



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS

2024年7月(第三十期)

本期责任编辑：杨小枫教授

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.....2-9

指南.....10

1. 宫内暴露于抗癫痫药物后的致畸性、围产期和神经发育结果：来自美国神经病学学会、美国癫痫学会和美国母胎医学学会的实践指南..... 10
2. 成人癫痫持续状态管理的临床实践指南:系统综述..... 10
3. 癫痫与癫痫发作患者的诊疗指南：初级保健医生手册..... 11
4. 中重度创伤性脑损伤住院成人癫痫发作预防指南：神经重症监护学会为医疗专业人员制定的临床实践指南..... 11

药物研究.....13

大麻二酚.....13

1. 大麻二酚及其氟化类似物 PECS-101 通过 TRPV1 受体减轻三叉神经痛的痛觉过敏和触诱发痛..... 13
2. 小鼠中选定次要大麻素和萜类化合物的类大麻素效应评估..... 13
3. 3D DLP 打印的大麻素微针贴片及其在大鼠中的药代动力学评估..... 14
4. 揭示大麻二酚药理作用机制：全面研究概述..... 15
5. 大麻二酚通过微生物群-肠道-大脑轴改善 SAMP8 阿尔茨海默病模型小鼠的认知功能..... 15
6. 大麻素对高铁血红蛋白形成和血红蛋白氧亲和力的影响：一项离体研究..... 16
7. 使用大麻煎剂治疗的慢性神经痛患者队列的大麻素水平监测：治疗药物监测（TDM）的可能作用..... 16
8. 大麻二酚干扰人类足月胎盘中的色氨酸代谢..... 17
9. 大麻二酚减轻成年 CDKL5R59X 基因敲入小鼠的癫痫发作敏感性和行为缺陷..... 17
10. 大麻二酚 - 是对牙痛的有效镇痛剂吗？..... 18
11. 大麻二酚对选定农业重要梭菌抗菌效果的研究..... 19
12. 大麻二酚增强超极化激活的环核苷酸门控（HCN4）通道..... 20
13. 实用性试验方案：使用大麻二酚（CBD）改善美国退伍军人的慢性疼痛症状..... 20
14. 增强大麻二酚生物可利用性：使用离子液体作为乳化剂以产生纳米系统：结构表征，细胞毒性评估和体外消化..... 21
15. 海马 D1 样多巴胺受体作为大麻二酚对甲基苯丙胺诱导的 CPP 熄灭和恢复效应的新靶点..... 21
16. 创新的液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）用于监测癫痫儿科患者血浆中的芬氟胺和大麻二酚的治疗药物浓度..... 22
17. 大麻二酚改善母体肥胖引起的幼崽行为、神经炎症和神经化学功能紊乱..... 22
18. 计算机模拟探索 CB2 受体激动剂在神经炎症条件管理中的应用：药效团建模..... 23

19.青羊参苷 M1 通过激活 CB1R 缓解癫痫的治疗潜力.....	24
20. 无论是否含有大麻二酚，大麻的急性效应对于大麻相关提示的注意力偏见：一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉研究.....	24
21.在标准加入法后通过 UHPLC-HRMS 分析自制大麻食品.....	25
22.植物性大麻素与牙龈炎症：临床前研究和关于大麻二酚的安慰剂对照双盲随机临床试验.....	26
23. 通过纳米乳剂增强大麻二酚的粘膜传递：体外和体内研究.....	27
24. 大麻二酚油的前瞻性肯定疗法可减轻多柔比星引起的肾功能异常、炎症和肾组织变化.....	27
25. 大麻二酚减轻脂多糖诱导的胰腺病理：一个有前途的治疗策略.....	28
26. 大麻素对果蝇行为、寿命和成年神经系统创伤性损伤反应的影响.....	28

布瓦西坦.....30

1. 辅助布伐西坦治疗亚洲成年未控制局发性癫痫患者的疗效、安全性和耐受性：一项 III 期随机、双盲、安慰剂对照试验.....	30
2. 利用药代动力学建模方法研究布瓦西坦的临床药代动力学.....	31
3. 布瓦西坦联合吡仑帕奈对戊四唑点燃小鼠电痉挛和行为异常的神经保护作用.....	31
4. 抗癫痫药物相关膀胱和尿道症状：基于 FAERS 数据库的药物警戒分析.....	32

森巴考特.....33

1. 添加抗癫痫药物治疗局灶性癫痫的有效性和安全性：一项网状荟萃分析.....	33
2. 森巴考特治疗启动期间的治疗策略：德尔菲专家组建议.....	33
3. 服用 400 毫克/天的奥巴马酸会导致严重的记忆力下降，执行功能不受影响，导致学业成绩一落千丈.....	34

吡仑帕奈.....35

1. 吡仑帕奈在癫痫患儿中的群体药代动力学和剂量优化：一项真实世界研究.....	35
2. 吡仑帕奈治疗卒中后癫痫：来自吡仑帕奈作为唯一伴发抗癫痫药物(PEROC)研究的临床实践数据.....	35
3. 在癫痫患者中，血清吡仑帕奈水平不受血液透析影响.....	36
4. 吡仑帕奈作为附加治疗用于难治性癫痫持续状态和缺氧后脑病患者：一项真实世界单中心回顾性队列研究.....	37
5. 随机化前癫痫发作计数设计的时间充分评估了吡仑帕奈治疗原发性全身强直-阵挛性癫痫的安全性和耐受性.....	37
6. 使用吡仑帕奈口服悬浊液治疗难治性和超难治性癫痫持续状态.....	38
7. 吡仑帕奈治疗不同癫痫病因患者的临床实践中应用：来自 PERMIT 延伸研究的证据.....	39
8. 拉考沙胺用于持续性局灶性癫痫.....	40
9. 拉考沙胺作为新生儿癫痫的辅助治疗的临床经验：一项单中心回顾性研究.....	40
10. 新生儿癫痫安全性及拉考沙胺的脑电图反应的回顾性多中心队列研究.....	41
11. 拉考沙胺在哺乳期间的使用：一例报告及文献综述.....	41
12. 塞诺巴马特 KORK 研究——一项前瞻性单中心观察研究，探讨塞诺巴马特作为难治性癫痫的辅助治疗药物，并与历史对照组（接受拉考沙胺、佩拉姆通或布利瓦拉西坦的辅助治疗）进行比较.....	42

13.《神经保护潜力：托吡酯、普瑞巴林和拉考沙胺联合用于大鼠急性 SE 和难治性癫痫模型的研究：来自脑电图、神经行为学和区域退行性分析的观点》	43
14.《机械加载对物质的摩擦化学作用过程对拉考沙胺等物理化学和生物制药性能的影响：从微粉化到机械激活》	43
15.《三叉神经痛药物治疗的更新》	44

基因研究..... 45

1. SCN8A 自限性婴儿癫痫:癫痫会消退吗?.....	45
2. SCN1A 和 SCN2A 基因多态性对丙戊酸治疗中国癫痫患儿疗效的影响.....	45
3. HLA-B*75 血清型标记物的 qPCR 分子鉴定:卡马西平处方前更具包容性的药物遗传学方法	46
4. 产多拉霉素的阿维链霉菌 N72 及其突变株的转录组比较分析.....	46
5. 亚洲澳大利亚癫痫患者 HLA-B*15:02 基因分型的经济评价	47
6. 印度尼西亚癫痫治疗前 HLA-B*15:02 筛查的成本-效果分析.....	47
7. 不同年龄段 IQSEC2 相关脑病癫痫表型:一项意大利多中心回顾性队列研究.....	48
8. RADIPRODIL 是一种选择性 GLUN2B 阴性变构调节剂, 可治疗携带 GLUN2A(N615S)突变的小鼠的听源性癫痫发作.....	49

临床研究..... 50

1. 癫痫持续状态的结果和成本的区域决定因素.....	50
2. 产前接触抗癫痫药物儿童的神经行为结局	50
3. 新的数据驱动方法预测二手数据源中处方的治疗指征:丹麦注册中心中年龄≥65 岁的抗癫痫药物使用者的案例研究	51
4. 国家处方登记估计的药物剂量与妊娠期抗癫痫药物平均血药浓度的相关性.....	52
5. KLOOS 综合症(时间麻痹症)。一例罕见的精神病理病例.....	52
6. 癫痫状态--儿科急诊室的治疗管理	53
7. 卡马西平对达若那韦谷浓度的影响:当剂量不同时-个案研究.....	53
8. 非惊厥性癫痫持续状态的一种表现:1 例报告及评论	54
9. 成人癫痫患者的二次抗癫痫药物单药治疗:基于登记的分析	54
10. DRAVET 综合征发作频率和聚类:临床试验中安慰剂治疗的患者	55
11. 接受单一疗法和多种疗法的癫痫患者的睡眠状况: 横断面对比研究.....	55
12. 伊朗伊斯法罕癫痫患者的服药依从性及其与自尊的关系.....	56
13. 普瑞巴林与利马前列素对腰椎管狭窄症患者疗效的比较研究: 前瞻性随机对照试验.....	57
14. 虚弱作为癫痫患者癫痫发作控制之外的一项综合健康指标: 一项横断面研究	57
15. 产前接触抗癫痫药物与 4.5 岁时创造力和执行功能的关系	58

16. 识别癫痫患者的并发症和风险：MALTESE 的经验。	59
17. 当前纳米材料创新对癫痫治疗和诊断的促进作用：全面回顾。	59
18. 孟加拉国某三级医院癫痫性烧伤患者的人口统计学研究.....	60
19. 探索天使综合征的临床和遗传环境：意大利注册中心的患者报告见解.....	60
20. 注射英夫利昔单抗治疗克罗恩病后的可逆性后部脑病综合征.....	61
21. 口服普瑞巴林对猫肺泡异氟醚最小浓度的影响.....	61
22. 服用抗癫痫药物的印度癫痫妇女的身体素质及其与生殖状况、生活质量和病耻感的关系：一项横断面研究.....	62
23. DRAVET 综合征患者的安慰剂效应：两项临床试验的事后分析.....	63
24. 锂与抗惊厥药对身体疾病的风险的对比-一项全国性长期人群综合研究的模拟靶向试验结果.....	64
25. 原发性线粒体疾病患者癫痫发作的管理：IMWG 的共识声明.....	64
26. 短期慢性口服大麻二酚对强化训练后肌肉恢复和表现的影响——一项随机双盲交叉研究.....	65
27. 预防性抗癫痫药物治疗非综合征性儿童癫痫的复发性癫痫持续状态.....	66
28. 通过干血纸片法和干血浆斑点取样同时监测七种抗癫痫药物：基于 LC-MS/MS 技术的方法验证和临床应用.....	66
29. 抗癫痫药物可能改变颞叶癫痫患者的大脑结构吗？一项前瞻性研究.....	67
30. 紧张性昏迷患者苯二氮卓类药物激发的脑电图和视频记录：一项病例报告.....	67
31. 患有癫痫的卢旺达妇女在癫痫管理方面面临的挑战.....	68
32. 左乙拉西坦和卡马西平单药治疗小儿局灶性癫痫的安全性和有效性：一项随机临床试验.....	69
33. 辅助吡仑帕奈在一项针对 ≥12 岁印度患者的前瞻性、真实世界 IV 期研究中的疗效和安全性，用于治疗局灶性癫痫：研究 508.....	69
34. 与脑瘫儿童癫痫发生、消退和耐药性相关的临床特征：一项基于人群的研究.....	70
35. 新型抗癫痫药物对儿童的肝毒性：VIGIBASE 的概述和不成比例分析.....	71
36. 改良阿特金斯饮食在成人耐药性癫痫中的前瞻性研究：有效性、耐受性和依从性.....	72

副作用 74

1. 组胺 H3 受体拮抗剂 DL76 用于小鼠的生殖和胎儿毒性研究，以防止最大电击诱导的癫痫发作.....	74
2. 癫痫、抗癫痫药物和不良妊娠结局，1：近期研究的检查和解释.....	74
3. 普瑞巴林诱导的横纹肌溶解症病例系列和文献分析.....	75
4. 抗惊厥药诱导的白细胞增多症的评估：卡马西平、拉莫三嗪和苯巴比妥的证据回顾.....	75
5. 暴露于抗癫痫药物苯妥英钠的日本青鲈鱼的行为特征改变和捕食易感性.....	76
6. 深入了解卡马西平 UV/H2O2 降解过程中有毒副产物的产生：机制、N-转化和毒性.....	77
7. 暴露于卡马西平的幼年黄颡鱼 (TACHYSURUS FULVIDRACO) 的分子、行为和生长反应.....	77
8. 苯巴比妥诱导的白细胞破碎性血管炎的罕见病例.....	78
9. 抗癫痫药物及其血清浓度与心血管风险参数的相关性评估：一项横断面研究.....	78
10. 抑郁症状对癫痫患者抗癫痫药物治疗不良反应的影响.....	79

11. 神经外科围手术期药物不良反应的频率、特征和可预防性: 11 年来的分析	80
12. GABAA 和 GABAB 受体激活对健康志愿者听觉门控的影响及其与焦虑的关联	80
13. 使用和未使用抗癫痫药物的患者体内醋酸甲羟孕酮的浓度	81
14. 一项双盲、随机、安慰剂对照研究, 探讨含或不含 CBD 的 CBN 对睡眠质量的安全性和影响	81

环境毒理..... 83

1. 开发新型 LED-IoT 光反应器, 利用太阳能提高卡马西平废物的去除率	83
2. 沸石对降低环境中卡马西平生态毒性的影响	83
3. 一种新型可持续的 L@PSAC 复合材料, 用于从不同的水基质中去除药物: 生产、表征和应用	84

新药 (中草药) 85

1. 新型丙氨酸衍生物, 具有作为抗癫痫和抗痛觉治疗药物的开发潜力--体外和体内表征	85
2. 用于控制癫痫发作的 MADHUCA INDICA 油包埋浮力半乳甘露聚糖水凝胶微球	85
3. 海马转录组分析揭示新型抗惊厥药 Q808 对戊四唑诱导的大鼠癫痫的潜在抗凋亡机制	86
4. 硫酸镁治疗子痫前期: 适应症广泛, 不仅限于神经系统症状	86
5. 确定生物素对白化大鼠的最大电刺激和戊四唑模型的抗癫痫作用的临床前研究	87
6. 对从狮耳花中分离的烟雾成分的化学分析、抗惊厥和抗焦虑作用	87

机制研究..... 89

1. 维生素 D 通过 RAF1 激活 MTOR 信号通路缓解幼年小鼠的癫痫症状和神经炎症: 网络药理学和分子对接研究的启示	89
2. 丘脑中央内侧的突触外 GABAA 受体介导大鼠麻醉	89
3. 神经胶质 KCNQ K ⁺ 通道通过调节秀丽隐杆线虫神经胶质细胞中 GABA 的释放来控制神经元输出	90
4. 蝎毒耐热合成肽通过 NMDA 受体改善大鼠癫痫发作并提供神经保护	90
5. 新型吡唑啉-苯并噻唑偶联物作为口服抗癫痫药物的合成、体内和计算机模拟评价	91
6. NYCTANTHES ARBOR-TRISTIS L. 通过抑制戊四氮诱导的小鼠点燃的改善作用: 脑电图、神经行为学及计算机模拟研究的深入探究	91
7. 卡马西平 (CBZ) 的生物电化学降解: 有效性、降解途径和毒理学评估的综合研究	92
8. 在 LC-MS/MS 中使用有限同位素标记内标同时定量 11 种抗癫痫药物: 准确性评估	92
9. 探讨地西洋和氯化锌对 WISTAR 白化大鼠的协同抗焦虑作用	93
10. 唐古特大黄根提取物对三甲基锡诱导的癫痫和神经退行性病变的抗癫痫和神经保护作用: 体内和计算机分析	93

11. NAV1.6 对电压门控钠通道抑制剂在野生型和 NAV1.6 功能获得 (GOF) 小鼠癫痫发作控制中的疗效的贡献	94
12. 利用微电极阵列在培养的小鼠海马神经元中模拟与 mTORopathy 相关的癫痫	95
13. 硫醇-炔点击后合成苯硼酸功能化磁性环糊精微孔有机网络, 用于选择性高效提取抗癫痫药物	95
14. 抗癫痫药物与维生素 B12 联合使用对氧化还原平衡的益处: 青霉素诱发的实验性癫痫模型	96
15. 奥利多宁通过抑制 NLRP3 介导的焦亡在癫痫小鼠中发挥抗惊厥作用和神经保护活性	96
16. 多奈哌齐和槲皮素减轻丙戊酸盐诱导的睾丸氧化应激、炎症和细胞凋亡: AMPK/SIRT1/PGC-1A 和 P38-MAPK/NF- κ B/IL-1 β 信号级联的重要作用	97
17. KCTN1 通道阻断剂: 药物化学视角	98
18. 抑制 TRPC3 通道可抑制遗传性癫痫易感大鼠的癫痫易感性	98
19. 特异性 KCC2 调节剂 CLP290 对小鼠癫痫发作的抑制作用	99
20. 热应激对 BV-2 小胶质细胞谷氨酸传递依赖性 IL-1 β 和 IL-18 表达水平的影响	99
21. 基于同位素稀释-液相色谱-串联质谱法 (ID-LC-MS/MS) 的候选参考测量程序, 用于定量检测人体血清和血浆中的卡马西平-10,11-环氧化物	100
22. 分子 CASPASE-1 抑制剂 CZL80 可通过抑制谷氨酸能传导终止难治性癫痫持续状态	100
23. 辅酶 Q10 靶向癫痫持续状态大鼠模型的海马铁死亡	101
24. 雌性小鼠海马红藻氨酸模型的特征, 特别关注抗癫痫药物对癫痫发作的抑制作用	101
25. 瑞替加滨和加巴喷丁在癫痫相关显性失活 KCNQ5 变异的细胞模型中恢复通道功能和神经元放电	102
26. 抗癫痫药物丙戊酸钠会增加脑细胞中的半通道活性, 这可能会恶化疾病的后果	103
27. 大麻二酚对锂-匹罗卡品诱发的雄性大鼠癫痫状态的抗惊厥作用是由神经炎症调节和大麻素 1 (CB1) 介导的, 而不是由 CB2 和 GABAA 受体介导的	103

其他药物..... 105

1. 辅助 CENOBAMATE 治疗局灶性癫痫患者的有效性和安全性: 来自 BLESS 研究首次中期分析的证据	105
2. 脉冲类皮质激素治疗可减轻遗传性耐药性癫痫儿童的发作间期癫痫活动负担	105
3. 左乙拉西坦引起的低钾血症的现实证据: 一项积极比较队列研究	106
4. 精子发生过程中丙戊酸钠的使用及其对后代的风险	107
5. 青春期使用托吡酯治疗会导致雌性大鼠生殖系统的短期和长期改变	108
6. 西班牙共识: 成人耐药性局灶性癫痫患者使用 CENOBAMATE 时的联合抗癫痫药物管理	108
7. 左乙拉西坦用于疑似肌阵挛性癫痫发作的成功治疗案例: 五只狗的案例 (2016-2022)	109
8. 去铁酮通过调节 ITPRIP 改善脑铁稳态发挥抗癫痫作用	110
9. 抗癫痫药物治疗癫痫孕妇高剂量叶酸的处方模式	110
10. 奥卡西平的慢性治疗在小鼠最大电休克模型中减弱其抗惊厥作用	111
11. 丙戊酸脑病: 病例和文献综述	111
12. 葫芦巴碱作为抗癫痫药物: NMDA 受体表达和氧化应激平衡的机制见解	112
13. 抗癫痫药物托吡酯对 Ca(V)2.3 通道的变构效应的结构见解	112

14. 与抗惊厥药物结合的突触小泡蛋白 2A 和 2B 的结构.....	113
15. 新的丙戊酸规定, 知情选择和癫痫发作风险.....	113
16. 氯胺酮可减少难治性癫痫持续状态的癫痫发作和发作间期连续活动: 一项多中心面对面和远程神经重症监护研究.....	114
17. 阿米法吡啶过量导致难治性癫痫持续状态.....	115
18. 拉莫三嗪血浆浓度与癫痫患者疗效和毒性的关系: 一项回顾性研究.....	115
19. 苯妥英会导致行为异常并抑制 KISSPEPTIN 的表达, 从而降低日本青鳉的生殖能力.....	116
20. 左乙拉西坦对白化大鼠后代小脑皮质形态学和组织病理学的影响.....	116
21. 局部苯妥英钠与微针联合治疗萎缩性痤疮瘢痕的疗效和安全性评价与比较: 一项对照盲法随机临床试验.....	117
22. WOx 促进空心镍纳米反应器用于木质素衍生物的加氢脱氧.....	117
23. FICUS PLATYPHYLLA 通过调节氧化应激减轻了戊四唑点燃大鼠的癫痫发作严重程度和神经行为并发症.....	118
24. UGT2B7、UGT1A4 和 ABCG2 基因多态性对拉莫三嗪在癫痫患者中的药代动力学和疗效的影响.....	118
25. 产前暴露于丙戊酸会降低突触 Δ -CATENIN 水平, 并扰乱新生儿的超声发声.....	119
26. 基于纵向 MRI 和 TSPO PET 的研究, 探讨地西洋与咪达唑仑在有机磷诱导癫痫发作后的脑区特异性神经保护作用.....	120
27. 根据现实世界中的合并症和病因分层的癫痫患者使用布立西坦的有效性和耐受性: 来自国际经验汇总分析的 12 个月亚组数据.....	120
28. 苯妥英钠酶诱导治疗因与奈玛特韦/利托那韦药物相互作用导致的超治疗性他克莫司水平: 病例系列和讨论.....	121
29. 未稀释左乙拉西坦皮下注射治疗生命末期患者: 两例报告.....	122
30. 担子菌门菌株作为全细胞生物催化剂用于合成高价值天然苯甲醛.....	122
31. 左乙拉西坦的速发型超敏反应: 一项病例报告研究.....	123
32. 丙戊酸钠治疗 SYDENHAM 舞蹈病的疗效及文献综述.....	123
33. 未稀释左乙拉西坦静脉推注与静脉背驮式注射的安全性结果评价.....	123
34. 咪达唑仑和利多卡因治疗新生儿急性惊厥的有效性.....	124
35. 苯巴比妥作为抗惊厥药物预防有酒精戒断综合征风险的脑外伤患者.....	125

药物监测..... 126

1. 抗癫痫药物对脑电图神经动力学的分形维数影响的特征分析.....	126
2. 预防性口服普瑞巴林对接受腹腔镜袖状胃切除术患者阿片类药物消耗的影响及术中血流动力学稳定性和恢复质量分析: 一项随机、前瞻性、双盲研究的方案.....	127
3. 制备 β -环糊精接枝磁性生物炭以高效提取血浆样本中的四种抗癫痫药物.....	127
4. 乙琥胺降低拉莫三嗪血药浓度: 存在临床相关相互作用的证据.....	128
5. 碲化物在激光解吸和电离敏感治疗药物监测中的作用.....	128
6. 基于分子印迹聚合物的扩展栅场效应晶体管化学传感器用于抗癫痫药物的选择性测定.....	129

7. 新型诊断的癫痫患者关于开始、转换或终止抗癫痫药物的趋势：一项全国性研究	129
8. 抗癫痫药物使患有良性癫痫伴中央颞棘波的儿童脑电图功能连接和功率正常化	130
9. 设计一种辅酶不依赖的双加氧酶用于阿魏酸一步制香兰素	131
10. 治疗前的异常脑电图与癫痫复发关系的荟萃分析	131
11. 计算脑电图属性预测癫痫痉挛的治疗效应	132
12. 癫痫痉挛复发与反应潜伏期有关，与治疗后脑电图的常规特征无关	132
13. 拉莫三嗪对使用速释片的患者喹硫平血清浓度的剂量依赖性影响	133
14. 年龄、联合用药和 CYP3A4/5 多态性对中国儿童癫痫患者吡仑帕奈暴露的影响	134
15. 在现实生活中夜间由卡马西平转用艾司利卡西平的临床场景：一项回顾性研究	134
16. 有神经症状的重度先兆子痫妇女服用硫酸镁后经颅多普勒指标的评估	135
17. 关于含羟丙基-B-环糊精的 1% 儿童苯巴比妥口服溶液的配方和稳定性研究	135

综述 **137**

1. 青少年肌阵挛性癫痫的睡眠：一项系统评价	137
2. TRPV1 通道在癫痫病理生理学中的作用及其作为新抗癫痫药物候选分子靶点的潜力	137
3. 二十一世纪抗癫痫药物概述：靶点及合成方法	138
4. 成人癫痫患者使用抗癫痫药物的不良反应性别差异：系统综述	138
5. 癫痫中的离子通道病：临床表现、致病机制及治疗见解概述	139
6. 癫痫持续状态：药物管理的最新进展	139
7. 钾离子通道相关性癫痫：发病机制与临床特征	139
8. 二线抗癫痫药物在成人癫痫持续状态中的疗效：系统综述与网络荟萃分析	140
9. 草药抗癫痫药物的作用机制与靶点分析：难治性癫痫治疗的新机遇	141
10. 中风后癫痫的病理生理、诊断、预后及预防：临床和研究的意义	141
11. 抗癫痫药物处方实践：是否该改变？	142
12. 揭示遗传联系：关于 HLA-B*15:02 与抗癫痫药物引起的史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒性表皮坏死松解症的综合综述	142
13. 癫痫持续状态：是否存在 1+ 阶段？	143
14. 癫痫持续状态的紧急处理	143

指南

1. 宫内暴露于抗癫痫药物后的致畸性、围产期和神经发育结果：来自美国神经病学学会、美国癫痫学会和美国母胎医学学会的实践指南

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.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000209279. Epub 2024 May 15.

Pack AM, Oskoui M, Williams Roberson S, Donley DK, French J, Gerard EE, Gloss D, Miller WR, Munger Clary HM, Osmundson SS, McFadden B, Parratt K, Pennell PB, Saade G, Smith DB, Sullivan K, Thomas SV, Tomson T, Dolan O'Brien M, Botchway-Doe K, Silsbee HM, Keezer MR.

本实践指南提供了最新的循证结论和建议，涉及抗癫痫药物(ASMs)和叶酸补充剂对重大先天性畸形(MCMs)患病率、不良围产期结局和育龄癫痫(PWECF)患者所生儿童神经发育结局的影响。一个多学科小组根据2017年版美国神经病学学会临床实践指南过程手册中概述的过程进行了系统审查并制定了实践建议。该系统评估包括截止至2022年8月的研究。建议由结构化的理由支持，这些理由整合了来自系统评价的证据、相关证据、护理原则和证据推论。以下是一些主要的建议。在治疗PWECF时，临床医生应在怀孕前尽早推荐ASM和剂量，以优化癫痫发作控制和胎儿结局。临床医生必须尽量减少妊娠期PWECF惊厥发作的发生，以尽量减少对亲生父母和胎儿的潜在风险。一旦PWECF已经怀孕，临床医生停用或替换ASM应谨慎，以有效控制全身性强直阵挛或局灶至双侧强直阵挛发作。临床医生必须根据患者的癫痫综合征、癫痫发作控制的可能性和合并症，在适当的情况下考虑在PWECF中使用拉莫三嗪、左乙拉西坦或奥卡西平，以尽量减少MCMs的风险。如果临床可行，临床医生必须避免在癫痫合并妊娠的女性中使用丙戊酸，以尽量减少主要先天性畸形(MCMs)或神经管缺陷(NTDs)的风险。如果临床可行，临床医生应避免给癫痫合并妊娠的女性使用丙戊酸或托吡酯，以尽量减少子女出生时胎龄小的风险。为了降低癫痫合并妊娠女性所生子女的神经发育不良风险，包括自闭症谱系障碍和智力低下，如果临床可行，临床医生必须避免在癫痫合并妊娠的女性中使用丙戊酸。临床医生应为任何接受抗癫痫药物治疗的癫痫合并妊娠女性开具每日至少0.4毫克的叶酸补充剂，在孕前和孕期服用，以降低神经管缺陷的风险，并可能改善后代的神经发育结果。

2. 成人癫痫持续状态管理的临床实践指南:系统综述

Clinical practice guidelines on the management of status epilepticus in adults: A systematic review.

Epilepsia. 2024 Jun;65(6):1512-1530.

DOI: 10.1111/epi.17982. Epub 2024 Apr 12.

Vignatelli L, Tontini V, Meletti S, Camerlingo M, Mazzoni S, Giovannini G, Pasini E, Michelucci R, Bisulli F, Tinuper P, Di Vito L.

目标：癫痫持续状态（SE）是成人中第二常见的神经系统急症。尽管过去十年来急性神经系统疾病的管理有所改善，但死亡率仍然居高不下。由于基于临床实践指南（CPGs）的 SE 管理与实际临床实践之间存在差距，我们进行了 CPGs 的系统性回顾，评估其质量，概述推荐意见中的共性和差异，并突出研究的空白之处。

方法：我们于 2021 年 12 月（2023 年 11 月更新）搜索了 PubMed 和 EMBASE 数据库以及其他灰色文献来源（包括九个指南注册中心、循证医学数据库、即时医疗咨询工具；七个政府组织和国际神经学会的网站）。分析单位是包含成人 SE 诊断和治疗管理建议的 CPGs。使用 AGREE II 工具评估 CPGs 的质量。

结果：共纳入了 15 项 CPGs。其中，“适用性”领域获得的平均分数最低，为 10%。此外，“利益相关者参与”、“制定过程的严谨性”和“编辑独立性”领域也普遍被低估。关于一般管理和诊断管理以及组织干预的推荐意见较为零散。对于早期和难治性 SE 的院前和院内治疗推荐意见基本一致，但对于已确诊 SE 和超级难治性 SE 的治疗模式和药物选择则存在较大分歧。

意义：近年来制定的 SE 管理 CPGs 存在若干方法学问题和重要主题覆盖不全的问题。SE 的 CPG 管理与实际临床实践之间的差距，部分原因可能是迄今为止制定的 CPGs 本身存在的固有局限性。

3. 癫痫与癫痫发作患者的诊疗指南：初级保健医生手册

Approach to Patients with Seizures and Epilepsy: A Guide for Primary Care Physicians

Prim Care. 2024 Jun;51(2):211-232.

DOI: 10.1016/j.pop.2024.02.008. Epub 2024 Mar 28.

Deng DZ, Husari KS

癫痫发作和癫痫是门诊初级诊疗中常见的神经系统疾病。准确的诊断依赖于全面的临床病史和评估。在进行初步评估时，了解癫痫发作的症状学和分类至关重要。了解常见的癫痫发作诱因和激发因素可以进一步指导诊断性测试和初步管理。在选择治疗方案和咨询患者时，特别是那些患有合并症以及在特殊人群（如育龄期患者）中，抗癫痫药物的药代动力学特性和副作用谱是重要的考虑因素。

4. 中重度创伤性脑损伤住院成人癫痫发作预防指南：神经重症监护学会为医疗专业人员制定的临床实践指南

Guidelines for Seizure Prophylaxis in Adults Hospitalized with Moderate-Severe Traumatic Brain Injury: A Clinical Practice Guideline for Health Care Professionals from the Neurocritical Care Society

Neurocrit Care. 2024 Jun;40(3):819-844.

DOI: 10.1007/s12028-023-01907-x. Epub 2024 Feb 5.

Frontera JA, Gilmore EJ, Johnson EL, Olson D, Rayi A, Tesoro E, Ullman J, Yuan Y, Zafar SF, Rowe S

背景：在中重度创伤性脑损伤（TBI）患者中，预防性抗癫痫药物（ASM）的使用、类型和持续时间存在实践差异。

方法：我们系统回顾并分析了评估中重度 TBI 成人（具有急性影像学发现且需住院治疗）中 ASM 预防应用的文章。人群、干预措施、比较器和结果（PICO）问题如下：（1）对于无临床或电惊厥史的中重度 TBI 患者，是否应使用 ASM？（2）如果使用 ASM，是否应优先使用左乙拉西坦（LEV）或苯妥英/磷苯妥英（PHT/fPHT）？（3）如果使用 ASM，是否应采用长期而非短期的预防持续时间（>7 天 vs. ≤7 天）？主要结果包括早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件、死亡率和功能结果。我们使用推荐、评估、制定和评估分级（GRADE）方法生成建议。

结果：初步文献检索得到 1998 篇文章，其中 33 篇构成了建议的基础：PICO 1：与不使用 ASM 相比，我们未发现 ASM 对早期癫痫发作、晚期癫痫发作、不良事件或死亡率有显著的正向或负向影响。PICO 2：与 LEV 相比，我们未发现 PHT/fPHT 对早期癫痫发作或死亡率有显著的正向或负向影响，但点估计值表明 LEV 的晚期癫痫发作和不良事件较少。PICO 3：长期与短期 ASM 使用在早期或晚期癫痫发作方面无显著差异，但长期使用在认知结果和不良事件方面似乎更差。

结论：根据 GRADE 标准，我们建议对于住院的中重度 TBI 患者，可使用 ASM 或不使用 ASM（弱推荐，证据质量低）。如果使用，我们建议 LEV 优于 PHT/fPHT（弱推荐，证据质量极低）。

药物研究

大麻二酚

1.大麻二酚及其氟化类似物 PECS-101 通过 TRPV1 受体减轻三叉神经痛的痛觉过敏和触诱发痛

Cannabidiol and it fluorinate analog PECS-101 reduces hyperalgesia and allodynia in trigeminal neuralgia via TRPV1 receptors

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2024 Jun 8:132:110996.

DOI: 10.1016/j.pnpbp.2024.110996. Epub 2024 Mar 19..

Escobar-Espinal DM, Vivanco-Estela AN, Barros N, Dos Santos Pereira M, Guimaraes FS, Del Bel E, Nascimento GC

三叉神经痛 (TN) 是一种强烈且使人衰弱的头面部疼痛。卡马西平是治疗 TN 的金标准药物。这种抗癫痫药物在缓解疼痛方面效果有限且存在副作用。为了研究大麻二酚 (CBD) 及其氟化类似物 PECS-101 (前称 HUF-101) 的镇痛潜力, 我们在雄性 Wistar 大鼠中诱发了眶下神经的单侧慢性压迫性损伤 (IoN-CCI)。经过七天的 CBD (30 mg/kg)、PECS-101 (3、10 和 30 mg/kg) 或卡马西平 (10 和 30 mg/kg) 治疗, 大鼠的触诱发痛和痛觉过敏反应均有所减轻。与卡马西平不同, CBD 和 PECS-101 并未损害大鼠的运动功能。这种超敏反应的缓解与三叉神经脊束核中瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 的调节有关。CBD (30 mg/kg) 和 PECS-101 (10 和 30 mg/kg) 逆转了 IoN-CCI 在该核团中诱导的 TRPV1 表达增加。通过药理学策略, 将选择性 TRPV1 拮抗剂 (辣椒平-CPZ - 5 mg/kg) 与亚有效剂量的 CBD (3 和 10 mg/kg) 联合使用, 也能够逆转 IoN-CCI 诱导的触诱发痛和痛觉过敏反应。这一效果伴随着三叉神经脊束核中 TRPV1 蛋白表达的减少。我们的结果表明, CBD 和 PECS-101 可能有助于治疗三叉神经痛而不会损害运动协调性。与 CBD 和卡马西平相比, PECS-101 对 TN 引起的超敏反应和运动障碍的抑制作用更强。这些大麻素的镇痛作用部分通过三叉神经脊束核尾部的 TRPV1 受体介导, 该核团是头面部疼痛处理的第一中枢站。

2.小鼠中选定次要大麻素和萜类化合物的类大麻素效应评估

Evaluation of cannabimimetic effects of selected minor cannabinoids and Terpenoids in mice

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2024 Jun 8:132:110984..

DOI: 10.1016/j.pnpbp.2024.110984. Epub 2024 Feb 27.

Wiley JL, Marusich JA, Blough BE, Namjoshi O, Brackeen M, Akinfiresoye LR, Walker TD, Prioleau C, Barrus DG, Gamage TF

背景：大麻植物含有多种大麻素和许多萜类化合物，这些化合物赋予了大麻独特的香味和气味。Δ9-四氢大麻酚 (Δ9-THC) 是该植物的主要精神活性成分。鉴于Δ9-THC 的滥用倾向，评估次要大麻素和其他植物成分的精神活性效应尤为重要，特别是对于可能用于医药治疗的化合物。本研究旨在通过小鼠Δ9-THC 药物辨别实验，评估选定次要大麻素和萜烯的Δ9-THC 样精神活性，并确定它们在 CB1 和 CB2 受体上的结合亲和力。

方法：本研究考察了Δ9-THC、大麻二酚 (CBD)、大麻酚 (CBN)、大麻色烯 (CBC)、大麻色烯酸 (CBCV)、Δ8-四氢大麻酚 (Δ8-THC)、(6aR,9R) -Δ10-四氢大麻酚[(6aR,9R) -Δ10-THC]、Δ9-四氢大麻酚酸 (THCV)、β-石竹烯 (BC) 和β-石竹烯氧化物 (BCO)。

结果：所有次要大麻素均显示出可测量的大麻素 1 (CB1) 和大麻素 2 (CB2) 受体结合能力，其中 CBC、CBCV 和 CBD 的 CB1 受体结合亲和力最弱。BC 和 BCO 对 CB1 和 CB2 受体的亲和力可忽略不计。在药物辨别实验中，仅Δ8-THC 完全替代了Δ9-THC，而 CBN 和 (6aR,9R) -Δ10-THC 部分替代了Δ9-THC。THCV 和 BCO 并未改变Δ9-THC 的辨别刺激效应。

结论：综上所述，大麻植物中发现的众多大麻素和其他化学物质中，只有部分能强有力地结合到已确定的大麻素受体上。此外，在所测试的化合物中，仅有四种[Δ9-THC、Δ8-THC、(6aR,9R) -Δ10-THC 和 CBN] 产生了Δ9-THC 样的辨别刺激效应，表明它们可能具有类大麻素的主观效应。鉴于植物大麻素和萜类化合物的药用特性正在科学研究中得到探索，明确它们可能产生的不良影响，包括产生Δ9-THC 样中毒的能力，至关重要。

3.3D DLP 打印的大麻素微针贴片及其在大鼠中的药代动力学评估

3D DLP-printed cannabinoid microneedles patch and its pharmacokinetic evaluation in rats

J Pharm Pharmacol. 2024 Jun 6;76(6):616-626.

DOI: 10.1093/jpp/rgae043.

Bagde A, Mosley-Kellum K, Spencer S, Singh M

目的：本研究的目的是利用 3D 数字光处理 (DLP) 打印的微针 (MN) 透皮给药系统提高大麻二酚 (CBD) 的生物利用度。

方法：采用 3D DLP 打印技术，以 CBD (8% w/v)、苯基-2,4,6-三甲基苯甲酰磷酸锂 (LAP) (0.49% w/v)、蒸馏水 (20% w/v) 和聚乙二醇二甲基丙烯酸酯 550 (PEGDAMA 550) (最高至 100% w/v) 为原料，制备并优化了 CBD MN 贴片。对 CBD MN 进行了形态学、机械强度、体外释放研究、离体渗透研究和体内药代动力学 (PK) 特征的研究。

关键发现：显微图像显示，使用优化的打印参数成功打印出了尖锐的 CBD MN，其高度约为 800 微米，基底直径约为 250 微米，尖端曲率半径 (RoC) 约为 15 微米。机械强度研究表明，即使在每针施加 0.5N 的力后，CBD MN 的形态也没有发生显著变形。离体渗透研究表明，与 CBD 贴片 (对照组) 相比，CBD 在接收介质中的渗透显著 ($P < .0001$) 增加。体内 PK 研究表明，与 CBD 皮下注射 (对照组) 相比，CBD MN 贴片显著 ($P < .05$) 提高了 CBD 的生物利用度。

4. 揭示大麻二酚药理作用机制：全面研究概述

Unraveling the Mechanisms of Cannabidiol's Pharmacological Actions: A Comprehensive Research Overview

Top Curr Chem (Cham). 2024 Jun 3;382(2):20.

DOI: 10.1007/s41061-024-00465-w.

Kalsoom I, Shehzadi K, Li HS, Wen HL, Yu MJ

大麻 (*Cannabis sativa*) 长期以来一直被用于神经和精神治疗。近年来，从大麻中提取的大麻二酚 (CBD) 因其对中枢和周围神经系统的非精神活性治疗作用而在医学领域备受瞩目。CBD 还作为一种强效抗氧化剂，展现出多种临床特性，包括抗癌、抗炎、抗抑郁、抗氧化、止吐、抗焦虑、抗癫痫和抗精神病等效果。在本综述中，我们通过实验和计算技术总结了 CBD 与不同受体之间的结构活性关系，并探讨了相关受体与 CBD 之间的相互作用机制。发现 CBD 与目标受体之间的结构活性关系将为优化 CBD 及其衍生物的支架结构提供方向，从而为基于 CBD 的疗法在各种疾病中的潜在医学应用奠定基础。

5. 大麻二酚通过微生物群-肠道-大脑轴改善 SAMP8 阿尔茨海默病模型小鼠的认知功能

Cannabidiol improves the cognitive function of SAMP8 AD model mice involving the microbiota-gut-brain axis

J Toxicol Environ Health A. 2024 Jun 2;87(11):471-479.

DOI: 10.1080/15287394.2024.2338914. Epub 2024

Ma BQ, Jia JX, Wang H, Li SJ, Yang ZJ, Wang XX, Yan XS

大麻二酚 (CBD)，一种从大麻 (*Cannabis sativa* L.) 中提取的天然成分，在阿尔茨海默病 (AD，一种以认知功能受损和 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 积聚为特征的疾病) 中展现出神经保护、抗氧化和抗炎作用。肠道与中枢神经系统 (即微生物群-肠道-大脑轴) 之间的相互作用在神经退行性疾病 AD 的发病机制中起着关键作用。目前，关于 CBD 在 AD 中神经保护作用的机制尚不完全明确。因此，本研究旨在利用快速衰老小鼠模型 (SAMP8) 探讨 CBD 对认知功能的影响以及微生物群-肠道-大脑轴的参与情况。研究数据表明，给 SAMP8 小鼠服用 CBD 后，通过 Morris 水迷宫测试证实其认知功能得到改善，并且海马区激活的小胶质细胞从 M1 型向 M2 型转变。此外，CBD 提高了与拟杆菌门 (Bacteroidetes) 相关的水平，同时降低了厚壁菌门 (Firmicutes) 的水平，从而在形态上形成了保护性的肠道屏障，进而减少了肠道有毒代谢产物的渗漏。进一步的研究发现，CBD 降低了海马区和结肠上皮细胞中脂多糖 (LPS) 的水平，LPS 在 AD 中升高，

会导致胃肠道运动功能受损，从而促进神经炎症和随后的神经元死亡。我们的研究表明，CBD 可能是一种有益的治疗药物，用于对抗 AD 引起的认知功能障碍，并恢复与观察到的神经保护机制相关的肠道微生物功能。

6. 大麻素对高铁血红蛋白形成和血红蛋白氧亲和力的影响：一项离体研究

The impact of cannabinoids on methemoglobin formation and hemoglobin oxygen affinity: An ex-vivo study

Toxicology. 2024 Jun;505:153832.

DOI: 10.1016/j.tox.2024.153832. Epub 2024 May 15.

Frisch C, Woyke S, Mair N, Haller T, Ronzani M, Marcher K, Schantl D, Rugg C, Schlager A

血红蛋白 (Hb) 与氧气 (O₂) 的亲合力影响着组织水平的氧气输送和提取过程。尽管大麻素以多种方式被使用或摄入，但它们对 Hb-O₂ 亲和力的潜在影响却鲜有研究。本研究是一项离体实验。从 5 名男性和 6 名女性健康志愿者中抽取静脉血样本，随后将其暴露于不同种类的大麻素 (Δ 9-四氢大麻酚[Δ 9-THC]、 Δ 8-四氢大麻酚[Δ 8-THC]、大麻二酚[Δ 9-CBD]) 的不同浓度下。测量了氧解离曲线 (ODC)，并进行了血气分析以确定高铁血红蛋白 (MetHb) 的含量。结果显示没有 MetHb 形成。除了女性组在 Δ 9-THC 和 Δ 8-THC 暴露后出现的两个具有统计学意义的 P50 变化 (+1.4 mmHg 和-0.9 mmHg) 外，未观察到其他 P50 变化。本研究表明，在女性受试者中，选定的大麻素和剂量对 P50 值具有离体效应，而在其他剂量下未观察到变化，这背后的机制仍有待讨论。本研究中未检测到 MetHb 形成作为潜在机制。仅在特定剂量下发生变化的确切原因尚不清楚，这表明需要进一步进行体内研究以完全了解大麻素与 Hb-O₂ 亲合力之间的相互作用。

7. 使用大麻煎剂治疗的慢性神经痛患者队列的大麻素水平监测：治疗药物监测 (TDM) 的可能作用

Cannabinoid levels description in a cohort of patients with chronic and neuropathic pain treated with Cannabis decoction: A possible role of TDM

Biomed Pharmacother. 2024 Jun;175:116686.

DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116686. Epub 2024 May 6.

Manca A, Valz C, Chiara F, Mula J, Palermi A, Billi M, Antonucci M, Nicolò A, Luxardo N, Imperiale D, Vischia F, De Cori D, Cusato J, D'Avolio A

大麻的植物复合物由约 500 种物质组成，其中包括具有药理活性的萜酚类代谢产物，如 Δ -9-四氢大麻酚和大麻二酚。医用大麻在多种药理学应用中具有潜力，特别是在慢性疼痛和神经病理性疼痛的管理中。然而，关于大麻的药代动力学、疗效和安全性的文献数据有限。因此，本研究旨在评估接受吸入式医用大麻和煎剂（作为药物制剂）治疗的慢性疼痛和神经病理性疼痛患者队列中的大麻素药代动力学。本研究共纳入了 67 名患者，使用了不同四氢大麻酚 (THC) 和大麻二酚 (CBD) 浓度的干花顶：Bedrocan®医用大麻的 THC

标准化水平为 19%，CBD 水平低于 1%；Bediol® 医用大麻的 THC 和 CBD 标准化水平分别为 6.5% 和 8%，浓度相近。其中 47 例患者以大麻煎剂形式给药，11 例患者以吸入形式给药。在稳态下，新剂量给药前采集血液样本，并采用超高效液相色谱-串联质谱（UHPLC-MS/MS）方法测定血浆中代谢产物的浓度。研究发现，吸入式与口服医用大麻、男性与女性以及吸烟者之间在血浆中大麻素暴露方面存在显著差异。本研究首次提出，不同药物制剂的患者在大麻素代谢产物暴露方面存在差异。治疗药物监测可能有助于调整剂量，但需要进一步在更大规模的患者队列中研究进行证实。

8. 大麻二酚干扰人类足月胎盘中的色氨酸代谢

Cannabidiol disrupts tryptophan metabolism in the human term placenta

Toxicology. 2024 Jun;505:153813.

DOI: 10.1016/j.tox.2024.153813. Epub 2024 Apr 23.

Portillo R, Abad C, Synova T, Kastner P, Heblík D, Kucera R, Karahoda R, Staud F

孕期大麻使用的增加引发了对其对胎儿发育影响的担忧。尽管大麻二酚（CBD）显示出治疗潜力，但其在孕期的影响仍不确定。我们研究了 CBD 对人类胎盘中色氨酸（TRP）代谢的影响。TRP 是一种必需氨基酸，通过血清素和犬尿氨酸（KYN）途径代谢，这对胎儿的神经发育至关重要。我们使用了人类足月绒毛胎盘外植体这一先进的离体模型，来研究 CBD 对 TRP 代谢关键酶的影响。此外，还从人类胎盘的微绒毛膜（MVM）中分离出囊泡，以评估 CBD 对胎盘血清素摄取的影响。将外植体暴露于治疗浓度（0.1、1、2.5 µg/ml）和非治疗浓度（20 和 40 µg/ml）的 CBD 中，以确定其对 TRP 代谢关键酶基因和蛋白表达以及代谢产物释放的影响。结果显示，CBD 上调了色氨酸羟化酶（TPH）并下调了单胺氧化酶 A（MAO-A），导致 5-羟吲哚乙酸（HIAA）水平降低。同时，CBD 下调了血清素转运蛋白的表达，并抑制了血清素通过 MVM 的转运，抑制率高达 60%，同时通过上调吲哚胺-吡咯 2,3-双加氧酶（IDO-1）增强了通过犬尿氨酸途径的 TRP 代谢。在犬尿氨酸途径的酶中，犬尿氨酸 3 单加氧酶（KMO）上调而犬尿氨酸转氨酶 1（KAT-1）下调；前者与神经毒性代谢产物的产生有关，而后者与神经保护性代谢产物水平的降低有关。总体而言，这些结果表明 CBD 调节了人类胎盘中的 TRP 分解代谢，可能破坏了血清素和 KYN 途径的严格调控稳态。

9. 大麻二酚减轻成年 CDKL5R59X 基因敲入小鼠的癫痫发作敏感性和行为缺陷

Cannabidiol attenuates seizure susceptibility and behavioural deficits in adult CDKL5R59X knock-in mice

Eur J Neurosci. 2024 Jun;59(12):3337-3352.

DOI: 10.1111/ejn.16350. Epub 2024 Apr 23.

Li X, Yennawar M, Wiest A, O'Brien WT, Babrowicz B, White RS, Talos DM, Jensen FE

细胞周期蛋白依赖性激酶样 5（CDKL5）缺乏症（CDD）是由 CDKL5 基因的功能丧失突变引起的，该基因编码一种在大脑中高度表达的丝氨酸-苏氨酸激酶。CDD 表现为早发性癫痫、自闭症、运动障碍和严重的智

力障碍。虽然目前尚无已知的治疗 CDD 的方法，但大麻二酚最近已被引入临床实践，用于治疗神经发育障碍。鉴于大麻二酚在临床上的广泛应用，我们研究了其在基于人类突变并表现出终身癫痫发作敏感性和行为缺陷的 CDKL5R59X 基因敲入 (R59X) 小鼠 (一种 CDD 模型) 中的疗效。我们发现，大麻二酚预处理可挽救对化学惊厥剂戊四唑 (PTZ) 的癫痫发作敏感性增加，减轻工作记忆和长期记忆障碍，并挽救成年 R59X 小鼠的社交缺陷。为了阐明潜在的机制，我们比较了 R59X 小鼠及其野生型同窝仔鼠在发育过程中海马体和皮层中常见内源性大麻素 (eCB) 靶点的表达，包括大麻素 1 型受体 (CB1R)、瞬时受体电位香草酸型 1 (TRPV1) 和 2 (TRPV2)、G 蛋白偶联受体 55 (GPR55) 和腺苷受体 1 (A1R)。在 R59X 小鼠和野生型小鼠中，这些 eCB 靶点中的许多都受到发育调控。此外，成年 R59X 小鼠在海马体中 CB1R 和 TRPV1 的表达显著降低，在皮层中 TRPV2 的表达也显著降低，而 TRPV1 在皮层中的表达则增加。这些发现支持了 eCB 信号传导失调作为 CDD 中一种可能的机制和治疗靶点的潜力，鉴于大麻二酚在该疾病中减轻过度兴奋性和行为缺陷的有效性。

10.大麻二酚 - 是对牙痛的有效镇痛剂吗？

Cannabidiol - an effective analgesic for toothache?

Evid Based Dent. 2024 Jun;25(2):100-101.

DOI: 10.1038/s41432-024-01007-5

Siofra Murphy, Ellis Hayes

设计：Chrepa 等人的研究是一项随机、安慰剂对照的三臂、IIA 期临床试验，采用双盲设计，旨在调查大麻二酚 (CBD) 作为急性牙痛镇痛剂的有效性和安全性。干预药物 Epidiolex 是一种从大麻植物提取的 FDA 批准的 CBD 口服溶液 (100 mg/ml)。不包括精神活性成分四氢大麻酚 (THC)。Epidiolex 的最高推荐每日剂量为 20 mg/kg。64 名患有中重度牙源性疼痛的患者参与了本研究，使用 REDCap 软件随机将参与者分配到三个组：CBD10 (10 mg/kg)，CBD20 (20 mg/kg) 和安慰剂。给予相应口服溶液的单次剂量，并对参与者进行了 3 小时的监测。患者及结果评估者对分组双盲。提供者没有被盲法处理。主要结果指标是视觉模拟量表 (VAS) 疼痛差异，与基线相比，并在给药后的 7 个设定时间点记录 (15、30、45、60、90、120、180 分钟)。还记录了其他结果指标：咬合力变化、疼痛强度差异、显著疼痛缓解的起始时间、最大疼痛缓解、精神活性效果、情绪变化和不良事件。

病例选择：40 名女性和 21 名男性患有中重度牙源性痛 (定义为 100 毫米 VAS 上 ≥ 30) 被纳入研究，他们被诊断为不可逆性牙髓炎或牙髓坏死以及带状根尖牙周炎的症状。参与者需进行近期药物和酒精使用的阴性测试，妊娠测试阴性，且在试验前 6 小时内未使用镇痛药。怀孕、哺乳、肝功能受损、吸食大麻者和服用代谢 CBD 药物的患者被排除在外，同时还有 ASA 分类超过 III 的患者。记录的患者特征包括：年龄、性别、种族、受影响的牙齿类型、体重和 BMI。

数据分析：使用混合模型分析在标记的时间间隔内比较队列间的数值变量。记录 VAS、咬合力、Bowdle 和 Bond/Lader 问卷。使用参数和非参数的事后测试完成组间分析，包括 Holm-Bonferroni 调整和 Shapiro-Wilk 检验来评估数据的正态性。为两种 CBD 剂量计算了 NNTs —— 治疗所需的患者数量，以使一名患者体验至少 50%的疼痛缓解。X²测试用于分析分类变量：疼痛强度和不良事件。使用 JMP 软件进行统计分析。

结果：最初有 64 名参与者参加了研究，但由于“不现实的结果”，在最初 15 分钟内报告完全缓解疼痛的 3 名被排除在数据分析之外。20 名参与者接受了 CBD10，20 名接受了 CBD20，21 名接受了安慰剂。68%的参与者是拉丁裔/西班牙裔，而 11%是白人。平均年龄为 44±13.7。年龄、性别、种族、牙齿类型、体重和体质指数的分布均匀 ($p > 0.05$)。在 3 小时的观察期内，没有受试对象需要救援镇痛。与基线 VAS 相比，CBD10 在药物给药后 30 分钟显示出显著疼痛缓解，而 CBD20 则在 15 分钟后 ($p < 0.05$)。疼痛减轻达到 50%的时间在 CBD10 为 60 分钟，CBD20 为 120 分钟。两者在 180 分钟时报告的最大疼痛减轻为基线的 73%。安慰剂组在基线上看到 33%的疼痛减轻，在 180 分钟时的中位 VAS 疼痛为 67%。在 1-6 小时后，45.4%的 CBD10 和 46.6%的 CBD20 需要疼痛缓解，而安慰剂为 37.5% ($p > 0.05$)。在 CBD10 和 CBD20 组，90 分钟和 180 分钟时看到了咬合力的增加，而安慰剂组则在时间点之间没有显著差异。在评估疼痛强度时，疼痛减轻在 CBD 组与时间的增加显著相关 ($p < 0.001$)，而与安慰剂组则没有显著关联 ($p = 0.0521$)。在 Bowdle 或 Bond/Lader 问题方面，组间和组内均未见到统计学上的显著差异 ($p > 0.05$)。在 3 小时的观察期内，CBD10 的镇静症状是安慰剂的 14 倍 ($p < 0.05$)，而 CBD20 为 8 倍 ($p < 0.05$)。在这 3 小时内，CBD20 更有可能出现腹泻和腹痛，其概率是 10 倍 ($p < 0.05$)，有些人在 3 小时后仍感到疼痛，但在当天内缓解。

结论：基于这项随机临床试验，纯 CBD 药物 Epidiolex 显示出对急性牙痛有效的镇痛效果。

11.大麻二酚对选定农业重要梭菌抗菌效果的研究

Antimicrobial effects of cannabidiol on select agriculturally important Clostridia

Anaerobe. 2024 Jun;87:102843.

DOI: 10.1016/j.anaerobe.2024.102843.

Lakes JE, Ferrell JL, Berhow MA, Flythe MD.

氨基酸发酵梭菌在农业系统中可能产生不利影响，通常可通过使用抗生素进行减轻，但由于耐药性的存在，需要寻找其他替代方案。在此，我们展示了大麻二酚对五种农业相关梭菌生长和抑制氨产生的效能：产孢梭菌 (*Clostridium sporogenes*)、肽链球菌属 (*Peptostreptococcus* spp.)、艰难梭菌 (*Clostridioides difficile*)、Stickland 反应厌氧菌 (*Acetoanaerobium sticklandii*) 和氨爱梭菌 (*Clostridium aminophilum*)。

12.大麻二酚增强超极化激活的环核苷酸门控 (HCN4) 通道

Cannabidiol potentiates hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN4) channels

J Gen Physiol. 2024 Jun 3;156(6):e202313505.

DOI: 10.1085/jgp.202313505

Page DA, Ruben PC.

大麻二酚 (CBD)，由大麻植物生产的主要非精神活性植物大麻素，能阻断多种心脏离子通道。我们旨在确定 CBD 是否调节心律起搏器通道或超极化激活的环核苷酸门控通道 (HCN4)。HCN4 通道对于心脏窦房结中动作电位的产生及响应 β -肾上腺素刺激时心率的增加至关重要。在 HEK 293T 细胞中表达了 HCN4 通道，并通过全细胞膜片钳技术检查了 CBD 应用的效果。我们发现 CBD 使整体 HCN4 通道的活化 $V_{1/2}$ 去极化， EC_{50} 为 1.6 μ M，同时不改变电流密度。CBD 还将激活动力学加速了大约三倍。CBD 对 HCN4 通道的增强作用是通过结合到通道的闭合状态实现的。我们发现 CBD 的作用机制与 cAMP 不同，因为 CBD 也增强了 apo-HCN4 通道。添加外源性 PIP2 类似物并未改变 CBD 增强 HCN4 通道的能力，这表明 CBD 还使用了一种与已知 HCN4 增强剂 PIP2 不同的独特机制。最后，为了深入了解 CBD 的作用机理，计算建模和靶向突变技术预测 CBD 绑定在电压传感器的 C 末端的一个脂质结合口袋。CBD 是首个被 FDA 批准用于增强 HCN4 通道的药物，我们的发现为针对 HCN4 通道的药物开发提供了一个新的起点。

13.实用性试验方案：使用大麻二酚 (CBD) 改善美国退伍军人的慢性疼痛症状

Protocol for a pragmatic trial of Cannabidiol (CBD) to improve chronic pain symptoms among United States Veterans

BMC Complement Med Ther. 2024 Jun 29;24(1):250.

DOI: 10.1186/s12906-024-04558-3

Bergmans RS, Wegryn-Jones R, Klida C, Kurtz V, Thomas L, Williams DA, Clauw DJ, Kidwell KM, Bohnert ASB, Boehnke KF.

背景：超过 1 亿美国人受到慢性疼痛的影响，其中退伍军人的比例极其高。慢性疼痛治疗往往困难，对药物的反应变化多端，许多药物提供的缓解微乎其微或具有禁止使用的不利副作用。大麻二酚 (CBD) 已成为慢性疼痛潜在治疗方式，然而在这一领域的研究仍然有限，鲜有研究考察 CBD 的镇痛潜力。因为退伍军人对改善疼痛护理的需求很高，我们设计了一项临床试验，以调查 CBD 对管理退伍军人慢性疼痛症状的有效性。我们旨在确定与安慰剂研究药物相比，CBD 口服溶液是否与患者自我变化的整体印象 (PGIC) 的更大改善相关联。

方法：我们设计了一项随机、双盲、安慰剂对照的实用性临床试验，共 468 名参与者。参与者将被随机分配，以 1:1 的比例接受安慰剂或 CBD 口服溶液，期间为 4 周。该试验通过智能手机应用程序远程进行，并通

过邮寄研究材料，包括研究药物，给参与者。我们将在四周后比较 CBD 组和安慰剂组的 PGIC 差异及对次要结果（例如，疼痛严重程度、疼痛干扰、焦虑、自杀意念和睡眠干扰）的影响。

讨论：一旦完成，这项试验将是迄今为止调查 CBD 用于慢性疼痛效能最大的试验之一。此临床试验的发现将有助于增进我们对 CBD 镇痛潜力的了解，并指导进一步的研究。鉴于 CBD 相对可获取性，我们的发现将帮助阐明一种可获取的选择，有助于管理退伍军人的慢性疼痛。

14.增强大麻二酚生物可利用性：使用离子液体作为乳化剂以产生纳米系统：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.

DOI: 10.1016/j.foodres.2024.114498

Vardanega R, Lüdtke FL, Loureiro L, Toledo Hijo AAC, Martins JT, Pinheiro AC, Vicente AA.

本研究探讨了一种生物相容的离子液体 (IL) 的乳化潜力，用于生产基于脂质的纳米系统，以提高大麻二酚 (CBD) 的生物可利用性。在 1%和 2%的浓度下评估了离子液体 (胆碱油酸盐)，以制备含 CBD 的纳米乳液 (NE-IL) 和纳米结构化脂质载体 (NLC-IL)。1%的 IL 浓度被证明足以生产具有优异稳定性属性的 NE-IL 和 NLC-IL，封装效率超过 99%，并且在评估的存储期间 (即 28 天，25°C) CBD 保留率达 100%。体外消化评估表明，NLC-IL 提供了对 CBD 更高的稳定性，而 NE-IL 改善了 CBD 的生物可利用性，这主要与用于获得每种纳米系统的脂质基质的组成有关。最后，观察到当化合物被封装进两种纳米系统时，CBD 的细胞毒性减少了。

15.海马 D1 样多巴胺受体作为大麻二酚对甲基苯丙胺诱导的 CPP 熄灭和恢复效应的新靶点

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 Jul 13;133:111025.

DOI: 10.1016/j.pnpbp.2024.111025

Farrokhi AM, Moshrefi F, Eskandari K, Azizbeigi R, Haghparast A.

甲基苯丙胺 (METH) 成瘾是一个的重大健康问题，没有有效治疗药物。大麻二酚 (CBD)，大麻植物中的一个成分，被认为有潜力抑制与药物相关的行为。然而，CBD 产生效果的神经生物学机制尚不清楚。几项研究提出，CBD 对寻求药物行为的抑制效果可能通过多巴胺系统的调节实现。海马 (HIP) D1 样多巴胺受体 (D1R) 对形成和检索与药物相关的记忆至关重要。因此，本研究旨在调查 D1R 在海马 CA1 区对 CBD 对 METH 条件性位置偏好 (CPP) 的熄灭和恢复效应的作用。为此，不同组的大鼠在 10 天的偏好熄灭期间被

给予不同剂量的 CA1 区内 SCH23390 (0.25、1 或 4 $\mu\text{g}/0.5 \mu\text{l}$, 生理盐水) 作为 D1R 拮抗剂, 然后进行 CBD (10 $\mu\text{g}/5 \mu\text{l}$, DMSO12%) 的 ICV 注射。此外, 另一组动物在恢复日前接受 CA1 区内 SCH23390 (0.25、1 或 4 $\mu\text{g}/0.5 \mu\text{l}$) 后注射 CBD (50 $\mu\text{g}/5 \mu\text{l}$)。结果显示, 最高剂量的 SCH23390 (4 μg) 显著减少了 CBD 对 METH-CPD 消失的加速效果 ($P < 0.01$)。此外, 在复发阶段, SCH23390 (1 和 4 μg) 显著逆转了 CBD 对防止药物寻求行为复发的预防效果 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.001$)。总之, 本研究表明, CBD 通过与 HIP CA1 区的 D1 样多巴胺受体相互作用, 缩短了熄灭期并抑制了 METH 复发。

16.创新的液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 用于监测癫痫儿科患者血浆中的芬氟胺和大麻二酚的治疗药物浓度

Innovative LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of fenfluramine and cannabidiol in the plasma of pediatric patients with epilepsy

J Pharm Biomed Anal. 2024 Aug 1;245:116174.

DOI: 10.1016/j.jpba.2024.116174

Pigliasco F, Cafaro A, Barco S, Stella M, Mattioli F, Riva A, Mancardi MM, Lattanzi S, Bandettini R, Striano P, Cangemi G.

我们提出了一种新型的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 方法, 用于定量芬氟胺 (FFA)、其活性代谢产物去甲基芬氟胺 (norFFA) 以及纯大麻二酚 (CBD) 口服溶液 Epidyolex® 的浓度。该方法最近被欧洲药品管理局 (EMA) 批准用于 2 岁以上 Dravet 综合症和 Lennox-Gastaut 综合症患者难治性癫痫的辅助治疗。由于 FFA 和 CBD 尚未建立治疗性血液范围, 因此需要仔细监测药物, 以管理潜在的药动学和药效学相互作用。我们的方法根据 ICH 指南 M10 进行验证, 使用 100 μL 人血浆的快速提取协议和反相 C-18 HPLC 柱, 配合氘代内标。ThermoFisher Quantiva 三重四极杆 MS 结合 Ultimate 3000 UHPLC 的多反应监测检测, 确保分析物的精确定量。此测定在广泛的浓度范围内表现出线性响应: FFA 和 CBD 的范围为 1.64 至 1000 ng/mL , norFFA 的范围为 0.82 至 500 ng/mL 。此方法准确且可重复, 不受基质效应影响。此外, 在 4°C 和 -20°C 条件下, FFA 在血浆中的稳定性达 7 天, 增强了其临床应用性。在患者样本中检测到的血浆浓度, 以平均值 \pm 标准差表示, FFA 为 $0.36 \pm 0.09 \text{ ng/mL}$, norFFA 为 $19.67 \pm 1.22 \text{ ng/mL}$ 。此方法是一个强大的工具, 用于芬氟胺和 CBD 的治疗药物监测 (TDM), 在评估合并治疗患者的药物-药物相互作用方面具有重要的实用性, 从而有助于在复杂的治疗情景中优化患者护理。

17.大麻二酚改善母体肥胖引起的幼崽行为、神经炎症和神经化学功能紊乱

Cannabidiol improves maternal obesity-induced behavioral, neuroinflammatory and neurochemical dysfunctions in the juvenile offspring.

da Silva Rodrigues F, Jantsch J, de Farias Fraga G, Luiza de Camargo Milczarski V, Silva Dias V, Scheid C, de Oliveira Merib J, Governardi M, Padilha Guedes R.

DOI: 10.1016/j.bbi.2024.04.010

Brain Behav Immun. 2024 Jul;119:301-316.

母体肥胖与后代增加患精神障碍的风险相关，如焦虑、抑郁、精神分裂和自闭症谱系障碍。虽然许多研究集中于针对母亲的预防措施，但只有少数研究提供了实际方法来解决已经建立的损害。我们最近展示了母体肥胖与大麻二酚（CBD）治疗在下丘脑炎症和代谢紊乱方面的相互作用，然而，关于这种关系在行为表现和其他脑区的神经化学失衡方面知之甚少。因此，在此我们测试了 CBD 治疗是否能够缓解肥胖母鼠后代的焦虑样和社交行为变化，以及在雌雄后代中的神经化学干扰。雌性 Wistar 大鼠在配对前的 12 周以及妊娠和哺乳期间被喂食自助餐饮食。断奶后，后代接受 CBD 治疗（50 mg/kg），持续 3 周。行为测试评估焦虑样表现和社交行为，同时在前额叶皮层（PFC）和海马中评估神经炎症和神经化学标志物。CBD 治疗减轻了母体肥胖引起的焦虑样和社交行为改变，随后恢复了失衡的神经递质和内源性大麻素浓度以及胶质标记物、CB1、催产素和多巴胺受体的表达，性别之间存在重要差异。总体来说，这项研究的发现提供了关于 CBD 在 PFC 和海马中治疗由围产期母体肥胖引起的神经炎症和神经化学失衡的信号通路的见解，这转化为行为表现，并突出了包括肥胖的跨代效应和内源性大麻素系统在内的性别二态性。

18. 计算机模拟探索 CB2 受体激动剂在神经炎症条件管理中的应用：药效团建模

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

Comput Biol Chem. 2024 Jun;110:108049.

DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2024.108049

Bodke S, Joshi N, Alavala RR, Soares D.

内源性大麻素系统在控制神经炎症中起着关键作用，调节这一系统不仅有助于管理诸如阿尔茨海默氏病、帕金森病、多发性硬化症、癫痫、中枢和外周神经病痛等神经退行性疾病的症状，同时也可能具有针对这些疾病早期阶段的潜力。在本研究中，从大麻二酚（CBD）和大麻素受体亚型 2（CB2）生成了六种不同的药效团假设，然后筛选 Zinc 数据库以识别命中分子。识别出的 215 个命中分子经过 ADMET 和药物相似性特性的初步筛选，大约有 48 种分子没有违规和毒性特性。在分子对接研究中，六种化合物显示出比 CBD 和 β -愈创木酚（已知的 CB2 抑制剂）更好的结合能量。这六种分子被指定为先导化合物，并使用滑动工具重新对接，Lead1 (ZINC000078815430) 显示的对接分数为 -9.877 kcal/mol，而 CBD 和 β -愈创木酚分别为 -9.664 和 -8.499 kcal/mol。Lead1 和 CBD 的稳定性通过 Desmond 工具的分子动力学模拟研究进行了评估。在所有研究的参数中，如 RMSD、RMSF、SSE、Rg、SASA 等，Lead1 显示出比 CBD 更好的稳定性。在 MM-GBSA 自由能计算中，CB2-CBD 复合物和 CB2-Lead1 的 ΔG 结合能分别为 -103.13 ± 11.19 和 -107.94 ± 5.42 kcal/mol。研究中提到的六种先导分子在治疗和/或管理慢性疾病方面与 CBD 激动活性相比显示出潜力，并可探索作为早期治愈的替代方案，但尚未进行实验探索。

19.青羊参苷 M1 通过激活 CB1R 缓解癫痫的治疗潜力

Therapeutic potential of CB1R activation by Qingyangshen glycoside M1 for seizure relief

J Ethnopharmacol. 2024 Jun 12;327:117982.

DOI: 10.1016/j.jep.2024.117982

Mu X, Ma ZB, Chen H, Liang R, Li Z, Guo XX, Xu TR, Xiang C.

民族药理学意义：被普遍称为“青羊参”（QYS）的 *Cynanchum otophyllum* C.K.Schneid.Pl.Wilson，是云南传统民间药物，以其在神经和精神障碍中的效果而闻名。从 QYS 分离出的苷在缓解癫痫方面显示出了潜力，但其作用机制和特定分子靶标仍待阐明。

研究目的：本研究旨在评估青羊参苷 M1（M1），一种来自 QYS 的 C21 类固醇苷，对坎特拉唑（PTZ）诱导的斑马鱼（*Danio rerio*）惊厥和谷氨酸（Glu）诱导的 PC12 细胞损伤具有抗惊厥效应和神经保护作用，并重点鉴定其潜在的分子靶标。

材料和方法：为了评估 M1 的抗惊厥活性，经过 7 天后受精（7-dpf）的动物先进行预处理（通过浸泡）然后暴露在坎特拉唑（10 mM）溶液中。此外，使用谷氨酸诱导的 PC12 细胞损伤来调查神经保护和抗凋亡能力。细胞先用不同浓度的 M1（0-10 μ M）预处理 12 小时，然后与谷氨酸（15 mM）共处理额外的 24 小时。使用 CCK-8、安纳姬 V/PI 和西方印迹法检测细胞存活率、凋亡率和与凋亡相关的蛋白（p-PI3K, PI3K, Akt, p-Akt, CREB, p-CREB, BDNF, Bax 和 Bcl-2）。利用 ERK 磷酸化、分子对接和药物亲和响应靶标稳定性（DARTS）技术来模拟 M1 与候选的大麻素受体类型 1（CB1R）之间的预期相互作用。最后，通过在斑马鱼和细胞中共同给药 CB1R 拮抗剂 Rimonabant（Rim）来验证 M1 的效力需要 CB1R。

结果：在 400 μ M 的浓度下，M1 显著逆转了坎特拉唑诱导的斑马鱼类似惊厥行为，如通过显著降低运动活动所证明的。在谷氨酸诱导的细胞毒性背景下，M1（10 μ M）明显提高了细胞存活率并通过调节 Bax/Bcl-2 比例和激活 PI3K/Akt/CREB/BDNF 信号轴抑制了凋亡。这些效应是通过 CB1R 激活促进的。相反，Rim 减弱了 M1 作为大麻素激动剂的有益活性。

结论：这些结果表明 M1 作为一个潜在的 CB1R 激活剂，在坎特拉唑诱导的斑马鱼模型中显示出抗惊厥效应，在谷氨酸诱导的 PC12 细胞损伤模型中通过 PI3K/Akt/CREB/BDNF 信号轴显示出神经保护属性。值得注意的是，观察到的癫痫缓解被 CB1R 化学拮抗剂减轻。

20.无论是否含有大麻二酚，大麻的急性效应对于大麻相关提示的注意力偏见：一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉研究

The acute effects of cannabis, with and without cannabidiol, on attentional bias to cannabis related cues: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study

Psychopharmacology (Berl). 2024 Jun;241(6):1125-1134.

DOI: 10.1007/s00213-024-06543-7

Hall D, Lawn W, Ofori S, Trinci K, Borissova A, Mokrysz C, Petrilli K, Bloomfield MAP, Wall MB, Freeman TP, Curran HV.

动机：假设对药物相关刺激的注意偏见有助于成瘾。然而， Δ^9 -四氢大麻酚（THC）对大麻提示的注意偏见的急性效果、成人和青少年的不同反应，以及大麻二酚（CBD）的调节作用尚未明了。

目标：我们的研究调查了（1）吸入式大麻对成人和青少年对大麻相关图片的注意偏见的急性效果；（2）年龄和 CBD 的调节影响。

方法：我们进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉研究，其中包括三种按体重调整的吸入式大麻制备：‘THC’（75 公斤的人 8 毫克 THC）、‘THC + CBD’（75 公斤的人 8 毫克 THC 和 24 毫克 CBD）以及 PLA（配对安慰剂）。在 3 个不同的日子里向 48 名参与者（每周使用大麻 0.5-3 天）administered 吸入大麻，其中包括 24 名青少年（12 名女性，年龄 16-17 岁）和 24 名成人（12 名女性，年龄 26-29 岁）。参与者完成了一个带有大麻提示的视觉探测任务。我们的主要结果是对大麻刺激的注意偏见，使用大麻探针与中性探针的差异反应时间在 200 毫秒的试验中进行测量。

结果：与假设相反，在安慰剂情况下，注意力被引导离开大麻提示，并且药物有主要效果 ($F(2,92) = 3.865$, $p = 0.024$, $\eta^2p = 0.077$)，表明 THC 的给药消除了这种偏见。CBD 与药物的年龄交互作用均无显著影响。

结论：急性 THC 中毒消除了对大麻提示的注意偏见。没有证据表明青少年与成人的反应存在差异，也没有证据表明中等剂量的吸入式 CBD 改变了大麻对注意偏见的的影响。

21.在标准加入法后通过 UHPLC-HRMS 分析自制大麻食品

Analysis of homemade cannabis edibles by UHPLC-HRMS after standard addition method.

J Anal Toxicol. 2024 Jun 11;48(5):372-379.

DOI: 10.1093/jat/bkae014

Thiebot P, Magny R, Langrand J, Dufayet L, Houze P, Labat L.

摘要：随着全球大麻合法化的不断进展，大麻食品市场正迅速增长，确定它们中 Δ^9 -四氢大麻酚（ Δ^9 -THC）——一种受管控的精神活性物质的浓度仍然是毒理学实验室面临的挑战，这些实验室必须证明产品是否具有合法状态。大麻素是一个由结构相似且亲脂性的分子组成的大家族，这要求专门的前处理方法，以及有效的色谱分离，以区分由其精神活性特性和法律地位区分的大麻素同分异构体。在这里，我们介绍了两个独立的大麻食品案例，对于这些案例，我们分析了自制的大麻巧克力蛋糕及用于烹饪的树脂和草本材料。定量分析采用了新开发的标准加入法，以避免基质效应和基质依赖的标定。采用 QuEChERS 方法提取，随后通过超高

效液相色谱耦合到高分辨率质谱 (UHPLC-HRMS) 进行靶向和非靶向分析, 允许识别出几种植物性大麻素, 主要包括 Δ^9 -四氢大麻酚 (Δ^9 -THC), 大麻二酚 (CBD) 及其酸前体 Δ^9 -THC 酸 (THCA) 和 CBD 酸 (CBDA)。在两种可食用产品中均以显著的浓度 (mg/g) 鉴定出 Δ^9 -THC, 即使其中一个是用 CBD 草本制备的。这项工作强调了分析自制大麻食品以及用于其制备的树脂和草本材料的必要性, 并且提出了一种可靠的分析方法供毒理学实验室使用。

22.植物性大麻素与牙龈炎症: 临床前研究和关于大麻二酚的安慰剂对照双盲随机临床试验

Phytocannabinoids and gingival inflammation: Preclinical findings and a placebo-controlled double-blind randomized clinical trial with cannabidiol

J Periodontal Res. 2024 Jun;59(3):468-479.

DOI: 10.1111/jre.13234

Jirasek P, Jusku A, Frankova J, Urbankova M, Diabelko D, Ruzicka F, Papouskova B, Chytilova K, Vrba J, Havlasek J, Langova K, Storch J, Voborna I, Simanek V, Vacek J.

目的: 本研究旨在: (1) 评估大麻二酚 (CBD) 对人类牙龈成纤维细胞 (HGFs) 的抗炎作用; (2) 临床监测 CBD 对牙周炎患者的影响。

背景: 使用植物性大麻素是治疗广泛流行的牙周病的新方法。

材料和方法: 通过西方印迹法分析大麻素受体, 并使用酶联免疫吸附试验检测白细胞介素的产生。通过监测血红素氧合酶-1 的 mRNA 水平研究 Nrf2 途径的激活。通过标准微量稀释法和 16S rRNA 筛选确定抗菌效果。在临床部分, 进行了一个安慰剂对照双盲随机研究 (56 天), 三组 (n = 90), 使用不含 CBD 的牙膏 (A 组) 和含有 1% (w/w) CBD 的牙膏 (B 组) 以及对应的牙膏 (A 组 - 无 CBD, B 组 - 含 CBD) 供家庭使用以维持口腔健康。C 组使用含有 1% 戊二胺的牙膏作为活性对照, 并使用不含 CBD 的牙膏。

结果: 确认人类牙龈成纤维细胞表达大麻素受体 CB2。脂多糖诱导的细胞显示出促炎性 IL-6 和 IL-8 的增加产生, 而在 CBD 暴露后这些水平则有所下降。CBD 还显示出针对卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*) 的抗菌活性, 最小抑菌浓度为 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Nrf2 途径的激活也得到了证明。在临床部分, 经过 56 天, 相比于安慰剂 A 组, 在 CBD B 组观察到统计学上显著的牙龈、牙龈出血和改良型牙龈指数改进。

结论: 大麻二酚减少了炎症和选择性牙周致病菌的生长。临床试验证实了使用 CBD 后有统计学意义上的改善。在研究期间, 患者未报告 CBD 的不良效果, 临床检查中也未观察到不良反应。这些结果为在牙科中更广泛应用非精神性大麻素提供了有希望的基础。

23. 通过纳米乳剂增强大麻二酚的粘膜传递: 体外和体内研究

Enhancing transmucosal delivery of CBD through nanoemulsion: in vitro and in vivo studies

Drug Deliv Transl Res. 2024 Jun;14(6):1648-1659.

DOI: 10.1007/s13346-023-01481-x. Epub 2023 Dec 8.

Provenzano R, De Caro C, Vitiello A, Izzo L, Ritieni A, Ungaro F, Quaglia F, Russo E, Miro A, d'Angelo I.

大麻二酚(CBD)作为一种补充和替代药物,因其具有良好的治疗特性而受到广泛关注。然而,由于CBD在水中的溶解度差,口服给药面临障碍,导致其被血液吸收有限,生物利用度低且多变。因此,开发能够提高CBD生物利用度、方便给药和促进患者依从性的创新给药方法至关重要。我们提出了一种基于表面活性剂(Tween 80 和 Labrasol)和中链甘油三酯(MCT)混合而成的自组装纳米乳(NE)的口腔给药新方法。NE制剂具有适合口腔给药的特性,包括合适的大小、CBD含量和表面特性,并且与CBD-MCT溶液相比,它具有更好的给药剂量控制、更快的口腔介质溶解和更高的稳定性。CBD-NE在5小时内有效释放其活性负荷,即使在模拟口腔液体中稀释也保持稳定,并且可以很容易地通过市售喷雾给药,提供具有优化性能的一致和可重复剂量的NE。体外渗透研究表明,与CBD-MCT相比,CBD-NE促进了口腔粘膜快速和一致的渗透,导致受体室中的浓度更高。此外,小鼠体内研究表明,单次口腔给药CBD-NE比MCT中的CBD溶液起效更快,同时随着时间的推移保持相同的血浆水平,并且与通常通过口服给药相比,通常会导致更高的血浆浓度。总之,我们的CBD-NE代表了一种有希望的口腔CBD给药替代配方策略,克服了与传统配方相关的挑战,如可变的生物利用度和给药剂量的低控制。

24. 大麻二酚油的前瞻性肯定疗法可减轻多柔比星引起的肾功能异常、炎症和肾组织变化

Prospective affirmative therapeutics of cannabidiol oil mitigates doxorubicin-induced abnormalities in kidney function, inflammation, and renal tissue changes

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024 Jun;397(6):3897-3906.

DOI: 10.1007/s00210-023-02836-4.

Soliman NA, Dahmy SIE, Shalaby AA, Mohammed KA.

肾病是指肾功能下降。使用天然材料作为天然化合物是治疗多种疾病的一种很有前景的方法。该调查是为了调查大麻二酚(CBD)对肾综合征的保护潜力。设计5组,每组50只雄性Sprague-Dawley大鼠,体重150±25g;1组口服蒸馏水,2组腹腔注射阿霉素(18mg/kg bwt)。第三组收到CBD(毫克/公斤bwt 26日)口头,而第四组收到1毫升的CBD(毫克/公斤bwt 26日)和组V收到曲美他嗪(10毫克/公斤bwt),除了一个腹腔内剂量的阿霉素(18毫克/公斤bwt)的第11天两组(IV, V)的管理。CBD(毫克/公斤bwt 26日)导致氧化应激参数明显改善(SOD及谷胱甘肽)在大鼠显著降低酶活性(ALT和AST)、血清肌酐和尿素,IL-6,MDA,证实了CBD与显著降低IL6R DNA频率浓度相关的抗炎准确性与组织病理学结果一致。由于其抗炎和抗氧化能力,大麻二酚可能具有保护作用,CBD药物可能与控制肾脏问题有关。

25. 大麻二酚减轻脂多糖诱导的胰腺病理: 一个有前途的治疗策略

Cannabidiol Mitigates Lipopolysaccharide-Induced Pancreatic Pathology: A Promising Therapeutic Strategy

Cannabis Cannabinoid Res. 2024 Jun;9(3):809-818.

DOI: 10.1089/can.2023.0153. Epub 2023 Oct 30.

Topsakal S, Ozmen O, Karakuyu NF, Bedir M, Sancer O.

背景: 脂多糖(LPS)是某些类型细菌的组成部分, 可以在体内诱导炎症反应, 包括胰腺。大麻二酚(CBD)是大麻中发现的一种非精神活性化合物, 已被证明具有抗炎作用, 并可能为炎症和损伤等疾病提供潜在的治疗益处。本研究的目的是探讨 CBD 对实验性 LPS 诱导的大鼠胰腺病理的潜在预防作用。

材料与方法: 将 32 只大鼠随机分为 4 组:对照组、LPS (5 mg/kg, 腹腔注射)组、LPS+CBD 组、CBD (5 mg/kg, 腹腔注射)组。给药 6 小时后, 对大鼠实施安乐死, 取血液和胰腺组织标本进行生化、聚合酶链反应(PCR)、组织病理学和免疫组织化学检查。

结果: LPS 能降低小鼠血清葡萄糖水平, 提高脂肪酶水平。在组织病理学检查中, 它还引起严重充血, 内分泌细胞空泡增加, 水肿和轻微的炎症细胞浸润。免疫组化分析时胰岛素和胰淀素表达降低。PCR 分析显示, LPS 组沉默信息调节因子 2 同源物 1 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 表达降低, 肿瘤蛋白 p53 表达升高。CBD 改善了生化、PCR、组织病理学和免疫组织化学结果。

结论: 目前的研究结果表明, LPS 损害内分泌和外分泌胰腺。然而, CBD 在 LPS 诱导的大鼠胰腺炎模型中表现出明显的改善作用。

26. 大麻素对果蝇行为、寿命和成年神经系统创伤性损伤反应的影响

The Influence of Cannabinoids on Drosophila Behaviors, Longevity, and Traumatic Injury Responses of the Adult Nervous System

Cannabis Cannabinoid Res. 2024 Jun;9(3):e886-e896.

DOI: 10.1089/can.2022.0285. Epub 2023 May 9.

Candib A, Lee N, Sam N, Cho E, Rojas J, Hastings R, DeAlva K, Khon D, Gonzalez A, Molina B, Torabzadeh G, Vu J, Hasenstab K, Sant K, Phillips JA, Finley K.

简介: 大麻产品的合法化增加了他们在美国的使用。在约 500 种活性化合物中, 以大麻二酚(CBD)为基础的产品尤其如此, 这些产品被用于治疗一系列疾病。关于大麻素的安全性、治疗潜力和分子机制的研究正在进行中。果蝇被广泛用于模拟影响神经老化、应激反应和寿命的一系列因素。

材料与方法: 采用不同剂量的 Δ^9 四氢大麻酚(THC)和 CBD 处理野生型黑腹果蝇成年队列(w1118/+), 并通过建立神经老化和创伤模型检测其神经保护特性。每种化合物的治疗潜力通过昼夜节律和运动行为分析以及寿命概况

进行评估。利用神经 cdna 的实时定量聚合酶链式反应分析，通过测量下游靶点的表达水平来评估 NF-KB 通路激活的变化。

结果: 暴露于不同 CBD 或 THC 剂量的果蝇对睡眠和基于昼夜节律的行为或运动能力的年龄依赖性下降的影响最小。2 周的 CBD (3 μ M) 治疗可显著延长寿命。在应激条件下，使用果蝇轻度创伤性脑损伤(mTBI)模型(10 \times)对暴露于不同 CBD 和 THC 剂量的果蝇进行了检查。两种化合物的预处理都没有改变关键炎症标志物(NF-KB 靶标)的基线表达，但在 mTBI 暴露后的关键 4 小时时间点确实降低了神经 mRNA 谱。mTBI 后 1 周和 2 周，运动反应也显著改善。暴露于 mTBI(10 倍)后，CBD (3 μ M) 处理的果蝇 48 小时死亡率有所改善，其他 CBD 剂量的全球平均寿命也有所改善。虽然不显著，但四氢大麻酚(0.1 μ M)处理的果蝇在 mTBI(10 倍)暴露后对急性死亡率和寿命表现出净积极影响。

结论: 本研究表明，CBD 和四氢大麻酚剂量最多对基础神经功能有适度的影响，同时表明 CBD 治疗对暴露于创伤性损伤后的苍蝇具有显著的神经保护特性。

布瓦西坦

1. 辅助布伐西坦治疗亚洲成年未控制局发性癫痫患者的疗效、安全性和耐受性:一项 III 期随机、双盲、安慰剂对照试验

Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam in adult Asian patients with uncontrolled focal-onset seizures: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Epilepsia Open. 2024 Jun;9(3):1007-1020.

DOI: 10.1002/epi4.12929. Epub 2024 Apr 4.

Inoue Y, Tiamkao S, Zhou D, Cabral-Lim L, Lim KS, Lim SH, Tsai JJ, Moseley B, Wang L, Sun W, Hayakawa Y, Sasamoto H, Sano T, McClung C, Bass A.

目的: 评价布伐西坦(BRV)辅助治疗亚洲局灶性癫痫(FOS)成年患者的疗效、安全性和耐受性。

方法: III 期随机、双盲、安慰剂对照研究(EP0083; NCT03083665)评估有/无继发性广泛性(局灶性到双侧强直-阵挛性发作)的 FOS 患者($\geq 16-80$ 岁)的 BRV 50 mg/天和 200 mg/天, 尽管目前同时使用 1 或 2 种抗癫痫药物治疗。在 8 周的基线后, 患者以 1:1:1 的比例随机分配到安慰剂、BRV 50 mg/天或 BRV 200 mg/天, 并进入 12 周的治疗期。疗效结果:28 天 FOS 频率较安慰剂降低百分比(主要);FOS 频率应答率为 50%;FOS 频率较基线减少的中位数百分比;治疗期间癫痫发作自由(继发性)。主要安全性终点:治疗中出现的不良事件(teae)的发生率;导致停药的茶e;严重的流泪。

结果: 在本研究中, 448/449 例随机患者(平均年龄 34.5 岁;53.8%女性)接受 ≥ 1 剂研究药物(安慰剂/BRV 50 mg/BRV 200 mg/天;n = 149/151/148)。与安慰剂组相比, BRV 50 mg/天和 200 mg/天组的 28 天调整 FOS 频率分别降低了 24.5% ($p = 0.0005$)和 33.4% ($p < 0.0001$), 安慰剂组、BRV 50 mg/天和 BRV 200 mg/天组的 50%应答率分别为 19.0%、41.1%和 49.3%(与安慰剂组相比, BRV 组和 BRV 组的 $p < 0.0001$)。安慰剂组/BRV 50 mg/BRV 200 mg/天组 FOS 发生率较基线降低的中位数百分比分别为 21.3%/38.9%/46.7%。总体而言, 在安慰剂组、BRV 50 mg/天组和 BRV 200 mg/天组的治疗期间, 分别有 0、7(4.6%)和 10(6.8%)例患者被归类为无癫痫发作(BRV 50 mg/200 mg/天组与安慰剂组分别为 $p = 0.0146/p = 0.0017$)。安慰剂组患者(58.4%)和 BRV 组患者(58.5%)的 TEAE 发生率相似;BRV 50 mg/d 和 200 mg/d 组的 TEAE 发生率分别为 57.0%和 60.1%。总体而言, 0.7%的安慰剂组患者和 2.0%的 BRV 组患者报告了严重的 teae (BRV 50 mg/天和 BRV 200 mg/天的发生率分别为 1.3%和 2.7%), 20.1%的安慰剂组患者和 33.1%的 BRV 组患者报告了与药物相关的 teae (BRV 50 mg/天和 BRV 200 mg/天的发生率分别为 26.5%和 39.9%)。4.7%的安慰剂组患者和 3.0%的 BRV 组患者因 teae 而停药(BRV 50 mg/天和 BRV 200 mg/天的停药发生率分别为 2.6%和 3.4%)。

意义: 辅助性 BRV 对亚洲成年 FOS 患者有效且耐受性良好。在非亚洲人群中的有效性和安全性与 BRV 研究结果一致。

简明扼要: 布伐西坦用于治疗癫痫患者的局部或局灶性发作。大多数布瓦西坦片剂的研究都涉及非亚洲人种。在这项研究中, 449 名患有癫痫症的亚洲成年人参与了研究。三分之一的人每天服用 50 毫克布瓦西坦, 三分之一服用 200 毫克布瓦西坦, 三分之一服用安慰剂, 持续 12 周。服用布伐西坦的患者比服用安慰剂的患者平均癫痫发作次数少。大多数副作用是轻微的, 副作用的数量和类型与预期的药物一致。

2. 利用药代动力学建模方法研究布瓦西坦的临床药代动力学

Investigating clinical pharmacokinetics of brivaracetam by using a pharmacokinetic modeling approach

Sci Rep. 2024 Jun 11;14(1):13357.

DOI: 10.1038/s41598-024-63903-1.

Qayyum A, Zamir A, Rasool MF, Imran I, Ahmad T, Alqahtani F.

技术的发展和计算机器的处理速度促进了先进药代动力学(PK)模型的评估, 使建模过程变得简单和快速。本模型旨在分析布伐西坦(BRV)在健康和患病人群中的 PK。我们进行了全面的文献综述, 将 BRV 血浆浓度数据及其输入参数纳入 PK-Sim 软件, 从而创建了两种人群的静脉注射(IV)和口服模型。然后使用视觉预测检查、平均观察/预测比(Robs/pre)和 PK 参数的平均折叠误差, 包括最大全身浓度(Cmax)、0 至 t 时刻曲线下面积(AUC0-∞)和药物清除率(CL), 对建立的基于生理的 BRV 药代动力学(PBPK)模型进行评估。BRV 的 PBPK 模型表明, 当对两倍误差范围进行评估时, PK 参数的平均 Robs/pre 比率仍在可接受的范围内。此外, 我们还进行了模型预测, 以评估在不同程度的肝硬化患者(从 A、B 和 C 等不同的 child-pugh (CP)评分)中, BRV 给药后 AUC0-∞是如何受到影响的。此外, 考虑到不同肾脏疾病阶段(轻度到重度)Cmax 和 CL 的变化, 建议调整剂量。

3. 布瓦西坦联合吡仑帕奈对戊四唑点燃小鼠电痉挛和行为异常的神经保护作用

Neuroprotective Effect of Brivaracetam and Perampanel Combination on Electrographic Seizures and Behavior Anomalies in Pentylenetetrazole-Kindled Mice

ACS Omega. 2024 Jun 3;9(24):26004-26019.

DOI: 10.1021/acsomega.4c00962. eCollection 2024 Jun 18.

Farooq T, Javaid S, Ashraf W, Rasool MF, Anjum SMM, Sabir A, Ahmad T, Alqarni SA, Alqahtani F, Imran I.

戊四唑(PTZ)诱导点燃是一种广泛使用的实验模型, 用于研究新的和现有的化学成分抗惊厥潜力, 目的是发现阻碍癫痫发作进展和相关神经系统共病的药物。在本研究中, 研究了布瓦西坦(BRV)(10 和 20 mg/kg)单独治疗以及与 0.25 mg/kg 吡仑帕奈(PRP)联合治疗对 PTZ 点燃模型小鼠癫痫发作进展和同时脑电图变化的影响。随后, 对小鼠进行了焦虑、认知和抑郁的实验分析, 之后对它们的大脑进行了氧化应激的生化评估。

结果表明, BRV 单独延缓了点燃过程, 但 BRV + PRP 联合显著($p < 0.0001$)保护小鼠免受更严重的癫痫发作, 并显示出抗点燃作用。PTZ 点燃的小鼠在行为测试中表现出焦虑、记忆障碍和抑郁, 而联合用药(剂量依赖方式)的小鼠在旷场试验、光/暗箱和高架加迷宫的中心区、照明区和暴露区时表现出的焦虑、记忆障碍和抑郁明显减少($p < 0.001$)。此外, 点燃小鼠表现出记忆障碍, BRV + PRP 显著($p < 0.001$)保护了 BRV + PRP, 在用于评估认知能力的各种测试中, 动物的自发改变、物体识别和步进潜伏期增加。PTZ 点燃小鼠的大脑丙二醛升高, 抗氧化酶降低, 而 BRV + PRP 联合处理可阻止点燃引起的氧化标志物升高。本研究结果表明, 低剂量 PRP 联合使用增强了 BRV 的抗癫痫特性, 因为两种药物同时使用时, 通过减少 PTZ 诱导的过度脑电活动和氧化应激, 阻碍了 BRV 的点燃过程。

4. 抗癫痫药物相关膀胱和尿道症状:基于 FAERS 数据库的药物警戒分析

Anti-seizure medications-associated bladder and urethral symptoms: a pharmacovigilance analysis based on the FAERS database

Expert Opin Drug Saf. 2024 Jun 16:1-10.

DOI: 10.1080/14740338.2024.2368820.

Li Y, Wu Z, Zhao Y, Shi L.

背景: 在临床实践中, 观察了膀胱和尿道症状(BUS), 特别是尿频和尿急, 在处方抗癫痫药物(ASM)拉考沙胺的患者中。然而, ASMs 和现实世界中的 BUS 事件之间的确切联系仍然难以捉摸。

研究设计和方法: 采用来自 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库的数据, 利用歧化分析方法, 包括报告优势比(ROR)和比例报告比(PRR), 对与 ASMs 相关的 BUS 事件进行分析。此外, 还进行了联合给药、ASMs 相关 BUS 事件的发病时间和严重程度评估。

结果: 几种 ASMs 与 BUS 信号有统计学意义的关联, 尤其是埃佐加滨、丙戊酸/丙戊酸钠和氯氮卓酸($p < 0.05$)。与 ASMs 相关的 BUS 事件主要发生在第一周内, 并持续超过 180 天。与丙戊酸/丙戊酸钠相比, 地西洋、加巴喷丁和布瓦西坦在严重 BUS 事件中表现出明显的风险特征($p < 0.05$)。本研究构建的模式图显示出稳健的预测性能。

结论: 本研究为 ASM 和 BUS 事件之间的关系提供了有价值的见解, 但仍有一些局限性值得考虑。尽管如此, 这些发现强调了警惕和主动管理 ASMs 相关 BUS 事件的重要性。

森巴考特

1. 添加抗癫痫药物治疗局灶性癫痫的有效性和安全性:一项网状荟萃分析

Efficacy and safety of add-on antiseizure medications for focal epilepsy: A network meta-analysis

Epilepsia Open. 2024 Jun 18.

DOI: 10.1002/epi4.12997.

Zhang H, Ou Z, Zhang E, Liu W, Hao N, Chen Y, Liu Y, Ye H, Zhou D, Wu X.

目的: 目前已有多种抗癫痫药物(ASMs)被批准用于局灶性癫痫的治疗。然而, 目前缺乏直接比较 ASMs 的证据。我们使用网络荟萃分析对所有已批准的添加性 ASMs 治疗局灶性癫痫的疗效和安全性进行了比较。

方法: 使用预先定义的检索词从 PubMed、Embase、Cochrane 和 clinicaltrials .gov 数据库中检索到从建库至 2023 年 3 月的大量文献数据。本研究遵循 PRISMA 报告指南(CRD42023403450)。评估的疗效结局为应答率 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和 100%。评估患者保留率和安全性结局, 如总体治疗不良事件(TEAEs)和个别 TEAEs。使用"Gemtc" 4.0.4 软件包进行贝叶斯分析。结局报告为相对危险度(RRs)和 95%可信区间(CI)。

结果: 检索到 5807 篇文献, 最终纳入 75 篇文献进行分析。所有 ASM 患者 $\geq 50\%$ 应答率均显著高于安慰剂组。唑尼沙胺组癫痫发作频率降低 $\geq 75\%$ (2.23;95% CI: 1.00 ~ 5.70)和 100%鲁非胺(2.03;95% CI: 0.54 ~ 11.00), 其他干预措施 $\geq 75\%$ 和 100%应答率均显著高于安慰剂。在治疗中, 森巴考特组的 100%应答率显著高于艾斯利卡西平组(10.71;95% CI: 1.56 ~ 323.9)和唑尼沙胺(10.63;95% ci: 1.37-261.2)。与安慰剂相比, 所有 ASM 的患者保留率均较低, 其中奥卡西平的差异最不显著(0.77;95% ci: 0.7-0.84)。左乙拉西坦的发生率较低(1.0;95%置信区间:0.94—1.1;SUCRA: 0.885067)的总体 TEAE。

意义: 所有已批准的 ASM 作为局灶性癫痫的附加治疗均有效。在纳入的 ASM 中, cenobamate 最有可能使患者无癫痫发作。

简明总结: 这篇文章比较了目前可供神经内科医生使用的抗癫痫药物治疗癫痫患者的有效性和安全性。已经开发出的几代新一代的抗癫痫药物可能与旧的药物同样有效或更好。共纳入 75 项研究。相比之下, 除唑尼沙胺(Zonisamide)和芦非那胺(Rufinamide)在应答率 $\geq 75\%$ 和 100%类别的患者外, 所有药物均较对照组提高 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 和 100%的应答率。药物组患者接受治疗的保留率低于安慰剂组。所有药物均可耐受, 其中左乙拉西坦的耐受性最好。森巴考特更有可能完全帮助减少癫痫发作。

2. 森巴考特治疗启动期间的治疗策略: 德尔菲专家组建议

Therapeutic strategies during cenobamate treatment initiation: Delphi panel recommendations

Ther Adv Neurol Disord. 2024 Jun 14;17:17562864241256733.

DOI: 10.1177/17562864241256733.

Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Klein P, Peltola J, Schmitz B, Thomas RH, Villanueva V.

癫痫治疗的目标是无发作，通常使用抗癫痫药物(ASM)。如果患者在两项适当选择的足够剂量的 ASM 试验中仍未能获得癫痫控制，则被归类为耐药性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE)。不良事件(AEs)通常发生在 DRE 患者中，因为它们通常使用至少 2 种 ASM，增加了药物相互作用的可能性。早期出现的不良反应可能会影响依从性，降低生活质量，并延迟达到最佳治疗剂量。森巴考特是一种口服 ASM，具有较长的半衰期，在临床试验中显示出较高的疗效。我们召集了一个国际德尔菲专家小组，该小组由具有森巴考特和其他 ASM 临床应用经验的癫痫专家组成，考虑到已知的药代动力学和药效学相互作用，制定了在森巴考特滴定期间和之后管理患者的最佳实践共识，以使患者达到最合适的剂量，同时限制耐受性问题。改良德尔菲法包括 1 份开放式问卷和 1 次虚拟面对面会议。参与者同意，森巴考特可用于大多数局灶性癫痫发作患者。患者应在医疗专业人员指导下开始森巴考特治疗，并应在 100 mg 剂量时评估其治疗反应。智力障碍患者可能需要额外的支持来度过滴定期。当 ASM 方案包含大于或等于 2 种钠通道阻滞剂(SCBs)时，建议主动减量或停用 SCBs。在适用的情况下，维持氯巴安定的剂量在 5 ~ 10 mg 可能有益。服用口服避孕药、新型口服抗凝剂或 HIV 抗逆转录病毒药物的患者应监测潜在的相互作用。由于指导治疗决策的临床证据有限，因此除了《产品特性总结》(Summary of Product Characteristics)提出的具体建议之外，未制定关于非 ASM 药物剂量调整的指南。

3. 服用 400 毫克/天的奥巴马酸会导致严重的记忆力下降，执行功能不受影响，导致学业成绩一落千丈

Severe memory decline along with unaffected executive functions under 400 mg/day of cenobamate leading to a collapse in school performance

Neurocase. 2024 Jun 13:1-6.

DOI: 10.1080/13554794.2024.2366472.

Witt JA, Moskau-Hartmann S, Olaciregui Dague K, Surges R, Helmstaedter C.

森巴考特 (CNB)是治疗局灶性癫痫的新型抗癫痫药物之一。CNB 的认知特点尚不清楚。本文报告一位 18 岁男性高中生因癫痫接受 CNB 辅助治疗的病例。在 400 mg/d CNB 联合拉莫三嗪治疗下，患者的情景记忆功能明显下降，而执行功能未见明显变化。新生记忆缺陷已经导致了学业成绩的下滑，他意外地没有获得大学入学的一般资格。考虑到 CNB 对癫痫发作有控制作用，将 CNB 剂量减至 200 mg/d，并给予丙戊酸钠。这导致了客观记忆性能的完全恢复。据我们所知，这是第一个关于 CNB 下情景记忆表现的剂量依赖性、选择性和严重下降的报告，可能会阻碍学业成就。该研究结果要求对 CNB 进行认知监测，CNB 除处理执行功能外，还应处理情景记忆。对 CNB 治疗中情景记忆的系统研究将有助于了解这种明显可逆的不良反应的范围。

吡仑帕奈

1. 吡仑帕奈在癫痫患儿中的群体药代动力学和剂量优化:一项真实世界研究

Population pharmacokinetics and dosing optimization of perampanel in children with epilepsy: A real-world study

Epilepsia Open. 2024 Jun;65(6):1687-1697.

DOI: 10.1111/epi.17954. Epub 2024 Apr 4.

Li S, Yi J, Tuo Y, Nie G, Wang J, Wang Y, Sun D, Liu Z.

目的: 探讨吡仑帕奈(PER)在癫痫患儿中的药代动力学特征, 分析影响药代动力学变化的因素, 评估 PER 暴露与临床结局的关系, 为癫痫患儿个体化抗癫痫治疗提供循证依据。

方法: 这项前瞻性研究从 194 例 18 岁以下的患者中获得 PER 血浆浓度和代谢酶的遗传信息。采用非线性混合效应模型分析口服给药后患儿 PER 的处置动力学特征。通过评估 PER 治疗的有效性和安全性, 分析药物暴露与临床反应的关系, 确定 PER 血药浓度的有效范围。然后进行蒙特卡罗模拟以评估和优化当前的剂量方案。

结果: PER 的药代动力学特征符合一级吸收-消除的一室模型。体重、总胆红素水平和同时使用奥卡西平对 PER 药代动力学有显著影响。模型估计的表观清除率和分布容积分别为 0.016 ± 0.009 L/h/kg 和 1.47 ± 0.78 L/kg。根据血药浓度预测有效范围为 215 ~ 862 $\mu\text{g/L}$ 。通过模拟分析提出了根据基本协变量分层的给药情景。

意义: 在这项研究中, 我们通过对真实世界数据的分析, 捕捉了 PER 在儿童癫痫患者中的药代动力学/药效学特征, 并采用药效学方法支持 PER 在这一特定人群中的个体化给药策略。

2. 吡仑帕奈治疗卒中后癫痫:来自吡仑帕奈作为唯一伴发抗癫痫药物(PEROC)研究的临床实践数据

Perampanel in post-stroke epilepsy: Clinical practice data from the PERampanel as Only Concomitant antiseizure medication (PEROC) study

J Neurol Sci. 2024 Jun 21;462:123106.

DOI: 10.1016/j.jns.2024.123106.

Pascarella A, Manzo L, Gasparini S, Marsico O, Abelardo D, Torino C, Cianci V, Iudice A, Bisulli F, Bonanni P, Caggia E, D'Aniello A, Di Bonaventura C, DiFrancesco JC, Domina E, Dono F, Gambardella A, Fortunato F, Marini C, Marrelli A, Matricardi S, Morano A, Paladin F, Renna R, Piccioli M, Striano P, Ascoli M, La Neve A, Le Piane E, Orsini A, Di Gennaro G, Aguglia U, Ferlazzo E; PEROC Study Group.

研究背景: 脑卒中后癫痫(PSE)是获得性癫痫最常见的病因之一。然而, 关于抗癫痫药物(ASMs)在 PSE 中的临床应用证据有限。本研究旨在评估在真实世界环境中, 培仑帕奈(PER)作为单纯附加治疗用于 PSE 患者 12 个月的有效性和耐受性。

方法: 我们进行了一项亚组分析, 该亚组分析纳入了先前一项回顾性、纵向、多中心的成人观察性研究。在 3、6、12 个月时收集患者的停药情况、癫痫发作频率和不良事件。我们还对早期(之前 ASM \leq 1 个)或晚期 PER 附加项进行了子分析。

结果: 我们的分析包括 56 例 PSE 患者, 其特征是不同的初始治疗模式和相对于疾病发病的时间框架。我们发现了显著的保留率(3 个月、6 个月和 12 个月时的保留率分别为 92.8%、83.7%和 69%), 放弃治疗的主要原因是耐受性差。PER 引入 1 年后, 癫痫发作频率明显减少, 有效(减少 \geq 50%)率为 83.9%, 无发作为 51.6%。25 例(46.3%)患者发生不良事件, 主要为头晕、烦躁、行为异常。早期添加组(30 例, 53.6%)与晚期添加组差异无统计学意义($p > 0.05$), 早期添加组 6 个月反应率高于晚期添加组。

结论: 在真实世界环境中, 辅助 PER 治疗 PSE 是有效且耐受性良好的。吡仑帕奈作为早期和晚期附加治疗均显示出良好的疗效和安全性, 使其成为这一独特患者人群的一个令人信服的选择。

3.在癫痫患者中, 血清吡仑帕奈水平不受血液透析影响

Serum perampanel levels in patients with seizures are not affected by hemodialysis.

Epilepsia Open.2024 Jun 24.

DOI:10.1002/epi4.12996.

Nakazawa Y, Shiraishi W, Matsuyoshi A, Inamori Y, Mitani K, Ando N, Shiomi K, Morita T, Koga N, Agawa Y, Miyata T, Ogura T, Hatano T.

吡仑帕奈属于一种新型抗癫痫药物 (ASMs)。目前临床上缺乏研究探讨血液透析对吡仑帕奈血清水平的影响。我们旨在评估血液透析过程中血清吡仑帕奈水平的变化。我们研究了 2020 年 4 月至 2023 年 3 月期间接受口服吡仑帕奈治疗的癫痫患者, 测量了透析前后的吡仑帕奈血清浓度。我们还分析了左乙拉西坦和拉考沙胺的血清浓度作为对比。共纳入了 14 名患者, 平均年龄为 76.1 ± 7.88 岁。吡仑帕奈剂量为 2.14 ± 1.27 毫克。吡仑帕奈、左乙拉西坦和拉考沙胺的血液透析清除率分别为 $0 \pm 13\%$ 、 $69 \pm 11\%$ 和 $59.6 \pm 8.2\%$ 。左乙拉西坦在透析后 CD 比值显著降低, 但吡仑帕奈未见显著变化。两名患者观察到了吡仑帕奈的不良但可接受的效果。已有研究显示多种抗癫痫药物在血液透析过程中血清浓度会降低。我们的研究表明, 在血液透析过程中, 吡仑帕奈血清浓度不会降低。由于不良反应低和血液透析过程中血清吡仑帕奈浓度的稳定性, 吡仑帕奈可能是癫痫患者进行血液透析时的理想选择作为抗癫痫药物。

简明摘要: 我们的研究探讨了血液透析对吡仑帕奈血清水平的影响, 这是一种用于癫痫治疗的新型药物。在 14 名患者中, 从 2020 年 4 月至 2023 年 3 月开始治疗, 吡仑帕奈血清水平在血液透析过程中未显著降低,

这与其他抗癫痫药物不同。这表明，吡仑帕奈对需要进行血液透析的癫痫患者可能是一个良好的选择，相比其他药物具有更少的副作用。

4. 吡仑帕奈作为附加治疗用于难治性癫痫持续状态和缺氧后脑病患者：一项真实世界单中心回顾性队列研究

Perampanel as an Add-On Therapy in Patients with Refractory Status Epilepticus and Postanoxic Encephalopathy: A Real-Life Single-Center Retrospective Cohort Study.

Neurocrit Care.2024 Jun 13.

DOI: 10.1007/s12028-024-02019-w.

Cutillo G, Bonacchi R, Vabanesi M, Cecchetti G, Bellini A, Filippi M, Fanelli GF.

背景：吡仑帕奈在难治性癫痫持续状态（RSE）和缺氧后脑病（PAE）中的疗效数据有限；目前在这些情况下的使用是非标签使用。

方法：我们进行了一项回顾性队列研究，纳入了连续入院的成年 RSE 患者，包括 PAE 患者，这些患者脑电图显示癫痫持续状态，并在我们中心接受治疗（2018 年 1 月至 2022 年 12 月），评估了临床和脑电图结果。

结果：共有 36 名患者纳入研究，其中 29 名为非缺氧性 RSE 患者，7 名为 PAE 患者。在非缺氧性 RSE 亚组中，45% 的研究参与者（29 名中的 13 名；95% 置信区间 [CI] 27-63%）为反应者，34%（29 名中的 10 名；95% CI 17-52%）为部分反应者，21%（29 名中的 6 名；95% CI 6-35%）为非反应者。在 PAE 亚组（n = 7）中，没有患者完全对吡仑帕奈作出反应；43%（7 名中的 3 名；95% CI 6-80%）为部分反应者，57%（7 名中的 4 名；95% CI 20-95%）为非反应者。反应者和非反应者的基线特征有重叠。在两个亚组中，反应者和非反应者的住院时间没有显著差异。在非缺氧性 RSE 亚组中，反应者的出院时修改 Rankin 量表的中位数评分为 3（四分位距 3-4），非反应者的中位数评分为 5（四分位距 5-6）。

结论：尽管受到回顾性设计和样本量小的限制，本研究表明，吡仑帕奈在非缺氧性 RSE 中的使用似乎在中等剂量下显示出有希望的结果，包括在出院时有向更好的功能结果的趋势，且没有显著的不良反应。然而，在 PAE 患者中，该药物表现出次优性能。吡仑帕奈在非缺氧性 RSE 中作为附加治疗显示出可观的疗效。然而，在 PAE 患者中，其疗效似乎较低。进一步的研究有必要确认这些观察结果。

5. 随机化前癫痫发作计数设计的时间充分评估了吡仑帕奈治疗原发性全身强直-阵挛性癫痫的安全性和耐受性

Time to prandomization seizure count design sufficiently assessed the safety and tolerability of perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures.

Epilepsia.2024 Jun 12.

DOI:10.1111/epi.18023.

Kerr WT, Ngo LY, Zhu L, Patten A, Cheng JY, Reddy AS, French JA.

目的：在随机临床试验中，将参与者静态分配到安慰剂或无效治疗组可能导致持续癫痫发作的风险。一项替代试验设计的时间超过随机化前每月癫痫发作次数(T-PSC)，重复了传统设计试验的疗效结论，缩短了安慰剂暴露时间和无效治疗。因此，我们评估了这种 T-PSC 设计是否也能复制试验对安全性和耐受性的结论。

方法：我们回顾性地应用了 T-PSC 设计来分析吡仑帕奈治疗原发性全身强直-阵挛性癫痫的盲法安慰剂对照试验中的治疗相关不良事件 (TEAEs) (NCT01393743)。安全性分析集包括 81 名和 82 名分别随机分配到吡仑帕奈和安慰剂组的参与者。我们评估了在 T-PSC 之前发生的 TEAEs、治疗相关 TEAEs、严重 TEAEs 以及特殊关注的 TEAEs 的发生率，相对于整个试验期间观察到的情况。

结果：在整个试验期间，吡仑帕奈组和安慰剂组分别有 67 名和 59 名参与者经历了 TEAEs，其中有 66 名 (99%) 和 54 名 (92%) 的参与者在 T-PSC 之前经历了 TEAEs。限于治疗相关 TEAEs，吡仑帕奈组和安慰剂组在 T-PSC 之前报告了分别有 55 名 (98%) 和 32 名 (86%) 的治疗相关 TEAEs。安慰剂组在 T-PSC 后的 TEAEs 较多，相比之下与吡仑帕奈组的 Fisher 精确概率比为 8.6， $p = 0.035$ ，导致了 TEAE 率差异的高估。严重 TEAEs 数量上显示有所减少 (13 例中有 3 例发生在 T-PSC 之后，其中一例在安慰剂组，两例在吡仑帕奈组)。

意义：几乎所有 TEAEs 都发生在 T-PSC 之前。在 T-PSC 之后，随机分配到安慰剂组的参与者治疗相关 TEAEs 发生率较吡仑帕奈组更高，这可能是由于 T-PSC 较短或安慰剂组的 TEAEs 发生时间延迟所致。

6. 使用吡仑帕奈口服悬浊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 Jul;156:109826.

DOI:10.1016/j.yebeh.2024.109826. Epub 2024 May 17.

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

引言：癫痫持续状态 (SE) 是一种医疗急症，与显著的残疾和死亡风险相关。SE 的治疗遵循逐步方法，对于难治性和超难治性 SE (RSE/SRSE)，理想的抗癫痫药物 (ASMs) 数据有限。吡仑帕奈 (PER)，一种 AMPA 受体拮抗剂，在动物模型中显示出前景，但在人类中的研究仍有限。本研究旨在评估 RSE 和 SRSE 患者中 PER 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 治疗的成年 RSE (1 例) 或 SRSE (16 例) 患者。收集了人口统计学和临床数据，包括脑电图图案、给予的 ASMs、PER 剂量以及 PER 血浆浓度。对于接受 24 mg

PER 负荷剂量的患者（全剂量组），采用以下治疗方案：首先连续 48 小时每天给予 24 mg，然后每天 16 mg。根据脑电图改善高到低的癫痫形态活动或从低到无癫痫形态活动来评估 PER 的反应。监测肝功能和肾功能评估安全性。

结果：观察到 58.82% 的反应率，全剂量组（81.82%）的反应率明显高于接受低于 24 mg PER 剂量的患者（低剂量组）（16.67%）（ p 值 = 0.004；OR 0.044，95% CI 0.003 至 0.621， p = 0.021）。没有其他临床因素显著影响治疗反应。大多数患者的肝酶水平升高（70.59%），但自发性减少。

讨论：我们的发现表明，连续 48 小时给予 24 mg PER 剂量可能比低于 24 mg 的剂量更有效地管理 RSE 和 SRSE，这可能与药代动力学因素有关。

结论：需要更加可靠的 RSE 和 SRSE 患者 PER 数据，包括标准化的给药程序和血浆水平监测。应进一步探索 PER 在 RSE 和 SRSE 患者中的潜在益处。

7. 吡仑帕奈治疗不同癫痫病因患者的临床实践中应用：来自 PERMIT 延伸研究的证据

Perampanel for Treatment of People with a Range of Epilepsy Aetiologies in Clinical Practice: Evidence from the PERMIT Extension Study.

Neurol Ther. 2024 Jun;13(3):825-855.

DOI:10.1007/s40120-024-00618-5. Epub 2024 Apr 28.

Strzelczyk A, Maschio M, Pensel MC, Coppola A, Takahashi S, Izumoto S, Trinkka E, Cappucci S, Sainz-Fuertes R, Villanueva V.

引言：评估抗癫痫药物治疗不同癫痫病因患者的有效性至关重要，以优化个体化治疗方法。来自 PERMIT 延伸研究的数据用于评估吡仑帕奈（PER）在临床实践中治疗不同癫痫病因患者的有效性、安全性和耐受性。

方法：对已知病因的 PERMIT 延伸数据进行后续分析。评估了 3 个月、6 个月和 12 个月后的持续情况。在最后一次访视时（末次观察带入），评估了药效。药效评估包括反应者率（癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ ）和无癫痫自由率（自前次访视以来无癫痫发作）。通过评估不良事件（AEs）及因 AEs 导致停药来评估安全性和耐受性。

结果：PERMIT 延伸研究纳入了 1945 名结构性病因患者，1012 名遗传性病因患者，93 名感染性病因患者和 26 名免疫性病因患者。12 个月时的保留率分别为 61.1%（结构性）、65.9%（遗传性）、56.8%（感染性）和 56.5%（免疫性）。在最后一次访视时，反应者率（总体癫痫发作）分别为 43.3%（结构性）、68.3%（遗传性）、37.0%（感染性）和 20.0%（免疫性），相应的癫痫自由率分别为 15.8%、46.5%、11.1% 和 5.0%。不良事件发生率分别为 58.0%（结构性）、46.5%（遗传性）、51.1%（感染性）和 65.0%（免疫性），在 12 个月内因 AEs 停药的比率分别为 18.9%、16.4%、18.5% 和 21.7%。各病因亚组报告的 AEs 类型一般保持一致，未出现特异性 AEs。

结论：尽管吡仑帕奈在临床实践中用于治疗不同癫痫病因患者时表现出有效性和良好的耐受性，但其在亚组之间的有效性和耐受性变异性表明，吡仑帕奈可能特别适用于特定癫痫病因的患者。

8. 拉考沙胺用于持续性局灶性癫痫

Subcutaneous lacosamide for continuous focal seizures

BMJ Support Palliat Care 2024 Jun 8:spcare-2024-004832.

DOI:10.1136/spcare-2024-004832.

Helen Crispin, Victoria Otway, Rhiannon Morris

持续性局灶性癫痫活动的管理在姑息医学中提出了独特的挑战。在病人意识清醒且希望保持清醒的情况下，我们需要在癫痫控制与抗癫痫药物镇静副作用之间取得平衡。本文介绍了一个病例，该病例中拉考沙胺作为多模式治疗方案的一部分用于持续性局灶性癫痫活动的患者。拉考沙胺是一种相对较新的抗癫痫药物，与某些抗发作药物不同，其药物相互作用少，相对不会产生镇静作用，并且其理化性质适合经皮途径给药。本病例报告补充了关于经皮途径给药拉考沙胺的极为有限的现有文献。我们得出结论，拉考沙胺可能为这一患者群体的个体化护理提供了一种有吸引力的选择，并且在肠道途径不可用时，也可能在神经病理性疼痛管理中发挥作用。

9. 拉考沙胺作为新生儿癫痫的辅助治疗的临床经验：一项单中心回顾性研究

Clinical Experience With Lacosamide as an Adjunct Treatment for Neonatal Seizures: A Retrospective Single-Center Study

Pediatr Neurol.2024 Jun 5:157:134-140.

DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2024.05.019.

Nitish Chourasia, Jacob Dohmeier, JuleLayne Curry, Samantha Parkhurst, Basangoud Mudigoudar, Marianna Rivas-Coppola, James Wheless

背景：拉考沙胺（LCM）是目前批准用于治疗儿童局灶性癫痫的第三代抗癫痫药物（ASM）。关于其在新生儿时期的疗效数据有限。我们描述了拉考沙胺作为新生儿癫痫辅助 ASM 治疗的经验。

方法：在 Le Bonheur 儿童医院进行了为期五年（2018 年至 2022 年）的回顾性病历复查，以识别接受拉考沙胺治疗的具有脑电图（EEG）证实癫痫的新生儿。收集了关于电临床癫痫特征、潜在病因、ASM、治疗反应及任何不良反应的数据。

结果：共纳入了 15 名接受拉考沙胺治疗的有 EEG 证实癫痫的新生儿。在他们的 ASM 方案中加入拉考沙胺后，有 10 名新生儿癫痫停止发作。未观察到新的与治疗相关的不良反应。

结论：拉考沙胺作为新生儿癫痫的辅助治疗是有效的。需要进行随机对照研究，以确定其在这一人群中的有效和适当的剂量。

10.新生儿癫痫安全性及拉考沙胺的脑电图反应的回顾性多中心队列研究

Retrospective Multicenter Cohort Study on Safety and Electroencephalographic Response to Lacosamide for Neonatal Seizures.

Pediatr Neurol. 2024 Jun;155:18-25.

DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2024.03.007. Epub 2024 Mar 13.

Kaur M, Utidjian L, Abend NS, Dickinson K, Roebing R, McDonald J, Maltenfort MG, Foskett N, Elmoufti S, Guerriero RM, Jain BG, Pajor NM, Rao S, Shellhaas RA, Slaughter L, Forrest CB.

背景：越来越多的证据支持拉考沙胺在较大儿童中的安全性和有效性。然而，对于新生儿的数据仍然很少。我们旨在确定拉考沙胺使用相关不良事件的发生率，并探讨新生儿对拉考沙胺的脑电图癫痫反应。

方法：使用来自七家儿科医院 2009 年 1 月至 2020 年 2 月的数据进行了一项回顾性队列研究。对于安全性结果，从指标日期起，对新生儿进行≤30 天的随访。根据脑电图报告对拉考酮的脑电图反应进行评估，评估期限为≤3 天。

结果：共有 47 名新生儿，98%在重症监护病房接受了第一剂拉考沙胺。在为期中位数 12 天的随访期间，有 19%的新生儿死亡，按病症分类的不良事件的每 1000 患者日的粗发生率（95%置信区间）为：血液或淋巴系统疾病和神经系统疾病 2.8（0.3, 10.2）；心脏疾病 10.5（4.2, 21.6）。在指标日期有脑电图数据的 34 名患者中，31 名患者观察到脑电图癫痫。在第 1 天和第 2 天，有 29%的新生儿癫痫有所改善。在第 3 天，50%的新生儿没有改善，另外 50%的改善情况未知。

结论：关于拉考沙胺在新生儿中的安全性，研究结果令人放心。尽管一些新生儿在接受拉考沙胺后癫痫减少，但由于缺乏比较组和依赖脑电图报告中的定性陈述，初步的疗效结果受到限制。

11.拉考沙胺在哺乳期间的使用：一例报告及文献综述

Lacosamide use during breastfeeding: A case report and a literature review.

Fundam Clin Pharmacol.2024 Jun;38(3):575-578.

DOI:10.1111/fcp.12971. Epub 2023 Dec 6.

Cercos M, Seqat I, Facile A, Vial T, Auffret M.

拉考沙胺是一种电压门控钠通道抑制剂，用于四岁以上的抗癫痫药物（ASM）。我们报告了一名因药物难治性癫痫接受拉考沙胺治疗的女性的案例，她在婴儿出生后哺乳超过 6 个月。婴儿的拉考沙胺血浆浓度在第 1 天为 2.4 mg/L，第 10 天低于 1 mg/L（参考值为 1-10 mg/L）。未报告婴儿有任何药物不良反应

(ADR)。文献中描述了 8 例母亲在接受拉考沙胺治疗期间哺乳的案例。这些数据表明，拉考沙胺似乎会显著地通过乳汁传递，其中两例相对婴儿剂量 (RID) 超过 20%，但另一例中 RID 较低 (1.8%)。然而，两名哺乳婴儿的血液检测显示拉考沙胺浓度较低。在 8 名哺乳婴儿中，未报告任何 ADR；然而，其中一名母亲同时接受左乙拉西坦治疗的婴儿在生命第 15 天出现喂养困难和嗜睡。鉴于哺乳对母亲和婴儿都有众所周知的好处，以及上述令人放心的数据，接受拉考沙胺单药治疗的健康足月婴儿的哺乳是可能的。然而，应告知家属关于拉考沙胺在哺乳期间安全性数据稀缺以及哺乳儿童的长期神经发育结果未知。建议对哺乳婴儿进行临床监测，包括注意嗜睡、适当体重增长或皮疹。此外，如果出现不明原因的不良反应，应测量婴儿的血清水平。

12. 塞诺巴马特 KORK 研究——一项前瞻性单中心观察研究，探讨塞诺巴马特作为难治性癫痫的辅助治疗药物，并与历史对照组（接受拉考沙胺、佩拉姆通或布利瓦拉西坦的辅助治疗）进行比较

The cenobamate KORK study-A prospective monocenter observational study investigating cenobamate as an adjunctive therapy in refractory epilepsy, with comparisons to historical cohorts treated with add-on lacosamide, perampanel, and brivaracetam.

Epilepsia Open.2024 Jun 11.

DOI:10.1002/epi4.12992.

Steinhoff BJ, Georgiou D, Intravooth T.

目的：在欧洲，塞诺巴马特已获批用于成人癫痫患者 (PWE)，特别是对局灶性癫痫 (FOS) 未能满意应对至少两种抗癫痫药物 (ASMs) 治疗的患者的辅助治疗。关键试验和真实世界的观察性研究已证明塞诺巴马特在治疗极难治性癫痫中具有较高的有效性。我们的目标是研究塞诺巴马特作为辅助治疗药物在前瞻性监测的成人癫痫患者中的疗效，并将其结果与以往接受拉考沙胺、佩拉姆通或布利瓦拉西坦辅助治疗的历史对照组进行比较。

方法：患者来自 CENKORK 研究，这是一项前瞻性、非干预、开放标签、单中心队列研究，纳入了正在经历 FOS 的成人癫痫患者。塞诺巴马特的逐渐加量是根据产品特性摘要中的指南进行的。主要结局指标是 6 个月和 1 年的保留率。此外，我们评估了无癫痫发作率、达到至少 50% 癫痫发作减少率的患者比例、不良事件以及治疗中断的原因。这些结局指标与我们中心历史上接受拉考沙胺、佩拉姆通或布利瓦拉西坦辅助治疗的对照组进行了比较。

结果：从 2021 年 6 月至 2022 年，共纳入了 172 名正在经历 FOS 的 PWE。其中 22 例随访丢失，留下 150 例进行了 1 年评估。6 个月和 1 年的保留率分别为 88.7% 和 80%。在 6 个月和 1 年时，有 14% 的患者实现了癫痫自由，而 $\geq 50\%$ 的应答者比例分别为 50% 和 61%。与其他 ASMs 相比，塞诺巴马特的 6 个月保留率显著较高 (每个比较者 $p < 0.001$)。与佩拉姆通相比，不良事件发生显著更多 ($p < 0.001$)。

意义：与我们对其他近期引入的 ASMs 的经验相比，塞诺巴马特作为辅助治疗药物表现出特别高的有效性。

简明语言总结：本观察性研究纳入了 172 名成人难治性癫痫患者，接受了塞诺巴马特的辅助治疗。在 1 年后，我们分析了 150 名患者的数据。在之前的 3 个月内，14% 的患者实现了癫痫自由。塞诺巴马特的治疗持续率为 80%。在我们的研究中，塞诺巴马特显示出了良好的疗效和耐受性，甚至与其他近期引入的抗癫痫药物相比也不逊色。

13. 《神经保护潜力：托吡酯、普瑞巴林和拉考沙胺联合用于大鼠急性 SE 和难治性癫痫模型的研究：来自脑电图、神经行为学和区域退行性分析的观点》

Neuroprotective potential of topiramate, pregabalin and lacosamide combination in a rat model of acute SE and intractable epilepsy: perspectives from electroencephalographic, neurobehavioral and regional degenerative analysis.

Eur J Pharmacol.2024 Jun 29;176792.

DOI:10.1016/j.ejphar.2024.176792.

Rehman Z, Alqahtani F, Ashraf W, Rasool MF, Muneeb Anjum SM, Ahmad T, Alsanea S, Alasmari F, Imran I.

锂-匹罗卡品模型常用于复制人类难治性局灶性癫痫的特征。在本研究中，我们探讨了托吡酯（TPM）单独及与普瑞巴林和拉考沙胺联合治疗 6 周对自发性复发性癫痫发作（SRS）的演变及其对相关神经精神共病的疾病修饰潜力的影响。此外，通过尼氏染色评估了颞叶癫痫（TLE）易感海马区域的氧化还原损伤和神经退行性。结果显示，ASD 联合治疗组的急性脑电生理（EEG）特征明显抑制了尖锐的发作性脑电活动，改变了脑波振荡的动态，因此验证了多药联合治疗与单药治疗的必要性。在 TLE 动物中，托吡酯 10 mg/kg 联合 PREG 和 LAC（20 mg/kg）的药物干预 6 周显著减少了 SRS 发生率，改善了体重、攻击性行为、类焦虑行为、认知损伤和类抑郁行为（ $p < 0.05$ ）。此外，联合治疗组减轻了氧化还原损伤，表现为 MDA 和 AchE 水平降低以及抗氧化酶 SOD、GSH 活性增加。此外，多药联合治疗阻止了 SE 诱导的神经退行性，增加了 CA1、CA3c、CA3ab、hilus 和颗粒细胞层（GCL）的神经元密度。总之，早期托吡酯与普瑞巴林和拉考沙胺的联合治疗促进了协同作用，防止了癫痫发生及其相关的心理和神经病理学变化。

14. 《机械加载对物质的摩擦化学作用过程对拉考沙胺等物理化学和生物制药性能的影响：从微粉化到机械激活》

Influence of Mechanical Loading on the Process of Tribochemical Action on Physicochemical and Biopharmaceutical Properties of Substances, Using Lacosamide as an Example: From Micronisation to Mechanical Activation.

Pharmaceutics.2024 Jun 13;16(6):798.

DOI:10.3390/pharmaceutics16060798.

Uspenskaya EV, Kuzmina E, Quynh HTN, Komkova MA, Kazimova IV, Timofeev AA.

许多固体的物理化学性质，如强度、可塑性、分散性、溶解度和溶解性，都由晶体结构中的缺陷决定。本研究旨在通过激光散射、电子显微镜、FR-IR 和生物制药方法，研究完整机械加载循环后拉考沙胺粉末的动态、分散、化学、生物和表面性质。SLS 方法表明，由于微粉化过程中的聚集作用，表面能量有自发的减少趋势。DLS 分析显示，胶体粒子的构象随固体上的加载时间而发生变化，形成超分子复合物。SEM 分析显示，在 60 分钟的磨粉时间后，拉考沙胺针状粒子聚集，且在机械化学循环结束时转变为玻璃态，其性质各向同性。确定了拉考沙胺的以下动态特性：弹性和塑性变形边界、不均匀变形区域和断裂点。在完整加载循环前后水中样品的溶解速率常数比为 2.4。经过完整机械加载循环的拉考沙胺样品，通过在 0.1 M HCl 介质中溶解曲线分析，显示 API 释放动力学得到改善。观察到的在水溶液中细胞死亡生物传感器过程的激活能值，完整机械化学循环前后的分别为 207 kJmol⁻¹ 和 145 kJmol⁻¹。确定了固体上 20 分钟机械加载对溶解平衡时间和细胞生物传感器死亡激活的影响。本研究对药物固体和溶液形式的物性转化和管理，以及通过结构重排在机械加载中预应变硬化以增强药物基质的强度可能具有重要的实际意义。

15. 《三叉神经痛药物治疗的更新》

An update on pharmacotherapy for trigeminal neuralgia.

Expert Rev Neurother. 2024 Jun 13:1-14.

10.1080/14737175.2024.2365946.

Pergolizzi JV Jr, LeQuang JA, El-Tallawy SN, Wagner M, Ahmed RS, Varrassi G.

引言：三叉神经痛是一种罕见的疾病，可有效地通过卡马西平或奥卡西平治疗，但这些老药物与剂量依赖性和潜在的治疗限制性不良反应相关联。第三代抗癫痫药物、新的降钙素基因相关肽阻断剂用于偏头痛以及卡马西平和大麻素等老药物可能是有前景的辅助治疗或单药治疗选择。

涵盖领域：本文讨论了新药物、它们假定的作用机制、安全性和有效性。对于这些药物在治疗三叉神经痛方面，缺乏强有力的临床证据支持。虽然偏头痛和三叉神经痛是不同但有些相似的病症，但也考虑到了新的偏头痛药物。近年来，并没有任何新药物专门用于治疗三叉神经痛已上市。

专家意见：在临床实践中，大约一半的三叉神经痛患者使用多种药物进行预防治疗，联合治疗可能是最佳方法。联合治疗可以允许使用较低剂量的卡马西平或奥卡西平，从而减少潜在的不良事件的数量和严重程度，但必须考虑药代动力学药物相互作用的潜在影响。三叉神经痛的药物治疗包括急性或中止治疗，通常在医院内给药，与长期预防治疗相比，后者通常涉及口服药物。

基因研究

1. SCN8A 自限性婴儿癫痫:癫痫会消退吗?

SCN8A self-limited infantile epilepsy: Does epilepsy resolve?

Epilepsia. 2024 Jun 7.

DOI: 10.1111/epi.18016.

Emma Young, Rebekah Harris, Nico Lieffering, Guillem de Valles-Ibáñez, Denis Nyaga, Mark F Bennett, Michael S Hildebrand, Ingrid E Scheffer, Lynette G Sadleir

SCN8A 变异引起一系列癫痫表型, 从自限性婴儿癫痫(SeLIE)到发育性和癫痫性脑病。SeLIE 是一种婴儿期发作的局灶性癫痫, 发生在发育正常的婴儿中, 通常在 3 岁时消退。我们的目的是确定 SCN8A-SeLIE 患者癫痫消退的时间。我们确定了未发表的 SCN8A-SeLIE 个体, 并进行了详细的表型分析。文献检索已发表的 SCN8A-SeLIE 病例。从 4 个家庭中确定了 9 名未发表的个体(研究年龄= 3.5-66 岁)。6 例在 3 年后发病(范围 4 ~ 21 年);尽管有药物反应, 尽管多次尝试断奶(1-5), 但 6 人中有 5 人仍在服用抗癫痫药物(卡马西平, n = 3;拉莫三嗪, n = 2)。我们确定了 29 名已发表的 SCN8A-SeLIE 患者, 他们有癫痫发作进展数据。在本文或文献中报道的 22 例年龄至少为 10 岁的患者中, 22 例中有 9 例(41%)在 3 年前发作偏移, 22 例中有 5 例(23%)在 3 至 10 年间发作偏移, 22 例中有 8 例(36%)在 10 年后发作。我们的数据强调, 超过一半的 SCN8A-SeLIE 患者在儿童晚期仍会癫痫发作。与其他病因引起的 SeLIE 相比, 许多人的癫痫更持久, 尽管是药物反应性的。

2. SCN1A 和 SCN2A 基因多态性对丙戊酸治疗中国癫痫患儿疗效的影响

Effect of SCN1A and SCN2A gene polymorphisms on the efficacy of valproic acid treatment in Chinese children with epilepsy

PLoS One. 2024 Jun 5;19(6):e0304869.

DOI: 10.1371/journal.pone.0304869. eCollection 2024.

Bao Z, Li H, Hu J, Zhao R, Yan L, Zheng A.

目的: 癫痫患者对丙戊酸钠(VPA)治疗的反应存在相当大的差异, 这一现象可能归因于个体遗传差异。遗传变异, 特别是由 SCN1A 和 SCN2A 基因编码的钠通道, 在影响 VPA 治疗癫痫的有效性中的作用仍存在争议。本研究旨在探讨这些基因多态性对中国儿童癫痫患者 VPA 治疗效果的影响。

方法: 对 233 例接受 VPA 治疗的癫痫患者进行 SCN1A (rs10188577、rs2298771、rs3812718)和 SCN2A (rs2304016、rs17183814) 5 个单核苷酸多态性(snp)的基因分型分析。研究人员评估了基因型与 VPA 抗癫痫作用之间的关系, 128 名患者被归类为 VPA 应答者, 105 名患者被归类为 VPA 无应答者。

结果: 在 VPA 单药治疗的情况下, SCN1A rs2298771 和 SCN2A rs17183814 与 VPA 应答显著相关($P < 0.05$)。

结论: 本研究结果表明, SCN1A rs2298771 和 SCN2A rs17183814 多态性可能作为中国癫痫患者对 VPA 反应性的预测性生物标志物。

3.HLA-B75 血清型标记物的 qPCR 分子鉴定:卡马西平处方前更具包容性的药物遗传学方法

Molecular identification of HLA-B75 serotype markers by qPCR: A more inclusive pharmacogenetic approach before carbamazepine prescription

Clin Transl Sci. 2024 Jun;17(6):e13867.

DOI: 10.1111/cts.13867.

Jaruthamsophon K, Sangmanee P, Plong-On O, Charalsawadi C, Sukasem C, Hnoonual A.

在开卡马西平处方前进行 HLA-B*15:02 基因筛查是亚洲人群预防严重皮肤不良反应的标准做法。这些反应不仅与该等位基因有关, 而且与密切相关的 HLA-B75 血清型标记物-HLA-B*15:11 和 HLA-B*15:21 有关, 这些标记物在几个亚洲国家普遍存在。然而, 一种可靠的方法鉴定 HLA-B75 血清型标记物仍然是不可用的。我们开发了一种用于 HLA-B75 筛选的内部定量 PCR (qPCR), 并使用 303 个匿名 DNA 样本对其进行了验证。由于质量控制不到位, 11 份样品的 qPCR 结果被排除。我们使用 93 个 hla 型样本分析了该测试的敏感性和特异性。使用泰国宋卡 Songklanagarind 医院 199 份 hla 筛选样本检测 HLA-B*15:02, 评估 qPCR 方法与既定筛选方法的一致性。所有不一致结果均经 Sanger 测序证实。qPCR 方法的灵敏度为 100%(95% 置信区间为 83.16% ~ 100.00%), 特异性为 100%(95% 置信区间为 95.07% ~ 100.00%)。一致性分析显示方法间的一致性为 96.5% (1992 /199; 阳性结果 44 个, 阴性结果 148 个)。所有不一致的结果都是由于 HLA-B75 标记物不是 HLA-B*15:02(2 个样本为 HLA-B*15:11, 5 个样本为 HLA-B*15:21)。总之, 这种 qPCR 方法可用于鉴别亚洲人群中 HLA-B*15:02、HLA-B*15:11 或 HLA-B*15:21 携带者中存在卡马西平诱导反应风险的 HLA-B75 携带者。

4. 产多拉霉素的阿维链霉菌 N72 及其突变株的转录组比较分析

Comparative transcriptome analysis of doramectin-producing *Streptomyces avermitilis* N72 and its mutant strains

World J Microbiol Biotechnol. 2024 Jun 1;40(7):228.

DOI: 10.1007/s11274-024-04028-5.

Pan X, Cai J.

多拉菌素是一种重要的动物驱虫药, 是由阿维链霉菌发酵合成的。本研究深入研究了两种菌株的转录组学特征, 即产生多拉霉素的野生型 S. 阿维链霉菌 N72 和其高度产生多拉霉素的突变型 S. 阿维链霉菌 XY-62。对比分析发现, 突变株中有 860 个基因上调, 762 个基因下调, 显著影响了多拉菌素生物合成关键基因

aveA1、aveA2、aveA3、aveA4、aveE 和 aveBI 的表达。这些发现揭示了阿维杆菌 XY-62 中多拉菌素产量增加的分子机制，为优化多拉菌素生产工艺提供了有希望的途径。

5. 亚洲澳大利亚癫痫患者 HLA-B*15:02 基因分型的经济评价

Economic Evaluation of HLA-B*15:02 Genotyping for Asian Australian Patients With Epilepsy

JAMA Dermatol. 2024 Jun 1;160(6):631-640.

DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.1037.

Gu Y, Shih STF, Geevasinga N, Chan L, Frew JW, Sebaratnam DF.

重要性: HLA-B*15:02 等位基因与卡马西平诱导的史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解症在特定亚洲人群(包括汉人、马来西亚人、泰国人和越南人)的风险增加有关。虽然一些国际处方指南建议在亚洲人群中进行 HLA-B*15:02 基因型检测，但澳大利亚的医疗保险福利计划并不补贴这种检测。

目的: 评价 HLA-B*15:02 基因分型在亚洲澳大利亚癫痫患者中的成本-效果。

设计、设置和参与者: 建立了一个包含决策分析和马尔可夫模拟的模型，以模拟考虑卡马西平治疗的新诊断癫痫的成年亚洲澳大利亚患者的临床轨迹。从澳大利亚卫生保健部门的角度进行了一生的成本效益和成本效用分析。研究于 2023 年 5 月进行，数据分析于 2023 年 8 月至 2023 年 11 月进行。

干预: 没有 HLA-B*15:02 基因分型并开始卡马西平治疗对照 HLA-B*15:02 基因分型并开始丙戊酸治疗等位基因携带者。

主要结局和指标: 生命年(LYs)、质量调整生命年(QALYs)和 2023 年澳币(A\$)成本;增量成本效益比。

结果: HLA-B*15:02 筛查与额外平均费用 114 澳元相关(95% CI, - 83 至 374 澳元;76 美元;95% CI, - 55 美元至 248 美元)，减少了 0.0152 个 LYs (95% CI, 0.0045 至 0.0287 LYs)，但与不进行筛查相比，改善了 0.00722 个 QALY (95% CI, -0.0247 至 -0.01210)，导致每个 QALY 获得 15839 澳元的增量成本-效果比(每个 QALY 10 523 美元)。因此，与目前每个 QALY 支付意愿阈值为 5 万澳元的实践标准相比，亚洲澳大利亚人的普遍基因分型具有成本效益。敏感性分析表明，在成本、效用、过渡概率和支付意愿阈值的范围内，干预措施仍然具有成本效益。在每个 QALY 支付意愿阈值为 5 万澳元时，88.60%的模拟中普遍筛查是首选策略。

结论和相关性: 这项经济评估的结果表明，HLA-B*15:02 筛查对于正在考虑卡马西平治疗的亚洲澳大利亚癫痫患者来说是一种具有成本效益的选择。

6. 印度尼西亚癫痫治疗前 HLA-B*15:02 筛查的成本-效果分析

Cost-effectiveness analysis of HLA-B*15:02 screening before treatment of epilepsy in Indonesia.

Epilepsy Behav. 2024 Jun;155:109787.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109787. Epub 2024 Apr 23.

Tanoto E, Khosama H, Jehosua S, Sekeon SAS, Karema W, Mawuntu AHP, Langi FFLG, Kheng Seang L.

药物引起的皮肤不良反应，如史蒂文斯约翰逊综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解(TEN)，在接受抗癫痫药物(AED)的人群中发生率为3%。虽然SJS/TEN发病率低，但死亡率和发病率高。印度尼西亚在给药卡马西平(CBZ)之前没有采用HLA-B*1502筛查，尽管先前的研究发现HLA-B*1502与SJS/TEN之间存在关系。

方法: 采用混合决策树和马尔可夫模型对三种治疗新诊断局灶性癫痫的策略进行评价:CBZ直接治疗、左乙拉西坦(LEV)直接治疗和基于HLA-B*15:02检测结果的治疗。从社会角度来看，基本情况和敏感性分析是在一生中进行的。

结果: 直接给药CBZ似乎比HLA-B*15:02等位基因筛查策略的平均成本略低。治疗前HLA-B*15:02筛查的质量调整生命年(QALY)与成本差异相关的增加达到0.519，每单位获得QALY的增量成本-效果比(ICER)约为984美元。与标准CBZ策略相比，LEV的直接治疗平均增加了近2000美元的治疗费用。直接左乙拉西坦处理的QALY增加了0.834，每个QALY处理的ICER约为2230美元。

结论:本研究对终生癫痫治疗的成本-效果进行了计算，发现HLA-B*15:02检测的初始筛查策略最具成本效益。

7.不同年龄段 iqsec2 相关脑病癫痫表型:一项意大利多中心回顾性队列研究

Epilepsy phenotypes across the different age-ranges in IQSEC2-related encephalopathy: An Italian multicentre retrospective cohort study.

Seizure. 2024 Jul;119:119-127.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.06.002.

Mastrangelo M, Greco C, Tolve M, Bartolini E, Russo A, Nicita F, Pruna D, Galli J, Favaro J, Terrone G, De Felice C, Pisani F.

背景: 癫痫是IQSEC2相关脑病的一个标志，其表型变异范围在早发性癫痫和发育性脑病以及X连锁智力残疾伴癫痫之间。

患者和方法: 回顾性收集意大利8个三级中心的IQSEC2相关癫痫患者的人口统计学、基因变异、癫痫符号学和时间、脑电图特征、神经影像学和治疗反应等数据。

结果: 报告的队列包括11例患者(男性8例，女性3例)。癫痫发作平均年龄为 3.90 ± 2.80 岁。在生命的第一年没有病例报告。未发现特定的癫痫综合征。12-36月龄的主要发作类型包括局灶性强直性发作伴意识受损、肌阵挛性发作和迟发性痉挛。全身性运动发作在3-6岁和12-18岁的患者中占主导地位，而伴有意识

受损的局灶性运动发作在 6 - 12 岁的患者中最具代表性。没有患者出现癫痫持续状态。脑电图模式包括脑电图组织成熟延迟, 不规则局灶性或弥漫性慢活动, 多灶性或弥漫性癫痫样异常。MRI 未见结构性癫痫病变。丙戊酸、拉莫三嗪、氯巴唑、托吡酯和左乙拉西坦是最常用的抗癫痫药物。只有 2 例患者癫痫发作完全自由。

结论: 1 岁以后癫痫发作, 以局灶性癫痫伴意识障碍和全身性运动癫痫为主, 无病因性潜在癫痫综合征, 癫痫持续状态少见是 IQSEC2 相关癫痫表型的主要特征。

8.Radiprodil 是一种选择性 GluN2B 阴性变构调节剂, 可治疗携带 GluN2A(N615S)突变的小鼠的听源性癫痫发作

Radiprodil, a selective GluN2B negative allosteric modulator, rescues audiogenic seizures in mice carrying the GluN2A(N615S) mutation.

Br J Pharmacol. 2024 Jun;181(12):1886-1894.

DOI: 10.1111/bph.16361. Epub 2024 Mar 26.

Bertocchi I, Cifarelli L, Oberto A, Eva CE, Sprengel R, Mirza NR, Muglia P.

背景和目的: GRIN 相关疾病是由 n -甲基- d -天冬氨酸受体(NMDAR)亚基基因突变引起的神经发育障碍。这些突变中的很大一部分导致 NMDAR 的“功能获得”(GoF)。患者表现出一系列症状, 包括癫痫、智力残疾、行为和运动障碍。在大多数 GRIN 相关疾病患者中, 控制癫痫发作是一个重要的未满足的医疗需求。尽管在人类中已经发现了数百个 GRIN 突变, 但直到最近, 携带 GRIN 突变/缺失的小鼠模型都没有显示出癫痫表型。最近的两个例外都携带 GluN2A 突变。本研究的目的是评估放射性地尔(一种含 GluN2B 的 NMDARs 的选择性负变构调节剂)在携带 GluN2A(N615S)纯合突变的小鼠模型(Grin2aS/S 小鼠)中对抗听源性癫痫(AGS)的功效。

实验方法: 采用不同剂量的雷地尔急性治疗 Grin2aS/S 小鼠, 然后给予常用于诱导 AGS 的高频声刺激。

关键结果: 雷地尔显著且剂量依赖地降低了 Grin2aS/S 小鼠 AGS 的发病和严重程度。令人惊讶的是, 结果显示两性在 AGS 易感性和 radiprodil 的剂量依赖性保护方面存在性别依赖性差异。具体来说, 雷地尔对雌性小鼠比雄性小鼠更有效。

结论和意义: 总的来说, 我们的数据清楚地表明, 作为 GluN2B 选择性阴性变构调节剂的 radiprodil 可能具有控制 GRIN2A GoF 突变患者癫痫发作的潜力。为了更好地理解本研究中观察到的性别依赖效应, 需要进一步的研究

临床研究

1. 癫痫持续状态的结果和成本的区域决定因素

Regional determinants for outcome and cost of status epilepticus

Clin Neurol Neurosurg. 2024 Jun 10:243:108379.

DOI: 10.1016/j.clineuro.2024.108379.

Carolina Cuello-Oderiz, Elena Kleinhenz, Yung-Tian A Gau, Shahram Izadyar

目的: 癫痫持续状态(SE)需要知情处理。由于在实践和结果上存在地区差异, 我们的目的是描述 SE 的流行病学特征, 并确定与纽约中部唯一的四级癫痫中心(CNY)的成本效益管理相关的因素。

方法:检索 2018 年 2 月至 2019 年 11 月在我中心医院就诊的出院诊断为 SE 的 18 岁及以上患者。共纳入确诊 SE 患者 77 例。我们构建模型来确定影响 SE 难治性、临床结局和估计住院费用的主要因素。

结果:se 相关致残率为 20.8%, 全因死亡率为 36.4%。我们的分析显示, 初始抗癫痫药物(ASM)的选择对临床结果没有显著影响;也不影响 SE 的耐火度。同样, 我们的麻醉方案也没有改变病程或结果。与先前的研究一致, 我们证明年龄对 se 相关的残疾和死亡率具有负预测价值(CI95% [-0.02, 0], $p < 0.001$)。有趣的是, 我们发现咪达唑仑(CI95% [-20.8, -0.08], $p = 0.05$)和缺氧脑损伤作为潜在病因(CI95% [-33.5, -1.59], $p = 0.03$)的使用与较短的住院时间和降低的费用有一定的相关性。后者可能反映了缺氧脑损伤快速恶化的过程, 其难治性的可能性更高(CI95% [0.14, 0.79], $p = 0.006$), 因此, 决定退出治疗。

结论:综上所述, 我们描述了当地 SE 的人口统计学、管理和预后, 并进一步确定了具有成本效益的护理的潜在决定因素。我们发现与其他研究相似, 年龄是影响预后的主要决定因素。我们还注意到咪达唑仑的使用与更短的住院时间有关, 这表明策略性使用咪达唑仑可能会降低 SE 管理的直接成本。这些发现可用于优化 CNY 的 SE 管理。

2. 产前接触抗癫痫药物儿童的神经行为结局

Neurobehavioral Outcomes of Children with Antenatal Exposure to Antiseizure Medications

Indian J Pediatr. 2024 Jun 8.

DOI: 10.1007/s12098-024-05165-3.

Deepa Bhaskaran, Sanjeev Thomas, Liss Maria Scaria

目的:评价母亲在怀孕期间服用抗癫痫药物对儿童发育和行为的影响。

方法:从喀拉拉邦癫痫和妊娠登记处连续选择 98 名年龄在 1½至 2½y 之间的儿童。母亲在怀孕期间未患癫痫且产前未服用抗癫痫药物(ASM)的儿童作为对照组。采用印度婴儿发育评估量表(DASII)和接受-表达紧急语言量表(REELS)对儿童进行发育评估。使用儿童行为检查表评估行为结果。

结果:接受抗癫痫药物治疗的儿童在语言表达能力方面有显著延迟, 优势比为 2.539 (95% CI 1.10, 5.85, P = 0.026)。氯巴唑多药治疗组存在语言表达能力的延迟(优势比 6.83;95% ci 2.17, 21.56, p < 0.001)。同样, 在同一综合治疗组中, 接受性语言技能也出现了延迟(优势比为 7.333;95% ci 2.16, 24.92, p < 0.001)。实验组与对照组在运动、心智商域和行为结果上无统计学差异。

结论:在接触 asm 的儿童中发现语言延迟具有重要意义, 因为有儿童语言或语言障碍史的个体可能在心理健康、社会福利和学业成绩方面长期面临困难。

3. 新的数据驱动方法预测二手数据源中处方的治疗指征:丹麦注册中心中年龄≥65 岁的抗癫痫药物使用者的案例研究

New data-driven method to predict the therapeutic indication of redeemed prescriptions in secondary data sources: a case study on antiseizure medications users aged ≥65 identified in Danish registries

BMJ Open. 2024 Jun 6;14(6):e080126.

DOI: 10.1136/bmjopen-2023-080126.

Mahmoud I, Battini V, Carnovale C, Clementi E, Kragholm K, Sessa M

目的:我们旨在开发一种新的数据驱动方法, 以预测在丹麦登记的年龄≥65 岁的个体中使用抗癫痫药物的二手数据源中的赎回处方的治疗指征。

设计:这是一项使用丹麦注册表的基于新用户注册表的队列研究。

研究环境:研究环境为丹麦, 研究时间为 2005-2017 年。

参与者:参与者包括年龄≥65 岁且确诊为癫痫的丹麦抗癫痫药物使用者。

主要和次要结局指标:灵敏度作为算法的性能指标。

结果:研究人群包括 8609 例抗癫痫药物新使用者。该算法正确预测研究人群抗癫痫药物治疗指征的敏感性为 65.3% (95% CI 64.4 ~ 66.2)。

结论:该算法在预测老年癫痫患者使用抗癫痫药物治疗指征的总体敏感性方面表现出了良好的特性, 正确识别了 10 例使用抗癫痫药物治疗癫痫患者中的 6 例的治疗指征。

4. 国家处方登记估计的药物剂量与妊娠期抗癫痫药物平均血药浓度的相关性

Correlation of drug dose estimated from national prescription registers with mean blood level of antiseizure medication in pregnancy

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2024 Jun;33(6):e5811.

DOI: 10.1002/pds.5811.

Christensen J, Trabjerg B, Dreier JW.

目的: 目的是检查从处方记录中估计的抗癫痫药物剂量与妊娠期间血液水平的相关性。

方法: 我们使用丹麦处方和实验室登记处的数据, 对 2014 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日期间在丹麦分娩的母亲进行了一项全国性研究。我们确定了血液中含有抗癫痫药物的母亲。主要暴露量是估计的抗癫痫药物剂量, 估计来自丹麦处方登记的孕妇处方。主要结局是估计剂量与妊娠期抗癫痫药物平均血药浓度的相关性。出于隐私原因, 血液水平测量和处方填充的数量被四舍五入到最接近的 10, 但比例报告为精确值。

结果: 在 298560 例妊娠中, 我们从处方登记中发现了丙戊酸酯(N = 90)、拉莫三嗪(N = 1360)、左乙拉西坦(N = 340)、托吡酯(N = 100)和卡马西平(N = 60)的记录处方。在这些妊娠中, 丙戊酸盐组有 50 例(53%)妊娠, 拉莫三嗪组有 850 例(62%)妊娠, 左乙拉西坦组有 320 例(93%)妊娠, 卡马西平组有 50 例(68%)妊娠, 托吡酯组有 40 例(35%)妊娠。抗癫痫药物估计剂量与平均血药浓度相关性的 pearson 相关系数为丙戊酸 0.67 ($p < 0.0001$), 拉莫三嗪 0.63 ($p < 0.0001$), 左乙拉西坦 0.63 ($p < 0.0001$), 卡马西平 0.76(<0.0001), 托吡酯 0.89(<0.0001)。

结论: 从处方中估计的抗癫痫药物剂量可以很好地代表血液水平, 从而代表妊娠期生物暴露, 这表明行政处方记录可能是估计妊娠期抗癫痫药物暴露的宝贵资源。

5. Kloos 综合症(时间麻痹症)。一例罕见的精神病理病例

Kloos Syndrome (Paralysis of Time). A Psychopathological Rare Case

Actas Esp Psiquiatr. 2024 Jun;52(3):375-377.

DOI: 10.62641/aep.v52i3.1599.

Rojo-Moreno J, Rojo-Valdemoro C, Valdemoro-García C, Santolaya Prego de Oliver JA. Kloos

综合征是一种罕见的精神病理学表现, 其特征是与左侧颞顶区癫痫灶相关的“时间麻痹”经验。这种综合征是通过详细的精神病理分析和脑电图记录检测出来的。患者经卡马西平抗癫痫治疗后症状消失。在本病例报告中, 我们强调了详细的现象学和临床分析, 以及当我们面临不寻常或无任何诱因的突然发作症状时, 如暴露病例所发生的情况, 进行补充测试的重要性。

6. 癫痫状态--儿科急诊室的治疗管理

Status epilepticus-Therapeutic management at the pediatric emergency department

Neurologia (Engl Ed). 2024 Jun;39(5):426-431.10.1016/j.nrleng.2021.09.014.

DOI: 10.1016/j.nrleng

Pais-Cunha I, Valente D, Abreu DB, Fonseca J, Melo C, Sampaio M, Santos LA, Sousa R.

引言:癫痫持续状态是小儿神经系统急症的重要病因。立即治疗对于防止明确的神经损伤至关重要。几种抗癫痫药物可用于控制癫痫持续状态。

研究方法:对一家三甲医院急诊科 5 年 (2014-2019 年) 收治的患者进行回顾性研究。我们分析了小儿癫痫状态治疗指南的遵守情况。

研究结果:共发现 117 例入院患者, 其中 23.9%为发热性癫痫持续状态。在其他病例中, 最常见的病因是遗传性 (22.2%)。大多数为痉挛性癫痫持续状态 (93.1%), 其中 58.7%为全身强直阵挛发作。苯二氮卓类药物是最常用的一线 and 二线药物 (98.2% 和 94.8%)。最常用的三线药物是地西洋 (56.4%), 其次是苯妥英 (18.2%)。48.7%的病例使用的抗癫痫药物剂量低于治疗剂量。49.6%的患者出现长时间的癫痫持续状态, 6.8%的患者需要重症监护。不正确的用药顺序和非治疗剂量与癫痫持续状态持续时间延长 ($p < 0.001$ 和 $p < 0.05$) 和使用的抗癫痫药物数量增加 ($p < 0.001$ 和 $p < 0.05$) 有关。

结论:苯二氮卓类药物是治疗癫痫持续状态最常用的一线 and 二线药物。令人惊讶的是, 最常用的三线药物也是苯二氮卓。这些发现的部分原因是误用这些药物的治疗剂量。不遵守实施指南与不良结果相关。。

7. 卡马西平对达若那韦谷浓度的影响:当剂量不同时-个案研究

Effect of Carbamazepine on Darunavir Trough Concentrations: When the Dose Can Make the Difference-A Case Study

Ther Drug Monit 2024 Jun 1;46(3):277-280.

DOI: 10.1097/FTD.0000000000001179. Epub 2024 Apr 26.

Cattaneo D, Caloni B, Caronni S, Calvagna N, Bonini I, Giacomelli A, Gervasoni C.

背景:卡马西平(CBZ)是一种抗癫痫药物, 已知可诱导细胞色素 P4503A 代谢酶的表达。在这里, 我们描述了一名艾滋病病毒感染者, 他经历了几次 CBZ 日剂量的变化, 这导致了对达那韦谷浓度的不同诱导效应。

方法: 59 岁男性 HIV 患者, 成功接受达那韦/可比司他维持性抗逆转录病毒治疗, 每日 1 次(联合雷替格拉韦), 给予 CBZ 治疗复发性三叉神经痛。在随后的几个月里, 根据三叉神经痛的临床反应, 患者经历了 CBZ 剂量(从 200 到 800 mg/d)和谷浓度(从 3.6 到 18.0 mg/L)的各种变化。

结果: 达若那韦谷浓度与 CBZ 剂量或谷浓度呈极显著负相关(决定系数 >0.75 , $P < 0.0001$)。最终, darunavir 剂量与利托那韦和多替格拉韦一起增加到 600 mg, 每日两次, 以确保最佳的抗逆转录病毒覆盖, 并预期 CBZ 剂量可能进一步增加。

结论: CBZ 对增加达那韦暴露的影响似乎是剂量和浓度依赖的。通过治疗药物监测, 在日常实践中促进了这种药物-药物相互作用的管理。该病例强调了多学科方法的重要性, 该方法将抗逆转录病毒和非抗逆转录病毒药物结合起来, 有助于对艾滋病毒感染者进行最佳的综合用药管理。

8.非惊厥性癫痫持续状态的一种表现:1 例报告及评论

Ictal Cotard delusion as a manifestation of nonconvulsive status epilepticus: A case report and commentary.

Epileptic Disord.2024 Jun;26(3):375-381.

DOI: 10.1002/epd2.20221. Epub 2024 Apr 30.

Crespo Pimentel B, Kuchukhidze G, Heyduk M, Thomschewski A, Trinkka E, Höfler J.

癫痫性精神病可表现出多种认知和情感症状, 但往往未被充分认识。癫痫性精神病通常发生在发作间期和发作后阶段, 大多与颞叶癫痫有关。在此, 我们描述了一名 63 岁女性患者的临床表现和诊断过程, 包括常规脑电图记录和脑磁共振成像, 该患者表现出孤立的虚无主义妄想, 包括相信自己已经死亡和否认自我存在。脑电图显示发作模式符合萨尔茨堡非惊厥性癫痫状态标准, 脑磁共振成像显示发作周广泛高灌注。急性抗癫痫治疗后, 妄想症状和脑电图异常缓解。我们的病例说明了虚无主义妄想是如何与癫痫发作活动直接相关的, 从而扩大了颞叶癫痫发作性神经精神现象的范围, 并强调了在患者出现精神症状时考虑癫痫起源的必要性。

9.成人癫痫患者的二次抗癫痫药物单药治疗:基于登记的分析

Second antiseizure medication monotherapy in patients with adult-onset epilepsy: A register-based analysis.

Epilepsy Behav.2024 Jun;155:109792.

DOI: 0.1016/j.yebeh.2024.109792. Epub 2024 Apr 25.

Polychronidis K, Håkansson S, Hosseini Ashtiani S, Idegård A, Larsson D, Zelano J.

目的: 调整治疗方案是癫痫治疗的基础, 因为只有一半的患者能够耐受第一种抗癫痫药物 (ASM) 并实现无癫痫发作。我们研究了停用三种最常用的一线抗癫痫药物之一治疗的成年人并选择和保留二线抗癫痫药物单药治疗的情况, 以及年龄或脑部合并症的影响。

方法:利用瑞典国家登记册, 我们在 2007 年至 2019 年期间对年龄 ≥ 30 岁的癫痫患者进行了一项基于人群的回溯性队列研究($n = 7369$), 这些患者在接受三种最常见的初始单药治疗后, 转而接受第二种单药治疗。通

过 Kaplan-Meier 法估计保留率(RR)。第二次单药治疗的终止定义为处方间隔 12 个月或三线抗癫痫药物的开始。分析按性别、年龄和是否存在中风或痴呆进行分层。

结果:卡马西平、左乙拉西坦和拉莫三嗪是最常用的三种二线抗发作药物。所有患者的 1 年保留率为 63-76%。对于卒中或痴呆组,最大 1 年 RRs 分别为 77%和 87%。5 年后,保留率从 12%到 39%不等。除了停用卡马西平的患者,拉莫三嗪与左乙拉西坦相比,作为二线单药治疗,两种抗癫痫药物之间没有主要差异。

意义:根据目前的指南,三种最常用的二线抗癫痫药物似乎是合适的治疗选择。在所有研究的患者组中,二线抗癫痫药物的保留率最初都很高,但在接下来的五年中下降到预期的二线单药治疗应答的比例。这表明可以加快给予修饰治疗。

10.Dravet 综合征发作频率和聚类:临床试验中安慰剂治疗的患者

Dravet syndrome seizure frequency and clustering: Placebo-treated patients in clinical trials.

Epilepsy Behav.2024 Jun;155:109774.

DOI:10.1016/j.yebeh.2024.109774. Epub 2024 Apr 20.

Nabbout R, Hyland K, Loftus R, Nortvedt C, Devinsky O.

目的: Dravet 综合征是一种罕见的发育性癫痫综合征,伴有严重的耐药性癫痫发作。由于癫痫发作和癫痫发作簇与发病率、生活质量下降和过早死亡有关,因此加深对这些结果的了解可以改进试验设计。本分析探究了 Dravet 综合征患者的癫痫发作类型、癫痫发作群以及影响癫痫发作簇变异性的因素。

方法:对 GWPCARE 1B 和 GWPCARE 2 随机对照 III 期试验中安慰剂治疗患者的数据进行了事后汇总分析,比较了大麻二酚和安慰剂在 2 至 18 岁 Dravet 综合征患者中的应用。对经过对数变换的癫痫发作簇频率进行了多变量逐步协方差分析,计算了体重和体重指数 Z 值,并评估了不良事件的发生率。数据按三个年龄组进行汇总。

研究结果:我们分析了两项研究中接受安慰剂治疗的 124 例患者(2-5 岁:35 例;6-12 岁:52 例;13-18 岁:37 例)。全身强直阵挛发作是最常见的发作类型,其次是肌阵挛发作。在基线期和维持期之间,癫痫发作簇频率的平均值和中位数总体上有所下降,但在维持期没有显著变化;不同年龄组的癫痫发作簇频率存在差异。多变量分析表明,癫痫发作簇频率与年龄(正相关)和体重指数(负相关)之间存在相关性。

解释:事后分析表明,体重指数、年龄和癫痫发作簇变异之间可能存在潜在关系。结果表明,在未来的试验中,癫痫发作簇频率可能是一个有价值的结果。需要进一步研究来证实我们的发现。

11.接受单一疗法和多种疗法的癫痫患者的睡眠状况:横断面对比研究

Sleep profiles in epilepsy patients undergoing monotherapy and polytherapy: A comparative cross-sectional study.

Epilepsy Behav. 2024 Jun;155:109799.

DOI:10.1016/j.yebeh.2024.109799. Epub 2024 Apr 19.

Arvin A, Taebi M, Khazaeipour Z, Najafi A, Tafakhori A, Ranji-Bourachaloo S, Amirifard H.

目的：癫痫和抗癫痫药物（ASMs）会扰乱睡眠结构，而睡眠紊乱也会加剧癫痫发作的频率。本研究探讨了主观睡眠障碍，并比较了接受 ASM 单药治疗和多药治疗的患者的睡眠状况。

研究方法：我们招募了 176 名癫痫患者，他们填写了包含人口统计学和临床信息的结构化问卷以及波斯语版匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、失眠严重程度指数(ISI)、埃普沃斯嗜睡量表 (ESS)和患者健康问卷-9(PHQ-9)，以分别评估睡眠质量、失眠、白天过度嗜睡(EDS)和抑郁症状。采用卡方检验 (Chi-square) 和曼惠特尼 U 检验 (Mann-Whitney U) 分析变量之间的关联，并进行逻辑回归分析以确定预测睡眠障碍的因素。

结果：对单药/多药治疗组进行比较分析后发现，与单药治疗相比，多药治疗患者的失眠和 EDS 患病率明显更高。不过，两组患者的睡眠质量没有明显差异。逻辑回归分析显示，抑郁情绪是预测睡眠问题的有力因素，而治疗类型并不是预测睡眠障碍的独立因素。

结论：我们的研究结果表明，增加 ASMs 的数量并不会导致睡眠问题的发生率增加。因此，必要时可处方多种 ASMs，以改善对癫痫发作的控制。此外，这项研究还强调了对癫痫患者进行综合管理的重要性，即既要控制发作，又要治疗情感症状。

12. 伊朗伊斯法罕癫痫患者的服药依从性及其与自尊的关系

Medication adherence and its relationship with self-esteem among patients with epilepsy in Isfahan, Iran.

Epilepsy Behav. 2024 Jun;155:109776.

DOI:10.1016/j.yebeh.2024.109776. Epub 2024 Apr 17.

Motioleslam M, Fereidooni-Moghadam M, Etemadifar M, Mohebi Z.

坚持用药对于癫痫患者（PWE）达到预期治疗效果和有效控制癫痫发作至关重要。当务之急是认识到自尊是一种心理决定因素，有可能影响癫痫患者对抗癫痫药物的最佳依从性。本研究旨在探讨伊朗伊斯法罕市被诊断为癫痫患者的服药依从性及其与自尊之间的关系。

研究方法：这项描述性分析研究于 2021 年进行，通过连续抽样技术选取了 250 名转诊至伊朗伊斯法罕市指定医疗机构的残疾人。数据收集采用了由三部分组成的工具，包括人口统计学成分、罗森伯格自尊量表和莫里斯基药物依从性问卷。

结果：受试者服药依从性的平均值和标准差为 (6.9 ± 2.02) ，46.4% 的受试者服药依从性较低（总分 0-6）。同时，这些患者自尊心的平均值和标准差为 5.11 ± 2.11 。在统计学上，遵医嘱用药与自尊之间存在明显的直接相关性 ($r_s = 0.464$, $p = 0.00$)。

结论：研究表明，自尊与坚持服药之间存在统计学意义上的显著正相关关系，因此应加强和倡导残疾人的这些因素。

13.普瑞巴林与利马前列素对腰椎管狭窄症患者疗效的比较研究：前瞻性随机对照试验

Comparative Study on the Efficacy of Pregabalin Versus Limaprost in Patients With Lumbar Spinal Stenosis: A Prospective, Randomized Controlled Trial.

World Neurosurg.2024 Jun;186:e694-e701.

DOI:10.1016/j.wneu.2024.04.033. Epub 2024 Apr 10.

Park JH, Yeom JS, Park SM, Ryu MW, Kim HJ.

背景：腰椎管狭窄症（LSS）患者通常会抱怨背痛和腿痛。这些症状会降低患者的生活质量（QoL），并导致睡眠障碍。本研究比较了普瑞巴林和利马前列素对腰椎管狭窄症患者在疼痛、残疾、生活质量和睡眠方面的疗效，旨在为药物选择提供启发。

研究方法：本研究设计为前瞻性、随机、单中心、单盲、临床优效试验，对象为 LSS 患者。每组 111 名患者按照标准疗程服药 6 周，之后测量患者报告的结果。主要结果是背部和腿部疼痛的视觉模拟量表（VAS），次要结果包括奥斯韦特里残疾指数（ODI）、欧洲生活质量 5 维度（EQ-5D）和睡眠质量。

研究结果：用药 6 周后，两组患者的主要疗效（腰痛和腿痛的 VAS）均有显著改善，但两组之间无明显差异。同样，在次要结果（ODI 和 EQ-5D）方面，两组均有显著改善，但无明显差异。在针对睡眠不佳者（匹兹堡睡眠质量指数 PSQI >5）的亚组分析中，两组的睡眠质量均有明显改善，但两组之间同样没有显著差异。

结论：普瑞巴林、利马前列素对腰腿痛、ODI、EQ-5D 和睡眠质量有疗效，但两组间无显著差异。因此，建议根据个体对药物的反应和潜在并发症开具处方。

14.虚弱作为癫痫患者癫痫发作控制之外的一项综合健康指标：一项横断面研究

Frailty as a comprehensive health measure beyond seizure control in patients with epilepsy: A cross-sectional study.

Epilepsia. 2024 Jun;65(6):1658-1667.

DOI:10.1111/epi.17964. Epub 2024 Mar 27.

Cerulli Irelli E, Borioni MS, Morano A, Mazzeo A, Moro P, Orlando B, Salamone EM, Giordano L, Petrunaro A, Toccaceli Blasi M, Giallonardo AT, Canevelli M, Di Bonaventura C.

目的：由于癫痫具有高度的临床异质性，因此亟需新的衡量标准来捕捉其生物和表型的复杂性。各医学学科日益认识到，虚弱是了解不良后果易感性差异的有用结构。在此，我们为癫痫患者（PwE）制定了虚弱指数（FI），并探讨了它与人口统计学和临床特征之间的关联。

研究方法：在这项横断面研究中，我们从癫痫门诊连续招募了 153 名癫痫患者。我们对参与者的各种健康缺陷进行了评估，从而计算出 FI。采用一般线性模型和斯皮尔曼相关性分析了 FI 与人口统计学/临床特征、抗癫痫药物 (ASM) 和患者报告结果之间的关系。

研究结果：患者就诊时的中位年龄为 47 岁（四分位数间距 = 33-60），其中 89 名 (58.2%) 患者为女性。多元线性回归显示，已开发的 33 项 FI 与年龄、女性性别、较高的体重指数、癫痫家族史、智力残疾和使用的 ASMs 数量有独立关联。稳健的协方差分析显示，使用细胞色素 P450 3A4 诱导型 ASM 的患者 FI 水平较高。我们发现，FI 与心理困扰、较低的生活质量和身体虚弱之间存在中等程度的正相关性，分别通过医院焦虑和抑郁量表、癫痫生活质量量表-10 和手握力进行测量。最后，还观察到较高的 FI 分数与癫痫跌倒次数增加之间存在微弱的关联。

意义：本研究强调了虚弱作为癫痫患者综合健康指标的重要性。它表明，这一特殊人群的虚弱不仅是衰老的表现，而且与癫痫和治疗相关因素有内在联系。未来的研究需要在不同的癫痫人群中验证和完善虚弱指数，并在纵向研究中调查其对特定不良后果的影响。

15. 产前接触抗癫痫药物与 4.5 岁时创造力和执行功能的关系

Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medications With Creative and Executive Function at Age 4.5 Years.

Neurology. 2024 Jun 25;102(12):e209448.

DOI:10.1212/WNL.000000000209448. Epub 2024 May 29.

Meador KJ, Cohen MJ, Loring DW, Matthews AG, Brown CA, Robalino C, Carmack A, Sumners S, Birnbaum AK, Kalayjian LA, Gedzelman E, Voinescu PE, Gerard EE, Hanna J, Cavitt J, Sam M, Hwang ST, Pack AM, Tsai JJ, Pennell PB;

背景和目的：人们对胎儿时期服用抗癫痫药物 (ASM) 对创造力和执行功能的神经发育影响知之甚少。我们以前曾发现，胎儿接触丙戊酸钠会对创造力和执行功能的测量产生不利影响。在本研究中，我们将癫痫妇女 (WWE) 的子女与健康妇女 (HW) 的子女进行了比较，以考察胎儿暴露于较新的抗癫痫药物对这些功能的影响。

研究方法：抗癫痫药物的母体结果和神经发育影响研究是一项由美国国立卫生研究院 (NIH) 资助的多中心前瞻性观察性队列研究，研究对象是妊娠期的女性癫痫患者和女性健康患者及其子女。本报告对 4.5 岁的 WWE 儿童与 HW 儿童的创造力和执行功能进行了盲测。此外，还使用观察到的最大 ASM 浓度比值和定义的日剂量比值 (比值 DDD)，研究了 WWE 儿童在怀孕三个月期间暴露于 ASM 的影响。对于多重治疗，比率是各 ASM 的总和。所有分析均采用线性回归模型，并对多种潜在混杂因素进行了调整。4.5 岁儿童的主要研究结果是托伦斯创造性思维测试--创造力指数 (Torrance Test of Creative Thinking-Figural Creativity Index)。次要结果包括 "执行功能行为评定量表-学前版" 的 "全球执行综合得分" 以及这两项量表的分量表和其他指数。

结果：主要分析包括 251 名 WWE 儿童和 73 名 HW 儿童。在创造力和执行功能方面，WWE 儿童与 HW 儿童之间没有发现差异。在测量创造力时，没有发现 ASM 暴露依赖效应，但在测量执行功能时，发现 ASM 浓度比值和 DDD 比值存在暴露依赖效应。

讨论：我们在 4.5 岁时的研究结果显示，WWE 儿童与 HW 儿童在创造性思维方面没有差异（-3.2 [-9.0 至 2.7]， $p = 0.286$ ），与胎儿暴露于 ASMs（-2.6 [-11.0 至 5.7]， $p = 0.530$ ）也没有关联。二次分析显示，胎儿暴露对 WWE 儿童的执行功能有依赖性影响（7.0 [2.9-11.2]， $p = 0.001$ ），其中左乙拉西坦的影响最为明显（12.9 [4.2-21.6]， $p = 0.004$ ）。我们的研究结果表明，即使是相对安全的 ASM，也需要将剂量调整到既能预防癫痫发作，又能平衡高浓度可能给胎儿带来的风险。

16. 识别癫痫患者的并发症和风险：Maltese 的经验。

Identifying co-morbidities and risk in people with epilepsy: The Maltese experience.

Epilepsy Behav. 2024 Jun;155:109795.

DOI:10.1016/j.yebeh.2024.109795. Epub 2024 Apr 20.

Pace A, Watkins L, Fiott D, Bassett P, Laugharne R, James C, Shankar R.

背景：癫痫患者合并多种疾病的风险增加，这些疾病可能会影响不良后果的风险，包括对生活质量的影響和过早死亡。这些风险因素包括与癫痫猝死（SUDEP）相关的潜在可改变的临床特征。要提供应对风险的服务，就需要界定目标癫痫人群的临床复杂性。虽然经济发达国家已对此进行了全面研究，但像马耳他（人口：50 万）这样的经济发达国家对这些问题却知之甚少。

研究方法：这是一项针对马耳他戈佐综合医院（GGH）就诊患者的单中心研究。在设计和报告研究时，采用了 STROBE 的横断面研究报告指南。这是对在 GGH 就诊的所有成人（18 岁以上）癫痫患者（2018-2021 年）的标准护理以及 SUDEP 和癫痫发作风险进行的回顾性研究。

结果：审查确定了 68 人，其中 92% 的人遵医嘱服用抗癫痫药物。五分之一（21%）的患者有智力障碍。尽管只有一名患者患有精神病，但 19% 的患者正在服用抗精神病药物。只有 18% 的患者有专门的癫痫护理计划，6% 的患者有夜间监护，没有人接受过有关 SUDEP 的建议。

讨论：提高个性化癫痫护理计划、适当的夜间监测和减少抗精神病药物处方的比例可改善患者的治疗效果，因为抗精神病药物与更大的死亡风险相关。耻辱感和羞耻感等问题似乎在小社区及其获得护理的机会方面起着重要作用。

17. 当前纳米材料创新对癫痫治疗和诊断的促进作用：全面回顾。

Epilepsy Treatment and Diagnosis Enhanced by Current Nanomaterial Innovations: A Comprehensive Review.

Mol Neurobiol. 2024 Jun 29.

DOI:10.1007/s12035-024-04328-9.

He S, Zheng L, Li J, Liu S.

癫痫是一种复杂的脑部疾病。完全控制癫痫发作一直是癫痫治疗的难题。目前，临床治疗主要包括药物治疗和手术治疗，前者是首选方法。然而，由于水溶性差、难以穿透血脑屏障（BBB）等固有限制，抗癫痫药物通常生物利用度较低。这些问题大大降低了药物的有效性，限制了它们在癫痫治疗中的临床应用。此外，目前的成像技术和脑电图（EEG）对癫痫的诊断准确性并不理想，往往无法精确定位致痫组织。准确的诊断对于癫痫的手术治疗至关重要。因此，迫切需要提高癫痫药物的治疗效果和诊断的精确度。近年来，纳米技术在生物医学领域的发展带动了作为药物载体的纳米材料的开发。这些材料旨在利用其大比表面积、易表面改性、穿越 BBB 的能力和高生物相容性，提高药物的生物利用度和靶向性。此外，纳米材料还被用作成像造影剂和脑电图电极材料，提高了癫痫诊断的准确性。本综述全面考察了当前纳米材料在癫痫治疗和诊断方面的研究，为今后的研究提供了新的策略和方向。

18.孟加拉国某三级医院癫痫性烧伤患者的人口统计学研究

Demographic Study of Epileptic Burn Patient in a Tertiary Level Hospital of Bangladesh.

Mymensingh Med J.2024 Jul;33(3):690-695.

Jahan I, Dhar LK, Kaiser A, Razia S, Hossain MA, Talukder A.

烧伤是与癫痫有关的非常常见和重要的伤害。当癫痫患者在抽搐时因意识丧失而接触到火或其他燃烧物时，就会被烧伤。本研究旨在确定癫痫患者烧伤的原因、烧伤的模式和特征、住院时间以及治疗模式。这项前瞻性观察研究于 2022 年 1 月至 2023 年 12 月在孟加拉国迈门辛医学院医院烧伤和整形外科进行。在烧伤科的入院总人数（2274 人）中，癫痫患者占 0.84%（n=19）。大多数患者为女性（84.2%），平均年龄为（31.42±1.32）岁。家庭主妇最多（78.9%）。在 19 例患者中，11 例（57.89%）有不规则服用抗癫痫药物史，8 例（42.11%）无癫痫治疗史。2 例（10.53%）曾有烧伤史。烧伤的主要病因是火焰烧伤（89.5%）。平均烧伤总面积（TBSA）为（6.94±4.12%）。大多数患者为全厚度烧伤（63.2%）。在烧伤分布方面，上肢烧伤最多，占 68.21%。大多数患者（68.5%）需要手术治疗。这些患者的平均住院时间为（5.36±2.26）周。癫痫发作未得到充分控制的癫痫患者受伤的风险增加，尤其是烧伤。为预防烧伤，应妥善治疗癫痫。

19.探索天使综合征的临床和遗传环境：意大利注册中心的患者报告见解

Exploring the Clinical and Genetic Landscape of Angelman Syndrome: Patient-Reported Insights from an Italian Registry

J Clin Med. 2024 Jun 16;13(12):3520

DOI: 10.3390/jcm13123520

Carriero PL, Zangari R, Sfreddo E, Ghirardi A, Schieppati A, Barbui T, Biroli F

背景：天使综合征登记（RISA）是一项回顾性研究，目的如下：评估意大利天使综合征（AS）患者的临床病史，并与现有文献进行比较；探究直接让患者参与数据收集过程的可行性；探讨不同症状与基因型的关系。

方法：RISA 成立于 2018 年，一共招募了 82 名患者，其中 62 人（75.6%）提供了完整的数据。使用电子病例报告表收集了人口统计学、临床和遗传信息。描述性统计方法对样本进行了表征，同时检验了基因型和临床特征之间的相关性。

结果：描述性分析显示，患者的年龄中位数为 8.0 岁，其中男性占比 48.8%。缺失组（58.1%）是最常见的基因型。大多数患者（82.2%）经历过癫痫，通常在 3 岁之前癫痫发作。大多数患者（86.2%）需要多种抗癫痫药物进行控制，其中全面强直-阵挛发作和不典型失神癫痫发作最为常见。缺失组表现出更严重的发育迟缓，并有癫痫发作更严重的趋势。69.4% 的患者伴有睡眠问题，其特点是入睡困难和睡眠维持困难。

结论：这项研究为意大利 AS 患者的临床病史和遗传特征提供了有价值的见解，与先前的文献一致。此外，这项研究也强调了患者登记在获取 AS 等罕见病综合数据方面的有效性，突出了其推进研究和加强患者护理的潜力。

20. 注射英夫利昔单抗治疗克罗恩病后的可逆性后部脑病综合征

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome After Infliximab Infusion for Fistulizing Crohn's Disease

ACG Case Rep J. 2024 Jun 21;11(6):e01400

DOI: 10.14309/crj.0000000000001400. eCollection 2024 Jun

Abdoh Q, Rabi R, Musmar B, Abuhassan A, Barqawi A

生物疗法是治疗复杂炎症性肠病的主要方法，但有许多潜在的副作用。其中包括罕见的可逆性后部脑病综合征（PRES），这是一种根据特定的临床和放射学特征进行诊断的可逆神经系统疾病，会引发头痛、恶心/呕吐、视力模糊和癫痫发作等症状。本报告介绍了一例接受英夫利昔单抗治疗但随后出现 PRES 的 19 岁克罗恩病女患者，临床表现为反复的癫痫发作和血压升高。通过抗癫痫和降压药物进行治疗后患者完全康复，即使恢复英夫利昔单抗治疗也未复发。该病例对先前报道的与炎症性肠病生物治疗相关的不到 10 例 PRES 病例进行了补充。这项报告强调了在开这些药物时需要考虑相关并发症。

21. 口服普瑞巴林对猫肺泡异氟醚最小浓度的影响

The effect of oral pregabalin on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats

Vet Anaesth Analg. 2024 Jul-Aug;51(4):391-398

DOI: 10.1016/j.vaa.2024.04.007. Epub 2024 Apr 17

Luo L, Chen H, Zhu Y, Wu Y, Guo W, Yang Z, Li M

研究目的：研究三种不同剂量的普瑞巴林对猫肺泡异氟醚最小浓度（MACISO）的影响。

研究设计：前瞻性、随机、安慰剂对照、盲法、交叉试验。

研究动物：一组 8 只 24-48 月龄健康成年猫。

研究方法：在 MACISO 测定前 2 小时，将猫随机分为三种口服剂量的普瑞巴林组（低剂量：2.5 mg/kg，中剂量：5 mg/kg 和高剂量：10 mg/kg）或安慰剂组，多种治疗时至少有 7 天的洗脱期。使用混入异氟烷的氧气诱导并维持麻醉，直到气管插管。在普瑞巴林或安慰剂给药 120 分钟后，使用排除包围法和尾夹法三次测定 MACISO。对测定 MACISO 期间记录的生理变量（包括心率和血压）进行平均，并在普瑞巴林和安慰剂治疗之间进行比较。单向方差分析和弗里德曼检验分别用于评估正态和非正态分布数据的差异。Tukey 检验被用作事后分析。p < 0.05 被认为具有显著差异。

研究结果：普瑞巴林中、高剂量组的 MACISO 分别为 $1.33 \pm 0.21\%$ 和 $1.23 \pm 0.17\%$ ，显著低于安慰剂组（ $1.62 \pm 0.13\%$ ； $p=0.014$ ， $p<0.001$ ）。普瑞巴林中、高剂量组与安慰剂组相比分别减少了 $18 \pm 9\%$ 和 $24 \pm 6\%$ 。血浆中普瑞巴林的平均浓度与 MACISO 值呈负相关。不同治疗组之间的生理变量没有显著差异。

结论和临床相关性：在测定 MACISO 前 2 小时口服 5 mg/kg 或 10 mg/kg 普瑞巴林，对猫具有显著的异氟烷保护作用。

22.服用抗癫痫药物的印度癫痫妇女的身体素质及其与生殖状况、生活质量和病耻感的关系：一项横断面研究

Physical fitness in Indian women with epilepsy on anti-seizure medications and its association with reproductive status, quality of life and stigma: A cross-sectional study

Epilepsy Behav. 2024 Jul;156:109823

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109823. Epub 2024 May 4

Pattnaik SS, Sarangi SC, Mahey R, Tripathi M

目的：明确癫痫妇女（WWE）的身体素质、生殖异常、生活质量和癫痫相关病耻感的状况，以及它们与 ASM 治疗和癫痫发作频率的关系。

方法：这项横断面研究包括生殖年龄（18-50 岁）且在入组前至少三个月服用抗癫痫药物（ASM）的 WWE。使用国际体力活动问卷（IPAQ）和人体成分分析来评估身体素质。受试者接受了月经异常[月经紊乱或多囊卵巢综合征（PCOS）/多毛症]的访谈。已验证的问卷用于评估癫痫患者的生活质量（QOLIE-10）和病耻感（癫痫病耻感表）。根据 a) 治疗类型（单一或多种治疗），b) ASM 治疗类型（常规、新型或常规

+新型 ASMs) , 以及 c) 癫痫发作类型和 d) 癫痫发作频率进行亚组分析用以比较上述问卷参数。通过相关和回归分析找出不同变量与身体素质的关系。

结果: 入选 WWE (n=203) 中体质不佳、生殖异常、生活质量恶化和病耻感的总患病率分别为 21.18%、20.19%、52.7%和 21.67%。亚组分析显示, 与多药治疗组相比, 单药治疗组 (n=99) 的 WWE IPAQ 评分中位数更高 (p=0.002) , 生殖异常相对较少 (24.03%, p=0.008) , 病耻感更高 (24.03%, p=0.04) 。与新型的和常规+新型的 ASM 组相比, 常规 ASM 组的 WWE 的 IPAQ 得分显著较高 (p=0.02) 。在癫痫发作次数较多的 WWE 中, 体质不佳和病耻感的发生率显著较高 (分别为 p=0.007 和 <0.001) 。在 ASM 类型和治疗的基础上, 没有观察到生活质量的显著差异; 但是与局灶性发作的患者相比, 全面性发作的 WWE 患者的生活质量恶化 (p=0.04) 。WWE 癫痫发作频率与 IPAQ 评分呈显著负相关 (p=0.04) 。

结论: 与单药治疗组相比, 多药治疗组的 WWE 体力活动较少, 生殖异常发生率较高, 病耻感也较高。与癫痫发作次数较少的 WWE 相比, 癫痫发作频率较高的 WWE 身体素质较差, 病耻感更高。这些发现可能有助于优化 ASM 治疗育龄期 WWE。

23.Dravet 综合征患者的安慰剂效应: 两项临床试验的事后分析

Placebo response in patients with Dravet syndrome: Post-hoc analysis of two clinical trials

Epilepsy Behav. 2024 Jul;156:109805

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109805. Epub 2024 Apr 26

Devinsky O, Hyland K, Loftus R, Nortvedt C, Nabbout R

目的: Dravet 综合征是一种罕见的儿童早期发作的癫痫性发育性脑病。在癫痫治疗的临床试验中, 安慰剂效应范围很广, 但对其影响因素仍知之甚少。本研究探讨了 Dravet 综合征患者的安慰剂效应及其对安全性、疗效和生活质量的影响。

方法: 我们对 GWPCARE 1B 和 GWPCARE 2 随机对照 III 期试验中安慰剂治疗患者的汇总数据进行了探索性事后分析, 比较了 2-18 岁 Dravet 综合征患者的大麻二酚和相匹配的安慰剂。所有患者在 4 周的基线期内均有 ≥ 4 次痉挛性癫痫发作。

结果: 124 名接受治疗的 Dravet 综合征患者被纳入分析 (2-5 岁: n=35; 6-12 岁: n=52; 13-18 岁: n=37) 。安慰剂组患者在所有时间点都出现痉挛性发作, 与基线相比, 治疗期间的痉挛发作频率中位数有所下降; 无痉挛性发作的天数与基线相似。痉挛性发作频率与年龄显著正相关, 与身体质量指数呈显著负相关。大多数接受安慰剂治疗的患者出现了治疗相关的突发不良事件; 但是大多数都很快得到了解决, 严重的不良事件很少发生。与基线相比, 安慰剂治疗对报告的护养者对变化的总体印象结果几乎没有影响。

解释：与基线相比，安慰剂对无痉挛发作天数和护养者对变化的总体印象几乎没有影响，表明这些指标可能有助于在未来的研究中区分安慰剂和积极治疗的效果。然而，未来的研究应该进一步评估安慰剂效应，以证实这些结果。

24. 锂与抗惊厥药对身体疾病的风险的对比-一项全国性长期人群综合研究的模拟靶向试验结果

Lithium versus anticonvulsants and the risk of physical disorders - Results from a comprehensive long-term nationwide population-based study emulating a target trial

Eur Neuropsychopharmacol. 2024 Jul;84:48-56

DOI: 10.1016/j.euroneuro.2024.04.009. Epub 2024 Apr 25

Lars Vedel Kessing, Mark Bech Knudsen, Helene Charlotte Wiese Rytgaard, Christian Torp-Pedersen, Michael Berk

双相情感障碍与许多身体疾病发病率的增加有关，但药物治疗的效果尚不清楚。我们使用一项覆盖丹麦 590 万居民的全国性人群靶向试验，系统地调查了持续使用一线维持剂（锂、拉莫三嗪和丙戊酸钠）与身体疾病风险之间的关系。我们确定了两个队列。队列 1：首次购买前诊断为双相情感障碍的患者（N=12.607）。队列 2：在 1997 年至 2021 年间（自 1995 年以来）无论在诊断结果如何的情况下首次购买锂、拉莫三嗪或丙戊酸钠的 156.678 名成年患者。主要分析调查了持续暴露的影响，持续暴露定义为 10 年随访期间所有连续 6 个月的暴露。结果包括诊断为中风、动脉硬化、心绞痛、心肌梗死、糖尿病、粘液水肿、骨质疏松、痴呆、帕金森病、慢性肾脏病和癌症（包括亚型）。在队列 1 和队列 2 中，持续使用锂、拉莫三嗪和丙戊酸钠与身体疾病（除粘液水肿外）之间的关联没有统计学差异，与拉莫三嗪或丙戊酸钠相比，暴露于锂会使粘液水肿的绝对风险增加 7-10%。总之，这些模拟“真实世界”观察性登记数据的靶向试验的分析表明，锂不会增加患任何类型身体疾病的风险（除粘液水肿外），粘液水肿可能是检测偏差的结果。

25. 原发性线粒体疾病患者癫痫发作的管理：IMWG 的共识声明

Management of seizures in patients with primary mitochondrial diseases: consensus statement from the InterERNS Mitochondrial Working Group

Eur J Neurol. 2024 Jul;31(7):e16275

DOI: 10.1111/ene.16275. Epub 2024 Apr 4

Mancuso M, Papadopoulou MT, Ng YS, Ardisson A, Bellusci M, Bertini E, Di Vito L, Evangelista T, Fons C, Hikmat O, Horvath R, Klopstock T, Kornblum C, Lamperti C, Licchetta L, Molnar MJ, Varhaug KN, O'Callaghan M, Pressler RM, Schiff M, Servidei S, Szabo N, Gorman GS, Cross JH, Rahman S

背景和目的：原发性线粒体疾病（PMDs）是常见的先天性能量代谢错误，患病率大概为 1/4300。这些疾病通常影响能量需求高的组织，包括心脏、肌肉和大脑。癫痫可能是 PMD 的表现特征，难治疗且通常预后较差。本研究的目的是制定用于线粒体癫痫的安全用药和癫痫发作管理的指南和共识建议。

方法：成立了一个来自 7 个国家的 24 名成人和/或儿童线粒体医学、药理学和癫痫管理专家和 2 名患者代表组成的小组。专家是五个不同的欧洲对照网络的成员，即 IMWG。使用 Delphi 技术使小组成员审议了关于线粒体癫痫安全用药和癫痫发作管理的建议草案，使用两轮预同意制。

结果：在审查的 25 种药物中，对其中 14 种药物的安全性达成了高度共识，并对国家健康与护理卓越研究所的癫痫发作管理指南进行了一些修改。强调了特殊情况，包括 POLG 疾病中的丙戊酸、 γ -氨基丁酸转氨酶缺乏症患者中的氨己烯酸和肾小管酸中毒风险患者中的托吡酯。

结论：这些共识建议有助于我们改善 PMD 相关癫痫患者的癫痫发作控制和降低药物相关不良事件风险。

26.短期慢性口服大麻二酚对强化训练后肌肉恢复和表现的影响——一项随机双盲交叉研究

Influence of short-term chronic oral cannabidiol application on muscle recovery and performance after an intensive training protocol - a randomized double-blind crossover study

J Int Soc Sports Nutr. 2024 Dec;21(1):2337252

DOI: 10.1080/15502783.2024.2337252. Epub 2024 Apr 4

Ilsenmann E, Veit S, Flenker U, Lesch A, Lachenmeier DW, Diel P

背景：高强度运动后的快速再生对竞技运动员至关重要。基于这一假设，以食品补充剂改善恢复过程为重点的补充策略正在增加。其中一种补充剂是大麻二酚（CBD），它在竞技体育中越来越受关注。然而，仍然缺乏 CBD 短期慢性服用效果的证据和数据。

方法：进行了一项三臂双盲交叉研究以确定两种不同 CBD 产品对训练有素的运动员的表现、肌肉损伤和炎症过程的影响。一共有 17 名受试者成功参加了这项研究。每个受试者接受为三次期六天的高强度训练方案。每次训练后，每个受试者服用安慰剂或 CBD 产品（60mg/油或增溶剂）。在干预阶段之间至少进行四周的洗脱期。在训练方案前后，测量了反跳（CMJ）、后蹲（BS）、卧推（BP）和 1 英里跑的表现能力，并分析了肌肉损伤（肌酸激酶、肌红蛋白）、炎症过程（白细胞介素 6 和 10）和免疫细胞活性（中性粒细胞、淋巴细胞和血小板的比率）的生物标志物。使用当前版本的 R 软件和线性混合模型进行统计分析。

结果：可以根据表现水平（高级或更高级运动员）识别训练方案的不同效果（ $p < 0.05$ ）。无论表现水平如何，训练方案都可能引起肌肉损伤和表现下降。在高级运动员中，只有 CBD 油与肌红蛋白浓度的降低有关（ $p < 0.05$ ）。关于免疫活性，高级运动员在接受安慰剂治疗后的血小板-淋巴细胞比率显著下降（ $p < 0.05$ ）。服用 CBD 油显示出轻微的抑制作用（ $p < 0.10$ ）。此外，不同表现水平的降低也不同。在接受安慰剂治疗后，高级运动员的 CMJ 显著下降，而更高级运动员的 BS 呈下降趋势（ $p < 0.01$ ）。两种 CBD 产品都不会影响表现参数。炎症参数也未观察到任何影响。

结论：研究发现，受试者的表现水平是一个决定性因素，他们对训练方案和 CBD 应用的反应不同。两种 CBD 产品均没有发现明确的效果，需要进一步研究来确定 CBD 应用的长期效果。

27.预防性抗癫痫药物治疗非综合征性儿童癫痫的复发性癫痫持续状态

Prophylactic antiseizure medications for recurrent status epilepticus in nonsyndromic childhood epilepsy

Brain Dev. 2024 Jun;46(6):219-223

DOI: 10.1016/j.braindev.2024.03.004. Epub 2024 Mar 21

Takeuchi H, Higurashi N, Toga Y

目的：癫痫持续状态（SE）的治疗主要集中在终止持续的 SE 发作上，但是缺乏预防 SE 的长期治疗策略。本研究旨在探讨预防性抗癫痫药物（ASM）治疗儿童非综合征性癫痫的疗效。

方法：这项回顾性研究在东京慈惠会医科大学附属医院进行。纳入的患者为 2017 年 4 月 1 日至 2021 年 10 月 1 日期间、年龄 <18 岁且被诊断为癫痫并在一年内经历 ≥3 次 SE 发作。对发展为 SE 的癫痫发作类型的 ASMs 进行了评估。ASMs 的有效性通过“三法则”来确定：如果患者在干预前 12 个月内无 SE 的持续时间至少是其最长 SE 间期的三倍，则确定 ASM 有效。

结果：本研究共对 13 名患者进行了 32 次 ASMs 给药。ASM 给药前 SE 发作的最长间隔为 28-257 d。ASM 给药后的第一个 SE 间隔为 12-797 d。左乙拉西坦（LEV）和氯巴扎姆（CLB）分别对 2/10 和 5/6 名患者显示有效性。其他 ASMs 无效。癫痫的主要病因是围产期脑损伤，在四名患者中发现 CLB 均有效。

结论：本研究提示 CLB 和 LEV 可延长某些非综合征儿童癫痫患者的 SE 间期。特别是对围产期脑损伤患者来说，CLB 可能是有效的。

28.通过干血纸片法和干血浆斑点取样同时监测七种抗癫痫药物：基于 LC-MS/MS 技术的方法验证和临床应用

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

J Pharm Biomed Anal. 2024 Jun 15;243:116099

DOI: 10.1016/j.jpba.2024.116099. Epub 2024 Mar 7

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

替代性血液采样策略可以增强治疗药物监测（TDM）的应用，从而提高精准治疗和药物依从性。在发展中国家，允许自行采样和室温运输的替代采样策略尤为重要。本研究验证了干血纸片法（DBS）和干血浆斑点（DPS）采样以及液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）用于分析七种常见的抗癫痫药物（苯妥英钠、拉莫三

嗉、左乙拉西坦、托吡酯、卡马西平、奥卡西平及其活性代谢产物 10, 11-二氢-10-羟基卡马西平)，并评估其在临床实践中的适用性。用乙腈进行简单的蛋白质沉淀后，在 C18 柱上用由乙腈-水-0.1%甲酸组成的流动相以 0.65 mL/min 的流速梯度洗脱分离 AED。该方法在测试的浓度范围内提供线性分析，总运行时间为 7 分钟。批次内和批次间质量控制的精密度 $\leq 12\%$ ，准确度为 85.9%-113%。DBS 和 DPS 的平均提取效率分别为 69.0%-92.4%和 65.9%-96.5%，没有观察到显著的基质效应。所有样品中 AED 在室温和 40°C 下 7 天内均稳定。干血浆浓度和湿血浆浓度之间存在良好的相关性，与 DBS 相比，DPS 的准确性更高，这表明使用 DBS 和 DPS 的替代采样策略适用于监测 AED 的浓度是令人满意的。

29. 抗癫痫药物可能改变颞叶癫痫患者的大脑结构吗？一项前瞻性研究

May anti-seizure medications alter brain structure in temporal lobe epilepsy? A prospective study.

Epilepsia Open. 2024 Jun;9(3):1076-1082

DOI: 10.1002/epi4.12912. Epub 2024 Mar 12

Sammarra I, Caligiuri ME, Bonacci MC, Di Gennaro G, Fortunato F, Martino I, Giugno A, Labate A, Gambardella A

轻度颞叶内侧癫痫 (MTLE) 患者可能在发病后相当长的一段时间内未经治疗，或通过单一的抗癫痫药物 (ASM) 控制癫痫发作。因此，他们代表了研究 ASM 是否会对大脑结构产生影响的最佳人群。我们连续招募了 56 名轻度 MTLE 患者 (22/56 名未经治疗，34/56 名单药治疗) 和 58 名健康对照，将年龄和性别进行配对。所有患者均接受 3T 脑 MRI 检查，使用 FreeSurfer 进行自动形态测量。使用单向协方差分析 (ANCOVA) 评估灰质的差异，并根据年龄、疾病持续时间和颅内容积进行调整。在接受治疗和未接受治疗的患者之间没有观察到显著变化。我们观察到，与健康对照组相比，单药治疗患者的左顶下回、颞下回、中颞回和右顶下回 (颞极) 的皮质厚度显著下降，未经治疗的 MTLE 患者的左扣带回峡部与对照组相比有增加。各组之间的皮质和皮质下体积分析显示没有差异。我们的研究表明，未经治疗的轻度 MTLE 患者和接受单一治疗的患者之间没有明显的形态学异常。尽管这些结果具有探索性，但可能会让人对常用药物的安全性及其在影响神经影像学结果中的边际作用较为放心。

简明语言总结：这项研究调查了以下问题：治疗癫痫发作的药物会对轻度内侧颞叶的大脑结构产生影响吗？我们分析的初步结果表明没有影响，因为我们没有发现未经治疗的患者和使用单一抗癫痫药物治疗的患者之间的脑灰质有任何差异。另一方面，与健康对照组相比，癫痫患者在颞叶和顶叶的几个区域表现出皮质变薄，这与之前的研究结果一致。

30. 紧张性昏迷患者苯二氮卓类药物激发的脑电图和视频记录：一项病例报告

EEG and video documentation of benzodiazepine challenge in catatonic stupor: A case report.

Neuropsychopharmacol Rep. 2024 Jun;44(2):468-473

DOI: 10.1002/npr2.12427. Epub 2024 Mar 7

Tamune H, Tsukioka Y, Sakuma S, Taira D, Takaoka Y, Tamura N, Kato T

引言：强直是一种精神运动障碍，其临床症状多种多样，包括昏迷和缄默症，其病因难以捉摸，诊断也很困难。此外，由于它与意识障碍相似，经常被低估。但是诊断为紧张症时，抗精神病药物可能会加重病情。一线治疗通常包括苯二氮卓类药物和/或电惊厥治疗（ECT）。

病例报告：一位 60 岁的系统性红斑狼疮（SLE）和癫痫患者，表现为紧张性昏迷。尽管得到稳定的治疗，但患者意识急剧恶化，仍需住院治疗。脑电图显示，患者接受苯二氮卓类药物治疗后病情明显好转。如视频记录所示这种改善是短暂的，但第二次苯二氮卓类药物治疗使患者在几分钟内从 E1V1M1（昏迷）恢复到 E4V5M6。患者口服劳拉西泮 1.5 mg/天后，未出现进一步复发。

讨论：紧张症的诊断是基于她在 Bush-Francis 紧张症评定量表（BFCRS；筛查，6/14；严重程度，19）上的得分，尽管她只符合两个 DSM-5 紧张症标准（昏迷和缄默症）。脑电图和视频结果支持该诊断，并排除了其他潜在的鉴别诊断，如非惊厥性癫痫持续状态和脑病。额外的定量脑电图分析表明，苯二氮卓类药物给药显著增加了全脑 α 和 β 带功率，表明苯二氮卓类药物使注意力、意识和长程同步正常化。该报告还强调了视频记录在管理紧张症方面的重要性，它有助于准确跟踪症状，全面记录，并提高患者的理解力，这对坚持治疗至关重要。

31.患有癫痫的卢旺达妇女在癫痫管理方面面临的挑战

Challenges to epilepsy management in Rwandan women living with epilepsy

Eur J Neurol. 2024 Jun;31(6):e16254

DOI: 10.1111/ene.16254. Epub 2024 Mar 1

Teuwen DE, Ndayisenga A, Garrez I, Sebera F, Mutungirehe S, Umwiringirwa J, Ndiaye M, Umuhiza G, Boon PAJM, Dedeken P

背景和目的：在卢旺达，癫痫患病率在 29‰至 49‰之间。许多患有癫痫的妇女（WwE）处于育龄期。对卢旺达 Ndera 神经科诊所的 WwE 患者的癫痫特征和治疗、避孕、妊娠、产褥期和病耻感进行了调查。

方法：这项前瞻性横断面研究调查了年龄 ≥ 18 岁的 WwE 人群的人口统计学、癫痫特征、治疗、避孕、叶酸使用、妊娠、产褥期和病耻感。对根据妊娠状态和癫痫诊断时间分出的亚组进行分析，预计有显著差异。

结果：在 2020 年 12 月至 2021 年 1 月期间，有 100 名 WwE 患者入组（年龄为 18-67 岁）。52 名妇女从未怀孕，39 名妇女在怀孕前发作癫痫，9 名妇女在妊娠后被诊断为癫痫。在年龄、婚姻状况或职业方面没有显著差异。27%的人使用了避孕措施，其中 50%的人服用了酶诱导的抗癫痫药物。46%的育龄妇女使用丙戊酸钠。39 名孕前癫痫发作的妇女报告了 91 例妊娠，其中 14%为自然流产。无患者在怀孕前使用叶酸，59%的人仅在怀孕期间使用。78 名新生儿中有 5 名为早产。无严重先天畸形的后代。近 25%的 WwE 患者在怀

孕或哺乳期间不遵守其抗癫痫药物计划。在 60%以上的患者中观察到内化病耻感。多达 25%的患者在学校或工作中受到歧视。

结论：需要制定一项考虑 WwE 生殖健康和社会挑战的综合战略，以推动癫痫的最佳管理、生殖健康结果和社会包容。

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

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

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024 Jul;397(7):5233-5240.

DOI: 1007/s00210-024-02954-7.

Montazerlotfelahi H, Haj Mohamad Ebrahim Ketabforoush A, Tavakol M, Ashrafi M, Dehghani M, Mostafavi K, Mardi S, Tajfirooz S.

由于针对局灶性癫痫儿童的研究数量有限，而且选择最合适的药物控制儿童癫痫发作非常重要，因此使用最有效且不良反应最小的药物至关重要。本研究旨在评估卡马西平与左乙拉西坦单药治疗局灶性癫痫发作儿童的有效性和不良反应。研究设计了一项单中心、随机对照、双盲、平行对照临床试验。该研究于 2020 年 6 月 19 日获得伊朗临床试验登记处批准（登记号：IRCT20170216032603N2），并于 2020 年 2 月至 2021 年 3 月在伊朗卡拉季伊玛目阿里医院神经内科进行。这项研究评估了 120 名最近确诊的局灶性癫痫发作患者，他们的年龄在 2 至 14 岁之间。患者被随机分为两组，每天分别服用卡马西平（CBZ）15 至 20 毫克/千克和左乙拉西坦（LEV）20 至 40 毫克/千克。在第 4、12 和 24 周对患者的病情改善和并发症进行评估。在纳入研究的 120 名患者中，有 6 名患者因服用 CBZ 后出现各种并发症而被排除在外。在第 4、12 和 24 周结束时，卡马西平组的平均癫痫发作次数分别为 1.09 ± 0.75 、 0.62 ± 0.27 和 0.39 ± 0.12 ，LEV 组的平均癫痫发作次数分别为 1.11 ± 0.63 、 0.52 ± 0.21 和 0.37 ± 0.11 ($P > 0.05$)。同样，CBZ 组无癫痫发作的患者人数分别为 34、44 和 48 人，而 LEV 组分别为 41、50 和 54 人 ($P > 0.05$)。另一方面，CBZ 组出现嗜睡、皮肤并发症和躁动的频率要高得多 ($P < 0.05$)。虽然两种药物在控制癫痫发作方面同样有效，但 CBZ 的不良反应更多，患者的依从性更差。医生应了解这种差异，以避免不必要的后果。

33. 辅助吡仑帕奈在一项针对 ≥ 12 岁印度患者的前瞻性、真实世界 IV 期研究中的疗效和安全性，用于治疗局灶性癫痫：研究 508

Efficacy and Safety of adjunctive Perampanel in a prospective, real-world, Phase IV study in Indian patients aged ≥ 12 years for Treatment of focal-onset Epilepsy: Study 508.

Epilepsia Open. 2024 Jun;9(3):940-950.

DOI: 10.1002/epi4.12885. Epub 2024 Mar 16.

Ravat S, Rohatgi A, Kulkarni R, Jabeen SA, Patil B, Dash A, Malhotra M.

目标：ESPRITE (研究 508; NCT03836924) 对印度年龄 ≥ 12 岁、伴或不伴局灶至双侧强直阵挛发作 (FBTCS) 的局灶性癫痫发作 (FOS) 患者辅助使用吡仑帕奈的安全性、耐受性和疗效进行了实际评估。

方法：ESPRITE 是一项前瞻性、多中心、单臂、观察性 IV 期研究，治疗期为 6 个月。患者年龄 ≥ 12 岁，处方吡仑帕奈用于 FOS (伴有或不伴有 FBTCS) 的辅助治疗。评估包括治疗突发不良事件 (TEAEs; 主要终点) 的发生率、每 28 天癫痫发作频率从基线降低的中位百分数、50% 的应答率和无癫痫发作率。

结果：共有 200 名患者入组 (其中 199 名患者进入安全性分析组，174 名患者完成了主要疗效分析的所有检查)。18.1% 的患者 ($n = 36/199$) 报告了 TEAEs (均为轻度或中度) (最常见的是头晕[3.0%]和烦躁[2.0%])。有 2.0% 的患者因出现 TEAE 而停用吡仑帕奈；无死亡或严重 TEAE 发生。6 个月时，癫痫发作频率减少的中位百分比为 100.0%，50% 的应答率为 83.3%，无癫痫发作率为 49.4%。

意义：事实证明，印度年龄 ≥ 12 岁、伴有或不伴有 FBTCS 的 FOS 患者对辅助用药吡仑帕奈 (平均日剂量为 4 毫克/天) 具有良好的耐受性和有效性。

科普摘要：许多患者没有接受充足的癫痫治疗，需要有效的癫痫发作控制药物。在这项为期 6 个月的临床研究中，来自印度的 199 名 12 岁或 12 岁以上的患者在服用抗癫痫药物的基础上加用了吡仑帕奈。6 个月后，49% 的患者在开始服用吡仑帕奈后没有癫痫发作，83% 的患者癫痫发作频率减少了一半。18% 的患者出现了副作用 (最常见的是头晕和烦躁)，2% 的患者因此停用了吡仑帕奈；没有死亡报告。对于印度癫痫患者来说，吡仑帕奈是一种有效且普遍安全的补充药物。

34. 与脑瘫儿童癫痫发生、消退和耐药性相关的临床特征：一项基于人群的研究

Clinical features associated with epilepsy occurrence, resolution, and drug resistance in children with cerebral palsy: A population-based study.

Dev Med Child Neurol. 2024 Jun;66(6):793-803.

DOI: 10.1111/dmnc.15807. Epub 2023 Dec 7.

Feroze N, Karim T, Ostojic K, McIntyre S, Barnes EH, Lee BC; Cerebral Palsy Alliance study group; Dale RC, Gill D, Kothur K.

目的：研究与脑瘫 (CP) 儿童癫痫、癫痫缓解和耐药性相关的临床放射学特征。

方法：从新南威尔士州/澳大利亚首都登记处收集数据：数据来自新南威尔士州/澳大利亚首都地区 CP 登记册，包括 2003 年至 2015 年间出生的 CP 患儿 ($n = 1916$)。对三组儿童的临床特征和损伤严重程度进行了比较：目前患有癫痫的儿童 ($n = 604$)、5 岁前癫痫已治愈的儿童 ($n = 109$) 和未患癫痫的儿童 ($n = 1203$)。此外，还分析了在韦斯特米德儿童医院 (Children's Hospital Westmead) 就诊的登记队列子集 ($n = 256$)，利用逻辑回归和分层聚类分析比较了药物反应组 ($n = 83$) 和药物耐受组 ($n = 147$) 的癫痫和治疗特征。

结果：在多变量分析中发现，人工能力分类系统 IV 级和 V 级、智力障碍和视力障碍与 CP 患儿的癫痫有关 ($P < 0.01$)。中重度智力障碍和双侧痉挛性 CP 分别是预测 5 岁儿童癫痫持续状态的独立阳性和阴性因素 ($P < 0.05$)。小头畸形和多种癫痫发作类型是耐药性癫痫的预测因素 (接收器操作特征曲线下面积为 0.83; 95% 置信区间为 0.77-0.9)。已知遗传原因的儿童 (14%) 和 CP 癫痫手术组 (4.3%) 构成了 CP 癫痫的特殊临床亚组。

释义：我们的研究强调了癫痫、其临床关联性和 CP 癫痫手术治疗之间的重要联系：我们的研究强调了 CP 患儿癫痫、癫痫缓解和治疗反应之间的重要临床关联，提供了有价值的知识，有助于为患儿家庭提供咨询，并确定不同的预后组别，以便进行有效的医学监测和最佳治疗。

本文补充内容：脑瘫 (CP) 严重的运动和非运动障碍会增加癫痫风险。在双侧痉挛性和较轻的 CP 损伤中，癫痫更有可能缓解。CP 中的癫痫通常在幼年时表现为多种发作类型和强耐药性。有已知遗传原因的儿童和 CP 癫痫手术组代表了不同的临床亚组。

35. 新型抗癫痫药物对儿童的肝毒性：VigiBase 的概述和不成比例分析

PERPRISE: A prospective non-interventional study of PERampanel as only adjunctive treatment in patients with PRImary or SEcondarily generalized tonic-clonic seizures: First interim analysis.

Epilepsia Open. 2024 Jun;9(3):926-939.

DOI: 10.1002/epi4.12869. Epub 2024 Mar 4.

Steinhoff BJ, Goldmann T, Kockelmann E, Winter Y; PERPRISE Study Group.

目的：报告 PERPRISE 研究 (509 号研究; NCT04202159) 的中期结果，该研究正在评估将吡仑帕奈作为唯一的辅助抗癫痫药物 (ASM) 用于局灶至双侧强直阵挛发作 (FBTCS) 或原发性全身强直阵挛发作 (GTCS) 成人患者的情况。

方法：PERPRISE 是一项正在德国进行的为期 12 个月的多中心、前瞻性、观察性、非干预性研究。患者年龄 ≥ 18 岁，患有局灶性或特发性全身性癫痫引起的 FBTCS 或 GTCS。吡仑帕奈作为 ASM 单一疗法的辅助疗法 ("附加疗法") 或作为双重疗法中一种 ASM 的替代疗法 ("替代疗法")，处方符合其 SmPC 规定。中期分析集包括前 100 名接受过 ≥ 1 次吡仑帕奈治疗，并在约 6 个月的访视前就诊或停药的患者。中期终点包括保留率、对癫痫发作频率的影响测量以及治疗突发不良事件 (TEAE)。

结果：结果 100 名患者被纳入中期分析集 (附加疗法, $n = 43$ [43.0%]; 替代疗法, $n = 55$ [55.0%]; 未知疗法, $n = 2$)。6 个月的保留率为 78.0% (附加疗法, 83.7%; 替代疗法, 72.7%)。在所有 GTCS 和/或 FBTCS 患者中，6 个月无癫痫发作率为 58.8% (附加疗法, 72.2%; 替代疗法, 47.9%)，6 个月 50% 应答率为 82.6% (附加疗法, 89.2%; 替代疗法, 76.6%)。吡仑帕奈作为早期治疗的保留率和癫痫发作结果优

于作为晚期治疗的保留率和癫痫发作结果。48 名患者 (48.0%) 报告了 TEAEs, 最常见的是头晕 (9 例)、疲劳 (7 例) 和烦躁 (7 例)。16 名患者 (16.0%) 因 TEAE 退出了吡仑帕奈治疗。

意义: PERPRISE 的中期分析有助于深入了解吡仑帕奈在德国的实际使用情况, 其中首次包括 GTCS 患者的临床实践数据以及在双重疗法中切换 ASM 的数据。PERPRISE 的更多数据将为该患者群的临床决策提供参考。

科普摘要: 癫痫患者经常服用一种以上的药物来控制癫痫发作。这项为期 12 个月的研究调查了德国仅接受吡仑帕奈作为附加药物的患者。中期分析显示, 在 6 个月时, 100 名患者中有 70% 以上继续使用吡仑帕奈; 59% 的患者在使用吡仑帕奈治疗期间没有癫痫发作, 83% 的患者癫痫发作频率减少了一半。48% 的患者出现了副作用 (最常见的是头晕、疲劳和烦躁), 16% 的患者因此退出了研究。总体而言, 培南帕奈适合作为癫痫患者的唯一附加药物。

36. 改良阿特金斯饮食在成人耐药性癫痫中的前瞻性研究: 有效性、耐受性和依从性

Prospective study of the modified Atkins diet in adult drug-resistant epilepsy: effectiveness, tolerability, and adherence.

Neurologia (Engl Ed). 2024 Jul-Aug;39(6):467-473.

DOI: 10.1016/j.nrleng.2021.10.008. Epub 2023 Apr 28.

Alanis Guevara MI, García de Alba García JE, López Alanis AL, González Ojeda A, Fuentes Orozco C.

简介: 耐药性癫痫在全球发病率很高, 尽管抗癫痫药物 (AED) 种类繁多, 但仍难以控制。改良阿特金斯饮食 (MAD) 是另一种治疗方法。有几项研究探讨了生酮饮食和 MAD 在儿童耐药性癫痫患者中的应用, 但对成人耐药性癫痫患者的研究尚不充分。

目的: 评估 MAD 对成人耐药性癫痫患者的有效性、耐受性和依从性。

材料和方法: 我们在一家参照医院开展了一项为期 6 个月的前瞻性研究。患者依处方服用 MAD, 限制碳水化合物摄入量, 不限脂肪摄入量。我们根据相关指南进行了临床和脑电图随访, 并评估了不良反应、实验室结果变化和依从性。

结果: 研究共纳入 32 名耐药性癫痫患者。患者的平均年龄为 30 岁, 平均疾病进展时间为 22 年, 所有患者都患有局灶性或多灶性癫痫。34% 的患者总体癫痫发作频率下降了 50% 以上 ($P = 0.001$); 第一个月的癫痫发作控制率较高, 随后有所下降。这些患者的体重有所减轻 ($RR: 7.2$; 95% CI, 1.3-39.5; $P = 0.02$), 仅在第一和第三个月的依从性良好或一般 ($RR: 9.4$; 95% CI, 0.9-93.6; $P = 0.04$ 和 $RR: 0.4$; 95% CI, 0.30-0.69; $P = 0.02$)。耐受性数据显示, MAD 是安全的: 除三分之一的患者出现轻度至中度高脂血症外, 大多数情况下不良反应轻微且持续时间短。研究结束时, 患者的坚持率为 50%。

结论：在成人耐药性局灶性癫痫患者中，MAD 显示出足够的耐受性、适度的有效性和依从性，但依从性有所下降，这可能是由于患者偏好以碳水化合物为基础的饮食。

副作用

1. 组胺 H3 受体拮抗剂 DL76 用于小鼠的生殖和胎儿毒性研究，以防止最大电击诱导的癫痫发作

Reproductive and fetal toxicity studies of histamine H3 receptor antagonist DL76 used in mice to prevent maximal electroshock-induced seizure.

Front Pharmacol. 2024 Jun 5;15:1364353.

DOI: 10.3389/fphar.2024.1364353. eCollection 2024.

Bastaki SM, Abdulrazzaq YM, Zidan MA, Shafiullah M, Alaryani SG, Alnuaimi FA, Adeghate E, Mohsin S, Akour A, Siwek A, Łażewska D, Kieć-Kononowicz K, Sadek B.

简介：脑组胺被认为是一种内源性抗惊厥药，组胺 H1 受体。早期研究发现，H1R 拮抗剂可诱发惊厥。此外，过去二十年的研究提供了更多关于组胺 H3R (H3R) 拮抗剂在各种动物癫痫模型中抗惊厥活性的信息。方法：H3R 拮抗剂 DL76 在体外具有很高的亲和力、体外选择性和体内拮抗能力，因此我们评估了它对最大电刺激 (MES) 诱导的小鼠癫痫发作的体内抗惊厥作用。丙戊酸 (VPA) 被用作参考抗癫痫发作药物 (AED)。此外，还测试了 DL76 在同一动物物种中的生殖毒性和胎儿毒性。结果与讨论：我们的观察结果表明，雌性和雄性小鼠腹腔注射 DL76 (7.5 毫克/千克、15 毫克/千克、30 毫克/千克和 60 毫克/千克) 对 MES 诱导的癫痫发作具有显著的剂量依赖性保护作用。此外，DL76 提供的保护作用与 VPA 的保护作用相当，而且当动物同时服用中枢神经系统抑制剂选择性 H3R 激动剂 R-(α)-甲基组胺 (RAM, 10 毫克/千克，静脉注射) 时，DL76 的保护作用会被逆转。此外，与对照组小鼠相比，在妊娠第 8 天或第 13 天单次 (7.5 毫克/千克、15 毫克/千克、30 毫克/千克或 60 毫克/千克，静注) 或多次 (3 \times 15 毫克/千克，静脉注射) 给药 H3R 拮抗剂 DL76 未能影响小鼠的母体体重。在妊娠早期和器官形成期，对照组和 DL76 处理组之间的平均植入数和复位数没有发现明显变化。此外，在骨骼畸形、泌尿生殖系统畸形、无脑畸形、外颅畸形、面裂和尾部畸形的发生率方面也没有发现明显的差异。治疗组小鼠唯一的明显异常是长骨长度和体长。总之，新型 H3R 拮抗剂 DL76 能保护试验动物免受 MES 诱导的癫痫发作的影响，而且生殖和胎儿畸形发生率降低，体内长骨长度减少，这表明 H3R 拮抗剂 DL76 具有潜在的治疗价值，可用于未来癫痫治疗的临床前和临床开发。

2. 癫痫、抗癫痫药物和不良妊娠结局，1：近期研究的检查和解释

Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Adverse Pregnancy Outcomes, 1: Examination and Interpretation of Recent Research.

J Clin Psychiatry. 2024 Jun 5;85(2):24f15411.

DOI: 10.4088/JCP.24f15411.

Andrade C.

全球女性癫痫的年龄标准化患病率约为 0.3%。癫痫发作与发病和死亡风险相关；因此，即使在怀孕期间，通常也会建议患有癫痫的妇女接受抗癫痫药物（AED）治疗。妇女也可能在知情或不知情的情况下在怀孕期间接触到建议用于其他标示内或标示外适应症的 AEDs。在这种情况下，一项对 76 项观察性研究中的 35 种不良妊娠结局进行的荟萃分析发现，无论妊娠期是否接触过 AEDs，WWE 都会增加大多数不良妊娠结局的风险。AED（尤其是多疗法）进一步增加了至少几种妊娠风险，包括先天性疾病、新生儿重症监护室入院、胎龄小、出生体重低和新生儿/婴儿死亡的风险（尚不清楚其余风险缺乏统计学意义是因为 AED 暴露确实仅限于这些风险，还是因为不具显著性的分析未得到足够的支持）。令人欣慰的是，风险增加的幅度通常很小。这项荟萃分析汇集了未经调整的风险（可能大于调整后的风险），因此读者可以了解到人群中的预期结果，但无法了解调整后分析中谨慎假设的因果关系。这篇文章给我们的启示是，由于增加风险的结果范围很广，因此无论是否使用 AEDs 治疗，都应在整个孕期对 WWE 进行密切监测和随访。本文还为读者提供了如何批判性解读文献的建议，涉及以下 8 个方面：适应症混杂和适应症严重程度混杂，具体到 AED 处方的适应症；未调整分析和调整分析；人群中某一结果的基础比率；多种结果的检查；研究结果的统一方向；样本数量；AED 暴露的时间；以及自我实现的预言。

3. 普瑞巴林诱导的横纹肌溶解症病例系列和文献分析

Pregabalin-induced rhabdomyolysis: a case series and literature analysis.

J Int Med Res. 2024 Jun;52(6):3000605241257776.

DOI: 10.1177/03000605241257776.

Zhai W, Liu H, Li J, Xin H.

普瑞巴林是一种处方药，最近被批准用于治疗纤维肌痛、神经性疼痛、焦虑症或癫痫患者。普瑞巴林有头晕、嗜睡和血管性水肿等副作用。普瑞巴林诱发横纹肌溶解症的报道很少，迄今只有四例。我们报告了两例普瑞巴林治疗后发生横纹肌溶解症的病例。一名 90 多岁的男性在治疗第一天服用 75 毫克普瑞巴林后出现疲惫、肌肉酸痛和血清肌酸激酶浓度升高。一名长期服用普瑞巴林的 90 多岁妇女也出现了血清肌酸激酶浓度明显升高的症状。这两名患者都有长期服用他汀类药物的病史。医生停止了普瑞巴林的治疗，进行了大量静脉输液，并经常复查血清电解质。对患者进行了碱化治疗，疗效非常好。Naranjo 药物不良反应量表和之前的研究表明，普瑞巴林与横纹肌溶解症之间存在关联。临床医生应警惕使用普瑞巴林后发生横纹肌溶解症的可能性，尤其是在服用他汀类药物时。

4. 抗惊厥药诱导的白细胞增多症的评估：卡马西平、拉莫三嗪和苯巴比妥的证据回顾

Evaluation of Anticonvulsant-Induced Leukocytosis: A Review of Evidence for Carbamazepine, Lamotrigine, and Phenobarbital.

J Pharm Technol. 2024 Jun;40(3):158-165.

DOI: 10.1177/87551225241228100.

Sutton S, Csurgo L, Reinert JP.

目的：确定与卡马西平、拉莫三嗪和苯巴比妥相关的白细胞增多症的发生率。数据来源：在医学参考资料馆员的协助下，我们在 PubMed、MEDLINE、Embase 和 Google Scholar 上对截至 2023 年 6 月的文献进行了全面审查，并使用了以下检索术语：“leukocytosis/chemically induced”[MeSH Terms] AND (“Anticonvulsants”[MeSH Terms] OR (“Anticonvulsants”[Pharmacological Action] OR “Anticonvulsants”[MeSH Terms] OR “Anticonvulsants”[All Fields] OR “anticonvulsant”[All Fields] OR “anticonvulsion”[All Fields] OR “anticonvulsive”[All Fields] OR “anticonvulsives”[All Fields]) OR (“Anticonvulsants”[Pharmacological Action] OR “Anticonvulsants”[MeSH Terms] OR “Anticonvulsants”[All Fields] OR “antiepileptic”[All Fields] OR “antiepileptics”[All Fields])) (翻译：“白细胞减少/化学诱导”[MeSH 术语] AND (“抗惊厥药”[MeSH 术语] OR (“抗惊厥药”[药理作用] OR “抗惊厥药”[MeSH 术语] OR “抗惊厥药”[所有字段] OR “抗惊厥剂”[所有字段] OR “抗惊厥”[所有字段] 或 “抗惊厥”[所有字段]或 “抗惊厥药”[所有字段]) 或 (“抗惊厥药”[药理作用]或 “抗惊厥药”[MeSH 术语]或 “抗惊厥药”[所有字段]或 “抗癫痫”[所有字段]或 “抗癫痫药”[所有字段]))))。研究选择和数据提取：根据纳入和排除标准，我们从 64 篇潜在的文献综述结果中纳入了 13 篇报告：其中 7 篇涉及卡马西平，4 篇涉及拉莫三嗪，2 篇涉及苯巴比妥。数据综述：药物诱发的白细胞增多症通常是一种排除性诊断，这种现象对患者和床边的临床医生有诸多影响，包括必须进行全面的感染性评估、确定混杂变量以及最终停用违规药物。尽管有多种药物和药物类别具有这种药物不良反应，但文献中尚未阐明与抗惊厥药物相关的药物诱发白细胞增多症的具体临床表现和管理策略。结论：临床医生在评估服用卡马西平、拉莫三嗪和苯巴比妥等可能诱发白细胞增多的药物的患者时应谨慎。

5. 暴露于抗癫痫药物苯妥英钠的日本青鳉鱼的行为特征改变和捕食易感性

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

Environ Toxicol Pharmacol. 2024 Jun;108:104474.

DOI: 10.1016/j.etap.2024.104474. Epub 2024 May 17.

Sawada A, Dorcas U, Horie Y.

由于新陈代谢率低，苯妥英等抗癫痫药物经常通过污水设施泄漏到水生系统中。日本青鳉鱼 (*Oryzias latipes*) 等鱼类在接触苯妥英后会表现出异常游泳行为，如平衡异常、旋转行为和垂直游泳。因此，我们推测苯妥英可能会阻碍捕食者的回避。本研究旨在探讨苯妥英暴露引起的行为异常对日本青鳉躲避捕食者的影响。结果显示，行为异常个体的避险能力下降。此外，这些鱼对接近的捕食者表现出延迟识别反应。此外，捕食性鱼类，如银梭子鱼 (*Ctenolucius hujeta*)，更有可能捕食异常个体。总之，暴露于苯妥英的鱼类表现出的行为变化增加了其捕食风险。本研究首次确定了暴露于苯妥英后诱发的日本青鳉行为异常对捕食风险规避的影响。

6. 深入了解卡马西平 UV/H₂O₂ 降解过程中有毒副产物的产生：机制、N-转化和毒性

Insight into the generation of toxic by-products during UV/H₂O₂ degradation of carbamazepine: Mechanisms, N-transformation and toxicity.

Chemosphere. 2024 Jun;358:142175.

DOI: 10.1016/j.chemosphere.2024.142175. Epub 2024 Apr 26.

Huang X, Lu G, Zhu X, Pu C, Guo J, Liang X.

卡马西平 (CBZ) 是一种广泛使用的抗癫痫发作药物，在水生环境中也有发现。本研究调查了其副产品 (CBZ-BPs) 的毒性，这些副产品的毒性可能超过 CBZ。与之前的研究不同，本研究提供了一种更系统的方法来识别有毒的 BPs 并推断降解途径。此外，还采用了四极飞行时间 (QTOF) 和密度泛函理论 (DFT) 计算来分析 CBZ-BP 的结构和降解途径。对总有机碳 (TOC) 和总氮 (TN) 矿化率的评估表明，与氮 (N) 相比，碳 (C) 更容易矿化。此外，在降解过程中，通过观察芳香族化合物向脂肪族碳氢化合物和稳定含氮有机物的转化，为 CBZ 的脱碳和脱氮建立了三条规则。从 14 种已确定的生物碱中筛选出了 5 种潜在的高毒性生物碱，毒性预测结果指导着量化和真正毒性测试商业标准的选择。此外，在预测毒性累积模型 (PTAM) 的支持下，BP207 成为毒性最强的物质。值得注意的是，高毒性 BP 具有吡啶结构，这表明它对毒性有重要影响。这些发现为了解新兴污染物的降解机制以及深度氧化过程中水生环境的生物安全性提供了宝贵的见解。

7. 暴露于卡马西平的幼年黄颡鱼 (*Tachysurus fulvidraco*) 的分子、行为和生长反应

Molecular, behavioral, and growth responses of juvenile yellow catfish (*Tachysurus fulvidraco*) exposed to carbamazepine.

Aquat Toxicol. 2024 Jun;271:106929.

DOI: 10.1016/j.aquatox.2024.106929.

Chen H, Gu X, Mao Z, Zeng Q, Jin M, Wang W, Martyniuk CJ.

卡马西平 (CBZ) 是一种抗惊厥药物，用于治疗癫痫和躁郁症。由于其在污水处理厂中的持久性和低去除率，环境中经常检测到它，这引起了人们对其对水生生物和生态系统的潜在不利影响的关注。本研究旨在评估 CBZ 对黄颡鱼幼鱼行为和生长的影响。鱼类暴露于 1、10 或 100 $\mu\text{g/L}$ 三种浓度的 CBZ 中，持续 14 天。暴露于 10 和 100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 的鱼摄食量减少，暴露于 100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 的鱼食人倾向显著增加。暴露于 100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 的鱼类大脑中乙酰胆碱酯酶活性增加。CBZ 还能抑制黄颡鱼的生长。为了更好地阐明毒性机制，我们在大脑和肝脏中进行了转录组学研究。在大脑中，CBZ 改变了与神经递质功能障碍相关的基因网络，以及与线粒体功能障碍和新陈代谢相关的基因网络。在肝脏中，CBZ 改变了与免疫系统相关的基因网络。目前的研究加深了人们对 CBZ 亚致死效应的理解，并揭示了被 CBZ 破坏的分子和生化途径的新见解，确定了与生长减弱和行为改变相关的推定关键事件。这项研究强调，有必要进一步了解药物污染物在环境相关水平上对鱼类的影响。

8. 苯巴比妥诱导的白细胞破碎性血管炎的罕见病例

A rare case of phenobarbital-induced leukocytoclastic vasculitis.

Daru. 2024 Jun;32(1):449-454.

DOI: 10.1007/s40199-024-00515-0. Epub 2024 Apr 24.

Kalikyan Z, Hakobyan A.

表现为血管炎的药物超敏反应 (DHRs) 非常罕见。抗生素、非甾体抗炎药 (NSAID)、磺胺类药物、利尿剂、免疫抑制剂和抗惊厥药是药物诱发白细胞坏死性血管炎 (LCV) 最常见的元凶, 但有关巴比妥类药物的信息却很少。我们报告了一例 53 岁女性在服用苯巴比妥和含有非甾体抗炎药的药物后出现严重血管炎的病例。根据病理和临床数据, 初步诊断为药物性血管炎。进一步检查证实了 LCV 的诊断, 并排除了其他更常见的血管炎病因。通过对患者反应后的长期观察, 包括药物挑战系列和纳兰霍药物不良反应概率量表, 对所用药物的致病性进行了评估。结论是苯巴比妥是最可能的罪魁祸首药物。该患者的数据被纳入亚美尼亚严重药物不良反应患者登记册。此后, 该患者只避免服用含巴比妥类药物, 也未发现任何反应。因此, 该病例表明, 即使诊断能力有限, 也可以通过比较现有数据, 最终确诊为罕见的药物诱发 LCV 和更罕见的罪魁祸首药物。对苯巴比妥的认识和病例的正确记录对于以脉管炎为表现形式的 DHR 的管理和预防非常重要。

9. 抗癫痫药物及其血清浓度与心血管风险参数的相关性评估: 一项横断面研究

Evaluation of anti-seizure medications and their serum concentration with regard to cardiovascular risk parameters: A cross-sectional study

Epilepsy Behav. 2024 Jun;155:109802.

DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109802.

Becit-Kizilkaya M, Oncu S, Bugra Koca H, Cavusoglu D.

目的: 癫痫是一种需要长期监测和治疗的慢性疾病。人们怀疑服用抗癫痫药物与心血管疾病风险之间存在相互作用。本研究旨在探讨苯巴比妥、卡马西平和丙戊酸的摄入量及其血清药物浓度 (SDC) 与各种心血管风险参数 (同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12、总胆固醇 (TC)、甘油三酯、高密度和低密度脂蛋白 (LDL)) 之间的关联。

方法: 这是一项横断面研究。回顾性分析了 2020 年 1 月至 2022 年 2 月期间在一家三级甲等医院接受治疗的癫痫患者的数据 (人口统计学特征和实验室结果) (n = 2014)。采用 Kruskal Wallis、Mann-Whitney U 和相关分析, P < 0.05 为差异有统计学意义。

结果: 患者年龄中位数为 15 岁 (IQR: 8-31), 48.3% 为女性。接受丙戊酸治疗的患者同型半胱氨酸水平最高, 但无统计学意义。接受苯巴比妥治疗的患者叶酸和 B12 含量最高, 总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇含量

最低，具有统计学意义。在接受卡马西平治疗的患者中，发现血清药物浓度与叶酸水平之间存在中度负相关，而 TC 与低密度脂蛋白水平之间存在中度正相关。

结论：在我们的研究中，大多数患者是儿童和青少年。定期监测药物血清浓度和代谢参数可能有助于选择对心血管疾病风险最安全的药物。需要对抗癫痫治疗的长期效果进行随机对照试验。

10. 抑郁症状对癫痫患者抗癫痫药物治疗不良反应的影响

Impact of depressive symptoms on adverse effects in people with epilepsy on antiseizure medication therapy

Epilepsia Open. 2024 Jun;9(3):1067-1075.

DOI: 10.1002/epi4.12943.

Panholzer J, Hauser A, Thamm N, Gröppel G, Yazdi-Zorn K, von Oertzen TJ.

目的：我们研究了抑郁症状对接受抗癫痫药物治疗的癫痫患者不良反应（AEs）的影响。抑郁症对 AEs 负担的影响已有报道。我们研究了各种抑郁症状与特定 AEs 的相关性，以评估哪些不良反应特别容易受到特定抑郁症状的干扰。

方法：癫痫患者填写了各种调查问卷，包括“癫痫神经紊乱抑郁量表”（NDDI-E）、“情绪温度计 4”（ET4）和“利物浦不良事件档案”（LAEP）。抑郁的定义是 NDDI-E 评分大于 13 分。抑郁症状包括 NDDI-E 和 ET4 项目。判别分析确定了受抑郁影响最大的 AEs（=LAEP 项目）。逻辑回归分析得出了不同抑郁症状与特定 AE 的相关性。

结果：我们纳入了 432 名 PWE。LAEP 项目“抑郁”、“紧张/激动”和“疲倦”对抑郁症的判别能力最强。在所有抑郁症状中，“我做什么都很费劲”与 LAEP 总分的相关性最强（几率比 [OR] = 3.1），并且除一个 LAEP 项目外，与所有 LAEP 项目都相关。其他抑郁症状与 LAEP 总分和项目得分存在不同程度的相关性。ASM 次数、癫痫发作未缓解以及女性性别与 LAEP 高分相关。

意义：据知，我们首次发现各种抑郁症状与特定的 LAEP 项目相关。这些信息有助于快速评估不同 LAEP 项目的报告是否会受到特定抑郁症状的干扰。这一点很重要，因为治疗方法的改变可能会因 AE 是否与抑郁症状相混淆而有所不同。仅仅报告特定的抑郁症状就可能为特定的 AE 是否与抑郁症相混淆提供线索。我们的研究结果证实了对所有 PWE 进行抑郁症筛查的重要性。

纯文字摘要：在这项研究中，我们通过对一组癫痫患者进行自我报告问卷调查，测量了抑郁障碍和治疗癫痫的药物所引起的副作用。我们发现，抑郁障碍会影响对治疗癫痫药物副作用的感知。这些知识有助于确定副作用的报告是否受到抑郁症的影响。治疗抑郁症可能有助于减少副作用，从而提高抗癫痫药物的耐受性。能够耐受药物的人更有可能坚持服药，从而减少癫痫发作的可能性。

11. 神经外科围手术期药物不良反应的频率、特征和可预防性：11 年来的分析

Frequency, Characteristics, and Preventability of Adverse Drug Reactions in Perioperative Neurosurgery: Analysis Over 11 Years.

World Neurosurg. 2024 Jun 29;S1878-8750(24)01095-7.

DOI: 10.1016/j.wneu.2024.06.136.

Kashiwazaki D, Tomita T, Hori E, Akioka N, Akai T, Noguchi K, Kuroda S.

目的：尽管药物不良反应（ADRs）非常重要，但人们对其在神经外科围手术期的作用却知之甚少。本研究旨在确定神经外科围手术期药物不良反应的发生率，并阐明药物不良反应的特征、严重程度、可预防性和风险因素。

方法：分析了 11 年间接受神经外科手术的所有患者的数据。在研究期间，共有 2695 名患者接受了 3648 次手术治疗。记录的人口统计学和临床信息包括病史、过敏史、诊断、手术方法、可疑药物、伴随药物和药物详情。研究人员进行了多变量逻辑回归分析，以确定与 ADRs 相关的独立参数。

结果：共有 401 名患者发生了 467 次不良反应（占有所有神经外科手术不良反应的 18.3%）。抗惊厥药引起的不良反应最多（16.0%），其次是抗生素（14.7%）。出现不良反应的患者年龄大于未出现不良反应的患者（ $P < 0.01$ ）。出现 ADRs 的患者的药物总数为 8.8 ± 3.6 ，而未出现 ADRs 的患者为 5.2 ± 2.4

（ $P < 0.01$ ）。在性别、过敏史、严重肾功能不全（ $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ）、高血压、糖尿病、手术紧迫性和手术类型方面没有明显差异。多变量分析显示，药物总量高（几率=3.2；95%CI 1.9-5.1）和年龄大（几率=2.1；95%CI 1.3-3.8）是发生 ADR 的独立风险因素。

结论：疑似和严重 ADRs 的发生率高于预期。神经外科围手术期出现 ADRs 的独立风险因素是用药过多和年龄偏大。为了减少神经外科围手术期的 ADRs，必须避免使用多种药物，尤其是老年患者。

12. GABAA 和 GABAB 受体激活对健康志愿者听觉门控的影响及其与焦虑的关联

Influence of GABAA and GABAB receptor activation on auditory sensory gating and its association with anxiety in healthy volunteers

J Psychopharmacol. 2024 Jun;38(6):532-540.

DOI: 10.1177/02698811241246854.

de la Salle S, Piche J, Duncan B, Choueiry J, Hyde M, Aidelbaum R, Baddeley A, Impey D, Rahmani N, Ilivitsky V, Knott V.

背景：焦虑症患者的感觉门控功能失调，表现为无法抑制重复刺激的 P50 事件相关电位，与主要抑制性神经递质 γ -氨基丁酸（GABA）的缺陷有关。

目的/方法：本研究在 30 名健康志愿者中进行，检查了 GABAA（劳拉西洋：1 毫克）和 GABAB 受体（巴氯芬：10 毫克）激动剂对成对刺激（S1-S2）范式中听觉门控 P50 测量的急性影响，并评估了与焦虑自我评分相关的门控变化。

研究结果：与安慰剂相比，劳拉西洋通过减弱对 S1 的反应，降低了感觉门控的 ERP 指数。虽然巴氯芬不会直接影响 P50 抑制，但其诱导的门控变化（相对于安慰剂）与特质焦虑呈负相关，而与状态焦虑无关。

结论：这些初步研究结果支持 GABA 参与感觉门控，并初步表明 GABAB 受体信号在焦虑相关门控失调中的作用。

13. 使用和未使用抗癫痫药物的患者体内醋酸甲羟孕酮的浓度

Depot medroxyprogesterone acetate concentrations in patients with and without the use of antiseizure medications
Contraception. 2024 Jun;134:110418.

DOI: 10.1016/j.contraception.2024.110418.

Dutton C, Mody SK, Nippita S, Dodge LE, Pang T, Pennell PB, Davis A.

目的：测量接受抗癫痫药物治疗的癫痫患者体内醋酸甲羟孕酮（MPA）的血浆浓度，并与非癫痫患者体内的 MPA 浓度进行比较。

研究设计：在这项多地点横断面研究中，我们从接受过各种抗癫痫药物治疗的癫痫患者（n = 18）中采集了一份血液样本，时间是在他们下一次注射醋酸甲羟孕酮前的一周内。在非癫痫的参与者（n = 20）中，有 10 名参与者被安排在下次注射前一周内，另有 10 人被安排在更早的时间间隔内，以试图平衡各组之间的时间间隔。MPA 浓度通过有效的检测方法进行测定。

结果：癫痫患者和对照组之间以及使用和不使用酶诱导药物组之间的 MPA 浓度相似。8 名使用酶诱导抗癫痫药物的患者中有两人的 MPA 浓度最低，低于 0.07 纳克/毫升，10 名使用非诱导药物的患者中有一人的 MPA 浓度低于 0.2 纳克/毫升，19 名对照组患者中有一人的 MPA 浓度低于 0.2 纳克/毫升。

结论：在这项探索性研究中，一些使用酶诱导抗癫痫药物的参与者体内的 MPA 浓度较低，这表明存在潜在的相互作用，可能会降低去甲羟孕酮的疗效。

14. 一项双盲、随机、安慰剂对照研究，探讨含或不含 CBD 的 CBN 对睡眠质量的安全性和影响

A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and effects of CBN with and without CBD on sleep quality

Exp Clin Psychopharmacol. 2024 Jun;32(3):277-284.

DOI: 10.1037/pha0000682.

Bonn-Miller MO, Feldner MT, Bynion TM, Eglit GML, Brunstetter M, Kalaba M, Zvorsky I, Peters EN, Hennesy M.

本研究旨在确定单独使用大麻酚 (CBN) 以及与大麻二酚 (CBD) 联合使用对睡眠质量的影响。这是一项双盲、随机、安慰剂对照研究, 于 2022 年 5 月至 11 月间进行。参与者被随机分配接受(a) 安慰剂、(b) 20 毫克 CBN、(c) 20 毫克 CBN + 10 毫克 CBD、(d) 20 毫克 CBN + 20 毫克 CBD 或(e) 20 毫克 CBN + 100 毫克 CBD, 连续服用七个晚上。参与者年龄在 18-55 岁之间, 自评睡眠质量为 "很差" 或 "差"。主要终点是睡眠质量, 次要终点包括睡眠开始潜伏期、觉醒次数、睡眠开始后觉醒 (WASO)、总体睡眠障碍和白天疲劳。在修改后的意向治疗分析中 (N = 293), 与安慰剂相比, 20 毫克 CBN 对睡眠质量的影响不显著, 但可能有意义 (OR [95% CI] = 2.26 [0.93, 5.52], $p = .082$), 并显著减少觉醒次数 (95% CI [-0.96, -0.05], $p = .025$) 和总体睡眠障碍 (95% CI [-2.59, -0.14], $p = .023$)。在睡眠开始潜伏期、WASO 或白天疲劳方面, 各组与安慰剂相比均无差异 (所有 $p > .05$)。与安慰剂相比, 接受 20 毫克 CBN 治疗的患者夜间觉醒和总体睡眠障碍有所减少, 但对日间疲劳没有影响。CBD 的添加并没有增强 CBN 的治疗效果。在睡眠开始潜伏期或 WASO 方面没有观察到差异。研究结果表明, 每晚服用 20 毫克 CBN 可能有助于改善整体睡眠障碍, 包括整夜醒来的次数, 而不会影响白天的疲劳。

环境毒理

1. 开发新型 LED-IoT 光反应器，利用太阳能提高卡马西平废物的去除率

Development of a novel LED-IoT photoreactor for enhanced removal of carbamazepine waste driven by solar energy

J Environ Manage. 2024 Jun;362:121331.

DOI: 10.1016/j.jenvman.2024.121331.

Kubiak A, Fuks H, Szymczyk A, Frankowski M, Cegłowski M.

本研究介绍了一种创新的 LED 物联网光反应器，代表着在满足可持续水净化需求方面取得的重大进展。LED 物联网装置的集成采用了模仿自然阳光光谱的 LED，解决了间歇性日照的难题。被动红外 (PIR) 传感器和物联网 (IoT) 技术确保了辐射强度的一致性，LED 在阳光充足时失效，在阳光不足时激活。这项研究利用通过溶胶-凝胶合成和低温煅烧开发的可见光吸收光催化剂，在 LED-IoT 系统的照射下，在 6 小时的照射时间内，卡马西平的去除率超过 95%，而仅在阳光下的去除率不到 90%。此外，所设计的光催化系统在 12 小时后卡马西平矿化率超过 60%。值得注意的是，光催化剂表现出了极佳的稳定性，在接下来的五个周期中性能没有下降。此外，与可再生能源的整合有助于在白天以外的时间持续运行，从而提高了该系统在实际水处理场景中的适用性。LED 物联网系统在一家运营中的污水处理厂的显著应用表明，经过 6 小时的照射，二级沉淀池中污水的卡马西平去除效率接近 80%，矿化效率接近 40%。此外，XPS 和 STA-FTIR 等理化分析证实，卡马西平的光氧化过程不会影响光催化剂的表面，不会吸附降解产物。

2. 沸石对降低环境中卡马西平生态毒性的影响

Effect of zeolites on the reduction of the ecotoxicity of carbamazepine in the environment

Ecotoxicol Environ Saf. 2024 Jun 1;277:116320.

DOI:10.1016/j.ecoenv.2024.116320.

Bogusz A, Tomczyk B, Trzcińska M, Mirosław B, Gworek B.

本研究评估了沸石煅烧对水和合成污水两种基质中卡马西平溶液生态毒性的影响。测试了两种类型的沸石：天然沸石（主要由沸石岩组成）和 5A 型合成沸石。此外，沸石还在 200 °C 的温度下进行了煅烧。测定了卡马西平在水溶液和合成污水基质中的吸附动力学。在煅烧过程后，卡马西平水溶液和沸石都获得了更高的吸附能力。考虑到沸石的类型，煅烧后的天然沸石对卡马西平的吸收率最高、速度最快。在生态毒性方面，无论基质类型如何，吸附前的卡马西平溶液对微藻的毒性最大，其次是费氏弧菌和大型蚤。根据基质类型的不同，毒性也有所不同，对于藻类和细菌，水基质中的卡马西平溶液毒性较高，而对于甲壳类动物，污水基质中的卡马西平溶液毒性较高。经过吸附过程后，沸石上的卡马西平溶液的毒性对微藻降低了 34.5-60.9%，

对费氏弧菌降低了 33-39%，对大型蚤降低了 55-60%，从而证实了所建议的卡马西平固定化方法的有效性。

3. 一种新型可持续的 L@PSAC 复合材料，用于从不同的水基质中去除药物：生产、表征和应用

A novel and sustainable composite of L@PSAC for superior removal of pharmaceuticals from different water matrices: Production, characterization, and application

Environ Res. 2024 Jun 15;251(Pt 1):118565.

DOI: 10.1016/j.envres.2024.118565.

Al-Sareji OJ, Al-Samarrai SY, Grmasha RA, Meiczinger M, Al-Juboori RA, Jakab M, Somogyi V, Miskolczi N, Hashim KS.

利用开心果壳(PS)生物炭的有效吸附和固定化漆酶(L@PSAC)的降解能力，开发一种经济、环保的去除水和废水中有害残留药物的环保技术。壳的碳酸化和活化在温度、时间和 NH₄NO₃/PS 比方面进行了优化。该步骤产生了最佳的 PS 生物炭(PSAC)，其具有最高的孔隙率和表面积，在 700°C 下使用 3% wt 的 NH₄NO₃/PS 比例处理 3 小时。漆酶在 PSAC (L@PSAC) 上的固定化在 pH 5、60 U/g 和 30°C 时处于最佳水平。最适 L@PSAC 在两个月内保持高水平的酶活性。几乎完全去除了 Milli-Q (MQ) 水和废水中的双氯芬酸、卡马西平和环丙沙星(>99%)。吸附导致 >80% 的去除，其余由漆酶降解促进。L@PSAC 在长达六个处理周期中保持了 ≥60% 的药物有效去除率，这突出了这种材料在废水处理中的应用前景。这些结果表明，来自开心果壳的活性炭有可能用作载体和吸附剂来有效地去除药物化合物。这种酶促物理消除方法具有大规模使用的潜力。

新药 (中草药)

1. 新型丙氨酸酰胺衍生物，具有作为抗癫痫和抗痛觉治疗药物的开发潜力--体外和体内表征

Novel Alaninamide Derivatives with Drug-like Potential for Development as Antiseizure and Antinociceptive Therapies—In Vitro and In Vivo Characterization

ACS Chem Neurosci. 2024 Jun 5;15(11):2198-2222.

DOI: 10.1021/acchemneuro.4c00013.

Jakubiec M, Abram M, Zagaja M, Andres-Mach M, Szala-Rycaj J, Latacz G, Honkisz-Orzechowska E, Mogilski S, Kubacka M, Szafarz M, Pocięcha K, Przejczowska-Pomierny K, Wyska E, Socała K, Nieoczym D, Szulczyk B, Właż P, Metcalf CS, Wilcox K, Kamiński RM, Kamiński K.

在本研究中，我们采用组合化学方法设计、合成了一系列原始丙氨酸酰胺衍生物，并在体内和体外试验中对其进行表征。所获得的分子在基本癫痫发作模型，即最大电击 (MES) 试验、6Hz (32 mA) 癫痫发作模型，尤其是 6Hz (44 mA) 抗药性癫痫发作模型中表现出了强效和广谱的活性。药效最强的化合物 26 和 28 显示出以下药理值：ED₅₀ = 64.3 mg/kg (MES)、ED₅₀ = 15.6 mg/kg (6Hz, 32mA)、ED₅₀ = 29.9 mg/kg (6Hz, 44mA)，以及 ED₅₀ = 34.9 mg/kg (MES)、ED₅₀ = 12.1 mg/kg (6Hz, 32mA)、ED₅₀ = 29.5 mg/kg (6Hz, 44mA)。此外，26 和 28 对 ivPTZ 癫痫阈值试验有效，对握力没有影响。此外，28 号先导化合物还在 PTZ 诱导的点燃模型中进行了测试，然后采用高效液相色谱法评估了其海马和皮层中谷氨酸和 GABA 水平的影响。此外，28 号研究还显示了其对福尔马林诱导的强直性疼痛、辣椒素诱导的疼痛以及奥沙利铂和链脲佐菌素诱导的周围神经病变的强效作用。药代动力学研究和体外 ADME-Tox 数据证明了 28 具有良好的类药物特性。大鼠大脑皮层神经元的贴片钳记录显示，10 μ M 浓度的 28 能显著抑制快速钠电流。因此，28 似乎是未来用于癫痫和疼痛适应症临床前开发的有趣候选药物。

2. 用于控制癫痫发作的 *Madhuca indica* 油包埋浮力半乳甘露聚糖水凝胶微球

Madhuca indica oil-entrapped buoyant galactomannan hydrogel microspheres for controlling epileptic seizures

Int J Biol Macromol. 2024 Jun;272(Pt 1):132739.

DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.132739.

Vishwakarma A, Yadav H, Lakra P, Sulakhiya K, Paliwal R, Maiti S.

使用吐温 20 (表面活性剂) 和二乙二醇单乙基醚 (辅助表面活性剂) (3:1) 制备了稳定的 *Madhuca indica* 水包油型纳米乳液 (99-210 nm, zeta 电位: > -30 mV)。随后，将纳米乳液 (油: S_{mix} = 3:7、5:5 和 7:3) 加入奥卡西平负载的羧甲基黄原胶 (DS = 1.23) 分散液中。水凝胶微球是通过离子凝胶工艺形成的。较高的油浓度对粒度、药物夹带效率和浮力有很大影响。使用具有油: S_{mix} 比率为 5:5 的微球实现了最大 92% 的药物包封率。FESEM 研究表明，微球呈球形，表面粗糙如橘皮。FTIR 分析显示药物和聚合物之间

存在氢键作用。热和 X 射线检查显示结晶的奥卡西平转变为无定形形式。微球的浮力期为 7.5 小时，在模拟胃液中的 8 小时内药物释放量约为 83%，由 supercase-II 转运机制控制。对 PTZ 诱导的大鼠进行的体内神经行为研究表明，微球在转棒保留、交叉次数和旷场饲养活动方面均优于药物悬浮液。因此，Madhuca indica 水包油纳米乳液包埋的羧甲基黄原胶微球似乎可用于监测奥卡西平的释放和控制癫痫发作。

3. 海马转录组分析揭示新型抗惊厥药 Q808 对戊四唑诱导的大鼠癫痫的潜在抗凋亡机制

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.

DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116746.

Li X, Liu N, Wu D, Li SC, Wang Q, Zhang DW, Song LL, Huang M, Chen X, Li W.

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学药物，其抗脑细胞凋亡的作用和潜在机制尚未见报道。本研究调查了用 Q808 治疗戊四唑 (PTZ) 癫痫模型大鼠的发作期和达到第二期的潜伏期。通过苏木精和伊红 (HE) 以及末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记 (TUNEL) 染色，分别检测了海马的形态学变化和神经元凋亡。使用 RNA 测序 (RNA-seq) 观察海马转录组的变化。通过定量反转录 PCR (qRT-PCR) 验证了枢纽基因的表达水平。结果表明，Q808 可以减轻癫痫大鼠的发作评分并延长其第二阶段潜伏期。Q808 处理后，DG 区神经元的形态变化和凋亡细胞的数量均有所减少。RNA-seq 分析发现，在对照组、PTZ 组和 Q808 组中，有 8 个枢纽基因，包括 Map2k3、Nfs1、Chchd4、Hdac6、Siglec5、Slc35d3、Entpd1 和 LOC103690108，以及 9 条枢纽通路。枢纽基因 Nfs1 参与了硫中继系统这一枢纽通路，而 Map2k3 参与了其余 8 个枢纽通路，包括肌萎缩性脊髓侧索硬化症、细胞衰老、Fc epsilon RI 信号通路、GnRH 信号通路、甲型流感、Rap1 信号通路、TNF 信号通路和 Toll 样受体信号通路。qRT-PCR 证实这些枢纽基因的 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探索 Q808 的新凋亡机制和作用。

4. 硫酸镁治疗子痫前期：适应症广泛，不仅限于神经系统症状

Magnesium sulfate in preeclampsia: Broad indications, not only in neurological symptoms

Pregnancy Hypertens. 2024 Jun;36:101126.

DOI: 10.1016/j.preghy.2024.101126.

De Oliveira L, Korke H, Rizzo M, Siauly MM, Cordioli E.

硫酸镁治疗子痫的作用已得到公认。事实证明，硫酸镁比其他抗惊厥药更能降低子痫妇女的复发性抽搐发生率。此外，硫酸镁也适用于具有不同严重特征子痫前期妇女。然而，尽管有这些建议，许多临床医生仍对硫酸镁的使用缺乏信心，即使在子痫前期发病率高、孕产妇死亡率高得令人难以接受的情况下也是如此。本

综述汇集了基础科学和临床信息，支持鼓励临床医生对所有重度子痫前期患者使用硫酸镁的建议，而不仅仅是对有神经系统症状的产妇。此外，还介绍了硫酸镁在麻醉和胎儿神经保护方面的其他益处。最后，还提供了一个综合算法，建议如何管理 34 至 36+6 周之间具有严重特征子痫前期患者。

5. 确定生物素对白化大鼠的最大电刺激和戊四唑模型的抗癫痫作用的临床前研究

A preclinical study to determine the anti-epileptic effect of biotin on maximal electroshock (MES) and pentylenetetrazole (PTZ) models in albino rats

J Complement Integr Med. 2024 Apr 26;21(2):222-229.

DOI: 10.1515/jcim-2024-0021. eCollection 2024 Jun 1.

Vashishtha V, Parida A, Amberkar MB, Rao K G M, Y G, Roy A

目的：维生素 B7（生物素）不能在人体内合成，而是从鸡蛋、肝脏、猪肉、多叶蔬菜等食物以及肠道微生物中获取。生物素缺乏主要会导致脱发、皮疹、嗜睡和癫痫发作。值得注意的是，生物素是一种抗氧化剂，能消除氧自由基的影响。生物素还参与二氧化碳的代谢，可能会改变癫痫发作阈值。研究还表明生物素对脂质代谢也有影响。因此，本研究的主要目的是评估生物素对最大电刺激（MES）诱导的全面强直-阵挛发作（GTCS）和戊四唑（PTZ）诱导的失神发作的疗效。次要目的是研究生物素和丙戊酸钠联合治疗对大鼠癫痫发作和血浆脂质谱的影响。

方法：本研究采用 30 只白化 Wistar 大鼠分别建立 MES 模型和 PTZ 模型。将 30 只大鼠平均分为以下几组：I - 蒸馏水（阴性对照）II - 蒸馏水（阳性对照）III - 丙戊酸钠（300 毫克/千克）IV - 生物素（10 毫克/千克/天）V - 生物素（10 毫克/千克）+丙戊酸钠（150 毫克/千克）。

结果：我们观察到，在 MES 模型中治疗组的强直性后肢伸展动作显著减少。MES 模型中的联合组和 PTZ 模型中的所有治疗组的一氧化氮水平都有所升高。生物素治疗组显示高密度脂蛋白增加，低密度脂蛋白和甘油三酯降低。

结论：在两种癫痫模型中，生物素对丙戊酸钠均有增效作用。此外，生物素抵消丙戊酸钠引起的高脂血症。

6. 对从狮耳花中分离的烟雾成分的化学分析、抗惊厥和抗焦虑作用

Chemical profiling, anticonvulsant and anxiolytic effects of the smoke constituents isolated from Leonotis leonurus (L.) R.Br.

J Ethnopharmacol. 2024 Sep 15;331:118271.

DOI: 10.1016/j.jep.2024.118271. Epub 2024 Apr 28.

Nsuala BN, Enslin G, Chen W, Veale C, Viljoen A.

民族药理学相关性： 在南非使用药用植物治疗癫痫和焦虑症等中枢神经系统（CNS）相关疾病非常普遍。唇形科植物因其治疗功效而被广泛使用。据 ethnobotanical 杂志文献报道，吸入通过燃烧狮耳花土壤之上的部分获得的热解产物，具有抗惊厥和抗焦虑作用。

目的和目标： 通过抗惊厥和抗焦虑活性测定，探讨狮耳花烟雾提取物和分离的成分在斑马鱼幼苗内的化学特征和中枢神经系统活性。

材料和方法： 狮耳花的烟雾提取物是通过燃烧狮耳花土壤之上的部分并使用定制的烟雾回收装置而获得。使用超高效液相色谱-质谱联用仪（UPLC-MS）测定烟雾成分的化学特征。对目标化合物进行制备型高效液相色谱分离后使用核磁共振（NMR）进行结构解析。在受精后五天的斑马鱼幼苗中测定烟雾提取物的最大耐受浓度以及抗焦虑活性。在光/暗转换试验中，评估幼苗的触动性和运动活动来测定抗焦虑活性。将受精后六天的斑马鱼幼苗用几种浓度的狮耳花烟雾成分处理。跟踪幼虫的基线运动活动 30 分钟，然后添加戊四唑诱导幼虫的癫痫样行为，之后再次跟踪幼虫的运动活动 30 分钟。

结果： 烟雾提取物的 UPLC-MS 分析显示存在两种主要化合物，即 Leoleorin A 和 Leoleorin B。通过核磁共振波谱进行结构鉴定，确认这两种化合物为拉丹烷二萜类化合物。Leoleorin A 和 Leoleorin B 以及烟雾提取物都能抑制戊四唑诱导的斑马鱼幼苗癫痫样行为。在光照和黑暗条件下，不同浓度的烟熏提取物和化合物都具有潜在的抗焦虑活性。

结论： 狮耳花的烟雾成分具有抗惊厥和抗焦虑作用，符合传统的给药适应症和给药方式。

机制研究

1. 维生素 D 通过 RAF1 激活 mTOR 信号通路缓解幼年小鼠的癫痫症状和神经炎症：网络药理学和分子对接研究的启示

Vitamin D Relieves Epilepsy Symptoms and Neuroinflammation in Juvenile Mice by Activating the mTOR Signaling Pathway via RAF1: Insights from Network Pharmacology and Molecular Docking Studies

Neurochem Res. 2024 Jun 5.

DOI: 10.1007/s11064-024-04176-y.

Lu T, Chen X, Zhang Q, Shang K, Yang X, Xiang W.

癫痫是一种常见的神经系统疾病，对其潜在治疗药物的探索仍在继续。维生素 D 因其潜在的神经保护作用 and 抗癫痫特性而成为一种很有前景的治疗药物。本研究旨在利用网络药理学和分子对接研究维生素 D 对幼年小鼠癫痫和神经炎症的影响，重点关注哺乳动物雷帕霉素靶标 (mTOR) 信号通路。通过腹腔注射毛果芸香碱建立实验性小鼠癫痫模型，并通过谷氨酸 (Glu) 刺激诱导海马神经元体外损伤模型。对体内和体外维生素 D 的抗癫痫作用进行了评估。通过网络药理学和分子对接分析确定维生素 D 在癫痫中的潜在靶点和调控途径。使用雷帕霉素 (RAPA) 验证了 mTOR 信号通路参与了维生素 D 对小鼠癫痫的调控。通过酶联免疫吸附试验 (ELISA) 评估炎症细胞因子 (TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 的水平。基因和蛋白质表达分别通过实时定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 和 Western 印迹进行检测。末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧尿苷三磷酸缺口末端标记 (TUNEL) 染色用于分析海马神经元的凋亡。在体内实验中，维生素 D 降低了癫痫小鼠的 Racine 评分，延长了癫痫发作的潜伏期，并抑制了海马中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的产生。此外，网络药理学分析发现 RAF1 是维生素 D 在癫痫中的潜在靶点，并通过分子对接分析进一步证实。在体外实验中，Glu 刺激可上调 RAF1 和 LC3II/LC3I 的表达，抑制 mTOR 磷酸化，诱导神经元凋亡。从机理上讲，维生素 D 通过 RAF1 激活了 mTOR 信号通路并缓解了小鼠癫痫，而通路抑制剂 RAPA 则逆转了这种效应。维生素 D 通过 RAF1 激活了 mTOR 信号通路，减轻幼年小鼠的癫痫症状和神经炎症。这些发现为了解维生素 D 抗癫痫作用的分子机制提供了新的视角，并进一步支持将维生素 D 用作现有抗癫痫药物的辅助疗法。

2. 丘脑中央内侧的突触外 GABAA 受体介导大鼠麻醉

Extrasynaptic GABAA receptors in central medial thalamus mediate anesthesia in rats

Eur J Pharmacol. 2024 Jun 5;972:176561.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176561. Epub 2024 Apr 4.

Muheyati A, Jiang S, Wang N, Yu G, Su R.

丘脑神经元抑制是麻醉剂诱导的意识丧失的基础，但其具体涉及的丘脑下核团和分子靶点仍有待阐明。本研究探讨了丘脑中央内侧核 (CM) 突触外 GABAA 受体在加波沙朵 (THIP) 和地西洋 (DZP) 诱导的大鼠麻醉中的作用。CM 的局部损伤导致 THIP 和 DZP 诱导的翻正反射丧失的持续时间。CM 的局部损伤导致 THIP 和 DZP 引起的翻正反射丧失持续时间缩短。CM 显微注射 THIP 而非 DZP 可诱导麻醉。经 THIP 处理的大鼠翻正反射消失与内侧前额叶皮层 δ 波段低频振荡的增加相一致。CM 显微注射 GABAA 受体拮抗剂 SR95531 显著减轻全身注射 THIP 诱导的麻醉作用，但不减弱 DZP 诱导的麻醉作用。此外，CM 中 GABAA 受体 δ 亚基表达下降的大鼠对 THIP 或 DZP 的反应较差。这些发现解释了 THIP 诱导意识丧失的新机制，并强调了 CM 突触外 GABAA 受体在介导麻醉中的作用。

3. 神经胶质 KCNQ K⁺通道通过调节秀丽隐杆线虫神经胶质细胞中 GABA 的释放来控制神经元输出

Glial KCNQ K⁺ channels control neuronal output by regulating GABA release from glia in *C. elegans*

Neuron. 2024 Jun 5;112(11):1832-1847.e7.

DOI: 10.1016/j.neuron.2024.02.013. Epub 2024 Mar 8.

Graziano B, Wang L, White OR, Kaplan DH, Fernandez-Abascal J, Bianchi L.

KCNQs 是控制神经元兴奋性的电压门控 K⁺ 通道，在癫痫和自闭症谱系障碍 (ASD) 疾病中发生突变。KCNQs 在神经元中已被广泛研究，但其在神经胶质细胞中的功能尚不清楚。利用电压、钙和 GABA 成像、光遗传学和行为测定，我们首次在秀丽隐杆线虫 (*C. elegans*) 中发现，胶质细胞 KCNQ 通道通过调节 L 型电压门控 Ca²⁺ 通道的功能，介导胶质细胞释放 GABA，从而控制神经元的兴奋性。此外，我们还发现人类的 KCNQ 通道在线虫神经胶质中表达时也具有相同的作用，这强调了跨物种功能的保守型。最后，我们发现致病性功能缺失和功能获得的人类 KCNQ2 基因突变以不同的方式改变神经胶质细胞到神经元的 GABA 信号传导，并且 KCNQ 通道开通剂瑞替加宾 (retigabine) 发挥了拯救作用。这项研究发现神经胶质 KCNQ 通道是通过控制神经胶质细胞释放 GABA 来调节神经元兴奋性的关键因素。

4. 蝎毒耐热合成肽通过 NMDA 受体改善大鼠癫痫发作并提供神经保护

Scorpion venom heat-resistant synthesized peptide ameliorates epileptic seizures and imparts neuroprotection in rats mediated by NMDA receptors

Eur J Pharmacol. 2024 Jun 1;978:176704.

DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176704.

Sui AR, Piao H, Xiong ST, Zhang P, Guo SY, Kong Y, Gao CQ, Wang ZX, Yang J, Ge BY, Supratik K, Yang JY, Li S.

寻找新的有效的天然产物来设计抗癫痫药物在科学界非常重要。从 *Buthus martensii* Karsch 蝎毒中纯化出了蝎毒耐热肽 (SVHRP)，随后通过氨基酸序列分析，利用肽合成技术合成了一种名为蝎毒耐热合成肽 (SVHRSP) 的多肽。先前的研究表明，SVHRSP 可抑制神经炎症并提供神经保护。本研究旨在通过腹腔注

射戊四唑 (PTZ) 诱导雄性大鼠癫痫发作, 研究 SVHRSP 对急性和慢性点燃癫痫发作模型的抗癫痫作用。此外, 我们还利用 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 诱导的神经元损伤模型来观察 SVHRSP 的体外抗兴奋作用。我们的研究表明, SVHRSP 治疗能有效缓解癫痫发作的严重程度, 延长潜伏期, 减轻了神经元丢失和神经胶质细胞活化。它还能防止 NMDA 受体亚基和磷酸化 p38 MAPK 蛋白表达水平的改变, 并改善 PTZ 点燃大鼠在莫里斯水迷宫 (MWM) 测试中的空间工作记忆障碍。体外实验进一步表明, SVHRSP 能够减少神经元动作电位的发放, 抑制 NMDA 受体电流和细胞内钙超载, 减轻神经元损伤。这些结果表明, SVHRSP 的抗癫痫和神经保护作用可能是通过调节 NMDA 受体的功能和表达介导的。这项研究为癫痫的治疗策略提供了新的视角。

5. 新型吡唑啉-苯并噻唑偶联物作为口服抗癫痫药物的合成、体内和计算机模拟评价

Synthesis, In vivo, and In silico Evaluation of New Pyrazoline- Benzothiazole Conjugates as Orally Administered Antiepileptic Agents

Chem Biodivers. 2024 Jun 1:e202400642.

DOI: 10.1002/cbdv.202400642.

Singh H, Kumar R, Mazumder A, Salahuddin S, Yadav RK, Kukreti N, Abdullah MM, Tyagi PK, Chaitanya M.

本研究设计并合成了新的 2-(4-苯并噻唑-2-基-苯氧基)-1-(3,5-二苯基-4,5-二氢吡唑-1-基)-乙酮 (9a-o)。通过标准动物筛选模型 (包括最大电击 (MES) 和皮下注射戊四唑 (scPTZ) 模型对合成化合物的抗癫痫潜力进行了测试。研究得出结论, 与卡马西平和苯妥英等标准药物相比, 化合物 9c、9d、9f、9i、9n 和 9o 具有良好的抗癫痫潜力。转棒测试的结果也证明它们没有任何神经毒性。运动损伤测试结果表明, 合成的化合物也是良好的抗抑郁药。已进行计算机模拟研究以确定合成化合物作为口服分子的资格以及与靶蛋白的相互作用。计算机模拟研究的结果强化了合成化合物的体内研究结果及其可能的抗癫痫作用机制, 即通过抑制电压门控钠通道 (VGSCs) 和 γ -氨基丁酸-A 受体。

6. *Nyctanthes arbor-tristis* L. 通过抑制戊四氮诱导的小鼠点燃的改善作用: 脑电图、神经行为学及计算机模拟研究的深入探究

Ameliorative effect of *Nyctanthes arbor-tristis* L. by suppression of pentylenetetrazole-induced kindling in mice: An insight from EEG, neurobehavioral and in-silico studies

Biomed Pharmacother. 2024 Jun;175:116791.

DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116791. Epub 2024 May 21.

Javaid U, Afroz S, Ashraf W, Saghir KA, Alqahtani F, Anjum SMM, Ahmad T, Imran I.

癫痫是一种与反复发作相关的持久性疾病, 并且由于兴奋性和抑制性神经传递的差异而导致相关的神经和心理症状。目前的研究包括评估 *Nyctanthes arbor-tristis* L. 甲醇提取物 (Na.Cr) 在治疗癫痫引起的惊厥状态和伴随症状方面的作用。使用戊四唑 (PTZ) 点燃模型和脑电图对 Na.Cr 预处理的小鼠进行癫痫发作潜伏期的评估, 随后进行行为评估 (焦虑和记忆)、生化检测、组织病理学改变、通过 GCMS 进行的化学分析和分

子对接。对 PTZ 诱导的点燃小鼠进行的慢性评估显示，拯救与剂量相关，400 毫克/千克提取物的效果明显。400 毫克/千克的提取物能抑制点燃癫痫发作和相关脑电图的进展。通过行为测试验证了小鼠因癫痫爆发而产生的并发症，结果表明，400 毫克/千克的提取物能明显缓解焦虑 ($P < 0.001$) 和认知缺陷 ($P < 0.001$)。对分离的大脑进行了氧化应激评估，结果表明其效果明显，且呈剂量依赖性。组织病理学分析表明，Na.Cr 还能保护大脑免受 PTZ 引起的神经元损伤。此外，GCMS 分析结果预测该植物中含有 28 种丰富的化合物。目前的实验结果为 Na.Cr 的防御反应提供了有价值的证据，这可能是由于氧化应激、乙酰胆碱酯酶水平和 GABA 能调节的下降。这些活性可能有助于基础药理学研究，并能阐明 *Nyctanthes arbor-tristis* 活动背后的一些机制。

7. 卡马西平 (CBZ) 的生物电化学降解：有效性、降解途径和毒理学评估的综合研究

Bio-electrochemical degradation of carbamazepine (CBZ): A comprehensive study on effectiveness, degradation pathway, and toxicological assessment

J Environ Manage. 2024 Jun;360:121161.

DOI: 10.1016/j.jenvman.2024.121161. Epub 2024 May 18.

Sathya PM, Mohan H, Park JH, Seralathan KK, Cho M, Oh BT.

最近对天然水中药物活性化合物 (PhAC) 有害影响的关注促使研究人员开发先进的废水处理方法。卡马西平 (CBZ) 是一种公认的抗惊厥药，由于其普遍性和抗分解性，常常成为众多研究的焦点。本研究旨在探索生物电化学系统分解污染水体中的 CBZ 的有效性，并评估处理后的废水可能产生的有害影响。结果表明，生物电降解过程显示出协同效应，与电降解和生物降解技术相比，CBZ 的降解率最高。值得注意的是，在特定条件下，生物电化学系统的 CBZ 降解效率最高可达 92.01%：初始 CBZ 浓度为 60 mg/L，pH 值为 7，接种物剂量为 0.5% (v/v)，外加电位为 10 mV。通过高效液相色谱-质谱法鉴定中间产物，确定了降解途径，发现 CBZ 完全分解，没有任何有毒的中间产物或最终产物。体外和体内毒性试验进一步验证了这一发现，证实降解过程后没有有害残留物。

8. 在 LC-MS/MS 中使用有限同位素标记内标同时定量 11 种抗癫痫药物：准确性评估

Simultaneous quantification of 11 antiepileptic drugs using limited isotope-labeled internal standards in LC-MS/MS: An accuracy assessment

J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2024 Jun 1:1240:124143.

DOI: 10.1016/j.jchromb.2024.124143. Epub 2024 May 10.

Abady MM, Jeong JS, Kwon HJ.

本研究旨在建立一种 LC-MS/MS 方法来同时分析 11 种抗癫痫药物，重点是在保持准确性的同时减少同位素标记内标物的数量，以提高成本效益。采用含 0.1% 甲酸和 2 mM 甲酸铵的水/乙腈梯度洗脱作为流动相，在 LC-MS/MS 正离子模式下获得目标药物的最佳灵敏度。在对各种提取技术进行优化后，最终选择了 70% 的乙腈提取，因为它对所有目标物的回收率都很高 (> 93%)，且不会产生基质效应。6 种内标物的组合精

确度在 3% 以内，而为了更经济地进行分析，将内标物的数量减少到 4 种和 2 种后，可实现 5% 和 10% 的精确定度。所建立方法在高血糖、高血脂和高蛋白血症血清中保持了准确性，表明该方法可成功应用于不同性质的血清样本。

9. 探讨地西洋和氯化锌对 Wistar 白化大鼠的协同抗焦虑作用

Synergistic anxiolytic efficacy exploring the combined effects of diazepam and zinc chloride in wistar albino rats

Drug Res (Stuttg). 2024 Jun;74(5):220-226.

DOI: 10.1055/a-2308-9192. Epub 2024 May 10.

Naik VV, Desai VH, Noronha S.

当药物的作用相似时，经常会采用联合用药的方法。除了有助于减少药物剂量外，这种方法还可能产生其他积极的效果。研究表明，锌可以减轻实验动物的焦虑相关行为。本研究旨在探讨氯化锌和地西洋对 Wistar 白化大鼠的潜在稳定作用。试验组包括氯化锌和地西洋的两种组合，每组有两种不同剂量的地西洋（1 毫克/千克和 2 毫克/千克）和 10 毫克/千克的氯化锌。采用四种已建立的焦虑模型--高架十字迷宫（EPM）、孔板、明暗箱和镜室--来评估抗焦虑效果。事实证明，氯化锌和地西洋的组合比氯化锌和地西洋的单独剂量更有效，这表明抗焦虑作用增强了。

10. 唐古特大黄根提取物对三甲基锡诱导的癫痫和神经退行性病变的抗癫痫和神经保护作用：体内和计算机分析

Antiepileptic and Neuroprotective Effects of Rheum tanguticum Root Extract on Trimethyltin-Induced Epilepsy and Neurodegeneration: In Vivo and in Silico Analyses

J Integr Neurosci. 2024 Jun 21;23(6):122.

DOI: 10.31083/j.jin2306122.

Choi JY, Kang S, Tran MN, Lee S, Ryu SM, Chae SW, Kim DH, Lee YE, Jeong S, Moon C, Kim JS, Lee SI.

背景：唐古特大黄根在韩国药典中被收录为 "Daehwang"，富含各种蒽醌类化合物，具有抗炎和抗氧化特性。含有 Daehwang 的制剂传统上用于治疗神经系统疾病。本研究旨在证实唐古特大黄根提取物（RTE）对三甲基锡（TMT）诱导的癫痫发作和海马神经变性具有抗癫痫和神经保护作用。

方法：采用超高效液相色谱法（UPLC）鉴定 RTE 的成分。实验动物分为以下五组：对照组、TMT 组和三个 TMT+RTE 组，剂量分别为 10、30 和 100 毫克/千克。每天评估癫痫发作的严重程度以便进行组间比较。采用组织学和分子生物学技术对脑组织样本进行检查，以确定神经变性和神经炎症的程度。网络药理学分析包括从多个数据库中提取 Daehwang 的中药靶点和癫痫的疾病靶点。使用基因/蛋白质相互作用的检索工具（STRING）数据库建立了蛋白质-蛋白质相互作用网络，并通过拓扑分析确定了关键靶点。利用注释、可视化和集成发现数据库（DAVID）工具进行了富集分析，以阐明潜在的机制。

结果：研究发现，RTE 制剂含有番泻苷 A、番泻苷 B、大黄酚、大黄素、大黄素甲醚、(+)-儿茶素和槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸。10、30 和 100 毫克/千克剂量的 RTE 可有效抑制 TMT 诱导的癫痫发作，30 和 100 毫克/千克剂量的 RTE 可减轻海马神经元衰退和神经炎症。此外，RTE 还能明显降低海马组织中肿瘤坏死因子 (TNF- α)、神经胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 和 c-fos 的 mRNA 水平。网络分析显示 TNF、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、c-fos 蛋白 (FOS)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT1) 和哺乳动物雷帕霉素靶标 (mTOR) 是核心靶标。富集分析表明，R. tanguticum 成分显著参与了神经变性 ($p = 4.35 \times 10^{-5}$) 和 TNF 信号通路 ($p = 9.94 \times 10^{-5}$)。

结论：本研究进行的体内和计算机分析表明，RTE 有可能调节 TMT 诱导的癫痫发作和神经变性。因此，唐古特大黄根是一种很有前景的抗癫痫和神经保护草药。

11. NaV1.6 对电压门控钠通道抑制剂在野生型和 NaV1.6 功能获得 (GOF) 小鼠癫痫发作控制中的疗效的贡献

The contribution of NaV1.6 to the efficacy of voltage-gated sodium channel inhibitors in wild type and NaV1.6 gain-of-function (GOF) mouse seizure control

Br J Pharmacol. 2024 Jun 24.

DOI: 10.1111/bph.16481.

Johnson JP Jr, Focken T, Karimi Tari P, Dube C, Goodchild SJ, Andrez JC, Bankar G, Burford K, Chang E, Chowdhury S, Christabel J, Dean R, de Boer G, Dehnhardt C, Gong W, Grimwood M, Hussainkhel A, Jia Q, Khakh K, Lee S, Li J, Lin S, Lindgren A, Lofstrand V, Mezeyova J, Nelkenbrecher K, Shuart NG, Sojo L, Sun S, Waldbrook M, Wesolowski S, Wilson M, Xie Z, Zenova A, Zhang W, Scott FL, Cutts AJ, Sherrington RP, Winquist R, Cohen CJ, Empfield JR.

背景和目的：电压门控钠通道 (NaVs) 抑制剂是重要的抗癫痫药物，但由于现有的抑制剂都是非选择性的，因此特定通道亚型的贡献尚不清楚。我们的目标是创造新的电压门控钠通道亚型选择性抑制剂，作为改进抗癫痫药物开发的一种手段。

实验方法：我们创造了一系列具有不同选择性特征的化合物，可单独或与 NaV1.2 一起阻断 NaV1.6。评估了这些新型 NaV 抑制剂在 Scn8a (编码 NaV1.6) 中具有杂合功能获得突变 (N1768D/+) 的小鼠和野生型小鼠中抑制电诱发癫痫发作的能力。

主要结果: Scn8aN1768D/+ 小鼠中 NaV1.6 的药理学抑制可预防 6 Hz 电击引起的癫痫发作。抑制剂在野生型小鼠的直流最大电击癫痫发作测定中也有效。即使不抑制其他中枢神经系统 NaV 亚型，NaV1.6 抑制也与这两种模型的疗效相关。

结论和影响：我们的数据表明，NaV1.6 抑制是 NaV 抑制剂抗癫痫药物疗效的驱动因素。保留抑制性中间神经元的 NaV1.1 通道不会影响疗效。选择性 NaV1.6 抑制剂可能为人类 Scn8a 发育和癫痫性脑病提供靶向治疗，并改善特发性癫痫的治疗。

12. 利用微电极阵列在培养的小鼠海马神经元中模拟与 mTORopathy 相关的癫痫

Modeling mTORopathy-related epilepsy in cultured murine hippocampal neurons using the multi-electrode array

Exp Neurol. 2024 Jun 22;114874.

DOI:10.1016/j.expneurol.2024.114874.

Heuvelmans AM, Onori MP, Frega M, de Hoogen JD, Nel E, Elgersma Y, van Woerden GM.

雷帕霉素复合体 1 (mTORC1) 信号通路是一种普遍存在的细胞信号通路。mTORopathies 是一组以 mTORC1 通路过度活跃为特征的疾病，说明了 mTOR 通路在疾病病理中的突出作用，通常会对中枢神经系统造成严重影响。mTORopathies 最令人衰弱的症状之一是耐药性癫痫，这强调了深入了解疾病机制以开发新型抗癫痫药物的迫切需要。在这项研究中，我们探索了微电极阵列 (MEA) 系统，将其作为一种在体外模拟 mTORopathy 相关癫痫的方法中识别强大的网络活动参数的工具。为此，我们在 MEA 上进行小鼠原代海马神经元培养物检测，以鉴定 mTORC1 过度活跃的神经网络中的强大的网络活动表型。mTOR 过度活跃是通过删除 Tsc1 或过表达在患者中鉴定的组成型活性变异 RHEBp.P37L 来诱导的。使用雷帕霉素评估了表型对 mTORC1 的依赖性，并应用维加巴曲林治疗癫痫样表型。我们发现，mTORC1 通路的过度活跃会导致异常的网络活动。在 Tsc1-KO 和 RHEB-p.P37L 模型中，我们都发现了网络同步性、节律性和爆发特征的变化。通过早期使用 mTORC1 抑制剂雷帕霉素可以阻止这些表型的出现。在成熟的神经元培养物中应用雷帕霉素只能部分挽救网络活动表型。此外，使用抗癫痫药物维加巴曲林可减少网络活动并恢复爆发特征。总之，我们的研究表明，MEA 系统上 mTORC1 过度活跃的神经元培养物呈现出可靠的网络活动表型，可用作探索针对 mTOR 病患者癫痫的新药治疗效力的测定方法，并可能为病理生理机制提供更多见解这些患者有潜在的癫痫。

13. 巯醇-炔点击后合成苯硼酸功能化磁性环糊精微孔有机网络，用于选择性高效提取抗癫痫药物

Thiol-yne click post-synthesis of phenylboronic acid-functionalized magnetic cyclodextrin microporous organic network for selective and efficient extraction of antiepileptic drugs

Talanta. 2024 Jun 15;277:126440.

DOI:10.1016/j.talanta.2024.126440.

Xu CY, Zhong YX, Cui YY, Yang CX.

由于抗癫痫药物 (AEDs) 在人体内的消化不完全以及污水处理厂的去除了不充分，它们会在水体中蓄积，可能会对暴露在水体中的人类和水生生物造成影响。因此，亟需开发灵敏可靠的检测方法监测环境水样中的痕量 AEDs。本文设计并合成了一种新型苯硼酸功能化磁性环糊精微孔有机网络 (Fe₃O₄@CD-MON-PBA)，通过巯醇-炔基点击后修饰策略，利用特定的 B-N 配位、 π - π 、氢键、静电和主客体相互作用，从复杂样品基质中选择性地、高效地磁性固相萃取 (MSPE) 痕量 AEDs。Fe₃O₄@CD-MON-PBA 具有较大的比表面积

(118.5 m² g⁻¹)、快速的磁响应性 (38.6 emu g⁻¹, 15 s)、良好的稳定性和重复使用性 (至少 8 次) 以及丰富的 AEDs 结合位点。在最佳萃取条件下, Fe₃O₄@CD-MON-PBA-MSPE-HPLC-UV 法对 4 种典型 AEDs 的线性范围宽 (0.5-1000 μg L⁻¹), 检出限 (0.1-0.5 μg L⁻¹) 和定量限 (0.3-2 μg L⁻¹) 低, 抗干扰能力强, 富集因子大 (92.2104.3 ~ 92.3-98.0)。该研究证实了硫醇-炔单击后合成策略在构建新型高效多功能磁性 CD-MONs 样品前处理中的可行性, 并阐明了 PBA 与含 N 的 AEDs 之间 B-N 配位的重要性。

14. 抗癫痫药物与维生素 B12 联合使用对氧化还原平衡的益处: 青霉素诱发的实验性癫痫模型

Benefits of Combining Antiepileptic Drugs with Vitamin B12 on Redox Balance: Penicillin-Induced Experimental Epilepsy Model

Neuropsychiatr Dis Treat. 2024 Jun 12;20:1271-1277.

DOI:10.2147/NDT.S459870. eCollection 2024.

目的: 抗癫痫药物和抗氧化剂联合使用可恢复被破坏的氧化还原平衡, 减少神经元受到的氧化应激, 从而成为一种有效的治疗方法。本研究旨在评估丙戊酸钠和维生素 B12 在青霉素诱导的实验性癫痫模型中单独或联合用药对氧化应激的影响。

患者和方法: 本研究使用了 35 只雄性 Wistar 大鼠。大鼠分为五组, 分别为生理盐水组、1 毫克/千克、2 毫克/千克维生素 B12 组、丙戊酸钠组、丙戊酸钠+维生素 B12 组。注射 500IU 青霉素诱发癫痫活动。在注射青霉素 30 分钟后给予丙戊酸钠和维生素 B12。治疗后 2 小时记录皮层电图, 并使用分光光度法评估血清中氧化应激标记物的参数。

结果: 各组的总抗氧化剂状态、总氧化剂状态和氧化应激指数值差异有统计学意义 (分别为 p=0.013; p<0.001; p<0.001)。丙戊酸钠+维生素 B12 组显示总硫醇和原生硫醇水平升高, 二硫化物水平降低, 导致 OSI 值最低。

结论: 这些研究结果表明, 联合治疗可有效降低氧化应激。这项研究为了解丙戊酸钠和维生素 B12 的抗氧化特性提供了有价值的见解, 使其成为治疗癫痫的潜在药物。了解抗氧化剂策略在癫痫治疗中的疗效和可靠性可极大地促进癫痫治疗的进步。

15. 奥利多宁通过抑制 NLPR3 介导的焦亡在癫痫小鼠中发挥抗惊厥作用和神经保护活性

Oridonin exerts anticonvulsant profile and neuroprotective activity in epileptic mice by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis

Int Immunopharmacol. 2024 Jun 15;134:112247.

DOI:10.1016/j.intimp.2024.112247. Epub 2024 May 16.

Zhao T, Zhang X, Cui X, Su S, Li L, Chen Y, Wang N, Sun L, Zhao J, Zhang J, Han X, Cao J.

背景：癫痫是一种慢性致残性疾病，现有的抗癫痫药物控制效果不佳。奥利多宁是一种生物活性生物碱，具有抗炎特性和神经保护作用，可抑制谷氨酸在细胞水平的蓄积导致的神经元兴奋性增高。然而，奥利多宁是否会影响神经元的兴奋性以及是否具有抗癫痫潜能，动物模型和临床研究均未见报道。

方法：给小鼠注射戊四唑，建立慢性癫痫模型。使用拉辛量表评估癫痫发作的严重程度，并观察癫痫发作的持续时间和潜伏期。使用脑电图检测神经元异常放电，并使用钙成像评估神经元兴奋性。使用苏木精-伊红和尼氏染色法评估海马神经元的损伤情况。利用 Western 印迹和免疫荧光测定了 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体和其他细胞焦亡相关蛋白的表达。用脂多糖和三磷酸腺苷处理的 BV2 细胞上清液刺激海马神经元，建立了神经元焦亡模型。

结果：奥利多宁 (1 毫克/千克和 5 毫克/千克) 减轻了慢性癫痫模型小鼠的神经元损伤，增加了癫痫发作的潜伏期，缩短了完全点燃癫痫发作的持续时间。奥利多宁能减少癫痫发作时的异常放电，抑制神经元兴奋性的增加。体外实验表明，奥利多宁可减轻海马 HT22 神经元的细胞焦亡。

结论：奥利多宁通过 NLRP3/caspase-1 途径抑制慢性癫痫模型小鼠的脓毒症，从而发挥神经保护作用。它还能减少体外海马神经元的焦亡，这表明它具有治疗癫痫的潜力。

16. 多奈哌齐和槲皮素减轻丙戊酸盐诱导的睾丸氧化应激、炎症和细胞凋亡：

AMPK/SIRT1/PGC-1 α 和 P38-MAPK/NF- κ B/IL-1 β 信号级联的重要作用

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 Jun 15;134:112240.

DOI:10.1016/j.intimp.2024.112240. Epub 2024 May 13.

Abu-Risha SE, Sokar SS, Elzorkany KE, Elsisi AE.

临床上越来越多的证据表明，丙戊酸钠诱发的睾丸损伤令人担忧，尤其是长期或高剂量服用丙戊酸钠 (VPA) 的男性。多奈哌齐 (DON) 和槲皮素 (QUE) 都具有良好的抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡作用。因此，本研究旨在确定 DON、QUE 及其组合是否能减轻 VPA 引起的睾丸毒性，并揭示其保护作用的机制。本研究将雄性白化大鼠随机分为六个等量组：对照组、VPA (500 毫克/千克，静脉注射，14 天) 组、DON (3 和 5 毫克/千克) 组、QUE (5 毫克/千克) 组和 DON 3 +QUE 组合组。DON 和 QUE 处理在 VPA 给药前连续口服 7 天，然后与 VPA 同时口服 14 天。VPA 会改变睾丸结构和超微结构，降低精子数量、活力和血清睾酮水平，从而破坏睾丸功能。此外，VPA 还会引发氧化损伤、炎症和细胞凋亡过程，并抑制 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号级联。用 DON、QUE 及其组合进行预处理可明显减轻 VPA 对组织学和超微结构造成的损伤，并提高血清睾酮水平、精子数量和活力。它们还通过降低睾丸 MDA 含量和提高 SOD 活性来抑制氧化应激。此外，它们还通过抑制 IL-1 β 水平、NF- κ B 和 p38-MAPK 的表达来减轻炎症反应，并通

过减少 caspase-3 和增加 Bcl-2 的表达来抑制细胞凋亡。这些新的保护作用是通过上调 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号级联介导的。总之，这些研究结果表明，DON、QUE 及其复方制剂对 VPA 诱导的睾丸毒性具有很强的保护作用。

17. KCNT1 通道阻断剂：药物化学视角

KCNT1 Channel Blockers: A Medicinal Chemistry Perspective

Molecules. 2024 Jun 20;29(12):2940.

DOI:10.3390/molecules29122940.

Di Matteo F, Mancuso F, Turcio R, Ciaglia T, Stagno C, Di Chio C, Campiglia P, Bertamino A, Giofrè SV, Ostacolo C, Iraci N.

最近，钾通道已成为治疗癫痫疾病的合适靶点。在钾离子通道中，KCNT1 通道是导致多种癫痫和发育性脑病的最主要通道。然而，迄今为止，KCNT1 阻滞剂的药物化学研究尚不发达。在本综述中，我们描述并分析了有关 KCNT1 阻滞剂开发和鉴定问题的论文，同时也证明了其中所述科学方法的利弊。在简短介绍了癫痫疾病和钾离子通道的结构与功能之后，我们对迄今为止作为 KCNT1 阻断剂的化学类型及其鉴定所采用的科学方法进行了广泛概述。

18. 抑制 TRPC3 通道可抑制遗传性癫痫易感大鼠的癫痫易感性

Inhibition of TRPC3 channels suppresses seizure susceptibility in the genetically-epilepsy prone rats

Eur J Pharmacol. 2024 Aug 15;977:176722.

DOI:10.1016/j.ejphar.2024.176722. Epub 2024 Jun 6.

Silva-Cardoso GK, Boda VK, Li W, N'Gouemo P.

瞬时受体电位 Canonical3 (TRPC3) 通道在调节钙离子平衡方面起着重要作用，并与化学诱导的癫痫发作的病理生理学有关。遗传性癫痫易发大鼠 (GEPR-3s) 的遗传性癫痫发作易感性与下丘脑神经元中电压门控 Ca²⁺ 通道电流的增加有关，这可能会影响神经元内 Ca²⁺ 的稳态。然而，TRPC3 通道是否也会导致 GEPR-3s 遗传性癫痫易感性尚不清楚。本研究调查了 TRPC3 通道的强效选择性抑制剂 JW-65 对成年男性和女性 GEPR-3s 声学诱发癫痫发作易感性的影响。这些癫痫发作由狂奔性癫痫发作 (WRS) 演变成全面强直阵挛性癫痫发作 (GTCS)。研究表明，急性服用低剂量的 JW-65 可使雄性和雌性 GEPR-3 的 WRS 和 GTCS 发生率及癫痫发作严重程度显著降低 55-89%。这种抗癫痫作用伴随着癫痫发作潜伏期的延长和发作持续时间的缩短。此外，雌性 GEPR-3 比雄性 GEPR-3 对 JW-65 的抗癫痫作用更敏感。此外，连续五天的 JW-65 治疗可完全抑制雄性和雌性 GEPR-3 的声学诱发癫痫发作。这些研究结果表明，抑制 TRPC3 通道可能是针对遗传性全身强直性痉挛中 Ca²⁺ 信号机制的一种很有前景的抗癫痫策略。

19. 特异性 KCC2 调节剂 CLP290 对小鼠癫痫发作的抑制作用

The suppressive effect of the specific KCC2 modulator CLP290 on seizure in mice

Epilepsy Res. 2024 Jul;203:107365.

DOI:10.1016/j.eplepsyres.2024.107365. Epub 2024 Apr 16.

Cai J, Wu Z, Wang G, Zhao X, Wang X, Wang BH, Yu J, Liu X, Wang Y.

癫痫是一种以中枢神经系统发作性功能障碍为特征的慢性神经系统疾病。癫痫的最基本机制是兴奋与抑制失衡。在成人体内，GABA_A受体（GABA_AR）是主要的抑制性受体，可防止神经元过度兴奋，而其抑制作用则依赖于细胞内氯阴离子的低浓度（[Cl⁻]_i）。神经元特异性电中性K⁺-Cl⁻共转运体（KCC2）可介导氯离子外流，从而降低[Cl⁻]_i，促进GABA_AR介导的抑制作用。我们之前的研究发现，KCC2和GABA_AR的协同下调参与了癫痫的发生。通过对能降低[Cl⁻]_i的化合物进行高通量筛选，发现CLP290是一种特异的KCC2功能调节剂。在目前的研究中，我们首先证实了CLP290可以剂量依赖性地抑制惊厥诱导的小鼠体内癫痫发作，以及体外培养的海马神经元中的癫痫样爆发活动。随后，我们发现CLP290通过阻止惊厥剂刺激时KCC2在Ser940磷酸化的下调，进而阻止KCC2膜表达，从而恢复GABA抑制。此外，在癫痫发生早期给予CLP290，还能有效减少自发的复发性癫痫发作。总之，我们目前的研究结果表明，CLP290作为一种特异性KCC2调节剂，通过增强KCC2的功能，不仅能抑制发作性癫痫的发生，还能抑制致病过程。因此，我们认为KCC2可能是未来抗癫痫药物开发的一个合适靶点。

20. 热应激对 BV-2 小胶质细胞谷氨酸传递依赖性 IL-1 β 和 IL-18 表达水平的影响。

INFLUENCES OF HEAT STRESS ON GLUTAMATE TRANSMISSION-DEPENDENT EXPRESSION LEVELS OF IL-1 β and IL-18 IN BV-2 MICROGLIAL CELLS

Shock. 2024 Jul 1;62(1):146-152.

DOI:10.1097/SHK.0000000000002374. Epub 2024 Apr 25.

Chen E, Zhang ZQ, Xu AC, Huang F, He YX, Yu XC, He GX.

研究目的：本研究旨在探讨热应激（HS）对BV-2小胶质细胞中白细胞介素-1 β （IL-1 β ）和IL-18表达水平的谷氨酸传递依赖性影响。研究方法：体外培养BV-2小神经胶质细胞，以37°C的温度为对照。实验组在HS前用谷氨酸、谷氨酸拮抗剂利鲁唑或mGluR5激动剂、2-chloro-5-hydroxyphenylglycine(CHPG)预孵育。用比色法评估了BV-2培养上清液中的谷氨酸含量。此外，还通过定量聚合酶链反应测定了BV-2细胞中EAAT3和/或mGluR5的mRNA表达水平。细胞培养上清液中的白细胞介素（IL-1 β 和IL-18）用酶联免疫吸附法测定。采用Western印迹分析评估BV-2细胞中IL-1 β 和IL-18的蛋白水平。结果：HS可诱导BV-2细胞释放大量谷氨酸，并提高mGluR5和EAAT3的表达水平。HS还能诱导IL-1 β 和IL-18等促炎因子的表达和释放，与谷氨酸的作用协同增效。预孵育利鲁唑和CHPG可显著减少HS诱导的谷氨酸释放，并

缓解 HS 诱导的 IL-1 β 和 IL-18 表达水平和释放的增加。结论：研究结果证实，小胶质细胞可能主要通过谷氨酸代谢参与 HS，影响 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平和释放。

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

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

Clin Chem Lab Med. 2024 Mar 22;62(7):1339-1351.

DOI:10.1515/cclm-2023-1045. Print 2024 Jun 25.

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

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

方法：为建立与国际单位制单位的可追溯性，使用定量核磁共振 (qNMR) 光谱测定了标准物质的绝对含量。样品制备采用蛋白质沉淀方案，然后进行高稀释步骤。使用 C18 固定相实现了与卡马西平和潜在代谢物的色谱分离。选择性、特异性、基质效应、精确度和准确度、实验室间等效性以及测量的不确定性均根据临床和实验室标准协会、国际协调会议以及《测量不确定性表达指南》的指导原则进行了评估。

结果：RMP 具有很好的选择性和特异性，没有基质效应的迹象。因此可以在 0.0400-12.0 μ g/mL 的浓度范围内准确定量卡马西平环氧乙烷。中间精度小于 2.1%，所有浓度水平的重复性变异系数(CV)为 1.2%至 1.8%。在准确度方面，本机血清水平的相对平均偏差为 1.4%至 2.5%，肝素血浆水平的相对平均偏差为 1.4%至 3.5%。单次测量的测量不确定性为 1.6%至 2.1%。

结论：在本研究中，我们介绍了一种基于 LC-MS/MS 的新型候选 RMP，用于准确测定人血清和血浆中的卡马西平-10,11-环氧化物。这种新方法提供了一个可溯源的可靠平台，使其适用于常规检测的标准化和临床相关样本的评估。

22. 分子 Caspase-1 抑制剂 CZL80 可通过抑制谷氨酸能传导终止难治性癫痫持续状态

Small-molecule caspase-1 inhibitor CZL80 terminates refractory status epilepticus via inhibition of glutamatergic transmission

Acta Pharmacol Sin. 2024 Jul;45(7):1381-1392.

DOI:10.1038/s41401-024-01257-0. Epub 2024 Mar 21.

Wang F, Wang Y, Zhang QY, Hu KY, Song YJ, Yang L, Fei F, Xu CL, Cui SL, Ruan YP, Wang Y, Chen Z.

癫痫持续状态 (SE) 是一种严重的、往往危及生命的紧急医疗状况，其特点是异常延长的癫痫发作。目前的

一线抗癫痫药物无法有效控制这种情况，如果不及时治疗，很容易产生耐药性。在本研究中，我们重点研究了抑制 caspase-1 的小分子 CZL80 在 SE 终止中的治疗潜力及其相关机制。我们发现，地西洋的延迟治疗 (0.5h) 很容易诱导海人酸 (KA) 诱导的 SE 产生耐药性。CZL80 剂量依赖性地终止了地西洋耐药性 SE，将治疗时间窗延长至 SE 后的 3 小时，同时还保护了神经元免受损伤。有趣的是，CZL80 对 SE 终止的作用与模型有关，在匹罗卡品诱导的 SE 中无效就是证明。此外，我们发现 CZL80 不能终止 Caspase-1^{-/-}小鼠 KA 诱导的 SE，但能部分终止 IL1R1^{-/-}小鼠的 SE，这表明 CZL80 的 SE 终止效应依赖于 caspase-1，而不是完全通过下游的 IL-1 β 途径。此外，体内钙纤维光度法显示，CZL80 能完全逆转 SE 中神经炎症增强的谷氨酸能传导。综上所述，我们的研究结果表明，caspase-1 抑制剂 CZL80 可通过阻断谷氨酸能传导来终止地西洋耐药的 SE。这可能对难治性 SE 的临床治疗具有重要意义。

23. 辅酶 Q10 靶向癫痫持续状态大鼠模型的海马铁死亡

CoQ10 targeted hippocampal ferroptosis in a status epilepticus rat model.

Cell Tissue Res. 2024 Jun;396(3):371-397.

DOI:10.1007/s00441-024-03880-z. Epub 2024 Mar 19.

Fikry H, Saleh LA, Mahmoud FA, Gawad SA, Abd-Alkhalek HA.

癫痫持续状态 (SE) 是最严重的癫痫形式，会导致脑损伤。导致癫痫病理生理学和神经元死亡的机制仍然存在不确定性。最近，细胞内铁离子超载被确定为一种新认识的受控细胞死亡形式 (称为铁死亡) 的原因。根据最近的研究，抑制铁死亡已显示出作为癫痫治疗的前景。因此，本研究旨在评估 CoQ10 单独使用或与标准抗癫痫药物丙戊酸钠 (SVP) 联合使用可能产生的抗癫痫作用，并评估 COQ10 对 SE 大鼠模型中海马氧化应激和铁死亡的靶向作用。使用锂-毛果芸香碱大鼠癫痫模型，我们评估了 SVP、CoQ10 或两者对海马癫痫发作严重程度、组织学和免疫组织化学的影响。此外，由于氧化应激和脂质过氧化在诱导铁死亡中的重要作用，我们评估了组织匀浆中的丙二醛 (MDA)、还原型谷胱甘肽 (GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 和铁蛋白。我们的工作表明，铁死亡发生在锂-毛果芸香碱诱发癫痫发作的小鼠模型 (癫痫组) 中。尼氏染色显示显著的神经变性。在海马体中观察到用星形胶质细胞特异性标记物染色的星形胶质细胞数量显著增加。与 SVP 相比，单独施用 CoQ10 可以在癫痫模型中有效缓解癫痫发作。这是通过降低海马组织匀浆中的铁蛋白水平、增加 GPX4、减少 MDA 和增加 GSH 来实现的。此外，与单独使用 SVP 相比，通过加入 CoQ10，SVP 疗法在调节铁储备、GPX4 和氧化应激标记物方面的益处得到了放大。结论：单独使用 CoQ10 比单独使用 SVP 在恢复组织学结构方面具有更有利的作用，并且对海马氧化应激和铁死亡有针对性的作用。此外，COQ10 可用作 SVP 的佐剂，以防止癫痫发作引起的氧化损伤和铁死亡相关损伤。

24. 雌性小鼠海马红藻氨酸模型的特征，特别关注抗癫痫药物对癫痫发作的抑制作用

Characterization of the intrahippocampal kainic acid model in female mice with a special focus on seizure suppression by antiseizure medications

Exp Neurol. 2024 Jun;376:114749.

DOI:10.1016/j.expneurol.2024.114749. Epub 2024 Mar 11.

Widmann M, Lieb A, Fogli B, Steck A, Mutti A, Schwarzer C.

尽管女性癫痫患者的医疗面临特殊挑战，但几十年来，临床前动物研究主要集中在男性癫痫患者身上，女性癫痫患者直到最近才成为科学界关注的焦点。海马内红藻氨酸 (IHKA) 颞叶癫痫小鼠模型是研究最多的雄性模型之一，它再现了人类颞叶癫痫的脑电图 (EEG) 和组织病理学特征。海马阵发性放电 (HPDs) 被描述为雄性小鼠的耐药性局灶性癫痫发作。在此，我们研究了雌性小鼠的 IHKA 模型，尤其是 HPDs 的耐药性和抗癫痫药物 (ASMs) 对功率谱的影响。在向雌性小鼠的海马单侧注射 KA 后，我们通过局部场电位 (LFP) 记录来监测痫样活动的发展。随后，我们评估了常用 ASMs 拉莫三嗪 (LTG)、奥卡西平 (OXC) 和左乙拉西坦 (LEV) 以及苯二氮卓地西洋 (DZP) 的作用，重点是 HPDs 和功率谱分析，并评估了海马的神经病理学改变。在 IHKA 模型中，雌性小鼠复制了之前在雄性小鼠中描述的人类 TLE 的主要特征。重要的是，与雄性小鼠的耐药性一样，雌性小鼠的 HPD 对常用的 ASMs 没有反应，因此是一种合适的耐药性癫痫发作模型。有趣的是，我们观察到 LTG 后全身性癫痫发作的发生率增加了。功率谱分析显示，在服用较高剂量的 30 毫克/千克 LTG 后， δ 频率范围明显增加。DZP 可消除 HPDs，并导致功率谱的广泛频率范围 (delta、theta 和 alpha) 明显降低。通过描述雌性小鼠 TLE 的 IHKA 模型，我们填补了基础研究中的一个重要空白。考虑到女性癫痫治疗面临的特殊挑战，将雌性小鼠纳入临床前研究势在必行。特性良好的雌性模型是开发针对特定性别需求的新型治疗策略以及研究妊娠期癫痫和 ASM 影响的先决条件。

25. 瑞替加滨和加巴喷丁在癫痫相关显性失活 KCNQ5 变异的细胞模型中恢复通道功能和神经元放电

Retigabine and gabapentin restore channel function and neuronal firing in a cellular model of an epilepsy-associated dominant-negative KCNQ5 variant

Neuropharmacology. 2024 Jun 1;250:109892.

DOI:10.1016/j.neuropharm.2024.109892. Epub 2024 Feb 29.

Krüger J, Lerche H.

KCNQ5 编码电压门控钾通道 KV7.5，它是 KV7 通道家族的成员，可传导 M 电流。该电流通过调节动作电位亚阈值范围内的膜电位以及介导中度和慢度超极化后的膜电位，对神经元的兴奋性起着强有力的调节作用。最近，我们在遗传性全面性癫痫患者中发现了 KCNQ5 的五个功能缺失变体。利用最严重的显性阴性变异 (R359C)，我们着手研究 KV7 通道开放剂对通道功能和神经元发射的药物治疗干预。在表达同源或异源突变 KV7.5 通道的 HEK 细胞中，瑞替加滨和加巴喷丁增加了 R359C 衍生的 M 电流幅度。瑞替加滨对恢复 K⁺ 电流最有效。10 μ M 的瑞替加滨足以达到不使用瑞替加滨时 WT 电流的水平，而 100 μ M 的加巴喷丁只显示出不到一半的效果，50 μ M 的氯化锌只能显著增加异构体通道的 M 电流幅度。KV7.5-WT 的过表达可通过增加 M 电流有效抑制神经元放电，而 R359C 的过表达则具有相反的效果，并额外降低了中等过极化后电流。上述两种药物和 Zn²⁺ 都能逆转 R359C 表达的影响，在注入大电流时将放电降低到接近正常水平。我们的研

究表明, KV7.5 完全丧失功能的显性阴性变异体会导致神经元放电大大增加, 这可能是患者神经元过度兴奋的原因。KV7 通道开放剂, 如瑞替加宾或加巴喷丁, 可作为目前表现出药物抵抗性癫痫且携带 KCNQ5 功能缺失变异的患者的治疗选择。

26. 抗癫痫药物丙戊酸钠会增加脑细胞中的半通道活性, 这可能会恶化疾病的后果

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

J Neurochem. 2024 Jun;168(6):1045-1059.

DOI:10.1111/jnc.16062. Epub 2024 Jan 30.

García-Rodríguez C, Duarte Y, Ardiles ÁO, Sáez JC.

神经胶质细胞在癫痫引起的神经炎症中发挥着重要作用。由连接蛋白 (Cx) 或泛连接蛋白 1 (Panx1) 形成的半通道 (HC) 活性升高在很大程度上解释了神经炎症通常导致的大脑功能障碍。胶质细胞表达由 Cx43、30 或 26 形成的 HC, 而胶质细胞和神经元都表达由 Panx1 形成的 HC。Cx43 HCs 允许 Ca²⁺ 流入, 从而促进胶质细胞的反应性, 使胶质细胞递质得以释放, 导致神经元过度刺激。丙戊酸钠 (VPA) 是一种抗癫痫药物, 对神经元分子靶点具有多重作用, 而其对神经胶质细胞 HCs 的作用仍然难以捉摸。我们使用转染了 Cx43、Cx30、Cx26 或 Panx1 的 HeLa 细胞来确定 VPA 对大脑中 HC 活性的影响。在基础条件下, VPA 会轻微增加 HC 的活性, 但在细胞预先暴露于促进 HC 活性的条件下, VPA 会显著增强 HC 的活性。此外, VPA 还增加了通过 Cx43 HCs 释放的 ATP。VPA 增加的脑细胞活动具有抗冲洗性, 这与计算机研究一致, 计算机研究预测了 VPA 和 Cx43 以及 Panx1 脑细胞在细胞内侧的结合位点, 这表明 VPA 首先通过脑细胞进入细胞, 然后脑细胞的活动才会增加。

27. 大麻二酚对锂-匹罗卡品诱发的雄性大鼠癫痫状态的抗惊厥作用是由神经炎症调节和大麻素 1 (CB1) 介导的, 而不是由 CB2 和 GABAA 受体介导的

Cannabidiol Anticonvulsant Effects Against Lithium-Pilocarpine-Induced Status Epilepticus in Male Rats Are Mediated by Neuroinflammation Modulation and Cannabinoids 1 (CB1), But Not CB2 and GABAA Receptors

Cannabis Cannabinoid Res. 2024 Jun;9(3):797-808.

DOI:10.1089/can.2023.0067. Epub 2023 Nov 17.

Masoumi M, Manavi MA, Mohammad Jafari R, Mirzaei A, Hedayatyanfard K, Beigmohammadi MT, Dehpour AR.

背景: 癫痫持续状态 (SE) 是一系列可导致严重神经损伤的癫痫发作。大麻二酚 (CBD) 是从大麻植物中提取的, 已被批准为抗癫痫药物。本研究旨在确定不同剂量的大麻二酚对锂-匹罗卡品诱导的大鼠癫痫发作的疗效, 以及多种药理途径的可能参与。我们推测, 大麻素受体 1 型 (CB1) 和 CB2 以及 GABAA 受体可能在 CBD 通过抗炎作用对 SE 的抗惊厥作用中发挥重要作用

研究方法：腹腔注射锂（127 毫克/千克，ip）和匹罗卡品（60 毫克/千克，ip，锂注射后 20 小时）诱导 SE。42 只雄性大鼠被分为 7 组（包括对照组和假组），治疗组接受不同剂量的 CBD（1、3、5、10 和 25 毫克/千克，静脉注射）。在匹罗卡品注射后的 2 小时内记录 SE 评分。然后，我们用酶联免疫吸附试剂盒测定了促炎细胞因子的水平，包括白细胞介素（IL）- 1β 和肿瘤坏死因子（TNF）- α 。此外，我们还利用 Western 印迹技术分析了 CB1、CB2 和 GABAA 受体的表达。

结果：CBD 5mg/kg 能显著降低 Racine 评分，缩短发作持续时间，延长发作开始时间。此外，与对照组相比，CBD 5mg/kg 能显著降低 IL- 1β 和 TNF- α 的升高水平，并显著增加 CB1 受体表达的降低水平。换句话说，CBD 恢复了 SE 对神经炎症和 CB1 受体的影响。根据获得的结果，CBD 无法恢复下降的 CB2 或 GABAA 受体水平。

结论：我们的研究发现，CBD 对锂-匹罗卡品诱导的 SE 大鼠模型具有抗惊厥作用，CB1 受体可能参与其中；CBD 还具有抗炎作用，可降低 IL- 1β 和 TNF- α 标记，与 CB2 和 GABAA 受体无关。

其他药物

1. 辅助 Cenobamate 治疗局灶性癫痫患者的有效性和安全性：来自 BLESS 研究首次中期分析的证据

Effectiveness and Safety of Adjunctive Cenobamate in People with Focal-Onset Epilepsy: Evidence from the First Interim Analysis of the BLESS Study

Neurol Ther 2024 Jun 8.

DOI:10.1007/s40120-024-00634-5.

Lattanzi S, Ranzato F, Di Bonaventura C, Bonanni P, Gambardella A, Tartara E, Assenza G, Procaccini M, Falsetto N, Villano V, Camattari G, Ori A, Di Gennaro G; BLESS Study Group.

简介：尽管新型抗癫痫药物（ASMs）不断被引入临床实践，但仍有约三分之一的癫痫患者无法控制癫痫发作。Cenobamate 是一种新型四唑衍生氨基甲酸酯化合物，具有双重作用机制。在随机对照试验中，辅助使用 Cenobamate 可以减少未受控制的癫痫患者的局灶性癫痫发作频率。在现实环境中进行的研究有助于补充这一证据并更好地表征药物概况。

研究方法：意大利 BLESS（“Cenobamate 用于成人局灶性癫痫发作”）研究是一项观察性队列研究，旨在真实临床背景下评估 Cenobamate 辅助治疗成人局灶性癫痫不受控制的有效性、耐受性和安全性实践。该研究仍在意大利的 50 个中心进行。第一份中期分析包括 2023 年 6 月之前入组的参与者，并提供 12 周的结果数据。

结果：40 名参与者的中位年龄为 36.5 岁（四分位距[IQR]26.0-47.5）。基线时每月癫痫发作频率的中位数为 6.0 次（IQR2.5-17.3 次），31 名参与者（77.5%）在服用 Cenobamate 之前曾有四次或四次以上 ASM 治疗失败。开始服用 Cenobamate 12 周后，每月发作频率减少的中位数为 52.8%（IQR27.1-80.3%）；22 名参与者（55.0%）的基线发作频率减少了 $\geq 50\%$ ，6 名参与者（15.0%）达到了无癫痫发作。并发 ASM 的中位数从基线时的 3（IQR2-3）降至 12 周时的 2（IQR2-3），并发 ASM > 2 次的患者比例从 52.5% 降至 40.0%。7 名（17.5%）患者共报告了 12 起不良事件，其中 11 起被认为是塞诺巴马特的药物不良反应。

结论：对于患有不受控制的局灶性癫痫发作的成人患者，辅以 Cenobamate 治疗具有良好的耐受性，且能改善癫痫发作控制和减轻伴随的 ASM 的负担。

2. 脉冲类皮质激素治疗可减轻遗传性耐药性癫痫儿童的发作间期癫痫活动负担

Pulsatile corticoid therapy reduces interictal epileptic activity burden in children with genetic drug-resistant epilepsy

Epilepsia Open. 2024 Jun 3.

DOI: 10.1002/epi4.12947.

Schiller K, Thomas J, Avigdor T, Mansilla D, Kortas A, Unterholzner G, Rauchenzauner M, Frauscher B.

目的：皮质类固醇和促肾上腺皮质激素（ACTH）是治疗婴儿痉挛的首选疗法。然而，关于它们在其他类型儿童癫痫中的使用的相关研究仍然较少，并且 ACTH 的使用可能会带来严重的副作用。本研究比较了遗传性耐药性癫痫儿童在脉冲皮质激素治疗（PCT）标准化治疗前后的发作间期癫痫活动（IEA）负担（脑电图（EEG）时间与 IED 的百分比）。

方法：患有耐药性癫痫的儿童接受了标准化的 PCT 方案，周期性地静脉注射大剂量地塞米松（20 mg/m²体表面积）。患者每个 PCT 周期住院 3 天，并在治疗开始前（基线）和第二个周期期间住院时进行 EEG 记录。EEG 的记录在睡眠和清醒期间获取。我们比较经过 PCT 方案前后的 IEA 负担。结果指标包括睡眠纺锤率、癫痫发作频率的主观评估。

结果：24 名儿童队列中（10 名女性，平均年龄 6.2 ± 3.4 岁）的 EEG 记录显示，经过 PCT 治疗后的 IEA 负担较基线时更低（基线：5.4% [0.7–97.3] vs. PCT 后：1.5% [0–96.9]，p = 0.001，d = -0.41）。PCT 治疗后睡眠纺锤率提高，表现为快速纺锤率增加（0.8/分钟 [0–2.2] vs. 1.5/分钟 [0.2–3.4]，p = 0.045，d = 0.36）。24 名患者中有 17 名（70.8%）癫痫发作频率减少，其中 1 名患者实现了癫痫完全缓解。大多数患者的生活质量（79.2%）和睡眠（81.3%）有所改善。未记录到严重不良反应。

意义：本研究系统评估了 PCT 在遗传性/疑似遗传性耐药性癫痫儿童中的治疗效果。研究发现，PCT 不仅减少了 IEA 负担，还增加了对认知功能极其重要的睡眠纺锤率。

总结：在这项研究中，具有耐药性的癫痫儿童接受了多个周期的皮质类固醇系统住院治疗。结果发现，治疗后患者不仅癫痫活动减少，而且睡眠得到改善。这些发现可能为扩大皮质类固醇在儿童癫痫治疗中的使用提供基础。

3. 左乙拉西坦引起的低钾血症的现实证据：一项积极比较队列研究

Real-World Evidence on Levetiracetam-Induced Hypokalemia: An Active Comparator Cohort Study

Drugs Real World Outcomes. 2024 Jun;11(2):331-339.

DOI: 10.1007/s40801-024-00431-4. Epub 2024 Jun 3.

Almadani O, Alroba R, Alfakhri A, Almohareb S, Althunian T, Alrwisan AA.

背景：左乙拉西坦是一种具有既定安全性的抗癫痫药物（ASM）。然而，世界卫生组织通讯中发布了使用左乙拉西坦后出现低钾血症的潜在安全预警信号。

目的：探讨左乙拉西坦的使用与低钾血症的发生之间可能存在的因果关系。

方法：这是一项活性对照的回顾性研究，使用 2016 年至 2022 年沙特食品和药品管理局的现实研究的网络数据。对于首次使用左乙拉西坦或卡马西平的成人 (≥ 18 岁)，从使用开始日期起跟踪至多 6 个月。通过使用诊断代码 (即 E87.6) 或血清钾水平低于 3.5 mmol/L 来确定是否具有低钾血症。本研究使用稳定化逆概率治疗权重调整的 Cox 比例风险模型来比较使用左乙拉西坦和卡马西平的患者之间低钾血症的风险。

结果：共有 8,982 名患者进入研究队列。在使用左乙拉西坦的患者组别中，低钾血症的发生率为 303 例/10,000 人年，而在使用卡马西平的患者为 57 例/10,000 人年。与使用卡马西平的患者相比，使用左乙拉西坦的患者与诱发低钾血症相关的调整后风险比为 1.99 (95%置信区间, 0.88–4.49)。敏感性分析的结果与主要分析相似。

结论：使用左乙拉西坦与卡马西平相比，低钾血症的风险比在统计上是可比的。然而，鉴于主要和敏感性分析中的较高风险比，不能排除左乙拉西坦使用与低钾血症之间的潜在关联。进一步的研究可能会对这种关联提供更精确的评估。

4. 精子发生过程中丙戊酸钠的使用及其对后代的风险

Valproate Use During Spermatogenesis and Risk to Offspring

JAMA Netw Open. 2024 Jun 3;7(6):e2414709.

DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.14709.

Christensen J, Trabjerg BB, Dreier JW.

重要性：关于父亲在精子形成期间使用丙戊酸对后代的致畸性和长期神经发育结果存在风险。

目的：评估父亲在精子发生期间使用丙戊酸与后代先天畸形和神经发育障碍风险之间的关联。

设计、背景和参与者：这项全国性研究的参与者包括 1997 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日期间在丹麦出生的 1,235,353 名的单胎婴儿。这些婴儿在医学出生登记中显示，其中有 1336 名儿童的父亲在精子形成期间曾开具过丙戊酸处方。在生命的第一年内识别先天畸形，从 1 岁到 2018 年 12 月 31 日识别神经发育障碍。统计分析在 2024 年 3 月进行。

药物接触：父亲精子形成期间被定义为在受孕前或受孕期间的 3 个月内至少开具 1 次丙戊酸处方。

主要结果和测量：在丹麦健康登记中识别出在生命第一年有重大先天畸形和在死亡前或随访结束前有神经发育障碍的儿童。使用对数二项回归估计先天畸形的调整相对风险 (ARRs)，使用 Cox 比例风险回归估计神经发育障碍的调整风险比 (AHRs)，并调整相关混杂因素。

结果：在 1,235,353 名活产婴儿中 (634,415 名男孩[51.4%]和 600,938 名女孩[48.6%])，1336 名儿童 (0.1%) 的父亲在精子形成期间开具了丙戊酸处方。丙戊酸暴露儿童的中位随访时间为 10.1 年 (IQR, 5.1-

14.8 年)，未暴露丙戊酸儿童的中位随访时间为 10.3 年 (IQR, 5.2-15.6 年)。总共有 43,903 名儿童 (3.6%) 在生命的第一年被诊断出重大先天畸形，51,633 名儿童 (4.2%) 在随访期间被诊断出神经发育障碍。与未暴露的儿童相比，丙戊酸暴露儿童的重大先天畸形的 ARR 为 0.89 (95% CI, 0.67-1.18)，神经发育障碍的 AHR 为 1.10 (95% CI, 0.88-1.37)，自闭症谱系障碍的 AHR 为 0.92 (95% CI, 0.65-1.30)。在分析结果稳健性 (即剂量反应分析、兄弟姐妹分析、仅限于有癫痫父亲的儿童的分析、使用父亲暴露于拉莫三嗪的儿童作为活性对照的分析以及使用仅在精子发生前暴露于丙戊酸的儿童作为负对照的分析) 中，仍未发现任何所包含终点的风险增加。

结论和相关性：在基于这项大型丹麦队列研究的所有分析中，结果表明，精子发生期间暴露于丙戊酸与后代先天畸形或神经发育障碍 (包括自闭症谱系障碍) 的风险无关。

5. 青春期使用托吡酯治疗会导致雌性大鼠生殖系统的短期和长期改变

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

Reprod Toxicol. 2024 Jun;126:108601.

DOI: 10.1016/j.reprotox.2024.108601. Epub 2024 May 3.

Bilibio JO, Forcato S, da Silva DG, Borges LI, Frigoli GF, Franco MDCP, Fernandes GSA, Ceravolo GS, Gerardin DCC.

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。在这种背景下，成年雌性大鼠的临床前研究观察到使用 TPM 后生殖系统异常。此外，在发育可塑性时期 (如童年和青春期) 暴露于内分泌干扰物可能会影响成年个体的特征。本研究评估了在发育期使用 TPM 治疗是否会立即或在成年期影响雌性大鼠的生殖系统。将雌性 Wistar 大鼠从出生后第 16 天 (PND 16) 至第 28 天或 PND 第 28 天至第 50 天 (分别对应童年和青春期) 通过口腔灌胃方式给予 TPM (41 mg/Kg/天)，并在最后一次给药后 24 小时或成年期间实施安乐死。青春期使用 TPM 治疗导致子宫和卵巢重量短期增加，子宫内膜间质厚度减小。成年动物在青春期治疗后表现出原始卵泡数量减少，初级和前窦卵泡数量增加。童年期间的治疗没有引起短期或长期的差异。这些结果表明，青春期使用 TPM 治疗能够引起雌性 Wistar 大鼠生殖系统的短期和长期改变。

6. 西班牙共识：成人耐药性局灶性癫痫患者使用 Cenobamate 时的联合抗癫痫药物管理

Spanish consensus on the management of concomitant antiseizure medications when using cenobamate in adults with drug-resistant focal seizures.

Epilepsia Open. 2024 Jun;9(3):1051-1058.

DOI: 10.1002/epi4.12936. Epub 2024 Apr 4.

Carreño M, Gil-Nagel A, Serratosa JM, Toledo M, Rodriguez-Uranga JJ, Villanueva V.

目的：Cenobamate 是一种抗癫痫药物（ASM），在局灶性癫痫患者中具有较高的癫痫控制率和可接受的耐受性。为了实现最大潜在效果的最佳 Cenobamate 剂量，同时避免或减少药物相关的不良事件（AEs），必须通过减少联合使用的 ASM 负荷来管理 Cenobamate 与其他 ASM 的联合使用。一组西班牙癫痫专家旨在提供关于如何调整耐药性癫痫（DRE）患者联合使用 ASM 的剂量的西班牙共识，以提高辅助 Cenobamate 的有效性和耐受性。

方法：经过了三个阶段修改的德尔菲共识过程，包括六名具有丰富 Cenobamate 使用经验的西班牙癫痫病学家。基于当前文献和专家意见，专家组就 Cenobamate 滴定期间何时及如何调整联合使用 ASM 的剂量达成共识。

结果：专家组一致认为，在为接受联合使用 ASM 治疗的患者开始 Cenobamate 治疗时，需要量身定制的滴定和密切随访以实现最佳的有效性和耐受性。当联合使用氯巴占、苯妥英钠、苯巴比妥和钠通道阻滞剂的剂量较高，或患者同时使用两种或两种以上的钠通道阻滞剂时，应在 Cenobamate 滴定期间主动降低这些药物的剂量。其他联合使用的 ASM 应仅在患者在滴定期的任何阶段报告中度/重度不良事件时减少剂量。

重要性：Cenobamate 是一种具有剂量依赖效果的有效 ASM。为了在保持最佳耐受性的同时最大化效果，需要进行联合用药管理。本研究中的建议为 Cenobamate 治疗的 DRE 高药物负荷患者的联合用药提供了实用的主动和反应性管理指导。

总结：癫痫患者在使用多种不同的抗癫痫药物（ASM）治疗后可能仍会持续发作。Cenobamate 是一种能够减少这些患者癫痫发作的 ASM。在本研究中，六位西班牙癫痫专家讨论了在耐药性癫痫中使用 Cenobamate 的最佳方法。他们提供了关于何时及如何调整其他 ASM 剂量的实用指导，以减少副作用并优化 Cenobamate 的使用。

7. 左乙拉西坦用于疑似肌阵挛性癫痫发作的成功治疗案例：五只狗的案例（2016-2022）

Use of levetiracetam for the successful treatment of suspected myoclonic seizures: five dogs (2016-2022)

J Small Anim Pract. 2024 Jun;65(6):402-408.

DOI: 10.1111/jsap.13719. Epub 2024 Apr 2.

Linder J, Mehra J, Miller S, Lewis MJ, Bentley RT, Thomovsky S.

目的：肌阵挛性癫痫发作被认为是一种全面性癫痫发作类型，其特征是身体短暂的抽搐运动。本研究旨在描述疑似犬的特发性肌阵挛性癫痫发作的病例，并讨论抗惊厥药左乙拉西坦在每例病例中的成功治疗。

材料和方法：考虑将患有病因学疑似特发性癫痫性肌阵挛的狗纳入其中。回顾了这些狗的体格检查和神经学检查结果、临床病理结果和影像学诊断结果。所有纳入实验组的狗均接受左乙拉西坦治疗，并报告其反应。

结果：实验共纳入五只狗，这些狗只均由具有认证资格的兽医神经病学家在现场或通过视频记录观察到疑似肌阵挛性癫痫发作。治疗前肌阵挛性癫痫发作的持续时间从一天到一年不等。其中一只狗还经历了全面性强直-阵挛性癫痫发作。所有狗只均接受左乙拉西坦治疗。两只狗经历了长期的肌阵挛性癫痫发作缓解（至少一年无发作），两只狗的肌阵挛性癫痫发作频率显著降低。一只狗的肌阵挛性癫痫发作立即停止，尽管在该患者中左乙拉西坦仅在肌阵挛性癫痫发作开始后的一个月内使用。

临床意义：肌阵挛性癫痫发作可能具有特发性病因。左乙拉西坦可以有效地快速停止肌阵挛性癫痫发作并减少其频率。

8. 去铁酮通过调节 ITPRIP 改善脑铁稳态发挥抗癫痫作用

Deferasirox exerts anti-epileptic effects by improving brain iron homeostasis via regulation of ITPRIP

Neurochem Int. 2024 Jun;176:105725.

DOI: 10.1016/j.neuint.2024.105725. Epub 2024 Mar 30.

Duan X, Han H, Liu J, Qiu Y, Wang Y, Wu X, Zhang H, Zou Z, Qiu J, Chen C, Xiao F, Tian X.

癫痫是一项全球健康关注的问题，影响数百万人的生活，其中约三分之一的患者表现出药物耐受性。最近的研究揭示了癫痫患者和动物模型中脑铁含量的变化。然而，现有文献缺乏对通过调节铁稳态作为癫痫干预手段的全面探索。本研究调查了去铁酮（一种铁离子螯合剂）对癫痫的影响。本研究明确证实了去铁酮在海人酸诱导的癫痫模型中的抗癫痫功效。此外，去铁酮的使用减轻了戊四氮诱导的点燃模型中的癫痫易感性。相反，通过补充铁来增加铁水平已成为加剧癫痫发作的潜在因素。有趣的是，我们的研究揭示了一个前所未有的发现：ITPRIP 被确定为兴奋性突触传递的关键调节器，在去铁酮治疗过程中调节癫痫发作。总之，我们的研究表明，去铁酮通过精确靶向 ITPRIP 和改善脑铁稳态发挥其抗癫痫作用，提示去铁酮是一种有前途的新型癫痫干预治疗途径。

9. 抗癫痫药物治疗癫痫孕妇高剂量叶酸的处方模式

Prescribing patterns for higher dose folic acid in pregnant women with epilepsy treated with antiseizure medication

Epilepsia. 2024 Jun;65(6):1698-1708.

DOI: 10.1111/epi.17969. Epub 2024 Mar 30.

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

目的：本研究旨在描述丹麦、挪威和瑞典癫痫孕妇在使用抗癫痫药物（ASM）治疗时高剂量叶酸（ ≥ 1 mg 每日）的使用情况。

方法：在这项观察性研究中，我们使用了丹麦、挪威和瑞典的国家医学出生、患者和处方登记数据，回顾性地统计 2006 年至 2017 年期间使用 ASM 治疗的癫痫孕妇的妊娠情况。根据来源国、时间段和 ASM 类型，

计算在癫痫孕妇妊娠期间使用高剂量叶酸补充的比例。使用受限三次样条的逻辑回归模型来分析各国的时间趋势。

结果：在总共 2,748,882 次妊娠中，我们在限制到使用 ASM 治疗癫痫的女性后，识别出 8,695 次 (0.3%) 妊娠。在这些妊娠中，4719 次 (54.3%) 妊娠期间填充了高剂量叶酸的处方。瑞典的高剂量叶酸补充比例最高 (74.3%)，而挪威 (41.4%) 和丹麦 (34.3%) 的比例较低。此外，我们观察到从 2012 年至 2017 年，丹麦和挪威高剂量叶酸使用呈下降趋势。在使用高剂量叶酸的女性中，42% 未在妊娠前开始补充高剂量叶酸。

意义：在使用 ASM 治疗的癫痫孕妇中，约一半的妊娠期间进行了高剂量叶酸补充，但许多孕妇在怀孕后才开始补充。尽管人口特征和医疗系统相似，但各国之间高剂量叶酸的使用存在显著差异。未来的指南应简化，并由相关专家（包括神经科医生、妇产科医生、儿科医生和公共卫生专家）共同制定明确的建议，以提高实际应用的可行性。

10. 奥卡西平的慢性治疗在小鼠最大电休克模型中减弱其抗惊厥作用

Chronic Treatment with Oxcarbazepine Attenuates Its Anticonvulsant Effect in the Maximal Electroshock Model in Mice

Int J Mol Sci. 2024 Jun 19;25(12):6751.

DOI: 10.3390/ijms25126751.

Borowicz-Reutt K, Banach M.

本研究的目的是评估急性和慢性治疗奥卡西平对其抗惊厥活性、神经系统不良反应和保护指数的影响。奥卡西平通过四种方案给药：每天一次或两次，持续一周 (7×1 或 7×2) 和每天一次或两次，持续两周 (14×1 或 14×2)。单剂量药物作为对照。通过小鼠最大电休克测试评估抗惊厥效果。使用烟囱测试和被动回避任务分别评估运动和长期记忆损伤。通过高效液相色谱法测定奥卡西平在大脑和血浆中的浓度。两周的奥卡西平治疗显著降低了该药物的抗惊厥（在 14×1 ； 14×2 方案中）和神经毒性（在 14×2 方案中）效果。相比之下， 14×2 方案中奥卡西平的保护指数低于对照组。重复给药奥卡西平后未观察到显著的记忆或运动协调缺陷。在一周的治疗方案中，血浆和大脑中该抗惊厥药物的浓度显著升高。慢性治疗奥卡西平可能导致其抗惊厥和神经毒性作用的耐受性发展，这可能依赖于药效学机制。

11. 丙戊酸脑病：病例和文献综述

Valproate encephalopathy: Case series and literature review

SAGE Open Med Case Rep. 2024 Jun 20;12:2050313X241260152.

DOI: 10.1177/2050313X241260152.

Pan C, Zhao Z, Liu Z, Luo T, Zhu M, Xu Z, Yu C, Huang H.

丙戊酸脑病是一种不常见但严重且可治疗的副作用。本研究重点关注四名女性患者，她们因癫痫接受丙戊酸钠治疗，出现癫痫发作频率增加、意识障碍加重、消化系统问题、认知功能障碍、共济失调和心理行为异常等症状。一旦停止使用丙戊酸钠，患者的症状随时间逐渐改善。因此，在使用丙戊酸钠时，应注意其引发的脑病风险，一旦出现上述不明原因的临床症状，应立即停药。我们还探讨了可能导致丙戊酸脑病的潜在病因及同时服用抗癫痫药物增加脑病风险的问题。本研究强调了及时识别、诊断和治疗丙戊酸脑病的重要性。

12. 葫芦巴碱作为抗癫痫药物：NMDA 受体表达和氧化应激平衡的机制见解

Trigonelline as an anticonvulsant agent: mechanistic insights into NMDA receptor expression and oxidative stress balance

Sci Rep. 2024 Jun 20;14(1):14239.

DOI: 10.1038/s41598-024-65301-z.

Kabiri-Samani N, Amini-Khoei H, Rahimi-Madiseh M, Sureda A, Lorigooini Z.

谷氨酸能通过神经传导和氧化应激参与癫痫的病理生理过程。一些抗癫痫药物通过调节这些途径发挥作用。葫芦巴碱 (TRG) 已显示具有多种药理效应，如神经保护作用。因此，本研究旨在评估 TRG 的抗癫痫效果，特别关注其对 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体 (一种谷氨酸受体) 和前额叶皮层 (PFC) 中氧化应激状态的潜在影响，在 PTZ 诱导的小鼠癫痫模型中进行了研究。共 72 只雄性小鼠随机分为九组。各组分别接受生理盐水、10、50 和 100 mg/kg 剂量的 TRG、安定、NMDA (激动剂)、氯胺酮 (拮抗剂)、TRG 与 NMDA 的有效剂量组合，以及 TRG 与氯胺酮的亚效剂量组合。所有试剂在 PTZ 诱导癫痫前 60 分钟经腹腔注射给药。测量了癫痫发作潜伏期、血清和 PFC 中总抗氧化能力 (TAC) 和丙二醛 (MDA) 水平。此外，测量了 NMDA 受体亚基 NR2A 和 NR2B 在 PFC 中的基因表达水平。TRG 治疗延长了癫痫发作的潜伏期，增强了 TAC，同时降低了 PFC 和血清中的 MDA 水平。TRG 还减少了 PFC 中 NR2B 的基因表达。意外的是，研究结果显示，氯胺酮的同时给药增强了 TRG 对癫痫发作潜伏期的影响，而 NMDA 则减弱了其对抗氧化能力和氧化应激的正面影响，氯胺酮则增强了这些有益效果，表明 TRG 与 NMDA 受体调节之间存在复杂的相互作用。在 NMDA 受体基因表达方面，结果显示，氯胺酮与亚效剂量 TRG 联合给药显著降低了 NR2B 的基因表达水平。研究发现，TRG 在小鼠 PTZ 诱导的癫痫中的抗癫痫作用至少部分通过抑制谷氨酸能神经传导以及减少氧化应激来介导。

13. 抗癫痫药物托吡酯对 Ca(V)2.3 通道的变构效应的结构见解

Structural insights into the allosteric effects of the antiepileptic drug topiramate on the Ca(V)2.3 channel

Biochem Biophys Res Commun. 2024 Jun 15;725:150271.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.150271.

Gao Y, Bai Q, Zhang XC, Zhao Y.

R 型电压门控钙通道 CaV2.3 主要位于突触前膜中，与不同类型的癫痫发作有关。因此，它已成为癫痫治疗的分子靶点。本研究确定了 CaV2.3- $\alpha 2\delta 1$ - $\beta 1$ 复合物在托吡酯结合状态下的冷冻电镜结构，分辨率为 3.0 Å。我们提供了托吡酯在电压门控离子通道上的结合位点的静态图像，这是一种广泛应用的抗癫痫药物。结合位点位于细胞内靠近膜的亲水性空腔。进一步的结构分析表明，托吡酯可能通过变构的方式促进通道的失活。这些发现深入揭示了托吡酯在 CaV 和 NaV 通道上抑制作用的机制，揭示了一个先前未见的调制剂结合位点，为新药物开发提供了一个方向。

14. 与抗惊厥药物结合的突触小泡蛋白 2A 和 2B 的结构

Structures of synaptic vesicle protein 2A and 2B bound to anticonvulsants

Nat Struct Mol Biol. 2024 Jun 19.

DOI: 10.1038/s41594-024-01335-1.

Mittal A, Martin MF, Levin EJ, Adams C, Yang M, Provins L, Hall A, Procter M, Ledecq M, Hillisch A, Wolff C, Gillard M, Horanyi PS, Coleman JA.

癫痫是一种常见的神经系统疾病，其特征是神经网络异常活动导致癫痫发作。西坦类抗癫痫药物特异性结合于神经元突触囊泡中的一种膜蛋白，称为突触囊泡蛋白 2A (SV2A)。SV2A 属于溶质载体 22 有机离子转运蛋白家族的一个孤儿亚家族，该家族还包括 SV2B 和 SV2C。抗癫痫药物如何作用于 SV2 蛋白的分子基础目前尚不清楚。本文报道了 SV2A 和 SV2B 的冷冻电镜结构，这些结构捕捉了与抗癫痫药物配体结合的管腔封闭构象。与抗癫痫药物结合的构象类似于一个带有闭合管腔和细胞内门的抑制型转运体。抗癫痫药物结合于 SV2 蛋白中高度保守的中心位点。这些结构为未来药物设计提供了蓝图，并将促进对 SV2 蛋白生物学功能的进一步研究。

15. 新的丙戊酸规定, 知情选择和癫痫发作风险

New valproate regulations, informed choice and seizure risk

J Neurol. 2024 Jun 19.

DOI: 10.1007/s00415-024-12436-8.

Angus-Leppan H, Arkell R, Watkins L, Heaney D, Cooper P, Shankar R.

丙戊酸是治疗全身性癫痫和几种特定癫痫综合征最有效的药物。对于某些人来说，它是唯一能缓解癫痫发作的药物，而撤药会带来癫痫复发和癫痫猝死 (SUDEP) 的风险。它对于双相情感障碍和偏头痛的预防也被证明有效。基于观察和流行病学的指南强调，与母亲丙戊酸盐相关的致畸性和神经发育影响显著高于其他抗癫痫药物 (ASM)。因此，只有在其他药物无效且平衡致畸风险后才应使用。监管限制改变了处方实践并减少了丙戊酸的使用。必须在丙戊酸有效的不同条件下试验的其他药物数量以及这些药物缺乏疗效导致包括死亡在内的重大伤害的后果仍有待探索。丙戊酸的风险最小化措施 (RMM)，主要是怀孕预防实践 (PPP)，考虑胎儿风险，而不是癫痫患者的风险。在英国 (UK)，自 2024 年 1 月开始对所有 55 岁以下人群使用丙戊酸进行

限制。虽然育龄女性的证据没有争议，但男性的数据基于动物模型、病例报告和一份委托的、未发表的、未经同行评审的报告，英国公众、利益相关者慈善机构或专业人士无法获得。有证据表明，30-40% 的改用丙戊酸的人出现突破性癫痫发作。因此，估计英国有 21,000-28000 人将立即面临突发性癫痫发作的潜在危险，包括死亡。政府几乎没有投资来监测丙戊酸处方的这些变化对患者健康和生活质量的影响。这篇综述总结了丙戊酸监管的历史、支持其的证据，并论证了英国的最新法规如何不符合该国医疗监管机构的道德原则，也不符合患者知情选择和自主权的蒙哥马利原则。它剖析了此类法规如何违反普通法原则，也没有适当考虑生殖以外的患者结果。本文旨在提供解决这些问题的建议，同时首先认识到这种治理的核心需求。

16. 氯胺酮可减少难治性癫痫持续状态的癫痫发作和发作间期连续活动：一项多中心面对面和远程神经重症监护研究

Ketamine reduces seizure and interictal continuum activity in refractory status epilepticus: a multicenter in-person and teleneurocritical care study

Neurol Sci. 2024 Jun 11.

DOI: 10.1007/s10072-024-07635-0.

Harnicher B, Murray NM, Dresbach J, Collingridge DS, Reachi B, Bair J, Hoang Q, Fontaine GV.

背景：目前尚无治疗难治性癫痫持续状态（RSE）的首选药物，静脉注射氯胺酮的使用越来越多。氯胺酮的功效、安全性、剂量以及其他变量对氯胺酮输注时癫痫发作停止的影响尚未得到充分研究。我们的目的是表征氯胺酮对 RSE 的影响，包括脑电图 (EEG) 和远程神经重症监护 (TNCC) 的发作间期活动。

方法：我们于 2017 年 8 月至 2022 年 10 月进行了一项多中心回顾性研究。纳入了 18 岁或以上患有 RSE 并接受氯胺酮治疗的患者。主要结果是氯胺酮对 RSE 的影响，包括发作间期活动；次要结局是其他变量对 RSE 的影响、TNCC 护理、氯胺酮输注动态、不良事件和出院结果。使用逻辑回归。

结果：来自 5 家医院的 51 名患者符合纳入标准；30 名患者在脑电图上有 RSE 和发作间期活动。中位年龄为 56.8 岁 (IQR 18.2)，26% 的人曾被诊断患有癫痫。16 名 (31%) 患者接受了 TNCC 虚拟治疗。对于 EEG 出现 RSE 的患者，添加氯胺酮作为第四种抗癫痫药物 (平均值 4.4, SD 1.6)。24% 的患者初始推注氯胺酮 (95 mg, IQR 47.5)，中位输注速率为 30.8 mcg/kg/min (IQR 40.4)，中位输注持续时间为 40 小时 (IQR 37)。氯胺酮与 84% 的患者 50% 的 RSE 和 24 小时发作间期活动停止相关，以及 43% 的患者完全停止癫痫发作。在线性回归中，氯胺酮之前的 ASM 与癫痫发作停止相关 (OR 2.6, 95% CI 0.9-6.9, $p = 0.05$)，而异丙酚输注则出现相反的情况 (OR 0.02, 95% CI 0.001-0.43, $p = 0.01$)。面对面 NCC 的 RSE 管理与 TNCC 虚拟的 RSE 管理并没有影响癫痫发作停止率。

结论：注射氯胺酮治疗 RSE 与 24 小时癫痫发作负担减轻相关，84% 的患者癫痫发作减少 50%。无论潜在的 RSE 病因是什么，或者通过 TNCC 与面对面 NCC 进行的情况如何，都观察到相似的疗效和安全性。

17. 阿米法吡啶过量导致难治性癫痫持续状态

Amifampridine overdose leading to refractory status epilepticus

Am J Emerg Med. 2024 Jun; 80:231.e1-231.e2.

DOI: 10.1016/j.ajem.2024.04.023. Epub 2024 Apr 20.

Gooley B, Willenbring B, Wilkinson J.

3,4-氨基吡啶或阿米法吡啶属于氨基吡啶类药物，用于治疗多发性硬化症和兰伯特-伊顿肌无力综合征 (LEMS)。氨基吡啶类药物抑制突触前钾通道。这增加了神经裂隙中可用的乙酰胆碱，从而提高了该患者人群的力量。虽然据报道 4-氨基吡啶过量，但目前尚无急性 3,4-氨基吡啶过量的病例报告。一名 67 岁男子在自杀未遂中摄入 100 毫克阿米法吡啶 30 分钟后被送往急诊室。然后，患者开始出现癫痫发作，并在摄入后 3 小时心脏骤停。患者恢复了自发循环，但随后出现难治性癫痫发作。尽管抗癫痫药物的剂量显着增加，但患者仍持续癫痫发作，直到摄入后 18 小时。在接下来的几天里，他的抗癫痫药中断并停止癫痫发作。这是一份关于新型过量 3,4-氨基吡啶的报告，该药物属于氨基吡啶类药物，已被广泛使用多年。氨基吡啶过量通常被认为具有较低的发病率和死亡率；但是，我们的患者同时患有心脏骤停和难治性癫痫持续状态。病例最终表明，服用过量 3,4-氨基吡啶的患者可能会患重病，其表现可能比同类其他药物严重得多。

18. 拉莫三嗪血浆浓度与癫痫患者疗效和毒性的关系：一项回顾性研究

Association of Lamotrigine Plasma Concentrations with Efficacy and Toxicity in Patients with Epilepsy: A Retrospective Study

Ther Drug Monit. 2024 Jun 28.

DOI: 10.1097/FTD.0000000000001205.

Lee ZN, van Nuland M, Bognàr T, Leijten FSS, van der Elst KCM.

背景：目前建议的拉莫三嗪(LTG)治疗参考范围为 2.5-15mg/L，支持该范围用于治疗癫痫发作的证据有限。本研究的目的是评估 LTG 血浆浓度与癫痫患者治疗效果和毒性的关系。

方法：研究包含了 2013 年 1 月至 2022 年 2 月期间测量 LTG 血浆浓度的患者。疗效定义为在测量 LTG 浓度时至少 6 个月内无癫痫发作。毒性定义为每位患者健康记录中记录的任何与 LTG 相关的药物不良反应，或测量 LTG 浓度的原因是毒性。此外，研究还评估了 LTG 的剂量与浓度关系。

结果：研究总共包括了 259 名癫痫患者的 549 中浓度。治疗药物监测最常见的原因是怀疑无效 (39%) 和怀孕 (21%)。LTG 血浆浓度与疗效无关 (校正比值比=0.94; 95%置信区间, 0.85-1.04)。调整年龄, 性别和抗癫痫药数量后, LTG 血浆浓度与毒性发生率呈正相关 (优势比=1.11; 95%置信区间, 1.04-1.19)。日剂量与 LTG 血浆浓度呈显著线性相关 ($P < 0.001$)。

结论：LTG 血浆浓度与毒性有关，而与疗效无关。可以考虑参考范围为 2.5-10 mg/L，以降低毒性风险，同时保持相似的功效。当怀疑与 LTG 相关的毒性时，以及在可能影响 LTG 血浆浓度的药代动力学变化（例如怀孕和伴随使用相互作用药物）的情况下，治疗药物监测可能是有用的。

19. 苯妥英会导致行为异常并抑制 kisspeptin 的表达，从而降低日本青鳉的生殖能力

Phenytoin causes behavioral abnormalities and suppresses kisspeptin expression, reducing reproductive performance in Japanese medaka

Aquat Toxicol. 2024 Jun 21;273:107007.

DOI: 10.1016/j.aquatox.2024.107007.

Mitsunaga K, Shohag S, Ming CJ, Yap CK, Horie Y.

苯妥英是一种抗癫痫药，可诱导神经毒性和胚胎发育异常，并降低鱼类的自发运动活动。然而，其对其他终点的影响仍不清楚。因此，我们研究了苯妥英钠对日本青鳉游泳行为和繁殖能力的影响。观察到游泳行为异常，如不平衡、旋转、翻滚和垂直游泳。然而，当停止接触苯妥英时，行为异常率下降。接触苯妥英也会显著降低生殖能力。通过研究 *gnrh1*、*gnrh2*、*fshb* 和 *lhb* 的生殖相关基因表达在男性和女性中保持不变。相比之下，由于男性和女性接触苯妥英，*kiss1* 表达显著受到抑制。*Kiss2* 的表达在女性中也显著受到抑制，但在男性中则不然。我们拍摄了视频来检查苯妥英暴露对性行为的影响。雌性对雄性的求爱没有表现出任何兴趣。由于 Kisspeptin 1 系统控制着日本青鳉的性行为，接触苯妥英可能会降低 *Kiss1* 的表达，从而降低雌性的生殖动机；因此，它们没有产卵。这是第一项表明苯妥英暴露会导致日本青鳉行为异常并抑制 *Kiss1* 表达和繁殖性能的研究。

20. 左乙拉西坦对白化大鼠后代小脑皮质形态学和组织病理学的影响

Morphological and histopathological changes of maternal levetiracetam on the cerebellar cortex of the offspring of albino rat

Ultrastruct Pathol. 2024 Jul 3;48(4):247-260.

DOI: 10.1080/01913123.2024.2353064.

Hanafy SM.

患有育龄癫痫的女性使用左乙拉西坦(LEV)的比例明显较高。本研究的目的是评估怀孕期间使用左乙拉西坦治疗对后代体重和小脑的影响。40 只怀孕大鼠被分成两组(I、II)。每组又分成两个小组(A、B)。组 I 的大鼠在怀孕期间(IA 亚组)或怀孕期间和产后 14 天(IB 亚组)连续灌胃约 1.5mL/天蒸馏水。组 II 的大鼠在怀孕期间(IA 亚组)或怀孕期间和产后 14 天(IB 亚组)连续灌胃约 1.5mL/天蒸馏水 (含 36mg 左乙拉西坦)。在上述步骤完成后，记录各组幼鼠体重，并对小脑进行组织学和形态学分析。左乙拉西坦治疗后，子代体重下降，小脑发育迟缓，出现病理改变。与对照组相比，这些改变表现为小脑皮质各层厚度不同；此外，它们的细胞出现

细胞质空泡化、核改变、粗面内质网碎裂和线粒体嵴丢失。由此，怀孕和哺乳期雌性大鼠服用左乙拉西坦对子代体重和小脑有负面影响，怀孕和哺乳期间应谨慎使用左乙拉西坦。

21. 局部苯妥英钠与微针联合治疗萎缩性痤疮疤痕的疗效和安全性评价与比较：一项对照盲法随机临床试验

Evaluation and comparison of the efficacy and safety of the combination of topical phenytoin and microneedling with microneedling alone in the treatment of atrophic acne scars: A controlled blinded randomized clinical trial

Skin Res Technol.2024 Jun;30(6):e13766.

DOI: 10.1111/srt.13766.

Sadeghzadeh-Bazargan A, Pashaei A, Ghassemi M, Dehghani A, Shafiei M, Goodarzi A.

简介：严重的痤疮爆发通常会导致萎缩性痤疮疤痕，这会影响全球数百万人，并会严重影响一个人的自信心和自我形象。鉴于治疗萎缩性痤疮疤痕的难度，本研究旨在研究外用苯妥英治疗萎缩性痤疮疤痕的疗效。

方法：这项针对 25 名年龄在 18 至 40 岁之间的患者的分脸临床试验涉及在脸部一侧应用微针，一个月内进行三次疗程。在另一侧，微针治疗后每天三次涂抹 1%苯妥英乳膏，持续 1 周。收集了所有患者的基线信息，并在治疗期间和最后一次治疗后 2 个月进行了随访评估。评估包括评估毛孔和斑点的数量和面积、确定疤痕严重程度、评估患者满意度以及记录任何潜在并发症。

结果：患者中，20 人（80%）为女性，参与者的平均年龄为 35.96 ± 9.23 岁。就细毛孔面积而言，尽管细毛孔数量较多，但两组均随着时间的推移有所改善 ($p: 0.03$ vs. 0.06)。此外，就大毛孔数量和面积以及斑点数量和面积而言，两组均随着时间的推移有所改善 ($p: 0.001$)。然而，两组之间没有显著差异 ($p > 0.05$)。另一方面，在痤疮疤痕等级和患者满意度方面，苯妥英组在所有随访中的表现均优于对照组，并且发现这种差异是显著的 ($p: 0.001$)。值得注意的是，在任何患者中均未观察到并发症。

结论：与单独使用微针治疗相比，将苯妥英乳膏与微针治疗相结合在改善萎缩性痤疮疤痕方面具有更有效的治疗效果，并且该方法可被视为治疗此类疤痕的可行替代方法。

22. WO_x 促进空心镍纳米反应器用于木质素衍生物的加氢脱氧

WO_x boosted hollow Ni nanoreactors for the hydrodeoxygenation of lignin derivatives

Int J Biol Macromol. 2024 Jun;269(Pt 2):132156.

DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.132156. Epub 2024 May 8.

Ma L, Zhang G, Dou S, Dong Y, Kong X.

合理设计空心开放结构的非贵金属催化剂，以用于木质素衍生物加氢脱氧（HDO）制高附加值化学品，是一件具有重要意义但也具有挑战性的事情。本文以双金属 MOFs 为自牺牲模板，采用受限热解策略制备了一种新型 MOF 衍生的多层空心球包覆镍钨双金属催化剂（Ni²⁺-WO_x@CN-700），该催化剂对香兰素制 2-甲氧基-4-甲基苯酚的典型模型 HDO 表现出强大的活性（在 140 摄氏度下，产率为 100%，循环不少于 10 次）。结果表明，WO_x 通过形成的 Ni-WO_x 异质结促进了 Ni 纳米颗粒的分散，调节了催化剂的酸性容量。密度泛函理论（DFT）计算证实，WO_x 物种增强了活性位点的富电子性质，而 H₂ 和香兰素在 Ni-WO_x 上的吸附能分别从 -0.572eV 和 -0.622eV 降低到 -3.969eV 和 -4.922eV。进一步的，Ni²⁺-WO_x@CN-700 的高活性源自于 Ni-WO_x 的异质结。基于表征和热力学计算，研究提出了反应机理。此外，该催化剂表现出良好的底物通用性，具有良好的商业应用前景。

23. *Ficus platyphylla* 通过调节氧化应激减轻了戊四唑点燃大鼠的癫痫发作严重程度和神经行为并发症

Ficus platyphylla alleviates seizure severity and neurobehavioral comorbidities in pentylenetetrazole-kindled rats via modulation of oxidative stress

Brain Res. 2024 Sep 1;1838:148994.

DOI: 10.1016/j.brainres.2024.148994. Epub 2024 May 9.

Chindo BA, Yakubu MI, Jimoh AA, Waziri PM, Abdullahi I, Ayuba GI, Becker A.

戊四唑点燃在啮齿动物中引起氧化应激、神经元细胞变性和神经行为改变，这些改变类似于癫痫的神经精神并发症，而某些抗癫痫药物可能会引发或加剧这些并发症。本文中，我们研究了白榕甲醇提取物(FP)对戊四唑点燃大鼠癫痫发作严重程度评分、神经元细胞变性和神经行为改变的影响，并探讨了氧化应激在 FP 的这些改善作用中的作用。FP(50 和 100mg/kg，口服)改善了 PTZ(42.5mg/kg，腹腔注射)点燃大鼠的癫痫发作严重程度、神经元细胞变性、抑郁行为、认知功能障碍和氧化应激。本研究的结果进一步揭示了 FP 通过调节氧化应激在治疗持续性癫痫和主要神经精神合并症方面的潜在价值。

24. UGT2B7、UGT1A4 和 ABCG2 基因多态性对拉莫三嗪在癫痫患者中的药代动力学和疗效的影响

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

Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2024 Jul;49(4):437-447.

DOI: 10.1007/s13318-024-00894-4. Epub 2024 May 6.

Yang J, Wang J, Ning L, Wu C, Liu Y, Xia J, Guan Y, Liu Q, Zheng J.

背景和目的：拉莫三嗪的药代动力学存在显著的个体间差异。本研究旨在探讨代谢酶（UGT2B7、UGT1A4）和转运蛋白（ABCG2）的基因多态性对拉莫三嗪在癫痫患者中的药代动力学和治疗效果的影响。

方法：使用聚合酶链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/串联质谱法测量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：本研究研究了 331 名接受拉莫三嗪单药治疗的患者。拉莫三嗪浓度与每日服用剂量呈线性相关性 ($r=0.58$, $p<2.2e-16$)。无效组与有效组相比，中位血浆浓度和剂量调整浓度 (C/D 比值) 均有统计学差异 ($p<0.05$)。多变量分析显示，UGT1A4 rs2011425、ABCG2 rs2231142 多态性和年龄与拉莫三嗪浓度有显著关系 ($p<0.05$)。年龄是 C/D 比值的预测因素 ($p<0.001$)。拉莫三嗪浓度和体重是有效癫痫发作结果的良好预测因素 (优势比[OR]=0.715, 95% CI 0.658-0.776, $p < 0.001$; OR = 0.926, 95% CI 0.901-0.951, $p < 0.001$)。各年龄组拉莫三嗪谷浓度临床结局的临界值分别为成人组 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) 和幼儿及学生组 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。无效组的拉莫三嗪谷浓度较低，且谷浓度与癫痫发作结果相关。

25. 产前暴露于丙戊酸会降低突触 δ -catenin 水平，并扰乱新生儿的超声发声

Prenatal exposure to valproic acid reduces synaptic δ -catenin levels and disrupts ultrasonic vocalization in neonates
Neuropharmacology.2024 Aug 1;253:109963.

DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.109963. Epub 2024 Apr 23.

Roh SH, Mendez-Vazquez H, Sathler MF, Doolittle MJ, Zaytseva A, Brown H, Sainsbury M, Kim S.

丙戊酸 (VPA) 是一种有效且常用的治疗癫痫和双相情感障碍的药物。然而，在怀孕期间接受 VPA 治疗的母亲所生的孩子表现出自闭症谱系障碍 (ASD) 的发病率增加。尽管 VPA 可能在细胞水平上损害大脑发育，但 VPA 诱导的 ASD 机制尚未完全解决。此前一项研究发现，VPA 治疗可显著降低培养的人类神经元中 δ -连环蛋白 mRNA 水平。 δ -连环蛋白对于控制谷氨酸能突触很重要，并且与 ASD 密切相关。VPA 抑制发育中的神经元中的树突状形态发生，这种作用在缺乏 δ -连环蛋白表达的神经元中也被观察到。因此，我们假设产前暴露于 VPA 会显著降低大脑中的 δ -连环蛋白水平，从而损害谷氨酸能突触从而导致 ASD。研究中，我们发现产前暴露于 VPA 显著降低了小鼠幼崽大脑中的 δ -连环蛋白水平。VPA 治疗还损害了发育中的小鼠皮质神经元中的树突状分支，通过提高 δ -连环蛋白表达，树突状分支被部分逆转。产前 VPA 暴露显著降低小鼠幼崽大脑中的突触 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸 (AMPA) 受体水平和突触后密度 95 (PSD95)，表明谷氨酸能导致突触传递功能障碍。当新生幼崽从生产出来时，VPA 暴露还显著改变了它们的超声波发声

(USV)。此外，暴露于 VPA 的幼崽对隔离表现出受损的下丘脑反应，而这种反应是动物与巢穴分离后产生 USV 所必需的。因此，这些结果表明，VPA 诱发的 ASD 病理可能是由 δ -catenin 功能的丧失介导的。

26. 基于纵向 MRI 和 TSPO PET 的研究，探讨地西洋与咪达唑仑在有机磷诱导癫痫发作后的脑区特异性神经保护作用

A longitudinal MRI and TSPO PET-based investigation of brain region-specific neuroprotection by diazepam versus midazolam following organophosphate-induced seizures

Neuropharmacology. 2024 Jun 15;251:109918.

DOI: 10.1016/j.neuropharm.2024.109918.

Epub 2024 Mar 24. Hobson BA, Rowland DJ, Dou Y, Saito N, Harmany ZT, Bruun DA, Harvey DJ, Chaudhari AJ, Garbow JR, Lein PJ.

有机磷胆碱酯酶抑制剂 (OP) (例如 OP 神经毒剂和杀虫剂) 急性中毒可导致危及生命的胆碱能危象和癫痫持续状态 (SE)。幸存者经常会出现严重的发病情况，包括脑损伤、获得性癫痫和认知缺陷。目前针对急性有机磷中毒的医疗对策包括使用苯二氮卓类药物来减轻癫痫发作。地西洋长期以来一直是自动注射器中用于治疗 OP 引起的癫痫发作的苯二氮卓类药物，但现在在许多指南中被咪达唑仑取代，咪达唑仑可以更快地终止癫痫发作，特别是在肌肉注射时。虽然癫痫发作持续时间与脑损伤程度之间存在直接相关性已被广泛报道，但比较地西洋与咪达唑仑在急性 OP 中毒后的神经保护功效的数据有限。为了解决这一数据差距，我们使用非侵入性成像技术纵向量化 OP 二异丙基氟磷酸盐 (DFP) 急性中毒大鼠模型的神经病理学，无论是否使用地西洋或咪达唑仑进行暴露后干预。磁共振成像 (MRI) 用于监测神经病理学和脑萎缩，而正电子发射断层扫描 (PET) 和靶向易位蛋白 (TSPO) 的放射性示踪剂用于评估神经炎症。DFP 后 3、7、28、65、91 和 168 天对动物进行扫描，并对海马、杏仁核、梨状皮层、丘脑、大脑皮层和侧脑室的成像指标进行定量。在 DFP 中毒的大鼠中，神经炎症在研究期间持续存在，同时伴有进行性萎缩和持续的组织重塑。苯二氮卓类药物以区域依赖性方式减轻神经病理学，但根据 TSPO PET 检测，苯二氮卓类药物均不能有效减轻长期神经炎症。弥散 MRI 和 TSPO PET 指标与癫痫发作严重程度高度相关，早期 MRI 和 PET 指标与长期脑萎缩呈正相关。总的来说，这些结果表明单独的抗癫痫治疗不足以预防持久的神经炎症和组织重塑。

27. 根据现实世界中的合并症和病因分层的癫痫患者使用布立西坦的有效性和耐受性：来自国际经验汇总分析的 12 个月亚组数据

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

J Neurol. 2024 Jun;271(6):3169-3185.

DOI: 10.1007/s00415-024-12253-z. Epub 2024 Mar 4.

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

目的：通过特定的合并症和癫痫病因评估布瓦西坦（BRV）对成人癫痫患者的有效性和耐受性。

方法：EXPERIENCE/EPD332 是对临床实践中癫痫患者启动 BRV 的几项非干预性研究中的个体患者记录的汇总分析。结果包括癫痫发作频率较基线降低 $\geq 50\%$ 、无癫痫发作（前 3 个月内无癫痫发作）、持续无癫痫发作（自基线后无癫痫发作）、BRV 停药以及第 3、6、6 小时治疗中出现的不良事件 (TEAE) 和 12 个月。对所有成年患者 (≥ 16 岁) 进行分析，并按基线时的合并症和病因进行分层（患有认知/学习障碍 [CLD]、精神合并症、中风后癫痫、脑肿瘤相关癫痫 [BTRE] 的患者），和创伤性脑损伤相关的癫痫 [TBIE]）。

结果：12 个月时，癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 的患者有 35.6% (n = 264)、38.7% (n = 310)、41.7% (n = 24)、34.1% (n = 41) 和 50.0% (n = 41)。n = 28 分别患有 CLD、精神合并症、中风后癫痫、BTRE 和 TBIE 的患者；持续无癫痫发作的比例分别为 5.7% (n = 318)、13.7% (n = 424)、29.4% (n = 34)、11.4% (n = 44) 和 13.8% (n = 29)。在研究随访期间，患有 CLD、精神合并症、中风后癫痫、BTRE 和 TBIE 的患者中，发生率分别为 37.1% (n = 403)、30.7% (n = 605)、33.3% (n = 51)、39.7 分别有 % (n = 68) 和 27.1% (n = 49) 的患者停止 BRV；自上次就诊 12 个月以来发生 TEAE 的比例分别为 11.3% (n = 283)、10.0% (n = 410)、16.7% (n = 36)、12.5% (n = 48) 和 3.0% (n = 33))，分别。

结论：在现实世界中，BRV 处方对于慢性肺病、精神合并症、中风后癫痫、BTRE 和 TBIE 患者有效且耐受性良好。

28. 苯妥英钠酶诱导治疗因与奈玛特韦/利托那韦药物相互作用导致的超治疗性他克莫司水平：病例系列和讨论

Phenytoin enzyme induction for management of supratherapeutic tacrolimus levels due to drug-drug interaction with nirmatrelvir/ritonavir: Case series and discussion

Am J Health Syst Pharm. 2024 Jun 24;81(13):e345-e352.

DOI: 10.1093/ajhp/zxae032.

Marsh J, Logan AT, Bilgili EP, Bowman LJ, Webb AR.

目的：奈玛特韦/利托那韦是少数几种用于 COVID-19 门诊治疗的选项之一，但由于与免疫抑制剂有显著的药物相互作用，其在移植受者中的应用受到了限制。当他克莫司与奈玛特韦/利托那韦联合使用时，可能会出现他克莫司中毒，可能需要紧急降低他克莫司水平。本病例系列描述了在 5 例成年实体器官移植受体患者中，由于与奈玛特韦/利托那韦联合使用导致他克莫司水平过高，使用苯妥英进行酶诱导的病例。

总结：实体器官移植受者出现 COVID-19 相关并发症的风险较高。在门诊治疗选择有限，且在需要隔离的患者中，治疗药物监测复杂。本文所述的 5 例实体器官移植受者感染 COVID-19 后在门诊开始使用奈玛特韦/利托那韦，随后出现了他克莫司浓度过高（大于 59 ng/mL），并出现了他克莫司中毒的迹象和症状。这些患者随后停用了奈玛特韦/利托那韦和他克莫司，并给予口服苯妥英（200-400 mg/天）治疗 2 至 4 天。待他克莫司降至适当水平，便重新开始使用他克莫司治疗。

结论：这些观察结果表明，在与奈玛特韦/利托那韦联合使用导致他克莫司水平过高的情况下，使用苯妥英进行代谢诱导可能是一种有用的策略。

29. 未稀释左乙拉西坦皮下注射治疗生命末期患者：两例报告

Subcutaneous Bolus Infusions of Undiluted Levetiracetam for End-of-Life Patients: Two Cases

J Pain Palliat Care Pharmacother. 2024 Jun;38(2):138-142.

DOI: 10.1080/15360288.2024.2311379. Epub 2024 Feb 12.

Skov K, Lyager A.

我们报告了两例终末期患者被意外给予了未稀释的左乙拉西坦皮下注射治疗的案例。两位患者分别接受了 3 天和 4 天的治疗，治疗过程均未发生任何不良事件，没有观察到癫痫发作或局部刺激。对于终末期患者来说，通过人工间歇性注射未稀释的左乙拉西坦具有一定的治疗优势，包括减少患者不适，增加活动自由度，不再需要注射泵给药的方式可以使患者获得必要的癫痫预防措施，满足许多患者在家中治疗的诉求。然而，皮下制剂的药代动力学、疗效和安全性，包括最佳稀释和给药时间，仍有待在临床试验中进一步明确。

30. 担子菌门菌株作为全细胞生物催化剂用于合成高价值天然苯甲醛

Basidiomycota strains as whole-cell biocatalysts for the synthesis of high-value natural benzaldehydes

Appl Microbiol Biotechnol. 2024 Dec;108(1):113.

DOI: 10.1007/s00253-023-12872-y. Epub 2024 Jan 11.

Serra S, Marzorati S, Szczepańska E, Strzała T, Boratyński F.

替代苯甲醛是世界上最常用的天然香料。消费者对“天然或有机”香气的偏好增加了对具有“天然”状态香料的需求。提取来源的芳香醛类，如香兰素、香草醛和胡椒醛的短缺，可以通过开发新的生物技术合成方法来弥补。在此，我们报告了一项关于五种天然苯甲酸衍生物（即对茴香酸、香草酸、香荚兰酸、胡椒酸和尤德斯酸）微生物还原生成相应芳香醛的研究。我们发现，不同的担子菌门菌株可以有效地进行这种转化，具有良好的化学选择性和对底物及产物毒性的耐受性。除了确认已研究过的赤褐拟青霉（*Pycnoporus cinnabarinus*）的羧酸还原酶活性外，我们还发现其他物种如刺芹侧耳（*Pleurotus eryngii*）、裂褶侧耳（*Pleurotus sapidus*）和硫黄拟青霉（*Laetiporus sulphureus*）以及非木质素分解菌裸盖菇（*Lepista*

nuda) 是从相应酸类合成茴香醛、香兰素、香草醛、胡椒醛和 3,4,5-三甲氧基苯甲醛的宝贵微生物。根据我们的研究结果，我们提出了一种可靠的天然形式制备上述醛类的工艺。

mycetes; Biotransformations; Natural flavours; Piperonal; Vanillin; Veratraldehyde.

31. 左乙拉西坦的速发型超敏反应：一项病例报告研究

Immediate hypersensitivity reaction to levetiracetam: a case report study

Daru. 2024 Jun;32(1):435-438.

DOI: 10.1007/s40199-023-00488-6. Epub 2023 Nov 2.

Hosseini MS, Namazi S.

背景：抗惊厥药物是迟发性超敏反应的最常见原因之一，例如嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应（DRESS）、史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）。这些反应在苯妥英和卡马西平等芳香族抗惊厥药物中更为常见。然而，荨麻疹、血管性水肿和抗惊厥药物过敏等速发型过敏反应很少见。我们描述了一名 51 岁女性，在接受静脉注射左乙拉西坦 24 小时后，手腕出现扩散性皮炎，伴有荨麻疹和瘙痒。

结论：临床医生应警惕静脉注射左乙拉西坦的速发型过敏反应。

32. 丙戊酸钠治疗 Sydenham 舞蹈病的疗效及文献综述

Effectiveness of Valproic Acid in the Treatment of Sydenham's Chorea and a Literature Review

Clin Pediatr (Phila). 2024 Jun;63(6):798-804.

DOI: 10.1177/00099228231194411. Epub 2023 Aug 18.

Özgün N, Akdeniz O.

目前对于 Sydenham 舞蹈病（SC）的治疗，还缺少循证医学的指南和共识。专家的药物选择主要取决于个人经验，且存在较大的个体差异性。在本研究中，我们评估了使用丙戊酸（VPA）治疗的儿科 SC 患者的治疗效果。研究回顾性审查了 17 名被诊断为 SC 的患者的病历，临床改善的平均时间大约为 5 天，临床症状缓解的平均持续时间为 13.60 ± 3.94 周，药物使用的平均持续时间为 17.96 ± 3.81 周。所有患者均未观察到副作用，有 2 名患者出现了复发。初始 C 反应蛋白（CRP）水平与药物使用持续时间之间存在正相关关系。在基于证据的指南建立之前，VPA 可以作为特别是儿科患者的一种有效、安全且廉价的初始治疗选择。

33. 未稀释左乙拉西坦静脉推注与静脉背驮式注射的安全性结果评价

Evaluation of Safety Outcomes of Undiluted Levetiracetam Intravenous Push Compared to Intravenous Piggyback

J Pharm Pract. 2024 Jun;37(3):722-727.

DOI: 10.1177/08971900231176457. Epub 2023 May 26.

Shim A, Radparvar S, Davis N, Kaplan A, Kantaris K, Devlin A, Liang J, Ciummo F.

背景：突发性癫痫发作和癫痫持续状态需要紧急治疗。与静脉背驮式（IVPB）相比，静脉推注（IVP）左乙拉西坦已被证明是安全的。这种转变可能会缩短给药时间并降低药物和材料成本。本研究的目的是观察在急性护理环境中，与 IVPB 相比，通过 IVP 接受左乙拉西坦治疗的患者的给药安全性。方法：这是一项多中心、观察性、回顾性队列研究，纳入了 1214 名术前和术后接受左乙拉西坦的成年患者。在 6 个月的时间内实施 IVP。主要结果是从订单验证到紧急首次给药的时间。次要结果包括给予负荷剂量的时间和费用。安全性结果是输注部位相关反应。结果：IVP 给药前后从订单验证到紧急首次给药的时间从 61 分钟缩短至 47 分钟 ($P=0.0002$)。在 IVPB 组的 5432 剂剂量中，有 6 剂观察到了输注部位相关反应，在 IVP 组的 4700 剂剂量中，有 5 剂观察到了输注部位相关反应 ($P=1$)。5449 例 IVPB 总剂量的估计总成本为 76,171.96 美元，4721 例 IVP 总剂量的估计成本为 11,484.33 美元。结论：从 IVPB 过渡到 IVP 给药减少了从订单验证到紧急首次剂量给药的时间，两次给药的输注部位发生率相似相关反应。观察到成本节省和工作流程改进。通过 IVP 给药的左乙拉西坦可被视为急性护理环境中安全的替代给药方法。

34. 咪达唑仑和利多卡因治疗新生儿急性惊厥的有效性

High Effectiveness of Midazolam and Lidocaine in the Treatment of Acute Neonatal Seizures

J Clin Neurophysiol. 2024 Jul 1;41(5):450-457.

DOI: 10.1097/WNP.0000000000001013. Epub 2023 Apr 25.

Castro Conde JR, González Campo C, González Barrios D, Reyes Millán B, Díaz González CL, Jiménez Sosa A.

目的：评估使用咪达唑仑和利多卡因输注治疗新生儿急性癫痫的临床有效性。

方法：这项单中心历史队列研究包括 39 名足月新生儿，他们通过脑电图（EEG）记录癫痫发作情况并接受了咪达唑仑（第一线）和利多卡因（第二线）治疗。使用连续视频 EEG 监测来衡量治疗反应。EEG 测量指标包括总癫痫发作时间（分钟）、最大发作分数（分钟/小时）和 EEG 背景（正常/轻微异常与异常）。咪达唑仑输注控制癫痫可认作为治疗反应良好，咪达唑仑联合添加利多卡因来控制癫痫认作为反应中等，或无反应。在 2 至 9 岁年龄时，通过临床评估并补充 BSID-III 和/或 ASQ-3 评分，将神经发育分类为正常、边缘或异常。

结果：24 名新生儿治疗反应良好，15 名为中等反应，没有新生儿对治疗完全无反应。与中等反应的婴儿相比，反应良好的婴儿的最大发作分数更低（95%置信区间：5.85-8.64 vs. 9.14-19.14, $p=0.002$ ）。24 名儿童神经发育正常，5 名儿童被评为边缘水平，剩余 10 名儿童神经发育异常。异常神经发育与异常 EEG 背景、最大发作分数 >11 分钟和总癫痫发作时间 >25 分钟显著相关（优势比 95%置信区间：4.74-1708.52, $P = 0.003$; 1.72-200, $P = 0.016$; 1.72-142.86, $P = 0.026$, 分别），但与治疗反应无关，未记录到严重不良影响。

结论：这项回顾性研究表明，咪达唑仑/利多卡因联合用药可能对降低足月新生儿急性发作性癫痫的发作负担有效。这些结果为将咪达唑仑/利多卡因联合用药作为未来临床试验中新生儿癫痫的一线治疗方法提供了依据。

35. 苯巴比妥作为抗惊厥药物预防有酒精戒断综合征风险的脑外伤患者

Phenobarbital as Anticonvulsant Prophylaxis in Patients With Traumatic Brain Injury at Risk for Alcohol Withdrawal Syndrome

J Pharm Pract. 2024 Jun;37(3):665-670.

DOI: 10.1177/08971900231167932. Epub 2023 Mar 24.

McGinnis CB, Wang F, Chiappelli AL, Okonkwo DO, Darby JM.

背景：对于有创伤性脑损伤（TBI）的患者，临床建议使用抗惊厥预防（ACP）来预防早期创伤后癫痫（PTS）。苯巴比妥（PB）可用于预防有风险的患者的酒精戒断综合征（AWS）。在TBI人群中，因此PB的双重作用可以将不同的药物治疗方案进行整合。目的：本研究的主要目标是明确在使用PB抗惊厥预防治疗伴有AWS风险的TBI患者，早期PTS的发生频率。次要目标包括确定过度镇静和气管插管的比率。方法：患者首先接受了静脉（IV）负荷剂量的PB（15-20 mg/kg），随后每12小时1 mg/kg，持续7天，目标血药水平为15-20 mcg/mL。随后收集药物数据、癫痫发作频率以及过度镇静和气管插管的发生情况。结果：在1年的随访时间里，有80名患者接受了PB治疗，研究对39位患者的数据进行分析。中位负荷剂量为19.9（IQR 19.1-20.0）mg/kg，中位负荷后水平为21.7 mcg/mL（IQR 18.3-25.8）mcg/mL。有1名患者（2.6%）早期出现了PTS的脑电图发作。4名患者因PB过度镇静作用（10.3%）停用了PB。一名病人在快速PB负荷后需要气管插管辅助呼吸。结论：当PB作为具有AWS风险的TBI患者的首选ACP时，早期PTS的发生率较低。过度镇静是一种潜在的副作用，在选择ACP时应予以考虑。无法得出PB预防AWS有效性的结论。

药物监测

1. 抗癫痫药物对脑电图神经动力学的分形维数影响的特征分析

Characterization of antiseizure medications effects on the EEG neurodynamic by fractal dimension

Front Neurosci. 2024 Jun 7:18:1401068.

DOI: 10.3389/fnins.2024.1401068. eCollection 2024.

Camillo Porcaro, Dario Seppi, Giovanni Pellegrino, Filippo Dainese, Benedetta Kassabian, Luciano Pellegrino, Gianluigi De Nardi, Alberto Grego, Maurizio Corbetta, Florinda Ferreri.

目的：癫痫的一个重要挑战是定义治疗反应的生物标志物。许多脑电图 (EEG) 方法和指标主要使用线性方法开发，例如谱功率和个体 α 频率峰值 (IAF)。然而，大脑活动是复杂且非线性的，因此需要使用非线性方法来探索脑电图神经动力学。在这里，我们使用分形维数 (FD) (全脑信号复杂性的衡量标准) 来测量局灶性癫痫 (FE) 患者对抗癫痫治疗的反应，并将其与线性方法进行比较。

材料：对 25 名局灶性癫痫药物反应 (DR) 患者在抗癫痫药物 (ASM) 引入之前 (t1, 命名为 DR-t1) 和引入后 (t2, 命名为 DR-t2) 进行了研究。将 DR-t1 和 DR-t2 脑电图结果与 40 名年龄匹配的健康对照 (HC) 进行比较。

方法：从两个不同角度研究脑电图数据： δ 、 θ 、 α 、 β 、 γ 频段和 IAF 峰值的频域频谱特性，以及作为脑电图信号非线性复杂性特征的时域 FD。对三组之间的这些特征进行了比较。

结果：ASM 前后的 DR 患者与 HC 之间的 δ 功率不同 (DR-t1 与 HC, $p < 0.01$, DR-t2 与 HC, $p < 0.01$)。DR-t1 和 DR-t2 ($p = 0.015$) 以及 DR-t1 和 HC ($p = 0.01$) 之间的 θ 功率不同。与 δ 相似，DR 患者在 ASM 前后和 HC 之间的 α 功率不同 (DR-t1 与 HC, $p < 0.01$, DR-t2 与 HC, $p < 0.01$)。DR-t1 的 IAF 值低于 DR-t2 ($p = 0.048$) 和 HC ($p = 0.042$)。DR-t1 中的 FD 值低于 DR-t2 ($p = 0.015$) 和 HC ($p = 0.011$)。最后，贝叶斯因子分析表明，FD 将 DR-t1 与 DR-t2 分开的可能性是 IAF 的 195 倍，是 θ 的 231 倍。

讨论：在基线 EEG 信号中测量的 FD 是一种非线性大脑复杂性测量方法，在检测 ASM 反应方面比 EEG 功率或 IAF 更敏感。这可能反映了神经活动的非振荡性质，FD 更好地描述了这一点。

结论：我们的工作表明，FD 是监测 FE 中 ASM 响应的一种有前途的措施。

2. 预防性口服普瑞巴林对接受腹腔镜袖状胃切除术患者阿片类药物消耗的影响及术中血流动力学稳定性和恢复质量分析：一项随机、前瞻性、双盲研究的方案

The effect of pre-emptive oral pregabalin on opioid consumption in patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy with an analysis of intraoperative hemodynamic stability and quality of recovery: study protocol for a randomized, prospective, double-blind study

Trials. 2024 Jun 7;25(1):367.

10.1186/s13063-024-08225-3.

Mieszczanski P, Gorniewski G, Janiak M, Trzebicki J.

背景：接受腹腔镜袖状胃切除术（LSG）的肥胖患者尤其容易受到阿片类药物相关副作用的影响。为了减少患者接触阿片类药物，临床上可以考虑使用多种不同类药物的多模式镇痛，其中可以选择普瑞巴林。尽管普瑞巴林具有减少阿片类药物使用的潜力，但很少有研究评估其在 LSG 多模式镇痛中的作用。考虑到现有研究的数量有限且结果不一致，我们决定对预防性使用普瑞巴林对肥胖患者阿片类药物消耗量、疼痛评分、阿片类药物副作用的发生率以及血流动力学稳定性的影响进行一项随机、前瞻性研究。

方法：该研究为前瞻性随机对照试验，采用双盲法。随机化将以区块方式进行，采用平行 1:1 分配。干预措施是在患者手术前 1-2 小时服用普瑞巴林胶囊 150mg，而对照组将服用外观相同的安慰剂。主要结果指标为手术后 24 小时内阿片类药物羟考酮总消耗量，次要结果指标将为手术后 1、6、12 和 24 小时评估的疼痛严重程度（NRS 数值评分量表），术后镇静程度（Ramsay 量表），术后生活质量影响情况（PONV 影响量表），手术后 1、6、12 和 24 小时内低氧饱和度事件（<94%）的发生率，手术后 1、6、12 和 24 小时内的视力模糊发作，以及术中血流动力学参数，如心率（HR）、收缩压（SBP）、舒张压（DBP）、平均血压（MBP）、总液体量以及总麻黄碱剂量。此外，还将在出院时使用 QoR-40 问卷评估患者的舒适度。

讨论：该研究将探讨在 LSG 的辅助镇痛管理中，预防性使用 150mg 普瑞巴林作为多模式镇痛的疗效和安全性。由于阿片类药物的使用涉及到肥胖患者的安全性，我们旨在通过相对较大的样本量提供客观数据。目前临床试验的结果可能支持进一步重新评估是否在研究人群中使用普瑞巴林。

3. 制备β-环糊精接枝磁性生物炭以高效提取血浆样本中的四种抗癫痫药物

Preparation of a beta-cyclodextrin grafted magnetic biochar for efficient extraction of four antiepileptic drugs in plasma samples

J Chromatogr A. 2024 Jun 7;1724:464893.

DOI: 10.1016/j.chroma.2024.464893. Epub 2024 Apr 11.

Wang Q, Shi X, Tang SF, Wang H, Chen Y, Zhang N.

同时监测多种抗癫痫药物 (AEDs) 的血浆浓度水平对于癫痫治疗中的剂量调整至关重要, 因此需要一种灵敏的技术来准确提取和测定血浆中的 AEDs。本研究中, 基于修改后的生物炭 (BC) 的磁性固相萃取 (MSPE) 技术被用来提取血浆中的四种 AEDs, 并与高效液相色谱相结合。从枣核壳中提取的 BC 通过磷酸活化 (PBC) 并通过共沉淀法磁化以产生 MPBC。经过 β -环糊精 (CD) 改性后得到的 MPBCCD 进行了表征和吸附评估。它基于二级动力学展示了快速的吸附动力学和对 AEDs 良好的吸附容量。BC 可用作 MSPE 吸附剂, 优化了其他影响因素, 富集因子为 18.75。验证分析结果提示 PB 良好的线性范围 (0.04 到 20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 以及低检测限 (6.85 到 10.19 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)。AEDs 的回收率范围为 78.7 至 109.2%, 相对标准偏差低于 6.7%。通过量子化学理论计算和实验结果分析进行吸附机制研究, 揭示了基于 MPBCCD 的血浆中 AEDs 的检测和评估, 并扩展了 BC 作为分析生物样本的环境友好基质的作用。

4. 乙琥胺降低拉莫三嗪血药浓度: 存在临床相关相互作用的证据

Ethosuximide lowers lamotrigine serum concentrations: Evidence for a clinically relevant interaction

Epilepsia. 2024 Jun;65(6):e73-e78.

DOI: 10.1111/epi.17952. Epub 2024 Apr 12.

Hagemann A, Herting A, Klimpel D, Bien CG, Polster T.

本研究探索同时使用乙琥胺(ESM) 和拉莫三嗪 (LTG)对药物血药水平的影响。基于对临床实践的观察, 我们提出假设 ESM 会降低 LTG 的血清浓度。此外, 我们还评估了同时使用丙戊酸 (VPA)对这两者互相作用的影响。我们回顾性地分析了 2017 年至 2021 年在我们科室接受 ESM 和 LTG 联合治疗的住院患者样本。我们还使用了之前已发表的中心队列中关于 LTG 血清药物浓度的数据, 采用广义估计方程 (GEE) 进行统计分析。研究共纳入 209 名患者的 523 个样本。GEE 分析显示, 在同时使用 ESM 的样本中, LTG 的血清谷浓度显著降低, 而在同时使用 VPA 的样本中, LTG 的血清谷浓度显著升高。除此之外, ESM 的效果受到患者年龄的影响, 在儿童和青少年中, LTG 的血清浓度比未使用 ESM 的样本降低 37%, 而在成人中, LTG 的血清浓度比未使用 ESM 的样本低 14%。本研究发现的药物相互效应与患者日常临床药物使用是相关的, 如果患者在每日常规 LTG 剂量下没有癫痫发作, 或者在停用 ESM 时出现副作用, 都应该考虑二者的相互作用, 特别是在儿童和青少年当中。

5. 碲化物在激光解吸和电离敏感治疗药物监测中的作用

Role of Chalcogenides in Sensitive Therapeutic Drug Monitoring Using Laser Desorption and Ionization

ACS Nano. 2024 Jun 26.

DOI: 10.1021/acsnano.4c02429.

Joh S, Yoo J, Lee SM, Lee E, Na HK, Son JG, Kim J, Jeong MS, Lee SG, Lee TG.

本研究探讨了六种过渡金属二碲化物在利用激光解吸/电离-质谱法高效监测十种抗癫痫药物方面的适用性。我们发现，钼二碲化物和钨二碲化物适合用于治疗药物的敏感量化。通过利用包含过渡金属二碲化物和抗癫痫药物的综合模型进行理论计算，验证了碲对激光解吸电离效率提升的贡献。我们的理论计算结果表明，含有碲的过渡金属二碲化物相对较低的表面电子密度引起了更强的库仑相互作用，从而提高了激光解吸和电离效率。为了证明其实用性，研究分析了多达 120 个患者样本以确定药物浓度，并将结果与免疫分析和液相色谱-串联质谱的结果进行了比较。使用 Passing-Bablok 回归和 Bland-Altman 分析对这些方法之间的协议进行了统计分析。此外，我们的方法已被证明适用于抗癫痫药物的同步检测和多重定量。

6. 基于分子印迹聚合物的扩展栅场效应晶体管化学传感器用于抗癫痫药物的选择性测定

Molecularly imprinted polymer-based extended-gate field-effect transistor chemosensors for selective determination of antiepileptic drug

Mikrochim Acta. 2024 Jun 15;191(7):400

DOI: 10.1007/s00604-024-06487-x. PMID: 38879615

Yang JC, Shin N, Lim SJ, Cho CH, Hazarika D, Park JP, Park J

通过电聚合在 ZnO 纳米棒 (ZNRs) 和纳米片 (ZNSs) 表面沉积超薄分子印迹聚合物 (MIP) 膜，制备了用于检测等离子体中苯妥英 (PHT) 的扩展栅场效应晶体管传感器。通过控制前体溶液中功能单体和模板的含量来优化分子印迹效率。在施加 1.5V 的栅极电压下，通过监测作为漏极电压函数的漏极电流，在不同浓度的等离子体溶液中的 PHT 传感。通过溶液处理过程评估传感器的可靠性和再现性，以完全去除 PHT 和吸附去除 PHT 循环，同时通过分析对具有类似于 PHT 结构的化学品的反应来检查选择性。与 ZNS/提取的 MIP 传感器和具有非印迹聚合物 (NIP) 膜的传感器相比，ZNR/提取的-MIP 传感器由于选择性 PHT 吸附而对含有 PHT 的血浆表现出优异的响应，实现了 4.23 的印迹因子、12.9 ng/mL 的检测极限、53.0 ng/mL 的定量极限以及 3-4 (对曲马多) 和~5 (对苯海拉明) 的选择系数。因此，我们相信基于 MIP 的 ZNR 传感平台在 PHT 和其他药物的实际检测和适当剂量的评估方面是有前景的。

7. 新型诊断的癫痫患者关于开始、转换或终止抗癫痫药物的趋势：一项全国性研究

Trends in Antiseizure Medication Initiation, Switch, or Termination in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy: A Nationwide Study

Neurology. 2024 Jul 23;103(2):e209500

DOI: 10.1212/WNL.0000000000209500. Epub 2024 Jun 13. PMID: 38870473

Bolin K, Patric B, Tomson T

背景和目的：很少有研究评估医生治疗新诊断的癫痫患者时抗癫痫药物 (ASM) 的选择。本研究的目的是根据年龄、性别、精神合并症以及与其他药物 (抗抑郁药物和避孕药) 同时治疗的情况，分析采用单一疗法开始癫痫治疗的患者对 ASM 的选择及其使用。

方法：本研究包括 2010-2022 年期间在瑞典患者登记册 (SPR) 中被诊断为癫痫的患者 (任何年龄)，在 2010-2022 年首次配药之前 (如瑞典处方药登记册 (SPDR) 中所报告的)。在 2000-2009 年的 SPR 中，使用回顾性信息确定了事件患者。首先根据年龄、性别、合并症和抗抑郁药或避孕药 (SPDR) 的抑郁程度分配 ASM。次要结果是通过生存分析评估转换或终止 ASM 的时间。

结果：在 67984 名患者中 (平均年龄 46 岁；46% 为女性)，66441 人开始使用单一疗法进行 ASM 治疗。使用单一疗法开始治疗的相对风险 (RR) 在年龄组、性别或同时使用抗抑郁药、避孕药或精神疾病治疗的患者之间没有差异 (RR 和 95%CI 确实包括 1.0)。开始使用左乙拉西坦治疗的比例从 2010 年的 10% 增加到 2022 年的 55%；丙戊酸：10%-5%。使用 5 种最常见 ASM 中的 1 种开始治疗的可能性在所有比较组之间存在差异 ($0.3 < RR < 1$ ； $95\%CI < 1$ ； $1 < RR < 15$ ； $1 < 95\%CI$)。7% 的育龄女性患者开始接受丙戊酸治疗，左乙拉西坦是患有精神病合并症的患者中最常见的初始 ASM (40.2%)，拉莫三嗪是服用避孕药的女性中处方最多的初始 ASM (50.4%)。终止治疗的可能性最高的是儿童 ($1.72 < RR < 3.07$ ； $1 < 95\%CI$) 和有精神共病的患者 (开始服用卡马西平，RR 1.38； $1 < 95\%CI$ 或拉莫三嗪，RR 1.31； $1 < 95\%CI$)。31% 至 47% 的患者在 5 年内从最初的单一疗法转向新的单一疗法。20% 至 42% 的患者在 5 年内终止 ASM 治疗。

讨论：左乙拉西坦和拉莫三嗪是最常使用的初始 ASM，在患有合并症或因使用这些 ASM 而出现并发症的患者中也是如此，这突出表明需要改进处方医生关于 ASM 选择与个体患者特征相关的教育。SPDR 中未涵盖 ASMs 在医院的使用情况。

8. 抗癫痫药物使患有良性癫痫伴中央颞棘波的儿童脑电图功能连接和功率正常化

Antiseizure Medications Normalize Electroencephalographic Functional Connectivity and Power in Children With Benign Epilepsy With Centrotemporal Spikes

Pediatr Neurol. 2024 Jul;156:41-50

DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.03.015. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38729071

Tsai ML, Wang CC, Wang AY, Lee FC, Chang H, Liu YL, Wong TT, Peng SJ

背景：使用抗癫痫药物 (ASM) 治疗伴有中央颞区棘波的良性癫痫 (BECTS) 儿童的决策存在争议。我们的目标是比较 ASM 治疗对 BECTS 儿童脑电图 (EEG) 功能连接和四个频段功率变化的影响。

方法：将随访两年的 BECTS 儿童回顾性分为 ASM 组和非 ASM 组。基于网络统计和图论的脑电图的网络特性通过以下指标进行评估：全局效率、聚类系数、介数中心性和四个频段 (δ 、 θ 、 α 和 β) 的节点强度。脑电图功率包括绝对功率 (AP) 和相对功率 (RP) 在四个频段进行分析。

结果：在接受 ASM 治疗的 BECTS 儿童中，ASM 治疗两年前后所有波段的脑电图连接性没有显著变化。在未经 ASM 治疗的 BECTS 儿童中，两年随访后，全局效率、聚类系数和节点强度显著增加，但 δ 频段的介数中心性没有显著增加。治疗两年后，ASM 组发现 δ 和 θ 频段的 AP 下降，以及 δ 波段的 RP 下降。

结论：我们的结果表明，在 BECTS 的早期，ASM 可能在调节整体大脑连接性的发展和下调明显的突触活动方面发挥作用，但对内在的局灶性连接没有作用。EEG 功率的变化表明 ASM 显着标准化了慢波带功率。

9. 设计一种辅酶不依赖的双加氧酶用于阿魏酸一步制香兰素

Engineering a coenzyme-independent dioxygenase for one-step production of vanillin from ferulic acid

Appl Environ Microbiol. 2024 Jun 18;90(6):e0023324

DOI: 10.1128/aem.00233-24. Epub 2024 May 10. PMID: 38727223

Fujimaki S, Sakamoto S, Shimada S, Kino K, Furuya T

用于食品和化妆品香兰素是世界上最重要的香料和香料化合物之一。据报道，在植物中，香兰素是由阿魏酸通过水合酶/裂解酶型酶 VpVAN 生物合成的。然而，在生物技术和生物催化应用中，VpVAN 的使用限制了香兰素的生产。尽管微生物酶有助于作为植物酶的替代物，但使用微生物酶由阿魏酸一步合成香兰素仍然是一个挑战。在这里，我们开发了一种单一的酶，通过使用计算模拟合理设计类胡萝卜素切割加氧酶家族中的微生物双加氧酶，以不依赖于辅酶的方式催化阿魏酸产生香兰素。这种酶通过在活性中心引入突变来增加其对阿魏酸的亲和力，从而获得了对阿魏酸酯的催化活性。我们发现，这种单一的酶不仅可以催化阿魏酸产生香兰素，还可以催化对香豆酸、芥子酸和针叶树醇合成其他醛。这些结果表明，本研究中使用的方法可以极大地扩大双加氧酶家族酶的底物范围。该工程酶能够从可再生的木质素衍生化合物中高效生产香兰素和其他增值醛。

重要性：据报道，植物中香兰素生物合成的最后一步是由 VpVAN 酶催化的。本研究报道之前，VpVAN 是唯一报道的将阿魏酸直接转化为香兰素的酶。然而，由于 VpVAN 许多仍然未知的特性，这种酶还不适合生物催化应用。我们的研究表明，可以通过修饰微生物双加氧酶类型的酶来构建一种将阿魏酸一步转化为香草醛的酶。工程酶作为通过生物催化过程和代谢工程生产香兰素和相关化合物的工具，在生物技术上具有重要意义。这项研究的结果也可能为了解植物中香兰素的生物合成提供有用的见解。

10. 治疗前的异常脑电图与癫痫复发关系的荟萃分析

A meta-analysis of the relationship between abnormal pretreatment EEG and epilepsy recurrence

Epilepsy Res. 2024 Jul;203:107368

DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2024.107368.Epub 2024 May 1. PMID: 38713974

Yao J, Liao C, Wang Y, Xiao Z

背景：研究人员探究了停药后癫痫复发的危险因素。这些研究旨在确定停用 ASM 的最佳时间。脑电图的发现已经是研究过的危险因素之一。然而，目前尚不清楚治疗前的异常脑电图是否是停用 ASM 后复发的危险因素。我们进行了这项荟萃分析以探究这一问题。

方法：我们从 PubMed 和 Embase 数据库中检索文献，并使用 NewcastleOttawa 量表来评估纳入研究的方法学质量。使用 RevMan 5.3 软件对数据进行分析。

结果：共从数据库中检索到 710 篇文章。最终，经过筛选，纳入了 11 篇文章，涉及 1686 名癫痫患者。与正常脑电图相比，异常脑电图的比值比 (OR) 为 1.10 ($P=0.50$)，I² 值为 32% ($P=0.15$)。亚组分析显示，儿童至青少年亚组对异常脑电图的 OR 为 1.21 ($P=0.27$)，儿童至成人亚组的 OR 为 0.64

($P=0.14$)。一项单独的亚组分析显示，局灶性癫痫亚组异常脑电图的 OR 为 1.30 ($P=0.37$)，全面性癫痫和局灶性癫痫亚组异常 EEG 的 OR 为 1.07 ($P=0.67$)。

结论：无论年龄或癫痫分类如何，癫痫复发的风险与治疗前的脑电图结果无关。治疗前后脑电图的改变与癫痫复发的关系存在争议。由于我们文章存在一定的局限性，还需要进一步探究。

11. 计算脑电图属性预测癫痫痉挛的治疗效应

Computational EEG attributes predict response to therapy for epileptic spasms

Clin Neurophysiol. 2024 Jul;163:39-46

DOI: 10.1016/j.clinph.2024.03.035. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38703698

Rajaraman RR, Smith RJ, Oana S, Daida A, Shrey DW, Nariai H, Lopour BA, Hussain SA.

目的：我们开始评估癫痫痉挛的治疗效应是否与特定的计算脑电图生物标志物相关，与临床属性无关。

方法：对 50 例癫痫性痉挛患儿进行治疗前后夜间视频脑电图检查。在以自动方式对 EEG 样本进行预处理以去除伪影后，我们计算了振幅、功率谱、功能连接性、熵值和长程时间相关性 (LRTC)。为了评估每个特征与效应和复发独立相关的程度，我们分别进行了 logistic 和比例风险回归。

结果：在对治疗前癫痫痉挛的持续时间进行统计调整后，我们观察到效应与更强的基线和治疗后 LRTC (分别为 $P=0.042$ 和 $P=0.004$) 以及更高的治疗后熵值 ($P=0.003$) 之间有关。在探索性基础上，无复发与更强的治疗后 LRTC ($P=0.006$) 和更高的治疗后熵值 ($P=0.044$) 相关。

结论：本研究表明，多种脑电图特征，特别是 LRTC 和熵值，可以预测效应和复发。

意义：这项研究表明向以更精确的方法测量和预测癫痫痉挛治疗效应迈出了一步。

12. 癫痫痉挛复发与反应潜伏期有关，与治疗后的脑电图的常规特征无关

Epileptic spasms relapse is associated with response latency but not conventional attributes of post-treatment EEG

Epilepsia Open. 2024 Jun;9(3):1034-1041

DOI: 10.1002/epi4.12931. Epub 2024 Apr 8

Deckard E, Sathe R, Tabibzadeh D, Terango A, Groves A, Rajaraman RR, Nariai H, Hussain SA

目的：婴儿癫痫痉挛综合征（IESS）初次治疗后癫痫痉挛复发是常见的。然而，过去对小队列的研究将复发风险与病因、治疗方式和反应时的脑电图特征不一致地联系起来。使用大型单中心 IESS 队列，我们开始量化癫痫痉挛复发的风险，并确定特定的风险因素。

方法：我们使用临床脑电图数据库确定了我们中心所有患有癫痫痉挛的儿童。使用电子病历，我们确认了 IESS 综合征的分类，并确定了治疗、反应、复发时间、病因、脑电图特征和其他人口统计学因素。使用 Cox 比例风险回归进行无复发生存率分析。

结果：在 599 名 IESS 儿童患者中，197 人对激素治疗和/或维那他林（与手术或其他二线治疗相反）有特异性反应。在这项研究中，41 名（21%）患者在反应后 12 个月内出现癫痫痉挛复发。反应前 IESS 持续时间较长（>3 个月）与复发潜伏期较短密切相关（危险比=3.11；95%CI 1.59-6.10；p=0.001）。复发与病因、发育状态或任何治疗后脑电图特征无关。

意义：这项研究表明，IESS 反应前的长时间是复发风险的最大临床预测因素，因此强调了及时成功的初始治疗的重要性。需要进一步的研究来评估癫痫痉挛复发的生物标志物，并确定减轻这种风险的治疗方法。

简明总结：婴儿痉挛在最初成功治疗后复发是常见的。通过对大队列婴儿痉挛儿童的研究，我们确定复发与婴儿痉挛较长的持续时间有关。相反，复发与婴儿痉挛的原因、发育指标或初始反应时的脑电图特征无关。需要进一步的研究来确定预测婴儿痉挛即将复发的工具。

13. 拉莫三嗪对使用速释片的患者喹硫平血清浓度的剂量依赖性影响

Dose-dependent effect of lamotrigine on quetiapine serum concentration in patients using instant release tablets

Eur J Clin Pharmacol. 2024 Jun;80(6):839-845

DOI: 10.1007/s00228-024-03655-z. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38396309

Hole K, Lorentsen SK, Nordby KL, Slettvik M, Sørum IT, Molden E, Haslemo T

目的：拉莫三嗪可降低喹硫平的血清浓度。本研究的目的是研究拉莫三嗪剂量或喹硫平制剂对药物相互作用是否重要。

方法：从常规治疗药物监测（TDM）中回顾性纳入拉莫三嗪和喹硫平联合用药的患者（例），以及使用喹硫平而不使用任何相互作用药物的对照组患者。病例组和对照组分为速释（IR）和缓释（XR）喹硫平组。病例组进一步分为高剂量（>200mg/天）和低剂量（≤200mg/天）拉莫三嗪使用者。使用 ANOVA 检验和 t 检验比较对照组和剂量分离病例组之间的喹硫平浓度与剂量（C/D）比率和代谢物与母体比率（MPR）。

结果：共纳入 406 例患者。与对照组相比，高剂量拉莫三嗪组的 IR 喹硫平的平均 C/D 比低 46%

（ $P < 0.001$ ），而低剂量拉莫三嗪组没有相互作用（ $P = 0.07$ ）。无论拉莫三嗪剂量如何，使用 XR 制剂的患者的喹硫平 C/D 比均无差异（ $P = 0.4$ ）。喹硫平 MPR 不受制剂和拉莫三嗪剂量的影响（ $P \geq 0.06$ ）。

结论：拉莫三嗪降低喹硫平浓度的作用仅对使用喹硫平 IR 片且拉莫三嗪剂量 >200mg/天的患者具有显著性。由于相互作用效应的高度可变性，在联合处方大剂量拉莫三嗪时，应推荐喹硫平的 TDM。

14. 年龄、联合用药和 CYP3A4/5 多态性对中国儿童癫痫患者吡仑帕奈暴露的影响

Effect of Age, Comedications, and CYP3A4/5 Polymorphisms on Perampanel Exposure in Chinese Pediatric Patients With Epilepsy

J Clin Pharmacol. 2024 Jun;64(6):737-743

DOI: 10.1002/jcph.2415. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38381330

Wang H, Wang J, Lin B, Zhang H, Sun Y, Wu Y, Ye W, Miao J

吡仑帕奈 (PER) 是一种新型的抗癫痫药物，用于局灶性或全面性癫痫发作。然而，儿童的血浆浓度显示出明显的个体变异度。本研究旨在确定年龄、联合用药和细胞色素 P450 (CYP) 3A4/5 多态性对中国儿童癫痫患者 PER 暴露的影响。2021 年 1 月至 2022 年 12 月，在三级儿童医院病历系统中回顾性收集临床数据。研究了 PER 日剂量、血浆浓度和浓度剂量比 (CDR) 的影响因素。共涉及 135 名儿科患者，178 份血样。日剂量中位数为 4.0 mg (四分位数间距 3.0-5.0 mg) 时，血浆浓度的中位数为 409.4 ng/mL (四分位间距 251.7-639.4 ng/mL)。与 4-11 岁和 12 岁及以上患者相比，4 岁以下患者的 CDR 分别显著降低了 48.0% 和 39.1%。酶诱导剂显著降低 PER 的 CDR 34.5%，而丙戊酸则增加了 71.7%。此外，与 CYP3A5*1/*3 表达者相比，CYP3A5*3/*3 基因型携带者表现出 21.5% 的显著增加。在 CDR 和 CYP3A4*1G 多态性之间没有观察到相关性。PER 显示个体血浆浓度的高度变异度。年龄小于 4 岁、用酶诱导剂或丙戊酸联合用药以及 CYP3A5*3 基因型的存在可能用于预测癫痫儿童患者的 PER 暴露。

15. 在现实生活中夜间由卡马西平转用艾司利卡西平的临床场景：一项回

顾性研究

Overnight switch from carbamazepine to eslicarbazepine in a real-life clinical scenario: a retrospective study

Neurol Sci. 2024 Jul;45(7):3435-3442

DOI: 10.1007/s10072-024-07354-6. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38315252

Sancetta BM, Ricci L, Lanzone J, Boscarino M, Narducci F, Lipa G, Nesta M, Di Lazzaro V, Tombini M, Assenza G

背景：卡马西平 (CBZ) 是一种首选的抗癫痫药物，其疗效往往因不良反应而无效。艾司利卡西平 (ESL) 是 CBZ 的一种结构衍生物，具有更好的药代动力学/耐受性。我们展现了我们在癫痫患者 (PwE) 中夜间 CBZ 转 ESL 以改善癫痫发作控制、AE 和 ASM 依从性的经验。

方法：我们回顾性纳入了 19 名 PwE 患者 (12 名女性，53±21 岁)，他们因单一/多个问题接受了 CBZ 至 ESL 的夜间转换：疗效差 (pEff, N=8,42%)、耐受性差 (pToll, N=11,58%)、依从性差 (pAdh,

N=2,10%)。9/19 (47%) 有精神病合并症。在 3.5 ± 3 个月 (T1) 和 6.5 ± 1.5 个月 (T2) 后的转换时间 (T0) 记录临床变量、癫痫发作频率和 AE。

结果：在 T1, pEff 组中 1/8 (13%) 无癫痫发作, 2/8 (25%) 有反应 (癫痫发作减少 > 50%), 2/8 无癫痫发作变化, 3/8 (37%) 癫痫发作恶化; 后者是癫痫和脑病最严重的患者。在 pToll 组中, 所有 PwE 均经历 AE 消失/改善。在 pAdh 组中, 所有 PwE 均报告依从性改善。四个患者失访。在 T2, 组内没有记录到变化, 在整个样本中, 6/15 (40%) 有反应, 4/15 (27%) 没有癫痫发作。没有人抱怨由 Aries Systems 公司的 Editorial Manager® 和 ProduXion Manager® 提供支持的精神状况恶化, 而 6/19 (32%) 的人体验到了情绪/行为方面的益处。

结论：过夜 CBZ 转 ESL 可改善疗效、耐受性、依从性和精神症状。

16. 有神经症状的重度先兆子痫妇女服用硫酸镁后经颅多普勒指标的评估

Assessment of transcranial Doppler indices after MgSO₄ administration in severe preeclamptic women with neurologic symptoms

Arch Gynecol Obstet. 2024 Jul;310(1):461-467

DOI: 10.1007/s00404-023-07327-8. Epub 2024 Jan 22

Lee S, Lee HJ, Yu EH, Yoon HJ, Jo HB, Kim SC

目的：研究静脉注射硫酸镁对先兆子痫患者母体脑血流动力学的影响, 以及眼动脉多普勒指数变化与眼部病变之间的关系。

方法：在 15 名纳入的被诊断为先兆子痫的患者中输注 MgSO₄, 经颅多普勒检测眼动脉、前动脉、大脑中动脉、后动脉、椎动脉和基底动脉的指标后, 再输注第二次 MgSO₄。在测试过程中自动测量每条动脉的峰值、平均值、舒张速度、搏动指数和阻力指数。根据急诊数据, 计算脑灌注压、阻力面积积和脑流量指数。

结果：输注 MgSO₄ 后, 大脑后动脉的脑灌注压显著降低 ($p < 0.05$)。在输注 MgSO₄ 之前, 有眼部病变的先兆子痫孕妇与没有眼部病变的孕妇相比, 眼动脉的脑灌注压和脑流量指数显著增加 ($p < 0.05$)。输注 MgSO₄ 后, 两眼动脉的脑灌注压和脑流量指数略有下降, 但差异不显著。

结论：输注 MgSO₄ 后多普勒指数的改变表明, 大脑后动脉和眼动脉的血流动力学发生了显著变化, 这与先兆子痫妇女的神经体征和症状尤其相关。这些发现可能有助于加深对先兆子痫脑并发症机制的理解。在减轻与先兆子痫相关的高血压脑病中对这些潜在机制的理解发挥着关键作用。

17. 关于含羟丙基-β-环糊精的 1% 儿童苯巴比妥口服溶液的配方和稳定性研究

Formulation and stability study of an oral paediatric phenobarbital 1% solution containing hydroxypropyl-β-cyclodextrins

Eur J Hosp Pharm. 2024 Jun 21;31(4):363-368

DOI: 10.1136/ejhpharm-2022-003487

Parrenne L, Ribier Z, Abisror J, Cadix J, Benoit G, Bordenave J

目的：苯巴比妥是一种巴比妥类药物，用于治疗局灶性和全面性癫痫。自 2017 年 KANERON 口服溶液上市以来，苯巴比妥片仍然是唯一可用的剂型。因此，开发用于儿科的苯巴比妥口服溶液对于满足临床需求至关重要。市场研制了羟丙基- β -环糊精苯巴比妥新制剂，并对其理化性质进行了稳定性评价。

方法：选用不同辅料配制苯巴比妥溶液。样品通过高效液相色谱法 (HPLC) 在 216nm 处给药，具有 LiChroCART C18 端盖柱和由 pH 3 的磷酸盐缓冲液和甲醇 (50:50v/v) 组成的流动相。测试了该方法的线性、准确性、敏感性和特异性，并进行了强制降解研究。在稳定性研究期间，根据 GERPAC 指南，对苯巴比妥含量、pH、苯巴比妥溶液的渗透压和降解产物进行了 6 个月的随访。

结果：验证了该测定方法的稳定性。理化稳定性研究表明，配制的苯巴比妥溶液可稳定 6 个月，符合国际协调会议 (ICH) 关于苯巴比妥含量和降解产物水平 (无降解产物 >0.01%) 的建议 Q1A 和 Q3B (R2)。冷冻样品中苯巴比妥浓度为初始浓度的 $101.59 \pm 2.6\%$ ， $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 时为 $101.14 \pm 0.5\%$ 。6 个月内未观察到苯巴比妥降解产物 (>0.01%)。没有观察到 pH 或渗透压的显著变化。

结论：HPBCD 能溶解苯巴比妥，形成均匀的溶液。这些稳定性数据将这种新的苯巴比妥溶液的保质期设定为 6 个月。将进行微生物稳定性研究，以确保在儿童中使用该溶液的可能性。

综述

1. 青少年肌阵挛性癫痫的睡眠：一项系统评价

Sleep in juvenile myoclonic epilepsy: A systematic review

Seizure 2024 Jun 10:120:61-71

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.05.014

O Yetkin, M Zarowski, B Baykan

睡眠障碍显著影响青少年肌阵挛性癫痫 (JME) 患者的生活。本研究旨在调查 JME 患者的睡眠研究、睡眠障碍以及抗癫痫药物对睡眠的影响。相关研究从国家医学图书馆 (Pubmed) 数据库和 Cochrane 图书馆检索, 检索词为“青少年肌阵挛性癫痫”和“睡眠”。根据 PRISMA 协议, 共有 160 篇论文由两名评审员独立进行评审、数据提取和差异解决, 并在 PROSPERO (CRD42023472439) 中注册。对 31 项研究进行了系统评价, 包括各种方法, 包括睡眠问卷 (匹兹堡睡眠质量指数 (n=13)、埃普沃斯睡眠量表 (n=10))、多导睡眠图 (n=8)、脑电图 (n=9)、活动描记术 (n=1) 和经颅磁刺激 (n=1)。大多数研究是基于医院的 (n=31)、横断面的 (n=11) 和前瞻性的 (n=25)。与对照组相比, JME 患者表现出更高的睡眠障碍发生率、更差的睡眠质量 (n=4)、日间嗜睡 (n=2)、睡眠效率 (n=7) 和增加的睡眠潜伏期 (n=1)。这些干扰的特征是清醒度增加 (n=3)、频繁觉醒 (n=3)。在 JME 患者中观察到的其他睡眠相关问题包括失眠 (n=1) 和伴睡眠障碍 (如噩梦和说梦话) 的患病率增加。周期性肢体运动和阻塞性睡眠呼吸暂停相似或频率较低 (3/28)。没有发现快速眼动行为障碍和梦游。丙戊酸钠对睡眠的影响相互矛盾 (n=7), 而左乙拉西坦对睡眠没有影响 (n=1)。这些发现强调了在 JME 中进行睡眠研究需要更充分的证据。未来的研究应该优先了解 JME 中睡眠的性质及其对管理的影响。

2. TRPV1 通道在癫痫病理生理学中的作用及其作为新抗癫痫药物候选分子靶点的潜力

TRPV1 channel in the pathophysiology of epilepsy and its potential as a molecular target for the development of new antiseizure drug candidates

Prog Neurobiol. 2024 Jun 2:240:102634.

DOI: 10.1016/j.pneurobio.2024.102634.

Socafa K, Jakubiec M, Abram M, Mlost J, Starowicz K, Kamiński RM, Ciepiela K, Andres-Mach M, Zagaja M, Metcalf CS, Zawadzki P, Wlaź P, Kamiński K

1997 年, 瞬时受体电位阳离子通道 V 亚家族成员 1 (TRPV1) 的发现, 也被称为辣椒素受体, 是温度感知和疼痛信号研究中的一项里程碑式成就。很快就明确 TRPV1 参与了不同外周组织以及中枢神经系统中的多种生理过程, 从而可能涉及多种疾病的病理生理学。越来越多的证据表明, 调节 TRPV1 也可能影响癫痫发作的易

感性和癫痫的发生。该通道定位于与癫痫发作相关的脑区，其在癫痫动物模型和癫痫患者脑样本中均发现有过度表达。此外，调节 TRPV1 在非神经元细胞（如小胶质细胞、星形胶质细胞和/或外周免疫细胞）中的作用可能会影响在癫痫和癫痫发生过程中起作用的神经炎症过程。在本文中，我们对现有的关于 TRPV1 作为癫痫管理潜在分子靶点的数据进行了全面且批判性的综述，试图找出研究空白和未来的研究方向。总体而言，多条趋同的证据表明 TRPV1 通道在癫痫研究中是一个潜在的有吸引力的靶点，但需要更多研究来探讨 TRPV1 在癫痫发作/癫痫中的可能作用，并评估 TRPV1 配体作为新抗癫痫药物候选者的价值。

3. 二十一世纪抗癫痫药物概述：靶点及合成方法

Twenty-first century antiepileptic drugs. An overview of their targets and synthetic approaches

Eur J Med Chem. 2024 Jun 5;272:116476.

DOI:10.1016/j.ejmech.2024.116476. Epub 2024 May 4.

Sánchez JD, Gómez-Carpintero J, González JF, Menéndez JC.

传统抗癫痫药物的毒性和低选择性阻碍其在抗癫痫治疗的应用。这些限制刺激了新一代抗癫痫药物的设计和开发。本文综述了 21 世纪进入市场的抗癫痫药物的分子靶点和合成方法，重点介绍了制造商的合成方法。

4. 成人癫痫患者使用抗癫痫药物的不良反应性别差异：系统综述

Sex Differences in Adverse Effects of Antiseizure Medications in Adults with Epilepsy: A Systematic Review

CNS Drugs.2024 Jun;38(6):409-423.

DOI:10.1007/s40263-024-01088-x. Epub 2024 Apr 30.

Giuliano L, Durante V, Battaglia G, Gasparini S, Zambrelli E, Ermio C, La Neve A, Mostacci B; Epilepsy, Gender Commission of the LICE (Italian chapter of the ILAE).

背景:既往研究证实了性别在癫痫的患病率，癫痫发作倾向和对治疗的反应具有差异性。因此，性别差异对癫痫的诊断和治疗十分重要。然而，鲜有关于性别在抗癫痫药物不良反应的差异性的研究。

目的:我们对成人癫痫患者(PWE)中抗痉挛药物不良反应的性别差异进行了系统回顾，作为一个更广泛的项目的一部分，旨在评估抗痉挛药物在 PWE 中疗效和不良反应的性别差异。

方法:在 PubMed 数据库中进行全面的文献检索。检索不受发表日期限制，纳入截至 2020 年 4 月的所有结果。我们纳入了用英语、意大利语、西班牙语或法语撰写的文章，这些文章评估了一种或多种抗癫痫药物对 PWE 的不良影响，并特别提到了两性。适当时，使用 Newcastle-Ottawa 或 Jadad 量表来评估研究质量。

结果:在 5164 项确定的研究中，只有 167 项在分析中考虑了性别，因此被纳入。其中 58 项研究发现了显著的性别差异。我们发现女性皮肤不良反应发生率较高;在不同的抗癫痫药物中，女性发生一般不良反应的风险更高;女性在服用酶诱导的抗癫痫药物治疗后出现骨代谢的不良影响风险更大;服用维加巴特林的男性有较高的视野丧失风险;男性整体的血脂状况较差;以及接受各种抗癫痫药物治疗的女性瘦素水平和体重指数更高。

结论:我们的分析已经确定了抗癫痫药物不良反应的一些重要的性别差异。临床医生在告知 PWE 患者抗癫痫药物治疗的相关风险时, 应该意识到这些差异。

5. 癫痫中的离子通道病: 临床表现、致病机制及治疗见解概述

Channelopathies in epilepsy: an overview of clinical presentations, pathogenic mechanisms, and therapeutic insights

J Neurol. 2024 Jun;271(6):3063-3094.

DOI:10.1007/s00415-024-12352-x. Epub 2024 Apr 12.

Ng AC, Chahine M, Scantlebury MH, Appendino JP.

编码离子通道的基因突变是各种儿童和成人神经系统疾病的原因。特别几种癫痫综合征已被确定是由特定的经络病引起的。这些包括从自限性癫痫到发育性和癫痫性脑病的范围, 跨越遗传和获得性原因。这些通道病变中有几种对特定的抗癫痫药物(asm)有很好的反应, 而其他 asm 可能无效甚至加重癫痫发作。一些通道病表现出表型多效性, 并可引起癫痫以外的其他神经系统疾病。本文旨在全面探讨癫痫发作的病理生理、与癫痫有关的离子通道以及几种由离子通道功能障碍引起的遗传性癫痫。我们概述了临床表现, 发病机制, 和基础科学和临床研究的现状, 这些渠道病。此外, 我们简要介绍了这些疾病的潜在精确治疗方法。

6. 癫痫持续状态: 药物管理的最新进展

Status Epilepticus: An Update on Pharmacological Management

Semin Neurol. 2024 Jun;44(3):324-332.

DOI:10.1055/s-0044-1785503. Epub 2024 Apr 5.

Almohaish S, Tesoro EP, Brophy GM.

癫痫持续状态(SE)是一种神经系统急症, 需要及时的药物治疗来终止癫痫活动。治疗方法根据 SE 的时间和治疗阶段的不同而不同。在 SE 的紧急治疗阶段, 苯二氮卓类药物被认为是一线治疗。在紧急治疗阶段, 建议使用苯妥英、丙戊酸和左乙拉西坦等抗癫痫药物。这些药物似乎具有相似的安全性和有效性, 应根据患者的特点选择个体化治疗。咪达唑仑、异丙酚、戊巴比妥和氯胺酮是在难治性 SE (RSE)期间持续静脉输注的麻醉药物。对于 RSE 和超难治性癫痫持续状态最有效的药物治疗方法尚没有明确的定义。

7. 钾离子通道相关性癫痫: 发病机制与临床特征

Potassium channel-related epilepsy: Pathogenesis and clinical features.

Epilepsia Open.2024 Jun;9(3):891-905. 10.1002/epi4.12934. Epub 2024 Apr 1.

Zhao T, Wang L, Chen F.

钾通道相关基因的变异是神经元异常兴奋和细胞静息膜电位紊乱的重要机制之一。这些变异可引起不同形式的癫痫, 严重影响患者的身心健康, 特别是难治性癫痫或癫痫持续状态, 这在儿科患者中很常见, 可能危及

生命。钾离子通道相关基因的变异在少数研究中被报道;然而, 据我们所知, 尚无系统综述发表。本研究旨在总结与不同钾通道基因变异相关的癫痫表型、功能研究和药理学进展, 以帮助临床医生和药物开发团队制定循证医学和指导研究策略。检索 PubMed 和 Google Scholar 近 5-10 年钾通道相关癫痫的相关文献。多种常见的钾离子通道基因变异可导致癫痫异质表型, 基因缺失和复合效应可导致功能影响。选择抗癫痫药物是这类癫痫的主要治疗方法。大多数患者对抗癫痫药物具有耐药性, 一些新的抗癫痫药物已经被发现可以改善癫痫发作。基于钾通道基因变异类型, 利用靶向药物纠正异常通道功能, 可作为一种循证途径, 实现儿童癫痫的精准个体化治疗。PLAIN LANGUAGE SUMMARY:本文结合国内外最新研究文献, 对不同类型钾通道基因变异所致癫痫的发病机制及临床特点进行综述, 以期为小儿该类疾病的诊断和治疗提供一定的理论依据。

8. 第二线抗癫痫药物在成人癫痫持续状态中的疗效: 系统综述与网络荟萃分析

Efficacy of second-line anticonvulsant agents with adult status epilepticus: A systematic review and network meta-analysis

Am J Emerg Med.2024 Jun 15;82:183-189.

DOI:10.1016/j.ajem.2024.06.019.

Kishihara Y, Yasuda H, Kashiura M, Amagasa S, Shinzato Y, Moriya T.

背景:癫痫持续状态(SE)具有潜在的生命危险, 然而, 目前尚不清楚哪种抗癫痫药物(aed)应作为二线抗癫痫药物。

目的:我们对随机对照试验(rct)进行网络荟萃分析(NMA), 比较多个二线抗癫痫药物治疗 SE 的疗效。

方法:检索 MEDLINE、CENTRAL、ClinicalTrials.gov 和世界卫生组织国际临床试验平台检索门户网站, 纳入 2023 年 12 月 31 日年龄 ≥ 15 岁 SE 患者的随机对照试验。我们比较了治疗 SE 的多种二线 AEDs, 包括磷酸苯妥英(fPHT)、拉科沙胺(LCM)、左乙拉西坦(LEV)、苯妥英(PHT)、苯巴比妥(PHB)和丙戊酸(VPA)。主要和次要结果分别是癫痫发作的终止, 包括 30 分钟和 60 分钟癫痫发作复发的消失, 以及与 aed 相关的不良事件, 其相对风险(RR)表示为 95%置信区间(CI)。我们使用基于多变量随机效应的频率方法进行了 NMA, 并基于推荐、评估、开发和评估框架的分级评估了确定性。

结果:纳入 7 项 rct (n = 780), 丙戊酸与苯巴比妥的差异有统计学意义(RR, 0.67;95% ci, 0.53-0.85;非常低的确定性), 磷酸苯妥英 vs. 苯巴比妥 (RR, 0.66;95% ci, 0.48-0.90;非常低的确定性), 拉科沙胺 vs. 苯巴比妥 (RR, 0.62;95% ci, 0.41-0.93;极低确定性), 左乙拉西坦 vs. 苯巴比妥 (RR, 0.69;95% ci, 0.51-0.94;非常低的确定性)。此外, 苯巴比妥在终止癫痫发作方面排名最高。对于不良事件, 尽管 PHB 的排名最低, 但由于选择了 aed, 没有观察到明显的减少。

结论:对于成年 SE 患者, 苯巴比妥作为二线 aed 可能是最有效的癫痫终止药物。然而, 几乎所有比较的确定性都“非常低”, 仔细解释是至关重要的。

9. 草药抗癫痫药物的作用机制与靶点分析：难治性癫痫治疗的新机遇

Analysis of the action mechanisms and targets of herbal anticonvulsants highlights opportunities for therapeutic engagement with refractory epilepsy

J Mol Med (Berl). 2024 Jun;102(6):761-771.

DOI:10.1007/s00109-024-02445-5. Epub 2024 Apr 24.

Tabassum S, Shorter S, Ovsepian SV.

癫痫是一种以自发和反复发作为特征的神经系统疾病。由于不同的病因、病理生物学和药物治疗耐药变异增加其治疗的挑战。由于草药的生物相容性和毒性因素，其抗惊厥作用引起了人们的极大兴趣，激发了对其用于新靶点接合和与抗癫痫药物治疗联合使用的机制分析。本文介绍了在组织培养和临床前模型中证明的最常见的抗癫痫草药的关键分子参与者和推测的作用机制的全面概述。从文献综述来看，它们的作用机制有五种：(1)通过抑制阳离子通道降低膜兴奋性；(2)通过抗氧化作用改善线粒体功能；(3)通过 GABAA 受体介导增强突触传递；(4)通过抗炎作用改善免疫反应；(5)抑制蛋白质合成和代谢。虽然草药抗惊厥药的一些主要靶点和作用机制(1,3)与抗癫痫药物治疗相同，但草药导联剂也具有不同的机制(2,4 和 5)，这表明新的药物靶点和它们与抗癫痫药物结合的机会。通过研究和计算机模拟来解决悬而未决的问题，应该有助于未来将草药作为癫痫的辅助疗法，并通过严格的试验和监管批准来指导药物耐药性癫痫的治疗发展。

10. 中风后癫痫的病理生理、诊断、预后及预防：临床和研究的意义

Pathophysiology, Diagnosis, Prognosis, and Prevention of Poststroke Epilepsy: Clinical and Research Implications

Neurology.2024 Jun 11;102(11):e209450.

DOI:10.1212/WNL.0000000000209450. Epub 2024 May 17.

Tanaka T, Ihara M, Fukuma K, Mishra NK, Koeppe MJ, Guekht A, Ikeda A.

卒中后癫痫(PSE)与卒中患者较高的死亡率和较差的功能和认知结果相关。随着急性脑卒中治疗的显著发展，卒中后癫痫的患者显著增多。尽管大约 10%的卒中患者会发生 PSE，但鉴于全球卒中的巨大负担，PSE 对卒中幸存者来说是一个重大问题。因此，需要卫生政策制定者的关注和大量资金来促进 PSE 预防研究。由于癫痫发作的高复发风险，目前的 PSE 定义包括中风发作后 7 天以上发生的非诱发性癫痫发作。然而，中风的病理阶段并不一致，这表明需要基于组织的方法而不是基于时间的方法来区分早期癫痫发作和晚期癫痫发作。脑电图是诊断 PSE 的常用工具。脑卒中急性期的脑电图结果可以潜在地对随后癫痫发作的风险进行分层，并预测脑卒中后癫痫发生的发展。最近的报道表明，皮质浅表性铁沉着可能与癫痫发生有关，是 PSE 的一个有希望的标志。通过整合这些标记，未来的风险评估模型可以指导治疗策略，特别是对于 PSE 的初级预防。迄今为止，预防中风后癫痫发生的药物缺乏。主要的挑战包括由于难以招募可靠的 PSE 患者而带来的巨大成本负担。因此，迫切需要确定可靠的 PSE 生物标志物。目标是能够将它们用于试验富集和作为癫痫发生的替代结果测量。此外，癫痫预防对于预防中风幸存者的功能和认知能力下降至关重要。进一步阐明有助于中风后

癫痫发生的因素是迫切等待的。同时，抗癫痫药物治疗方案应基于个体心血管风险、心身合并症和伴随用药。本文综述了目前对脑卒中后癫痫发生、其风险、预后模型、预防和癫痫发作二级预防的认识，并提出了推进 PSE 研究的策略。

11. 抗癫痫药物处方实践：是否该改变？

Practices in the prescription of antiseizure medications: is it time to change?

Arq Neuropsiquiatr. 2024 Jun;82(6):1-10.

DOI:10.1055/s-0043-1777806. Epub 2024 Mar 26.

Pinto LF, Silva LS, João RB, Boldrini V, Cendes F, Yasuda CL.

在过去的 30 年里，随着新型抗癫痫药物(asm)的发展，癫痫的治疗已经取得了进展。不幸的是，并不是所有的药物都在巴西获得批准，而且许多药物仍未得到充分利用。当对新型抗癫痫药和旧抗癫痫药进行比较时，它们在治疗癫痫方面通常并不更有效。然而，它们具有更好的耐受性，相互作用更少，长期副作用更少，特别是对于有合并症或需要多种治疗的患者。老年性高潮引起的酶诱导与胆固醇水平升高、药物相互作用与他汀类药物和其他心血管药物、抗凝血剂、化疗、免疫抑制剂、抗感染药物(包括 HIV 治疗)、抗抑郁药和避孕药效果下降有关。此外，它们可以降低维生素 D 和性激素的水平，以及降低骨密度。由于对生活中这些影响的日益关注，特别是长期接触后的影响，大多数发达国家改变了处方模式，转而使用新的阿霉素，特别是左乙拉西坦和拉莫三嗪。这两种方法也被认为是育龄妇女最安全的选择。令人遗憾的是，随着时间的推移，巴西的处方趋势基本保持不变。这可以部分归因于 ASM 的批准过程较慢，以及普通医生和神经科医生不愿接受这些新概念。在这篇简明的综述中，我们强调了与新 ASM 相关的各种优势，旨在促进 ASM 处方模式的转变。ASM 的选择应根据个人特点进行定制，并给出了选择 ASM 的实用建议。

12. 揭示遗传联系：关于 HLA-B*15:02 与抗癫痫药物引起的史蒂文斯-约翰逊综合征/中毒性表皮坏死松解症的综合性综述

Unraveling the genetic link: an umbrella review on HLA-B*15:02 and antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis.

Pharmacogenet Genomics. 2024 Jul 1;34(5):154-165.

DOI:10.1097/FPC.000000000000531. Epub 2024 Mar 22.

Tham KM, Yek JJJ, Liu CWY.

目的:对 HLA*1502 等位基因与抗癫痫性 Stevens-Johnson 综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN)的关系进行综述。

方法:检索 2023 年 5 月 Pubmed、Scopus 和 EMBASE 中符合条件的综述。两位作者独立筛选标题和摘要，并评估全文评论的资格。meta 分析和病例对照研究的质量分别用评估系统评价 2 的方法学质量和纽卡

斯尔-渥太华量表进行评价。分析各抗癫痫药物的叙述摘要。预先建立的方案已在国际前瞻性系统评价注册中心注册(ID: CRD42023403957)。

结果:纳入的研究包括系统综述、荟萃分析和病例对照研究, 评估 HLA-B*1502 等位基因与以下抗癫痫药物的关系。卡马西平纳入 7 项荟萃分析, 拉莫三嗪(LTG)纳入 3 项荟萃分析, 奥卡西平纳入 3 项病例对照研究, 苯妥英纳入 9 项病例对照研究, 苯巴比妥纳入 4 项病例对照研究。本综述的结果表明, HLA-B-1502 与卡马西平和奥卡西平的 SJS/TEN 有很强的相关性, 而与拉莫三嗪和苯妥英的相关性较轻。

结论:综上所述, 尽管 HLA-B*1502 与苯妥英或拉莫三嗪诱导的 SJS/TEN 的相关性低于卡马西平诱导的 SJS/TEN, 但它是一个重要的危险因素, 如果仔细筛选, 可能会降低 SJS/TEN 的发生。鉴于潜在的发病率和死亡率, HLA-B*1502 检测可能对开始拉莫三嗪/苯妥英治疗的患者有益。然而, 需要进一步的研究来检查其他等位基因与 SJS/TEN 发展的关联, 并探索在开始治疗前进行全基因组关联研究的可能性。

13. 癫痫持续状态: 是否存在 1+阶段?

Status epilepticus: Is there a Stage 1 plus?

Epilepsia. 2024 Jun;65(6):1560-1567.

DOI:10.1111/epi.17953. Epub 2024 Mar 20.

Magro G, Laterza V.

在癫痫持续状态(SE)中, “时间就是大脑”。目前, 一线治疗包括苯二氮卓类药物(BDZs), SE 根据治疗反应进行分类;第 2 阶段或已建立的 SE 被定义为“抗苯二氮卓类药物 SE”。然而, 这种分类并不总是有效, 特别是在长时间惊厥性 SE 的情况下, 发生许多分子变化, γ -氨基丁酸信号变得兴奋。在这种情况下, 如果单独使用苯二氮卓类药物治疗可能不是最佳的, 甚至可能有害;随着 SE 持续时间的增加, 苯二氮卓类药物抗性也随之增加。小鼠 SE 模型显示, 这些病例从一开始就可能从协同联合治疗中获益更多。建议将阶段 1 + 定义为从一开始就需要联合治疗的阶段, 包括 SE 延长, 癫痫发作活动持续 > 10 分钟, 这一时间标志着受体内稳态的破坏, 内化增加。这一特定阶段可能需从一开始就采用协同方法, 一线和二线治疗相结合。

14. 癫痫持续状态的紧急处理

Emergent Management of Status Epilepticus

Continuum (Minneap Minn).2024 Jun 1;30(3):682-720.

DOI: 10.1212/CON.0000000000001445

Rubinos C.

目的:癫痫持续状态是一种危及生命的神经急症。有效管理的关键是识别和及时开始治疗。癫痫持续状态的管理需要一个患者特定的方法框架,包括四个方面:(1)症状,(2)病因学,(3)脑电图相关,(4)年龄。本文提供了一个全面的概述癫痫持续状态,突出当前的治疗方法和策略的管理和控制。

最新进展:及时给予适当剂量的抗癫痫药物对停止癫痫活动至关重要。在医院和院前进行的三项随机对照试验证明,苯二氮卓类药物是一线治疗方法。苯二氮卓类药物可通过静脉注射、肌肉注射、直肠或鼻内给药。如果癫痫持续发作,二线治疗如苯妥英、磷苯妥英、丙戊酸或左乙拉西坦是必要的。最近发表的确立癫痫持续状态治疗试验发现,这三种药物在大约一半的患者中实现癫痫停止的效果相似。对于难治性和超难治性癫痫持续状态的病例,静脉麻醉,包括氯胺酮和 γ -氨基丁酸介导(gaba-能)药物,是必要的。越来越多的证据支持氯胺酮的使用,不仅在3期癫痫持续状态的早期阶段,而且作为二线治疗选择。

要点:与其他神经紧急情况一样,在治疗癫痫持续状态时,“时间就是大脑”。抗癫痫药物应迅速开始,以实现癫痫停止。有必要探索新一代的抗癫痫药物和非药物方式来治疗癫痫持续状态。



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