



癫痫药物时讯

ANTIEPILEPTIC DRUGS NEWS

2024年10月(第三十三期)

本期责任编辑：朱延梅教授

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.....2-5

药物研究..... 6

大麻二酚..... 6

- 1.大麻二酚对感染 SARS-CoV-2 的 K18-HACE2 转基因小鼠的抗病毒作用。 6
- 2.大麻二酚在体内和体外的上皮转运及抗炎活性..... 6
- 3.大麻二酚 (CBD)、(-)- Δ^9 - 和 (-)- Δ^8 -四氢大麻酚的合成，用纳米粒子封装 CBD 以实现控制输送和生物学评估。 7
- 4.一项针对青少年慢性头痛的富含大麻二酚的大麻草本提取物的多中心耐受性研究：CAN-CHA 方案。 7
- 5.阈下大麻二酚增强左乙拉西坦在红藻氨酸颞叶癫痫模型中的作用：一项试点研究 8

丙戊酸..... 9

- 1.使用组蛋白去乙酰化酶抑制剂丙戊酸对人类脐带间充质干细胞进行预处理。 9
- 2.丙戊酸..... 9
- 3.小胶质细胞通过脂多糖和丙戊酸的治疗反向调节神经元周围网络的水平。 10
- 4.丙戊酸治疗蛛网膜下腔出血的安全性和疗效：一项回顾性研究。 10
- 5.丙戊酸联合母爱剥夺诱发的自闭症动物模型：对炎症和氧化应激的性别特异性影响 11
- 6.自闭症相关 Cc2d1a 杂合小鼠：DNA/RNA 混合谱 (R-Loop) 中保留的 miRNA 水平增加 12
- 7.了解丙戊酸对男性生育能力的影响：来自临床前和临床荟萃分析的见解。 12

左乙拉西坦 14

- 1.左乙拉西坦的使用与胶质母细胞瘤患者生存期之间的关联：一项全国性基于人群的研究。 14
- 2.左乙拉西坦抗谷氨酸毒性低保护活性的体外研究..... 14
- 3.左乙拉西坦联合丙戊酸治疗儿童青少年癫痫患者愤怒及注意缺陷多动障碍临床特征的影响：一项前瞻性研究..... 15

布瓦西坦..... 17

1. 基于生理的布利瓦西坦药代动力学模型预测肝功能不全和老年人群中的暴露量和剂量探索。	17
2. 布利瓦西坦在癫痫儿童中的应用：一项回顾性多中心研究。	17

拉考沙胺..... 19

1. 静脉注射拉考沙胺治疗危重患儿急性反复发作和惊厥性癫痫持续状态	19
2. 接受拉考沙胺治疗的癫痫患儿的 CYP2C19 基因型和钠通道阻滞剂：拉考沙胺谷浓度或临床反应的两个主要决定因素。	19

普瑞巴林..... 21

1. 普瑞巴林与舍曲林治疗维持性血液透析患者尿毒症瘙痒的比较：一项单中心研究。	21
---	----

卡马西平..... 22

1. 尼泊尔首例卡马西平诱发恶性高血压的罕见病例报道：病例报告。	22
--	----

奥卡西平..... 23

1. 奥卡西平	23
---------------	----

艾司利卡西平..... 24

1. 艾司利卡西平在体外诱导 C6 胶质瘤细胞凋亡和细胞周期停滞，并抑制大鼠颅内模型中的肿瘤生长。	24
---	----

苯妥英及磷苯妥英..... 25

1. 磷苯妥英和左乙拉西坦预防幼儿意外或虐待性脑损伤创伤后癫痫发作的有效性。	25
2. 苯妥英.....	25
3. 磷苯妥英.....	26
4. 苯妥英引起的药物过敏综合征：病例报告和文献综述。	26

苯巴比妥.....28

- 1.用苯巴比妥单药治疗特发性癫痫犬的血栓弹性成像..... 28

托吡酯.....29

1. 基于 PLGA 纳米颗粒的粘附鼻腔原位凝胶可增强托吡酯的脑递送。 29

吡仑帕奈.....30

- 1.吡仑帕奈单药治疗作为儿童癫痫初始抗癫痫发作药物的临床疗效和安全性:一项单中心前瞻性观察性研究. 30

拉莫三嗪.....31

- 1.母乳喂养的婴儿接触拉莫三嗪的毒性作用风险较低..... 31

临床研究.....32

- 1.隐源性新发难治性癫痫持续状态的预后预测及免疫治疗优化..... 32
2. 一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量递增的 IIa 期试验，旨在评估吡格列滨片剂多口服剂量作为局灶性癫痫患者添加治疗的安全性、耐受性、有效性和药代动力学。 32
- 3.奥氮平、丙戊酸镁和拉莫三嗪治疗抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的回顾性研究..... 33
- 4.成人癫痫患者的初级治疗差距：横断面分析。 33
- 5.髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关性大脑皮质脑炎：伴有超难治性癫痫持续状态。 34
- 6.抗癫痫药物的使用与继发的退行性痴呆 35
- 7.丹麦基于人群的家族性癫痫和儿童癌症研究 35
- 8.妊娠前三个月停用抗癫痫发作药物对癫痫控制和后代结局的影响 36
- 9.DEE 和代谢性癫痫的基因型驱动治疗：探索治疗效果和耐药性..... 36
- 10.癫痫治疗用杂环化合物研究进展:2019-2024 年重点研究亮点 37

副作用.....38

1.新诊断局灶性癫痫的成人常用抗癫痫发作药物的不良反应	38
2.左乙拉西坦诱发横纹肌溶解症：科威特病例报告	38

新药 40

1.余甘子作为治疗癫痫的潜在替代疗法：一项动物研究。	40
----------------------------------	----

机制研究..... 41

1. PPAR β / Δ 激动剂 GW0742 调节颞叶癫痫大鼠模型中小胶质细胞和星形胶质细胞的基因表达。	41
2. 新诊断癫痫的成人队列中首次抗癫痫药物与急诊医疗保健使用的关联	41
3.APOE ϵ 4 等位基因与 GSK3B 和 MAPT 遗传变异之间的协同效应：难治性癫痫和阿尔茨海默病的差异特征.	42
4.神经元回路的恶性胶质瘤重塑：治疗机会和抗癫痫药物的再利用。	42

其他 44

1.腺苷 A3 受体激活药物对癫痫组织的选择性调节	44
2.基于 VAMS 的 LC-MS/MS 方法用于癫痫患者脑内苯巴那酯的精确定量	44
3.氟芬那酸通过减少谷氨酸反应的时间总和来消除内嗅皮层切片中的癫痫样活动	45
4.KRUPPEL 样因子 4 对 PTZ 致小鼠急性癫痫发作的影响	46
5.OXCARNET:具有时间和通道关注的自卷积网络预测新诊断癫痫患者奥卡西平单药治疗的反应	46
6.对抗外排转运体介导的耐药性癫痫的革命性方法:先进的药物输送系统	47
7.通过微创神经植入物向脑内输送抗癫痫发作药物。	47
8.GAT-1 抑制剂 E2730 治疗癫痫大鼠 GABA 能功能的体内生物标志物	48
9.白藜芦醇与丙戊酸钠在青霉素诱发癫痫模型中的相互作用：电生理学和分子研究	49
10. 双氯芬酸对鱼藤酮角膜点燃耐药性癫痫模型的改善作用：COX 和 KMO 双重抑制的优势	49
11.负载乙琥胺的钕铁氧体纳米粒子作为治疗癫痫疾病的潜在药物递送系统	50
12.疑似或确诊急性症状性癫痫发作后的抗癫痫发作药物的使用及预后	50
13.类黄酮作为癫痫治疗剂：揭示新疗法的抗炎和抗氧化途径。	51
14.腺苷 A1 受体在外源性酮补充剂诱发的抗癫痫效能中的可能作用。	52

药物监测..... 53

1.用氘化内标同时测定 13 种抗癫痫药物的 UPLC-MS/MS 方法的建立	53
---	----

药物研究

大麻二酚

1.大麻二酚对感染 SARS-CoV-2 的 K18-hACE2 转基因小鼠的抗病毒作用。

Antiviral effect of cannabidiol on K18-hACE2 transgenic mice infected with SARS-CoV-2

J Cell Mol Med. 2024 Sep;28(17):e70030.

DOI: 10.1111/jcmm.70030.

Polat HU, Yalcin HA, Köm D, Aksoy Ö, Abaci I, Ekiz AT, Serhatli M, Onarici S.

本研究的目的是确定大麻二酚 (CBD) 对 SARS-CoV-2 感染的抗病毒活性。CBD 是从大麻植物中提取的第二种研究最多的大麻素。我们研究了 CBD 在 SARS-CoV-2 感染中的潜在用途，迄今为止，CBD 已被证明对不同疾病有积极作用。为了验证这一点，我们使用 K18-hACE2 转基因小鼠进行了体内研究。为了揭示 CBD 在组织病理学和分子水平上的潜在治疗效果，进行了挑战性实验。该研究设计了两组 (n = 10)，治疗组的动物在使用 CBD 之前感染了 SARS-CoV-2 病毒株 B.1.1.7 alpha。在仅受病毒感染的对照组中，疾病进展并导致死亡，但在与病毒一起接受 CBD 治疗的小鼠中，感染速度减慢，存活率增加。本研究使用感染野生型 SARS-CoV-2 病毒的 K18-hACE2 转基因小鼠来研究和证明 CBD 的抗病毒活性。

2.大麻二酚在体内和体外的上皮转运及抗炎活性

Transepithelial transport in vivo and in vitro and anti-inflammatory activity of cannabidiol.

Zhongguo Zhong YaoZaZhi .2024Sep;49(17):47774785.

DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20240704.202.

Rui Li,Rui Hao,Jue Chen,Li-Yan Lu,Min Li,Wen-Hui Ruan

本研究以 Caco-2 细胞和正常大鼠为研究对象，研究大麻二酚(CBD)的体外吸收特征和体内药代动力学特征，探讨 CBD 的抗炎机制。通过 CCK-8 法确定 CBD 的安全浓度范围，并研究时间、浓度、温度、内吞抑制剂和转运抑制剂对 CBD 跨上皮吸收和转运的影响。测定大鼠口服给药后不同时间点的血药浓度，进行药代动力学分析，计算药代动力学参数。利用脂多糖(LPS)建立 Caco-2 细胞炎症损伤模型，检测 CBD 对建模细胞乳酸脱氢酶(LDH)活性、跨内皮细胞电阻(TEER)和炎症因子水平的影响，并在此基础上阐明 CBD 的抗炎机制。结果表明，在本实验浓度范围内，Caco-2 细胞对 CBD 的摄取在 2 h 时达到饱和，且 CBD 的摄取与浓度和温度呈正相关，且 CBD 能够内吞进入细胞。CBD 可以通过多药耐药相关蛋白 2 (MRP2) 和乳腺癌耐药蛋白

(BCRP) 等主动转运途径进入 Caco-2 细胞, 而加入 P-gp 抑制剂对 CBD 的转运没有影响。大鼠对 CBD 的吸收迅速, 达峰时间[t_{max}]为 (1.00 ± 0.11) h, 消除也很快, 半衰期[$t_{1/2}$]仅为 (1.86 ± 0.16) h。此外, CBD 能够明显改善炎症反应引起的 LDH 活性升高和 TEER 降低。通过下调促炎细胞因子白细胞介素 8(IL-8)、白细胞介素 1β (IL- 1β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达来维持肠道屏障, 从而发挥抗炎作用。

3.大麻二酚 (CBD)、(-)- Δ^9 - 和 (-)- Δ^8 -四氢大麻酚的合成, 用纳米粒子封装 CBD 以实现控制输送和生物学评估。

Synthesis of (-)-Cannabidiol (CBD), (-)- Δ^9 - and (-)- Δ^8 -Tetrahydrocannabinols, Encapsulation of CBD with Nanoparticles for Controlled Delivery and Biological Evaluation.

Chemistry . 2024 Sep 22:e202402496.

DOI: 10.1002/chem.202402496.

Francisco Sarabia,Federico Moya-Utrera,David Fuentes-Ríos,Antonio Romero-Carrasco,Manuel C Doña-Flores,Iván Cheng-Sánchez,Amelia Díaz-Morilla,María S Pino-González,Antonio Martínez-Ferez,Javier Moreno,Cristina Mesas,Consolación Melguizo,José Prados,J Manuel López-Romero

大麻二酚 (CBD) 因其显著的生物活性而受到越来越多的关注。这种天然化合物是大麻中的主要大麻素之一。在这项工作中, 我们描述了将 CBD 封装在实心 and 空心 pH 敏感多聚 (4-乙基吡啶) (实心@p4VP 和空心@p4VP) 纳米颗粒和温度敏感多聚 (N-异丙基丙烯酰胺) (实心@pNIPAM 和空心@pNIPAM) 纳米颗粒中, 以受控方式运输和释放 CBD。将 CBD 装入这些智能聚合物系统中是有效的, 并且评估了它们的释放曲线、溶解度和对胃肠道条件的抵抗力, 显示出令人满意的特性和相对于游离 CBD 的改进的生物利用度。最后, A549 人肺癌细胞系被用作肺腺癌上皮细胞模型, 以对载体化 CBD 的体外活性进行初步测定。所有这些研究都采用了合成 CBD, 为此已经开发出一种新的高效且可扩展的大麻素合成方法。

4.一项针对青少年慢性头痛的富含大麻二酚的大麻草本提取物的多中心耐受性研究: CAN-CHA 方案。

A multi-centre, tolerability study of a cannabidiol-enriched Cannabis Herbal Extract for chronic headaches in adolescents: The CAN-CHA protocol.

PLoS One. 2024 Sep 20;19(9):e0290185.

DOI: 10.1371/journal.pone.0290185.

Chhabra M, Lewis EC, Balshaw R, Stewart B, Zaslowski Z, Lowthian T, Alidina Z, Chesick-Gordis M, Xie W, Drögemöller BI, Wright GEB, Birnie KA, Boerner KE, Tsang VWL, Irwin SL, Pohl D, Weil AG, Sell E, Penz E, Robson-MacKay A, Mbabaali S, Blackman S, Gordon S, Alcorn J, Huntsman RJ, Oberlander TF, Finley GA, Kelly LE.

简介: 大麻产品已用于治疗成人头痛, 并可能在儿童慢性疼痛中发挥作用。加拿大儿科医生报告称, 使用大麻治疗慢性头痛的人数正在增加, 尽管没有经过良好控制的研究来告知其剂量、安全性和有效性。我们的临床试验旨在确定富含大麻二酚 (CBD) 的大麻草本提取物 (CHE) 用于治疗青少年慢性头痛的剂量和安全性。

方法和分析：青少年、父母和专家指导委员会共同设计了这项耐受性研究。20 名患有慢性偏头痛超过 6 个月且对其他疗法无效的青少年（年龄 14 至 17 岁）将参加一项在加拿大三个中心进行的开放标签剂量递增研究。研究参与者将接受剂量递增的富含 CBD 的 CHE（MPL-001，THC:CBD 为 1:25），从每天 0.2-0.4 mg/kg 开始，每月递增至每天 0.8-1.0 mg/kg。

本研究的主要目的：是确定富含 CBD 的 CHE 对患有慢性偏头痛的青少年的安全性和耐受性。

本研究的次要目标：是为后续随机对照试验的开展提供信息，包括研究剂量递增与头痛频率变化、疼痛影响和强度、睡眠、情绪、功能和生活质量变化之间的关系。探索性结果包括研究生物活性大麻素的稳态血浆谷浓度，以及研究药物遗传学特征如何影响接受富含 CBD 的 CHE 青少年的大麻素代谢。

讨论：该方案是与青少年共同设计的，描述了一项针对患有慢性头痛且对传统疗法无效的青少年的 CBD 富集 CHE 的耐受性临床试验。

这项研究是针对患有慢性头痛的青少年进行的大麻产品首次临床试验，将为未来比较有效性临床试验的发展提供参考。

试验注册：CAN-CHA 试验已在 ClinicalTrials.gov 注册，注册号为 NCT05337033。

5. 阈下大麻二酚增强左乙拉西坦在红藻氨酸颞叶癫痫模型中的作用：一项试点研究

Subthreshold Cannabidiol Potentiates Levetiracetam in the Kainic Acid Model of Temporal Lobe Epilepsy: A Pilot Study.

Pharmaceuticals (Basel). 2024 Sep 10;17(9):1187.

DOI: 10.3390/ph17091187.

Lucchi C, Marcucci M, Aledresi KAMS, Costa AM, Cannazza G, Biagini G.

抗癫痫药物的耐药性仍然是癫痫药物治疗中的一个主要问题。因此，我们决定评估左乙拉西坦和大麻二酚的组合，以阈下剂量给药，以限制这种植物大麻素可能产生的副作用。我们对癫痫大鼠给予一周左乙拉西坦（300 mg/kg/天，通过微型渗透泵）、大麻二酚（120 mg/kg/天，每天皮下注射一次）或二者的组合。盐水处理的癫痫大鼠为对照组。在治疗前和治疗后一周用视频脑电图对动物进行监测。对照组未发现任何变化。左乙拉西坦没有显著减少癫痫发作总数或癫痫发作持续时间。尽管如此，癫痫发作总数（ $p < 0.001$ ，邓肯氏复极差测试）及其总持续时间（ $p < 0.01$ ）在停止治疗后一周有所增加。大麻二酚作为单一药物服用时不会改变癫痫发作。相反，当将治疗期间测量的指标与治疗前后进行比较时，左乙拉西坦与大麻二酚联合用药可使癫痫发作总数和持续时间显著减少（ $p < 0.05$ ）。这些发现取决于惊厥性癫痫发作的变化，而非惊厥性癫痫发作是稳定的。这些结果表明，大麻二酚在阈下剂量下可显著增强左乙拉西坦的抗癫痫作用。

丙戊酸

1.使用组蛋白去乙酰化酶抑制剂丙戊酸对人类脐带间充质干细胞进行预处理。

Preconditioning of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells with a Histone Deacetylase Inhibitor: Valproic Acid

Balkan Med J. 2024 Sep 6;41(5):369-376.

DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2024.2024-6-25.

Işıldar B, Özkan S, Koyutürk M.

背景：间充质干细胞 (MSCs) 具有分化成多种细胞系、调节免疫系统和发挥旁分泌作用的能力，因此在再生医学中发挥着关键作用。MSC 的治疗作用主要通过其分泌蛋白组介导。MSC 的分泌和治疗潜力可以通过预处理得到提高，预处理需要应用缺氧环境、三维细胞培养和化学药剂。丙戊酸 (VPA) 是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂，在医疗实践中用于治疗癫痫和双相情感障碍。因此，用 VPA 预处理 MSC 有望诱导组蛋白乙酰化、增强基因表达并有助于修饰细胞的分泌蛋白组。

目的：评估 VPA 在增强和调节细胞治疗潜力方面的有效性及其对 MSC 分泌组特征和超微结构形态的影响。

研究设计：实验研究。

方法：用 2 mM VPA 预处理人脐带 MSCs 24 和 48 小时；未处理的 MSCs 作为对照。测定细胞分泌的分泌蛋白组的总蛋白含量。随后，用 ELISA 方法分析分泌蛋白组中干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-17 (IL-17)、IL-10、血管内皮生长因子、神经生长因子 (NGF)、胶质细胞源性神经营养因子和脑源性神经营养因子 (BDNF) 的水平。在透射电子显微镜下研究细胞的超微结构特性。

结果：超微结构检查显示 VPA 处理后细胞染色质含量降低；细胞质结构分析显示 VPA 预处理后细胞粗面内质网、自噬小泡和髓鞘样结构密度增加，提示分泌增加；上述细胞蛋白分泌增加，NGF 和 BDNF 水平明显增加；48 小时预处理后细胞骨架重排和自噬活性增加提示神经元分化开始；分泌组未检测到 IL-10、IL-17 和 IFN- γ 。

结论：本研究表明，VPA 预处理可增强 MSC 活性，并随后改变分泌蛋白组的含量。

2.丙戊酸

Valproic Acid

Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet].

Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006—.

PMID: 30000333.

母乳中的丙戊酸含量很低，婴儿血清中的丙戊酸含量从检测不到到很低不等。丙戊酸单药治疗期间的母乳喂养似乎不会对婴儿生长发育产生不利影响；然而，在一项研究中，母乳喂养的婴儿在6岁时比非母乳喂养的婴儿有更高的智商和更强的语言能力。[1]安全评分系统发现丙戊酸可以在母乳喂养期间使用[2]，计算机模型预测婴儿接触丙戊酸的几率相对较低，与文献报道一致[3]。如果母亲需要丙戊酸，这不是停止母乳喂养的理由。在母乳喂养的婴儿中没有明确的丙戊酸不良反应的报道。从理论上讲，母乳喂养的婴儿有丙戊酸引起肝毒性的风险，因此在母亲治疗期间应监测婴儿是否有黄疸和其他肝损害迹象。一例可疑的血小板减少已被报告，因此应监测婴儿异常瘀斑或出血。一个罕见的婴儿秃顶病例可能是由牛奶中的丙戊酸引起的。观察婴儿是否有黄疸和不寻常的瘀斑或出血。与镇静抗惊厥药或精神药物联合治疗可能导致婴儿镇静或戒断反应。

3.小胶质细胞通过脂多糖和丙戊酸的治疗反向调节神经元周围网络的水平。

Microglia inversely regulate the level of perineuronal nets with the treatment of lipopolysaccharide and valproic acid.

Neurosci Lett. 2024 Sep 18;842:137992.

DOI: 10.1016/j.neulet.2024.137992.

Liu L, Li T, Chang J, Xia X, Ju J.

神经元周围网络（PNN）是主要包围抑制性神经元的细胞外基质。它们在多种脑部疾病中会发生变化，例如自闭症谱系障碍，但PNN降解的机制仍不清楚。在本研究中，我们研究了小胶质细胞在调节PNN水平中的作用。具体而言，单次注射脂多糖（LPS，0.25 mg/kg）1天或3天后，海马CA1区和视觉皮层中的小胶质细胞密度增加，并进一步降低PNN密度。米诺环素是一种小胶质细胞活化的抑制剂，其作用具有时间依赖性。在单次注射LPS（0.25 mg/kg）之前7天使用米诺环素可抑制小胶质细胞增加和PNN丢失，但注射LPS前3天使用米诺环素则不起作用。最后，在接受丙戊酸（VPA）治疗的自闭症小鼠模型中，海马CA1和视觉皮层中的小胶质细胞减少，而PNNs+细胞增加。总之，小胶质细胞参与PNN水平的平衡，而在自闭症模型中，PNN水平的改变可能是由于小胶质细胞功能减退造成的。

4.丙戊酸治疗蛛网膜下腔出血的安全性和疗效：一项回顾性研究。

Safety and Outcomes of Valproic Acid in Subarachnoid Hemorrhage Patients: A Retrospective Study.

medRxiv [Preprint]. 2024 Sep 10:2024.09.09.24313246.

DOI: 10.1101/2024.09.09.24313246.

Cobler-Lichter M, Suchdev K, Tatro H, Cascone A, Yang J, Weinberg J, Abdalkader MK, Dasenbrock HH, Ong CJ, Cervantes-Arslanian A, Greer D, Nguyen TN, Daneshmand A, Chung DY.

背景和目的：动物研究表明丙戊酸 (VPA) 对动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (SAH) 具有神经保护作用。潜在机制包括对皮质扩散性去极化 (CSD)、细胞凋亡、血脑屏障完整性和炎症途径的影响。然而，VPA 对人类 SAH 结果的影响尚未得到研究。

方法：我们对 123 名非创伤性 SAH 患者进行了回顾性分析。87 名患者有动脉瘤来源，36 名患者未发现责任病变。我们使用逐步逻辑回归来确定 VPA 与以下因素之间的关联：迟发性脑缺血(DCI)、放射性血管痉挛和出院时改良 Rankin 量表 (mRS) 评分 > 3。

结果：所有 18 名接受 VPA 治疗的患者均接受了动脉瘤线圈栓塞术。经校正分析，VPA 使用与 DCI 无显著关联 (OR = 1.07, 95% CI: 0.20 - 5.80)。VPA 使用与血管痉挛之间的关联为 OR = 0.64 (0.19 - 1.98)，出院 mRS > 3 的关联为 OR = 0.45 (0.10 - 1.64)。年龄增加 (OR = 1.04, 1.01 - 1.07) 和 Hunt and Hess (HH) 等级 > 3 (OR = 14.5, 4.31 - 48.6) 与出院后不良结局 (mRS > 3) 的可能性增加相关。年龄较小 (OR = 0.96, 0.93 - 0.99)、mRS 评分 = 4 (OR = 4.14, 1.81 - 9.45) 和 HH 等级 > 3 (OR = 2.92, 1.11 - 7.69) 均与随后发生放射性血管痉挛有关。VPA 给药无并发症。

结论：我们没有观察到 VPA 与 DCI 发生率之间的关联。出院预后和放射性血管痉挛之间可能存在保护性关联，但未达到统计学意义。我们发现 VPA 的使用是安全的，并且可以在接受动脉瘤血管内治疗的 SAH 患者群体中使用。需要进行更大规模的前瞻性研究来确定 VPA 对 SAH 后结果的影响。

5.丙戊酸联合母爱剥夺诱发的自闭症动物模型：对炎症和氧化应激的性别特异性影响

Animal Model of Autism Induced by Valproic Acid Combined with Maternal Deprivation: Sex-Specific Effects on Inflammation and Oxidative Stress.

Mol Neurobiol. 2024 Sep 24.

DOI: 10.1007/s12035-024-04491-z.

Campos JMB, de Aguiar da Costa M, de Rezende VL, Costa RRN, Ebs MFP, Behenck JP, de Roch Casagrande L, Venturini LM, Silveira PCL, Réus GZ, Gonçalves CL.

自闭症谱系障碍 (ASD) 病因可能涉及遗传和环境风险因素的复杂相互作用，其中包括产前和围产期接触环境压力源。因此，本研究评估了产前接触丙戊酸 (VPA) 和母爱剥夺 (MD) 对雄性和雌性大鼠中枢和系统水平的行为、氧化应激参数和炎症状态的影响。怀孕的 Wistar 大鼠在妊娠期间接触 VPA，并将后代置于 MD 中。对后代进行运动和社交行为测试；对大鼠实施安乐死，收集小脑、后皮质、前额皮质和外周血进行氧化应激和炎症分析。观察到与对照组相比，仅暴露于 VPA 的幼鼠 (25-30 天大) 表现出较低的社交能力。VPA + MD 大鼠没有表现出相同的缺陷。暴露于 VPA + MD 的雌性大鼠在所有分析的大脑区域均表现出氧化应激。VPA 和 VPA + MD 组的雄性大鼠仅在小脑中表现出氧化应激。至于炎症参数，仅暴露于 MD 的雄性大鼠血液和整体皮质中的促炎细胞因子增加。仅暴露于 VPA 的雌性大鼠也观察到了同样的情况。暴露于 VPA + MD 的动物在分析的细胞因子中没有表现出任何变化。总之，妊娠期 (VPA) 和围产期 (MD) 损伤会根据性别

和分析的大脑区域以不同的方式影响氧化应激和炎症等分子机制。同时暴露于 VPA 和 MD 会引发氧化应激，尤其是在女性大脑中，而不会引起炎症反应。

6.自闭症相关 Cc2d1a 杂合小鼠：DNA/RNA 混合谱 (R-Loop) 中保留的 miRNA 水平增加

Autism-Related Cc2d1a Heterozygous Mice: Increased Levels of miRNAs Retained in DNA/RNA Hybrid Profiles (R-Loop)

Biomolecules. 2024 Sep 20;14(9):1183.

DOI: 10.3390/biom14091183.

Sener EF, Dana H, Tahtasakal R, Taheri S, Rassoulzadegan M.

自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种复杂的神经发育障碍，其表型（兴趣或活动受限以及交流和社交互动中的重复行为）、基因（突变）、标记物（转录改变）和通路的表达高度多变。CC2D1A 基因的功能丧失似乎主要影响大脑，导致人类出现一系列行为问题。在我们于 2020 年发表的研究中，我们发现 miR-19a-3p、miR-361-5p、miR-150-5p、miR-3613-3p、miR-126-3p 和 miR-499a-5p 的表达在自闭症患者、其家人和小鼠模型 (Cc2d1a +/- 和丙戊酸治疗的雄性) 的血清样本中下调。在这里，遗传定义的自闭症小鼠模型 (Cc2d1a +/-) 中后天获得的非孟德尔遗传特征与五种 miRNA 的转录改变相关。我们试图验证以下假设：miRNA 水平因发育过程中 RNA/DNA 结构的变化而变化，从而产生转录改变和细胞记忆。对 Cc2d1a (+/-) 突变小鼠和对照小鼠的后代进行行为测试，例如新物体、社交互动、大理石掩埋和尾部悬垂行为。通过标准 TRIzol 提取从小鼠海马组织和精子细胞中分离出两种 RNA 组分：游离 RNA 和以 DNA/RNA 杂交体 (R 环) 形式与 DNA 结合的 RNA 组分。通过实时定量 RT-PCR 研究了 miR-19a-3p、miR-361-5p、miR-150-5p、miR-126-3p 和 miR-499a-5p 的表达水平。我们报告了雄性和雌性小鼠海马中五种 miRNA 分布的差异，尤其是在 Cc2d1a (+/-) 小鼠群中。此外，突变谱系中参与 DNA/RNA 混合部分的 miRNA 数量通常高于对照组。另一方面，在精子中，两种组分的水平都低于对照组。R 环对包括人类疾病在内的生物体的生理和病理有贡献。在这里，我们报告了五种 miRNA 水平在性别和组织之间的差异。我们的结果表明，这五种 miRNA 的转录水平直接受其 RNA 调控。

7.了解丙戊酸对男性生育能力的影响：来自临床前和临床荟萃分析的见解。

Understanding the impact of valproate on male fertility: insights from preclinical and clinical meta-analysis.

BMC Pharmacol Toxicol. 2024 Sep 27;25(1):69.

DOI: 10.1186/s40360-024-00791-1.

Asghar MA, Tang S, Wan B, Han H, Wong LP, Zhang X, Zhao Q.

背景：丙戊酸（VPA）是一种广泛使用的抗癫痫药（AED），通常作为许多特发性和症状性全面性癫痫的一线治疗药物。几项研究强调了 VPA 对男性生育能力和生殖因素的副作用，尽管这些异常的具体潜在病因尚不清楚。本系统综述和荟萃分析旨在评估有关 VPA 对男性生育力和生殖因素影响的临床前和临床证据。

方法：使用 PubMed、Web of Science 和 PsycINFO 审查科学文献的资格，包括临床前和临床研究。使用标准化均差比较 VPA 治疗的实验组（临床前和临床）与对照组之间与男性生育力和生殖相关的因素，例如精子数量、精子活力和异常精子百分比的差异(SMD)，置信区间 (CI) 为 95%。此外，临床研究还明确评估了卵泡刺激素 (FSH) 和黄体生成素 (LH) 的差异。

结果：男性生育力数据来自 7 项临床前研究（112 只动物）和 5 项临床研究（274 名男性个体）。动物研究结果发现精子数量（SMD = -2.28，95% CI: -3.39 至 -1.18，P=0.335）和精子活力（SMD = -2.32，95% CI: -3.34 至 -1.30，P=0.368），与对照组相比，治疗组有所下降。异常精子的百分比（SMD = 3.27，95% CI: 1.98 至 4.56，P = 0.019）显著增加，而治疗组睾丸重量未显著减少（SMD=-2.73，95% CI: -4.23 至 -1.23，P = 0.673）。临床研究结果表明，与对照组相比，接受 VPA 治疗癫痫患者的精子数量没有显著下降（SMD = -0.78，95% CI: -1.58 至 0.03，P = 0.286）。然而，观察到精子活力显著降低（SMD = -1.62，95% CI: -2.81 至 -0.43，P = 0.033）。使用 VPA 治疗后异常精子的百分比没有显著增加（SMD = 0.93，95% CI），在临床参与者中未观察到 FSH（SMD = -1.32，95% CI: -2.93 至 0.29，P = 0.198）和 LH 水平的显著降低（SMD = -0.96，95% CI: -1.95 至 0.04，P = 0.211）。

结论：这项临床前和临床研究的荟萃分析表明，VPA 会导致男性癫痫患者的男性生育能力和生殖因素显著降低。临床神经科医生在处方 VPA 时应更加谨慎，尤其是对年轻男性癫痫患者。

左乙拉西坦

1.左乙拉西坦的使用与胶质母细胞瘤患者生存期之间的关联：一项全国性基于人群的研究。

Association between Levetiracetam Use and Survival in Patients with Glioblastoma: A Nationwide Population-Based Study

Cancer Res Treat. 2024 Sep 6.

DOI: 10.4143/crt.2024.355.

Lee Y, Lee E, Roh TH, Kim SH.

目的：本研究旨在通过国家数据库调查最常用的抗癫痫发作药物左乙拉西坦 (LEV) 是否会影响胶质母细胞瘤 (GBM) 患者的生存。

材料和方法：本研究使用了韩国健康保险审查与评估数据库的数据。研究对象包括 2007 年至 2018 年期间确诊为 GBM 并接受标准疗法治疗的患者。研究人群分为长期 (≥ 60 天) 和短期 (< 30 天) LEV 组。另设一个单独的长期丙戊酸 (VPA) 组 (≥ 60 天) 进行比较。收集了人口统计学、疾病特征和治疗参数。使用 Kaplan-Meier 方法和 Cox 回归比较各组之间的生存结果。

结果：总体而言，共纳入 2,971 名患者，短期和长期 LEV 组分别有 1,319 名和 1,652 名。整个人群的中位总生存期 (OS) 为术后 19.15 个月。Kaplan-Meier 分析显示，长期 LEV 组的中位 OS 明显长于短期 LEV 组。调整混杂因素后，Cox 比例风险分析显示长期使用 LEV 与生存率提高有关，在术前无癫痫发作史的患者亚组分析中也观察到这一点。与长期 VPA 组相比，长期 LEV 组的中位 OS 更长。

结论：我们的全国性基于人群的研究发现，无论术前癫痫病史如何，长期使用 LEV 与 GBM 患者的生存率提高之间存在关联。需要进行前瞻性研究来验证这些发现并调查 LEV 对 GBM 患者生存结果的潜在影响。

2.左乙拉西坦抗谷氨酸毒性低保护活性的体外研究

Oligoprotective Activity of Levetiracetam Against Glutamate Toxicity: An in vitro Study

Curr Pharm Des. 2024 Sep 13.

DOI: 10.2174/0113816128327215240827071257.

Alavi MS, Al-Asady AM, Moud FA, Rajabian A, Rastegartizabi Z, Sadeghnia HR.

简介：谷氨酸在某些脑病理状况(如多发性硬化症)的发展中所起的作用已经得到了很好的描述。左乙拉西坦 (LEV)是一种新型广谱抗癫痫药物，被广泛用于控制某些类型的癫痫发作。

方法：LEV 除具有抗癫痫作用外，还具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等神经保护作用。本研究旨在评估 LEV 对谷氨酸诱导的 OLN-93 少突胶质细胞损伤的保护潜力。

方法：首先评估 LEV 对 OLN-93 细胞活力的潜在负面影响。然后，用 LEV (0-100 μ M)和谷氨酸(8 mM)同时处理细胞 24 h，分别用 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基-2 溴化四氮唑(MTT)、2', 7'二氯双氢荧光素(H2DCFDA)、2 硫代巴比妥酸活性物质(TBARS)和膜联蛋白 V/碘化丙啶(PI)测定 OLN-93 细胞的活力、氧化还原状态和凋亡率。western blotting 检测细胞凋亡标志物 caspase-3 的表达。

结果：1 ~ 800 μ M 的 LEV 对细胞存活无不良影响。50 μ M 和 100 μ M 的 LEV 显著提高了谷氨酸损伤后的细胞活力。LEV (50 μ M 和 100 μ M)对谷氨酸毒性的细胞保护作用伴随着活性氧(ROS)积累和丙二醛(MDA)水平的降低。此外，100 μ M 的 LEV 可抑制谷氨酸暴露后的细胞凋亡，降低 cleaved caspase-3 的表达水平。

结论：综上所述，LEV 对谷氨酸介导的 OLN-93 细胞毒性具有保护作用。研究表明，LEV 的低保护作用是通过抑制氧化应激和细胞凋亡发挥的。

关键词：谷氨酸；OLN-93 细胞；细胞凋亡；左乙拉西坦；多发性硬化；氧化应激。

3.左乙拉西坦联合丙戊酸治疗儿童青少年癫痫患者愤怒及注意缺陷多动障碍临床特征的影响：

一项前瞻性研究

The Effect of Levetiracetam and Valproic Acid Treatment on Anger and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Clinical Features in Children and Adolescents with Epilepsy: A Prospective Study.

Paediatr Drugs. 2024 Sep 27.

DOI: 10.1007/s40272-024-00652-8.

Vatansever Pinar Z, Sağer SG, Çimen İD, Çağ Y.

背景和目的：抗癫痫发作药物(ASM)可能潜在地引发与精神症状的发作或加重相关的心理行为不良事件，如易怒、攻击性和多动。本研究的目的是评估左乙拉西坦和丙戊酸对愤怒、注意力缺陷多动障碍（ADHD）和对立违抗障碍（ODD）临床特征变化的影响。目的是为癫痫儿童和青少年的合理药物选择提供指导，以尽量减少癫痫治疗中的精神合并症。

方法：这是一项前瞻性、观察性队列研究，涉及 7-18 岁新诊断全面性或局灶性癫痫的初治儿童，接受左乙拉西坦或丙戊酸单药治疗 6 个月，并定期随访。在新诊断癫痫时和六个月随访时进行精神病学评估。这些评估是使用《学龄儿童情感障碍和精神分裂症表》现行版和终身版 (DSM-5)、结构化精神心理访谈、状态-特质愤怒表达风格量表和基于 Turgay DSM-IV 的破坏性行为障碍评定量表进行的。比较丙戊酸和左乙拉西坦治疗前和治疗后 6 个月的愤怒分值、ADHD 症状、诊断变化、局灶性和全面性癫痫组、持续癫痫发作和无癫痫发作期。

结果：本研究共纳入 50 名儿童，其中丙戊酸组 25 名，左乙拉西坦组 25 名，平均年龄 11.92 ± 3.08 岁。与治疗前相比，接受左乙拉西坦 ($p = 0.045$) 和丙戊酸 ($p = 0.034$) 治疗的患者治疗后 ADHD 子量表评分有统

计学显著性增加。与接受丙戊酸治疗的患者 ($p = 0.026$) 相比, 接受左乙拉西坦治疗的患者 ($p = 0.035$) 治疗后愤怒和愤怒表达评分的变化均显著更高。从统计学上看, 左乙拉西坦组治疗前后的诊断标准存在显著性差异 ($p=0.026$)。满足 ADHD+ODD 诊断标准的患者比例显著增加 ($p = 0.026$), 从治疗前的 16% 增加到治疗后的 48%。

结论: 本研究发现接受丙戊酸和左乙拉西坦治疗的癫痫儿童内化愤怒特征和 ADHD 症状严重程度有所增加。在服用左乙拉西坦的患者中, 符合 ADHD + ODD 诊断标准的比例出现了统计学上的显著上升。我们的研究是首个前瞻性检查癫痫儿童精神评估的研究。显著的结果表明, 与左乙拉西坦和丙戊酸治疗相关的精神病学诊断发生了变化。此外, 在接受丙戊酸治疗的患者中观察到 ADHD 症状显著增加。

布瓦西坦

1.基于生理的布利瓦西坦药代动力学模型预测肝功能不全和老年人群中的暴露量和剂量探索。

Physiologically based pharmacokinetic model of brivaracetam to predict the exposure and dose exploration in hepatic impairment and elderly populations.

J Pharm Sci. 2024 Sep 5:S0022-3549(24)00348-4.

DOI: 10.1016/j.xphs.2024.08.022.

Li Y, Shao W, Wang X, Geng K, Wang W, Liu Z, Chen Y, Shen C, Xie H.

布瓦西坦 (BRV) 是治疗局灶性癫痫发作的新型第三代抗癫痫发作药物。近年来该药在癫痫患者中的使用日益增多，但在肝功能不全和老年患者中，其药代动力学 (PK) 表现可能会发生改变。由于伦理限制，临床试验难以开展且数据有限。本研究利用 PK-Sim®开发了成人生理学药代动力学 (PBPK) 模型，并将其外推至肝功能不全和老年患者群体。通过临床 PK 数据对该模型进行评估，并进行剂量探索。对于轻度肝功能不全的成年人群，建议剂量调整为推荐剂量的 70%，中度和重度肝功能不全调整为 60%。对于 80 岁以下轻度肝功能不全的老年患者群，建议剂量调整为推荐剂量的 60%，中度和重度肝功能不全调整为 50%。80 岁以上肝功能不全的老年人群，各期剂量调整为推荐剂量的 50%，健康老年人无需调整，成功建立 BRV PBPK 模型，研究肝功能不全及老年人群的暴露情况，优化给药方案。

2.布利瓦西坦在癫痫儿童中的应用：一项回顾性多中心研究。

Brivaracetam use in children with epilepsy: A retrospective multicenter study.

Seizure. 2024 Oct;121:243-252.

DOI: 10.1016/j.seizure.2024.08.022.

Špilárová Z, Sládková S, Bělohávková A, Česká K, Hanáková P, Horák O, Jahodová A, Knedlíková L, Kolář S, Ebel M, Kudr M, Ošlejšková H, Ryzí M, Španělová K, Štěrbová K, Koubová A, Kršek P, Danhofer P.

目的：这项回顾性多中心研究旨在评估布瓦西坦 (BRV) 治疗儿童癫痫的疗效和安全性。

方法：我们的队列包括 93 名儿童 (平均年龄 11.5 ± 7.5 岁)，他们患有各种类型的儿童癫痫，包括癫痫性脑病和全面性癫痫。其中，61 名 (60.4%) 被诊断为局灶性癫痫，19 名 (15.8%) 被诊断为全面性癫痫，16 名 (15.8%) 被诊断为混合性癫痫，而 8 名患者 (7.9%) 的癫痫类型不明。该队列包括罕见的癫痫综合征：8 名患有 Lennox-Gastaut 综合征，3 名患有 Dravet 综合征，1 名患有 Rasmussen 综合征。患者有各种抗癫痫发作药物 (ASM) 的服用史 (6.42 ± 3.15)，平均在给予 BRV 时接受两种以上 (2.57 ± 1.16) 药物治疗。

结果：保留率很高，3 个月时 80.6% 的患者坚持治疗，6 个月时 66.7% 的患者坚持治疗，12 个月时 45.2% 的患者坚持治疗。29 名患者（30.1%）直接从左乙拉西坦 (LEV) 转换为 BRV，其中 5 名患者（17.2%）的行为不良反应 (AE) 减少。3 个月时的应答率为 25.8%，6 个月时为 16.1%，12 个月时为 17.2%，癫痫性脑病组无应答。治疗耐受性显著，70 名患者（75.3%）报告无 AE。10 名患者（10.7%）出现短暂性 AE，13 名患者（14.0%）的 AE 需要调整剂量或停用 BRV。

结论：约五分之一的难治性癫痫儿童患者对 BRV 有反应，局灶性癫痫患者的反应最好。然而，对癫痫性脑病患者的影响有限。

拉考沙胺

1. 静脉注射拉考沙胺治疗危重患儿急性反复发作和惊厥性癫痫持续状态

Intravenous lacosamide for acute repetitive seizures and convulsive status epilepticus in critically ill children

Epilepsia Open. 2024 Sep 10.

DOI: 10.1002/epi4.13047.

Hsiao MR, Tsai TC, Hsia SH, Chan OW, Lee EP, Lin JJ, Lin KL.

目的：急性反复发作和惊厥性癫痫持续状态是危重儿童常见的神经系统急症。该研究的目的是评估静脉注射拉考沙胺对急性反复发作和惊厥癫痫持续状态的危重患儿的有效性和安全性。

方法：本回顾性研究纳入 2017 年 10 月至 2022 年 9 月在三级医疗中心儿科重症监护室接受静脉注射拉考沙胺治疗急性重复发作或癫痫持续状态的儿童。纳入首次使用静脉注射拉考沙胺的儿童并分为两组：(a)既往健康，(b)有癫痫病史且接受抗癫痫发作药物治疗。疗效定义为给药后 72 小时内癫痫停止。不良反应使用预先定义的标准进行定义，且多数在前 7 天内进行评估。

结果：共纳入 67 例儿童，其中女孩 25 例(37.3%)，男孩 42 例(62.7%)，平均年龄 7.20 ± 5.66 岁。其中急性反复发作 30 例(44.8%)，癫痫持续状态 37 例(55.2%)。发作类型为局灶性发作($n = 34$, 50.7%)、全面性发作($n = 27$, 40.3%)和混合型发作($n = 6$, 9.0%)。在既往健康组中，9 例患者出现急性重复发作，23 例患者出现惊厥性癫痫持续状态，拉考沙胺作为第一至第四种抗癫痫药物时，癫痫停止率分别为 100.0%、85.7%、40.0%和 50.0%，而既往即有癫痫患者组的癫痫停止率分别为 73.7%、54.5%、100.0%和 0.0%(21 例患者出现急性重复发作，14 例患者出现惊厥性癫痫持续状态)。16 例(23.9%)患者出现心动过缓，1 例(1.5%)患者出现皮疹。

意义：早期静脉应用拉考沙胺治疗包括婴幼儿、4 岁以下儿童及不同病因的危重患儿急性反复发作和惊厥癫痫持续状态是有效的，副作用可接受。

摘要：急性反复发作和惊厥性癫痫持续状态是儿科重症监护病房(picu)常见的神经系统急症，传统静脉注射抗癫痫发作药物(ASMs)包括苯妥英、丙戊酸、左乙拉西坦和苯巴比妥。在这项研究中，我们根据患者的癫痫病史和不同的病因对患者进行分类。我们观察到早期使用拉考沙胺，即使在年幼的婴儿中，也表现出良好的疗效和安全性。

2.接受拉考沙胺治疗的癫痫患儿的 CYP2C19 基因型和钠通道阻滞剂：拉考沙胺谷浓度或临床反应的两个主要决定因素。

CYP2C19 genotype and sodium channel blockers in lacosamide-treated children with epilepsy: two major determinants of trough lacosamide concentration or clinical response.

Ther Adv Neurol Disord. 2024 Sep 19;17:17562864241273087.

DOI: 10.1177/17562864241273087.

Li Y, Guo HL, Wang J, Zhang YY, Wang WJ, Huang J, Fan L, Hu YH, Lu XP, Chen F.

背景：拉科酰胺（LCM）在临床上的广泛应用已揭示出临床反应的显著个体差异，有各种报道的影响因素。然而，与 LCM 浓度和临床反应相关的遗传因素以及药物相互作用（DDI）如何影响儿童癫痫患者仍不清楚。

目的：评估基因变异和 DDI 对血浆 LCM 浓度和临床反应的影响。

设计：分析纳入 2021 年 6 月至 2023 年 3 月南京医科大学儿童医院接受 LCM 治疗的癫痫患者。

方法：从医院信息系统获取人口统计学信息和实验室检查数据。在药物遗传学研究中，收集用于常规血浆 LCM 浓度监测的剩余血液样本，对 14 个基因中选定的 26 个单核苷酸多态性进行基因分型分析。比较谷浓度/日剂量 (C₀/D)比值和疗效结果。

结果：患者在 LCM 单药治疗和添加治疗中分别获得 90.1% 和 68.9% 的应答率。CYP2C19 *2 基因 (rs4244285)的遗传变异与更好的应答性治疗结果相关 (OR:1.82; 95% CI:1.05-3.15; p=0.031) 。在单药治疗中，36%的患者为 CYP2C19 正常代谢者(NM)，49%为中间代谢者(IM)，15%为携带 CYP2C19 *2 或 *3 的弱代谢者(PM)。值得注意的是，IM 和 PM 的 C₀/D 比值分别比 NM 高 9.1%和 39.6%。添加治疗组也出现了类似结果，我们还观察到患者在与钠通道阻滞剂 (SCB)合用时 C₀/D 比值显著下降。

结论：本研究首次证实 CYP2C19 *2 或 *3 变异影响癫痫儿童 LCM 的分布和治疗反应。此外，与 SCB（尤其是奥卡西平）合用也会降低血浆 LCM 浓度。

普瑞巴林

1. 普瑞巴林与舍曲林治疗维持性血液透析患者尿毒症瘙痒的比较：一项单中心研究。

Comparison Between Pregabalin and Sertraline for Treatment of Uraemic Pruritus in Patients on Maintenance Haemodialysis: A Single-Centric Study

J Coll Physicians Surg Pak. 2024 Sep;34(9):1061-1065.

DOI: 10.29271/jcpsp.2024.09.1061.

Abbas A, Arshad AR, Iqbal M.

目的：比较口服普瑞巴林与舍曲林治疗尿毒症性瘙痒的疗效。

研究设计：随机对照试验。

研究地点和持续时间：巴基斯坦拉瓦尔品第巴基斯坦阿联酋军事医院肾脏病科，2023 年 10 月至 2024 年 1 月。

方法：研究对象为患有终末期肾病且瘙痒至少持续 6 周的患者。排除标准包括与瘙痒相关的其他皮肤病或全身性疾病、心理健康问题、每周三次血液透析计划以及使用其他尿毒症瘙痒治疗方法。利用计算机生成的序号，患者被随机分配接受普瑞巴林 75 毫克/天或舍曲林 50 毫克/天治疗，持续 6 周。使用乌尔都语版 5-D 瘙痒量表记录治疗开始时和治疗结束时的瘙痒严重程度，同时监测治疗的副作用。

结果：女性患者 8 人 (16.67%)，男性患者 40 人 (83.33%)，平均年龄为 52.19 ± 12.19 岁。两组患者的基线 5-D 瘙痒量表评分相同。普瑞巴林和舍曲林患者的 5-D 瘙痒量表评分平均改善分别为 3.75 ± 1.26 和 2.08 ± 1.18 ($p < 0.001$)。普瑞巴林组有 2 人 (8.33%) 报告有副作用，舍曲林组无报告 ($p = 0.489$)。

结论：普瑞巴林在治疗尿毒症性瘙痒方面比舍曲林更有效，尽管副作用发生率较高的趋势，但在统计学上并不显著。

卡马西平

1.尼泊尔首例卡马西平诱发恶性高血压的罕见病例报道：病例报告。

The first reported rare case of carbamazepine-induced malignant hypertension from Nepal: a case report

Ann Med Surg (Lond). 2024 Jul 8;86(9):5535-5540.

DOI: 10.1097/MS9.0000000000002359.

Acharya A, Bhattarai K, Timilsina S, Adhikari J.

介绍和重要性：恶性高血压是最严重的高血压形式，可能导致危及生命的症状。卡马西平是一种抗癫痫发作药物，主要用于治疗癫痫和三叉神经痛。卡马西平很少引发的不良反应之一是药物引起的恶性高血压。在这里，我们打算介绍尼泊尔第一例卡马西平引起的恶性高血压病例报告。

病例：在此，我们旨在介绍一名 26 岁女性的病例报告，该女性有全身性强直阵挛性癫痫发作病史，在开始服用卡马西平后出现新发高血压，尽管服用了几次抗高血压药物，但血压并没有降至正常水平，最终决定停用卡马西平。随后，患者在我们机构接受治疗，使用左乙拉西坦作为替代药物。对患者进行密切随访监测，并绘制血压图。

临床讨论：尽管罕见，但已报道了卡马西平药物引起的多种心血管副作用，包括高血压。卡马西平通过诱导细胞色素 P450 起作用，促进多种抗高血压药物的早期代谢和清除，导致其在高血压中的作用降低。确切的病因仍有争议。然而，如一些文献所示，停用卡马西平药物可能导致高血压缓解。

结论：在极少数情况下，恶性高血压是由卡马西平药物的使用引起的。停用卡马西平后，高血压可以得到缓解。在这种情况下，定期监测和记录血压至关重要。

奥卡西平

1. 奥卡西平

Oxcarbazepine

Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet].

Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006–.

PMID: 30000302.

母乳中的奥卡西平含量很低，预计不会对母乳喂养的婴儿造成任何不良影响，特别是如果婴儿大于 2 个月。然而一项安全评分系统发现，奥卡西平在母乳喂养期间可能要谨慎使用。[1]监测婴儿是否嗜睡，是否有足够的体重增加，是否有发育里程碑，特别是在年龄较小的纯母乳喂养婴儿和联合使用抗惊厥药时。

艾司利卡西平

1. 艾司利卡西平在体外诱导 C6 胶质瘤细胞凋亡和细胞周期停滞，并抑制大鼠颅内模型中的肿瘤生长。

Eslicarbazepine induces apoptosis and cell cycle arrest in C6 glioma cells in vitro and suppresses tumor growth in an intracranial rat model

BMC Cancer. 2024 Sep 4;24(1):1099.

DOI: 10.1186/s12885-024-12840-3.

Afsordeh N, Pournajaf S, Bayat H, Mohajerani F, Shojaei A, Mirnajafi-Zadeh J, Pourgholami MH.

背景：多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 是最恶性的脑肿瘤，预后不良，诊断后预期寿命为 14-16 个月。GBM 的标准治疗包括手术、放疗和替莫唑胺化疗。大多数患者在一段时间后对治疗产生耐药性，肿瘤复发。因此，需要新药来治疗 GBM。艾司利卡西平 (ESL) 是一种众所周知的抗癫痫发作药物，属于二苯并氮卓类，具有抗癌潜力。在这项研究中，我们首次评估了 ESL 对体外和体内 C6 细胞生长的潜在影响，并检测了其分子效应。

方法：为确定 ESL 对 c6 细胞系的影响，通过 MTT 测定、集落形成和创伤愈合实验来评估细胞活力、增殖和迁移。此外，还通过流式细胞术、qRT-PCR 和蛋白质印迹法检查细胞凋亡和细胞周期。此外，还使用 Wistar 大鼠颅内模型研究 ESL 在体内的影响，并使用卡尺和 MRI 测量肿瘤大小。

结果：所得结果非常一致且令人鼓舞。基于细胞的测定表明，ESL 处理的 C6 细胞活力、增殖和迁移显著受到抑制 ($p < 0.001$)。流式细胞术测定表明，ESL 处理显著增强细胞凋亡 ($p < 0.01$)，并上调与细胞凋亡有关的基因，例如 RNA ($p < 0.05$) 和蛋白质水平 (5.37 倍) 的 Bax/Bcl2 比率。ESL 处理细胞的流式细胞术分析显示 G2/M 期细胞周期停滞。ESL 处理的细胞在蛋白质水平上显示 p21 上调 2.49 倍，细胞周期蛋白 B1 下调 0.22 倍，细胞周期蛋白依赖性激酶-1 下调 0.34 倍。对患有 C6 颅内肿瘤的雄性大鼠施用 ESL (30 mg/kg) 也抑制了肿瘤的体积和重量 ($p < 0.01$)。

结论：基于这些新发现，ESL 具有在胶质母细胞瘤领域进行进一步实验和临床研究的潜力。

苯妥英及磷苯妥英

1. 磷苯妥英和左乙拉西坦预防幼儿意外或虐待性脑损伤创伤后癫痫发作的有效性。

Effectiveness of Fosphenytoin and Levetiracetam to Prevent Posttraumatic Seizures in Young Children with Accidental or Abusive Traumatic Brain Injury

Neurocrit Care. 2024 Sep 5.

DOI: 10.1007/s12028-024-02093-0.

McNamara CR, Menchaca CI, Abel TJ, Horvat CM, Berger RP, Fink EL, Kochanek PM, Simon DW.

背景：癫痫发作在患有创伤性脑损伤 (TBI) 的儿童患者中很常见，尤其是虐待性头部创伤 (AHT)。关于磷苯妥英和左乙拉西坦预防创伤后癫痫发作的有效性的数据有限。

方法：我们对 2011 年至 2021 年在一级创伤中心住院的 3 岁以下轻度 [格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分 13-15]、中度 (GCS 9-12) 和重度 (GCS 3-8) TBI 儿童进行了回顾性单中心队列研究。抗癫痫发作药物由治疗医生自行决定使用。使用非参数检验比较抗癫痫发作药物的预防效果和 TBI 病因。

结果：共纳入 717 名患者 (263 名患有 AHT, 454 名患有意外 TBI)，其中 135 名 (19%) 接受了磷苯妥英治疗, 152 名 (21%) 接受了左乙拉西坦治疗, 430 名 (60%) 未接受任何癫痫预防治疗。在研究期间, 磷苯妥英预防治疗的使用率下降 ($R^2 = 0.67$, $p = 0.004$)，而左乙拉西坦的使用率上升 ($R^2 = 0.51$, $p = 0.008$)。此外, 早期创伤后癫痫发作的发生率下降 ($R^2 = 0.58$, $p = 0.006$)。与意外 TBI 儿童相比, AHT 儿童更有可能接受癫痫预防治疗 (52% vs. 27%; $p < 0.001$)，并且更有可能在住院期间发生 ≥ 1 次癫痫发作 (22% vs. 4%; $p < 0.001$)。在接受癫痫预防治疗的儿童中, 接受磷苯妥英治疗的儿童癫痫发作发生率高于接受左乙拉西坦治疗的儿童 (33% vs. 18%; $p = 0.004$)。在控制年龄、入院年份、TBI 机制和损伤严重程度后, 我们观察到各组之间的癫痫发作发生率没有差异。

结论：在 3 岁以下患有 TBI 的儿童中, 在控制患者因素 (包括损伤严重程度) 后, 接受磷苯妥英和接受左乙拉西坦预防的患者在癫痫发作发生率方面没有差异。对于该年龄段的早期创伤后癫痫发作预防, 左乙拉西坦可能是一种与磷苯妥英同样有效的癫痫发作预防替代药物。

2. 苯妥英

Phenytoin

Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet].

Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006—.

PMID: 30000332.

在苯妥英单药治疗期间母乳喂养似乎不会对婴儿的生长发育产生不利影响，一项研究表明，母乳喂养的婴儿在 6 岁时比非母乳喂养的婴儿具有更高的智商和更强的语言能力。[1]如果母亲需要苯妥英，这不是停止母乳喂养的理由。由于母乳中苯妥英含量低，婴儿摄入的量很少，除了罕见的特殊反应外，单独使用通常不会对母乳喂养的婴儿造成任何困难。与镇静抗惊厥药或精神药物联合治疗可能导致婴儿镇静或戒断反应。在一个案例报告中，当停止母乳喂养时，母体苯妥英的用量减少了。[2]

3. 磷苯妥英

Fosphenytoin

Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet].

Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006—.

PMID: 29999825.

没有关于磷苯妥英在母乳喂养期间临床使用的信息。然而，磷苯妥英在体内被迅速代谢为活性药物苯妥英。在苯妥英单药治疗期间母乳喂养似乎不会对婴儿的生长发育产生不利影响，一项研究表明，母乳喂养的婴儿在 6 岁时比非母乳喂养的婴儿具有更高的智商和更强的语言能力。如果母亲需要苯妥英，这不是停止母乳喂养的理由。由于母乳中苯妥英含量低，婴儿摄入的量很少，除了罕见的特殊反应外，单独使用通常不会对母乳喂养的婴儿造成任何困难。与镇静抗惊厥药或精神药物联合治疗可能导致婴儿镇静或戒断反应。在一个案例报告中，当停止母乳喂养时，母体苯妥英的用量减少了。

4. 苯妥英引起的药物过敏综合征：病例报告和文献综述。

Drug-induced hypersensitivity syndrome due to phenytoin: Case report and review of the literature.

Medicine (Baltimore). 2024 Sep 27;103(39):e39715.

DOI: 10.1097/MD.00000000000039715.

Wang L, Zhang J, Wang X, Xu Y.

理由：药物过敏综合征 (DIHS) 是一种罕见但可能致命的药物不良反应，其特征是发热、皮疹和内脏器官损伤，特别是影响肝脏。早期识别和适当的治疗对于预防严重并发症至关重要。然而，关于 DIHS 的临床表现和治疗信息有限，特别是在抗癫痫药物方面。本病例报告旨在强调识别 DIHS 细微临床体征和症状的重要性，这些体征和症状很容易被忽视，特别是在使用抗癫痫药物的情况下。

患者情况：我们报告了一名 15 岁男性患者的病例，服用苯妥英钠治疗癫痫后出现 DIHS。患者出现发热、咽痛、皮疹、黄疸和肝功能障碍的症状。最初，患者没有接受糖皮质激素治疗，并且由于交叉反应对头孢西丁和磷脂酰胆碱出现了其他反应。

诊断：DIHS 的诊断是根据患者的临床表现做出的，包括发热、广泛皮疹、器官受累和血液学检查异常。与使用苯妥英钠的时间相关性，以及排除发热和皮疹的其他原因可支持诊断。

干预措施：在开始用地塞米松进行糖皮质激素治疗后，患者的症状显著改善。皮疹和瘙痒减少，实验室检查的数值有所改善，肝酶下降，白细胞计数正常化。

结果：患者的发热在开始使用皮质类固醇后 48 小时内消退，C 反应蛋白水平下降表明没有持续炎症的证据。此外，患者 30 个月随访时没有再次出现皮疹、肝功能障碍或器质性损伤，这表明治疗的长期有效性。

教训：该病例强调了识别 DIHS 微小临床体征和症状的重要性，尤其是在使用抗癫痫药物的情况下。强调了早期开始糖皮质激素治疗在管理 DIHS 方面的潜在益处。该病例还提醒人们，DIHS 中药物交叉反应的可能性以及在该综合征急性期需要谨慎选择药物。

苯巴比妥

1.用苯巴比妥单药治疗特发性癫痫犬的血栓弹性成像

Thromboelastography in dogs with idiopathic epilepsy treated with phenobarbital monotherapy

Vet Clin Pathol. 2024 Sep 22.

DOI: 10.1111/vcp.13380.

García R, Pastor J, de la Fuente C, Añor S.

背景：血栓弹力图（TEG）是评估凝血效率的有效技术。苯巴比妥（PB）可诱发动物和人类的血液和凝血障碍，但其对止血的影响研究甚少，对犬的影响也了解甚少。

目的：本文旨在使用 TEG 评估接受 PB 治疗的特发性癫痫犬的凝血功能。

材料和方法：前瞻性观察研究。对患有特发性癫痫犬的血液样本进行 TEG 测试，这些犬被分为三组：接受苯巴比妥治疗的两组犬治疗时间少于或超过 6 个月，对照组为健康犬。对治疗持续时间、剂量、苯巴比妥血清浓度和选定的血液学和生化参数进行评估，并将其与 TEG 结果进行关联。

结果：各组之间没有发现统计学上的显著差异。这些动物似乎都没有处于低凝或高凝状态，但 9/19 (47.4%) 只犬被归类为高纤溶状态。MA 和 G 值与纤溶活性增加(LY30)之间存在统计学上显著的负相关关系。两组中 PB 剂量或 PB 血液水平与 TEG 参数之间均无统计学上显著的关系。未观察到出血并发症。

讨论：纤维蛋白溶解增加可能是由于 PB 造成的肝脏损伤，许多纤维蛋白溶解模式异常的犬的肝酶升高就是明证。尽管 TEG 显示一些犬出现纤维蛋白溶解亢进，但由于缺乏 D-二聚体测量和肝活检，无法确认存在原发性或继发性纤维蛋白溶解亢进。与其他纤维蛋白溶解生物标志物（如 PAP）相比，TEG 的灵敏度也可能影响结果。

结论：使用苯巴比妥治疗的癫痫犬发生纤溶亢进的原因仍不清楚，可能与肝脏影响或处理方法有关，需要进一步研究以评估其临床意义。

托吡酯

1. 基于 PLGA 纳米颗粒的粘附鼻腔原位凝胶可增强托吡酯的脑递送。

PLGA Nanoparticles Based Mucoadhesive Nasal In Situ Gel for Enhanced Brain Delivery of Topiramate

AAPS PharmSciTech, 2024, 25(7): 205.

DOI: 10.1208/s12249-024-02917-4

Tanna V,Vora A, Shah P,Nair AB,Shah J,Sawarkar SP

口服托吡酯治疗与全身不良反应有关，包括感觉异常、腹痛和血浆水平波动。本研究的目的是开发一种由托吡酯聚合物纳米颗粒组成的鼻内原位凝胶系统，并评估其在体内和体外的潜力。将通过纳米沉淀法制备的聚（乳酸-乙醇酸）（PLGA）纳米粒子添加到泊洛沙姆 407 和 HPMC K4M 的原位凝胶系统中。对选定的配方（TG5）的物理化学性质、鼻腔渗透性和大鼠体内药代动力学进行评估。PLGA 纳米粒子（O1）表现出低粒径（~ 144.4 nm）、良好的分散度指数（0.202）、负 zeta 电位（-12.7 mV）和足够的包封率（64.7%）。研制的原位凝胶具有理想的 pH 值（6.5）、良好的胶凝时间（35 s）、胶凝温度（37°C）、合适的粘度（1335 cP）和 96.2% 的药物含量。体外药物释放符合 Higuchi 释放动力学，呈现初始突释和 24 小时持续释放的双相模式。与鼻腔给药原位凝胶（G4）或溶液（G5）相比，较 SD 大鼠口服给药（G3）显示出更高的血浆 C_{max}（504 ng / ml，p < 0.0001）。此外，G3 的 AUC_{0-α}（8786.82 ng / ml * h）明显高于其他组。脑摄取数据显示，与 G3 相比，12 小时时 G4 的药物水平（112.47 ng / ml）更高。各组的组织病理学检查；G1（鼻腔内生理盐水）、G2（鼻腔内安慰剂）、G3、G4 和 G5 未出现任何病理学意义的病变。总体而言，观察到的实验结果是有希望的，并证实了开发的原位凝胶用于鼻腔内给药的潜力。

吡仑帕奈

1.吡仑帕奈单药治疗作为儿童癫痫初始抗癫痫发作药物的临床疗效和安全性:一项单中心前瞻性观察性研究

Clinical efficacy and safety of perampanel monotherapy as primary anti-seizure medication in the treatment of pediatric epilepsy: A single-center, prospective, observational study

Epilepsia Open. 2024 Sep 18.

DOI: 10.1002/epi4.13043.

Gu Y, Li Y, Li W, Chen F, Wu C, Chen J.

目的: 评价吡仑帕奈 (PER)作为 4-18 岁癫痫患者单药治疗的疗效和安全性。

方法: 于 2021 年 10 月至 2023 年 10 月进行一项单中心、前瞻性、观察性研究, 评估 PER 单药治疗作为儿科癫痫初始治疗的有效性和安全性。在开始 PER 初级单药治疗后 3、6、9 和 12 个月观察癫痫发作频率、安全性和保留率的变化

结果: 共纳入 124 例 4 ~ 15 岁儿童(平均年龄= 8.25 ± 2.50 岁)。3、6、9、12 个月的保留率分别为 88.71%(110/124)、84.68%(105/124)、78.26%(90/115)、71.58%(68/95)。3、6、9、12 个月癫痫无发作率分别为 85.45%、79.09%、76.24%、75.31%。相同终点的应答率($\geq 50\%$ 但 $<100\%$)分别为 9.09%、14.55%、12.87%和 7.41%。PER 无发作率与 PER 发病年龄、发作年龄、性别、基线频率、发作类型、癫痫家族史无关($p > 0.05$), 但与治疗时间($p = 0.001$)和维持剂量($p = 0.022$)相关。此外, 124 例患者被纳入安全性分析集。总不良事件发生率为 38.71%(48/124), 其中最常见的不良反应为烦躁(19 例, 15.32%)和头晕(18 例, 14.52%)。一名患者在 1 个月内因皮肤瘙痒无法忍受而停止了 PER 单药治疗。

意义: PER 单药治疗作为儿童癫痫的初始抗癫痫发作药物(ASM)在现实临床治疗中具有较高的疗效和安全性。对该药反应良好并坚持长期治疗的患者可获得良好的癫痫发作控制。此外, 以相对较低的剂量获得癫痫无发作的患者可以选择与维持剂量相同的剂量。

摘要: 本研究提供了 PER 单药治疗作为中国儿童癫痫的初始 ASM 的有效性和安全性。总共有 124 名患者参与了这项研究。各观察点癫痫无发作率均在 70%以上, 12 个月癫痫发作保留率为 71.58%。观察到的不良反应多为轻至中度。

拉莫三嗪

1.母乳喂养的婴儿接触拉莫三嗪的毒性作用风险较低

Breastfed infants exposed to lamotrigine faced a low risk of toxic effects.

Acta Paediatr. 2024 Sep 20.

DOI: 10.1111/apa.17432.

Alvarez I, Tötterman K, Honkaniemi E, Sarman I, Bäck K, Forsberg L, Heinonen EW, Svedenkrans J.

目的：我们旨在研究通过母乳喂养接触拉莫三嗪的婴儿血浆拉莫三嗪浓度和临床效果。

方法：这是一项对瑞典斯德哥尔摩临床跟踪项目中的母婴二元组进行的回顾性研究。数据来自医疗记录。

结果：我们纳入了 47 名母乳喂养婴儿，这些婴儿出生于 2011 年至 2021 年，胎龄中位数为 39+6 周/天，出生体重中位数为 3420 克。婴儿血浆中拉莫三嗪浓度中位数为 2.5（范围 2.5-14.0） $\mu\text{mol/L}$ 。这些浓度与母体血浆浓度和母体剂量均显著相关（ $R=0.79$, $p<0.001$ ； $R=0.54$, $p<0.001$ ）。在随访期间，在 6 名（14%）婴儿中检测到拉莫三嗪浓度在癫痫治疗的参考范围内，其中一名婴儿的临床症状可能与拉莫三嗪暴露有关。21 名婴儿中有 3 名出现肝转氨酶升高。母亲服用 150 毫克或以下剂量的所有婴儿的血浆浓度均无法检测到，并且在随访期间没有任何症状。

结论：通过母乳喂养接触拉莫三嗪的婴儿发生毒性作用的风险较低。所有母亲服用低剂量拉莫三嗪的婴儿血浆浓度均无法测出，并且没有拉莫三嗪暴露症状。这些低风险婴儿可以接受简化的随访。

临床研究

1. 隐源性新发难治性癫痫持续状态的预后预测及免疫治疗优化

Prognosis prediction and immunotherapy optimisation for cryptogenic new-onset refractory status epilepticus

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024 Sep 4;jnnp-2024-334285.

DOI: 10.1136/jnnp-2024-334285.

Jang Y, Ahn SH, Park KI, Jang BS, Lee HS, Bae JH, Lee Y, Sunwoo JS, Jun JS, Kim KT, Mon SY, You JH, Kim TJ, Shin H, Han D, Cho YW, Dubey D, Chu K, Lee SK, Lee ST.

背景：隐源性新发难治性癫痫持续状态 (cNORSE) 目前缺乏对其临床动态、预后因素和治疗指导的全面了解。本文介绍了 cNORSE 患者的纵向临床特征、结局预测因素和最佳免疫治疗持续时间。

方法：这项回顾性次要终点分析调查了韩国国家转诊中心前瞻性自身免疫性脑炎队列中发现的 cNORSE 患者。主要结果包括纵向功能量表、癫痫发作频率和抗癫痫发作药物数量。测量指标包括 NORSE 相关临床参数，例如昏迷持续时间、免疫治疗概况、细胞因子/趋化因子分析和连续 MRI 扫描。

结果：最终分析了 74 名 cNORSE 患者（平均年龄：38.0±18.2 岁；36 名 (48.6%) 为男性）。所有患者均接受了一线免疫治疗，91.9% (68/74) 接受了二线免疫治疗。共有 83.8% (62/74) 的患者在 30 天 (14-56) 的中位时间内恢复意识，50% (31/62) 的患者在 2 年后获得良好预后 (mRS ≤2)。3 个月 MRI 上存在内侧颞叶 (mTL) 和 mTL 外病变以及长时间昏迷 (≥60 天) 可预测 1 年结果不良 (mRS ≥3)。有 mTL 萎缩患者在 NORSE 后表现出更高的癫痫发作负担。免疫治疗的最佳持续时间似乎是 NORSE 发病后 18 周至 1 年之间。

结论：本研究阐明了 cNORSE 患者的纵向临床动态、功能结局、预后因素和免疫治疗反应。这些发现可能有助于更标准化地理解 cNORSE 并做出临床决策。

2. 一项随机、双盲、安慰剂对照、剂量递增的 IIa 期试验，旨在评估吡格列滨片剂多口服剂量作为局灶性癫痫患者添加治疗的安全性、耐受性、有效性和药代动力学。

A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating phase IIa trial to evaluate the safety, tolerability, efficacy, and pharmacokinetics of multiple oral doses of Pynegabine tablets as add-on therapy in patients with focal epilepsy.

CNS Neurosci Ther. 2024 Sep;30(9):e70002.

DOI: 10.1111/cns.70002.

Wei S, Shiwen W, Cao-Wenjing C, Huajun Y, Qun W.

目的：本研究旨在调查吡格列滨作为局灶性癫痫添加疗法的安全性、耐受性、有效性和药代动力学。

方法：这是一项 IIa 期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究，研究对象为来自中国多中心的局灶性癫痫患者，这些患者至少接受过 2 种 ASM 治疗但未得到有效控制。研究包括 8 周的导入期，患者稳定使用之前的药物。然后，患者随机接受吡格列滨或安慰剂治疗。最初进行哨点给药，随后根据安全性评估对患者进行随机分组。建立了三个剂量组（15、20 和 25 mg/d）。通过各种指标评估疗效，包括癫痫发作频率、CGI 评分、PGI 评分、HAMA 评分、HAMD 评分、MoCA 量表评分、QOLIE-31 量表评分和 12 h-EEG 评分，同时记录安全性评估、PK 血液样本、伴随用药和不良事件。

结论：该研究的数据将用于评估吡格列滨片作为局灶性癫痫添加治疗的安全性、耐受性、有效性和药代动力学。

3.奥氮平、丙戊酸镁和拉莫三嗪治疗抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的回溯性研究

Olanzapine vs. magnesium valproate vs. lamotrigine in anti-N-methyl-D-aspartic acid receptor encephalitis: a retrospective study.

BMC Neurol. 2024 Sep 9;24(1):331.

DOI: 10.1186/s12883-024-03811-z.

Yan Y, Yao C, Zhang B, Yang Z, Xie J, Tang M, Long Q, Tu E, Dong X.

背景：本研究旨在比较奥氮平、丙戊酸镁和拉莫三嗪作为抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎辅助治疗的效果。通过辅助治疗，有望在抗 NMDAR 脑炎的临床管理中增加与脑内神经递质再平衡相关的支撑点。

方法：本项回顾性研究纳入 2018 年 1 月至 2020 年 12 月期间在湖南省脑科医院接受标准化免疫治疗的抗 NMDAR 脑炎患者。

结果：与奥氮平组相比，丙戊酸镁组和拉莫三嗪组治疗 3 周后阳性症状量表（PANSS）总评分均低于奥氮平组（均 $P < 0.05$ ）；治疗 3 周和 3 个月后，丙戊酸镁组和拉莫三嗪组蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评分均显著高于奥氮平组（均 $P < 0.05$ ）；治疗 3 个月后，丙戊酸镁组和拉莫三嗪组改良 Rankin 量表评分（mRS）为 0~1 分的患者比例显著高于奥氮平组（均 $P < 0.05$ ）；丙戊酸镁组和拉莫三嗪组 3 个月时脑电图（EEG）异常等级显著低于奥氮平组（均 $P < 0.05$ ）。治疗 3 个月后丙戊酸镁组和拉莫三嗪组 Glx/Cr 比值均显著降低（均 $P < 0.05$ ），而奥氮平组 Glx/Cr 比值无显著变化（ $P > 0.05$ ）。

结论：与奥氮平相比，免疫治疗联合丙戊酸镁或拉莫三嗪可能与 PANSS 评分降低、MoCA 评分升高、mRS 评分降低相关；神经功能及认知功能的改善可能与 Glx/Cr 比值降低有关。

4.成人癫痫患者的初级治疗差距：横断面分析。

Primary treatment gap among adults with epilepsy: A cross-sectional analysis

Epileptic Disord. 2024 Sep 5.

DOI: 10.1002/epd2.20275.

Soboh H, Theitler J, Gandelman-Martón R

目的：尽管建议在确诊癫痫后立即开始抗癫痫发作药物治疗，但仍有一定比例的应接受抗癫痫发作药物治疗癫痫患者未得到治疗。我们旨在评估首次到我们癫痫诊所就诊的癫痫患者的治疗缺口率及其原因。

方法：回顾性分析 10 年期间（2012 年至 2021 年）首次在我们癫痫门诊首次就诊的所有癫痫患者的计算机数据库和医疗记录。

结果：746 名癫痫患者中有 49 名 (6.5%) 未接受抗癫痫药物治疗：27 名 (3.6%) 未坚持治疗，12 名 (1.6%) 患者在首次癫痫门诊就诊前未确诊患有癫痫，10 名 (1.3%) 患者未推荐接受抗癫痫药物治疗。与接受抗癫痫药物治疗的患者相比，未经治疗的患者癫痫持续时间更短($p = 0.003$)。在最后一次随访中，首次就诊时未接受治疗的患者中有 77% 接受抗癫痫药物治疗，而初始接受治疗的患者中有 97% 接受抗癫痫药物治疗，接受抗癫痫药物联合治疗的患者较少 ($p = .0001$)。

意义：尽管治疗缺口率相对较低，但我们认为应该进一步缩小。努力的重点可能是解决抗癫痫药物治疗不依从的个体原因，并在医疗保健专业人员中普及癫痫的诊断和治疗知识。

5. 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关性大脑皮质脑炎：伴有超难治性癫痫持续状态。

Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated cerebral cortical encephalitis with super-refractory status epilepticus

Brain Dev. 2024 Sep 10:S0387-7604(24)00126-8.

DOI: 10.1016/j.braindev.2024.09.001.

Shide-Moriguchi Y, Yamamoto N, Kuki I, Sakuma H, Yoshida S.

背景：据报道，髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关性大脑皮质脑炎 (MOG-CCE) 患者经常发生癫痫发作。然而，急性期癫痫发作的治疗尚未确定。

病例报告：一名 9 岁既往健康男孩出现发热约 6 天，同时伴有头痛和意识改变。平扫 T2 加权和液体衰减反转恢复成像显示双侧额叶、顶叶、颞叶和岛叶皮质肿胀和异常高信号病变，以左半球为主。意识障碍持续存在，局灶性肌阵挛性发作每小时发生一次。通过滴定硫喷妥钠剂量可抑制癫痫发作，但随着剂量减少而复发，患者表现出超难治性癫痫持续状态。长期使用硫喷妥钠的不良反应变得明显。因此，开始持续输注氯胺酮和鞘内地塞米松治疗 (IT-DEX)。注射氯胺酮和 IT-DEX 后，癫痫发作迅速终止。转诊时脑脊液和血清对 anti-MOG 抗体明确呈阳性；因此，患者被诊断为 MOG-CCE。患者接受了三个疗程的静脉甲基泼尼松龙冲击治疗，随后在 6 个月内逐渐减量口服泼尼松龙。6 个月内未出现任何复发。

结论：MOG-CCE 患者中，部分患者急性期可出现超难治性癫痫持续状态（SRSE），且对抗癫痫药物治疗无效，类似热性感染相关性癫痫综合征。IT-DEX 和持续输注氯胺酮对 MOG-CCE 患者癫痫发作控制有效。

6.抗癫痫药物的使用与继发的退行性痴呆

Anti-epileptic drug use and subsequent degenerative dementia occurrence

Alzheimers Dement (N Y). 2024 Sep 10;10(3):e70001.

DOI: 10.1002/trc2.70001.

Ikegaya N, Nakamura H, Takayama Y, Miyake Y, Hayashi T, Sonoda M, Sato M, Tateishi K, Suenaga J, Takaishi M, Kitazawa Y, Kunii M, Abe H, Miyazaki T, Arai T, Iwasaki M, Abe T, Yamamoto T.

引言：抗癫痫药物 (AED) 在退行性痴呆 (DD) 中的应用仍不确定。我们旨在评估早期使用 AED 与随后发生 DD 之间的关系。

方法：我们使用一个大型全国数据库，招募了 2014 年至 2019 年新诊断为癫痫的患者（n = 104,225），并使用倾向评分匹配将他们分为治疗组（2014 年处方 AED 的患者）和对照组。主要结果是 2019 年随后发生的 DD。

结果：总共匹配了 4489 对患者（2156 名女性）。DD 发生的 OR（治疗组/对照组）为 0.533（95% 置信区间：0.459-0.617）。治疗组（340/4489 = 0.076）和对照组（577/4489 = 0.129）之间的 DD 比例存在显著差异。

讨论：在新诊断为癫痫的患者中，与未使用 AED 的患者相比，早期使用 AED 与后续 DD 的发生率较低有关。有必要进一步研究和优化 DD 中癫痫的早期干预。

重点：在癫痫诊断前使用抗癫痫药物 (AED) 与后续退行性痴呆 (DD) 的发生率较低有关。确定癫痫表型对于证明 DD 中早期使用 AED 的合理性至关重要。在癫痫诊断中使用 AED 不会增加 DD 的风险。联合药物治疗对该策略的潜在贡献值得注意

7.丹麦基于人群的家族性癫痫和儿童癌症研究

Danish population based study of familial epilepsy and childhood cancer

Eur J Epidemiol. 2024 Sep 18.

DOI: 10.1007/s10654-024-01149-x.

Platamone CC, Deng C, Mazumder R, Ritz B, Olsen J, Hansen J, Saechao C, Heck JE.

研究母亲或儿童癫痫、妊娠期间使用抗惊厥药物与儿童癌症之间关系的研究结果不一致，有时甚至相互矛盾。通过链接丹麦国家数据库，我们获得了癫痫和儿童癌症诊断以及抗惊厥药物使用数据。我们使用条件逻辑回归估计了所有或特定儿童癌症与母亲或儿童癫痫和抗惊厥药物治疗相关的校正后的比值比(OR)。母亲癫痫与

后代儿童所有癌症呈正相关，具体而言，与急性淋巴细胞白血病（优势比 (OR) = 1.68, 95% 置信区间 (CI) = 1.16, 2.43）和威尔姆斯肿瘤（OR = 2.13, 95% CI = 0.97, 4.68）呈正相关。当考虑母亲曾经（一生中）服用抗惊厥药物时，发现与后代所有癌症（OR = 1.14, 95% CI = 1.00, 1.30）和中枢神经系统肿瘤（OR = 1.36, 95% CI = 1.04, 1.76）以及神经母细胞瘤（OR = 1.76, 95% CI = 1.06, 2.90）呈正相关。母亲在指数怀孕之前或期间使用抗惊厥药物与后代的 CNS 肿瘤有关（OR = 1.99, 95% CI = 0.99, 4.00）。

8.妊娠前三个月停用抗癫痫发作药物对癫痫控制和后代结局的影响

Effects of antiseizure medication withdrawal during the first trimester of pregnancy on seizure control and offspring outcomes

Epilepsia. 2024 Sep 17.

DOI: 10.1111/epi.18125.

Fu Y, Shi F, Sha L, Yang X, Li R; WECARE study group; Chen L.

目的：探讨妊娠前三个月停用抗癫痫发作药物（ASM）对癫痫发作的控制及后代结局的影响。

方法：基于一项中国前瞻性多中心研究，本研究纳入了 2009 年至 2023 年期间在 50 家医院神经内科门诊随访的妊娠患者。收集了有关人口统计学、癫痫特征、妊娠期间治疗和后代结局的信息。妊娠患者被分为 ASM 停药组和 ASM 继续治疗组。进行平衡检验和单变量对数二元回归分析，以确定组间不平衡因素和妊娠期癫痫发作恶化的潜在风险因素。然后使用多变量对数二元回归分析评价 ASM 停药对妊娠期癫痫发作恶化和胎儿结局校正后的影响。此外，还进行了探索性亚组分析，以确定应避免 ASM 停药的高危患者。

结果：在纳入的 695 名孕妇中，14.2% 在妊娠前三个月停用 ASM。在此期间停用 ASM 与妊娠期间癫痫发作恶化的风险相关（校正风险比 [aRR] 1.405, 95% 置信区间 [CI] 1.009-1.876）。亚组分析显示，妊娠 9 个月内癫痫发作的患者癫痫发作恶化的风险显著（aRR 1.590, 95% CI 1.079-2.344）。校正叶酸剂量后，与继续治疗的患者相比，未观察到停用 ASM 对胎儿有保护作用的证据，而妊娠期间癫痫发作恶化会增加胎儿死亡的风险（aRR 3.577, 95% CI 1.086-11.651）。

意义：妊娠前三个月停用 ASM 对胎儿结局没有保护作用，反而导致妊娠期间癫痫发作频率增加。然而，这一发现需要更大的样本进行验证。此外，妊娠期间癫痫发作恶化与胎儿死亡风险增加有关。

9.DEE 和代谢性癫痫的基因型驱动治疗：探索治疗效果和耐药性

Genotype-driven therapeutics in DEE and metabolic epilepsy: navigating treatment efficacy and drug resistance

Sci Rep. 2024 Sep 16;14(1):21606.

DOI 10.1038/s41598-024-72683-7.

Nguyen YTM, Vu BQ, Nguyen DK, Quach NV, Bui LT, Hong J, Bui CB.

在新生儿重症监护病房 (NICU)，特别是在治疗发育性和癫痫性脑病 (DEE) 和代谢性癫痫 (ME) 时，需要深入了解其复杂的病因和治疗反应。在排除感染性或自身免疫性脑炎等可治疗病例后，我们将重点转移到更具挑战性的 59 名患者亚组，使用外显子组测序 (ES) 进行深入的基因分析。ES 分析发现了 40 种基因异常，显著包括新生变异。值得注意的是，我们发现了结构变异，在 7 个病例中观察到 2q24.3 区域重复，包括 SCN1A 和 SCN2A。这些基因变异影响离子通道、葡萄糖转运、转录调控和激酶，在确定药物疗效方面起着至关重要的作用。超过三分之一 (34.2%) 的 DEE 患者在慢性期对抗癫痫发作药物 (ASM) 反应不佳。然而，由于生酮补充饮食显示出积极作用，超过四分之三 (80%) 的耐药患者在 3 个月的随访中病情有所改善。相比之下，ME 对特异性药物的不良反应率较低，为 9.1% (2/22)，但有 5 例死亡和 10 例遗传病因不明的病例。这项研究表明对耐药性变异存在分类的潜力，以及生酮饮食可能有利于管理 DEE 和 ME。它还为生酮饮食对已发现的遗传变异的作用机制开辟了新的视角。

10. 癫痫治疗用杂环化合物研究进展:2019-2024 年重点研究亮点

Recent Progresses in Development of Heterocyclic Compounds For Epilepsy Treatment: Key Research Highlights From 2019-2024

Chem Biodivers. 2024 Sep 5:e202401620.

DOI: 10.1002/cbdv.202401620.

Singh P, Nisa K, Mavi R, Yadav S, Kumar R.

癫痫是一种慢性神经系统疾病，其特征是反复发作，对全世界的医疗保健专业人员构成了重大挑战。大多数抗癫痫药物都有严重的副作用，可能会影响生活质量，如疲劳、头晕、体重增加和认知障碍。在此背景下，寻找更有效和潜在的抗癫痫药物候选物引起了人们对杂环化合物合成领域日益增长的兴趣。本文将重点介绍咪唑、吡啶、噻唑、三嗪、喹唑啉和恶唑等具有显著抗惊厥作用的杂环基团的应用。此外，对各种合成杂环抗惊厥药物方法的探索，如绿色方法和微波辅助方法，为开发更环保、更高效和更有潜力的方法做出了贡献。本综述与之前的综述不同，特别关注创新的合成方法，包括更环保的方法和微辅助技术，这些方法有助于在 2019-2024 年期间实现生态友好和环境无害的方法。除此之外，本文还将重点关注杂环化合物的构效关系 (SAR) 研究，以期设计出疗效更高、副作用更少的下一代抗癫痫药物提供参考。

副作用

1.新诊断局灶性癫痫的成人常用抗癫痫发作药物的不良反应

The Adverse Effects of Commonly Prescribed Antiseizure Medications in Adults With Newly Diagnosed Focal Epilepsy
Neurology. 2024 Oct 8;103(7):e209821.

DOI: 10.1212/WNL.0000000000209821.

Barnard SN, Chen Z, Kanner AM, Holmes MG, Klein P, Abou-Khalil BW, Gidal BE, French J, Perucca P; Human Epilepsy Project.

背景和目的：系统性筛查有助于识别抗癫痫发作药物 (ASM) 相关的不良事件 (AE)，这些不良事件可能导致患者无法达到有效剂量或完成足够的用药期。不良事件概况 (AEP) 是一种自填式工具，用于识别与 ASM 使用相关的常见 AE 的频率。本研究旨在比较新诊断为局灶性癫痫的成年人中常用 ASM 的 AE 概况。

方法：人类癫痫项目是一项前瞻性、国际性、观察性研究，旨在研究新诊断局灶性癫痫的治疗应答标志物。受试者在治疗开始后 4 个月内入组。接受左乙拉西坦、拉莫三嗪、卡马西平或奥卡西平单药治疗并在入组时完成 AEP 和简易国际神经精神访谈的成年受试者被纳入研究。多变量广义线性和惩罚逻辑回归模型评估了总体和分项 AEP 边界评分和二分反应（“从不/很少”与“有时/总是”）的差异。

结果：共纳入 225 名开始服用左乙拉西坦 (n = 132, 59%)、拉莫三嗪 (n = 55, 24%)、卡马西平 (n = 19, 8.4%) 或奥卡西平 (n = 19, 8.4%) 的成年人。ASM 之间的 AEP 总分没有显著差异。患有抑郁症 (校正后的边界得分比 [aMSR] 1.23, 95% CI 1.09-1.39, p = 0.001) 和焦虑症 (aMSR 1.15, 95% CI 1.04-1.26, p = 0.007) 的患者 AEP 总分比没有抑郁症的患者更差。校正了抑郁和焦虑后，与拉莫三嗪使用者相比，左乙拉西坦使用者报告攻击性情绪的可能性高出 3 倍以上 (校正后的优势比 [aOR] 3.38, 95% CI 1.07-10.7, p = 0.038)，感觉站立不稳的可能性几乎是拉莫三嗪服服者的一半 (aOR 0.45, 95% CI 0.21-0.99, p = 0.047)。卡马西平和奥卡西平的停药率最高 (均为 42.1%)，其次是左乙拉西坦 (34.8%) 和拉莫三嗪 (16.4%)。左乙拉西坦使用者因不良反应而停药的比例最高 (18%)，拉莫三嗪最低 (5%)。

讨论：对接受 ASM 单药治疗的新诊断局灶性癫痫的成人进行系统性 AE 筛查显示，与 ASM 无关，共病精神疾病的患者总体上报告的 AE 更多。与拉莫三嗪相比，左乙拉西坦的精神 AE 风险高出 3 倍以上，站立不稳风险低一半。左乙拉西坦因 AE 而停药的比例最高，而拉莫三嗪最低。

2.左乙拉西坦诱发横纹肌溶解症：科威特病例报告

Rhabdomyolysis Induced by Levetiracetam: A Case Report in Kuwait

Case Rep Neurol Med. 2024 Sep 21;2024:1234738.

DOI: 10.1155/2024/1234738.

Qureshi M, Abraham PA, Al-Faras A, Bamasood OM, Matar KM.

癫痫是一种常见的疾病，由多种药物引起，其中左乙拉西坦因其安全性和有效性而被广泛使用。随着药物的使用增加，有时会出现一些罕见的副作用，这些副作用可以逃脱最严格的检查，这可能是因为它们很少发生。已知某些患者会由于各种原因发生横纹肌溶解症，甚至导致肾脏损伤。当一种药物的副作用在文献中未被充分认识时，尤其是当这种副作用可能模仿不常见的原发性疾病的不良反应时，确定病因会加倍困难。迄今为止，只有有限的研究表明横纹肌溶解症与左乙拉西坦的使用有关。我们报告了科威特第一例左乙拉西坦诱发的横纹肌溶解症病例。

新药

1.余甘子作为治疗癫痫的潜在替代疗法：一项动物研究。

Emblica officinalis Gaertn as a Potential Alternative Therapy for the Treatment of Epilepsy: An Animal Study.

Dose Response. 2024 Sep 5;22(3):15593258241282018.

DOI: 10.1177/15593258241282018.

Rivadeneira-Domínguez E, Zamora-Bello I, Rodríguez-Landa JF, Ortega-García AA, Rosales-Sánchez Ó.

简介：癫痫是一种以反复发作作为特征的神经系统疾病。虽然抗癫痫药物 (AED) 可以减少癫痫发作的频率，但它们可能会导致肾脏和肝脏损害。一些临床前研究表明，余甘子 (AMLA) 具有与其单宁和多酚含量相关的抗惊厥作用。

目的：我们旨在评估长期口服 AMLA 的抗惊厥作用及其对大鼠生化和血液学参数的影响。

方法：将 28 只雄性 Wistar 大鼠 (250 至 300 克) 分为四个实验组 (n = 7)：空白 (纯净水)、AMLA (500 和 700 mg/kg) 和卡马西平 (CBZ) (300 mg/kg) 作为抗惊厥活性的药理学对照。治疗每 24 小时口服一次，共 28 天，而卡马西平每 48 小时给药一次，共 5 天，然后进行行为、生化和血液学测试。第 29 天，使用锂-匹罗卡品模型 (3 mEq/kg，腹腔注射和 30 mg/kg，皮下注射) 诱发癫痫持续状态 (SE)，然后评估行为和生化效果。

结果：AMLA 500 mg/kg 和 CBZ 300 mg/kg 组出现的 V 期癫痫发作次数少于空白组。所有治疗均未改变生化或血液学参数。

结论：AMLA 可被视为治疗癫痫的潜在替代疗法。

机制研究

1. PPAR β/δ 激动剂 GW0742 调节颞叶癫痫大鼠模型中小胶质细胞和星形胶质细胞的基因表达。

PPAR β/δ Agonist GW0742 Modulates Microglial and Astroglial Gene Expression in a Rat Model of Temporal Lobe Epilepsy.

Int J Mol Sci. 2024 Sep 17;25(18):10015.

DOI:10.3390/ijms251810015.

Zubareva OE, Kharisova AR, Roginskaya AI, Kovalenko AA, Zakharova MV, Schwarz AP, Sinyak DS, Zaitsev AV.

星形胶质细胞和小胶质细胞在癫痫发病机制中的作用目前正在积极研究中。有人提出，这些细胞的活性可能受到过氧化物酶体增殖物激活核受体（PPAR）激动剂的调节。本研究调查了 PPAR β/δ 激动剂 GW0742（Fitorine，5 毫克/公斤/天）治疗 7 天对锂-匹罗卡品颞叶癫痫（TLE）大鼠模型脑内中参与癫痫发生调节的星形胶质细胞和小胶质细胞蛋白的行为和基因表达的影响。TLE 导致大鼠的社交活动减少和运动活动增加，星形胶质细胞和小胶质细胞激活标记基因（Gfap、Aif1）、促炎和抗炎细胞因子基因（Tnfa、Il1b、Il1rn）表达增加，以及背侧海马和大脑皮层中的小胶质细胞（Nlrp3，Arg1）和星形胶质细胞（Lcn2，S100a10）其他基因的表达改变。GW0742 可减弱其中一部分损伤，但并未完全阻断。具体来说，该治疗影响了背侧海马中的 Gfap 基因表达和皮质中的 Aif1 基因表达。GW0742 注射减弱了 TLE 特异性的皮质 Nlrp3 和 Il1rn 基因表达增强。这些结果表明 GW0742 可能影响一些参与癫痫发生调节基因的表达。

2. 新诊断癫痫的成人队列中首次抗癫痫药物与急诊医疗保健使用的关联

Association of first antiseizure medication with acute health care utilization in a cohort of adults with newly diagnosed epilepsy.

Epilepsia. 2024 Sep 28.

doi: 10.1111/epi.18133.

Blank LJ, Agarwal P, Kwon CS, Boockvar K, Jetté N.

目的：癫痫主要采用抗癫痫发作药物（ASM）治疗。对于新诊断的癫痫患者首次 ASM 的建议并不一致，我们试图探讨不推荐的首次 ASM 是否与急诊医疗的使用相关。

方法：我们对 2015 年至 2019 年新诊断的成人癫痫患者（ ≥ 18 岁）（使用经过验证的癫痫/惊厥国际疾病分类、临床修改代码进行识别）进行回顾性队列研究，样本来自 Marketscan 商业和医疗保险数据库。感兴趣的暴露是暴露非指南推荐的 ASM，主要结果是急诊医疗使用（第一次 ASM 索赔后急诊科就诊或住院）。描

述性统计表征协变量，并建立多变量负二元回归模型，校正年龄、性别、Elixhauser 合并症指数、合并神经系统疾病（如卒中）和 ASM 多药治疗。

结果：约 14 681 名新发癫痫患者在 1 年内接受了 ASM 治疗。最常用的三种药物是左乙拉西坦（54%， $n = 7912$ ）、加巴喷丁（10%， $n = 1462$ ）和托吡酯（7%， $n = 1022$ ）。约 4% ($n = 648$) 的患者服用了应避免的 ASM，约 74% 的新发癫痫患者在随访期间接受了急诊就诊。随访期间，“推荐”ASM 的平均急诊就诊次数为 3.34 次，“应避免”的 ASM 为 4.42 次。与应避免的 ASM 相比，处方推荐/中性的 ASM 可降低出现以下情况的可能性：急诊医疗利用率（发病率比 [IRR] = 0.85，95% 置信区间 [CI] = 0.77-0.94）。推荐/中性 ASM 的类别与癫痫发作或癫痫特异性急诊医疗利用率无统计学显著相关性（IRR = 0.93，95% CI = 0.79-1.09）。

意义：新发癫痫的成人患者经常接受急性医疗。仍有部分癫痫患者服用了指南建议避免使用的 ASM，并且这些 ASM 与急诊就诊或住院的可能性增加有关。这些发现强调了优化癫痫首选 ASM 选择的重要性。

3.APOE ϵ 4 等位基因与 GSK3B 和 MAPT 遗传变异之间的协同效应：难治性癫痫和阿尔茨海默病的差异特征

Synergistic Effect between the APOE ϵ 4 Allele with Genetic Variants of GSK3B and MAPT: Differential Profile between Refractory Epilepsy and Alzheimer Disease.

Int J Mol Sci. 2024 Sep 23;25(18):10228.

DOI: 10.3390/ijms251810228.

Toral-Rios D, Pichardo-Rojas P, Ruiz-Sánchez E, Rosas-Carrasco Ó, Carvajal-García R, Gálvez-Coutiño DC, Martínez-Rodríguez NL, Rubio-Chávez AD, Alcántara-Flores M, López-Ramírez A, Martínez-Rosas AR, Ruiz-Chow ÁA, Alonso-Vanegas M, Campos-Peña V.

颞叶癫痫（TLE）是一种慢性神经系统疾病，其特征是源自颞叶的反复局灶性癫痫发作。尽管目前有多种抗癫痫药物可用于治疗 TLE，但约 30% 的病例仍会出现癫痫发作。TLE 的病因复杂且涉及多种因素。越来越多的证据表明，阿尔茨海默病 (AD) 和耐药性 TLE 具有共同的病理特征，可能诱发过度兴奋，尤其是 tau 蛋白的异常过度磷酸化。位于微管相关蛋白 tau (MAPT) 和糖原合酶激酶 3 β (GSK3B) 基因中的遗传多态性变异与患 AD 的风险相关。APOE ϵ 4 等位基因是 AD 的主要遗传风险因素。同样， ϵ 4 的基因剂量依赖性效应似乎也会影响 TLE。本研究旨在调查位于 MAPT 和 GSK3B 基因中的 APOE ϵ 4 等位基因及遗传变异是否与墨西哥人群中患 AD 和耐药 TLE 的风险相关。在 AD 和 TLE 患者中观察到与 APOE ϵ 4 等位基因显著相关。在该等位基因与 MAPT 和 GSK3B 基因变体之间还发现了其他遗传相互作用。

4.神经元回路的恶性胶质瘤重塑：治疗机会和抗癫痫药物的再利用。

Malignant glioma remodeling of neuronal circuits: therapeutic opportunities and repurposing of antiepileptic drugs.

Trends Cancer. 2024 Sep 25:S2405-8033(24)00192-4.

DOI: 10.1016/j.trecan.2024.09.003.

Gonzales CN, Negussie MB, Krishna S, Ambati VS, Hervey-Jumper SL.

肿瘤相关癫痫是诊断为弥漫性神经胶质瘤的患者最常见的症状。最近的证据表明突触活动需要驱动神经胶质瘤的增殖和侵袭。关于使用抗癫痫药物 (AED) 与化疗联合进行抗肿瘤治疗的 1、2 和 3 类证据有限。此外, 还没有哪个核心机制最有针对性。AED 治疗的最佳时机仍不清楚。针对异常神经元活动是神经胶质瘤治疗的一个有前途的途径。临床生物标志物可能有助于识别最有可能从 AED 中受益的患者。需要高质量的证据来指导治疗决策。

其他

1. 腺苷 A3 受体激活药物对癫痫组织的选择性调节

Selective modulation of epileptic tissue by an adenosine A3 receptor-activating drug

Br J Pharmacol. 2024 Sep 19.

DOI: 10.1111/bph.17319.

Ghosh A, Ribeiro-Rodrigues L, Ruffolo G, Alfano V, Domingos C, Rei N, Tosh DK, Rombo DM, Morais TP, Valente CA, Xapelli S, Bordadágua B, Rainha-Campos A, Bentes C, Aronica E, Diógenes MJ, Vaz SH, Ribeiro JA, Palma E, Jacobson KA, Sebastião AM.

背景和目的：腺苷是一种内源性抗惊厥药，作用于 A1 受体(A1R)。腺苷受体激动剂作为抗癫痫发作药物的发展一直受到其心脏副作用的阻碍。一种中度选择性激动剂 MRS5474 已被报道能抑制癫痫发作，但没有明显的心脏作用。以该药可通过 A1R 以外的其他机制和/或通过疾病特异性机制起作用为假设，我们评估了 MRS5474 对海马的影响。

实验方法：记录啮齿类动物或人类海马组织的兴奋性突触电流、场电位、自发活动、[3H]GABA 摄取和 GABA 能电流。Western blot 检测人体组织中腺苷 A3 受体(A3R)密度的变化。

关键结果：MRS5474 (50-500 nM)对啮齿类动物海马切片兴奋性突触信号无影响，除非在体内或体外提前诱导出高兴奋性。MRS5474 抑制 GABA 转运体 1 型(GAT-1)介导的 γ -氨基丁酸(GABA)摄取，这一作用不被 A1R 拮抗剂阻断，但被 A3R 拮抗剂阻断，并被 A3R 激动剂模拟。A3R 在局灶性切除癫痫患者的人类海马组织样本中过表达。MRS5474 诱导 GABA 激活电流浓度依赖性增强的卵母细胞微移植，这些卵母细胞由致病性海马组织制备而不是由非致病性海马组织制备，该作用被 A3R 拮抗剂阻断。

结论和意义：我们发现了一种激活 A3R 并对致病海马组织有选择性作用的药物。这强调了 A3R 作为抗癫痫发作药物开发的一个有希望的靶点。

2.基于 VAMS 的 LC-MS/MS 方法用于癫痫患者脑内苯巴那酯的精确定量

A VAMS-based LC-MS/MS method for precise cenobamate quantification in epilepsy (patients)

Epilepsia Open. 2024 Sep 19.

DOI: 10.1002/epi4.12927.

Pigliasco F, Cafaro A, Barco S, Biondi M, Stella M, Mattioli F, Riva A, de Grazia U, Molteni L, Micalizzi E, Villani F, Striano P, Bandettini R, Cangemi G.

目的：苯巴那酯 (CNB)是欧洲药品管理局(EMA)最近批准的一种抗癫痫药物，可作为对至少两种其他治疗无反应的成人患者局灶性癫痫发作的添加治疗。在多药治疗时，CNB 可能与癫痫患者联合用药中的其他药物相互作用，因此需要调整剂量以及有效的治疗药物监测(TDM)。

方法：在本研究中，我们介绍了一种新的 LC-MS/MS 方法，用于体积吸收微采样法(VAMS)精确定量 CNB，并根据 ICH 指南 M10 进行了验证。VAMS 样品以 200 μ L 甲醇高效提取，采用超高效液相色谱 HSS PFP 柱进行色谱分离。通过对成人 CNB 治疗患者实际样本的应用，证实了该方法的有效性。

结果：本方法在 0.05 ~ 30 mg/L 范围内呈良好的线性关系，样品浓度为 30 μ L 时，批内、批间精度为 1% ~ 8%，校度为 1% ~ 10%。此外，CNB 在 VAMS 中的稳定性在 25°C 和 -20°C 下可达 15 天。重要的是，VAMS 样品中的 CNB 浓度与从静脉血中获得的血浆中 CNB 浓度之间无显著差异。

意义：这种基于 VAMS 的 LC-MS/MS 方法为 CNB 治疗患者的 TDM 提供了一种可靠的替代方法。未来的研究应进一步探讨 CNB 在毛细血管中的浓度并评估其与血浆水平的相关性，以进一步提高其临床应用价值。

简而言之：苯巴那酯是一种抗癫痫药物，用于治疗成人患者(≥ 18 岁)的局灶性癫痫发作。TDM 可以防止药物相互作用，减少药物毒性。这项工作的目的是评估毛细血管体积吸收微采样(VAMS)能否作为应用新型抗癫痫药物治疗患者 TDM 的替代策略。我们的方法适用于 TDM，本研究表明 VAMS 可以监测苯巴那酯酸浓度，可以为难治性癫痫的个性化治疗提供有价值的支持。

3.氟芬那酸通过减少谷氨酸反应的时间总和来消除内嗅皮层切片中的癫痫样活动

Flufenamic acid abolishes epileptiform activity in the entorhinal cortex slices by reducing the temporal summation of glutamatergic responses.

Biochem Biophys Res Commun. 2024 Sep 5;733:150666.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.150666.

Sinyak DS, Amakhin DV, Soboleva EB, Gryaznova MO, Zaitsev AV.

氟芬那酸 (FFA) 是一种影响多靶点的抗炎药，是离子通道研究中广泛使用的研究工具。这种药理化合物对瞬时受体电位 (TRP) 通道超家族具有低水平选择性，可阻断钙激活非选择性阳离子电流 (ICAN) 以及由其诱导的后去极化 (ADP)。许多研究表明，FFA 在体外具有抗癫痫作用，尽管这种作用的确切机制尚未确定。本研究使用全细胞膜片钳记录，并证明 FFA (25 μ M) 可以消除用含 4-氨基吡啶溶液灌注的内嗅皮质切片中癫痫样事件 (SLE) 的产生，具体取决于应用时间。FFA 降低了 SLE 发作时的突触电位时间总和。然而，随着癫痫样活动的进展，SLE 发作期变得更加突然，FFA 的阻断作用逐渐减弱。FFA 有效消除 TRP 通道介导的缓慢 ADPs，对 GABA_A 受体介导的电流产生弱阻断和减慢动力学，并且不影响由细胞外刺激引起的 NMDA 受体介导的诱发电流。虽然 FFA 不直接抑制 NMDA 受体介导的诱发电流，但它降低了 NMDA 受体介导电位的总和，其方式与其对 SLE 起始期的影响相当。这表明 ICAN 阻断可能是造成这种影响的原因。此外，我们的

结果表明, M 型 TRP 通道选择性阻断剂 (TRPM4)9-菲诺酚可有效消除癫痫样活动, 其方式与 FFA 类似。相反, 典型 TRP 通道 (TRPC) 阻断剂 ML-204 对这一现象没有明显影响。总之, 该研究表明 FFA 通过阻断 TRPM4 通道消除内嗅皮质中的癫痫样活动, 从而降低谷氨酸能电位时间总和的有效性。

4.kruppel 样因子 4 对 PTZ 致小鼠急性癫痫发作的影响

Effect of Kruppel-like factor 4 on PTZ-induced acute seizure mice

J Cell Mol Med. 2024 Sep;28(17):e18578.

DOI: 10.1111/jcmm.18578.

Li B, Piao J, Piao X, Geng Z, Cheng Z, Zou X, Jiang H.

Kruppel 样因子 4 (Klf4) 是一种转录因子, 参与神经元再生和谷氨酸能系统的发育。然而, 目前尚不清楚 Klf4 是否参与急性癫痫发作。为了研究 Klf4 在戊四氮 (PTZ) 诱发的癫痫发作中的潜在作用, 本研究进行了蛋白质印迹、免疫荧光、行为测试和电生理学研究。我们发现 PTZ 诱发的小鼠癫痫发作后, 海马 (HP) 和前额皮质 (PFC) 中的 Klf4 蛋白和 mRNA 表达均增加。在小鼠中 HP 特异性敲除 (KO) Klf4 可降低 Klf4 和下游 Klf4 靶肿瘤蛋白 53 (TP53/P53) 的蛋白质表达。这些分子变化伴随着癫痫发作潜伏期增加、强迫游泳试验和悬尾试验中的不动时间减少。Klf4-KO 后, 海马突触蛋白水平降低, 包括谷氨酸受体 1 (GRIA1/GLUA1) 和突触后密度蛋白 95 (DLG4/PSD95), 而补体成分 1q 亚成分 A (C1qa)、补体成分 1q 亚成分 B (C1qb)、补体成分 1q 亚成分 C (C1qc)、补体成分 3 (C3)、补体成分 4A (C4a) 和补体成分 4B (C4b) 的补体蛋白 mRNA 水平升高。此外, 海马条件性 Klf4 KO 降低了 PTZ 诱导的 c-Fos 表达。电生理学显示 Klf4 过表达降低了 PTZ 诱导的动作电位频率。总之, 这些发现表明 Klf4 在调节 PTZ 诱导的癫痫发作中起重要作用, 因此构成了开发抗癫痫药物应探索的新分子靶点。

5.OxcarNet:具有时间和通道关注的自卷积网络预测新诊断癫痫患者奥卡西平单药治疗的反应

OxcarNet: sinc convolutional network with temporal and channel attention for prediction of oxcarbazepine monotherapy responses in patients with newly diagnosed epilepsy

J Neural Eng. 2024 Sep 19;21(5).

DOI: 10.1088/1741-2552/ad788c.

Zhang R, Rong R, Xu Y, Wang H, Wang X.

目标: 抗癫痫发作药物(AEDs)单药治疗是癫痫初始治疗的首选策略。然而, 对最初处方的 AED 的应答不足是长期预后不良的重要指标, 要强调准确预测癫痫患者最初 AED 治疗方案治疗预后的重要性。

方法: 我们介绍了 OxcarNet, 这是一个点对点神经网络框架, 用于预测接受奥卡西平单药治疗的患者的治疗预后。该预测模型在其初始层采用 Sinc 模块自适应识别鉴别频段。然后, 通过空间模块对得到的特征图进

行处理，该模块表征了脑电图(EEG)信号的头皮分布模式。随后，这些特征被输入到一个注意力增强的时间模块中，以捕捉时间动态和差异。采用一个具有注意机制的通道模块来揭示时间模块输出中的通道间依赖关系，最终实现响应预测。使用南京鼓楼医院回顾性收集的新诊断癫痫患者脑电图数据的专有数据集对 Oxcarnet 进行严格评估。该数据集包括在临床住院环境中接受长期脑电图监测的患者。

主要结果：Oxcarnet 在预测接受奥卡西平单药治疗的患者的治疗结果方面表现出卓越的准确性。在 10 倍交叉验证中，该模型的准确率达到 97.27%，在涉及不可见患者数据的验证中，该模型保持了 89.17% 的准确率，优于 6 种传统机器学习方法和 3 种通用神经解码网络。这些发现强调了该模型在准确预测新诊断癫痫患者的治疗反应方面的有效性。对 Sinc 滤波器提取的特征分析显示，预测频率主要集中在伽马波段的高频范围内。

意义：我们的研究结果为定制早期 AED 选择提供了实质性的支持和新的见解，提高了 AED 反应的预测准确性。

6. 对抗外排转运体介导的耐药性癫痫的革命性方法:先进的药物输送系统

A Revolutionary Approach for Combating Efflux Transporter-mediated Resistant Epilepsy: Advanced Drug Delivery Systems

Curr Pharm Des. 2024 Sep 13.

DOI: 10.2174/0113816128332345240823111524.

Tonk M, Singh I, Sharma RJ, Chauhan SB.

癫痫是一种持续性神经系统疾病，影响全球 6000 万人，80% 的患者复发性自发发作。抗癫痫药物(AEDs)是约 65% 癫痫患者的主要治疗方案，其余 35% 的患者对药物产生耐药性，从而导致耐药癫痫(DRE)。DRE 仍然是临床癫痫学的一个重要挑战。有几种理论试图解释癫痫药物耐药的神经学原因。目前研究最多的理论是转运体假说。因此，我们认为血脑屏障(BBB)多药外排转运体[如 p-糖蛋白(P-gp)]的上调是导致癫痫药物耐药的主要原因，P-gp 将 AEDs 从靶位置挤出。治疗这种 DRE 最有效的策略是外周和中枢抑制 P-gp，并维持脑实质中药物的有效浓度。目前，没有抑制 P-gp 的药物产品被用于临床实践。本文综述了基因治疗、颅内注射、Pgp 抑制剂、纳米载体和精准医学等几种具有创新前景的治疗方法。本研究的主要目的是综述 P-gp 转运体、其底物以及最新的治疗 DRE 的新方法。

7. 通过微创神经植入物向脑内输送抗癫痫发作药物。

Intracerebral delivery of antiseizure medications by microinvasive neural implants

Brain. 2024 Sep 6;awae282.

DOI: 10.1093/brain/awae282.

Jackson HD, Cotler MJ, Saunders GW, Cornelissen CA, West PJ, Metcalf CS, Wilcox KS, Cima MJ.

局灶性癫痫是一种难以治疗的疾病，因为三分之二的患者对口服抗癫痫发作药物 (ASM) 没有反应，或者有严重的非目标效应导致停药。目前的非药物治疗方法（切除或消融）由于伴发的共患病、侵入性以及癫痫灶的非可及性而未得到充分应用。侵入性较小的非消融方式可能是一种替代方案。以这种方式瞄准癫痫灶可以避免无关的关键脑部结构，从而保留功能并减轻癫痫负担。我们在此报告使用可植入的微型神经药物输送系统 [微创神经植入灌注平台 (MINI)] 将抗癫痫发作药物 (ASM) 直接施用到颞叶癫痫小鼠模型的癫痫灶上。我们研究了局部给药苯巴比妥 (PB) 和丙戊酸 (VPA) 对局灶性癫痫发作的影响以及副作用，并将其与全身给药进行了比较。我们表明，使用我们的慢性植入物局部给药 PB 和 VPA 可显著减少所有剂量的局灶性癫痫发作。此外，我们还表明，局部给药不会对运动功能产生不良影响，而全身给药会导致严重的运动障碍。这项研究的结果证明了 ASM 微量给药到癫痫病灶作为耐药性癫痫患者治疗选择的潜力。该技术还可以应用于各种疾病状态，从而更深入地了解局部给药在神经系统疾病治疗中的作用。

8.GAT-1 抑制剂 E2730 治疗癫痫大鼠 GABA 能功能的体内生物标志物

In vivo biomarkers of GABAergic function in epileptic rats treated with the GAT-1 inhibitor E2730.

Epilepsia. 2024 Sep 20.

DOI: 10.1111/epi.18119.

Ali I, Jupp B, Hudson MR, Major B, Silva J, Yamakawa GR, Casillas-Espinosa PM, Braine E, Thergarajan P, Haskali MB, Vivash L, Brkljaca R, Shultz SR, Kwan P, Fukushima K, Sachdev P, Cheng JY, Mychasiuk R, Jones NC, Wright DK, O'Brien TJ.

目的：E2730 是一种非竞争性 γ -氨基丁酸(GABA)转运蛋白-1(GAT-1) 抑制剂，在慢性颞叶癫痫啮齿动物模型[海人酸癫痫持续状态 (KASE) 大鼠模型]中具有强效的抗癫痫作用。在本研究中，我们研究了 E2730 对大脑 GABA 能功能影响的神经影像学 and 生理替代生物标志物。

方法：我们进行了一项随机交叉研究，在 KASE 后癫痫大鼠中结合使用 E2730 (100 mg/kg/天皮下输注) 或载体进行为期 1 周的治疗。KASE 大鼠接受连续 9.4T 磁共振波谱 (MRS) 测量 GABA 和其他脑代谢物，[18F] 氟马西尼正电子发射断层扫描 (PET) 量化 GABAA 受体亲和力，定量脑电图(qEEG)和经颅磁刺激(TMS) 介导的运动活动，以及连续视频脑电图记录以测量每次治疗期间的自发性癫痫发作。同时研究了使用 E2730 或载体治疗年龄匹配的健康对照动物。

结果：E2730 治疗显著减少了自发性癫痫发作，11 只动物中有 8 只不再癫痫发作。MRS 显示接受 E2730 治疗动物的牛磺酸水平显著降低。[18F]氟马西尼 PET 成像显示在 E2730 治疗期间 GABA 受体亲和力或密度没有变化。在 E2730 治疗期间，KASE 和对照组大鼠的听觉皮层和海马中脑电图中伽马频率振荡的功率显著降低。E2730 治疗增强了 KASE 和健康对照大鼠听觉皮层中听觉诱发的伽马频率功率，但仅在 KASE 大鼠的海马中增强。E2730 不影响 TMS 触发的运动诱发电位。

意义：本研究确定了癫痫和健康对照动物在接受 E2730 治疗期间，多模态成像和 GABA 能活性功能性生物标记物方面的临床相关变化。这些生物标记物可用于 E2730 和其他 GABA 能药物的临床试验，以提供替代终点，从而降低此类试验的成本。

9.白藜芦醇与丙戊酸钠在青霉素诱发癫痫模型中的相互作用：电生理学和分子研究

The Interactions of Resveratrol and Sodium Valproate on Penicillin-Induced Epilepsy Model: Electrophysiological and Molecular Study.

Mol Neurobiol. 2024 Sep 24.

DOI: 10.1007/s12035-024-04502-z.

Kasap Acungil Z, Tayhan SE, Tosun NG, Nacar T.

癫痫是最常见的慢性神经系统疾病，以自发性复发性癫痫为特征。在通过不同方法创建的实验性癫痫模型中，白藜芦醇已被证明能减少癫痫样活动并表现出神经保护作用。采用青霉素诱发的癫痫模型来研究白藜芦醇及其与丙戊酸钠的组合对癫痫样活动的影响。研究设计为动物体内实验研究。40 只 Wistar 白化大鼠分为 5 组，每组 8 只。组别分为盐水组、青霉素组（仅青霉素）、白藜芦醇组、丙戊酸钠组和白藜芦醇+丙戊酸钠组。对所有组进行 180 分钟的 ECoG 记录并进行统计评估。检测海马 GABA α 1、mGluR1/mGluR5、NMDAR1 受体表达和血清 S100B 水平。丙戊酸钠组至第 60 分钟和白藜芦醇组至第 150 分钟，放电频率均显著降低。白藜芦醇+丙戊酸钠组在记录的第 20 分钟及以后的测量值放电频率均显著降低。与青霉素组相比，各组 GABA α 1 受体表达均增加。与青霉素组相比，各组 mGluR1/mGluR5、NMDAR1 受体表达均减少。与青霉素组相比，各组血清 S100B 水平均增加。在青霉素诱发的癫痫模型中，单用白藜芦醇与对照组癫痫样活动无统计学差异。白藜芦醇与丙戊酸钠联合用药可明显减少癫痫样活动，丙戊酸钠+白藜芦醇组在受体上 GABA α 1 受体表达水平最高。

10. 双氯芬酸对鱼藤酮角膜点燃耐药性癫痫模型的改善作用：COX 和 KMO 双重抑制的优势

Ameliorative effect of diclofenac in rotenone corneal kindling model of drug-resistant epilepsy: Edge of dual COX and KMO inhibition.

Brain Res. 2024 Sep 18;1846:149246.

DOI: 10.1016/j.brainres.2024.149246.

Samriti, Kaur A, Kaur A, Goel RK.

癫痫影响着全世界数百万人，约三分之一的癫痫患者对现有的抗癫痫药物表现出耐药性，称为耐药性癫痫 (DRE)。线粒体功能障碍被认为是耐药性癫痫的一个标志，它通过激活小胶质细胞犬尿氨酸 3-单加氧酶 (KMO) 和环氧合酶 (COX) 酶，导致神经炎症和氧化应激。双氯芬酸是一种等效非选择性环氧合酶抑制剂，对 KMO 酶具有抑制作用，并且在癫痫动物模型中还表现出抗炎和抗氧化特性。这些特性使其成为改善 DRE 的合适候选药物。然而，迄今为止，其在耐药性癫痫中的潜力仍未被开发。本研究探索了双氯芬酸 (5

mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg) 在鱼藤酮角膜点燃线粒体 DRE 模型中的剂量依赖性效应。研究结果表明, 与未治疗的小鼠相比, 鱼藤酮角膜点燃癫痫小鼠会诱导抗癫痫药物耐药性并诱导犬尿氨酸 3-单加氧酶活性。在治疗后耐药性验证中, 用双氯芬酸治疗鱼藤酮角膜点燃癫痫小鼠可显著降低抗癫痫药物耐药性, 治疗组癫痫发作评分低于对照组。双氯芬酸治疗组中的犬尿氨酸 3-单加氧酶抑制活性 (神经毒性喹啉酸水平降低) 和抗氧化作用 (氧化应激显著降低) 是其改善作用的主要因素。该研究结果表明, 双氯芬酸可作为改善耐药性癫痫的辅助疗法。

11.负载乙琥胺的铋铁氧体纳米粒子作为治疗癫痫疾病的潜在药物递送系统

Ethosuximide-loaded bismuth ferrite nanoparticles as a potential drug delivery system for the treatment of epilepsy disease.

PLoS One. 2024 Sep 23;19(9):e0305335.

DOI: 10.1371/journal.pone.0305335.

Guldorum Y, Ayran M, Bulut B, Ilgar S, Ulag S, Kanli Z, Aydin B, Gulhan R, Bedir T, Gunduz O, Narayan RJ.

将包括乙琥胺 (Etho) 在内的抗癫痫药物 (AED) 封装到纳米颗粒中有望治疗癫痫。纳米医学可能是解决这一问题最重要的贡献者。与传统的药物递送方法相比, 它具有多种优势, 目前是癌症研究的一个主要重点领域。人们正在探索将 Etho 掺入各种受控药物递送系统中的铋铁氧体 (BFO) 纳米颗粒中, 以提高药物疗效。这种方法主要是为了帮助将药物靶向输送到大脑最深的区域, 同时限制胎盘渗透性、减少胎儿暴露并减轻相关的不良反应。在这项研究中, 我们探索了 Etho, 一种常用于治疗失神发作的抗癫痫药物, 作为不同浓度 (10 和 15 毫克) 的 BFO 纳米颗粒中的活性成分。含药 BFO 纳米颗粒的表征涉及扫描电子显微镜 (SEM) 和元素分析。通过差示扫描量热法 (DSC) 分析评估含药 BFO 纳米粒子的热性能。使用 MTT 测定对所有纳米粒子进行细胞毒性评估, 并在多个时间间隔内用每种粒子处理人类神经母细胞瘤细胞系培养物 (SH-SY5Y)。当暴露于 BFO 纳米粒子中的 15 毫克 Etho 时, 7 天后细胞活力仍保持在 135%。此外, Etho 的体外药物释放动力学表明, 在药物浓度为 15 毫克的情况下, 持续释放可持续长达 5 小时。

12.疑似或确诊急性症状性癫痫发作后的抗癫痫发作药物的使用及预后

Antiseizure Medication Use and Outcomes After Suspected or Confirmed Acute Symptomatic Seizures

JAMA Neurol. 2024 Sep 23:e243189.

DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.3189.

Zafar SF, Sivaraju A, Rubinos C, Ayub N, Awodutire PO, McKee Z, Chandan P, Byrnes M, Bhansali SA, Rice H, Smith-Ayala A, Haider MA, Tveter E, Erlich-Malona N, Ibanhes F, DeMarco A, Lewis S, Dhakar MB, Punia V.

重要性: 抗癫痫发作药物 (ASM) 通常用于治疗急性症状性癫痫发作和癫痫样异常 (EAs, 如周期性或节律性放电模式)。与 ASM 使用相关因素及其预后相关性数据还很有限。

目的：明确与疑似或确诊为急性症状性癫痫发作并接受连续脑电图检查的患者使用 ASM 相关的因素，并探索 ASM 与预后的相关性。设计、分组及受试者：这项多中心队列研究于 2021 年 7 月 1 日至 9 月 30 日在美国急性症状性癫痫发作调查和预后网络的 5 个中心进行。在筛查了 1717 名患者后，该研究纳入了 1172 名既往无癫痫的住院成年患者，他们在被目击或疑似急性症状性癫痫发作后接受了连续脑电图检查。数据分析时间为 2023 年 11 月 14 日至 2024 年 2 月 2 日。

暴露：ASM 治疗（住院 ASM 持续治疗 ≥ 48 小时）。

主要预后和分组：确定与 (1) ASM 治疗、(2) 出院 ASM 处方和 (3) 出院和 3 个月格拉斯哥结果量表评分为 4 或 5 相关的因素。

结果：共纳入 1172 名患者（中位 [IQR] 年龄为 64 [52-75] 岁；528 [45%] 名女性）。其中，285 名 (24%) 有临床急性症状性癫痫发作，107 名 (9%) 有脑电图癫痫发作，364 名 (31%) 有 EA；532 名 (45%) 接受了 ASM 治疗。在出院时存活的 922 名患者中，288 名 (31%) 被处方了 ASM。对于临床急性症状性癫痫发作患者，住院 ASM 治疗和出院处方的频率分别为 82%（285 人中的 233 人）和 69%（246 人中的 169 人），对于脑电图癫痫发作患者，分别为 96%（107 人中的 103 人）和 95%（64 人中的 61 人），对于 EA 患者，分别为 64%（364 人中的 233 人）和 48%（267 人中的 128 人）。在多因素分析中，急性和进行性脑损伤与住院 ASM 治疗的可能性增加（比值比 [OR] 分别为 3.86 [95% CI, 2.06-7.32] 和 8.37 [95% CI, 3.48-20.80]）和出院处方（比值比分别为 2.26 [95% CI, 1.04-4.98] 和 10.10 [95% CI, 3.94-27.00]）独立相关。入住神经内科或神经外科（OR, 2.56 [95% CI, 1.08-6.18]）或神经重症监护病房（OR, 7.98 [95% CI, 3.49-19.00]）与治疗可能性增加相关。急性症状性癫痫发作和 EA 与 ASM 治疗可能性增加（OR 分别为 14.30 [95% CI, 8.52-24.90] 和 2.30 [95% CI, 1.47-3.61]）和出院处方增加（OR 分别为 12.60 [95% CI, 7.37-22.00] 和 1.72 [95% CI, 1.00-2.97]）显著相关。ASM 治疗与出院时的结果（OR, 0.96 [95% CI, 0.61-1.52]）或首次出现症状后 3 个月的结果（OR, 1.26 [95% CI, 0.78-2.04]）无关。在出院后 3 个月仍存活且数据完整的 623 名患者中，30 名 (5%) 患者出院后出现癫痫发作，187 名 (30%) 患者正在接受 ASM，202 名 (32%) 患者因各种原因再次入院。

结论和相关性：本研究表明，病因和脑电图检查结果与急性症状性癫痫发作和 EA 的 ASM 治疗有关；ASM 治疗与功能预后无关。需要进行比较有效性研究以确定哪些患者可能受益于 ASM 并确定最佳治疗持续时间。

13.类黄酮作为癫痫治疗剂：揭示新疗法的抗炎和抗氧化途径。

Flavonoids as therapeutic agents for epilepsy: unveiling anti-inflammatory and antioxidant pathways for novel treatments.

Front Pharmacol. 2024 Sep 12;15:1457284.

DOI: 10.3389/fphar.2024.1457284.

Zhang Y, Hu X, Zou LQ.

癫痫是一种影响全球数百万人的慢性神经系统疾病，经常因神经炎症和氧化应激而加剧。现有的抗癫痫药物主要是控制症状，而疾病的进展基本上未能得到解决。类黄酮是一种普遍存在的植物代谢物，具有有效的抗炎和抗氧化特性，在癫痫治疗中显示出前景。与传统疗法不同，它们同时针对多种病理生理过程，为这种复杂的神经系统疾病提供了综合方法。本综述探讨了类黄酮通过各种分子途径减轻神经炎症和减少氧化应激的双重作用。通过抑制关键炎症介质和通路（如 NF- κ B、MAPK、JNK 和 JAK），黄酮类化合物可提供神经元保护。通过调节酶活性（包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶）来增强人体的天然抗氧化防御能力。此外，类黄酮影响重要的抗氧化反应途径，如 PI3K/AKT、Nrf2、JNK 和 PKA。尽管具有治疗前景，但类黄酮的低生物利用度提出了相当大的挑战。然而，包括纳米技术和化学修饰在内的尖端策略正在进行中，以提高其生物利用度和治疗效果。这些进展支持了类黄酮作为癫痫治疗策略宝贵补充的潜力。

14.腺苷 A1 受体在外源性酮补充剂诱发的抗癫痫效能中的可能作用。

Putative Role of Adenosine A1 Receptors in Exogenous Ketone Supplements-Evoked Anti-Epileptic Effect.

Int J Mol Sci. 2024 Sep 12;25(18):9869.

DOI: 10.3390/ijms25189869.

Kovács Z, Rauch E, D'Agostino DP, Ari C.

约 30% 的癫痫患者对药物有抵抗。迫切需要阐明不同类型癫痫的确切病理生理学以及抗癫痫药物和代谢疗法的作用机制，以便更有效、更安全地治疗患者。例如，已经证明，外源性酮补充剂 (EKS) 产生的治疗性酮症作为一种代谢疗法，可以降低动物模型和人类的癫痫活动，但其确切作用机制尚不清楚。然而，已经证明，治疗性酮症等可以提高腺苷水平，这可能会增强大脑中 A1 腺苷受体 (A1Rs) 的活性。之前还证明，腺苷在不同癫痫模型中通过 A1Rs 发挥抗癫痫作用。因此，有可能 (i) 通过施用 EKS 产生的治疗性酮症，可能通过提高腺苷水平和 A1R 活性等机制发挥其抗癫痫作用，并且 (ii) A1R 活性增强可能是 EKS 施用产生的酮症引起的必要抗癫痫机制。此外，EKS 可以引发和维持酮症，而不会产生严重的副作用。这些结果还表明，EKS 产生的酮症的治疗应用可能是治疗不同类型癫痫的有希望的机会。在这篇文献综述中，我们特别关注 A1R 在 EKS 诱导酮症的抗癫痫效能中的可能作用。

药物监测

1. 用氘化内标同时测定 13 种抗癫痫药物的 UPLC-MS/MS 方法的建立

Development of a UPLC-MS/MS Method to Simultaneously Measure 13 Antiepileptic Drugs with Deuterated Internal Standards.

Clin Lab. 2024 Sep 1;70(9).

DOI: 10.7754/Clin.Lab.2024.240206.

Cha JH, Choi H, Yim J, Kim KJ, Nam M, Nam MH, Lee CK, Kim DW, Cho Y, Yun SG.

背景：本研究的目的是开发和验证一种 UPLC-MS/MS 方法，用于同时测量全血样本中的 13 种 AEDs，包括卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯、扑米酮、唑尼沙胺、加巴喷丁、拉考沙胺、吡仑帕奈、普瑞巴林、卢非酰胺和氨己烯酸。

方法：开发了一种可同时测定全血中 13 种 AEDs 的 UPLC-MS/MS 方法，并对准确度、精密度、定量限 (LOQ)、基质效应和稳定性进行了验证。采用 UPLC-MS/MS 对两家不同医院的方法进行比较。

结果：所有 AEDs 在 AMR（分析测量范围）内均呈线性关系，R² 值范围为 0.994 至 1.000。低和高质量控制 (QC) 水平的不精确性和不准确度在可接受范围内，变异系数 (CV) <15%。卡马西平的 LOQ 为 0.62 µg/mL，奥卡西平的 LOQ 为 1.61 µg/mL，拉莫三嗪的 LOQ 为 1.30 µg/mL，左乙拉西坦的 LOQ 为 13.20 µg/mL，托吡酯的 LOQ 为 1.26 µg/mL，扑米酮的 LOQ 为 1.01 µg/mL，唑尼沙胺的 LOQ 为 1.59 µg/mL，拉考沙胺的 LOQ 为 1.09 µg/mL，加巴喷丁的 LOQ 为 1.61 µg/mL，普瑞巴林的 LOQ 为 0.50 µg/mL，吡仑帕奈的 LOQ 为 0.07 ng/mL，卢非酰胺的 LOQ 为 3.00 µg/mL，氨己烯酸的 LOQ 为 2.06 µg/mL。所有 AEDs 均具有可接受的检测参数，包括转移、稳定性和基质效应。此外，与两家不同的医院相比，该检测结果令人满意，偏差不到 15%。

结论：我们成功开发并验证了一种快速、稳定的 UPLC-MS/MS 方法，可同时对十三种抗癫痫药物进行常规治疗药物监测。



