysis of Lacosamide Monotherapy in the Treatment of Self-Limited Epilepsy with Centrotemporal Spikes
Neuropsychiatr Dis Treat. 2024 Mar 4;20:459-467.

DOI: 10.2147/NDT.S452784.

Jun Feng, Liya Zhang, Jihong Tang, Bingbing Zhang, Xiao Xiao, Xiaoyan Shi

目的：评价拉考沙胺单药治疗中心颞叶棘波自限性癫痫（SeLECTS）的疗效和安全性。

方法：本研究纳入了 2019 年 6 月至 2021 年 6 月在苏州大学附属儿童医院接受 LCM 单药治疗的 89 例 SeLECTS 患儿。评估慢波睡眠期间的临床癫痫发作和视频脑电图上的棘波指数（SWI）。分析 LCM 单药治疗在改善 SWI、控制临床癫痫发作和改善认知方面的作用，并记录相应的不良反应。

结果：该组男性 52 例，女性 37 例，平均年龄为 7.6 岁±2.1 岁。总有效率为 93.83%，治疗 18 个月时，累积控制率为 85.19%，保留率为 91.01%，脑电图尖峰指数有效率为 72.92%，均呈较高水平；治疗前后智商差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外，研究发现，发病年龄越早，LCM 治疗后 SWI 的改善越不明显；基线癫痫发作频率越低，LCM 治疗后 SWI 的改善越显著。

结论：LCM 单药治疗对 SeLECTS 有疗效和不良反应，对认知无负面影响。这些重要的发现表明，LCM 很可能成为治疗 SeLECTS 的广泛处方 ASM。同时，发病年龄和基线癫痫发作频率对判断预后和预测疗效具有一定的价值。

4. 拉考沙胺在疼痛性慢性胰腺炎患者中的安全性、耐受性和剂量限制性毒性：确定安全性和确定副作用的 1 期临床试验方案

Safety, Tolerability, and Dose-Limiting Toxicity of Lacosamide in Patients With Painful Chronic Pancreatitis: Protocol for a Phase 1 Clinical Trial to Determine Safety and Identify Side Effects

JMIR Res Protoc. 2024 Mar 7;13:e50513.

DOI: 10.2196/50513.

Evan L Fogel, Jeffrey J Easler, Ying Yuan, Dhiraj Yadav, Darwin L Conwell, Santhi Swaroop Vege, Samuel Y Han, Walter Park, Vanessa Patrick, Fletcher A White

背景：慢性腹痛是慢性胰腺炎（CP）的标志性症状，50% 至 80% 的患者寻求医疗护理以控制疼痛。尽管有几种治疗方案可供选择，但结果往往令人失望，阿片类药物仍然是治疗的主要手段。阿片类药物诱发的痛觉过敏是一种导致剂量递增的现象，部分原因可能是阿片类药物对与疼痛相关的电压门控钠通道的影响。临床前观察表明，阿片类药物和抗惊厥药物拉考沙胺的联合使用可减少阿片类药物诱导的痛觉过敏并改善疼痛控制。

目的：在这项 1 期试验中，我们旨在确定在阿片类药物中加入拉考沙胺治疗疼痛性 CP 的安全性、耐受性和剂量限制性毒性，并评估在阿片类药物治疗中加入拉考沙胺的试点研究的可行性。作为探索性目标，我们将评估在阿片类药物治疗中加入拉考沙胺对疼痛性脑瘫患者的疗效。

方法：使用贝叶斯最佳区间设计，我们将进行一项剂量递增试验，在 3 号队列中登记的疼痛性 CP 患者中将拉考沙胺添加到阿片类药物治疗中。初始剂量为 50 mg，口服，每天两次，然后逐渐增加到最大剂量 400 mg/天，每个剂量水平给予拉考沙胺 7 天。不良事件将根据不良事件通用术语标准（5.0 版）进行记录。

结果：截至 2023 年 12 月，我们目前已招募了 6 名参与者。报名人数最少为 12 人，最多为 24 人。我们预计将在 2025 年 3 月之前公布结果。

结论：该试验将测试研究设计的可行性，并就阿片类药物治疗疼痛性脑瘫的耐受性和安全性提供保证。预计

拉考沙胺将被证明是安全且耐受性良好的，支持随后的 2 期试验，评估拉考沙胺 + 阿片类药物治疗疼痛性脑瘫患者的疗效，并且拉考沙胺与阿片类药物联合使用将降低缓解疼痛所需的阿片类药物剂量，并提高阿片类药物用于治疗疼痛性脑瘫的安全性。

5. 辅助拉考沙胺治疗 <4 岁局灶性癫痫发作患者的疗效和耐受性

Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in patients aged <4 years with focal seizures
Ann Clin Transl Neurol. 2024 Mar;11(3):768-779.

DOI: 10.1002/acn3.52004.

Iryna Makedonska, Yu-Tze Ng, Cynthia Beller, Ali Bozorg, János Csikós, Carrie McClung, Holger Moeltgen, Mark Kristof Farkas; SP0967 Study Group

目的：主要目的是评估拉考沙胺与 1-3 种抗惊厥药物联合给药对未控制的局灶性（部分性）癫痫发作的幼儿的疗效。

方法：2015 年 6 月至 2020 年 5 月在 25 个国家/地区的医院和诊所进行的双盲平行组试验（SP0967: NCT02477839/2013-000717-20）。未控制的局灶性癫痫发作患者（≥1 个月至 <4 岁）使用交互式语音/网络响应系统以 1:1 的比例随机分配至辅助拉考沙胺组或安慰剂组，并按年龄分层。经过 20 天的滴定期后，达到目标剂量范围（8-12 mg/kg/天）的患者进入 7 天维持期。区域特异性主要疗效变量基于 ≤72 小时视频脑电图：维持结束视频脑电图与基线视频脑电图测量的电图局灶性癫痫发作的平均日频率（ADF）变化（美国）；维持期间 50% 的反应率（≥局灶性癫痫发作的 ADF 降低 50%）（欧盟）。

结果：总共有 255 名患者被随机分配（拉考沙胺/安慰剂：128/127）并接受 ≥1 次试验药物剂量。与安慰剂组（120 名患者）相比，拉考沙胺（116 例患者）局灶性癫痫发作的 ADF 降低百分比为 3.2%（95%置信区间=-13.6 至 17.5, p=0.69）。拉考沙胺组（116 例患者）的 50%缓解率为 41.4%，安慰剂组（120 例患者）为 37.5%（p=0.58）。44.5%的拉考沙胺治疗患者报告了治疗中出现的不良事件（安慰剂组为 51.2%）。

解释：与安慰剂相比，辅助拉考沙胺在局灶性癫痫发作的幼儿中未显示出优于安慰剂的疗效。然而，在视频脑电图解释中，读者之间的高变异性和低可靠性可能影响疗效变量。拉科酰胺通常耐受性良好；安全性是可接受的，并且与成人和 ≥4 岁儿童的安全性一致。

6. 使用视频脑电图作为 <4 岁局灶性癫痫发作儿童试验终点的陷阱

Pitfalls of using video-EEG for a trial endpoint in children aged <4 years with focal seizures
Ann Clin Transl Neurol. 2024 Mar;11(3):780-790.

DOI: 10.1002/acn3.51999.

Ali Bozorg, Cynthia Beller, Lori Jensen, Alexis Arzimanoglou, Catherine Chiron, Dennis Dlugos, John Gaitanis, James W Wheless, Carrie McClung

目的： 双盲、随机和安慰剂对照试验 SP0967 (NCT02477839/2013-000717-20) 未证明拉考沙胺在 ≥ 1 个月至 < 4 岁、局灶性癫痫发作不受控制的患者中优于安慰剂，根据 ≤ 72 小时基于视频脑电图 (video-EEG) 的主要终点 (维持结束时 [EOM] 与基线结束 [EOB] 相比，患者平均每日局灶性癫痫发作频率降低，缓解率为 $\geq 50\%$)。这是出乎意料的，因为随机对照试验 SP0969 (NCT01921205) 显示拉考沙胺对 ≥ 4 至 < 17 岁不受控制的局灶性癫痫发作患者有效。SP0969 的主要终点是基于癫痫发作日记而不是视频脑电图，后者的问题是读者之间的变异性。我们在 SP0967 中评估了视频脑电图解释的读者间一致性，据我们所知，这是安慰剂对照试验中首次针对患有局灶性癫痫发作的非常年幼儿童的此类数据。

方法： 事后分析了视频脑电图解释的当地研究者和中央读者的一致性。

结果： 分析包括 105 个 EOB 和 98 个 EOM 视频脑电图。当地研究人员和中央读者在 EOB 时 ≥ 2 次局灶性癫痫发作 (Kappa = 0.01) 显示一致性较差，而基于 EOM 时 ≥ 2 次局灶性癫痫发作 (Kappa = 0.23) 的一致性一般。在两个时间点，当地研究者和中央读者对癫痫发作计数的解释差异很大，特别是对于局灶性癫痫发作，以及原发性全身性癫痫发作和未分类癫痫发作。

解释： 对癫痫发作类型和计数的解释具有较高的读者间变异性和较低的读者间可靠性，因此无法得出关于拉考沙胺在该人群中缺乏疗效的可靠结论。我们建议对非常年幼的儿童进行的研究不要专门使用视频脑电图来准确纳入研究或作为疗效衡量标准。

7. 布瓦西坦、拉考沙胺和吡仑帕奈治疗癫痫患者的药物浓度值

Value of drug level concentrations of brivaracetam, lacosamide, and perampanel in care of people with epilepsy

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):620-629.

DOI: 10.1111/epi.17873.

Matthias Hentschel, Birgit Stoffel-Wagner, Rainer Surges, Randi von Wrede, Ramona Christina Dolscheid-Pommerich

目的： 本研究的目的是确定新型抗惊厥药物 (ASM) 布瓦西坦 (BRV)、拉考沙胺 (LCM) 和吡仑帕奈 (PER) 的临床疗效和报告的不良反应 (AE) 是否与这些 ASM 的血浆水平相关。我们还研究了超出参考范围的血浆水平是否导致了剂量调整。

方法： 在我们的三级癫痫中心就诊的 300 名癫痫患者 (PWE) 的血浆水平是通过液相色谱-串联质谱法测定的。在大多数情况下，PWE 接受 BRV (n = 100)、LCM (n = 100) 或 PER (n = 100)。回顾性分析了人口统计学和临床数据，并与血浆水平相关。通过比较当前抽血时的癫痫发作频率与首次给药时的癫痫发作频率，回顾性评估 BRV、LCM 或 PER 的临床疗效。还记录了不良事件，如果报告，则与首次给药时间进行回顾性比较。

结果： 血浆 BRV、LCM 或 PER 水平与无癫痫发作之间没有显著关联 (BRV, p = 1.000; LCM, p

= .243;PER, $p = .113$) 或响应者状态 (BRV, $p = .118$;LCM, $p = .478$;PER, $p = .069$) 在演示时。血浆水平和 AE 的发生之间也没有模式。在大多数情况下, 超出参考范围的药物水平并未导致 BRV (93.5%)、LCM (93.9%) 或 PER (89.1%) 的每日剂量调整。

意义: 给定时间点的血浆水平无法得出关于癫痫发作控制或 AE 发生的结论。我们的研究表明, 由于个体间变异性高, 无法根据单次血浆测量的平均数据预测疗效和耐受性。相反, 当有足够的临床数据时, 应根据 2008 年国际抗癫痫联盟关于治疗药物监测的立场文件, 建立个体参考值。确纳入研究或作为疗效衡量标准。

左乙拉西坦

1. 严重先天性畸形和暴露于抗癫痫药物单一疗法的风险

Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy

JAMA Neurol. 2024 Mar 18:e240258.

DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.0258.

Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Perucca E, Sabers A, Thomas S, Alvestad S, Perucca P, Vajda F

问题：在怀孕期间服用抗癫痫药物（ASM）的癫痫母亲的后代中，与 ASM 单药治疗相关的严重先天性畸形（MCM）的比较风险是多少？

发现：在这项包括 9840 例妊娠的队列研究中，与其他 ASM 相比，暴露于左乙拉西坦、奥卡西平和拉莫三嗪的后代的 MCM 患病率最低。MCMs 风险增加与卡马西平、苯巴比妥和丙戊酸盐剂量的增加有关；随着时间的推移，丙戊酸钠和卡马西平的使用量下降，左乙拉西坦和拉莫三嗪的使用量增加，MCM 的总体患病率下降了 39%。

意义：这项研究的结果为需要 ASM 治疗的育龄妇女提供了更安全的治疗选择的基本信息。

2. 产前暴露于抗癫痫药物与胎儿生长：一项来自北欧国家的基于人群的队列研究

Prenatal exposure to antiseizure medications and fetal growth: a population-based cohort study from the Nordic countries

Lancet Reg Health Eur. 2024 Feb 8;38:100849.

DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.100849.

Christensen J, Zoega H, Leinonen MK, Gilhus NE, Gissler M, Igland J, Sun Y, Tomson T, Alvestad S, Bjørk MH, Dreier JW.

背景：胎儿生长受限的短期和长期后果引起了相当大的关注，产前接触不同的抗癫痫药物（ASM）如何影响胎儿生长仍然不确定。

方法：这是一项针对 1996 年至 2017 年在丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典出生的活产单身儿童的基于人群的队列研究。产前暴露被定义为在国家处方登记处登记的孕妇在怀孕期间填写 ASM 处方，主要结局是小头畸形或出生时小于胎龄儿的调整比值比（aOR）。

发现：我们确定了 4,494,918 名儿童（男性：51.3%，2,306,991/4,494,918），包括 38,714 名（0.9%）癫痫母亲的孩子。在总体人群中，卡马西平（aOR: 1.25 (95% CI: 1.12-1.40)）、普瑞巴林（aOR: 1.16 (95% CI: 1.02-1.31)）、奥卡西平（aOR: 1.48 (95% CI: 1.28-1.71)）、氯硝西洋（aOR: 1.27 (95% CI: 1.10-

1.48)) 和托吡酯 (aOR: 1.48 (95% CI: 1.18-1.85)) 的产前单一治疗暴露与出生时小于胎龄儿的风险相关, 卡马西平与小头畸形 (aOR: 1.43 (95% CI: 1.17-1.75)) 风险相关。在癫痫母亲的患儿中, 产前暴露于卡马西平 (aOR: 1.27 (95% CI: 1.11-1.47))、奥卡西平 (aOR: 1.42 (95% CI: 1.18-1.70))、氯硝西洋 (aOR: 1.40 (95% CI: 1.03-1.89)) 和托吡酯 (aOR: 1.86 (95% CI: 1.36-2.54)) 与出生时小于胎龄儿有关; 暴露于卡马西平与小头畸形有关 (aOR: 1.51 (95% CI: 1.17-1.95))。产前暴露于拉莫三嗪、丙戊酸钠、加巴喷丁、左乙拉西坦、苯巴比妥、乙酰唑胺、苯妥英钠、氯巴占、扑米酮、唑尼沙胺、氨己烯酸、乙琥胺和拉考沙胺后, 未发现与小于胎龄儿和小头畸形的相关性, 但除拉莫三嗪、丙戊酸盐、加巴喷丁和左乙拉西坦外, 暴露儿童的数量很少。

解释: 产前暴露于卡马西平、奥卡西平、氯硝西洋和托吡酯与总体人群和癫痫妇女子女出生时小于胎龄儿的风险增加有关, 这表明产前暴露于这些药物与胎儿生长受限有关。

3. 缺氧诱导的神经胶质瘤患者神经元活动通过增强 RNA m6A 去甲基化来极化小胶质细胞

Hypoxia-Induced Neuronal Activity in Glioma Patients Polarizes Microglia by Potentiating RNA m6A Demethylation

Clin Cancer Res. 2024 Mar 15;30(6):1160-1174.

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0430. PMID: 37855702.

Guo X, Qiu W, Li B, Qi Y, Wang S, Zhao R, Cheng B, Han X, Du H, Pan Z, Zhao S, Qiu J, Li G, Xue H.

目的: 据报道, 大脑中的神经元活动通过非突触旁分泌和电突触整合机制促进神经胶质瘤细胞的恶性进展。然而, 胶质母细胞瘤 (GBM) 中神经元活动与免疫微环境之间的相互作用在很大程度上仍不清楚。

试验设计: 通过应用化学遗传学技术, 我们在体外和小鼠模型中增强和抑制神经元活动, 以研究神经元活动如何调节小胶质细胞极化并影响 GBM 进展。

结果: 我们证明缺氧驱动神经胶质瘤干细胞 (GSC) 产生更高水平的谷氨酸, 从而激活局部神经元。神经元活性通过在神经元来源的外泌体中富集 miR-200c-3p 促进小胶质细胞 M2 极化来促进 GBM 进展, 从而降低小胶质细胞中含有 13 (ZC3H13) 的 m6A writer 锌指 CCCH 型的表达, 损害双特异性磷酸酶 9 (DUSP9) mRNA 的甲基化。DUSP9 的下调促进了 ERK 通路的激活, 随后诱导了小胶质细胞 M2 极化。在小鼠模型中, 皮质神经元激活促进了小胶质细胞 M2 极化, 而皮质神经元抑制降低了 GBM 异种移植物中的小胶质细胞 M2 极化。皮质神经元中的 miR-200c-3p 敲低会损害小胶质细胞 M2 极化和 GBM 异种移植物生长, 即使皮质神经元被激活也是如此。使用抗癫痫药物左乙拉西坦治疗会损害神经元激活, 随后减少神经元介导的小胶质细胞 M2 极化。

结论: 这些发现表明, 缺氧 GSC 诱导的神经元活化通过外泌体 miR-200c-3p/ZC3H13/DUSP9/p-ERK 通路极化小胶质细胞来促进 GBM 进展。左乙拉西坦是一种抗癫痫药物, 可阻断 GBM 中神经元的异常激活并损害活动依赖性 GBM 进展。

4. 左乙拉西坦与酶诱导抗惊厥药物相比对阿哌沙班和利伐沙班血浆峰值浓度的影响

The Effect of Levetiracetam Compared with Enzyme-Inducing Antiseizure Medications on Apixaban and Rivaroxaban Peak Plasma Concentrations

CNS Drugs. 2024 Mar 23.

DOI: 10.1007/s40263-024-01077-0.

Goldstein R, Rabkin N, Buchman N, Jacobs AR, Sandouka K, Raccach B, Fisher Negev T, Matok I, Bialer M, Muszkat M

背景和目标：卒中后癫痫是一个重要的临床挑战，因为它通常需要直接口服抗凝剂（DOAC）和抗癫痫药物（ASM）进行治疗。左乙拉西坦（LEV）是一种未知的 ASM 诱导代谢酶，已被建议作为接受 DOAC 治疗的患者中酶诱导（EI）-ASM 的更安全替代品；然而，目前的临床指南建议，当 LEV 与 DOAC 一起使用时要谨慎，因为可能存在 P-糖蛋白诱导和竞争（基于临床前研究）。我们研究了与两个对照组相比，LEV 是否影响阿哌沙班和利伐沙班的浓度：(a) 接受 EI-ASM 治疗的患者和 (b) 未接受任何 ASM 治疗的患者。

方法：在这项回顾性观察性研究中，我们在 203 例接受 LEV 治疗 (n=28)、接受 EI-ASM (n=33) 治疗以及未接受任何 ASM 治疗的患者 (n = 142) 中监测了阿哌沙班和利伐沙班血浆峰值浓度。酶诱导的 ASM 包括卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮和奥卡西平。我们收集了临床和实验室数据进行分析，将服用 LEV 的患者的 DOAC 血浆峰值浓度与其他两组进行比较。

结果：在 203 例患者中，55% 为女性，平均年龄为 78 ± 0.8 岁。186 例患者接受阿哌沙班治疗，17 例患者接受利伐沙班治疗。DOAC 血浆峰值浓度低于其治疗范围者在 LEV 组中为 7.1%，非 ASM 组为 10.6%，EI-ASM 组为 36.4% ($p < 0.001$)。与对照组相比，DOAC 血浆峰值浓度低于其治疗范围的比例在服用 LEV 的患者中没有显著差异 (aOR: 0.70 (95% CI: 0.19-2.67), $p=0.61$)，但服用 EI-ASM 的患者高出 12.7 倍 ($p < 0.001$)。在对接受阿哌沙班治疗的患者分析中，阿哌沙班血浆峰值浓度在接受 LEV 治疗的患者和非 ASM 对照组之间没有差异，在多元线性回归中 LEV 的临床使用与阿哌沙班血浆峰值浓度的变异性无关。

结论：在这项研究中，我们发现与 EI-ASMs 不同，LEV 临床使用与较低的阿哌沙班血浆峰值浓度没有显著相关性，其与未接受任何 ASM 治疗的患者相似。我们的研究表明，LEV 与阿哌沙班和利伐沙班的联合使用可能与阿哌沙班和利伐沙班血浆峰值浓度降低无关。后续需要前瞻性对照研究来探索 LEV-阿哌沙班或 LEV-利伐沙班联合用药对患者预后影响的非药代动力学机制。

5. 左乙拉西坦通过抑制氧化应激和下调 NF- κ B、NLRP3、iNOS/NO、促炎细胞因子和细胞凋亡对硫代乙酰胺诱导的肝性脑病的治疗效果

Therapeutic Effect of Levetiracetam Against Thioacetamide-Induced Hepatic Encephalopathy Through Inhibition of Oxidative Stress and Downregulation of NF- κ B, NLRP3, iNOS/NO, Pro-Inflammatory Cytokines and Apoptosis

Inflammation. 2024 Mar 26.

DOI: 10.1007/s10753-024-02007-4.

Amirshahrokhi K, Imani M.

肝性脑病 (HE) 是一种严重的脑部疾病, 与神经和精神表现有关。氧化应激、神经炎症和细胞凋亡在肝性脑病脑损伤的发展中起主要作用。左乙拉西坦是一种抗惊厥药, 具有既定的抗氧化和抗炎活性。在本研究中, 我们研究了左乙拉西坦对 HE 脑损伤的治疗作用及其潜在的作用机制。雄性 C57BL / 6 小鼠通过注射硫代乙酰胺 (200mg / kg) 2 天诱导 HE。在治疗组中, 小鼠以两种剂量 (50 或 100mg/kg/天) 左乙拉西坦治疗 3 天。对动物进行行为测试, 并解剖脑组织进行组织病理学、生化、基因表达和免疫荧光分析。结果显示, 左乙拉西坦缓解了 HE 小鼠的体重减轻, 改善了运动活动。左乙拉西坦治疗减少了组织病理学变化、脂质过氧化和蛋白质羰基化, 同时恢复了大脑中的抗氧化剂 (GSH、SOD 和 CAT)。左乙拉西坦降低脑组织中 NF- κ B、NOD 样受体 pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3) 和促炎细胞因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IFN- γ) 的表达和活性。左乙拉西坦抑制大脑中的 iNOS/NO 通路和髓过氧化物酶 (MPO) 活性。此外, 在左乙拉西坦治疗的小鼠大脑中, caspase-3 降低, Bcl2/Bax 的比例增加。这些发现表明, 左乙拉西坦可能通过抑制氧化、炎症和凋亡途径成为 HE 脑损伤的有前途的治疗剂。

6. 原发性和转移性脑肿瘤患者的抗癫痫策略

Antiepileptic Strategies for Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors

Curr Treat Options Oncol. 2024 Mar;25(3):389-403.

DOI: 10.1007/s11864-024-01182-8.

Newton HB, Wojkowski J

癫痫发作在原发性和转移性脑肿瘤患者中很常见, 在病程中影响超过 50% 的病例。多种机制导致脑肿瘤相关癫痫 (BTRE), 包括促炎环境、谷氨酸分泌过多、神经元兴奋性张力增加、GABA 能抑制活性降低以及异柠檬酸脱氢酶突变肿瘤中 2-羟基戊二酸的产生增加。在脑肿瘤患者经证实癫痫发作后, 共识是 BTRE 已经发展, 有必要启动抗癫痫药物 (AED)。不建议预防使用 AED。第二代和第三代抗癫痫药是启动的首选, 因为缺乏肝酶诱导, 且药物相互作用的可能性降低, 特别是在肿瘤治疗方面。适当的 AED 对 BTRE 患者的疗效相当, 尽管一些数据表明左乙拉西坦在抑制癫痫发作方面可能比其他 AED 更活跃。大多数神经肿瘤学提供者的共识是, 只要患者没有任何精神合并症, 就应在脑肿瘤患者首次癫痫发作后开始左乙拉西坦单药治疗。如果左乙拉西坦耐受性不佳或无效, 其他适合单药治疗或作为附加抗惊厥药的初始 AED 选择包括拉考沙胺、丙戊酸、溴拉西坦、拉莫三嗪和吡仑帕奈。

7. 耐药青少年肌阵挛性癫痫文献综述

Drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy: A literature review

Rev Neurol (Paris). 2024 Mar 8:S0035-3787(24)00422-3.

DOI: 10.1016/j.neurol.2024.02.385.

Nica A

ILAE 疾病分类和定义特别工作组于 2022 年修订了其对青少年肌阵挛性癫痫 (JME) 的定义,这是最常见的特发性全身性癫痫疾病,但这一定义很可能在未来再次改变。尽管良好的药物反应几乎可以成为 JME 的诊断标准,但在多达三分之一的患者中观察到耐药性 (DR)。重要的是要将其与假性耐药区分开来,假性耐药通常与社会心理问题或精神合并症有关。在总结了这些方面和适用于 JME 的各种定义之后,本综述列出了在许多研究和 meta 分析中确定的 DR-JME 的危险因素。最常被提及的因素是失神发作、发病年龄小和月经性癫痫发作。相比之下,光敏性似乎有利于良好的治疗反应,至少在女性患者中是这样。目前关于 JME 耐药机制的假设基于对简单(例如皮质兴奋性)或更复杂(例如解剖学和功能连接)神经生理标志物的研究,同时牢记 JME 被视为一种神经网络疾病。这项研究揭示了某些标志物的强度与 DR 之间的相关性,最重要的是阐明了这些标志物在患者及其兄弟姐妹的相关神经认知和神经精神疾病中的作用。神经传递的研究主要指向 GABA 能抑制受损。遗传学研究通常尚无定论。丙戊酸钠是治疗该综合征的标准抗癫痫药物,但由于丙戊酸钠的致畸和发育风险,其使用越来越严格。左乙拉西坦和拉莫三嗪可作为替代药物,迷走神经刺激亦可作为替代方法,还有其他几种有前途的抗癫痫药物和神经调控方法。随着我们对 JME 了解的深入,更好的替代疗法的开发仍在继续,因为我们还有很多东西需要学习和理解。

8. 左乙拉西坦的真实世界安全性: 基于 FAERS 数据库的药物不良反应挖掘与分析

Real-world safety of Levetiracetam: Mining and analysis of its adverse drug reactions based on FAERS database

Seizure. 2024 Mar 21;117:253-260.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.03.009.

He Z, Liu C, Lin L, Feng G, Wu G.

介绍: 左乙拉西坦是一种相对较新且广泛使用的抗癫痫药物;然而,关于其不良反应的信息有限。本研究旨在彻底调查、评估和展示左乙拉西坦安全性的证据,依靠 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库的数据来促进明智的临床决策。

方法: 我们采用了各种统计措施,包括报告比值比 (ROR)、比例报告比 (PRR) 和药品及保健品监管局 (MHRA) 的分析,以确定与左乙拉西坦相关的不良反应信号。与指定医疗事件 (DME) 一致的阳性信号被挑出来进行重点比较和讨论。

结果: 对与左乙拉西坦作为主要疑似药物相关的 26,182 起不良事件的分析揭示了 692 个阳性信号,跨越 22 个系统器官类别 (SOC)。神经系统疾病是最常报告的,其次是精神障碍,以及一般疾病和给药部位条件。在 DME 中鉴定出 11 个符合首选项 (PTs) 的阳性信号,主要集中在 6 个 SOC 中。其中,横纹肌溶解症、Stevens-Johnson 综合征 (SJS)、中毒性表皮坏死松解症 (TEN)、嗜酸性粒细胞增多药物反应及全身症状 (DRESS) 的 A、ROR 和卡方值相对较大。此外,与自然流产、药物相互作用、尿道闭锁、室间隔缺损和房间隔缺损相关的 PTs 显示出显著的强度。

结论：该研究表明，左乙拉西坦具有引起横纹肌溶解症、SJS、TEN、DRESS 以及自然流产的潜在风险。与药物相互作用、尿道闭锁、室间隔缺损和房间隔缺损相关的信号在临床应用中应引起高度关注。

9. 吡仑帕奈联合左乙拉西坦治疗癫痫儿童的精神和行为问题

Psychiatric and behavioral concerns of perampanel with concomitant levetiracetam in children with epilepsy

Epilepsy Behav. 2024 Mar 27;154:109740.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109740.

Kim JS, Kim WS, Sung WY, Woo H

目的：吡仑帕奈（PER）因其疗效和良好的安全性而扩大了小儿癫痫的治疗范围。然而，对与左乙拉西坦（LEV）联合治疗的精神和行为不良事件（PBAE）的担忧影响其临床应用。我们调查了在小儿癫痫治疗中加入 PER 时 PBAEs 的风险概况，并根据伴随 LEV 的存在分析了差异。

方法：我们回顾了 2016 年 3 月至 2023 年 2 月期间接受 PER 辅助治疗的 4-18 岁癫痫患儿的病历，比较了无 LEV 组和有 LEV 组之间 PBAE 的发生和管理。还分析了 PBAE 的危险因素。

结果：本研究纳入了 94 名患者（53 名男孩和 41 名女孩）。添加 PER 时患者总数的中位年龄为 14.9 岁（12.3-16.4 岁），53 例患者（56.4%）同时存在 LEV。34 例患者（36.2%）发生 47 例 PBAE，是否伴随 LEV 无显著差异。最常见的 PBAE 是攻击性（14.9%）、易激惹（9.6%）、易感性（7.4%）和急性精神病（6.4%）。PBAEs 在 70.6% 的患者中以较低的剂量（2-6mg/天）发生。此外，73.5% 的 PBAEs 患者通过随访观察或减少 PER 剂量继续 PER 治疗。没有危险因素，例如同时存在 LEV 或拉莫三嗪、任何合并症、较高的 PER 剂量（8-12 mg/天）、两种或多种抗癫痫药物联用以及 PER 附加治疗的年龄较小（<13 岁）显示出显著关联。

结论：在扩大儿科患者抗癫痫药物的使用时，有关安全问题的真实世界证据对儿科癫痫医生至关重要。我们证实，PER 和 LEV 的联合治疗不会增加 PBAEs 的风险。

10. 三药联合疗法治疗难治性局灶性癫痫的有效性分析

Effectiveness analysis of three-drug combination therapies for refractory focal epilepsy

Neurotherapeutics. 2024 Mar 14:e00345.

DOI: 10.1016/j.neurot.2024.e00345.

Wu C, Wu H, Zhou Y, Liu X, Huang S, Zhu S

为耐药性癫痫（DRE）患者，尤其是接受多重治疗的患者，选择合适的抗癫痫药物（ASM）进行联合治疗是

一项复杂的任务。我们旨在分析各种三种药物组合在真实世界条件下对一组 DRE 患者的有效性。这项单中心纵向观察性研究调查了 2019 年 9 月至 2022 年 12 月在同济医院门诊接受三药治疗方案的耐药局灶性癫痫患者。通过无癫痫发作率和癫痫发作频率患者的内比率（癫痫发作频率比 [SFR] <1 表示疗效优越）来评估每种三联方案的有效性。有效性分析采用独立 t 检验或 Mann-Whitney U 检验，采用 Benjamini-Hochberg 方法调整 P 值进行多重比较。在 323 名入组患者中共进行了 511 项三联试验，包括 76 种不同的方案。在这些三联方案中，拉莫三嗪 (LTG) /丙戊酸 (VPA) /托吡酯 (TPM) 是最常用的处方 (29.4%, n = 95)。在最后一次临床访视中，14.9% (n = 48) 的患者在接受三联治疗后实现了无癫痫发作。LTG/VPA/TPM 和 LTG/VPA/左乙拉西坦 (LEV) 的无癫痫发作率最高，分别为 17.9% 和 12.8%。这两种方案的中位 SFR 也显著降低，分别为 0.48 (IQR: 0.17-0.85, P<0.001) 和 0.63 (IQR: 0.21-1.04, P<0.01)。LTG/VPA/吡仑帕奈 (PER) 是另一种有前途的方案，显示出边际有效性 (中位 SFR=0.67, P=0.053)。LTG/VPA/苯巴比妥的治疗方案特异性副作用发生率最高 (40.0%, 4/10)，而 LTG/VPA/LEV 的副作用发生率最低 (5.1%, 2/39)。综上所述，LTG/VPA/TPM 和 LTG/VPA/LEV 在治疗 DRE 患者方面表现出优异的疗效和良好的耐受性。我们的研究结果为在这个具有临床挑战性的人群中选择三药联合疗法的 ASM 提供了初步见解。

11. 诊断阿尔茨海默病患者的癫痫发作并决定适当的治疗计划

Diagnosing epileptic seizures in patients with Alzheimer's disease and deciding on the appropriate treatment plan

Expert Rev Neurother. 2024 Apr;24(4):361-370.

DOI: 10.1080/14737175.2024.2325038.

Brigo F, Lattanzi S

阿尔茨海默病 (AD) 是痴呆的主要原因，也是老年人发病的重要因素。被诊断患有 AD 的患者面临癫痫发作的风险增加。在此，作者回顾了 AD 患者癫痫发作诊断的挑战，与 AD 药物相关的癫痫发作风险以及 AD 癫痫发作的药物治疗。作者还为读者提供了他们对主题和未来观点的专家意见。医护人员应保持警惕，怀疑 AD 患者癫痫发作。由代谢紊乱、感染、毒素或药物相关因素引发的急性症状性癫痫发作通常复发风险较低。在这种情况下，无需开始抗癫痫药物 (ASM) 即可解决根本原因。然而，随着时间的推移，某些 AD 患者的无诱因癫痫发作具有更高的复发风险，因此需要使用 ASM。尽管数据有限，但拉莫三嗪和左乙拉西坦似乎是控制老年 AD 患者癫痫发作的合理选择。决策应根据现有最佳证据、主治医师的临床经验和患者的偏好为依据。

12. 首次附加抗癫痫药物治疗癫痫患者的治疗依从性、治疗模式和医疗保健利用：一项全国性队列研究

Treatment compliance, treatment patterns, and healthcare utilization in epilepsy patients with first add-on antiepileptic drugs: A nationwide cohort study

Heliyon. 2024 Mar 7;10(6):e27770.

DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27770.

Kim MY, Kim JA, Lee Y, Lee SK

目的：本研究旨在评估抗癫痫药物（AED）作为癫痫患者第一种附加疗法的治疗依从性、模式、医疗资源利用（HCRU）和成本。

方法：我们使用 2016 年至 2020 年的韩国国民健康保险索赔数据进行了一项基于人群的回顾性队列研究。确定新接受 AED 附加治疗的癫痫患者并随访长达 12 个月，以评估持久性、依从性、治疗模式、HCRU 和成本。

结果：在 6,746 例开始 AED 附加治疗的患者中，65.5% 的患者从开始日期到随访期结束持续使用初始 AED 附加治疗，初始附加治疗的平均持续时间为 307.3 ± 92.3 天。共有 76.8% 的患者依从性、药物持有率（MPR） $\geq 80\%$ ，平均 MPR 为 $88.9 \pm 25.4\%$ 。与卡马西平、托吡酯或丙戊酸钠处方的患者相比，服用拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平和吡仑帕奈的患者对初始 AED 附加治疗的持久性和依从性相对较高。在随访期间，共有 41.0% 的患者更换了初始 AED 附加治疗。卡马西平、托吡酯和丙戊酸盐组的变化率高于其他 AED 组。拉莫三嗪组、左乙拉西坦组、奥卡西平组和吡仑帕奈组的 HCRU 和成本往往较低。此外，吡仑帕奈在全因病例中显示出最低的 HCRU 和费用，以及癫痫相关病例的住院时间和门诊就诊时间最短。

结论：在这项基于人群的研究中，与卡马西平、托吡酯或丙戊酸钠相比，使用拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平或吡仑帕奈作为癫痫患者的第一种附加疗法有助于更好的治疗依从性，并降低 HCRU 和成本。

13. 联合抗癫痫治疗对大鼠沙林神经毒剂损伤后胆碱能确定癫痫持续状态的疗效

Efficacy of a combined anti-seizure treatment against cholinergic established status epilepticus following a sarin nerve agent insult in rats

Toxicol Appl Pharmacol. 2024 Mar;484:116870.

DOI: 10.1016/j.taap.2024.116870.

Lazar S, Neufeld-Cohen A, Egoz I, Baranes S, Gez R, Glick P, Cohen M, Gutman H, Chapman S, Gore A

沙林中毒后难治性癫痫持续状态（SE）的发展对治疗提出了挑战。在这里，我们评估了延迟联合双重或三联治疗在减少异常癫痫样癫痫发作活动（ESA）和随之而来的长期神经元损伤方面的疗效。SE 通过暴露于 1.2LD₅₀ 沙林诱发，1 分钟后用阿托品和 TMB4（TA）治疗。暴露后 30 分钟给予氯胺酮和咪达唑仑的双重治疗，或氯胺酮、咪达唑仑和左乙拉西坦的三联治疗，并将结果与单独使用咪达唑仑的单次治疗或氯胺酮、咪达唑仑和丙戊酸盐的三联治疗的结果进行比较，后者先前被证明可以改善这种神经损伤。在第 1 周内监测毒性和皮质电图活性，在暴露后 2 周进行行为评估，然后进行生化和免疫组织病理学分析。与仅 TA 治疗相比，二联和三联治疗均降低了死亡率并促进了体重恢复。三联治疗和在较小程度上二联治疗显著改善了 ESA 持续时间。与仅 TA 或 TA+咪达唑仑治疗相比，二联和三联治疗都减少了沙林诱导的神经炎症标志物 PGE2 以及脑损伤标志物 TSPO 的增加，并减少了胶质细胞增生、星形细胞增生和神经元损伤。二联和三联治疗都防止了行为的改变。两种三联疗法的疗效之间没有观察到显著差异，都完全防止了脑损伤（与幼稚大鼠没有

差异)。延迟双联治疗和在更大程度上三联治疗可作为一种有效的延迟治疗，防止沙林诱导的难治性 SE 后脑损伤扩散。

14. 成人癫痫患者的情绪障碍：对未被识别的事实和常见误解的回顾

Mood disorders in adults with epilepsy: a review of unrecognized facts and common misconceptions

Ann Gen Psychiatry. 2024 Mar 4;23(1):11.

DOI: 10.1186/s12991-024-00493-2.

Kanner AM, Shankar R, Margraf NG, Schmitz B, Ben-Menachem E, Sander JW

癫痫是最常见的神经系统疾病之一。其临床表现不仅限于癫痫发作，通常包括认知障碍和精神障碍。基于人群的前瞻性研究表明，癫痫患者患心境障碍的风险增加，而原发性心境障碍患者患癫痫的风险增加。癫痫和心境障碍中常见致病机制的存在可以解释这两种疾病之间的双向关系。在评估癫痫患者是否患有癫痫症时，识别个人和家族精神病史对于选择抗惊厥药物至关重要：对于有阳性病史的患者，应首选具有稳定心境特性的药物（例如拉莫三嗪、奥卡西平），而避免使用具有阴性精神特性的药物（例如左乙拉西坦、托吡酯）。虽然癫痫患者的心境障碍在临床上可能相同，但它们通常表现为不符合 ICD 或 DSM 诊断标准的非典型表现。未能治疗癫痫患者的情绪障碍可能会产生负面影响，增加自杀风险和抗癫痫药物的医源性作用，并恶化生活质量。癫痫心境障碍的治疗与原发性心境障碍的治疗相同。然而，人们普遍存在一种误解，认为抗抑郁药具有促癫痫发作特性。大多数抗抑郁药在以治疗剂量开处方时是安全的。在对原发性心境障碍患者进行的多中心随机安慰剂对照试验中，随机接受抗抑郁药治疗的患者癫痫发作的发生率低于安慰剂组。因此，没有理由不给癫痫患者开抗抑郁药。

15. 与拉莫三嗪和左乙拉西坦联合治疗相关的中毒性视神经病变

Toxic optic neuropathy associated with lamotrigine and levetiracetam dual therapy

BMJ Case Rep. 2024 Mar 27;17(3):e256961.

DOI: 10.1136/bcr-2023-256961.

Chou M, Lai L, Neveu M, Ritchie A

我们报告了一名接受拉莫三嗪和左乙拉西坦治疗的早期青春期男性的病例，该患者有 1 个月的进行性、双侧、无痛视力丧失史，在停用拉莫三嗪后消退。据我们所知，我们提出了第 1 例与中毒性视神经病变相关的拉莫三嗪和左乙拉西坦联合治疗的病例，并得到电生理学和光学相干断层扫描（OCT）变化的支持。电生理学结果与视网膜神经节细胞功能障碍一致，提示双侧视神经受累。黄斑 OCT 显示双侧所有内象限的视网膜神经节细胞轻度丢失。该病例强调了向接受拉莫三嗪和左乙拉西坦治疗的癫痫患者询问视力问题并考虑早期减少剂量或停止治疗的重要性。

16. 子宫内暴露于抗癫痫药物后的神经发育和功能结果：系统评价

Neurodevelopmental and Functional Outcomes Following In Utero Exposure to Antiseizure Medication: A Systematic Review

Neurology. 2024 Apr 23;102(8):e209175.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000209175.

Honybun E, Cockle E, Malpas CB, O'Brien TJ, Vajda FJ, Perucca P, Rayner G

背景和目标：对现有文献进行系统回顾，以检查产前抗癫痫药物（ASM）暴露与不良产后神经发育结局之间的关系，重点关注人类功能的社会、情感、行为和适应性领域，以及暴露于 ASM 的后代中神经发育和精神疾病的发生率。

方法：对 MEDLINE、PsychINFO 和 EMBASE 进行了电子检索，仅限于 1990 年至 2023 年间发表的英文研究。如果研究前瞻性或回顾性地报告了暴露于 ASM 的后代的神经发育结局，则符合条件。Newcastle-Ottawa 量表用于对纳入的研究进行方法学质量评估，并对综述结果进行叙述性综合。

结果：共纳入 43 项研究。丙戊酸钠一直与自闭症谱系障碍（ASD）风险增加 2 至 4 倍、智力障碍（ID）风险增加 2 至 5 倍和适应性功能差相关。越来越多的证据表明，托吡酯与自闭症谱系障碍风险增加 2 倍和身份识别风险增加 3 至 4 倍有关。丙戊酸钠和托吡酯的不良神经发育结局风险似乎与剂量有关。苯巴比妥被认为与有害的神经发育影响有关，但数据有限。在一项研究中，左乙拉西坦最近与注意力缺陷多动障碍和焦虑障碍的风险增加有关。卡马西平与不同的神经发育结局有关。拉莫三嗪在产后神经发育方面似乎是“安全的”。奥卡西平、苯妥英钠和氯硝西洋的数据有限，但似乎几乎没有不良结局的风险。其余 ASMs（包括加巴喷丁、普瑞巴林、拉考沙胺、唑尼沙胺、氯巴占、吡仑帕奈、乙琥胺或布瓦西坦）的证据尚缺乏。一些方法学上的局限性阻碍了数据的合成，包括结局测量的异质性和单一疗法暴露的小样本。

讨论：本综述的结果支持以下结论：妊娠期间使用丙戊酸钠和托吡酯与胎儿神经发育影响的风险显著增加有关。除了拉莫三嗪似乎没有不良的神经发育影响外，其他 ASM 的数据参差不齐或不足以得出明确的结论。非常需要进一步研究产前暴露于 ASMs（包括大多数新型药物）对神经发育的影响。

17. 快速施用未稀释的左乙拉西坦负荷剂量

Rapid administration of undiluted loading doses of levetiracetam

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):615-619.

DOI: 10.1111/epi.17872.

Martinez S, Bonnin SS, Radosevich J, Haller JT

目的：快速给予抗惊厥药物是治疗癫痫持续状态的关键概念。尽管已经评估了高达 2500 mg 的未稀释左乙

拉西坦 (LEV) 剂量, 但支持高达 4500 mg 的负荷剂量安全性的数据很少。本研究将评估静脉内 (IV) 推注给药未稀释的 LEV 从 2500 到 4500mg 的安全性结果和耐受性。

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

结果: 我们评估了研究期间纳入的 518 名患者的 518 个负荷剂量。LEV 是一种用于 80.3% 患者目击或疑似癫痫发作的新药, 其中 31.2% 的患者有癫痫或癫痫病史。在 LEV 给药时, 52.9% 的患者在普通内科楼层, 34.3% 在重症监护室, 12.7% 在急诊科。LEV 的中位负荷剂量为 3600mg (3000-4000 mg), 其中 4000 mg 是最常见的负荷剂量。据记载, 外周静脉输液管路是 78.6% 患者中唯一可用的负荷剂量给药管路。没有记录与 LEV 给药相关的不良事件。

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

18. 通过猪组织外植体和机器学习筛选口服药物与肠道转运组的相互作用

Screening oral drugs for their interactions with the intestinal transportome via porcine tissue explants and machine learning

Nat Biomed Eng. 2024 Mar;8(3):278-290.

DOI: 10.1038/s41551-023-01128-9.

Shi Y, Reker D, Byrne JD, Kirtane AR, Hess K, Wang Z, Navamajiti N, Young CC, Fralish Z, Zhang Z, Lopes A, Soares V, Wainer J, von Erlach T, Miao L, Langer R, Traverso G

准确模拟胃肠道体内条件的体外系统可能有助于开发具有更高生物利用度的口服药物。在这里, 我们表明, 药物和肠道药物转运蛋白之间的相互作用谱可以通过超声介导的小干扰 RNA 的递送来调节完整猪组织外植体中的转运蛋白表达来获得, 并且相互作用谱可以通过训练的随机森林模型进行分类药物-转运蛋白关系。对于具有明确特征的药物-转运蛋白相互作用的 24 种药物, 该模型实现了 100% 的一致性。对于 28 种临床药物和 22 种研究药物, 该模型确定了 58 种未知的药物-转运蛋白相互作用, 其中 7 种 (在 8 种测试中) 对应于小鼠的药物-药代动力学测量。我们还通过体外灌注测定和患者药理学数据分析验证了该模型对多西环素与四种药物 (华法林、他克莫司、地高辛和左乙拉西坦) 之间相互作用的预测。通过组织外植体和机器学习筛选药物与肠道转运组的相互作用可能有助于加快药物开发和药物安全性评估。

19. 左乙拉西坦调节精神分裂症的海马活性: 一项随机、双盲、交叉、安慰剂对照试验

Modulation of hippocampal activity in schizophrenia with levetiracetam: a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial

Neuropsychopharmacology. 2024 Mar;49(4):681-689.

DOI: 10.1038/s41386-023-01730-0.

Roeske MJ, McHugo M, Rogers B, Armstrong K, Avery S, Donahue M, Heckers S

海马多动症是治疗精神分裂症的一种新型药理学靶点。我们假设左乙拉西坦 (LEV) 是一种与突触囊泡糖蛋白 2A 结合的药物, 可使精神分裂症患者的海马活动正常化, 并且可以使用神经影像学方法进行测量。30 名健康对照参与者和 30 名精神分裂症患者 (28 名接受抗精神病药物治疗) 被随机分配到一项双盲交叉试验中, 在两次研究访问期间接受单次口服 500mg LEV 或安慰剂。在每次访问中, 我们在场景处理任务期间使用静息态低频波动幅度 (fALFF)、带动脉自旋标记的脑血流 (CBF) 和海马血氧水平依赖性 (BOLD) 信号来评估海马功能。安慰剂治疗后, 我们发现精神分裂症患者的海马 fALFF 显著升高, 与海马多动一致。此外, LEV 治疗后精神分裂症患者的海马 fALFF 与接受安慰剂的健康对照参与者没有显著差异, 这表明 LEV 可能使海马多动症正常化。与我们的 fALFF 研究结果相比, 我们没有发现显著的组间差异或 LEV 治疗对海马 CBF 的影响。在 BOLD 信号无显著组差异的背景下, 我们发现在精神分裂症患者中, LEV 更显著地增强了场景处理过程中的海马体募集。我们得出的结论是, 精神分裂症海马多动症的药理学调节可以用一些神经影像学方法研究, 但不能用其他方法研究。需要在不同队列中采用替代神经影像学方法和研究设计进行其他研究, 以确定左乙拉西坦作为精神分裂症的治疗方法。

20. 基于二氧化钛的织物相吸附萃取方法, 使用高效液相色谱-光电二极管阵列检测法测定尿液样品中的抗癫痫药物、左乙拉西坦和拉莫三嗪

Titania-based fabric phase sorptive extraction approach for the determination of antiepileptic drugs, levetiracetam and lamotrigine in urine samples using high-performance liquid chromatography-photo diode array detection

J Chromatogr A. 2024 Mar 29;1719:464737.

DOI: 10.1016/j.chroma.2024.464737.

Ulusoy S, Ulusoy Hİ, Locatelli M, Kabir A

开发了一种新的基于织物相吸附萃取 (FPSE) 的分离富集方法, 用于灵敏测定左乙拉西坦 (LEV) 和拉莫三嗪 (LTG) 两种抗癫痫药物分子。在 FPSE 之后, 使用配备光电二极管阵列检测器 (HPLC-PDA) 的高效液相色谱法对这些药物分子进行分析。使用苯基己基色谱柱, 在等度条件动相由 pH 3.0 缓冲液-乙腈 (77: 23: v: v) 组成, 进行 HPLC 分析。逐步研究和优化影响分离和富集过程的所有参数。所开发方法的线性工作范围计算在 10.0–1000.0 ng mL 的范围内, 适用于两种药物分子 (LEV 和 LTG)。该方法的检测限 (LODs) 分别为 2.72 和 3.64 ng mL。所开发方法的相对标准偏差 (%RSD) 值作为精度指标在 4.0 和 7.3 之间变化。优化 FPSE 方法的准确性通过使用加标样品的回收率测试确定, 结果评估范围为 94.6%至 106.3%。这是溶胶-凝胶聚己内酯-聚二甲基硅氧烷-聚己内酯 (Ti-PCAP-PDMS-PCAP) 基 FPSE 膜在抗癫痫药物分子测定中的首次应用。

21. 中央颞叶棘波自限性癫痫的多中心研究：抗癫痫药物对棘波指数的有效性

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

Pediatr Neurol. 2024 Mar;152:79-86.

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.12.014.

Dilber B, Serdaroğlu E, Kanmaz S, Kılıç B, İpek R, Menderes DK, Yıldız N, Topçu Y, Arhan EP, Serdaroğlu A, Okuyaz Ç, Aydın K, Tekgül H, Cansu A

背景：对于伴有中央颞叶棘波的自限性癫痫患儿，尚无某些经过验证的脑电图（EEG）参数用于预后。评估抗惊厥药物（ASM）对癫痫发作结局的有效性，相对于连续脑电图记录的棘波指数（SWI）。

方法：在这项多中心研究中，研究队列由 604 名患有中央颞叶棘波的自限性癫痫患儿组成。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 种不同的单药治疗（卡马西平[CBZ]/丙戊酸[VPA]/左乙拉西坦[LEV]）和双重治疗。SWI 分析采用非快速眼动睡眠脑电图记录的第 5 个第 6 分钟的 2 分钟周期内的峰值百分比进行。研究组还根据癫痫发作负荷进行分类，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降低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，分别为 85.8%、85.7% 和 77.9%。25.5% 的 SeLECT 患儿需要双重治疗。对 5 岁以下儿童进行更多的双重治疗，比率为 46.2%。与 VPA 和 CBZ 相比，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，在随后的脑电图记录中，接受双重治疗的儿童有更多的 SWI 清除率。采用 ROC 曲线分析预测初始药物选择，SWI% 可用于预测儿童 ASM 类型和药物选择。

22. 通过干血斑和干血浆斑采样同时监测七种抗癫痫药物：基于 LC-MS/MS 的技术的方法

验证和临床应用

Simultaneous monitoring of seven antiepileptic drugs by dried blood spot and dried plasma spot sampling: method validation and clinical application of a LC-MS/MS-based technique

J Pharm Biomed Anal. 2024 Mar 7;243:116099.

DOI: 10.1016/j.jpba.2024.116099.

Cao H, Jiang Y, Sun Q, Liu R, Li Y, Huang J

替代采血策略可以增强治疗药物监测（TDM）的应用，从而提高精准治疗和用药依从性。在发展中国家，允许自采样和室温运输的替代采样策略尤为重要。本研究验证了使用干血斑（DBS）和干血浆斑（DPS）采样

以及液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 分析七种常见抗癫痫药物 (AED) (苯妥英钠、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯、卡马西平、奥卡西平及其活性代谢物 10,11-二氢-10-羟基卡马西平) 并评估其在临床实践中的适用性。用乙腈进行简单的蛋白质沉淀后, 在 C18 色谱柱上通过梯度洗脱分离 AED, 流动相由乙腈-水-0.1% 甲酸组成, 流速为 0.65 mL/min。该方法在测试的浓度范围内提供线性分析, 总运行时间为 7 分钟。所有质控品的测定内和测间精密度均为 $\leq 12\%$, 准确度为 85.9%–113%。DBS 的平均提取效率为 69.0%–92.4%, DPS 的平均提取效率为 65.9%–96.5%, 未观察到显著的基质效应。AED 在所有样品中均在室温和 40°C 下稳定保存 7 天。与 DBS 相比, DPS 的干湿血浆浓度具有良好的相关性, 精度更高, 表明使用 DBS 和 DPS 的替代采样策略适用于监测 AED 的浓度, 具有令人满意的性能和后勤优势。

森巴考特

1. 小剂量加用森巴考特治疗难治性局灶性癫痫已见成效：前瞻性观察研究

Add-on treatment with cenobamate is already effective at low doses in refractory focal epilepsy: A prospective observational study.

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):630-640.

DOI: 10.1111/epi.17874. Epub 2024 Jan 10.

Novitskaya Y, Schütz E, Metternich B, Schulze-Bonhage A, Hirsch M

目的：森巴考特是一种具有双重作用机制的新型抗癫痫药物，已在关键试验中证明它能显著改善耐药局灶性癫痫的发作控制。我们的目的是评估在长达 12 个月的随访期内，这些令人鼓舞的结果能否在真实时间中得到证实。

方法：对来自一家三级癫痫中心 2021 年 6 月至 2023 年 10 月期间接受森巴考特添加治疗的患者在治疗开始后的 3、6 和 12 个月进行了前瞻性随访，以评估癫痫发作结果和治疗相关不良事件。

结果：临床队列包括 112 名成年患者，其中 30% 为非发作性病例，难治性局灶性癫痫的致病病灶范围很广。我们观察到，在森巴考特中位剂量为 100 毫克/天、治疗 3 个月后，所有发作类型的每月发作频率均已明显降低。46% 的患者为应答者，发作次数减少 $\geq 50\%$ ，26% 的患者发作次数减少 $\geq 75\%$ ，9% 的患者无发作。在随访 12 个月的 74 名患者中，癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和 100% 的应答率分别达到 55%、35% 和 19%。治疗 3 个月后，38% 的患者报告了不良反应，主要（84%）为轻度至中度。调整用药后，32% 的患者成功控制了不良反应。从组别来看，森巴考特的每日剂量与不良反应发生率之间没有相关性。

意义：本研究发现在耐药性程度较高的患者中，与关键试验相比，每天 100 毫克低剂量的森巴考特已经产生了临床相关反应。虽然没有采用标准化治疗方案或与对照组进行比较，但我们前瞻性收集的数据为该药物的高疗效和良好耐受性提供了实际证据。

2. 森巴考特治疗老年局灶性癫痫发作的安全性和有效性：一项多中心、开放标签 III 期研究的事后分析

Safety and Efficacy of Cenobamate for the Treatment of Focal Seizures in Older Patients: Post Hoc Analysis of a Phase III, Multicenter, Open-Label Study.

Drugs Aging. 2024 Mar;41(3):251-260.

DOI: 10.1007/s40266-024-01102-3

O'Dwyer R, Stern S, Wade CT, Guggilam A, Rosenfeld WE.

背景：森巴考特是美国和欧洲批准用于治疗不受控制的局灶性癫痫发作的抗癫痫药物（ASM）。

目的：这项对 III 期开放标签安全性研究的事后分析评估了老年人与整个研究人群相比添加使用森巴考特的安全性和有效性。

方法：该 III 期开放标签安全性研究，招募了年龄在 18-70 岁、服用一到三种 ASMs 稳定剂量的局灶性癫痫发作未受控制的患者；我们的安全性分析纳入了该研究中 65-70 岁的患者。在整个研究过程中，我们对所有接受过一次或多次剂量森巴考特治疗的患者（安全性研究人群）进行了因不良事件和治疗突发不良事件（TEAEs）导致的停药进行评估。疗效评估是在有足够癫痫发作数据的患者（事后疗效人群）中进行的；我们评估了该人群中 65-70 岁的患者。总体而言，我们以 3 个月为间隔，对疗效维持阶段人群进行了评估，其应答率达到 100%。同时还测量了伴随的 ASM 药物负荷变化。对于每种 ASM，药物负荷被定义为实际药物剂量/日与世界卫生组织定义的日剂量（DDD）之比。

结果：在安全性研究的 1340 名患者（平均年龄 39.7 岁）中，有 42 名患者年龄超过 65 岁（平均年龄 67.0 岁，52.4% 为女性）。总体患者和老年患者的中位暴露持续时间分别为 36.1 个月和 36.9 个月，平均癫痫持续时间分别为 22.9 年和 38.5 年。1 年、2 年和 3 年后，分别有 80%、72% 和 68% 的总体患者以及 76%、71% 和 69% 的老年患者仍在服用森巴考特。常见的 TEAEs ($\geq 20\%$) 为总体患者的嗜睡和头晕，老年患者的嗜睡、头晕、跌倒、疲劳、平衡障碍和上呼吸道感染。年龄较大的患者在接受了平均 452.1 天的森巴考特添加治疗（平均剂量为 262.5 毫克/天；平均伴随服用 ASM 药物负荷为 2.46）后，出现了上述症状。事后疗效人群中有 240 名患者，其中 18 人年龄 ≥ 65 岁。总体患者基线时的平均癫痫发作频率为 18.1 次/28 天，老年患者为 3.1 次/28 天。在维持阶段，总体患者 ($n = 214$) 和老年患者 ($n = 15$) 在 3 个月间隔内癫痫发作减少 100% 的比率随着时间的推移而增加，治疗 24 个月后，分别达到 51.9% 和 78.6%。治疗 24 个月后，31.8% 总体疗效患者和 36.3% 老年患者的伴随 ASM 药物负荷（不包括森巴考特）的平均百分比变化降低。

结论：这项事后分析的结果显示，老年患者添加服用森巴考特的疗效显著。在老年患者中，几种个别 TEAEs 的发生率更高。老年患者在开始服用森巴考特时可能需要进一步减少同时服用的 ASM，以避免嗜睡、头晕和跌倒等不良反应。

3. 根据 10 万多名患者的实际治疗经验，对森巴考特进行全球更新

A global update on cenobamate based on real-world experience in over 100 000 patients.

Epilepsia. 2024 Mar 6.

DOI: 10.1111/epi.17935

Ferrari L, Rosenfeld WE, Kamin M.

2020 年推出森巴考特以来，全球已有超过 10 万名患者接受了该药物的治疗。在这里，我们向癫痫界提供了关于森巴考特在上市近 4 年后的真实世界经验的重要更新。

4. Cenobamate 的安全性评估：来自 FAERS 数据库的真实世界不良事件分析

Safety assessment of cenobamate: real-world adverse event analysis from the FAERS database

Front Pharmacol. 2024 Mar 15;15:1369384.

DOI: 10.3389/fphar.2024.1369384

Chen S, Fang W, Zhao L, Xu H

目的：本研究旨在分析 FAERS 数据库中与 cenobamate 相关的药物不良事件 (ADE)，涵盖 2020 年第三季度至 2023 年第二季度。

方法：收集 2020 年第三季度至 2023 年第二季度与西诺巴酯相关的 ADE 相关数据。在对数据进行标准化后，采用各种信号量化技术进行分析，包括 ROR、MHRA、BCPNN 和 MGPS。

结果：在 2535 份以西诺巴酯为主要疑似药物的 ADE 报告中，通过应用四种信号定量技术鉴定了涉及 11 个不同系统器官类别 (SOC) 类别的 94 个不良反应。更具体地说，由并发症引起的神经系统疾病和损伤是与 cenobamate 相关的常见不良反应。

结论：我们的研究结果与既定结果一致，肯定了 cenobamate 的良好安全性。通过建立有效的血药浓度监测和剂量调整，可以有效预防西诺巴酯引起的不良反应。

吡仑帕奈

1. 子宫内使用抗癫痫药物后的神经发育和功能结局：一项系统综述

Neurodevelopmental and Functional Outcomes Following In Utero Exposure to Antiseizure Medication: A Systematic Review

Neurology. 2024 Apr 23;102(8):e209175.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000209175.

Eliza Honybun, Emily Cockle, Charles B Malpas, Terence J O'Brien, Frank J Vajda, Piero Perucca, Genevieve Rayner

研究背景和目的：对现有文献进行系统综述，以研究产前抗癫痫药物(ASM)暴露与出生后不良神经发育结局之间的关系，重点关注人类功能的社会、情绪、行为和适应领域，以及暴露于 ASM 的后代发生神经发育和精神疾病的频率。

方法：电子检索 MEDLINE、PsychINFO 和 EMBASE，以英文检索 1990 年至 2023 年发表的研究。纳入标准是前瞻性或回顾性地报告了 ASM 暴露后代的神经发育结局。采用纽卡斯尔-渥太华量表对纳入研究进行方法学质量评价，并对综述结果进行叙事综合。

结果：共纳入 43 篇文献。丙戊酸盐与孤独症谱系障碍(ASD)风险增加 2 ~ 4 倍、智力残疾(ID)风险增加 2 ~ 5 倍和适应功能不良相关。越来越多的证据表明，托吡酯与 ASD 风险增加 2 倍和 ID 风险增加 3 ~ 4 倍相关。丙戊酸盐和托吡酯的不良神经发育结局风险似乎具有剂量依赖性。苯巴比妥被认为与有害的神经发育影响相关，但数据有限。在最近的一项研究中，左乙拉西坦与注意力缺陷多动障碍和焦虑症的风险增加有关。卡马西平与不同的神经发育结局相关。就出生后神经发育而言，拉莫三嗪似乎是“安全的”。奥卡西平、苯妥英钠和氯硝西洋的数据有限，但发生不良结局的风险似乎很小甚至没有。其余的 ASM(包括加巴喷丁、普瑞巴林、拉科酰胺、唑尼沙胺、氯巴安定、吡仑帕奈、乙琥胺或布伐拉西坦)缺乏证据。几个方法学上的局限性妨碍了数据合成，包括结局指标的异质性和单药治疗暴露的小样本。

讨论：本综述的发现支持怀孕期间使用丙戊酸和托吡酯与对胎儿神经发育影响的风险显著增加相关的结论。除了拉莫三嗪似乎没有对神经发育产生不良影响外，其他两种 asm 的数据不一致或不充分，无法得出明确结论。我们需要进一步研究产前暴露于 asm 对神经发育的影响，包括大多数较新的药物。

2. 新型抗癫痫药物治疗脑肿瘤患者癫痫的有效性和安全性

The efficacy and safety of novel antiepileptic drugs in treatment of epilepsy of patients with brain tumors

Front Neurol. 2024 Mar 7;15:1344775.

DOI: 10.3389/fneur.2024.1344775.

Weiwei Zhai, Qiaoling Yu, Huizhen Wu

目的：系统评价新型抗癫痫药物(AEDs)治疗脑肿瘤患者癫痫的有效性和安全性。

方法：检索 PubMed、EMBASE、Web of Science 和 Cochrane Library，检索时间从建库至 2023 年 2 月，语种限定为英文。

结果：共纳入 18 项临床试验，包括 755 例 BTRE 患者，评价新型抗癫痫药治疗 BTRE 的有效性和安全性。末次随访时，72%(随机效应模型，95% CI = 0.64 ~ 0.78)的患者癫痫发作频率降低 \geq 50%。末次随访时，使用新型抗癫痫药物的患者中有 34%(随机效应模型，95% CI = 0.28 ~ 0.41)无发作。不良反应发生率为 19% (95% CI: 13% ~ 26%)，因不良反应退出率仅为 3%。拉科酰胺和吡仑帕奈的疗效和不良反应发生率相当。

结论：新型抗癫痫药物可有效控制脑肿瘤患者的癫痫发作，尤其是辅助治疗。虽然拉科酰胺和吡仑帕奈在研究中受到较多关注，但两种药物在控制癫痫发作的疗效和不良反应方面无明显差异。我们认为需要进一步的随机对照试验来验证我们的发现。

3. 布伐拉西坦、拉科酰胺和吡仑帕奈的药物水平浓度在癫痫患者治疗中的价值

Value of drug level concentrations of brivaracetam, lacosamide, and perampanel in care of people with epilepsy

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):620-629.

DOI: 10.1111/epi.17873.

Matthias Hentschel, Birgit Stoffel-Wagner, Rainer Surges, Randi von Wrede, Ramona Christina Dolscheid-Pommerich

目的：探讨新型抗癫痫药物布伐拉西坦(BRV)、拉科酰胺(LCM)和吡仑帕奈(PER)的血浆水平与临床疗效和不良反应的关系。我们还研究了血浆水平超出参考范围是否会导致剂量调整。

方法：采用液相色谱-串联质谱法检测 300 例在我院三级癫痫中心就诊的癫痫患者(PWE)的血浆水平。PWE 接受 BRV(100 例)、LCM(100 例)或 PER(100 例)治疗，多为联合治疗。回顾性分析人口统计学和临床资料，并与血浆水平相关。通过比较当前抽血时的癫痫发作频率与首次给药时的癫痫发作频率，回顾性评估了 BRV、LCM 或 PER 的临床疗效。我们还记录了不良事件，如果报告了不良事件，则与首次给药时间进行回顾性比较。

结果：血浆 BRV、LCM 或 PER 水平与无癫痫发作无显著相关性(BRV, $p = 1.000$; LCM, $p = 0.243$; PER, $p = .113$)或反应状态(BRV, $p = .118$; LCM: $p = .478$; PER, $p = .069$)。血浆水平与不良事件的发生也没有模式。在大多数情况下，超出参考范围的药物水平并未导致 BRV(93.5%)、LCM(93.9%)或 PER(89.1%)的日剂量调整。

意义：给定时间点的血浆水平不允许得出关于癫痫控制或不良反应发生的结论。我们的研究结果表明，由于个体间的高度变异性，不能根据单次血浆测量的平均数据预测疗效和耐受性。相反，应根据 2008 年国际抗癫痫联盟关于治疗药物监测的立场文件，在有足够的临床数据时建立个体参考值。

4. 儿童局灶性癫痫药物治疗的最新进展：叙述性综述

The latest advances in the pharmacological management of focal epilepsies in children: a narrative review

Expert Rev Neurother. 2024 Apr;24(4):371-381.

DOI: 10.1080/14737175.2024.2326606.

Sara Matricardi, Giovanna Scorrano, Giovanni Prezioso, Beatrice Burchiani, Giuseppe Di Cara, Pasquale Striano, Francesco Chiarelli, Alberto Verrotti

引言：局灶性癫痫是儿童最常见的癫痫，药物治疗是该病的一线治疗。儿童和青少年癫痫药物治疗的主要目标是无发作，或者在药物难治性癫痫中，显著减少发作，从而最大限度地减少抗癫痫药物(ASM)相关不良事件，从而改善患者的生活质量。然而，高达 20-40%的儿童癫痫对药物治疗无效。在儿科领域出现了新的 ASM，与现有的药物相比，改善了药物特征。临床医师在药物选择过程中应考虑几个因素，包括患者和药物特异性特征。本综述旨在总结最新的 ASM 单药或辅助治疗儿童局灶性癫痫的有效性和耐受性的最新证据，在现有证据的基础上提供一个实用的评价。

专家意见：最新的 ASMs 有望成为儿童局灶性发作的有效药物管理，治疗方案的选择应考虑多种药物和癫痫相关因素。未来的治疗应该越来越个体化，并针对患者的特定路径。未来的研究应集中于发现新的化合物和将用于其他适应证的药物重新利用。儿童局灶性癫痫治疗的主要目标是无发作，或在药物难治性癫痫中，显著减少发作频率、减少不良事件和提高生活质量。最新的 ASMs 在儿童局灶性发作中获得批准或超说明书使用，凸显了基于现有证据，这些新药应该如何被认为是具有前景的。吡仑帕奈治疗发育期难治性局灶性癫痫具有显著的有效性和安全性。布伐拉西坦和赛诺铂治疗儿童难治性局灶性癫痫具有良好的安全性和耐受性，疗效显著。大麻二酚和芬氟拉明被批准用于辅助治疗特定的发育性和癫痫性脑病，总体表现良好，效果良好；进一步研究可以更好地阐明它们在儿童局灶性癫痫中的作用。

5. 原发性和转移性脑肿瘤患者的抗癫痫策略

Antiepileptic Strategies for Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors

Curr Treat Options Oncol. 2024 Mar;25(3):389-403.

DOI: 10.1007/s11864-024-01182-8.

Herbert B Newton, Jenna Wojkowski

癫痫活动常见于原发性和转移性脑肿瘤患者，在整个病程中影响 50%以上的病例。脑肿瘤相关性癫痫(BTRE)的发生机制包括促炎环境、谷氨酸的过度分泌和神经元兴奋张力的增加、GABA 能抑制活性的降低以及异柠檬酸脱氢酶突变肿瘤中 2-羟基葡萄糖酸生成的增加。脑肿瘤患者发生癫痫发作后，共识认为 BTRE 已经形成，有必要启动抗癫痫药物(AED)治疗。不建议开始 AED 预防。第二代和第三代 AED 是启动治疗的首选方案，因为其缺乏肝酶诱导作用，并且药物相互作用的可能性降低，尤其是在肿瘤治疗方面。适当的 AEDs 对 BTRE 患者的疗效相当，但一些数据提示，左乙拉西坦在抑制癫痫发作方面的活性可能略高于其他 AEDs。大多数神经肿瘤科医师的共识是在脑肿瘤患者首次癫痫发作后开始左乙拉西坦单药治疗，前提是患者无任何精神合并

症。如果左乙拉西坦的耐受性不佳或无效，则用于单药治疗或作为加用抗惊厥药的其他合适初始 AED 方案包括拉科酰胺、丙戊酸、布瑞拉西坦、拉莫三嗪和吡仑帕奈。

6. 开始辅助治疗的癫痫患者更需要优化治疗：美国抗癫痫药物药物负荷的回顾性索赔分析结果

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. 2024 Mar;152:109649.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109649.

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利用美国理赔数据评估了一组癫痫患者的抗癫痫药物(ASM)负荷的变化。

方法：从 IBM MarketScan®研究数据库中筛选 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日期间使用 4 种自有品牌(布伐拉西坦、艾司利卡西平、拉科酰胺、吡仑帕奈)或 4 种非自有品牌(卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯)ASM 开始新的辅助 ASM 治疗的癫痫(ICD-10 代码 G40.xxx)成人(≥18 岁)患者(主要研究人群)。患者必须在新 ASM 开始前连续入组 360 日(纳入期)。随访时间为新 ASM 开始至第 540 天(~ 18 个月)。主要终点是合并 ASM 的药物负荷，包括除新(对照)ASM 之外的所有 ASM。敏感性分析人群包括在研究期间(2016-2020 年)至少 1 个日历年连续纳入≥180 日的成人癫痫患者，无论对照 ASM 是新创建的还是在该期间存在的。在敏感性分析人群中评估了 ASM 的总药物负荷，包括对照 ASM 和合并的 ASM。

结果：主要研究人群共纳入 21,332 例患者，其中 5767 例开始使用品牌 ASM，15 565 例开始使用非品牌 ASM。在 2016-2020 年至少一个日历年度，共有 392,426 例患者被纳入敏感性分析人群。同时使用的 ASM 药物负荷在新 ASM 开始前 360 天增加，之后略有下降。在新的 ASM 开始时，主要人群的平均合并 ASM 药物负荷为 1.6 (SD 1.8)。在开始使用自有品牌 ASM 比较药的患者中，合并用药负荷高于开始使用无自有品牌 ASM 比较药的患者。患者的平均 ASM 总药物负荷随着时间的推移而增加，暴露于品牌 ASM 的患者(平均范围为 2.1 ~ 2.7)与暴露于任何非品牌 ASM 的患者(平均范围为 1.0 ~ 1.3)相比约为 2 倍。

结论：使用新 ASM 前，合并 ASM 的药物负荷增加，使用原研 ASM 的患者药物负荷增幅高于未使用原研 ASM 的患者，使用原研 ASM 后药物负荷略有下降。所有患者的总药物负荷呈线性增长。这些发现强调了对癫痫患者进行 ASM 方案评估和治疗优化的必要性。

7. 吡仑帕奈联合左乙拉西坦治疗儿童癫痫的精神病学和行为学问题

Psychiatric and behavioral concerns of perampanel with concomitant levetiracetam in children with epilepsy

Epilepsy Behav. 2024 Mar 27;154:109740.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109740.

Jon Soo Kim, Won Seop Kim, Won Young Sung, Hyewon Woo

目的：吡仑帕奈(PER)因其疗效和良好的安全性而扩大了小儿癫痫的治疗范围。然而，对左乙拉西坦(LEV)联合治疗中精神和行为不良事件(PBAEs)的担忧继续导致其处方犹豫不决。我们调查了在儿童癫痫治疗中加入 PER 后发生 PBAEs 的风险，并分析了伴随 LEV 的不同情况下发生 PBAEs 的差异。

方法：回顾性分析 2016 年 3 月至 2023 年 2 月接受 PER 辅助治疗的 4 ~ 18 岁癫痫患儿的病历资料。比较 PER 不加 LEV 组和 PER 加 LEV 组 PBAEs 的发生和管理情况。分析 PBAEs 发生的危险因素。

结果：94 例患儿中男 53 例，女 41 例。所有患者加入 PER 时的中位年龄为 14.9 岁(12.3 ~ 16.4 岁)，53 例(56.4%)合并 LEV。34 例(36.2%)患者发生了 47 次 PBAE, PBAE 发生率与是否合并 LEV 无明显相关性。最常见的 PBAEs 依次为攻击性(14.9%)、易激惹(9.6%)、影响不稳定(7.4%)和急性精神病性(6.4%)。70.6%的患者发生 PBAE 的剂量较低(2 ~ 6 mg/d)。此外，73.5%的 PBAEs 患者通过随访观察或减少 PER 剂量继续接受 PER 治疗。没有危险因素，如合并 LEV 或拉莫三嗪、任何合并症、PER 剂量较高(8-12 mg/d)、合并使用两种或两种以上抗癫痫药物以及添加 PER 时年龄较小(及 \leq 13 岁)显示出显著相关性。

结论：在扩大儿童抗癫痫药物的使用范围时，真实世界的安全性证据对儿童癫痫医师至关重要。我们证实，PER 和 LEV 联合治疗未增加 PBAEs 的风险。

8. 三药联合治疗难治性局灶性癫痫的疗效分析

Effectiveness analysis of three-drug combination therapies for refractory focal epilepsy

Neurotherapeutics. 2024 Mar 14:e00345.

DOI: 10.1016/j.neurot.2024.e00345.

Chunmei Wu, Huiting Wu, Yingying Zhou, Xiaoyan Liu, Shanshan Huang, Suiqiang Zhu

药物难治性癫痫(DRE)患者选择合适的抗癫痫药物(ASMs)联合治疗是一项复杂的任务，需要经验方法，尤其是对于接受多种治疗的患者。我们的目的是在真实世界条件下分析 DRE 患者中各种三药组合的有效性。本研究为单中心纵向观察性研究，调查 2019 年 9 月至 2022 年 12 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院门诊接受三药方案治疗的药物难治性局灶性癫痫患者。以无发作率和发作频率的患者内比(发作频率比[SFR]和 \leq 1 表示疗效较好)评价各三联方案的有效性。采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验进行有效性分析，采用 Benjamini-Hochberg 法校正 P 值进行多重比较。共纳入 323 例患者，进行了 511 项三联试验，包括 76 种不同的治疗方案。在这些三联方案中，拉莫三嗪(LTG)/丙戊酸(VPA)/托吡酯(TPM)的使用率最高(29.4%，95 例)。末次随访时，14.9%(48 例)的患者接受三联疗法后癫痫无发作。LTG/VPA/TPM 和 LTG/VPA/左乙拉西坦(LEV)的无发作率最高，分别为 17.9%和 12.8%。这两种治疗方案的中位 sfr 也显著较低，为 0.48(四分位距[IQR], 0.17 ~ 0.85;调整后的 P \leq 0.001)和 0.63 (IQR, 0.21 ~ 1.04;调整后的 P \leq 0.01)。LTG/VPA/吡仑帕奈(PER)是另一种有前景的方案，显示出边际疗效(中位 SFR = 0.67;校正后 P = 0.053)。LTG/VPA/苯巴比妥方案的不良反应发生率最高(40.0%，4/10)，而 LTG/VPA/LEV 方案的不良反

应发生率最低(5.1%, 2/39)。总之, LTG/VPA/TPM 和 LTG/VPA/LEV 治疗 DRE 患者具有较好的疗效和良好的耐受性。我们的结果为在这一具有临床挑战性的人群中选择三药联合疗法的 asm 提供了初步见解。

9. 吡仑帕奈治疗遗传性癫痫: 来自 PERMIT 扩展研究的真实世界证据

Perampanel for the treatment of epilepsy with genetic aetiology: Real-world evidence from the PERMIT Extension study

Epilepsy Res. 2024 Mar 2:202:107339.

DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107339.

Norman Delanty, Rajiv Mohanraj, Rohit Shankar, Tim Wehner, Linda J Stephen, Wendyl D'Souza, Sheri Cappucci, Rob McMurray, Ricardo Sainz-Fuertes, Vicente Villanueva

在 50%的癫痫病例中, 遗传因素与癫痫的病因有关, 在有特定病因的人群中使用抗癫痫药物的信息将有助于指导治疗决策。PERMIT 扩展研究汇集了来自两项真实世界研究(PERMIT 和 PROVE)的数据, 以调查在日常临床实践中, 帕仑帕奈(PER)用于治疗局灶性和全面性癫痫患者的有效性和安全性/耐受性。PERMIT Extension 的这项事后分析探索了 PER 在治疗有遗传病因的癫痫患者时的应用。评估包括保留率(在 3、6 和 12 个月时进行评估)、有效性(应答率和无发作率;在 3、6、12 个月和末次随访时(末次观察结转)和耐受性(不良事件[ae])进行评估。在 PERMIT Extension 中纳入的 6,822 例癫痫患者中, 有 1,012 例被推测有遗传病因。最常见的遗传学病因是特发性全身性癫痫(IGE;58.2%)、结节性硬化症(1.1%)、Dravet 综合征(0.8%)和遗传性癫痫伴热性惊厥附加症(GEFS+;0.5%)。在总遗传病因人群中, 3、6 和 12 个月的保留率分别为 89.3%、79.7%和 65.9%。在总遗传病因人群中, 12 个月和末次随访时的缓解率分别为 74.8%和 68.3%, 相应的无发作率分别为 48.9%和 46.5%。在特定病因亚组中, 12 个月和末次随访的有效率分别为:IGE(90.4%和 84.4%)、结节性硬化症(100%和 57.1%)、Dravet 综合征(100%和 71.4%)和 GEFS+(33.3%和 20.0%)。相应的无发作率分别为:IGE 组 73.1%和 64.6%, 结节性硬化症组 33.3%和 22.2%, Dravet 综合征组 20.0%和 28.6%, GEFS+组 0%和 0%。总遗传病因人群 ae 发生率为 46.5%, 其中 IGE 为 48.8%, 结节性硬化症为 27.3%, Dravet 综合征为 62.5%, GEFS+为 20%。耐受性结果与 PER 的已知安全性一致。在临床实践中, PER 在有推测遗传性癫痫病因的个体中有效且一般耐受性良好。PER 对多种遗传病因均有效。

10. 首次添加抗癫痫药物的癫痫患者的治疗依从性、治疗模式和医疗资源利用: 一项全国性队列研究

Treatment compliance, treatment patterns, and healthcare utilization in epilepsy patients with first add-on antiepileptic drugs: A nationwide cohort study

Heliyon. 2024 Mar 7;10(6):e27770.

DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27770.

Min Young Kim, Jung-Ae Kim, Youngeun Lee, Sang Kun Lee

目的: 了解癫痫患者首次添加抗癫痫药物(AEDs)治疗的依从性、模式、医疗资源利用(HCRU)和费用。

方法：我们采用 2016 年至 2020 年韩国国民健康保险理赔数据进行了一项基于人群的回顾性队列研究。我们确定了新近接受 AED 添加治疗的癫痫患者，并对其进行长达 12 个月的随访，以评估持久性、依从性、治疗模式、HCRU 和费用。

结果：在 6,746 例开始添加 AED 治疗的患者中，65.5% 的患者从初始添加日期持续至随访结束，添加 AED 的平均持续时间为(307.3±92.3)d。76.8% 的患者依从性好，药物持有率(MPR)≥80%，平均 MPR 为(88.9±25.4%)。与开具卡马西平、托吡酯或丙戊酸盐处方的患者相比，在开具拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平和吡仑帕奈处方的患者中，对添加 AED 的指标的持久性和依从性相对较高。41.0% 的患者在随访期间改变了 AED 添加指标。卡马西平、托吡酯和丙戊酸组的变化率高于其他 AED 组。拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平和吡仑帕奈组的 HCRU 和费用均较低。此外，吡仑帕奈对全因病例显示出最低的 HCRU 和费用，以及对癫痫相关病例显示出最低的住院时间和门诊就诊时间。

结论：与卡马西平、托吡酯、丙戊酸盐相比，拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、吡仑帕奈作为癫痫患者的首个添加治疗方案具有更好的治疗依从性、更低的 HCRU 和成本。

丙戊酸

1. 产前暴露于托吡酯、丙戊酸或拉莫三嗪后患自闭症的风险

Risk of Autism after Prenatal Topiramate, Valproate, or Lamotrigine Exposure

N Engl J Med. 2024 Mar 21;390(12):1069-1079.

DOI: 10.1056/NEJMoa2309359

Hernández-Díaz S, Straub L, Bateman BT, Zhu Y, Mogun H, Wisner KL, Gray KJ, Lester B, McDougale CJ, DiCesare E, Pennell PB, Huybrechts KF

背景：孕妇在怀孕期间使用丙戊酸钠与儿童神经发育障碍的风险增加有关。虽然大多数其他抗癫痫药物的研究没有显示这些疾病的风险增加，关于母亲使用托吡酯相关的自闭症谱系障碍风险的数据有限且相互矛盾。

方法：我们在美国的两个卫生保健利用数据库中 2000 年至 2020 年间数据，确定了一个以孕妇及其子女为基础的队。暴露于特定的抗癫痫药物是根据从妊娠第 19 周直到分娩期间的处方填写确定的。将在怀孕后半段接触托吡酯的儿童与那些在怀孕期间没有接触任何抗癫痫药物的儿童在自闭症谱系障碍风险方面进行了比较。丙戊酸钠作为阳性对照，拉莫三嗪作为阴性对照。

结果：对于没有接触过抗癫痫药物的儿童(4,199,796 名儿童)，8 岁时估计的自闭症谱系障碍的累积发病率为 1.9%。对于母亲患有癫痫的新生儿，未接触过抗癫痫药物的自闭症谱系障碍发病率为 4.2% (8815 名儿童)，接触过托吡酯的发病率为 6.2% (1030 名儿童)，接触过丙戊酸钠的发病率为 10.5% (800 名儿童)，接触过拉莫三嗪的发病率为 4.1% (4205 名儿童)。在与未接触过抗癫痫药物的患者进行比较时，暴露于托吡酯的倾向评分调整后的风险比为 0.96(95%CI, 0.56-1.65)，暴露于丙戊酸钠的风险比为 2.67(95% CI, 1.69-4.20)，暴露于拉莫三嗪的风险比为 1.00(95% CI, 0.69-1.46)。

结论：产前暴露于所研究的抗癫痫药物的儿童的自闭症谱系障碍发生率高于一般人群。然而，在调整适应症和其他混杂因素后，托吡酯和拉莫三嗪的相关性大大减弱，而丙戊酸钠的风险仍然增加。

2. 丙戊酸钠治疗持续时间对骨矿物质密度和维生素 D 水平的影响

Effect of duration of sodium valproate therapy on bone mineral density and vitamin D levels.

Epilepsy Behav. 2024 Apr;153:109733.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109733

Nirmal D, Abdul S, Jaiswal P, Naunihal Singh S, Avaragollapuravarga Mathada A, Nagaraj P.

目的：本研究旨在评估长期服用丙戊酸钠对儿科癫痫患者骨矿物质密度 (BMD) 和维生素 D 水平的影响。

方法：在印度海得拉巴尼鲁佛医院癫痫诊所进行的一项横断面研究中，招募了 50 名儿科患者（4-10 岁）。其中包括 30 名接受丙戊酸钠治疗的癫痫患者（病例组）和 20 名未患癫痫或未使用丙戊酸钠的健康兄弟姐妹（对照组）。采用双能 X 射线吸收测量法评估 BMD，测量身高调整后 TBLH Z 值，并测量血清中 25-羟维生素 D 的水平。统计分析包括独立样本 t 检验、曼-惠特尼 U 检验和皮尔逊相关性检验，初步的功率分析确保了足够的样本量。

结果：与对照组（平均值 = 0.515, $p < .001$ ）相比，病例的 BMD TBLH Z 分数（平均值 = -1.543）明显降低，维生素 D 水平（病例平均值 = 9.17, 对照组平均值 = 27.80, $p < .001$ ）也明显降低。丙戊酸钠使用时间与 BMD Z 评分 ($r = -0.626$, $p < .001$) 和维生素 D 水平 ($r = -0.707$, $p < .001$) 之间呈负相关。

结论：研究结果表明，长期服用丙戊酸钠会对儿童患者的骨密度和维生素 D 水平产生明显的负面影响。这些结果强调了监测和管理长期接受丙戊酸钠治疗的儿童骨骼健康的重要性。

3. 评估碳青霉烯-丙戊酸钠相互作用的临床后果：一项回顾性分析

Evaluating Clinical Sequelae of the Carbapenem-Valproate Interaction: A Retrospective Analysis.

Open Forum Infect Dis. 2024 Mar 8;11(3):ofae130.

Petrucci N, Hayes BD, Shelat N, Elshaboury RH, Pearson JC, Koehl JL.

背景：以前的研究发现，与碳青霉烯类药物合用时，丙戊酸钠的血清浓度会迅速下降；但是，具体的后果和随后的治疗调整还没有得到很好的描述。我们旨在研究碳青霉烯类-丙戊酸钠药物相互作用的临床和治疗意义。

方法：这项回顾性分析包括 2 个大型医疗中心在 2017 年 1 月至 2022 年 6 月期间的数据。主要结果是按丙戊酸钠适应症分层的癫痫发作或行为事件发生率。纳入了所有同时使用任何碳青霉烯类抗菌药物和丙戊酸钠的成人患者。住院前未长期接触丙戊酸钠的患者、使用碳青霉烯类抗菌药前后丙戊酸钠水平均不达标的患者、入院诊断为癫痫发作的患者、接触过会降低丙戊酸钠浓度的其他药物的患者、在接触碳青霉烯类抗菌药前住院期间癫痫发作的患者均排除在外。

结果：共收录了 78 名成年患者的 258 次同时用药。41 名患者 (52.6%) 使用丙戊酸钠控制癫痫发作，37 名患者 (47.4%) 使用丙戊酸钠治疗情绪相关疾病。在因抗癫痫作用而服用丙戊酸钠的患者中，46.3% 的人在服用碳青霉烯类药物后出现癫痫发作。在服用丙戊酸钠治疗情绪相关疾病的患者中，50.8% 出现行为障碍。

结论：我们的研究表明，碳青霉烯类与丙戊酸钠的相互作用具有重要的临床意义。临床医生应了解这种相互作用，并尽可能考虑使用其他抗菌药和/或抗癫痫药。如果无法避免同时使用两种药物，则应考虑增加抗癫痫药物的剂量和/或在同时使用前咨询神经科医生。

4. 先天性重大畸形的风险与暴露于抗癫痫药物单药治疗

Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy.

JAMA Neurol. 2024 Mar 18:e240258.

DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.0258

Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Perucca E, Sabers A, Thomas S, Alvestad S, Perucca P, Vajda F; EURAP Collaborators.

重要性：女性癫痫患者（WWE）在怀孕期间需要接受抗癫痫药物（ASM）治疗，这可能会增加其后代罹患重大先天性畸形（MCM）的风险。

目的：研究产前暴露于 8 种常用抗癫痫药物单药治疗后 MCM 的患病率以及随着时间的推移 MCM 患病率的变化。

设计、地点和参与者：这是一项前瞻性、观察性纵向队列研究，研究时间为 1999 年 6 月至 2022 年 10 月。自 1999 年起，来自 40 多个国家的医生在了解妊娠结果之前就为接受过 ASM 治疗的 WWE 进行了登记，并对其后代进行了随访，直至出生后 1 年。年龄在 14 至 55 岁之间、在怀孕期间接触过 8 种最常用的 ASM 的参与者都被纳入了这项研究。数据分析时间为 2023 年 4 月至 9 月。

暴露：母亲在受孕时使用 ASM。

主要结果和措施：由一个对暴露类型保密的委员会对出生 1 年后的 MCM 进行评估。通过调整潜在混杂因素和预后因素的随机效应逻辑回归分析，比较了不同暴露情况下的致畸结果。

结果：共有 10 121 例接受 ASM 单药治疗的孕妇符合纳入条件。其中，9840 人接受了 8 种最常用的 ASM。这 9840 次妊娠发生在 8483 名女性（平均 [范围] 年龄为 30.1 [14.1-55.2] 岁）。暴露于丙戊酸钠的 1549 次妊娠中 153 例发生 MCMs (9.9%; 95% CI, 8.5%-11.5%)，暴露于苯妥英的 142 次妊娠中 9 例发生 MCMs (6.3%; 95% CI, 3.4%-11.6%)，暴露于苯巴比妥的 338 次妊娠中 21 例发生 MCMs (6.2%; 95% CI, 4.1%-9.3%)，暴露于卡马西平的 2255 次妊娠中 121 例发生 MCMs (5.4%; 95% CI, 4.5%-6.4%)，暴露于托吡酯的 204 次妊娠中 10 例发生 MCMs (4.9%; 95% CI, 2.7%-8.8%)，暴露于拉莫三嗪的 3584 次妊娠中 110 例发生 MCMs (3.1%; 95% CI, 2.5%-3.7%)，暴露于奥卡西平的 443 次妊娠中 13 例发生 MCMs (2.9%; 95% CI, 1.7%-5.0%)，暴露于左乙拉西坦的 1325 次妊娠中 33 例发生 MCMs (2.5%; 95% CI, 1.8%-3.5%)。就丙戊酸钠、苯巴比妥和卡马西平而言，随着 ASM 剂量的增加，MCMs 患病率也显著增加。MCMs 的总体患病率从 1998 年至 2004 年期间的 6.1% (2505 例中的 153 例) 下降到 2015 年至 2022 年期间的 3.7% (2054 例中的 76 例)。在单变量逻辑分析中，这种随时间推移而下降的趋势非常明显，但在对 ASM 暴露模式的变化进行调整后则不明显。

结论和意义：在所有有意义数据的 ASMs 中，暴露于左乙拉西坦、奥卡西平和拉莫三嗪的后代中，MCMs 的发生率最低。苯妥英、丙戊酸钠、卡马西平和苯巴比妥的 MCM 发生率较高，后三种 ASM 的发生率与剂量有关。随着时间的推移，暴露于丙戊酸钠和卡马西平的机会越来越少，而更多地使用拉莫三嗪和左乙拉西坦，这与 MCMs 发病率下降 39% 有关，这一发现具有重要的公共卫生意义。

5. 在姑息治疗中皮下注射丙戊酸钠：系统综述。

Subcutaneous sodium valproate in palliative care: A systematic review.

Palliat Med. 2024 Mar 5:2692163241234597.

DOI: 10.1177/02692163241234597

Tan S, Ng JS, Tang C, Stretton B, Kovoor J, Gupta A, Dellosa T, Zhang T, Goh R, El-Masri S, Kiley M, Maddocks I, Harroud A, Stacpoole S, Crawford G, Bacchi S.

背景：癫痫发作是一种重要的姑息性症状，其治疗可能因患者吞服药物的能力而复杂化。在这种情况下，为了避免静脉注射，可以采用皮下注射。皮下注射抗癫痫药物的选择可能有限。皮下注射丙戊酸钠可能是一种额外的治疗策略。

目的：评估已发表的在姑息治疗中使用皮下注射丙戊酸钠的试验，即有效性和耐受性。

设计：注册一项系统性综述 (PROSPERO CRD42023453427)，并根据 PRISMA 报告指南进行研究和报告。

数据来源：检索了 PubMed、EMBASE 和 Scopus 等数据库中截至 2023 年 8 月 11 日的出版物。

结果：检索结果显示有 429 项研究结果，其中 6 项符合纳入标准。临床系列研究是最常见的研究设计，大多数研究纳入的接受皮下注射丙戊酸钠的患者少于 10 人。有三项研究介绍了皮下注射丙戊酸钠对控制癫痫发作的作用，并将其描述为一种有效的策略。一项研究还将其描述为治疗神经性疼痛的有效方法。剂量通常基于假定的 1:1 口服与皮下转换比。只有一项研究描述了局部部位的不良反应，该反应在更换给药部位后缓解。

结论：在姑息治疗中使用皮下注射丙戊酸钠的数据有限。不过，已成功使用丙戊酸钠皮下注射治疗的姑息症状包括癫痫发作和神经性疼痛。现有数据描述的不良反应很少，支持在适当谨慎的情况下使用。

6. 二氯乙酸钠和丙戊酸钠联合治疗对 SARS-CoV-2 感染合并肺炎患者 T 淋巴细胞炎症和免疫相关通路基因的影响：性别差异

Effects of Combined Treatment with Sodium Dichloroacetate and Sodium Valproate on the Genes in Inflammation- and Immune-Related Pathways in T Lymphocytes from Patients with SARS-CoV-2 Infection with Pneumonia: Sex-Related Differences.

Pharmaceutics. 2024 Mar 16;16(3):409.

DOI: 10.3390/pharmaceutics16030409

Stakišaitis D, Kapočius L, Tatarūnas V, Gečys D, Mickienė A, Tamošaitis T, Ugenskienė R, Vaitkevičius A, Balnytė I, Lesauskaitė V.

该研究提供了有关二氯乙酸钠和丙戊酸钠 (DCA-VPA) 组合对 SARS-CoV-2 患者 T 淋巴细胞中炎症和免疫反应相关基因表达的抗炎作用的数据。研究旨在评估 DCA-VPA 对细胞因子活性、趋化因子介导的信号转导、中性粒细胞趋化、淋巴细胞趋化、T 细胞趋化和 T 细胞增殖途径调控等基因的影响。该研究纳入了 21 名 SARS-CoV-2

感染和肺炎患者：9 名男性患者，平均年龄 68.44 ± 15.32 岁；12 名女性患者，平均年龄 65.42 ± 15.74 岁。他们的住院时间为 2022 年 12 月至 2023 年 3 月。检测时发现，立陶宛 90% 以上的分析序列属于 SARS-CoV-2 的 omicron 变体。患者的 T 淋巴细胞在体外用 5 mmol DCA 和 2 mmol VPA 处理 24 小时。通过基因测序分析了 DCA-VPA 处理对 T 淋巴细胞基因表达的影响。研究结果表明，DCA-VPA 具有显著的抗炎作用，并存在明显的性别差异。这种效应在感染 SARS-CoV-2 和肺炎的男性患者的 T 细胞中比在女性患者中更强。

7. 丙戊酸钠剂量与成年精神病患者体重增加的关系：一项为期 1 年的前瞻性队列研究

Associations of Valproate Doses With Weight Gain in Adult Psychiatric Patients: A 1-Year Prospective Cohort Study.

Grosu C, Hatoum W, Piras M, Laaboub N, Ranjbar S, Gamma F, Plessen KJ, von Gunten A, Preisig M, Conus P, Eap CB.

J Clin Psychiatry. 2024 Mar 27;85(2):23m15008.

DOI: 10.4088/JCP.23m15008

研究目的：本研究旨在评估丙戊酸钠剂量与精神病患者体重变化、血糖、血脂水平和血压的关系。

研究方法：从 2007 年至 2022 年间监测代谢变量的两项纵向研究中收集了 215 名服用丙戊酸钠长达 1 年的患者的数据。采用线性混合效应模型和逻辑回归分析丙戊酸钠剂量与代谢结果之间的关系。

结果：丙戊酸钠剂量增加 500 毫克与一年内每月体重变化 $+0.52\%$ 有关 ($P < 0.001$)。丙戊酸钠剂量与体重变化之间的关系在治疗前和治疗 3 个月后都很明显。与 ≥ 3 个月相比，治疗时间 < 3 个月的患者体重增加幅度更大（分别为每月 $+0.56\%$ ， $P < 0.001$ 和 $+0.12\%$ ， $P = 0.02$ ）。采用分段回归法，在接受剂量等于或高于中位剂量（1300mg/d）的患者中，观察到剂量与体重增加之间存在显著关联，剂量每增加 500mg，体重增加 0.50% ($P = 0.004$)。在男性患者中，剂量每增加 500mg，体重每月增加 0.59% ($P = 0.004$)，女性患者也呈增加趋势 ($+0.40\%$ ， $P = 0.09$)。在 6 个月的治疗期间，未发现丙戊酸钠剂量与血糖、血脂水平或血压之间存在关联。

结论：本研究提供的证据表明丙戊酸剂量，主要是 1300 mg/d 或以上的剂量，与精神病患者的体重增加有关，提示应规定最低有效剂量以尽量减少体重增加。

8. 研究丙戊酸对 CD-1 小鼠胎盘表观遗传修饰和发育的影响

Investigating the effects of valproic acid on placental epigenetic modifications and development in the CD-1 mouse model.

Reprod Toxicol. 2024 Mar;124:108551.

DOI: 10.1016/j.reprotox.2024.108551

Jackson BL, Shafique S, Natale BV, Natale DRC, Winn LM.

妊娠期暴露于抗癫痫发作药物丙戊酸(VPA)通过其作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂的作用与先天性畸形和神经发育障碍有关。VPA 可引起胎盘毒性，影响胎盘生长发育。本研究的目的是评估母体在妊娠期(GD) 13 暴露于

VPA 后对小鼠胎盘的影响，因为先前的研究表明，在妊娠期的这个时候暴露于 VPA 的小鼠产下的后代具有自闭症谱系障碍样表型。我们在 GD13 时将 CD-1 母鼠暴露于致畸剂量(600 mg/kg)的 VPA 或生理盐水中，并在 GD18 时评估胎儿胎盘的发育。我们评估了表观遗传修饰，包括乙酰化组蛋白 H4 (H4ac)、甲基化 H3K4 (H3K4me2)，以及母体暴露于 GD13 后 1、3 和 24 小时胎盘中的整体 DNA 甲基化。子宫内暴露于 VPA 对 GD13 显著降低胎盘重量和增加胎儿吸收。此外，在母体给药后 1 和 3 小时，VPA 显著增加了组蛋白 H4 乙酰化和 H3K4 二甲基化在胎盘上的染色强度。我们的研究结果还表明，VPA 显著降低了胎盘组织中整体 DNA 甲基化水平。这些结果表明，妊娠期暴露于 VPA 干扰胎盘生长并引起表观遗传修饰，这可能在 VPA 诱导的发育毒性中起重要作用。

9. 丙戊酸钠与左乙拉西坦治疗重型颅脑损伤的疗效和安全性比较

Comparison of the efficacy and safety of sodium valproate versus levetiracetam in the treatment of severe traumatic brain injury.

Int J Neurosci. 2024 Mar 27:1-10.

DOI: 10.1080/00207454.2024.2332959

Huang X, Lin W, Wang J, Liu C, Wei G, Wang J, Wang C.

目的：比较丙戊酸钠(VPA)与左乙拉西坦(LEV)治疗重型颅脑损伤(sTBI)的疗效和安全性。

方法：本研究采用随机数字表法，将 2021 年 8 月至 2023 年 8 月行开颅手术的 84 例 sTBI 患者随机分为 LEV 和 VPA 两组，每组 42 例。两例患者均在开颅后接受综合治疗。LEV 组:手术当天注射 LEV，从第 2 天开始改为口服 LEV 片。VPA 组:手术当天注射 VPA，从第 2 天开始改用 VPA 缓释片。该研究比较了两组之间的住院时间、神经功能、临床结果、癫痫发作和药物反应。

结果：LEV 组和 VPA 组住院时间差异无统计学意义。两组治疗后神经功能(NIHSS 和 BI 评分)均有改善，组间无显著差异。治疗后 3 个月两组临床结果相似。LEV 组(19.05%)与 VPA 组(23.81%)治疗后 3 个月内癫痫发作发生率差异无统计学意义。但 VPA 组药物相关不良反应发生率(40.48%)明显高于 LEV 组(21.43%)。

结论：VPA 与 LEV 治疗 sTBI 均有效，在改善神经功能、日常生活能力、治疗效果及癫痫发作发生率方面无显著差异。然而，与 LEV 相比，VPA 治疗显示出明显更高的药物相关不良反应发生率，表明 LEV 可能是 sTBI 治疗的更安全选择。

10. 子宫内暴露于抗癫痫药物后的神经发育和功能结局：一项系统综述

Neurodevelopmental and Functional Outcomes Following In Utero Exposure to Antiseizure Medication: A Systematic Review.

Neurology. 2024 Apr 23;102(8):e209175.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000209175

Honybun E, Cockle E, Malpas CB, O'Brien TJ, Vajda FJ, Perucca P, Rayner G.

背景与目的：对现有文献进行系统回顾，研究产前抗癫痫药物(ASM)暴露与不良的产后神经发育结果之间的关系，重点关注人类功能的社会、情感、行为和适应性领域，以及暴露于 ASM 的后代神经发育和精神疾病的频率。

方法：对 MEDLINE、PsychINFO 和 EMBASE 进行电子检索，仅限于 1990 年至 2023 年间发表的英文研究。如果研究前瞻性或回顾性地报告了暴露于 ASM 的后代的神经发育结果，则该研究是合格的。纽卡斯尔-渥太华量表用于对纳入的研究进行方法学质量评估，并对综述结果进行叙事综合。

结果：纳入 43 项研究。丙戊酸一直与自闭症谱系障碍(ASD)风险增加 2 至 4 倍，智力残疾(ID)风险增加 2 至 5 倍以及适应功能不良相关。越来越多的证据表明，托吡酯与 ASD 风险增加 2 倍和 ID 风险增加 3-4 倍相关。丙戊酸酯和托吡酯的不良神经发育结局的风险似乎是剂量依赖性的。苯巴比妥被认为与有害的神经发育影响有关，但数据有限。在最近的一项研究中，左乙拉西坦与注意力缺陷多动障碍和焦虑症的风险增加有关。卡马西平与不同的神经发育结果有关。就产后神经发育而言，拉莫三嗪似乎是“安全的”。奥卡西平、苯妥英和氯硝西洋的数据有限，但似乎几乎没有不良后果的风险。其余的 ASM，包括加巴喷丁，普瑞巴林，拉科沙胺，唑尼沙胺、氯巴占、吡仑帕奈、乙琥胺或布瓦西坦，证据不足。一些方法学上的限制阻碍了数据的合成，包括结果测量的异质性和单一治疗暴露的小样本。

讨论：本综述的结果支持怀孕期间丙戊酸盐和托吡酯的使用与胎儿神经发育影响的风险显著增加相关的结论。除了似乎对神经发育没有不良影响的拉莫三嗪外，其他抗癫痫药物的数据要么混杂，要么不足以得出明确的结论。对产前暴露于 ASM(包括大多数新药物)的神经发育影响的进一步研究是非常必要的。

11. 丙戊酸钠治疗可逆转急性心肌梗死兔的主动脉内皮功能障碍

Sodium valproate treatment reverses endothelial dysfunction in aorta from rabbits with acute myocardial infarction. *Eur J Pharmacol.* 2024 Mar 2;970:176475.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176475

Guerra-Ojeda S, Suarez A, Belmonte B, Marchio P, Genovés P, Arias OJ, Aldasoro M, Vila JM, Serna E, Mauricio MD

丙戊酸钠(VPA)是一种组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂，有望成为治疗急性心肌梗死(AMI)的候选药物。本研究采用阻断左旋冠状动脉 1 h，再灌注的方法诱导新西兰大白兔心肌梗死。将动物分为 3 个实验组：假手术组(SHAM)、AMI 组和 AMI + VPA 组(VPA 500 mg/kg/d 治疗 AMI)。5 周后，切除腹主动脉，用 Western blot 法记录器官浴张力或蛋白表达，用比色法测定血浆中硝酸盐/亚硝酸盐(NO_x)水平。我们的研究表明，AMI 诱导了对乙酰胆碱的内皮依赖性反应的减少，而不改变对硝普钠的内皮依赖性反应，导致内皮功能障碍。VPA 治疗逆转 AMI 诱导的内皮功能障碍，甚至增加血管平滑肌 NO 敏感性。这种反应与 VPA 的抗氧化作用是一致的，因为它能够逆转 AMI 诱导的超氧化物歧化酶 1 (SOD 1)下调。我们的实验也排除了 VPA 机制与 eNOS、iNOS、sGC 和精氨酸酶的表达或 NO_x 血浆水平的变化有关。因此，我们得出结论，VPA 通过增加 NO 的生物利用度来

改善血管舒张，可能是由于其抗氧化作用。由于内皮功能障碍与 AMI 密切相关，VPA 治疗可以增加主动脉血流量，使其成为再灌注治疗中预防血管损伤的潜在药物。

12. 岩藻黄素通过调节 AKT/ gsk-3 β 信号通路减轻丙戊酸诱导的自闭症行为

Fucoxanthin mitigates valproic acid-induced autistic behavior through modulation of the AKT/GSK-3beta signaling pathway.

Eur J Pharmacol. 2024 Mar 15;967:176335.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176335

Anand P, Kaur A, Singh S.

本研究旨在通过丙戊酸(VPA)诱导的大鼠模型，探讨海藻中的天然化合物岩藻黄素对自闭症各方面的影响。孕鼠在妊娠第 12.5 天给予 VPA (600 mg/kg)，雄鼠在产后开始口服岩藻黄素(50、100 或 200 mg/kg) 23-43。对 PND 45-53 进行行为学评价，对 PND 54 处死动物进行紫外光谱生化分析(超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)、一氧化氮(NO))。采用夹心 ELISA 法分析炎症标志物(IL-17、TNF- α 、IL-1 β)，ELISA 法评价分子参数。结果表明，与 VPA 相比，岩藻黄素改善了行为和神经元形态。具体来说，岩藻黄素可以增强空间记忆，减少疼痛敏感性，改善社会互动，运动活动，平衡和运动协调。岩藻黄素还具有抗炎和抗氧化作用，可以恢复 SOD 和 GSH 水平，降低炎症细胞因子水平。分子分析显示岩藻黄素可恢复 GSK-3 β 和 AKT 水平。此外，岩藻黄素调节神经递质，其与皮质和小脑中 GABA 的增加和谷氨酸的降低有关。治疗效果呈剂量依赖性，高剂量(200 mg/kg)比低剂量(100 mg/kg)在改善行为、生化、神经递质和分子参数方面表现出更大的疗效。岩藻黄素是一种治疗自闭症的潜在药物，但需要进一步的研究，包括临床试验，以确定其对人类的有效性。

13. 在三级学术医疗中心静推丙戊酸钠与静脉注射的安全性比较

Safety of Intravenous Push Valproate Compared with Intravenous Piggyback at a Tertiary Academic Medical Center. Clin Drug Investig. 2024 Mar;44(3):175-181.

DOI: 10.1007/s40261-024-01349-z

Wang FY, McLaughlin KC, Schontz MJ, DeGrado JR, Dannemiller RE.

背景和目的：与静脉背负式注射 (IVPB) 相比，通过静推 (IVP) 给药丙戊酸钠的安全性数据有限。这项回顾性前后分析的目的在于比较 2022 年 3 月至 5 月通过 IVPB 给药和 2022 年 6 月至 8 月通过 IVP 给药的安全性。

方法：共纳入 890 例 IVPB 和 440 例 IVP 给药。该分析的主要终点是输注部位反应（浸润或静脉炎）的发生率。

结果：记录在案的静脉内 (IV) 部位反应的发生率表明 IVPB 和 IVP 给药队列之间的差异很小。根据 Naranjo 算法，所有 IVPB 和 IVP 输注部位反应均被归类为可能或可疑。其他安全性终点包括丙戊酸钠给药导致的心动过缓、低血压或镇静。观察到类似的安全性，包括丙戊酸钠相关的心动过缓、低血压和镇静事件。所有安全事件都被 Naranjo 算法进一步归类为可能或可疑。还收集了从药剂师验证到丙戊酸给药的时间。与 IVPB 队列相比，IVP 队列从药剂师医嘱验证到丙戊酸给药的平均时间明显更快。

结论：IVP 丙戊酸给药可能被认为是安全的，可在急性护理环境中获得更优化的临床和操作结果。

14. 丙戊酸盐在大鼠中没有肝功能障碍迹象的产氨作用：可能的原因和支持证据

Ammoniogenic Action of Valproate without Signs of Hepatic Dysfunction in Rats: Possible Causes and Supporting Evidence.

Biomolecules. 2024 Mar 19;14(3):370.

DOI: 10.3390/biom14030370

Alilova G, Tikhonova L, Montoliu C, Kosenko E.

背景：丙戊酸（VPA）是常用的抗癫痫药之一，一般认为耐受性良好。然而，在没有肝衰竭的情况下，VPA 神经系统不良反应相当普遍，这表明在 VPA 诱导的脑病发展机制中，涉及的不仅仅是暴露于高氨血症（HA）由肝功能不全引起的解毒。考虑到脑能量代谢受损与氨产生升高之间关系的重要性，并基于 VPA 干扰神经元氧化途径的能力，目前的研究旨在通过确定负责氨产生和中和的酶的活性来研究 VPA 对大鼠大脑的潜在区域产氨效应。

方法：大鼠单次腹腔注射 VPA (50、100、250、500 mg/kg)。注射后 30 分钟收集血浆、新皮层、小脑和海马体。在血浆中测量氨、尿素、天冬氨酸氨基转移酶（AST）和丙氨酸氨基转移酶（ALT）的水平。测量线粒体中谷氨酰胺酶和谷氨酸脱氢酶（GDH）的活性，以及从大鼠脑区分离的胞质组分中 AMP 脱氨酶（AMPD）、腺苷脱氨酶（ADA）和谷氨酰胺合成酶（GS）的活性。在线粒体和胞质部分测定氨、ALT 和 AST 值。结果：多剂量 VPA 治疗对氨、尿素或 ALT 和 AST 肝酶的血浆水平均无显著影响。仅在小脑的胞质溶胶中发现氨积累的显着剂量非依赖性增加，并且该大脑结构中的氨水平与 ADA 活性之间存在很强的相关性。观察到 AMPD 和 AST 活性显着降低，而 ALT 活性不受影响。在所有研究的大脑结构中，与对照组相比，只有最高 VPA 剂量（500 mg/kg）与 GS 活性显着降低相关。在所有研究的大脑结构的线粒体中，VPA 引起氨水平的剂量非依赖性增加，其中高浓度与 GDH 和 ALT 活性的增加呈强烈正相关，而谷氨酰胺酶活性保持不变，并且 AST 活性与所有研究的大脑结构的对照组相比显着降低。

结论：本研究强调了 VPA 的大鼠脑区特异性产氨作用，这可能在没有高氨血症的情况下表现出来。进一步的研究应该分析不同大脑区域的反应性在 VPA 处理的动物中如何变化，这些动物表现出能量代谢受损，导致氨生成增加。

15. 丙戊酸对戊四唑点燃大鼠癫痫发生相关脑结构中氨基酸、单胺和犬尿酸浓度的影响

The effect of valproate on the amino acids, monoamines, and kynurenic acid concentrations in brain structures involved in epileptogenesis in the pentylenetetrazol-kindled rats.

Pharmacol Rep. 2024 Mar 22.

DOI: 10.1007/s43440-024-00573-w

Wisłowska-Stanek A, Turzyńska D, Sobolewska A, Kołosowska K, Szyndler J, Skórzewska A, Maciejak P.

背景：本研究旨在评估丙戊酸钠(VPA)单次给药对戊四唑(PTZ)点燃大鼠癫痫发生相关脑结构中抑制性和兴奋性神经递质浓度的影响。

方法：以亚惊厥剂量(30 mg/kg, 每周 3 次)反复腹腔注射 PTZ 点燃成年雄性 Wistar 大鼠。由于点燃大鼠所需时间不同(18-22 次注射 PTZ), 在最后一次点燃大鼠后第 7 天给予 PTZ 加强剂量。然后将大鼠分为两组：急性给予静脉注射 VPA (400mg /kg)或生理盐。采用高压液相色谱法测定大鼠前额叶皮层、海马、杏仁核和纹状体中氨基酸、KYNA、单胺及其代谢物的浓度。

结果：单次给药 VPA 增加了 PTZ 点燃大鼠前额皮质、海马、杏仁核和纹状体中 γ -氨基丁酸(GABA)、色氨酸(5-HT)、5-羟基吲哚乙酸(5-HIAA)和 KYNA 浓度, 降低了天冬氨酸(ASP)水平。

结论：我们的研究表明, 单次给药 VPA 在 PTZ 点燃的大鼠中恢复了兴奋性(降低 ASP 水平)和抑制性神经传递(增加 GABA, KYNA 浓度)之间的适当平衡, 并影响前额皮质, 海马, 杏仁核和纹状体的 5-羟色胺能神经传递。

16. 自闭症谱系障碍小鼠的性别偏倚单细胞遗传景观

Sex-biased single-cell genetic landscape in mice with autism spectrum disorder

J Genet Genomics. 2024 Mar;51(3):338-351.

DOI: 10.1016/j.jgg.2023.08.012

Zhang Q, Wang Y, Tao J, Xia R, Zhang Y, Liu Z, Cheng J.

自闭症谱系障碍(ASD)是一种男性偏倚的异质神经发育障碍, 影响大约 1%-2%的人口。产前暴露于丙戊酸(VPA)是公认的 ASD 危险因素, 但在单细胞分辨率上, 丙戊酸诱发 ASD 的细胞和分子基础尚不清楚。在这里, 我们的目的是在单细胞转录组水平上比较雄性和雌性 ASD 产前小鼠海马的细胞和分子差异。超过 45,000 个细胞的转录组被分配到 12 种主要的细胞类型, 包括神经元、神经胶质细胞、血管细胞和免疫细胞。分析了产前 VPA 暴露后表达改变的细胞类型特异性基因, 发现神经元、脉络膜丛上皮细胞和小胶质细胞中差异表达基因(DEGs)最多。在小胶质细胞中, 男性和女性都发现了几种与炎症相关的通路, 包括 TNF、NF- κ B、TLR 和 MAPK 信号通路, 它们对诱导自闭症样行为很重要。此外, 我们注意到几个 X 连锁基因, 包括 Bex1, Bex3 和 Gria3, 都在男性特异性神经元 deg 中。这项开创性的研究描述了自闭症小鼠海马体中转录组的景观。性别差异的阐明可以为 ASD 的预防和治疗提供创新的策略。

17. 患有胎儿丙戊酸谱系障碍的年轻人的生活经历及其父母的观点：一项定性研究

The lived experience of young adults with Fetal Valproate Spectrum Disorder, and the perspective of their parents: A qualitative study.

Epilepsy Behav. 2024 Mar;152:109680.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109680

Khanom S, Astill D, Astill N, Cozens J, Mann B, Garratt J, Bromley RL.

背景：虽然研究已经调查了产前丙戊酸暴露对身体和神经发育的影响，但我们对正式诊断为胎儿丙戊酸谱系障碍(FVSD)的个体的了解，特别是在成年期的背景下，仍然有限。

目的:探讨 FVSD 在成年期的症状和挑战。

方法：30 人参与研究，包括 13 名年龄在 21 - 37 岁之间的年轻人，15 名母亲，2 名父亲。在所有病例中，丙戊酸都被用于治疗母体癫痫。使用半结构化访谈收集数据，并使用专题分析进行分析。

结果：确定了六大主题：1.健康与发展，2.就业，3.日常生活和独立，4.社交技能和人际关系，5.获得服务，6.对家庭的影响。患有 FVSD 的人面临着一系列身体、心理和发育挑战，这些挑战远远超出了童年，显著改变了他们及其家人的生命历程。随着 FVSD 患者年龄的增长，在获得就业、实现独立生活以及驾驭社交和浪漫关系方面的挑战变得越来越重要。尽管他们一直需要支持，但对患有 FVSD 的成人的服务要么有限，要么完全没有。提供了家庭关于优化支持系统的建议。

结论：本研究强调了与 FVSD 相关的终生身体、认知、情感、社会和行为症状。年轻人和他们的父母希望进一步研究这种情况，同时改善成年后的支持和保健服务。

18. 产前抗癫痫药物暴露与胎儿生长：北欧国家一项基于人群的队列研究

Prenatal exposure to antiseizure medications and fetal growth: a population-based cohort study from the Nordic countries.

Lancet Reg Health Eur. 2024 Feb 8;38:100849.

DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.100849

Christensen J, Zoega H, Leinonen MK, Gilhus NE, Gissler M, Igland J, Sun Y, Tomson T, Alvestad S, Bjørk MH, Dreier JW.

背景：限制胎儿生长的短期和长期后果引起了相当大的关注，产前暴露于不同的抗癫痫药物(ASM)如何影响胎儿生长仍不确定。

方法：这是一项基于人群的队列研究，研究对象是 1996 年至 2017 年在丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典出生的活产单胎儿童。产前暴露被定义为孕妇在怀孕期间服用国家处方登记的 ASM 处方，主要结局是小头畸形或出生时小于胎龄的调整优势比(aORs)。

研究发现：共有 4494918 名儿童(男性:51.3%，2306991/4494918)，其中母亲患有癫痫的儿童 38714 名(0.9%)。在总体人群中，产前单一治疗暴露于卡马西平(aOR: 1.25 (95% CI: 1.12-1.40))、普瑞巴林(aOR: 1.16 (95% CI: 1.02-1.31))、奥卡西平(aOR: 1.48 (95% CI: 1.28-1.71))、氯硝西洋(aOR: 1.27 (95% CI: 1.10-1.48))和托吡酯(aOR: 1.48 (95% CI: 1.18-1.85))与出生时小于胎龄的风险相关，卡马西平与小头症相关(aOR: 1.43 (95% CI: 1.17-1.75))。在癫痫母亲的孩子中，产前暴露于卡马西平(aOR: 1.27 (95% CI: 1.11-1.47))、奥卡西平(aOR: 1.42 (95% CI: 1.18-1.70))、氯硝西洋(aOR: 1.40 (95% CI: 1.03-1.89))和托吡酯(aOR: 1.86 (95% CI: 1.36-2.54))与出生时胎龄小有关;卡马西平，伴有小头畸形(aOR: 1.51 (95% CI: 1.17-1.95))。产前暴露于拉莫三嗪、丙戊酸、加巴喷丁、左乙拉西坦、苯巴比妥、乙酰唑胺、苯妥英、氯巴唑、普米酮、唑尼沙胺、维加巴丁、乙苏肟胺和拉科沙胺后，未发现胎龄小和小头

畸形的相关性，但暴露于拉莫三嗪、丙戊酸、加巴喷丁和左乙拉西坦的儿童数量很少。

结论：在总体人群和癫痫妇女的子女中，产前暴露于卡马西平、奥卡西平、氯硝西洋和托吡酯与胎龄小的出生风险增加有关，这表明产前暴露于这些药物与胎儿生长受限有关。

19. 环境富集对丙戊酸自闭症大鼠性行为以及学习和记忆过程的影响

Influence of environmental enrichment on sexual behavior and the process of learning and memory in a rat model of autism with valproic acid

Brain Res, 2024 Mar 15;1827:148738.

DOI: 10.1016/j.brainres.2023.148738

C Javik Dorantes-Barrios, Verónica Reyes-Meza, Josué A Camacho-Candia, James G Pfaus, Oscar González-Flores

自闭症谱系障碍（ASD）是一种具有严重行为后果且没有特定治疗的精神疾病。它的病因是多因素的，因为它是由遗传和环境因素的复杂相互作用引起的。在大鼠中，产前暴露于抗癫痫药物丙戊酸（VPA）与后代自闭症样行为的风险增加有关，包括社交行为缺陷、重复行为增加和认知障碍。此外，VPA 治疗的大鼠表现出改变的社会性行为。然而，在 VPA 治疗的大鼠中，这些生殖过程改变的机制尚不完全清楚。有趣的是，VPA 自闭症模型中的一些异常行为可以通过环境富集（EE）得到改善。在本研究中，我们检查了 EE 对雄性大鼠记忆表现和性行为的影响。我们发现，在出生后第 90 天，EE 减少了对照组和 VPA 治疗组在莫里斯水迷宫中找到隐藏平台所需的时间。在 PND 100 上，产前暴露于 VPA 减少了物体识别测试中的总探索时间。在 PND 110 上，EE 减少了 VPA 治疗的雄性大鼠的安装和潜伏期并增加了射精频率。这些结果表明，环境刺激显著影响 VPA 治疗的雄性大鼠性行为的发生，EE 可能是改善自闭症啮齿动物模型中各种行为缺陷的潜在工具。

20. 三级护理中心住院患者严重皮肤药物不良反应的评估：一项横断面研究

Evaluation of severe adverse cutaneous drug reactions in patients admitted to tertiary care center: A cross-sectional study

Health Sci Rep. 2024 Mar 13;7(3):e1969.

DOI: 10.1002/hsr2.1969

Moshayedi MA, Asilian A, Mokhtari F

背景和目的：皮肤药物不良反应（ACDR）很常见，可能危及生命，同时也会阻碍患者对药物的依从性。鉴于 ACDR 模式和患病率的区域差异，研究伊朗 ACDR 患者的流行病学以及临床和结局模式非常重要。

方法：这项关于 ACDR 的横断面研究是在伊朗伊斯法罕市一家转诊大学医院的住院患者中进行的。患者的人口统计学、临床信息和结局，包括年龄、性别、既往史、用药史、嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应（DRESS）诊断、Steven-Johnson 综合征（SJS）诊断、毒性表皮坏死（TEN）诊断、治疗方案（类固醇或静脉注射免疫球蛋白 [IVIG]）和结果信息，包括重症监护要求、严重医疗并发症或死亡，均来自医疗记录。

结果：共纳入 195 例患者，平均年龄为 40 岁，其中 61%为女性。卡马西平、拉莫三嗪、丙戊酸钠和苯妥英钠是最常报告的药物。并发症发生率为 45%，其中 DRESS、SJS 和 TEN 的诊断率分别为 26%、47% 和 19%。分别有 81%和 19%的人使用类固醇和 IVIG 进行治疗。在患者中，15%需要重症监护，5%死亡。TEN、高龄和基线心脏病的诊断是死亡率的预测因素。SJS 患者更年轻，更可能是男性，他们更容易出现眼部并发症。另一方面，诊断为 TEN 的患者更有可能接受 IVIG 和重症监护，并且死亡率更高。

结论：我们的研究提供了对伊朗 ACDR 患者的人口统计学和临床模式的洞察。这将有助于预测患者的并发症发生率、治疗和结果，从而做出正确的管理决策。

21. 丙戊酸盐诱导的高氨血症、抗精神病药敏感性和小脑萎缩——双相情感障碍治疗中的临床难题

Valproate-induced hyperammonemia, neuroleptic sensitivity, and cerebellar atrophy-A clinical conundrum in the management of bipolar disorder

Bipolar Disord. 2024 Mar;26(2):200-203

DOI: 10.1111/bdi.13403

Shetty SS, AnnajiGowda HH, Dahale AB

目的：双相情感障碍（BD）的治疗涉及复杂性，尤其是当患者对各种精神药物和合并症具有显著敏感性时。以下案例旨在概括和讨论其中的一些情况。

病例：病例 1：一名患有智力发育障碍和 BD 的 36 岁男性在丙戊酸给药后出现紧张症、癫痫发作和高氨血症。治疗包括电休克疗法（ECT）和量身定制的药物治疗方案，最终导致稳定。病例 2：一名 63 岁男性，长期 BD，最近表现出对锂和丙戊酸钠的耐药性，并伴有特发性震颤和小脑萎缩。多项药物试验导致了副作用，需要 ECT 来改善症状，然后仔细调整维持方案。

结论：药物副作用可能给 BD 的治疗带来重大挑战。在这种情况下，ECT 可以证明是有价值的。迫切需要开发更安全的治疗替代方案，特别是考虑到社会的逐渐老龄化。

咪达唑仑

1. 成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠在急性有机磷中毒和咪达唑仑（含或不含别孕酮）暴露后治疗后的心血管反应

Cardiovascular responses of adult male Sprague-Dawley rats following acute organophosphate intoxication and post-exposure treatment with midazolam with or without allopregnanolone.

Arch Toxicol. 2024 Apr;98(4):1177-1189.

DOI: 10.1007/s00204-023-03679-x.

Pan S, Bruun DA, Lein PJ, Chen CY.

最近的实验证据表明，咪达唑仑和别孕酮联合治疗在终止急性有机磷（OP）中毒引发的癫痫发作方面比单独使用咪达唑仑更有效。然而，有人担心咪达唑仑和别孕酮联合使用会增加不良心血管事件的风险。为了解决这个问题，我们使用遥测设备记录了被二异丙基氟磷酸盐（DFP）急性中毒的成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠的心血管反应。给动物施用 DFP（4mg / kg, sc），然后立即施用阿托品（2mg / kg, im）和 2-PAM（25mg / kg, im）。在暴露后 40 分钟，一部分动物接受咪达唑仑（0.65mg / kg, im）；在 50 分钟时，这些大鼠接受第二剂咪达唑仑或别孕酮（12mg / kg, IM）。DFP 显著增加血压 ~ 80 mmHg，脉压增加 ~ 34 mmHg，在 12 分钟内达到峰值。DFP 还使核心温度升高 ~ 3.5 °C，心率增加 ~ 250 次/分，在 ~ 2 小时达到峰值。心率变异性（HRV）是自主神经功能的指标，降低了 ~ 80%。所有急性（暴露后 15 分钟内）和三分之二的延迟（暴露后数小时）死亡都与心血管衰竭后 10 分钟内的非心室心脏事件相关，这表明应密切监测 OP 中毒患者的非心室事件。与未经治疗的 DFP 中毒存活的大鼠相比，咪达唑仑显著改善了心血管参数和 HRV 的恢复，这种效果通过别孕酮增强。这些数据表明，咪达唑仑改善了心血管和自主神经功能的恢复，并且咪达唑仑和别孕酮的联合治疗可能比单独使用咪达唑仑更好。

2. 评估细胞色素 P450 3A4 残基 Phe108 在咪达唑仑代谢变构效应中的作用

Assessing the role of residue Phe108 of cytochrome P450 3A4 in allosteric effects of midazolam metabolism.

Phys Chem Chem Phys. 2024 Mar 13;26(11):8807-8814.

DOI: 10.1039/d3cp05270b.

Fu T, Zhang H, Zheng Q.

细胞色素 P450 3A4（CYP3A4）在临床使用中参与的药物代谢比任何其他外源性代谢酶都多。CYP3A4 介导的药物代谢通常由底物浓度（同向性变构）和其他药物（异向性变构）进行变构调节，表现出不寻常的动力学特征和区域特异性代谢。最近的研究表明，CYP3A4 的残基 Phe108（F108）可能在药物代谢中起重要作用。在这项工作中，将残基突变与良好的元动力学模拟相结合，以评估 F108 在咪达唑仑代谢变构效应中的重要性。通过比较野生型和突变系统的模拟结果，我们发现 F108 侧链与咪达唑仑之间的 π - π 相互作用和空

间效应有利于底物在活性位点的稳定结合。F108 在底物结合模式的转变中也起着重要作用，主要通过和底物的多个芳香环形成 π - π 相互作用来诱导底物结合模式的转变。此外，F108 的侧链与 2a 和 2f 通道的半径和深度密切相关，F108 可能通过影响底物进入 CYP3A4 活性位点或产物从活性位点出口的途径、取向或时间来进一步调节药物代谢。综上所述，F108 通过影响 CYP3A4 的底物结合稳定性、结合模式转变和通道特性来影响药物代谢和调节机制。我们的研究结果可以促进对 CYP3A4 介导的药物代谢中复杂变构机制的理解，并可用于药物开发和疾病治疗。

3. 在接受诊断性支气管镜检查的老年患者中，推注瑞马唑仑优于咪达唑仑进行深度镇静：一项随机、双盲、对照试验

Bolus administration of remimazolam was superior to midazolam for deep sedation in elderly patients undergoing diagnostic bronchoscopy: A randomized, double-blind, controlled trial.

Medicine (Baltimore). 2024 Mar 22;103(12):e37215.

DOI: 10.1097/MD.00000000000037215.

Wu Q, Xu R, Zhou X, Wang L, Sheng C, Ding M, Cao Y.

背景：迄今为止，在软式支气管镜检查期间使用药物镇静剂尚无标准化做法，特别是对于老年患者。这项探索性研究旨在评估瑞马唑仑在接受诊断性软支气管镜检查（DFB）的老年患者中单次诱导剂量进行深度镇静的疗效和安全性，并与常用镇静剂咪达唑仑进行比较。

方法：共有 100 名老年患者（年龄范围 65-80 岁；美国麻醉医师协会身体状况 I-III）接受 DFB 根据用于诱导的镇静剂随机分为 2 组：瑞马唑仑组和咪达唑仑组。分别通过静脉推注瑞马唑仑（0.135 mg/kg）或咪达唑仑（0.045 mg/kg）开始镇静诱导，两组均与高剂量阿芬太尼（18 μ g/kg）联合使用，并补充高流量鼻插管（HFNC）供氧，流速为 45 L/min。如果未达到目标镇静深度，丙泊酚将被滴定作为救助。主要结局是诱导期间单次诱导剂量镇静以达到目标深度的成功率（Ramsay 镇静评分 [RSS] = 4），术中生命体征变化、术后随访情况和支气管镜检查后不良事件的发生率被评估为次要结局。

结果：瑞马唑仑组镇静成功率显著高于咪达唑仑组（65.2% vs 39.6%， $P = .013$ ），而与咪达唑仑组相比，瑞马唑仑组术后 6 小时内额外睡眠的发生率较低（10.9% vs 31.3%， $P = .016$ ）。两组在血流动力学波动、低氧血症发生率、术后咳嗽反应、术后召回、复查意愿和其他支气管镜检查后不良事件方面均无统计学差异。

结论：与咪达唑仑相比，瑞马唑仑的推注给药在接受 DFB 的老年患者中具有优势，在镇静成功率更高，术后 6 小时内额外睡眠的发生率更低，尽管两组的安全性均良好。

4. 小儿磁共振成像中的联合镇静：确定鼻内右美托咪定联合口服咪达唑仑的中位有效剂量

Combined sedation in pediatric magnetic resonance imaging: determination of median effective dose of intranasal dexmedetomidine combined with oral midazolam.

BMC Anesthesiol. 2024 Mar 23;24(1):112.

DOI: 10.1186/s12871-024-02493-x.

Xie H, Zhao J, Tu H, Wang W, Hu Y.

背景：鼻内右美托咪定联合口服咪达唑仑镇静剂用于儿童磁共振成像（MRI）检查的确切中位有效剂量（ED50）尚不清楚，本研究的目的是确定其组合的 ED50。

方法：这是一项前瞻性剂量探索研究。2023 年 2 月至 2023 年 4 月，共计 53 例 2 个月至 6 岁儿童进行 MRI 检查，随机分为 D 组（测定鼻内右美托咪定的 ED50）和 M 组（测定口服咪达唑仑的 ED50）。按改良的 Dixon's Up-and-down 法调整右美托咪定和咪达唑仑的用量，采用概率回归法计算 ED50。

结果：鼻内右美托咪定与 $0.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 合用时的 ED50 口服咪达唑仑为 $0.39\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [95% 置信区间 (CI) 0.30 至 $0.46\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$]，与与 $1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 鼻内右美托咪定合用时口服咪达唑仑的 ED50 为 $0.17\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (95% CI 0.01 至 $0.29\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) D 组成功镇静的儿童镇静起效时间长于 M 组 ($30.0[25.0,38.0]$ vs $19.5[15.0,35.0]$ 分钟, $P < 0.05$)。除一例烦躁不安外，在用药后 24 小时内未观察到其他不良反应。

结论：这种药物联合镇静方案似乎适用于计划进行 MRI 检查的儿童，为指导儿童镇静药物的临床使用提供了更精确的方法。

托吡酯

1. 产前托吡酯、丙戊酸钠或拉莫三嗪暴露后患自闭症的风险

Risk of Autism after Prenatal Topiramate, Valproate, or Lamotrigine Exposure

N Engl J Med. 2024 Mar 21;390(12):1069-1079.

DOI: 10.1056/NEJMoa2309359.

Sonia Hernández-Díaz, Loreen Straub, Brian T Bateman, Yanmin Zhu, Helen Mogun, Katherine L Wisner, Kathryn J Gray, Barry Lester, Christopher J McDougle, Elyse DiCesare, Page B Pennell, Krista F Huybrechts

背景：母亲在怀孕期间使用丙戊酸钠与儿童神经发育障碍的风险增加有关。尽管大多数关于其他抗惊厥药物的研究并未显示这些疾病的风险增加，但关于与母亲使用托吡酯相关的自闭症谱系障碍风险的数据有限且相互矛盾。

方法：我们在美国的两个医疗保健利用数据库中确定了一个基于人群的孕妇及其子女队列，数据从 2000 年到 2020 年。特定抗惊厥药物的暴露情况是根据从妊娠第 19 周到分娩的处方填充来定义的。将妊娠后半期接触托吡酯的儿童与怀孕期间未接触任何抗惊厥药物的儿童进行自闭症谱系障碍风险的比较。丙戊酸钠作为阳性对照，拉莫三嗪作为阴性对照。

结果：未接触抗癫痫药物的全部儿童（4,199,796 名儿童）在 8 岁时自闭症谱系障碍的估计累积发病率为 1.9%。由于限制在癫痫母亲所生的孩子中，未接触抗惊厥药物的发生率为 4.2%（8815 名儿童），暴露于托吡酯的发生率为 6.2%（1030 名儿童），暴露于丙戊酸盐的发生率为 10.5%（800 名儿童），暴露于拉莫三嗪的发生率为 4.1%（4205 名儿童）。与未暴露于抗惊厥药物相比，暴露于托吡酯的倾向评分调整风险比分别为 0.96（95%置信区间[CI]，0.56 至 1.65），暴露于丙戊酸盐的倾向评分调整为 2.67（95%CI，1.69 至 4.20），暴露于拉莫三嗪的风险比为 1.00（95%CI，0.69 至 1.46）。

结论：与一般人群相比，产前暴露于所研究的抗癫痫药物的儿童中自闭症谱系障碍的发病率更高。然而，在调整适应症和其他混杂因素后，托吡酯和拉莫三嗪的相关性显著减弱，而丙戊酸钠的风险仍然增加。

2. 托吡酯禁止用于患有特发性全身性癫痫的育龄妇女：有效性是否能抵消致畸风险？

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

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):e27-e34.

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有生育能力的癫痫女性开具托吡酯 (TPM) 处方, 因为越来越多的证据表明在怀孕期间使用托吡酯 (TPM) 会带来致畸和神经发育风险。然而, 目前尚不清楚 TPM 在该人群中的使用是否可以在一定程度上得到其高有效性的支持。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) 作为一线抗癫痫药物在特发性全身性癫痫 (IGE) 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%) 接受了 TPM, 312 名 (92.9%) 接受了 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退出治疗的风险显着更高, 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 的低趋势, 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该人群中使用 TPM。

3. 托吡酯在减少儿童第二代抗精神病药物相关体重增加方面的疗效: 系统评价和荟萃分析

Efficacy of topiramate in reducing second-generation antipsychotic-associated weight gain among children: A systematic review and meta-analysis

Diabetes Obes Metab. 2024 Mar 13.

DOI: 10.1111/dom.15543.

Gabriel P A Costa, Vitor R Y Moraes, Beatriz R Assunção, Nora Burns, Sobia Laique, Shreya Sengupta, Akhil Anand, Julio C Nunes

目标: 进行系统评价和荟萃分析, 目的是综合关于托吡酯作为辅助治疗减少 4-18 岁儿童第二代抗精神病药 (SGA) 相关体重增加的疗效和安全性的现有数据。

方法: 我们对 PubMed、Embase、PsychNet 和 Web of Science 从成立之日起至 2024 年 2 月 12 日进行了全面检索, 包括比较 SGA 治疗联合和不联合托吡酯治疗儿童的随机对照试验。主要结局是体重和体重指数 (BMI) 的变化。异质性评估 2 统计学。

结果: 本系统综述纳入了 5 项随机试验, 共涉及 139 名受试者 (43.9%为女性;平均[SD]年龄 11.9 岁[3.5]岁)。其中四项试验被纳入 meta 分析, 包括 116 名受试者。我们发现托吡酯在减少 SGA 相关体重增加方面均显著有效, 平均差异为 -2.80kg (95%置信区间[CI]-5.28 至 -0.31;p = 0.037, I²= 86.7%), 标准化平均差 (SMD) 为 -1.33 (95% CI [-2.14, -0.51];p = 0.014, I²= 31.7%), 与安慰剂相比, 降低 BMI 变化 (SMD -1.90,95% CI -3.09 至 -0.70;p = 0.02, I²= 0%)。托吡酯组的镇静风险低于安慰剂组 (比值比 0.19,95% CI 0.11-0.32;p < 0.01, I²= 0%)。在辍学、任何其他副作用和代谢参数 (如甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和葡萄糖) 方面没有发现显着差异。纳入的研究均未报告对认知副作用的评估。

结论: 这项荟萃分析表明, 托吡酯是缓解儿童 SGA 相关体重增加的有效且安全的选择。

4. 咖啡因在戊烯四唑诱导的癫痫发作模型中降低斑马鱼幼虫的托吡酯水平

Caffeine Decreases Topiramate Levels in Zebrafish Larvae in a Pentylentetrazol-Induced Seizure Model

Int J Mol Sci. 2024 Mar 14;25(6):3309.

DOI: 10.3390/ijms25063309.

Adrian Bartoszek, Agata Sumara, Anna Kozub-Pędrak, Alicja Trzpił, Anna Stachniuk, Emilia Fornal

癫痫是第二普遍的神经系统疾病，其特征是癫痫发作导致神经生物学和行为障碍。生物碱咖啡因（CAF）天然存在于咖啡豆或茶叶中，是最普遍的全球兴奋剂。据观察，咖啡因会影响癫痫发作和抗癫痫药物的疗效，对托吡酯（TPM）有显著影响。本研究旨在探讨 CAF 对 PTZ 诱导的癫痫发作模型中斑马鱼幼虫 TPM 抗惊厥作用的影响，同时通过基于超高效液相色谱和随后的质谱检测的复杂分析方法确定 TPM 浓度。将受精后四天的斑马鱼幼虫用不同剂量的 TPM 或 CAF + TPM 的组合孵育 18 小时，然后评估运动活性。通过引入 PTZ 溶液以达到 20 mM 的最终浓度来诱导癫痫发作。利用液相色谱-质谱（LC-MS/MS）对幼虫 TPM 水平进行定量。与单独使用 TPM 相比，CAF 与 TPM 共同给药（特别是在较高剂量下）导致幼虫的平均运动活动降低。此外，在所有研究剂量下，CAF 都降低了幼虫中的 TPM 水平。总之，这些发现为 CAF 和 TPM 之间的相互作用提供了新的视角，揭示了以前未探索的方面。除非另有证明，否则 CAF 消费在帮助控制癫痫发作方面的潜在影响表明，未来的研究和临床实践值得考虑。

5. 妊娠和分娩期间布瓦西坦和托吡酯血清水平：病例报告和文献综述

Brivaracetam and topiramate serum levels during pregnancy and delivery: a case report and a review of literature

Neurol Res Pract. 2024 Mar 21;6(1):17.

DOI: 10.1186/s42466-024-00312-9.

Wiebke Hahn, Leona Möller, Katja Menzler, Tobias Poeplau, Uwe Wagner, Susanne Knake

背景：观察到越来越多的新型抗癫痫药物（ASM）的使用，例如 SV2A 配体布瓦西坦。然而，关于妊娠期新型抗惊厥药物和治疗药物监测的数据很少。

方法：对一名 34 岁重度耐药性癫痫女性患者在妊娠、分娩和分娩时脐带血中对布瓦西坦（BRV）和托吡酯（TPM）血清水平进行治疗药物监测。

结果：怀孕期间，布瓦西坦和托吡酯的血清水平保持稳定。在怀孕第 39 周时，患者生下了一个健康的女儿。最后一次摄入 ASM 后 1.5 小时，BRV 在脐带血中测得的渗透率降低 45%，TPM 降低 35%。

结论：虽然托吡酯的药代动力学是众所周知的，并且只有在特殊情况下才能在怀孕期间使用，但很少有关于妊娠期新型 ASM 的研究，例如布瓦西坦。根据我们的结果和其他怀孕期间使用 BRV 的病例报告，有必要进一步研究以确认其在怀孕期间的药代动力学和安全性。

6. 胎儿暴露于托吡酯的风险

Risks of Fetal Exposure to Topiramate

N Engl J Med. 2024 Mar 21;390(12):1141-1142.

DOI: 10.1056/NEJMe2401164.

Kimford J Meador

背景：观察到越来越多的新型抗癫痫药物（ASM）的使用，例如 SV2A 配体布瓦西坦。然而，关于妊娠期新型抗惊厥药物和治疗药物监测的数据很少。

方法：对一名 34 岁重度耐药性癫痫女性患者在妊娠、分娩和分娩时脐带血中对布瓦西坦（BRV）和托吡酯（TPM）血清水平进行治疗药物监测。

结果：怀孕期间，布瓦西坦和托吡酯的血清水平保持稳定。在怀孕第 39 周时，患者生下了一个健康的女儿。最后一次摄入 ASM 后 1.5 小时，BRV 在脐带血中测得的渗透率降低 45%，TPM 降低 35%。

结论：虽然托吡酯的药代动力学是众所周知的，并且只有在特殊情况下才能在怀孕期间使用，但很少有关于妊娠期新型 ASM 的研究，例如布瓦西坦。根据我们的结果和其他怀孕期间使用 BRV 的病例报告，有必要进一步研究以确认其在怀孕期间的药代动力学和安全性。

拉莫三嗪

1. 长期低剂量拉莫三嗪治疗阵发性运动机能性运动障碍：一项为期两年的儿童认知功能调查

Long-term low-dose lamotrigine for paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a two-year investigation of cognitive function in children

Front Psychiatry. 2024 Mar 11;15:1368289.

DOI: 10.3389/fpsy.2024.1368289.

Dong-Dong You, Yu-Mei Huang, Xiao-Yu Wang, Wei Li, Feng Li

目的：虽然低剂量拉莫三嗪已显示出有效治疗儿科人群的阵发性运动机能运动障碍（PKD），但长期使用的认知后果尚未完全阐明。本研究旨在评估儿童拉莫三嗪治疗两年后认知功能的演变以及注意力缺陷和多动障碍（ADHD）症状的改善。

方法：这项调查采用了开放标签、非对照试验设计。在 2008 年 1 月至 2021 年 12 月期间，31 名年龄在 6.5 至 14.1 岁之间的参与者在接受 PKD 的新诊断后入组，这是 Bruno 在 2004 年制定的临床诊断标准所定义的。使用全外显子组测序（WES）和所有受试者的拷贝数变异（CNV）的生物信息学分析，对 PRRT2 变异和 16p11.2 微缺失进行全面评估。诊断后，参与者立即开始使用低剂量拉莫三嗪治疗。在基线和 2 年后使用韦氏儿童智力量表（WISC-CR）评估认知功能，专家根据 DSM-IV ADHD 诊断标准和 ADHD 评定量表-IV（ADHD-RS-IV）同时评估 ADHD 诊断和症状严重程度。

结果：最初，31 例患者中有 12 例（38.7%）表现为共病 ADHD。患有 ADHD 的 PKD 患者（ 30.75 ± 12.88 个月）的治疗开始潜伏期明显长于无 ADHD 患者（ 11.66 ± 9.08 个月）， $t = 4.856$ ， $p < 0.001$ 。值得注意的是，与潜伏期较短的患者相比，潜伏期超过 2 年的患者出现共病 ADHD 的风险更高（ $OR = 4.671$ ， $P = 0.015$ ）。在队列中，有 25 名患者见证了临床试验的完成。这些个体在 2 年标记处的 WISC-CR 评分相对于 FSIQ（基线平均值： 108.72 ± 10.45 vs 24 个月： 110.56 ± 10.03 ， $p = 0.001$ ）、VIQ（基线平均值： 109.44 ± 11.15 vs 24 个月： 110.80 ± 10.44 ， $p = 0.028$ ）和 PIQ 域（基线平均值： 106.52 ± 9.74 vs 24 个月： 108.24 ± 9.38 ， $p = 0.012$ ）。同时，与基线（ $p < 0.001$ ）相比，2 年时 ADHD 注意力不集中显著缓解，平均总分量表分数从 9.04 ± 4.99 下降到 6.24 ± 4.05 。

结论：儿童未经治疗的 PKD 持续时间延长可能会增加 ADHD 合并症的风险。值得注意的是，在为期 2 年的拉莫三嗪治疗方案后，在认知测试结果和 ADHD 症状学方面都观察到增强。

2. 基于单一模板的表面分子印迹聚合物膜的制备及其在苯妥英钠、苯巴比妥和拉莫三嗪分离提取中的应用

Fabrication of a surface molecularly imprinted polymer membrane based on a single template and its application in the separation and extraction of phenytoin, phenobarbital and lamotrigine

RSC Adv. 2024 Mar 11;14(12):8353-8365.

DOI: 10.1039/d4ra00294f.

Yan-Lin Zhao, Yu-Xin You, Yu-Lang Chen, Ying Zhang, Yan Du, Dao-Quan Tang

以聚偏二氟乙烯 (PVDF) 为载体, 苯妥英钠 (PHT) 为单模板, 甲基丙烯酸为功能团单体, 乙二醇二甲基丙烯酸酯为交联试剂, 偶氮二异丁腈为引发剂, 乙腈-二甲基甲酰胺 (1 : 1.5, v/v) 为孔隙剂, 制备了一种创新的分子印迹聚合物膜 (MIPM)。通过扫描电子显微镜、傅里叶变换红外光谱、Brunauer-Emmett-Teller 测量和 X 射线光电子能谱对这些材料进行了表征。通过等温吸附、动力学吸附、选择性吸附、吸附-脱附、可重复性和制备重现性等一系列实验对其吸附性能进行了评价。此外, 通过研究 MIPMs 在甲醇、生理盐水 (NS)、磷酸盐缓冲溶液 (PBS) 和血浆等不同基质中对 PHT、苯巴比妥 (PHB) 和拉莫三嗪 (LTG) 的提取回收率, 探索了该应用。结果表明, 成功构建了具有粗糙和多孔表面的 MIPM, 具有良好的制备重现性、可重复性和选择性。MIPMs 对 PHT、PHB 和 LTG 的吸附能力分别为 2.312、2.485 和 2.303 mg g⁻¹, 而其对应的印记因子分别为 8.538、12.122 和 4.562。MIPMs 在室温下 20 min 内达到吸附平衡, 无需搅拌或超声波处理。MIPMs 在甲醇、NS 和 PBS 中对 PHT、PHB 或 LTG 的提取回收率均在 80% 以上, RSD% 值小于 3.64。在血浆中, PHT 和 PHB 的 MIPMs 提取回收率大于 80%, RSD% 值小于 2.41, 而 LTG 的 MIPMs 提取回收率大于 65%, RSD% 值小于 0.99。结果表明, MIPMs 的制备方法简单、稳定、可靠, 所制备的 MIPMs 具有优异的性能, 可满足 PHT、PHB 和 LTG 在不同基质中的提取应用。

3. 基于二氧化钛的织物相吸附萃取方法, 使用高效液相色谱-光电二极管阵列检测法测定尿液样品中的抗癫痫药物、左乙拉西坦和拉莫三嗪

Titania-based fabric phase sorptive extraction approach for the determination of antiepileptic drugs, levetiracetam and lamotrigine in urine samples using high-performance liquid chromatography-photo diode array detection

J Chromatogr A. 2024 Mar 29;1719:464737.

DOI: 10.1016/j.chroma.2024.464737.

Songül Ulusoy, Halil İbrahim Ulusoy, Marcello Locatelli, Abuzar Kabir

开发了一种新的基于织物相吸附萃取 (FPSE) 的分离富集方法, 用于灵敏测定左乙拉西坦 (LEV) 和拉莫三嗪 (LTG) 两种抗癫痫药物分子。在 FPSE 之后, 使用配备光电二极管阵列检测器 (HPLC-PDA) 的高效液相色谱法对这些药物分子进行分析。使用苯基己基色谱柱, 在等度条件动相由 pH 3.0 缓冲液-乙腈 (77: 23 v: v) 组成, 进行 HPLC 分析。对影响分离富集过程的所有参数进行逐步研究和优化。所开发方法的线性工作范围在 10.0-1000.0 ng mL 范围内计算-1 对于两种药物分子 (LEV 和 LTG)。该方法的检测限 (LOD) 计算为 2.72 和 3.64 ng mL⁻¹ 分别。所开发方法的相对标准偏差 (%RSD) 值作为精度指标在 4.0 和 7.3 之间变化。优化 FPSE 方法的准确性通过使用加标样品的回收率测试确定, 结果评估范围为 94.6% 至 106.3%。这是溶胶-凝胶聚己内酯-聚二甲基硅氧烷-聚己内酯 (Ti-PCAP-PDMS-PCAP) 基 FPSE 膜在抗癫痫药物分子测定中的首次应用。

4. 妊娠期拉莫三嗪单药治疗的剂量监测：目前癫痫孕妇是否得到最佳管理？系统评价

Dose Monitoring of Lamotrigine Monotherapy in Pregnancy: Are Pregnant Women with Epilepsy Currently Optimally Managed? A Systematic Review

Ther Drug Monit. 2024 Apr 1;46(2):181-194.

DOI: 10.1097/FTD.0000000000001186.

Yeonkyung Goo, Anne Marijn der Nederlanden, Andrew Bleasel, Jan-Willem Alffenaar, Hannah Yejin Kim

背景：拉莫三嗪单药治疗是孕妇癫痫的一线治疗药物。然而，妊娠期间药代动力学的改变会导致药物水平欠佳和癫痫发作风险增加。本系统综述旨在评估拉莫三嗪单药治疗癫痫孕妇的当前治疗药物监测（TDM）策略，并为监测和剂量调整提供指导。

方法：使用 Ovid-MEDLINE、Ovid-EMBASE 和 Ovid-Cochrane 对照试验中心注册库进行系统检索。如果有关于拉莫三嗪剂量、浓度、TDM 策略、疗效或安全性的数据，则纳入研究。

结果：分析了 11 项研究，揭示了选择性报告 TDM 策略的结局异质性；然而，观察到明显的相似之处。在怀孕期间每 1-3 个月采集一次血样，以维持孕前基线药物水平。拉莫三嗪的表观清除率和相对清除率在妊娠期增加，特别是在妊娠中期和晚期，与癫痫发作频率增加和所需剂量调整的时期相吻合。关于剂量调整的细节有限。一些研究建议使用与目标浓度的比率阈值来预测癫痫发作风险的增加。新生儿不良结局与拉莫三嗪剂量或血清浓度之间没有明显的相关性。产后产妇不良反应的报道很少，证实了产后经验性减量的必要性。

结论：需要进一步的研究来建立涵盖 TDM 所有方面的循证标准化方案。早期干预，如妊娠期间的经验剂量增加和产后逐渐减量，以及从孕前到产后的常规监测，可以增强癫痫发作的控制，降低母亲和未出生婴儿发生突破性癫痫发作的风险。

5. 与拉莫三嗪和左乙拉西坦双重治疗相关的中毒性视神经病变

Toxic optic neuropathy associated with lamotrigine and levetiracetam dual therapy

BMJ Case Rep. 2024 Mar 27;17(3):e256961.

DOI: 10.1136/bcr-2023-256961.

Munazzah Chou, Lily Lai, Magella Neveu, Ailsa Ritchie

我们报告了一名接受拉莫三嗪和左乙拉西坦治疗的早期青春期男性的病例，该患者有 1 个月的进行性、双侧、无痛视力丧失史，在停用拉莫三嗪后消退。据我们所知，我们提出了第一例与中毒性视神经病变相关的拉莫三嗪和左乙拉西坦双重治疗的病例，并得到电生理学和光学相干断层扫描（OCT）变化的支持。电生理学结果与视网膜神经节细胞功能障碍一致，双侧视神经受累。黄斑 OCT 显示双侧所有内象限的视网膜神经节细胞轻度丢失。该病例强调了向接受拉莫三嗪和左乙拉西坦治疗的癫痫患者询问视力问题并考虑早期减少剂量或

停止治疗的重要性。

生酮饮食

1. 肥胖和肥胖相关的甲状腺功能障碍：极低热量生酮饮食（VLCKD）有什么潜在作用吗？

Obesity and Obesity-Related Thyroid Dysfunction: Any Potential Role for the Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD)?
Curr Nutr Rep. 2024 Mar 25.

DOI: 10.1007/s13668-024-00528-w.

Sebastián Pablo Chapela, Alison Simancas-Racines, Florencia Ceriani, Andrés Luciano Nicolas Martinuzz, María Paula Russo, Ana Karina Zambrano, Daniel Simancas-Racines, Ludovica Verde, Giovanna Muscogiuri, Christos S Katsanos, Evelyn Frias-Toral, Luigi Barrea

审查目的：本综述旨在深入探讨极低热量生酮饮食（VLCKD）、肥胖和肥胖相关甲状腺功能障碍之间关联的不同方面。

近期发现：VLCKD 作为一种非药物治疗某些慢性病的策略，在世界范围内越来越受欢迎。它最初用于治疗癫痫，已被证明可有效控制体重增加和解决各种病理生理状况。研究表明，低热量、高脂肪的饮食会影响甲状腺激素水平。体重减轻也会影响甲状腺激素水平。研究表明，长期使用 VLCKD 治疗难治性癫痫可能与甲状腺功能减退症的发展有关，其效果在各种人群中可见。特别是，VLCKD 后肥胖的女性往往 T3 水平降低。我们建议进一步研究，以揭示将 VLCKD 与肥胖和肥胖相关的甲状腺功能障碍联系起来的潜在机制。

2. 营养酮症治疗雌性 C57BL / 6J 小鼠的酒精戒断症状

Nutritional ketosis as treatment for alcohol withdrawal symptoms in female C57BL/6J mice

Sci Rep. 2024 Mar 1;14(1):5092.

DOI: 10.1038/s41598-024-55310-3.

Simone Tonetto, Pia Weikop, Morgan Thomsen

在急性和长期饮酒时，大脑会经历与醋酸盐代谢增加和葡萄糖代谢减少相关的代谢转变，这种转变在禁欲期间持续存在，推测会导致大脑中的能量消耗。本研究评估了生酮治疗在长期酒精戒断期间挽救精神和神经化学改变的疗效。雌性小鼠间歇性地暴露于酒精蒸气或空气中三周，在此期间，小鼠被引入生酮饮食（KD），补充酮酯（KE）的对照饮食或保持对照饮食（CD）。在四周内评估戒断症状，然后使用几种行为和生化测试再次暴露。喂食 CD 的酒精暴露小鼠表现出长期的抑郁样症状，通过糖精偏好和尾巴悬吊来衡量，以及海马中去甲肾上腺素水平和血清素周转率降低。KD 和 KE 都挽救了长达三周的禁欲缺乏症。川崎病小鼠在尾部悬吊试验中表现出更高的首次不动潜伏期，以及较低的血浆胆固醇水平。我们的研究结果表明，营养酮症在改善小鼠酒精戒断症状方面具有可喜的效果。与 KE 相比，川崎病似乎能更好地挽救这些症状。

3. 评估为期一周的生酮饮食对脑糖酵解代谢和锂毛果芸香碱大鼠癫痫持续状态阶段的影响

Assessment of a one-week ketogenic diet on brain glycolytic metabolism and on the status epilepticus stage of a lithium-pilocarpine rat model

Sci Rep. 2024 Mar 1;14(1):5063.

DOI: 10.1038/s41598-024-53824-4.

Matthieu Doyen, Clémentine Lambert, Emilie Roeder, Henri Boutley, Bailiang Chen, Julien Pierson, Antoine Verger, Emmanuel Raffo, Gilles Karcher, Pierre-Yves Marie, Fatiha Maskali

生酮饮食 (KD) 已被证明对长期给药后的难治性癫痫有效。然而, 它对短期脑代谢的干扰及其参与导致癫痫的早期过程仍然知之甚少。本研究旨在评估短期生酮饮食对大鼠癫痫持续状态 (SE) 前后脑葡萄糖代谢变化的影响, 使用 [18F]-FDG PET.39 只大鼠在通过毛果芸香碱诱导癫痫持续状态 (SE) 之前, 接受为期一周的 KD (KD-大鼠, n = 24) 或标准饮食 (SD-大鼠, n = 15)。大脑 [18 在诱导前和诱导后 4 小时进行 F]-FDG PET 扫描。获取形态学 MRI 并用于对 PET 图像进行空间归一化, 然后使用基于统计参数的方法对体素进行分析。分析 26 只大鼠 (KD-大鼠, n = 15;SD-大鼠, n = 11)。川崎病的 7 天与血浆 β -羟基丁酸水平显着升高相关, 但血糖没有变化。在川崎病后和 SE 诱导前记录的 PET 图像显示, 参与食欲行为的部位内代谢增加: 下丘脑区域和导水管周围灰色, 而未观察到代谢减少的区域。在 SE 诱导后的第 4 小时, 在已知参与癫痫发生过程晚期的区域 (即海马体、海马旁、丘脑和下丘脑区域)、导水管周围灰色和边缘结构 (以及仅在 KD 大鼠的运动皮层中) 中观察到 KD 和 SD 大鼠的代谢大幅增加。然而, 在 SE 诱导后第 4 小时比较 SD 组和 KD 组时, 未观察到统计学显著差异。一周的生酮饮食并不能预防锂毛果芸香碱大鼠模型中的癫痫持续状态 (SE) 和相关的代谢性脑异常。需要进一步的探索来确定是否可以通过更长的生酮饮食和在不太严重的实验模型中测试这种饮食来实现显着的预防, 此外, 还要分析饮食对导致癫痫发生的晚期和慢性阶段的影响。

4. 生酮饮食干预对双相情感障碍和精神分裂症代谢和精神健康的影响: 一项试点试验

Ketogenic Diet Intervention on Metabolic and Psychiatric Health in Bipolar and Schizophrenia: A Pilot Trial

Psychiatry Res. 2024 Mar 20;335:115866.

DOI: 10.1016/j.psychres.2024.115866.

Shebani Sethi, Diane Wakeham, Terrance Ketter, Farnaz Hooshmand, Julia Bjornstad, Blair Richards, Eric Westman, Ronald M Krauss, Laura Saslow

生酮饮食 (KD, 也称为代谢疗法) 已成功治疗肥胖、2 型糖尿病和癫痫。最近, 这种治疗方法在精神疾病的治疗中显示出希望。我们进行了一项为期 4 个月的初步研究, 以调查川崎病对存在代谢异常的精神分裂症或双相情感障碍患者的影响。23 名受试者参加了一项单臂试验。结果显示代谢健康有所改善, 根据研究结论, 没有参与者符合代谢综合征标准。依从者体重 (12%)、BMI (12%)、腰围 (13%) 和内脏脂肪组织 (36%) 显着降低。在该人群中观察到的生物标志物增强包括 HOMA-IR 降低 27%, 甘油三酯水平下降 25%。在精神病学测量中, 患有精神分裂症的参与者的简要精神病学评定量表分数降低了 32%。总体临床总体印象 (CGI) 严重程度平均改善了 31%, 从症状升高开始的参与者比例在 CGI 上至少提高了 1 分 (79%)。整个

队列的精神病学结果包括提高生活满意度（17%）和提高睡眠质量（19%）。这项试点试验强调了辅助生酮饮食治疗对患有严重精神疾病的个体的潜在优势。

加巴喷丁

1. 加巴喷丁通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 途径抑制 M1 巨噬细胞极化，从而减轻心肌梗死后的心脏重塑

Gabapentin attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction by inhibiting M1 macrophage polarization through the peroxisome proliferator-activated receptor- γ pathway

Eur J Pharmacol. 2024 Mar 15;967:176398.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176398.

Li Z, Wang S, Qin Y, Yang B, Wang C, Lu T, Xu J, Zhu L, Yuan C, Han W

目标：炎症调节心肌梗死（MI）后的心室重塑，加巴喷丁发挥抗炎作用。我们研究了加巴喷丁在心肌梗死后的抗炎作用和机制。

方法：将大鼠分为假手术组（n = 12）、MI 组（n = 20）和 MI+加巴喷丁组（n = 16）。心肌梗死由左冠状动脉结扎诱导。在体外检查了加巴喷丁对 THP-1 衍生巨噬细胞的影响。

结果：在体内，心肌梗死后 1 周，加巴喷丁显著降低诱导型一氧化氮合酶（iNOS；M1 巨噬细胞标志物）的表达和促炎因子（肿瘤坏死因子 TNF- α 和白细胞介素 IL-1 β ）的降低。加巴喷丁上调 M2 巨噬细胞标志物精氨酸酶-1 和 CD163 表达，增加抗炎因子的表达，包括几丁质酶样 3、IL-10 和转化生长因子- β 。心肌梗死后 4 周，加巴喷丁治疗后心脏功能、梗死大小和心脏纤维化有所改善。加巴喷丁抑制心肌梗死后大鼠交感神经活动，降低心室电不稳定，加巴喷丁治疗后抑制酪氨酸羟化酶和生长相关蛋白 43。加巴喷丁下调神经生长因子（NGF）并降低促炎因子（iNOS、TNF- α 和 IL-1 β ）。在体外，加巴喷丁降低了脂多糖刺激的巨噬细胞中 NGF、iNOS、TNF- α 和 IL-1 β 的表达。机制研究表明，过氧化物酶体增殖物激活的受体 γ 拮抗剂 GW9662 减弱了加巴喷丁的作用。此外，加巴喷丁降低了巨噬细胞质膜中 α 2 δ 1 的表达，降低了巨噬细胞的钙含量。

结论：加巴喷丁通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激活抑制炎症和防止钙超负荷来减轻心脏重塑。

2. 加巴喷丁治疗儿科姑息治疗疼痛

Gabapentin for Pain in Pediatric Palliative Care

J Pain Symptom Manage. 2024 Mar;67(3):212-222.e1.

DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2023.11.011.

Drake R, Prael G, Phyo Y, Chang S, Hunt J, Herbert A, Mott C, Hynson J, Phillips M, Cossich M, Mherekumombe M, Kim MS, Chong PH, Abitz M, Bernada M, Avery M, Doogue M, Rowett D, Currow D

目的：加巴喷丁通常用于治疗接受儿科姑息治疗的儿童的疼痛。本研究描述了加巴喷丁的实际使用以及相关的益处和不良反应/事件 (AE)。

方法：在临床决定使用加巴喷丁治疗儿科姑息治疗服务的儿童的神经性或伤害性疼痛后，一项前瞻性、多中心标准化数据收集队列。它在七个国家的 11 个地点进行，包括医院、住院和门诊服务。在基线、加巴喷丁开始后 14 天、28 天、6 周和 12 周时，使用经过年龄和认知能力验证的疼痛量表和美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCICTCAE) 对临床结果进行分级。在整个研究过程中，临时安全性报告仍在继续。

结果：数据收集自 127 名儿童，中位年龄为 4.7 岁 (IQR 0.1-17.9)，61%患有神经系统疾病，21%患有晚期癌症，并且该队列具有高度残疾 (Lansky/Karnofsky 绩效得分为 37.1)。加巴喷丁以标准儿科剂量开具。平均而言，76%的儿童疼痛减轻，42%的儿童经历了潜在的 AE。平均疼痛评分从基线时的 6.0 (SD 2.6) 下降到 14 天时的 3.3 (SD 2.4) 和加巴喷丁治疗 12 周后的 1.8 (SD 1.8)。10%的人在每个时间点都增加了疼痛。当考虑个体随时间的变化时，AE 没有增加，除了嗜睡 (7%)。3%的儿童可能或可能发生加巴喷丁引起的严重不良事件。

结论：在儿科姑息治疗服务下，加巴喷丁以标准剂量开具用于晚期癌症和严重神经损伤的儿童，在先前描述的不良反应水平下，疼痛强度普遍改善。

卡马西平

1. 改性铜尾矿和 PMS 系统对卡马西平的高效降解：性能评价和机制

Efficient carbamazepine degradation by modified copper tailings and PMS system: Performance evaluation and mechanism

J Hazard Mater. 2024 Mar 5;465:133198.

DOI: 10.1016/j.jhazmat.2023.133198.

Pan C, Sun Y, Dong Y, Hou H, Kai MF, Lan J

建立廉价的固体废物基催化剂，建立过氧单硫酸盐（PMS）催化体系，降解水中的卡马西平（CBZ），是一条绿色和可持续的途径。本研究制备了耐用型铜尾矿废渣催化剂（CSWR），并首次构建了高效的环氧苄保区催化降解 CSWR/PMS 体系。通过碱浸和中温煅烧，CSWR 的形貌和结构由团块转变为多孔和疏松无定形。CSWR 重建的表面暴露出更多的活性位点，促进催化反应，使 CBZ 的降解速率提高 39.8 倍以上。CSWR/PMS 在 20min 内实现了近 99.99% 的 CBZ 去除率。特别是钙钛矿型铁钙化合物的形成，刺激了更多 HO• 和 SO₄•⁻ 在系统中的产生。DFT 计算表明，CSWR 对 PMS 分子具有更强的吸附能和电子转移能力，提高了体系的降解效率。总之，本研究提出了一种高值废物利用方法，为制备固体废物基环境功能材料提供了新的思路，有望在实际废水处理中得到广泛应用。

2. 非热等离子体氧化工艺下卡马西平在水性介质中的降解和转化

Degradation and transformation of carbamazepine in aqueous medium under non-thermal plasma oxidation process

Chemosphere. 2024 Mar;352:141449.

DOI: 10.1016/j.chemosphere.2024.141449.

P Rayaroth M, Aubry O, Rabat H, Marilleau E, Gru Y, Hong D, Brault P

卡马西平（CBZ）是一种在各种水资源中检测到的药物化合物。为了去除这种污染物，近年来，非热等离子体（NTP）氧化过程的适用性得到了广泛的测试。本研究利用介质势垒放电反应器中的 NTP 处理 CBZ。在含有 25mg/L CBZ 的水样品表面上的 NTP 导致超过 90% 的去除效率，能量产率为 0.19g.(kWh)。另一方面，在降解过程中观察到 pH 值的快速降低以及电导率和硝酸盐/亚硝酸盐离子浓度的增加。施加电压幅度显著影响去除效率和能量产率，因为在 8、10 和 12kV 的施加电压下，降解效率分别为 55%、70% 和 72%。含有无机阴离子（如氯离子和碳酸根离子）的水基质通过清除活性物质降低了去除效率。因此，观察到自来水中的去除效率降低。高分辨率质谱（HRMS）结果表明，活性氧和氮气都参与了反应过程，产生了许多中间产物，包括芳香族硝基产品。本研究得出的结论是，NTP 可以有效降解纯水和自来水中的 CBZ，但必须特别注意水质参数（pH 值、电导率和硝酸盐/亚硝酸根离子）的变化以及硝基产品的命运。

3. 基于同位素稀释-液相色谱-串联质谱 (ID-LC-MS/MS) 的候选参考测量程序, 用于定量人血清和血浆中的卡马西平-10,11-环氧化物

An isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry (ID-LC-MS/MS)-based candidate reference measurement procedure for the quantification of carbamazepine-10,11-epoxide in human serum and plasma

Clin Chem Lab Med. 2024 Mar 22.

DOI: 10.1515/cclm-2023-1045.

Schierscher T, Singh N, Kobel A, Wild J, Bauland F, Geistanger A, Risch L, Geletneky C, Seger C, Taibon J

目标: 开发并验证了使用同位素稀释液相色谱-串联质谱 (ID-LC-MS/MS) 的参考测量程序 (RMP), 目的是准确测量人血清和血浆中的卡马西平-10,11-环氧化物浓度。

方法: 为了建立对 SI 单位的可追溯性, 使用定量核磁共振 (qNMR) 波谱法测定了参考物质的绝对含量。作为样品制备, 建立了蛋白质沉淀方案, 然后进行高稀释步骤。使用 C18 固定相实现卡马西平和潜在代谢物的色谱分离。根据临床和实验室标准协会、国际协调会议和测量不确定度表达指南的指南, 评估了选择性、特异性、基质效应、精密度和准确度、实验室间等效性和测量不确定性。

结果: RMP 表现出非常好的选择性和特异性, 没有显示出基质效应的证据。这使得卡马西平环氧化物的浓度范围为 0.0400–12.0 μ g/mL 能够准确定量。发现中精度小于 2.1%, 所有浓度水平的重复性变异系数 (CV) 范围为 1.2%至 1.8%。在准确性方面, 天然血清水平的相对平均偏差为 1.4%至 2.5%, 锂肝素血浆水平的相对平均偏差为 1.4%至 3.5%。单次测量的测量不确定度范围为 1.6%至 2.1%。

结论: 在这项研究中, 我们引入了一种新的基于 LC-MS/MS 的候选 RMP, 用于准确测量人血清和血浆中的卡马西平-10,11-环氧化物。这种新方法提供了一个可追溯和可靠的平台, 使其适用于标准化常规检测和评估临床相关样本。

4. 基于生理学的药代动力学模型, 用于预测妊娠期间母体药代动力学和胎儿卡马西平暴露

A simple and rapid HPLC-UV method for the determination of valproic acid in human plasma using microwave-assisted derivatization with phenylhydrazine hydrochloride

Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict maternal pharmacokinetics and fetal carbamazepine exposure during pregnancy

Eur J Pharm Sci. 2024 Mar 1;194:106707.

DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106707.

Chen Y, Ke M, Fang W, Jiang Y, Lin R, Wu W, Huang P, Lin C

卡马西平是一种常用于孕妇的抗癫痫药物, 在此期间生理变化可能会影响其疗效。本研究的目的是建立卡马

西平及其活性代谢产物卡马西平-10,11-环氧化物的生理药代动力学 (PBPK) 模型, 模拟卡马西平和卡马西平-10,11-环氧化物在不同妊娠期的母胎药代动力学变化, 并提出剂量调整建议。我们在 PK-Sim® 和 Mobi® 中建立了卡马西平和卡马西平-10,11-环氧化物的妊娠 PBPK 模型, 并使用临床报告中的观察数据验证了这些模型。将使用不同方法获得的胎盘转移参数导入模型, 并与观测数据进行比较, 以建立和验证胎儿药代动力学曲线。模拟结果显示, 卡马西平在孕中期、孕中期和孕晚期的平均稳态谷血药浓度分别下降了 27%、43.1% 和 52%。因此, 为了达到最佳治疗浓度, 在妊娠早期、中期和晚期分别给予至少 1.4、1.8 和 2.1 倍于基线剂量的卡马西平可作为剂量参考。综上所述, 本研究建立并验证了卡马西平和卡马西平-10,11-环氧化物的妊娠 PBPK 模型, 以评估孕妇和胎儿的暴露情况, 为卡马西平在妊娠期的剂量调整提供参考。

5. 使用血浆和唾液样本评估对卡马西平的依从性, 一项来自约旦的研究

Assessment of adherence to carbamazepine using plasma and saliva samples, a study from Jordan

Heliyon. 2024 Feb 23;10(5):e26736.

DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e26736.

Al-Taani GM, Yehya A, Albals D, Alsous M

背景: 需要测量生物样品中的卡马西平水平来指导剂量和预防毒性, 并且可用于评估药物依从性。

目的: 本研究的主要目的是分析门诊患者唾液和血浆样本中的卡马西平水平, 并使用唾液和血浆水平评估对卡马西平的依从性。

方法: 使用卡马西平至少一个月的成年人是从伊尔比德公立医院巴斯玛公主医院的门诊部招募的。同时从受试者身上收集唾液和血液样本 (1ml), 并使用高效液相色谱法和紫外检测器的显微分析方法, 确定卡马西平的水平 (以微克/毫升为单位)。使用血浆和唾液水平分析对卡马西平的依从性。

结果: 共招募了 69 名连续就诊的神经内科患者, 其中 85.5% 患有癫痫。大约三分之一 (34.8%) 使用卡马西平作为单一疗法, 而其余患者使用抗癫痫药物的组合来控制癫痫发作。总体而言, 大约三分之二 (71.9%) 的研究样本在血浆或唾液样本中是不粘附的。通过参考血浆样本卡马西平浓度, 75.4% 的受访者为依从者, 15.9% 为欠依从者, 8.7% 为过度依从者。共有 85.9% 的响应者在唾液样本中使用卡马西平水平依从。血浆和唾液卡马西平水平呈线性相关。患者通常使用多种药物, 因为 42% 的患者使用两种药物, 同时使用 1-7 种药物。通过多元线性回归分析确定, 与较高的血浆和唾液卡马西平水平相关的预测因子是与较高频率的癫痫发作相比, 每月癫痫发作少于一次。

结论: 唾液卡马西平水平显示出用作评估药物依从性的替代基质的潜力, 与血浆卡马西平水平有相当大的相关性。医疗保健专业人员可以通过此类措施解决常规护理不依从性问题。

6. 卡马西平对结直肠癌 SMARCA4 (BRG1) 表达的影响: KRAS 突变状态的调节

Impact of carbamazepine on SMARCA4 (BRG1) expression in colorectal cancer: modulation by KRAS mutation status

Invest New Drugs. 2024 Apr;42(2):229-239.

DOI: 10.1007/s10637-024-01418-2.

Loulouelian N, Siegman A, Bandyopadhyaya G, Goel S, Maitra R

SMARCA4 是一种传统上被认为是肿瘤抑制因子的基因。然而,最近的研究发现, SMARCA4 可能会促进癌症的生长,并且是癌症治疗的良好靶点。药物卡马西平是一种自噬诱导剂,用于结直肠癌细胞系、HCT1116 和 Hke3 (KRAS 突变体和野生型)。我们的研究发现,卡马西平会影响 SMARCA4 水平,并且这种影响因 KRAS 突变状态而异。本研究分析了卡马西平通过 ULK1 对早期自噬的影响,并根据突变状态模拟了卡马西平与 KRAS 的对接。我们的研究强调了卡马西平对癌症的治疗用途,我们建议卡马西平与其他化学疗法联合使用可能被证明可用于靶向 KRAS 突变的结直肠癌。

7. 卡马西平在冰中用溴酸盐和亚硝酸盐降解: 活性氮的作用

Degradation of carbamazepine in ice with bromate and nitrite: Role of reactive nitrogen species

Sci Total Environ. 2024 May 1;923:171376.

DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.171376.

Sun H, Guo Z, Zhang L, Hua X, Dong D

冬季在寒冷地区,水会季节性结冰。溴酸盐是水处理过程中产生的消毒副产物,其与新出现的污染物的相互作用可能会受到冻结的影响。亚硝酸盐广泛分布在环境中,而其对新出现的污染物和溴酸盐在冰上可能被忽视了。本文选择卡马西平 (CBZ) 作为模型,以阐明活性氮 (RNS) 在污染物转化中的作用。

8. 单晶与多晶硼掺杂金刚石阳极: 比较卡马西平在电化学水处理中的降解效率

Single-crystal vs polycrystalline boron-doped diamond anodes: Comparing degradation efficiencies of carbamazepine in electrochemical water treatment

Environ Pollut. 2024 Mar 3;347:123705.

DOI: 10.1016/j.envpol.2024.123705.

Feijoo S, Baluchová S, Kamali M, Buijnsters JG, Dewil R

新出现的污染物对水污染的持续挑战要求更有效的废水处理,以防止对环境和人类健康的有害副作用。为此,本研究首次探讨了单晶硼掺杂金刚石 (BDD) 阳极在电化学废水处理中的应用,该阳极从文献中广泛报道的传统多晶 BDD 形态中脱颖而出。单晶 BDD 呈现出纯金刚石 (sp³) 含量,而其他三种多晶 BDD 电极在硼掺

杂、sp/sp 含量、微观结构和粗糙度方面表现出不同的性能。使用卡马西平 (CBZ) 作为代表性目标污染物, 同时研究了其他工艺条件的影响, 例如施加的电流密度和阳极溶解液浓度。田口方法用于阐明最佳操作条件, 使 (i) CBZ 降解速率常数 (通过羟基自由基 (OH) 增强) 或 (ii) 硫酸根自由基 (SO) 相对于 OH 的比例最大化。结果表明, 单晶 BDD 显著促进了 OH 的形成, 但硼掺杂、电流密度和阳极电解液浓度之间的相互作用也决定了其降解机制。因此, 本研究表明, 在降解实验之前表征 BDD 材料并了解其与其他工艺操作条件的相互作用是实现任何废水处理应用优化的关键步骤。

9. 卡马西平效果的多层次评估: 使用斑马鱼早期生命阶段的综合方法

Multilevel assessment of carbamazepine effects: An integrative approach using zebrafish early-life stages

Chemosphere. 2024 Mar 26:141772.

DOI: 10.1016/j.chemosphere.2024.141772.

Silva MLD, Andrade TS, Villacis RAR, Sousa-Moura D, Domigues I, Lisboa CA, Camargo NS, Pic-Taylor A, Oliveira R, Grisolia CK

卡马西平 (CBZ) 是癫痫治疗中最常用的药物, 其代谢物常见于水生环境中的持久性药物中。本研究旨在通过采用综合方法, 从分子水平到个体水平连接终点, 研究 CBZ 对生命早期阶段斑马鱼 (*Danio rerio*) (从 2 至 168 hpf) 的影响: (i) 发育; (ii) 运动活动; (iii) 生化标志物 (乳酸脱氢酶、谷胱甘肽-S-转移酶、乙酰胆碱酯酶和过氧化氢酶) 和 (iv) 使用微阵列进行转录组分析。计算孵化的 168 小时-LC 为 73.4 mg/L, 孵化的 72 小时-EC 为 66.8 mg/L, 同时在 CBZ 浓度高于 37.3mg/L 时观察到发育影响 (水肿和尾部畸形)。在生化水平上, AChE 活性被证明是最敏感的参数, 其在所有测试浓度下均降低 (最大降低~25%, LOEC (最低观测效应浓度) <0.6 μ g/L)。CBZ 似乎抑制了运动行为, 尽管这种影响仅在测试的最高浓度 (50 mg/L) 下才明显。分子分析显示, CBZ 对基因表达具有剂量依赖性作用。尽管与对照组相比, 暴露于 CBZ 的生物体中只有 25 个基因失调, 但 0.6 和 2812 μ g/L 处理都损害了与发育 (例如 *crygmx1*, *org*, *klf2a*, *otos*, *stx16* 和 *tob2*) 和神经系统 (例如 *Rtn3*, *Gdf10*, *Rtn3*) 相关的基因表达, 而激活的基因与行为反应 (例如 *prlbr* 和 *taar*) 相关。总而言之, 我们的研究结果表明, 与环境相关的 CBZ 浓度可能会影响鱼类的生化和遗传性状。因此, CBZ 的环境风险不容忽视, 特别是在生活污水不断输入水生系统的现实情况下。

10. 通过在黑暗条件下活化过氧单硫酸盐, 使用聚丙烯腈负载的吡啶桥接酞菁铁纳米纤维有效消除卡马西平

Efficient elimination of carbamazepine using polyacrylonitrile-supported pyridine bridged iron phthalocyanine nanofibers by activating peroxymonosulfate in dark condition

J Environ Sci (China). 2024 Mar;137:224-236.

DOI: 10.1016/j.jes.2022.10.046.

Zhu Z, Qian W, Shang Z, Ma X, Wang Z, Lu W, Chen W

单氨基三硝基酞菁铁 (FeMATNPc) 用于与异烟酸 (INA) 连接, 进行酰胺键合和轴向配位, 合成独特的催化剂 FeMATNPc-INA, 该催化剂通过静电纺丝加载到聚丙烯腈 (PAN) 纳米纤维中。INA 的引入破坏了酞菁分子中 π - π 共轭的堆叠结构, 并暴露了更多的活性位点。FeMATNPc-INA 结构采用 X 射线光电子能谱和紫外-可见光吸收光谱进行表征, FeMATNPc-INA/PAN 结构采用傅里叶变换红外光谱和 X 射线衍射技术进行表征。FeMATNPc-INA/PAN 在黑暗中可有效激活过氧单硫酸盐 (PMS) 以消除卡马西平 (CBZ), 在 40 分钟内 (PMS 1.5mmol/L)。研究了催化剂用量、PMS 浓度、pH 值和无机阴离子对 CBZ 降解的影响。电子顺磁共振、气相色谱-质谱和自由基捕获实验证实, 催化系统被 $\cdot\text{OH}$, $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 降解, $\text{Fe}(\text{IV}) = \text{O}$ 是主要的活性物质, 单线态氧 ($^1\text{O}_2$) 是次生活性物质。采用超高效液相色谱-质谱联用分析了 CBZ 的降解过程, 将芳香族化合物降解为小分子酸。

11. 三叉神经性疼痛大鼠模型中卡马西平效应的性别差异

Sex differences in carbamazepine effects in a rat model of trigeminal neuropathic pain

Eur J Pharmacol. 2024 Mar 15;967:176386.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176386.

Baggio DF, da Luz FMR, Zortea JM, Lejeune VBP, Chichorro JG

卡马西平 (CBZ) 是三叉神经痛的一线治疗方法, 三叉神经痛是一种主要影响女性的面部疼痛疾病。眶下神经慢性收缩 (CCI-ION) 是研究这种情况的广泛使用的模型, 但大多数研究不包括女性。因此, 本研究旨在表征 CCI-ION 后雌性大鼠的感觉和情感变化, 并比较 CBZ 对性别的影响。在 CCI-ION 手术后 15 天, 用 CBZ (10 和 30mg/kg, ip) 或载体治疗的大鼠的机械性异常性疼痛, 并结合露天试验。在条件场所偏好 (CPP) 范式和超声发声 (USV) 分析中测试了独立组。采集血样, 测定主要 CBZ 代谢物的剂量。30 mg/kg 的 CBZ 损害了 CCI-ION 雄性大鼠、假大鼠和 CCI-ION 雌性大鼠的运动障碍, 并导致后者的 10-11-EPX-CBZ 血浆浓度显著升高。只有雄性 CCI-ION 大鼠的面部修饰增加, CBZ 在 10 mg/kg 时显著减少。10mg/kg 的 CBZ 可显著降低雌性 CCI-ION 大鼠的机械异常性疼痛, 并仅诱导 CPP。此外, 女性 CCI-ION 显示食欲 USV 的发射减少, 但没有表现出类似焦虑的行为。总之, 雄性和雌性 CCI-ION 大鼠在情感-动机疼痛成分的表达上存在差异, CBZ 对雌性比雄性更有效。有必要在三叉神经性疼痛模型中使用两性进行进一步研究, 以更好地了解病理生理学机制和药物治疗疗效的潜在差异。

12. 卡马西平通过激活从父母斑马鱼到后代的肠肝轴和 TLR 信号通路传递免疫作用

Carbamazepine transmits immune effect by activation of gut-liver axis and TLR signaling pathway from parental zebrafish to offspring

Toxicol Sci. 2024 Mar 5:kfae026.

DOI: 10.1093/toxsci/kfae026.

Liu X, Liu F, Liu L, Song Y, Liu H

卡马西平 (CBZ) 在水生环境中已被确定为一种新兴污染物。在环境相关浓度下, 其代际免疫作用鲜为人知。我们旨在阐明 CBZ 对斑马鱼免疫系统的影响, 假设父母一代接触 CBZ 造成的影响可以传递给其后代, 导致先天免疫功能受损和对病原体的防御减弱。使用一套生物测定法 (包括添加脂多糖的测试) 来测量环境相关水平的 CBZ (1、10 和 100 $\mu\text{g}/\text{L}$) 在多个生物学水平上对斑马鱼的影响, 并连续两代 (F0 暴露 21 天, F1 暴露或不暴露 5 天和 21 天)。结果表明, CBZ 通过诱导氧化应激和调节肠-肝轴上的 Toll 样受体 (TLR) 信号通路, 影响了免疫系统的稳态, 导致肝空泡化, 增加了肠道炎症相关微生物群的比例, 降低了繁殖。在 F0 中暴露于 CBZ 超过 21 天的影响可能会传递给下一代。在受精后 5 天 (5dpf) 时, 未暴露的 F1 也观察到对 TLR 和抗氧化防御系统的代际影响, 但在 21dpf 时减弱。这一发现为在 4 个测试条件下通过肠-肝轴介导的免疫反应和氧化应激来揭示免疫反应提供了证据。该研究引发了对环境污染物的多代免疫效应的潜在关注, 并呼吁关注协同病原体感染的风险。

普瑞巴林

1. 艾氯胺酮联合普瑞巴林对接受脊柱肿瘤切除术的患者术后急性疼痛的影响：一项随机对照试验

Effect of esketamine combined with pregabalin on acute postsurgical pain in patients who underwent resection of spinal neoplasms: a randomized controlled trial

Pain. 2024 Mar 15.

DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003211.

Zhou Y, Sun W, Fu Y, Wang J, Fan J, Liang Y, Jia W, Han R

中度至重度急性术后疼痛 (APSP) 可延长接受脊柱手术的患者恢复并恶化预后。艾氯胺酮和普瑞巴林可以缓解 APSP，而不会在手术后引起过敏或呼吸抑制。但是，还有其他风险，例如分离症状。我们设计了一项随机对照试验，以研究这两种药物联合使用对接受脊柱肿瘤切除术的患者 APSP 发生率的影响。18-65 岁患者随机接受艾氯胺酮（推注剂量为 0.5 mg·kg⁻¹，输注剂量为 0.12 mg·kg⁻¹·h⁻¹，术后 48 小时）联合口服普瑞巴林（75-150mg/天，术前 2 小时开始，术后 2 周结束）或相同体积的生理盐水和安慰剂胶囊。主要结局是术后前 48 小时内中度至重度 APSP（视觉模拟量表评分≥40）的患者比例。次要结局包括药物相关不良事件的发生率。共有 90 名患者被随机分配。术后 48h 中重度 APSP 发生率 (27.3%) 低于对照组 (60.5%) (OR=0.25, 95%CI=0.10-0.61, P=0.002)。联合组轻度分离症状的发生率高于对照组 (18.2% vs 0%)。总之，艾氯胺酮联合普瑞巴林可有效缓解脊柱手术后的 APSP，但镇痛策略可能会增加轻度分离症状的风险。

2. 普瑞巴林诱导的胰岛素分泌过多引起的低血糖

Hypoglycemia caused by pregabalin-induced insulin hypersecretion

Postgrad Med J. 2024 Mar 18;100(1182):267-268.

DOI: 10.1093/postmj/qgad129.

Fujii Y, Harada T, Enomoto K, Nakai M

一名有 2 型糖尿病和糖尿病肾病病史的 73 岁男性因意识障碍被送入急诊科。他接受了没有胰岛素的维持性透析。入院前三周，他开始在早上服用一片 25mg 普瑞巴林片剂治疗神经性疼痛。事发前 1 周，剂量增加到两片。病人空腹出现不适，入院当天，他的妻子发现他没有反应，立即呼叫急救。到达医院后，他的格拉斯哥昏迷量表/评分为 E3V4M6，表明意识受损。血糖测量显示低血糖 (26 mg/dl)，他接受了 50% 葡萄糖治疗，这改善了他的意识。他被送入医院，以进一步评估其低血糖发作的原因。低血糖发作期间采集的血样显示胰岛素分泌增加 (胰岛素: 1.7μU/ml 和 C 肽: 3.2 ng/ml)。普瑞巴林诱导的高胰岛素血症被认为是低血糖发作的原因。普瑞巴林停用，他的血糖水平稳定下来。病人出院后接受随访，没有发生低血糖发作。3 个月的随访显示糖白蛋白从 16.3% 增加到 20.7%，表明普瑞巴林抑制了血糖控制。因此，怀疑普瑞巴林引起的药物

性低血糖症，据我们所知，这是第一个通过测量血液胰岛素和 C 肽水平阐明该机制的病例。

芬氟拉明

1. 肝功能损害对芬氟拉明和去甲芬氟拉明药代动力学的影响

Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Fenfluramine and Norfenfluramine

J Clin Pharmacol. 2024 Mar 25

DOI: 10.1002/jcph.2431.

Aravind Mittur, Ryan Madanick, Melanie Langlois, Brooks Boyd

芬氟拉明 (Fintepla®) 已获批用于治疗罕见的癫痫性脑病 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征所致的癫痫发作。芬氟拉明被广泛代谢; 因此, 肝功能损害 (HI) 患者可能会经历芬氟拉明或其代谢物的暴露变化。在这项 1 期研究中, 我们调查了单剂量 0.35 mg/kg 口服芬氟拉明在轻度 (n = 8)、中度 (n = 8) 或重度 (n = 7) HI (Child-Pugh A/B/C, 分别) 以及性别、年龄和 BMI 匹配的健康对照受试者 (n = 22) 中的药代动力学 (PK) 和安全性。所有受试者均进行了连续采样, 以确定芬氟拉明及其活性代谢物诺芬氟拉明的总血浆浓度。肝功能损害与芬氟拉明曝光的增加相关, 主要是曲线下面积 (AUC)。轻度、中度和重度 HI 相对于健康对照的芬氟拉明 AUC_{0-∞} 的几何最小二乘均值比率 (90%可信区间) 分别为 1.98 (1.36-2.90)、2.13 (1.43-3.17) 和 2.77 (1.82-4.24)。与正常肝功能相比, 轻度、中度和重度 HI 对诺芬氟拉明曝光的变化微乎其微。所有 HI 组中芬氟拉明和诺芬氟拉明的曝光都在整体开发计划中已确定的范围内, 包括患者的有效性和安全性的暴露-响应关系的检查范围, 并确定具有可接受的安全性剖面。轻度和中度 HI 对芬氟拉明曝光有轻微影响, 但不具有临床意义, 而重度 HI 中较高的芬氟拉明曝光可能需要基于该人群的一般警告而减少剂量。诺芬氟拉明曝光的轻微减少被认为没有临床相关性。

2. Stiripentol、大麻酚和芬氟拉明作为 Dravet 综合征癫痫发作一线附加疗法的疗效和安全性比较: 网络荟萃分析

Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis

Epilepsia Open. 2024 Mar 1.

DOI: 10.1002/epi4.12923.

Renzo Guerrini, Catherine Chiron, Delphine Vandame, Warren Linley, Toby Toward

目的: 司曲吡汀、芬氟拉明和大麻二酚是治疗 Dravet 综合征 (DS) 癫痫的授权附加治疗药物。在 DS 的一线附加治疗中, 尚未对它们的全剂量治疗方案进行直接或间接比较, 跨不同司法管辖区进行评估。

方法: 我们对授权的 DS 附加治疗的随机对照试验 (RCT) 数据进行了系统回顾和频率网络荟萃分析 (NMA)。我们比较了患者经历的以下比例: 月度惊厥发作频率 (MCSF) 与基线相比减少 $\geq 50\%$ (临床意义重大)、 $\geq 75\%$ (深远) 和 100% (无癫痫发作); 严重不良事件 (SAEs); 因不良事件而中止治疗。

结果：我们从每种药物的两项安慰剂对照 RCT 中确定了相关数据。司曲吡汀 50 mg/kg/天和芬氟拉明 0.7 mg/kg/天在达到 $\geq 50\%$ （临床意义重大）和 $\geq 75\%$ （深远）的 MCSF 减少方面具有类似的疗效（司曲吡汀与芬氟拉明的绝对风险差异 [RD] 分别为 1%【95%置信区间：-20%至 22%； $p=0.93$ 】和 6%【-15%至 27%； $p=0.59$ 】），并且两者在这些结果上统计上优于（ $p < 0.05$ ）大麻二酚的授权剂量方案（10 或 20 mg/kg/天，不论是否合并氯硝安）。司曲吡汀在达到癫痫发作间隔方面比芬氟拉明和大麻二酚的授权剂量方案表现更优（RD = 26%【CI：8%至 44%； $p < 0.01$ 】）。患者经历 SAEs 的比例没有显著差异。因不良事件而中止治疗的风险对于司曲吡汀而言较低，尽管司曲吡汀的试验时间较短。

意义：这项 RCT 数据的 NMA 表明，作为 DS 的一线附加治疗，司曲吡汀至少与芬氟拉明一样有效，且两者均比大麻二酚更有效地减少癫痫发作。三种附加剂中未观察到严重不良事件发生率的显著差异，但司曲吡汀可能具有较低的因不良事件而中止治疗的风险。这些结果可以为临床决策和继续发展 DS 患者治疗指南提供参考。

氨己烯酸

1. 视网膜电图作为评估氨己烯酸诱导的婴儿痉挛儿童视网膜毒性的筛查工具

Electroretinogram as a Screening Tool to Assess Vigabatrin-Induced Retinal Toxicity in Children With Infantile Spasms

J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2024 Mar 14:1-6.

DOI: 10.3928/01913913-20240215-01.

Suruthi Nagarajan, Rajesh Prabu, Nikulaa Parachuri, Mithun Thulasidas

目的：评估电视图（ERG）作为一种筛查工具，在患有婴儿痉挛的儿童中检测维加巴特林引起的视网膜毒性的效用。

方法：这是一项观察性队列研究，包括接受维加巴特林治疗的婴儿痉挛患儿。在开始维加巴特林治疗前的基线、治疗开始后 6 个月和 1 年时，使用 RETeval 系统（LKC Technologies）进行了 30 赫兹闪烁电位 ERG 检查。记录了振幅。

结果：研究包括了 11 名儿童。婴儿痉挛的最常见病因因子是结节性硬化（36.4%），其次是西氏综合征（27.3%）。儿童的平均年龄为 7.14 ± 2.9 个月，范围为 3 至 16 个月。在 6 个月和 12 个月的随访中，振幅的平均差异分别为 3.21 ± 2.45 和 $5.72 \pm 4.18 \mu\text{V}$ ($P < .001$)。11 名儿童中有 8 名（72.7%）显示出维加巴特林引起的视网膜毒性，所有 8 名患儿的维加巴特林治疗时间均超过 6 个月。

结论：ERG 可以用于监测婴儿痉挛患儿中维加巴特林引起的视网膜毒性。维加巴特林引起的视网膜毒性与治疗持续时间有关，而不是累积剂量。

苯妥英

1. 基于单一模板的表面分子印迹聚合物膜的制备及其在苯妥英钠、苯巴比妥和拉莫三嗪分离提取中的应用

Fabrication of a surface molecularly imprinted polymer membrane based on a single template and its application in the separation and extraction of phenytoin, phenobarbital and lamotrigine

RSC Adv. 2024 Mar 11;14(12):8353-8365.

DOI: 10.1039/d4ra00294f.

Zhao YL, You YX, Chen YL, Zhang Y, Du Y, Tang DQ

以聚偏二氟乙烯 (PVDF) 为载体, 苯妥英钠 (PHT) 为单模板, 甲基丙烯酸为功能单体, 乙二醇二甲基丙烯酸酯为交联试剂, 偶氮二异丁腈为引发剂, 乙腈-二甲基甲酰胺 (1:1.5, v/v) 为孔隙剂, 制备了一种创新的分子印迹聚合物膜 (MIPM)。通过扫描电子显微镜、傅里叶变换红外光谱、Brunauer-Emmett-Teller 测量和 X 射线光电子能谱对这些材料进行了表征。通过等温吸附、动力学吸附、选择性吸附、吸附-脱附、可重复性和制备重现性等一系列实验对其吸附性能进行了评价。此外, 通过研究 MIPMs 在甲醇、生理盐水 (NS)、磷酸盐缓冲溶液 (PBS) 和血浆等不同基质中对 PHT、苯巴比妥 (PHB) 和拉莫三嗪 (LTG) 的提取回收率, 探索了该应用。结果表明, 成功构建了具有粗糙和多孔表面的 MIPM, 具有良好的制备重现性、可重复性和选择性。MIPMs 对 PHT、PHB 和 LTG 的吸附能力分别为 2.312、2.485 和 2.303mg/g, 而其对应的印记因子分别为 8.538、12.122 和 4.562。MIPMs 在室温下 20min 内达到吸附平衡, 无需搅拌或超声波处理。MIPMs 在甲醇、NS 和 PBS 中对 PHT、PHB 或 LTG 的提取回收率均在 80%以上, RSD%值小于 3.64。在血浆中, PHT 和 PHB 的 MIPMs 提取回收率大于 80%, RSD%值小于 2.41, 而 LTG 的 MIPMs 提取回收率大于 65%, RSD%值小于 0.99。结果表明, MIPMs 的制备方法简单、稳定、可靠, 所制备的 MIPMs 具有优异的性能, 可满足 PHT、PHB 和 LTG 在不同基质中的提取应用。

地西洋

无

司替戊醇

1. 组蛋白 H3K9 乳酸化通过 LUC7L2 介导的 MLH1 内含子保留诱导胶质母细胞瘤对替莫唑胺的耐药性

Histone H3K9 Lactylation Confers Temozolomide Resistance in Glioblastoma via LUC7L2-Mediated MLH1 Intron Retention
Adv Sci (Weinh). 2024 Mar 13:e2309290.

DOI: 10.1002/advs.202309290.

Qu Yue, Zhao Wang, Yixiong Shen, Yufei Lan, Xiangyang Zhong, Xin Luo, Tao Yang, Manqing Zhang, Boming Zuo, Tianci Zeng, Jiankun Lu, Yuankai Wang, Boyang Liu, Hongbo Guo

癌症化疗药物特莫唑胺 (TMZ) 的耐药性仍然是治疗胶质母细胞瘤 (GBM) 的主要障碍。乙酰化是一种涉及多种肿瘤的新型蛋白质后转录修饰。然而, 乙酰化是否在 GBM TMZ 耐药中起作用尚不清楚。在这里发现, 组蛋白 H3K9 乙酰化 (H3K9la) 通过 LUC7L2 介导的 MLH1 内含子 7 滞留使 GBM 获得 TMZ 耐药性。从机制上看, 乙酰化在复发性 GBM 组织和 TMZ 耐药细胞中上调, 并主要集中在组蛋白 H3K9 上。结合多组学分析, 包括 CUT&Tag、SLAM-seq 和 RNA-seq, 发现 H3K9 乙酰化在 LUC7L2 启动子中显著富集, 并激活 LUC7L2 转录以促进其表达。LUC7L2 介导 MLH1 内含子 7 滞留以减少 MLH1 表达, 从而抑制错配修复 (MMR), 最终导致 GBM 获得 TMZ 耐药性。值得注意的是, 发现一种临床抗癫痫药物司曲吡汀可以穿过血脑屏障并抑制乳酸脱氢酶 A/B (LDHA/B) 活性, 作为一种乙酰化抑制剂, 使 GBM 细胞在体内外对 TMZ 更敏感。这些发现不仅揭示了乙酰化在 GBM TMZ 耐药性中的机制, 还提供了潜在的联合治疗策略, 为临床 GBM 治疗提供了可能。

2. 乳酸脱氢酶 A 调节肿瘤-巨噬细胞共生促进胶质母细胞瘤进展

Lactate dehydrogenase A regulates tumor-macrophage symbiosis to promote glioblastoma progression

Nat Commun. 2024 Mar 5;15(1):1987.

DOI: 10.1038/s41467-024-46193-z.

Fatima Khan, Yiyun Lin, Heba Ali, Lizhi Pang, Madeline Dunterman, Wen-Hao Hsu, Katie Frenis, R Grant Rowe, Derek A Wainwright, Kathleen McCortney, Leah K Billingham, Jason Miska, Craig Horbinski, Maciej S Lesniak, Peiwen Chen

在胶质母细胞瘤中, 丰富的巨噬细胞浸润和肿瘤代谢的改变是两个关键特征。通过筛选一系列代谢小分子化合物, 我们发现抑制胶质母细胞瘤细胞的糖酵解会影响巨噬细胞迁移, 乳酸脱氢酶抑制剂司曲吡汀成为首要候选物。结合分析和功能研究表明, 乳酸脱氢酶 A (LDHA) 导向的细胞外信号调节激酶 (ERK) 通路激活了/激活转录因子 3 (YAP1/STAT3) 转录共激活因子, 在胶质母细胞瘤细胞中上调了 C-C 基序趋化因子配体 2 (CCL2) 和 CCL7, 这些分子吸引巨噬细胞进入肿瘤微环境。相反, 浸润的巨噬细胞产生含有 LDHA 的细胞外囊泡, 促进胶质母细胞瘤细胞的糖酵解、增殖和存活。通过遗传和药理学抑制 LDHA 介导的肿瘤-巨噬细胞共生显著抑制了胶质母细胞瘤小鼠模型的肿瘤进展和巨噬细胞浸润。对胶质母细胞瘤患者的肿瘤和血浆样本的分析证实, LDHA 及其下游信号是与巨噬细胞密度正相关的潜在生物标志物。因此, LDHA 介导的肿瘤-巨噬细胞共生提供了胶质

母细胞瘤的治疗靶点。

3. 司替戊醇、大麻二酚和芬氟拉明作为一线辅助治疗 Dravet 综合征癫痫的疗效和安全性比较：一项网络荟萃分析

Comparative efficacy and safety of stiripentol, cannabidiol and fenfluramine as first-line add-on therapies for seizures in Dravet syndrome: A network meta-analysis

Epilepsia Open. 2024 Mar 1.

DOI: 10.1002/epi4.12923.

Renzo Guerrini, Catherine Chiron, Delphine Vandame, Warren Linley, Toby Toward

目标：司曲吡汀、非氟伦胺和大麻二酚是治疗德雷综合征（DS）发作的授权附加疗法。目前没有直接或间接比较它们在不同司法管辖区作为 DS 一线附加疗法的完整授权剂量方案的研究。

方法：我们对授权附加 DS 疗法的随机对照试验（RCT）数据进行了系统综述和频率网络荟萃分析（NMA）。我们比较了患者经历的以下情况：月度惊厥发作频率（MCSF）与基线相比减少 $\geq 50\%$ （临床意义）、 $\geq 75\%$ （深刻）和 100%（无发作）的比例；严重不良事件（SAE）；由于不良事件（AE）而中止治疗的比例。

结果：我们从每种药物的两项安慰剂对照 RCT 中找到了相关数据。每日 50mg/kg 的司曲吡汀和每日 0.7mg/kg 的非氟伦胺在达到 MCSF $\geq 50\%$ （临床意义）和 $\geq 75\%$ （深刻）的减少方面具有类似的疗效（司曲吡汀与非氟伦胺的绝对风险差异[RD]分别为 1%[95%置信区间：-20%至 22%； $p = 0.93$]和 6%[-15%至 27%； $p = 0.59$]），并且两者在这些结果上均统计学上优于大麻二酚的授权剂量方案（10 或 20mg/kg/日，是否与氯硝安有关）。司曲吡汀在实现无发作间隔方面统计上优于非氟伦胺（RD = 26% [CI: 8%至 44%； $p < 0.01$]）和大麻二酚的授权剂量方案。三种附加疗法的患者经历 SAE 的比例没有显著差异。由于 AE 而中止治疗的风险对于司曲吡汀较低，尽管司曲吡汀试验时间较短。

意义：这项 RCT 数据的 NMA 表明，作为 DS 一线附加疗法，司曲吡汀至少与非氟伦胺一样有效，而且两者在减少惊厥发作方面均比大麻二酚更有效。三种附加疗法之间严重不良事件发生率没有显著差异，但司曲吡汀由于不良事件而中止治疗的风险较低。这些结果可以为 DS 患者的临床决策提供信息，并继续制定治疗指南。

简明语言总结：本研究比较了三种药物（司曲吡汀、非氟伦胺和大麻二酚）与其他药物一起用于治疗 DS 这种严重癫痫类型的药物。研究发现，司曲吡汀和非氟伦胺在减少癫痫发作方面的效果相似，并且两者均比大麻二酚更有效。根据现有的临床试验数据，司曲吡汀是完全停止癫痫发作的最佳药物。三种药物的严重副作用率相似，但司曲吡汀停药的风险较低。这些信息可以帮助指导 DS 患者的治疗选择。

氯胺酮

1. 使用氯胺酮治疗难治性癫痫持续状态的医务人员经验

Provider Experience With the Use of Ketamine for Refractory Status Epilepticus

Clin Neuropharmacol. 2024 Mar-Apr;47(2):37-43.

DOI: 10.1097/WNF.0000000000000582.

Gabriela Tantillo, Nicole Davis, Justin Granstein, Ji Yeoun Yoo, Parul Agarwal, Kaitlin Reilly, Alexandra Reynolds, Gina Kayal, John Liang, Nathalie Jetté

目的：麻醉药物治疗难治性癫痫持续状态(RSE)可出现呼吸抑制、低血压等并发症。氯胺酮是一种新兴的 RSE 治疗方法，但最佳剂量和时间尚不清楚。我们研究了医务人员对使用氯胺酮治疗 RSE 的态度和做法。

研究方法：本研究由癫痫、药剂学和神经重症护理的专业人员通过文献回顾的方式提出。该调查分发给重症脑电图监测和研究联盟(Critical Care EEG Monitoring and Research Consortium)、神经重症监护学会(Neurocritical Care Society)、美国神经病学学会(American Academy of Neurology)突触社区、美国癫痫学会(American Epilepsy Society)和加拿大抗癫痫联盟(Canadian League Against Epilepsy)的成员。进行描述性统计分析。

结果：调查对象共 109 人。RSE 的一线用药包括咪达唑仑(53%)、丙泊酚(42%)、戊巴比妥(2%)和氯胺酮(1%)。使用氯胺酮的原因包括咪达唑仑/丙泊酚控制癫痫发作失败(81%)或使用另一种麻醉剂时出现低血压(35%)。自觉禁忌证包括高血压(37%)、颅内压升高(24%)和心力衰竭(18%)。感知到的获益包括血管升压药的使用减少(53%)，辅助用药时 RSE 控制更快(49%)。常规氯胺酮使用者每年治疗的 RSE 病例多在 10 例以上，从事重症监护或在学术机构工作。在答复者中，59%认为氯胺酮对 RSE 有用，94%有兴趣了解更多关于其使用的信息。

结论：尽管大多数患者认为氯胺酮对 RSE 有帮助，但氯胺酮主要作为辅助咪达唑仑或丙泊酚的二线药物使用。氯胺酮的益处包括与其他麻醉药联用时对血流动力学支持的需求减少和癫痫发作控制更快。感知的禁忌证集中在对心脏和颅内压的担忧。

2. 氯胺酮治疗癫痫持续状态的疗效：院前临床医师的考虑

Ketamine Efficacy for Management of Status Epilepticus: Considerations for Prehospital Clinicians

Air Med J. 2024 Mar-Apr;43(2):84-89.

DOI: 10.1016/j.amj.2023.09.011.

Nikhil C Williams, Lindsey A Morgan, Jonathan Friedman, Jeffrey Siegler

目前用于癫痫发作管理的一线疗法推荐使用苯二氮卓类药物，这些药物靶向γ-氨基丁酸 A 型通道，以阻止癫

痫发作活动。然而，癫痫发作可能对传统一线疗法难治性，会转变为癫痫持续状态，并对γ-氨基丁酸 A 型增强药物耐药。虽然有其他抗癫痫药物可供临床医师在重症监护病房使用，但这些药物在重症监护病房之外可能不太容易获得，而在院前环境中则完全没有。相反，患者经常接受多剂量一线药物治疗，但血流动力学或气道塌陷的风险增加。氯胺酮在院前和急诊科很容易获得，具有公认的抗癫痫作用和良好的安全性，并且是一种常用于其他几种适应证的药物。本文旨在探讨氯胺酮在院前癫痫发作管理中的应用，综述了癫痫发作的病理生理学、已建立的治疗作用机制和药代动力学，以及早期使用氯胺酮对癫痫持续状态的潜在益处。

3. 连续静脉麻醉药物治疗难治性癫痫持续状态：一项系统综述

Treatment of Refractory Status Epilepticus With Continuous Intravenous Anesthetic Drugs: A Systematic Review

JAMA Neurol. 2024 Mar 11.

DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.0108.

Yu Kan Au, Mohammed F Kananeh, Rahul Rahangdale, Timothy Eoin Moore, Gregory A Panza, Nicolas Gaspard, Lawrence J Hirsch, Andres Fernandez, Syed Omar Shah

重要性：多种连续静脉麻醉药物(civad)可用于治疗难治性癫痫持续状态(RSE)。目前缺乏用于 RSE 的不同类型 civad 的比较数据。

目的：根据系统综述和 meta 分析首选报告项目指南，系统评价和比较 RSE 中与初始 CIVAD 选择相关的结局指标。

证据综述：数据来源包括使用 Embase、MEDLINE、PubMed 和 Web of Science(1994 年 1 月至 2023 年 6 月)以及手工检索的英文和非英文文献。选择的研究包括经过同行评议的研究，这些研究纳入了苯二氮卓类药物和至少一种标准抗癫痫药物难治性癫痫持续状态的 5 例或更多患者和至少 1 例 12 岁以上患者，并接受持续输注咪达唑仑、氯胺酮、丙泊酚、戊巴比妥或硫喷妥治疗。使用预设的数据项进行独立的文献提取。采用方差分析或 χ^2 检验分析 CIVAD 与结局变量的关系。将病因学、病死率随时间的变化、脑电图监测(持续 vs 间断)、治疗目标(癫痫发作 vs 爆发抑制)作为协变量，采用二元 logistic 回归分析结局变量与 CIVAD 的关系。通过列出每项研究的人群和类型来解决偏倚风险。

结果：共纳入 66 篇文献，1637 例患者。CIVAD 组在短期失败、低血压和治疗期间更换 CIVAD 方面存在显著差异。非癫痫相关的 RSE(与癫痫相关的 RSE)与较高的 CIVAD 替换率相关(60 / 120 [50.0%] vs 11 / 43 [25.6%];优势比[OR], 3.11; 95% CI, 1.44 ~ 7.11;P = .006)和死亡率(98 / 227[43.2%] vs 7 / 63 [11.1%]; OR,17.0; 95% CI, 4.71 ~ 109.35; P<.001)。癫痫抑制与死亡率相关(OR, 7.72; 95%;CI, 1.77 ~ 39.23;P = .005)，但仅一小部分亚组可用于分析(发作抑制:来自 3 篇文献的 17 / 22 [77.3%]vs 爆发抑制:来自 12 篇文献的 25 / 98[25.5%])。CIVAD 选择和脑电图类型不是死亡的预测因素。较早的发表年份与死亡率相关，但针对聚集性校正 se 后，观察结果不再具有统计学显著性。

结论和相关性：与其他 RSE 病因相比，癫痫相关的 RSE 与较低的死亡率相关。我们观察到死亡率随时间推移

呈下降趋势，这可能提示神经重症治疗的进展产生了影响。总体数据存在异质性，因此限制了在 RSE 治疗中选择最佳初始 CIVAD 的确定性结论。

4. 联合抗癫痫治疗对大鼠沙林神经毒剂损伤后胆碱能癫痫持续状态的疗效

Efficacy of a combined anti-seizure treatment against cholinergic established status epilepticus following a sarin nerve agent insult in rats

oxicol Appl Pharmacol. 2024 Mar;484:116870.

DOI: 10.1016/j.taap.2024.116870.

Shlomi Lazar, Adi Neufeld-Cohen, Inbal Egoz, Shlomi Baranes, Rellie Gez, Pnina Glick, Maayan Cohen, Hila Gutman, Shira Chapman, Ariel Gore

沙林中毒后发生的难治性癫痫持续状态(SE)给治疗带来了挑战。在这里，我们评估了延迟联合双联或三联治疗在减少异常癫痫样发作活动(ESA)和随后的长期神经元损伤方面的疗效。采用 1.2 LD50 沙林染毒法建立大鼠 SE 模型，1 min 后给予阿托品和 TMB4 (TA)干预。暴露后 30 分钟给予氯胺酮和咪达唑仑的双重治疗或氯胺酮、咪达唑仑和左乙拉西坦的三联治疗，并与单独使用咪达唑仑的单一治疗或氯胺酮、咪达唑仑和丙戊酸的三联治疗的结果进行比较，之前的研究表明丙戊酸可改善这种神经损伤。第 1 周进行毒性和皮层脑电图监测，第 2 周进行行为学评估，然后进行生化和免疫组织病理学分析。与单纯 ta 治疗相比，双联和三联治疗均可降低死亡率并加速体重恢复。三联治疗和二联治疗(程度较轻)显著改善了 ESA 持续时间。与单用 TA 或 TA+咪达唑仑治疗相比，双联和三联治疗均降低了沙林引起的神经炎症标志物 PGE2 和脑损伤标志物 TSPO 的升高，并减少了胶质细胞增生、星形细胞增生和神经元损伤。最后，在旷场实验中，双重和三重治疗都阻止了行为的改变。两种三联疗法的疗效无显著差异，两种三联疗法均可完全预防脑损伤(与 naïve 大鼠无差异)。延迟双联治疗和更大程度上的三联治疗可以作为一种有效的延迟治疗，防止沙林诱导的难治性 SE 后脑损伤的传播。

5. Super-K(氯胺酮)治疗 Super-R(难治性)癫痫持续状态的腹腔间隔室综合征：一个病例报告

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

Clin EEG Neurosci. 2024 Mar;55(2):230-234.

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

难治性癫痫持续状态通常被定义为对两种或两种以上适当剂量的静脉抗癫痫药物(包括至少一种非苯二氮卓类药物)无效的癫痫持续状态。超级难治性癫痫持续状态(SRSE)是指麻醉治疗后癫痫持续状态 ≥ 24 h 或尝试撤药后癫痫再次发作。目前指导 SRSE 治疗的证据很少。最近，关于 SRSE 的治疗，文献中描述了非常规疗法，其中以氯胺酮为首。研究表明，氯胺酮在 SRSE 戒断中的疗效高达 91%。氯胺酮的常见副作用包括恶心、呕吐、头痛和幻觉；但据我们所知，氯胺酮与腹腔间隔室综合征的发病机制无关。我们描述了一位 74 岁的男性患者，在输注氯胺酮治疗新发的 SRSE 时发生了严重的腹腔间隔室综合征，以提高对这一潜在并发症的认识。

丙戊酸

1. 研究丙戊酸对 CD-1 小鼠模型中胎盘表观遗传修饰和发育的影响

Investigating the effects of valproic acid on placental epigenetic modifications and development in the CD-1 mouse model

Reprod Toxicol. 2024 Mar;124:108551.

DOI: 10.1016/j.reprotox.2024.108551.

Jackson BL, Shafique S, Natale BV, Natale DRC, Winn LM

妊娠期暴露于抗癫痫药物丙戊酸 (VPA) 通过其作为组蛋白脱乙酰酶抑制剂的作用与先天性畸形和神经发育障碍有关。VPA 可引起胎盘毒性并影响胎盘生长发育。本研究的目的是评估母体暴露于 VPA 对妊娠日 (GD) 13 暴露后小鼠胎盘的影响, 因为先前的研究表明, 在妊娠期间暴露的小鼠会生下具有自闭症谱系障碍样表型的后代。我们将 CD-1 暴露于 GD13 上致畸剂量 (600 mg/kg) 的 VPA 或生理盐水, 并在 GD18 上评估胎盘生长和发育。我们评估了表观遗传修饰, 包括乙酰化组蛋白 H4 (H4ac)、甲基化 H3K4 (H3K4me2) 使用免疫组织化学, 以及母体暴露于 GD13 后 1、3 和 24 小时胎盘中的全局 DNA 甲基化。在子宫内暴露于 GD13 上的 VPA 显着降低胎盘重量并增加胎儿吸收。此外, VPA 在母体给药后 1 小时和 3 小时显着增加了胎盘上组蛋白 H4 乙酰化和 H3K4 二甲基化的染色强度。我们的结果还表明, VPA 显着降低了胎盘组织中的整体 DNA 甲基化水平。这些结果表明, 妊娠期暴露于 VPA 会干扰胎盘生长并引发表观遗传修饰, 这可能在 VPA 诱导的发育毒性中起至关重要的作用。

2. 岩藻黄质通过调节 AKT/GSK-3 β 信号通路减轻丙戊酸诱导的自闭症行为

Fucoxanthin mitigates valproic acid-induced autistic behavior through modulation of the AKT/GSK-3 β signaling pathway

Eur J Pharmacol. 2024 Mar 15;967:176335.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176335.

Anand P, Kaur A, Singh S

本研究旨在使用丙戊酸 (VPA) 诱导的大鼠模型, 研究岩藻黄质 (一种在海藻中发现的天然化合物) 对自闭症各个方面的影响。妊娠大鼠在妊娠第 12.5 天给予 VPA (600mg/kg), 雄性幼崽从出生后第 23-43 天开始口服 50,100 或 200mg/kg 的岩藻黄质。对 PND45-53 进行行为评估, 在 PND54 上, 通过紫外光谱法处死动物进行进一步的生化分析 (超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽 (GSH)、一氧化氮 (NO))。还通过夹心 ELISA 分析炎症标志物 (IL-17、TNF- α 和 IL-1 β), 并通过 ELISA 评估分子参数。结果显示, 与 VPA 相比, 岩藻黄质改善了行为和神经元形态。具体来说, 岩藻黄质给药可增强空间记忆, 降低疼痛敏感性, 并改善社交互动、运动活动、平衡和运动协调。岩藻黄质还表现出抗炎和抗氧化作用, 如 SOD 和 GSH 水平的恢复以及炎性细胞因子水平的降低。分子分析显示, 岩藻黄质可恢复 GSK-3 β 和 AKT 的水平。此外, 岩藻黄质调节神经递质与增加 GABA 和降低皮层和小脑中的谷氨酸水平有关。治疗效果是剂量依赖性的, 在改善行为、生

化、神经递质和分子参数方面，较高剂量（200 mg/kg）比较低剂量（100 mg/kg）显示出更大的疗效。岩藻黄质是自闭症的潜在治疗方法，但需要进一步的研究，包括临床试验，以确定其对人类的有效性。

3. 高压氧治疗对丙戊酸暴露大鼠自闭症行为及 GRIN2B 基因表达的影响

Effects of hyperbaric oxygen therapy on autistic behaviors and GRIN2B gene expression in valproic acid-exposed rats

Front Neurosci. 2024 Mar 18;18:1385189.

DOI: 10.3389/fnins.2024.1385189.

Mohtaj Khorassani Y, Moghimi A, Khakzad MR, Fereidoni M, Hassani D, Torbati Gah J

引言：自闭症是一种复杂的神经发育疾病，其特征是社交、沟通和重复行为受限。高压氧疗法（HBOT）已成为自闭症的一种潜在治疗方法，尽管其对行为和基因表达的影响尚不清楚。GRIN2B 基因因参与编码谷氨酸受体亚基而闻名，该亚基对神经元交流至关重要，并与自闭症有关，是本研究的重点。

方法：使用产前暴露于丙戊酸诱导的大鼠模型，我们检测了 HBOT 对自闭症样行为和 GRIN2B 基因表达的影响。雄性 Wistar 大鼠分为四组：对照组、VPA（丙戊酸暴露）、VPA+HBOT[2 大气压绝对值（ATA）]和 VPA+HBOT（2.5 ATA）。大鼠接受了几项行为测试，以评估社交行为、焦虑、刻板印象和探索行为以及学习。在行为测试之后，HBOT 组在 2 和 2.5（ATA）的压力下接受了 15 次 HBOT 治疗，并对他们的行为进行了重新评估。随后，使用实时 PCR 来测量 GRIN2B 基因在额叶中的表达。

结果：我们的研究表明，HBOT 显著增加了 VPA 暴露大鼠的社交互动和探索行为，同时提高了其额叶中 GRIN2B 基因的表达。

讨论：我们的研究表明，在 VPA 自闭症大鼠模型中，HBOT 可能通过潜在的 GRIN2B 基因表达调节，在改善自闭症相关行为方面发挥潜在作用。然而，进一步的研究对于充分理解潜在机制和完善 HBOT 方案以优化其改善自闭症相关症状的有效性至关重要。

4. 一种简单快速的 HPLC-UV 方法，用于使用盐酸苯肼的微波辅助衍生化测定人血浆中的丙戊酸

A simple and rapid HPLC-UV method for the determination of valproic acid in human plasma using microwave-assisted derivatization with phenylhydrazine hydrochloride

Heliyon. 2024 Mar 13;10(6):e27875.

DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27875.

Kaewpradit S, Yusakul G, Rojsitthisak P, Jantararat C

本研究提出了一种高效的高压液相色谱 (HPLC-UV) 方法, 用于监测人血浆中的丙戊酸 (VPA) 水平。该方法的特点是简单、经济高效、执行快速, 解决了与其他先进分析技术相关的局限性, 如液相色谱-质谱 (LC-MS)、气相色谱-质谱 (GC-MS) 和免疫测定, 这些技术对于常规应用来说通常复杂且成本高昂。分析 VPA 的一个挑战是其非线性蛋白质结合谱及其结构中缺乏发色团, 因此很难直接检测。为了克服这个问题, 该研究开发了一种高效的 HPLC-UV 测定人血浆中的 VPA, 利用简化和快速的微波辅助衍生化过程。由于 VPA 结构中缺乏发色团, 本工作使用盐酸苯肼 (PH HCl) 开发了 VPA 的微波辅助衍生化。在 450 W 下, 在 50 s 内实现了工艺优化, 有助于有效的 HPLC-UV 检测。衍生物的表征方式为 ¹H 核磁共振 (NMR) 和傅里叶变换红外光谱仪 (FT-IR)。该衍生物被鉴定为 (Z)-N-苯基-2-丙基戊烷肼酸, 在血浆分析中显示出特异性, 没有可检测到的干扰。该方法对 VPA 浓度范围为 30 至 150 μg/mL 表现出线性响应, 相关系数超过 0.99。回收率在 86.7% 和 107% 之间变化, 最大变异系数 (CV) 为 10.0%。研究结果表明, 微波辅助衍生化技术显著提高了 HPLC-UV 分析等离子体中 VPA 的可行性和成本效益。该方法为传统 HPLC 方法提供了一种可行的替代方案, 为 VPA 定量提供了效率和经济实用性的平衡。

5. 维生素 A 通过减弱氧化应激和细胞凋亡来改善丙戊酸诱导的斑马鱼幼虫的自闭症样症状

Vitamin A ameliorates valproic acid-induced autism-like symptoms in developing zebrafish larvae by attenuating oxidative stress and apoptosis

Neurotoxicology. 2024 Mar;101:93-101.

DOI: 10.1016/j.neuro.2023.12.015.

Wang J, Zou L, Jiang P, Yao M, Xu Q, Hong Q, Zhu J, Chi X

自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种神经发育障碍, 其特征是社交缺陷和重复/刻板行为。据报道, 产前暴露于丙戊酸 (VPA) 会在人类和啮齿动物中诱发类似 ASD 的症状。然而, ASD 的病因和发病机制尚未得到很好的阐明。本研究旨在利用斑马鱼模型探索 VPA 诱导的 ASD 样行为的机制, 并研究维生素 A 是否可以预防 VPA 诱导的神经毒性。在这里, 斑马鱼胚胎在受精后 4 至 96 小时 (hpf) 暴露于 0、25 和 50 μM VPA, 并评估神经毒性。我们的结果表明, VPA 影响了斑马鱼幼虫的正常发育, 并诱发了 ASD 样行为, 包括运动活动减少、与同种动物的距离缩短、社会互动受损和重复游泳行为。根据 VPA 对神经发育基因表达的负面影响, 暴露于 VPA 降低了转基因 HuC: egfp 斑马鱼的 GFP 信号。此外, VPA 通过促进活性氧 (ROS) 和过氧化氢 (H₂O₂) 并抑制超氧化物歧化酶的活性, 然后通过上调凋亡基因触发细胞凋亡。维生素 A 减轻了这些不良后果, 表明维生素 A 通过抑制氧化应激和细胞凋亡来挽救 VPA 诱导的 ASD 样症状。总体而言, 这项研究将维生素 A 确定为未来 VPA 诱导的 ASD 样行为治疗调节剂的有前途的策略。

6. 使用丙戊酸和/或烟酰胺进行脐带血造血干细胞和祖细胞 (HSPC) 扩增的体内和体外影响

In vivo and in vitro effects of cord blood hematopoietic stem and progenitor cell (HSPC) expansion using valproic acid and/or nicotinamide

Curr Res Transl Med. 2024 Mar 1;72(3):103444.

DOI: 10.1016/j.retram.2024.103444.

Gencer EB, Akin HY, Toprak SK, Turasan E, Yousefzadeh M, Yurdakul-Mesutoglu P, Cagan M, Seval MM, Katlan DC, Dalva K, Beksac MS, Beksac M

背景：脐带血（CB）的高自我更新能力和最宽容的性质导致移植成功，但造血干细胞和祖细胞（HSPC）计数低限制了更广泛的使用。为了克服这个问题，使用丙戊酸（VPA）或烟酰胺（NAM）等小分子进行体外扩增已被证明是有效的。据我们所知，VPA 和 NAM 对 HSPC 扩增的综合效应尚未得到研究。本研究的目的是分析 VPA 和 NAM 单独或联合在扩增和植入方面的体外和体内疗效。

方法：本研究共纳入 44 个 CB 单元。为了确定离体和体内功效，用 VPA 和/或 NAM 扩增人 CB CD34+ 细胞，并在扩增的 HSPC 上进行集落形成单位（CFU）测定。通过静脉注射扩增的 HSPC 到 NOD-SCID 伽马（NSG）小鼠（n = 22）同时进行异种移植。考虑到分布的正态性和分析的组数，酌情使用 t 检验、Mann-Whitney、ANOVA 或 Kruskal-Wallis 检验分析扩展组或异种移植模型之间差异的显著性。

结果：体外与 NAM 相比，VPA 组 CD34+ HSPC 扩增倍数显著高于仅使用细胞因子组[2.23 (1.07-5.59) 对比 1.48 (1.00-4.40), $p < 0.05$]。VPA+NAM 的协同效应在孵育 21 天（D21）时达到最大相对扩增倍数[2.95 (1.00-11.94)]。VPA 和 VPA+NAM D21 之间没有显著差异（ $p=0.44$ ）。与 VPA 相比，仅细胞因子组的集落形成单位粒细胞-巨噬细胞（CFU-GM）集落的倍数有利于 NAM[1.87 (1.00-3.59)对比 1.00 (1.00-1.81), $p < 0.01$]。VPA+NAM D21 [1.62 (1.00-2.77)] 也优于 VPA ($p < 0.05$)。NAM 与 VPA+NAM D21 无显著差异。在小鼠模型中进行人 CB34+ CB 移植（CBT）后，VPA+NAM 扩增细胞（6±2 天）观察到最快的体内白细胞恢复，并且 VPA 扩增的 CBT 可检测到最高水平的人 CD45 嵌合体（VPA：第 28 天时为 5.42%，NAM：第 31 天时为 2.45%，VPA+NAM 1.8% 在第 31 天）。

结论：我们的研究结果建议单独使用 VPA，而不是单独使用 NAM 或 NAM，以实现 CB HSPC 更好、更快的扩增和植入。

7. 丙戊酸盐在大鼠中无肝功能障碍迹象的产氨作用：可能的原因和支持证据

Ammoniogenic Action of Valproate without Signs of Hepatic Dysfunction in Rats: Possible Causes and Supporting Evidence

Biomolecules. 2024 Mar 19;14(3):370.

DOI: 10.3390/biom14030370.

Alilova G, Tikhonova L, Montoliu C, Kosenko E

背景：丙戊酸（VPA）是常用的抗癫痫药之一，一般认为耐受性良好。然而，在没有肝衰竭的情况下，VPA 神经系统不良反应相当普遍，这表明在 VPA 诱导的脑病发展机制中，涉及的不仅仅是暴露于高氨血症（HA）由肝功能不全引起的解毒。考虑到脑能量代谢受损与氨产生升高之间关系的重要性，并基于 VPA 干扰神经元

氧化途径的能力，目前的研究旨在通过确定负责氨产生和中和的酶的活性来研究 VPA 对大鼠大脑的潜在区域产氨效应。

方法：大鼠单次腹腔注射 VPA (50、100、250、500 mg/kg)。注射后 30 分钟收集血浆、新皮层、小脑和海马体。在血浆中测量氨、尿素、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 的水平。测量线粒体中谷氨酰胺酶和谷氨酸脱氢酶 (GDH) 的活性，以及从大鼠脑区分离的胞质组分中 AMP 脱氨酶 (AMPD)、腺苷脱氨酶 (ADA) 和谷氨酰胺合成酶 (GS) 的活性。在线粒体和胞质部分测定氨、ALT 和 AST 值。

结果：多剂量 VPA 治疗对氨、尿素或 ALT 和 AST 肝酶的血浆水平均无显著影响。仅在小脑的胞质溶胶中发现氨积累的显著剂量非依赖性增加，并且该大脑结构中的氨水平与 ADA 活性之间存在很强的相关性。观察到 AMPD 和 AST 活性显著降低，而 ALT 活性不受影响。在所有研究的大脑结构中，与对照组相比，只有最高 VPA 剂量 (500 mg/kg) 与 GS 活性显著降低相关。在所有研究的大脑结构的线粒体中，VPA 引起氨水平的剂量非依赖性增加，其中高浓度与 GDH 和 ALT 活性的增加呈强烈正相关，而谷氨酰胺酶活性保持不变，并且 AST 活性与所有研究的大脑结构的对照组相比显著降低。

结论：本研究强调了 VPA 的大鼠脑区特异性产氨作用，这可能在没有高氨血症的情况下表现出来。进一步的研究应该分析不同大脑区域的反应性在 VPA 处理的动物中如何变化，这些动物表现出能量代谢受损，导致氨生成增加。

8. 诊断为多囊卵巢综合征后的自杀未遂：一项队列研究

Suicide Attempts After a Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome : A Cohort Study

Ann Intern Med. 2024 Mar;177(3):335-342.

DOI: 10.7326/M23-2240.

Hsu TW, Kao YC, Tsai SJ, Bai YM, Su TP, Chen TJ, Liang CS, Chen MH

背景：关于多囊卵巢综合征 (PCOS) 患者自杀风险的证据有限。

目的：评估多囊卵巢综合征患者的自杀风险，考虑精神合并症和年龄组。

设计：队列研究。

设置：1997 年至 2012 年台湾全国数据库的数据。

病人：一组 18960 名被诊断患有 PCOS 的患者，根据年龄、精神合并症、城市化水平和收入，每位患者与对照组参与者的比例为 1:10。使用 Cox 回归模型评估自杀未遂。

测量：自杀风险与风险比 (HR)。

结果：与对照组相比，PCOS 受试者的自杀未遂风险显著增加 8.47 倍 (HR, 8.47 [95% CI, 7.54-9.51])，在调整人口统计学特征、精神共病状况、Charlson 合并症指数评分和全因临床就诊频率后。青少年 (HR, 5.38 [CI, 3.93-7.37])、年轻人 (<40 岁, HR, 9.15[CI, 8.03-10.42]) 和老年人 (HR, 3.75 [CI, 2.23-6.28]) 组。涉及排除第一年或前三年观察数据的敏感性分析产生了一致的结果。

限制：由于使用行政索赔数据，可能低估了多囊卵巢综合征和精神障碍患病率；缺乏临床数据，如体重指数和抑郁症状；并且没有评估丙戊酸暴露的混杂效应。

结论：这项研究强调了 PCOS 患者面临的自杀未遂风险增加，即使在调整了人口统计学、精神合并症、身体状况和全因临床就诊之后也是如此。这表明对被诊断患有 PCOS 的人的心理健康和自杀风险进行常规监测的重要性。

9. 社交性：毒死蜱与丙戊酸的效果比较

Sociability: Comparing the Effect of Chlorpyrifos with Valproic Acid

J Autism Dev Disord. 2024 Mar 11.

DOI: 10.1007/s10803-024-06263-z.

Morales-Navas M, Perez-Fernandez C, Castaño-Castaño S, Sánchez-Gil A, Colomina MT, Leinekugel X, Sánchez-Santed F

近年来，接触有机磷杀虫剂已被强调为自闭症谱系障碍 (ASD) 的可能原因或加重因素。本研究检查了产前暴露于毒死蜱 (CPF) 的 GD12.5-15.5 剂量的 Wistar 大鼠是否可以在同一给药窗口内表现出与暴露于丙戊酸 (VPA, 400 mg/kg) 的小鼠相似的行为，这是一种公认的自闭症动物模型。在两个实验中，第一个实验用于评估社交能力和对社会新奇事物的反应，第一个在青春期，第二个在成年期。本研究获得的结果表明，与对照组 (CNT) 相比，产前接受 CPF 或 VPA 治疗的动物表现出相似的行为表型。在青春期，CPF 动物对社会新奇的反应呈负指数，紧随其后的是 VPA，而两个实验组在成年期都显示出这方面的恢复。因此，这项研究提供了证据表明，大鼠产前暴露于 CPF 可能对社交能力的某些组成部分产生与自闭症模型相似的影响。

药物监测

1. 干血斑和干血浆斑同时监测 7 种抗癫痫药物：LC-MS/MS 技术的方法验证和临床应用

Simultaneous monitoring of seven antiepileptic drugs by dried blood spot and dried plasma spot sampling: method validation and clinical application of a LC-MS/MS-based technique

J Pharm Biomed Anal. 2024 Mar 7;243:116099.

DOI: 10.1016/j.jpba.2024.116099.

Haiwei Cao, Yi Jiang, Qiang Sun, Ruichen Liu, Yanyan Li, Jing Huang

替代采血策略可以增强治疗药物监测(TDM)的应用, 进而提高精准治疗和用药依从性。在发展中国家, 允许自采样和室温运输的替代采样策略尤为重要。本研究验证了干血斑(DBS)和干血浆斑(DPS)采样联合液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)分析 7 种常用抗癫痫药物(苯妥英钠、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯、卡马西平、奥卡西平及其活性代谢物 10,11-二氢-10-羟基卡马西平)的方法, 并评价其临床适用性。采用 C18 色谱柱, 以乙腈-水-0.1%甲酸为流动相进行梯度洗脱, 流速为 0.65 mL/min。方法总运行时间为 7 min, 批内和批间精密度均 $\leq 12\%$, 准确度为 85.9% ~ 113%。DBS 和 DPS 的平均提取效率分别为 69.0% ~ 92.4%和 65.9% ~ 96.5%, 未观察到明显的基质效应。在室温和 40°C条件下, aed 在所有样本中均保持稳定 7 d。与 DBS 相比, DPS 的干、湿血浆浓度具有良好的相关性, 且具有更高的准确性, 表明使用 DBS 和 DPS 的替代采样策略适用于监测 aed 的浓度, 具有满意的性能和后勤优势。

2. 妊娠和分娩期间布伐拉西坦和托吡酯血清水平：一例报告并文献复习

Brivaracetam and topiramate serum levels during pregnancy and delivery: a case report and a review of literature

Neurol Res Pract. 2024 Mar 21;6(1):17.

DOI: 10.1186/s42466-024-00312-9.

Wiebke Hahn, Leona Möller, Katja Menzler, Tobias Poeplau, Uwe Wagner, Susanne Knake

背景：新型抗癫痫药物(ASM)如 SV2A 配体布伐拉西坦(brivaracetam)的使用越来越多。然而, 关于新型抗癫痫药物和妊娠期治疗药物监测的数据很少。

方法：对 1 例 34 岁女性重度药物难治性癫痫患者在妊娠期、分娩时以及分娩时的脐带血中布伐拉西坦(BRV)和托吡酯(TPM)进行治疗药物监测。

结果：妊娠期间, 布伐拉西坦和托吡酯血清水平保持稳定。孕 39 周, 患者生下 1 名健康女儿。在最后一次摄入 ASM 后 1.5 h, 脐带血中 BRV 的渗透率降低了 45%, TPM 的渗透率降低了 35%。

结论：托吡酯的药代动力学众所周知，只有在特殊情况下才应在妊娠期使用，但关于较新的 ASM 如布伐拉西坦在妊娠期的研究很少。基于本研究结果和其他妊娠期使用 BRV 的病例报道，需要进一步研究来证实其在妊娠期的药代动力学和安全性。

药物代谢

1. 大麻二酚：癫痫患者的代谢和临床疗效

Cannabidiol: metabolism and clinical efficacy in epileptic patients

Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024 Mar;20(3):119-131.

DOI: 10.1080/17425255.2024.2329733.

Giovanni Battista Dell'Isola, Alberto Verrotti, Miriam Sciacaluga, Gianluca Dini, Pietro Ferrara, Lucilla Parnetti, Cinzia Costa

引言：随着大麻二酚作为一种潜在的治疗药物的出现，癫痫治疗的前景发生了重大转变。Epidiolex 是一种高度纯化的 CBD 的药物制剂，不仅因为其治疗潜力，而且因为它是第一种获得监管机构批准的大麻衍生药物，因此受到了极大关注。

研究领域：在这篇叙述性综述中，作者探索了 CBD 作为一种抗癫痫药物的复杂图景，深入研究了其药理机制和涉及各种癫痫性脑病的临床试验。这一探索可作为全面指南，揭示了一种化合物，为应对耐药性癫痫的重大挑战的患者带来希望。

专家意见：严格的研究强调了大麻二酚的疗效、安全性和潜在的认知益处，因此有必要对其用于各种耐药性癫痫形式的批准进行进一步探索。作为一种有前景的治疗选择，大麻二酚不仅在控制癫痫发作方面有效，而且有可能更广泛地改善生活质量，特别是对癫痫性脑病患者。

2. 司替戊醇作用机制的更新：一篇叙述性综述

An Update on Stiripentol Mechanisms of Action: A Narrative Review

Adv Ther. 2024 Apr;41(4):1351-1371.

DOI: 10.1007/s12325-024-02813-0.

Alexandre Bacq, Antoine Depaulis, Vincent Castagné, Marie-Emmanuelle Le Guern, Elaine C Wirrell, Marc Verleye

司替戊醇(Diacomit®)(STP)是一种口服活性抗癫痫药(ASM)，用于辅助治疗与 Dravet 综合征(DS)(一种严重的儿童癫痫)相关的癫痫，并与氯巴坦联用，在某些地区还与丙戊酸联用。自从 STP 被发现以来，人们已经描述了几种作用机制(MoA)，可以解释其对 DS 相关癫痫发作的具体影响。STP 主要被认为是 γ -氨基丁酸(GABA)神经传递的增效剂:(i)通过阻断摄取，(ii)抑制降解，但(iii)作为 GABAA 受体的正变构调节剂，特别是含有 $\alpha 3$ 和 δ 亚基的受体。电压门控性钠通道和 t 型钙通道通常与抗惊厥和神经保护特性相关，其阻滞剂也已被证明可用于 STP。最后，一些研究表明 STP 可以调节葡萄糖能量代谢并抑制乳酸脱氢酶。STP 也是参与其他 asm 代谢的几种细胞色素 P450 酶的抑制剂，有助于增强其作为添加治疗的抗惊厥疗效。这些不同的

MoAs 参与 DS 的治疗，最近的数据表明 STP 有治疗其他神经或非神经疾病的潜力。

3. 左乙拉西坦与酶诱导抗癫痫药对阿哌沙班和利伐沙班峰值血浆浓度的影响比较

The Effect of Levetiracetam Compared with Enzyme-Inducing Antiseizure Medications on Apixaban and Rivaroxaban Peak Plasma Concentrations

CNS Drugs. 2024 Mar 23.

DOI: 10.1007/s40263-024-01077-0.

Rachel Goldstein, Natalie Rabkin, Noa Buchman, Aviya R Jacobs, Khaled Sandouka, Bruria Raccah, Tamar Fisher Negev, Ilan Matok, Meir Bialer, Mordechai Muszkat

背景与目的：脑卒中后癫痫是一个重要的临床挑战，因为它通常需要直接口服抗凝药(doac)和抗癫痫药物(ASMs)治疗。在接受 doac 治疗的患者中，左乙拉西坦(LEV)是已知不会诱导代谢酶的 ASM，有人建议其作为诱导酶的(EI) ASM 的更安全替代方案。然而，现行临床指南建议将 LEV 与 doac 联用时要谨慎，因为可能会诱导 p-糖蛋白和竞争(基于临床前研究)。我们研究了与两个对照组(a)接受 EI-ASMs 治疗的患者和(b)未接受任何 ASM 治疗的患者相比，LEV 是否影响阿哌沙班和利伐沙班的浓度。

方法：回顾性分析 203 例接受 LEV (n = 28)和 EI-ASM (n = 33)治疗的患者，以及 142 例未接受任何 ASM 治疗的患者的阿哌沙班和利伐沙班血浆峰浓度(Cmax)。酶诱导性 asm 包括卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、扑米酮和奥卡西平。收集患者的临床和实验室资料进行分析，并将服用 LEV 的患者与其他两组进行比较。

结果：203 例患者中，女性占 55%，平均年龄(78±0.8)岁。阿哌沙班组 186 例，利伐沙班组 17 例。在 LEV 组中，DOAC Cmax 低于治疗范围的患者比例为 7.1%，在非 asm 组中为 10.6%，在 EI-ASM 组中为 36.4% (p < 0.001)。在服用 LEV 的患者中，DOAC Cmax 低于治疗范围的概率(与对照组相比)没有显著差异(调整后的比值比 0.70,95%可信区间 0.19-2.67,p = 0.61)，但在服用 EI-ASM 的患者中，其概率是服用 EI-ASM 的 12.7 倍(p < 0.001)。在对接受阿哌沙班治疗的患者进行的分析中，在接受 LEV 治疗的患者和非 asm 对照之间，阿哌沙班 Cmax 无差异，并且在多元线性回归中，LEV 临床用药与阿哌沙班 Cmax 的变异性不相关。

结论：本研究表明，与 EI-ASMs 不同，LEV 的临床应用与较低的阿哌沙班 Cmax 无显著相关性，并且与未接受任何 ASM 治疗的患者相似。LEV 与阿哌沙班、利伐沙班联用可能与阿哌沙班、利伐沙班 Cmax 降低无关。因此，需要前瞻性对照研究来研究左旋阿哌沙班或左旋利伐沙班联合用药对患者结局影响的可能非药代动力学机制。

4. 耐药性癫痫影响的基因调控网络的鉴定

Identification of gene regulatory networks affected across drug-resistant epilepsies

Nat Commun. 2024 Mar 11;15(1):2180.

DOI: 10.1038/s41467-024-46592-2.

Liesbeth François, Alessia Romagnolo, Mark J Luinenburg, Jasper J Anink, Patrice Godard, Marek Rajman, Jonathan van Eyll, Angelika Mühlebner, Andrew Skelton, James D Mills, Stefanie Dedeurwaerdere, Eleonora Aronica

癫痫是一种慢性异质性疾病，以反复无诱因癫痫发作为特征，通常抗癫痫药物治疗无效。本研究将基于转录组网络的方法应用于癫痫的研究，旨在提高对分子疾病病理生物学的理解，识别受影响的生物学机制，并应用因果推理来确定治疗假设。本研究包括最常见的药物难治性癫痫(drug-resistant epilepsy, DREs)，如颞叶癫痫伴海马硬化(temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, TLE-HS)和 mTOR 通路相关的皮质发育畸形(mTORopathies)。这一系统比较表征了癫痫的全球分子特征，阐明了疾病病理的关键潜在机制，包括神经传递和突触可塑性，脑细胞外基质和能量代谢。此外，在 TLE-HS 和 mTORopathies 中分别观察到神经炎症和少突胶质细胞功能的特异性失调。上述机制被认为是 DRE 的分子标志，而确定的上游调控因子为药物靶点的发现和开发提供了机会。

5. 基于生理学的药代动力学模型来预测妊娠期间母体药代动力学和胎儿卡马西平暴露

Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict maternal pharmacokinetics and fetal carbamazepine exposure during pregnancy

Eur J Pharm Sci. 2024 Mar 1:194:106707.

DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106707.

Yuying Chen, Meng Ke, Weipeng Fang, Yaojie Jiang, Rongfang Lin, Wanhong Wu, Pinfang Huang, Cuihong Lin

卡马西平是妊娠期妇女常用的抗癫痫药物，妊娠期妇女的生理变化可能影响其疗效。建立卡马西平及其活性代谢物卡马西平-10,11-环氧化物的生理药代动力学(PBPK)模型，模拟不同孕期卡马西平及其活性代谢物卡马西平-10,11-环氧化物的母胎药代动力学变化，并提出剂量调整建议。我们在 PK-Sim®和 Mobi®中建立了卡马西平和卡马西平-10,11-环氧化物的妊娠 PBPK 模型，并利用临床报告中的观察数据对模型进行了验证。将不同方法获得的胎盘转移参数导入模型，与观察数据进行比较，建立并验证胎儿药代动力学曲线。模拟结果显示，卡马西平在孕早、中、晚期的平均稳态血浆谷浓度分别下降了 27%、43.1 %和 52%。因此，为达到最佳治疗浓度，可在孕早、中、晚期分别给予至少 1.4、1.8、2.1 倍基线剂量的卡马西平作为剂量参考。综上所述，本研究建立并验证了卡马西平和卡马西平-10,11-环氧化物的妊娠 PBPK 模型，用于评估孕妇和胎儿的暴露情况，为妊娠期卡马西平的剂量调整提供了参考。

6. 木犀草素通过抑制 TLR4/NF-κB 信号通路减轻戊四唑诱导的癫痫发作

Luteolin ameliorates pentetrazole-induced seizures through the inhibition of the TLR4/NF-κB signaling pathway

Epilepsy Res. 2024 Mar:201:107321.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107321.

Yahong Cheng, Yiyuan Zhang, Puxin Huang, Qingzhou Cheng, Hong Ding

癫痫是人群中常见的神经系统疾病，现有的抗癫痫药物(AEDs)往往不能充分控制癫痫发作。在癫痫的病理生理学中，炎症被认为是一个关键因素。木犀草素是一种天然的类黄酮提取物，具有抗炎和神经保护作用。然

而，木犀草素抗癫痫作用的确切分子机制仍不清楚。本研究采用戊四氮(PTZ)诱导癫痫大鼠模型。通过一系列行为学实验评估行为学能力和认知功能。HE 染色、尼氏染色和 TUNEL 染色评估海马神经元损伤。Western blot、RT-qPCR 和 ELISA 分别分析 TLR4/I κ B α /NF- κ B 信号通路相关蛋白表达水平、凋亡因子转录水平和炎症因子水平。木犀草素可剂量依赖性地降低大鼠癫痫发作程度，延长癫痫发作潜伏期，缩短癫痫发作持续时间。木犀草素对戊四氮致痫大鼠海马神经元损伤有保护作用，部分恢复了行为学功能和学习记忆能力。最后，PTZ 点燃激活了 TLR4/I κ B α /NF- κ B 通路，导致细胞因子 TNF- α ， IL-6 和 IL-1 β 水平升高，而木犀草素抑制了这一效应。木犀草素在戊四氮诱导的癫痫模型中具有抗惊厥和神经保护作用。其机制与抑制 TLR4/I κ B α /NF- κ B 通路，减轻癫痫后海马免疫炎症反应有关。

7. 奥卡西平活性代谢物在中国儿童癫痫患者中的群体药代动力学：基于模型的剂量优化

Population pharmacokinetics of oxcarbazepine active metabolite in Chinese paediatric patients with epilepsy: Model-based dose optimization

Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2024 Mar 20.

DOI: 10.1111/bcpt.14000.

Wei Wu, Wen-Sheng Yang, Xiao-Yong Xu, Xi-Lin Ge, Jinmiao Lu, Guang-Fei Wang, Yi Wang, Zhi-Ping Li

奥卡西平(OXC)的药理活性主要通过其活性的 10-羟基代谢物(MHD)发挥。然而，关于使用 OXC 治疗的儿童癫痫患者，特别是婴幼儿的药代动力学信息有限。同时，该药物在不同个体之间的药代动力学和治疗反应有很大差异。建立模型，定量研究影响 MHD 患儿奥沙利铂(OXC)药代动力学的因素，为制定中国儿童奥沙利铂给药指南提供依据。共获得 287 例癫痫患儿 MHD 血药谷浓度 297 份。6 个基于体重的异速模型被用于群体药代动力学模型，同时研究其他协变量对表观清除率的影响。建立表观清除率(CL/F)的一室模型和年龄阈值模型(cut-off model)描述 MHD 的药代动力学。通过蒙特卡罗模拟确定剂量为 8 ~ 90 mg/kg/d 时，MHD 的目标谷浓度范围(ttcr)为 3 ~ 35 mg/L 的概率。一种结合剂量指南和贝叶斯方法的新的剂量优化策略，为中国儿童癫痫患者提供了一种基于其个体体重和期望的 MHD ttcr 的个体化的剂量优化策略，除体重 \leq 5 kg 的患儿外，还支持现行的剂量推荐。

8. 儿童新型抗癫痫药物的肝毒性：VigiBase 的概述和不均性分析

Hepatotoxicity of newer antiseizure medications in children: an overview and disproportionality analysis of VigiBase

Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024 Mar;20(3):165-173.

DOI: 10.1080/17425255.2024.2322114.

Sanja Petrović, Milena Kovačević, Sandra Vezmar Kovačević, Branislava Miljković

背景：我们的目的是研究新型抗癫痫药物(ASMs)在儿童中引起的肝毒性，并识别与肝毒性相关的药物不良事件(ADEs)的过度报告信号。

研究设计和方法：病例报告报告到 VigiBase 使用经验™信号软件。对检索到的病例进行描述性统计分析，总结

病例特征。使用多项目 Gamma 泊松收缩算法进行歧化分析, 该算法计算经验贝叶斯几何均值及其 95%置信区间下限和上限(分别为 EB05 和 EB95)。eb5>2, N>0 为信号。

结果: 870 例病例中, 女性病例所占比例高于男性, 2 ~ 11 岁年龄组病例所占比例高于其他年龄组。多数病例病情严重。25 例患者因肝毒性死亡。275 例(31.61%)患者发生超敏反应, 主要为拉莫三嗪所致。歧化分析产生了 17 个信号, 涉及非氨酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、施替戊醇和托吡酯。4 个信号用于重度肝损伤, 以及需要关注的非氨酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯。4 种 ASM-ADE 组合的报告频率存在性别差异。

结论: 本研究结果有助于提高临床医师对几种新型儿童急性肝损伤与药物性肝损伤之间潜在关联的认识。

9. 五种不同的市售大麻源性局部大麻二酚产品的药代动力学和药效学

J Anal Toxicol. 2024 Mar 1;48(2):81-98.

DOI: 10.1093/jat/bkae001.

C Austin Zamarripa, Hayleigh E Tilton, Spencer Lin, Edward J Cone, Ruth E Winecker, Ronald R Flegel, David Kuntz, Melissa Beals, Martin Jacques, Michael Clark, Eric R Welsh, Lynn Wagner, Marcel O Bonn-Miller, Ryan Vandrey, Tory R Spindle

在 2018 年《农业法案》(Farm Bill)使大麻(delta-9-tetrahydrocannabinol≤0.3%的大麻(Δ9-THC))合法化后, 含有大麻二酚(CBD)的产品激增。含 cbd 的外用产品越来越受欢迎, 但对其进行的对照临床研究有限。本研究描述了五种市售大麻衍生的高 CBD/低Δ9-THC 外用产品的效果。健康成人(N = 46)接受了 6 种研究药物中的一种:含 cbd 的乳膏(N = 8)、洗剂(N = 8)、贴剂(N = 7)、乳脂(N = 8)、凝胶(N = 6)或安慰剂(N = 9; 与活性配方匹配)。研究方案包括在 17 天内进行的三个阶段:(i)急性药物应用实验室阶段;(ii) 9 天的门诊阶段, 每天应用两次药物(在第 2、3、7 和 10 日进行访视);(iii) 1 周的洗脱阶段。在每个阶段, 收集全血、口腔液和尿液样本, 通过液相色谱-串联质谱(LC-MS-MS)分析 CBD、Δ9-THC 及其主要代谢产物, 并评估药效学结果(主观、认知/精神运动和生理效应)。观察三种活性产物的透皮吸收。平均而言, CBD/代谢物浓度在产品使用 7-10 天后达到峰值, 在洗剂中达到最高, 其中含有最多的 CBD 和渗透增强剂(维生素 E)。Δ9-THC/代谢物在所有产品的血液中低于检测限, 并且根据目前的美国联邦工作场所药物检测标准(免疫测定界值为 50 ng/mL, 确证 LC-MS-MS 界值为 15 ng/mL), 没有尿液样本检测出大麻“阳性”。出乎意料的是, 9 名参与者(7 种洗剂、1 种贴剂和 1 种凝胶)的Δ9-THC 口服液浓度≥2 ng/mL(目前美国联邦工作场所“阳性”检测的阈值)。产品未产生明显的药效学作用, 且耐受性良好。这项研究提供了关于大麻衍生的局部 CBD 产品的急性/慢性影响的重要初始数据, 但考虑到这个市场上产品的多样性, 需要更多的研究。

10. 拉科酰胺缓释胶囊与拉科酰胺速释片具有生物等效性: 药代动力学观察和模拟

Lacosamide extended-release capsules are bioequivalent to lacosamide immediate-release tablets: Pharmacokinetic observations and simulations

Epilepsy Res. 2024 Mar 16;202:107350.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107350.

James Wheless, Barry Gidal, Lixin Gong, Shaoqiong Lyu, Xun Zheng, Rong Li, Wilson Chang, Marie Tan

目的：评价拉科酰胺缓释胶囊和速释片的生物等效性，回答拉科酰胺缓释胶囊在真实世界中的临床应用问题。

方法：采用开放、随机、两疗程、两序列的口服生物利用度比较研究，评价两种拉科酰胺制剂的生物等效性。我们以 1 : 1 的比例将参与者随机分组，分别在 7 日期间接受拉科酰胺 XR 胶囊(每日 1 次，每次 400 mg)或 IR 片(每日 2 次，每次 200 mg)治疗。主要结局是拉科酰胺稳态 24 h 的浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-τ, ss})。次要观察指标为最大血药浓度(C_{max,ss})和稳态血药浓度(C_{min,ss})。当几何最小二乘均值比(GLSMs)的 90% 可信区间(CI)在 80% ~ 125%时，生物等效性成立。同时评估不良事件(ae)和其他安全性结局。药代动力学模拟(包括使用 XR 和 IR 制剂的依从性和部分依从性给药场景)模拟了拉科酰胺 XR 的临床使用。

结果：35 名健康成年男性被纳入生物等效性研究。使用研究药物 7 d 后，XR 和 IR 两种剂型的 AUC_{0-τ, ss}、C_{max, ss} 和 C_{min, ss} 的平均值相似;所有 GLSM 的 90% , CI 均在 80%至 125%之间。不良反应轻微，未观察到严重不良反应或其他有临床意义的安全性发现。药代动力学模拟表明，部分依从性对制剂的影响相似;更换制剂的最佳策略是在早上接受拉科酰胺 IR 剂量，然后在晚上接受拉科酰胺 XR 剂量，因为这样可以获得最一致的拉科酰胺血浆浓度。

结论：每日 1 次的拉科酰胺 XR 胶囊与每日 2 次的拉科酰胺 IR 片具有生物等效性。药代动力学模拟表明，拉科酰胺 XR 和 IR 制剂同样受到部分依从性的影响，但拉科酰胺 XR 每日一次给药可能具有临床优势，并且可以很容易地转换制剂。这些结果支持拉科酰胺 XR 胶囊作为拉科酰胺 IR 片的每日一次替代用药。

11. 以α-氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑(AMPA)受体为靶点的新型吡啶类化合物的合成、筛选和生物学评价

Synthesis, in silico screening, and biological evaluation of novel pyridine congeners as anti-epileptic agents targeting AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole) receptors

Chem Biol Drug Des. 2024 Mar;103(3):e14498.

DOI: 10.1111/cbdd.14498.

Shivani Tyagi, Rakhi Mishra, Avijit Mazumder, Rupa Mazumder, Gurvinder Singh, Pratibha Pandey

本研究涉及一系列新型吡啶类似物 5(i-x)的合成及其在电脑模拟和体内模型上的抗癫痫潜能评估。化合物的合成是通过 Vilsmeier-Haack 反应原理完成的。使用 AutoDock 4.2 进行针对 AMPA(α-氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑)受体(PDB ID:3m3f)的计算机模拟筛选。体内实验采用最大电休克发作(MES)模型。使用 Swiss ADME 和 Protein Plus 在线软件评估所有合成化合物的理化、药代动力学、类药物和药物评分特征。计算机模拟结果显示，所有合成的化合物 5(i-x)与靶受体的结合亲和力为-6.5 ~ -8.0 kJ/mol，与标准药物苯妥英和靶原配体(P99)的结合亲和力分别为-7.6 和-6.8 kJ/mol。体内研究结果显示化合物 5-氨基-2-甲酰基-1-[2-(4-硝基苯基)-2-氧代乙基]-吡啶对癫痫发作的保护作用为 60%，而普通苯妥英的保护作用为 59%。所有这些药物都符合 Lipinski 的 5 分规则，药物相似度和药物评分值分别为 0.55 和 0.8，使它们在化学和功能上类似

于苯妥英。根据研究结果，合成的衍生物有潜力作为开发新型抗癫痫药物的垫脚石。

环境毒理

1. 利用贴体层对锰离子进行电化学检测

Electrochemical detection of manganese ions using aptamer-based layers

Talanta. 2024 Mar 20;273:125926.

DOI: 10.1016/j.talanta.2024.125926

Jarczewska M, Borowska M, Olszewski M, Malinowska E

重金属是饮用水中的主要污染物之一，其含量异常可能对人类健康和生命构成威胁。锰也属于重金属族，一般用于生产电池、化肥、陶瓷等。尽管锰是中枢神经系统正常发育所必需的，但其浓度升高可能导致某些疾病，如癫痫、局灶性脑缺血细胞死亡以及亨廷顿和阿尔茨海默氏症等神经退行性疾病。因此，制定可用于水样原位分析的锰离子检测新方法至关重要。在此，我们介绍了使用适配体修饰电极对锰离子进行电化学检测的研究。这是首次尝试将适配体链用作锰离子电化学分析的受体层，为此目的，金盘电极用作换能器，并用二硫键基适配体和 6-巯基-1-己醇封闭剂进一步修饰。电化学测量涉及适配体受体层形成条件的选择以及作为电流信号源的氧化还原指示剂的类型。这些研究涉及适配传感器工作参数的定义，包括验证细胞培养基中锰离子检测的可能性。结果表明，可以检测到浓度在 25 nM-1 μM 范围内的 Mn^{2+} 离子，并且所提出的适配传感器对目标分析物表现出高选择性，其响应至少是干扰离子的 2 倍。此外，还描述了在真实样品中检测 Mn^{2+} 的可能性，然后进行了稳定性和再生研究。

2. 探索吸烟与癫痫的关系：观察性研究的系统评价和荟萃分析

Exploring the Smoking-Epilepsy Nexus: a systematic review and meta-analysis of observational studies : Smoking and epilepsy

BMC Med. 2024 Mar 4;22(1):91.

DOI: 10.1186/s12916-024-03307-0

Kang Y, Kim S, Jung Y, Ko DS, Kim HW, Yoon JP, Cho S, Song TJ, Kim K, Son E, Kim YH

背景：癫痫以反复无端癫痫发作为特征，对全球受影响的个体构成重大挑战。虽然存在几个确定的癫痫危险因素，但与吸烟的关联仍然存在争议。本研究旨在进行系统评价和荟萃分析，以阐明吸烟与癫痫可能性之间的潜在关联。

方法：检索于 2023 年 3 月 31 日，使用 Medline、Embase、Web of Science、Scopus 和 ScienceDirect 进行。我们在 meta 分析中纳入了队列、横断面和病例对照研究，根据吸烟史、性别和癫痫类型进行亚组分析，以得出具体的见解。

结果：我们确定了 2550 项研究，其中 17 项研究最终被纳入本研究。与非吸烟者相比，吸烟者癫痫的汇总比

值比为 1.14 (0.96-1.36)。与非吸烟者相比，当前吸烟者的比值比为 1.46 (1.13-1.89)，而非吸烟者相比，前吸烟者的比值比为 1.14 (0.83-1.56)。

结论：虽然吸烟与癫痫之间的总体关联没有达到统计学意义，但在当前吸烟者中发现了显著的关联。该研究强调了戒烟作为预防癫痫的潜在措施的重要性，特别是考虑到尼古丁的促惊厥作用。未来的研究应该解决局限性并探索特定的临床场景，以增强我们对香烟使用与癫痫之间复杂关系的理解。

药物相关基因研究

1. 星形胶质细胞升高基因-1 对小鼠颞叶癫痫模型中颗粒细胞弥散和癫痫发展的抑制作用

Inhibition of Granule Cell Dispersion and Seizure Development by Astrocyte Elevated Gene-1 in a Mouse Model of Temporal Lobe Epilepsy

Biomolecules. 2024 Mar 20;14(3):380.

DOI: 10.3390/biom14030380.

Leem E, Kim S, Sharma C, Nam Y, Kim TY, Shin M, Lee SG, Kim J, Kim SR.

尽管已知海马体中的颗粒细胞分散 (GCD) 是与颞叶癫痫 (TLE) 癫痫发作相关的重要特征, 但调节 GCD 的内源性分子在很大程度上是未知的。在本研究中, 我们检查了海藻氨酸 (KA) 诱导的 TLE 小鼠模型的海马中 AEG-1 表达是否存在任何变化。此外, 我们还研究了通过颅内注射腺相关病毒 1 (AAV1) 来调节齿状回 (DG) 中星形胶质细胞升高的基因-1 (AEG-1) 表达是否会影响病理表型, 例如 GCD 形成和 KA 治疗小鼠的癫痫发作易感性。我们已经发现 AEG-1 的蛋白表达在 KA 诱导的 TLE 小鼠模型的 DG 中上调。我们进一步证明, 在 TLE 小鼠模型中, AAV1 递送的 AEG-1 上调了 DG 诱导的抗惊厥活性, 例如通过 GCD 抑制癫痫发作延迟和抑制自发性复发性癫痫发作 (SRS), 而抑制 AEG-1 表达增加了对癫痫发作的易感性。目前的观察表明, AEG-1 是与 TLE 相关的 GCD 形成和癫痫发作发展的有效调节因子, 并且 DG 中 AEG-1 的显着诱导可能具有治疗癫痫的潜力。

2. 鉴定受耐药性癫痫影响的基因调控网络

Identification of gene regulatory networks affected across drug-resistant epilepsies.

Nat Commun. 2024 Mar 11;15(1):2180.

DOI: 10.1038/s41467-024-46592-2.

François L, Romagnolo A, Luinenburg MJ, Anink JJ, Godard P, Rajman M, van Eyll J, Mühlebner A, Skelton A, Mills JD, Dedeurwaerdere S, Aronica E.

癫痫是一种慢性和异质性疾病, 其特征是反复发作的无诱因癫痫发作, 通常对抗癫痫药物有耐药性。本研究在癫痫中应用了基于转录组网络的方法, 旨在提高对分子疾病病理生物学的理解, 识别受影响的生物学机制并应用因果推理来确定治疗假设。本研究包括最常见的耐药性癫痫 (DRE), 例如颞叶癫痫伴海马硬化症 (TLE-HS) 和 mTOR 通路相关皮质发育畸形 (mTORopathies)。这种系统比较表征了癫痫的整体分子特征, 阐明了疾病病理学的关键潜在机制, 包括神经传递和突触可塑性、脑细胞外基质和能量代谢。此外, 在 TLE-HS 和 mTORopathies 中分别观察到神经炎症和少突胶质细胞功能的特异性失调。上述机制被提出作为 DRE 的分子标志, 其确定的上游调节因子为药物靶点的发现和开发提供了机会。

3. MLe-KCNQ2: 用于错义 *KCNQ2* 基因变异预后的人工智能模型

MLe-KCNQ2: An Artificial Intelligence Model for the Prognosis of Missense *KCNQ2* Gene Variants.

Int J Mol Sci. 2024 Mar 2;25(5):2910.

DOI: 10.3390/ijms25052910.

Saez-Matia A, Ibarluzea MG, M-Alicante S, Muguruza-Montero A, Nuñez E, Ramis R, Ballesteros OR, Lasa-Goicuria D, Fons C, Gallego M, Casis O, Leonardo A, Bergara A, Villarroel A.

尽管基因组数据的可用性不断提高，数据分析程序也得到了加强，但在缺乏临床描述符的情况下，预测相关疾病的严重程度仍然难以捉摸。为了应对这一挑战，我们专注于 KV7.2 电压门控钾通道基因 (*KCNQ2*)，以其与发育迟缓和各种癫痫的联系而闻名，包括自限性良性家族性新生儿癫痫和癫痫性脑病。全基因组工具往往表现出高估有害突变的倾向，经常忽视耐受的变异，并且缺乏区分变异严重程度的能力。本研究通过评估多种机器学习 (ML) 协议和描述符引入了一种新方法。基因组信息与新型变异频率指数 (VFI) 的结合为构建可靠的基因特异性 ML 模型奠定了坚实的基础。通过逻辑回归、支持向量机、随机森林和梯度提升算法形成的集成模型 MLe-KCNQ2 的特异性和灵敏度值均超过 0.95 (AUC-ROC>0.98)。集合 MLe-KCNQ2 模型还将致病突变分类为良性或重度，受试者工作特征曲线下面积 (AUC-ROC) 高于 0.67。本研究不仅提出了一种可转移的方法，用于准确分类 *KCNQ2* 错义变异，还为临床咨询提供了有价值的见解，并有助于确定变异的严重程度。研究背景强调了精确变异分类的必要性，特别是对于像 *KCNQ2* 这样的基因，有助于更广泛地理解基因组研究领域的基因特异性挑战。MLe-KCNQ2 模型是一种很有前途的工具，可用于增强 *KCNQ2* 相关病理学领域的临床决策和预后。

4. 患有发育性和癫痫性脑病 50 的男孩的新型 CAD 基因突变对尿苷治疗有显著反应：病例报告和文献综述

Novel CAD gene mutations in a boy with developmental and epileptic encephalopathy 50 with dramatic response to uridine therapy: a case report and a review of the literature.

BMC Pediatr. 2024 Mar 7;24(1):160.

DOI: 10.1186/s12887-024-04593-6.

Duan L, Ye L, Yin R, Sun Y, Yu W, Zhang Y, Zhong H, Bao X, Tian X.

背景：发育性和癫痫性脑病-50 (DEE-50)是一种罕见的临床疾病，被认为是由 CAD 基因突变引起的，预后较差。CAD 相关疾病具有广泛的临床表现和其他容易被忽视的症状。与其他罕见病一样，DEE-50 的临床表现和治疗需要进一步研究。

病例介绍：1 岁男性患者在 3 个月大时表现为发育迟缓、癫痫发作和贫血。他进一步出现难治性癫痫持续状态(SE)，认知和运动功能迅速恶化，甚至在 5 个月大时陷入昏迷。全外显子组测序(WES-trios)显示 CAD 基因存在复合杂合变异，其中 1 个位点遗传自父亲(c.1252C>T: p.Q418*无义突变)，1 个位点遗传自母亲

(c.6628G> a: p.G2210S, 错义突变)。这种复合杂合的 CAD 变异在人类基因突变数据库中未见报道。在接受尿苷治疗后, 他的认知能力得到了显著改善, 并且没有癫痫发作。本文对文献报道的 42 例 CAD 基因突变进行了综述。其中 90% 在 3 岁前发病, 平均年龄为 1.6 ± 1.8 岁。平均诊断年龄为 7.7 ± 10 岁。死亡率约为 9.5%, 所有报告的死亡均发生在未接受尿苷治疗的患者中。用尿苷治疗可显著改善患者的临床效果。

结论: 我们报告了一名由新型 CAD 基因突变引起的男孩 DEE-50, 并回顾了先前报道的 42 例患者的临床特征。DEE-50 早发, 难治性癫痫发作, 甚至癫痫持续状态导致死亡, 口服尿苷治疗反应良好。如果怀疑 CAD 缺陷或基因诊断, 建议早期尿苷治疗。本研究增强了对 DEE-50 的认识, 扩展了 CAD 基因突变谱。

基础研究

1. 癫痫中的 mTOR 和神经炎症：对疾病进展和治疗的影响

mTOR and neuroinflammation in epilepsy: implications for disease progression and treatment.

Nat Rev Neurosci. 2024 Mar 26.

DOI: 10.1038/s41583-024-00805-1

Ravizza T, Scheper M, Di Sapia R, Gorter J, Aronica E, Vezzani A

癫痫仍然是一个主要的健康问题，因为抗癫痫药物经常失败，目前没有治疗方法可以阻止或预防癫痫发生，癫痫是癫痫发作和进展的基础过程。确定癫痫发生的病理过程有助于开发可能防止癫痫发作产生或控制药物耐药性癫痫的药物，这些癫痫发作影响约 30% 的患者。mTOR 信号传导和神经炎症被认为是癫痫脑细胞中激活的关键途径。它们代表了具有遗传或获得性病因的结构性癫痫中生物学趋同的潜在节点。动物模型的介入研究和临床研究为每种途径参与癫痫提供了强有力的支持。在这篇综述中，我们重点介绍了癫痫中 mTOR 信号传导的病理生理特征和神经炎症性脑反应及其相互作用的现有知识。我们讨论了在实验和临床癫痫中显示出治疗效果的每种途径的缓解策略。更深入地了解这些相互关联的分子级联反应可以增强我们管理癫痫的策略。这可以为新的治疗方法铺平道路，以填补预防或疾病改善药物开发中的空白，从而克服当前对症药物的局限性。

2. 联合抗癫痫治疗对沙林神经毒剂损伤后的胆碱能癫痫持续状态大鼠的疗效

Efficacy of a combined anti-seizure treatment against cholinergic established status epilepticus following a sarin nerve agent insult in rats

Toxicol Appl Pharmacol. 2024 Mar;484:116870.

DOI: 10.1016/j.taap.2024.116870

Lazar S, Neufeld-Cohen A, Egoz I, Baranes S, Gez R, Glick P, Cohen M, Gutman H, Chapman S, Gore A

沙林中中毒后难治性癫痫持续状态 (SE) 的发展对治疗提出了挑战。在这里，我们评估了延迟联合双重或三联治疗在减少异常癫痫样癫痫发作活动 (ESA) 和随之而来的长期神经元损伤方面的疗效。通过暴露于 1.2 LD50 沙林，然后在 1 分钟后用阿托品和 TMB4 (TA) 治疗，在大鼠中诱导 SE。暴露后 30 分钟给予氯胺酮和咪达唑仑的双重治疗或氯胺酮、咪达唑仑和左乙拉西坦的三联治疗，并将结果与单独使用咪达唑仑的单次治疗或氯胺酮、咪达唑仑和丙戊酸盐的三联治疗的结果进行比较，后者先前被证明可以改善这种神经损伤。在第一周内监测毒性和皮质电图活性，并在暴露后 2 周进行行为评估，然后进行生化和免疫组织病理学分析。与仅 TA 治疗相比，双重和三重治疗均降低了死亡率并促进了体重恢复。三重治疗和在较小程度上双重治疗显著改善了 ESA 持续时间。与仅 TA 或 TA+ 咪达唑仑治疗相比，双重和三重治疗均减少了沙林诱导的神经炎症标志物 PGE2 和脑损伤标志物 TSPO 的增加，并减少了神经胶质增生、星形细胞增多症和神经元损伤。最后，双重和

三重治疗都防止了行为的改变，正如在露天测试中测量的那样。两种三联疗法的疗效之间没有观察到显著差异，两种三联疗法都完全防止了脑损伤（与幼稚大鼠没有差异）。延迟双联治疗和在更大程度上三联治疗可作为一种有效的延迟治疗，防止沙林诱导的难治性 SE 后脑损伤扩散。

3. 脑源性神经营养因子在癫痫中的可能作用

The Possible Role of Brain-derived Neurotrophic Factor in Epilepsy

Neurochem Res. 2024 Mar;49(3):533-547.

DOI: 10.1007/s11064-023-04064-x

AlRuwaili R, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Ali NH, Alexiou A, Papadakis M, Saad HM, Batiha GE

癫痫是一种以反复癫痫发作为特征的神经系统疾病。尽管脑源性神经营养因子（BDNF）与癫痫发生和癫痫的发病机制有关，但 BDNF 可能对癫痫具有神经保护作用。因此，本综述的目的是强调 BDNF 在癫痫中的保护作用 and 有害作用。本文还试图发现 BDNF 与其他信号通路和细胞过程的关系，包括自噬、mTOR 通路、颗粒蛋白原（PGN）和 α -突触核蛋白（ α -Syn），它们负向和正向调节 BDNF/酪氨酸激酶受体 B（TrkB）信号通路。因此，在临床前和临床研究中，癫痫中 BDNF 水平的评估应与其他神经元信号通路和癫痫类型相关。总之，关于 BDNF 在癫痫中的潜在作用存在强烈争议。因此，在这方面有必要进行临床前、分子和临床研究。

4. 致病性 Slack 钾通道突变对兴奋性和抑制性神经元的兴奋性产生相反的影响

Disease-causing Slack potassium channel mutations produce opposite effects on excitability of excitatory and inhibitory neurons

Cell Rep. 2024 Mar 26;43(3):113904.

DOI: 10.1016/j.celrep.2024.113904

Wu J, Quraishi IH, Zhang Y, Bromwich M, Kaczmarek LK

KCNT1 基因编码钠激活的钾通道 Slack（KCNT1, KNa1.1），这是神经元兴奋性的调节因子。人类的功能获得性突变会导致皮质网络过度兴奋、癫痫发作和严重的智力障碍。使用表达 Slack-R455H 突变的小鼠模型，我们发现兴奋性和抑制性皮质神经元中的 Na^+ 依赖性 K^+ （KNa）和电压依赖性钠（NaV）电流都增加。然而，这些增加的电流增强了兴奋性神经元的放电，但抑制了抑制性神经元的放电。我们进一步表明，在两种神经元类型中，NaV 通道亚基的表达，特别是 NaV1.6 的表达上调，轴突初始段和轴突 NaV 免疫染色的长度增加。我们对 KNa 电流的坐标调控和 NaV 通道表达的研究可能为理解和治疗癫痫和其他神经系统疾病提供一条途径。

5. 辅酶 Q10 靶向癫痫持续状态大鼠模型中的海马铁死

CoQ10 targeted hippocampal ferroptosis in a status epilepticus rat model

Cell Tissue Res. 2024 Mar 19.

DOI: 10.1007/s00441-024-03880-z

Fikry H, Saleh LA, Mahmoud FA, Gawad SA, Abd-Alkhalek HA

癫痫持续状态(SE)是癫痫最严重的形式,会导致脑损伤。而导致癫痫的病理生理和神经元死亡的机制仍然不确定。细胞内铁离子过载最近被确定为一种新认识的被称为铁死亡的受控细胞死亡形式的原因。根据最近的研究,抑制铁死亡已显示出治疗癫痫的希望。因此,本研究旨在评估 CoQ10 单独或与标准抗癫痫药物丙戊酸钠(SVP)可能的抗癫痫作用,并在 SE 大鼠模型中评估 CoQ10 对海马氧化应激和铁死亡的靶向作用。使用锂-匹罗卡品大鼠癫痫模型,我们评估了 SVP、CoQ10 或两者对癫痫发作严重程度、海马组织和免疫组织化学的影响。此外,由于氧化应激和脂质过氧化在诱导铁死亡中的重要作用,我们评估了组织匀浆中的丙二醛(MDA)、还原性谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)和铁蛋白。我们的工作表明,铁死亡发生在锂-匹罗卡品诱发癫痫发作的小鼠模型中(癫痫组)。尼氏染色显示明显的神经变性。在海马中观察到星形细胞特异性标记染色的星形细胞数量显著增加。与 SVP 相比,单独给药辅酶 q10 可以有效缓解癫痫发作。这是通过降低铁蛋白水平、增加 GPX4、减少 MDA 和增加海马组织匀浆中的 GSH 来实现的。此外,与单独使用 SVP 相比,通过结合 CoQ10,SVP 治疗在调节铁储存、GPX4 和氧化应激标志物方面的益处被放大。由此可见,单独使用 CoQ10 比单独使用 SVP 更有利于组织结构的恢复,对海马氧化应激和铁下垂有针对性的作用。此外,辅酶 q10 可以作为 SVP 的辅助剂,保护癫痫发作引起的氧化损伤和铁死亡相关损伤。

6. toll 样受体介导的神经炎症信号在精神疾病和获得性癫痫中的新作用

The Emerging Role of Toll-Like Receptor-Mediated Neuroinflammatory Signals in Psychiatric Disorders and Acquired Epilepsy

Mol Neurobiol. 2024 Mar;61(3):1527-1542.

DOI: 10.1007/s12035-023-03639-7

Chaudhary A, Mehra P, Keshri AK, Rawat SS, Mishra A, Prasad A

精神疾病发病机制的新范式和不断发展的范式非常倾向于慢性炎症,导致患者神经元网络紊乱。抑郁症的炎症与神经生物学之间已经建立了很强的关联,抑郁症是由不同的 toll 样受体 (TLR) 介导的。TLRs 和相关的信号通路被确定为神经生物学中应激和感染的关键免疫调节因子。它们是一类特殊的跨膜蛋白,是模式识别模式家族中广泛研究的成员之一。本综述重点总结 TLR 在精神障碍和获得性癫痫中的作用的发现。本综述还显示了 TLRs 在抗抑郁药治疗介导的免疫反应和与各种精神障碍相关的 TLRs 多态性方面的潜力。此外,这也揭示了未来进一步靶向 TLRs 作为精神疾病治疗方法的方向。

7. 癫痫活动触发快速的 ROCK1 依赖性星形胶质细胞形态变化

Epileptic activity triggers rapid ROCK1-dependent astrocyte morphology changes

Glia. 2024 Mar;72(3):643-659.

DOI: 10.1002/glia.24495

Anders S, Breithausen B, Unichenko P, Herde MK, Minge D, Abramian A, Behringer C, Deshpande T, Boehlen A, Domingos C, Henning L, Pitsch J, Kim YB, Bedner P, Steinhäuser C, Henneberger C

众所周知，星形胶质细胞功能和形态的长期改变发生在癫痫中。它们与疾病的发展和表现有关，但相关机制及其病理生理作用尚未确定。例如，目前尚不清楚癫痫活动的发作触发星形胶质细胞形态变化的速度有多快，以及相关的分子信号是什么。因此，我们使用双光子激发荧光显微镜来监测星形胶质细胞形态，同时诱导癫痫样活动。我们在各种实验条件下发现了急性海马切片中星形胶质细胞形态的变化。在体内，诱导癫痫持续状态导致 30 分钟内星形胶质细胞形态发生类似改变。体外进一步分析显示，诱导癫痫样活动触发的外周星形胶质细胞过程持续体积减少。此外，观察到星形胶质细胞内和星形胶质细胞网络内的扩散受损，这很可能是星形胶质细胞重塑的直接结果。这些星形胶质细胞形态变化通过抑制 Rho GTP 酶 RhoA 和 Rho 相关激酶 (ROCK) 来阻止。星形胶质细胞中 ROCK1 的选择性缺失而不选择 ROCK2 也阻止了诱导癫痫样活动后的形态变化和癫痫样活动降低。总之，这些观察结果表明，癫痫活动触发了快速的 ROCK1 依赖性星形胶质细胞形态变化，这在机制上与癫痫样活动的强度有关。这表明星形胶质细胞 ROCK1 信号传导是星形胶质细胞对癫痫活动发作的适应不良反应。

8. 细胞外谷氨酸和 GABA 在从间歇尖峰到癫痫发作的过渡中的瞬变

Extracellular glutamate and GABA transients at the transition from interictal spiking to seizures

Brain. 2024 Mar 1;147(3):1011-1024.

DOI: 10.1093/brain/awad336

Shimoda Y, Leite M, Graham RT, Marvin JS, Hasseman J, Kolb I, Looger LL, Magloire V, Kullmann DM

局灶性癫痫与间歇性短暂人群放电（发作间期棘波）有关，类似于癫痫发作时常发生的前哨棘波。为什么发作间期尖峰会自我终止，而癫痫发作持续存在并传播尚不完全清楚。我们在新皮质癫痫发作的清醒啮齿动物模型中使用荧光谷氨酸和 GABA 传感器来解决细胞外空间中两种神经递质的时空进化。发作间期棘波伴有短暂的谷氨酸瞬变，在起始部位最大，并迅速离心传播。GABA 瞬变的持续时间比谷氨酸瞬变长，并且距离它们向心传播的焦点最大~1.5 mm。在癫痫发作开始之前，GABA 瞬变减弱，而谷氨酸瞬变增加，与局部抑制抑制的进行性失效一致。随着癫痫发作频率的增加，与发作间期棘波相关的尖峰相关谷氨酸瞬变的时空范围逐渐增加。因此，神经递质成像显示前馈 GABA 释放环的进行性塌陷，使癫痫发作摆脱局部抑制性约束。

9. 体内动物癫痫模型方法中的神经光子学方法：优点和局限性

Neurophotonic methods in approach to in vivo animal epileptic models: Advantages and limitations.

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):600-614.

DOI: 10.1111/epi.17870

Tsytsarev V, Sopova JV, Leonova EI, Inyushin M, Markina AA, Chirinskaite AV, Volnova AB

神经光子技术是一组快速发展的技术，它基于光与神经系统的天然或转基因细胞的相互作用。新的光学技术

可以大大扩展神经生理学研究工具，从功能活动变化的可视化到脑组织兴奋性的控制。这为研究人类神经系统疾病发展的机制开辟了新的视角。癫痫是最常见的脑部疾病之一；它的特点是反复发作，影响世界人口的>1%。然而，癫痫发作如何在健康的大脑中发生、扩散和终止尚不清楚。因此，开发适当的模型以准确探索癫痫活动的因果关系极为重要。神经光子技术在癫痫研究中的使用分为两大类：神经癫痫活动的可视化，以及对神经元诱导或抑制癫痫活动的直接光学影响。癫痫发作的经典点燃模型的光遗传学变体，其中可激活的细胞是遗传定义的，称为光点燃。关于应用神经光子技术抑制癫痫活动的研究也在进行中，旨在将这些方法带入临床实践。本综述旨在系统化和描述使用不同神经光子学方法组合处理癫痫体内模型的新方法。这些方法克服了与经典癫痫动物模型相关的许多缺点，从而提高了开发新诊断方法和抗癫痫治疗的有效性。

10. 啮齿动物耐药性颞叶癫痫模型的当前进展：来自实验室研究的提示

Current advances in rodent drug-resistant temporal lobe epilepsy models: Hints from laboratory studies

Neurochem Int. 2024 Mar;174:105699.

DOI: 10.1016/j.neuint.2024.105699

Zhang S, Xie S, Zheng Y, Chen Z, Xu C

抗癫痫药物 (ASD) 是治疗癫痫的首选，但仍有三分之一的癫痫患者 (PWE) 对两种或多种适当选择的 ASD 耐药，称为耐药性癫痫 (DRE)。颞叶癫痫 (TLE) 是一种常见的癫痫类型，通常与海马硬化症 (HS) 相关，耐药性比例最高 (约 70%)。鉴于颞叶在记忆、情绪和其他生理功能中的关键作用，耐药性颞叶癫痫 (DR-TLE) 患者往往伴有严重的并发症，外科手术也会产生额外的考虑。DR-TLE 发生的确切机制仍未阐明，这使得在临床实践中难以管理 DR-TLE 患者。DR-TLE 的动物模型在理解其机制和寻找新的治疗策略或药物方面发挥着不可替代的作用。在这篇综述文章中，我们系统地总结了当前不同类型的 DR-TLE 模型，并介绍了这些模型在机理研究方面的最新进展，特别是随着先进实验技术和工具的发展。令我们深感鼓舞的是，新策略在这些 DR-TLE 模型中显示出巨大的治疗潜力。基于从替补席上迈出的一大步，DR-TLE 的精确管理有了新的曙光。

11. 低频刺激通过驱动 GABA 能神经元活动来减轻癫痫发作

Low-frequency stimulation in the zona incerta attenuates seizure via driving GABAergic neuronal activity
Neurobiol Dis. 2024 Mar;192:106424.

DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106424

Zhang M, Yang L, Li Z, Fei F, Zhou Y, Jiang D, Zheng Y, Cheng H, Wang Y, Xu C, Fang J, Wang S, Chen Z, Wang Y

背景：管理难治性癫痫是一项重大的临床挑战。深部脑刺激 (DBS) 已成为治疗难治性癫痫的有前途的途径。然而，DB 减少癫痫发作的最佳刺激靶点和有效参数尚未确定。

目的：本研究旨在仔细研究不同癫痫发作模型中 DBS 在中间带 (ZI) 内的治疗潜力，并阐明相关的潜在机制。

方法：我们评估了 ZI 中不同频率的 DBS 对红藻氨酸 (KA) 诱导的 TLE 模型或 M1 皮质癫痫发作模型、毛果芸香碱诱导的 M1 皮质癫痫模型和 KA 诱导的癫痫模型的治疗潜力。此外，采用钙纤维光度法结合细胞特异性消

融，我们试图阐明 ZI GABA 能神经元在介导 DBS 治疗效果中的因果作用。

结果：我们的研究表明，ZI 中的 DBS 减轻了 KA 诱导的 TLE 模型中癫痫发作活动的严重程度。同时，DBS 减弱了 KA 或毛果芸香碱诱导的 M1 皮质癫痫发作模型中的癫痫发作活动。此外，DBS 对 KA 诱导的癫痫模型具有缓解作用。ZI 的 DBS 在低频谱上显示出抗癫痫发作效果，其中 5 Hz 表现出最佳疗效。低频 DBS 显著提高了 ZI GABA 能神经元的钙活性。此外，用 taCasp3 选择性消融 ZI GABA 能神经元阻断了低频 DBS 的抗癫痫作用，表明 DBS 的抗癫痫作用是由 ZI GABA 能神经元的激活介导的。

结论：我们的结果表明，ZI 中的低频 DBS 通过驱动 GABA 能神经元活动来减轻癫痫发作。这表明 ZI 代表了通过激活 GABA 能神经元治疗海马和皮质癫痫发作的潜在 DBS 靶点，从而对癫痫发作的治疗具有治疗意义。

12. 早期癫痫发作后的 CBD 治疗改变了成年期的眶额纹体信号传导

CBD treatment following early life seizures alters orbitofrontal-striatal signaling during adulthood

Epilepsy Behav. 2024 Mar;152:109638.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109638

Cashen NA, Kloc ML, Pressman D, Liebman SA, Holmes GL

强迫症 (OCD) 是癫痫的一种合并症，通常会加重癫痫的负担。强迫症和癫痫都是过度兴奋性回路的疾病。额纹状体回路功能障碍与强迫症有关。我们实验室先前的研究表明，在一系列氟二酰诱导的早期癫痫发作 (ELS) 之后的大鼠幼崽中，表现出额叶功能障碍以及眶额叶皮层 (OFC) 和背内侧纹状体 (DMS) 之间的电图时间协调的改变，这些回路与强迫症有关。在这里，我们使用大理石掩埋试验 (MBT) 研究了雄性和雌性大鼠幼崽 ELS 对成年强迫症样行为的影响。由于大麻二酚 (CBD) 是一种有效的抗癫痫药物，并且在治疗强迫症患者方面显示出疗效，我们还将大鼠随机分配到 CBD 或 ELS 后的载体治疗组，以确定 CBD 是否对强迫症样行为有任何影响。虽然 ELS 的氟二酰模型没有诱导强迫症样行为，但正如在 MBT 中测量的那样，ELS 确实改变了与强迫症有关的结构中的神经信号传导，并且 CBD 具有时间协调的性别依赖性作用，这表明它可能对癫痫相关的强迫症产生有益影响。

13. 棕榈碱作为抗惊厥剂的综合评估—体内和计算机研究

A comprehensive assessment of palmatine as anticonvulsant agent - In vivo and in silico studies

Biomed Pharmacother. 2024 Mar;172:116234.

DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116234

Nieoczym D, Marszalek-Grabska M, Szaluk R, Kundap U, Kaczor AA, Wrobel TM, Kosheva N, Komar M, Abram M, Esguerra CV, Samarut E, Pieróg M, Jakubiec M, Kaminski K, Kukula-Koch W, Gawel K

此前，我们证明了棕榈碱 (PALM)，一种来自小檗的异喹啉生物碱，在斑马鱼幼虫的戊四唑 (PTZ) 诱导的癫痫发作测定中发挥抗癫痫活性。本研究的目的是更准确地将 PALM 表征为潜在的抗惊厥候选药物。在调查中

应用了一系列斑马鱼和小鼠癫痫发作/癫痫模型。进行免疫染色分析以评估小鼠大脑的变化，同时进行计算机分子建模以确定 PALM 的潜在靶点。因此，PALM 在斑马鱼幼虫 2-酮-4-烯酸乙酯 (EKP) 诱导的癫痫发作试验以及小鼠 6 Hz 诱导的精神运动性癫痫发作阈值和定时输注 PTZ 试验中具有抗惊厥作用。EKP 诱导的癫痫发作测定中的保护作用在局部场电位记录中得到证实。PALM 不影响斑马鱼幼虫 *gabra1a* 基因敲除系的癫痫发作。在 *scn1Lab-/-* 斑马鱼品系中，用 PALM 预处理可增强幼虫的癫痫样行为。然而，用 PALM 重复治疗并没有减少 PTZ 诱导的癫痫发作活动的发展，也没有防止 PTZ 点燃小鼠海马中小白蛋白-中间神经元的丢失。计算机模拟分子模型显示，PALM 在 EKP 诱导的癫痫发作试验中显著的抗惊厥作用可能是由于其与谷氨酸脱羧酶的相互作用和/或通过 AMPA 受体非竞争性拮抗作用引起的。我们的研究已经证明了 PALM 在一些癫痫发作实验模型中的抗惊厥活性，包括 EKP 诱导的耐药性癫痫发作模型。这些结果表明，PALM 可能是一种合适的新候选药物，但其抗惊厥活性的确切机制尚待确定。

14. DENND5B 的新生变异会导致神经发育障碍

De novo variants in DENND5B cause a neurodevelopmental disorder

Am J Hum Genet. 2024 Mar 7;111(3):529-543.

DOI: 10.1016/j.ajhg.2024.02.001

Scala M, Tomati V, Ferla M, Lena M, Cohen JS, Fatemi A, Brokamp E, Bican A, Phillips JA 3rd, Koziura ME, Nicouleau M, Rio M, Siquier K, Boddart N, Musante I, Tamburro S, Baldassari S, Iacomino M, Scudieri P; Undiagnosed Diseases Network; Rosenfeld JA, Bellus G, Reed S, Al Saif H, Russo RS, Walsh MB, Cantagrel V, Crunk A, Gustincich S, Ruggiero SM, Fitzgerald MP, Helbig I, Striano P, Severino M, Salpietro V, Pedemonte N, Zara F

鸟苷三磷酸酶 (GTP 酶) 的 Rab 家族包括细胞内转运和膜运输的关键调节因子，靶向外泌、内吞和再循环途径中的特定步骤。DENND5B (Rab6 相互作用蛋白 1B 样蛋白, R6IP1B) 是 DENND5 的最长亚型，DENND5 是一种进化上保守的含有鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF) 的 DENN 结构域，在大脑中高度表达。通过外显子组测序和国际配对平台，我们在 DENND5B 确定了 5 个从头变异，这些个体具有具有认知障碍、畸形、异常行为、可变癫痫、白质异常和皮质回旋缺陷的神经发育表型。我们使用生化测定和共聚焦显微镜来评估 DENND5B 变异对蛋白质积累和分布的影响。然后，利用荧光脂质货物与活细胞中的高内涵成像和分析相结合，我们研究了 DENND5B 变体是否影响囊泡介导的特定货物的细胞内转运的动力学。我们进一步生成了一个计算机模型来研究 DENND5B 变体对 DENND5B-RAB39A 相互作用的影响。生化分析显示，各种细胞类型中 DENND5B 突变体的蛋白质水平降低。对 DENND5B 变异的功能研究显示细胞内囊泡运输有缺陷，脂质摄取和分布显著受损。尽管没有一个变体影响 DENND5B-RAB39A 界面，但预计所有变体都会破坏蛋白质折叠。总体而言，我们的研究结果表明，DENND5B 变异扰乱了细胞内膜运输途径，并导致具有不同癫痫和白质受累的复杂神经发育综合征。

15. 在戊四唑诱导的癫痫模型中，咖啡因降低斑马鱼幼虫的托吡酯水平

Caffeine Decreases Topiramate Levels in Zebrafish Larvae in a Pentylentetrazol-Induced Seizure Model

Int J Mol Sci. 2024 Mar 14;25(6):3309.

DOI: 10.3390/ijms25063309

Bartoszek A, Sumara A, Kozub-Pędrak A, Trzpił A, Stachniuk A, Fornal E

癫痫是第二普遍的神经系统疾病，其特征是癫痫发作导致神经生物学和行为障碍。生物碱咖啡因（CAF）天然存在于咖啡豆或茶叶中，是最普遍的全球兴奋剂。据观察，咖啡因会影响癫痫发作和抗癫痫药物的疗效，对托吡酯（TPM）有显著影响。本研究旨在探讨 CAF 对 PTZ 诱导的癫痫发作模型中斑马鱼幼虫 TPM 抗惊厥作用的影响，同时通过基于超高效液相色谱和随后的质谱检测的复杂分析方法确定 TPM 浓度。将受精后四天的斑马鱼幼虫用不同剂量的 TPM 或 CAF + TPM 的组合孵育 18 小时，然后评估运动活性。通过引入 PTZ 溶液以达到 20 mM 的最终浓度来诱导癫痫发作。利用液相色谱-质谱（LC-MS/MS）对幼虫 TPM 水平进行定量。与单独使用 TPM 相比，CAF 与 TPM 共同给药（特别是在较高剂量下）导致幼虫的平均运动活动降低。此外，在所有研究剂量下，CAF 都降低了幼虫中的 TPM 水平。总之，这些发现为 CAF 和 TPM 之间的相互作用提供了新的视角，揭示了以前未探索的方面。除非另有证明，否则 CAF 消费在帮助控制癫痫发作方面的潜在影响表明，未来的研究和临床实践值得考虑。

16. 药理抑制 S6K1 可缓解慢性癫痫大鼠的突触缺陷并减轻癫痫发作和抑郁

Pharmacological inhibition of S6K1 rescues synaptic deficits and attenuates seizures and depression in chronic epileptic rats

CNS Neurosci Ther. 2024 Mar;30(3):e14475.

DOI: 10.1111/cns.14475

Zhang Y, Cheng X, Wu L, Li J, Liu C, Wei M, Zhu C, Huang H, Lin W

背景：最近的研究表明，mTOR 信号转导在突触可塑性中起着重要作用。然而，雷帕霉素激酶复合物 1（mTORC1）底物的机制靶标 S6K1 在癫痫中的功能仍然未知。

目的：本研究旨在探讨 S6K1 参与慢性癫痫的机制。

方法：首先，使用免疫染色测量用高选择性 S6K1 抑制剂 PF-4708671 处理的红藻氨酸（KA）处理的原代培养神经元的神经突长度和复杂性。我们获得了 S6K1 在体外保护和促进神经元生长和发育中的作用的证据。接下来，为探究 S6K1 抑制剂在癫痫中的作用和机制，建立了毛果芸香碱诱导的慢性癫痫大鼠模型。进行体内电生理学（包括 CA1 的局部场增强和长期增强）、抑郁/焦虑样行为测试和高尔基体染色以评估癫痫发作行为、功率谱密度、抑郁/焦虑样行为和突触可塑性。此外，采用蛋白质印迹技术探索潜在的分子机制。

结果：我们发现抑制 S6K1 表达显著降低了慢性癫痫大鼠的癫痫发作和抑郁样行为，并在低频（1-80 Hz）下恢复了功率，尤其是在 delta、theta 和 α 波段。此外，PF-4708671 逆转了海马 CA3-CA1 的 LTP 缺陷，并纠正了脊柱缺失和树突状病理学。

结论：总之，我们的数据表明，抑制 S6K1 通过挽救突触结构和功能缺陷来减轻慢性癫痫大鼠的癫痫发作和抑郁。鉴于 mTOR 具有广泛的生理功能，抑制其有效但相对简单的功能下游分子是开发癫痫药物的一个有前途的靶点。

17. 线粒体铁蛋白通过调节铁稳态来缓解红藻氨酸诱导的小鼠癫痫模型中的铁死亡：Nrf2 的参与

Mitochondrial ferritin alleviates ferroptosis in a kainic acid-induced mouse epilepsy model by regulating iron homeostasis: Involvement of nuclear factor erythroid 2-related factor 2

CNS Neurosci Ther. 2024 Mar;30(3):e14663.

DOI: 10.1111/cns.14663

Song Y, Gao M, Wei B, Huang X, Yang Z, Zou J, Guo Y

背景：癫痫是一种由多种因素引起的广泛而慢性的中枢神经系统疾病。线粒体铁蛋白（FtMt）是指位于线粒体内的铁蛋白，可以通过结合细胞质中多余的游离铁离子来保护神经元免受氧化应激。然而，FtMt 在癫痫中的潜在作用仍不清楚。我们旨在研究 FtMt 及其相关机制是否可以通过调节铁死亡来调节癫痫。

方法：成年雄性 C57BL/6 小鼠颅骨注射腺相关病毒（AAV）3 周后，海马内注射红藻氨酸（KA）诱导癫痫发作。使用谷氨酸介导的癫痫模型用 siRNA 转染原代海马神经元。特异性处理后，进行蛋白质印迹分析、免疫荧光、脑电记录、透射电子显微镜、铁染色、银染色和 Nissl 染色。

结果：在 KA 注射后的不同时间点，FtMt 蛋白在小鼠海马体中的表达表现出不同程度的升高。AAV 敲低 FtMt 基因导致细胞内游离铁水平增加，铁转运相关蛋白功能降低，促进神经元铁死亡并加剧癫痫小鼠海马体的癫痫性脑活动。此外，通过 AAV 介导的癫痫发作小鼠海马中核因子红系 2 相关因子 2（Nrf2）基因的上调，实现了 FtMt 蛋白表达水平的提高。

结论：在癫痫中，Nrf2 通过参与 FtMt 的表达来调节铁死亡，可能是癫痫后神经元损伤的潜在治疗机制。针对这一相关过程进行治疗可能是预防癫痫的一种治疗策略。

18. EphB3 通过 Kalirin 在癫痫发作和癫痫发生中的作用和机制

Role and mechanism of EphB3 in epileptic seizures and epileptogenesis through Kalirin

Mol Cell Neurosci. 2024 Mar;128:103915.

DOI: 10.1016/j.mcn.2023.103915

Huang H, Chen L, Yuan J, Zhang H, Yang J, Xu Z, Chen Y

背景：EphB 受体酪氨酸激酶家族参与复杂的信号通路，这些信号通路协调神经网络、引导神经元轴突发育，并通过与表面结合的 ephrinB 配体相互作用调节突触可塑性。此外，Kalirin 是一种 Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子，在兴奋性神经元的突触后膜中显著表达，并在突触形态发生中发挥作用。本研究假设 Kalirin 可能作为癫痫中 EphB3 的下游效应子。本研究的重点是了解 EphB3 与癫痫之间的联系。

材料和方法：在大鼠中开发了使用 LiCl-毛果芸香碱（LiCl/Pilo）和戊烯四唑的慢性癫痫发作模型。通过大鼠海马切片上的全细胞膜片钳记录来测量神经元兴奋性。实时荧光定量 PCR 测定了 Kalirin 的 mRNA 表达，Western

blotting 用于定量 EphB3 和 Kalirin 蛋白水平。此外，使用高尔基体染色评估癫痫大鼠的树突棘密度。

结果：EphB3 功能的调节影响急性癫痫发作的严重程度、潜伏期和自发性复发癫痫发作的频率。高尔基体染色揭示了癫痫大鼠海马内树突棘密度的 EphB3 驱动改变，强调了其在大鼠海马神经回路重构中的关键作用。此外，我们的数据表明 Kalirin 是 EphB3 受体的潜在下游介质。

结论：我们的研究结果阐明了 EphB3 可能通过 Kalirin 介导的途径影响分离的大鼠海马切片中的动作电位动力学并改变癫痫大鼠海马内分子层中的树突棘密度。这暗示了 EphB3 在通过 Kalirin 塑造兴奋性回路环和复发性癫痫发作活动方面的重要作用。

19. mTORC1 和 mTORC2 依赖性信号转导的过度活跃介导体细胞 PTEN 缺失下游的癫痫

Hyperactivity of mTORC1- and mTORC2-dependent signaling mediates epilepsy downstream of somatic PTEN loss
Elife. 2024 Mar 6;12:RP91323.

DOI: 10.7554/eLife.91323

Cullen ER, Safari M, Mittelstadt I, Weston MC

过度激活大脑中 PI3K-mTOR 信号传导的基因变异导致人类癫痫和皮质畸形。与这些病理相关的一些基因变异仅过度激活 mTORC1，但其他基因变异（如 PTEN、PIK3CA 和 AKT）过度激活 mTORC1 和 mTORC2 依赖性信号转导。先前的工作确定了 mTORC1 多动症在 mTORopathies 中的关键作用，然而，mTORC2 多动症是否有助于尚不清楚。为了测试这一点，我们在皮层和海马体中体细胞 Pten 功能丧失（LOF）的新小鼠模型中灭活了早期 Pten 缺失下游的 mTORC1 和/或 mTORC2。尽管单独使用 mTORC1 或 mTORC2 灭活，但自发性癫痫发作和癫痫样活动持续存在，但同时灭活 mTORC1 和 mTORC2 使大脑活动正常化。这些结果表明，mTORC1 和 mTORC2 的过度活跃都可引起癫痫，靶向治疗应旨在降低这两种复合物的活性。

20. 基于斑马鱼的高通量癫痫建模和 F0 药物筛选平台

A Zebrafish-Based Platform for High-Throughput Epilepsy Modeling and Drug Screening in F0

Int J Mol Sci. 2024 Mar 4;25(5):2991.

DOI: 10.3390/ijms25052991

Locubiche S, Ordóñez V, Abad E, Scotto di Mase M, Di Donato V, De Santis F

斑马鱼模型已成为表型药物筛选的参考工具。在过去十年中，由于基于斑马鱼的检测方法，越来越多的分子从工作台被带到床边。斑马鱼和人类基因组之间的高度同源性促进了斑马鱼品系的产生，这些斑马鱼品系携带疾病相关基因的功能丧失突变；尽管如此，即使使用这种替代模型，同基因突变系的建立也需要较长的世代时间和更多的动物。在这项研究中，我们开发了一种基于斑马鱼的高通量平台，用于生成 F0 敲除（KO）模型和筛选神经活性化合物。我们表明，报告基因（酪氨酸酶）和第二个目标基因的同时失活允许表型选择在两个位点中携带最高突变率的 F0 体细胞突变体（脆皮）。作为原理证明，我们靶向与神经发育障碍相关的基因，

并在与儿童癫痫有关的七个基因中有效地产生了事实上的 F0 突变体。我们采用高通量多参数行为分析来表征这些 KO 模型对致癫痫刺激的反应，从而可以采用运动学参数来识别癫痫样事件。这些共注射、筛选和表型分析方法的结合使我们能够产生概括癫痫特征的脆片，并在受精后的第一天测试化合物的功效。由于该策略可以应用于广泛的适应症，因此本研究为高通量药物发现奠定了基础，并促进了斑马鱼在个性化医疗和神经毒性评估中的应用。

21. H₂S 通过 AC3/cAMP/PKA 途径调节 TRPV2 的表达，从而抑制氯化锂/匹罗卡品诱导的癫痫发作并促进神经保护

H₂S inhibits LiCl/pilocarpine-induced seizures and promotes neuroprotection by regulating TRPV2 expression via the AC3/cAMP/PKA pathway

Neurochem Int. 2024 Mar;174:105677.

DOI: 10.1016/j.neuint.2024.105677

Feng J, Zhuo S, Liu D, Peng H, Guo D, Li N, Sun H, Zhang C, Zhao J

人们普遍认为，癫痫是一种神经系统疾病，其特征是反复和非典型的神经元放电，导致大脑内的短暂性功能障碍。最近的研究阐明了硫化氢（H₂S）在癫痫中的保护作用，但其潜在机制仍然知之甚少。为了研究这一点，通过分光光度法和荧光探针测量 LiCl/毛果芸香碱（LiCl/Pilo）诱导的大鼠癫痫发作中 H₂S 的浓度。使用免疫荧光检查蛋白质的定位。采用脑电图和行为测试来评估癫痫发作的发生。通过苏木精-伊红染色、Nissl 染色和透射电子显微镜检查海马的神经病理变化。通过蛋白质组学和生物信息学分析，我们鉴定了 H₂S 干预后大鼠海马体中的差异蛋白。通过蛋白质印迹法检测蛋白质变化。结果表明，H₂S 治疗显著缓解了大鼠癫痫发作，并最大限度地减少了癫痫发作后的神经损伤。蛋白质组学分析显示腺苷酸环化酶 3（AC3）是一种可能被 H₂S 靶向的蛋白质。此外，AC3 激活剂毛喉素逆转了 H₂S 对 AC3/环磷酸腺苷（cAMP）/蛋白激酶 A（PKA）/瞬时受体电位香草酸 2（TRPV2）信号通路的下调作用。综上所述，H₂S 靶向并下调 AC3 的表达，从而调节 AC3/cAMP/PKA 信号通路，调节 LiCl/Pilo 诱导的癫痫发作中 TRPV2 的表达，最终抑制癫痫发作和神经保护。

22. 通过增强癫痫大鼠大脑中神经类固醇的可用性来减缓癫痫发作的进展

Seizure progression is slowed by enhancing neurosteroid availability in the brain of epileptic rats

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):e41-e46.

DOI: 10.1111/epi.17887

Gol M, Costa AM, Biagini G, Lucchi C

Trilostane 是一种 3 β -羟基类固醇脱氢酶/ Δ 5-4 异构酶抑制剂，能够使各种神经类固醇（包括别孕酮）的大脑水平增加数倍。我们之前发现，在颞叶癫痫的红藻氨酸（KA）模型中，用曲洛司汀治疗可以减缓癫痫的发生。目前尚不清楚 trilostane 是否可能对癫痫严重程度进展产生类似的影响，如在 KA 治疗的大鼠中观察到的那样。因此，我们研究了 KA 给药后 64 天给予 trilostane（50 mg/kg/天，1 周）对癫痫大鼠的影响。在用 trilostane

或载体（芝麻油）治疗之前和期间通过视频皮质电图记录监测癫痫发作，并在治疗后使用液相色谱-电喷雾串联质谱法测量血清和脑组织中的神经类固醇水平。硫酸孕烯醇酮、孕烯醇酮、孕酮、5 α -二氢孕酮和异孕酮外周水平因 trilostane 而大幅升高。除了海马孕烯醇酮硫酸盐外，其他神经类固醇在新皮层和海马体中都增强了。只有孕酮水平没有被 trilostane 上调。正如预期的那样，在接受载体的大鼠中观察到癫痫发作的显著增加，但在 trilostane 组中没有。这表明神经类固醇可用性的增加在癫痫大鼠的大脑中产生了疾病改善作用。

23. Kv7 通道激活可降低脑内皮细胞通透性，并防止红藻氨酸诱导的血脑屏障损伤

Kv7 channel activation reduces brain endothelial cell permeability and prevents kainic acid-induced blood-brain barrier damage

Am J Physiol Cell Physiol. 2024 Mar 1;326(3):C893-C904.

DOI: 10.1152/ajpcell.00709.2023

Celentano C, Carotenuto L, Miceli F, Carleo G, Corrado B, Baroli G, Iervolino S, Vecchione R, Tagliatela M, Barrese V

血脑屏障（BBB）中的离子通道在控制间质液组成和脑血流量方面起着主要作用，其功能障碍有助于许多神经系统疾病（如癫痫）中发生的血脑屏障的破坏。在这项研究中，我们使用形态学和功能方法，评估了 Kv7 通道在 BBB 中的表达和作用，Kv7 通道是一个电压门控钾通道家族，包括五个成员（Kv7.1-5），它们在调节细胞兴奋性和钾离子的跨膜通量中起主要作用。免疫荧光实验表明，Kv7.1、Kv7.4 和 Kv7.5 在大鼠脑微血管（BMV）以及脑原代细胞和克隆（BEND-3）内皮细胞（ECs）中均有表达。Kv7.5 定位于细胞间连接位点，而 Kv7.4 也存在于周细胞中。Kv7 激活剂瑞替加滨增加了原代 EC 和 BEND-3 细胞的跨内皮电阻（TEER）；此外，瑞替加滨减少了 BEND-3 细胞中的细胞旁葡聚糖通量。选择性 Kv7 阻滞剂 XE-991 阻止了这些作用。暴露于瑞替加滨还使细胞膜超极化并增加 BEND-3 细胞中的紧密连接（TJ）完整性。用海藻酸（KA）处理的大鼠的 BMV 显示 TJ 的破坏和 Kv7.5 表达的选择性降低。在 BEND-3 细胞中，瑞替加滨阻止了 KA 诱导的细胞通透性增加和 TJ 完整性的降低。总体而言，这些发现表明 Kv7 通道在 BBB 中表达，它们在生理和病理条件下调节屏障特性。这项研究首次描述了 Kv7 钾通道在血脑屏障中的表达和功能作用。我们表明，Kv7 通道的打开通过细胞膜的超极化和紧密连接的密封，在生理和病理条件下降低了内皮细胞的通透性。因此，激活内皮 Kv7 通道可能是治疗癫痫和其他以血脑屏障功能障碍为特征的神经系统疾病的有用策略。

24. 五味子素 B 是 GABAA 和甘氨酸受体的双重正变构调节剂，可减轻多种小鼠模型的癫痫发作

Schisandrin B, a dual positive allosteric modulator of GABAA and glycine receptors, alleviates seizures in multiple mouse models

Acta Pharmacol Sin. 2024 Mar;45(3):465-479.

DOI: 10.1038/s41401-023-01195-3

Wu J, Zhao M, Jin YC, Li M, Yu KX, Yu HB

癫痫是一种普遍且严重的神经系统疾病，大约 30% 的患者对现有药物有耐药性。开发治疗癫痫的替代疗法至关重要。五味子 B (SchB) 是五味子 (Turcz) 的主要生物活性成分。Baill 并具有多种神经保护作用、镇静和催眠活性。在这项研究中，我们研究了 SchB 在各种癫痫发作小鼠模型中的抗癫痫作用，并探讨了潜在的机制。建立戊四唑 (PTZ)、土的宁 (STR) 和毛果芸香碱诱导的小鼠癫痫发作模型。我们发现，注射 SchB (10、30、60 mg/kg, ip) 剂量依赖性地延迟了全身强直阵挛发作 (GTCS) 的发作，降低了 PTZ 和 STR 模型中 GTCS 的发生率和死亡率。同时，注射 SchB (30 mg/kg, ip) 在毛果芸香碱诱导的癫痫持续状态模型中显示出治疗潜力，该模型被认为是耐药模型。在稳定表达重组人 GABA_A 受体 (GABAARs) 和甘氨酸受体 (GlyRs) 的 CHO/HEK-239 细胞和培养的海马神经元的全细胞记录中，在没有 GABA 或甘氨酸的情况下，共同应用 SchB 剂量依赖性增强的 GABA 或甘氨酸诱导电流与 EC₅₀ 值约为 5 μ M，并单独应用 SchB (10 μ M) 不会激活通道。此外，SchB (10 μ M) 消除了 PTZ 诱导的对 GABA 诱导电流的抑制 (IGABA) 和土的宁 (STR) 诱导的对甘氨酸诱导电流 (Iglycine) 的抑制。此外，SchB (10 μ M) 有效地挽救了与遗传性癫痫相关的受损 GABAAR。此外，通过定点诱变试验，GlyRs- α 1 (S267Q) 和 GABAARs- α 1 (S297Q) β 2 (N289S) γ 2L 受体中的同源突变体消除了 SchB 诱导的 IGABA 和 Iglycine 增强。总之，我们已经确定 SchB 是 GABAAR 和 GlyR 的天然正变构调节剂，支持其作为癫痫替代疗法的潜力。

25. 体外抑制兴奋性神经元活性的选择性 NaV1.6 和双 NaV1.6/NaV1.2 通道抑制剂的分子

药理学研究

Molecular Pharmacology of Selective NaV1.6 and Dual NaV1.6/NaV1.2 Channel Inhibitors that Suppress Excitatory Neuronal Activity Ex Vivo

ACS Chem Neurosci. 2024 Mar 20;15(6):1169-1184.

DOI: 10.1021/acchemneuro.3c00757

Goodchild SJ, Shuart NG, Williams AD, Ye W, Parrish RR, Soriano M, Thouta S, Mezeyova J, Waldbrook M, Dean R, Focken T, Ghovanloo MR, Ruben PC, Scott F, Cohen CJ, Empfield J, Johnson JP

电压门控钠通道 (NaV) 抑制剂用于治疗过度兴奋的神经系统疾病，如癫痫。这些药物通过减弱神经元动作电位的放电来降低大脑的兴奋性。然而，目前所有可用的 NaV 靶向抗惊厥药物都非选择性地抑制脑通道 NaV1.1、NaV1.2 和 NaV1.6，这可能会限制这些药物的疗效和治疗安全边际。在这里，我们报告了 XPC-7724 和 XPC-5462，它们代表了一类新的小分子 NaV 靶向化合物。这些化合物特异性靶向抑制 NaV1.6 和 NaV1.2 通道，这些通道在兴奋性锥体神经元中大量表达。它们对 NaV1.1 通道具有 100 倍的分子选择性，NaV1.1 通道主要在抑制性神经元中表达。保留 NaV1.1 可保留大脑中的抑制活性。这些化合物结合并稳定通道的失活状态，从而降低兴奋性神经元的活性。与临床使用的抗惊厥药物卡马西平和苯妥英相比，它们具有更高的效力、更长的住院时间和更慢的脱落率。这些化合物的神经元选择性在脑切片中通过抑制皮质兴奋性锥体神经元的放电而不影响快速尖峰抑制性中间神经元而得到证明。XPC-5462 还抑制离体脑切片癫痫发作模型中的癫痫样活动，而 XPC-7724 则不然，这表明在 0-Mg²⁺ 或 4-AP 诱导的脑切片癫痫发作模型中可能需要 Nav1.2 抑制。这些化合物的谱将有助于对 NaV1.2 和 NaV1.6 在神经元中的生理作用进行药理学剖析，并有助于确定特定通道在疾病状态中的作用。这种独特的选择性特征提供了一种新方法，通过选择性下调兴奋回路来潜在地治疗神经元过度兴奋性疾病。

26. CA1 区域 SIK3 的敲低可以通过抑制 GABAAR $\alpha 1$ 表达的减少来降低小鼠的癫痫易感性

Knockdown of SIK3 in the CA1 Region can Reduce Seizure Susceptibility in Mice by Inhibiting Decreases in GABAAR $\alpha 1$ Expression

Mol Neurobiol. 2024 Mar;61(3):1404-1416.

DOI: 10.1007/s12035-023-03630-2

Jiang ZF, Xuan LN, Sun XW, Liu SB, Yin J

兴奋和抑制之间的不平衡是癫痫的重要原因。盐诱导激酶 1 (SIK1) 基因突变可引起癫痫。在这项研究中, 我们首先发现癫痫后 SIK3 的表达增加。此外, 还探讨了 SIK3 在癫痫中的作用。在培养的海马神经元中, 我们使用了蝶呤素 B, 这是一种选择性的 SIK3 抑制剂, 可以抑制由惊厥药物环噻嗪 (AMPA 受体的正变构调节剂, CTZ) 诱导的癫痫样放电。敲除 SIK3 抑制癫痫样放电并增加微型抑制性突触后电流 (mIPSC) 的振幅。在小鼠中, 敲除 SIK3 降低了戊四唑 (GABA 受体拮抗剂, PTZ) 急性点燃实验中的癫痫易感性, 并增加了 GABA 受体 $\alpha 1$ 的表达。总之, 我们的结果表明, 阻断或敲低 SIK3 可以抑制癫痫样放电, SIK3 有可能成为癫痫治疗的新靶点。

27. 抗坏血酸减轻氧化应激在发热性癫痫和内侧颞叶癫痫的人类模型的影响

Ascorbic acid mitigates the impact of oxidative stress in a human model of febrile seizure and mesial temporal lobe epilepsy

Sci Rep. 2024 Mar 11;14(1):5941.

DOI: 10.1038/s41598-024-56680-4

Scalise S, Zannino C, Lucchino V, Lo Conte M, Abbonante V, Benedetto GL, Scalise M, Gambardella A, Parrotta EI, Cuda G

儿童长时间热性惊厥 (FS) 与颞叶癫痫 (MTLE) 的发展有关。这两种病理之间的关联可能归因于 FS 对神经干细胞的长期影响, 对新神经元的产生负面影响。在与 FS 相关的侮辱中, 氧化应激是值得注意的。在这里, 我们研究了受 FS 和 MTLE 影响的患者的诱导多能干细胞衍生神经干细胞 (iNSC) 模型中暴露于过氧化氢 (H_2O_2) 的后果。在我们的研究中, 我们将 MTLE 患者的发现与来自兄弟姐妹的 iNSC 的结果进行了比较, 这些兄弟姐妹表现出仅由 FS 定义的较温和表型, 以及健康个体。作为对 H_2O_2 治疗的反应, 尽管与分析的其他细胞系相比, 抗氧化基因和蛋白质的表达水平更高, 但来自 MTLE 患者的 iNSC 表现出活性氧的产生增加和细胞凋亡的增加。在 MTLE 患者 iNSC 对氧化应激的易感性增强的潜在致病机制中, 我们发现这些细胞表达低水平的热休克蛋白 HSPB1 和自噬接头 SQSTM1/p62。用抗氧化分子抗坏血酸预处理患病的 iNSC 可恢复 HSPB1 和 p62 的表达, 同时降低 ROS 和细胞凋亡的水平。我们的研究结果表明, 通过抗氧化处理可以挽救患病 iNSC 中受损的氧化应激反应, 为预防 MTLE 中的 FS 变性提供了一种有前途的机制。

28. 细胞外空间的快速容量搏动伴随着创伤损伤新皮层的癫痫样活动，并依赖于碳酸氢钠协同转运蛋白 NBCe1

Rapid volume pulsations of the extracellular space accompany epileptiform activity in trauma-injured neocortex and depend on the sodium-bicarbonate cotransporter NBCe1

Epilepsy Res. 2024 Mar;201:107337.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107337

Fringuello AR, Colbourn R, Goodman JH, Michelson HB, Ling DSF, Hrabetova S

创伤后癫痫 (PTE) 是创伤性脑损伤 (TBI) 的难治性后果。最近, 已经发现急性化疗惊厥发作模型中的癫痫样活动伴随着细胞外空间 (ECS) 的瞬时收缩, 称为快速容量搏动 (RVP)。神经元和神经胶质细胞周围 ECS 的萎缩可能导致 TBI 慢性期的致癌性过度兴奋和过度同步。在这里, 我们在 PTE 的受控皮质冲击 (CCI) 模型中确定了大鼠新皮层在受伤后 ≥ 3 周自发发生的 RVP 现象。我们进一步报道, 用 4,4'-二异硫氰基-2,2'-二硫氰基苯二磺酸 (DIDS) 阻断星形胶质细胞协同转运蛋白 NBCe1 的电生作用可消除离体 CCI 新皮质脑切片中的 RVP 和癫痫样活性。我们得出结论, NBCe1 介导的细胞外体积收缩可能代表了 PTE 治疗干预的新靶点。

29. 闭环海马低频刺激对毛果芸香碱癫痫大鼠癫痫模型癫痫发作严重程度、学习和记忆的影响

Effect of the closed-loop hippocampal low-frequency stimulation on seizure severity, learning, and memory in pilocarpine epilepsy rat model

CNS Neurosci Ther. 2024 Mar;30(3):e14656.

DOI: 10.1111/cns.14656

Zare M, Rezaei M, Nazari M, Kosarmadar N, Faraz M, Barkley V, Shojaei A, Raoufy MR, Mirnajafi-Zadeh J

目的: 在这项研究中, 研究了闭环低频深部脑刺激 (DBS) 的抗惊厥作用。此外, 还评估了海马体和前额叶皮层的大脑节律和功能连接的变化。

方法: 毛果芸香碱诱发雄性 Wistar 大鼠癫痫。慢性期后, 在右腹侧海马体中植入三极电极, 在内侧前额叶皮层 (mPFC) 中植入单极电极。在连续视频记录中观察受试者的自发癫痫发作行为, 同时记录局部场电位 (LFP)。此外, 通过巴恩斯迷宫检验评估了空间记忆。

结果: 在癫痫动物发现癫痫发作后立即应用海马 DBS, 降低了癫痫发作的严重程度和持续时间, 并改善了它们在巴恩斯迷宫试验中的表现。DBS 降低了发作前、发作期和发作后期 delta、 θ 和 γ 波的功率增量。同时, DBS 增加了 θ 带的发作后与发作前比率。DBS 降低了 delta 并增加了 θ 相干性, 并且还增加了发作后与发作前相干性的比率。此外, DBS 在发作前期增加了海马-mPFC 偶联, 在发作期和发作后期减少了偶联。

结论: 在癫痫发作时应用闭环、低频 DBS 可降低癫痫发作的严重程度并改善记忆力。此外, 海马体和 mPFC

中 LFP 振荡的功率、相干性和耦合变化表明低频 DBS 作为抗癫痫治疗的疗效，使接受 DBS 的受试者的 LFP 恢复到看似非癫痫发作的状态。

30. SEW2871 在戊四唑和苯巴比妥点燃药物难治性癫痫模型中通过鞘氨醇 1-磷酸受体 1 途径减少癫痫发作

SEW2871 reduces seizures via the sphingosine 1-phosphate receptor-1 pathway in the pentylenetetrazol and phenobarbitone kindling model of drug-refractory epilepsy

Clin Exp Pharmacol Physiol. 2024 Mar;51(3):e13839.

DOI: 10.1111/1440-1681.13839

Jain A, Ralta A, Batra G, Joshi R, Garg N, Bhatia A, Medhi B, Chakrabarti A, Prakash A

癫痫是一种普遍的神经系统疾病，其特征是大脑中神经元超同步放电，导致中枢神经系统（CNS）功能障碍。尽管有抗癫痫药物（AED）可用，但对 AED 的耐药性是治疗癫痫的最大挑战。鞘氨醇-1-磷酸受体 1（S1PR1）在耐药性癫痫中的作用尚未探索。本研究调查了 SEW2871（一种有效的 S1PR1 激动剂）对苯巴比妥（PHB）耐药戊四唑（PTZ）点燃的 Wistar 大鼠模型的影响。我们测量了多药耐药性 1（MDR1）和多药耐药蛋白 5（MRP5）的信使核糖核酸（mRNA）表达作为耐药性指标。大鼠接受 PHB + PTZ 62 天，以开发耐药癫痫模型。从第 48 天开始，SEW2871（0.25、0.5、0.75 mg/kg，腹膜内 [ip]）给药 14 天。评估癫痫发作评分、行为、氧化标志物（如还原型谷胱甘肽、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶）、炎症标志物（如白细胞介素 1 β 肿瘤坏死因子 α ）、干扰素 γ 和 mRNA 表达（MDR1 和 MRP5），并进行组织病理学评估。SEW2871 证明了癫痫发作评分和神经行为参数的剂量依赖性改善，氧化和炎症诱导的神经元损伤减少。S1PR1 激动剂还下调了 MDR1 和 MRP5 基因的表达，并通过大鼠脑海马中的神经元重排显著减少了深色染色的 pyknotic 核的数量，并增加了细胞密度。这些发现表明，SEW2871 可能通过下调 MDR1 和 MRP5 基因表达来调节耐药性，从而改善癫痫症状。

31. 富含多糖的美洲人参叶提取物对戊四唑致癫痫小鼠模型的癫痫发作和氧化应激有保护作用

Polysaccharide-rich extract of Genipa americana leaves protects seizures and oxidative stress in the mice model of pentylenetetrazole-induced epilepsy

Biomed Pharmacother. 2024 Mar;172:116212.

DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116212

Nonato DTT, Aragão GF, Craveiro RMCB, Pereira MG, Vasconcelos SMM, Wong DVT, Júnior RCPL, Soares PMG, Lima MAS, Assreuy AMS, Chaves EMC

植物多糖在大脑中具有生物活性，从美洲属植物叶中获得的多糖在戊四唑（PTZ）诱导的急性癫痫发作小鼠模型中具有抗氧化和抗惊厥作用。本研究旨在评估 PTZ 诱导的急性癫痫发作和慢性癫痫（点燃）模型中富含多糖的美洲罂粟叶（PRE-Ga）。在急性癫痫发作模型中，雄性瑞士小鼠（25-35g）接受 PRE-Ga（1 或 9mg / kg;腹膜

内 IP), 单独或与地西洋 (0.01mg / kg) 联合使用, 在 PTZ 诱导癫痫发作前 30 分钟 (70mg / kg;IP)。在慢性癫痫模型中, PTZ (40 mg/kg) 在治疗后 30 分钟诱导癫痫发作, 隔天最多 30 天, 并通过视频进行评估。评估大脑区域 (前额叶皮层、海马体、纹状体) 的炎症和氧化应激标志物。与 PRE-Ga 相关的地西洋 (9 mg/kg;ip) 增加了急性 (222.4 ± 47.57 vs 生理盐水: 62.00 ± 4.709 s) 和慢性 (6.267 ± 0.502 vs 生理盐水: 4.067 ± 0.407 s) 癫痫发作的潜伏期。在海马体中, PRE-Ga (9 mg/kg) 抑制慢性模型中的 TNF- α (105.9 ± 5.38 vs. PTZ: 133.5 ± 7.62 pmol/g) 和丙二醛 (MDA) (473.6 ± 60.51)。PTZ 增加了海马体中的神经胶质纤维酸蛋白 (GFAP) 和 Iba-1, PRE-Ga (GFAP: 1.9 ± 0.23 vs PTZ: 3.1 ± 1.3 和 Iba-1: 2.2 ± 0.8 vs PTZ: 3.2 ± 1.4)。PRE-Ga 在戊四唑诱导的癫痫小鼠模型中具有神经保护作用, 可减少癫痫发作、神经胶质增生、炎性细胞因子和氧化应激。

32. 香兰素对戊四唑诱导的小鼠癫痫和相关记忆丧失的改善作用: Nrf2/HO-1/NQO1 和 HMGB1/RAGE/TLR4/NF κ B 通路的作用

Ameliorative effects of vanillin against pentylenetetrazole-induced epilepsy and associated memory loss in mice: The role of Nrf2/HO-1/NQO1 and HMGB1/RAGE/TLR4/NF κ B pathways

Int Immunopharmacol. 2024 Mar 10;129:111657.

DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111657

Almostafa MM, Mohamed ME, Younis NS

背景: 癫痫是一种严重的神经系统疾病, 发病率和死亡率很高。香兰素 (Van) 是一种天然酚醛, 具有有益的药理特性。本研究探讨了 Van 在癫痫中的神经保护作用, 并阐明了其作用机制。

方法: 将瑞士白化小鼠分为以下五组: “正常组”, 0.9%生理盐水;“戊四唑 (PTZ) 组”, 隔天腹腔内给药 35mg / kg PTZ, 最多 42 天;“PTZ + Van 20”、“PTZ + Van 40”和“PTZ + 丙戊酸钠 (Val)”组分别与 Van 20 mg、Van 40 mg/kg 和 Val 300 mg/kg 一起接受 PTZ 注射。所有组均进行行为试验和海马组织病理学分析。分 Nrf2/HO-1/NQO 和 HMGB1/RAGE/TLR4/NF κ B 通路、氧化应激、神经炎症和凋亡标志物。此外, 还评估了脑乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性和多巴胺 (DA)、 γ -氨基丁酸 GABA 和血清素 5-HT 的水平。

结果: Van 延长癫痫发作表现和改善脑电图 (EEG) 标准结合 100 mg/kg PTZ, 每日一次。Van 给药增加了 Nrf2/HO-1/NQO1 水平, 随后丙二醛 (MDA) 和一氧化氮 (NO) 水平减弱, 谷胱甘肽 (GSH) 水平升高, 超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶活性增强。Van 降低了 HMGB1/RAGE/TLR4/NF κ B 的基因和蛋白表达, 降低了炎症和凋亡标志物的水平。此外, Van 降低了 AChE 活性, 而神经胶质原纤维酸性蛋白 (GFAP) 升高增加了神经递质和脑源性神经营养因子 (BDNF)。

结论: 通过增加 Nrf2/HO-1/NQO1 水平并下调 HMGB1/RAGE/TLR4/NF κ B 通路, Van 在 PTZ 点燃的小鼠中提供保护, 随后脂质过氧化减弱, 抗氧化酶活性上调, 炎症和细胞凋亡减少。

33. KCNN4 通道在主要神经元中的过表达会产生抗癫痫发作作用, 而不会降低其编码能力

Overexpression of KCNN4 channels in principal neurons produces an anti-seizure effect without reducing their coding

ability

Gene Ther. 2024 Mar;31(3-4):144-153.

DOI: 10.1038/s41434-023-00427-9

Nikitin ES, Postnikova TY, Proskurina EY, Borodinova AA, Ivanova V, Roshchin MV, Smirnova MP, Kelmanson I, Belousov VV, Balaban PM, Zaitsev AV

基因疗法为癫痫的手术治疗提供了一种潜在的替代方案，癫痫影响了数百万人，并且在~30%的病例中具有药物耐药性。为了降低主要神经元的兴奋性，由于K⁺通道具有出色的超极化神经元能力，因此提出了K⁺通道的工程表达作为一种治疗方法。然而，K⁺通道过表达对细胞生理学的影响仍有待研究。在这里，我们报告了一种腺相关病毒（AAV）载体，旨在通过表达人Ca²⁺门控K⁺通道KCNN4（KCa3.1）来特异性地降低兴奋性锥体神经元中的癫痫样活动。急性脑切片的电生理学和药理学实验表明，KCNN4转导细胞表现出Ca²⁺依赖性后超极化缓慢，显着降低了KCNN4阳性神经元产生高频尖峰序列的能力，而不影响其低频编码能力和动作电位形状。抗癫痫活性试验显示，在单细胞和局部野电位水平下，体外药理学诱导的癫痫发作均有效抑制，发作期放电期间的尖峰减少。综上所述，我们的研究结果强烈表明，兴奋性神经元中基于AAV的KCNN4通道表达是一种很有前途的治疗干预措施，可作为癫痫的基因疗法。

34. Wnt/ β -catenin 信号转导及其调节剂在重复剂量锂毛果芸香碱癫痫持续状态大鼠模型中的评估：一项急性期研究

Evaluation of Wnt/ β -catenin signaling and its modulators in repeated dose lithium-pilocarpine rat model of status epilepticus: An acute phase study

Eur J Pharmacol. 2024 Mar 5;966:176375.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176375

Gautam V, Rawat K, Sandhu A, Medhi B, Bhatia A, Kharbanda PS, Saha L

Wnt/ β -catenin 信号通路在癫痫中的作用及其调节剂作为有效治疗选择的作用，虽然是假设的，但尚未得到充分研究。我们评估了该通路中的重要蛋白质 β -catenin 和 GSK-3 β 在氯化锂-毛果芸香碱诱导的啮齿动物癫痫持续状态模型中的参与，以研究颞叶癫痫（TLE）的急性期。研究的调节剂是 6-BIO（一种 GSK-3 β 抑制剂）和 Sulindac（一种 Dvl 蛋白抑制剂）。该疾病组表现出癫痫发作评分和癫痫发作频率增加，神经行为参数的评估表明有显著的改变。此外，海马脑组织的组织病理学检查显示明显的神经退行性变。海马的免疫组织化学研究揭示了 6-BIO 和 sulindac 组的神经发生。RT-qPCR 和蛋白质印迹研究的基因和蛋白表达表明，在 TLE 急性期，Wnt/ β -catenin 通路下调，细胞凋亡增加。与 sulindac 相比，6-BIO 在上调 Wnt 通路、减少神经元损伤、增加海马神经发生以及降低癫痫发作评分和频率方面非常有效。这表明 GSK-3 β 和 β -catenin 都是 TLE 急性期的潜在新药靶点，靶向这些蛋白的治疗方案可能有助于成功控制急性癫痫。应进一步评估 6-BIO，以探索其与其他癫痫模型中的治疗潜力。

35. 在失神癫痫大鼠模型中，桶状皮层的发育缺乏从深层到浅层过度连接的关键阶段

Barrel cortex development lacks a key stage of hyperconnectivity from deep to superficial layers in a rat model of Absence Epilepsy

Prog Neurobiol. 2024 Mar;234:102564

DOI: 10.1016/j.pneurobio.2023.102564

Plutino S, Laghouati E, Jarre G, Depaulis A, Guillemain I, Bureau I

在感觉皮层的发育过程中，从深层到上层的上行神经支配为构建成年期保留的其他回路提供了临时支架。该序列的改变是否会导致神经发育疾病的脑功能障碍仍然未知。在失神癫痫（GAERS）的遗传模型中使用功能方法，我们在桶状皮层、癫痫发作开始的部位、兴奋性和抑制性神经支配在 2/3 层锥体神经元上的成熟以及细胞组织到神经元组装中。我们发现，GAERS 的皮质发育缺乏早期连接激增，这些连接起源于正常大鼠出生后第二周结束时观察到的深层连接，以及伴随的多个组装体的结构。后来，在癫痫发作时（1 个月大），与 Wistar 大鼠相比，GAERS 中的兴奋性神经元是高度兴奋的。这些发现表明，连接发展中的早期缺陷可能会促进这种典型的癫痫特征和/或其合并症。

36. WAG/Rij 大鼠缺失性癫痫模型中 HCN 通道对 t 型钙通道和 GABAA 受体影响的作用

The role of HCN channels on the effects of T-type calcium channels and GABAA receptors in the absence epilepsy model of WAG/Rij rats

Pflugers Arch. 2024 Mar;476(3):337-350.

DOI: 10.1007/s00424-023-02900-1

Tiryaki ES, Arslan G, Günaydın C, Ayyıldız M, Açar E

本研究使用一种超极化激活的环核苷酸门控（HCN）通道阻滞剂伊伐布雷定（IVA）来确定其对尖波放电（SWDs）的影响，并旨在确定 IVA 对雄性 WAG/Rij 大鼠体内 T 型钙通道阻滞剂 NNC 55-0396、GABAA 受体激动剂 muscimol 和拮抗剂 bicuculline 的作用。在 WAG/Rij 大鼠头骨上放置用于记录皮层电图（ECoG）的三极电极后，连续 7 天腹腔注射 5、10 和 20 毫克/千克 IVA，并在第 0、3、6 和 7 天记录注射前后三小时的 ECoG。虽然急性注射 5、10 和 20 mg/kg IVA 不会影响 SWDs 的总数和平均持续时间，但亚急性注射（7 天）IVA 会降低第 7 次注射后 24 小时的 SWDs 参数。有趣的是，在第 6 次注射 IVA 24 小时后再次注射 IVA 时，SWDs 参数有所增加。Western-blot 分析表明，与 1 个月大的 WAG/Rij 大鼠和 5 个月大的本地 Wistar 大鼠相比，5 个月大的 WAG/Rij 大鼠 HCN1 和 HCN2 表达量减少，HCN4 表达量增加，而亚急性给予 IVA 会增加 HCN1 和 HCN2 通道的水平，但 HCN4 除外。亚急性给药 IVA 可降低 NNC 的抗癫痫活性，而 muscimol 的促痫活性和 bicuculline 的抗癫痫活性则被取消。这可能表明，亚急性给药 IVA 通过改变 WAG/Rij 大鼠 HCN 通道的表达，从而影响 T 型钙通道和 GABAA 受体，从而减少失神发作。

37. 吡唑苯磺酰胺衍生物 T1 对 PTZ 诱导的斑马鱼癫痫模型的神经保护作用

Neuroprotective potential of pyrazole benzenesulfonamide derivative T1 in targeted intervention against PTZ-induced

epilepsy-like condition in in vivo zebrafish model

Int Immunopharmacol. 2024 Mar 15;131:111859.

DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111859

Murugan R, Ramya Ranjan Nayak SP, Haridevamuthu B, Priya D, Chitra V, Almutairi BO, Arokiyaraj S, Saravanan M, Kathiravan MK, Arockiaraj J

癫痫是一种慢性神经系统疾病，其特征是对癫痫发作的持续易感性。耐药性癫痫影响约 30% 的患者，凸显了改进治疗的迫切需求。神经炎症在致癫痫性脑区普遍存在，是癫痫的关键因素，促使人们寻找新的机制疗法。因此，在这项研究中，我们探讨了吡唑苯磺酰胺衍生物（T1）在体内斑马鱼模型中对戊四唑（PTZ）诱导的癫痫样疾病的抗炎潜力。生存试验结果显示，与 PTZ 组相比，在 150 μ M 的 T1 下，生存率为 79.97% \pm 6.65%。活性氧（ROS）、细胞凋亡和组织学分析结果表明，T1 显著降低了暴露于 PTZ 的斑马鱼因氧化应激引起的细胞损伤。基因表达分析和中性红色检测结果表明，用 T1 预处理的斑马鱼的炎症反应明显降低。随后，露天试验揭示了 T1 的抗惊厥活性，特别是在 150 μ M 的浓度下。此外，RT-PCR 和免疫组化结果均表明 T1 具有浓度依赖性电位，抑制暴露于 PTZ 的斑马鱼的 COX-2。总之，T1 通过抑制 COX-2 来减轻炎症反应，从而保护斑马鱼免受 PTZ 诱导的神经元损伤和行为改变。

临床研究

1. 快速使用未稀释左乙拉西坦的负荷剂量

Rapid administration of undiluted loading doses of levetiracetam.

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):615-619.

DOI: 10.1111/epi.17872. Epub 2024 Jan 16.

Martinez S, Bonnin SS, Radosevich J, Haller JT.

目的：快速给药抗癫痫药物是治疗癫痫持续状态的关键概念。虽然已经评估了高达 2500 毫克未稀释的左乙拉西坦(LEV)剂量，但很少有数据支持高达 4500 毫克负荷剂量的安全性。本研究将评估静脉(IV)推注未稀释 LEV 从 2500 至 4500 毫克的安全性结果和耐受性。

方法：这是一项回顾性、观察性、队列分析，对 2019 年 10 月 15 日至 2022 年 4 月 30 日在亚利桑那州凤凰城一家大型学术医疗中心接受至少一次负荷剂量未稀释静脉推式 LEV 的成年患者进行分析。相关结果包括在高负荷剂量下快速给药未稀释 LEV 的安全性和耐受性。

结果：在研究期间，我们评估了 518 例独特患者的 518 个负荷剂量。在 80.3% 的患者中，LEV 是用于目击或疑似癫痫发作的新药，其中 31.2% 的患者有癫痫或癫痫发作障碍病史。在给药时，52.9% 的患者在普通内科楼层，34.3% 在重症监护病房，12.7% 在急诊科。LEV 的中位给药剂量为 3600 mg (3000 ~ 4000 mg)，最常见的给药剂量为 4000 mg。在 78.6% 的患者中，外周静脉系是唯一可用的负荷剂量给药系。未发现与 LEV 相关的不良事件。

意义：在负荷剂量为 2500-4500 mg 的情况下，未稀释的 LEV 快速静脉给药是安全且耐受的，允许在癫痫持续状态下快速给药。

2. 术中皮质脑电图 (ECoG) 治疗长期癫痫相关肿瘤 (LEAT) 对儿童更有用吗？——一项随机对照试验。

Is intraoperative electrocorticography (ECoG) for long-term epilepsy-associated tumors (LEATs) more useful in children? - A Randomized Controlled Trial.

Childs Nerv Syst. 2024 Mar;40(3):839-854.

DOI: 10.1007/s00381-023-06216-4. Epub 2023 Nov 27.

Rajeev SP, Darshan HR, Vilanilam GC, Abraham M, Keshavapisharady K, Venkat EH, Stanley A, Menon RN, Radhakrishnan A, Cherian A, Narasimaiah D, Thomas B, Kesavadas C, Vimala S.

目的：术中皮质脑电图(EEG)引导下的小儿长期癫痫相关肿瘤(LEATs)合并抗癫痫药物(ASM)抵抗性癫痫的切除手术的应用尚无强有力的证据支持。由于儿童癫痫网络及其后果与成人不同，术中基于脑电图的定制切除在预测预后和影响预后方面的影响也可能不同。我们通过一项随机研究，比较儿童和成人在使用和不使用EEG的情况下切除的结果，来评估这一假设。

方法：从2020年6月至2022年1月，将42例LEATs和抗癫痫药物(ASM)抵抗性癫痫患者(17名儿童和25名成人)随机分为两组(EEG或无EEG)，然后进行手术切除。“无EEG”组在没有EEG指导的情况下进行病灶总切除(GTR)，EEG组在EEG指导下进行GTR，必要时进行进一步的定制切除。评估的因素包括肿瘤的位置、大小、偏侧、癫痫发作持续时间、术前抗癫痫药物治疗、术前和术后脑电图模式和肿瘤组织学。比较两组患儿和成人组术后Engel评分和不良事件发生率。为了避免混淆，排除了语言相关的皮层病变和重新探查。

结果：共纳入42例患者，其中17例为儿童队列(年龄<18岁)，25例为成人队列。儿童组平均年龄为11.11岁(SD 4.72)，成人组平均年龄为29.56岁(SD 9.29)。儿童组癫痫发作的平均持续时间为9.7年(SD 4.8)，成人组为10.96年(SD 8.8)。LEAT切除术的EEG组有23例患者(9例儿童和14例成人)，非EEG组有19例患者(8例儿童和11例成人)。EEG组的3名儿童和3名成人进一步接受了EEG指导下的定制切除(平均每名患者额外进行1.33次定制切除)。3/6(50%)的切除标本组织学不明显。总的来说，两组中最常见的组织学是神经节神经胶质瘤和颞叶，这是最常见的病变部位。88.23%的儿童病例($n = 15/17$)在切除后预后良好(Engel Ia)，而84%的成人病例($n = 21/25$)平均随访时间为儿童25.76个月，成人26.72个月($p = 0.405$)。儿童和成人有EEG组与无EEG组癫痫发作结局比较差异均无统计学意义($p > 0.05$)。与非定制切除相比，额外的定制切除没有提供任何癫痫发作结果的益处。

结论：术中皮质脑电图的使用对儿童和成人leat术后癫痫发作结果没有帮助。与成人相比，EEG在儿童中没有额外的优势或效用。EEG引导下的定制切除术在儿童和成人中都没有提供任何额外的癫痫发作结果的好处。

3. 埃塞俄比亚的斯亚贝巴癫痫患者认知障碍与抗惊厥药物依从性之间的关联

Association between cognitive impairment and antiseizure medication adherence among people with epilepsy in Addis Ababa, Ethiopia.

Epilepsy Behav. 2024 Mar;152:109651.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109651. Epub 2024 Jan 31.

Mamo B, Feyissa AM, Mengesha T, Ayele BA, Mamushet Yifru Y.

背景：认知障碍是癫痫患者(PWE)中最常见和最麻烦的合并症之一。在70%的病例中，坚持使用抗癫痫发作药物(ASM)可以控制癫痫发作。然而，使用ASMs依从性与癫痫认知障碍之间的关系很复杂。

目的：评估 PWE 对 ASM 的依从性与认知状态之间的关联。

方法：我们进行了一项横断面观察性研究，使用翻译和内容验证的蒙特利尔认知评估工具（MOCA-B）的阿姆哈拉语版本和四项 Morisky 药物依从量表（Morski-4），从 PWE 收集前瞻性数据。进行序数逻辑回归分析，评估认知障碍的潜在危险因素，包括 ASM 依从性、体育锻炼和教育水平。

结果：本研究共纳入 214 名癫痫患者；53.7% 为女性，平均年龄为 34 岁 ± 12 岁。癫痫发作的平均年龄为 19 岁 ± 9 岁。受试者中最常见的癫痫类型是全身性癫痫（69%）。ASM 药物依从性差的患病率为 54.2%。轻度认知障碍的患病率为 65.4%，中度认知障碍的患病率为 18.2%，特别是影响语言流畅性（60.8%）和记忆力（43.9%）。认知障碍与 ASM 依从性差（AOR = 12.0, 95%CI, (1.53, 93.75)、较低的体育锻炼水平（AOR = 16.30, 95%CI (1.24, 214.99)）以及未受过正规教育的不良教育程度（AOR = 0.04, 95%CI (0.02, 0.14)）和小学或中学教育（AOR = 0.32, 95%CI, (0.15, 0.70)）显著相关。

结论：居住在埃塞俄比亚亚的斯亚贝巴的 PWE 的认知障碍和 ASM 依从性差的发生率很高。ASM 依从性差是认知障碍的可能危险因素。PWE 患者可以从提高 ASM 依从性、体育锻炼和更好的教育程度的干预措施中获益。

4. 4 岁以下局灶性癫痫患者辅助拉科沙胺的疗效和耐受性

Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in patients aged <4 years with focal seizures.

Ann Clin Transl Neurol. 2024 Mar;11(3):768-779.

DOI: 10.1002/acn3.52004. Epub 2024 Feb 20.

Makedonska I, Ng YT, Beller C, Bozorg A, Csikós J, McClung C, Moeltgen H, Farkas MK; SP0967 Study Group.

目的：主要目的是评估拉考沙胺与 1-3 种抗惊厥药物联合给药对未控制的局灶性（部分性）癫痫发作的幼儿的疗效。

方法：2015 年 6 月至 2020 年 5 月在 25 个国家/地区的医院和诊所进行的双盲平行组试验（SP0967: NCT02477839/2013-000717-20）。未控制的局灶性癫痫发作患者（≥1 个月至 <4 岁）使用交互式语音/网络响应系统以 1: 1 的比例随机分配至辅助拉考沙胺组或安慰剂组，并按年龄分层。经过 20 天的滴定期后，达到目标剂量范围（8-12 mg/kg/天）的患者进入 7 天维持期。区域特异性主要疗效变量基于 ≤72 小时视频脑电图：维持结束视频脑电图与基线视频脑电图测量的电局灶性癫痫发作的平均日频率（ADF）变化（美国）；维持期间 50% 的反应率（≥局灶性癫痫发作的 ADF 降低 50%）（欧盟）。

结果：总共有 255 名患者被随机分配（拉考沙胺/安慰剂：128/127）并接受 ≥1 次试验药物剂量。与安慰剂组（120 名患者）相比，拉考沙胺（116 例患者）局灶性癫痫发作的 ADF 降低百分比为 3.2%（95% 置信区间 = -13.6 至 17.5, p=0.69）。拉考沙胺组（116 例患者）的 50% 缓解率为 41.4%，安慰剂组（120 例患者）

为 37.5% ($p=0.58$)。44.5%的拉考沙胺治疗患者报告了治疗中出现的不良事件 (安慰剂组为 51.2%)。

解释：与安慰剂相比，辅助拉考沙胺在局灶性癫痫发作的幼儿中未显示出优于安慰剂的疗效。然而，在视频脑电图解释中，读者之间的高变异性和低可靠性可能影响疗效变量。拉考沙胺通常耐受性良好;安全性可接受，并且成人和 ≥ 4 岁儿童的安全性相一致。

5. 急诊服务中的癫痫发作：122 例患者的临床和治疗特征

Seizures in the emergency service: the clinical and therapeutic characteristics of 122 patients.

Rev Neurol. 2024 Mar 1;78(5):121-125. Spanish.

DOI: 10.33588/rn.7805.2023324. PMID: 38416503.

Fernández-Cabrera A, Santamaría-Montero P, Álvarez-Fernández L, Teijeiro-Folgueira I, García-de Soto J, Pego-Reigosa R.

介绍：癫痫发作是医院急诊服务入院的常见原因。进行正确的诊断可能很困难，决定何时以及开哪种抗癫痫药物 (ASM) 至关重要。因此，我们的目标是详细说明在中型医院接受治疗的患者的特征。

患者和方法：进行了一项回顾性观察研究，包括 2022 年 1 月至 2023 年 1 月期间接受卢库斯奥古斯蒂大学医院急诊服务治疗的所有成年患者，出院时诊断为癫痫发作。该研究记录了他们的人口统计学变量、病史、是否是第一次癫痫发作、癫痫发作次数、是否服用了抗癫痫药物以及服用了哪种药物、诊断、进行的测试以及患者是否被转诊到神经病学服务。

结果：共有 122 名患者在急诊服务中被诊断为癫痫发作。50.8%的患者为女性。平均年龄为 69.8 岁。47.6% 的患者要求进行神经系统评估。50.8%的患者首次癫痫发作。46%的病例未进行诊断，其中只有 10 例由神经病学服务部门评估。最常见的病因是血管性。对 41.8%的人进行了脑电图检查。左乙拉西坦实际上是唯一一种在没有咨询神经内科时给药的药物。

结论：神经专科医生对急诊服务中首次癫痫发作的患者进行早期评估对于癫痫的诊断至关重要。在没有进行交叉会诊的情况下，几乎总是开出相同的抗癫痫药物。

6. 癫痫患者的药物治疗问题和促成因素

Drug therapy problems and contributing factors among patients with epilepsy.

PLoS One. 2024 Mar 7;19(3):e0299968.

DOI: 10.1371/journal.pone.0299968.

Niriayo YL, Gebregziabher T, Demoz GT, Tesfay N, Gidey K.

背景：尽管抗惊厥药物在癫痫的治疗中起着至关重要的作用，但由于药物相关问题，其益处可能会受到影响。药物治疗问题可导致癫痫患者的癫痫发作控制不佳、生活质量下降以及发病率和死亡率增加。然而，在我们的环境中，对药物治疗问题及其导致这些问题的因素的了解有限。

目的：本研究的目的是调查癫痫患者药物治疗问题的患病率和促成因素。

方法论：在位于埃塞俄比亚北部提格雷地区的艾德综合专科医院的神经科诊所进行了一项基于医院的前瞻性观察性研究。该研究包括被诊断患有癫痫的成年患者，他们至少服用了一种抗癫痫药物至少六个月。通过对医疗和药物记录进行患者访谈和专家审查来收集数据。在数据审查和访谈之前，每位患者都提供了书面知情同意书。使用 Cipole 的方法识别和分类药物治疗问题，然后与专家小组进行共识审查。使用统计软件包进行统计分析;SPSS 版本 22。采用二元 logistic 回归分析，确定药物治疗问题的影响因素。统计学显著性为 $p < 0.05$ 。

结果：一项针对 250 名参与者的研究表明，55.2% 的患者经历了一种或多种药物治疗问题。我们的分析共确定了 282 个药物治疗问题，平均每位患者有 2 ± 0.52 个药物治疗问题。最常观察到的药物治疗问题是剂量过低 (30.0%)、不依从性 (22%)、药物不良反应 (18%) 和不必要的药物治疗 (16.4%)。在这些药物治疗问题中，常用的抗惊厥药物是苯妥英钠 (22.8%)、丙戊酸 (20.8%) 和苯巴比妥 (18.4%)。此外，我们的研究结果显示，联合治疗 (AOR: 3.92, 95%CI: 1.19-12.97) 和不受控制的癫痫发作 (AOR: 108.37, 95%CI: 38.7-303.6) 与药物治疗问题有显著关联。

结论：药物治疗问题在癫痫患者中普遍存在。联合治疗的使用和不受控制的癫痫发作的存在被确定为药物治疗问题的重要指标。因此，应更加重视多种药物和不受控制的癫痫发作的患者。

机制研究

1. 大麻二酚：癫痫患者的代谢和临床疗效

Cannabidiol: metabolism and clinical efficacy in epileptic patients

Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024 Mar;20(3):119-131.

DOI: 10.1080/17425255.2024.2329733

Dell'Isola GB, Verrotti A, Sciaccaluga M, Dini G, Ferrara P, Parnetti L, Costa C

简介：随着大麻二酚作为一种潜在治疗剂的出现，癫痫治疗的格局发生了重大转变。Epidiolex 是一种高度纯化的 CBD 的药物制剂，不仅因其治疗潜力而受到广泛关注，而且还因为它是第一个获得监管机构批准的大麻衍生药物。

涵盖的领域：在这篇叙述性综述中，作者探讨了 CBD 作为一种抗癫痫药物的复杂景观，深入探讨了其药理学机制和涉及各种癫痫性脑病的临床试验。这项探索提供了一个全面的指南，揭示了一种化合物，该化合物为应对耐药性癫痫重大挑战的个人带来了希望。专家意见：严格的研究强调了大麻二酚的功效、安全性和潜在的认知益处，值得进一步探索其在各种耐药性癫痫形式的批准。作为一种很有前途的治疗选择，大麻二酚不仅在控制癫痫发作方面显示出疗效，而且还有可能更广泛地提高生活质量，特别是对于癫痫性脑病患者。

2. 通过外显子组测序剖析眼睑肌阵挛癫痫谱系的遗传学

Dissecting genetics of spectrum of epilepsies with eyelid myoclonia by exome sequencing

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):779-791.

DOI: 10.1111/epi.17859

Coppola A, Krithika S, Iacomino M, Bobbili D, Balestrini S, Bagnasco I, Bilo L, Buti D, Casellato S, Cuccurullo C, Ferlazzo E, Leu C, Giordano L, Gobbi G, Hernandez-Hernandez L, Lench N, Martins H, Meletti S, Messana T, Nigro V, Pinelli M, Pippucci T, Bellampalli R, Salis B, Sofia V, Striano P, Striano S, Tassi L, Vignoli A, Vaudano AE, Viri M, Scheffer IE, May P, Zara F, Sisodiya SM.

目的：眼睑肌阵挛（EEM）谱系癫痫是一种全身性癫痫，其特征是眼睑肌阵挛伴或不伴缺席、闭眼诱发的癫痫发作伴脑电图阵发性和光敏性。根据具体的临床特征、发病年龄和家族发生率，已推测为遗传原因。CHD2、SYNGAP1、NEXMIF、RORB 和 GABRA1 的致病变异已在光敏性和眼睑肌阵挛患者中报道，但是否也涉及其他基因，或者单个基因与 EEM 或其亚型唯一相关，尚不清楚。我们旨在剖析 EEM 的遗传病因。

方法：我们使用全外显子组测序研究了 105 个个体的队列。个体被分为两组：EEM-（孤立性 EEM）和 EEM+（EEM 伴有智力障或任何其他神经发育/精神疾病）。

结果：我们在整个队列中确定了 9 个被归类为致病性/可能致病性的变异（8.57%）；其中，EEM+亚队列中有 8

例 (CHD25 例, NEXMIF1 例, SYNGAP1 1 例, TRIM81 例) 为 28.57%。在 EEM-亚队列中仅发现一个变异 (IFIH1) (1.29%) ;然而, 由于先证者的表型与已发表的数据不符, 因此在考虑 IFIH1 变异和 EEM (一种已建立的关联) 之前, 需要额外的证据。负荷分析未发现任何单一的负荷基因或基因集。

意义: 我们的研究表明, 对于 EEM, 与许多其他癫痫一样, 遗传原因的识别更有可能与共病 ID 和/或其他神经发育障碍一起发生。致病变异主要见于 CHD2, CHD2 与 EEM+的关联现在可以被认为是一种合理的基因-疾病关联。我们提供了进一步的证据来加强 EEM+与 NEXMIF 和 SYNGAP1 的关联。EEM+ 和 TRIM8 以及 EEM-和 IFIH1 之间可能存在新的关联。尽管我们为与 EEM+相关的基因变异提供了强有力的证据, 但 EEM-的核心遗传病因仍有待阐明。

3. 灰质异位亚型表现出特定的形态电特征和网络动力学

Grey matter heterotopia subtypes show specific morpho-electric signatures and network dynamics

Brain. 2024 Mar 1;147(3):996-1010.

DOI: 10.1093/brain/awad318

Vermoyal JC, Hardy D, Goirand-Lopez L, Vinck A, Silvagnoli L, Fortoul A, Francis F, Cappello S, Bureau I, Represa A, Cardoso C, Watrin F, Marissal T, Manent JB

灰质异位 (GMH) 是与皮质功能异常和癫痫相关的神经发育障碍。皮质下带异位 (SBH) 和脑室周围结节异位 (PVNH) 是两种公认的 GMH 亚型, 其中神经元错位, 要么在 PVNH 中形成心室内壁结节, 要么在 SBH 的白质中形成条带。尽管 PVNH 和 SBH 通常都与癫痫有关, 但尚不清楚这两种 GMH 亚型在病理后果方面是否不同, 或者相反, 具有共同的改变机制。在这里, 我们研究了 SBH 和 PVNH 的两个稳健的临床前模型, 并对异位神经元的生理和形态多样性以及癫痫样活动和输入连接的动态进行了系统的比较评估。我们发现了一组复杂的改变特性, 包括异位亚型中常见和独特的生理和形态特征, 并与癫痫样活动的特定动力学相关。综上所述, 这些结果表明, GMH 中的促癫痫回路至少部分由神经元组成, 这些神经元具有不同的、亚型特异性的、生理和形态学特性, 具体取决于异位亚型。我们的工作支持这样一种观点, 即 GMH 代表了一组复杂的疾病, 将共同和不同的病理后果联系起来, 并有助于形成具有特定特性的致癫痫网络。更深入地了解这些特性可能有助于通过识别 GMH 亚型的形态电特征来完善当前的 GMH 分类方案, 从而可能为新的治疗策略提供信息。

4. Stiripentol 作用机制的最新进展: 叙述性综述

An Update on Stiripentol Mechanisms of Action: A Narrative Review

Adv Ther. 2024 Apr;41(4):1351-1371.

DOI: 10.1007/s12325-024-02813-0

Bacq A, Depaulis A, Castagné V, Le Guern ME, Wirrell EC, Verleye M

Stiripentol (Diacomit®) (STP) 是一种口服活性抗惊厥药物 (ASM), 适用于辅助治疗, 用于治疗与 Dravet 综合征 (DS) 相关的癫痫发作, 这是一种严重的儿童癫痫形式, 与氯巴占和在某些地区丙戊酸联合使用。自发现 STP 以来, 已经描述了几种作用机制 (MoA), 这些机制可以解释其对 DS 相关癫痫发作的特定影响。STP 主要被认为是 γ -氨基丁酸 (GABA) 神经传递的增强剂: (i) 通过摄取阻断, (ii) 抑制降解, 但也 (iii) 作为 GABAA 受体的正变构调节剂, 尤其是那些含有 $\alpha 3$ 和 δ 亚基的受体。阻断电压门控钠和 T 型钙通道, 这在传统上与抗惊厥和神经保护特性相关, 也已被证明用于 STP。最后, 多项研究表明, STP 可以调节葡萄糖能量代谢并抑制乳酸脱氢酶。STP 还是参与其他 ASM 代谢的几种细胞色素 P450 酶的抑制剂, 有助于提高其作为附加疗法的抗惊厥功效。这些参与 Dravet 综合征治疗的不同 MoA 和最近的数据表明 STP 有可能治疗其他神经系统或非神经系统疾病。

5. 拷贝数变异在常见家族性癫痫遗传结构中的作用

The role of copy number variants in the genetic architecture of common familial epilepsies

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):792-804.

DOI: 10.1111/epi.17860

Epi4K Consortium

目的: 拷贝数变异 (CNV) 有助于罕见和常见癫痫的遗传风险和遗传病因。虽然许多研究探讨了 CNV 在散发性或重症病例中的作用, 但在家族性全身性和局灶性癫痫中的作用较少。

方法: 我们分析了来自 267 个多重家族和 859 个一级亲属对的外显子组序列数据, 诊断为遗传性全身性癫痫或非获得性局灶性癫痫以预测 CNV。

结果: 我们在 1116 个家庭中的 43 个 (3.9%) 家庭的先证者中确定了可能导致癫痫风险或病因的 CNV, 包括已知的复发性 CNV (16p13.11 缺失、15q13.3 缺失、15q11.2 缺失、16p11.2 重复、1q21.1 重复和 15q11q13 的 5-Mb 重复)。我们还鉴定了影响单基因癫痫基因的 CNV, 包括 4 个 CNV 破坏 DEPDC5 基因的家族, 以及来自多重家族的一个受影响个体的 HNRNPU 从头缺失。鉴定出几个临床意义不确定的大型 CNV (>500 kb), 包括 18q 缺失、包含 SCN1A 基因的大重复和 15q13.3 重复 (BP4-BP5)。

意义: 常见家族性癫痫的整体 CNV 情况与散发性癫痫相似, 15q11、15q13 和 16p13 的大量复发缺失占 2.5%-3% 的家庭。还鉴定了中断已知癫痫基因的 CNV 和罕见的大型 CNV。在一部分家庭中发现了多种病因, 强调了对多个受影响家庭成员进行基因检测的重要性。在单个先证者中发现的罕见 CNV 仍然难以解释, 需要更大的队列来确认它们在疾病中的潜在作用。总体而言, 我们的研究表明, CNV 有助于家族性全身性和局灶性癫痫的复杂遗传结构, 支持在受影响个体中进行临床试验的作用。

6. 检测成人耐药局灶性癫痫队列中的体细胞和种系致病变异

Detection of somatic and germline pathogenic variants in adult cohort of drug-resistant focal epilepsies

Epilepsy Behav. 2024 Apr;153:109716.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109716

Ferri L, Menghi V, Licchetta L, Dimartino P, Minardi R, Davi C, Di Vito L, Cifaldi E, Zenesini C, Gozzo F, Pelliccia V, Mariani V, de Spelozzi YCC, Gustincich S, Seri M, Tassi L, Pippucci T, Bisulli F

目的: 本研究探讨皮质发育畸形 (MCD) 手术标本和组织学阴性病例中雷帕霉素机制靶标 (mTOR) 通路致病变异的患病率。该研究还旨在评估基因型-组织型结果对手术结果的预测价值。

方法: 该研究纳入了接受癫痫手术的耐药局灶性癫痫患者。根据组织病理学诊断选择病例, 重点关注 MCD 和阴性结果。我们将脑组织作为福尔马林固定、石蜡包埋 (FFPE) 或新鲜冷冻 (FF) 样品纳入其中。进行单分子分子反转探针 (smMIPs) 分析, 靶向 FFPE 样品中的 MTOR 基因和 FF 样品中 mTOR 通路内的 10 个基因。检查基因型-组织型与手术结果之间的相关性。

结果: 我们纳入了 78 名患者, 我们获得了 28 份 FFPE 样本和 50 份 FF 组织。鉴定并验证了 17 个致病变异 (22%), 其中 13 个在 MTOR 基因内, 4 个种系 (2 个 DEPDC5, 1 个 TSC1, 1 个 TSC2)。mTOR 通路基因的致病变异仅见于 FCDII 和 TSC 病例, FCD IIB 型与 MTOR 基因型显著相关 ($P=0.003$)。携带突变的患者的手术结果略好于整个队列, 但结果并不显著。FCDII 诊断的病例更频繁地具有正常的神经心理学测试, 较高的先兆发生率, 较少的多种癫痫发作类型, 较低的癫痫发作发生率并伴有意识障碍, 较少的发作性自动症, 较少的立体脑电图检查, 以及手术前更长的无癫痫发作寿命。

意义: 本研究证实, 体细胞 MTOR 变异代表了在 FCDII/TSC 病例的脑标本中检测到的主要遗传改变, 而种系 DEPDC5、TSC1/TSC2 变异相对罕见。在手术治疗患者的脑标本中对这些突变进行系统筛查可以帮助组织病理学诊断, 并作为阳性手术结果的生物标志物。与 mTOR 通路基因致病变异相关的某些临床特征可能提示 FCDII 患者的遗传病因。

7. 957 例亚洲小儿癫痫患者的常见基因和复发性致病变异

Common genes and recurrent causative variants in 957 Asian patients with pediatric epilepsy

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):766-778.

DOI: 10.1111/epi.17857

Kim SH, Seo J, Kwon SS, Teng LY, Won D, Shin S, Lee JS, Lee ST, Choi JR, Kang HC

目的: 我们旨在确定一大批患有不同癫痫综合征和亚组的亚洲患者的共同基因和复发性致病变异。

方法: 从内部 Severance 神经发育障碍和癫痫数据库中确定不明原因小儿发病癫痫患者。2017 年 1 月至 2019 年 12 月, 所有患者在韩国 Severance 儿童医院接受了外显子组测序或多基因检测。从病历中提取临床数据。

结果: 在研究的 957 例患者中, 947 例 (99.0%) 为韩国人, 570 例为男性 (59.6%)。测试时的中位年龄为 4.91 岁 (四分位距为 1.53-9.39)。总体诊断率为 32.4% (310/957)。临床外显子组测序的诊断率为 36.9% (134/363), 而癫痫组的诊断率为 29.9% (170/569)。不同癫痫综合征的诊断率不同。Dravet 综合征 (87.2%,

41/47) 和早期婴儿发育性癫痫性脑病 (60.7%, 17/28) 高, 但 West 综合征 (21.8%, 34/156) 和肌阵挛失张力性癫痫 (4.8%, 1/21) 低。最常涉及的基因是 SCN1A (n = 49)、STXBP1 (n = 15)、SCN2A (n = 14)、KCNQ2 (n = 13)、CDKL5 (n = 11)、CHD2 (n = 9)、SLC2A1 (n = 9)、PCDH19 (n = 8)、MECP2 (n = 6)、SCN8A (n = 6) 和 PRRT2 (n = 5)。复发性遗传异常包括 15q11.2 缺失/重复 (n=9)、Xq28 重复 (n=5)、PRRT2 缺失 (n=4)、MECP2 重复 (n=3)、SCN1A、c.2556+3A>T (n=3) 和 2q24.3 缺失 (n=3)。

意义: 在这里, 我们介绍了在东亚进行的一项大规模研究的结果, 其中我们确定了几种常见的基因和复发性变异, 这些变异因特定的癫痫综合征而异。亚洲人群的整体遗传格局与不同种族的其他人群地发现一致。

8. CDKL5 缺乏症患者的肠道微生物群谱

Gut microbiota profile in CDKL5 deficiency disorder patients

Sci Rep. 2024 Mar 28;14(1):7376.

DOI: 10.1038/s41598-024-56989-0

Borghi E, Xynomilakis O, Ottaviano E, Ceccarani C, Viganò I, Tognini P, Vignoli A

CDKL5 缺乏症 (CDD) 是一种神经发育疾病, 其特征是整体发育迟缓、早发性癫痫发作、智力障碍、视力和运动障碍。与 Rett 综合征 (RTT) 不同, CDD 缺乏明确的回归期。CDD 患者经常出现胃肠道 (GI) 紊乱, 并表现出亚临床免疫失调的迹象。然而, 这些情况的根本原因仍然难以捉摸。新兴研究表明神经系统疾病与肠道微生物群之间存在潜在联系, 这是 CDD 中完全未探索的领域。我们进行了一项开创性研究, 分析了 CDD 患者 (n = 17) 及其健康亲属 (n = 17) 的粪便微生物群组成。值得注意的是, CDD 患者的肠道细菌多样性和组成存在差异。特别是在菌属水平上, CDD 微生物群落的特点是梭状芽孢杆菌、卵球菌、链球菌和红细胞菌的相对丰度增加, 而肠杆菌、多拉菌、臭菌、肠单胞和芽殖菌属的相对丰度减少, 这表明肠道菌群失调。我们根据胃肠道问题的严重程度、癫痫发作频率、睡眠障碍、食物摄入类型、神经行为特征和行走能力的损害进一步研究了微生物群的变化。在胃肠道症状较严重的患者微生物群中观察到丰富的梭状芽孢杆菌和肠杆菌科细菌, 而在每天都有癫痫发作的患者微生物群中观察到丰富的梭状芽孢杆菌科、百日咳球菌科、冠状杆菌科、鞘氨醇球菌科、克里斯滕森菌科和鸟球菌科细菌。我们的研究表明, CDD、微生物群和症状严重程度之间存在潜在联系。这项研究标志着对 CDD 受试者肠道-微生物群-脑轴的首次探索。它增加了越来越多的研究, 强调肠道微生物群在神经发育障碍中的作用, 并为针对肠道微生物的潜在干预措施打开了大门, 旨在改善 CDD 患者的生活。

9. SNF8 中的双等位基因变异可引起从严重发育和癫痫性脑病到综合征性视神经萎缩的疾病谱

Bi-allelic variants in SNF8 cause a disease spectrum ranging from severe developmental and epileptic encephalopathy to syndromic optic atrophy

Am J Hum Genet. 2024 Mar 7;111(3):594-613.

DOI: 10.1016/j.ajhg.2024.02.005

Brugger M, Lauri A, Zhen Y, Gramegna LL, Zott B, Sekulić N, Fasano G, Kopajtich R, Cordeddu V, Radio FC, Mancini C, Pizzi S, Paradisi G, Zanni G, Vasco G, Carrozzo R, Palombo F, Tonon C, Lodi R, La Morgia C, Arelin M, Blechschmidt C, Finck T, Sørensen V, Kreiser K, Strobl-Wildemann G, Daum H, Michaelson-Cohen R, Ziccardi L, Zampino G, Prokisch H, Abou Jamra R, Fiorini C, Arzberger T, Winkelmann J, Caporali L, Carelli V, Stenmark H, Tartaglia M, Wagner M

转运所需的内体分选复合物 (ESCRT) 机制对于膜重塑和自噬至关重要, 它由三个多亚基复合物 (ESCRT I-III) 组成。我们报告了来自六个家族的九个个体, 表现出由 SNF8 (GenBank: NM_007241.4) 中的双等位基因变异引起的一系列神经发育/神经退行性特征, 编码 ESCRT-II 亚基 SNF8。表型谱包括 4 名患有严重发育和癫痫性脑病、白质大量减少、胼胝体发育不全/发育不全、神经发育停滞和早期死亡的个体。第二组显示较轻的表型, 伴有智力障碍、儿童期发病的视神经萎缩或共济失调。所有受轻度影响的个体都具有相同的亚态变异, c.304G>A (p.Val102Ile)。在患者来源的成纤维细胞中, 双等位基因 SNF8 变体导致 ESCRT-II 亚基丢失。斑马鱼 *snf8* 功能丧失导致整体发育迟缓和胚胎形态改变、视神经发育受损和前脑大小减小。体内实验证实了测试的 SNF8 变体的致病性及其对胚胎发育的不同影响, 验证了观察到的临床异质性。综上所述, 我们得出结论, 双等位基因 SNF8 变异导致的 ESCRT-II 缺失与一系列神经发育/神经退行性表型有关, 这些表型可能通过自噬通量的损伤介导。

10. IRF2BPL 的新生变异导致发育性癫痫障碍

De novo variants of IRF2BPL result in developmental epileptic disorder

Orphanet J Rare Dis. 2024 Mar 13;19(1):121.

DOI: 10.1186/s13023-024-03130-z

Wang Y, Ke Z, Li Y, Qiu M, Liu J, Yang Z, Wen S, Liang M, Chen S

背景: 据报道, IRF2BPL 基因的致病变异会导致神经发育障碍;然而, 针对斑马鱼 IRF2BPL 的研究是有限的。

结果: 我们报告了三名被诊断患有发育迟缓和癫痫的疑似患者, 并在斑马鱼中研究了 IRF2BPL 在神经发育障碍中的作用。收集 3 例神经发育障碍伴退化、运动异常、言语丧失和癫痫发作 (NEDAMSS) 患者的临床和遗传特征。根据 ACMG 指南, 检测出 3 个从头变异 (NM_024496.4: c.1171 C > T, p.Arg391Cys;c.1157 C > T, p.Thr386Met;和 c.273_307del, p.Ala92Thrfs*29)。在一项电生理学研究中, 直系同源基因 *irf2bpl* 被破坏的斑马鱼脆片表现出体长缩短和自发发作期样和发作间期放电。在他们的痉挛得到控制后, 他们的发育得到了一些改善。

结论: 我们为 IRF2BPL 相关的发育性癫痫障碍提供了两种新的致病变异, 为遗传咨询提供了证据。在斑马鱼模型中, 我们首次证实 *irf2bpl* 的破坏可能会引入自发性电图癫痫发作, 这模仿了人类患者的关键表型。我们的随访结果表明, 及时停止痉挛性癫痫发作可以改善患者的神经发育。

11. 小儿局灶性癫痫中广泛的、深度依赖性的皮质微观结构改变

Widespread, depth-dependent cortical microstructure alterations in pediatric focal epilepsy

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):739-752.

DOI: 10.1111/epi.17861

Casella C, Vecchiato K, Cromb D, Guo Y, Winkler AM, Hughes E, Dillon L, Green E, Colford K, Egloff A, Siddiqui A, Price A, Grande LC, Wood TC, Malik S, Teixeira RPAG, Carmichael DW, O'Muircheartaigh J.

目的：局灶性癫痫的组织异常可能超出假定的病灶。这些更广泛变化的潜在病理生理学尚不清楚，也不知道它们是由持续的疾病过程或治疗相关的副作用引起的，或者它们是否更早出现。很少有研究关注大多数局灶性癫痫的发病期，即儿童期。很少有人使用定量磁共振成像（MRI），这可能为组织微观结构变化提供更灵敏和可解释的测量。在这里，我们旨在确定异质性耐药局灶性癫痫患儿皮质结构变化的常见空间模式，其次，这些变化是否与疾病严重程度有关。

方法：为了评估皮质微观结构，在 43 名耐药局灶性癫痫患儿（年龄范围= 4-18 岁）和 46 名正常发育儿童（年龄范围= 2-18 岁）中测量定量 T1 和 T2 松弛计（qT1 和 qT2）。我们评估了整个新皮层的深度依赖性 qT1 和 qT2 值，以及它们在皮层深度的变化梯度。我们还确定了在组分析中看到的整体变化是否由个体患者的局灶性病理学驱动。最后，作为概念验证，我们使用来自放射学定义异常（MRI 阳性）和健康对照组的 qT1 和 qT2 梯度图训练了一个分类器，并测试了是否可以对没有报告放射学异常（MRI 阴性）的患者进行分类。

结果：我们发现患者广泛皮质区域的深度依赖性 qT1 和 qT2 增加，可能代表髓鞘或神经胶质增生的微观结构改变。这些变化与疾病严重程度测量无关，表明它们可能代表了先前的神经生物学改变。使用经过 MRI 阳性患者和对照训练的分类器，对 MRI 阴性患者的敏感性为 71.4%，特异性为 89.4%。

意义：这些发现表明存在局灶性癫痫的潜在影像学内表型，无论放射学识别的异常如何，都可以检测到。

12. 鉴定受耐药性癫痫影响的基因调控网络

Identification of gene regulatory networks affected across drug-resistant epilepsies

Nat Commun. 2024 Mar 11;15(1):2180.

DOI: 10.1038/s41467-024-46592-2

François L, Romagnolo A, Luinenburg MJ, Anink JJ, Godard P, Rajman M, van Eyll J, Mühlebner A, Skelton A, Mills JD, Dedeurwaerdere S, Aronica E

癫痫是一种慢性和异质性疾病，其特征是反复发作的无诱因癫痫发作，通常对抗癫痫药物有耐药性。本研究在癫痫中应用了基于转录组网络的方法，旨在提高对分子疾病病理生物学的理解，识别受影响的生物学机制并应用因果推理来确定治疗假设。本研究包括最常见的耐药性癫痫（DRE），例如颞叶癫痫伴海马硬化症（TLE-HS）和 mTOR 通路相关皮质发育畸形（mTORopathies）。这种系统比较表征了癫痫的整体分子特征，阐明了疾病病理学的关键潜在机制，包括神经传递和突触可塑性、脑细胞外基质和能量代谢。此外，在 TLE-HS 和 mTORopathies 中分别观察到神经炎症和少突胶质细胞功能的特异性失调。上述机制被提出作为 DRE 的分子标志，其确定的上游调节因子为药物靶点的发现和开发提供了机会。

13. 年龄相关的尸检神经病理学发现与老年人癫痫诊断的关联

Association of Age-Related Neuropathologic Findings at Autopsy With a Claims-Based Epilepsy Diagnosis in Older Adults

Neurology. 2024 Apr 9;102(7):e209172.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000209172

Oveisgharan S, Grodstein F, Evia AM Jr, James BD, Capuano AW, Chen Y, Arfanakis K, Schneider JA, Bennett DA

背景和目标：癫痫是老年人最常见的 3 种神经系统疾病之一，但很少有研究检查其在老年人中的潜在病理。我们研究了与年龄相关的脑部病变与老年人癫痫的关联。

方法：临床和病理数据来自 2 项正在进行的社区老年人临床病理队列研究。癫痫是使用与队列研究数据相关的 Medicare 按服务收费的 A 部分和 B 部分索赔数据确定的。尸检病理评估收集了阿尔茨海默病、海马硬化症、巨梗死、脑淀粉样血管病等 9 种病理指标。在对参与者亚组进行病理评估之前，使用 3T MRI 扫描仪对固定脑半球进行成像。

结果：受试者 (n = 1,369) 平均死亡年龄为 89.3 (6.6) 岁，其中 67.0% 为女性。在 58 名 (4.2%) 受试者中发现癫痫。脑淀粉样血管病 (比值比 [OR] = 2.21, 95% CI 1.24-3.95, p = 0.007) 和皮质巨梗死 (OR = 2.74, 95% CI 1.42-5.28, p = 0.003) 与癫痫的几率较高相关。值得注意的是，海马硬化症和阿尔茨海默病病理学与癫痫无关 (p 的 > 均为 0.25)，尽管海马硬化症并不常见，因此很难在这里用少量的癫痫病例进行检查。在 673 名有 MRI 数据的受试者中，脑淀粉样血管病和皮质巨梗死与癫痫的关联在控制皮质灰质萎缩后没有改变，这与癫痫的几率较高独立相关 (OR=1.06, 95% CI 1.02-1.10, p=0.003)。相比之下，海马体积与癫痫无关。

讨论：脑血管病变和皮质萎缩与老年人癫痫有关。

14. 癫痫中的统计学习：人脑中的行为和解剖机制

Statistical learning in epilepsy: Behavioral and anatomical mechanisms in the human brain

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):753-765.

DOI: 10.1111/epi.17871

Aljishi A, Sherman BE, Huberdeau DM, Obaid S, Khan K, Lamsam L, Zibly Z, Sivaraju A, Turk-Browne NB, Damisah EC

目的：统计学习是人类随时间推移提取经验规律的基本认知能力，它涉及健康大脑中的内侧颞叶 (MTL)。这导致了一种假设，即统计学习 (SL) 在涉及颞叶的癫痫 (PWE) 患者中可能会受损，并且这种损伤可能导致他们不同的记忆缺陷。反过来，与 PWE 合作进行的研究，通过疾病和因果扰动评估 MTL 回路的必要性，为促进对 SL 的基本理解提供了机会。

方法：我们实施了行为测试、MTL 亚结构的体积分析和直接脑电刺激，以检查 61 名 PWE 和 28 名健康对照组的 SL。

结果：我们发现，无论癫痫发作起源如何，SL 任务中的行为表现都与癫痫发作频率呈负相关。海马亚区 CA1 和 CA2/3 的体积与 SL 性能相关，表明海马体具有更具体的作用。海马体的瞬时直接电刺激破坏了 SL。此外，SL 与癫痫发作频率之间的关系是选择性的，因为情景记忆任务中的行为表现不受癫痫发作频率的影响。

意义：总体而言，这些结果表明 SL 可能依赖于海马体，并且 SL 任务可以作为临床上有用的癫痫发作频率行为测定，可以补充现有的方法，例如癫痫发作日记。因此，简单而简短的 SL 任务可以为评估癫痫新疗法的疗效提供以患者为中心的终点。

15. 基于脑图像的机器学习识别颞叶癫痫的四种生物型

Identification of four biotypes in temporal lobe epilepsy via machine learning on brain images

Nat Commun. 2024 Mar 12;15(1):2221.

DOI: 10.1038/s41467-024-46629-6

Jiang Y, Li W, Li J, Li X, Zhang H, Sima X, Li L, Wang K, Li Q, Fang J, Jin L, Gong Q, Yao D, Zhou D, Luo C, An D

人工智能提供了一个机会，可以尝试根据相似的病理生物学重新定义疾病亚型。使用机器学习算法（亚型和阶段推断）以及来自 296 名源自颞叶（TLE）的局灶性癫痫患者和 91 名健康对照者的横断面 MRI，我们显示了 TLE 病理生理进展的表型异质性。该研究已在中国临床试验注册中心注册（编号：ChiCTR2200062562）。我们确定了两种以海马体为主的表型，其特征是从左海马体或右海马体开始萎缩；第三种以皮层为主的表型，其特征是新皮层之后的海马萎缩；第四种表型没有萎缩，但杏仁核肿大。这四种亚型在独立验证队列（109 人）中重复。这些亚型在神经解剖学特征、疾病进展和癫痫特征方面表现出差异。对这些个体的五年随访观察揭示了不同亚型的癫痫发作结果差异，表明特定亚型可能受益于颞外科手术或药物治疗。这些发现表明，局灶性癫痫具有多种病理生物学基础，可能产生分层和预后，这是精确医学的必要步骤。

16. 海马硬化症患者颞叶切除术后的高密度电源成像模式和结果

Identification of four biotypes in temporal lobe epilepsy via machine learning on brain images

J Neurosurg. 2023 Aug 25;140(3):880-891.

DOI: 10.3171/2023.6.JNS222695

Limotai C, Mokklaew J, Sukaem B, Jirasakuldej S, Prakkamakul S, Tepmongkol S, Bunyaratavej K

目的：本研究的目的是在接受颞叶切除术的颞叶癫痫伴海马硬化症（TLE-HS）患者中使用 256 通道高密度（HD）脑电图（EEG）确定与良好手术结果（无癫痫发作复发）相关的特定电源成像（ESI）模式。

方法：2016 年 9 月至 2020 年 5 月在作者中心前瞻性招募成年患者（≥ 18 岁）。所有患者都接受了 I 期术前评估，随后根据多学科癫痫会议的共识建议进行手术，但不知道 HD-ESI 结果。所有招募的患者在手术后接受至少 12 个月的随访。感兴趣的结果是无癫痫发作复发的状态，在研究结束时进行了评估。使用卡方或 Fisher 精确检验评估 ESI 模式与结果之间的关联。报告了相关的 p 值以及比值比和 95% 置信区间。还评估了与结果相关

的显着模式的诊断性能。

结果：招募了 58 名具有已知手术结局良好或较差预测因素的患者。平均术后随访期为 33.34 个月 (SD 13.88)。47 例患者有充分的发作间期癫痫样放电，用于 HD-ESI 分析。这 47 例患者中有 13 例出现癫痫发作复发。最常见的源定位位于 Brodmann 区域 (BA) 20 (下颞区) 和 BA 21 (中颞区)。无颞外来源的 BA 21 的特定 ESI 模式与无癫痫发作复发显着相关 ($p = 0.047$)。该模式具有 100% 的高阳性预测值和 0% 的假阳性率，与手术后无癫痫发作复发相关。

结论：256 通道 HD-EEG 证明了一种与手术后无癫痫发作复发高度相关的特定 ESI 模式。如果这种模式可以在进一步的研究中得到重复证明，一些 TLE-HS 患者可能能够在不进行进一步检查的情况下进行手术。

17. 通过破坏和扰乱癫痫记忆印记来终止惊厥发作

Termination of convulsion seizures by destabilizing and perturbing seizure memory engrams

Sci Adv. 2024 Mar 22;10(12):eadk9484.

DOI: 10.1126/sciadv.adk9484

Lai S, Zhang L, Tu X, Ma X, Song Y, Cao K, Li M, Meng J, Shi Y, Wu Q, Yang C, Lan Z, Lau CG, Shi J, Ma W, Li S, Xue YX, Huang Z

由突触强度改变引起的癫痫发生与记忆形成在机制和表型上相似。然而，支持癫痫发作记忆存在的直接证据仍然很少。利用条件性癫痫发作记忆 (CSM) 范式，我们发现 CSM 使环境线索能够反复触发癫痫发作，并且激活线索反应的印记细胞可以人工产生 CSM。此外，线索暴露启动了由哺乳动物雷帕霉素-脑源性神经营养因子信号传导驱动的记忆再巩固的类似过程。在有限的时间窗口内对哺乳动物靶点雷帕霉素通路进行药理学靶向可减少动物癫痫发作和难治性癫痫发作患者的发作间期癫痫样放电。我们的研究结果揭示了癫痫发作记忆印记与癫痫发作之间的因果关系，这使我们对癫痫发生有了更深入的了解，并为癫痫治疗指明了一个有希望的方向。

18. 全身强直阵挛发作的局灶性电临床特征：诊断挑战的决策流程图

Focal electroclinical features in generalized tonic-clonic seizures: Decision flowchart for a diagnostic challenge

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):725-738.

DOI: 10.1111/epi.17895

Vlachou M, Ryvlin P, Armand Larsen S, Beniczky S

目的：局灶性癫痫或局灶性发作间期脑电图 (EEG) 的双侧强直阵挛性癫痫发作可发生于局灶性和全身性癫痫类型，导致诊断错误和治疗不当。我们调查了特发性全身性癫痫 (IGE) 患者局灶性特征的患病率和预后价值，并提出了一个决策流程图来区分双侧强直阵挛发作和局灶性脑电图或符号学患者的局灶性和全身性癫痫。

方法：回顾性分析了 60 例患者（18 例 IGE，42 例局灶性癫痫）的 101 例双侧强直阵挛发作的视频脑电图记录。≥1 年随访后提取诊断和治疗反应。决策流程图基于先前的观察结果，并评估了发作间期和发作期脑电图之间的一致性。

结果：在 75% 的癫痫发作和 77.8% 的患者中观察到 IGE 的局灶性符号学，最常对应于用力头部版本（66.7%）。在多次癫痫发作的患者中，不同癫痫发作的头部方向一致。在 61.1% 的 IGE 患者中观察到局灶性发作间期癫痫样放电（IED），而局灶性发作性发作仅发生于 13% 的癫痫发作和 16.7% 的患者。然而，在癫痫发作后期，在 56% 的癫痫发作中观察到可重复的 7 Hz 侧向发作节律模式，与对侧头部翻转有关。我们没有发现 IGE 患者局灶性特征的存在与治疗反应之间的相关性。我们的决策流程图区分了双侧强直阵挛发作患者的局灶性和全身性癫痫，并具有局灶性特征，准确率为 96.6%。

意义：与双侧强直阵挛发作和局灶性 IED 相关的局灶性符号学是 IGE 患者的常见特征，但局灶性发作期脑电图发作很少见。这些局灶性发现似乎都不影响治疗反应。通过评估发作间期和发作期脑电图结果之间的一致性，可以准确区分局灶性癫痫和全身性癫痫。

19. 受睡眠波约束的皮质丘脑模型中失神发作的尖峰和波放电

Spike-and-wave discharges of absence seizures in a sleep waves-constrained corticothalamic mode

CNS Neurosci Ther. 2024 Mar;30(3):e14204.

DOI: 10.1111/cns.14204

Dervinis M, Crunelli V

目的：皮质丘脑回路中的反复网络活动产生生理和病理脑电波。许多计算机模型都模拟了尖峰和波放电（SWD），这是失神发作（AS）的脑电图标志。然而，这些模型要么仅在选定的区域（即皮质或丘脑）提供详细的模拟活动，要么没有测试它们的皮质丘脑网络是否可以再现这些回路产生的生理活动。

方法：使用生物物理大规模皮质丘脑模型再现脑电图睡眠波的全部范围，包括睡眠纺锤体、 δ 和慢（ <1 Hz）波，在这里我们研究了新皮层或丘脑中电压或递质门控通道的单个异常如何导致 SWD。

结果：我们发现，强直性 γ -氨基丁酸 A 型受体（GABA-A）对一级丘脑皮质（TC）神经元的抑制的选择性增加或皮质相期 GABA-A 抑制的选择性减少足以产生 ~ 4 Hz SWD（如在人类中），这些 SWD 总是从新皮质区域开始。降低高阶 TC 神经元的泄漏电导会导致 ~ 7 Hz SWD（如在啮齿动物模型中），同时将睡眠纺锤体保持在 7-14 Hz。

结论：通过挑战当前机理观点的关键特征，这种模拟的发作性皮质丘脑活动提供了对 AS 的新理解，并做出了关键的可测试预测。

20. 基于光泵磁强计的头皮脑磁图可以检测颞叶内侧癫痫样放电

On-Scalp Magnetoencephalography Based On Optically Pumped Magnetometers Can Detect Mesial Temporal Lobe Epileptiform Discharges

Ann Neurol. 2024 Mar;95(3):620-622.

DOI: 10.1002/ana.26844

Feys O, Ferez M, Corvilain P, Schuind S, Rikir E, Legros B, Gaspard N, Holmes N, Brookes M, Wens V, De Tiège X

21. 半自动电子源成像确定颞叶癫痫中脑畸形的致病性

Semiautomated electric source imaging determines epileptogenicity of encephaloceles in temporal lobe epilepsy

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):651-663.

DOI: 10.1111/epi.17879

Antal DC, Altenmüller DM, Dümpelmann M, Scheiwe C, Reinacher PC, Crihan ET, Ignat BE, Cuciureanu ID, Demerath T, Urbach H, Schulze-Bonhage A, Heers M

目的：我们旨在评估长期视频脑电图（EEG）监测（LTM）的半自动电源成像（ESI）确定颞叶癫痫患者颞极脑膨出（TE）的致病性的能力。

方法：我们进行了一项回顾性研究，涉及 32 例颞叶癫痫患者，TEs 在结构磁共振成像扫描中作为潜在的致癫痫病变。3 例患者中有 6 例通过侵入性脑内立体体电图验证了研究结果，32 例患者中有 17 例通过定制切除 TE 后的术后结果进行了验证。使用 10/20 系统进行 LTM（平均持续时间 = 6 天），所有患者均额外进行 T1/T2，32 例患者中有 23 例使用蝶骨电极。对发作间期癫痫样放电（IED）进行半自动检测和聚类以创建 IED 类型。ESI 使用单独的头部模型和两种独立的逆向方法（sLORETA [标准化低分辨率脑电磁断层扫描]、MUSIC [多信号分类]）对每位患者最常见的两种 IED 类型的平均值进行。对于具有良好信号质量的信号源（信噪比 > 2，解释信号 > 60%），对 ESI 最大一致性和与 TE 的空间关系传播进行了量化。

结果：32 例患者中有 20 例（62.5%）在每位患者至少一种 IED 类型的发病或半上升侧腹时，ESI maxima 与 TE 正确共定位。32 例患者中有 14 例（44%）的 ESI 最大值显示从颞极传播到其他颞区或颞外区域，证实了起源于 TE 区域的传播。两种反向方法的结果在 20 例患者中的 14 例（70%）中相互验证，蝶骨电极在 23 例患者中的 17 例（74%）中表现出最高的信号幅度。ESI 与 TE 的一致性预测了无癫痫发作的术后结局（Engel I vs. >I），诊断比值比为 2.1。

意义：LTM 的半自动 ESI 通常可以成功识别 TE 的致病性和 TE 区域内的 IED 起病区。此外，它还显示了对这些患者术后结果的潜在预测能力。

22. 用于研究癫痫患者突触 GABA 能电流的膜和突触体

Membranes and Synaptosomes Used to Investigate Synaptic GABAergic Currents in Epileptic Patients

Membranes (Basel). 2024 Mar 2;14(3):64.

DOI: 10.3390/membranes14030064

Gaeta A, Lissner LJ, Alfano V, Cifelli P, Morano A, Roseti C, Di Iacovo A, Aronica E, Palma E, Ruffolo G

在最普遍的神经系统疾病中，癫痫影响着全球约 1%的人口。我们之前发现，使用人类癫痫组织，GABA 能神经传递障碍是驱动病理现象的关键机制，最终导致癫痫发作的产生和复发。使用“微移植技术”和来自耐药性颞叶癫痫 (TLE) 的突触体制剂，我们使用双电极电压钳技术来记录 GABA 诱发的电流，选择性地关注由低亲和力和 GABAA 受体介导的突触“快速抑制”。在这里，我们报告说，使用依赖性 GABA 电流脱敏 (即 GABA 衰竭，通过在高浓度下对细胞施加 GABA 的连续脉冲而诱发)，这是 TLE 的显著标志，主要依赖于影响突触 GABAA 受体的功能障碍。此外，使用相同的方法，我们在 TLE 患者的人癫痫亚层突触体样本中记录了去极化的 GABA 逆转电位。这些结果证实了先前使用全膜的实验，表明突触区域的氯离子稳态发生了改变。最后，缺乏使用突触体的 GABA 诱发电流的 Zn^{2+} 阻断支持该制剂中“突触快速抑制”GABAA 受体的富集。总而言之，我们的研究结果表明，低亲和力和 GABAA 受体在突触处具有病理生理作用，特别是在复发性癫痫发作的快速和重复 GABA 释放期间。

23. MicroRNA 分析可识别与小儿癫痫患者相关的血浆生物标志物和靶标

microRNA profilings identify plasma biomarkers and targets associated with pediatric epilepsy patients

Pediatr Res. 2024 Mar;95(4):996-1008.

DOI: 10.1038/s41390-023-02864-z

Wang Q, Shi X, Li PP, Gao L, Zhou Y, Li L, Ye H, Fu X, Li P

背景：尽管先前的研究表明 microRNA (miRNA) 有可能用作癫痫的诊断标志物，但对小儿癫痫患者的分析很少。

方法：使用 miRNA-seq 对 14 名儿童癫痫患者和 14 名健康儿童的血浆样本进行 miRNA 图谱分析。进一步评估两组间显著变化的 miRNA miR-27a-3p。通过无偏倚的 mRNA-seq 筛选 miR-27a-3p 的潜在靶基因，并使用蛋白质印迹和免疫组化在 HEK-293T 细胞和氯化锂-毛果芸香碱诱导的癫痫小鼠大脑中进一步验证。

结果：与对照组相比，我们在儿科患者的血浆中发现了 82 个上调和 76 个下调的 miRNA ($p < 0.01$)，其中 miR-27a-3p 表现出非常低的 p 值 ($p < 0.0001$)，并在其他血浆样品中得到验证。两个基因 GOLM1 和 LIMK1 的 mRNA 水平随着 miR-27a-3p 的增加而降低 ($p < 0.001$)，在 HEK-293T 细胞和癫痫小鼠中得到了进一步验证。

结论：MiR-27a-3p 具有作为癫痫诊断和治疗标志物的潜力。我们假设对 miR-27a-3p 下游靶标的更多研究将揭示其在癫痫发生或疾病进展中的作用。

影响：在癫痫儿童和对照儿童的血浆中共检测到 158 个差异表达的 miRNA。血浆 miR-27a-3p 是 p 值较低的 miRNA 之一。GOLM1 和 LIMK1 被验证为 miR-27a-3p 的下游靶基因。miR-27a-3p 具有作为癫痫诊断和治疗标志物的潜力。

24. 儿童癫痫亚型中默认模式网络的静态和动态功能连通性改变：静息状态 fMRI 研究

Altered static and dynamic functional connectivity of the default mode network across epilepsy subtypes in children: A resting-state fMRI study

Neurobiol Dis. 2024 Mar;192:106425.

DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106425

Li Y, Ran Y, Yao M, Chen Q

背景：癫痫是一种慢性神经系统疾病，其特征是大脑网络功能异常，使其成为一个复杂的研究课题。神经成像技术的最新进展为解开人脑的复杂性提供了一种有效的方法。在不同类型的癫痫中，人们越来越认识到默认模式网络（DMN）的持续变化。然而，对于癫痫亚型（尤其是癫痫患儿）DMN 中静态功能连接（sFC）和动态功能连接（dynamic functional connectivity, dFC）的共同和明显改变知之甚少。

方法：在这里，110 名癫痫患儿在一个中心，包括特发性全身性癫痫（IGE）、额叶癫痫（FLE）、颞叶癫痫（TLE）和顶叶癫痫（PLE），以及 84 名健康对照（HC）接受了静息态功能性磁共振成像（fMRI）扫描。我们研究了 DMN 组之间的 sFC 和 dFC。

结果：所有亚型都共享 DMN 子系统内静态和动态连接的减少。在每种癫痫亚型中，与对照组相比，癫痫患儿表现出显著且独特的 DMN 连接模式：IGE 组显示半球间连接减少，FLE 组始终表现出额叶区域连接的干扰，TLE 组表现出海马连接的显著中断，PLE 组显示 DMN 内顶颞连接显著减少。在 sFC 无法检测到的每种癫痫亚型中观察到一些状态特异性 FC 中断（dFC 降低）。为了确定它们在特定亚型中的独特性，采用了引导方法并发现了显著的结果（IGE：PCC 和双侧楔前叶之间，FLE：右额中回和双侧颞中回之间，TLE：左海马和右梭形之间，PLE：左角皮层和扣带皮层之间）。此外，只有 IGE 患儿表现出与临床变量相关的动态特征。

结论：我们的研究结果强调了不同类型癫痫患儿 DMN 内共享和不同的 FC 改变。此外，我们的工作为儿科患者 DMN 的功能改变提供了新的视角，表明 sFC 和 dFC 的联合分析可以为加深我们对儿童癫痫神经元机制的理解提供有价值的见解。

25. 颞叶癫痫切除术后间接结构改变和可控性降低

Indirect structural changes and reduced controllability after temporal lobe epilepsy resection

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):675-686.

DOI: 10.1111/epi.17889

Janson A, Sainburg L, Akbarian B, Johnson GW, Rogers BP, Chang C, Englot DJ, Morgan VL

目的：为了了解近中颞叶切除术对颞叶癫痫（TLE）的潜在行为和认知影响，需要一种方法来表征由离散结构断开引起的全网功能改变。本研究的目的是使用平均区域可控性（ARC）调查 TLE 患者在手术切除癫痫病灶前后脑动力学的全网络变化，ARC 是衡量淋巴结影响网络动力学能力的指标。

方法：在 27 例接受选择性杏仁核海马切除术的耐药单侧近中 TLE 患者中获取弥散加权成像（DWI）数据。在手术前后获取影像学数据，并通过全脑束造影生成术前和术后结构连接组。比较术前后的边缘强度、淋巴结强度和淋巴结 ARC。使用患者特定的模拟切除术确定直接和间接的边缘强度变化。直接边缘被定义为由切除

区本身断开的主边缘。间接边缘是次要测量的边缘强度变化。然后，节点强度和 ARC 的变化与直接和间接的边缘变化有关。

结果：我们发现淋巴结在切除区周围的淋巴结强度和 ARC 都有显著的术后变化（配对 t 检验， $p < .05$ ，Bonferroni 校正）。ARC 在同侧枕叶内切除区外的淋巴结中发现了其他术后变化，这些变化与术后网络的间接边缘强度变化有关（Fisher 精确检验， $p < .001$ ）。这些间接的边缘变化是通过“枢纽”节点促进的，包括丘脑、壳核、岛叶和楔前叶。

意义：与 TLE 切除的离散网络断开会导致广泛的结构和功能变化，仅靠断开连接是无法预测的。这些可以通过动态可控性测量（如 ARC）很好地表征，并且可能有助于研究可能导致癫痫发作复发和手术后行为或认知变化的大脑功能变化。

26. 非快速眼动睡眠和清醒期间颞叶癫痫的网络改变

Network alterations in temporal lobe epilepsy during non-rapid eye movement sleep and wakefulness

Clin Neurophysiol. 2024 Mar;159:56-65.

DOI: 10.1016/j.clinph.2024.01.003

Rigoni I, Vorderwülbecke BJ, Carboni M, Roehri N, Spinelli L, Tononi G, Seeck M, Perogamvros L, Vulliémot S

目的：研究睡眠和颞叶癫痫(TLE)对脑电图（EEG）衍生的大脑网络的影响。

方法：在 23 例患者和健康对照（HC）的非快速眼动（NREM）睡眠阶段 2（N2）和觉醒期间记录高密度脑电图。在 72 个大脑区域中重建了没有癫痫放电的时代，并估计了连通性。我们计算了全局（全局效率，GE；平均聚类系数，avgCC）和半球水平的网络集成和分离。这些在不同频段的组间进行了比较，并与觉醒或睡眠相关癫痫发作的个体比例相关。

结果：在全球水平上，无论警戒状态如何，患者的 delta GE、delta avgCC 和 theta avgCC 均高于对照组。在清醒期间，患者的 θ GE 高于对照组，对于患者，清醒期间的 θ GE 高于 N2 期间。TLE 的觉醒与睡眠差异仅在同侧半球可见。只有清醒记录的测量值与觉醒或睡眠相关癫痫发作的比例相关。

结论：TLE 网络改变在清醒期和低频时更为突出。整合和分离的增加表明病态的“小世界”配置可能具有抑制作用。

意义：TLE 中的网络改变发生，并且在清醒期间更容易检测到。

27. 难治性癫痫患者氧化应激水平及抗氧化活性的测定

Determination of oxidative stress level and some antioxidant activities in refractory epilepsy patients

Sci Rep. 2024 Mar 20;14(1):6688.

DOI: 10.1038/s41598-024-57224-6

Yilgor A, Demir C

本研究的目的是确定难治性癫痫患者的超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、还原型谷胱甘肽 (GSH) 和丙二醛 (MDA) 的水平。采用分光光度计法测定血清超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、还原型谷胱甘肽 (GSH) 和丙二醛 (MDA) 水平。与健康对照组相比, 难治性癫痫患者的血清超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、还原型谷胱甘肽 (GSH) 和丙二醛 (MDA) 水平具有统计学意义 ($p < 0.05$)。综上所述, 超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、还原型谷胱甘肽 (GSH) 和丙二醛 (MDA) 水平可能在难治性癫痫的发病机制中发挥重要作用。这项研究首次调查了难治性癫痫疾病的一些参数。

28. 脑电图微状态是区分双侧颞叶癫痫和单侧颞叶癫痫的潜在神经生理学标志物

Electroencephalographic microstates as a potential neurophysiological marker differentiating bilateral from unilateral temporal lobe epilepsy

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):664-674.

DOI: 10.1111/epi.17893

Baldini S, Duma GM, Danieli A, Antoniazzi L, Vettorel A, Baggio M, Da Rold M, Bonanni P

目的: 脑电图 (EEG) 微状态异常已记录在不同的神经系统疾病中。我们旨在评估颞叶癫痫 (TLE) 患者的脑电图微状态是否也发生了变化, 以及它们在单侧 TLE (UTLE) 和双侧 TLE (BTLE) 患者中是否表现出不同的激活。

方法: 入组 19 例 UTLE 患者、12 例 BTLE 患者和 15 例健康对照。闭眼记录静息态高密度脑电图 (128 个通道) 15 分钟。我们获得了一组代表脑电图活动的稳定头皮图, 称为微观状态, 我们从中获得了以下变量: 全局解释方差 (GEV)、平均持续时间 (MD)、时间覆盖率 (TC) 和发生频率 (FO)。采用双向重复测量方差分析对组进行比较, 并进行 Spearman 相关性研究与临床和神经心理学数据相关的地图。

结果: 与对照组相比, BTLE 和 UTLE 患者在四个微状态图 (A-D) 的大多数参数 (GEV、MD、TC、FO) 上表现出差异。与 UTLE 和对照组相比, BTLE 患者在 Map-A 中微观状态的所有参数均显著增加, Map-D 的微观状态减少。我们观察到 Map-A、疾病持续时间和空间短期记忆之间存在相关性, 而微观状态 Map-D 与整体智力评分和短期记忆表现相关。

意义: 与对照组相比, 在 TLE 患者中观察到神经动力学的整体改变。与 UTLE 相比, BTLE 中发现了不同的脑电图微状态异常模式, 这可能代表了一种独特的生物标志物。

29. 全外显子组测序可识别 CLN6 变体在受进行性肌阵挛性癫痫影响的家族中的可变表达

Whole exome sequencing identifies variable expressivity of CLN6 variants in Progressive myoclonic epilepsy affected families

Epilepsy Res. 2024 Mar;201:107283.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2023.107283

Ilyas M, Tariq F, Ishaq R, Habiba U, Bibi F, Khan SN, Ali Y, Haider S, Efthymiou S, Abdullah U, Raja GK, Shaiq PA

进行性肌阵挛性癫痫 (PMEs) 是一组神经退行性疾病, 主要影响青少年, 其特征是全身性恶化的肌阵挛性癫痫、共济失调、认知缺陷和痴呆。迄今为止, 已经鉴定出几个基因, 这些基因与 PMEs 相关的不同表型表达具有相关性。大多数青春期发病的肌阵挛性癫痫均可进行基因诊断。本研究旨在阐明三个表现出临床可变表型的多重巴基斯坦家庭中 PME 的遗传基础。通过对先证者进行全外显子组测序 (WES) 鉴定研究家族中的致病变异和分离模式, 然后进行双向 Sanger 测序以进行最终验证。我们在家族 1 中鉴定了纯合隐性 CLN6 错义变异 c.768 C>G (p.Asp256Glu), 在家族 2 中鉴定了 c.889 C>A (p.Pro297Thr) 变异。在家族 3 中, 我们发现了一个纯合变异 (c.316dup), 它导致了移码突变, 导致 CLN6 蛋白中过早终止密码子, 导致蛋白质截短 (p.Arg106ProfsTer26)。尽管 CLN6 先前被确定为婴儿和青少年晚期发病神经元蜡样脂褐质沉着症的基础, 但这项研究支持并扩展了 CLN6 突变的表型谱, 并表明了 PME 的潜在 CLN6 变异的诊断。在家族 1 中观察到变体 c.768 C>G 的不同病理效应, 具有相同的基因型, 表明临床异质性和/或可变表达性可能是这些病例中基因多效性效应的含义。

30. 癫痫手术患者围手术期脑脊液样本中神经自身抗体的低流行率: 一项多中心前瞻性研究

Low prevalence of neural autoantibodies in perioperative cerebrospinal fluid samples of epilepsy surgery patients: A multicenter prospective study

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):687-697.

DOI: 10.1111/epi.17894

Mojžišová H, Elišák M, Krýsl D, Hanzalová J, Kalina A, Petržalka M, Doležalová I, Červenka M, Cvičková B, Leško R, Šroubek J, Sochůrková D, Hemza J, Brichtová E, Dargvainiene J, Vojtěch Z, Brázdil M, Wandinger KP, Leypoldt F, Marusič P

目的: 难治性癫痫可能有潜在的自身免疫性病因。我们的目的是利用全面的临床、血清学和组织病理学分析, 评估接受癫痫手术的耐药性癫痫患者的多中心国家前瞻性队列中神经自身抗体的患病率。

方法: 我们前瞻性地招募了来自捷克共和国癫痫手术中心接受癫痫手术的患者, 这些患者不是由脑肿瘤引起的难治性局灶性癫痫。在围手术期, 我们收集了脑脊液 (CSF) 和/或血清样本, 并对神经自身抗体进行了全面的商业和内部检测。从患者的病历中获得临床数据, 并对切除的脑组织进行组织病理学分析。

结果: 纳入 76 例患者, 大多数为磁共振成像 (MRI) 病变病例 (74%)。从诊断到手术的平均时间为 21 ± 13 年。只有 1 例患者 (1.3%) 在脑脊液和血清中具有抗体 (抗谷氨酸脱羧酶 65 的抗体); 组织学显示局灶性皮质发育不良 (FCD) III (FCD 与海马硬化症 [HS] 相关)。5 例患者样本显示脑脊液限制性寡克隆带 (OCBs; 6.6%): 3 例 FCD (1 例 FCD II, 2 例 FCD I), 1 例 HS, 1 例组织学阴性。重要的是, 8 例患者 (其中 1 例患有脑脊液限制性 OCB) 在个体血清和/或脑脊液检测中发现了抗体检测结果, 这些检测结果无法通过补充检测确认, 因此被归类为非特异性, 但无需确认检测即可被认为是特异性的。其中, 2 例患有 FCD, 2 例患有神经胶质增生,

4 例患有 HS。在 76 例患者中，任何患者均未观察到组织病理学炎症改变或淋巴细胞套囊。

意义：神经自身抗体在我们主要接受 MRI 病变性癫痫手术的患者队列的围手术期收集的血清和脑脊液中罕见发现。确认性检测对于避免过度解读自身抗体阳性结果至关重要。

31. 从携带 CPLX1 基因纯合突变和 SCN9A 杂合突变的沙特 Dravet 综合征患者中生成 iPSC 系 (KAIMRCi003A、KAIMRCi003B)

Generation of iPSC lines (KAIMRCi003A, KAIMRCi003B) from a Saudi patient with Dravet syndrome carrying homozygous mutation in the CPLX1 gene and heterozygous mutation in SCN9A

Hum Cell. 2024 Mar;37(2):502-510.

DOI: 10.1007/s13577-023-01016-z

Alowaysi M, Al-Shehri M, Badkok A, Attas H, Aboalola D, Baadhaim M, Alzahrani H, Daghestani M, Zia A, Al-Ghamdi K, Al-Ghamdi A, Zakri S, Aouabdi S, Tegner J, Alsayegh K

最普遍的癫痫性脑病形式是 Dravet 综合征 (DRVT)，在 80% 的病例中由致病变异 SCN1A 引发。具有不同 SCN1A 突变的 iPSC 已由多个小组构建以模拟 DRVT 综合征。然而，尚未进行涉及具有罕见遗传变异的 DRVT-iPSC 的研究。在这里，我们建立了两个 DRVT-iPSC 系，它们携带 CPLX1 基因纯合突变和 SCN9A 基因杂合突变。因此，这些 iPSC 细胞系的衍生提供了一个独特的细胞平台来剖析 CPLX1 和 SCN9A 突变导致的细胞功能障碍的分子机制。

32. 从人类海马切片中提取的阴离子磷脂的质谱成像：颞叶和非颞叶癫痫的区别

Mass Spectrometric Imaging of Anionic Phospholipids Desorbed from Human Hippocampal Sections: Discrimination between Temporal and Nontemporal Lobe Epilepsies

ACS Chem Neurosci. 2024 Mar 6;15(5):983-993.

DOI: 10.1021/acscchemneuro.3c00693

Mondal S, Nandy A, Dande G, Prabhu K, Valmiki RR, Koner D, Banerjee S

颞叶癫痫 (TLE) 是最常见的神经系统疾病之一，通常伴有海马硬化症。这种癫痫发生的分子过程知之甚少。为了检查脂质谱，从 TLE 癫痫手术中获得的 39 个新鲜冰冻的人海马切片 (n = 14) 和非 TLE (对照组; n = 25) 患者在负离子模式下进行解吸电喷雾电离质谱成像。与我们之前的报告相比，该报告显示 TLE 海马中带正电荷的磷脂 (例如磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺等) 显着下调，本研究发现带负电荷的磷脂的互补上调，特别是磷脂酰丝氨酸和磷脂酰甘油。这一结果可能指向 TLE 海马体中一个活跃的代谢池，该代谢池以牺牲阳离子磷脂为代价产生这些阴离子磷脂。这种代谢转变可能是由于负责生物合成这些脂质的 Kennedy 和 CDP-DG 通路的失调。因此，这项研究进一步为研究 TLE 的分子标志和潜在治疗靶点提供了机会。

33. 应用蛋白质组学和计算方法来识别爆炸相关创伤后癫痫的新靶点

Applying Proteomics and Computational Approaches to Identify Novel Targets in Blast-Associated Post-Traumatic Epilepsy

Int J Mol Sci. 2024 Mar 1;25(5):2880.

DOI: 10.3390/ijms25052880

Browning JL, Wilson KA, Shandra O, Wei X, Mahmutovic D, Maharathi B, Robel S, VandeVord PJ, Olsen ML

创伤性脑损伤 (TBI) 可导致创伤后癫痫 (PTE)。在退伍军人中发现的爆炸 TBI (bTBI) 表现出多种并发症, 包括认知和行为障碍以及 PTE;然而, 驱动长期后遗症的潜在机制尚不清楚。本研究在重复 bTBI (rbTBI) 小鼠模型中使用无偏蛋白质组学方法, 解决了这一知识空白。在 rbTBI 之后, 使用连续, 不间断的视频脑电图监测小鼠长达四个月。在此之后, 我们收集了三组小鼠的皮层和海马体组织: 创伤后癫痫 (PTE+), 无癫痫 (PTE-) 和对照组 (假手术)。在 PTE+和 PTE-的皮层和海马体中鉴定出数百种差异表达的蛋白质。专注于 PTE+ 特有的蛋白质通路, 与线粒体功能、翻译后修饰和转运相关的通路被破坏。使用失调的蛋白质表达的计算代谢建模预测了线粒体质子泵失调, 表明癫痫组织中相对于 PTE- 的电子传递链失调。最后, 数据挖掘能够在我们的数据集中识别出几种新的和先前验证的 TBI 和癫痫生物标志物, 其中许多被发现已经在临床试验的各个阶段被药物靶向。这些发现突出了可能驱动 rbTBI 后慢性 PTE 后遗症的新蛋白质和蛋白质通路。

不良反应

1. 低剂量的苯巴那酯添加治疗难治性局灶性癫痫有效：一项前瞻性观察研究

Add-on treatment with cenobamate is already effective at low doses in refractory focal epilepsy: A prospective observational study

Epilepsia. 2024 Mar;65(3):630-640.

DOI: 10.1111/epi.17874.

Novitskaya Y, Schütz E, Metternich B, Schulze-Bonhage A, Hirsch M.

目的：苯巴那酯是一种具有双重作用机制的新型抗癫痫药物，已在关键试验中显示可显著改善难治性局灶性癫痫的癫痫发作控制。我们旨在评估这些有希望的结果是否可以在真实世界中得到证实，随访期长达 12 个月。

方法：2021 年 6 月至 2023 年 10 月期间接受苯巴那酯治疗的三级癫痫中心患者在治疗开始后 3、6 和 12 个月进行前瞻性随访，以评估癫痫发作结局和治疗相关不良事件。

结果：临床队列包括 112 名成年患者，其中 30% 病例无明显病灶，其余为有广泛致痫灶病变的难治性局灶性癫痫。我们观察到，在以 100 毫克/天的中位剂量治疗 3 个月后，所有癫痫发作类型的每月癫痫发作频率都显著降低。46% 的患者是癫痫发作减少 $\geq 50\%$ ，26% 的患者癫痫发作减少 $\geq 75\%$ ，9% 的患者无癫痫发作。在 74 例随访 12 个月的患者中，癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和 100% 的反应率分别达到 55%、35% 和 19%。治疗 3 个月后，38% 的患者报告了不良反应，主要是轻度至中度 (84%)。调整联合用药可成功控制 32% 的患者的不良反应。在组水平上，苯巴那酯日剂量与不良事件发生率之间没有相关性。

意义：我们发现，在耐药程度高于关键试验的患者队列中，日低剂量为 100mg 的苯巴那酯也存在临床相关反应。我们前瞻性收集的数据为该药物的有效性、良好的耐受性提供了真实世界的证据，尽管没有应用标准化的治疗方案或与对照组的比较。

2. 腹腔骨筋膜室综合征伴氯胺酮治疗难治性癫痫持续状态：病例报告

Natteru PA, Jayaram S, Sanchez O, Leon K, Mishra A, Nobleza CO.

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

Clin EEG Neurosci. 2024 Mar;55(2):230-234.

DOI: 10.1177/15500594221134920.

难治性癫痫持续状态通常被定义为对两种或两种以上适当剂量的静脉注射抗癫痫药物（包括至少一种非苯二

氮卓类药物) 无反应的癫痫持续状态。超难治性癫痫持续状态 (SRSE) 是指癫痫持续状态在麻醉治疗后持续 ≥ 24 小时或在尝试戒断麻醉药物后复发。几乎没有证据可以指导 SRSE 的治疗。最近, 关于 SRSE 管理的非常规疗法已被描述, 其中氯胺酮处于领先地位。研究表明, 氯胺酮在 SRSE 戒断中的治疗效果高达 91%。氯胺酮的常见副作用包括恶心、呕吐、头痛和幻觉。但据我们所知, 氯胺酮与腹腔间隔室综合征的发病机制无关。我们描述了一名 74 岁的男性, 他在输注氯胺酮治疗新发 SRSE 时出现严重的腹腔筋膜室综合征, 以提高对这种潜在并发症的认识。

3. 三级学术医疗中心丙戊酸静脉推注与静脉背药的安全性比较

Safety of Intravenous Push Valproate Compared with Intravenous Piggyback at a Tertiary Academic Medical Center.

Clin Drug Investig. 2024 Mar;44(3):175-181.

DOI: 10.1007/s40261-024-01349-z.

Wang FY, McLaughlin KC, Schontz MJ, DeGrado JR, Dannemiller RE.

背景和目的: 与静脉背药(IVPB)相比, 静脉推药(IVP)给药丙戊酸钠的安全性数据有限。本回顾性前后分析的目的在于比较 2022 年 3 月至 5 月通过 IVPB 和 2022 年 6 月至 8 月通过 IVP 给药丙戊酸盐的安全性。

方法: 共纳入 890 次 IVPB 和 440 次 IVP。该分析的主要终点是输液部位反应(浸润或静脉炎)的发生率。

结果: 记录在案的静脉(IV)部位反应的发生率在 IVPB 和 IVP 给药组之间的差异很小。根据 Naranjo 算法将所有 IVPB 和 IVP 输液部位反应划分为可能或可疑。其他安全终点包括由丙戊酸钠引起的心动过缓、低血压或镇静。观察到类似的安全性, 包括丙戊酸相关的心动过缓、低血压和镇静事件。通过 Naranjo 算法将所有安全事件进一步分类为可能或可疑。同时收集从药师验证到丙戊酸给药的时间。与 IVPB 组相比, IVP 组从药师处方验证到丙戊酸给药的平均时间明显更快。

结论: 静推丙戊酸钠可以被认为是安全的, 可以在急性护理环境中获得更理想的临床和手术结果。

4. 新型抗癫痫药物对儿童的肝毒性: VigiBase 的概述和不成比例分析

Hepatotoxicity of newer antiseizure medications in children: an overview and disproportionality analysis of VigiBase. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024 Mar;20(3):165-173.

DOI: 10.1080/17425255.2024.2322114.

Petrović S, Kovačević M, Kovačević SV, Miljković B.

背景: 我们旨在表征新型抗癫痫药物 (ASM) 诱导的儿童肝毒性, 并确定肝毒性相关不良药物事件 (ADE) 不成比例报告的信号。

研究设计与方法：报告给 VigiBase 的病例报告使用 Empirica™ Signal 软件进行访问。为了总结检索到的案例的特征，使用了描述性统计。使用多项目伽马泊松收缩器算法进行不成比例分析，该算法计算经验贝叶斯几何平均值及其 95% 置信下限和上限（分别为 EB05 和 EB95）。EB05 > 2, N > 0 被认为是一个信号。

结果：根据分析的 870 例病例，女孩报告的病例比例高于男孩，2-11 岁患者的病例比例高于其他年龄组。大多数病例都很严重。25 例肝毒性导致死亡。高比例的患者 (n = 275, 31.61%) 出现超敏反应，主要是由于拉莫三嗪。不成比例分析产生了关于非尔氨酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、司替戊醇和托吡酯的 17 个信号。四个信号是重度肝损伤，涉及非尔氨酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯。在四种 ASM-ADE 组合中检测到性别偏倚的报告频率。

结论：我们的研究结果应该有助于提高临床医生对几种新型 ASM 与儿童药物性肝损伤之间潜在关联的认识。

5. 儿童嗜酸性粒细胞增多和全身症状 (DReSS) 药物反应的临床表现和诊断：范围综述

Clinical Presentation and Diagnosis of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DReSS) in Children: A Scoping Review.

Clin Rev Allergy Immunol. 2024 Feb;66(1):112-123.

DOI: 10.1007/s12016-024-08983-7.

St George-Hyslop F, Cherepacha N, Chugani B, Alabdeen Y, Sanchez-Espino LF, Mahood Q, Sibbald C, Verstegen RHJ.

嗜酸性粒细胞增多和全身症状 (DReSS) 的药物反应的有效治疗需要早期诊断和密切监测。由于 DReSS 发病率低、临床表现异质以及缺乏 (儿科) 诊断标准和临床实践指南，因此在儿童中诊断 DReSS 尤其具有挑战性。我们根据系统综述和荟萃分析的首选报告项目 (PRISMA) 指南进行了范围综述，以总结儿童 (0-18 岁) DReSS 的临床表现和诊断过程。来自 644 人的数据显示，与成人相比，DReSS 在儿童中的表现不同。与成人相比，儿童受累器官数量更多，包括心脏和呼吸系统受累率更高。小于 6 岁的儿童似乎更容易出现神经系统症状。相反，嗜酸性粒细胞增多、水肿和肾脏受累在儿童中较少见。抗癫痫药物是迄今为止最常见的致病药物类别，但随着儿童年龄的增长，相关药物的范围也会增加。这项研究强调，患有 DReSS 的儿童不仅与成人不同，而且不同年龄的儿童之间存在差异。因此，有必要建立针对儿科的诊断标准。这些努力将促进 DReSS 的早期诊断，并可能导致改善为儿童及其家庭提供的临床护理。

综述

1. 生酮饮食治疗儿童和青少年难治性癫痫的影响：系统评价

Effect of the ketogenic diet as a treatment for refractory epilepsy in children and adolescents: a systematic review of reviews.

Nutr Rev. 2024 Mar 11;82(4):487-502.

DOI: 10.1093/nutrit/nuad071.

Díez-Arroyo C, García-García M, Soto-Méndez MJ, Molina-Montes E, Gil-Campos M, Gil Á, Gutiérrez-Jimeno M, Hernández-Ruiz Á.

背景：癫痫是儿童时期最常见的神经系统疾病之一。抗癫痫药物是首选的治疗方法。然而，30%的儿童出现癫痫发作。生酮饮食(KD)是一种新兴的替代疗法。

目的：本综述旨在分析目前关于使用 KD 治疗儿童难治性癫痫(RE)的证据。数据来源:基于截至 2021 年 1 月的 MEDLINE (PubMed)对综述进行了系统评价。

数据提取：提取的数据包括第一作者的姓氏;出版年份;这个国家;研究设计;人口;KD 类型的诊断、概念和描述;以及主要的结果。

结果：纳入 21 篇综述，8 篇采用系统方法(其中 2 篇采用荟萃分析)，13 篇采用非系统方法。这两种评论的主要区别在于其方法的可重复性。因此，对每种综述的结果分别进行分析。每种类型的综述描述了 4 种类型的 KD:经典 KD、改良阿特金斯饮食(MAD)、使用中链甘油三酯(mct)和低血糖指数治疗(LGIT)。在有效性方面，经过系统评价，大约一半的患者癫痫发作频率降低了 50%以上。无系统方法学的评价报告，30%-60%的儿童癫痫发作减少 50%或更多。8 篇系统综述中最常见的不良反应是:呕吐(6/8)、便秘(6/8)和腹泻(6/8);在非系统评价中:呕吐和恶心(10/13)，便秘(10/13)和酸中毒(9/13)。

结论：KD 是治疗 RE 的有效方法，半数儿童患者癫痫发作频率降低 50%以上，认知能力得到改善。各种类型的 KD 的有效性具有可比性，并且 KD 可以根据患者的需要进行调整。

2. 血管紧张素受体阻滞剂在治疗癫痫中的作用：综述

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

Neurol Sci. 2024 Apr;45(4):1437-1445.

DOI: 10.1007/s10072-023-07249-y. Epub 2023 Dec 11.

Shaikh TG, Hasan SFS, Ahmed H, Kazi AI, Mansoor R.

癫痫是一种慢性脑部疾病，全球患病率为 7000 万人。根据世界卫生组织的数据，每年大约有 500 万新病例被诊断出来。抗癫痫药物是首选的治疗方法。然而，在大约三分之一的患者中，这些药物无法产生预期的效果。因此，寻找癫痫的新疗法变得不可避免。最近，血管紧张素受体阻滞剂被提议作为减少癫痫患者神经元过度兴奋的治疗方法。为此，我们使用 Medline/PubMed 和 Google Scholar 使用相关检索词进行了综述，并在表格中提取了相关数据。我们的综述表明，这种新方法在治疗癫痫方面具有非常高的潜力，特别是在那些对常规治疗方案无反应的患者中。然而，应该进行更广泛的基于人类的试验，以得出决定性的结论。然而，应仔细监测 ARB 在癫痫患者中的使用，同时牢记不良反应。

3. 在 2018 年联邦大麻重新分类之前和之后，加利福尼亚州报告的衍生大麻产品暴露情况

Reported exposures to derived cannabis products in California before and after the 2018 federal reclassification of hemp.

Int J Drug Policy. 2024 Feb;124:104313.

DOI: 10.1016/j.drugpo.2023.104313. Epub 2024 Jan 8.

Madan K, Schmidt S, Chami RF, Ho R, Lewis JC, Apollonio DE.

背景：截至 2023 年 6 月，大多数州已将大麻的销售合法化，过去的研究发现，大麻的销售与接触量增加有关。2018 年，联邦政策的变化增加了大麻二酚（CBD）和衍生的精神活性大麻产品的可及性，但对这一变化后报告的暴露的研究有限。

方法：这项观察性回顾性研究分析了 2010 年至 2022 年向加州毒物控制系统（CPCS）报告的涉及合成大麻素受体激动剂（SCRA）和衍生大麻产品（包括 CBD）的暴露情况。我们主要关注 2018 年《农业法案》实施前后报告的暴露的潜在变化，该法案从《受控物质法》中删除了大麻衍生产品。我们审查并手工编码了个人通话记录，以评估报告的暴露随时间推移及其特征，并进行了中断时间序列分析，以评估暴露计数在政策干预后是否发生变化。

结果：在联邦对大麻产品进行重新分类后，报告的 CBD 暴露量显著增加。暴露报告在幼儿和食用食品中最为常见。暴露报告提供的关于衍生精神活性大麻产品的信息有限。

结论：我们的研究结果表明，需要改进有关衍生精神活性大麻产品的数据收集，以及在修改包装法规和向父母提供额外指导以帮助防止 CBD 暴露方面的潜在公共卫生价值。

4. 抗癫痫药物预防性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 Mar;183:e613-e624.

DOI: 10.1016/j.wneu.2023.12.154. Epub 2024 Jan 9.

Kermanshahi N, Hamidi N, Weisberg J, Beg U, Dabrowski M, Padmanaban V, Betz J, Mansouri A.

背景：脑转移（BM）预后极差，通常与相当高的发病率相关。癫痫发作常见于这些患者，其生物心理社会影响可能很危险。使用抗癫痫药物（AED）作为主要预防仍存在争议。本系统评价和荟萃分析旨在评估预防 AED 对 BM 患者的疗效。

方法：通过 PubMed、Web of Science、EMBASE 和 Cochrane 检索了 MEDLINE 检索了与 BM 患者使用 AED 预防相关的文章。提取有关患者特征、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 分析纳入了 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。尽管发现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，对照组癫痫发作的几率没有显著差异。由于 BM 患者在肿瘤特征上存在异质性并接受各种治疗方式，因此需要进一步的研究来确定可能从 AED 预防中获益更显著的群体。

5. 苯二氮卓类药物在常见病中的作用：以氯甲西洋为重点的叙述性综述

The role of benzodiazepines in common conditions: a narrative review focusing on lorazepam.

Int Clin Psychopharmacol. 2024 May 1;39(3):139-147.

DOI: 10.1097/YIC.0000000000000529. Epub 2024 Feb 13.

Pallanti S.

本综述旨在研究苯二氮卓类药物，特别是氯甲西洋在治疗失眠中的作用，包括妊娠期或精神性皮肤病患者。在 PubMed 中检索了与 MeSH 术语相关的术语“氯甲西洋”，这些术语包括焦虑、失眠/睡眠障碍、妊娠/妊娠和精神性皮肤病/皮肤病。确定了截至 2022 年 7 月 31 日的英文文章。在综述开发的后期阶段对相关文献进行了临时检索。多项随机安慰剂对照研究表明，氯甲西洋剂量依赖性地增加总睡眠时间，在 0.5-2.0mg 的剂量范围内降低清醒度，并改善对睡眠质量的主观评估。氯甲西洋在改善睡眠持续时间和质量方面与其他苯二氮卓类药物一样有效，但耐受性优于长效药物，次日影响最小。苯二氮卓类药物可在妊娠中期或晚期以最低有效剂量用作短期单药治疗；氯甲西洋也是一个合理的选择，因为它的经胎盘通道有限。与皮肤病或怀孕相关的失眠可以通过有效的症状控制（尤其是瘙痒）、睡眠卫生、焦虑/抑郁治疗和短期催眠药来控制。

6. 开始辅助治疗的癫痫患者更需要优化治疗：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. 2024 Mar;152:109649.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109649.

Connor GS, Labiner DM, Schabert VF, Weingarten M, Wade CT, Stern S, Becker DA.

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抗癫痫药物(ASM)负荷的变化。

方法：从 IBM MarketScan®研究数据库(主要研究人群)中，从 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)的成年人(≥18 岁)开始使用 4 种品牌 ASM(布伐西坦、艾司利卡西平、拉考沙胺、吡仑帕奈)或 4 种非品牌 ASM(卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯)中的一种进行新的辅助 ASM 治疗。患者必须在新 ASM(资格期)开始前连续入组 360 天。随访时间为新 ASM 开始至第 540 天(~ 18 个月)。主要终点是伴随的 ASM 药物负荷，包括除了新的 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 天的成人癫痫患者，无论在此期间比较物 ASM 是新的还是存在的。在敏感性分析人群中评估 ASM 总药量，包括比较药 ASM 和伴随药 ASM。

结果：总共有 21332 名患者被纳入主要研究人群，其中 5767 名患者启动了品牌性 asm，15565 名患者启动了非品牌性 asm。在 2016-2020 年至少一个日历年期间，共有 392,426 例患者被纳入敏感性分析人群。在新 ASM 开始前 360 天，ASM 药物负荷增加，此后略有下降。在新 ASM 开始时，主要人群的平均 ASM 药物负荷为 1.6 (SD 1.8)。在开始使用品牌 ASM 比较药物的患者中，伴随药物负荷高于开始使用非品牌比较药物的患者。患者的平均总 ASM 药物负荷随着时间的推移而增加，暴露于品牌 ASM 的患者(平均范围 2.1 至 2.7)与暴露于任何非品牌 ASM 的患者(平均范围 1.0 至 1.3)相比，大约是两倍。

结论：在加入新的 ASM 之前，ASM 的药物负荷增加，在开始品牌 ASM 与未品牌 ASM 的患者中观察到更高的增加，随后略有下降。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 ASM 方案评估和治疗优化的必要性。

7. 嘌呤能 P2X3 和 P2X4 受体拮抗剂是否具有生化基础可被视为抗癫痫药物?

Is there a biochemical basis for purinergic P2X3 and P2X4 receptor antagonists to be considered as anti-seizure medications?

Biochem Pharmacol. 2024 Apr;222:116046.

DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116046. Epub 2024 Feb 8.

Witkin JM, Shafique H, Smith JL, Cerne R.

癫痫患者需要改进药物治疗。嘌呤能受体迟至 1976 年才发现，并且正在慢慢成为发现抗癫痫药物的潜在药物靶点。虽然与这些受体相互作用的化合物已被批准用作药物(例如，用于咳嗽的吉法匹克桑)，并继续探索用于许多疾病(例如疼痛、癌症)，但尚未有用于治疗癫痫的嘌呤能受体拮抗剂。关于通道传导受体 P2X3 和 P2X4 的研究表明它们在癫痫发作产生或控制中可能起作用的研究很少。然而，有限的可用数据提供了一

些令人信服的理由，相信它们可能是有价值的抗癫痫药物靶点。涉及癫痫中 P2X3 和 P2X4 受体的数据包括 ATP 在神经元兴奋性和癫痫发作中的作用、受体定位、癫痫脑中受体表达增加、这些受体参与癫痫相关炎症、这些嘌呤能受体与癫痫发作中涉及的神经元过程之间的串扰（GABA 能和谷氨酸能神经传递），以及 P2X 受体对癫痫发作和癫痫样活动的显著减弱封锁。P2X3 和 P2X4 受体的新型选择性拮抗剂的发现正在进行中，并配备了新的结构数据来指导合理设计。安全、脑渗透性化合物的可用性可能会鼓励癫痫作为一种疾病实体的临床探索。

8. 氯氮平在 22q11.2 缺失综合征中的应用：文献系统综述

Clozapine Use in 22q11.2 Deletion Syndrome: A Systematic Review of the Literature.

J Clin Psychopharmacol. 2024 Mar-Apr 01;44(2):168-178.

DOI: 10.1097/JCP.0000000000001816. Epub 2024 Feb 10.

Colijn MA.

背景：22q11.2 缺失综合征为精神分裂症的发展带来了重大风险。虽然目前关于受影响个体精神病症状管理的建议通常与一般精神分裂症人群的治疗指南一致，但使用氯氮平的证据来自病例报告和回顾性观察数据。由于目前尚无关于该主题的系统综述，因此完成了对氯氮平在 22q11.2 缺失综合征中的应用的系统评价。

方法：2023 年 11 月，使用 PubMed 和 Scopus 完成了文献检索，以确定报告氯氮平在 22q11.2 缺失综合征患者中使用氯氮平的英文文章。

结果：描述 57 个人的 26 篇文章被认为符合纳入条件。大多数人被诊断为难治性精神分裂症。在报告的情况下，氯氮平的平均或中位剂量相对较低，并且大多数个体表现出良好的反应（在个别病例报告/系列研究中约为 65.5%）。不出所料，癫痫发作是最常报告的严重不良反应，但大多数人能够通过减少剂量和/或添加抗惊厥药（最常见的丙戊酸盐）继续服用（或重新开始）氯氮平。

结论：本综述重申，22q11.2 缺失综合征患者即使在低剂量下也可能受益于氯氮平治疗，前提是符合难治性精神分裂症的标准，并且不存在禁忌证。然而，鉴于 22q11.2 缺失综合征中癫痫发作的发生率增加，应考虑使用预防性抗惊厥治疗，并在开始使用氯氮平之前筛查和纠正甲状旁腺功能减退症/低钙血症。还建议监测氯氮平的血液水平。

9. 呋喃类大麻素和相关化合物的化学和药理学方面：呋喃类大麻素是否为非精神活性大麻素开辟了一个新的维度？

Chemistry and pharmacological aspects of furanoid cannabinoids and related compounds: Is furanoid cannabinoids open a new dimension towards the non-psychoactive cannabinoids?

Eur J Med Chem. 2024 Mar 15;268:116164.

DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116164. Epub 2024 Feb 9.

Anand R, Painuli R, Kumar V, Singh PP.

大麻素已成为医疗应用的引人注目的候选者，特别是在最近批准非精神活性大麻二酚(CBD)作为药物之后。这一认可刺激了人们对这类化合物用于药物发现的兴趣日益浓厚。在大麻植物中，存在着超过 125 种化合物的丰富储存库。四氢大麻酚(THC)是二苯吡喃类的一员，因其精神活性作用而被广泛认可。相反，以大麻素型(CBE)和大麻呋喃型(CBF)化合物为代表的呋喃类化合物尚未被报道具有精神活性，并显示出一系列的药理潜力。从四氢大麻酚的吡喃结构到 CBE 的呋喃结构的转变似乎标志着从精神活性到非精神活性的转变，但对这门课中其他成员的全面检查对于全面理解是必不可少的。在这些观察的基础上，我们深入研究了这一主题，提供了对呋喃类大麻素的全面探索，涵盖了它们的生物合成、分类、合成和药用潜力等方面。这篇综述的目的是鼓励和催化增加大麻素探索这一有前途的领域的研究重点。

指南

1. 中度至重度创伤性脑损伤住院成人癫痫发作预防指南：神经危重症护理协会医护人员临床实践指南

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, 2024 Feb 5.

DOI: 10.1007/s12028-023-01907-x.

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：在中重度创伤性脑损伤(TBI)患者中，预防性抗癫痫发作药物(ASMs)的使用、类型和持续时间存在实践上的异质性。

方法：我们对评估中重度创伤性脑损伤(急性放射学检查结果和需要住院治疗)成年人 ASM 预防的文章进行了系统综述和荟萃分析。人口，干预，比较和结果(PICO)问题如下：(1) ASM 与无 ASM 应用于中重度 TBI 患者，无临床或电图癫痫发作史吗？(2)如使用 ASM，是否应优先使用左乙拉西坦(LEV)或苯妥英/磷苯妥英(PHT/fPHT)？(3)如果使用 ASM，是否应该使用长期或短期(> 7 vs. ≤7 天)的预防性治疗？主要结果为早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件、死亡率和功能结果。我们使用建议评估、开发和评估(GRADE)分级方法来生成建议。

结果：最初的文献检索产生了 1998 篇文章，其中 33 篇构成了建议的基础：PICO 1: 与没有 ASM 相比，我们没有发现 ASM 对早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件或死亡率的结果有任何显著的正面或负面影响。PICO 2: 与 LEV 相比，我们没有发现 PHT/fPHT 对早期癫痫发作或死亡有任何显著的正面或负面影响，尽管点估计提示晚期癫痫发作较少，LEV 的不良事件较少。PICO 3: ASM 使用时间较长与较短的早期或晚期癫痫发作没有显著差异，尽管长期使用的认知结果和不良事件似乎更差。

结论：根据评分标准，我们建议 ASM 或无 ASM 可用于中重度 TBI 住院患者(建议不足，证据质量低)。如果使用，我们建议 LEV 超过 PHT/fPHT (弱推荐，证据质量非常低)，持续时间短(≤7 天，弱推荐，证据质量低)。

2. 原发性和转移性脑肿瘤患者的抗癫痫策略

Antiepileptic Strategies for Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors

Curr Treat Options Oncol. 2024 Mar;25(3):389-403.

DOI: 10.1007/s11864-024-01182-8.

Herbert B Newton, Jenna Wojkowski

癫痫发作在原发性和转移性脑肿瘤患者中很常见，在病程中影响超过 50% 的病例。多种机制导致脑肿瘤相关癫痫 (BTRE)，包括促炎环境、谷氨酸分泌过多和神经元兴奋性张力增加、GABA 能抑制活性降低以及异柠檬酸脱氢酶突变肿瘤中 2-羟基戊二酸产生增加。在脑肿瘤患者经证实癫痫发作后，共识是 BTRE 已经发展，有必要启动抗癫痫药物 (AED)。不建议开始预防 AED。第二代和第三代抗癫痫药是启动的首选，因为缺乏肝酶诱导和药物相互作用的可能性降低，特别是在肿瘤治疗方面。适当的 AED 对 BTRE 患者的疗效相当，尽管一些数据表明左乙拉西坦在抑制癫痫发作方面可能比其他 AED 更活跃。大多数神经肿瘤学提供者的共识是，只要患者没有任何精神合并症，就应在脑肿瘤患者首次癫痫发作后开始左乙拉西坦单药治疗。如果左乙拉西坦耐受性不佳或无效，其他适合单药治疗或作为附加抗惊厥药的初始 AED 选择包括拉考沙胺、丙戊酸、溴拉西坦、拉莫三嗪和吡仑帕奈。

3. 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 Mar;152:109639.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109639.

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

目标：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 ASM 处方、癫痫发作特征和多药治疗预测因素方面的差异。

方法：这项为期九年的回顾性研究分析了入住 EMU、LHSC 癫痫诊所和 Parkwood Institution 的 ID 患者康复诊所的癫痫和 ID 患者。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 名患者，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; $p = 0.0001$)，并且开具了更多的 ASM (3 vs. 2; $p = 0.002$)。特异性 ASM 在集体家庭中更为常见，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%)。在集体住宅中，EMU 的入场率更为普遍 (93.9% 对 52.1%; $p = 0.0001$)。住在集体家庭中增加了多药治疗的风险 ($OR = 10.293$, $p = 0.005$)，老年癫痫发病年龄 ($OR = 1.135$, $p = 0.031$) 和全身性或局灶性和全身性癫痫 ($OR = 7.153$, $p = 0.032$ 和 $OR = 10.442$, $p = 0.025$) 也是如此。

意义：我们的研究发现，癫痫患者和 ID 患者在人口统计学和临床特征方面存在显著差异，这些患者生活在集

体住宅和家庭住宅中。癫痫发病年龄、EMU 入院人数、癫痫类型和居住环境是多药治疗的重要预测因素。这些发现凸显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。

4. 对开始辅助治疗的癫痫患者更需要优化治疗：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. 2024 Mar;152:109649.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109649.

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，从IBM MarketScan®研究数据库（主要研究人群）中确定了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之一开始新的辅助ASM治疗的成人（≥1 G40.xxx 8岁）。患者必须新的ASM（资格期）开始前360天连续入组。随访从新的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（对照）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，无论在此期间对照ASM是新的还是现有的。在敏感性分析人群中评估了总ASM药物载量，包括对照ASM和伴随的ASM。

结果：总共有21,332名患者被纳入主要研究人群，其中5767名患者启动了品牌ASM，15,565名患者启动了无品牌ASM。在2016-2020年至少一个日历年期间，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）。与开始使用无品牌对照器相比，开始使用品牌ASM比较器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，与暴露于任何非品牌ASM的患者（平均范围1.0至1.3）相比，暴露于品牌ASM的患者（平均范围为2.1至2.7）大约是其两倍。

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与非品牌ASM的患者，此后略有下降。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。

5. 抗肥胖药物在实际实践中的疗效比较

Comparison of the Efficacy of Anti-Obesity Medications in Real-World Practice
Drug Des Devel Ther. 2024 Mar 18;18:845-858.

DOI: 10.2147/DDDT.S445415.

Ji-Eun Song, Hae-Jin Ko, A-Sol Kim

目的：抗肥胖药物（AOM）以及生活方式干预是诱导和维持肥胖患者体重减轻的有效手段。尽管已经报道了 AOM 的疗效，但这些药物尚未进行直接比较。因此，在本研究中，我们旨在比较韩国所有可用 AOM 在现实世界中的功效。

患者和方法：每隔 2 个月分析接受芬特明、芬特明/托吡酯、利拉鲁肽、纳曲酮/安非他酮、氯卡色林或奥利司他治疗至少 6 个月的 205 名成人的体重和成分。比较了每次就诊时使用每种 AOM 的参与者之间实现 $\geq 5\%$ 体重减轻的患病率和身体成分的变化。

结果：共有 132 名（64.4%）受试者在 6 个月内体重减轻 $\geq 5\%$ （6 个月后体重减轻 $\geq 5\%$ 的患病率：芬特明，87.2%；芬特明/托吡酯，67.7%；利拉鲁肽，58.1%；纳曲酮/安非他酮，35.3%；氯卡色林，75%；奥利司他，50%）。在每次就诊时，在调整年龄、性别和基线体重后，芬特明的使用与使用其他 AOM 的 $\geq 5\%$ 体重减轻的患病率显著高于使用利拉鲁肽相关。AOM 组的体重、体重指数和体脂量差异有统计学意义（交互作用 $P < 0.05$ ），但腰围、骨骼肌质量、体脂百分比或内脏脂肪面积差异不大。

结论：在肌肉质量没有显著变化的情况下，所有 AOM 在 6 个月内都能有效诱导和维持体重减轻，短期使用芬特明和长期使用芬特明/托吡酯或利拉鲁肽将是治疗肥胖的实用选择。然而，需要进一步的大规模研究来证实这些发现。

6. 退伍军人事务部基于药物治疗的体重管理诊所的减肥结果

Weight Loss Outcomes in a Veterans Affairs Pharmacotherapy-based Weight Management Clinic

J Endocr Soc. 2024 Mar 6;8(5):bvae042.

DOI: 10.1210/jendso/bvae042.

Kevin Ni, Elisa Rogowitz, Abtin K Farahmand, Laura K Kaizer, Jaron Arbet, Christina R Cunningham, Elizabeth A Thomas, David R Saxon

上下文：尽管退伍军人肥胖症的患病率很高，但退伍军人健康管理局的抗肥胖药物（AOM）仍未得到充分利用。关于退伍军人使用 AOM 时结果的真实世界报告是有限的。

目的：分析当地退伍军人健康管理局基于药物治疗的体重管理诊所（WMC）的减肥结果。

方法：这是一项回顾性队列研究，对象是从 2016 年 8 月到 2018 年 9 月在当地 WMC 注册的退伍军人，为期 15 个月，并随访到 2019 年 11 月。根据患者的合并症，为患者提供了 5 种可用 AOM 中的 1 种。评估了与体重减轻相关的因素（体重减轻 5% 或更多）。

主要结果：共有 159 名患者在 WMC 就诊，149 名（93.7%）退伍军人接受了 AOM，129 名返回随访。总体而言，61/129（47%）患者在 15 个月内实现了 5% 或更多的体重减轻，28/129（22%）的患者实现了 10% 或更多的体重减轻。芬特明/托吡酯 ER（-6.3%）和利拉鲁肽（-7.5%）在前 15 个月内实现了临床显著的体重减轻（%），但奥利司他（-3.9%）和氯卡色林（-3.6%）则没有。共病阻塞性睡眠呼吸暂停与体重减轻 $\geq 5\%$ 呈负相关。

结论：芬特明/托吡酯 ER 和利拉鲁肽被发现是退伍军人的有效 AOM。鉴于肥胖症的持续上升，需要进一步的工作来减轻 AOM 启动的障碍。

7. 减肥手术后抗肥胖药物的使用：大型国家数据库分析

Utilization of Anti-obesity Medications After Bariatric Surgery: Analysis of a Large National Database

Obes Surg. 2024 Mar 21.

DOI: 10.1007/s11695-024-07181-w.

Stephen A Firkins, Vibhu Chittajallu, Bailey Flora, Heesoo Yoo, Roberto Simons-Linares

目的：很大一部分患者在减肥手术后体重减轻不足或体重反弹。描述减肥手术后使用抗肥胖药物（AOM）的文献很少。我们试图确定减肥手术后 AOM 使用的患病率和趋势。

材料及方法：我们利用 IBM Exploryst[®] 数据库来识别所有既往接受过减肥手术（Roux-en-Y 胃旁路术或袖状胃切除术）的成人。进一步确定了手术后 5 年内开具的 AOM（索马鲁肽、利拉鲁肽、托吡酯、芬特明/托吡酯、纳曲酮/安非他酮、奥利司他）。分析数据以表征不同年龄、人口统计学和合并症人群的 AOM 使用情况。

结果：共有 59,160 名既往接受过减肥手术的成年人被纳入。在 AOMs 研究中，托吡酯的使用率最高（8%），其次是利拉鲁肽（2.9%）、芬特明/托吡酯（1.03%）、纳曲酮/安非他酮（0.95%）、司美格鲁肽（0.52%）和奥利司他（0.17%）。年龄分布各不相同，35-39 岁人群中托吡酯的使用率最高，芬特明/托吡酯和纳曲酮/安非他酮的使用率为 40-44 岁，索马鲁肽的使用率为 45-49 岁，利拉鲁肽和奥利司他的使用率为 65-69 岁。非裔美国人种族与所有 AOM 的较高利用率相关。在合并症中，高血压、高脂血症和糖尿病与 AOM 的使用最相关。

结论：尽管体重反弹的发生率相对较高，但减肥手术后 AOM 的利用率不足。当务之急是解决其使用的障碍，并且对于减肥手术后体重减轻不足或体重反弹的患者，应更早、更频繁地考虑 AOM。

8. 首次使用附加抗癫痫药物的癫痫患者的治疗依从性、治疗模式和医疗保健利用：一项全国性队列研究

Treatment compliance, treatment patterns, and healthcare utilization in epilepsy patients with first add-on antiepileptic drugs: A nationwide cohort study

Heliyon. 2024 Mar 7;10(6):e27770.

DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27770.

Min Young Kim , Jung-Ae Kim, Youngeun Lee, Sang Kun Lee

目的：本研究旨在评估抗癫痫药物（AED）作为癫痫患者第一种附加疗法的治疗依从性、模式、医疗资源利用（HCRU）和成本。

方法：我们使用 2016 年至 2020 年的韩国国民健康保险索赔数据进行了一项基于人群的回顾性队列研究。确定新接受 AED 附加治疗的癫痫患者并随访长达 12 个月，以评估持久性、依从性、治疗模式、HCRU 和成本。

结果：在 6,746 例开始 AED 附加治疗的患者中，65.5% 的患者从索引日期到随访期结束持续使用指数 AED 附加治疗，指数附加治疗的平均持续时间为 307.3 ± 92.3 天。共有 76.8% 的患者依从性，药物持有率（MPR） $\geq 80\%$ ，平均 MPR 为 $88.9 \pm 25.4\%$ 。与卡马西平、托吡酯或丙戊酸钠患者相比，服用拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平和吡仑帕奈的患者对指数 AED 附加治疗的持久性和依从性相对较高。在随访期间，共有 41.0% 的患者更换了他们的指数 AED 附加组件。卡马西平、托吡酯和丙戊酸盐组的变化率高于其他 AED 组。拉莫三嗪组、左乙拉西坦组、奥卡西平组和吡仑帕奈组的 HCRU 和成本往往较低。此外，吡仑帕奈在全因病例中显示出最低的 HCRU 和费用，以及癫痫相关病例的住院时间和门诊就诊时间最短。

结论：在这项基于人群的研究中，与卡马西平、托吡酯或丙戊酸钠相比，使用拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平或吡仑帕奈作为癫痫患者的第一种附加疗法有助于更好的治疗依从性，并降低 HCRU 和成本。

9. 三药联合疗法治疗难治性局灶性癫痫的有效性分析

Effectiveness analysis of three-drug combination therapies for refractory focal epilepsy

Neurotherapeutics. 2024 Mar 14:e00345.

DOI: 10.1016/j.neurot.2024.e00345.

Chunmei Wu, Huiting Wu, Yingying Zhou, Xiaoyan Liu, Shanshan Huang, Suiqiang Zhu

为耐药性癫痫（DRE）患者选择合适的抗惊厥药物（ASM）进行联合治疗是一项复杂的任务，需要经验方法，尤其是在接受多重治疗的患者中。我们旨在分析各种三种药物组合在真实世界条件下对一组 DRE 患者的有效性。这项单中心纵向观察性研究调查了 2019 年 9 月至 2022 年 12 月在同济医院门诊接受三药治疗方案

的耐药局灶性癫痫患者。通过无癫痫发作率和癫痫发作频率的患者内比率（癫痫发作频率比 [SFR] < 1 表示疗效优越）来评估每种三联方案的有效性。有效性分析采用独立 t 检验或 Mann-Whitney U 检验，采用 Benjamini-Hochberg 方法调整 P 值进行多重比较。在 323 名入组患者中共进行了 511 项三联试验，包括 76 种不同的方案。在这些三联方案中，拉莫三嗪 (LTG) / 丙戊酸 (VPA) / 托吡酯 (TPM) 是最常用的处方 (29.4%, n = 95)。在最后一次临床访视中，14.9% (n = 48) 的患者在接受三联治疗后实现了无癫痫发作。LTG/VPA/TPM 和 LTG/VPA/左乙拉西坦 (LEV) 的无癫痫发作率最高，分别为 17.9% 和 12.8%。这两种方案的中位 SFR 也显著降低，分别为 0.48 (四分位距[IQR], 0.17-0.85;校正 P < 0.001) 和 0.63 (IQR, 0.21-1.04;校正 P < 0.01)。LTG/VPA/吡仑帕奈 (PER) 是另一种有前途的方案，显示出边际有效性 (中位 SFR = 0.67;校正 P = 0.053)。LTG/VPA/苯巴比妥的治疗方案特异性副作用发生率最高 (40.0%, 4/10)，而 LTG/VPA/LEV 的副作用发生率最低 (5.1%, 2/39)。综上所述，LTG/VPA/TPM 和 LTG/VPA/LEV 在治疗 DRE 患者方面表现出优异的疗效和良好的耐受性。我们的研究结果为在这个具有临床挑战性的人群中选择三联联合疗法的 ASM 提供了初步见解。

10. 小儿肥胖药物治疗的现状和未来

Current Understanding of Compulsive Sexual Behavior Disorder and Co-occurring Conditions: What Clinicians Should Know about Pharmacological Options

CNS Drugs. 2024 Mar 14.

DOI: 10.1007/s40263-024-01075-2.

Gemma Mestre-Bach, Marc N Potenza

强迫性行为障碍 (CSBD) 最近被认为是一种精神疾病。CSBD 的药物治疗很少得到研究，因此经验支持有限。本工作的主要目的是回顾关于不同药物对 CSBD 症状学疗效的现有文献，包括有问题的色情使用 (PPU) 亚型。治疗 CSBD 的主要药理学方法包括阿片类拮抗剂 (纳曲酮和纳美芬)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (帕罗西汀、西酞普兰、氟西汀和舍曲林)、心境稳定剂 (托吡酯)、三环类抗抑郁药 (氯米帕明)、5-羟色胺拮抗剂和再摄取抑制剂 (奈法唑酮) 和 N-乙酰半胱氨酸。由于 CSBD 患者可能会经历不同的合并症，因此在选择最佳药物治疗时应考虑这些疾病。CSBD/PPU 的药物治疗已被建议作为心理治疗的辅助手段，目前心理治疗具有最多的经验证据。然而，为了评估本叙述性综述中介绍的大多数药物的疗效，迄今为止的数据仅来自案例研究。因此，实证支持不足，结果的普遍性有限，突出表明需要在这一领域进行更多研究。

11. 饮食干预对人类疾病的影响：分子机制和治疗潜力

Effects of dietary intervention on human diseases: molecular mechanisms and therapeutic potential

Signal Transduct Target Ther. 2024 Mar 11;9(1):59.

DOI: 10.1038/s41392-024-01771-x.

Yu-Ling Xiao, Yue Gong, Ying-Jia Qi, Zhi-Ming Shao, Yi-Zhou Jiang

饮食作为重要的营养来源，对人类健康和疾病进展产生深远影响。最近，饮食干预已成为有前途的辅助治疗策略，不仅针对癌症，而且针对神经退行性疾病、自身免疫性疾病、心血管疾病和代谢紊乱。这些干预措施在调节新陈代谢、疾病轨迹和治疗反应方面显示出巨大的潜力。代谢重编程是恶性进展的标志，更深入地了解肿瘤中的这种现象及其对免疫调节的影响是阻碍癌症根除的重大挑战。饮食摄入作为关键的环境因素，可以影响肿瘤代谢。新出现的证据表明，饮食干预可能会影响肿瘤的营养供应，从而提高癌症治疗的疗效。然而，饮食干预与癌症和其他疾病的发病机制之间错综复杂的相互作用是复杂的。尽管取得了令人鼓舞的结果，但基于饮食的治疗策略的机制在很大程度上仍未得到探索，这往往导致疾病管理中的利用不足。在这篇综述中，我们旨在阐明各种饮食干预措施的潜在影响，包括卡路里限制、禁食模拟饮食、生酮饮食、蛋白质限制饮食、高盐饮食、高脂肪饮食和高纤维饮食，对癌症和上述疾病。我们探讨了这些饮食干预的多方面影响，包括它们的免疫调节作用、其他生物学影响和潜在的分子机制。本综述为这些饮食干预作为辅助疗法在疾病管理中的潜在应用提供了宝贵的见解。

12. 生酮饮食对肥胖和其他代谢紊乱的影响：叙述性回顾

Effect of Ketogenic Diet on Obesity and Other Metabolic Disorders: Narrative Review

Diabetes Metab Syndr Obes. 2024 Mar 21;17:1391-1401.

DOI: 10.2147/DMSO.S447659.

Temesgen Baylie, Tiget Ayelgn, Markeshaw Tiruneh, Kibur Hunie Tesfa

肥胖被定义为脂肪的异常或过度堆积，增加了人群中不同慢性病的负担。它已达到流行病的程度，是多种疾病的主要危险因素，包括高血压、心血管疾病、2型糖尿病、血脂异常、动脉粥样硬化和一些恶性肿瘤。与能量消耗（新陈代谢和体育锻炼产生的能量损失）相比，体重增加是能量摄入过多的结果。生酮饮食比其他饮食对肥胖的影响更大。生酮饮食是一种低碳水化合物、高脂肪、中等蛋白质的饮食，通过模仿禁食状态的分解来诱导酮体的产生。生酮饮食背后的机制仍然未知，尽管它显然有助于肥胖症患者减肥。研究人员已经假设了生酮饮食对减肥影响的几种途径，包括由于对食欲控制激素的影响而导致的食欲下降以及酮体可能直接的食欲抑制作用；脂肪生成减少和脂肪分解增加；更高的代谢效率；以及代谢成本增加。

13. 日与间歇性低升糖指数治疗饮食对儿童耐药性癫痫的疗效：一项随机对照试验

Efficacy of daily versus intermittent low glycemic index therapy diet in children with drug-resistant epilepsy: A randomized controlled trial

Epilepsy Res. 2024 Mar;201:107322.

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107322.

Matthieu Doyen, Clémentine Lambert, Emilie Roeder, Henri Boutley, Bailiang Chen, Julien Pierson, Antoine Verger, Emmanuel Raffo, Gilles Karcher, Pierre-Yves Marie, Fatiha Maskali

介绍：癫痫患儿停止低血糖指数治疗（LGIT）的主要原因是其中的饮食限制。该试验旨在比较每日和间歇性

LGIT 对儿童耐药性癫痫 (DRE) 的疗效。

方法：这项研究于 2018 年 2 月至 2019 年 1 月期间进行，旨在比较饮食治疗 24 周后 1-15 岁 DRE 儿童每日和间歇性 LGIT 的疗效。比较了两组的依从性、护理人员面临的困难、不良反应、对行为的影响和社会商数。间歇性 LGIT 组的儿童每周接受两天（周六和周日）的自由化饮食，这也允许中等升糖指数的食物。在自由化饮食中，碳水化合物卡路里最多可达总热量需求的 20%，而标准 LGIT 中只有 10%。

结果：在随机分配的 132 名儿童（每组 66 名）中，122 名完成了 24 周的随访。间歇性 LGIT 组在 24 周时的平均每周癫痫发作频率降低与每日 LGIT 组在意向治疗 (ITT) 和符合方案分析中均与每日 LGIT 组相当 ($-50.95\% \pm 22.34\% \pm 23.41\%$, ITT 组 $p=0.36$, $-53.88\% \pm 20.54\% \pm 49.20\% \pm 21.87\%$, $p=0.23$) 在间歇性和每日 LGIT 组的方案分析中)。两组癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 的比例也相当 (ITT 和方案分析中的 p =分别为 0.73 和 0.56)。发生不良事件和满意依从率的患者比例也趋向于间歇性 LGIT (分别为 $p=0.06$ 和 0.51)，而间歇性 LGIT 患者的照料难度较低 ($p=0.001$)。

结论：间歇性 LGIT 在饮食治疗 24 周后癫痫发作频率降低方面与每日 LGIT 相当。

14. 生酮饮食在以阿尔茨海默病为重点的神经退行性疾病中的作用：守护角

Role of ketogenic diet in neurodegenerative diseases focusing on Alzheimer diseases: The guardian angle

Ageing Res Rev. 2024 Mar;95:102233.

DOI: 10.1016/j.arr.2024.102233.

Hayder M Al-Kuraishy, Majid S Jabir, Ali K Albuhadily, Ali I Al-Gareeb, Sabrean F Jawad, Ayman A Swelum, Najah R Hadi

生酮饮食 (KD) 是一种低碳水化合物、充足的蛋白质和高脂肪饮食。川崎病主要用于治疗难治性癫痫。川崎病被证明可有效治疗不同的神经退行性疾病。阿尔茨海默病 (AD) 是世界上第一种以记忆和认知障碍为特征的常见神经退行性疾病。然而，川崎病控制 AD 和其他神经退行性疾病的潜在机制尚未得到广泛讨论。因此，本文旨在探讨川崎病在不同神经退行性疾病中的基本机制，以 AD 为中心，通过调节不同神经退行性疾病中的线粒体功能障碍、氧化应激、炎症、肠道菌群和自噬来调节中枢和外周代谢。不同的研究强调，川崎病通过调节突触神经传递和抑制神经炎症和氧化应激来改善 AD 神经病理学。总之，川崎病通过减少氧化应激、线粒体功能障碍、增强神经元自噬和脑 BDNF 来改善认知功能并减弱 AD 神经病理学的进展。

15. 虚弱作为癫痫患者癫痫发作控制之外的综合健康指标：一项横断面研究

Frailty as a comprehensive health measure beyond seizure control in patients with epilepsy: A cross-sectional study

Epilepsia. 2024 Mar 27. DOI: 10.1111/epi.17964.

Okanari K, Teranishi H, Umeda R, Shikano K, Inoue M, Hanada T, Ihara K, Hanada R.

目的：由于癫痫的临床异质性很高，因此迫切需要新的指标来捕捉其生物学和表型的复杂性。在各种医学学科中，虚弱越来越被认为是理解不良结局易感性差异的有用结构。在这里，我们为癫痫患者（PwE）开发了衰弱指数（FI），并探讨了其与人口统计学和临床特征的关联。

方法：在这项横断面研究中，我们连续招募了 153 名来自门诊癫痫诊所的 PwE。使用一般线性模型和 Spearman 相关性分析了 FI 与人口统计学/临床特征、抗癫痫药物（ASM）和患者报告结果之间的关联。

结果：研究访视时的中位年龄为 47 岁（四分位距 = 33-60），89 例（58.2%）患者为女性。多元线性回归显示，开发的 33 项 FI 与年龄、女性、较高的体重指数、癫痫家族史、智力障碍和使用的 ASM 数量呈独立相关性。对协方差的可靠分析显示，使用细胞色素 P450 3A4 诱导剂 ASM 的患者的 FI 水平更高。我们发现 FI 与心理困扰、生活质量降低和身体虚弱之间存在中度正相关，分别通过医院焦虑和抑郁量表、癫痫生活质量量表-10 和握力来衡量。最后，观察到较高的 FI 评分与癫痫跌倒次数增加之间存在微弱的关联。

意义：这项研究强调了虚弱作为癫痫综合健康指标的重要性。它表明，这一特定人群的虚弱不仅是衰老的表现，而且与癫痫和治疗相关因素有着内在的联系。未来的研究有必要在不同的癫痫人群中验证和完善 FI，并调查其对纵向研究中特定不良结局的影响。

16. 子宫内暴露于抗癫痫药物后的神经发育和功能结果：系统评价

Neurodevelopmental and Functional Outcomes Following In Utero Exposure to Antiseizure Medication: A Systematic Review

Neurology. 2024 Apr 23;102(8):e209175.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000209175.

Eliza Honybun, Emily Cockle, Charles B Malpas, Terence J O'Brien, Frank J Vajda, Piero Perucca, Genevieve Rayner

背景和目标：对现有文献进行系统回顾，以检查产前抗癫痫药物（ASM）暴露与不良产后神经发育结局之间的关系，重点关注人类功能的社会、情感、行为和适应性领域，以及暴露于 ASM 的后代中神经发育和精神疾病的发生率。

方法：对 MEDLINE、PsychINFO 和 EMBASE 进行了电子检索，仅限于 1990 年至 2023 年间发表的英文研究。如果研究前瞻性或回顾性地报告了暴露于 ASM 的后代的神经发育结局，则符合条件。纽卡斯尔-渥太华量表用于对纳入的研究进行方法学质量评估，并对综述结果进行叙述性综合。

结果：共纳入 43 项研究。丙戊酸钠一直与自闭症谱系障碍（ASD）风险增加 2 至 4 倍、智力障碍（ID）风险增加 2 至 5 倍以及适应性功能差相关。越来越多的证据表明，托吡酯与自闭症谱系障碍风险增加 2 倍和身份识别风险增加 3 至 4 倍有关。丙戊酸钠和托吡酯的不良神经发育结局风险似乎与剂量有关。苯巴比妥被认为与有害的神经发育影响有关，但数据有限。在一项研究中，左乙拉西坦最近与注意力缺陷多动障碍和焦虑症的风险增加有关。卡马西平与不同的神经发育结局有关。拉莫三嗪在产后神经发育方面似乎是“安全的”。奥卡西平、苯妥英钠和氯硝西洋的数据有限，但似乎几乎没有不良结局的风险。其余 ASMs（包括加巴喷丁、

普瑞巴林、拉考沙胺、唑尼沙胺、氯巴占、吡仑帕奈、乙琥胺或布瓦西坦) 的证据尚缺乏。一些方法学上的局限性阻碍了数据的合成, 包括结局测量的异质性和单一疗法暴露的小样本。

讨论: 本综述的结果支持以下结论: 妊娠期间使用丙戊酸钠和托吡酯与胎儿神经发育影响的风险显著增加有关。除了拉莫三嗪似乎没有对神经发育的不良影响外, 其他 ASM 的数据参差不齐或不足以得出明确的结论。非常需要进一步研究产前暴露于 ASMs (包括大多数新型药物) 对神经发育的影响。

17. 每年社区指导的伊维菌素治疗对 Mvolo 癫痫发病率的影响, 一项为期两年的前瞻性研究

Impact of annual community-directed treatment with ivermectin on the incidence of epilepsy in Mvolo, a two-year prospective study

PLoS Negl Trop Dis. 2024 Mar 21;18(3):e0012059. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012059.

Luís-Jorge Amaral, Stephen Raimon Jada, Aimee Kemayou Ndjana, Jane Y Carter, Gasim Abd-ElFarg, Samuel Okaro, Makoy Yibi Logora, Yak Yak Bol, Thomson Lakwo, Joseph N Siewe Fodjo, Robert Colebunders

目标: 研究了伊维菌素累积社区指导治疗 (CDTI) 对南苏丹姆沃洛县癫痫流行病学的潜在影响, 姆沃洛县是癫痫患病率高的盘尾丝虫病流行地区。年度 CDTI 于 2002 年在 Mvolo 推出, 2016 年和 2020 年中断。

方法: 2020 年 6 月和 2022 年 6 月在姆沃洛进行的全面挨家挨户调查确定了癫痫病例, 包括疑似点头综合征 (pNS)。社区工作人员在选定的地点对家庭进行疑似癫痫筛查, 医生确认了诊断并确定了癫痫发作的年份。使用 95% 置信区间 (CI) 分析癫痫的发病率, 包括 pNS。收集了有关伊维菌素摄入量和盘尾丝虫病相关表现 (瘙痒和失明) 的数据。

结果: 调查涵盖 15,755 人 (2020 年) 和 15,092 人 (2022 年), 分别确定了 809 例 (5.2%, 95% CI: 4.8-5.5%) 和 672 例 (4.5%, 95% CI: 4.1-4.8%) 癫痫病例。每项调查都报告说, 三分之一的被调查人口经历过皮肤瘙痒, 3% 的人失明。每 10 万人年的癫痫发病率逐渐下降, 从 2013-2015 年的 326.5 (95%CI: 266.8-399.1) 下降到 2019-2021 年的 96.6 (95%CI: 65.5-141.7)。同样, 每 100,000 人年的 pNS 发病率从 151.7 (95% CI: 112.7-203.4) 下降到 27.0 (95% CI: 12.5-55.5)。CDTI 的覆盖率并不理想, 2019 年仅覆盖 64.0% 的参与者, 在 2020 年因 COVID-19 限制而中断后, 2021 年降至 24.1%。此外, 虽然 2022 年有 99.4% 的病例患有活动性癫痫, 但其中只有不到四分之一的人能够获得抗癫痫药物。

结论: 尽管 CDTI 覆盖率不理想, 但观察到的癫痫发病率有所下降, 这凸显了盘尾丝虫病控制工作的潜在影响, 并强调了在姆沃洛县和整个南苏丹加强这些努力的必要性。作为一项积极主动的措施, 姆沃洛和邻近县正在过渡到一年两次的 CDTI。此外, 应解决姆沃洛癫痫治疗的巨大差距。

18. 交通事故后严重创伤性脑损伤导致的慢性意识障碍中的创伤后癫痫

Posttraumatic epilepsy in chronic disorders of consciousness due to severe traumatic brain injury after traffic accidents

Seizure. 2024 Mar 8;117:222-228.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.03.004.

Zarrin Ansari, Abhilasha Rashmi, Sudhir Pawar

目的：评估交通事故后严重创伤性脑损伤（STBI）所致慢性意识障碍（CDC）患者创伤后癫痫（PTE）的临床状态，并明确此类患者发生癫痫发作的危险因素。

方法：本研究纳入了 293 例因 STBI 导致的 CDC 患者（平均入院年龄 [±标准差]：36.4 ± 17.9 岁；男性：71.7%；入院平均损伤持续时间：416 ± 732 天；平均住院时间：899 ± 319 天）。我们回顾性地调查了癫痫发作状况（类型和频率）与临床数据之间的关系，包括年龄、性别、脑损伤的病理类型、有/没有手术干预、CDC 的程度和抗癫痫药物（ASMs）的给药。

结果：总体而言，52.9% (n = 155/293) 和 64.2% 的患者 (n = 183/285 名出院时存活的患者) 分别在入院和出院时给予 ASM。132 例患者 (45.1%) 在住院期间出现癫痫发作，平均癫痫发作频率为每年 4.0 次 ± 0.4 次。在多变量分析中，发现癫痫发作的重要和独立危险因素是男性、国家汽车安全和受害者援助机构评分高、缺氧性脑病和神经外科手术史。

结论：揭示了 STBI 导致 CDC 患者 PTE 的高患病率，以及慢性临床期癫痫发作的重要且独立的危险因素。我们预计这项研究将有助于改善人群癫痫发作的临床评估和管理。

19. 严重先天性畸形和暴露于抗癫痫药物单一疗法的风险

Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy

JAMA Neurol. 2024 Mar 18:e240258.

DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.0258.

Dina Battino, Torbjörn Tomson, Erminio Bonizzoni, John Craig, Emilio Perucca, Anne Sabers, Sanjeev Thomas, Silje Alvestad, Piero Perucca, Frank Vajda; EURAP Collaborators

重要性：患有癫痫（WWE）的女性在怀孕期间需要使用抗惊厥药物（ASM）进行治疗，这可能与其后代发生严重先天性畸形（MCM）的风险增加有关。

目的：调查产前暴露于 8 种常用 ASM 单一疗法后 MCM 的患病率以及 MCM 患病率随时间的变化。

设计、设置和参与者：这是一项前瞻性、观察性、纵向队列研究，于 1999 年 6 月至 2022 年 10 月进行。自

1999 年以来，来自 40 多个国家的医生在知道怀孕结果之前招募了接受 ASM 治疗的 WWE，并随访他们的后代直到出生后 1 年。本研究纳入了 14 至 55 岁的参与者，他们在怀孕期间接触了 8 种最常用的 ASM。分析了 2023 年 4 月至 9 月的数据。

暴露：母亲在受孕时使用 ASM。

主要成果和措施：MCM 在出生后 1 年由一个对暴露类型不知情的委员会进行评估。通过随机效应逻辑回归比较不同暴露的致畸结果，调整潜在的混杂因素和预后因素。

结果：共有 10 121 例暴露于 ASM 单药治疗的准妈妈符合合格标准。其中，9840 人接触了 8 种最常用的 ASM。9840 例妊娠发生在 8483 名妇女中（平均[范围]年龄，30.1 [14.1-55.2]岁）。丙戊酸钠组的 1549 例妊娠中有 153 例发生 MCM (9.9%;95%CI, 8.5%-11.5%)，苯妥英钠组 142 例妊娠中有 9 例 (6.3%;95%CI, 3.4%-11.6%)，苯巴比妥组 338 例妊娠中有 21 例 (6.2%;95%CI, 4.1%-9.3%)，卡马西平组别的 2255 例妊娠中有 121 例 (5.4%;95%CI, 4.5%-6.4%)，托吡酯组 204 例行列例中的 10 例 (4.9%;95%CI, 2.7%-8.8%)，拉莫三嗪组别 3584 例行列例中的 110 例 (3.1%;95%CI, 2.5%-3.7%)，奥卡西平 443 例中有 13 例 (2.9%;95%CI, 1.7%-5.0%)，左乙拉西坦 1325 例中有 33 例 (2.5%;95%CI, 1.8%-3.5%)。对于丙戊酸钠、苯巴比妥和卡马西平，与 ASM 剂量增加相关的 MCM 患病率显著增加。MCM 的总体患病率从 1998 年至 2004 年期间的 6.1% (2505 例中的 153 例) 下降到 2015 年至 2022 年期间的 3.7% (2054 例中的 76 例)。在单变量逻辑分析中，这种随时间推移的下降是显著的，但在调整 ASM 暴露模式的变化后则不显著。

结论和相关性：在所有有意义的数据的 ASM 中，暴露于左乙拉西坦、奥卡西平和拉莫三嗪的后代中观察到 MCM 的患病率最低。苯妥英钠、丙戊酸钠、卡马西平和苯巴比妥的 MCM 患病率更高，后 3 种 ASM 的剂量依赖性。随着丙戊酸盐和卡马西平暴露量的下降以及拉莫三嗪和左乙拉西坦的使用增加，暴露模式随时间的变化与 MCM 患病率下降 39% 有关，这一发现具有重大公共卫生意义。

20. 基于 FDG PET 的分解表型异质性预测颞叶癫痫患者临床预后与决策

Decomposed FDG PET-based phenotypic heterogeneity predicting clinical prognosis and decision-making in temporal lobe epilepsy patients

Neurol Sci. 2024 Mar 8.

DOI: 10.1007/s10072-024-07431-w.

Robert L. Gauer, Alain. Abellada, Matthew. Stewart, Ryan. Kozloski

目的：本研究利用数据驱动的贝叶斯模型自动识别由重叠葡萄糖代谢模式代表的不同潜在疾病因素 18F-氟脱氧葡萄糖 PET (18F-FDG PET) 分析 TLE 患者的异质性。

方法：我们采用无监督机器学习来估计潜在的疾病因素 18F-FDG PET 扫描，代表 70 名 TLE 患者的全脑葡萄糖

糖代谢模式。我们估计了每个受试者中多种不同因素的表达程度，并分析了它们与癫痫负担的相关性，包括癫痫发作、持续时间和频率。此外，我们还建立了一个临床预后和决策的预测模型。

结果：我们确定了三个潜在的疾病因素：单侧颞叶和海马体的代谢减退（因子 1）、双侧前额叶的代谢减退（因子 2）和双侧颞叶的代谢减退（因子 3），在每位患者中可变地共同表达。因子 3 与发病年龄和病程呈最强的负相关关系（ $r = -0.33, -0.38, P < 0.05$ ）。监督分类器经过潜在疾病因素训练，用于预测患者特异性抗癫痫药物（AED）反应，曲线下面积（AUC）为 0.655。对于术后癫痫发作结局，AUC 为 0.857，对于临床决策，AUC 为 0.965。

结论：分解 18 基于 F-FDG PET 的表型异质性有助于与疾病监测和个性化治疗策略相关的个体水平预测。

21. 乙酰唑胺可有效治疗自身免疫性脑炎中的毛发性癫痫发作

Acetazolamide as an effective treatment for pilomotor seizures in autoimmune encephalitis

Epilepsia. 2024 Mar 27.

DOI: 10.1111/epi.17962.

Kia Gilani, Apameh Tarazi, Richard Wennberg

毛发性癫痫发作与自身免疫性脑炎（AE）密切相关，尤其是抗 LGI1 脑炎。碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺可能治疗 AE 相关毛发性癫痫发作有特殊疗效。6 例 AE（5 例抗 LGI1, 1 例血清阴性）和颞叶毛发神经癫痫发作（5 例因过度通气诱发癫痫发作）接受乙酰唑胺治疗，以循环（2 天开，4 天）方案给药以抵消耐受性。在癫痫监测单元（EMU）记录期间评估了 4 名住院患者的癫痫发作情况（其中一名患者还保留了门诊癫痫发作日记，记录了 1079 天内的 1203 次癫痫发作）；两名门诊患者自我报告了癫痫发作频率。延长日记显示乙酰唑胺与每天癫痫发作的比例呈负相关：6%、2%（第 1、2 天后）；3%、13%、31%、45%（第 1、2、3、4 天休息）。该患者后来在血清阳性 AE 复发期间停用抗惊厥药物后出现局灶性癫痫持续状态，乙酰唑胺单药治疗显着中止。其他三名 EMU 患者平均每天发作 0.56 次，每天停机 3.81 次癫痫发作（ $p = 0.004$ ）。两名门诊患者报告说，在开始循环乙酰唑胺后，癫痫发作分别从 3-5 次/天减少到 2 次/周，以及 15-20 次/天减少到零。可能与脑一氧化氮有关 2/pH 敏感性，乙酰唑胺在控制 AE、慢性或急性情况下的毛发性癫痫发作方面异常有效。

22. 癫痫中的 mTOR 和神经炎症：对疾病进展和治疗的影响

mTOR and neuroinflammation in epilepsy: implications for disease progression and treatment

Nat Rev Neurosci. 2024 Mar 26.

DOI: 10.1038/s41583-024-00805-1.

Teresa Ravizza, Mirte Scheper Rossella Di Sapia, Jan Gorter, Eleonora Aronica, Annamaria Vezzani

癫痫仍然是一个主要的健康问题，因为抗癫痫药物经常失败，目前没有治疗方法可以阻止或预防癫痫发生，癫痫是癫痫发作和进展的基础过程。确定癫痫发生的病理过程有助于开发可能防止癫痫发作产生或控制药物耐药性癫痫发作的药物，这些癫痫发作影响约 30% 的患者。mTOR 信号传导和神经炎症被认为是癫痫脑细胞中激活的关键途径。它们代表了具有遗传或获得性病因的结构性癫痫中生物学趋同的潜在节点。动物模型的介入研究和临床研究为每种途径参与癫痫提供了强有力的支持。在这篇综述中，我们重点介绍了癫痫中 mTOR 信号传导的病理生理特征和神经炎症性脑反应及其相互作用的现有知识。我们讨论了在实验和临床癫痫中显示出治疗效果的每种途径的缓解策略。更深入地了解这些相互关联的分子级联反应可以增强我们管理癫痫的策略。这可以为新的治疗方法铺平道路，以填补预防或疾病改善药物开发中的空白，从而克服当前对症药物的局限性。

23. 抑制癫痫发作的低频刺激：识别内嗅-海马回路中的最佳目标

Low frequency stimulation for seizure suppression: Identification of optimal targets in the entorhinal-hippocampal circuit

Brain Stimul. 2024 Mar 24;S1935-861X(24)00053-6.

DOI: 10.1016/j.brs.2024.03.017.

Piret Kleis, Enya Paschen, Ute Häussler, Carola A Haas

背景：近中颞叶癫痫（MTLE）伴海马硬化症（HS）是成人耐药局灶性癫痫的常见形式。耐药患者的治疗仍然是一个挑战，深部脑刺激（DBS）有望缓解顽固性癫痫发作。本研究探讨了低频刺激（LFS）对 MTLE 小鼠模型中内嗅-海马回路内特定神经元靶标的疗效。

目的：/假设：我们之前的研究表明，硬化海马中内侧穿孔路径（MPP）纤维的 LFS 减少了癫痫小鼠的癫痫发作。在这里，我们旨在通过以 1 Hz 的频率光遗传学刺激 MPP 齿状颗粒细胞（DGC）突触的突触前和突触后区室来识别负责这种抗癫痫作用的关键神经元群。我们假设 LFS 的特定靶点可以根据细胞身份和癫痫发作病灶内外的位置对癫痫发作活动产生差异影响。

方法：我们利用 MTLE 的海马内红藻氨酸（ihKA）小鼠模型，并使用 Channelrhodopsin2（ChR2）和立体定向光纤植入靶向特定神经群体。我们记录了有和没有光遗传学 LFS 的自由移动的慢性癫痫小鼠的颅内神经元活动长达三个小时。

结果：我们发现硬化海马中 MPP 纤维的 LFS 有效抑制了癫痫样活动，而刺激 MEC 中的主细胞没有影响。用 LFS 靶向硬化性间隔或非硬化性颞海马中的 DGCs 并没有减少癫痫发作次数，而是缩短了癫痫样爆发。

结论：硬化海马内 MPP-DGC 突触的突触前刺激对于通过 LFS 抑制癫痫发作至关重要。

24. 脑电图微状态作为神经心理学过程中生物标志物的分析-评论

Analysis of EEG microstates as biomarkers in neuropsychological processes – Review

Comput Biol Med. 2024 Mar 24;173:108266.

DOI: 10.1016/j.combiomed.2024.108266

Asha S A, Sudalaimani C, Devanand P, Alexander G, Arya Maniyan Lathikakumari, Sanjeev V Thomas, Ramshekhar N Menon

微观状态分析是一种时空方法，其中瞬时头皮电位形貌代表大脑的当前状态。这些头皮拓扑的时间演化有助于理解远距离电极之间长程相干的准稳定时期，反映了大规模皮层网络内的功能协调。它已被证明在识别和表征与神经精神疾病相关的神经生理学指标方面具有潜力。与神经精神疾病的症状和认知障碍相关的微观状态变化。它可用于研究与记忆相关的认知过程和障碍。研究人员可能会探索微观状态与其他认知过程之间的关系，例如记忆检索和编码。这是临床医生提高诊断精度的工具，并通过获取有关微观状态个体多样性的信息来告知治疗的可能性，从而可以定制医疗方法。根据患者的微观状态模式定制治疗可以提高治疗效果。入选综述的论文涵盖广泛的领域，包括记忆相关疾病、精神病学和神经系统疾病。综述文章中有一节专门讨论脑电图微状态的源定位。综述论文的选择揭示了脑电图微观状态分析在各种神经心理学过程中应用的重要性和巨大潜力。综述的结论是需要对微观状态分析进行标准化。它建议结合广泛接受的机器学习技术，以提高微观状态分析的准确性、可靠性和可接受性，作为未来神经系统疾病的可靠生物标志物。

25. 肌酸转运蛋白缺乏症 (SLC6A8) 患者的临床特征、发育轨迹和照料者负担

Clinical Characteristics, Developmental Trajectory, and Caregiver Burden of Patients With Creatine Transporter Deficiency (SLC6A8)

Neurology. 2024 Apr 23;102(8):e209243.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000209243.

Aurore Curie, Laurence Lion-François, Vassili Valayannopoulos, Nathalie Perreton, Marie Gavanon, Nathalie Touil, Amandine Brun-Laurisse, Fahra Gheurbi, Marion Buchy, Hulya Halep, David Cheillan, Catherine Mercier, Anaïs Brassier, Béatrice Desnous, Behrouz Kassai, Pascale De Lonlay, Vincent Des Portes

背景和目标：肌酸转运蛋白缺乏症 (CTD) 是一种罕见的 X 连锁遗传病，以智力障碍 (ID) 为特征。我们评估了 CTD 患者的临床特征和轨迹，以及该疾病对护理人员的影响，以确定未来治疗试验的相关终点。

方法：作为法国国家研究计划的一部分，CTD 患者根据 (1) 致病性 SLC6A8 变异和 (2) ID 和/或自闭症谱系障碍被纳入。家庭和患者由医生转介，医生通过罕见原因和遗传性代谢疾病的 ID 参考中心下令进行基因分析。在我们通知患者及其父母/监护人有关该研究的信息后，他们都给予了书面同意并被纳入。还包括年龄匹配和性别匹配的脆性 X 综合征患者对照组。评估体格检查、神经心理学评估和照料者影响。所有数据均使用 R 软件进行分析。

结果：纳入 31 例患者 (27 名男性，4 名女性) (25/31 名 18 岁或以下)。大多数患者 (71%) 在 <24 个月

大时出现症状。诊断时的平均年龄为 6.5 岁。癫痫发生率为 45% (平均发病年龄: 8 岁)。早发性行为障碍发生率为 82%。发育轨迹持续延迟 (精细和粗大运动技能、语言和沟通/社交能力)。一半的 CTD 患者在出生后第一年出现轴向肌张力减退。所有患者都能在没有帮助的情况下行走, 但 7/31 有共济失调, 只有 14/31 可以串联行走。他们中的大多数人有异常的精微运动技能 (27/31), 他们中的大多数人有语言障碍 (30/31), 但 12/23 的男性患者 (52.2%) 完成了皮博迪图片词汇测试。大约一半 (14/31) 的身材苗条。他们中的大多数需要护理 (20/31), 通常为 1-4 小时/天。适应性评估 (Vineland) 证实男性 CTD 患者具有中度至重度 ID。大多数护理人员 (79%) 有倦怠的风险, 如护理人员负担量表 (CBI) > 36 所示 (明显高于脆性 X 综合征患者), 具有高度的时间依赖负担。

讨论: 除了临床终点 (如癫痫评估和患者的发育轨迹) 外, Vineland 量表、PPVT5 和 CBI 作为未来试验的结局指标也特别值得关注。

26. 血小板反应蛋白-1 对癫痫形成的贡献

The Contributions of Thrombospondin-1 to Epilepsy Formation

Neurosci Bull. 2024 Mar 26.

DOI: 10.1007/s12264-024-01194-2.

Yao Cheng, Yujie Zhai, Yi Yuan, Qiaoyun Wang, Shucui Li, Hongliu Sun

癫痫是一种神经网络疾病, 由兴奋性和抑制性网络之间的不平衡引起的不受控制的神经元过度兴奋性引起。异常突触发生在过度兴奋网络的形成中起着至关重要的作用。最近的证据证实, 主要由星形胶质细胞分泌的血小板反应蛋白-1 (TSP-1) 是一种关键的细胞因子, 在癫痫发生过程中调节突触发生。此外, 许多研究报道了 TSP-1 还参与其他过程, 例如血管生成、神经炎症和 Ca 的调节 2+体内平衡, 这与癫痫的发生和发展密切相关。在这篇综述中, 我们总结了 TSP-1 对癫痫发展的潜在贡献。

27. 估计动脉瘤性蛛网膜下腔出血后癫痫风险的预测模型: RISE 评分

Predictive Model for Estimating the Risk of Epilepsy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: The RISE Score

Neurology. 2024 Apr 23;102(8):e209221.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000209221.

Daniel Campos-Fernandez, Marc Rodrigo-Gisbert, Laura Abaira, Manuel Quintana Luque, Manel Santafé, Sofia Lallana, Elena Fonseca, Manuel Toledo, Darío F Gándara, Fuat Arıkan, Alejandro Tomasello, Jacint X Sala Padró, Merce Falip, Pablo López-Ojeda, Andreu Gabarrós, Anna Sánchez, Estevo Santamarina

背景和目标: 动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aSAH) 后癫痫发作的发生与较差的功能和认知预后以及较差的生活质量有关。及时识别有癫痫风险的患者以优化随访方案和设计预防策略将是有价值的。我们的目的是开发一个预测评分, 以帮助对 aSAH 患者的癫痫风险进行分层。

方法：这是一项回顾性纵向研究，针对我们中心收治的所有 aSAH 成人患者（2012-2021 年）。我们收集了人口统计数据、临床和放射学变量、早发性癫痫发作（EOS）数据以及癫痫发展数据。排除标准是既往结构性脑损伤、癫痫和 ≤ 7 天随访。多元 Cox 回归用于评估与无诱因远程癫痫发作（即癫痫）独立相关的因素。采用最佳拟合回归模型进行预测评分。在 308 名患者的外部验证队列中，使用受试者工作特征曲线分析评估性能。

结果：在包含 743 名患者的初始数据库中，419 名符合纳入标准并被纳入分析。平均年龄为 60 ± 14 岁，269 例患者（64%）为女性，50 例（11.9%）在中位随访 4.2 年内发生癫痫。病前改良 Rankin 评分（risk ratio, HR] 4.74 [1.8-12.4], $p = 0.001$ ）、VASOGRADE 评分（HR 2.45 [1.4-4.2], $p = 0.001$ ）、手术治疗（HR 2.77 [1.6-4.9], $p = 0.001$ ）和 EOS 的存在（HR 1.84 [1.0-3.4], $p = 0.05$ ）与癫痫独立相关。拟议的量表命名为 RISE，病前 mRS ≥ 2 （R）、血管黄病（I，缺血）、手术干预（S）和 EOS 病史（E）得分 1 分，血管红病 2 分。RISE 将患者分为 3 组：低（0-1）、中度（2-3）和高（4-5）风险（分别为 2.9%、20.8% 和 75.7%）。在来自不同三级医疗中心的队列中验证（ $N = 308$ ），新量表在 aSAH 后 5 年内产生了相似的风险分布和良好的癫痫预测能力（曲线下面积 [AUC] 0.82;95% CI 0.74-0.90）。

讨论：RISE 量表是 SAH 后癫痫的可靠预测因子，具有即时的临床适用性。除了促进个性化诊断和治疗外，RISE 还可能对探索未来的抗癫痫发病策略有价值。

28. 低级别癫痫相关脑肿瘤的临床特征及手术结局

Clinical characteristics and surgical outcomes of low-grade epilepsy-associated brain tumors

Ther Adv Neurol Disord. 2024 Mar 22;17:17562864241237851.

DOI: 10.1177/17562864241237851.

Suhui Kuang, Shaohui Zhang, Zhiqiang Cui, Ming Ge, Liu Yuan, Jiaqi Wang, Zhirong Wei, Jinshan Xu, Feng Zhai, Shuli Liang

背景：低级别癫痫相关脑肿瘤（LEAT）被发现是第二常见的病变相关癫痫。LEATs 的恶性潜力非常低，总生存期良好，因此治疗的重点更多地集中在癫痫发作的结果而不是肿瘤学预后上。

目标：本研究旨在评估 LEAT 患者切除术后癫痫发作结局的危险因素。

设计：一项回顾性研究。

方法：对 2010 年 10 月至 2023 年 4 月期间在我们的三个癫痫中心接受切除手术的 LEAT 患者进行回顾性分析，至少随访 1 年。在 1 年、2 年和 5 年的随访中评估人口统计学、临床特征、神经生理学和分子神经病理学与术后癫痫发作结局的相关性。采用合成少数过采样技术（SMOTE）算法模型处理数据分布不平衡问题。

创建了高斯朴素贝叶斯 (GNB) 算法作为根据观测指标对结果进行分类的基础。

结果: 共有 111 名患者被纳入队列。最常见的病理是神经节胶质瘤 ($n = 37, 33.3\%$)。1 年随访时无癫痫发作的患者百分比为 91.0% (101/111), 2 年随访时为 87.5% (77/88), 5 年随访时为 79.1% (53/67)。与全切除术和超全切除术相比, 部分切除术的癫痫发作结局明显较差 ($p < 0.05$)。在 1 年、2 年或 5 年的随访中, 切除术中皮质电图 (ECoG) 或术后头皮脑电图 (EEG) 显示癫痫样分泌物是术后无癫痫发作的负面因素 ($p < 0.05$)。在 1 年、2 年和 5 年的随访中, GNB-SMOTE 模型的受试者工作特征曲线值下面积分别为 0.95 (95%CI, 0.876-1.000)、0.892 (95%CI, 0.656-0.934) 和 0.786 (95%CI, 0.491-0.937)。

结论: 部分切除、切除术中 ECoG 和术后头皮脑电图是癫痫发作结局不佳的重要指标。利用切除术中 ECoG 有利于改善癫痫发作结局。基于 3 个医疗中心的数据多样性和完备性, 建立了基于 GNB 算法的多元相关性分析模型。

29. 慢性神经系统疾病患者对预兆和迷信的信仰

Belief in omens and superstitions among patients with chronic neurological disorders

Front Public Health. 2024 Mar 7;12:1331254.

DOI: 10.3389/fpubh.2024.1331254.

Rūta Mameniškienė, Rasa Kizlaitienė, Rūta Kaladytė Lokominienė, Kristijonas Puteikis

介绍: 慢性神经系统疾病可能会影响各种认知过程, 包括宗教信仰或迷信信仰。我们调查了帕金森病 (PD)、癫痫患者 (PWE)、多发性硬化症 (MS) 患者和健康对照 (HC) 患者的迷信信仰是否同样普遍。

方法: 从 2014 年底到 2023 年初, 我们在维尔纽斯大学医院 Santaros Klinikos 的三级诊所对门诊患者和 HC 进行了一项横断面、面对面的匿名纸质调查, 要求他们为 27 个文化适应的陈述 (9 个预兆和 18 个迷信) 赋予意义或报告信仰。受访者相信的项目总和被标记为迷信指数 (SI)。通过 Kruskal-Wallis (H) 检验和负二项式回归模型比较各组之间的 SI。进行两步聚类分析, 根据对 SI 项目的回答来区分不同的亚组。

结果: 有 553 名受访者完成了问卷调查 (183 名 PWE、124 名 PD 患者、133 名 MS 和 113 名 HC)。收集了 479 名 (86.6%) 参与者的完整 SI 评分, 与癫痫患者 ($n = 155$, Md = 6, IQR = 1-14)、MS ($n = 120$, Md = 4, IQR = 0-12) 或 HC ($n = 108$, Md = 4.5, IQR = 1-10)、 $H(3) = 26.780$, $p < 0.001$ 相比, PD 患者的 SI 评分较低。在负二项式回归模型中 ($n = 394$, 似然比 $\chi^2 = 35.178$, $p < 0.001$), 根据性别、居住地、收入和教育程度进行调整, 女性是与 SI 相关的唯一特征 ($\beta = 0.423$, OR = 1.526, 95% CI = 1.148 至 2.028)。当从模型中删除年龄时, 女性 ($\beta = 0.422$, OR = 1.525, 95% CI = 1.148 至 2.026) 和帕金森病 ($\beta = -0.428$, OR = 0.652, 95% CI = 0.432 至 0.984) 都是 SI 的重要预测因子。两步聚类分析导致 PD 患者被分为“极端非信徒”、“非信徒”和“信徒”, 而不是 PWE、MS 和 HC 患者特有的“非信徒”和“信徒”集群。

结论：我们的研究表明，PD 患者比 MS，PWE 或 HC 患者相信的迷信更少。在调整 PD 特异性变量后，应独立确认该调查结果。

30. 由 TRPM3 变异引起的神经发育障碍

Neurodevelopmental disorders caused by variants in TRPM3

Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2024 Mar 22:119709.

DOI: 10.1016/j.bbamcr.2024.119709.

Robbe Roelens, Ana Nogueira Freitas Peigneur, Thomas Voets, Joris Vriens

发育性和癫痫性脑病（DEE）是一组影响大脑的广泛而多样的疾病，其特征是癫痫和共病智力障碍（ID）。这些疾病具有广泛的症状，可能由各种潜在因素引起，包括基因突变、感染和其他医疗状况。在大多数情况下，DEE 的确切病因在很大程度上仍然未知。然而，在大约 25% 的患者中，在编码离子通道、细胞表面受体和其他神经元表达蛋白的基因中发现了罕见的非同义编码变异。本综述重点关注携带编码瞬时受体电位褪黑素 3（TRPM3）离子通道的基因变异的 DEE 患者亚组，其中最近的数据表明，TRPM3 通道活性的功能获得是一系列显性神经发育障碍的基础。

31. 边缘分析揭示了与局灶性至双侧强直阵挛发作相关的白质连接性

Edge-wise analysis reveals white matter connectivity associated with focal to bilateral tonic-clonic seizures

Epilepsia. 2024 Mar 22.

DOI: 10.1111/epi.17960.

Sam S Javidi, Xiaosong He, Ankeeta Ankeeta, Qirui Zhang, Salvatore Citro, Michael R Sperling, Joseph I Tracy

目的：局灶性至双侧强直阵挛发作（FBTCS）在严重程度和治疗反应方面代表了局灶性颞叶癫痫（TLE）的一个具有挑战性的亚型。大多数研究都集中在区域大脑分析上，该分析与与淋巴结相关的白质（WM）通路的分布无关。我们实施了一种更具选择性的边缘方法，可以识别 FBTCS 特有的单个连接。

方法：从 22 名仅局灶性癫痫发作（FS）患者、43 名 FBTCS 患者和 65 名年龄/性别匹配的健康参与者（HP）获得 T1 加权和弥散加权图像，产生流线型（STR）连接组矩阵。与匹配的 FS 和 HP 相比，我们以边缘方法使用扩散张量衍生的 STR 来确定与 FBTCS 中癫痫发作泛化相关的特定结构连接变化。图论指标在基于节点和边缘的连接矩阵上计算。

结果：边缘分析表明，所有显著异常的跨半球连接都属于 FBTCS 组。与 FBTCS 相关的异常连接主要位于对侧半球，与 HP 相比，图形度量值通常降低。在 FBTCS 中，对侧杏仁核与对侧额叶的结构连接通路选择性减少。TLE 的异常连接累及杏仁核，同侧增加，对侧减少。所有 FS 研究结果都表明，涉及同侧杏仁核的连接具有更高的图形指标。数据还显示，一些 FBTCS 连接效应会因衰老、近期癫痫发作频率和更长的病程而有所缓和。

意义：数据显示，并非所有 STR 通路都同样受到 FBTCS 癫痫发作传播的影响。我们证明了两个关键的偏倚，一个表明杏仁核在癫痫发作的传播中起着重要作用，另一个表明跨半球和对侧半球连接在 FBTCS 中的突出作用。我们在 FBTCS 中展示了地形重组，指出了所涉及的特定 WM 区域。

32. 在接受反应性神经刺激治疗的近中颞叶癫痫患者中，非周期性活动的昼夜节律变化与癫痫发作减少相关

Circadian changes in aperiodic activity are correlated with seizure reduction in patients with mesial temporal lobe epilepsy treated with responsive neurostimulation

Epilepsia. 2024 Mar 22.

DOI: 10.1111/epi.17938.

Chantel M Charlebois, Daria Nesterovich Anderson, Elliot H Smith, Tyler S Davis, Blake J Newman, Angela Y Peters, Amir M Arain, Alan D Dorval, John D Rolston, Christopher R Butson

目标：反应性神经刺激（RNS）是一种成熟的耐药性癫痫疗法，可对检测到的癫痫样活动进行直接脑电刺激。然而，尽管癫痫发作频率总体降低，但临床结局各不相同，很少有患者无癫痫发作。这项回顾性研究的目的是评估与兴奋/抑制平衡相关的非周期性电生理活动，作为癫痫发作减少的新型电图生物标志物，以帮助早期预后对 RNS 的临床反应。

方法：我们确定了 2015 年至 2021 年间在犹他大学植入 RNS 系统的顽固性近中颞叶癫痫患者。我们在植入后的前 3 个月内对颅内 RNS 系统记录的神经功率谱进行了参数化，这些记录注入了非周期性和周期性组件。然后，我们将基线神经记录的非周期性和周期性参数的昼夜节律变化与最近一次随访中的癫痫发作减少相关联。

结果：对于基线神经记录，癫痫发作减少与患者昼夜非周期指数 ($r = .50$, $p = .016$, $n = 23$ 名患者) 和振荡 α 功率 ($r = .45$, $p = .042$, $n = 23$ 名患者) 的平均变化显著相关。对于大多数反应者（即癫痫发作至少减少 50% 的患者），非周期指数在夜间（上午 12 点至早上 6 点）达到最大值。

意义：这些发现表明，基线宽带活动的昼夜节律调节是治疗早期对 RNS 反应的生物标志物。该标志物有可能识别可能对近中颞 RNS 有反应的患者。此外，我们提出，非周期指数的昼夜调节较少可能与兴奋/抑制平衡功能障碍及其在癫痫、睡眠和记忆中的相互关联作用有关。

33. 生命前 1000 天潜在的微量营养素缺乏症：最弱的儿科医生

Potential Micronutrient Deficiencies in the First 1000 Days of Life: The Pediatrician on the Side of the Weakest

Curr Obes Rep. 2024 Mar 21.

DOI: 10.1007/s13679-024-00554-3.

Ahmad Shamabadi, Hanie Karimi, Razman Arabzadeh Bahri, Mohsen Motavaselian, Shahin Akhondzadeh

审查目的：这项研究旨在检查在生命的前 1000 天内遵循特定饮食计划的儿童的潜在微量营养素缺乏症和任何补充需求。

近期发现：在生命的最初 1000 天获得最佳营养对儿童发育具有终生的积极影响。特定的宫内和围产期因素、病理状况和饮食限制可能是生命最初 1000 天内微量营养素缺乏的潜在危险因素，这可能会产生负面的全身后果。由于身体系统不成熟，早产儿和低出生体重儿本质上处于危险之中。受囊性纤维化影响的儿童由于肠道吸收不良而容易出现营养不良。微量营养素缺乏的风险在各种情况下都会增加，包括但不限于遵循选择性饮食方案（素食和纯素饮食以及受特定神经精神疾病影响的儿童）或特定饮食疗法的儿童（受食物过敏或特定代谢紊乱影响的儿童和遵循限制饮食作为治疗方法一部分的儿童，即癫痫的生酮饮食）。鉴于这种情况，应调查这些类别儿童的微量营养素状况，以便根据个人的代谢需求制定策略，特别关注可能损害或延缓儿童身体和认知发育的缺乏症，即维生素 B12、维生素 D 和叶酸，以及铁等寡聚元素。锌、钙、钠、镁和磷，以及必需脂肪酸，如 omega-3。在生命的最初 1000 天内识别微量营养素缺乏症并及时补充被证明对于防止其长期后果至关重要。

