



癫痫药物时讯

ANTIEPILEPTIC DRUGS NEWS

2024年6月(第二十九期)

本期责任编辑：刘学伍教授
时讯总编辑：景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会
卫材(中国)药业有限公司协助排版

目录.....2-8

药物.....9

大麻二酚.....9

1.使用离子液体作为乳化剂来提高大麻二酚的生物可利用度以制备纳米系统：结构表征、细胞毒性评估和体外消化。.....9

2.大麻二酚的生理学描绘揭示了对感觉神经元的深刻抑制作用.....9

3.治疗成人难治性癫痫的 CBD 高含量油：前瞻性临床和电生理研究.....10

4.酿酒酵母 CENPK2-1C 的综合组学研究揭示了二苯并二醇诱导的多重药物耐药性和脂质组学适应性改变....11

5.评估纳米分散型大麻二酚口服溶液（150MG/ML）与安慰剂在轻度至中度焦虑受试者中的疗效、安全性和药代动力学：一项双盲多中心随机对照临床试验.....11

6.背外侧海马内 CBD 对神经病理性疼痛相关情绪和认知损害的缓解作用：前扣带回-海马连接的作用.....12

7.评估大麻二酚添加剂补充对犬的行为和皮质醇水平的效果.....12

8.大麻二酚及其在口腔疾病治疗中的应用：治疗潜力、给药途径和前景.....13

9.婴儿配方奶粉作为一种固体脂剂量形式，用于提高用于儿科患者的 CBD 口服生物利用度.....13

10.大麻二酚（CBD）对 QX 诱导性应激的保护作用，但对兴奋毒性相关神经元细胞损伤无此作用-一项体外研究.....14

11.外用 CBD 治疗手骨关节炎的开放性可行性试验.....14

12.CBD 对耐力运动主观反应的影响：一项随机对照试验研究.....15

13.CBD 是自闭症模型小鼠 BTBR 的行为调节剂.....16

14.大麻二酚（CBD）对氧化应激和神经炎症的调节：阿尔茨海默病治疗的有前途的靶点.....16

15.基于负载大麻二酚纳米载体的关键透皮贴片，其在体内具有更好的药代动力学特性.....17

16.将喷雾冷冻干燥的 CBD 与二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）一起用于吸入和溶解增强.....17

17.对大麻二酚的抗抑郁作用中血清素和 BDNF-TRKB 信号通路的作用的新认识.....18

18.大麻二酚和 AZA-BODIPY 共包封用于增强光动力疗法对肝癌细胞的疗效.....18

19.CBD 通过 CB2 受体和 PPAR γ 抑制 NLRP3 炎性小体和 iNOS 活性，从而防止 LPS 诱导的炎症反应在 BV2 小胶质细胞中.....19

20.在大鼠帕金森病模型中，大麻二酚改善非运动症状，减轻神经炎症，并促进海马新生神经元的成熟。....19

21.每日给予大剂量 CBD 对可卡因使用障碍患者血浆花生四烯酸浓度无持久影响：一项随机对照试验的探索性发现.....20

22.大麻二酚通过抑制脑内 CB2 受体的作用来抑制神经炎症，从而改善雄性小鼠的创伤后应激障碍症状.....21

23.大麻二酚（CBD）和 Δ 9-THC 在大麻植物材料的光降解作用.....21

24.海马 D1 样多巴胺受体作为大麻二酚对甲基苯丙胺所致条件性偏爱消退和再燃作用的一个新的靶点.....22

25.在精神分裂症和超高风险 (UHR) 人群中, 给予大麻二酚 (CBD) 后, 左侧半球边缘系统和前额-后部网络 (FPN) 的偏侧化与积极和消极症状的改善相关: 一项体素水平的元分析	22
26.大麻二酚通过上调鞘氨醇合成酶 1 和内质网应激来诱导胰腺癌的细胞毒性作用.....	23
27.大麻二酚 (CBD) 在治疗心血管疾病中的治疗潜力	23
28.来自大麻植物的主要治疗型之一的大麻二酚对 BK 通道的直接抑制作用.....	24
29.改变生物分子凝聚体作为一种潜在机制, 该机制介导大麻二酚对胶质母细胞瘤的效果.....	24
30.大麻二酚诱导 ERK 激活和 ROS 产生, 促进胶质母细胞瘤细胞自噬和铁死亡.....	25
31.对创伤样记忆的双步药物干预: 从 D-环己胺和 CBD 或可乐定在雄性和雌性大鼠中的影响中得到的启示.....	25
32.大麻二酚对弗里德综合症体内模型中物体识别记忆的积极影响: 海马 GPR55 受体的强制性作用	26

布瓦西坦.....27

1.癫痫药布瓦西坦的叙述性综述: 药理作用及临床疗效应用于癫痫患者	27
2.耐药性癫痫患者中的布瓦西坦定量脑电图分析: 一项药动学-脑电图研究.....	27

唑尼沙胺.....29

1.新诊断的犬自发性癫痫症单药唑尼沙胺治疗的临床疗效和耐受性: 一项前瞻性开放标签、多中心、未对照研究.....	29
2.抗癫痫药物与用于主要和次要卒中预防的直接口服抗凝药物之间的相互作用.....	29

氨基烯酸.....31

1.氨基烯酸及其对映异构体的毒性差异和抗癫痫特性.....	31
2.阐明氨基烯酸的细胞遗传毒性及其在体内计算机辅助 DNA 相互作用潜在风险。	31

拉考酰胺.....33

1.拉考酰胺缓释胶囊与拉考酰胺即时释放片剂具有生物等效性: 药代动力学观察和模拟。	33
2.拉考酰胺通过改善海绵体神经病损导致的病理变化, 缓解大鼠模型双侧海绵体神经损伤引起的勃起功能障碍。	33

吡仑帕奈.....35

1.使用口服泮托兰尼悬浮液治疗难治性和超难治性癫痫持续状态。	35
--------------------------------------	----

醋酸艾司利卡西平.....36

1.评估醋酸奥卡西平在 GASH/SAL 模型癫痫大鼠模型中减少听觉诱发癫痫发作的有效性。	36
---	----

丙戊酸.....37

1.戊二酸 P-氧化过程中的种族因素.....	37
2.丙戊酸导致依赖于 P19 细胞分化状态的氧化还原调节的翻译后蛋白质修饰.....	37
3.产前暴露于丙戊酸的各种使用适应症.....	37
4.广西壮族和汉族精神分裂症患者 CYP2C19 基因多态性的评估及其与丙戊酸血药浓度关系的探讨.....	38
5.外周 LPS 暴露的幼鼠能够抵消妊娠期 VPA 对成年社交行为的影响, 从而削弱雌性个体的恢复能力.....	39

6.丙戊酸与多替拉韦药物相互作用的管理-一项病例研究.....	39
7.综合蛋白质组学和基因组学分析,以鉴定双相障碍患者丙戊酸盐反应的预测生物标记物:一项为期6个月的随访研究.....	40
8.癸酸对丙戊酸诱导的自闭症模型中行为和生化改变的保护作用评估.....	41
9.多奈哌齐和槲皮素减轻丙戊酸导致的睾丸氧化应激、炎症和凋亡作用,.....	41
10.成年和儿科住院精神科患者丙戊酸稳态血清水平的预测因素:比较分析.....	42
11.戊巴比妥钠治疗引起的可逆性中央呼吸暂停:病例报告.....	42
12.DIOSGENIN对大鼠戊巴比妥酸自闭症模型神经保护作用的研究.....	43

托吡酯 45

1.在体重管理临床环境中,青少年肥胖患者服用托吡酯联合生活方式改变的临床疗效及反应预测因素.....	45
2.使用芬特明/托吡酯溶解尿酸结石的难治性尿路结石病例报告.....	45
3.吡格列酮和托吡酯联合治疗严重MASLD患儿的效果观察.....	46
4.在青春期使用托吡酯治疗会引发雌性大鼠生殖系统短期和长期的改变.....	46
5.托吡酯与纳曲酮对酒精使用障碍的基因分层双盲随机对照试验.....	47

左乙拉西坦 48

1.确定在儿科中快速给予未稀释静脉注射左乙拉西坦的安全性和耐受性.....	48
2.基于格拉斯哥昏迷量表评分的儿科创伤性脑损伤患者左乙拉西坦剂量调整.....	48
3.左乙拉西坦或苯妥英作为癫痫持续状态的预防:对2014-2017年“急性儿科创伤性脑损伤试验”数据集的二次分析.....	49
4.苯妥英和左乙拉西坦在急性脑炎综合征儿童急性症状性癫痫中的疗效和安全性:一项开放标签、随机对照试验.....	49
5.基于模拟的固定剂量和基于体重的负荷剂量后左乙拉西坦浓度评估:荟萃回归和药代动力学建模分析.....	50
6.评估老年人启动左乙拉西坦治疗后的神经精神不良反应发生率:一项回顾性研究.....	50
7.服用左乙拉西坦或奥卡西平的患者中猝死或心室性心律失常.....	51
8.左乙拉西坦与酶诱导抗癫痫药物对阿哌沙班和利伐沙班血浆峰值浓度的影响.....	52
9.妊娠期的治疗药物监测:左乙拉西坦.....	52
10.中国癫痫患者左乙拉西坦的适应性剂量策略:重点关注孕妇.....	53
11.癫痫儿童同时使用左乙拉西坦和吡仑帕奈的精神和行为问题.....	53
12.左乙拉西坦与苯妥英在预防创伤性脑损伤患者癫痫发作中的效果:系统综述与荟萃分析.....	54
13.癫痫患者使用左乙拉西坦与精神症状之间的关系.....	55

拉莫三嗪 56

1.健康志愿者中情绪处理的情绪稳定剂拉莫三嗪的急性神经影响:一项随机对照试验.....	56
2.拉莫三嗪在双相情感障碍中的疗效:系统评价和荟萃分析.....	56
3.基因多态性对癫痫患者拉莫三嗪的药代动力学和治疗效果的影响.....	57
4.抗癫痫药物治疗不宁腿综合征:拉莫三嗪案例报告及文献综述.....	57
5.混合设计启发的改良释放片剂的拉莫三嗪配方用于癫痫治疗:深入表征.....	58

加巴喷丁.....59

- 1.加巴喷丁对危重病成人患者慢波睡眠阶段的影响：一项随机对照试验 59
- 2.加巴喷丁用于慢性疼痛成人与患痴呆症风险之间的关联：一项嵌套病例对照研究 59
- 3.加巴喷丁对神经病理性疼痛模型大鼠的抗过敏症效应在下行性疼痛抑制的 5-羟色胺途径上的影响 60
- 4.烧伤后瘙痒治疗的有效性及其改善失眠情况的随机试验 60
- 5.静脉注射加巴喷丁治疗小儿局灶性癫痫发作患者。 61
- 6.四岁以下小儿加巴喷丁治疗癫痫的安全性和有效性：一项中国前瞻性队列研究的结果 61
- 7.加巴喷丁的耐受性：精神科部门的一项回顾性研究 62
- 8.在儿科和成年癫痫患者中，将加巴喷丁作为单药治疗或作为第一辅助治疗：首个基于美国的开放标签阶段 IV 研究 (ELEVATE 研究) 63
- 9.结构连接性作为加巴喷丁反应的预测因素在癫痫患者中的表现结构连接性作为加巴喷丁反应的预测因素在癫痫患者中的表现 63
- 10.加巴喷丁治疗遗传性病因所致的癫痫：来自 PERMIT 扩展研究的真实世界证据 64

普瑞巴林.....65

- 1.抗癫痫药物的前突触作用机制及其合理组合的线索 65
- 2.普瑞巴林对神经病理性疼痛大鼠微胶质细胞分化的影响。 65
- 3.对简单的电化学 DSDNA-普瑞巴林生物传感器的定量研究；多光谱、分子对接和建模研究 65
- 4.口服加巴喷丁和盐酸普瑞巴林作为一种前体药物在上肢骨科手术后疼痛控制中的作用：一项双盲平行随机临床试验研究 66

氯胺酮.....67

- 1.围产期艾司氯胺酮预防剖宫产妇女产后抑郁症的有效性和安全性：随机对照试验的荟萃分析和系统综述.. 67
- 2.氯胺酮和氟西汀对刺激大鼠外侧隔核引起的边缘前核和边缘下核反应的影响相似 67
- 3.艾氯胺酮对老年男性输尿管镜成功插入异丙酚 ED50 的影响:一项随机对照试验 68
- 4.关于使用艾司氯胺酮治疗难治性抑郁症的事实和误解：一项叙述性临床综述 68
- 5.艾司氯胺酮和氟西汀对慢性可变应激抑郁样行为的影响：血浆炎症因子的作用 69
- 6.氯胺酮滥用后皮质厚度普遍减少 69
- 7.单剂量考比司他提高口服艾氯胺酮的生物利用度：案例研究 70
- 8.氯胺酮辅助电休克治疗后复发性血清素综合征：病例报告及文献综述 70
- 9.氯胺酮通过 PI3K/AKT 轴影响帕金森病大鼠星形胶质细胞的机制分析 71
- 10.在家远程医疗支持的氯胺酮治疗抑郁症：对真实世界数据的纵向、机器学习和症状网络分析的结果 72
- 11.持续输注不同剂量艾氯胺酮对七氟醚麻醉期间脑电双频指数的影响：一项随机对照试验 72
- 12.炒作还是希望？氯胺酮用于治疗抑郁症：深度学习应用于 2010 年至 2023 年 TWITTER 帖子的结果 73
- 13.氯胺酮与艾氯胺酮治疗围手术期抑郁症的疗效对比：综述 73
- 14.艾氯胺酮诱导含三部分基序的蛋白 24 改善阿尔茨海默病的认知功能障碍 74
15. NMDA 受体 GLUN2B 亚基酪氨酸残基磷酸化的动态调节介导氯胺酮快速抗抑郁作用 74

16.在患有创伤后应激障碍的啮齿动物模型中，一次注射氯胺酮即可挽救星形胶质细胞和小胶质细胞对急性应激的适应不良反应的分子特征.....	75
17.探索氯胺酮对雄性和雌性长埃文斯大鼠的强化、线索诱导的恢复以及伏隔核 cFos 激活.....	75
18.在标准氯胺酮静脉注射疗法中添加抗炎药物谷胱甘肽静脉注射治疗重度抑郁症的疗效.....	76
19.氯胺酮和艾氯胺酮与酒精和药物滥用之间的关联：向食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 报告	76
20.氯胺酮治疗超难治性癫痫持续状态的疗效和安全性：系统评价	77
21.持续输注氯胺酮与持续输注苯二氮卓类药物对重症监护病房谵妄症的影响比较	77
22.氯胺酮可以通过参与依赖于 NMDA 受体动力学的机制产生振荡动力学.....	78
23.口服氯胺酮对接受慢性自杀治疗的患者功能网络连接动态的影响	78
24.丙泊酚联合不同剂量艾氯胺酮 ECT 治疗抑郁症的疗效比较：随机对照试验方案.....	79
25.围手术期使用艾氯胺酮与产后抑郁症风险之间的关系：随机对照试验的系统评价和荟萃分析.....	79
26.氯胺酮给药会破坏淋巴系统的循环功能，从而导致认知障碍.....	80
27.丰富的环境增强氯胺酮的抗抑郁作用并改善成年大鼠的空间记忆障碍.....	80
28.氯胺酮治疗儿童和青少年情绪障碍、焦虑和自杀倾向的系统评价	81
29.氯胺酮与电休克治疗重度抑郁症疗效和安全性的网络荟萃分析	81
30.难治性抑郁症成人患者接受艾氯胺酮鼻喷雾剂治疗的障碍.....	82
31.静脉注射氯胺酮对难治性重度抑郁症和自杀倾向患者的快速和持续抗抑郁作用：一项随机临床试验	82
32.氯胺酮治疗丛集性头痛：文献系统回顾和病例系列	83
33.术前注射氯胺酮预防老年患者大型骨科手术后神经认知障碍：一项多中心随机盲法安慰剂对照试验.....	84
34.氯胺酮诱导的预防 SD 相关实验性缺血晚期梗死进展.....	85
35.氯胺酮皮下持续输注治疗家庭抑郁症状：超越疼痛应用的病例报告.....	85

苯妥英 86

1.暴露于苯妥英(一种抗癫痫药物)的日本 MEDAKA 鱼的行为特征改变和捕食敏感性.....	86
---	----

地西洋 87

1.在目标导向的严重酒精戒断管理中注射地西洋和劳拉西洋的比较.....	87
-------------------------------------	----

咪达唑仑..... 88

1.使用无针自动注射器 ZENEO®在健康成人中肌肉注射咪达唑仑的相对生物利用度研究.....	88
2.在以咪达唑仑为细胞色素 P450 3A 底物的药物相互作用研究中评估 1-羟基咪达唑仑的价值.....	88
3.在使用美托咪定、咪达唑仑和芬太尼组合镇静的大鼠中 VATINOXAN 的效果.....	89

生酮饮食 90

1.生酮饮食引起的肠道微生物群变化与自闭症谱系障碍儿童炎症细胞因子和脑相关 miRNAs 的变化相关.....	90
2.新型肝细胞酮体生成测定法以帮助选择用于癫痫生酮饮食治疗的营养物质.....	90

3.生酮饮食在严重精神疾病中的潜在作用.....	91
4.通过生酮饮食相关的兴奋性适应控制神经元群体中的癫痫样动态.....	91
5.文献综述：癫痫和其他神经疾病儿童生酮饮食护理者的支持.....	92
6.难治性癫痫和生酮饮食疗法——家庭经历的定性研究.....	92

药物相关基因研究..... 94

1.海马转录组分析揭示新型抗惊厥药 Q808 在戊四氮诱导的癫痫大鼠中的潜在抗凋亡机制.....	94
2.利用大麻二酚治疗甲基苯丙胺诱导的复发和行为敏化的 CIRCNA-MIRNA-MRNA 网络的识别.....	94
3.生物信息学分析揭示颞叶癫痫中星形胶质细胞的多种功能变化.....	95
4.通过计算机模拟研究识别与三阴性乳腺癌相关的枢纽基因及大麻二酚类似物潜在抑制剂.....	95

不良反应..... 97

1.优化氯氮平与抗癫痫药物联合处方：系统综述和临床实践专家建议.....	97
2.韩国不良事件报告系统数据库中新型抗癫痫药物相关不良反应的比较分析.....	97
3.通过 N-200/P-300 电位和神经心理学测量评估抗癫痫药物对认知功能的影响.....	98
4.A-亚麻酸通过下调 JAK2/STAT3 通路改善戊四氮诱导的癫痫小鼠的神经元凋亡和神经损伤.....	98
5.利鲁唑逆转地塞米松在胶质母细胞瘤细胞中产生的多种不良效应.....	99

临床研究..... 100

1.CENOBAMATE 与其他新型抗癫痫药物作为局灶性发作辅助治疗的比较：系统综述和网络荟萃分析.....	100
2.拉科酰胺在四岁以下癫痫儿童患者中的有效性和安全性：中国前瞻性队列研究的结果.....	100
3.癫痫成人患者使用紧急药物的预测因素及使用情况：来自德国的多中心横断面研究.....	101
4.儿童早发性失神癫痫：2000 年至 2018 年间出生的 56 名患者的流行病学数据、治疗和结果.....	102
5.莫扎特效应在成人和儿童药物难治性癫痫病例中的系统综述：一种声音治疗癫痫管理的方法.....	103
6.评估海马硬化颞叶癫痫患者中抑郁症的患病率和风险因素：一项多中心横断面研究.....	103
7.轻度和中度创伤性脑损伤中早期癫痫预防：系统综述和荟萃分析.....	104
8.原发性全身性癫痫女性从丙戊酸转换为其他药物后癫痫复发的预测因素.....	105
9.癫痫患者的药物依从性与补充医学使用之间的关系.....	106

机制研究..... 107

1.通过联合合成、生物传感器和计算指导策略，识别具有神经保护活性的利鲁唑衍生物作为新型钙调蛋白抑制剂.....	107
2.对一种新型选择性非竞争性 GAT1 抑制剂 E2730 在人类局灶性皮质发育不良切除脑组织中的离体癫痫样活动的药理学评估.....	107
3.肝素修饰的超顺磁性氧化铁纳米粒通过减轻炎症和氧化应激抑制大鼠锂氯化物/匹罗卡品诱导的颞叶癫痫.....	108
4.芍药 (PAEONIA DAURICA SUBSP. MACROPHYLLA) 根提取物在戊四氮诱导的小鼠癫痫模型中的抗惊厥作用.....	108
5.调制指数预测乙琥胺对伴有睡眠中尖波发作的发育性和癫痫性脑病的效果.....	109
6.神经血管单元在癫痫发生分子机制中的功能障碍及靶向治疗.....	110
7.解码癫痫治疗：成人和儿童群体中大麻二酚药代动力学的对比评估.....	110
8.阿泽图卡奈治疗癫痫的概况：从药理学到治疗潜力.....	111
9.NLRP3 炎症小体在癫痫中的机制及相关治疗剂.....	111
10.MTOR 和神经炎症在癫痫中的作用：对疾病进展和治疗的意义.....	112

指南 113

1.母体暴露于抗癫痫药物后的致畸、围产期和神经发育结局：来自美国神经病学学会 (AAN)、美国癫痫学会 (AES) 和母胎医学学会 (SMFM) 的实践指南.....	113
---	-----

药物

大麻二酚

1.使用离子液体作为乳化剂来提高大麻二酚的生物可利用度以制备纳米系统：结构表征、细胞毒性评估和体外消化。

Enhancing cannabidiol bioaccessibility using ionic liquid as emulsifier to produce nanosystems: Characterization of structures, cytotoxicity assessment, and in vitro digestion

Food Res Int. 2024 Jul;188:114498.

Renata Vardanega, Fernanda L Lüdtkke, Luís Loureiro, Ariel A C Toledo Hijo, Joana T Martins, Ana C Pinheiro, António A Vicente

为了研究一种生物相容性离子液体的乳化潜力，以制备用于提高大麻二酚生物可利用性的脂质基纳米系统，进行了乳化研究。研究了浓度为 1%和 2%的离子液体（胆酸乙酯）制备大麻二酚负载纳米乳液（NE-IL）和纳米结构脂质载体（NLC-IL）的性能。结果表明，1%的离子液体浓度足以制备出具有优异稳定性、包封率超过 99%、在评估的存储期间（28 天，25°C）保留率达到 100%的 NE-IL 和 NLC-IL。体外消化评估表明，NLC-IL 对大麻二酚具有更高的稳定性，而 NE-IL 提高了大麻二酚的生物可利用性，这主要与用于获得每个纳米系统的脂质矩阵的组成有关。最后，观察到当化合物被包裹在两种纳米系统中时，大麻二酚的细胞毒性降低。

2.大麻二酚的生理学描绘揭示了对感觉神经元的深刻抑制作用

Physiological profiling of cannabidiol reveals profound inhibition of sensory neurons

Pain.2024 May 29.

Gracesenia Chahyadinata, Joo Hyun Nam, Ashley Battenberg, Brian J Wainger

大麻二酚（CBD）是大麻中最主要的非致幻性大麻素，对疼痛有非成瘾性治疗潜力。尽管前期研究结果令人鼓舞，但人体对照试验的结果却并不理想。为了解决这一矛盾并更好地理解 CBD 的作用，我们使用高通量钙成像和自动化液体处理技术观察了多种离子通道和代谢型受体（包括瞬时受体蛋白（Trp）和嘌呤类受体）对神经元活化的广泛抑制作用，以及细胞内钙离子循环介质的活性。为了评估 CBD 对神经元痛觉活动的总体影响，我们使用光激活的离子通道通道蛋白 rhodopsin 和红色移位的钙指示剂标记 TRPV1 阳性神经元，发现 1 μ M 的 CBD 显著提高了钙离子通透激活的光学阈值。使用传统的全细胞电压钳技术实验发现，CBD 在亚微米浓度下可增加神经元的激活阈值，但具有异常缓慢的速率，同时还能阻断电压依赖性电流。为了评估 CBD 对痛觉过敏的更综合影响，我们发现亚微米浓度的 CBD 能抑制化疗药物长春新碱诱发的痛觉过敏。综

上所述，这些结果表明 CBD 可以减少由多种疼痛信号相关刺激引发的神经活动。这些广泛的影响突显了在更低的 CBD 浓度下进行进一步研究的重要性，这些低浓度更可能反映生理学上相关的机制。CBD 的慢速动力学和阻断作用以及脂溶性性质引发了关于 CBD 在膜内对通道和受体的作用以及其生物物理性质的问题。

3.治疗成人难治性癫痫的 CBD 高含量油：前瞻性临床和电生理研究

Cannabidiol-enriched oil for adult patients with drug-resistant epilepsy: Prospective clinical and electrophysiological study

Epilepsia.2024 May 29.

Sigal Glatt, Sophie Shohat, Mor Yam, Lilach Goldstein, Inbal Maidan, Firas Fahoum

目的：富含 CBD 的油（CBDO）被越来越多地用于改善对药物性癫痫（DRE）成年患者的癫痫控制，尽管缺乏支持这种患者人群疗效的大规模研究。我们的目的是评估添加 CBDO 对癫痫发作频率以及步态、认知、情感和睡眠质量指标的影响，并探讨在接受添加 CBDO 治疗的 DRE 患者中，癫痫发作减少的响应者和非响应者之间的电生理变化。

方法：我们前瞻性地招募了接受添加 CBDO 治疗的成年 DRE 患者。患者在治疗前和治疗后 4 周进行评估，维持每日剂量约为 260mg CBD 和约 12mg Δ^9 -四氢大麻酚（THC）。结果包括 CBDO 对患者的癫痫反应（定义为与 CBDO 治疗前基线相比癫痫减少率 $\geq 50\%$ ），步态测试，蒙特利尔认知评估（MoCA），医院焦虑和抑郁量表（HADS）和睡眠质量问卷评估。患者还进行了静息时的脑电图（EEG）记录以及在视觉 Go/NoGo 任务中的 ERP（事件相关电位）记录，包括坐着时的任务和行走时的任务。

结果：共招募了 19 名患者，其中 16 名完成了治疗前和治疗后 CBDO 的评估。有 7 名患者（43.75%）为响应者，平均减少 82.4% 的癫痫发作，有 9 名患者（56.25%）为非响应者，平均癫痫发作增加 30.1%。在基线时，响应者和非响应者之间在人口统计学和临床参数上没有差异。然而，在治疗后，响应者表现出更好的双任务行走表现（ $p=0.015$ ），MoCA 评分增加与癫痫减少之间存在相关性（ $r=0.810$ ， $p=0.027$ ）。非响应者在 No/Go-坐着时增加的 P300 振幅较低（ $p=0.028$ ），而在 No/Go-行走时响应者在 P300 振幅增加方面较低（ $p=0.068$ ）。

结论：在接受添加 CBDO 治疗的 DRE 患者中，响应者和非响应者在基线时的特征上没有显著差异。然而，响应者在治疗后表现出更好的步态表现和认知功能改善。此外，非响应者在静息和任务相关 ERP 方面存在异常。这些结果需要进一步的研究来验证。

意义：CBDO 治疗可在一部分 DRE 患者中减少发作，但在少数患者中可能加重发作控制；我们发现与 CBDO 治疗反应无关的特定基线临床或电生理特征；然而，治疗反应的 ERP 变化可能是一个有前途的方向，以更好地确定可以从 CBDO 治疗中获益的患者。

4. 酿酒酵母 CENPK2-1C 的综合组学研究揭示了二苯并二醇诱导的多重药物耐药性和脂质组学适应性改变

Integrated omics of *Saccharomyces cerevisiae* CENPK2-1C reveals pleiotropic drug resistance and lipidomic adaptations to cannabidiol

NPJ Syst Biol Appl. 2024 May 31;10(1):63.

Erin Noel Jordan, Ramin Shirali Hossein Zade, Stephanie Pillay, Paul van Lent, Thomas Abeel, Oliver Kayser

酵母菌新陈代谢可以被工程化以产生外源化合物，例如植物大麻素类化合物，通过异源代谢途径。然而，酵母菌细胞工厂的连续生产能力仍然较低。本研究采用综合的基因组学方法来研究 CBD 对酿酒酵母 CENPK2-1C 培养的影响。我们使用 0.5mM 的 CBD 处理实验组并监测 CENPK2-1C 培养物。我们观察到实验组在后对数相变后处于潜伏期-稳定期相位转换，并在生长阶段的拐点处收集样本进行转录组和代谢组分析。我们比较了 CBD 处理酵母菌和阳性对照的转录组，发现有 8 个基因显著上调，其 log 变化比至少为 1.5，且具有显著调整后的 p 值。其中三个引人注目的基因是 PDR5（一种 ABC 型固醇和阳离子转运器）、CIS1 和 YGR035C。这些基因都是由与多重耐药性相关的调控因子调节的。敲除和拯救 PDR5 表明，它在后对数相变后的表型中起因果作用。代谢组学分析显示与 CBD 喂养细胞沉淀物相关的显著光谱为 48 个，其中 20 个可以识别为非 CBD 化合物，包括脂肪酸、甘油磷脂和磷酸盐挽救指标。我们的结果表明，线粒体调控和脂质组学重塑在酵母菌对 CBD 的反应中发挥作用，并与多重耐药性（PDR）一起使用。我们得出结论，生物工程师在开发大麻素合成酵母菌株时应考虑到目标外源性产品 C-流的通量、ABC 转运产生的能量以及后稳定期细胞生长。

5. 评估纳米分散型大麻二酚口服溶液（150mg/mL）与安慰剂在轻度至中度焦虑受试者中的疗效、安全性和药代动力学：一项双盲多中心随机对照临床试验

Evaluation of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of nanodispersible cannabidiol oral solution (150 mg/mL) versus placebo in mild to moderate anxiety subjects: A double blind multicenter randomized clinical trial

Asian J Psychiatr. 2024 May 18:97:104073.

Prasad Rao Gundugurti, Nagaraju Banda, Siva Sankara Rao Yadlapalli, Arjun Narala, Ramyasree Thatikonda, Chandrashekhara Kocherlakota, Kumar Sd Kothapalli

背景：焦虑障碍是一种日益普遍的全球性精神健康疾病，2019 年全世界约有 3.01 亿人受到影响。焦虑障碍的治疗存在未满足的需求，因为目前的治疗方法疗效有限，残留症状和不良反应较多。

目的：评价纳米分散型大麻二酚（CBD）口服溶液治疗轻至中度焦虑障碍的疗效、安全性和药代动力学，与安慰剂相比。

方法：这项为期 3 期的前瞻性、随机、双盲、平行组、安慰剂对照、15 周队列研究在印度多个站点进行。符合条件的参与者被随机分配到 CBD 或安慰剂两个治疗组中（1: 1），共有 178 名参与者接受了 CBD 治疗

(n=89) 或安慰剂 (n=89)。研究达到了主要指标 (GAD-7 和 HAM-A 评分) 和次要指标 (CGI-I、CGI-S、PHQ-9 和 PSQI 评分)。在 CBD 组和安慰剂组之间, 治疗结束时的 GAD-7 评分与基线相比差异为-7.02 (S.E: 0.25, 95%CI: -7.52; -6.52), $p<0.0001$ 。同样, CBD 组与安慰剂组在治疗结束时的 HAM-A 评分与基线相比差异为-11.9 (S.E: 0.33, 95%CI: -12.6; -11.3), $p<0.0001$ 。

结论: 纳米分散型 CBD 在治疗轻至中度焦虑障碍以及相关抑郁和睡眠质量紊乱方面是安全的, 没有严重不良反应, 耐受性良好, 且有效。这些结果为纳米分散型 CBD 制剂在单独使用或与其他药物联合使用治疗各种精神疾病方面提供了可能的前景。

6.背外侧海马内 CBD 对神经病理性疼痛相关情绪和认知损害的缓解作用: 前扣带回-海马连接的作用

Cannabidiol in the dorsal hippocampus attenuates emotional and cognitive impairments related to neuropathic pain: Role of prelimbic neocortex-hippocampal connections

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.2024 May 24:111039.

Ana Carolina Medeiros, Priscila Medeiros, Glauce Regina Pigatto, Sabatino Maione, Norberto Cysne Coimbra, Renato Leonardo de Freitas

背景和目的: 慢性神经病理性疼痛 (NP) 通常与认知和情感障碍有关。大麻二酚 (CBD) 具有广泛的疗效和潜在的镇痛作用。本研究探讨了 CBD 对慢性 NP、抑郁和记忆障碍之间共病的影响。

实验方法: 在苍白球前部 (PrL) 中进行了生物素化脱氧葡萄糖糖胺 (BDA) 沉积, 以研究新皮质与海马之间的联系。Wistar 大鼠接受坐骨神经慢性束缚伤 (CCI) 和 CA1 区域注射 CBD (15、30、60nmol)。

关键结果: 在 CA1 和齿状回中发现 BDA 标记物。CCI 引起的机械和冷超敏反应增加了 PrL 和 CA1 中 c-Fos 蛋白的表达。PrL 和 CA1 中的星形胶质细胞数量增加, 而 CA1 中的神经元数量减少。CCI 动物表现出增加的抑郁样行为, 如记忆障碍。CBD (60nmol) 治疗减少了机械和冷超敏反应, 缓解了与抑郁相关的行为, 并改善了记忆表现。在 PrL 中加入钴离子 (CoCl_2 : 1nM)、WAY-100635 (0.37nmol) 和 AM251 (100nmol) 逆转了 CBD (60nmol) 对 CCI 诱导的疼痛、认知和抑郁行为的影响。

结论: CBD 代表了慢性 NP 及其相关共病如抑郁和记忆障碍的药物治疗的一种有前途的治疗策略。CBD 的作用可能涉及 CA1-PrL 通路, 诱导神经可塑性。CBD 在 CA1 中的急性治疗可产生功能和分子形态上的改善。

7.评估大麻二酚添加剂补充对犬的行为和皮质醇水平的效果

Assessing the effectiveness of cannabidiol additive supplementation on canine behavior and cortisol levels

Heliyon.2024 May 15;10(10):e31345.

Giovanna Marliani, Lucrezia Vaccari, Damiano Cavallini, Carmen Silvia Montesano, Giovanni Buonaiuto, Pier Attilio Accorsi

在兽医学中，大麻被用于治疗疼痛、炎症和癫痫等疾病。然而，关于它对狗的行为的影响知之甚少。这项初步研究旨在通过评估大麻二酚（CBD）油在犬行为疗法中的有效性来解决这一知识空白。参与双盲试验的狗有 20 只，它们被诊断为行为障碍并居住在市政收容所中。10 只狗接受了 CBD 油治疗，而另外 10 只狗接受了不含 CBD 的控制油治疗。在治疗前（T0）和治疗结束后（T1）都进行了一项脾气测试，以评估它们在面对四个不同的刺激时的行为：陌生人、新奇物体、玩具娃娃和同物种成员（另一只狗）。每个刺激都是单独呈现的，狗的行为被录制成视频并进行分析。此外，还使用剃刀-重剃技术收集毛发样本，以通过放射免疫测定法确定皮质醇水平。在 T0 和 T1 两个时间点上，两组狗的行为之间都没有发现差异。无论组别如何，比较 T0 和 T1 时的行为反应都没有出现显著差异。然而，对 CBD 油治疗的反应似乎在个体之间存在差异。观察到接受 CBD 油治疗组中的狗毛发皮质醇水平有显著增加（ p 值 < 0.05 ）。[T0=1.60 (1.44-1.93) pg/mg, T1=4.81 (2.57-6.01) pg/mg]。这些发现强调了在使用大麻时个性化治疗的重要性，并鼓励进一步研究 CBD 油在动物行为医学中的应用。

8.大麻二酚及其在口腔疾病治疗中的应用：治疗潜力、给药途径和前景

Cannabidiol and its application in the treatment of oral diseases: therapeutic potentials, routes of administration and prospects

Biomed Pharmacother.2024 May 23:176:116271.

Zonghao Hu, Zishun Qin, Jinhong Xie, Yue Qu 1, Lihua Yin

大麻素中的一种重要活性成分，大麻二酚（CBD），已被报道具有抗菌和镇痛等药理学作用，在治疗口腔疾病如口腔癌、牙龈炎和牙周病方面具有治疗潜力。然而，目前缺乏相关的系统研究和综述。因此，基于几种常见口腔疾病的发病原因和临床症状，本文主要探讨 CBD 在牙周病、牙髓病、口腔黏膜病、口腔癌和颞下颌关节病治疗中的潜在治疗作用，总结了 CBD 的药理学作用及其在口腔中的受体分布和功能，也归纳了几种可能的给药途径及其特点，为 CBD 的未来研究及临床应用提供参考。最后，讨论了 CBD 临床应用面临的挑战及可能的解决方案，展望了未来。

9.婴儿配方奶粉作为一种固体脂剂量形式，用于提高用于儿科患者的 CBD 口服生物利用度

Infant formula as a solid lipid dose form for enhancement of the oral bioavailability of cannabidiol for paediatric patients

Int J Pharm.2024 May 21:124257.

Shouyuan Huang, Anna C Pham, Malinda Salim, Thomas Eason, Gisela Ramirez, Ben J Boyd

大麻素可以拯救儿科患者从由于癫痫发作而引起的有害的心理状态。然而，该药物的有限的亲水溶性对口服吸收和生物利用度构成了限制。以前的研究表明，使用牛奶或像婴儿配方这样的基于牛奶的产品作为新型基

于脂质的制剂，可以增强口服生物利用度，由于消化脂质以增强药物溶解度，特别适合于婴儿和在低经济状况下。因此，本研究利用同步辐射小角 X 射线散射技术研究了在消化过程中大麻酚（CBD）在基于牛奶的产品中的溶解度增强，随后进行了药代动力学研究以确定相对口服生物利用度。结合体内数据，体外结果表明 CBD 在牛乳和婴儿配方中的口服生物利用度增加了两倍。本研究结果表明，可以考虑将婴儿配方作为一种新型 CBD 制剂方法。鼓励对更多的具有婴儿配方药物的进行进一步研究，以加强药物溶解度和口服生物利用度之间的相关性。

10.大麻二酚（CBD）对 qx 诱导性应激的保护作用，但对兴奋毒性相关神经元细胞损伤无此作用-一项体外研究

Protective Effects of Cannabidiol (CBD) against Oxidative Stress, but Not Excitotoxic-Related Neuronal Cell Damage- An In Vitro Study

Biomolecules.2024 May 9;14(5):564.

Danuta Jantas, Monika Leśkiewicz¹, Magdalena Regulska, Magdalena Prochner, Piotr Warszyński, Władysław Lasoń

大麻二酚（CBD）似乎具有一些神经保护性质，但实验数据仍然不一致。因此，本研究旨在研究 CBD 在各种浓度的效果，包括氧化应激和兴奋性毒性相关的细胞损伤。结果表明，低浓度的 CBD 可以改善 H₂O₂ 引起的皮质神经元细胞损伤。然而，更高浓度的 CBD（5-25 μM）单独使用时，浓度依赖性地降低皮质神经元的存活率，并加重了 H₂O₂ 的毒性作用。CBD 在原代神经细胞中对 H₂O₂ 介导的保护作用与对 ROS 产生或 caspase-3 抑制的直接影响无关，而是在于对线粒体膜电位和 DNA 碎片化的保护作用。然而，CBD 对谷氨酸诱导的皮质神经元损伤没有保护作用，在较高浓度下，反而增强了这种细胞毒性的作用。同样地，CBD 在一定浓度下至少不会影响或甚至增强在氧和葡萄糖剥夺（OGD）暴露下引起的皮质细胞损伤。最后，我们发现亚微摩尔或低微摩尔浓度的 CBD 显著保护人神经元样细胞 SH-SY5Y 免受 H₂O₂ 和 6-羟基多巴胺（6-OHDA）诱导的细胞损伤。我们的数据表明，CBD 对氧化应激诱导的神经死亡具有双重作用-在低浓度下，它是神经保护剂，但在更高浓度下，它可能表现出神经毒性作用。另一方面，在兴奋性毒性相关的模型中，CBD 无效或加重了细胞损伤。我们的数据支持这样的观点：CBD 的神经保护作用强烈依赖于其浓度和神经元死亡实验模型。

11.外用 CBD 治疗手骨关节炎的开放性可行性试验

An open-label feasibility trial of transdermal cannabidiol for hand osteoarthritis

Sci Rep.2024 May 23;14(1):11792.

Zeeta Bawa, Daniel Lewis, Paul D Gavin, Roksan Libinaki, Lida Joubran, Mahmoud El-Tamimy, Greg Taylor, Ryan Meltzer, Miguel Bedoya-Pérez, Richard C Kevin, Iain S McGregor

手骨关节炎（OA）是一种不可逆的退行性疾病，导致慢性疼痛和功能受损。现有的治疗选择往往不足。大麻二酚（CBD）在关节炎的临床前模型中显示出镇痛和抗炎作用。在这项开放标签的可行性试验中，症状活

跃的手 OA 患者应用了新型的皮肤渗透 CBD 凝胶 (4%w/w) 每天三次, 持续四周, 用于最疼痛的手。每日自我报告的疼痛评分在 0-10 数字疼痛评分量表 (NPRS) 上测量。手的功能通过日常握力使用蓝牙配备的挤压球和自我报告问卷来确定。睡眠、焦虑、僵硬和疲劳等生活质量 (QoL) 评级也被测量。所有自我报告的措施和握力数据通过智能手机应用程序收集。试验结束时进行了尿检以确定 CBD 的系统吸收。共有 18 名参与者获得知情同意并完成试验。从治疗前基线到治疗后时间, 疼痛评分显著减少, 包括当前疼痛 (-1.91 ± 0.35 , $p < 0.0001$)、平均疼痛 (-1.92 ± 0.35 , $p < 0.0001$) 和最大疼痛 (-1.97 ± 0.34 , $p < 0.0001$) (数据代表 0-10 NPRS 评分 \pm 标准误差的平均值 (SEM))。治疗侧手的握力显著增加 ($p < 0.0001$), 尽管自我报告的功能没有改善。疲劳、僵硬和焦虑这三个 QoL 指标有显著改善 ($p < 0.005$)。在试验期间观察到的 CBD 及其代谢物的减少和增加在洗脱期又回到了基线水平。总之, 使用智能手机技术, CBD 外用制剂可以改善疼痛、握力和 QoL 指标, 表明在缓解手骨关节炎疼痛方面具有可行性。然而, 疗效证明需要在随机对照试验中进行进一步确认。试验登记: ANZCTR 公共试验注册库 (ACTRN12621001512819, 2021 年 5 月)。

12.CBD 对耐力运动主观反应的影响: 一项随机对照试验研究

The Effect of Cannabidiol on Subjective Responses to Endurance Exercise: A Randomised Controlled Trial

Sports Med Open.2024 May 23;10(1):61.

Danielle McCartney, Christopher Irwin, Zeeta Bawa, Blake Palmer, Ayshe Sahinovic, Nathan Delang, Gregory R Cox, Ben Desbrow, Namson S Lau, Iain S McGregor

背景: 众所周知, 锻炼有益于健康。然而, 锻炼可能会让人感到不愉快, 往往引发负面情绪或影响。大麻二酚 (CBD) 是植物大麻的一种非致醉成分, 据报道可增强体育锻炼的主观体验, 特别是在训练有素的人进行固定强度的耐力活动中。本研究在格里菲斯大学进行了一项随机、双盲、安慰剂对照交叉试验, 以研究 CBD 对在更符合生态条件的条件下进行体育锻炼的主观反应的影响; 即, 在业余健身者进行自我调节的耐力活动中。

方法: 该试验在 2023 年 7 月 17 日至 8 月 28 日期间在格里菲斯大学进行。邀请研究体育营养的格里菲斯大学生参与, 符合条件的志愿者年龄 ≥ 18 岁, 并能进行耐力运动。参与者在完成跑步前 90 分钟服用了两个软胶囊, 其中一个为安慰剂或 150 毫克 CBD。主要观察指标是在跑步过程中和完成 6、12、18 和 24 圈后通过“感受量表”评估的情感效价, 以及基线、跑步前和跑步后的积极和消极影响。还评估了运动乐趣、动机和自我效能, “跑步者的高峰” (即欣快感、疼痛、焦虑、镇静)、疲劳感和跑步时间等核心指标。

结果: 52 名参与者被随机分配, 最终纳入 51 名参与者 ($n=22$ 女性; 年龄为 22[21-25]岁)。运动诱导了负面情感 (即在运动过程中) 并增加了疼痛。CBD 没有抵消这两种反应。事实上, CBD 对所测量的任何结果都没有显著影响。相反, 运动完成后, 积极情感增加, 消极情感和焦虑减少。

结论：在业余健身者进行自我调节的耐力活动中，口服使用 CBD（150 毫克）似乎不会增强主观体验，也不会损害主观体验。这些发现表明，在运动条件下使用 CBD 是安全的，不太可能妨碍参与体育活动。本研究还证实了锻炼对情绪的强大改善作用。

13.CBD 是自闭症模型小鼠 BTBR 的行为调节剂

Cannabidiol is a behavioral modulator in BTBR mouse model of idiopathic autism

Front Neurosci.2024 May 9;18:1359810.

Sarah H Shrader, Nicholas Mellen, Jun Cai, Gregory N Barnes, Zhao-Hui Song

引言：自闭症谱系障碍（ASD）的患病率在过去二十年中急剧上升，据美国疾病控制与预防中心估计，目前每 36 个儿童中就有一个受到这种影响。这种多样化的神经发育障碍的特点是社交互动受损、沟通障碍、重复行为以及兴趣受限，还常常伴有注意力缺陷多动障碍、焦虑症和癫痫等其他疾病。到目前为止，还没有发现针对核心自闭症症状的药物干预方法。大麻二酚（CBD），是植物大麻的主要非精神药物成分，被认为具有多种治疗用途，但其对特发性自闭症的影响尚不清楚。我们假设 CBD 能有效减轻 BTBR T+Itpr3tf/J 小鼠（一种已建立的自发性自闭症谱系障碍小鼠模型）类似自闭症的行为和自闭症相关并发症行为。

方法：雄性 BTBR 小鼠在出生后第 21±3 天开始每日腹腔注射给予 CBD（20mg/kg 或 50mg/kg），持续两周。在最后一次治疗日，使用一系列行为检测方法评估与年龄匹配的 CBD 处理 C57BL/6J 小鼠相比，CBD 对 BTBR 小鼠的影响。

结果：高剂量（50mg/kg）的 CBD 治疗可以缓解 BTBR 小鼠的过度重复的自理行为和过度活动。控制 BTBR 小鼠表现出的社交缺陷在 20mg/kg 的 CBD 治疗中得到恢复。

讨论：我们的数据表明，针对不同自闭症样行为的 CBD 剂量不同。我们的结果表明，CBD 可能是一种有效的药物，可以改善重复/限制行为、社交缺陷和自闭症相关过度活跃症状。

结论：基于我们的研究结果，我们得出结论，CBD 可能是一种有效的药物，可以改善重复/限制行为、社交缺陷和自闭症相关过度活跃症状。这些发现为未来的研究提供了新的方向，以进一步探索 CBD 在自闭症谱系障碍治疗中的潜在作用。

14.大麻二酚（CBD）对氧化应激和神经炎症的调节：阿尔茨海默病治疗的有前途的靶点

Modulation of Oxidative Stress and Neuroinflammation by Cannabidiol (CBD): Promising Targets for the Treatment of Alzheimer's Disease

Curr Issues Mol Biol.2024 May 6;46(5):4379-4402.

Jordan P Hickey, Andriela E Collins, Mackayla L Nelson, Helen Chen, Bettina E Kalisch

阿尔茨海默病 (AD) 是一种进行性神经退行性疾病，也是全球最常见的痴呆类型。尽管 AD 的确切病因仍有争议，但神经炎症和氧化应激是发病机制和进展中的关键组成部分。因此，类似大麻二酚 (CBD) 的化合物因其提供抗氧化和抗炎神经保护的能力而受到越来越多的研究。CBD 是从大麻植物中提取的主要非精神药物类大麻素。它已被发现对各种医疗条件有益，因其潜在的治疗 AD 应用而受到越来越多的关注。CBD 不会产生精神活性，其脂溶性使其能够快速分布于全身，包括血脑屏障 (BBB) 内。CBD 还具有抗炎、抗氧化和神经保护作用，使其成为 AD 治疗的理想候选者。本综述概述了 CBD 的作用机制、氧化应激和神经炎症在 AD 中的作用，以及 CBD 在 AD 的实验模型中的有效性和局限性。

15. 基于负载大麻二酚纳米载体的关键透皮贴片，其在体内具有更好的药代动力学特性

Key Transdermal Patch Using Cannabidiol-Loaded Nanocarriers with Better Pharmacokinetics in vivo

Int J Nanomedicine.2024 May 16:19:4321-4337.

Po-Cheng Chu, Man-Hua Liao, Mao-Gu Liu, Cun-Zhao Li, Ping-Shan Lai

目的：大麻二酚 (CBD) 是一种具有低成瘾性潜力且安全性能良好的有前途的治疗药物。然而，CBD 面临一些挑战，包括在水中的溶解度低和口服生物利用度低。为了利用 CBD 的潜力，将其与经皮药物输送系统 (TDDS) 结合。这种创新的方法寻求开发一种经皮贴片剂型，其中含有微球纳米输送系统以增强 CBD 的生物利用度，从而改善治疗效果。

方法：使用纳米乳液方法制备的皮肤穿透微乳状纳米输送系统，即 CBD 负载经皮纳米输送系统-12 (CTD-12)，具有小的颗粒尺寸、高包封率效率和药物负载比。使用 Strat-M™膜和经皮扩散系统对 CTD 和 CTD-12 (PCTD-12) 进行皮肤渗透能力评估，在 24 小时内评估。在初步的药代动力学研究中，将 PCTD-12 用于大鼠体内研究，以证明经皮纳米输送系统药物的贴片在未来的应用潜力。

结果：在 CTD-12 的经皮应用中，制剂的相对生物利用度比自由 CBD 应用高 3.68 ± 0.17 倍。此外，PCTD-12 在离体评价中比自由 CBD 贴片显示相对生物利用度增加 2.46 ± 0.18 倍。最重要的是，PCTD-12 的药代动力学显示，PCTD-12 的相对生物利用度比口服应用高 9.47 ± 0.88 倍。

结论：CTD-12 是一种经皮纳米输送系统，代表了 CBD 输送的一种有前途的方法，表明它是一种有效的经皮剂型。

16. 将喷雾冷冻干燥的 CBD 与二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC) 一起用于吸入和溶解增强

Spray freeze dried cannabidiol with dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) for inhalation and solubility enhancement

Int J Pharm.2024 May 17:659:124235.

Waiting Tai, Jonathon Carl Arnold, Hak-Kim Chan, Philip Chi Lip Kwok

肺部给药是输送大麻二酚（CBD）的有效途径，因为它具有高生物利用度和快速起效时间。主要制剂难题是 CBD 的水溶性差。本研究旨在制备具有增强溶解性和表征其固态性质的吸入 CBD 粉末。CBD 与 mannitol 或二水合 α -环状糊精喷雾冷冻干燥，以及不加或不添加 DPPC。所有四种粉末在 70%以上具有可接受的得率，颗粒多孔且呈球形。两种结晶 mannitol 粉末的残留溶剂比两种无定形 trehalose 粉末少。添加 DPPC 不影响粉末的结晶度和残留溶剂水平。相反，DPPC 使颗粒更多孔，颗粒大小从 19-23 微米降至 11-13 微米，CBD 溶解度从 0.36 微克/毫升增加到超过 2 微克/毫升。两种 DPPC 粉末从低阻力 RS01 吸入器中分散，显示出可接受的喷雾性能，发射系数为 91-93%和 <5 微米的细颗粒分数为 34-43%。这些制剂可作为通过吸入方式输送 CBD 和其他大麻素的平台。

17.对大麻二酚的抗抑郁作用中血清素和 BDNF-TrkB 信号通路的作用的新认识

New insights into the involvement of serotonin and BDNF-TrkB signalling in cannabidiol's antidepressant effect

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.2024 May 16:133:111029.

Matti Bock Guldager, Caroline Biojone, Nicole Rodrigues da Silva, Livea Dornela Godoy, Sâmia Joca

大麻素二酚（CBD）是一种无精神兴奋性的植物大麻成分，目前正在作为潜在的抗抑郁药物进行调查。然而，CBD 抗抑郁作用的基础机制尚不完全清楚。CBD 的作用靶点包括各种受体、酶和转运体，具有不同的亲和力。神经化学和药理学证据表明，在动物模型中，前额叶皮层中的血清素和 BDNF-TrkB 信号对于 CBD 诱导的抗抑郁作用是必要的。在此，我们回顾了当前文献，以探讨这些是独立机制还是 CBD 诱导的血清素能神经传递的调节是否可以通过随后调节 BDNF-TrkB 信号传导来介导其神经重塑效应，从而迅速导致神经重塑变化。我们假设：a) CBD 与 DRN 中神经元的血清素受体相互作用，导致血清素能神经元的抑制作用减弱，从而促进前额叶中的快速血清素释放，进而产生其神经重塑和抗抑郁作用；b) CBD 促进 BDNF-TRKB 信号传导，特别是在前额叶中，这可以迅速引发神经化学和神经重塑效应。这些假设与新药物开发和临床应用的前景进行了讨论。

18.大麻二酚和 Aza-BODIPY 共封装用于增强光动力疗法对肝癌细胞的疗效

Cannabidiol and Aza-BODIPY Coencapsulation for Photodynamic Therapy Enhancement in Liver Cancer Cells

ACS Appl Bio Mater.2024 May 22.

Sastiya Kampaengsri, Prapassara Muangsopa, Amorn Pangjantuk, Kantapat Chansaenpak, Rung-Yi Lai, Parinya Noisa, Anyanee Kamkaew

光动力疗法（PDT）和大麻二酚（CBD）已被探索用于协同治疗癌症。在此研究中，我们使用 CBD 油作为脂相，封装在 AZB-I@Lec-T 纳米颗粒中，以创建脂质纳米颗粒。在这里，CBD 油执行两个任务：它作为焦亡剂破坏肝癌细胞，作为脂相溶解光敏剂。预期该系统将提供比单独使用每种治疗更好的 CBD 和 PDT 的协同治疗。通过一系列体外实验，当用 AZB-I@Lec-T@CBD 和近红外光照射处理 HepG2 细胞时，纳米颗粒诱导了 68%的细胞凋亡，并降低了抗氧化防御系统基因的表达水平。此外，在我们的配方中结合这两种成分

时，它们在亚微摩尔范围内表现良好。这些结果表明，结合 PDT 和 CBD 封装可以放大原发性细胞损伤，为肝癌治疗提供了有前途的治疗方法。

19.CBD 通过 CB2 受体和 PPAR γ 抑制 NLRP3 炎性小体和 iNOS 活性，从而防止 LPS 诱导的炎症反应在 BV2 小胶质细胞中

Cannabidiol prevents LPS-induced inflammation by inhibiting the NLRP3 inflammasome and iNOS activity in BV2 microglia cells via CB2 receptors and PPAR γ

Neurochem Int.2024 May 16:177:105769.

Fernanda da Silva Rodrigues, William Robert Newton, Isadora D'Ávila Tassinari, Felipe Henrique da Cunha Xavier, Adél Marx, Luciano Stürmer de Fraga, Karen Wright, Renata Padilha Guedes, Victorio Bambini-Jr

神经炎症是多种神经性疾病发病机制中的关键因素，其中小胶质细胞在中枢神经系统炎症的调控中发挥着核心作用。大麻二酚（CBD）因其可能在小胶质细胞中引发抗炎反应而受到关注，对于与神经炎症相关的病症具有潜在的治疗前景。我们研究了大麻素受体 2（CB2）和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ （PPAR γ ）信号通路是否参与了 CBD 的保护作用，以及这些调节是否依赖于 CBD 受体（CB2）和 NLRP3 炎性小体、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）。我们发现，CBD 通过 CB2 和 PPAR γ 依赖的方式抑制了 LPS 刺激的 BV2 小胶质细胞中促炎标记物的表达。在分子水平上，CBD 抑制了 LPS 诱导的促炎反应，通过抑制 iNOS 和 LPS 诱导的 NLRP3/Caspase-1 依赖的信号级联反应，导致一氧化氮（NO）、白细胞介素-1 β （IL-1 β ）和肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）浓度降低。值得注意的是，CBD 对 NLRP3 表达、Caspase-1 活性和 IL-1 β 浓度的保护作用在阻断 CB2 受体和 PPAR γ 后部分受阻，而 iNOS 表达和 NO 分泌仅依赖于 PPAR γ 的激活而不涉及 CB2 受体，TNF- α 的增加不受 CB2 或 PPAR γ 激活的影响。总之，这些结果表明 CB2 受体和 PPAR γ 介导了 CBD 对 NLRP3 炎性小体复合物、iNOS 活性和最终对小胶质细胞表型的抗炎作用。我们的结果突出了 CBD 潜在治疗神经炎症病症的特定成分。

20.在大鼠帕金森病模型中，大麻二酚改善非运动症状，减轻神经炎症，并促进海马新生神经元的成熟。

Cannabidiol improves nonmotor symptoms, attenuates neuroinflammation and favors hippocampal newborn neuronal maturation in a rat model of Parkinsonism

Acta Neuropsychiatr.2024 May 21:1-30.

Bianca Andretto de Mattos, Jéssica Mendes Bonato, Maria Clara Splendor, Elaine Del Bel, Humberto Milani, Rúbia Maria Weffort de Oliveira

目的：探讨大剂量 CBD 对中脑多巴胺神经元损伤大鼠情感和认知症状的影响。

方法：成年雄性 Wistar 大鼠双侧中脑多巴胺神经元给予 6-羟多巴胺（6-OHDA）注射，通过行为学实验评估非运动症状，并获取脑组织评价 CBD 对海马神经发生的影响。

结果：6-羟多巴胺损伤大鼠在陌生环境抑制进食试验和强迫游泳试验中表现出记忆障碍和类似绝望的行为。动物还表现出黑质致密部（SNpc）、纹状体和腹侧被盖区多巴胺能神经元丢失以及海马神经发生减少。大剂量 CBD 减少 SNpc 的多巴胺能神经元丢失，降低死亡率并减少 6-OHDA 损伤大鼠的神经炎症。同时，CBD 防止了双侧中脑 6-OHDA 损伤引起的记忆障碍并缓解了类似绝望的行为。CBD 的重复治疗有利于帕金森病大鼠海马新生神经元的成熟。

结论：本实验结果表明 CBD 对中脑多巴胺神经元损伤大鼠的非运动症状具有潜在的益处。

21.每日给予大剂量 CBD 对可卡因使用障碍患者血浆花生四烯酸浓度无持久影响：一项随机对照试验的探索性发现

Absence of Evidence for Sustained Effects of Daily Cannabidiol Administration on Anandamide Plasma Concentration in Individuals with Cocaine Use Disorder: Exploratory Findings from a Randomized Controlled Trial

Cannabis Cannabinoid Res.2024 May 21.

Francois-Olivier Hebert, Violaine Mongeau-Pérusse, Elie Rizkallah, Amani Mahroug, Hamzah Bakouni, Florence Morissette, Suzanne Brissette, Julie Bruneau, Simon Dubreucq, Didier Jutras-Aswad

背景：研究已经提出大麻二酚（CBD）在治疗包括物质使用障碍在内的大范围神经精神障碍方面具有潜在的治疗价值。实验证据显示 CBD 能够增加内啡肽（AEA）的血浆浓度，可能对 CBD 的治疗作用产生一定的中介作用。然而，关于 CBD 是否对可卡因使用障碍（CUD）个体产生 AEA 的这种效应仍不清楚。

目的：探索每日 CBD 给药对 CUD 个体 AEA 血浆浓度的持久影响与安慰剂进行比较。方法：我们使用一项随机、双盲、安慰剂对照试验的数据，该试验评估了 CBD 对 CUD 的疗效。78 名参与者被随机分配到每日口服 800mg CBD (n=40) 或安慰剂 (n=38) 组。参与者在住院戒毒环境中度过 10 天，之后在门诊环境中随访 12 周。在基线、第 8 天 CBD 摄入后的 23 小时以及第 4 周时，分别测量 AEA 的血浆浓度。使用广义估计方程模型评估 CBD 对 AEA 的影响，并使用贝叶斯线性回归进行敏感性分析。结果：分析纳入了 64 名参与者。两组的 AEA 血浆浓度均值相似 ($p=0.357$)。在第 8 天，CBD 组和安慰剂组的 AEA 血浆浓度分别为 (\pm 标准差) 0.26 (± 0.07) ng/mL 和 0.29 (± 0.08) ng/mL ($p=0.832$; 贝叶斯因子 BF=0.190)。在第 4 周时，CBD 组和安慰剂组的 AEA 血浆浓度分别为 0.27 (± 0.09) ng/mL 和 0.30 (± 0.09) ng/mL ($p=0.181$; 贝叶斯因子 BF=0.194)。

结论：与安慰剂相比，虽然不能排除任何潜在的急性和短期影响，但每日 CBD 给药并未对 CUD 个体的 AEA 血浆浓度产生持久影响。注册号：clinicaltrials.gov (NCT02559167)。

22.大麻二酚通过抑制脑内 CB2 受体的作用来抑制神经炎症，从而改善雄性小鼠的创伤后应激障碍症状

Cannabidiol ameliorates PTSD-like symptoms by inhibiting neuroinflammation through its action on CB2 receptors in the brain of male mice

Brain Behav Immun.2024 May 15:119:945-964.

Guanbo Xie, Xinwei Gao, Qingchun Guo, Haizhen Liang, Lan Yao, Wenjuan Li, Baiping Ma, Ning Wu, Xiao Han, Jin Li

创伤后应激障碍 (PTSD) 是一种与创伤经历相关的致残性心理健康疾病，其治疗效果不佳。越来越多的研究表明，大麻二酚 (CBD) 具有抗 PTSD 作用，但其作用机制尚待深入研究。尽管许多关于 PTSD 的研究主要关注神经元功能的异常，但本研究旨在阐明小胶质细胞/巨噬细胞在 PTSD 中的作用和功能，同时探讨 CBD 对与该疾病相关的神经炎症的调节作用。我们构建了修改后的单次持久性压力 (SPS) 小鼠 PTSD 模型，并通过各种行为测试 (情境冻结测试、加平台测试、悬尾测试和新颖物体识别测试) 验证了 PTSD 相关行为。在 PTSD 相关压力两周后，我们在前额叶皮层和海马中观察到 Iba-1 上调和微胶质细胞/巨噬细胞形态的改变，但不在杏仁核中，这表明 PTSD 模型组存在持续的神经炎症表型。CBD (10mg/kg, i.p.) 在行为评估前抑制了所有 PTSD 相关行为，并逆转了微胶质细胞/巨噬细胞数量和形态的改变。我们还发现，模型组小鼠的海马中促炎因子增加、PSD95 表达减少、突触密度受损，这些均在 CBD 治疗后得到恢复。与 PTSD 模型组相比，CBD 显著提高了内源性大麻素之一花生四烯酸的含量以及海马中 CB2R 转录本的水平。重要的是，我们从体内发现 CB2RmRNA 在 Arg-1 阳性细胞中的表达，并发现 CB2R 拮抗剂 AM630 (1mg/kg, i.p.) 会削弱 CBD 的行为效应，CBD 的行为和分子效应在 CB2R 敲除小鼠中均被消除。这些发现表明，CBD 通过抑制与 PTSD 相关的神经炎症、上调和激活 CB2R 可以缓解小鼠的 PTSD 样行为。本研究提供了创新的实验证据，支持从调节神经炎症的角度使用 CBD 治疗 PTSD，并为利用内源性大麻素系统调节神经炎症作为精神障碍潜在的治疗方法铺平了道路。

23.大麻二酚 (CBD) 和 Δ 9-THC 在大麻植物材料的光降解作用

Photodegradation of cannabidiol (CBD) and Δ 9-THC in cannabis plant material

Photochem Photobiol Sci.2024 May 13.

Arianna Bini, Sofia Salerno, Stefano Protti, Federica Pollastro, Antonella Profumo, Luca Morini, Daniele Merli

大麻植物中的精神活性成分 Δ 9-四氢大麻酚多年来一直是所有药理学关注的焦点，作为植物的主要有前途的原则。然而，近来，二苯并氮卓 (CBD) 带来了场景的突然变化，在药理学上的兴趣急剧增加，成为主要的非精神活性大麻化合物，具有潜在的治疗、化妆品和临床应用。尽管对 CBD 和 Δ 9-THC 的反应性进行了考虑，但对这两种大麻素在植物基质中的可能光降解以及文献中可用数据却很少关注。本研究的目的是对三种大麻化学类型中的 CBD 和 Δ 9-THC 的光化学行为进行特性描述，这三种类型分别是 I (Δ 9-THC 2.50% w/w)、II (CBD: Δ 9-THC 5.82%w/w: 3.19%w/w) 和 III (CBD 3.02%w/w)。

24. 海马 D1 样多巴胺受体作为大麻二酚对甲基苯丙胺所致条件性偏爱消退和再燃作用的一个新的靶点

Hippocampal D1-like dopamine receptor as a novel target for the effect of cannabidiol on extinction and reinstatement of methamphetamine-induced CPP

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.2024 May 8:133:111025.

Amir Mohammad Farrokhi, Fazel Moshrefi, Kiarash Eskandari, Ronak Azizbeigi, Abbas Haghparast

甲基苯丙胺 (METH) 是一种没有有效的药物疗法的重大健康问题。大麻二酚 (CBD) 是植物大麻的一种成分, 被认为具有抑制药物相关行为的潜力。然而, CBD 的神经生物学机制尚不清楚。几项研究表明, CBD 对寻求药物行为的抑制作用可以通过调节多巴胺系统来实现。海马 (HIP) D1 样多巴胺受体 (D1R) 对于形成和检索与药物相关的记忆是至关重要的。因此, 本研究旨在探讨海马 CA1 区域中 D1R 在 CBD 对甲基苯丙胺刻板偏好 (CPP) 消退和再燃中的作用。为此, 在为期 10 天的消退过程中, 不同组的动物接受了不同剂量的脑室内注射的 SCH23390 (0.25、1 或 4 μ g/0.5 μ l, 生理盐水), 作为 D1R 拮抗剂, 并在 CBD (10 μ g/5 μ l, DMSO12%) 注射前注入 CA1 区 (剂量为 5 μ l)。此外, 另一组动物在再燃日接受了脑室内注射的 CBD (50 μ g/5 μ l) 前, 接受了脑室内注射的 SCH23390 (0.25、1 或 4 μ g/0.5 μ l)。结果表明, SCH23390 的最高剂量 (4 μ g) 显著降低了 CBD 对 METH-CPP 消退的加速作用 ($P < 0.01$)。此外, SCH23390 在再燃阶段明显逆转了 CBD 对药物寻求行为的预防作用 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.001$, 分别为)。总之, 本研究表明, CBD 通过与 HIP CA1 区中的 D1 样多巴胺受体相互作用, 缩短了消退期并抑制了 METH 再燃。

25. 在精神分裂症和超高风险 (UHR) 人群中, 给予大麻二酚 (CBD) 后, 左侧半球边缘系统和前额-后部网络 (FPN) 的偏侧化与积极和消极症状的改善相关: 一项体素水平的元分析

Left hemisphere lateralization of the limbic system and frontoparietal network (FPN) correlates with positive and negative symptom improvement following cannabidiol (CBD) administration in psychosis and ultra-high risk (UHR) populations: A voxel-wise meta-analysis

J Psychiatr Res.2024 May 9:175:160-169.

Zachary P Pierce, Andrew S Bogatz, Emily R Johnson, Brianna E Lear, Collin C Nelson, Jessica M Black

这项体素元分析评估了当前关于大麻二酚对精神分裂症或精神分裂症极高风险 (UHR) 个体神经关联的发现。我们使用 PubMed、EMBASE 和 ScienceDirect 作为主要数据库, 最初检索到 157 项研究。在应用我们的入选标准后, 剩余了 13 项研究予以纳入。其中 10 项研究关注精神分裂症。3 项研究关注 UHR。使用 RoB2 工具对纳入文章进行质量评估。统计分析暗示了不同任务范式 (情感识别、言语记忆回忆和抑制控制) 的体素元分析, 使用插值敏感性度量、Egger 随机效应测试和具有相关协变量的元回归。文章质量被确定为主要低风险偏差, 一些研究存在无法确定偏差。我们的结果表明, 在精神分裂症和 UHR 人群中, CBD

的给药与大脑皮层下系统各亚区在任务范式上的左侧半球侧化之间存在稳健且一致的相关性。我们的元回归显示，与阳性症状改善相关的是减少边缘系统活动，与阴性症状改善相关的是减少 FPN 活动。最后，敏感性分析确定，对我们的元分析产生不适当影响的风险偏差或混杂变量风险极低 ($p>0.05$)。

26.大麻二酚通过上调鞘氨醇合成酶 1 和内质网应激来诱导胰腺癌的细胞毒性作用

Cannabidiol's cytotoxicity in pancreatic cancer is induced via an upregulation of ceramide synthase 1 and ER stress

J Cannabis Res.2024 May 8;6(1):22.

Nagina Mangal, Vikash Reebye, Nagy Habib, Mikael H Sodergren

胰腺导管腺癌 (PDAC) 是一种最具侵袭性的恶性肿瘤之一，其 5 年生存率的中位数仅为 12%。研究发现，大麻二酚 (CBD) 具有抗肿瘤潜力，可增强诸如吉西他滨等化疗药物的抗癌作用。CBD 治疗与鞘氨醇的新生有关。鞘氨醇是一种强效的肿瘤抑制脂质，在细胞凋亡和自噬中发挥作用。参与的关键之一是鞘氨醇合成酶，这是一种具有六个异构体 (CerS1-CerS6) 的酶，据报道具有疾病预后价值。定量实时 PCR 用于确定鞘氨醇合成酶异构体、GRP78、ATF4 和 CHOP 的 mRNA 表达水平。Western blotting 用于分析这些标记物的蛋白质表达，并通过 siRNA 敲低 CerS1 和 GRP78，并通过两种方法进行验证。通过腹腔注射方法将 PDAC 移植瘤小鼠注射药物，并通过流式细胞仪分析肿瘤并进行 H&E 和 IHC 染色处理。通过 siRNA 敲低鞘氨醇合成酶 1 (CerS1) 的分析表明，CBD 通过激活内质网 (ER) 应激目标 (GRP78) 而驱动一个可能的 CerS1 依赖途径。在 CBD 处理后，CerS1 被上调，这导致下游激活了 GRP78/ATF4/CHOP 未折叠蛋白响应通路中的一员。在 PDAC 的体内模型中，免疫组织化学显示 CBD 处理后 CerS1 未上调，但观察到联合化疗和 CBD 组肿瘤生长减少，表明进一步在体内进行调查。这些发现提供了证据表明 CBD 在胰腺导管腺癌中可能通过诱导鞘氨醇产生细胞毒作用机制。

27.大麻二酚 (CBD) 在治疗心血管疾病中的治疗潜力

Therapeutic potential of cannabidiol (CBD) in the treatment of cardiovascular diseases

Expert Opin Investig Drugs.2024 May 4.

Nadia Martinez Naya, Jazmin Kelly, Austin Hogwood, Antonio Abbate, Stefano Toldo

大麻二酚 (CBD) 是从大麻植物中提取的主要非精神活性化合物，其日益受欢迎的原因在于其潜在的治疗性能，同时避免了其他大麻素 (如 THC) 的致幻作用。在细胞模型和动物模型以及人类临床试验中的大量前期研究显示，CBD 对生理和病理过程具有积极影响。最近，FDA 批准了 CBD 用于治疗癫痫，并且正在进行 CBD 治疗心肌炎和心包炎的临床试验。

涵盖领域：本文综述了 CBD 在心血管系统中的作用的现有文献，强调了 CBD 作为治疗工具在病理条件下发挥生理作用，以应对这一全球重大健康问题。

28.来自大麻植物的主要治疗型之一的大麻二酚对 BK 通道的直接抑制作用

Direct Inhibition of BK Channels by Cannabidiol, One of the Principal Therapeutic Cannabinoids Derived from Cannabis sativa

J Nat Prod.2024 May 24;87(5):1368-1375.

Juliana Monat¹, Lucía González Altieri, Nicolás Enrique, Daniela Sedán, Darío Andrinolo, Verónica Milesi, Pedro Martín

大麻素二酚 (CBD) 是大麻花中最主要的生物活性化合物之一，主要用于治疗主要癫痫综合征。其疗效可归因于其多模式作用机制，包括可能作为靶点的几种类型的离子通道。在大脑中，CBD 降低了大鼠海马神经元的放电频率，部分延长了动作电位的持续时间，这表明它可能阻断电压门控性 K⁺ 通道。我们推测这种影响可能与抑制大通道电压和钙离子门控性 K⁺ 通道 (BK 通道) 有关，该通道在神经元动作电位的复极化中发挥作用。因此，我们评估了 CBD 对在 HEK293 细胞中异源表达的 BK 通道活性的影响。使用伏安法，我们的研究结果表明，CBD 以浓度依赖的方式抑制 BK 通道电流，IC₅₀ 为 280nM。抑制是通过直接相互作用实现的，可降低通道的单位通量和电压依赖性激活。此外，CBD 还显著延迟了通道的激活动力学，表明通道闭锁状态的稳定性增加。这些影响可以解释 CBD 对动作电位形状和持续时间的影响，并可能有助于观察到这种大麻素抗惊厥活性。

29.改变生物分子凝聚体作为一种潜在机制，该机制介导大麻二酚对胶质母细胞瘤的效果

Altering biomolecular condensates as a potential mechanism that mediates cannabidiol effect on glioblastoma

Med Oncol.2024 May 7;41(6):140.

Lei P Wang, Pablo Shimaoka Chagas, Évila Lopes Salles, Sahar Emami Naeini, Jules Gouron, Hannah M Rogers, Hesam Khodadadi, Bidhan Bhandari, Ahmet Alptekin, Xu Qin, Kumar Vaibhav, Vincenzo Costigliola, David C Hess, Krishnan M Dhandapani, Ali S Arbab, Martin J Rutkowski, Jack C Yu, Babak Baban

胶质母细胞瘤 (GBM) 是一种极其侵袭性的原发性脑肿瘤，预后差，诊断后生存时间短，且容易复发。目前还没有治愈 GBM 的有效方法。对于医学专业人士和研究人员来说，找到一种有效的治疗 GBM 的方法仍然是一个高度优先事项。最近的研究表明，吸入大麻二酚 (CBD) 可以有效抑制 GBM 肿瘤的生长。然而，CBD 治疗如何影响这些肿瘤细胞的生理学仍不清楚。应激颗粒 (SG) (生物分子凝聚体 (BMC) 的一种亚类) 是动态的、无膜的细胞内微结构，含有蛋白质和核酸。应激颗粒和 BMC 的形成和信号对恶性肿瘤的调节起着重要作用。本研究探讨了吸入 CBD 是否可以影响 GBM 肿瘤细胞的应激颗粒。进行了综合生物信息学方法以获得更多见解。这包括使用免疫组织化学和流式细胞术来测量应激颗粒以及表达和磷酸化真核起始因子-2 α (eIF2 α)。研究结果表明，CBD 受体 (和受其调节的基因) 有可能在 GBM 中的 BMC 形成中发挥重要作用。在实验中，CBD 治疗显著增加了 TIAR-1 的体积。这种增加与 CBD 处理组织中 eIF2 α 表达和 p-eIF2 α 的升高直接相关 ($p < 0.05$)。这些结果表明，吸入 CBD 显著增加了 GBM 中的应激颗粒，从而支持将 BMC 作为潜在的治疗 GBM 的靶点这一理论。

30.大麻二酚诱导 ERK 激活和 ROS 产生，促进胶质母细胞瘤细胞自噬和铁死亡

Cannabidiol induces ERK activation and ROS production to promote autophagy and ferroptosis in glioblastoma cells
Chem Biol Interact.2024 May 1:394:110995.

Na Young Kim, Siddegowda Gopalapura Shivanne Gowda, Seok-Geun Lee, Gautam Sethi, Kwang Seok Ahn

我们采用了多种方法，包括文献回顾、问卷调查和访谈等，以收集数据并进行分析。研究发现，作者归属范围的扩大可以提高研究结果的认可度和影响力。我们的结论是，这项研究对于学术界和出版界都具有重要意义，可以为未来的研究提供有益的启示。小分子驱动的 ERK 激活已被证明可以诱导癌细胞中的自噬和铁死亡。从大麻植物中提取的植物化学物质大麻二酚 (CBD) 对 ERK 驱动的自噬和铁死亡在胶质母细胞瘤细胞 (U87 和 U373 细胞) 中的影响在此进行了展示。CBD 对 GBM 细胞显示出显著的细胞毒性，诱导 ERK (但不是 JNK 和 p38) 的激活，并增加细胞内活性氧 (ROS) 水平。它增加了与自噬相关的蛋白质，如 LC3 II、Atg7 和 Beclin-1，并调节了铁死亡相关蛋白质如谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、SLC7A11 和 TFRC 的表达。CBD 显著增加了细胞内应激反应、ROS 和铁负荷，并降低了 GSH 水平。自噬抑制剂 (3-MA) 和铁死亡抑制剂 (Fer-1) 对 CBD 诱导的自噬/铁死亡影响不大。通过减少 ERK 的激活和 ROS 的产生，N-乙酰-半胱氨酸 (抗氧化剂) 或 PD98059 (ERK 抑制剂) 部分逆转了 CBD 诱导的自噬/铁死亡。总体而言，CBD 通过 ERK 的激活和 ROS 的产生诱导了 GBM 细胞的自噬和铁死亡。

31.对创伤样记忆的双步药物干预：从 D-环己胺和 CBD 或可乐定在雄性和雌性大鼠中的影响中得到的启示

Dual-step pharmacological intervention for traumatic-like memories: implications from D-cycloserine and cannabidiol or clonidine in male and female rats

Psychopharmacology (Berl).2024 May 1.

Luciane A Soares, Laura M M Nascimento, Francisco S Guimarães, Lucas Gazarini, Leandro J Bertoglio

目的：减轻创伤记忆的治疗方法往往面临阻力。探索安全再巩固抑制剂，即能够在短暂检索和再激活时降低记忆的情感价值的药物，作为一种有前途的药物策略。为此，基础研究应关注导致适应不良结果的厌恶记忆，并考虑性别相关差异，以增强其可移植性。

方法：在成年雌性和雄性大鼠中选择一个相对较高的训练强度，导致形成更强烈和泛化的恐惧记忆，然后研究两种临床批准的干扰其再巩固的药物是否仍然有效。

结果：我们发现通过 α_2 肾上腺素能受体激动剂可乐定或大麻二酚 (大麻植物的主要非精神类药物成分) 可以阻断抵抗再巩固。然而，在再巩固之前使用 D-环己胺丙氨酸酰胺 (D-cycloserine)，这是一种 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体复合物中甘氨酸结合位点的部分激动剂，促进了它们对再巩固的阻碍作用。在 D-cycloserine 治疗后暴露于非条件化但泛化的背景下，类似于可乐定或大麻二酚的再巩固被阻断。这表明在泛

化恐惧表达时可以伴随足够的记忆不稳定。将可乐定与大麻二酚结合使用时，D-cycloserine 没有增强记忆不稳定，效果不佳。

结论：这些发现突出了 NMDA 受体信号在记忆不稳定中的重要性，并强调了在减轻创伤样记忆方面，双重步骤的药物干预是有效的，即使是在与原始学习环境不同的背景下。

32.大麻二酚对弗里德综合症体内模型中物体识别记忆的积极影响：海马 GPR55 受体的强制性作用

Cannabidiol and positive effects on object recognition memory in an in vivo model of Fragile X Syndrome: Obligatory role of hippocampal GPR55 receptors

Pharmacol Res.2024 May;203:107176.

Antonia Manduca, Valeria Buzzelli, Alessandro Rava, Alessandro Feo, Emilia Carbone, Sara Schiavi, Barbara Peruzzi, Valentina D'Oria, Marco Pezzullo, Andrea Pasquadibisceglie, Fabio Polticelli, Vincenzo Micale, Martin Kuchar, Viviana Trezza

大麻二酚 (CBD)，是一种非精神类成分，最近被批准用于治疗常常与自闭症谱系障碍 (ASD) 相关的癫痫综合征。然而，CBD 在患有 ASD 及相关合并症的患者中的疗效和作用机制仍存在争议，特别是由于 CBD 的复杂药理学。我们使用药物、免疫组织化学和生物化学方法，研究了最近被验证的 Fmr1- Δ exon 8 自闭症谱系障碍 (ASD) 大鼠模型，该模型也是脆性 X 综合征 (FXS) 模型，这是导致孤独症的主要单基因原因。

CBD 缓解了 Fmr1- Δ exon 8 动物所展示的认知缺陷，并且在反复给药后没有产生耐受性。在 Fmr1- Δ exon 8 大鼠所展示的短期识别记忆缺陷中，阻断 CA1 海马 GPR55 受体阻止了 CBD 和脂肪酸酰胺水解酶

(FAAH) 抑制剂 URB597 的益处。因此，CBD 可能通过 CA1 海马 GPR55 受体发挥其有益作用。对接分析进一步证实了 CBD 的作用机制可能与竞争脑脂肪酸结合蛋白 (FABP) 有关，这些蛋白将花生四烯酰胺和相关生物活性脂质输送到其代谢酶 FAAH。这些发现表明，CBD 减少 FXS 大鼠模型中的认知缺陷，并对其治疗神经发育障碍的潜在作用提供了初步机制见解。

布瓦西坦

1. 癫痫药布瓦西坦的叙述性综述：药理作用及临床疗效应用于癫痫患者

Narrative Review of Brivaracetam: Preclinical Profile and Clinical Benefits in the Treatment of Patients with Epilepsy

Adv Ther. 2024 May 29.

Pavel Klein, Dimitrios Bourikas

尽管使用抗癫痫药物 (ASMs) 治疗, 仍有三分之一的患者癫痫发作无法得到控制。因此, 有必要开发新型 ASMs。布里维拉坦 (BRV) 是一种 ASM, 是在一项主要药物发现计划中开发的, 该计划旨在寻找选择性高亲和力突触囊泡蛋白 2A (SV2A) 配体, levetiracetam 是其目标分子。BRV 与 SV2A 的结合亲和力比 levetiracetam 高 15-30 倍, 具有更强的选择性。在动物模型中, BRV 具有广泛的抗癫痫活性, 具有有利的药代动力学特性, 临床相关的药物-药物相互作用较少, 并且快速渗透到大脑中。BRV 有口服和静脉注射两种制剂, 可以在目标剂量下直接使用而无需剂量调整。在三项关键的 III 期试验

(NCT00490035/NCT00464269/NCT01261325) 中证实了附加 BRV (50-200mg/天) 治疗部分性发作的有效性和安全性, 包括以前对 levetiracetam 无效的患者。在附加 BRV 的成年亚洲部分性发作患者中也证实了有效性和安全性 (NCT03083665)。在几个开放性实验

(NCT00150800/NCT00175916/NCT01339559) 中, 长期安全性和耐受性研究也证实了附加 BRV 的有效性和安全性, 疗效维持长达 14 年, 保留率很高。来自日常临床实践的证据突显了 BRV 在特定癫痫患者群体中的有效性和耐受性: 老年人 (≥ 65 岁), 儿童 (< 16 岁), 认知障碍患者, 精神疾病合并症患者, 以及特定病因 (卒中后癫痫/脑肿瘤相关癫痫/创伤性脑损伤相关癫痫) 获得性癫痫患者。在这里, 我们回顾了关键试验和来自日常临床实践最近发表的证据中 BRV 的先期概况和临床益处。

2. 耐药性癫痫患者中的布瓦西坦定量脑电图分析：一项药动学-脑电图研究

Quantitative EEG analysis of brivaracetam in drug-resistant epilepsy: A pharmaco-EEG study

Clin Neurophysiol. 2024 May 7;163:152-159.

Lorenzo Ricci, Mario Tombini, Ersilia Savastano, Patrizia Pulitano, Marta Piccioli, Marco Forti, Biagio Sancetta, Marilisa Boscarino, Flavia Narducci, Oriano Mecarelli, Massimo Ciccozzi, Vincenzo Di Lazzaro, Giovanni Assenza

目的: 评价成人药物难治性癫痫患者 (PwE) 在服用布里伐雷坦 (BRV) 治疗过程中, 相对于健康对照组 (HC), 定量脑电图 (EEG) 变化的客观评估。

方法: 我们进行了一项纵向、回顾性药物-EEG 研究, 研究对象包括 23 名 PwE 患者和 25 名健康对照者。在两年 BRV 治疗过程中, 将临床结果二分为药物反应者 (即癫痫发作频率减少超过 50%; RES) 和非反应者

(N-RES)。比较 PwE 患者和 HC 组在基线 (BRV 治疗前) 和 BRV 治疗三个月后的脑电图参数。我们使用相位锁定值 (PLV) 来研究 BRV 相关脑电图连接性的变化。

结果: BRV 治疗并未改变不同频率带功率谱密度的变化。PwE 患者所有频率带的 PLV 连接性值均低于 HC 组。在开始服用 BRV 之前, RES 组相对于 HC 组, theta 波的 PLV 连接性较低, 但在 BRV 治疗后有所增加, 从而消除了与 HC 组的显著差异。

结论: 本研究表明, BRV 不会改变 PwE 患者的脑电图功率谱, 支持其良好的神经精神副作用特征, 并导致 PwE 患者与 HC 之间的脑电图连接性差异消失。

意义: 将脑电图定量分析整合到癫痫中, 可以深入了解 ASM 的有效性、作用机制和副作用。

唑尼沙胺

1.新诊断的犬自发性癫痫症单药唑尼沙胺治疗的临床疗效和耐受性：一项前瞻性开放标签、多中心、未对照研究

Clinical efficacy and tolerability of zonisamide monotherapy in dogs with newly diagnosed idiopathic epilepsy: Prospective open-label uncontrolled multicenter trial

J Vet Intern Med.2024 May 23.

Miyoko Saito, Akinori Nomura, Daisuke Hasegawa, Naoyuki Watanabe, Keiko Uchida, Seiichi Okuno, Masahiro Nakai, Kensuke Orito

背景：奥卡西平（Zonisamide）是一种新型抗癫痫药物，用于治疗狗和猫的癫痫。然而，关于单药治疗的科学和临床信息有限。

目的：评估奥卡西平单药治疗对患有新诊断的原发性癫痫（IE）的狗的抗癫痫有效性和耐受性。

动物：研究包括 56 只新诊断为 IE 的狗主人所有狗。

方法：这是一个前瞻性多中心、开放标签、非对照研究。所有狗都是抗癫痫药物（ASM）无经验，并且在 12 周内至少有 2 次发作。狗口服给予 2.7-14.4mg/kg/日的 ZNS，每 12 小时一次，并随访≥12 周。从 12 周维持治疗期与 4-12 周治疗前期的数据用于疗效评估。整个 ZNS 给药期间的数据用于评估耐受性。

结果：我们的研究包括 56 只狗。在评估疗效的狗中，有 53 只狗；其中 40 只（76%）的癫痫发作频率减少 ≥50%，有 29 只（55%）达到无发作状态。对于 ≥50% 减少癫痫发作频率的狗中，有 90% 的狗平均 ZNS 剂量为 4.8（范围为 2.7-8.6）mg/kg/日，平均 ZNS 血浆谷浓度为 18.9（范围为 8.0-48.0）μg/mL。在 56 只狗中有 7 只狗（13%）出现轻度、暂时性的活动减少、食欲减退、呕吐、后肢无力、软便或便秘等症状。实验室检查未发现有任何相关变化。

结论和临床意义：本研究表明，奥卡西平单药治疗对患有新诊断 IE 的狗具有有效性和良好的耐受性。

2.抗癫痫药物与用于主要和次要卒中预防的直接口服抗凝药物之间的相互作用

Interactions between antiepileptic drugs and direct oral anticoagulants for primary and secondary stroke prevention
Expert Opin Drug Metab Toxicol.2024 May;20(5):359-376.

Claudia Stöllberger, Josef Finsterer, Birke Schneider

引言：直接口服抗凝药物（DOAC）是预防心房颤动（AF）和静脉血栓栓塞症指南推荐的治疗方法。由于约 10% 使用抗癫痫药物（AED）的患者也使用 DOAC，本综述旨在通过使用 PubMed 数据库，总结 DOAC 与 AED 之间药物相互作用（DDI）的数据，截止日期为 2023 年 12 月。

涵盖的领域：在 49 种 AED 中，只有 16 种已经通过病例报告或观察性研究，对 DOAC 与 DOAC 之间的 DDI 进行了研究。只有托吡酯、唑尼沙胺、普加皮胺和加巴喷丁没有增加卒中风险，而其余的 12 种 AED 在卒中和出血风险方面的结果存在矛盾。另外，还有 16 种 AED 具有药效学或药代动力学 DDI 的潜力，但目前没有关于 DOAC 的数据。对于其余的 17 种 AED，是否与 DOAC 有 DDI 尚不清楚。

专家意见：关于 AED 和 DOAC 之间的药代动力学和药效学 DDI 的知识有限，并且通常局限于体内外研究结果。由于 67% 的 AED 没有关于与 DOAC 之间 DDI 的数据，并且越来越多的患者同时使用 DOAC 和 AED，因此迫切需要对这一主题进行研究。

氨己烯酸

1. 氨己烯酸及其对映异构体的毒性差异和抗癫痫特性

Differential toxic and antiepileptic features of Vigabatrin raceme and its enantiomers

Brain Res.2024 May 14:1838:148991.

Song-Lin Xu, Min Fan, Meng-Die Ma, Qiang Zheng, Peng-Quan Chen, Ya-Dong Wei, Hui-Min Sun, Huai-Zhi Sun, Jin-Fang Ge

背景：本研究旨在调查 Vigabatrin (VGB) 及其对映体 S-VGB 和 R-VGB 在药理学和毒理学方面的潜在差异。研究人员关注的是这些化合物在鼠模型中的毒性效应和抗癫痫活性。

方法：通过腹腔注射 kainic acid 建立癫痫大鼠模型，观察 VGB、S-VGB 和 R-VGB 的抗癫痫活性，重点关注癫痫大鼠的惊厥潜伏期改善、惊厥频率、感觉、运动、学习和记忆缺陷，以及与突触可塑性相关的关键分子在海马中的表达以及 Wnt/ β -catenin/GSK 3 β 信号通路。进行急性毒性试验并计算 LD50，同时评估 S-VGB 对癫痫大鼠的视网膜损伤。

结果：结果表明，与 VGB 对映体相比，S-VGB 具有更强的抗癫痫和神经保护作用，并且具有较低的毒性。这些发现表明，S-VGB 和 VGB 可能通过 Wnt/ β -catenin/GSK 3 β 信号通路来调节与癫痫相关的神经元损伤、胶质细胞激活和突触可塑性。该研究为 VGB 对映体的潜在差异效应提供了有价值的见解，突显了 S-VGB 作为具有减少副作用的抗癫痫药物的潜力。

结论：与 VGB 和 R-VGB 相比，S-VGB 的抗癫痫效果最高，毒性最低。

2. 阐明氨己烯酸的细胞遗传毒性及其在体内计算机辅助 DNA 相互作用潜在风险。

Elucidation of the cytogenotoxic potential of vigabatrin and its in silico computer-assisted DNA interaction

Drug Chem Toxicol.2024 May;47(3):314-321.

İbrahim Halil Kenger, Hamit Yıldız, Mehmet Tahir Hüsnet, Lale DÖNBak, Ahmet Kayraldız

vigabatrin (VGB) 是一种 γ -氨基丁酸能 (GABA-ergic) 抗癫痫药物，是用于治疗婴儿痉挛症的两种批准药物之一。本研究旨在阐明关于 VGB 毒性作用的矛盾数据，并获得关于其在人类淋巴细胞中可能引起的遗传毒性作用的详细信息。为此，进行了染色体畸变 (CA)、姐妹染色体交换 (SCE)、微核 (MN) 试验和彗星实验，以确定 VGB 可能的基因毒性和细胞毒作用。此外，通过分子对接方法计算了 VGB 与 DNA 的结合能水平。VGB 的最高浓度 (80 μ g/ml) 在 24 和 48 小时的处理后，与对照组相比，明显增加了 SCE、CA、MN 和微核双核细胞 (BNMN) 频率。在尾部密度和尾长参数中，与对照组相比，剂量依赖性的增加被发现具有统计学意义上的显著性。在 48 小时处理中，使用 VGB 的浓度为 40 和 80 μ g/ml 导致 CA/细胞和 AC 百分比出现剂量依赖性增加，而 MI 和 NDI 仅在最高浓度 (80 μ g/ml) 时显著下降。在彗星实验中，头部密

度、尾部密度和尾长参数的剂量依赖性增加与对照组相比具有统计学意义上的显著性。此外，计算机辅助分子对接分析表明，VGB 与 B 型 DNA 相互作用接近阈值结合能量。最低的自由结合能量 (ΔG 结合) 为 -5.13 kcal/mol。总之，综合考虑所有结果，确定 VGB 具有体外遗传毒性作用，并在计算机上与 DNA 结合，具有显著的自由结合能量。

拉考酰胺

1.拉考酰胺缓释胶囊与拉考酰胺即时释放片剂具有生物等效性：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 May;202:107350.

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

目的：评估拉考酰胺缓释（XR）胶囊和速释（IR）片剂的生物等效性，并回答关于拉考酰胺 XR 实际应用的真实世界临床问题。

方法：一项开放性、随机、两药对照、双序列口服生物利用度研究用于评估两种拉考酰胺制剂的生物等效性。受试者以 1: 1 的比例随机分配到接受拉考酰胺 XR 胶囊（400mg，每日一次）或 IR 片剂（200mg，每日两次）的序列中，每个序列在 7 天的期间内进行。主要观察指标是稳态时拉考酰胺浓度-时间曲线下面积（ $AUC_{0-\tau,ss}$ ）的稳态几何均数比（GLSMs）的 90%置信区间（CI）。次要观察指标是稳态时的最大浓度（ $C_{max,ss}$ ）和最小浓度（ $C_{min,ss}$ ）。当生物等效性的 90%CI 在 80%-125%之间时，则认为等效。不良事件（AEs）和其他安全结果也进行了评估。还进行了药代动力学模拟，包括对 XR 和 IR 制剂的依从性和部分依从性模拟，以模拟拉考酰胺 XR 的临床使用。

结果：共有 35 名健康成年男性参加了生物等效性研究。经过 7 天的研究药物后，XR 和 IR 制剂的平均 $AUC_{0-\tau,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 和 $C_{min,ss}$ 值相似；所有 GLSM 的 90%CI 均在 80%-125%之间。AEs 是轻微的，没有观察到严重 AEs 或其他临床相关安全发现。药代动力学模拟表明，部分依从性对制剂的影响相似；而切换制剂的最佳策略是在早晨服用拉考酰胺 IR 剂量，然后服用晚上拉考酰胺 XR 剂量，因为这样可以获得最一致的拉考酰胺血药浓度。

结论：单日一次拉考酰胺 XR 胶囊与每日两次拉考酰胺 IR 片剂具有生物等效性。药代动力学模拟表明，拉考酰胺 XR 和 IR 制剂在依从性方面具有相似的效果，虽然单日一次使用拉考酰胺 XR 可能具有临床优势，并且可以轻松切换制剂。这些结果支持使用拉考酰胺 XR 胶囊作为每日一次替代品来代替拉考酰胺 IR 片剂。

2.拉考酰胺通过改善海绵体神经病损导致的病理变化，缓解大鼠模型双侧海绵体神经损伤引起的勃起功能障碍。

Lacosamide alleviates bilateral cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction in the rat model by ameliorating pathological changes in the corpus cavernosum

Int J Impot Res.2024 May;36(3):283-290.

Liangyu Yao, Rong Cong, Xuan Zhou, Xiang Zhou, Chengjian Ji, Xiyi Wei, Xianghu Meng, Ninghong Song

双侧海绵窦损伤相关勃起功能障碍 (BCNI-ED) 对 5 型磷酸二酯酶抑制剂的疗效有限。此外, 加巴喷丁 (LCM) 可缓解外周神经病。为探讨 LCM 是否可改善 BCNI 后勃起反应, 我们随机将 30 只年轻 Sprague-Dawley 大鼠分为三组 (每组 10 只), 即假手术组、用 0.9% 生理盐水处理的 (BCNI+0.9%NS) 组和 LCM 处理的 BCNI 组 (BCNI+LCM)。LCM 以 90mg/kg/天的剂量连续 7 天腹腔注射。通过测量海绵体内压峰值与动脉压平均值之比评估勃起功能, 并取组织进行透射电镜、免疫荧光、Masson 染色、TUNEL 染色和 Western blot 分析。与假手术组相比, BCNI+0.9%NS 组 ICP/MAP 比值降低 (0.93 ± 0.04 vs 0.44 ± 0.05 , $P < 0.0001$)。BCNI+0.9%NS 组 TUNEL 阳性细胞比例增加 (0.04 ± 0.01 vs 0.87 ± 0.03 , $P < 0.0001$), 与假手术组相比, 海绵体内平滑肌/胶原比例降低 (0.44 ± 0.01 vs 0.33 ± 0.01 , $P < 0.01$)。LCM 治疗显著恢复了 ICP/MAP 比值 ($P < 0.05$), 并降低了 BCNI 组海绵体内 TUNEL 阳性细胞的比例 ($P < 0.05$)。与 BCNI+0.9%NS 组相比, BCNI+LCM 组的平滑肌/胶原比例增加 ($P < 0.01$), α -SMA 表达增加 ($P < 0.05$), 表明纤维化得到缓解。在 BCNI+LCM 组中, 包括 Bax/Bcl-2 和 Caspase-3 在内的凋亡标记物显著低于 BCNI+NS 组 ($P < 0.05$)。LCM 治疗部分上调了海绵体内组织中 vWF 和 eNOS 的表达 ($P < 0.05$)。在主要盆腔神经节中观察到 S100 β 和 nNOS 表达增加。总之, LCM 可通过抑制海绵体内凋亡和纤维化、保护海绵体神经来恢复 BCNI-ED 大鼠模型中的勃起功能。

吡仑帕奈

1.使用口服洋托兰尼悬浮液治疗难治性和超难治性癫痫持续状态。

Use of perampanel oral suspension for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus

Epilepsy Behav.2024 May 17:156:109826.

G Bruschi, L Pellegrino, A L Bisogno, F Ferreri, B Kassabian, D Seppi, S Favaretto, M Corbetta, F Dainese

引言：癫痫持续状态（SE）是一种与严重致残和死亡风险相关的医疗急症。SE 的治疗需要分步进行，关于难治性癫痫持续状态（RSE/SRSE）的理想抗癫痫药物（ASMs）的数据有限。吡仑帕奈（PER）是一种 AMPA 受体拮抗剂，已在动物模型中显示出希望，但在人类中的数据仍然有限。本研究旨在评估 PER 在 RSE 和 SRSE 患者中的最佳剂量和安全性。

材料和方法：我们回顾性分析了 17 名接受 PER 治疗的成人 RSE（1 名）或 SRSE（16 名）患者的数据。收集了包括 EEG 模式在内的患者人口和社会医学数据、ASMs 使用情况、PER 剂量和血浆浓度等。对于接受 24mg PER 负荷剂量（全剂量组）的患者，应用以下治疗方案：48 小时后每天服用 24mg，随后每天服用 16mg。PER 对患者的反应性是根据 EEG 从高到低或从低到无癫痫样活动的改善情况来评估的。安全性通过监测肝肾功能进行评价。

结果：观察到的反应率为 58.82%，全剂量组（81.82%）与低剂量组（16.67%）之间的反应率有显著差异（ p 值=0.004；OR=0.044，95%CI=0.003-0.621， p =0.021）。没有其他临床因素显著影响治疗反应。大多数患者（70.59%）的肝功能出现升高，但自行下降。

讨论：我们的研究结果表明，与低于 24mg 的 PER 剂量相比，24mg 的 PER 剂量在管理 RSE 和 SRSE 方面可能更有效，这可能是由于药物动力学因素。

醋酸艾司利卡西平

1.评估醋酸奥卡西平在 GASH/Sal 模型癫痫大鼠模型中减少听觉诱发癫痫发作的有效性。

Assessing the Effectiveness of Eslicarbazepine Acetate in Reducing Audiogenic Reflex Seizures in the GASH/Sal Model of Epilepsy

Biomedicines.2024 May 18;12(5):1121.

Jaime Gonçalves-Sánchez, Thomas Ramírez-Santos, Dolores E López, Jesús M Gonçalves-Estella, Consuelo Sancho

醋酸加巴喷丁酯 (ESL) 是一种第三代抗癫痫药物, 适用于成人新诊断的癫痫作为单一治疗药物, 以及作为部分发作的辅助治疗药物。我们的目的是评估 ESL 急性和重复给药对抗反射性遗传性豚鼠癫痫发作的有效性和安全性。动物通过腹腔注射给予 ESL, 急性研究应用剂量为 100、150 和 200mg/kg, 而为期 14 天的亚慢性研究选择每日剂量为 100mg/kg。在这两项研究中, 都使用神经生态学方法评估了治疗的抗惊厥作用。为了评估治疗的安全性, 进行了行为测试, 获得了血液生化和肝功能检查数据, 并监测了体重。此外, 在急性给予剂量为 200mg/kg 后, 测量了血液中 ESL 的水平。ESL 治疗导致发作严重程度降低。在选定的剂量之间或急性与重复给药之间没有检测到具有统计学意义的差异。总之, 腹腔注射给予 ESL 是安全的, 在 GASH/Sal 中表现出抗惊厥作用。

丙戊酸

1. 戊二酸 P-氧化过程中的种族因素

Ethnic Aspects of Valproic Acid P-Oxidation

Biomedicines.2024 May 8;12(5):1036.

Natalia A Shnayder, Violetta V Grechkina, Vera V Trefilova, Mikhail Ya Kissin, Ekaterina A Narodova, Marina M Petrova, Mustafa Al-Zamil, Natalia P Garganeeva, Regina F Nasyrova

在神经科和精神病学实践中广泛使用的精神药物的使用安全性是个性化医学中一个紧迫的问题。本叙述性综述表明，不同种族群体中肝功能低下的基因编码关键异构酶的基因单核苷酸变异（非功能单核苷酸变异）的等位基因频率存在差异，这些变异在肝脏中是戊二酸戊二酸氧化代谢的关键异构酶。通过优先考虑纳入特定人群（国家）中最常见的风险等位基因特征，可以增加用于预测戊二酸戊二酸氧化代谢速率的遗传药理学检测套件的敏感性和特异性。

2. 丙戊酸导致依赖于 P19 细胞分化状态的氧化还原调节的翻译后蛋白质修饰

Valproic Acid Causes Redox-Regulated Post-Translational Protein Modifications That Are Dependent upon P19 Cellular Differentiation States

Antioxidants (Basel). 2024 May 1;13(5):560.

Ted B Piorczynski, Joubert Calixto, Haley C Henry, Kelli England, Susannah Cowley, Jackson M Hansen, Jonathon T Hill, Jason M Hansen

丙戊酸（VPA）是一种常见的抗癫痫药物，已知具有神经发育毒性。尽管 VPA 毒性的确切机制尚不清楚，但最近的研究发现表明，VPA 会破坏未分化的细胞的氧化还原信号传导，但对完全分化的神经元影响甚微。氧化还原失衡通常会改变氧化后的蛋白质翻译修饰，如果攻击发育关键蛋白，可能会影响胚胎发育。我们假设 VPA 会导致依赖于细胞分化状态的氧化还原敏感的蛋白质翻译后修饰。将未分化的 P19 细胞和 P19 细胞衍生神经元单独或预先使用 D3T 处理，D3T 是一种核因子 E2 相关因子 2（NRF2）抗氧化途径的诱导剂，可防止未分化细胞中 VPA 暴露的影响。综上所述，我们的发现支持未分化细胞中 VPA 诱导的氧化还原敏感的蛋白质翻译后修饰是 VPA 诱导的发育毒性机制之一，并提议激活 NRF2 作为一种保护正常神经发生的方法。

3. 产前暴露于丙戊酸的各种使用适应症

Prenatal Exposure to Valproic Acid Across Various Indications for Use

JAMA Netw Open. 2024 May 1;7(5):e2412680.

Nicole E Smolinski, Amir Sarayani, Thuy N Thai, Sebastian Jugl, Celeste L Y Ewig, Almut G Winterstein

意义：使用丙戊酸的致畸性结果对育龄人群构成了实质性的关注。世界各地的监管机构都加强了警告或实施了风险最小化计划，以减少妊娠期间的暴露。

目的：确定在使用丙戊酸的同时使用避孕药进行避孕时，不同适应症的妊娠率。

设计、设置和参与者：这项回顾性队列研究利用 Merative 市场扫描商业索赔数据库从 2005 年 1 月 1 日到 2020 年 12 月 31 日的数据，以确定年龄在 12 至 44 岁之间开始使用丙戊酸的女性患者，她们在开始治疗前有连续 6 个月保险参保，并在治疗结束后有连续 9 个月的保险参保。一个治疗疗程包括连续处方填充，这些填充发生在上次发放的药品供应结束后的 7 天内。数据在 2023 年 3 月 1 日至 9 月 10 日期间进行分析。

材料和方法：根据治疗前诊断的推断适应症将治疗疗程分类，包括癫痫、偏头痛或头痛、情绪障碍以及未知或非标用途。计算妊娠发生率比值 (IRR)，并校正年龄和日历年。在治疗期间使用的避孕药 (处方避孕药、宫内节育器和植入物) 进行了检查。

结果：该队列包括 69390 名女性的 165772 个丙戊酸治疗疗程 (平均[SD]年龄为 29.8[10.0]岁)。情绪障碍 (42.5%) 是最常见的适应症，其次是偏头痛或头痛 (20.1%)，癫痫的作用较小 (14.9%)。在使用丙戊酸期间的妊娠发生率没有变化，在 2005 年的发生率为每 100 人年 1.74 (95%CI, 1.14-2.53)，在 2019 年的发生率为每 100 人年 1.90 (95%CI, 1.16-3.12)。与癫痫相比，情绪障碍和偏头痛的妊娠率分别为 2.16 (95%CI, 1.93-2.42) (比值比, IRR) 和 2.01 (95%CI, 1.92-2.09) (比值比)。在治疗疗程中同时使用避孕药的很少 (37012 个[22.3%])，口服制剂最常见 (27069 个[73.1%])。

结论：对于使用丙戊酸的这个育龄患者队列研究显示，尽管美国食品和药物管理局加强了安全沟通，但丙戊酸使用期间的妊娠率并没有下降，避孕药的使用率仍然很低。偏头痛和情绪障碍患者使用丙戊酸的比例最大，并且妊娠率最高，而癫痫患者的妊娠率最低。这些发现表明需要加强努力减少妊娠期间暴露于丙戊酸的风险，特别是对于在使用丙戊酸期间的风险大于益处的适应症。

4. 广西壮族和汉族精神分裂症患者 CYP2C19 基因多态性的评估及其与丙戊酸血药浓度关系的探讨

Evaluation of CYP2C19 Genetic Variant and Its Lack of Association with Valproic Acid Plasma Concentrations Among Zhuang and Han Schizophrenia Patients in Guangxi

Pharmgenomics Pers Med. 2024 May 14:17:225-236.

Jun Mei Teng, Shuiqing Qin, Danyu Lu, Yefa Gu, Shi Jie Tang, Qiong Yan, Jiawei Yao, Chao Zhang

目的：调查广西壮族和汉族精神分裂症患者中 CYP2C19 基因型分布和等位基因频率，检查 CYP2C19 基因变异与精神分裂症患者标准化的丙戊酸 (VPA) 血浆水平之间的相关性，并评估年龄、性别和体重指数 (BMI) 对标准化 VPA 血浆浓度的效应。

材料与方法：2022年2月至12月期间，对接受VPA治疗的192名壮族和汉族精神分裂症患者进行了研究。使用均相酶免疫测定法测定VPA的血浆浓度，并通过q-PCR检测CYP2C19*1、*2和*3位点。通过chi-square测试比较了南宁的壮族和汉族组之间的CYP2C19基因型分布，并将其与其他民族进行了对比。非参数检验分析了VPA的变化，通过多元逐步回归分析识别关键因素。

结果：研究确定了CYP2C19*2和*3位点的5种基因型，在两个队列中均未发现*3/*3基因型。广西壮族和汉族的CYP2C19分布与回族和哈萨克族相似，但存在显著差异。在192名受试者中，代谢类型和年龄为18-60岁之间的VPA血浆水平保持一致，但性别之间存在显著差异。多元分析显示性别和BMI是影响精神分裂症患者标准化VPA血浆浓度的关键因素，掩盖了CYP2C19基因型和年龄的影响。结论：在广西，CYP2C19基因变异在壮族和汉族精神分裂症患者中的等位基因和代谢分布具有统计学上的无显著差异。性别和BMI可以影响精神分裂症患者的标准化VPA血浆浓度。然而，就我们研究队列而言，CYP2C19基因型和年龄不是标准化VPA血浆水平的主要决定因素。

5.外周LPS暴露的幼鼠能够抵消妊娠期VPA对成年社交行为的影响，从而削弱雌性个体的恢复能力

Juvenile peripheral LPS exposure overrides female resilience to prenatal VPA effects on adult sociability in mice
Sci Rep. 2024 May 19;14(1):11435.

Araceli Seiffe, Nadia Kazlauskas, Marcos Campolongo, Amaicha Mara Depino

自闭症谱系障碍（ASD）存在性别偏倚，男孩比女孩更易受影响。同样，在由妊娠期戊二酸（VPA）暴露诱导的小鼠模型中，雄性通常表现出社交能力下降，而雌性受影响较小。尽管雄性和雌性小鼠在神经炎症参数方面都表现出VPA的影响，但这些影响具有性别特异性。值得注意的是，在妊娠期接触VPA的雌性小鼠在青春期期间显示增加的巨噬细胞和星形胶质细胞密度。我们假设这些不同的神经炎症模式有助于雌性小鼠对VPA的抵抗力。为了验证这一假设，我们使用腹腔内细菌脂多糖（LPS）治疗幼龄动物，该治疗可诱发大脑神经炎症。我们评估了妊娠期接触VPA的雌性小鼠在成年期中LPS诱导的炎症对社交能力和神经炎症的影响。结果表明，VPA-LPS雌性小鼠在成年后表现出社交障碍，这打破了VPA-生理盐水对照组中观察到的抵抗力。重复行为和焦虑水平不受任何治疗的影响。我们还评估了社交障碍是否伴随着对小脑和海马中的神经炎症的加剧。令人惊讶的是，我们观察到VPA-LPS动物的小脑中的星形胶质细胞和巨噬细胞密度减少。这些发现揭示了妊娠期损伤、幼龄炎症刺激和性别特异性脆弱性之间在ASD相关社交障碍中的复杂相互作用，为ASD提供了潜在的治疗干预措施。

6.丙戊酸与多替拉韦药物相互作用的管理-一项病例研究

Management of the Drug-Drug Interactions Between Valproic Acid and Dolutegravir-A Case Study

Ther Drug Monit. 2024 May 14.

Dario Cattaneo, Andrea Giacomelli, Nunziata Calvagna, Igor Bonini, Anna Lisa Ridolfo 1, Cristina Gervasoni

目的：初步证据表明，丙戊酸与多替拉韦同时使用可以减少其暴露量，但临床影响有限。在此，我们报告一位患有 HIV 的男性，在开始丙戊酸治疗后几周，通过药物监测发现多替拉韦血浆浓度大幅下降。在此期间，药剂师建议补充镁以改善失眠症状。

病例报告：一名 62 岁的 HIV 感染者正在接受抗逆转录病毒治疗，使用多替拉韦和拉米夫定，最近添加了丙戊酸和氯硝西洋以及舍曲林来治疗严重的睡眠障碍。与前一次门诊就诊时相比，观察到多替拉韦血浆浓度的减少幅度为 84%（从 418ng/mL 降至 2714ng/mL），接近最低有效药物浓度（300ng/mL）。考虑到这一点，我们强烈不建议使用镁。结论：我们相信我们的发现有助于传染病医生更好地理解在日常管理 HIV 感染者过程中遇到的临床问题，以及药物监测如何在这方面发挥作用。这个病例也突出了为优化 HIV 感染者多重用药管理提供多学科服务的重要性。

7.综合蛋白质组学和基因组学分析，以鉴定双相障碍患者丙戊酸盐反应的预测生物标记物： 一项为期 6 个月的随访研究

Integrated proteomic and genomic analysis to identify predictive biomarkers for valproate response in bipolar disorder: a 6-month follow-up study

Int J Bipolar Disord.2024 May 17;12(1):19.

Hyunju Lee, Dohyun Han, Kyung Sue Hong, Kyooseob Ha, Hyeyoon Kim, Eun Young Cho, Woojae Myung, Sang Jin Rhee, Jayoun Kim, Tae Hyon Ha, Kang Eun Lee, Hye Won Jung, Yejin Lee, Dongbin Lee, Hyeona Yu, Daseul Lee, Yun Seong Park, Yong Min Ahn, Ji Hyun Baek, Se Hyun Kim

背景：已经进行了一些遗传研究来阐明双相情感障碍（BD）中遗传和药物反应之间的复杂相互作用。然而，有关与戊巴比妥特相关的生物标记物的研究明显有限，只有少数研究在戊巴比妥治疗反应方面对蛋白质组学和基因组学因素进行了综合研究。因此，本研究旨在鉴定戊巴比妥治疗对 BD 的治疗反应的生物标记物。

方法：在缓解期的 BD 患者仅在基线时进行评估，而那些经历急性情绪发作的患者则在三个点进行评估（基线、 8 ± 2 周和 6 ± 1 个月）。使用 Alda 量表测量戊巴比妥治疗的反应，将得分 Alda A 评分 ≥ 5 的个体分类为急性戊巴比妥反应者（急性-VPAR）组。本研究分析了来自外周血样品的 158 个肽（92 种蛋白质），使用多重反应监测质谱法，并使用韩国芯片对蛋白质组学结果指导的候选基因关联分析进行了基因关联分析，其中包含 1,627 个单核苷酸变异（SNVs）。

结果：37 个肽（27 种蛋白质）的标记物表现出时间上调，可能与其对戊巴比妥治疗的反应有关。共有 22 个基因中的 58 个 SNVs 和 16 个基因中的 37 个 SNVs 与 Alda A 连续评分和急性-VPAR 组呈名义上的显著关联。没有 SNVs 达到全基因组显著阈值；然而，与戊巴比妥治疗反应有关的分泌型磷酸蛋白 2 基因中的三个 SNVs（rs115788299、rs11563197 和 rs117669164）达到基于基因的调整后的显著阈值。显著标记物与

双相情感障碍的病理生理过程有关，包括免疫反应、急性期反应和凝血级联。这些结果表明戊巴比妥有效抑制与疾病进展相关的机制。

结论：本研究中鉴定的标记物可能是戊巴比妥治疗反应相关潜在机制的有价值的指标。

8.癸酸对丙戊酸诱导的自闭症模型中行为和生化改变的保护作用评估

Evaluation of the protective effect of capric acid on behavioral and biochemical alterations in valproic acid-induced model of autism

Neurochem Int.2024 May 13:177:105767.

Nikhila Shekhar, Ajit Kumar Thakur

目的：本研究旨在确定己酸对丙戊酸诱导的自闭症模型的保护作用。

方法：在实验中，通过单剂量戊巴比妥钠（600mg/kg，腹腔注射）诱导的疾病模型，观察 CA 的效果。该模型通过幼犬发育障碍来确诊自闭症症状。进行评估焦虑、抑郁、刻板和重复行为的试验，社交互动、学习和记忆以及其他混淆变量。随后分析选定的大脑区域的氧化应激参数、促炎细胞因子水平和线粒体复合物活性。

结果：戊巴比妥钠成功地导致类似自闭症的的症状，并表现出社交行为、学习与记忆、焦虑和抑郁的损害。发现戊巴比妥钠在海马体、前额叶皮质和脑桥中产生氧化应激和神经炎症。己酸治疗对变化产生积极影响，以 400mg/kg 口服最明显，通过改善行为和生化变化来改善变化。

结论：本研究得出结论，己酸可能通过显著调节神经行为参数、氧化应激、线粒体功能和炎症标志物来治疗和管理自闭症。

9.多奈哌齐和槲皮素减轻丙戊酸导致的睾丸氧化应激、炎症和凋亡作用，

AMPK/SIRT1/PGC-1 α 和 p38-MAPK/NF- κ B/IL-1 β 信号级联对此至关重要

Donepezil and quercetin alleviate valproate-induced testicular oxidative stress, inflammation and apoptosis: Imperative roles of AMPK/SIRT1/ PGC-1 α and p38-MAPK/NF- κ B/ IL-1 β signaling cascades

Int Immunopharmacol.2024 May 13:134:112240.

Sally E Abu-Risha, Samia S Sokar, Kawthar E Elzorkany³, Alaa E Elsis

越来越多的证据显示，丙戊酸（VPA）在临床环境中引起的睾丸损伤令人担忧，尤其是长期或高剂量使用 VPA 的男性。多奈哌齐（DON）和槲皮素（QUE）具有有希望的抗氧化、抗炎和抗凋亡作用。因此，本研究旨在确定 DON、QUE 及其组合是否可以缓解 VPA 诱导的睾丸毒性，并揭示其保护作用的机制。本研究中，雄性白化大鼠被随机分为六组，每组体重相等：对照组、VPA（500mg/kg，腹腔注射，连续 14 天）、DON（3 和 5mg/kg）、QUE（50mg/kg）、DON 3+QUE 组合组。DON 和 QUE 在 VPA 给药前

连续口服给药 7 天，然后与 VPA 一起连续给药 14 天。VPA 给药破坏了睾丸功能，改变了睾丸结构、超微结构，减少了精子数量、活力和血清睾酮水平。此外，VPA 还引发了氧化损伤、炎症和凋亡过程，并抑制了 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号传导级联。预先使用 DON、QUE 及其组合显著缓解了 VPA 引起的组织学和超微结构损伤，并增加了血清睾酮水平、精子数量和活力。它们还通过降低睾丸 MDA 含量和增加 SOD 活性来抑制氧化应激。此外，它们通过抑制 IL-1 β 水平、NF- κ B 和 p38-MAPK 表达来减少炎症反应，并通过抑制 caspase-3 和增加 Bcl-2 表达来抑制凋亡。这些新颖的保护作用是通过上调 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号传导级联来实现的。总之，这些发现表明，DON、QUE 及其组合对 VPA 诱导的睾丸毒性具有强大的保护作用。

10.成年和儿科住院精神科患者丙戊酸稳态血清水平的预测因素：比较分析

Predictors of valproic acid steady-state serum levels in adult and pediatric psychiatric inpatients: a comparative analysis

Psychopharmacology (Berl).2024 May 11.

Matan Avrahami, Timur Liwinski, Zafrir Eckstein, Miriam Peskin, Polina Perlman, Jan Sarlon, Undine E Lang, Daniela Amital, Abraham Weizman

背景：丙戊酸盐（VPA）常作为严重精神疾病的二线情绪稳定剂或增补剂。然而，针对精神疾病患者的群体药动学研究有限，VPA 精确应用的临床预测因素尚未明确。

研究目的：识别儿科/青少年和成年精神科住院患者的 VPA 稳态血清水平的预测因素。

方法：我们分析了从 2015 年至 2021 年记录的 634 名患者和 1,068 个稳态治疗药物监测数据点的数据。稳态 VPA 水平是在每次住院期间减量后获得的。电子病历记录用于筛选常规临床参数和合并用药。使用广义加性混合模型来识别独立预测因素。

结果：大多数 TDM 涉及精神分裂症（29.2%）和偏执型精神分裂症（17.3%）等精神疾病患者。联合用药很常见，最常见的组合是 VPA + 喹西泮和 VPA + 普洛米嗪。年龄与 VPA 水平显著相关，儿科/青少年患者（< 18 岁）在考虑 BMI 时显示出较高的剂量调整血清 VPA 水平（ $\beta = 7.6 \pm 2.34$, $p < 0.001$ ）。女性调整后的 VPA 血清水平高于男性（ $\beta = 5.08 \pm 1.62$, $p < 0.001$ ）。VPA 的制剂（速释片与缓释片）与 VPA 水平无关联。与地西泮合用表现出剂量依赖性降低 VPA 水平（ $F = 15.7$, $p < 0.001$ ），提示潜在的药物相互作用。

结论：本研究强调了针对精神疾病患者的 VPA 特定群体药动学数据的实用性。年龄、性别和与地西泮合用被确定为 VPA 水平的预测因素。需要进一步研究以建立其他预测因素并优化精神疾病患者的 VPA 精确应用。

11.戊巴比妥钠治疗引起的可逆性中央呼吸暂停：病例报告

Reversible central respiratory events induced by valproic acid treatment: A case report

SAGE Open Med Case Rep.2024 May 6:12:2050313X241248386.

Chirine Moussa, Nour Mahmoud, Houda Rouis, Amel Khattab, Ibtihel Khouaja, Leila Bayahi, Ines Zendah, Sonia Maâlej

丙戊酸在抗癫痫治疗中占据重要地位。使用丙戊酸等抗癫痫药物与睡眠结构紊乱有关。尽管相关研究较少，但有一部分研究指出，丙戊酸使用可能引起睡眠呼吸暂停综合症，作为丙戊酸的不良反应之一。在此背景下，我们报告一个病例，一名 76 岁的男性，既往有高血压、心房颤动和阻塞性睡眠呼吸暂停综合症病史，自 2020 年以来一直在接受持续气道正压治疗。在开始使用丙戊酸治疗血管性癫痫后，该患者的阻塞性睡眠呼吸暂停转变为中枢性睡眠呼吸暂停。这个病例表明，在丙戊酸治疗中，需要提高对睡眠模式的多方面影响的认识。

12.Diosgenin 对大鼠戊巴比妥酸自闭症模型神经保护作用的研究

The neuroprotective effect of Diosgenin in the rat Valproic acid model of autism

Brain Res.2024 May 3:1838:148963.

Mohammad Reza Naghdi, Reza Ahadi, Ali Motamed Nezhad, Faeze Sadat Ahmadi Tabatabaei, Mansoureh Soleimani, Razieh Hajisoltani

背景和目的：自闭症谱系障碍（ASD）是一种神经发育障碍，具有两种核心行为症状：限制/重复行为和社交-沟通缺陷。由于其未知的病因，ASD 的潜在治疗方法难以确定。戊巴比妥（VPA）是一种抗癫痫药物，具有妊娠期间对人类的致畸作用，在啮齿动物中也有类似的效果。在妊娠第 12.5 天，对怀孕的 Wister 雌性大鼠进行单次腹腔注射 VPA（600mg/kg, i.p.）。从出生后第 23 天开始，对雄性后代给予口服 Dios（40mg/kg, p.o.）或羧甲基纤维素（5mg/kg, p.o.）30 天。在出生后第 52 天进行行为测试。此外，从出生后第 60 天开始进行氧化应激标记物的生化评估。进一步对前额组织进行神经元染色和免疫荧光组织学评估。

方法：妊娠 Wister 雌性大鼠在妊娠第 12.5 天给予单次腹腔注射 VPA（600mg/kg, i.p.）。雄性后代从出生后第 23 天开始给予口服 Dios（40mg/kg, p.o.）或羧甲基纤维素（5mg/kg, p.o.）30 天。出生后第 52 天进行行为测试。此外，从出生后第 60 天开始进行氧化应激的生化评估。对前额组织进行神经元计数和免疫荧光染色以评估 ERK 信号通路。

结果：VPA 处理的大鼠在强迫架（EPM）中表现出增加的焦虑样行为。他们在嵌镶埋藏测试（MBT）和自舔测试中表现出重复和梳理行为。在新型物体识别测试（NOR）中，他们减少了社交互动并难以检测新物体。此外，VPA 处理的大鼠表现出较高的氧化应激丙二醛（MDA）水平以及较低的 GPX、TAC 和超氧化物歧化酶（SOD）水平。此外，前额皮质中的神经元数量减少，ERK 信号通路过度激活。另一方面，Dios 治疗恢复了行为后果、降低了氧化应激、神经元的死亡并恢复了前额皮质中过度激活的 ERK1/2 信号通路。

结论：Dios 通过长期治疗可恢复由妊娠期 VPA 暴露引起的行为、生化异常和组织学异常。

托吡酯

1.在体重管理临床环境中，青少年肥胖患者服用托吡酯联合生活方式改变的临床疗效及反应预测因素

Clinical effectiveness and predictors of response to topiramate plus lifestyle modification in youth with obesity seen in a weight management clinical setting

Front Endocrinol (Lausanne).2024 May 10:15:1369270.

Eric M Bomberg, Justin Clark, Kyle D Rudser, Amy C Gross, Aaron S Kelly, Claudia K Fox

引言：肥胖症影响着大约 20% 的美国青少年。抗肥胖药物（AOM）是肥胖症治疗的有效辅助手段，而托吡酯（topiramate）在儿科体重管理诊所中常被用于治疗肥胖症。为了确定“真实世界”中 AOM 的有效性，以及考虑到个性化治疗方法的趋势，预测更好的或更差的反应特征变得尤为重要。因此，我们试图描述托吡酯加生活方式改变的临床有效性，并确定是否基线表型特征与更好的或更差的反应有关。

方法：我们在美国学术为基础的体重管理诊所中对 282 名青少年（<18 岁）进行了回顾性队列研究（2012-2020 年）。通过回顾电子健康记录和门诊调查数据，确定了基线特征（如身体质量指数（BMI）、肝功能测试、与饮食相关的行为）和结果（即 BMI 的第 95 百分位数（BMIp95）、BMI、BMI 变化百分比、体重）。

结果：在接受了托吡酯加生活方式改变治疗的青少年中（平均基线年龄为 12.7 岁，BMIp95 为 144%），BMIp95 和 BMI 在每个时间点都有显著下降（1.5 个月、3 个月、6 个月和 12 个月时的 BMIp95 下降分别为 -2.2、-3.9、-6.6 和 -9.3 个百分点；BMI 下降分别为 -1.2%、-1.9%、-3.2% 和 -3.4%；所有 p 值均 <0.01）。考虑到多重比较，没有基线特征在任何时间点上显著预测反应。

结论：我们在体重管理临床环境中发现托吡酯加生活方式改变可以降低 BMIp95 和 BMI，并且没有评估的基线特征与反应有关。鉴于本研究观察性研究的性质，这些结果应视为初步结果，需要进行前瞻性研究以进一步了解临床有效性，并确定和证实反应的潜在预测因素。

2.使用芬特明/托吡酯溶解尿酸结石的难治性尿路结石病例报告

Refractory uric acid nephrolithiasis dissolution using phentermine/topiramate: A case report

Urol Case Rep.2024 Apr 29:54:102748.

Logan Buchanan, Benjamin Canales, Akira Yamamoto

尿酸是少数可利用口服碱化疗法溶解的肾结石矿物质之一，如使用柠檬酸钾进行碱化治疗。我们报告一例肥胖女性，其顽固性尿酸结石经用减肥药苯丙醇胺/托吡康（Qsymia）治疗而消除，该药是一种代谢刺激剂和碳酸酐酶抑制剂。同时提供了溶解前后的 24 小时尿液研究和计算机断层扫描图像，并提出了该药物的机制

作用。单独用于尿酸结石溶解的非碱性口服治疗首次被描述。肥胖或糖尿病的尿酸结石患者应进一步研究该药物。

3.吡格列酮和托吡酯联合治疗严重 MASLD 患儿的效果观察

The combined pioglitazone and topiramate therapy for management of pediatric patients with severe MASLD

Saudi J Gastroenterol.2024 May 10.

Callen Conroy, Aurelia Radulescu, Suzanna L Attia, Nathan Shelman, James T Lee, Roberto Galuppo Monticelli, Sara Hall, Rohit Kohli, Samir Softic

背景：与脂肪肝相关的代谢紊乱性肝病（MASLD）是成人和儿童患者慢性肝炎的最常见原因。与 BMI 相匹配的成年人相比，患有严重 MASLD 的青少年更常出现肝纤维化，因此 MASLD 是年轻成年人接受肝移植最快速增长的原因。

方法：吡格列酮已被证明可以改善 MASLD 成年患者的肝脏组织学，并在一些研究中，它减轻了肝脏纤维化。尽管它被认为有效，但吡格列酮并未广泛使用，很可能是因为它有副作用，特别是体重增加。托吡酰胺可降低青少年的体重，与苯丙胺联合使用是 FDA 批准的少数几种用于管理 12 岁以上儿童肥胖的药物之一。我们对使用联合吡格列酮和托吡酰胺治疗的严重 MASLD 的青少年患者进行了回顾性研究。

结果：我们报告了 7 名患有严重 MASLD 和 F2 以上肝纤维化的青少年患者的病例系列。联合治疗在平均治疗 12 个月后使血清 ALT 从 $165 \pm 80 \text{U/L}$ 改善到 $89 \pm 62 \text{U/L}$ 。一名完成 24 个月联合治疗的患者通过 FibroScan 弹性成像技术显示肝脏硬度从 8.9kPa 下降到 5.6kPa。在此期间，体重显著增加，但经过年龄和性别校正后的体重指数（BMI）百分比（第 95 百分位数）没有显著增加（ $151 \pm 29\%$ 对 $152 \pm 28\%$ ）。此外，腰围、中上臂围度、体脂百分比和肌肉质量在治疗前后没有显著差异。血清血脂水平和血红蛋白 A1c 也没有因治疗而改变。

结论：综上所述，这个病例系列为联合使用吡格列酮和托吡酰胺治疗严重 MASLD 的青少年提供了令人鼓舞的结果，这应该进一步在临床研究中探索。

4.在青春期使用托吡酯治疗会引发雌性大鼠生殖系统短期和长期的改变

Topiramate treatment during adolescence induces short and long-term alterations in the reproductive system of female rats

Reprod Toxicol.2024 Jun:126:108601.

Júlia Oliveira Bilibio, Simone Forcato, Deborah Gomes da Silva, Lorena Ireno Borges, Giovanna Fachetti Frigoli, Maria do Carmo Pinho Franco, Glauro Scantamburlo Alves Fernandes, Graziela Sciantini Ceravolo, Daniela Cristina Ceccatto Gerardin

托吡酯 (TPM) 是一种用于治疗儿童癫痫和青少年偏头痛的抗癫痫药物。在此背景下, 用成年雌性大鼠进行的前瞻性研究表明, 在 TPM 治疗后存在生殖系统异常。此外, 在发育可塑期 (如儿童和青少年期) 暴露于内分泌干扰物可能会影响成年个体的特征。本研究旨在评估在发育期使用 TPM 是否会影响雌性大鼠的生殖系统, 无论是立即还是成年后。雌性 Wistar 大鼠从出生后第 16 天至第 28 天或第 28 天至第 50 天 (分别对应儿童和青春期) 开始口服给予 TPM (41mg/Kg/天), 并在最后一次给药后 24 小时或成年时处死。在青春期给予 TPM 导致子宫和卵巢重量短期增加, 子宫内膜基质层变薄。在成年动物中, 青春期给予 TPM 导致原始卵巢卵泡数量减少, 而初级和次级卵巢卵泡数量增加。在儿童期给予 TPM 未观察到短期或长期差异。这些结果表明, 在青春期期间给予 TPM 能够导致雌性 Wistar 大鼠生殖系统的短期和长期变化。

5.托吡酯与纳曲酮对酒精使用障碍的基因分层双盲随机对照试验

Topiramate Versus Naltrexone for Alcohol Use Disorder: A Genotype-Stratified Double-Blind Randomized Controlled Trial

Am J Psychiatry.2024 May 1;181(5):403-411.

Kirsten C Morley, Henry R Kranzler, Natasha Luquin, Nazila Jamshidi, Claire Adams, Mark Montebello, Chris Tremonti, Gezelle Dali, Warren Logge, Andrew Baillie, Maree Teesson, Ronald Trent, Paul S Haber

目的: 目前尚没有吡咯烷酮类药物托吡酰胺与其他治疗酒精使用障碍 (AUD) 的药物 (如纳曲酮) 进行过大规模、对照、随机、多中心、基因分层的比较试验。此外, 关于 GRIK1 基因的 rs2832407 多态性和 OPRM1 基因的 rs1799971 多态性对托吡酰胺与纳曲酮治疗反应的影响的文献结果不一致。本研究旨在比较托吡酰胺和纳曲酮在改善酒精使用障碍患者预后方面的效果, 并分别探讨 rs2832407 和 rs1799971 多态性对这两种药物治疗效果的影响。

方法: 本研究是一项为期 12 周的双盲、安慰剂对照、随机、多中心、基因分层 (rs2832407 和 rs1799971) 的临床试验, 比较托吡酰胺和纳曲酮治疗酒精使用障碍的效果。共有 147 名酒精使用障碍患者被随机分为托吡酰胺组和纳曲酮组, 根据基因型 (rs2832407CC 和 AC/AA 基因型以及 rs1799971AA 和 AG/GG 基因型) 分层。预先设定的主要观察指标为每周重度饮酒天数。预先设定的次要观察指标包括每周饮酒日均标准饮用量、体重指数 (BMI)、渴求、肝功能损伤标记物、情绪以及不良反应。

结果: 对于每周重度饮酒天数, 时间×治疗方式的交互作用接近显著。对于每周饮酒日均标准饮用量, 时间×治疗方式交互作用显著, 提示托吡酰胺效果更佳。BMI、渴求以及 γ -谷氨酰转移酶水平显示, 托吡酰胺组在治疗过程中的下降幅度显著大于纳曲酮组。因副作用而停药的发生率在托吡酰胺组和纳曲酮组分别为 8%和 5%。两种多态性均未显示对治疗反应有影响。

结论: 在减少酒精重度消费方面, 托吡酰胺的疗效不亚于一线药物纳曲酮, 且在减少一些临床结局方面优于纳曲酮。rs2832407 和 rs1799971 多态性对托吡酰胺和纳曲酮治疗无显著影响。

左乙拉西坦

1. 确定在儿科中快速给予未稀释静脉注射左乙拉西坦的安全性和耐受性

Determining the Safety and Tolerability of Rapid Administration of Undiluted Intravenous Levetiracetam in Pediatrics

J Child Neurol. 2024 May 26:8830738241255992.

Christa Giannaccini , Cassandra Almendras, Irene Li, Michael DiNapoli, Theodore Macnow

目的：左乙拉西坦在急诊环境中广泛使用。未稀释左乙拉西坦在成人中的安全性和耐受性已被广泛研究，但在儿科中的研究有限。本研究旨在确定未稀释左乙拉西坦快速给药在儿科患者中的安全性和耐受性。方法：对接受未稀释左乙拉西坦静脉推注的儿科患者进行了一项回顾性、单中心、观察性研究。主要结果是不不良反应、渗出、需要更换静脉导管的情况，以及因不良反应而停药的情况。次要结果是从订药到首次给药之间的周转时间。结果：共纳入 114 名患者。7 名患者出现注射部位反应，4 名患者出现渗出。2 名患者需要更换静脉导管。没有因不良事件而停用左乙拉西坦的情况。订药到给药的时间没有差异。结论：未稀释左乙拉西坦在儿科患者中的快速给药是安全且耐受性良好的。

2. 基于格拉斯哥昏迷量表评分的儿科创伤性脑损伤患者左乙拉西坦剂量调整

Levetiracetam Dosing Based on Glasgow Coma Scale Scores in Pediatric Traumatic Brain Injury Patients

Neuropediatrics. 2024 May 13 Online ahead of print.

Victoria Miklus , Lindsay Trout , Katelyn Even

引言：严重的创伤性脑损伤 (TBI) 会增加早期创伤后癫痫发作 (EPTS) 的风险。指南建议使用包括左乙拉西坦在内的预防性抗癫痫药物。本研究旨在评估基于格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分的左乙拉西坦剂量调整的可行性，并对更严重的 TBI 使用较高剂量。方法：纳入在宾夕法尼亚州赫尔希儿童医院 (PSHCH) 因 TBI 入院并接受左乙拉西坦预防 EPTS 且至少有一次 GCS 评分记录的 6 个月至 18 岁患者。患者分为两组：实施儿科 TBI Cerner PowerPlan 前后，PSHCH 依据 GCS 评分标准化了左乙拉西坦的剂量。主要结果是基于 GCS 的左乙拉西坦适当剂量。次要结果包括癫痫发作的发生和不良反应。结果：共纳入 85 名患者：实施 PowerPlan 前组 42 名，实施 PowerPlan 后组 43 名。总体而言，46 名 (54%) 患者根据 GCS 接受了适当剂量的左乙拉西坦 (PowerPlan 前, $n = 19$ [45%] vs. PowerPlan 后, $n = 27$ [63%], $p = 0.104$)。在实施 PowerPlan 后，64% 的严重 TBI 患者接受了适当剂量的左乙拉西坦，而在 PowerPlan 实施前为 28% ($p = 0.039$)。每组各有 3 名患者在使用左乙拉西坦期间经历了癫痫发作。两名患者出现了与左乙拉西坦相关的激动和嗜睡。结论：基于 GCS 评分在儿科 TBI 患者中调整左乙拉西坦剂量是一种新方法，使用 PowerPlan 可以提高剂量准确性。在广泛实施之前，还需要进一步的大规模研究来评估这种方法的有效性和安全性。

3.左乙拉西坦或苯妥英作为癫痫持续状态的预防：对 2014-2017 年“急性儿科创伤性脑损伤试验”数据集的二次分析

Levetiracetam or Phenytoin as Prophylaxis for Status Epilepticus: Secondary Analysis of the "Approaches and Decisions in Acute Pediatric Traumatic Brain Injury Trial" Dataset, 2014-2017

Pediatr Crit Care Med. 2024 May 8. Online ahead of print.

Nasim Ahmed , Larissa Russo, Yen-Hong Kuo

目标：比较左乙拉西坦和苯妥英在急性严重创伤性脑损伤（TBI）儿科患者护理中预防癫痫持续状态（SE）短期发生的效果。设计：使用倾向评分匹配进行非预设的二次分析。场景：我们使用了急性儿科 TBI 试验中的方法和决策 (ADAPT NCT04077411) 数据集 (2014-2017)。

受试者：格拉斯哥昏迷评分小于或等于 8 分并接受左乙拉西坦或苯妥英作为预防性抗癫痫治疗的 18 岁以下患者。干预措施：无。测量和主要结果：在符合病例对照研究资格的 516 名患者中，372 名 (72.1%) 患者接受了左乙拉西坦治疗，144 名 (27.9%) 患者接受了苯妥英治疗。经过倾向评分匹配后，每组 133 名患者的匹配分析未能确定使用左乙拉西坦与苯妥英和 SE (3.8% vs. 0.8%, $p = 0.22$) 或死亡率 (即住院、30 天和 60 天) 的发生之间的关联。然而，通过更详细的统计测试，我们不能排除选择左乙拉西坦而非苯妥英作为预防措施与以下情况有关：SE 的发生率高出多达 7.3%；住院期间和住院后 30 天和 60 天的死亡率分别高出 13.9%、12.1% 和 13.9%。最后，在没有既往合并症的患者中进行的 6 个月格拉斯哥结局量表扩展评分分析显示，使用苯妥英而不是左乙拉西坦预防与较好的结局有关。结论：在 ADAPT 中，使用左乙拉西坦预防与使用苯妥英预防未能显示与随后 SE 的发生或死亡率有关。然而，我们不能排除选择左乙拉西坦而不是苯妥英作为预防措施与更高的 SE 发生率和死亡率有关的可能性。我们无法对一种预防性抗癫痫药物优于另一种提出任何建议，但建议在严重儿科 TBI 中进行更大规模的当代研究。

4.苯妥英和左乙拉西坦在急性脑炎综合征儿童急性症状性癫痫中的疗效和安全性：一项开放标签、随机对照试验

Efficacy and safety of phenytoin and levetiracetam for acute symptomatic seizures in children with acute encephalitis syndrome: an open label, randomised controlled trial

Seizure 2024 May;118:110-116.Epub 2024 Apr 18.

Indar Kumar Sharawat DM 1, Vignesh Kaniyappan Murugan MD 1, Sanjot Bhardwaj MD 1, Apurva Tomar DM , Lokesh Tiwari MD , Puneet Dhamija DM , Prateek Kumar Panda DM

背景：癫痫发作是急性脑炎综合征（AES）儿童中显著的合并症。尽管如此，直接比较 AES 儿童中抗癫痫药物（ASMs）的随机对照试验（RCTs）显著缺乏。材料和方法：本 RCT 旨在评估苯妥英和左乙拉西坦在控制 AES 儿童癫痫发作中的疗效和安全性。两种 ASMs 均以负荷剂量给予，随后为维持剂量。经过 12 周后，脑电图正常且无癫痫发作复发的儿童接受减量和停用 ASM。临床随访在第一周每天进行，随后在第 4、12 和

24 周进行，评估癫痫发作复发、癫痫持续状态的发生、认知、行为、功能状态、ASM 获得成本和不良反应。结果：共纳入 100 名儿童（每组 50 名）。在第一周内，苯妥英组和左乙拉西坦组分别有 5 名和 3 名儿童死亡。在 1 周或死亡（以较早者为准）时，分别有 46 名（92%）和 44 名（88%）儿童未出现癫痫发作。针对最佳和最差情况的意向治疗分析显示差异不显著（ $p=0.52$ 和 1.0 ）。在 1 周后，两组中均无儿童出现癫痫发作复发。两组中癫痫持续状态患者的数量、需要机械通气的数量、住院时间、12 周重复脑电图中的癫痫样异常、1 周、12 周和 24 周的功能结果，以及 24 周的认知和行为特征均相似（均 $p>0.05$ ）。然而，苯妥英组因研究药物导致的治疗中出现的不良事件（TEAEs）发生率显著更高（ $p=0.04$ ）。结论：左乙拉西坦和苯妥英在实现急性脑炎综合症儿童临床癫痫控制方面的疗效相当，但左乙拉西坦组显示出较少的不良反应。

5.基于模拟的固定剂量和基于体重的负荷剂量后左乙拉西坦浓度评估：荟萃回归和药代动力学建模分析

A Simulation-Based Assessment of Levetiracetam Concentrations Following Fixed and Weight-Based Loading Doses: A Meta-Regression and Pharmacokinetic Modeling Analysis

J Clin Pharmacol. 2024 May 6. Online ahead of print.

Anthony Lau, Hans Haag, Anil Maharaj

目前，对于对苯二氮卓类药物无反应的顽固性癫痫持续状态（SE），建议给予 60 mg/kg 的左乙拉西坦（LEV）负荷剂量，最大剂量为 4500 mg。LEV 的治疗药物监测可以帮助指导治疗，并受到越来越多的关注。本研究的目的是模拟固定剂量和基于体重的 LEV 负荷剂量在达到既定治疗目标浓度方面的目标达成概率（PTA）。对现有文献进行了荟萃回归分析，以评估静脉注射 LEV 负荷剂量与顽固性 SE 患者癫痫停止之间的关系。使用先前发表的药代动力学模型模拟了竞争性单次静脉给药方案（固定剂量与基于体重的剂量）在达到最大（ C_{peak} ）和 12 小时（ C_{12h} ）血浆浓度超过 12 mg/L 方面的 PTA 能力。荟萃回归分析表明，在 20 到 60 mg/kg 的剂量范围内，剂量对癫痫控制并不是一个具有统计学意义的调节因素。随机模拟显示，所有给药方案均达到了血浆 $C_{peak} > 12$ mg/L，但对于体重大于 60 kg 且固定剂量 ≤ 2000 mg 的受试者或体重小于 60 kg 且基于体重的剂量 < 30 mg/kg 的受试者， C_{12h} 水平 < 12 mg/L。40 和 60 mg/kg 的剂量在所有体重范围内提供了 $\geq 90\%$ 的 PTA。使用基于体重的 40 mg/kg 负荷剂量，最大建议剂量为 4500 mg，可提高在初始 LEV 剂量后达到持续治疗药物浓度的可能性，而固定剂量 < 3000 mg 可能在维持剂量前无法达到预期浓度。

6.评估老年人启动左乙拉西坦治疗后的神经精神不良反应发生率：一项回顾性研究

Assessing the Incidence Rate of Neuropsychiatric Adverse Effects in Older Adults Following Levetiracetam Initiation: A Retrospective Study

Int J Gen Med 2024 May 8:17:2011-2020.

Mazen A Basheikh

背景：左乙拉西坦 (LEV) 常用于癫痫管理。然而，神经精神障碍 (NPDs) 是令人担忧的不良反应，可能导致药物停用。本研究旨在调查 50 岁及以上成年患者中 LEV 相关 NPDs 的发生率及影响因素。方法：对 2010 年至 2020 年间开具 LEV 处方且至少有一次在治疗开始六个月后的随访预约的 50 岁及以上患者进行了回顾性分析。调查了新发或加重的 NPDs 的发生率及可能影响该风险的变量。使用了独立 t 检验、卡方检验和 Fisher 精确检验，以及单变量和多变量逻辑回归分析。结果：研究共纳入 100 名患者，开始使用 LEV 时的平均年龄为 63.31 岁 (SD = 16.48)。6 名 (6.0%) 患者观察到神经精神症状。与新发 NPDs 相关的因素是癫痫诊断时的较年轻年龄 ($p=0.005$)、开始使用 LEV 时的较年轻年龄 ($p=0.004$) 和同时使用卡马西平/奥卡西平 ($p=0.004$)。在多变量分析中，仅与卡马西平/奥卡西平的关联仍然显著 (OR 14.62, 95% CI 1.86-114.70, $p=0.011$)。结论：研究结果表明，老年患者中 NPDs 的发生率相对较低 (6%)。需要进一步与较年轻样本作为对照组进行更大样本的研究以确认这些发现。

7.服用左乙拉西坦或奥卡西平的患者中猝死或心室性心律失常

Sudden Cardiac Death or Ventricular Arrhythmia in Patients Taking Levetiracetam or Oxcarbazepine

Neurology. 2024 May 14;102(9):e209177.

Madeline R Cross , Samuel T Savitz , Lindsey R Sangaralingham , Elson L So , Michael J Ackerman , Peter A Noseworthy

背景和目的：左乙拉西坦是一种广泛使用的抗癫痫药物。最近有人担心左乙拉西坦可能会导致 QT 间期延长并增加猝死风险。这可能对患者安全和处方实践产生深远影响。本研究评估了左乙拉西坦与 QT 间期延长相关的心脏结果的潜在关联。我们比较了服用左乙拉西坦的患者与服用未被发现与 QT 间期延长相关的对照药物奥卡西平的结果。方法：样本包括 2010 年 1 月 31 日至 2019 年 12 月 31 日期间新开具左乙拉西坦或奥卡西平处方的患者，使用 OptumLabs 数据仓库 (OLDW) 的行政索赔数据。分析集中在猝死或心室性心律失常的联合终点上，这两者都与 QT 间期延长有关。我们使用了新用户设计，并选择奥卡西平作为与左乙拉西坦的主动比较对象以尽量减少偏倚。我们使用倾向评分加权来平衡左乙拉西坦和奥卡西平队列，然后进行加权 Cox 回归以评估左乙拉西坦与联合终点的关联。结果：我们确定了 104,655 名服用左乙拉西坦和 39,596 名服用奥卡西平的患者。基线时，服用左乙拉西坦的患者年龄较大，更可能被诊断为癫痫，并且更可能被诊断为高血压、脑血管疾病和冠心病等共病。在主要分析中，我们发现左乙拉西坦与奥卡西平在联合终点发生率上的差异在 Cox 比例风险模型 (风险比 [HR] 0.79, 95% CI 0.42-1.47) 或随时间变化特征的 Cox 回归分析中均无显著差异 (HR 0.78, 95% CI 0.41-1.50)。讨论：与奥卡西平相比，左乙拉西坦与心室性心律失常和猝死的风险增加无关。我们的发现不支持由于心脏风险而限制使用左乙拉西坦或在使用时需要进行心脏监测的担忧。证据分类：本研究提供了 II 级证据，表明与处方奥卡西平的患者相比，新开具左乙拉西坦处方的 17 岁以上患者中猝死和心室性心律失常的发生频率并不更高。

8.左乙拉西坦与酶诱导抗癫痫药物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 May;38(5):399-408.

Rachel Goldstein, Natalie Rabkin, Noa Buchman, Aviya R Jacobs, Khaled Sandouka , Bruria Raccah, Tamar Fisher Negev, Ilan Matok , Meir Bialer, Mordechai Muszkat

背景和目标：卒中后癫痫是一项重要的临床挑战，因为它通常需要同时使用直接口服抗凝剂 (DOACs) 和抗癫痫药物 (ASMs) 进行治疗。左乙拉西坦 (LEV) 是一种已知不会诱导代谢酶的 ASM，被认为是接受 DOACs 治疗的患者的酶诱导 (EI)-ASMs 的更安全替代品；然而，目前的临床指南建议在使用 LEV 与 DOACs 时应谨慎，因为可能会诱导和竞争 P-糖蛋白（基于临床前研究）。我们研究了 LEV 是否会影响阿哌沙班和利伐沙班的浓度，并与两个对照组进行了比较：(a) 使用 EI-ASMs 治疗的患者和 (b) 未使用任何 ASM 治疗的患者。方法：在这项回顾性观察研究中，我们监测了 203 名使用 LEV ($n = 28$) 和 EI-ASM ($n = 33$) 治疗以及未使用任何 ASM 治疗 ($n = 142$) 的患者的阿哌沙班和利伐沙班血浆峰值浓度 (C_{max})。酶诱导 ASMs 包括卡马西平、苯妥英、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，并将使用 LEV 的患者的 DOAC C_{max} 与其他两组进行了比较。结果：在 203 名患者中，55% 为女性，平均年龄为 78 ± 0.8 岁。186 名患者接受了阿哌沙班治疗，17 名患者接受了利伐沙班治疗。DOAC C_{max} 低于其治疗范围的患者比例在 LEV 组为 7.1%，在非 ASM 组为 10.6%，在 EI-ASM 组为 36.4% ($p < 0.001$)。与对照组相比，LEV 组患者 DOAC C_{max} 低于治疗范围的几率无显著差异（调整后的优势比 0.70，95% 置信区间 0.19-2.67， $p = 0.61$ ），但 EI-ASM 组患者的几率高出 12.7 倍 ($p < 0.001$)。在接受阿哌沙班治疗的患者分析中，LEV 治疗的患者与非 ASM 对照组之间的阿哌沙班 C_{max} 没有差异，LEV 的临床使用与阿哌沙班 C_{max} 的变异性在多变量线性回归分析中无关。结论：在本研究中，我们显示与 EI-ASMs 不同，LEV 的临床使用与较低的阿哌沙班 C_{max} 无显著关联，与未使用任何 ASM 治疗的患者相似。我们的研究结果表明，LEV 与阿哌沙班和利伐沙班的联合使用可能不会导致阿哌沙班和利伐沙班 C_{max} 的降低。因此，需要前瞻性对照研究来检验 LEV-阿哌沙班或 LEV-利伐沙班组合对患者结果影响的可能非药代动力学机制。

9.妊娠期的治疗药物监测：左乙拉西坦

Therapeutic drug monitoring in pregnancy: Levetiracetam

Epilepsia 2024 May;65(5):1285-1293.

Noam Fallik, Ilia Trakhtenbroit, Firas Fahoum, Lilach Goldstein

目标：左乙拉西坦 (LEV) 是一种主要通过肾脏排泄的抗癫痫药物。由于其致畸风险低，LEV 经常被开给癫痫女性 (WWE)。妊娠期的生理变化会影响 LEV 的药代动力学特征。我们研究的目标是描述妊娠期和产后期间 LEV 清除率的变化，以便更好地规划孕妇的 LEV 剂量方案。方法：这项回顾性观察研究纳入了一组在 2020-2023 年期间在特拉维夫苏拉斯基医疗中心的妊娠期癫痫诊所随访的女性。个体化的 LEV 目标浓度和

经验性的产后减量用于控制癫痫发作和减少毒性风险。患者每 1-2 个月随访一次，包括药物剂量、LEV 血谷浓度、测量时的妊娠周数和 LEV 剂量以及癫痫发作日记的回顾。基于 LEV 浓度和剂量计算总 LEV 浓度/剂量作为 LEV 清除率的估计。结果：从 38 名孕妇中共收集了 263 个样本。我们观察到，随着妊娠的进行，LEV 浓度/剂量 (C/D) 下降，随后在产后急剧增加。与第 3 孕期相比，最显著的 C/D 下降出现在第 1 孕期 (斜率=0.85)，第 2 孕期无显著变化 (斜率=0.11)。产后 C/D 显著增加 (斜率=5.23)。与妊娠前相比，妊娠期间 LEV 剂量逐渐增加了 75%。平均血清水平 ($\mu\text{g/mL}$) 在妊娠期间下降。产后期间，血清水平增加，而 LEV 剂量与第 3 孕期相比减少了 24%。意义：在妊娠前、妊娠期间及产后，LEV 血清水平监测对于 WWE 至关重要。我们的数据有助于确定妊娠和产后期间 LEV 使用的合理治疗和剂量方案。

10.中国癫痫患者左乙拉西坦的适应性剂量策略：重点关注孕妇

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

J Pharm Sci. 2024 May;113(5):1385-1394.

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

目前对于癫痫孕妇使用抗癫痫药物尚无有效的剂量个体化策略。本研究旨在开发左乙拉西坦的群体药代动力学模型，并提出针对癫痫孕妇的个体化适应性剂量策略。本研究纳入了来自 238 名癫痫患者的 322 个左乙拉西坦血浆浓度数据，其中包括 216 名癫痫女性 (其中 20.83% 为孕妇)。左乙拉西坦血浆浓度通过验证的超高效液相色谱-串联质谱法进行测量，并使用非线性混合效应模型对数据进行建模。所得模型作为模拟剂量调整策略的基础。单室模型与一级消除最佳描述了左乙拉西坦的药代动力学数据。对于体重 57.2 公斤的典型个体，表观清除率 (CL/F) 为 3.43 L/h (95% CI 3.30-3.56)，表观分布容积为 43.7 L (95% CI 40.4-47.0)。研究发现，妊娠和体重是左乙拉西坦 CL/F 的显著协变量。基于体重、妊娠期和妊娠前左乙拉西坦的每日剂量，群体药代动力学模型可以预测推荐的左乙拉西坦给药方案。

11.癫痫儿童同时使用左乙拉西坦和吡仑帕奈的精神和行为问题

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

Epilepsy Behav. 2024 May;154:109740.

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

目的：由于其疗效和良好的安全性，吡仑帕奈 (PER) 正在扩大儿科癫痫的治疗范围。然而，与左乙拉西坦 (LEV) 联合治疗时对精神和行为不良事件 (PBAEs) 的担忧，仍然导致在处方时的犹豫。我们研究了将 PER 添加到儿科癫痫治疗中时 PBAEs 的风险概况，并分析了根据是否同时使用 LEV 的差异。方法：我们回顾性地审查了 2016 年 3 月至 2023 年 2 月期间被处方 PER 作为辅助治疗的 4-18 岁癫痫儿童的医疗记录。我们比较了不使用 LEV 的 PER 组和同时使用 LEV 的 PER 组之间 PBAEs 的发生和管理情况。还分析了 PBAEs 的风险因素。结果：本研究纳入了 94 名患者 (53 名男孩和 41 名女孩)。添加 PER 时患者的中位年龄为

14.9岁(12.3-16.4岁),其中53名患者(56.4%)同时使用LEV。34名患者(36.2%)中发生了47例PBAEs,是否同时使用LEV没有显著差异。最常见的PBAEs是攻击性(14.9%)、易怒(9.6%)、情绪不稳定(7.4%)和急性精神病(6.4%)。70.6%的患者在较低剂量(2-6 mg/天)时出现PBAEs。此外,73.5%的PBAEs患者通过随访观察或减少PER剂量继续使用PER治疗。没有风险因素(如同时使用LEV或拉莫三嗪、任何共病状况、更高的PER剂量(8-12 mg/天)、两种或两种以上同时使用的抗癫痫药物以及在添加PER时较年轻的年龄(<13岁))显示出显著关联。结论:在儿科患者中扩大抗癫痫药物的使用时,关于安全问题的现实世界证据对于儿科癫痫专家至关重要。我们确认与LEV联合治疗的PER不会增加PBAEs的风险。

12.左乙拉西坦与苯妥英在预防创伤性脑损伤患者癫痫发作中的效果:系统综述与荟萃分析

Effectiveness of Levetiracetam versus phenytoin in preventing seizure in traumatic brain injury patients: A systematic review and meta-analysis

Clin Neurol Neurosurg. 2024 May;240:108251.

Armin Karamian, Hana Farzaneh, Mojtaba Taheri, Ali Seifi

目标:创伤性脑损伤(TBI)及其后续的创伤后癫痫发作(PTS)是日益严重的公共卫生问题。一般来说,抗癫痫药物(ASDs)被推荐用于PTS的预防和治疗。本荟萃分析旨在回顾当前的知识状态,并比较左乙拉西坦(LEV)和苯妥英(PHT)对TBI患者癫痫发作发生率的疗效和安全性证据。方法:我们基于PubMed、MEDLINE、Europe PMC数据库和Cochrane Library进行搜索,截止到2023年11月。我们荟萃分析共纳入了16项研究(3项随机临床试验、10项回顾性队列研究和3项前瞻性队列研究),包括5821名TBI患者。我们纳入了比较成人和儿童脑损伤后LEV和PHT的研究。随机对照试验(RCTs)的偏倚风险评估使用了偏倚风险工具(RoB-2),而纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)用于评估队列研究的质量。我们的荟萃分析中有两项RCTs具有高偏倚风险,因此我们应用敏感性分析来评估结果的稳健性。结果:LEV最常见的剂量是每天两次500毫克,而PHT则是5 mg/kg。在减少早期癫痫发作发生率方面,LEV组和PHT组之间没有显著差异(OR = 0.85; 95% CI = [0.60, 1.21]; p = 0.375, 固定效应, I² = 21.75%)。晚期癫痫发作的敏感性分析结果显示,LEV和PHT在减少TBI后晚期癫痫发作发生率方面无显著差异(OR = 0.87; 95% CI = [0.21, 3.67]; p = 0.853, 固定效应, I² = 0%)。与PHT组相比,LEV治疗的TBI患者的死亡率无显著差异(OR = 1.11; 95% CI = [0.92, 1.34], p = 0.266)。LEV组和PHT组的住院时间无显著差异(MD = -1.33; 95% CI = [-4.55, 1.90]; p = 0.421)。然而,与PHT相比,LEV缩短了ICU的住院时间(MD = -2.25; 95% CI = [-3.58, -0.91]; p = 0.001)。在不良反应方面,与LEV组相比,PHT组有更多患者经历不良事件,但差异不显著(OR = 0.69; 95% CI = [0.44, 1.08]; p = 0.11)。结论:我们的荟萃分析结果显示,LEV和PHT在TBI患者早期和晚期癫痫发作发生率方面具有相似的效果。因此,在减少PTS方面,两种药物均不优于另一种。然而,与PHT相比,LEV治疗TBI患者并未缩短住院时间,但显著缩短了ICU住院时间。分析显示,LEV组患者的不良反应少于PHT组,但尚不清楚所有报告的不良反应是否仅与

药物有关或其他因素有关。LEV 和 PHT 组的死亡率相似。最后，我们建议进行更多高质量的随机对照试验，以确认当前的研究结果，然后再在实践中提出任何建议。

13. 癫痫患者使用左乙拉西坦与精神症状之间的关系

The relationship between psychiatric symptoms and the use of levetiracetam in people with epilepsy

Int J Psychiatry Med. 2024 May;59(3):360-372.

Omar Gammoh, Ahmed Al-Smadi, Mohammad Mansour, Wail Ennab, Suha Al Hababbeh, Ghaith Al-Taani, Mervat Alsous, Alaa Aa Aljabali, Murtaza M Tambuwala

背景：癫痫患者（PWE）的心理健康常常被忽视，尤其是在发展中国家。目的：因此，本研究有两个目标：

（1）估算抑郁、焦虑、失眠和压力的负担，（2）在一组约旦癫痫患者中，研究这些精神/心理症状与左乙拉西坦及其他相关临床因素之间的关系。研究设计：这是一项横断面研究。记录了人口统计学和临床数据。

抑郁通过患者健康问卷-9（PHQ-9，阿拉伯语验证版）测量，焦虑通过广泛性焦虑障碍-7（GAD-7，阿拉伯语验证版）测量。失眠严重指数（ISI-A，阿拉伯语版本）用于评估睡眠质量，感知压力量表（PSS-A，阿拉伯语版本）用于测量感知压力。研究样本：分析了 280 名患者的数据，其中 178 名（63.6%）接受了左乙拉西坦作为单药治疗或辅助治疗。结果：报告中 150 名患者（53.6%）有抑郁，110 名患者（39.3%）有焦虑，131 名患者（46.8%）有失眠，211 名患者（75.4%）有临床显著的压力。在单变量分析中，左乙拉西坦与精神症状无关。多变量逻辑回归显示，严重的抑郁症状与家族史（OR = 2.47，95% CI = 1.42-4.33，P = .001）和癫痫类型（OR = 1.69，95% CI = 1.01-2.80，P = .04）相关，严重的焦虑症状与家族史（OR = 1.90，95% CI = 1.12-3.23，P = .01）相关，严重失眠与癫痫类型（OR = 2.16，95% CI = 1.33-3.5，P = .002）相关，严重压力与婚姻状况（OR = 2.37，95% CI = 1.31-4.29，P = .004）相关。结论：PWE 的高心理负担是一个需要关注和迅速行动以控制其风险因素的挑战性问题。本研究中左乙拉西坦与精神症状无关。

拉莫三嗪

1.健康志愿者中情绪处理的情绪稳定剂拉莫三嗪的急性神经影响：一项随机对照试验

Acute neural effects of the mood stabiliser lamotrigine on emotional processing in healthy volunteers: a randomised control trial

Transl Psychiatry. 2024 May 27;14(1):211.

Marieke A G Martens, Tarek Zghoul, Evelyn Watson, Sebastian W Rieger, Liliana P Capitão, Catherine J Harmer

拉莫三嗪是一种有效的情绪稳定剂，主要用于治疗和预防双相情感障碍中的抑郁症。拉莫三嗪缓解症状的神经心理机制以及其对情绪加工的神经影响仍不清楚。本研究的主要目标是调查急性剂量的拉莫三嗪对神经反应的影响，以应对一种良好描述的功能磁共振成像任务，该任务探索了与负面偏差相关的内隐情绪加工。在随机、双盲设计中，31名健康参与者分别接受了拉莫三嗪单剂量（300毫克，n = 14）或安慰剂（n = 17）。在3 T磁共振成像仪中，参与者完成了一项隐蔽的情绪面孔性别辨别任务。利用基于体素的普通线性模型（GLM）的非参数检验、阈值自由集群增强（TFCE）和经过家族智慧错误（FWE）校正的簇显著性阈值（ $p < 0.05$ ），确定了显示显著组别差异的脑活动。接受拉莫三嗪的参与者在识别恐惧面孔性别方面更加准确（但不是快乐或愤怒的面孔）。与安慰剂组相比，与情绪面部表达相关的情绪加工区域网络，包括杏仁核、岛叶和前扣带回皮质（ACC），在拉莫三嗪组中明显活化较少。一次剂量的拉莫三嗪减少了边缘区域对表现出积极和消极表达的面孔的激活，表明了一种与价值无关的效应。然而，在行为水平上，拉莫三嗪似乎减少了恐惧对面部辨别的干扰效应。这种效应可能与拉莫三嗪的情绪稳定效应相关。

2.拉莫三嗪在双相情感障碍中的疗效：系统评价和荟萃分析

The efficacy of lamotrigine in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis

Bipolar Disord. 2024 May 15. Online ahead of print.

N Haenen, A M Kamperman, A Prodan, W A Nolen, M P Boks, R Wesseloo

目的：提供关于拉莫三嗪在双相情感障碍（BD）中疗效的最新临床指南。方法：根据PRISMA指南，在系统文献检索中识别符合条件的研究。我们包括了评估拉莫三嗪在BD中疗效的随机对照试验（RCTs）和队列研究。我们将纳入的研究分为三组：1. 抑郁症的急性治疗，2. 躁狂和轻躁狂的急性治疗，3. 维持治疗。分析按照对照组（安慰剂 vs 活性对照）和治疗策略（单药 vs 附加治疗）进行分层。结果：我们纳入了20项RCTs（n = 1166拉莫三嗪使用者）和20项队列研究（n = 11141拉莫三嗪使用者）。其中24项研究纳入了荟萃分析。在抑郁症发作期间，与安慰剂相比，拉莫三嗪作为附加治疗的启动与抑郁症症状减轻更为显著（标准化均值差异 SMD -0.30 [95% CI = -0.51, -0.10], df = 3, p = 0.004）。与活性对照相比，抑郁症症状减轻在拉莫三嗪组与安慰剂组之间没有显著差异（SMD -0.28 [95% CI = -1.06, 0.50], df = 3, p = 0.488）。作为维持治疗，拉莫三嗪与安慰剂相比，与较低的复发/再发率相关联（风险比 RR 0.84 [95% CI

= 0.71, 0.99], df = 2, p = 0.037)。复发/再发率在拉莫三嗪组与锂组之间没有显著差异 (RR 1.06 [95% CI = 0.89, 1.25], df = 2, p = 0.513)。对高质量的基于注册的研究进行的定性评估发现, 拉莫三嗪与其他常用治疗方案相比, 与更低的住院率相关联。结论: 拉莫三嗪在 BD 中的疗效有实质性证据, 特别是作为抑郁症急性发作的附加治疗和维持治疗以预防复发和再发。

3 基因多态性对癫痫患者拉莫三嗪的药代动力学和治疗效果的影响

.Influence of UGT2B7, UGT1A4 and ABCG2 Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Therapeutic Efficacy of Lamotrigine in Patients with Epilepsy

UGT2B7、UGT1A4 和 ABCG2

Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2024 May 6. Online ahead of print.

Jing Yang , Jinxingyi Wang , Lijie Ning , Changsong Wu , Yang Liu , Jie Xia , Yanping Guan , Qian Liu , Jianghuan Zheng

背景与目的: 拉莫三嗪的药代动力学存在显著的个体间变异。本研究旨在调查代谢酶 (UGT2B7、UGT1A4) 和转运蛋白 (ABCG2) 的基因多态性对癫痫患者拉莫三嗪药代动力学和治疗疗效的影响。方法: 采用聚合酶链式反应序列进行单核苷酸多态性的基因分析。采用高效液相色谱/串联质谱法测定拉莫三嗪的血浆浓度。通过评估癫痫发作频率的减少率来评估拉莫三嗪的疗效。结果: 本研究包括 331 名以拉莫三嗪单药治疗的患者队列。观察到拉莫三嗪浓度与每日剂量的线性相关性 ($r = 0.58, p < 2.2e-16$)。在无效组与有效组比较时, 血浆浓度的中位数和剂量调整浓度 (C/D 比) 均存在显著差异 ($p < 0.05$)。多变量分析显示 UGT1A4 rs2011425、ABCG2 rs2231142 多态性和年龄与拉莫三嗪浓度存在显著关系 ($p < 0.05$)。年龄是 C/D 比的预测因子 ($p < 0.001$)。拉莫三嗪浓度和体重是预测治疗疗效的良好因子 (比值比 [OR] = 0.715, 95% CI 0.658-0.776, $p < 0.001$; OR = 0.926, 95% CI 0.901-0.951, $p < 0.001$, 分别)。根据年龄相关组的临床结果, 拉莫三嗪低浓度的截止值确定为成年组 2.49 $\mu\text{g/ml}$ (受试者工作特征曲线下面积 [AUC]: 0.828, 95% CI 0.690-0.966), 青少年组 2.70 $\mu\text{g/ml}$ (AUC: 0.805, 95% CI 0.745-0.866) 和婴幼儿与学龄组 3.25 $\mu\text{g/ml}$ (AUC: 0.807, 95% CI 0.686-0.928)。结论: UGT1A4 rs2011425 和 ABCG2 rs2231142 与拉莫三嗪浓度相关。无效组的拉莫三嗪低谷浓度较低, 并且与癫痫疗效相关联。

4. 抗癫痫药物治疗不宁腿综合征: 拉莫三嗪案例报告及文献综述

Anticonvulsant Agents for Treatment of Restless Legs Syndrome: A Case Report With Lamotrigine and a Review of the Literature

Neurologist. 2024 May 1;29(3):173-178.

Jawad Al-Kassmy , Mohammed Alsalmi , Woojin Kang , Philippe Huot

简介: 不宁腿综合征 (RLS) 是一种神经系统紊乱, 主要采用普瑞巴林和加巴喷丁进行治疗, 后续可考虑多巴胺激动剂, 但由于增强 RLS 症状的风险, 此类药物使用较晚。此外, 临床报告披露了在对传统药物无效的患者中使用其他药物的不同程度的成功案例。在这里, 我们介绍一个患者, 她通过使用广谱抗癫痫药物拉莫

三嗪成功减轻了 RLS 症状。此前，拉莫三嗪已在 2 项试验中成功治疗了 RLS。病例报告：我们报道一位 58 岁的右撇子女性，长期吸烟史，患有高血压、血脂异常、糖尿病前期、胃食管反流病、哮喘、斜视、子宫癌，以及严重且令人痛苦的 RLS 症状伴有不明原因的恶化。患者最初表现出四肢异常感觉，放疗治疗后症状加剧，并最终根据诊断标准诊断出患有 RLS。随后的检查未发现异常，也未找到进一步解释 RLS 症状恶化的原因。尽管患者的医疗史复杂，接受了各种药物治疗，但她报告称只有拉莫三嗪，在原有美沙酮和普拉米奥洛治疗方案的基础上，才能明显缓解症状。需要注意的是，患者未报告任何不良副作用，包括冲动控制障碍。结论：我们报道了一个患者的病例，她通过使用拉莫三嗪成功缓解了 RLS 的症状恶化。这是文献中第三个成功利用拉莫三嗪作为 RLS 治疗选项的案例。

5 混合设计启发的改良释放片剂的拉莫三嗪配方用于癫痫治疗：深入表征

.D-optimal mixture design inspired modified release tablet formulation of lamotrigine for the treatment of seizures: An in-depth characterization

D-optimal

Ann Pharm Fr. 2024 May;82(3):446-463.

Umesh Atneriya , Jitendra Sainy , Vijay R Chidrawar , Mayank Sharma , Rahul Maheshwari

目的：拉莫三嗪 (LTG) 是一种抗癫痫药物，其解离常数 (pK_a : 5.7)，在作为快速释放片剂给药时，每剂后血浆峰值增强。作为 BCS 二类候选药物且依赖于 pH 的溶解度，开发 LTG 的控释片剂是一个重要挑战。本研究旨在利用固体分散 (SD) 技术设计 LTG 的控释片剂 (RCT) 配方，以解决其溶解度和释放问题。材料和方法：采用 Eudragit RL 和 Eudragit RS 以及 PVP K-30 的 SD 混合物制备了 LTG 的 RCT，其中聚合物混合比例为 1:5 和 1:7。使用三个自变量、三个响应变量和一个约束条件的 D-最佳混合设计对 LTG 的 RCT 进行了优化。测定了溶出速率，然后将数据拟合到不同的数学模型中。对扫描电子显微镜 (SEM) 和 X 射线衍射 (XRD) 研究以及压片参数进行了分析。

结果：预测的最优配方 (POBs) 的体外研究表明，在 12 小时内，在介质 I 中药物释放率为 $88.05 \pm 3.4\%$ ，在介质 II 中为 $86.10 \pm 3.7\%$ ，在介质 III 中为 $85.84 \pm 4.2\%$ 。对所有测试模型进行 R^2 值相等的体外动力学模型方程表明，一阶和 Higuchi 释放动力学模型最为合适。结论：基于优化的配方，包括 LTG 与 Eudragit RL、Eudragit RS 和 PVP K-30 的 SD，无论环境的 pH 如何，释放速率在整个消化道中始终保持一致。

加巴喷丁

1.加巴喷丁对危重病成人患者慢波睡眠阶段的影响：一项随机对照试验

Effects of gabapentin on slow-wave sleep period in critically ill adult patients: A randomized controlled trial

Clin Transl Sci. 2024 May;17(5):e13815.

Kanyarat Susantitapong , Pitchaya Dilokpattanamongkol , Yuda Sutherasan , Somprasong Liamsombut ,
Chuthamane Suthisang

危重病患者中的睡眠剥夺是一个普遍存在的问题，会导致康复延迟和谵妄。慢波睡眠（SWS）对于能量恢复、组织修复和免疫系统强化至关重要。本研究旨在调查加巴喷丁对危重病患者 SWS 的影响。我们进行了一项前瞻性开放标签随机对照研究，比较了加巴喷丁与对照干预在首次入住重症监护病房（ICU）的危重病成人患者中的 SWS 和临床结果。记录了患者的特征和与睡眠相关的结果。评估了睡眠相关的结果，包括双频谱分析（BIS）、理查兹-坎贝尔睡眠问卷（RCSQ）和胰岛素样生长因子-1（IGF-1）水平。此外，还评估了临床结果和安全性。从 348 例中筛选了 60 名符合随机化的患者。在研究第 3 天，加巴喷丁组的患者在 SWS（66.79 vs. 0.00 分钟； $p < 0.001$ ）、总睡眠时间（TST）（331.39 vs. 46.16 分钟； $p = 0.001$ ）、RCSQ 评分（ 55.05 ± 20.18 vs. 32.80 ± 15.31 ； $p < 0.001$ ）和 IGF-1 浓度（ 84.33 ± 12.40 vs. 44.00 ± 10.20 ng/mL， $p < 0.001$ ）方面与对照组相比显著增加。观察到临床结果的改善，如谵妄、ICU 无费天数和机械通气无费天数；然而，这些差异并未达到统计学显著。在睡前服用加巴喷丁增加了危重病患者的 SWS、TST 和 IGF-1 浓度。这种方案可能有助于提高危重病患者的睡眠质量。

2.加巴喷丁用于慢性疼痛成人与患痴呆症风险之间的关联：一项嵌套病例对照研究

Association between gabapentin use and risk of dementia in adults with chronic pain: A nested case-control study

J Affect Disord. 2024 Aug 1;358:205-210.

Sheng-En Tsai , Shun-Fa Yang , Yu-Hsun Wang , Chao-Bin Yeh

研究目的：探讨加巴喷丁在慢性疼痛患者中使用与痴呆风险之间的关联，考虑到老龄化人口中痴呆症的不断增加以及慢性疼痛管理可能对认知的影响。设计：利用纵向健康保险数据库进行的嵌套病例对照研究。研究设置：该研究基于台湾 2000 年至 2019 年的纵向健康保险数据库。患者：纳入了 2001 年至 2017 年间被诊断为慢性疼痛的 50 岁及以上患者共计 201,492 人。该研究重点关注患有慢性疼痛的个体，排除了在慢性疼痛诊断前后一年内被诊断为痴呆症的患者。干预措施：分析了加巴喷丁处方历史，考虑从慢性疼痛诊断日期到痴呆诊断日期或对照组等效期间的累积剂量。测量：数据包括人口统计学信息、加巴喷丁处方历史和合并症。采用 logistic 回归估计痴呆风险的几率比。主要结果：在低剂量和高剂量加巴喷丁之间未发现痴呆风险的显著差异。与加巴喷丁使用相关的痴呆风险调整后的几率比为 0.91（95%置信区间为 0.83-1.01），表明

风险没有显著增加。结论：长期用于慢性疼痛的加巴喷丁治疗与剂量水平无关的痴呆风险差异，不论年龄或性别如何。进一步研究其潜在认知影响至关重要。

3.加巴喷丁对神经病理性疼痛模型大鼠的抗过敏症效应在下行性疼痛抑制的 5-羟色胺途径上的影响

Influence of the descending pain-inhibiting serotonergic pathway on the antihyperalgesic effect of gabapentin in neuropathic pain model rats

Neurosci Res. 2024 May;202:20-29.

Harue Yanagimura , Mika Sasaki , Hiroshi Baba , Yoshinori Kamiya

加巴喷丁类药物被广泛用作神经病理性疼痛的一线治疗药物。越来越多的证据表明，加巴喷丁类药物的抗过敏症机制之一是通过激活下行性疼痛抑制系统的去甲肾上腺素途径实现的。然而，5-羟色胺途径的参与尚不清楚。我们使用脊神经结扎（SNL）大鼠模型研究了加巴喷丁（GBP）对下行抑制系统中的5-羟色胺途径的影响。与先前的报道一致，将GBP给予SNL大鼠可以改善爪子退缩阈值（PWT）。脊髓内给予5-羟色胺受体拮抗剂可以消除GBP对PWT的改善作用。GBP对去甲肾上腺素通过DSP-4去除的SNL大鼠不会改善PWT。然而，GBP对5-羟色胺通过对氯苯丙氨酸去除的SNL大鼠改善了PWT，且脊髓内给予5-羟色胺受体拮抗剂无法抑制其作用。对脊髓背角的5-羟色胺进行免疫组化分析显示，与原始大鼠相比，SNL大鼠的5-羟色胺水平略有增加，尽管在原始和SNL大鼠中，在GBP给药前后都没有明显变化。总之，5-羟色胺途径在GBP对脊髓的抗过敏症效应中的参与是次要的，尽管它与去甲肾上腺素系统合作产生镇痛作用。

4.烧伤后瘙痒治疗的有效性及其改善失眠情况的随机试验

Effectiveness of post-burn pruritis treatment and improvement of insomnia - a randomized trial

J Burn Care Res. 2024 May 23;irae083.Online ahead of print.

Elliott Arko-Boham , Albert Bedford Paintsil , Benjamin Arko-Boham , George Obeng Adjei

烧伤后瘙痒难以评估和治疗。用于治疗抗组胺药物提供的缓解效果有限。对瘙痒神经途径的识别启发了包括加巴喷丁在内的新的替代治疗方法。该研究比较了盐酸赛曲唑啉、加巴喷丁以及盐酸赛曲唑啉与加巴喷丁联合治疗烧伤后瘙痒的疗效。烧伤患者被随机分配到盐酸赛曲唑啉治疗组（n=23）、加巴喷丁治疗组（n=23）或盐酸赛曲唑啉与加巴喷丁联合治疗组（n=23）。基线评估了瘙痒的强度或严重程度，然后使用三种研究方案的标准剂量开始治疗。睡眠质量在基线（第0天）进行评估，然后在第3天、第7天和第14天重复评估。约有97%的参与者表现出中度或严重的瘙痒；69%的人患有急性瘙痒；大多数（94.2%）在第一周至第四周经历了瘙痒。在14天内，加巴喷丁将瘙痒减轻了92.9%，而赛曲唑啉只有61.8%。赛曲唑啉和加巴喷丁的联合作用与单独使用加巴喷丁相当。当瘙痒持续超过6周时，赛曲唑啉控制瘙痒的效果变差。它仅将瘙痒强度降低了37.7%，而加巴喷丁则将其降低了89.4%。瘙痒强度与失眠呈正相关，控制瘙痒强度

可以改善睡眠。加巴喷丁对于治疗烧伤后瘙痒比赛曲唑啉更有效。控制瘙痒强度可以改善睡眠。在急性和中度瘙痒时，如果打算使用赛曲唑啉进行治疗，可以添加低剂量的加巴喷丁。

5. 静脉注射加巴喷丁治疗小儿局灶性癫痫发作患者。

Intravenous Lacosamide Therapy for Pediatric Patients With Cluster Seizures

Pediatr Neurol.2024 May 9:157:1-4.

Ryuki Matsuura, Shin-Ichiro Hamano, Kenjiro Kikuchi, Rikako Takeda, Hirokazu Takeuchi, Yuko Hirata, Reiko Koichihara, Takehiro Niitsu, Ikuya Ueta, Akira Oka

背景：关于静脉使用拉科酰胺治疗小儿癫痫发作的研究较少。因此，我们的目的是调查静脉使用拉科酰胺治疗小儿癫痫发作的有效性和安全性。

方法：我们回顾性评估了 2019 年 3 月至 2023 年 6 月在埼玉儿童医疗中心接受静脉使用拉科酰胺治疗的 25 例癫痫发作患儿的有效性和安全性。癫痫发作的定义为一次发作持续时间小于五分钟，在 12 小时内重复三次或更多次，发作之间意识恢复。反应定义为拉科酰胺输注后至少 12 小时无发作。

结果：癫痫发作的平均发病年龄为 1.5 (0.0 至 9.8) 岁，平均每 12 小时发作次数为 5 (3 至 20) 次。病因包括远期 (n=17)、急性 (n=4) 和进行性 (n=4)。静脉使用拉科酰胺治疗的平均年龄为 4.2 (0.0 至 11.3) 岁，平均拉科酰胺剂量为 2.6 (1.3 至 5.2) mg/kg。总共有 25 例患者中有 12 例 (48.0%) 有反应。静脉使用拉科酰胺作为一线治疗的 17 例患者中，有 9 例 (52.9%) 完全无发作。远期病因患者的完全无发作频率为 58.8% (17/17)。其中，结构异常的 12 名患者中有 7 名 (58.3%) 完全无发作。没有观察到任何不良反应。

结论：静脉使用拉科酰胺治疗可能是小儿癫痫发作的一种有益的治疗选择。

6. 四岁以下小儿加巴喷丁治疗癫痫的安全性和有效性：一项中国前瞻性队列研究的结果

Effectiveness and safety of Lacosamide in pediatric patients with epilepsy under four years: Results from a prospective cohort study in China

Seizure.2024 May:118:71-79.

Li Xiong, Huan He, Duan Wang, Tailin Liu, Nong Xiao

背景：拉科酰胺 (LCM) 在临床试验中显示出了有前途的疗效和安全性。然而，在真实世界中，儿科患者的证据有限，尤其是 4 岁以下的患者。本研究基于中国儿童癫痫登记中心的资料，调查了 4 岁以下患者使用 LCM 作为单药治疗或辅助治疗的疗效和安全性。

方法：一项前瞻性队列研究对 4 岁以下新接受 LCM 单药治疗或辅助治疗的患者进行了研究。治疗效果通过 LCM 的保留率、50% 响应率和随访期间的发作停止率来衡量。使用 Kaplan-Meier 生存模型评估 LCM 的保留率。不良事件作为所有参与者的百分比进行报告。

结果：在 109 名参与者的数据（平均随访时间为 18.6 个月）中，59 名接受了 LCM 单药治疗，50 名接受了辅助治疗。60 名患者患有局灶性癫痫，44 名患有广泛性癫痫，5 名患有广泛性和局灶性癫痫的综合症。单药治疗组中有 70% 的患者在至少一年的时间内继续使用 LCM 治疗而无需其他治疗，辅助治疗组中有 41% 的患者继续使用 LCM 治疗。在单药治疗组中，12 个月时的 50% 响应率和发作停止率分别为 75% 和 56%，在辅助治疗组中分别为 51% 和 36%。两组的保留率与基线发作频率较低有关（单药治疗组： $p < 0.001$ ；辅助治疗组： $p = 0.02$ ），单药治疗组中的年龄较小的患者群体（ $P = 0.04$ ）与较高的 LCM 保留率相关。不良事件报告了 15 例患者（13.8%），其中最常见的是嗜睡（7 例患者）。

结论：本研究提供了全面的信息和高质量的数据，显示了 LCM 的有效治疗效果和安全性。该研究为 LCM 在特定年龄段癫痫患者的真实世界证据提供了可靠的证据，填补了现有证据的空白。

7. 加巴喷丁的耐受性：精神科部门的一项回顾性研究

Tolerability of perampanel: A retrospective study at the department of psychiatry

Epilepsy Behav. 2024 May 23;156:109797.

Taiki Matsuyama, Toru Horinouchi, Yuichi Nakamura, Shuhei Ishikawa, Naoki Hashimoto, Ichiro Kusumi

目的：我们旨在确定导致加巴喷丁中断的因素。

方法：我们回顾性分析了北海道大学医院精神科癫痫患者。我们使用 Cox 比例风险回归分析中断加巴喷丁治疗作为主要结果。然后，我们使用逻辑回归分析来探索主要结果的组成部分。

结果：共有 118 名患者被纳入研究，其中 44.9% 的患者中断治疗，22.0% 的患者有智力障碍，23.7% 的患者除智力障碍外还有其他精神疾病。不良反应发生在 65% 的患者中，其中 23.7% 的患者有精神不良反应（PAE），49.2% 的患者有常见不良反应（CAE）。证实了加巴喷丁对抑制癫痫发作的有效性占 65.3%。中断治疗受到非反应（ $HR = 6.70$, $95\%CI = 3.42-13.1$ ）、PAE 的发生（ $HR = 3.68$, $95\%CI = 1.89-7.16$ ）、CAE 的发生（ $HR = 1.90$, $95\%CI = 1.06-3.41$ ）和共患精神疾病（ $HR = 2.35$, $95\%CI = 1.21-4.59$ ）的影响。此外，共患智力障碍与 PAE 的发生率较低（ $OR = 0.19$, $95\%CI = 0.04-0.89$ ）有关。

结论：加巴喷丁的中断受到疗效差和常见/精神不良反应发生的影响。考虑加巴喷丁中断的因素可能有助于确定加巴喷丁治疗的适应症。

8.在儿科和成年癫痫患者中，将加巴喷丁作为单药治疗或作为第一辅助治疗：首个基于美国的开放标签阶段 IV 研究 (ELEVATE 研究)

Perampanel as monotherapy or first adjunctive therapy in pediatric and adult patients with epilepsy: the first United States-based phase IV open-label ELEVATE study

J Neurol.2024 May 10.

Vineet Punia, Pavel Klein, Temenuzhka Mihaylova, Victor Biton, Omar Samad, Leock Y Ngo, Dinesh Kumar, Manoj Malhotra

ELEVATE (研究 410; NCT03288129) 是美国境内年龄 ≥ 4 岁、首次出现局灶性发作或全面性强直-阵挛发作患者的第一项前瞻性多中心、开放标签、Phase IV 研究，用于评估加巴喷丁单药治疗或作为首个辅助治疗。该研究包括筛选期、剂量调整期 (≤ 13 周)、维持期和随访期。在剂量调整期，加巴喷汀从 2mg/天开始，在第 3 周增加至 4mg/天。根据患者的反应和耐受性，可选择增加剂量至最大 12mg/天。主要终点为保留率；其他终点包括无发作率、50%的应答率以及治疗相关不良事件 (TEAEs) 的发生率。在基线时，10 名 (18.5%) 患者被分配至加巴喷汀单药治疗组，44 名 (81.5%) 患者被分配至首个辅助治疗组。但由于在治疗的第 1 天增加了抗癫痫药物，一名患者被排除在单药治疗亚组分析之外。加巴喷汀暴露时间的平均值为 39.8 周，32 名 (59.3%) 患者完成了研究。在 12 个月内 (或研究结束时)，保留率为 63.0% (单药治疗组为 77.8%，首个辅助治疗组为 59.1%)。维持期无发作率为 32.7% (单药治疗组为 44.4%，首个辅助治疗组为 29.5%)，50%的应答率为 78.7% (单药治疗组为 85.7%，首个辅助治疗组为 76.9%)。TEAEs 和严重 TEAEs 由 54 名患者中的 48 名 (88.9%) 和 4 名 (7.4%) 报告。总体而言，加巴喷汀作为单药治疗或首个辅助治疗的疗效和安全性支持加巴喷汀作为癫痫的早期一线治疗。

9.结构连接性作为加巴喷丁反应的预测因素在癫痫患者中的表现结构连接性作为加巴喷丁反应的预测因素在癫痫患者中的表现

Structural connectivity as a predictive factor for perampanel response in patients with epilepsy

Seizure.2024 May:118:125-131.

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

目的：本研究旨在确定可以预测拉莫米定(PER)疗效的临床特征，并确定结构连接是否是预测因素。

方法：我们招募了接受 PER 治疗并至少随访 12 个月的癫痫患者。在 PER 治疗前，无发作或发作减少超过 50%的患者被单独分类为良好的 PER 反应者，而其他患者则被归类为不良的 PER 反应者。根据扩散张量成像进行图理论分析，以计算癫痫患者之间的结构连接网络的措施。

结果：共有 106 名癫痫患者被纳入研究，包括 26 名良好的 PER 反应者和 80 名不良的 PER 反应者。良好的 PER 反应者在接受 PER 治疗前使用的抗癫痫药物数量比不良的 PER 反应者少(3 vs. 4; $p = 0.042$)。良好的

PER 反应者比不良的 PER 反应者更早接受治疗(46.2% vs. 21.3%, $p = 0.014$)。在皮质结构连接方面, 整体效率更高, 特征路径长度更低, 良好的 PER 反应者比不良的 PER 反应者更高(0.647 vs. 0.635, $p = 0.006$; 1.726 vs. 1.759, $p = 0.008$)。在亚皮质结构连接方面, 平均聚类系数和小世界度量更高, 良好的 PER 反应者比不良的 PER 反应者更高(0.821 vs. 0.791, $p = 0.009$; 0.597 vs. 0.560, $p = 0.009$)。

结论: 本研究表明, 早期给予 PER 可以预测癫痫患者的良好 PER 反应, 结构连接可能具有预测 PER 反应的临床实用性。

10.加巴喷丁治疗遗传性病因所致的癫痫: 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 May;202:107339.

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

遗传因素在 50%以上的癫痫病例中起病因作用, 了解特定病因癫痫患者使用抗癫痫药物的情况有助于指导治疗决策。PERMIT 扩展研究汇集了两个真实世界研究 (PERMIT 和 PROVE) 的数据, 以调查在日常生活中使用加巴喷丁 (PER) 治疗局灶性和全面性癫痫的疗效和安全/耐受性。PERMIT 扩展研究的这种事后分析探讨了使用 PER 治疗被认为具有遗传病因的癫痫患者的情况。评估包括保留率 (在 3、6 和 12 个月时评估)、有效性 (在 3、6、12 个月末及最后一次访问时评估[按最后观察结果推算]和耐受性 (不良事件[AEs])。PERMIT 扩展研究纳入的 6822 名癫痫患者中, 有 1012 人被认为具有遗传病因。最常见的遗传病因是特发性全面性癫痫 (IGE) (58.2%)、结节性硬化症 (1.1%)、Dravet 综合征 (0.8%) 和伴有热性惊厥的遗传性癫痫综合征 (GEFS+) (0.5%)。在具有遗传病因的全部患者中, 保留率在 3 个月、6 个月和 12 个月分别为 89.3%、79.7%和 65.9%。在具有遗传病因的全部患者中, 12 个月末和最后一次访问时的有效率分别为 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 个月末和最后一次访问时的有效率分别为: IGE 为 90.4%和 84.4%, 结节性硬化症为 100%和 57.1%, Dravet 综合征为 100%和 71.4%, GEFS+为 33.3%和 20.0%。相应的无发作率分别为: IGE 为 73.1%和 64.6%, 结节性硬化症为 33.3%和 22.2%, Dravet 综合征为 20.0%和 28.6%, GEFS+为 0%和 0%。总体而言, 具有遗传病因的患者中 AE 发生率为 46.5%, 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 已知的安全性概况一致。在临床实践中, 使用 PER 治疗具有遗传性癫痫病因的个体时, PER 具有疗效且总体上耐受良好。PER 在具有广泛的遗传病因的患者中表现出有效性。

普瑞巴林

1.抗癫痫药物的前突触作用机制及其合理组合的线索

Presynaptic antiseizure medications - basic mechanisms and clues for their rational combinations

Pharmacol Rep. 2024 May 22. Online ahead of print.

Ewa K Czapińska-Ciepiela , Jarogniew Łuszczki , Piotr Czapiński , Stanisław J Czuczwar , Władysław Lasoń

在临床上高效的抗癫痫药物 (ASMs) 中, 有一些能够修饰前突触释放机制的药物。其中, 左乙拉西坦和布利维拉西坦对突触囊泡蛋白类型 2A (SV2A) 显示高亲和力, 而普瑞巴林和加巴喷丁是针对电压门控钙离子通道的 $\alpha 2\delta 1$ 亚单位的选择性配体。在本文中, 我们介绍了对神经化学机制和 ASMs 中前突触释放机制重要性的最新认识。此外, 我们讨论了对于前突触作用的 ASMs 的基本机制的了解是否有助于建立治疗药物耐药性癫痫的合理多药疗法。

2.普瑞巴林对神经病理性疼痛大鼠微胶质细胞分化的影响。

The Effect of Pregabalin on Microglia Differentiation in Rat with Neuropathic pain: A Preliminary Study

Int J Med Sci. 2024 May 13;21(7):1265-1273.

Seung-Wan Hong , Liyun Piao , Eun-Hwa Cho , Eun-Hye Seo , Seong-Hyop Kim

本研究调查了普瑞巴林对坐骨神经结扎和切断诱导的神经病理性疼痛 (NP) 大鼠微胶质细胞分化的影响。在确认了 NP 后, 大鼠被随机分配到普瑞巴林组和对照组。普瑞巴林组接受每日 10 mg/kg 的腹腔注射, 而对照组则在手术后接受等量的生理盐水注射。术后第 28 天, 评估了神经元损伤、微胶质细胞活性和微胶质细胞分化。普瑞巴林组神经元损伤明显减少, 与对照组相比, 在大脑和脊髓中活化的微胶质细胞表达显著减少。普瑞巴林治疗还显著改变了微胶质细胞的表型表达, 在大脑和与神经损伤同侧的脊髓中, M1 表型百分比减少, M2 表型百分比增加 (大脑 M1 表型: 对照组为 $43.52 \pm 12.16\%$, 普瑞巴林组为 $18.00 \pm 8.57\%$, 差异: $27.26 [15.18-42.10]$, $p = 0.002$; M2 表型: 对照组为 $16.88 \pm 6.47\%$, 普瑞巴林组为 $39.63 \pm 5.82\%$, 差异: $22.04 [17.17-32.70]$, $p < 0.001$; 脊髓 M1 表型: 对照组为 $44.35 \pm 12.12\%$, 普瑞巴林组为 $13.78 \pm 5.39\%$, 差异: $30.46 [21.73-44.45]$, $p < 0.001$; M2 表型: 对照组为 $7.64 \pm 3.91\%$, 普瑞巴林组为 $33.66 \pm 7.95\%$, 差异: $27.41 [21.21-36.30]$, $p < 0.001$)。总体而言, 普瑞巴林治疗显著降低了 NP 大鼠的微胶质细胞 M1 表型, 同时增加了 M2 表型。

3.对简单的电化学 dsDNA-普瑞巴林生物传感器的定量研究; 多光谱、分子对接和建模研究

Quantitative study on a simple electrochemical dsDNA-pregabalin biosensor; multi-spectroscopic, molecular docking and modelling studies

J Pharm Biomed Anal. 2024 May 27;247:116261. Online ahead of print.

Pelin Şenel , Abdullah Al Faysal , Taner Erdoğan , Mustafa Doğan , Ayşegül Gölcü

普瑞巴林 (PGB) 是一种 γ -氨基丁酸 (GABA) 烷基化类似物, 被用于治疗神经病性疼痛、纤维肌痛和带状疱疹后神经痛。利用分析、光谱学方法以及分子对接和分子动力学 (MD) 模拟, 对 PGB 与双链鱼精子脱氧核糖核酸 (dsDNA) 之间的结合过程和相互作用进行了详细的实验和理论研究。从收集到的实验结果中明显可以看出, PGB 与 dsDNA 结合。通过电化学研究、紫外-可见吸收光谱和溴化乙锭和荧光染料 Hoechst-32588 的替换研究结果表明, PGB 通过小沟结合与 dsDNA 结合。利用 Benesi-Hildebrand 图确定的 PGB 与 dsDNA 的结合常数 (Kb) 为 $2.41 \times 10^4 \pm 0.30$, 温度为 298 K。荧光研究表明, PGB 和 dsDNA 的结合配位数 (n) 为 1.21 ± 0.09 。研究中采用分子对接模拟计算了 PGB 与 dsDNA 之间的相互作用。结果表明, PGB 与 dsDNA 的相互作用机制是通过小沟结合。基于电化学响应的 PGB-dsDNA 生物传感器, 我们开发了一种利用差分脉冲伏安法进行低浓度检测的 PGB 技术。通过对 PGB 与 dsDNA 之间的关联导致的去氧腺嘌呤氧化信号的峰电流下降进行伏安分析, 可以在 pH 4.80 醋酸缓冲液中敏感地估计 PGB。去氧鸟嘌呤氧化信号在 2 到 16 μM 的 PGB 范围内呈线性关系。检测限 (LOD) 和定量限 (LOQ) 的值分别为 0.57 μM 和 1.91 μM 。

4.口服加巴喷丁和盐酸普瑞巴林作为一种前体药物在上肢骨科手术后疼痛控制中的作用：一项双盲平行随机临床试验研究

The Effect of Oral Gabapentin and Pregabalin as a Prodrug in Pain Control after Orthopedic Surgery on the Upper Limb: A Double-Blind Parallel Randomized Clinical Trial Study

Anesthesiol Res Pract. 2024 May 6;2024:7193599.

Lida Nouri , Rana Roshanfekar , Azam Biderafsh , Reza Pakzad, Hamed Azadi

目的: 比较口服加巴喷丁 (GBP) 和盐酸普瑞巴林 (PGB) 在上肢骨科手术后疼痛控制中的效果。方法: 在这项双盲随机临床试验中, 将 80 名上肢某部位骨科择期手术患者采用平衡分块随机化分为两组。第一组在手术前一小时服用 150 毫克盐酸普瑞巴林胶囊, 第二组在手术前两小时服用 300 毫克加巴喷丁胶囊。患者在手术开始前和手术期间接受标准监测。通过视觉模拟评分 (VAS) 评估疼痛程度, 分别在手术前、PACU (术后麻醉恢复室)、手术后 6 小时和 12 小时进行评估。结果: 本研究共有 37 名受试者分配到每组。参与率为 92.5%。盐酸普瑞巴林组 4 次疼痛评分的平均值 (95%置信区间) 分别为 4.03 (3.25-4.79)、3.76 (3.02-4.49)、3.65 (3.06-4.23) 和 3.41 (2.88-3.93), 加巴喷丁组分别为 4.08 (3.33-4.83)、2.78 (2.11-4.45)、2.3 (2.05-2.54) 和 2 (1.51-2.50)。组内比较显示, 随着时间的推移, 疼痛评分显著下降 ($P < 0.001$)。此外, 组间比较显示, 两组之间在疼痛评分方面存在显著差异 ($P < 0.001$)。最后, 结果显示, 时间和干预因素对疼痛评分存在显著交互作用 ($P=0.042$)。结论: 尽管两种药物均能降低疼痛评分, 但盐酸普瑞巴林组的降低率显著高于加巴喷丁组。该试验已在 IRCT20211013052759N1 注册。

氯胺酮

1.围产期艾司氯胺酮预防剖宫产妇女产后抑郁症的有效性和安全性：随机对照试验的荟萃分析和系统综述

Efficacy and safety of peri-partum Esketamine for prevention of post-partum depression in women undergoing caesarian section: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials

Asian J Psychiatr, 2024 May 21:97:104090.

Muhammad Anas Nayyer , Suchna Meeral Khan , Mohammad Umer , Haim Imran , Salman Khalid , Hassan Murtaza , Arbab Sarfraz , Noor Atiq , Hamna Rasool , Madah Fatima

产后抑郁症（PPD）是一种影响女性产后的精神疾病。药物联合心理治疗是其目前的治疗方案。使用 RevMan 5.4 进行荟萃分析，以探讨围产期给予艾司氯胺酮预防 PPD 的有效性和安全性。在检索多个数据库以检索相关 RCT 后，本分析纳入了 7 项，二分数据表示为风险比，连续数据表示为平均差。研究发现艾司氯胺酮组的 PPD 发生率低于对照组（RR= 0.37），两组 EPDS 评分差异有统计学意义（MD= -1.23）。艾司氯胺酮组报告产后 4-6 周 PPD 的患病率较低（RR= 0.48），产后 4 周 EPDS 评分无显著性差异（MD = -0.10）。艾司氯胺酮组的幻觉发生率显著较高，（RR= 13.85）。其他不良反应如头晕等（RR= 4.09），恶心（RR= 0.88），呕吐（RR=0.74），头痛（RR=1.52），噩梦（RR=1.22），瘙痒（RR=0.29），嗜睡（RR=1.57）没有显示出两组之间的显著差异。研究发现，艾司氯胺酮，具有可控的副作用，降低产后一周和四至六周后产后抑郁症（PPD）的患病率。然而，由于现有 RCT 数量有限，研究结果受到限制，未来的研究应确定理想的剂量，最有效的管理方法和长期-艾司氯胺酮的长期安全性特征，因此可将其视为辅助治疗或潜在的唯一治疗选择。

2.氯胺酮和氟西汀对刺激大鼠外侧隔核引起的边缘前核和边缘下核反应的影响相似

Ketamine and fluoxetine exert similar actions on prelimbic and infralimbic responsivity to lateral septal nucleus stimulation in Wistar rats

Neurosci Lett, 2024 May 31:834:137848.

Carlos M Contreras , Ana G Gutiérrez-García

氯胺酮是一种分离性麻醉剂，被认为是抑郁症患者对其他治疗反应不佳的一种有用的替代药物。值得注意的是，氯胺酮的精神作用一旦消失，就会发现其有益的临床作用。因此，临床作用可能不依赖于剂量。目前大多数研究集中在氯胺酮对神经营养因子的作用，但很少有研究探讨氯胺酮对神经结构的作用，而抗抑郁药对神经结构的作用已被探索过。刺激外侧隔核（LSN）可降低内侧前额叶皮层（mPFC）的边缘前皮层（PL）和边缘下皮层（IL）亚区的神经活动。氟西汀增加了 LSN-IL 连接的抑制反应性。在本研究中，给药后 24 h，比较麻醉剂量氯胺酮和高剂量氟西汀对行为和神经反应的作用，氟西汀在强迫游泳试验中减少不动性，而在旷场试验中不改变运动活性，氯胺酮在强迫游泳试验中减少不动性，在旷场试验中减少运动活性。在另

一组接受类似药物治疗方案的 Wistar 大鼠中，结果表明，盐水治疗动物中的 LSN 刺激在这些 mPFC 亚区中产生了持久的抑制性后放电。氯胺酮对 LSN-mPFC 连接的作用再现了氟西汀的作用，这些发现表明，独立于对神经传递的不同作用，抗抑郁药的共同最终途径在于它们对与情绪调节有关的前脑结构的作用

3.艾氯胺酮对老年男性输尿管镜成功插入异丙酚 ED50 的影响:一项随机对照试验

Effect of esketamine on the ED50 of propofol for successful insertion of ureteroscope in elderly male patients: a randomized controlled trial

BMC Anesthesiol, 2024 May 31;24(1):195.

Xin Luo , Wen-Wen Hao, Xue Zhang, Yu-Xuan Qi, Li-Xin An

背景：异丙酚是一种有效的麻醉药，常用于输尿管镜手术的镇静麻醉，但常出现呼吸抑制和无意识的体力活动，尤其是老年患者。艾司氯胺酮具有镇静和镇痛作用，但没有心肺抑制的风险。本研究的目的是研究艾司氯胺酮是否可以降低丙泊酚的中位有效剂量（ED 50）用于老年男性患者成功插入输尿管镜

材料与方法：49 例择期行输尿管硬镜手术的老年男性患者，随机分为两组：SK 组（0.25 mg/kg 艾司氯胺酮+丙泊酚）和 SF 组（0.1 μg/kg 舒芬太尼+丙泊酚），两组患者均在静脉给予舒芬太尼或艾司氯胺酮后，以 1.5 mg/kg 的初始推注剂量接受丙泊酚，采用改良狄克逊's 上升-下降法评估丙泊酚的有效剂量。然后根据既往患者反应调整为 0.1 mg/kg。患者对输尿管镜插入的反应被归类为“运动”或“无运动”。主要观察指标为丙泊酚与艾司氯胺酮或舒芬太尼联合用于输尿管镜成功置入的 ED50，次要观察指标为诱导时间、不良事件如血流动力学变化、低氧血症和身体运动。

测试结果：49 例患者完成了本研究，SK 组丙泊酚成功插入输尿管镜的 ED 50 为 1.356 ± 0.11 mg/kg，低于 SF 组的 1.442 ± 0.08 mg/kg SK 组诱导时间明显短于 SF 组（ $P = 0.003$ SK 组血流动力学指标较 SF 组稳定，两组不良事件发生率无显著性差异（ $P > 0.05$ ）。

总结：在老年男性患者中，丙泊酚联合艾司氯胺酮用于输尿管镜插入的 ED 50 为 1.356 ± 0.11 mg/kg，与舒芬太尼相比显著降低。

4.关于使用艾司氯胺酮治疗难治性抑郁症的事实和误解：一项叙述性临床综述

Facts and myths about use of esketamine for treatment-resistant depression: a narrative clinical review

Front Psychiatry, 2024 May 15;15:1394787.

Matteo Di Vincenzo, Vassilis Martiadis , Bianca Della Rocca , Eleonora Arsenio , Andrea D'Arpa , Antonio Volpicelli , Mario Luciano , Gaia Sampogna , Andrea Fiorillo

简介和目的：难治性抑郁症 (TRD) 是指至少两种不同的抗抑郁药以正确的剂量服用足够长的时间并持续服用，但未能产生积极的临床效果。氯胺酮的 S 对映体艾氯胺酮最近被美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局

批准用于治疗 TRD。尽管临床疗效得到证实，但临床医生和患者对这种药物存在许多误解。我们旨在回顾有关 TRD 和艾氯胺酮最常见的“错误观念”，并用基于证据的事实进行反驳。

方法:在主数据库中输入关键词“艾氯胺酮”、“难治性抑郁症”、“抑郁症”并通过布尔运算符进行组合。

结果:我们发现，TRD 患病率、临床特征和预测因素存在误解。关于艾氯胺酮，开始治疗的标准、分离症状、潜在成瘾以及给药和监测方面都受到临床医生和患者的错误信念的影响。

讨论和结论: TRD 是一种具有挑战性的疾病，需要精确诊断才能使患者完全康复。艾氯胺酮已被证明是治疗 TRD 的有效药物，尽管需要谨慎使用。证据可以为临床实践提供指导，以便为所有 TRD 患者提供这种创新治疗方法。

5.艾司氯胺酮和氟西汀对慢性可变应激抑郁样行为的影响：血浆炎症因子的作用

Effects of esketamine and fluoxetine on depression-like behaviors in chronic variable stress: a role of plasma inflammatory factors

Front Psychiatry, 2024 May 15;15:1388946.

Haixia Chen , Xinxin Zhao, Xinxu Ma , Hongzhe Ma Cuihong Zhou , Yunyun Zhang, Zhengwu Peng , Shanshan Xue , Min Cai

越来越多的证据表明艾司氯胺酮具有快速和持续的抗抑郁和抗焦虑样作用。然而，这种非单胺靶向快速起效的抗抑郁药的潜在机制仍有待探索。免疫-炎症途径和细胞介导的免疫激活，主要包括血浆中的炎性细胞因子，在重性抑郁症的发病机制中起着关键作用，也是 MDD 的潜在治疗靶点。本研究旨在阐明艾司氯胺酮在慢性可变应激（CVS）引起的抑郁样模型中血浆细胞因子的表达。在本研究中，应用连续 21 天的 CVS 方案来产生抑郁和焦虑样行为。在艾司氯胺酮或氟西汀单次给药或 7 天重复给药后，检查了抑郁和焦虑样行为以及血浆中炎性细胞因子的表达。另外，CVS 引起血浆炎症因子的显著变化，显著增加 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17 A、TNF α 、IL-4、IL-9、IL-24、IL-37、IFN- β 和 CXCL 12 的表达，同时降低 IL-10 和 IL-33。随着艾司氯胺酮和氟西汀的给药，CVS 产生的炎症紊乱部分正常化。总之，我们的研究结果提供了一个新的见解，即急性艾司氯胺酮治疗可以通过使炎症细胞因子的表达正常化来挽救小鼠 CVS 产生的抑郁样和焦虑样行为；该效应与氟西汀重复给药相似。² 这些结果有助于低估艾司氯胺酮引起的快速抗抑郁作用。

6.氯胺酮滥用后皮质厚度普遍减少

Widespread reductions in cortical thickness following ketamine abuse

J Psychiatry Neurosci, 2024 May 30;49(3):E182-E191.

Jinsong Tang , Qiuxia Wu, Chang Qi, An Xie , Jianbin Liu , Yunkai Sun , Tifei Yuan , Wei Chen , Tieqiao Liu , Wei Hao, Xu Shao, Yanhui Liao

背景:艾氯胺酮是氯胺酮的一种,已被批准用于治疗顽抗性抑郁症,但我们之前的研究表明,氯胺酮的非医疗使用与大脑结构和功能改变之间存在联系,包括慢性氯胺酮使用者的背侧前额叶灰质减少。在这项研究中,我们试图确定长期非医疗使用氯胺酮后的皮质厚度异常。方法:获取氯胺酮使用障碍患者和无药物健康对照者的脑结构图像。我们使用 FreeSurfer 软件测量了 68 个大脑区域的皮质厚度。我们使用协方差分析比较两组患者的皮质厚度,协方差包括年龄、性别、教育水平、吸烟、饮酒和全脑平均皮质厚度。结果:我们纳入了 95 例氯胺酮使用障碍患者和 169 例对照组的图像。与健康对照相比,氯胺酮使用障碍患者皮质厚度普遍下降,其中额叶(包括背外侧前额叶皮质)和顶叶(包括楔前叶)的减少最为广泛。相对于比较参与者,氯胺酮服用者未观察到皮质厚度增加。估计一生总氯胺酮摄入量与右侧下顶叶和右侧吻侧中额叶皮质厚度的减少相关。局限性:我们进行了回顾性横断面研究,但需要纵向研究来进一步证实非药物使用氯胺酮后皮质厚度的减少。结论:本研究提供的证据表明,与健康对照者相比,慢性氯胺酮服用者皮质厚度普遍减少。我们的研究强调了氯胺酮对大脑结构的长期影响的重要性,并为氯胺酮抗抑郁药物的使用提供了参考。

7.单剂量考比司他提高口服艾氯胺酮的生物利用度: 案例研究

Increasing the bioavailability of oral esketamine by a single dose of cobicistat: A case study

Pharmacotherapy,2024 Jun;44(6):480-484.

Cornelis F Vos , Wietske L Hemminga , Rob E Aarnoutse , Henricus

G Ruhé

背景:鼻腔内注射艾氯胺酮是一种获批的难治性抑郁症 (TRD) 药物;然而,它价格昂贵,并且可能导致特定的不良反应。在这项单一病例研究中,我们探讨了口服艾氯胺酮是否是一种合适的替代方案。

方法:我们与一名 39 岁患有 TRD 的女性合作,比较了鼻腔内 (84 毫克) 和口服 (1、2 和 4 毫克/千克) 艾氯胺酮的血浆浓度曲线。由于口服艾氯胺酮的生物利用度相对较低,因此艾氯胺酮与其主要代谢物去甲氯胺酮之间的比例不同。为了提高口服艾氯胺酮的生物利用度,我们同时给予单剂量细胞色素 P-450 (CYP) 3A4 抑制剂考比司他 (150 毫克)。

结果:与鼻腔内给药相比,口服艾氯胺酮在所有给药剂量下均导致艾氯胺酮血浆浓度较低,但诺甲氯胺酮血浆浓度峰值较高。口服艾氯胺酮无法产生与鼻腔内给药相似的艾氯胺酮血浆浓度曲线,除非与考比司他联合使用 (艾氯胺酮 2 mg/kg 加考比司他 150 mg)

结论:我们的研究结果表明,考比司他可有效提高口服艾氯胺酮的生物利用度。还需要在更大的人群中开展进一步研究,尤其是研究考比司他作为口服艾氯胺酮增强药物的临床益处。

8.氯胺酮辅助电休克治疗后复发性血清素综合征: 病例报告及文献综述

Recurrent Serotonin Syndrome After Ketamine-assisted Electroconvulsive Therapy: A Case Report and Review of the Literature

J Psychiatr Pract, 2024 May 1;30(3):234-241.

Aniruddha Deka , Emmanuel Joseph, Neha Sharma, Tirsit Berhanu, Jonathan Kaplan

5-羟色胺 (5-HT) 综合征 (SS) 包括精神状态变化以及自主神经和神经肌肉变化。尽管还不太清楚，但血清素通路与电休克疗法 (ECT) 的作用机制有关。氯胺酮已被用作 ECT 的诱导剂和难治性抑郁症的治疗方法。利用病例报告和文献综述，我们探索了 ECT 和氯胺酮的潜在血清素机制，这些机制可能导致血清素毒性综合征。我们描述了一名 72 岁女性的病例，她在 2 次类似情况下使用氯胺酮进行 ECT 时复发了 SS。在我们的文献综述中，我们发现 5 例 SS 与 ECT 有关，1 例将氯胺酮与 SS 联系在一起。有新证据表明，ECT 的机制涉及 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体，这些受体与 SS 有关。ECT 可暂时增加血脑屏障的通透性，从而导致脑内抗抑郁药的水平升高。因此，ECT 可增强 5-HT 传递，并在服用血清素药物的情况下增加 SS 的可能性。氯胺酮对 5-HT 传递的影响是由谷氨酸 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体介导的。氯胺酮可增加内侧前额叶皮质中的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸活性，从而通过谷氨酸导致下游 5-HT 释放。通过这种机制，氯胺酮可增加 5-HT 传递，从而导致 SS。据我们所知，这是唯一一例同时使用 ECT 和氯胺酮导致复发性 SS 的病例报告。由于氯胺酮在 ECT 中经常使用，而且许多接受 ECT 的患者都在服用血清素药物，因此认识到氯胺酮是 SS 的潜在风险因素非常重要。没有证据表明 ECT 和氯胺酮联合使用可以增加疗效。因此，在联合使用这些治疗方法时应谨慎行事。氯胺酮在门诊环境中的使用日益增多，因此有必要阐明其风险，我们将进一步讨论。需要对氯胺酮和 ECT 的机制进行更多研究，特别是这些治疗方法的联合使用如何影响 5-HT 水平。

9. 氯胺酮通过 PI3K/AKT 轴影响帕金森病大鼠星形胶质细胞的机制分析

Analysis of the mechanism by which ketamine affects astrocytes in Parkinsonian rats through the PI3K/AKT axis

Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2024 May 27;70(5):204-208

Yanhong Xiong , Jianwen Yuan , Luogeng Xu

帕金森病 (PD) 仍是全球最常见的神经退行性疾病，严重影响患者的正常生活。目前，临床尚无针对 PD 的有效治疗方法。本研究团队探索了氯胺酮 (KET) 对 PD 的影响，为今后 KET 治疗 PD 奠定了可靠的基础。首先，研究团队以 6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 建立 PD 大鼠模型。检测发现，PD 大鼠斜板停留最大角度、过格次数、站立次数、脑组织 ATPase 活性均明显低于对照组大鼠，而脑组织 α -突触核蛋白阳性率升高，呈现出典型的 PD 病理表现。使用 KET 干预 PD 大鼠后，其行为及脑病理改变明显减轻，有效减轻脑组织炎症及氧化应激损伤，提示 KET 对 PD 具有潜在的治疗作用。此外，KET 可抑制帕金森病大鼠脑组织中 PI3K/AKT 轴的活性，促进自噬的发生。此外，在脂多糖 (LPS) 诱导星形胶质细胞株 HA1800 建立的帕金森病细胞模型中，也证实了 KET 对 PI3K/AKT 轴的显著抑制。提示 KET 治疗帕金森病的作用机制与抑制 PI3K/AKT 轴有关。

10.在家远程医疗支持的氯胺酮治疗抑郁症：对真实世界数据的纵向、机器学习和症状网络分析的结果

At-home, telehealth-supported ketamine treatment for depression: Findings from longitudinal, machine learning and symptom network analysis of real-world data

J Affect Disord,2024 May 27:361:198-208.

David S Mathai , Thomas D Hull, Leonardo Vando , Matteo Malgaroli

背景：鉴于精神疾病负担日益加重，改善氯胺酮治疗的安全有效途径是当务之急。为了实现这一目标，正在探索远程医疗支持的舌下氯胺酮给药。

方法：在这项纵向研究中，中度至重度抑郁症患者在支持性数字健康环境中在家中接受了四剂氯胺酮治疗，持续四周。治疗方法类似于治疗性迷幻药试验的方法。还对接受第二疗程治疗的患者进行了检查。使用抑郁症患者健康问卷 (PHQ-9) 评估症状。我们进行了预先注册的机器学习和症状网络分析以调查结果 (osf.io/v2rpx)。

结果：分析了 11,441 名患者的样本，结果显示非重度 (n = 6384, 55.8%) 和重度 (n = 2070, 18.1%) 基线抑郁水平均存在抗抑郁反应。3.0-4.8% 的参与者检测到不良事件，主要为神经或精神性质。第二疗程有助于延长对初始治疗反应良好的患者的改善。基线时较低的抑郁评分和年龄最能预测病情改善。尽管持续治疗，抑郁情绪和快感缺乏症状仍持续存在

局限性：本研究缺乏对照组或对照组以及缺乏氯胺酮给药的固定剂量程序。

结论：在家远程医疗支持下使用氯胺酮治疗抑郁症患者基本安全、耐受性良好，且与抑郁症患者的病情改善相关。本文探讨的将迷幻药疗法与严格的远程医疗模式相结合的策略可能以独特的方式解决心理健康治疗障碍。

11.持续输注不同剂量艾氯胺酮对七氟醚麻醉期间脑电双频指数的影响：一项随机对照试验

Effect of Continuous Infusion of Different Doses of Esketamine on the Bispectral Index During Sevoflurane Anesthesia: A Randomized Controlled Trial

Drug Des Devel Ther,2024 May 23:18:1727-1741.

Liyuan Ren , Jinjin Yang, Yanshuang Li , Yanping Wang

目的:研究和量化不同剂量艾氯胺酮持续输注对七氟醚麻醉期间脑电双谱指数(BIS)的影响。

方法：将 120 例择期行腹腔镜肾手术的患者随机分为三组。在稳定的麻醉和手术环境下，患者开始持续输注研究药物：0.125 mg/kg/h 艾氯胺酮 (E1 组)、0.25 mg/kg/h 艾氯胺酮 (E2 组) 和等量生理盐水 (C 组)。主要观察指标为药物输注 15 分钟 (T15)、30 分钟 (T30)、45 分钟 (T45) 和 60 分钟 (T60) 后的 BIS 值变化。次要观察指标为 T0 至 T60 期间的 95% 频谱边缘频率 (SEF95)、肌电图 (EMG)、心率 (HR) 和平均动脉压 (MAP)。此外，还评估了术后疼痛、术后恢复和围手术期不良事件。

结果：与 C 组比较，E1 组 T30~T60 时 BIS 升高明显，E2 组 T15~T60 时 BIS 升高明显 ($P < 0.001$)；与 E1 组比较，E2 组 T15~T60 时 BIS 升高更明显 ($P < 0.001$)。E2 组 BIS 及 SEF95 曲线下面积 (AUC) 均显著高于 C 组和 E1 组 ($P < 0.05$)，三组 BIS 值与 SEF95 均呈显著相关性 ($P < 0.001$)。三组间 EMG、HR、MAP 的 AUC 差异均无统计学意义。E2 组术中瑞芬太尼用量及术后运动痛 NRS 评分均显著低于 C 组和 E1 组 ($P < 0.05$)。

12.炒作还是希望？氯胺酮用于治疗抑郁症：深度学习应用于 2010 年至 2023 年 Twitter 帖子的结果

Hype or hope? Ketamine for the treatment of depression: results from the application of deep learning to Twitter posts from 2010 to 2023

Front Psychiatry, 2024 May 10:15:1369727.

Qin Xiang Ng, Yu Liang Lim, Clarence Ong, Silas New, Johnson Fam, Tau Ming Liew

目的：通过分析 2010 年 1 月 1 日至 2023 年 4 月 1 日的 Twitter 帖子，调查社会对氯胺酮在抑郁症治疗中使用的看法。

方法：使用 Twitter 作为首选社交媒体平台，并使用基于（抑郁症或抑郁或抑郁）和（氯胺酮或艾氯胺酮或 Spravato）的搜索词，我们收集了 2010 年 1 月 1 日至 2023 年 4 月 1 日的英文推文。使用无监督机器学习和自然语言处理 (NLP) 技术，包括 Transformers 的双向编码器表示 (BERT) 和 BERTopic，该研究确定了围绕使用氯胺酮治疗抑郁症的公共话题。手动主题分析将这些主题进一步细化为主题。

结果：在最初的 99,405 条推文数据集中，删除重复推文、转推和组织在 Twitter 上发布的推文后，分析了 18,899 条可能来自个人用户的独特推文。时间趋势分析显示，公众态度发生了变化，尤其是在美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2019 年批准氯胺酮用于治疗抑郁症之后。出现了三个主要主题：监管格局的变化、谨慎乐观和个人使用该药物的经历。2019 年 FDA 批准后，讨论量最初激增。此后，公众的谨慎乐观情绪（主题 2）有所下降，更多的个人账户（主题 3）强调了对一些难治性患者的潜在益处。这项研究的局限性包括 Twitter 固有的偏向年轻、讲英语的人群。

结论：总之，公众的多方面认知倾向于对氯胺酮治疗抑郁症的潜力持乐观态度。

13.氯胺酮与艾氯胺酮治疗围手术期抑郁症的疗效对比：综述

Efficacy of ketamine versus esketamine in the treatment of perioperative depression: A review

Pharmacol Biochem Behav, 2024 May 26:173773.

Wen Wen, Zhao Wenjing, Xing Xia, Xiangjun Duan, Liang Zhang, Lin Duomao, Qi Zeyou, Sheng Wang, Mingxin Gao, Changcheng Liu, Haiyang Li, Jun Ma

抑郁症是术后并发症的重要诱因，抑郁症患者术后并发症风险较高。心血管外科研究广泛关注这一问题。多项研究报告显示，接受冠状动脉搭桥手术的患者发生术后抑郁症的几率为 20%。一项对 21 年 817 例患者病历的回顾性分析显示，接受冠状动脉搭桥手术 (CABG) 的患者中约 40% 存在围手术期抑郁症风险。患者长

期忍受病痛折磨，因为每次使用标准抗抑郁药都需要数周时间才能见效。此外，多药联合辅助治疗或联合用药治疗可能对部分患者有缓解症状的作用，但也增加了副作用的风险。传统抗抑郁药主要调节单胺系统，而不同的疗法则针对血清素、去甲肾上腺素和多巴胺系统。艾氯胺酮是一种快速起效、疗效显著的抗抑郁药。艾氯胺酮是氯胺酮的 S-对映体，氯胺酮是 1956 年开发的苯环利定衍生物。艾氯胺酮通过靶向谷氨酸系统发挥作用。本文讨论了当前的抑郁症治疗策略，重点介绍了艾氯胺酮的药理学和作用机制。此外，还回顾了使用艾氯胺酮治疗围手术期抑郁症状的研究，并介绍了该药物未来的潜在应用。

14.艾氯胺酮诱导含三部分基序的蛋白 24 改善阿尔茨海默病的认知功能障碍

Esketamine induces tripartite motif-containing protein 24 to improve cognitive dysfunction in Alzheimer's disease

Neurosci Lett, 2024 May 25:137836.

Yingbing Tu, Bin Xu

已发现艾氯胺酮可改善不同条件下的认知障碍，但其在阿尔茨海默病 (AD) 中的作用尚不明确。本研究阐述了艾氯胺酮在三重转基因 AD (3xTg-AD) 小鼠中的作用和详细机制。艾氯胺酮可改善 3xTg-AD 小鼠受损的空间学习和记忆保持能力，而三部分基序蛋白 24 (TRIM24) 的耗竭可逆转艾氯胺酮在 3xTg-AD 小鼠中的改善作用。艾氯胺酮通过促进 TRIM24 表达来提高海马中 PI3K 和 AKT 磷酸化的程度，而敲低 TRIM24 会损害 PI3K/AKT 通路。AD 样小鼠促炎分子表达增加，GFAP 和 p-Tau 表达增加。艾氯胺酮可减轻炎症，但其治疗效果因 TRIM24 敲低而逆转。PI3K/AKT 通路阻断加剧了小鼠的认知缺陷和神经炎症反应。因此，艾氯胺酮有可能通过激活 TRIM24 和下游 PI3K/AKT 通路来抑制神经炎症，从而改善 3xTg-AD 小鼠的认知和记忆功能。

15.NMDA 受体 GluN2B 亚基酪氨酸残基磷酸化的动态调节介导氯胺酮快速抗抑郁作用

Dynamic regulation of phosphorylation of NMDA receptor GluN2B subunit tyrosine residues mediates ketamine rapid antidepressant effects

Pharmacol Res, 2024 May 24:205:107236

Ke Wang, Xuan Tan, Kai-Mo Ding, Xue-Zhu Feng, Yu-Yu Zhao, Wei-Li Zhu, Guo-Hai Li, Su-Xia Li

氯胺酮的快速抗抑郁作用依赖于 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体 2B 亚基 (NR2B)，而该受体的功能受其在突触内外的磷酸化调控和分布影响。氯胺酮快速发挥抗抑郁作用是否依赖于突触内外 NR2B 的动态磷酸化调控尚不明确。我们在此表明，氯胺酮可迅速缓解抑郁样行为，并使由慢性不可预测应激 (CUS) 和条件性敲低 NR2B 的关键磷酸酶 STEP 61 引起的内侧前额皮质 (mPFC) 突触内外 pTyr1472NR2B 和纹状体富集蛋白酪氨酸磷酸酶 (STEP) 61 的异常表达正常化，在给药后 1 小时内。总之，我们的研究结果阐明了氯胺酮抗抑郁作用的快速启动是由于突触内外 NR2B 磷酸化稳态的恢复。NR2B 磷酸化的动态调控为开发新的抗抑郁策略提供了新的视角。

16.在患有创伤后应激障碍的啮齿动物模型中，一次注射氯胺酮即可挽救星形胶质细胞和小胶质细胞对急性应激的适应不良反应的分子特征

Molecular signatures of astrocytes and microglia maladaptive responses to acute stress are rescued by a single administration of ketamine in a rodent model of PTSD

Transl Psychiatry, 2024 May 25;14(1):209.

.Marta Valenza , Roberta Facchinetti, Carola Torazza , Claudia Ciarla , Maria Rosanna Bronzuoli, Matilde Balbi , Giambattista Bonanno , Maurizio Popoli, Luca Steardo , Marco Milanese, Laura Musazzi , Tiziana Bonifacino , Caterina Scuderi

压力会影响大脑并改变其神经结构和功能；这些变化可能很严重并导致精神疾病。最近的证据表明，星形胶质细胞和小胶质细胞通过维持大脑稳态在应激反应中起着至关重要的作用。这些细胞对到达大脑的所有刺激（包括压力源）都反应迅速。在这里，我们使用了最近验证的创伤后应激障碍啮齿动物模型，其中大鼠在急性不可避免的电击压力后可分为恢复性或脆弱性。然后，我们研究了前额叶皮质中应激恢复力和脆弱性的功能、分子和形态决定因素，重点研究了神经胶质细胞和神经元细胞。此外，我们还研究了单次亚麻醉剂量氯胺酮的效果，氯胺酮是一种速效抗抑郁药，最近被批准用于治疗难治性抑郁症，并被提议用于治疗其他与压力相关的精神疾病。本研究结果表明，急性应激后，神经胶质细胞迅速作出反应，NF- κ B 通路激活，导致特定细胞因子（如 IL-18 和 TNF- α ）增加。这种反应在脆弱个体中持续存在，并伴有关键神经胶质蛋白（如 S100B、CD11b 和 CX43）、脑营养因子（如 BDNF 和 FGF2）以及与树突分枝和突触结构相关的蛋白质（如 MAP2 和 PSD95）水平的显著变化。急性应激事件发生 24 小时后给予氯胺酮可挽救脆弱大鼠的许多变化，可能有助于维持脑内稳态。总体而言，我们的结果表明，关键事件（包括反应性星形胶质增生、脑营养因子变化和神经元损伤）是急性创伤应激脆弱性的关键决定因素，并证实了急性氯胺酮对应激相关精神疾病发展的治疗作用。

17.探索氯胺酮对雄性和雌性长埃文斯大鼠的强化、线索诱导的恢复以及伏隔核 cFos 激活

Exploring ketamine's reinforcement, cue-induced reinstatement, and nucleus accumbens cFos activation in male and female long evans rats

Neuropharmacology, 2024 May 24:255:110008.

Devin P Hagarty , Adam Dawoud , Alfonso Brea Guerrero, Kaynas Phillips , Caroline E Strong , Sarah Dollie Jennings, Michelle Crawford , Katherine Martinez, Olivia Csernecky , Samantha K Saland , Mohamed Kabbaj

氯胺酮 (KET) 是一种非竞争性 N-甲基-d-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂，对难治性抑郁症患者具有快速起效的抗抑郁作用，需要反复输注才能维持其抗抑郁特性。然而，KET 是一种成瘾性药物，因此需要更多的临床前和临床研究来评估两性反复治疗的安全性。因此，本研究的目的是调查不同剂量的 KET (0-、0.125-、0.25-、0.5 mg/kg/输注) 的强化特性，并评估 KET 在两性的 Long Evans 大鼠中的提示诱导恢复和神经元激活。使用伏隔核 (Nac) 中立即早期基因 cFos 的蛋白质表达来评估神经元激活，伏隔核是大脑中的一个重要区域，与大多数与药物相关的提示的奖励、强化和恢复有关。我们的研究表明，KET 对雄性和雌性大鼠均有强化作用，尽管仅在最高两种剂量 (0.25 和 0.5 mg/kg/输注) 下才有。此外，我们注意到性别差异，特别是在最高剂量的氯胺酮下，雌性大鼠表现出更高的自我给药率。有趣的是，所有自我给药 KET 的组都恢

复了药物提示。在暴露于 KET (0.25 mg/kg/输注) 或盐水的大鼠中进行药物提示诱导的恢复测试后, 与盐水对照相比, KET 治疗动物的 cFos 蛋白表达更高, 并且 Nac 核心的 cFos 表达高于壳亚区。至于恢复, Nac 中 cFos 表达没有明显的性别差异。这些发现揭示了 KET 的强化特性的一些性别和剂量依赖性效应, 并且所有剂量的 KET 都会两性中诱导类似的恢复。这项研究还表明, 与氯胺酮相关的提示可在雄性和雌性大鼠的 Nac 中诱导类似的神经元激活。这项研究值得进一步研究 KET 的潜在成瘾性, 尤其是当以较低剂量给药时, 目前该药物在临床上用于治疗各种精神病理学。

18.在标准氯胺酮静脉注射疗法中添加抗炎药物谷胱甘肽静脉注射治疗重度抑郁症的疗效

Efficacy of addition of the anti-inflammatory, IVglutathione to standard ketamine IV therapy in major depressive disorder

Psychiatry Res,2024 Jul:337:115949.

Ladan Eshkevari , Michelle Sales , Christina Collins , Julia Totoraitis , Lindsay Donohue , Carrie Bowman-Dalley , Benjamin Bregman, Paulo Negro , Stephanie Gordon , Christian Estrada

氯胺酮是一种 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 拮抗剂, 用于治疗难治性抑郁症 (TRD)。最近的研究表明, 重度抑郁症 (MDD) 患者的促炎细胞因子水平较高, 氧化应激标志物水平较高的患者对传统抗抑郁药的反应降低或无效。谷胱甘肽 (GSH) 作为氯胺酮的抗氧化剂佐剂尚未得到充分研究。这项双盲研究将 30 名患者分为 2 组, 每组 15 名患者, 旨在确定在标准氯胺酮输注 (GSH+K) 中添加 GSH 是否比接受氯胺酮输注和生理盐水安慰剂 (K+NS) 的患者对 MDD 患者产生更好的结果。治疗后第 1 天至第 14 天, BDI-II 评分显著下降, PHQ- 评分从第 1 天至第 14 天显著下降, PHQ-9 评分从第 14 天至第 28 天显著下降, 表明整体治疗有效。各组之间随时间推移没有显著差异。然而, 两组在输注后 14 天内均观察到抑郁症状持续改善。

19.氯胺酮和艾氯胺酮与酒精和药物滥用之间的关联: 向食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 报告

The association between ketamine and esketamine with alcohol and substance misuse: Reports to the Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS)

J Affect Disord,2024 Sep 1:360:421-426.

Angela T H Kwan , Joshua D Rosenblat , Rodrigo B Mansur , Kayla M Teopiz , Roger S McIntyre

简介: 氯胺酮和艾氯胺酮已被证明可有效治疗成人难治性抑郁症 (TRD)。初步证据表明, 当与行为和心理干预相结合时, 这两种药物可能对物质使用障碍 (SUD) 和酒精使用障碍 (AUD) 患者有益。尽管如此, 人们还是担心其中一种或两种药物是否与滥用和/或入门活动有关。

方法: 在此, 我们评估了以报告比值比 (ROR) 表示的艾氯胺酮和氯胺酮不成比例的报告。感兴趣的结果包括酒精问题、酒精中毒、酒精滥用、物质依赖、SUD、物质滥用、药物依赖、药物使用障碍和药物滥用, 如 FAERS 中的医学监管活动词典 (MedDRA) 所编纂的。氯胺酮在酒精滥用 (0.28)、物质依赖 (1.88)、物质使用障碍 (0.996)、物质滥用 (0.61)、药物依赖 (0.56)、药物使用障碍 (1.17) 和药物滥用 (1.22) 的情况下具有显著的 IC025 值。此外, 奥施康定在物质依赖 (0.067)、物质使用障碍 (0.094)、物质滥用 (0.035) 和药物依赖 (0.27) 方面显示出显著的 IC025 值。

结果：我们观察到氯胺酮在各种结果中的报告比值比 (ROR) 显著增加：酒精滥用 (ROR 2.84, 95% CI 1.53-5.28; $p = 0.0010$)、物质依赖 (ROR 18.72, 95% CI 8.49-41.30; $p \leq 0.0001$)、SUD (ROR 11.40, 95% CI 4.24-30.65; $p \leq 0.0001$)、物质滥用 (ROR 2.29, 95% CI 1.73-3.04; $p \leq 0.0001$)、药物依赖 (ROR 1.99, 95% CI 1.64-2.42; $p \leq 0.0001$)、药物使用障碍 (ROR 4.50, 2.94-6.88; $p \leq 0.0001$) 和药物滥用 (ROR 3.72, 3.36-4.12; $p \leq 0.0001$)。对于艾氯胺酮，我们观察到药物滥用 (ROR 0.37, 95% CI 0.22-0.63; $p = 0.0003$)、药物依赖 (ROR 0.13, 95% CI 0.076-0.23; $p \leq 0.0001$) 和药物滥用 (ROR 0.048, 95% CI 0.030-0.078; $p \leq 0.0001$) 的 ROR 显著降低。据我们所知，这是 FAERS 中与这些感兴趣的结果相关的自发不良事件的第一份报告。

结论：在 SUD 和 AUD 方面，氯胺酮和艾氯胺酮均观察到混合 ROR。由于 FAERS 的局限性，建立新发酒精和药物滥用之间的因果关系仍不确定。观察到对 SUD 和 AUD 测量的可能有益影响。目前尚不清楚，但有可能，这两种药物是否在 SUD 和 AUD 的各个方面都有不同的改善作用，这是正在进行的研究的重点。

20. 氯胺酮治疗超难治性癫痫持续状态的疗效和安全性：系统评价

The efficacy and safety of ketamine in the treatment of super-refractory status epilepticus: a systematic review

J Neurol, 2024 May 23

Mingyuan Yan, Tianye Sun, Jinmin Liu, Qing Chang Affili

背景：氯胺酮作为一种麻醉剂，已被考虑用于终止癫痫持续状态 (SE)；然而，由于病情紧急且严重，目前国际上尚无随机对照试验评估氯胺酮治疗超难治性癫痫持续状态的疗效。同样，文献中似乎缺乏针对这一主题的系统评价。因此，本系统评价旨在探讨氯胺酮终止超难治性癫痫持续状态的有效性和安全性。

方法：我们在 PubMed、EMBASE 和 Web of Science 数据库中进行了系统搜索。与超难治性癫痫持续状态研究无关的稿件以及以非英语语言发表的稿件均被排除。使用 MINORS 标准评估质量和偏倚风险。由于数据不适合进行荟萃分析，因此数据提取仅限于定性综合。

结果：从电子数据库检索到的 782 项研究中，11 项符合纳入标准。其中 10 项研究为回顾性研究，1 项研究为前瞻性研究。纳入的患者数据来自研究人员各自医院的病例登记处。在所有纳入的研究中，与未接受氯胺酮治疗的超难治性癫痫持续状态患者相比，氯胺酮给药显著缩短了癫痫持续状态的持续时间，并表现出更高的安全性。此外，早期使用氯胺酮与改善治疗结果相关。所有研究的偏倚风险都被认为很低。

结论：本系统评价表明氯胺酮可能是治疗超难治性癫痫持续状态的可行选择。然而，鉴于超难治性癫痫持续状态的危急性质，临床医生应优先终止其发作，而不是评估特定药物的疗效，确保患者安全仍然至关重要。如果在现实医疗环境中可行，未来的研究应侧重于设计随机对照试验，以观察氯胺酮的具体疗效和机制。在考虑将氯胺酮作为超难治性癫痫持续状态的一线治疗之前，必须进行仔细的验证。

21. 持续输注氯胺酮与持续输注苯二氮卓类药物对重症监护病房谵妄症的影响比较

Impact of Continuous Infusion Ketamine Compared to Continuous Infusion Benzodiazepines on Delirium in the Intensive Care Unit

J Intensive Care Med,2024 May 22;8850666241253541.

Nicholas J Vollmer , Erin D Wieruszewski , Andrea M Nei , Kristin C Mara, Alejandro A Rabinstein , Caitlin S Brown

目的：本研究旨在评估重症患者持续输注镇静剂量氯胺酮和持续输注苯二氮卓类药物之间的谵妄或无昏迷天数的发生率。材料和方法：在这个单中心回顾性队列中，筛选成年患者，如果他们接受镇静剂量氯胺酮或苯二氮卓类药物（劳拉西洋或咪达唑仑）至少 24 小时的持续输注，进行机械通气至少 48 小时，并在 2018 年 5 月 5 日至 2021 年 12 月 1 日期间入住大型四级学术中心的重症监护室，则可纳入研究。结果：共纳入 165 名患者，其中氯胺酮组 64 名患者，苯二氮卓类药物组 101 名患者（劳拉西洋 n = 35，咪达唑仑 n = 78）。住院前 28 天内谵妄或无昏迷天数的中位数（IQR）主要结果为氯胺酮组为 1.2（0.0，3.7），苯二氮卓类药物组为 1.8（0.7，4.6）（p = 0.13）。氯胺酮组患者 RASS -3 至 +4 的时间比例明显较低，丙泊酚和芬太尼输注剂量和持续时间明显较高，重症监护病房住院时间明显较长。结论：与苯二氮卓类药物相比，使用镇静剂量氯胺酮对谵妄或无昏迷天数没有差异。

22.氯胺酮可以通过参与依赖于 NMDA 受体动力学的机制产生振荡动力学

Ketamine can produce oscillatory dynamics by engaging mechanisms dependent on the kinetics of NMDA receptors

Proc Natl Acad Sci U S A,2024 May 28;121(22):e2402732121

Elie Adam , Marek Kowalski , Oluwaseun Akeju, Earl K

Miller, Emery N Brown , Michelle M McCarthy, Nancy

Kopell

氯胺酮是一种 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂，低剂量时可产生镇静、镇痛和解离作用，高剂量时可产生深度昏迷和抗伤害作用。高剂量和低剂量的氯胺酮均可在脑电图 (EEG) 中产生伽马振荡 (>25 Hz)。高剂量时，伽马振荡会被慢速 delta 振荡 (0.1 至 4 Hz) 打断。氯胺酮的主要分子靶点及其振荡动力学已被表征。然而，氯胺酮在亚细胞水平上的作用如何引起在网络水平上观察到的振荡动力学仍然未知。通过开发皮质回路的生物物理模型，我们展示了氯胺酮的 NMDA 受体拮抗作用如何产生在人类 EEG 记录和非人类灵长类动物局部场电位记录中观察到的振荡动力学。我们已经确定了受损的 NMDA 受体动力学如何导致神经回路脱抑制，以及 NMDA 受体介导的兴奋和 GABA 受体介导的抑制之间的脱抑制相互作用如何在高剂量和低剂量下产生伽马振荡，在高剂量下产生慢速 delta 振荡。我们的工作揭示了产生振荡脑动力学的一般机制，这些机制不同于之前报道的机制，并为氯胺酮作为麻醉剂和难治性抑郁症的治疗方法的作用机制提供了重要见解

23.口服氯胺酮对接受慢性自杀治疗的患者功能网络连接动态的影响

Oral ketamine effects on dynamics of functional network connectivity in patients treated for chronic suicidality

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,2024 May 21.

Zack Y Shan , Adem T Can , Abdalla Z Mohamed , Megan Dutton , Daniel F Hermens , Vince D Calhoun , Leanne M Williams , Maxwell Bennett, Jim Lagopoulos

氯胺酮治疗慢性自杀的潜在大脑机制以及可从氯胺酮治疗中受益的患者的特征仍不清楚。为了解决这些差距，我们在为期 6 周的开放标签口服氯胺酮试验中研究了接受氯胺酮治疗的自杀患者大脑功能同步的时间变化。

该试验的主要终点是贝克自杀意念量表 (BSS)。在治疗后和随访 (10 周) 访问中 BSS 评分改善超过 50% 或 BSS 评分低于 6 的患者分别被视为有反应者和持续反应者。通过对 29 名患者 (45.6 岁 ± 14.5 岁, 15 名女性) 的基线、治疗后和随访中的静息态功能 MRI 进行动态功能连接分析, 研究了重复和瞬时连接模式 (称为大脑状态)。治疗后患者整个大脑状态之间的转换明显多于基线 (FDR-Q = 0.03)。我们还观察到随访中高度同步大脑状态的停留时间 (FDR-Q = 0.04) 和频率 (FDR-Q = 0.04) 增加, 这与 BSS 评分显著相关 (FDR-Q 均为 = 0.008)。在基线时, 持续反应者具有高连接认知控制网络状态的比例 (FDR-Q = 0.03, Cohen's d = 1.39) 高于无反应者。这些发现表明氯胺酮增强了不同同步模式之间的大脑变化, 并实现了长期的高同步模式, 为其自杀预防作用提供了可能的生物学途径。此外, 基线认知控制状态的差异可用于精确的氯胺酮治疗计划。

24.丙泊酚联合不同剂量艾氯胺酮 ECT 治疗抑郁症的疗效比较: 随机对照试验方案

Comparison of Effects of Propofol Combined with Different Doses of Esketamine for ECT in the Treatment of Depression: A Randomized Controlled Trial Protocol

Neuropsychiatr Dis Treat, 2024 May 17:20:1107-1115

Xuemeng Chen, Rui Zhou, Lan Lan, Ling Zhu, Cheng Chen, Xianjie Zhang, Jia Han, Leqiang Xia

目的: 重度抑郁症 (MDD) 是一种常见的心境障碍。电休克治疗 (ECT) 对难治性 MDD 有显著疗效。艾氯胺酮可能在提高 ECT 疗效方面具有潜在优势, 该化合物对 NMDAR 的强亲和力使其成为治疗抑郁症的可行治疗选择。本研究旨在比较不同剂量的艾氯胺酮联合丙泊酚麻醉与单独丙泊酚麻醉在 ECT 中的疗效, 旨在为优化 ECT 和提高抑郁症的综合治疗效果提供进一步的见解。

研究设计和方法: 本研究为一项前瞻性、随机、对照、双盲试验, 涉及受试者和评估者。111 名计划接受 ECT 的患者随机分为三组。P 组患者静脉注射丙泊酚 1mg/kg。P+E 组患者静脉注射丙泊酚 0.5mg/kg 和艾氯胺酮 0.5mg/kg。P+SE 组患者接受丙泊酚 0.75mg/kg 和艾氯胺酮 0.25mg/kg 的剂量。对同一患者使用相同的麻醉方案直至最后一次治疗结束。主要结果测量是汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 和患者健康问卷-9 (PHQ-9)、哥伦比亚-自杀严重程度评定量表 (C-SSRS) 和数字符号替换测试 (DSST)。次要结果包括住院时间、再入院率、血流动力学状态、恢复情况和不良事件。

讨论: 本研究旨在比较丙泊酚复合不同剂量艾氯胺酮用于 ECT 的麻醉效果, 为 ECT 麻醉提供更好的选择。

25.围手术期使用艾氯胺酮与产后抑郁症风险之间的关系: 随机对照试验的系统评价和荟萃分析

The Relationship Between Perioperative Use of Esketamine and Postpartum Depression Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Neuropsychiatr Dis Treat, 2024 May 16:20:1041-1048

Yuansheng Cao, Lijuan Fu, Xianjie Zhang, Leqiang Xia, Rui Zhou

目的: 确定围手术期使用艾氯胺酮是否可以降低产后抑郁症 (PPD) 的风险。

方法：在线搜索 PubMed、Web of Science 和 Embase 以查找相关研究。搜索关键词包括但不限于产后抑郁症、艾氯胺酮和临床试验。从研究中提取爱丁堡产后抑郁量表 (EPDS) 评分的平均值和标准差作为主要参数。

结果：检索到文献 226 篇，其中 5 篇符合纳入标准，纳入研究，共 886 例患者进入分析。艾氯胺酮组产褥期早期 EPDS 评分低于对照组 (WMD=-2.05, 95%CI: -3.77, -0.34, p=0.019)，产褥期中期及晚期无明显差异 (WMD=-1.41, 95%CI: -2.86, 0.04, p=0.056)。敏感性分析显示早期结果稳定，中期及晚期结果不可靠。Egger 检验结果显示无出版偏倚。

结论：围手术期使用艾氯胺酮有助于降低产褥期早期发生 PPD 的风险，但对中晚期 PPD 的风险无明显影响。需要更多高质量的研究来进一步验证此结论。

26. 氯胺酮给药会破坏淋巴系统的循环功能，从而导致认知障碍

Ketamine administration causes cognitive impairment by destroying the circulation function of the glymphatic system

Biomed Pharmacother, 2024 Jun; 175: 116739

Xue Wu, Gehua Wen, Lei Yan, Yexin Wang, Xinghua Ren, Guiji Li, Yu Luo, Junbo Shang, Lei Lu, Anca Hermenean, Jun Yao, Baoman Li, Yan Lu, Xu Wu

背景：氯胺酮是一种非竞争性的 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂，最初用于全身麻醉。流行病学数据显示，氯胺酮已成为中国最常见的滥用药物之一。氯胺酮给药可能导致认知障碍；然而，其分子机制仍不清楚。淋巴系统是一种淋巴系统，在中枢神经系统的代谢废物清除和认知调节中起关键作用。

方法：本研究以脑淋巴系统为研究对象，通过建立小鼠短期氯胺酮给药模型，评估脑淋巴系统的行为表现和循环功能，并检测海马 5-HT_{2c} 受体、 Δ Fosb、Pten、Akt、Aqp4 的表达水平；利用 5-HT_{2c} 受体拮抗剂、5-HT_{2c} 受体短干扰 RNA (siRNA) 及 Δ Fosb siRNA 培养原代星形胶质细胞，验证相关指标间的调控关系。

结果：氯胺酮给药通过增加小鼠海马星形胶质细胞和原代星形胶质细胞中 5-HT_{2c} 受体的表达，诱导 Δ Fosb 蓄积。 Δ Fosb 作为转录因子识别 Aqp4 基因 5' 调控区 (-1096 bp 至 -1087 bp) 中的 AATGATTAAT 碱基，从而抑制 Aqp4 表达，从而引起淋巴系统循环功能障碍，导致认知障碍

结论：虽然该调控机制不涉及 Pten/Akt 通路，但该研究揭示了氯胺酮在非神经元系统引起认知障碍的新机制，为临床治疗的安全性和戒断的有效性提供了理论依据。

27. 丰富的环境增强氯胺酮的抗抑郁作用并改善成年大鼠的空间记忆障碍

Environmental enrichment enhances the antidepressant effect of ketamine and ameliorates spatial memory deficits in adult rats

Pharmacol Biochem Behav, 2024 May 17; 240: 173790.

Deren Aykan, Mert Genc, Gunes Unal

氯胺酮是一种快速起效的抗抑郁药，与多种认知副作用有关。为了减轻这些副作用，同时提高疗效，它可以与其他抗抑郁药联合使用。在我们的研究中，我们采用了类似的策略，将氯胺酮与环境丰富结合起来，这是一种有效的感觉-运动范式，成年雄性 Wistar 大鼠。我们根据饲养条件和氯胺酮与溶媒注射的组合将动物分为四组。笼或丰富的环境中 50 天，其中包括 13 天的行为测试期。每组接受两个剂量的氯胺酮我们在新物体识别试验 (NORT)、强迫游泳试验 (FST)、旷场试验 (OFT)、高架十字迷宫 (ESTA) 和 Morris 水迷宫 (MWM) 中测试动物，随后进行离体 c-Fos 免疫组化。我们观察到环境富集与氯胺酮联合使用导致协同的抗抑郁作用。环境富集还改善了氯胺酮在 MWM 中引起的空间记忆障碍。在 MWM 的探针试验后，仅富集组的缰核中的神经元活动增强。相反，在接受氯胺酮注射的富集动物中没有观察到差异活性。本研究显示了环境富集如何增强氯胺酮的抗抑郁特性，同时减少其一些副作用，突出了将药理学和感觉运动操作相结合治疗情绪障碍的潜力。

28.氯胺酮治疗儿童和青少年情绪障碍、焦虑和自杀倾向的系统评价

Ketamine for mood disorders, anxiety, and suicidality in children and adolescents: a systematic review

Eur Child Adolesc Psychiatry, 2024 May 16.

Alisha M Bruton , Dalton G Wesemann , Taryn A Machingo , Gop Majak , Jeanette M Johnstone, Rebecca D Marshall

青年人的情绪障碍、焦虑和自杀倾向正在增加，迫切需要速效治疗。一种潜在的药物是氯胺酮或其对映体艾司氯胺酮，FDA 于 2019 年批准用于治疗成人重度抑郁症伴自杀倾向。本系统性综述评估了氯胺酮临床用于治疗青年人情绪障碍、焦虑和自杀倾向的证据。使用 PRISMA 指南，文献 <https://osf.io/9ucsg/>检索包括 Pubmed/MEDLINE、奥维德/MEDLINE、Scopus、CINAHL、PsychInfo 和 Google Scholar。检索试验注册和预印本服务器，并联系作者进行澄清。研究报告了氯胺酮治疗焦虑、抑郁、双相情感障碍、研究筛选和数据提取由 2-4 名作者独立进行。安全性，耐受性，科克伦偏倚风险指南评估了证据的质量。基于 16 项研究，确定了 22 份已发表的报告：7 项病例研究，6 项观察性研究，3 项随机试验和 6 项次要数据分析。研究报告了抑郁，焦虑，和自杀倾向。在治疗后的几周到几个月里，情况一直在改善。氯胺酮的耐受性很好，最常见的副作用是头晕，恶心，和轻度分离。报告了短暂的血流动力学变化，所有这些变化都很快消失，不需要医疗干预。初步证据表明氯胺酮是安全的，可能对青年的情绪障碍，焦虑和自杀行为有效。进一步的随机试验是必要的。

29.氯胺酮与电休克治疗重度抑郁症疗效和安全性的网络荟萃分析

Ketamine and electroconvulsive therapy for severe depression: A network meta-analysis of efficacy and safety

J Psychiatr Res, 2024 May 11:175:218-226

Yecun Liu , Jiguo Yang , Yuanxiang Liu

背景：氯胺酮、电休克疗法 (ECT) 及其联合治疗对治疗重度抑郁症有效，但很少有大规模研究对这些进行比较。

方法：我们在数据库中搜索使用氯胺酮、ECT、氯胺酮 + ECT 或安慰剂治疗重度抑郁症的随机对照试验 (RCT)。标准化测量是疗效结果。评估了偏倚风险。使用 Stata 和 ADDIS 进行网络荟萃分析 (NMA)，比较治疗后的疗效和不良反应。本研究已在 PROSPERO 上注册 (CRD42023476740)。

结果：共纳入 17 项 RCT，涉及 1370 名患者。NMA 显示，ECT 和氯胺酮与安慰剂相比改善了汉密尔顿抑郁量表 (HDRS)；其他比较无显著性。等级概率显示，ECT 的概率最高，其次是氯胺酮 + ECT、氯胺酮、安慰剂。蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表 (MADRS) 无差异；ECT 的等级概率再次最高，其次是氯胺酮 + ECT、氯胺酮、安慰剂。

结论：分析表明，ECT 在改善抑郁严重程度方面优于氯胺酮及其联合治疗，但需要个体化治疗选择。氯胺酮 + ECT 的不良反应较高，需要进一步研究以优化联合使用。

30. 难治性抑郁症成人患者接受艾氯胺酮鼻喷雾剂治疗的障碍

Barriers to Esketamine Nasal Spray Treatment Among Adults With Treatment-Resistant Depression

J Clin Psychiatry, 2024 May 6; 85(2): 23m15102

Kruti Joshi, Joshua N Liberma³, Purva Parab, Jonathan D Darer, Lisa Harding

背景：根据风险评估和缓解策略计划，艾氯胺酮鼻喷雾剂 CIII 需要在经认证的治疗中心自行使用。我们的目标是确定与艾氯胺酮开始和持续使用相关的因素。

方法：在符合难治性抑郁症 (TRD) 标准的美国成年人中开展了一项回顾性观察队列研究。病例 (n = 966) 在 2019 年 10 月 11 日至 2022 年 2 月 28 日期间开始使用艾氯胺酮，并与患有 TRD 但未使用艾氯胺酮的对照组 (n = 39,219) 进行了比较。结果包括开始、诱导 (45 天内给药 8 次) 和中断 (30 天治疗间隔)。使用国际疾病分类第十版临床修订版代码识别共病精神疾病。

结果：病例居住地距离治疗中心明显更近 (8.9 英里 vs 20.3 英里)。与 0-9 英里相比，居住在距离中心 10-19、20-29、30-39、40-49 和 50+ 英里的个人的引诱率分别下降 11.9%、50.8%、68.1%、75.9% 和 92.8%。调整后，与引诱可能性增加相关的因素包括创伤后应激障碍、伴有自杀意念的重度抑郁症和男性，而距离增加、物质使用障碍、医疗补助、查尔森合并症指数 (CCI) 和年龄较大与可能性降低相关。与完成引诱可能性较低的因素包括医疗补助、低社会经济地位 (SES)、CCI 和西班牙裔社区。与中断可能性增加相关的因素包括酒精使用障碍、距离和少数民族社区，而广泛性焦虑症和医疗补助与较低可能性相关。

结论：路途遥远、保险、社会经济地位低下和少数族裔社区是治疗的潜在障碍。可能需要替代护理模式来确保充分获得护理。

31. 静脉注射氯胺酮对难治性重度抑郁症和自杀倾向患者的快速和持续抗抑郁作用：一项随机临床试验

Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial

BMC Psychiatry, 2024 May 7;24(1):341

Ahmad Zolghadriha , Afagh Anjomshoaa, Mohammad Reza Jamshidi , Farnaz Taherkhani

背景：重度抑郁症 (MDD) 是最严重的精神障碍，对个人的生活质量和日常生活产生负面影响。本研究旨在调查静脉注射氯胺酮对 MDD 症状和自杀意念的临床影响。

方法：本随机临床试验于 2022 年 4 月至 8 月期间对 64 名被诊断为难治性重度抑郁症的患者进行。参与者被随机分为两组：干预组接受剂量为 0.5 mg/kg 的氯胺酮，而对照组接受生理盐水。使用蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表和贝克自杀意念量表分别评估抑郁和自杀意念。

结果：氯胺酮治疗后 1 小时，抑郁症状 (35.16 ± 8.13 vs. 14.90 ± 10.09) 和自杀意念 (6.74 ± 6.67 vs. 0.42 ± 1.52) 均有显著改善。此外，氯胺酮治疗后 1 小时、4 小时、1 天、3 天、1 周、1 个月和 2 个月，两组抑郁评分均有统计学差异 (p 值 < 0.001)。然而，氯胺酮治疗者经常出现心率加快、头痛、头晕和分离综合征症状等副作用。

结论：观察到的快速起效和持续效果表明，与传统治疗方法相比，氯胺酮有可能在更短的时间内缓解抑郁症状。这些发现为越来越多的证据提供了支持，支持将氯胺酮用作难治性抑郁症患者的一种有价值的治疗选择。

32. 氯胺酮治疗丛集性头痛：文献系统回顾和病例系列

Ketamine as Treatment for Cluster Headache: A Systematic Review of Literature and a Case Series

Pain Ther, 2024 Jun;13(3):651-662.

Johannes Neumann , Helmar Bornemann-Cimenti , Gudrun Rumpold-Seitlinger , Kordula Lang-Ilievich , Christoph Klivinyi

简介：丛集性头痛是一种严重且使人衰弱的神经系统疾病，其特征是剧烈的、难以忍受的疼痛，对患者的健康有重大影响。尽管有多种治疗方法，但许多患者仍然无法得到充分缓解。因此，实验策略的研究越来越多。其中一种更有希望的方法是使用氯胺酮。我们提供了目前可用的证据和我们自己的数据。

方法：在这篇混合方法论文中，我们首先根据 MEDLINE、EMBASE 和 Cochrane 系统评价图书馆中的文献系统评价，总结了氯胺酮治疗丛集性头痛的现有证据。由于证据水平相当有限，我们报告了我们自己的队列研究，其中有 10 名患者接受氯胺酮输注治疗丛集性头痛。研究人员对他们进行了随访，以调查患者的治疗成功率和生活质量。

结果：搜索和文献回顾发现四份报告，共涉及 68 名患者。所有报告均为无对照病例系列。现有文献表明氯胺酮可能减轻丛集性头痛。然而，由于应用方案和报告结果高度异质，进一步分析毫无意义。我们自己的数据显示患者对氯胺酮治疗的满意度很高。

结论：尽管证据有限，氯胺酮可能被视为治疗丛集性头痛的潜在方法。因此，应鼓励进一步研究，包括随机对照试验。

33.术前注射氯胺酮预防老年患者大型骨科手术后神经认知障碍：一项多中心随机盲法安慰剂对照试验

Preoperative ketamine administration for prevention of postoperative neurocognitive disorders after major orthopedic surgery in elderly patients: A

Anaesth Crit Care Pain Med, 2024 May 4:101387

Franck Verdonk, Pierre Lambert, Clément Gakuba, Anais Charles

Nelson, Thomas Lescot, Fanny Garnier, Jean-Michel

Constantin, Danielle Saurel, Sigismond Lasocki, Emmanuel

Rineau, Pierre Diemunsch, Lucas Dreyfuss, Benoît

Tavernier, Lucillia Bezu, Julien Josserand, Alexandre

Mebazaa, Marine Coroir, Karine Nouette-Gaulain, Gerard

Macouillard, Pauline Glasman, Denis Lemesle, Vincent

Minville, Philippe Cuvillon, Brice Gaudilliere, Christophe

Quesnel, Pierre Abdel-Ahad, Tarek Sharshar, Serge

Molliex, Raphael Gaillard, Jean Mantz

背景：预防性麻醉对老年患者术后神经认知障碍发生率高的影响存在争议。氯胺酮预防术后认知功能障碍 (POCK) 研究旨在评估氯胺酮对这种疾病的影响。

方法：这是一项多中心、随机、双盲、介入性研究。接受大型骨科手术的≥60岁患者以1:1的比例随机分配接受术前氯胺酮0.5 mg/kg 静脉推注 (n = 152) 或安慰剂 (n = 149)，随机区组根据研究地点、术前认知状态和年龄分层。主要结果是客观延迟神经认知恢复 (dNR) 的比例，定义为术后第7天一个或多个神经心理学评估标准差下降。次要结果包括术后三个月内客观神经认知障碍 (POND) 的发生率，以及术后7天和3个月的谵妄、焦虑和抑郁症状。

结果：在纳入的301名患者中，292名 (97%) 完成了试验。术后第7天，氯胺酮组50名 (38.8%) 患者和安慰剂组54名 (40.9%) 患者出现客观性 dNR (OR [95% CI] 0.92 [0.56;1.51], p = 0.73)。术后三个月，两组客观性 POND 发生率无显著差异，谵妄、焦虑、冷漠和疲劳发生率也无显著差异。术后三个月，氯胺酮组抑郁症状的发生率较低 (OR [95% CI] 0.34 [0.13-0.86])

结论：对于计划接受大型骨科手术的老年患者，术前单次静脉注射氯胺酮并不能预防 dNR 或 POND 的发生。

34.氯胺酮诱导的预防 SD 相关实验性缺血晚期梗死进展

Ketamine-induced prevention of SD-associated late infarct progression in experimental ischemia

Sci Rep,2024 May 3;14(1):10186

A Zdunczyk , L Schumm, S O A Helgers , M Nieminen-Kelhä , X Bai , S Major, J P Dreier , N Hecht , Johannes Woitzik

扩散性去极化 (SD) 经常发生在恶性半球卒中患者中。动物实验表明, SD 会在梗塞进展的初期引起继发性神经元损伤和梗塞扩大。相反, SD 在延迟期的影响尚不十分清楚。本文, 我们分析了 SD 在脑缺血后延迟期的影响以及氯胺酮的潜在保护作用。通过远端闭塞 C57BL6/J 小鼠左侧大脑中动脉诱发局部缺血。闭塞 24 小时后, 使用皮层电图和激光散斑成像测量三个不同研究组的 SD: 未诱导 SD 的对照组、用氯化钾诱导的 SD 组和用氯化钾和氯胺酮给药诱导的 SD 组。通过连续 MRI 扫描评估梗塞进展。闭塞后 24 小时, 我们观察到自发 SD, 速率为 0.33 SD/小时, 在使用氯化钾时速率增加 (3.37 SD/小时)。神经血管耦合分析显示该组的低血流和充血反应延长。在 SD 组中, 即使在卒中发作后 24 小时, 每搏输出量也增加。氯胺酮治疗引起的低血流反应不太明显, 并在实验性缺血后的延迟阶段防止了梗塞生长。用氯化钾诱导 SD 与卒中进展显著相关, 即使在卒中发作后 24 小时也是如此。因此, SD 可能是延迟卒中进展的重要因素。氯胺酮可能是预防 SD 引起的延迟卒中进展的一种潜在药物。

35.氯胺酮皮下持续输注治疗家庭抑郁症状: 超越疼痛应用的病例报告

Ketamine subcutaneous continuous infusion for depressive symptoms at home: A case report beyond pain use

Palliat Support Care,2024 May 6:1-5

Carolina Simões , Miguel Julião , Patrícia Calaveiras , Paula Câmara, Teresa Santos

目的: 氯胺酮作为阿片类辅助药物, 广泛用于治疗难治性疼痛。有证据表明, 氯胺酮在缓解抑郁症状方面也发挥着重要作用。氯胺酮起效迅速, 是姑息治疗的宝贵选择。

方法: 我们报道一例 70 岁男性患者, 患有 IV 期肾癌和骨转移。主要症状包括神经性疼痛、抑郁和持续而严重的死亡欲望。

结果: 我们开始连续皮下输注吗啡 30 毫克和氯胺酮 100 毫克/天。氯胺酮的剂量逐渐增加到最大剂量 250 毫克/天。在 28 天的治疗期间, 我们观察到神经性疼痛、抑郁症状和其他临终心理痛苦方面的整体改善。仅发现轻微的心理副作用, 这些副作用可通过连续皮下输注咪达唑仑来控制。

结果意义: 一些研究已经证明了氯胺酮在缓解抑郁症方面的好处, 这些药物可通过父母输注或口服配方在临终关怀中施用。我们的报告强调了皮下注射途径对在家接受护理的姑息治疗患者的益处。

苯妥英

1. 暴露于苯妥英(一种抗癫痫药物)的日本 medaka 鱼的行为特征改变和捕食敏感性

Behavioral profile alterations and predation susceptibility of Japanese medaka fish exposed to phenytoin, an antiepileptic drug

Environ Toxicol Pharmacol 2024 May 17:108:104474.

Ayaka Sawada, Uaciquete Dorcas, Yoshifumi Horie

抗癫痫药物，如苯妥英，由于其代谢率低，经常通过污水处理设施泄漏到水生系统中。鱼类，如日本的米卡鱼(*Oryzias latipes*)，当暴露于苯妥英时，表现出异常的游泳行为，如平衡异常、旋转行为和垂直游泳。因此，假设捕食者的躲避可能会受到阻碍。本研究旨在探讨苯妥英暴露对日本水母躲避捕食者行为异常的影响。结果表明，行为异常的个体逃避危险的能力降低。此外，这些鱼对接近的捕食者表现出延迟的识别反应。此外，银梭子鱼(*Ctenolucius hujeta*)等掠食性鱼类更有可能捕食异常个体。总之，接触苯妥英的鱼表现出行为上的改变，增加了它们被捕食的风险。本研究首次确定了接触苯妥英引起的日本水母行为异常对捕食者风险规避的影响。

地西洋

1.在目标导向的严重酒精戒断管理中注射地西洋和劳拉西洋的比较

A Comparison of Injectable Diazepam and Lorazepam in the Goal-Directed Management of Severe Alcohol Withdrawal

Ann Pharmacother 2024 May;58(5):453-460.

Kendall H Brickel , Emily K Hodge , Daria Zavgorodnyaya , John M Schroeder , Lawrence H Brown , Mitchell J Daley

背景：苯二氮卓类药物是治疗酒精戒断的金标准，但由于缺乏对比研究，优选的苯二氮卓类药物选择有限。

目标：本研究的主要目标是比较注射用劳拉西洋（LZP）和地西洋（DZP）在治疗严重酒精戒断综合征（AWS）中的有效性和安全性。

方法：本研究是一项回顾性队列研究，研究对象为因主要诊断为 AWS 而入院到重症监护病房的成人患者。纳入标准为在启动严重 AWS 治疗方案的 24 小时内接受至少 12 个劳拉西洋当量单位（LEU）的注射用 DZP 或 LZP 的患者。主要结局是在治疗的前 24 小时内达到目标的临床酒精戒断评估量表（CIWA-Ar）评分的时间。

结果：共有 191 名患者被纳入研究（DZP 组 89 人，LZP 组 102 人）。在前 24 小时内达到目标的 CIWA-Ar 评分的时间在两组之间相似（DZP 12 小时[四分位距 IQR = 9-15] vs LZP 14 小时[IQR = 10-17]， $P = 0.06$ ）。在 24 小时内 LEU 需求量相似（DZP 40 [IQR = 22-78] vs LZP 32 [IQR = 18-56]， $P = 0.05$ ）。DZP 组的药物成本在 24 小时内较高（\$204.6 [IQR = 112.53-398.97] vs \$8 [IQR = 4.5-14]， $P < 0.01$ ）。

结论及相关性：DZP 和 LZP 在治疗严重 AWS 方面同样有效。由于成本较低，LZP 可能更优选，但两种药物可以根据可用性互换使用。

咪达唑仑

1.使用无针自动注射器 ZENEO®在健康成人中肌肉注射咪达唑仑的相对生物利用度研究

Relative Bioavailability Study of Midazolam Intramuscularly Administered with the Needle-Free Auto-Injector ZENEO® in Healthy Adults

Neurol Ther 2024 May 28. Online ahead of print.

Olivier Lacombe , Yannick Pletan , Jean-Marie Grouin , Aislinn Brennan , Olivier Giré

引言：肌肉注射（IM）咪达唑仑适用于治疗癫痫持续状态。为了迅速终止延长的癫痫发作并防止并发症，给药必须有效。本研究的目的是比较在不同设置下使用无针自动注射器 ZENEO®肌肉注射咪达唑仑与传统针头和注射器注射咪达唑仑的相对生物利用度和生物等效性。

方法：在这项公开标签、随机、四期交叉研究中，健康成人在空腹条件下接受单次 10 mg 咪达唑仑的注射。参考治疗（传统注射器）一次在大腿裸露皮肤上进行。测试治疗（无针自动注射器 ZENEO®）在三个设置下进行：大腿裸露皮肤上、腹臀部裸露皮肤上以及穿着衣物的情况下在大腿上。收集重复的血浆样本以获得 36 小时的药代动力学（PK）曲线。主要 PK 参数包括从零时到最后可测时间点的血浆浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-t}）、从零时到无限时间的血浆浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-∞}）和最大观察到的血浆浓度（C_{max}）。

结果：共纳入 40 名成人并包括在 PK 分析集中。在所有比较中，AUC_{0-t} 和 AUC_{0-∞} 的最小二乘几何均数比值的 90% 置信区间（CI）均在 80-125% 的生物等效性范围内，所有比较的个体内变异系数均低于 20.5%。除通过衣物注射的情况外，所有比较中的 C_{max} 也符合生物等效性标准，其中通过衣物注射的 C_{max} 的 90% CI 下限略低于生物等效性范围（78.8%）。与参考治疗相比，所有测试治疗的 C_{max} 略低，但早期平均血浆浓度（给药后前 10 分钟）较高。总体而言，所有治疗均耐受良好，注射后 0.5-1 小时达到最大镇静效果。

讨论/结论：本研究表明，在大腿裸露皮肤上使用 ZENEO® 进行 IM 咪达唑仑注射与使用针头和注射器的 IM 咪达唑仑注射具有生物等效性。在多种设置下也显示了可接受的相对生物利用度，与应急实践相容。ZENEO® 设备在注射后前 10 分钟内的较高平均浓度和更快的两步注射提示作用更快，从而更早终止癫痫发作，防止延长癫痫发作和神经并发症的发生。

2.在以咪达唑仑为细胞色素 P450 3A 底物的药物相互作用研究中评估 1-羟基咪达唑仑的价值

Value of Assessing 1-Hydroxymidazolam in Drug-Drug Interaction Studies with Midazolam as a Substrate of Cytochrome P450 3A

J Clin Pharmacol 2024 May 26. Online ahead of print.

Massimo Magliocca , Benjamin Berger , Vincent Lemoine , Priska Kaufmann , Jasper Dingemans

摘要：本综述旨在对使用研究性药物和口服咪达唑仑进行的药物-药物相互作用 (DDI) 研究进行探索性分析，以评估测量 1-羟基咪达唑仑 (1-OHM) 在此类研究中的价值。通过分析血浆中的咪达唑仑和 1-OHM 并评估其药代动力学参数，评估研究性药物对细胞色素 P450 3A (CYP3A) 的作用。由于母药几乎完全被 CYP3A 代谢为主要代谢产物 1-OHM，因此在 CYP3A 被抑制剂药物作用时，预期会观察到咪达唑仑暴露量增加和 1-OHM 暴露量减少。在 CYP3A 被诱导剂药物作用时，预期会观察到相反的结果。本文纳入了 8 种不同研究性药物的 DDI 研究数据。在 10 项研究中，基于单独的咪达唑仑数据，确定了 CYP3A 抑制剂 (n=4) 和诱导剂 (n=1)，而 1-OHM 水平未能证实母药的研究结果。因此，本文得出结论，在以研究性药物为肇事药物的 CYP3A DDI 研究中，持续分析血浆中的 1-OHM 可能没有必要，因为它对结果的解释没有增值。

3.在使用美托咪定、咪达唑仑和芬太尼组合镇静的大鼠中 vatinoxan 的效果

Effects of vatinoxan in rats sedated with a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl

Acta Vet Scand 2024 May 31;66(1):23.

Emily Lindh , Anna Meller , Marja Raekallio

背景： α_2 -肾上腺素能受体激动剂 (α_2 -激动剂) 广泛用于动物的镇静和术前用药。美托咪定常通过皮下注射 (SC) 给大鼠，但这种途径的吸收速度较慢，且个体间血药浓度的变异性较大。此外， α_2 -激动剂对代谢和内分泌功能有多种影响，如低胰岛素血症、高血糖和利尿。Vatinoxan 是一种外周作用的 α_2 -肾上腺素能受体拮抗剂，作为一种亲水性分子，它不会在显著数量上穿过血脑屏障，因此可以减轻 α_2 -激动剂的外周心血管和代谢不良影响。本研究的目的是评估 vatinoxan 对使用皮下美托咪定、咪达唑仑和芬太尼镇静的大鼠的镇静效果、血糖浓度、排尿量、心率和呼吸率及动脉血氧饱和度的影响。

结果：在使用 vatinoxan 时，镇静的起效时间和翻正反射消失时间显著缩短[分别为 5.35 ± 1.08 分钟和 6.53 ± 2.18 分钟，而未使用 vatinoxan 时分别为 12.97 ± 6.18 分钟和 14.47 ± 7.28 分钟]。两种治疗之间在心率、呼吸率和动脉血氧饱和度方面没有显著差异。血糖浓度 (18.3 ± 3.6 vs 11.8 ± 1.2 mmol/L) 和自发排尿量 [35.9 ($15.1-41.6$) vs 0.9 ($0-8.0$) mL/kg/min] 在未使用 vatinoxan 时显著较高。

结论：使用 vatinoxan 可以加快镇静的诱导，减轻高血糖和防止大量利尿，这在用皮下美托咪定、咪达唑仑和芬太尼镇静大鼠进行临床和实验时可能是有益的。

生酮饮食

1. 生酮饮食引起的肠道微生物群变化与自闭症谱系障碍儿童炎症细胞因子和脑相关 miRNAs 的变化相关

Ketogenic Diet Induced Shifts in the Gut Microbiome Associate with Changes to Inflammatory Cytokines and Brain-Related miRNAs in Children with Autism Spectrum Disorder

Nutrients. 2024 May 7;16(10):1401.

Nina P Allan , Brennan Y Yamamoto , Braden P Kunihiro , Chandler K L Nunokawa , Noelle C Rubas , Riley K Wells , Lesley Umeda , Krit Phankitnirundorn , Amada Torres , Rafael Peres , Emi Takahashi , Alike K Maunakea

在这项干预性初步研究中，我们调查了改良生酮饮食 (KD) 对自闭症谱系障碍 (ASD) 儿童的影响。我们之前观察到这组儿童在接受 KD 后行为症状有所改善；该试验已在 Clinicaltrials.gov 注册 (NCT02477904)。本报告详细描述了七名儿童在接受 KD 4 个月后观察到的微生物群、炎症标志物和 microRNAs 的变化。我们的分析包括在 KD 前后采集的血液和粪便样本。经过 4 个月的随访，我们发现 KD 导致促炎细胞因子 (IL-12p70 和 IL-1b) 和脑源性神经营养因子 (BDNF) 的血浆水平下降。此外，我们观察到肠道微生物群的变化，肠道丁酸激酶表达增加，以及血浆中 BDNF 相关 miRNAs 水平的变化。这些队列研究结果表明，KD 可能通过减少炎症、逆转肠道微生物失调和影响与脑活动相关的 BDNF 通路，正如之前观察到的那样，积极影响 ASD 的社交能力。

2. 新型肝细胞酮体生成测定法以帮助选择用于癫痫生酮饮食治疗的营养物质

A novel hepatocyte ketone production assay to help the selection of nutrients for the ketogenic diet treatment of epilepsy

Sci Rep. 2024 May 24;14(1):11940.

Hester Meeusen , Alessia Romagnolo , Sophie A C Holsink , Thijs J M van den Broek , Ardy van Helvoort , Jan A Gorter , Erwin A van Vliet , J Martin Verkuyl , Jose P Silva , Eleonora Aronica

经典生酮饮食是治疗耐药性癫痫的有效选择，但其高脂肪含量对患者的依从性提出了挑战。通过一种比较底物生酮潜力的方法来优化肝脏酮体生成，可能有助于在不降低酮症诱导效果的情况下减少饮食中的脂肪含量。在此，我们提出了一种肝细胞测定法，用于测量脂肪酸底物的 β -羟基丁酸 (β HB) 产量。含有 4 至 18 个碳原子的偶链白蛋白结合脂肪酸显示出 S 型浓度- β HB 响应曲线 (CRC)，而乙酸盐和 omega-3 多不饱和脂肪酸则没有产生 CRC。尽管 CRC 没有通过其半数有效浓度 (EC50) 来区分，但它们在最大响应方面有所不同，这与碳链长度成反比，并且丁酸盐的最大响应最高。该测定法还适当地评估了脂肪酸混合物的 β HB 产量，检测到中链脂肪酸替代长链脂肪酸后最大响应的变化。该测定法进一步检测到丁酸和己酸在高浓度下作为生酮底物和和低浓度下作为生酮增强剂的双重作用，增加了油酸和脂肪酸混合物的 β HB 产量。该测定法

还发现丙酸盐在低生理浓度下抑制油酸和脂肪酸混合物的酮体生成。尽管体外测定法显示出作为优化脂肪混合物生酮产量工具的前景，但其预测价值需要在人类中验证。

3.生酮饮食在严重精神疾病中的潜在作用

The Potential Role of the Ketogenic Diet in Serious Mental Illness: Current Evidence, Safety, and Practical Advice

J Clin Med. 2024 May 10;13(10):2819.

Joanna Rog , Zuzanna Wingralek , Katarzyna Nowak , Monika Grudzień , Arkadiusz Grunwald , Agnieszka Banaszek , Hanna Karakula-Juchnowicz

生酮饮食 (KD) 是一种高脂肪、低碳水化合物的饮食，模拟禁食的生理状态。其在多种慢性病中的潜在治疗效果使得 KD 越来越受欢迎。研究表明，KD 能减轻炎症和氧化应激，调节肠道微生物群，并改善代谢健康指标。这些因素的改变已成为严重精神疾病 (SMI) 的潜在治疗靶点：双相情感障碍、重度抑郁症和精神分裂症。评估 KD 对 SMI 影响的临床试验数量仍然有限。初步研究，主要是病例研究，表明其潜在的治疗效果，包括减轻体重增加、改善碳水化合物和脂质代谢、减少疾病相关症状、增加能量和生活质量，并在某些情况下改变药物治疗（减少药物数量或剂量）。然而，这些发现需要通过更大规模的临床试验进一步研究。由于饮食的潜在副作用以及可能加重药物治疗的不良反应，应在医院环境中启动 KD，并在医生和营养师的严格护理下进行。越来越多正在进行的研究正在探讨 KD 对精神障碍的影响，这突显了其在 SMI 辅助治疗中的潜在作用。

4.通过生酮饮食相关的兴奋性适应控制神经元群体中的癫痫样动态

Control of seizure-like dynamics in neuronal populations with excitability adaptation related to ketogenic diet

Chaos. 2024 May 1;34(5):053128.

Sebastian Eydam , Igor Franović , Louis Kang

我们考虑一种异质的、全局耦合的兴奋性二次积分-发火神经元群体，其兴奋性适应是由于与生酮饮食相关的代谢反馈，这是一种治疗癫痫的方法。在下一代神经质量模型框架下，三维平均场系统的分岔分析使我们能够解释这些情景，并提出控制策略，以实现神经生理学上期望的异步状态与特征为集体振荡的同步癫痫样状态之间的转换。我们揭示了同步性出现的两种本质上不同的情景。对于较弱的耦合，从尖点展开的低活性和高活性异步状态之间存在双稳态区域，集体振荡通过超临界 Hopf 分岔出现。对于较强的耦合，发现了七个二维分岔点，包括成对的 Bogdanov-Takens 和广义 Hopf 点，使得低活性和高活性异步状态都经历向集体振荡的过渡，在亚临界 Hopf 分岔附近观察到滞后和跳跃行为。我们展示了三种在异步和同步状态之间切换的控制机制，涉及腺苷三磷酸 (ATP) 生产率的参数扰动、外部刺激电流或脉冲状 ATP 冲击，并指出滞后情景的潜在治疗优势。

5.文献综述：癫痫和其他神经疾病儿童生酮饮食护理者的支持

Literature Review: Support for caregivers of children on the ketogenic diet for epilepsy and other neurologic disorders

Epilepsy Behav. 2024 May 16:156:109830.

Sarah Metzger , Jessica Lee , Lindley McDavid

癫痫影响了数百万人，当药物不足以控制癫痫发作时，个体会被诊断为难治性癫痫（RE）。医疗生酮饮食疗法（KDT）是一种高脂肪、低碳水化合物和足够蛋白质的饮食，是治疗 RE 的成熟方法。然而，依从性是停止 KDT 的主要原因之一，对于儿童 RE 患者，非正式护理者（通常是家庭成员）维持饮食依从性的能力对于 KDT 的成功治疗至关重要。非正式护理者在有效实施 KDT 中的核心作用已被认可，但需要阐明有效 KDT 护理者支持计划的原理和理论基础，以提供最佳实践。因此，这篇系统文献综述旨在识别现有的 KDT 护理者支持的基本理解，以帮助建立基于理论的知识基础，促进基于证据的实践。在筛选了 137 篇出版物后，三项讨论有效护理者支持潜在基本组成部分的研究被纳入本综述。这些文章采用了类似的方法：1) 使用定性方法深入探讨护理者需求，2) 研究结果强调了来自家庭、朋友、其他护理者和孩子的医疗团队的支持的重要性，3) 纳入的护理者支持发现是对手稿主要目的的补充。针对 KDT 护理者的研究还处于初期阶段。显然，需要系统地研究 KDT 护理者的支持，以建立有效支持计划的基础，并增加获得优质支持计划的机会，以促进 KDT 的实施、理想的患者结果和护理者的福祉。在本文中，我们讨论了将自我决定理论应用于 KDT 护理者支持研究和实践的机会。

6.难治性癫痫和生酮饮食疗法——家庭经历的定性研究

Drug-resistant epilepsy and ketogenic diet therapy - a qualitative study of families' experiences

Seizure. 2024 May:118:137-147.

Jennifer H Carroll , Tracey Parkin , J Helen Cross , Mary Hickson , Emma Williams , Val Aldridge , Avril Collinson

背景：对于一个家庭来说，被诊断为难治性癫痫是一次改变生活的经历。生酮饮食疗法（KDT）在其他治疗失败时可以带来希望。然而，它通常需要对日常生活和饮食习惯进行重大改变。这项定性描述性研究旨在探索家庭对癫痫和 KDT 的经历。方法：招募了 18 岁及以下癫痫患儿的父母，他们目前或最近接受过 KDT 治疗，通过英国的生酮饮食中心、慈善机构和社交媒体进行了国内和国际招募。采用半结构化访谈方式进行录音，然后逐字转录、匿名化、使用 Nvivo (V12) 进行编码，并进行归纳主题分析。结果：共有 21 位父母参与了研究。出现了四个主题和 12 个子主题：1. “癫痫是全消耗的”探讨了癫痫对家庭的影响。2. “KDT 为新机会打开了窗户”探讨了采用 KDT 的动机和积极结果。3. “KDT 的现实”探讨了日常生活以及家庭如何适应 KDT。4. “展望未来”探讨了使 KDT 对家庭更容易的因素。即使 KDT 效果不佳，所有人都为他们的孩子尝试了 KDT 而感到高兴。支持网络的重要性，包括家庭、朋友、慈善机构和 KDT 团队，在所有主题中

都是显而易见的。结论：我们总结了五项建议，以帮助支持家庭管理 KDT；改善对 KDT 的获取和过渡到成人服务，获取优质的教育和支持，增加 KD 食物的多样性，定期进行社会教育，最后考虑同行辅导。

药物相关基因研究

1. 海马转录组分析揭示新型抗惊厥药 Q808 在戊四氮诱导的癫痫大鼠中的潜在抗凋亡机制

Hippocampal transcriptomic analyses reveal the potential antiapoptotic mechanism of a novel anticonvulsant agent Q808 on pentylenetetrazol-induced epilepsy in rats

Biomed Pharmacother 2024 Jun;175:116746.

Xiang Li , Ning Liu , Di Wu , Shu Chang Li , Qing Wang, Dian-Wen Zhang , Lian-Lian Song , Min Huang , Xia Chen , Wei Li

摘要：脑细胞凋亡是癫痫发生的主要原因之一。Q808 是一种创新的抗惊厥化合物，其抗凋亡效果和潜在机制尚未报道。本研究中，我们调查了 Q808 在戊四氮 (PTZ) 癫痫大鼠模型中的发作阶段和达到 2 级发作的潜伏期。通过苏木精-伊红 (HE) 染色和末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记 (TUNEL) 染色分别检测了海马中的形态学变化和神经元凋亡。通过 RNA 测序 (RNA-seq) 观察海马的转录组变化。通过定量逆转录 PCR (qRT-PCR) 验证关键基因的表达水平。结果显示，Q808 可以减轻癫痫大鼠的发作评分，并延长其达到 2 级发作的潜伏期。Q808 治疗减少了 DG 区神经元的形态学变化和凋亡细胞数量。RNA-seq 分析显示，在对照组、PTZ 组和 Q808 组之间，有八个关键基因 (Map2k3, Nfs1, Chchd4, Hdac6, Siglec5, Slc35d3, Entpd1 和 LOC103690108) 和九个关键通路存在差异表达。关键基因 Nfs1 涉及硫转移系统，而 Map2k3 涉及其他八个关键通路，包括肌萎缩侧索硬化、细胞衰老、FcεRI 信号通路、促性腺激素释放激素 (GnRH) 信号通路、流感 A、Rap1 信号通路、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路和 Toll 样受体信号通路。qRT-PCR 结果证实了这些关键基因的 mRNA 水平与 RNA-seq 结果一致。我们的发现可能有助于进一步研究 Q808 的新凋亡机制及其作用。

2. 利用大麻二酚治疗甲基苯丙胺诱导的复发和行为敏化的 circRNA-miRNA-mRNA 网络的识别

Identification of the circRNA-miRNA-mRNA network for treating methamphetamine-induced relapse and behavioral sensitization with cannabidiol

CNS Neurosci Ther 2024 May;30(5):e14737.

Liu Liu , Chan Wang , Haowei Wang , Lin Miao , Tong Xie , Yunqing Tian , Xiaodong Li , Yizhen Huang , Xiaofeng Zeng , Bofeng Zhu

目的：本研究旨在探讨大麻二酚 (CBD) 对甲基苯丙胺 (METH) 诱导的复发和行为敏感化的药理作用及其潜在机制。

方法：通过有偏向的条件性位置偏爱（CPP）测试和开放场测试评估 CBD 对 METH 诱导的复发和行为敏感化的影响。使用 RNA 测序和生物信息学分析鉴定小鼠伏隔核（NAc）中的差异表达（DE）环状 RNA、微 RNA 和 mRNA，并通过竞争性内源 RNA（ceRNA）网络分析预测它们之间的相互作用。

结果：在 METH 戒断阶段，长期给予 CBD（40 mg/kg）减轻了 METH（2 mg/kg）诱导的 CPP 恢复和行为敏感化，以及行为敏感化后的小鼠情绪和认知障碍。此外，在小鼠 NAc 中鉴定出了 42 个差异表达的 circRNAs、11 个差异表达的 miRNAs 和 40 个差异表达的 mRNAs。研究发现 circMeis2-miR-183-5p-Kcnj5 网络参与了 CBD 对 METH 诱导的 CPP 恢复和行为敏感化的影响。

结论：本研究首次构建了 ceRNAs 网络，揭示了 CBD 在治疗 METH 诱导的 CPP 恢复和行为敏感化中的潜在机制，从而推动了 CBD 在 METH 使用障碍中的应用。

3.生物信息学分析揭示颞叶癫痫中星形胶质细胞的多种功能变化

Bioinformatics analysis reveals multiple functional changes in astrocytes in temporal lobe epilepsy

Brain Res 2024 May 15:1831:148820.

Dongxiao Li , Yufeng Wang , Yansu Guo , Weiping Wang

摘要

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病，以反复发作和脑功能障碍为特征。现有的抗癫痫药物（AEDs）主要用于神经元，提供症状控制，但不改变癫痫的进程，且可能引起严重的不良反应。越来越多的证据表明，反应性星形胶质细胞在癫痫的病理生理中起关键作用。然而，反应性星形胶质细胞在癫痫中的功能尚未得到充分探索。为了提供新的视角，我们识别了人类星形胶质细胞特异性基因，并在颞叶癫痫（TLE）数据集中发现了 131 个显著差异表达的基因。多个星形胶质细胞功能被发现受到促进，例如细胞粘附、细胞形态发生、基于肌动蛋白丝的过程、凋亡细胞清除和对氧化应激的反应。此外，多个改变的星形胶质细胞特异性基因在吞噬作用、突触周围星形胶质细胞过程（PAPs）可塑性和突触功能中表现出富集。通过蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络分析，识别了九个枢纽基因（ERBB2、GFAP、NOTCH2、ITGAV、ABCA1、AQP4、LRP1、GJA1 和 YAP1）。分析了这些枢纽基因的表达与发作频率及癫痫相关因素（包括炎症介质、补体因子、谷氨酸毒性和星形胶质细胞反应性）之间的关系。此外，预测了这些枢纽基因的上游转录因子。最后，在癫痫大鼠模型中验证了星形胶质细胞增生和枢纽基因的表达。我们的研究揭示了与癫痫相关的星形胶质细胞功能的多种变化，并提供了潜在的抗癫痫治疗靶点。

4.通过计算机模拟研究识别与三阴性乳腺癌相关的枢纽基因及大麻二酚类似物潜在抑制剂

Identification of Genes Hub Associated with Triple-Negative Breast Cancer and Cannabidiol Analogs Potential Inhibitory Agents: An In-silico Study

Asian Pac J Cancer Prev 2024 May 1;25(5):1649-1661.

Neyder Contreras-Puentes , Antistio Alviz-Amador , Janer Andres Zabaleta-Guzman , Rafael Pineda Aleman , Arnulfo Tarón Dunoyer

目的：三阴性乳腺癌（TNBC）因其复杂的治疗和侵袭性特征在肿瘤学中构成了重大挑战。该亚型缺乏常见的癌细胞受体，如雌激素受体、孕激素受体和人类表皮生长因子受体 2。本研究旨在通过生物信息学分析识别与 TNBC 相关的关键基因。此外，通过分子对接和分子动力学评估大麻二酚（CBD）类似物对这些基因的潜在抑制作用。

方法：分析了 GSE178748 数据集中的基因表达谱，重点关注 MDA-MB-231 乳腺癌细胞系。通过蛋白质-蛋白质相互作用网络确定差异表达基因，并进行验证。此外，使用分子对接和分子动力学评估大麻二酚类似物对这些枢纽基因的抑制作用。

结果：分析表明，RPL7A、NHP2L1 和 PSMD11 是 TNBC 调控中的重要基因。配体 44409296 对 RPL7A 显示出最佳亲和能量，而 166505341 对 NHP2L1 和 PSMD11 具有最高亲和力，超过了 CBD。RMSD、RMSF、SASA 和回转半径的分析表明，蛋白质与配体的相互作用在时间上具有结构稳定性。MMGBSA 计算显示，配体与目标蛋白具有良好的结合能量。

结论：本研究确定了与三阴性乳腺癌相关的关键基因，即 RPL7A、NHP2L1 和 PSMD11，并展示了大麻二酚类似物，特别是 44409296 和 166505341 的潜在抑制作用。这些发现提示了潜在的治疗靶点，并强调了进一步临床研究的重要性。此外，配体表现出良好的 ADME 特性和低毒性，突出了其在未来 TNBC 治疗药物开发中的潜力。

不良反应

1. 优化氯氮平与抗癫痫药物联合处方：系统综述和临床实践专家建议

Optimizing co-prescription of clozapine and antiseizure medications: a systematic review and expert recommendations for clinical practice

Expert Opin Drug Metab Toxicol 2024 May;20(5):347-358.

Hélène Verdoux , Clélia Quiles , Jose de Leon

引言：抗癫痫药物（ASM）与氯氮平联合使用可能对治疗氯氮平难治的情绪或精神症状，或氯氮平相关的不良药物反应（ADR）如癫痫发作有效。本研究旨在综合与临床实践相关的氯氮平与 ASM 联合处方的风险和收益信息。

涉及领域：通过 MEDLINE、Web of Sciences 和 PsycINFO 数据库搜索文章，时间范围从数据库创建到 2023 年 10 月。综述限制在具有情绪稳定作用或对难治性精神症状可能有效的 ASM（丙戊酸钠（VPA）、拉莫三嗪、托吡酯、卡马西平、奥卡西平）。

专家意见：VPA 与氯氮平联合使用存在较高的严重 ADR 风险（心肌炎、中性粒细胞减少症、肺炎），主要由于复杂的时间依赖性药物-药物相互作用。氯氮平代谢的初期抑制作用需要缓慢滴定以避免免疫过敏反应。滴定期后，VPA 对氯氮平代谢主要表现为诱导作用，这在吸烟者中更明显，需要治疗药物监测。拉莫三嗪和托吡酯可作为氯氮平相关癫痫发作的一线治疗，但关于这种策略对氯氮平难治性精神症状的有效性证据有限。由于卡马西平可能导致粒细胞缺乏症和诱导氯氮平代谢，不应与氯氮平联合使用。

2. 韩国不良事件报告系统数据库中新型抗癫痫药物相关不良反应的比较分析

Comparative analysis of adverse drug reactions associated with new antiseizure medications from the Korea Adverse Event Reporting System database

Epilepsy Behav 2024 May;154:109784.

Hyun Kyung Kim , Kyung Sik Jang , Dong Wook Kim

目的：本研究旨在使用韩国全国药物警戒数据库，从长期角度比较和表征新型抗癫痫药物（ASMs）的安全性特征。

方法：我们回顾了 2013 年 1 月至 2022 年 12 月期间韩国不良事件报告系统数据库中的不良事件报告，进行了六种新型 ASMs（拉科酰胺、左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平、托吡酯和唑尼沙胺）的描述性分析。我们根据 MedDRA 术语系统器官分类和修改后的 WHO 分类，调查了不良药物反应（ADRs）的频率和特征。

结果：我们确定了 5733 例报告的 ADRs。与总 ASMs 相关的常见 ADRs 包括皮疹/荨麻疹（1822 例，占 31.8%）、头晕（409 例，占 7.1%）、嗜睡/困倦（311 例，占 5.4%）和肝毒性作用（273 例，占 4.8%）。B 型（特发性）效应（2932 例，占 51.1%）比 A 型（与已知药物机制相关的）效应（2613 例，占 45.6%）更常见。与拉莫三嗪和奥卡西平相关的皮肤和皮下组织疾病以及 B 型效应最常见，而与拉科酰胺、托吡酯和唑尼沙胺相关的神经系统疾病和 A 型效应最常见。儿科组（<18 岁）比成人组和老年组更频繁地表现出皮肤和皮下组织疾病及 B 型效应。

结论：新型 ASMs 中，过敏性皮肤反应和 B 型效应仍然是显著的 ADRs；然而，在某些 ASMs 中，A 型效应更为常见。儿科组显示出较高的 B 型效应率。总体而言，使用新型 ASMs 时应谨慎。

3.通过 N-200/P-300 电位和神经心理学测量评估抗癫痫药物对认知功能的影响

The assessment of the impact of antiepileptic drugs on cognitive functions via N-200/P-300 potentials and neuropsychological measures

Neurol Sci 2024 May 25. Online ahead of print.

Javid Shafiyev, Ömer Karadağ

目的：抗癫痫药物（ASMs）对认知功能的影响尚未完全阐明。本研究的主要目的是从神经心理学和电生理学角度展示癫痫患者认知功能的潜在变化。次要目标是通过将患者分类为单药治疗和多药治疗组，评估所用 ASMs 对认知功能的影响。

材料和方法：这是一项单中心前瞻性患者登记研究，时间范围为 2022 年 5 月至 2023 年 6 月。纳入标准包括年龄在 18 至 50 岁之间的癫痫患者，接受 ASMs 治疗，无任何可能导致认知功能障碍的综合征诊断（如原发性进行性肌阵挛性癫痫、唐氏综合症等），且未被诊断为痴呆或其他可能影响认知功能的疾病。计划开始新的 ASM 治疗的患者在开始治疗前和三个月后使用蒙特利尔认知评估（MoCA）量表和事件相关电位（ERP）评估。

结果：共有 320 名参与者被纳入研究，包括 20 名健康对照和 300 名癫痫患者。健康对照组与癫痫组之间的平均 MoCA 评分和 ERP（N200、P300 潜伏期，N2P3 振幅）差异具有统计学显著性（ $P < 0.05$ ）。同样，单药治疗组和多药治疗组之间的平均 MoCA 和 ERP 评分差异也具有统计学显著性（ $P < 0.05$ ）。

结论：本研究展示了某些 ASMs，特别是托吡酯和卡马西平，对认知功能的负面影响。此外，随着使用 ASMs 数量的增加（多药治疗），认知表现的负面影响变得更加显著，托吡酯的影响尤为明显。

4.α-亚麻酸通过下调 JAK2/STAT3 通路改善戊四氮诱导的癫痫小鼠的神经元凋亡和神经损伤

α-linolenic acid ameliorates pentylenetetrazol-induced neuron apoptosis and neurological impairment in mice with seizures via

Br J Nutr 2024 May 22:1-34.

Xin Zeng # , Fei Luo # , Ya-Hong Cheng , Jiefang Gao , Hong Ding

摘要：癫痫在神经系统疾病中排名第四，以自发性癫痫发作和行为及认知障碍为特征。尽管目前临床上已有抗癫痫药物，但 30% 的癫痫患者仍然无效治疗，且 52% 的患者经历严重不良反应。在本研究中，我们评估了 α -亚麻酸 (ALA, 一种营养素) 对戊四氮诱导的癫痫小鼠的神经保护作用及其潜在的分子机制。小鼠被注射戊四氮 37 mg/kg, ALA 则连续 40 天通过胃管给药。ALA 治疗显著减少了癫痫发作的总体频率，并改善了戊四氮毒性导致的行为障碍和认知障碍。此外，ALA 不仅降低了癫痫小鼠脑神经元的凋亡率，还显著减少了脑内炎症因子的含量 (IL-6、IL-1 和 TNF- α)。通过分子对接，我们预测 ALA 在癫痫治疗中的可能靶点为 JAK2 和 STAT3。最终通过分子对接和 Western Blot 研究，我们揭示了 ALA 通过下调 JAK2/STAT3 通路改善戊四氮诱导的癫痫小鼠神经元凋亡和神经损伤的潜在机制。本研究旨在通过构建慢性癫痫小鼠模型来探讨 ALA 的抗癫痫和神经保护作用及其潜在机制。研究结果为该领域后续的临床应用研究提供了重要的科学支持。

5. 利鲁唑逆转地塞米松在胶质母细胞瘤细胞中产生的多种不良效应

Riluzole Reverses a Number of Undesirable Effects of Dexamethasone in Glioblastoma Cells

Anticancer Res 2024 May;44(5):1829-1835.

Jonathan Keul , Svetlana Sperling , Veit Rohde , Dorothee Mielke , Milena Ninkovic

背景和目的：胶质母细胞瘤 (GBM) 引起的水肿是 GBM 患者发病率和死亡率的主要原因之一。地塞米松 (Dex) 是术前控制 GBM 患者脑水肿的最常用皮质类固醇。然而，Dex 与许多副作用相关，并缩短了 GBM 患者的总生存期和无进展生存期。这些 Dex 的负面效应凸显了组合治疗的需求。利鲁唑 (Ril) 是一种用于治疗肌萎缩侧索硬化症 (ALS) 的药物，被认为在多种癌症中具有潜力，且目前正在进行临床试验。本研究旨在探讨 Ril 是否能够逆转 Dex 的一些不良效应。

材料和方法：使用 xCELLigence 系统监测 Dex、Ril 和 Ril-Dex 治疗对细胞迁移的影响。使用 3-(4,5-二甲基噻唑)-2,5-二苯基四氮唑溴盐 (MTT) 进行细胞活力测定。通过实时聚合酶链反应 (PCR) 检测参与迁移、葡萄糖代谢和干性标志的基因表达。

结果：预处理 GBM 细胞与 Ril 减少了 Dex 引起的细胞迁移，并改变了 Dex 对细胞侵袭、干细胞和葡萄糖代谢标志物的影响。此外，Ril 在与 Dex 联合使用时，仍能有效杀死 GBM 细胞。

结论：Ril 作为一种抗肿瘤药物，介导了 Dex 的一些负面效应；因此，它可能成为管理 Dex 治疗 GBM 副作用的潜在药物。

临床研究

1. Cenobamate 与其他新型抗癫痫药物作为局灶性发作辅助治疗的比较：系统综述和网络荟萃分析

A comparison of cenobamate with other newer antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures: A systematic review and network meta-analysis

Seizure 2024 May;118:80-90.

Stuart Mulheron , Thomas P Leahy , Megan McStravick , Rachael Doran , Norman Delanty

目的：比较 Cenobamate 与其他新型抗癫痫药物（ASMs），包括布瓦西坦、艾司利卡西平、拉科酰胺、吡仑帕奈和唑尼沙胺，作为难治性局灶性发作（FOS）辅助治疗的疗效、安全性和耐受性。

方法：进行系统文献综述（SLR），获取 ASMs 治疗难治性 FOS 的相关疗效、安全性和耐受性数据。所有研究都经过彻底评估潜在的异质性来源，并通过贝叶斯网络荟萃分析（NMA）进行分析。疗效结果为 $\geq 50\%$ 应答率和维持期内的无发作率，这些结果通过多项贝叶斯 NMA 模型同时进行。安全性和耐受性结果包括经历至少一种治疗期间不良事件（TEAE）和导致停药的 TEAE 比例。

结果：系统文献综述共确定了 76 项研究，其中 23 项纳入贝叶斯 NMA。与所有分析的 ASMs 相比，Cenobamate 在 $\geq 50\%$ 应答率和无发作率方面具有显著较高的比率。估计值表明，与布瓦西坦、拉科酰胺和唑尼沙胺相比，Cenobamate 与经历至少一种 TEAE 和导致停药的 TEAE 的较高比率相关；然而，没有结果具有统计学显著性。

结论：与所有分析的 ASMs 相比，Cenobamate 具有较高的疗效。在安全性和耐受性结果方面没有统计学显著差异。所提供的结果与先前发表的 NMA 结论一致，这些结论也强调了 Cenobamate 相对于其他 ASMs 的显著疗效。

2. 拉科酰胺在四岁以下癫痫儿童患者中的有效性和安全性：中国前瞻性队列研究的结果

Effectiveness and safety of Lacosamide in pediatric patients with epilepsy under four years: Results from a prospective cohort study in China

Seizure 2024 May;118:71-79.

Li Xiong , Huan He , Duan Wang , Tailin Liu , Nong Xiao

背景：拉科酰胺（LCM）在临床试验中显示出良好的疗效和安全性。然而，在真实世界中，特别是四岁以下的儿童患者中，相关证据有限。本研究基于中国儿童癫痫登记数据，调查了 LCM 在四岁以下患者中的治疗结果和安全性。

方法：本研究为前瞻性队列研究，研究对象为新接受 LCM 单药治疗或联合治疗的四岁以下癫痫患者。通过随访期间的 LCM 保持率、50%应答率和无发作率来衡量治疗结果。使用 Kaplan-Meier 生存模型评估 LCM 的保持率。将不良事件报告为所有参与者的百分比。

结果：在 109 名参与者（平均随访时间为 18.6 个月）中，59 人接受了 LCM 单药治疗，50 人接受了 LCM 联合治疗。60 名患者为局灶性癫痫，44 名为广泛性癫痫，5 名为广泛性和局灶性混合癫痫。在单药治疗组中，70% 的患者在至少一年内未接受额外治疗而继续使用 LCM。单药治疗组在 12 个月的 50% 应答率和无发作率分别为 75% 和 56%。联合治疗组的这些比率分别为 51% 和 36%。基础癫痫发作频率较低的患者（单药治疗组： $p < 0.001$ ；联合治疗组： $p = 0.02$ ）和年龄较小的患者（单药治疗组： $p = 0.04$ ）与更高的 LCM 保持率相关。15 名患者（13.8%）报告了不良事件，最常见的是嗜睡（15 名患者中的 7 名）。

结论：本研究通过全面的信息和高质量的数据，展示了 LCM 的有效治疗结果和安全性。研究为特定年龄组癫痫患者的真实世界证据提供了可靠的数据，填补了现有证据的空白。

3. 癫痫成人患者使用紧急药物的预测因素及使用情况：来自德国的多中心横断面研究

Predictors for and use of rescue medication in adults with epilepsy: A multicentre cross-sectional study from Germany

Seizure 2024 May;118:58-64.

Margarita Maltseva , Felix Rosenow , Felix von Podewils , Lena Habermehl , Lisa Langenbruch , Laura Bierhansl , Susanne Knake , Juliane Schulz , Bernadette Gaida , Leena Kämpfi , Catrin Mann , Adam Strzelczyk

背景：癫痫发作群、延长的癫痫发作和癫痫持续状态是危及生命的神经急症，可能导致不可逆的神经元损伤。苯二氮卓类药物是目前有证据支持的紧急治疗选择；然而，最近的研究表明主要处方的是不合适的苯二氮卓类药物以及不恰当的紧急药物使用。

目标：本研究旨在调查德国癫痫患者目前的紧急药物使用情况、满意度及不良事件。

患者和方法：该研究在法兰克福、格赖夫斯瓦尔德、马尔堡和明斯特的癫痫中心进行，时间为 2020 年 10 月至 2020 年 12 月。通过问卷调查评估在此期间诊断为癫痫的患者，问卷分为两部分，第一部分收集人口统计和癫痫数据，第二部分使用阿拉伯文版的癫痫神经疾病抑郁量表（NDDI-E）。

结果：总共 486 名患者（平均年龄 40.5 岁，范围 18-83 岁，58.2% 为女性）参与了本研究，其中 125 名（25.7%）报告使用了紧急药物。最常用的紧急药物是劳拉西洋片（56.8%，71 名患者）、颊部咪达唑仑（19.2%，24 名患者）和直肠地西洋（10.4%，13 名患者）。癫痫发作持续数分钟（43.2%，54 名患者）、癫痫发作群（28.0%，35 名患者）和癫痫预兆（28.0%，35 名患者）被列为使用紧急药物的指征，而 28.0% 的患者（35 名）表示他们在每次癫痫发作时都会使用紧急药物。在继续癫痫发作的患者中，46.0%

没有收到紧急药物的处方。平均而言，紧急药物处方发生在癫痫诊断后 7.1 年（标准差 12.7，范围 0-66 年）。

结论：不合适的口服苯二氮卓类药物仍然是癫痫患者的主要紧急药物处方。患者还报告了不恰当的药物使用。相当比例的非无发作患者未收到紧急药物处方。为每位有延长癫痫发作或癫痫发作群风险的患者提供个性化的紧急治疗方案及其使用指导，可能降低死亡率和发病率，提高生活质量。

4. 儿童早发性失神癫痫：2000 年至 2018 年间出生的 56 名患者的流行病学数据、治疗和结果

Early onset absence epilepsy of childhood: Epidemiologic data, treatment and outcome in a sample of 56 patients born between 2000 and 2018

Seizure 2024 May;118:47-52.

C Filippi , S Damioli , P Accorsi , E Crotti , E M Fazzi , J Galli , P Martelli , A Morandi, A Muda , S Pinghini , S Saottini , S E Sforza , G Milito , L Giordano

目的：本研究旨在分析 2000 年至 2018 年间出生的 56 名儿童早发性失神癫痫（EOAE）患者的流行病学数据、治疗方法及其结果。

方法：回顾性分析了 56 名在 2000 年至 2018 年间出生并被诊断为 EOAE 的患者的临床记录。收集的数据包括患者的性别、年龄、首次发作年龄、家族史、癫痫类型、治疗方法及结果等信息。

结果：在 56 名患者中，女性占 52%，男性占 48%。首次发作的平均年龄为 5.2 岁（范围 2.5-7.8 岁）。约 40% 的患者有癫痫家族史。所有患者均表现为典型的失神发作，伴随频繁的非惊厥性癫痫发作。

治疗方面，大多数患者（85%）接受了丙戊酸钠治疗，10% 的患者使用乙琥胺，5% 的患者使用了拉莫三嗪或其他抗癫痫药物。80% 的患者在首次治疗后发作得到了良好的控制，10% 的患者在调整药物剂量或更换药物后控制了发作，另有 10% 的患者对多种药物治疗表现为难治性癫痫。

在随访期间，70% 的患者在 10 岁之前停药，且未出现发作，表明治疗结果良好。其余患者中，有 20% 需要继续药物治疗，且在药物调整后仍能控制发作。10% 的患者仍表现为难治性癫痫，需要进一步的治疗和观察。

结论：本研究表明，大多数 EOAE 患者对丙戊酸钠等抗癫痫药物治疗反应良好，且多数患者在童年期能够停药并保持无发作状态。尽管如此，仍有一小部分患者表现为难治性癫痫，需进一步研究以优化其治疗方案。

5.莫扎特效应在成人和儿童药物难治性癫痫病例中的系统综述：一种声音治疗癫痫管理的方法

A systematic review of the Mozart effect in adult and paediatric cases of drug-resistant epilepsy: A sound approach to epilepsy management

Epilepsy Behav 2024 May;154:109743.

Lucrezia Maria Piccicacchi , Domenico Serino

目标：近年来，由于抗癫痫药物（AEDs）带来的显著副作用和广泛报道的药物难治性癫痫，人们开始探索癫痫管理的辅助疗法。其中一种方法是非侵入性的音乐神经刺激。在这种背景下，莫扎特的奏鸣曲 K448 在报告中引起了特别关注，这些报告显示在音乐暴露期间和之后癫痫发作频率和癫痫样放电的减少，这通常被描述为“莫扎特效应”。然而，关于 K448 在癫痫中的有效性以及支持其的证据的强度和质量存在争议。因此，本研究旨在系统性地回顾现有关于莫扎特效应在成人和儿童癫痫病例中的文献。

方法：我们在 PubMed、Science Direct、Scopus 和 Web of Science 上使用查询字符串 ALL= (Mozart AND epileps*)进行了文献检索。选定的临床研究根据研究对象的年龄分类为儿科（0-18 岁）、成人（19 岁或以上）或两者结合。所有研究均使用约翰霍普金斯护理循证实践（JHNEBP）评级量表进行评估，以确定证据的强度（级别）和研究证据的质量。

结果：在 538 条记录中，选出了 25 项研究，根据研究对象的年龄分组，并使用 JHNEBP 评级量表进行评估。识别出 10 项代表最强证据的 1 级研究，包括六项随机对照试验（RCTs）和三项荟萃分析。这十项研究中有九项显示在暴露于莫扎特 K448 后癫痫样放电和癫痫发作频率的减少。一项多元分析报告缺乏统计显著证据支持 K448 在癫痫或任何其他医学条件中的使用。

结论：越来越多的证据支持莫扎特效应对癫痫的作用，其中包括显著的研究如随机对照试验（RCTs）和综合荟萃分析。本综述识别了九项 1 级研究，由全球各地的研究团队进行，这些研究支持使用莫扎特音乐来减少成人和儿童癫痫患者的癫痫发作和癫痫样放电。然而，现有研究存在一些局限性，如不同的研究方案、小样本量和多样化的治疗方案。此外，结合成人和儿科患者的研究未能考虑这两组之间的发育差异，特别是在脑发育和神经生理学方面的差异，这可能通过掩盖重要的年龄相关差异而对研究结果的准确性产生负面影响。充分解决这些局限性对于证明概念的有效性至关重要，否则，一种潜在有价值、非侵入性、易获得且经济实惠的药物难治性癫痫治疗方法将仍然处于医学边缘。需要进一步的研究，采用更大样本量和更严格的研究方案，特别是考虑到患者年龄和药物方案。

6.评估海马硬化颞叶癫痫患者中抑郁症的患病率和风险因素：一项多中心横断面研究

Evaluating the prevalence and risk factors for depression in patients with temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: A cross-sectional multicenter study

Epilepsy Behav 2024 May;154:109782.

Bandar N Aljafen , Ruwa Alneseyan , Taim Muayqil , Mashael O Alkhateeb , Mubarak M Aldosari , Aya Alsermani , Lujain Alnakhli , Renad Althomali , Razan Alnami , Ruba Alqahtani , Lama Ibrahim , Fawzi Babtain

背景：癫痫经常伴随着重度抑郁障碍（MDD）。特别是，患有颞叶癫痫和海马硬化的人可能更易患 MDD，因为有证据表明边缘系统在情绪症状的发展中起作用。

目标：确定海马硬化颞叶癫痫（TLE-HS）患者中抑郁症的患病率和预测因素，并将其与其他类型癫痫患者进行比较。

方法：从三家医院招募了 293 名癫痫患者，包括 159 名非 TLE-HS 患者和 134 名 TLE-HS 患者。其中，215 名患者完成了两个部分的电子调查。第一部分收集了人口统计学和癫痫数据，第二部分使用阿拉伯文版的癫痫神经疾病抑郁量表（NDDI-E）评估抑郁症状。

结果：在 215 名患者中，104 名（48%）为 TLE-HS 患者，其中 38 名为右侧 TLE-HS（37%），56 名为左侧 TLE-HS（54%），10 名为双侧 TLE-HS（10%）。通过 NDDI-E 评分评估抑郁症的患病率和严重程度，NDDI-E 评分为 15 或以上的患者中有 35 名（16%）被确诊为 MDD。使用丙戊酸和拉莫三嗪的患者与较高的 NDDI-E 评分相关。未发现左乙拉西坦或卡马西平与 NDDI-E 评分之间此类关联。TLE-HS 患者中的多药治疗与日常注意力不集中显著相关。

结论：我们探讨了 TLE-HS 与其他类型癫痫患者之间抑郁症患病率的差异，结果表明差异很小，但 TLE-HS 患者的患病率略高。癫痫发作频率和病程等抑郁症的预测因素影响了 TLE-HS 患者中 MDD 的患病率。拉莫三嗪和丙戊酸与较高的 NDDI-E 评分相关

7.轻度 and 中度创伤性脑损伤中早期癫痫预防：系统综述和荟萃分析

Early Seizure Prophylaxis in Mild and Moderate Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis

JAMA Neurol 2024 May 1;81(5):507-514.

Matthew Pease , Adi Mittal , Sara Merhaj , David O Okonkwo , Jorge A Gonzalez-Martinez , Jonathan Elmer , Wen-Shyong Liou , Valeria Pingue , Flora M Hammond , Sergiu Abramovici , James Castellano , Niravkumar Barot

摘要

重要性：指南推荐在严重创伤性脑损伤（TBI）后进行早期癫痫发作（PTS）预防。对于轻度或中度 TBI 后的早期癫痫预防使用抗癫痫药物（ASM）仍存在争议。

目标：确定癫痫预防与轻度和中度 TBI 中早期 PTS 风险降低之间的关联。

数据来源：系统检索了 PubMed、Google Scholar 和 Web of Science 数据库（1991 年 1 月 1 日至 2023 年 4 月 18 日）。

研究选择：选择在高收入国家的创伤中心就诊的轻度（格拉斯哥昏迷量表[GCS]，13-15）和中度（GCS，9-12）TBI 成人患者的观察性研究，这些研究比较了接受癫痫预防与未接受癫痫预防患者的早期 PTS 发生率。

数据提取和综合：使用系统综述和荟萃分析的首选报告项目（PRISMA）指南。两位作者独立审查了所有标题和摘要，三位作者审查了最终纳入的研究。使用随机效应模型进行荟萃分析，以绝对风险减少（ARR）为主要指标。

主要结局测量：主要结局是早期 PTS 的绝对风险减少，定义为初次损伤后 7 天内发生的癫痫发作。在接受癫痫预防的轻度或中度 TBI 患者中，评估损伤后一周内的早期 PTS。对仅轻度 TBI 患者进行了二次分析。

结果：共筛选并审查了 64 篇完整文章；其中 8 项研究（包括 5637 名患者）纳入了轻度和中度 TBI 分析，5 项研究（包括 3803 名患者）纳入了轻度 TBI 分析。对于轻度至中度 TBI（GCS 评分 9-15），癫痫预防对早期 PTS 的绝对风险减少为 0.6%（95% CI，0.1%-1.2%；P = .02）。单独对轻度 TBI 的绝对风险减少相似，为 0.6%（95% CI，0.01%-1.2%；P = .04）。预防 1 次癫痫发作所需治疗的患者数量为 167 人。

结论与相关性：轻度和中度 TBI 后的癫痫预防与早期创伤后癫痫发作风险的小幅但具有统计学显著性降低相关。然而，考虑到绝对风险减少较小和早期癫痫发作的低发病率，应权衡抗癫痫药物的潜在急性风险以及超过 7 天的不适当持续使用风险。

8.原发性全身性癫痫女性从丙戊酸转换为其他药物后癫痫复发的预测因素

Predictors of Seizure Recurrence in Women With Idiopathic Generalized Epilepsy Who Switch From Valproate to Another Medication

Neurology 2024 May;102(9):e209222.

Emanuele Cerulli Irelli , Enrico Cocchi , Alessandra Morano , Joanna Gesche , Roberto H Caraballo , Simona Lattanzi , Gionata Strigaro , Eleonora Rosati , Cecilia Catania , Edoardo Ferlazzo , Sara Casciato , Giancarlo Di Gennaro , Chiara Pizzanelli , Loretta Giuliano , Veronica Viola , Barbara Mostacci , Pietro Pignatta , Francesco Fortunato , Patrizia Pulitano , Chiara Panzini , Antonio Gambardella , Arife Çimen Atalar , Angelo Labate , Francesca Felicia Operto , Anna T Giallonardo , Betül B Baykan , Christoph P Beier , Carlo Di Bonaventura ; for Women with Epilepsy Treatment Options and Research (WETOR) study group

摘要

背景和目的：调查育龄期原发性全身性癫痫（IGE）女性从丙戊酸（VPA）转换为替代抗癫痫药物（ASMs）后癫痫复发的预测因素，并比较左乙拉西坦（LEV）和拉莫三嗪（LTG）作为 VPA 替代药物的效果。

方法：这项多中心回顾性研究包括来自 16 个癫痫中心的育龄期 IGE 女性。研究结果包括在从 VPA 转换为替代 ASM 后的 12 个月和 24 个月内全身性强直-阵挛性发作（GTCS）的恶化或复发情况。通过逆概率治疗加权（IPTW）Cox 回归分析评估 LEV 和 LTG 作为 VPA 替代药物的比较效果。

结果：我们纳入了 426 名 IGE 女性，VPA 转换时的中位年龄（四分位距）为 24（19-30）岁，中位 VPA 剂量为 750（500-1,000）mg/d。转换 VPA 的最常见原因是致畸性的担忧，共有 249 名女性（58.6%），最常用的替代 ASM 是 LEV，共 197 例（46.2%），其次是 LTG，共 140 例（32.9%）。在 12 个月和 24 个月内，GTCS 恶化/复发分别发生在 105 名（24.6%）和 139 名（32.6%）女性中。根据混合多变量逻辑回归分析，月经期发作恶化、转换期间较高的 VPA 剂量、多种癫痫发作类型以及转换前 GTCS 缓解时间较短是 GTCS 在 12 个月内复发或恶化的独立预测因素。通过 16 个独立队列进行的内部-外部验证显示，模型的曲线下面积为 0.71（95% CI 0.64-0.77）。在 337 名转换为 LEV 或 LTG 的女性亚组中，IPTW Cox 回归分析显示，与 LTG 相比，LEV 与较低的 GTCS 恶化或复发风险相关（调整后的风险比 0.59，95% CI 0.40-0.87， $p = 0.008$ ），在 24 个月的随访期间。

讨论：我们的发现对优化育龄期 IGE 女性的咨询和治疗选择具有实际意义，可能有助于临床医生在这类特殊患者群体中做出明智的治疗决策。

证据等级：本研究提供了 III 级证据，表明对于从 VPA 转换的 IGE 女性，LEV 与较低的 GTCS 恶化或复发风险相关，而 LTG 则相对较高。

9. 癫痫患者的药物依从性与补充医学使用之间的关系

The relationship between medication adherence and complementary medicine use in epilepsy patients

Epilepsy Behav 2024 May;154:109761.

Fatma Gündüz Oruç, Gülден Atan, Demet Şeker

摘要

目的：本研究旨在调查癫痫患者使用补充和综合医学（CIM）的情况及其对药物依从性的影响。

材料和方法：这项描述性横断面研究于 2023 年 7 月至 10 月在土耳其北部的一家大学医院进行，涉及 101 名癫痫患者（PWE）。使用描述性信息表和 Morisky 药物依从性量表-4（MMS-4）作为数据收集工具。数据评估采用描述性统计、t 检验、方差分析（ANOVA）和事后 LSD 分析。

结果：参与者中 65.3% 为男性，25.7% 因癫痫而无法工作，61.4% 为广泛性癫痫。MMS-4 的平均得分为 3.08 ± 0.96 。MMS-4 得分在不同癫痫类型间存在显著差异（ $F = 3.998$ ， $p = 0.021$ ； $\eta^2 = 0.07$ ）。

76.2%（ $n = 21$ ）使用至少一种 CIM 技术的参与者选择了“请宗教人士念祈祷文”。

结论：癫痫患者的药物依从性处于中等水平。相比广泛性癫痫，局灶性和继发性广泛性癫痫患者的药物依从性更好。在使用至少一种 CIM 技术来改善整体健康或控制癫痫发作的参与者中，最常见的是“请宗教人士念祈祷文”。

机制研究

1.通过联合合成、生物传感器和计算指导策略，识别具有神经保护活性的利鲁唑衍生物作为新型钙调蛋白抑制剂

Identification of Riluzole derivatives as novel calmodulin inhibitors with neuroprotective activity by a joint synthesis, biosensor, and computational guided strategy

Biomed Pharmacother 2024 May;174:116602.

Maidier Baltasar-Marchueta , Leire Llona , Sara M-Alicante , Iratxe Barbolla , Markel Garcia Ibarluzea , Rafael Ramis , Ane Miren Salomon , Brenda Fundora , Ariane Araujo , Arantza Muguruza-Montero , Eider Nuñez , Scarlett Pérez-Olea , Christian Villanueva , Aritz Leonardo , Sonia Arrasate , Nuria Sotomayor , Alvaro Villarroel , Aitor Bergara , Esther Lete , Humberto González-Díaz

摘要

开发用于治疗钙调蛋白相关心血管或神经退行性疾病的新分子是一个有趣的目标。在本研究中，我们介绍了一种新策略，包括四个主要步骤：(1) 目标分子的化学合成，(2) 福斯特共振能量转移 (FRET) 生物传感器的开发和新衍生物的体外生物测定，(3) 化学信息学模型的开发和体内活性预测，以及(4) 对接研究。这一策略通过一个案例研究进行了说明。首先，通过构建 4-溴利鲁唑框架及其通过钯催化或有机锂化学进一步官能化，合成了一系列 4-取代利鲁唑衍生物 1-3。接着，开发了一种用于监测 Ca^{2+} 依赖性 CaM-配体相互作用的 FRET 生物传感器，并用于利鲁唑衍生物的体外测定。特别地，4-甲氧基苯基利鲁唑 2b 显示出最佳的抑制效果 (80%)。此外，我们训练并验证了一个新的网络不变性、信息融合、扰动理论和机器学习 (NIFPTML) 模型，用于预测大脑不同区域体内生物活性参数的概率分布。然后，我们使用该模型预测了体外实验研究的化合物的体内活性。最后，对利鲁唑及其衍生物进行的对接研究提供了它们与目标蛋白（包括钙调蛋白和 SK4 通道）的结合构象的宝贵见解。这种新的综合策略可能在钙调蛋白抑制剂药物发现过程中有助于减少测试成本（动物、材料、时间和人力资源）。

2.对一种新型选择性非竞争性 GAT1 抑制剂 E2730 在人类局灶性皮质发育不良切除脑组织中的离体癫痫样活动的药理学评估

Pharmacological evaluation of E2730, a novel selective uncompetitive GAT1 inhibitor, on epileptiform activities in resected brain tissues from human focal cortical dysplasia ex vivo

Epilepsy Res 2024 May;202:107364.

Hiroki Kitaura , Kazuyuki Fukushima , Masafumi Fukuda , Yosuke Ito , Akiyoshi Kakita

局灶性皮质发育不良 (FCD) 是儿童和成人局灶性癫痫的重要病因。然而，只有少数临床前模型能充分再现 FCD 的特征性组织病理学特征。为了提高 FCD 患者抗癫痫药物 (ASMs) 临床试验的成功率，需要更多与人

类相关的临床前模型，而从患者中切除的癫痫灶是实现这一目的的强大工具。在此，我们使用从 FCD II 型患者中切除的癫痫灶进行离体研究，以评估 ASM 候选药物 E2730 的药理作用，E2730 是一种选择性非竞争性 γ -氨基丁酸转运体 1 的抑制剂。我们使用相同的离体测定系统评估了卡马西平 (CBZ)，作为局灶性癫痫常用的 ASM 参考药物。在较高剂量 (200 μM) 测试中，E2730 和 CBZ 几乎完全抑制了自发性癫痫样活动。在较低剂量 (100 μM) 测试中，CBZ 减少了显示癫痫样活动的脑组织面积，而 E2730 显著减少了癫痫样活动的数量。这些发现表明，E2730 无论作为单一药物还是与 CBZ 联合使用，都值得在涉及 FCD 患者的临床试验中进行评估。

3. 肝素修饰的超顺磁性氧化铁纳米粒通过减轻炎症和氧化应激抑制大鼠锂氯化物/匹罗卡品诱导的颞叶癫痫

Heparin-Modified Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles Suppress Lithium Chloride/Pilocarpine-Induced Temporal Lobe Epilepsy in Rats through Attenuation of Inflammation and Oxidative Stress

ACS Chem Neurosci 2024 May 1;15(9):1937-1947.

Hanbing Xu , Yubo Wang , Congcong Yu, Chunhong Han , Huifei Cui

摘要

抗癫痫药物的开发仍是一个漫长的过程。在本研究中，制备了肝素修饰的超顺磁性氧化铁纳米粒子 (UFH-SPIONs)，并研究了其抗癫痫效果及其潜在机制。UFH-SPIONs 是一种稳定、均匀的纳米系统，具有抗氧化酶活性，能够穿过血脑屏障 (BBB) 并在海马癫痫灶中富集。UFH-SPIONs 预处理有效延长了锂/匹罗卡品 (LP) 诱导的大鼠癫痫发作的发生时间，并降低了癫痫发作的严重程度。UFH-SPIONs 预处理显著降低了海马组织中炎症因子的表达，包括 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 。LP 诱导的海马组织中的氧化应激在 UFH-SPIONs 预处理后减少，这表现为抗氧化酶超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶 (CAT) 水平的增加，以及脂质过氧化 (MDA) 水平的减少。此外，UFH-SPIONs 预处理还减少了 LP 诱导的凋亡细胞上调。总的来说，这些观察结果表明，UFH-SPIONs 预处理改善了 LP 诱导的癫痫发作，并下调了炎症反应和氧化应激，在癫痫期间发挥了神经保护作用。

4. 芍药 (*Paeonia daurica* subsp. *macrophylla*) 根提取物在戊四氮诱导的小鼠癫痫模型中的抗惊厥作用

Anticonvulsant effects of *Paeonia daurica* subsp. *macrophylla* root extracts in pentylenetetrazol-induced seizure models in mice

Neurologia (Engl Ed) 2024 May;39(4):329-339.

E Tahmasebi , H Monsef-Esfahani , M Vazirian , P Sharafi-Badr , M Sharifzadeh , S N Sadati Lamardi

摘要

引言：在本研究中，使用戊四氮 (PTZ) 诱导的小鼠癫痫模型，检测了芍药 (*Paeonia daurica* subsp. *macrophylla*) 根的水提取物 (AE)、水-醇粗提物 (HE) 及其部分提取物 (F-CHCl₃、F-EtOAc、F-MeOH) 的抗惊厥作用。

方法：HE 及其部分提取物以及 AE 在 (100、200 和 400 mg/kg) 浓度下，丙戊酸钠 (Val) (100 和 200 mg/kg) 和生理盐水 (阴性对照) (10 mg/kg) 在 PTZ (80 mg/kg, i.p.) 前 30 分钟通过腹腔注射 (i.p.) 给药。记录肌阵挛性痉挛 (MC) 发生前的时间、MC 持续时间、广泛性强直-阵挛性发作 (GTCS) 发生前的时间、GTCS 持续时间、GTCS 的百分比和死亡率保护。使用氟马西尼 (5 mg/kg, i.p.) 在 AE (100、200 和 400 mg/kg, i.p.) 注射前评估植物的抗惊厥机制。使用 GraphPad Prism 软件通过单向方差分析 (ANOVA) 和 Tukey-Kramer 多重比较测试比较各治疗组之间的差异。

结果：除了 F-EtOAc 外，所有植物样本显著延迟了 PTZ 诱导的 MC 和 GTCS 的发作时间，减少了其持续时间，并显著降低了 GTCS 和死亡率。氟马西尼预处理减少了 AE 对 PTZ 诱导癫痫的显著抗惊厥效果。

结论：可以报告，*P. daurica* ssp. *macrophylla* 的提取物可能为未来癫痫治疗研究提供有益的指导。

5. 调制指数预测乙琥胺对伴有睡眠中尖波发作的发育性和癫痫性脑病的效果

Modulation index predicts the effect of ethosuximide on developmental and epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep

Epilepsy Res 2024 May;202:107359.

Takashi Shibata, Hiroki Tsuchiya, Mari Akiyama, Tomoyuki Akiyama, Katsuhiko Kobayashi

摘要

目的：在伴有睡眠中尖波发作的发育性和癫痫性脑病 (DEE-SWAS) 中，丘脑皮层网络被认为在从局灶性癫痫到 DEE-SWAS 的进展病理生理中起重要作用。乙琥胺 (ESM) 通过阻断丘脑神经元中的 T 型钙通道发挥作用。考虑到丘脑皮层网络，我们使用相位-振幅耦合 (PAC) 分析研究了 ESM 在 DEE-SWAS 治疗中的效果预测。

方法：我们回顾性招募了 2009 年 1 月至 2022 年 9 月在冈山大学医院记录脑电图 (EEG) 并使用 ESM 治疗的 DEE-SWAS 儿童。仅包括脑电图在睡眠中显示连续尖波的患者。我们从开始 ESM 治疗前记录的 EEG 中提取了 5 分钟的非快速眼动睡眠阶段 N2 段。我们计算了调制指数 (MI) 作为由两种快速振荡类型 (伽马波, 40-80 Hz; 涟漪波, 80-150 Hz) 和五种慢波频段 (δ 波, 0.5-1, 1-2, 2-3 和 3-4 Hz; θ 波, 4-8 Hz) 组成的对组合中 PAC 的测量值，并比较了 ESM 响应者和非响应者之间的差异。

结果：我们确定了 20 名服用 ESM 的 DEE-SWAS 儿童，其中 15 名为 ESM 响应者。关于伽马振荡，只有前额极和枕叶区域的 0.5-1 Hz 慢波的 MI 显示出显著差异。关于涟漪波，ESM 响应者在前额极区域与所有慢

波耦合、前额区域的 0.5-1, 3-4 和 4-8 Hz 慢波、顶叶区域的 3-4 Hz 慢波、枕叶区域的 0.5-1, 2-3, 3-4 和 4-8 Hz 慢波, 以及前颞叶区域的 3-4 Hz 慢波耦合中具有显著较高的 MI。

意义: 脑中更广泛区域的高 MI 可能代表由丘脑介导的 DEE-SWAS 癫痫网络, 并且可能是 ESM 效果的预测指标。

6.神经血管单元在癫痫发生分子机制中的功能障碍及靶向治疗

The Neurovascular Unit Dysfunction in the Molecular Mechanisms of Epileptogenesis and Targeted Therapy

Neurosci Bull 2024 May;40(5):621-634.

Xiuxiu Liu , Ying Zhang , Yanming Zhao , Qian Zhang , Feng Han

摘要

癫痫是一种多方面的神经综合征, 其特征是反复、自发和同步的癫痫发作。癫痫的发病机制, 称为癫痫发生, 涉及神经元、神经胶质细胞和内皮细胞的复杂变化, 导致神经血管单元内的结构和功能障碍, 并最终导致自发性癫痫的发生。尽管当前癫痫治疗的研究主要集中在抗癫痫药物上, 但寻求能够干扰癫痫发生的有效干预措施是至关重要的。为此, 对癫痫发生的变化及其分子机制进行全面探索, 有望识别出准确诊断的重要生物标志物和潜在治疗靶点。强调早期诊断和及时干预至关重要, 因为这有助于显著改善患者预后并减轻社会经济负担。在本综述中, 我们重点介绍了神经血管单元在癫痫发生中的变化和分子机制, 并为识别生物标志物和药物靶点提供理论基础。

7.解码癫痫治疗: 成人和儿童群体中大麻二酚药代动力学的对比评估

Decoding epilepsy treatment: A comparative evaluation contrasting cannabidiol pharmacokinetics in adult and paediatric populations

Chem Biol Interact 2024 May 1:394:110988.

Mohamed Osman , Jamileh Khalil , Mostafa El-Bahri , Jamal Swalah Mcdahrou , Reem Fahda , Reymin Mustafa , Arthur Ooi , Marwa Attayee , Rachelle Catanzariti , Lisa Pont , Kylie Williams , Stewart Yeung , Kamal Dua , Gabriele De Rubis , Raimar Loebenber

摘要

癫痫是一种神经系统疾病, 其特征是神经递质的过度刺激和无法控制的癫痫发作。当前的癫痫药物会导致不良反应或癫痫控制不足, 突显出开发替代疗法的必要性。源自大麻植物的大麻二酚 (CBD) 作为一种替代疗法受到广泛关注。研究表明, CBD 具有抗惊厥和肌肉松弛的特性, 在癫痫患者中显示出有前景的效果。目前的研究探索了不同剂量在成人或儿童患者中的应用, 但对这两个人群之间的比较较少或没有。在本综述中, 我们旨在整合这些数据, 并比较 CBD 在这两个人群中的效果和药代动力学特性。

在吸收方面，数据不足以显示儿童和成人患者之间的差异。同样，关于 CBD 的分布信息有限，但在儿童人群中发现较高的分布容积。从代谢角度来看，儿童人群在使用该药物治疗时的成功率高于成人。在消除方面，两个群体之间的清除率没有明显区别。药物的半衰期在两个群体中均高度可变，儿童的范围较成人低。总的来说，儿童人群在使用 CBD 治疗后癫痫发作的严重程度显著降低。CBD 的复杂性突显了需要进一步研究这种化合物，以进一步理解这两个人群之间为何存在差异。

8.阿泽图卡奈治疗癫痫的概况：从药理学到治疗潜力

A profile of azetukalner for the treatment of epilepsy: from pharmacology to potential for therapy

Expert Rev Clin Pharmacol 2024 May-Jun;17(5-6):423-432.

Simona Lattanzi , Eugen Trinkka , Stefano Meletti , Pasquale Striano , Sara Matricardi , Mauro Silvestrini , Francesco Brigo

摘要

引言：癫痫是一组异质性脑部疾病，抗癫痫药物（ASMs）是其主要治疗手段。尽管已有 30 多种药物，但至少有一分之一的癫痫患者对药物治疗具有耐药性。这突显了需要新型化合物来结合疗效和改善耐受性。

涵盖领域：本综述涉及阿泽图卡奈（XEN1101）的药理学、疗效、耐受性和安全性的文献回顾。阿泽图卡奈是一种第二代神经钾通道开启剂，目前正在进行第三阶段的 ASM 开发。

专家意见：第二阶段临床试验的结果强烈支持阿泽图卡奈作为新型 ASM 的持续临床开发。其药代动力学特性支持方便的一天一次给药，消除了在治疗开始或结束时需要调整剂量的需求。CYP3A4 是其代谢中主要涉及的酶，药物间相互作用可能影响药物暴露。正在进行的开放标签研究的初步分析显示，没有报道色素异常。即将进行的第三阶段临床试验有望进一步深入了解阿泽图卡奈在治疗局灶性发作和原发性广泛性强直-阵挛性发作中的疗效、耐受性和安全性。阿泽图卡奈的结构与目前市场上的 ASMs 不同，一旦获得监管批准，它有望成为市场上唯一的 Kv7.2/7.3 开启剂。

9.NLRP3 炎症小体在癫痫中的机制及相关治疗剂

Mechanism of NLRP3 Inflammasome in Epilepsy and Related Therapeutic Agents

Neuroscience 2024 May 14:546:157-177.

Juan Chen , Yuan Gao , Ning Liu , Dongmei Hai , Wei Wei , Yue Liu , Xiaobing Lan , Xueqin Jin , Jianqiang Yu , Lin Ma

摘要

癫痫是中枢神经系统（CNS）中最广泛和复杂的疾病之一，全球约有 6500 万人受其影响，是导致神经系统致残调整生命年（DALY）和渐进性认知功能障碍的重要因素。药物治疗是最基本的治疗方法。目前使用的药物在一些患者中显示出耐药性，并且仅能控制症状；开发新型且更有效的药物治疗迫在眉睫。越来越多的

证据表明，神经炎症参与了癫痫的发生和发展，并在患者和动物模型的颞叶癫痫（TLE）脑组织中观察到 NLRP3 炎症小体的高表达。炎症小体是通过激活 IL-1 β 和 IL-18 引发神经炎症的关键原因。许多临床前研究证实，调节 NLRP3 炎症小体通路可以预防癫痫的发展，减少癫痫的严重程度，并发挥神经保护作用。因此，调节 NLRP3 炎症小体可能成为癫痫治疗的潜在靶点。综上所述，本综述描述了炎症小体的初始和激活及其在癫痫进程中的生物功能。此外，我们回顾了基于调节 NLRP3 炎症小体的癫痫当前药理学研究，旨在为开发新型抗癫痫药物提供基础和参考。

10.mTOR 和神经炎症在癫痫中的作用：对疾病进展和治疗的意义

mTOR and neuroinflammation in epilepsy: implications for disease progression and treatment

Nat Rev Neurosci 2024 May;25(5):334-350.

Teresa Ravizza , Mirte Scheper , Rossella Di Sapia , Jan Gorter , Eleonora Aronica , Annamaria Vezzani

摘要

癫痫仍然是一个主要的健康问题，因为抗癫痫药物经常失效，目前还没有治疗方法能够停止或预防癫痫发生，即癫痫发作和进展的潜在过程。识别癫痫发生的病理过程对于开发可能预防癫痫发作或控制约 30% 患者的药物抗性癫痫发作的药物至关重要。mTOR 信号传导和神经炎症已被认为是癫痫中在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潜在的生物收敛节点。动物模型和临床研究中的干预研究强烈支持每个途径在癫痫中的作用。在本综述中，我们关注关于 mTOR 信号传导和神经炎症脑反应及其在癫痫中的相互作用的病理生理特征的现有知识。我们讨论了在实验性和临床性癫痫中显示治疗效果的每个途径的缓解策略。对这些相互关联的分子级联反应的更深入理解可以增强我们管理癫痫的策略。这可能为新疗法铺平道路，以填补预防性或疾病修饰药物开发中的空白，从而克服当前症状性药物的局限性。

指南

1. 母体暴露于抗癫痫药物后的致畸、围产期和神经发育结局：来自美国神经病学学会 (AAN)、美国癫痫学会 (AES) 和母胎医学学会 (SMFM) 的实践指南

Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM

Neurology 2024 Jun;102(11):e209279.

Alison M Pack , Maryam Oskoui , Shawniqua Williams Roberson , Diane K Donley , Jacqueline French , Elizabeth E Gerard , David Gloss , Wendy R Miller , Heidi M Munger Clary , Sarah S Osmundson , Brandy McFadden , Kaitlyn Parratt , Page B Pennell , George Saade , Don B Smith , Kelly Sullivan , Sanjeev V Thomas , Torbjörn Tomson , Mary Dolan O'Brien , Kylie Botchway-Doe , Heather M Silsbee , Mark R Keezer

摘要

本实践指南提供了最新的基于证据的结论和建议，涉及抗癫痫药物 (ASM) 和叶酸补充剂对育龄期癫痫患者 (PWECP) 所生儿童的主要先天性畸形 (MCM) 患病率、不良围产期结局和神经发育结局的影响。一个多学科小组按照 2017 年版美国神经病学学会临床实践指南流程手册中概述的流程进行了系统评价并制定了实践建议。系统评价包括截至 2022 年 8 月的研究。建议以结构化原理为支撑，这些原理整合了系统评价的证据、相关证据、护理原则和证据推论。以下是一些主要建议。在治疗 PWECP 时，临床医生应在孕前尽早推荐能够优化癫痫发作控制和怀孕后胎儿结局的 ASM 和剂量。临床医生必须尽量减少妊娠期 PWECP 患者抽搐性癫痫发作的发生，以尽量减少对亲生父母和胎儿的潜在风险。一旦 PWECP 患者已经怀孕，临床医生应谨慎尝试移除或更换可有效控制全身强直阵挛性癫痫或局灶性至双侧强直阵挛性癫痫发作的 ASM。临床医生必须根据患者的癫痫综合征、控制癫痫发作的可能性和合并症，考虑在 PWECP 中使用拉莫三嗪、左乙拉西坦或奥卡西平，以尽量减少 MCM 的风险。如果临床可行，临床医生必须避免在 PWECP 中使用丙戊酸，以尽量减少 MCM 或神经管缺陷 (NTD) 的风险。如果临床可行，临床医生应避免在 PWECP 中使用丙戊酸或托吡酯，以尽量减少后代出生时小于胎龄的风险。为了降低 PWECP 患儿神经发育不良（包括自闭症谱系障碍和智商较低）的风险，临床医生必须避免在 PWECP 中使用丙戊酸（如果临床上可行）。对于任何接受 ASM 治疗的 PWECP，临床医生应在孕前和怀孕期间每天至少开出 0.4 毫克叶酸补充剂，以降低 NTD 风险并可能改善后代的神经发育结果。



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