



癫痫药物时讯

ANTIEPILEPTIC DRUGS NEWS

2025年4月(第三十九期)

本期责任编辑：蒋国会教授

时讯总编辑：景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会
卫材(中国)药业有限公司协助排版

目录.....2-7

药物研究.....8

大麻二酚.....8

- 1.英国早期获取计划中用于 LENNOX-GASTAUT 综合征和 DRAVET 综合征患者的 CBD 应用：一项回顾性病历审查研究.....8
- 2.使用大麻二酚联合氯巴占治疗与 LENNOX-GASTAUT 综合征和 DRAVET 综合征相关的癫痫：德国多中心回顾性病历审查的结果.....9
- 3.离子通道和 G 蛋白偶联受体：大麻二酚对兴奋性和突触兴奋性-抑制性比率失调的作用.....10
- 4.抗癫痫药物、神经调节、生酮饮食和手术对 LENNOX-GASTAUT 综合征的认知和行为影响：全面综述.....10
- 5.以大麻提取的"全谱系"口服大麻素制剂（含 1:1 CBD/CBDA 与 Δ^9 -THC/ Δ^9 -THCA 配比）的药代动力学与药效学研究：一项双盲、安慰剂对照、受试者内人体实验室试验.....11
- 6.优化大麻二酚的递送：通过磷脂复合提高水溶性和渗透性.....12
- 7.大麻二酚可保护小鼠癫痫模型中神经毒性反应性星形胶质细胞诱导的神经元死亡.....13
- 8.扩展高度纯化大麻二酚在单基因癫痫治疗中的应用：一项多中心真实世界研究.....13
- 9.大麻二酚作为 5-HT_{2A} 受体的负性别构调节剂的药理学特征.....14
- 10.使用全原子分子动力学模拟预测和评估大麻二酚在 hNav1.1 通道上的能量有利结合.....14
- 11.大麻素与 5-HT_{1A} 受体：药物与药理学综述.....15
- 12.CIAC001 异构体的手性识别在调节丙酮酸激酶 M2 和减轻神经炎症中的作用.....15

布瓦西坦.....17

- 1.伴随智力障碍的癫痫患者使用布瓦西坦辅助治疗：来自意大利 BRIVARACETAM 辅助治疗首个网络研究的证据17
- 2.左乙拉西坦及其类似物布瓦西坦在海人酸诱导的大鼠颞叶癫痫模型中对小胶质细胞、星形胶质细胞及神经元密度影响的显著差异.....17

森巴考特.....19

- 1.癫痫药物治疗管理：解决采用苯巴那酯（森巴考特）和其他新型抗癫痫药物治疗的常见障碍.....19
- 2.抗癫痫药物耐受性的改善：何时以及如何使用森巴考特和其他新型抗癫痫药物.....19

拉考沙胺.....20

- 1.拉考沙胺、左乙拉西坦和丙戊酸钠作为成人癫痫持续状态二线治疗的比较：大样本分析.....20

2.小脑发育不良及因新发变异引起的 KCNQ2 癫痫性脑病两个月婴儿的治疗过程及文献综述.....	20
---	----

左乙拉西坦 21

1.胚胎毒性、围产期和神经发育结局：胎儿期暴露于抗癫痫药物	21
2.抗癫痫药物对癫痫儿童甲状腺功能的影响	21
3.左乙拉西坦在预防成人脑肿瘤术后癫痫发作中的疗效与安全性：一项荟萃分析	22
4.加巴喷丁和左乙拉西坦在创伤后癫痫模型中的抗痛觉过敏作用	23
5.健康犬中复合左乙拉西坦制剂的单剂量药代动力学及其与商业制剂的生物等效性	23
6.纵向兴奋-抑制平衡受性别和 APOE-E4 影响改变	24
7.左乙拉西坦对发作性共济失调 2 型和伴有发作性共济失调症状的脊髓小脑性共济失调 6 型的影响：病例系列	24

司替戊醇 26

1.司替戊醇的代谢激活与细胞毒性相关	26
--------------------------	----

吡仑帕奈 27

1.每日 4 毫克吡仑帕奈的认知和行为影响	27
2.吡仑帕奈作为非病变局灶性癫痫患儿初始单药治疗的有效性	27
3.空腹和进食条件下吡仑帕奈口服混悬剂在健康中国受试者体内的生物等效性研究	28

奥卡西平 29

1.奥卡西平-聚丙烯微塑料共污染体系与小球藻 FACHB-9 的相互作用：毒性效应和生物降解	29
--	----

丙戊酸 30

1.左旋肉碱用于丙戊酸诱导的毒性	30
2.丙戊酸致成人高氨血症伴脑病的 META 分析	30
3.丙戊酸预防 NMDA 诱导的猕猴视网膜变性	31
4.碳青霉烯类药物治疗丙戊酸过量 (MPT-01166-24 R1)	31
5.在人脊髓和动物模型中，丙戊酸诱导的致畸性是由衰老驱动的，并被雷帕霉素阻止。	32
6.诺模图预测丙戊酸诱导的血小板下降：一项巢式病例对照研究	32

7.神经发育障碍患者丙戊酸水平：使用 LC-MS/MS 与 CYP 和 SULT 基因的相关性.....	33
8.苯妥英钠和丙戊酸对人单核细胞毒性和炎症介质的影响：有和没有脂多糖刺激.....	33
9.丙戊酸在蛛网膜下腔出血患者中的安全性和预后：一项回顾性研究.....	34
10.PPAR- α 激动剂油乙醇酰胺（OEA）通过抑制 WNT3A/B-CATENIN 和激活 PGC-1 α 改善丙戊酸诱导的大鼠脂肪性肝炎：网络药理学和分子对接的参与.....	35
11.阐明以丙戊酸为离去配体的铂配合物对胶质瘤 NF- κ B 和炎症途径的双重机制作用和协同作用.....	35
12.2'-岩藻糖基乳糖和双歧杆菌的共生组合减轻了丙戊酸诱导的神经发育障碍和 ASD 样行为.....	36

托吡酯.....37

1.沙特阿拉伯首例托吡酯诱导的急性双侧短暂性近视病例：病例报告和文献综述.....	37
2.托吡酯与乙酰唑胺治疗特发性颅内高压的疗效比较：系统评价和荟萃分析.....	37
3.韩国肥胖成年人服用控释芬特明/托吡酯的疗效和安全性评价：一项随机、双盲、安慰剂对照的 4 期试验（QUEEN 研究）.....	38
4.芬特明/托吡酯缓释剂在体重管理和代谢方面的疗效：韩国的一项多中心研究.....	39
5.托吡酯与非托吡酯长期暴露治疗合并创伤后应激障碍和酒精使用障碍的随机临床试验.....	39
6.咖啡因调节托吡酯对戊四唑诱导癫痫模型斑马鱼幼虫运动活性的影响评价.....	40
7.基于生理学的托吡酯在肾和肝损伤人群中的药代动力学建模和模拟以及药物相互作用的考虑.....	41
8.托吡酯诱导的脉络膜积液的独特光学相干断层扫描血管造影和吲哚青绿血管造影成像模式.....	41

森巴考特.....42

1.森巴考特在特定人群中的疗效.....	42
2.森巴考特附加疗法治疗耐药性局灶性癫痫：系统评价和荟萃分析.....	42
3.森巴考特治疗局灶性癫痫的上市后经验：一项多中心队列研究.....	42
4.癫痫药物管理：解决采用森巴考特和其他新型抗癫痫药物的常见治疗障碍.....	43
5.提高抗癫痫药物的耐受性：何时以及如何使用森巴考特和其他新的抗癫痫药物.....	44
6.森巴考特调节耐药性癫痫患者的脑电图皮层活动和连接性：一项药物脑电图研究.....	44
7.用森巴考特或其他抗癫痫药物治疗的局灶性癫痫患者的癫痫发作自由和降低突然意外死亡的风险.....	45
8.发育性和癫痫性脑病和全身性癫痫中的森巴考特：一例肌阵挛性癫痫发作的癫痫病例报告和当前证据的系统回顾.....	46

9.森巴考特在耐药性癫痫中的真实有效性和耐受性: 对德国, 法国和英国纳入早期访问计划 (EAP) 的患者的回顾性分析.....	46
10.在局灶性发作癫痫患者中使用辅助森巴考特的有效性和安全性: BLESS 研究 24 周观察期后的中期结果....	47

其他药物 49

1. 胃管使用口服抗癫痫药物来治疗对静脉注射地西洋耐药的癫痫持续状态: 一项资源有限环境下的观察性研究.....	49
2.一项多中心的 II 期随机、安慰剂对照、单盲试验, 评估 SV2A 配体塞来曲坦在光敏性癫痫患者中的疗效....	49
3.一项多中心 II 期随机、安慰剂对照、单盲试验, 使用 SV2A 配体塞来拉西坦治疗光敏感性癫痫患者	50
4.温和无催化剂的通过氟化醇介导的 CBD 和区域异构体的合成.....	51

副作用 52

1.大麻、大麻素与健康: 关于风险和医疗益处的证据综述.....	52
2.7-羟基大麻二酚和 7-羧基大麻二酚通过细胞凋亡和内质网应激诱导人肝细胞细胞毒性.....	52
3.癫痫药物与出血性疾病之间的关系: 对现有文献的综合综述.....	53
4.口服大麻二酚和大麻酸全谱 HEMP 油提取物对马没有不良反应: 一项药代动力学和安全性研究.....	53

药物相关基因研究 55

1.人鼠 SERTOLI 细胞中由大麻二酚诱导的转录组谱	55
2.PDC5 基因突变的基因型和临床表型分析	55
3.15q13.3 微重复相关联的局灶性难治性癫痫	56
4.儿童期起病的局灶性癫痫和双等位基因 QARS1 变异患者的急性假性感染性脑炎.....	56

药物新载体 57

1.大麻二酚在视网膜兴奋毒性体内模型中的药代动力学和药效学特征	57
2.大麻二酚固体自纳米乳剂型药物递送系统的制备与评价, 以提高溶解度和生物利用度	57
3.通过新型口腔黏膜纳米颗粒制剂 (NANOCELLE™) 在晚期癌症患者中给予大麻素的药代动力学和生物利用度.....	58

环境毒理 59

1.胚胎毒性、围产期和神经发育结局: 胎儿期暴露于抗癫痫药物	59
--------------------------------------	----

指南及共识 60

- 1.LENNOX-GASTAUT 综合征的抗癫痫药物：全面综述和拟议的共识治疗方案 60
2. 局灶性癫痫治疗用钠通道阻滞剂：中国专家共识 60

药物检测 61

1. 使用自动化大数据方法评估抗癫痫药物在血液样本中的浓度范围 61
2. 左乙拉西坦相关横纹肌溶解症的真实世界分析：来自美国食品药品监督管理局不良事件报告系统的见解 .. 61
3. 左乙拉西坦的药物治疗监测 - 干血斑采样是否适宜？ 62
4. 实施和验证一种全天候抗癫痫药物监控系统 63
5. 在危重患者中建立基于血清肌酐计算和基于胱抑素 C 计算的估计肾小球滤过率之间的不一致率 64
6. 治疗辐射对正常小鼠脑和原位胶质母细胞瘤肿瘤中药物通过血脑屏障分布的影响 65

机制研究 66

1. 碳酸酐酶抑制剂和激活剂的药代动力学 66
2. 比较左旋多巴和唑尼沙胺对氯化铝诱导的阿尔茨海默病大鼠模型中利伐沙班抗阿尔茨海默病活性的影响：
对 A7 烟碱型乙酰胆碱受体的作用及对淀粉样蛋白的影响 66
3. CRMP2 调节苔状纤维发芽并调节微管动力学，在毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠模型中 67
4. 评估新诊断癫痫首次使用左乙拉西坦单药治疗后的预后定量脑电图标记物 67
5. 加巴喷丁和左乙拉西坦在创伤后癫痫模型中的抗痛觉过敏作用 68

临床研究 69

1. 癫痫持续状态管理及预后基于性别的分析：一项队列研究 69
2. 双抗癫痫药物的不良事件：三级癫痫诊所的真实世界数据 69
3. 脑静脉血栓形成与髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病的因果关系调查：病例报告及文献综述 70
4. 成人起病特发性全身性癫痫的临床特征 71
5. 晚发原因不明癫痫的临床特征及预后：一项在中国西部开展的回顾性研究 71

6.缺血性卒中后接受不同抗癫痫药物治疗的个体发生主要健康事件的风险比较.....	72
7.诺莫图预测丙戊酸诱导的血小板减少：一项嵌套病例对照研究.....	73
8.长期使用左乙拉西坦和丙戊酸治疗特发性全身性癫痫的长期结果.....	73
9.二线药物治疗 10 至 50 岁女性原发性全身性癫痫.....	74
10.创新应用 PRESERFLO 微分流术治疗 STURGE-WEBER 综合征相关青光眼的病例报告.....	75
11.儿童后部可逆性脑病综合征（PRES）在资源有限环境中的诊断和治疗难题：病例报告.....	75
12.妊娠期癫痫女性使用新型抗癫痫药物：病例系列.....	76

药物研究

大麻二酚

1.英国早期获取计划中用于 Lennox-Gastaut 综合征和 Dravet 综合征患者的 CBD 应用：一项回顾性病历审查研究

The use of cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome in the UK Early Access Program: A retrospective chart review study

Epilepsy Behav Rep. eCollection 2025 Mar. DOI:0.1016/j.ebr.2024.100731

Eltze C, Alshehhi S, Ghfeli AA, Vyas K, Saravanai-Prabu S, Gusto G, Khachatryan A, Martinez M, Desurkar A

目的：评估英国早期准入计划中 2-17 岁 Lennox-Gastaut 综合征（LGS）或 Dravet 综合征（DS）患者使用植物源性高纯度大麻二酚（CBD；Epidyolex®；100 mg/mL 口服溶液）的临床结局。

方法：对患者从基线期（CBD 治疗前 1 个月）至治疗 12 个月、CBD 停药、死亡或失访期间的数据进行回顾性病历审查。

结果：26 例入组患者（LGS 17 例，DS 9 例；男性 73%；平均[范围]年龄 11.8[3.0-17.0]岁）基线期均存在运动性癫痫发作，92%联合使用≥1 种抗癫痫药物。6 个月（6M；n=12）和 12 个月（12M；n=9）时的 CBD 中位剂量（IQR）分别为 6.0（2.7）mg/kg/天和 7.3（2.1）mg/kg/天。运动性发作频率较基线的中位降幅（IQR）在 6M（n=20）和 12M（n=15）时分别为-56.7%（60.7%）和-60.0%（53.3%）。6M 时 13/20 例（65%）和 5/20 例（25%）患者运动性发作分别减少≥50%和≥75%，12M 时相应比例为 10/15 例（67%）和 6/15 例（40%）。每月无运动性发作天数均值（SD）基线期为 1.5（4.3）天（n=24，缺失数据 2 例），6M 和 12M 时分别为 2.4（6.3）天（n=18）和 2.7（5.5）天（n=15）。12M 时有随访数据的患者中 14/19 例（74%）维持 CBD 治疗，7/26 例（27%）失访。6M 和 12M 时报告≥1 项特别关注不良事件（最常见：胃肠道事件）的患者分别为 14/20 例（70%）和 8/15 例（53%）。

结论：结果显示运动性癫痫发作减少，安全性特征与既往研究一致。

2.使用大麻二酚联合氯巴占治疗与 Lennox-Gastaut 综合征和 Dravet 综合征相关的癫痫：德国多中心回顾性病历审查的结果

Real-world experience of cannabidiol in conjunction with clobazam for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome: Results from a retrospective multicentre chart review in Germany
Epilepsy Behav. 2025 May;166:110302.DOI: 10.1016/j.yebeh.2025.110302

Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Podewils F, Knake S, Mayer T, Klotz KA, Buhleier E, Herold L, Immisch I, Kurlermann G, Rosenow F

背景：Lennox-Gastaut 综合征（LGS）与 Dravet 综合征（DS）是罕见且严重的癫痫类型，以反复发作、药物难治性癫痫及神经发育障碍为特征。一种非精神活性、植物来源的高纯度大麻二酚制剂（CBD；Epidyolex[®]，100 mg/mL 口服溶液）已在欧盟和英国获批，用于≥2 岁患者联合氯巴占（CLB）辅助治疗 LGS 或 DS 相关癫痫发作，以及≥2 岁结节性硬化症相关癫痫的辅助治疗。

方法：本研究对德国 6 个癫痫中心接受 CBD 辅助治疗的难治性癫痫患者进行回顾性病历分析。收集患者及治疗特征、癫痫发作结局、治疗保留率（通过 Kaplan-Meier [KM] 分析评估持续用药比例）、医生评定的临床总体印象变化（CGI-C）及 12 个月内不良事件（AEs）。本文重点报告联合使用 CBD 与 CLB 的 LGS 或 DS 患者数据。

结果：共纳入 126 例患者（102 例 LGS，24 例 DS），平均年龄 23.2（±15.8）岁，癫痫起病平均年龄 3（±3.7）岁。患者既往使用抗癫痫药物（ASMs）中位数为 6 种（范围 1-24），联合 ASMs 中位数为 3 种（1-7）。总体 CBD 目标剂量中位数为 11.1 mg/kg/天（<6 岁、6-17 岁、≥18 岁亚组分别为 17.8、15.8 和 9.7 mg/kg/天），达目标剂量中位时间为 21-22 天。CLB 联合剂量中位数为 0.14 mg/kg/天（各年龄亚组分别为 0.38、0.22 和 0.10 mg/kg/天）。

癫痫发作改善：3 个月时 47.5% 患者（各年龄亚组 35.7-52.6%）总发作频率减少≥50%，12 个月时为 45.5%（44.4-46.2%）；全身强直-阵挛发作减少≥50% 者在 3 个月和 12 个月分别为 63.0%（60.7-66.7%）和 56.9%（50.0-75.0%）。每月发作天数中位数从基线 30 天（0.5-30）显著降至末次随访 15 天（0-30）（ $p<0.001$ ）。

治疗保留率：89.7%、80.7% 和 69.8% 患者分别在 3、6 和 12 个月时仍持续使用 CBD。KM 分析显示，不同年龄组（儿童/成人）、早期/晚期用药（既往 ASMs≤4 vs ≥15 种）及综合征类型（LGS/DS）的保留率相似。

医生评估：66% 患者 CGI-C 评分改善，67% 行为症状改善。

安全性：常见 AEs（≥5%）为镇静（23.8%）、腹泻（10.3%）和精神行为异常（7.1%）。

结论：本真实世界研究显示，联合 CBD 与 CLB 辅助治疗难治性 LGS 或 DS 患者 12 个月内，各年龄组均观察到癫痫发作频率降低及持续治疗获益。因 AEs 导致的停药罕见，安全性特征与既往研究一致。

3.离子通道和 G 蛋白偶联受体：大麻二酚对兴奋性和突触兴奋性-抑制性比率失调的作用

Ion channels and G protein-coupled receptors: Cannabidiol actions on disorders of excitability and synaptic excitatory-inhibitory ratio

IMol Pharmacol. 2025 Mar;107(3):100017. DOI: 10.1016/j.molpha.2025.100017

Tsien RW, Rosenberg EC

脑兴奋性异常在癫痫及包括自闭症谱系障碍（ASD）在内的重叠神经精神疾病中表现显著。癫痫与 ASD 通常归因于突触兴奋与抑制的协调功能障碍。Dravet 综合征（DS）是一种严重的癫痫类型，由编码电压门控钠通道 Nav1.1 的 SCN1A 基因单倍体不足引起。DS 小鼠模型（Scn1a+/-）重现了 DS 的核心特征，并揭示 GABA 能抑制性中间神经元的钠电流密度显著降低，而锥体细胞未受影响，提示 DS 可能是一种“中间神经元病”。Catterall 研究组及其他团队的后续研究进一步扩展了这一观点：DS 症状（包括反复癫痫发作、共济失调、认知障碍、ASD 及过早死亡）可能部分与脑区特异性效应相关——Nav1.1 突变仅导致某些中间神经元亚型的功能障碍（而非全部），且具有时间限制性；此外，致病的钠通道突变不仅分布于整个 SCN1A 基因，还存在于编码β1 亚基的 SCN1B 基因中。大麻二酚（CBD）的临床前研究激发了治疗探索的热潮，并推动其于 2018 年获美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于 DS 患者的癫痫治疗。独立证据表明，CBD 可拮抗 GPR55（一种由脂质信号分子溶血磷脂酰肌醇（LPI）激活的 G 蛋白偶联受体）。我们总结本团队及他者的研究，指出 CBD 具有双重作用机制：既靶向离子通道，又作用于 GPR55。CBD 可抑制致癫痫的恶性循环——癫痫发作增强 LPI-GPR55 信号传导，而 LPI-GPR55 信号又通过提升突触兴奋-抑制比进一步促进癫痫发作。

意义声明：现代医学以离子通道和 G 蛋白偶联受体（GPCRs）为关键靶点。在兼具癫痫与自闭症特征的毁灭性遗传疾病 Dravet 综合征研究中，William Catterall 将 Nav1.1 突变与抑制性神经元兴奋性缺陷相关联。他与团队探索了 CBD 和氯巴占的临床前干预，为当前理解 CBD 的治疗机制开辟了道路。CBD 同时影响离子通道和 GPR55（一种由活动依赖性脂质信使 LPI 激活的 GPCR），从而重新调整突触兴奋-抑制比。

4.抗癫痫药物、神经调节、生酮饮食和手术对 Lennox-Gastaut 综合征的认知和行为影响：

全面综述

Cognitive and behavioral impact of antiseizure medications, neuromodulation, ketogenic diet, and surgery in Lennox-Gastaut syndrome: A comprehensive review

Epilepsy Behav. 2025 Mar;164:110272. DOI: 10.1016/j.yebeh.2025.110272

Samanta D

Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 是一种严重的发育性和癫痫性脑病，以药物难治性癫痫发作、显著认知及行为障碍为特征，约 95% 的患者伴有中度至重度智力残疾。本综述全面探讨了当前 LGS 治疗方案对认知和行为的影响，包括抗癫痫药物 (ASMs)、神经调控策略、生酮饮食及外科手术干预。鉴于多种 ASMs 缺乏针对 LGS 的特定数据，证据基础补充了来自普通癫痫人群及伴智力残疾癫痫患者的研究结果。证据表明，不同 ASMs 对 LGS 患者的认知和行为产生差异影响。丙戊酸、拉莫三嗪、大麻二酚、芬氟拉明、左乙拉西坦、布瓦西坦、非尔氨酯和卢非酰胺等药物总体上可维持认知稳定，而托吡酯和唑尼沙胺则与认知障碍相关。

行为结局也存在差异：丙戊酸、拉莫三嗪、卢非酰胺、大麻二酚和芬氟拉明可保持行为稳定，而左乙拉西坦、吡仑帕奈、布瓦西坦、氯巴占和唑尼沙胺可能增加攻击性或易激惹性。非药物疗法（尤其是能减少发作频率的干预措施）通常能提供更好的认知和行为稳定性，部分甚至带来改善。早期干预（特别是外科手术）对保护认知功能最为有益。此外，生酮饮食和神经调控等疗法可能产生独立于癫痫控制的认知获益。本综述强调了个体化治疗策略的重要性，提出应将认知和行为评估纳入治疗方案选择的核心环节。

关键措施包括：基线认知行为评估、治疗调整后的定期随访、尽量减少 ASMs 多药联用、审慎评估药物相互作用及药物基因组学影响，以及对出现认知不良反应的患者实施治疗药物监测。未来研究应致力于开发适用于 LGS 特殊需求的评估工具，利用神经连接指标量化干预措施的影响，并推动精准治疗以改善认知行为结局。

5.以大麻提取的"全谱系"口服大麻素制剂（含 1:1 CBD/CBDA 与 Δ^9 -THC/ Δ^9 -THCA 配比）

的药代动力学与药效学研究：一项双盲、安慰剂对照、受试者内人体实验室试验

The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Hemp-Derived "Full-Spectrum" Oral Cannabinoid Product with a 1:1 Ratio of Cannabidiol to Cannabidiolic Acid and Delta-9-Tetrahydrocannabinol to Delta-9-Tetrahydrocannabinolic Acid: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Within-Subjects Human Laboratory Study

Cannabis Cannabinoid Res. 2025 Apr;10(2):e299-e313.DOI: 10.1089/can.2024.0187

Elder HJ, Zamarripa CA, Klausner M, Wakshlag J, Davis R, Dresser B, Kjaer C, Weerts EM, Vandrey R, Spindle TR

目的：研究一种专利口服大麻素制剂的急性药代动力学 (PK) 与药效学 (PD) 特征。该制剂含大麻提取的"全谱系"成分，其中大麻二酚 (CBD) 与大麻二酚酸 (CBDA)、 Δ^9 -四氢大麻酚 (THC) 与 Δ^9 -四氢大麻酚酸 (THCA) 的比例均约为 1:1。

方法：15 名健康成人按剂量递增顺序（间隔 ≥ 1 周）在四次实验性给药中分别服用含 0（安慰剂）、约 1、2 及 4 mg/kg 总大麻素（含 CBD、CBDA、THC、THCA 及其他微量大麻素）的软胶囊（安慰剂组随机插入剂量序列）。活性药物组的各主要大麻素平均剂量 (mg) 为：1 mg/kg 组：CBD=41.1, CBDA=43.7, THC=2.2, THCA=1.6；2 mg/kg 组：CBD=73.4, CBDA=77.9, THC=3.9, THCA=2.9；4 mg/kg 组：CBD=134.5, CBDA=142.8, THC=7.2, THCA=5.3 于给药前及给药后 8 小时内多次评估 PD 指标（主观

感受、认知功能及生理效应)。血浆样本采集持续至给药后 8 小时，并于 24 小时和 48 小时补充采集。PK 指标包括血药峰浓度 (C_{max}) 和达峰时间 (T_{max})。

结果：PD 效应：1 mg/kg 组与安慰剂组差异不显著；2 mg/kg 和 4 mg/kg 组相较安慰剂组，主观药物效应（包括滥用倾向条目如“喜欢”）出现轻度至中度增强，4 mg/kg 组还表现出工作记忆损伤。PD 效应通常在给药后 3-5 小时达峰，8 小时内恢复基线。PK 特征：CBD、CBDA、THC、THCA 及其代谢物（如 7-COOH-CBD、THCCOOH）的 C_{max} 呈剂量依赖性递增，多数成分在给药 48 小时后仍可检出。所有剂量组中，CBDA 与 THCA 的 C_{max} 较 CBD 和 THC 高 19-25 倍，T_{max} 则提前达 2 倍。

结论：“全谱系”大麻素制剂的急性给药效应呈剂量依赖性；最高剂量（4 mg/kg）虽仅含较低剂量 THC（均值 7.2 mg），仍引发多项不良事件及中度认知损害与主观 intoxications。相较于脱羧大麻素（如 CBD），羧酸化大麻素（如 CBDA）的生物利用度显著更高且吸收更快。未来需进一步系统研究大麻素成分谱对药效的影响，并直接比较羧酸化与脱羧化化合物的差异。

6.优化大麻二酚的递送：通过磷脂复合提高水溶性和渗透性

Optimising Cannabidiol Delivery: Improving Water Solubility and Permeability Through Phospholipid Complexation

Int J Mol Sci. 2025 Mar 14;26(6):2647.DOI: 10.3390/ijms26062647

Muta T, Khetan R, Song Y, Garg S

研究背景：大麻二酚（CBD）在治疗癫痫、多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病及克罗恩病等领域展现出治疗潜力。尽管其具有镇痛、抗炎和抗焦虑等前景广阔的效应，但口服 CBD 的临床应用受限于水溶性差（0.7-10 µg/mL）、渗透性低及化学不稳定性等问题。本研究旨在通过构建 CBD-磷脂复合物（CBD-PLC），提升 CBD 的溶出度、稳定性和胃肠道（GI）渗透性。

方法与假设：我们假设 CBD-PLC 可通过增强 CBD 的亲水性改善其跨 GI 屏障的渗透能力。研究采用实验设计（DoE）方法筛选最优磷脂（PL），成功制备了纳米级液滴（194.3 nm）的 CBD-PLC。

关键结果：溶出度：CBD-PLC 在 2 小时和 3 小时的释放率分别显著提升至 44.7%和 67.1%，而纯 CBD（0%）与物理混合物（PM, 7.2%）几乎无释放。

细胞摄取：30 µM 浓度下，CBD-PLC 的表观渗透系数（P_{app}）较纯 CBD 提高 32.7%；40 µM 时接近翻倍。

安全性及稳定性：24 小时细胞毒性试验证实其安全性；12 个月稳定性测试显示其在多种条件下性能稳定。

结论：CBD-PLC 显著改善了 CBD 的溶解度、渗透性和稳定性，为突破口服 CBD 递送系统的局限性提供了创新策略。

7.大麻二酚可保护小鼠癫痫模型中神经毒性反应性星形胶质细胞诱导的神经元死亡

Cannabidiol Protects Against Neurotoxic Reactive Astrocytes-Induced Neuronal Death in Mouse Model of Epilepsy

J Neurochem. 2025 Mar;169(3):e70038. DOI: 10.1111/jnc.70038

Ye H, Wan Y, Wang X, Wang S, Zhao X, Wang X, Yu T, Yan C, Tian X, Chen Z, Liu X

研究背景：反应性星形胶质细胞在癫痫的发生发展中起关键作用，但其分子亚型与功能特征尚未完全阐明。

本研究报道了一种新发现的神经毒性反应性星形胶质细胞亚型，该亚型可促进癫痫脑组织中的神经元死亡。

主要发现：神经毒性亚型的鉴定，在红藻氨酸（KA）诱导的小鼠癫痫模型中，小胶质细胞分泌的细胞因子（IL-1 α 、TNF α 和 C1q）可诱导神经毒性反应性星形胶质细胞生成，最早于 KA 刺激后 7 天检测到。

该亚型具有独特的分子标志：补体 C3 和腺苷 A2A 受体表达显著升高。

致病机制解析：通过颞叶癫痫（TLE）患者脑组织及癫痫小鼠模型的转录组与代谢组分析，发现神经毒性星形胶质细胞通过脂质相关机制诱导神经元损伤。

治疗突破：抗癫痫药物大麻二酚（CBD）和腺苷 A2A 受体拮抗剂均可抑制神经毒性星形胶质细胞的形成，减轻胶质增生和神经元丢失。电生理和行为学实验证实，CBD 能缓解癫痫小鼠的发作症状并改善记忆功能。

临床意义：本研究首次揭示神经毒性反应性星形胶质细胞在 KA 模型和 TLE 患者中均早期形成，并通过释放毒性脂质导致神经元损伤，CBD 可作为靶向干预该亚型的潜在治疗药物。

8.扩展高度纯化大麻二酚在单基因癫痫治疗中的应用：一项多中心真实世界研究

Expanding the therapeutic role of highly purified cannabidiol in monogenic epilepsies: A multicenter real-world study

Epilepsia. 2025 Mar 24. DOI: 10.1111/epi.18378

Irelli EC, Mazzeo A, Caraballo RH, Perulli M, Moloney PB, Peña-Ceballos J, Rubino M, Mieszczanek KM, Santangelo A, Licchetta L, Giorgis V, Valenzuela GR, Casellato S, Cesaroni E, Operto FF, Domínguez-Carral J, Ramírez-Camacho A, Ferretti A, Santangelo G, Aledo-Serrano A, Mancardi RMM, Prato G, Riva A, Bergonzini L, Cordelli DM, Bonanni P, Bisulli F, Gennaro G, Matricardi S, Striano P, Delanty N, Marini C, Battaglia D, Bonaventura C, Ramantani G, Gardella E; GENE-CBD Study Group; Alessandro Orsini, Antonietta Coppola

研究目标：本项真实世界的回顾性多中心研究旨在调查高度纯化大麻二酚（CBD）在一大群由单基因突变引起的遗传性癫痫患者中的疗效。此外，我们还探讨了特定遗传亚群与治疗反应之间的潜在关系。

研究方法：本研究在 27 个癫痫中心开展，纳入了患有单基因癫痫（具有致病性或可能致病性变异）并接受高度纯化 CBD 治疗至少 3 个月的患者。

研究结果：共纳入 266 例单基因癫痫患者（女性 135 例，占 50.8%），CBD 治疗的中位起始年龄为 12 岁（四分位距[IQR] = 7-19），中位随访时间为 17 个月（IQR = 12-24）。研究共涵盖 77 种不同的单基因癫痫，其中最常见基因包括 SCN1A（32.3%）、TSC2（13.5%）、CDKL5 和 MECP2（各占 4.5%）。在最后一次随访时，平均癫痫发作减少率为 38.6%，其中 47.5% 的患者癫痫发作减少 $\geq 50\%$ ，7.4% 的患者实现完全无发作。临床总体印象量表（Clinical Global Impression Scale）显示 65.8% 的患者病情有所改善。一般线性混合模型分析表明，CBD 治疗前癫痫最长无发作时间较短以及较严重的智力障碍与较低的 CBD 疗效独立相关。然而，在不同的癫痫综合征（Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征、结节性硬化症相关癫痫和其他发育性癫痫性脑病）、获批适应症与超适应症（off-label）使用、以及是否合并使用氯巴占（Clobazam）之间，癫痫发作控制效果无显著差异。

研究意义：本研究支持 CBD 作为单基因癫痫的一种潜在治疗选择，适用于其已获批适应症以外的病例，且在获批适应症与超适应症使用之间具有相似的疗效。此外，研究结果提示某些遗传亚群可能对 CBD 治疗具有较好的反应。

9.大麻二酚作为 5-HT_{2A} 受体的负性别构调节剂的药理学特征

Pharmacological characterization of cannabidiol as a negative allosteric modulator of the 5-HT_{2A} receptor

Cell Signal. 2025 Mar;127:111588. DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.111588

Billard E, Torbey A, Inserra A, Grant E, Bertazzo A, Gregorio D, Comai S, Chatenet D, Gobbi G, Hébert TE

有前景的临床证据表明，麦角酸二乙胺（LSD）等迷幻化合物在治疗精神疾病方面具有潜在的治疗价值。然而，这些化合物常引发幻觉和解离状态，其作用可能主要由 5-羟色胺（5-HT）受体 5-HT_{2A} 介导，从而在治疗推广方面带来挑战。鉴于大麻二酚（CBD）具有抗精神病作用，并且能够与多种受体广泛结合，我们评估了 CBD 是否可以调节 5-HT_{2A} 信号通路。我们在 HEK 293 细胞和大鼠皮层神经元中使用共振能量转移（RET）或荧光传感器检测 5-HT_{2A} 受体的胞内信号转导事件。在转染了 5-HT_{2A} 受体的 HEK 293T 细胞中，CBD 以饱和方式拮抗了 LSD 介导的 Gq 蛋白激活，但不影响 β -arrestin2 的募集。此外，CBD 减少了 5-HT_{2A} 特异性激动剂 DOI 及 LSD 在大鼠新生皮层神经元中介导的 Gq 蛋白激活。通过配体竞争饱和位点识别（SILCS）模拟，我们预测 CBD 的潜在结合位点与奥酰胺（oleamide，5-HT_{2A} 的正变构调节剂）重叠，并且可能使正构配体的结合偏向外部结合口袋。基于这些发现，我们提出：CBD 可作为 5-HT_{2A} 的负变构调节剂。

10.使用全原子分子动力学模拟预测和评估大麻二酚在 hNav1.1 通道上的能量有利结合

Prediction and assessment of energetically-favored binding orientation of cannabidiol at hNav1.1 channel using all-atom molecular dynamics simulations

J Biomol Struct Dyn. 2025 Mar 19:1-10. DOI: 10.1080/07391102.2025.2477778

Chaturvedi K, Bledsoe KS, Pandey P, Osman AG, Chittiboyina AG, Doerksen RJ, Godfrey M

癫痫是一种严重的疾病，全球约有 6500 万人受其影响，美国的病例数约为 340 万。大麻二酚（CBD）在治疗耐药性癫痫方面显示出良好的前景，并有实验表明，其作用可能与调节人电压门控钠通道 1.1（hNav1.1）有关。然而，CBD 在分子水平上如何与 hNav1.1 结合仍然缺乏明确的研究。尽管已有分子建模和突变研究，但目前尚无 CBD 结合 hNav1.1 的 NMR 或 X 射线晶体结构，因此其确切的结合取向仍未被完全解析。在本研究中，我们使用计算方法（包括分子对接、Prime-MMGBSA 及全原子分子动力学模拟（MD））研究了 CBD 在 hNav1.1 中的潜在结合位点取向及相互作用。为了探讨 CBD 可能的结合取向，我们基于冷冻电镜结构（PDB ID: 7DTD）进行了诱导契合对接（Induced-Fit Docking）分析，并评估了 CBD 在 hNav1.1 中的两种结合构象：构象 A：CBD 的环己烯基团朝向 hNav1.1 的中央腔体，接近关键残基 Phe1772。构象 B：CBD 的环己烯基团朝向细胞外膜区域。随后，我们进行了 500 ns 的分子动力学模拟，结果表明，与构象 A（ $\Delta G = -41.57 \pm 3.24$ kcal/mol）相比，构象 B（ $\Delta G = -51.88 \pm 5.19$ kcal/mol）在能量上更具优势，即 CBD 在 hNav1.1 中的环己烯基团更倾向于朝向细胞膜的胞外区域。这些研究结果为设计与 hNav1.1 结合口袋更匹配的新型 CBD 类似物提供了有价值的分子见解。

11.大麻素与 5-HT1A 受体：药物与药理学综述

CBD and the 5-HT1A receptor: A medicinal and pharmacological review

Biochem Pharmacol. 2025 Mar;233:116742. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.116742

Alexander C, Jeon J, Nickerson K, Hassler S, Vasefi M

大麻二酚（CBD），一种植物大麻素，已成为治疗多种症状的有希望候选药物。它能够与多种蛋白质和受体结合，包括 5-HT1AR、瞬时受体电位香草酸亚型 1（TRPV1）和大麻素受体。然而，CBD 与 5-HT1AR 的药效学相互作用及其药用结果仍有争议。本综述探讨了近期文献，以阐明这些问题，突出了这种药效学相互作用的神经治疗学结果，并提出了 CBD 通过哪种信号通路使 5-HT1AR 信号脱敏的机制。对文献的全面调查强调了 CBD 的多方面神经治疗学效应，包括抗抑郁、抗焦虑、神经保护、抗精神病、止吐、抗痛觉过敏、抗癫痫、抗退行性和治疗成瘾的特性，部分归因于其与 5-HT1AR 的相互作用。此外，证据表明，CBD 与 5-HT1AR 之间的药效学相互作用取决于剂量。此外，我们提出 CBD 可以通过同源和异源机制诱导 5-HT1AR 脱敏。同源脱敏涉及 G 蛋白偶联受体激酶 2（GRK2）和 β -抑制蛋白的募集，导致受体内吞。相比之下，异源脱敏是通过其他受体的活动介导的，由细胞内钙离子水平升高或蛋白激酶（如 c-Jun N-端激酶（JNK））的激活。

12.CIAC001 异构体的手性识别在调节丙酮酸激酶 M2 和减轻神经炎症中的作用

Chiral recognition of CIAC001 isomers in regulating pyruvate kinase M2 and mitigating neuroinflammation.

Eur J Med Chem. 2025 Mar 5;285:117262. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.117262

Jin S, Wang X, Zhou X, Wu S, Tang Y, Jiang P, Xu H, Zhang W, Wang Y, Wang H, Lin C, Wang X

手性识别在生物系统对药物疗效起着关键作用。CIAC001, 一种针对丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 的大麻二酚 (CBD) 衍生物, 已显示出强大的抗神经炎症和抗吗啡成瘾作用。然而, CIAC001 含有多个手性中心, 其手性识别尚不清楚。在本研究中, 合成了 CIAC001 的四种手性异构体, 揭示了 PKM2 独特的手性识别模式。值得注意的是, (7S) - (-) -CIAC001 表现出优异的抗神经炎症活性, 与 (7R) - (-) 同分异构体相比, 具有显著更强的结合亲和力和更低的解离常数 (2.2 μ M)。分子动力学模拟揭示了 (7S) - (-) -CIAC001 与两个 PKM2 亚基上的苯丙氨酸 (F26) 形成 π - π 堆积相互作用, 从而增加了其结合能。将 F26 替换为丙氨酸消除了 (7S) - (-) -CIAC001 的结合, 突出了该残基的重要性。在体内实验中, (7S) - (-) -CIAC001 更有效地抑制了 IL-1 β 转录, 显示出更强的抗神经炎症和抗吗啡成瘾活性。该研究突出了 PKM2 对 CIAC001 异构体的不同手性识别, F26 被鉴定为关键残基, 为手性大麻素治疗药物的未来开发提供了宝贵见解。

布瓦西坦

1.伴随智力障碍的癫痫患者使用布瓦西坦辅助治疗：来自意大利 BRIVAracetam 辅助治疗首个网络研究的证据

Adjunctive Brivaracetam in People with Epilepsy and Intellectual Disability: Evidence from the BRIVAracetam Add-On First Italian netwoRk Study

Neurol Ther. 2025 Mar 12. DOI: 10.1007/s40120-025-00717-x

Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, Casciato S, Irelli EC, Chiesa V, Dainese F, Maria G, Didato G, Gennaro G, Falcicchio G, Fanella M, Ferlazzo E, Gangitano M, Neve AL, Mecarelli O, Montalenti E, Morano A, Piazza F, Pizzanelli C, Pulitano P, Ranzato F, Rosati E, Tassi L, Bonaventura C; BRIVAracetam add-on First Italian netwoRk Study (BRIVAFIRST) Group Membership

引言：智力障碍患者通常被排除在临床试验之外，因此针对这一脆弱人群选择抗癫痫药物的循证指导有限。本研究探讨了布瓦西坦（Brivaracetam, BRV）在癫痫合并智力障碍患者中的疗效。

方法：BRIVAracetam 辅助治疗首个意大利网络研究（BRIVAFIRST）是一项为期 12 个月的回顾性多中心研究，研究对象为接受 BRV 辅助治疗的成年患者。主要研究终点包括无癫痫发作率、癫痫反应率（基线癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ ）以及治疗中断率，同时也评估了不良事件的发生情况。此外，本研究分析了智力障碍的存在及严重程度对疗效的影响。

结果：在 1029 名受试者中，有 253 名（24.6%）患有智力障碍。在无智力障碍和有智力障碍的受试者中，12 个月无癫痫发作率分别为 18.4% 和 10.3%；相应的癫痫反应率分别为 40.0% 和 28.9%。研究发现，智力障碍并不是癫痫治疗效果的独立预测因素。治疗中断率在无智力障碍和有智力障碍的受试者中分别为 25.8% 和 26.4%。此外，不良事件（包括嗜睡、紧张/激动和攻击行为）的发生率在不同智力障碍程度的患者之间无统计学显著差异。

结论：布瓦西坦可作为癫痫合并智力障碍且癫痫发作未受控制患者的一种可行治疗选择，并有助于改善临床结局。

2.左乙拉西坦及其类似物布瓦西坦在海人酸诱导的大鼠颞叶癫痫模型中对小胶质细胞、星形胶质细胞及神经元密度影响的显著差异

Marked differences in the effects of levetiracetam and its analogue brivaracetam on microglial, astrocytic, and neuronal density in the rat model of kainic acid-induced temporal lobe epilepsy

Front Pharmacol. 2025 Mar 6;16:1553545.DOI: 10.3389/fphar.2025.1553545

Kelemen K, Sárosi M, Csüdör A, Orbán-Kis K, Kelemen H, Bába L, Gáll Z, Horváth E, Katona I, Szilágyi T

颞叶癫痫的有效治疗仍然具有挑战性，这主要归因于对细胞及神经网络变化的理解有限，以及新型抗癫痫药物（AEDs）对组织重塑的干预。本研究采用海人酸（KA）诱导的大鼠颞叶癫痫（TLE）模型，比较了布瓦西坦和左乙拉西坦对癫痫回路关键脑区组织学变化的影响，这些脑区包括海马、杏仁核、嗅周皮层、内嗅周核和室旁丘脑核。

方法：雄性 Wistar 大鼠被分为假手术组、癫痫组、布瓦西坦治疗癫痫组（BRV-EPI）和左乙拉西坦治疗癫痫组（LEV-EPI）。癫痫组大鼠在右侧侧脑室内注 KA，诱导癫痫持续状态，随后经历 3 周的恢复和潜伏期。之后，大鼠接受 3 周口服布瓦西坦、左乙拉西坦或安慰剂治疗，并进行持续视频监测以分析癫痫发作情况。随后，采用三重荧光免疫标记评估小胶质细胞、星形胶质细胞及神经元的变化。

结果：与对照组和 LEV-EPI 组相比，EPI 组和 BRV-EPI 组的小胶质细胞密度显著增加。BRV-EPI 组在右侧 CA1、CA3、左侧 CA1、双侧杏仁核、EPN、PVT 及左侧 PC 内的小胶质细胞密度明显高于 SHAM 组和 EPI 组。BRV-EPI 组海马区的星形胶质细胞密度显著升高，而神经元密度降低。布瓦西坦在该疾病阶段未能减少癫痫发作活动。

结论：在癫痫条件下，布瓦西坦治疗可增强癫痫回路所有相关脑区的小胶质细胞活化，而左乙拉西坦的作用则不同，这表明不同抗癫痫药物可诱导不同的组织学改变。

森巴考特

1. 癫痫药物治疗管理：解决采用苯巴那酯（森巴考特）和其他新型抗癫痫药物治疗的常见障碍

Epilepsy medication management: Addressing common treatment barriers to adopting cenobamate and other new antiseizure medications

Epilepsia. 2025 Mar;66 Suppl 1:38-48. doi: 10.1111/epi.18305.

Rosenfeld WE

癫痫患者实现无癫痫发作是一个重要的治疗目标，这不仅有助于提高生活质量，还能降低发病率和死亡率。然而，尽管使用了多种抗癫痫药物（ASMs），无论是单药治疗还是联合治疗，仍有约三分之一的患者持续出现癫痫发作。第三代抗癫痫药物，如拉考酰胺、艾司利卡西平、吡仑帕奈和布瓦西坦，已被证实在减少局灶性癫痫发作频率方面具有良好的疗效。最新的抗癫痫药物苯巴那酯适用于成人局灶性癫痫的治疗，并已显示出在某些耐药性癫痫患者中实现显著无癫痫发作率的潜力。在长期的开放标签辅助治疗研究中，18.4%至36.3%的患者连续 ≥ 12 个月实现了无癫痫发作，而1年的药物维持率（留存率）在73%至83%之间。本文综述了癫痫患者在药物管理过程中可能遇到的一些治疗障碍，这些障碍可能阻碍新型抗癫痫药物（如苯巴那酯）的使用和优化。这些障碍包括治疗惰性、对新辅助治疗的尝试不足（“最后加入，最先放弃”）、非理性联合治疗的陷阱以及对新药的限制使用。尽管治疗必须根据患者的具体情况量身定制，但临床医生应充分考虑新型治疗方法的潜在益处，并不断重新评估和优化抗癫痫药物的使用，以帮助患者实现最佳治疗效果。

2. 抗癫痫药物耐受性的改善：何时以及如何使用森巴考特和其他新型抗癫痫药物

Improving the tolerability of antiseizure medications: When and how to use cenobamate and other new antiseizure medications

Epilepsia. 2025 Mar;66 Suppl 1:15-28.DOI: 10.1111/epi.18304

Krauss GL, Sander JW, Rosenfeld WE

尽管过去几年推出了具有改进安全特征的更新型抗癫痫药物（ASMs），但癫痫患者治疗相关的不可耐受不良事件（AEs）的发生率并未发生实质性变化。耐受性问题可能会危及这些新型药物的最佳剂量和疗效、治疗方案依从性和治疗保留。长期临床试验、开放标签扩展研究和上市后研究允许灵活调整联合使用的抗癫痫药物，这可以帮助临床医生减少治疗相关不良事件，从而提高这些治疗的保留和耐受性。对于新型有效治疗（例如，拉考沙胺、艾司利卡西平、吡仑帕奈、布瓦西坦以及最近出现的森巴考特），通过积极调整已知具有药代动力学和/或药效学药物相互作用的联合使用的抗癫痫药物，可以最大限度地降低不良事件的风险。应针对特定人群考虑更多的耐受性因素，例如，为了改善老年人治疗耐受性，可能需要更坚决地减少伴随的

抗癫痫药物，而更难治疗的癫痫患者可能需要更高的剂量。应研究进一步改善有效抗癫痫药物耐受性的策略，包括更早的联合治疗和过渡到或初始单药治疗。关于最近添加的 ASM 森巴考特在儿童和全身性强直-阵挛性癫痫患者中的持续临床研究将进一步提供 森巴考特的安全性概况及其作为广谱治疗选择的潜在效用。

拉考沙胺

1.拉考沙胺、左乙拉西坦和丙戊酸钠作为成人癫痫持续状态二线治疗的比较：大样本分析

Comparison of lacosamide, levetiracetam, and valproate as second-line therapy in adult status epilepticus: Analysis of a large cohort

Epilepsia. 2025 Mar 22. DOI: 10.1111/epi.18380

Hahn CD, Novy J, Rossetti AO

我们通过回顾性分析 2013 年 1 月至 2022 年 12 月间的一个机构 SE 登记册，比较了拉考沙胺与其他常用二线抗癫痫药物（ASMs）在成人癫痫持续状态（SE）中的疗效。出院时的临床结果被分为恢复到基线、新残疾或死亡；我们还考虑了二线 ASM 后的 SE 终止和机械通气需求。潜在的混杂因素包括癫痫持续状态严重程度评分（STESS）、性别、初始 SE 治疗充分性、治疗延迟和潜在的致命病因。在 10 年多的时间里，分析了 961 例成人 SE 发作；868 例接受了以下二线抗癫痫药物治疗：413 例拉考沙胺（47.6%）、110 例丙戊酸（12.7%）和 75 例拉考沙胺（8.6%），以及包括苯二氮草类药物在内的 18 种其他 ASM 的低发生率（未进一步分析）。单变量分析确定 STESS、治疗延迟和初始癫痫持续状态治疗充分性为潜在的混杂因素。在调整这些变量的多变量分析中，接受二线拉考沙胺、左乙拉西坦或丙戊酸治疗的发作患者表现出统计学上相当的癫痫终止率、机械通气需求和出院时的临床结果。我们得出结论，拉考沙胺似乎代表了一种合理的左乙拉西坦和丙戊酸的替代品，并值得考虑将其纳入未来用于控制癫痫持续状态的随机对照试验。

2.小脑发育不良及因新发变异引起的 KCNQ2 癫痫性脑病两个月婴儿的治疗过程及文献综述

Cerebellar Hypoplasia and Treatment Course of a Two-Month-Old Infant With KCNQ2 Epileptic Encephalopathy Due to a De Novo Variant and Review of the Literature

Am J Med Genet A. 2025 Mar;197(3):e63909. DOI: 10.1002/ajmg.a.63909

Cebeci D, Cavdarli B, Ozbudak P, Arhan E, Gucuyener K, Demir E

本文报道了一名两个月大女孩因新发 KCNQ2 癫痫性脑病变异而接受的治疗过程、磁共振成像和脑电图检查结果。患者在出生后 2 天开始出现癫痫发作。尽管接受了苯巴比妥、苯妥英钠、左乙拉西坦、托吡酯、氯硝西泮、维加巴汀、氯巴占和吡哆醇的治疗，她每天仍持续发作 10 次或更多。脑电图记录显示多灶性癫痫样放电和弥漫性背景减慢。磁共振成像显示左侧小脑发育不良。在给予拉考沙胺治疗后，癫痫发作的严重程度和频率降低了 80%。脑电图记录显示显著改善。在 KCNQ2 基因中检测到 c.1681C>A (p.Pro561Thr) 的

新发杂合变异。在添加卡马西平治疗后，患者大约 2 年内未再发作癫痫。这一病例证明了拉考沙胺对 KCNQ2 癫痫性脑病的疗效。据我们所知，这是首次报道小脑发育不良与 KCNQ2 变异之间的关联。

左乙拉西坦

1. 胚胎毒性、围产期和神经发育结局：胎儿期暴露于抗癫痫药物

Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication

Epilepsy Curr. 2025 Mar 11:15357597241258514. DOI: 10.1177/15357597241258514

Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM; Alison M Pack, Oskoui M, Roberson SW, Donley DK, French J, Gerard EE, Gloss D, Miller WR, Clary HEM, 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

本实践指南提供了关于抗癫痫药物（ASMs）和叶酸补充剂对育龄癫痫患者（PWECP）后代主要先天性畸形（MCMs）、不良围产期结局和神经发育结局影响的新证据基础结论和建议。一个多学科小组进行了系统评价，并按照美国神经病学学会 2017 年版临床实践指南流程手册中概述的过程制定了实践建议。系统评价包括截至 2022 年 8 月的研究。建议由结构化理由支持，这些理由整合了系统评价的证据、相关证据、护理原则和证据推断的推论。以下是一些主要建议。在治疗育龄癫痫患者时，临床医生应建议使用抗癫痫药物和剂量，以优化妊娠发生时的癫痫控制和胎儿结局，并在尽可能早的孕前机会下进行。临床医生必须尽量减少 PWECP 在妊娠期间发生惊厥发作，以降低对出生父母和胎儿的潜在风险。一旦育龄癫痫患者已经怀孕，临床医生在尝试去除或更换有效控制全身性强直-阵挛或局灶至双侧强直-阵挛发作的抗癫痫药物时应谨慎行事。临床医生应根据患者的癫痫综合征、达到癫痫控制的可能性以及合并症，在适当的情况下考虑使用拉莫三嗪、左乙拉西坦或奥卡西平，以降低先天性畸形的风险。如果临床可行，临床医生应避免在育龄癫痫患者中使用丙戊酸，以降低先天性畸形或神经管缺陷（NTDs）的风险。如果临床可行，临床医生应避免在育龄癫痫患者中使用丙戊酸或托吡酯，以降低出生时胎儿体重过轻的风险。为了降低育龄癫痫患者所生儿童出现不良神经发育结果的风险，包括自闭症谱系障碍和智商较低，如果临床可行，临床医生应避免在育龄癫痫患者中使用丙戊酸。临床医生应建议任何接受抗癫痫药物治疗的育龄癫痫患者在孕前和孕期每天至少补充 0.4 毫克叶酸，以降低神经管缺陷的风险，并可能改善后代神经发育结果。

2. 抗癫痫药物对癫痫儿童甲状腺功能的影响

The Effect of Antiseizure Medications on Thyroid Functions in Children With Epilepsy

Clin Pediatr (Phila). 2025 Mar;64(3):326-331. DOI: 10.1177/00099228241262380

Cebeci D, Gurkas E, Oz NA, Gungor AA, Kuruc AI, Buyukyilmaz G

本研究旨在调查抗癫痫药物对血清促甲状腺激素 (TSH)、游离甲状腺素 (fT4) 水平和儿童癫痫患者亚临床甲状腺功能减退症频率的影响。纳入了 181 名接受丙戊酸、苯巴比妥、卡马西平和左乙拉西坦单药治疗的儿科患者。与治疗前水平相比, 丙戊酸治疗患者在治疗 6 个月、12 个月和 18 个月时血清 TSH 水平显著升高。在治疗 12 个月和 18 个月时, 卡马西平组的血清 fT4 水平显著低于左乙拉西坦、丙戊酸和苯巴比妥组。左乙拉西坦组的血清 fT4 和 TSH 水平在任何时间点均无显著变化。在第 18 个月时, 丙戊酸组亚临床甲状腺功能减退症的频率为 16%, 苯巴比妥组为 11%, 卡马西平组为 7%, 左乙拉西坦组为 0%。我们的数据表明, 左乙拉西坦单药治疗不会导致甲状腺功能异常。

3.左乙拉西坦在预防成人脑肿瘤术后癫痫发作中的疗效与安全性: 一项荟萃分析

Efficacy and safety of levetiracetam in preventing postoperative seizures in adult patients with brain tumors: a meta-analysis

Front Neurol. 2025 Mar 7;16:1543905. DOI: 10.3389/fneur.2025.1543905

Zhang Y, Li H, Zhang B, Zhang J, Li C

目的: 癫痫发作是脑肿瘤患者最常见的症状之一。预防性使用抗癫痫药物是否能有效减少脑肿瘤患者术后癫痫发作, 目前仍存在争议。本研究通过荟萃分析评估左乙拉西坦在预防成人脑肿瘤患者术后癫痫发作中的疗效与安全性。

方法: 我们检索了 2008 年至 2023 年间关于左乙拉西坦与其他抗癫痫药物在脑肿瘤术后癫痫发作预防方面进行比较的研究。检索词包括“左乙拉西坦”、“脑肿瘤”、“预防”和“癫痫”, 数据库包括 PubMed、Medline、EMBASE、中国知网 (CNKI) 和万方数据库。荟萃分析使用 RevMan 5.3 软件进行。

结果: 通过文献筛选, 共纳入 9 篇英文文献, 涉及总样本量 2,433 例。荟萃分析显示, 左乙拉西坦在预防总体癫痫发作方面优于对照组 (比值比 OR = 0.56, 95% 置信区间 CI: 0.44–0.71, $p < 0.00001$)。亚组分析表明, 左乙拉西坦在预防癫痫方面优于丙戊酸钠 (OR = 0.53, 95% CI: 0.39–0.72, $p < 0.0001$) 和苯妥英钠 (OR = 0.35, 95% CI: 0.19–0.62, $p = 0.0004$)。对于早期癫痫发作的预防疗效未见统计学差异 (OR = 0.55, 95% CI: 0.15–2.04, $p = 0.37$), 但在与苯妥英钠的比较中, 左乙拉西坦在预防早期癫痫方面更具优势 (OR = 0.13, 95% CI: 0.03–0.56, $p = 0.006$)。对于晚期癫痫发作的预防, 未发现显著差异 (OR = 0.75, 95% CI: 0.27–2.03, $p = 0.57$)。在不良反应发生率方面, 左乙拉西坦组低于对照组 (OR = 0.18, 95% CI: 0.05–0.64, $p = 0.008$); 进一步亚组分析显示, 左乙拉西坦组的不良反应发生率也显著低于苯妥英钠组 (OR = 0.06, 95% CI: 0.02–0.21, $p < 0.001$)。

结论: 左乙拉西坦可有效减少脑肿瘤患者术后癫痫发作, 尤其是在预防早期癫痫方面优于苯妥英钠和丙戊酸钠。此外, 左乙拉西坦的不良反​​应较轻, 发生率低于苯妥英钠和丙戊酸钠。然而, 本研究存在一定偏倚可能

性。由于本荟萃分析中纳入的高质量随机对照试验数量有限，未来仍需开展多中心、种族多样化、高质量的前瞻性研究，以进一步明确左乙拉西坦在预防术后癫痫中的疗效。

4. 加巴喷丁和左乙拉西坦在创伤后癫痫模型中的抗痛觉过敏作用

Antihyperalgesic effects of gabapentin and levetiracetam in a model of post-traumatic epilepsy

Physiol Int. 2025 Mar 13;112(1):68-84. DOI: 10.1556/2060.2025.00524

Basaran R, Efendioglu M, Akça M, Ceman D, Demirtaş C, Sürmeneli YE, Yildirim M

研究目的：本研究旨在探讨左乙拉西坦（LEV）和加巴喷丁（GBP）在戊四氮（PTZ）诱导的轻型创伤性脑损伤（TBI）后创伤后癫痫（PTE）模型中，对机械性和热刺激性疼痛阈值的影响，以及 N-乙酰半胱氨酸（NAC）作为辅助用药的作用，研究对象为雄性 Sprague-Dawley 大鼠。

研究方法：动物被随机分为 7 组（对照组、PTE 组、PTE+LEV 组、PTE+GBP 组、PTE+NAC 组、PTE+LEV+NAC 组、PTE+GBP+NAC 组）。大鼠在 TBI 后连续 14 天接受以下处理：LEV（50 mg/kg）、GBP（100 mg/kg），以及这些抗癫痫药与 NAC（100 mg/kg）的联用。

研究结果：PTE 组大鼠的热痛阈值显著降低（ $P < 0.05$ ），而在 PTE+LEV 组、PTE+GBP 组和 PTE+LEV+NAC 组中，热痛阈值均有不同程度升高（分别为 $P < 0.05$ 、 $P < 0.001$ 和 $P < 0.01$ ）。有趣的是，单独使用 NAC 对热痛阈值没有影响，但与 LEV 联合使用（PTE+LEV+NAC 组）能进一步提高热痛阈值。此外，PTE+GBP+NAC 的处理消除了 GBP 对热痛阈值的升高作用。

研究结论：本研究首次探讨了 LEV 和 GBP 在 PTE 中的作用。结果表明，PTE 会降低热痛阈值，而连续 14 天应用 LEV 和 GBP 可有效防止这种降低并提高热痛阈值。作为辅助用药的 NAC 本身并不影响热痛阈值，但与 LEV 联合使用时可增强其抗痛觉过敏的效果。LEV 和 GBP 在 PTZ 诱导的 PTE 模型中均具有抗痛觉过敏作用，而 NAC 可进一步增强 LEV 的这一效果。

5. 健康犬中复合左乙拉西坦制剂的单剂量药代动力学及其与商业制剂的生物等效性

The Single-Dose Pharmacokinetics of a Compounded Levetiracetam Formulation and Bioequivalence to a Commercial Formulation in Healthy Dogs

J Vet Pharmacol Ther. 2025 Mar;48(2):67-75. DOI: 10.1111/jvp.13490

Paushter AM, Foss KD, Reinhart JM, Forsythe LE, Hague DW

背景：左乙拉西坦（LEV）是一种用于治疗癫痫的药物，在犬类中属于非标签使用。市售的长效制剂（LEV-ER）需要每日两次服用，且无法压碎或分割，这限制了其在小型犬中的使用。自制的 LEV-ER 制剂（PO-COMP）声称可以在不损失长效释放特性的情况下进行分割。本研究的目的是建立 PO-COMP（在药片刻痕

处分割) 在狗体内的药代动力学参数, 并确定分割后的 PO-COMP 与完整的市售 FDA 批准的人用 LEV-ER 通用药物 (PO-COMM) 在生物等效性上的关系。

方法: 在随机交叉设计中, 12 只健康狗分别接受了一次静脉注射剂量 (30 mg/kg) 的 IV-COMM, 或者一次口服剂量 (500 mg) 的完整 PO-COMM, 或一次口服剂量 (500 mg) 的分割 PO-COMP, 并对狗体内 24 小时内的 LEV 浓度进行了连续测量。

结果: 使用 90% 置信区间方法, PO-COMP 与 PO-COMM 在最大浓度 (最大浓度差为 -3.2% [置信区间: -7.4% 至 -1.1%]) 和曲线下面积 (曲线下面积差为 -14.4% [置信区间: -17.8% 至 10.8%]) 上均表现为生物等效。与需要每日三次服用的即释 LEV 相比, PO-COMP 可能有助于提高药物依从性和癫痫控制。

结论: PO-COMP 表现出与 PO-COMM 的生物等效性, 未来需要对 PO-COMP 进行疗效研究。

6. 纵向兴奋-抑制平衡受性别和 APOE-ε4 影响改变

Longitudinal excitation-inhibition balance altered by sex and APOE-ε4

Commun Biol. 2025 Mar 25;8(1):488. DOI: 10.1038/s42003-025-07876-5

Burns AP, Fortel I, Zhan L, Lazarov O, Mackin RS, Demos AP, Bendlin B, Leow A

神经元过度兴奋在阿尔茨海默病 (AD) 认知连续体中影响记忆和神经处理。左乙拉西坦作为一种抗癫痫药物, 通过恢复 AD 患者神经兴奋/抑制平衡, 显示出改善认知障碍的潜力。我们之前在横向研究中发现, 相比男性, 女性 APOE-ε4 携带者表现出过度兴奋的表型, 而在认知未受损的情况下这种性别差异尚缺乏纵向验证。然而, 阐明女性 ε4 携带者的脆弱性可能有助于更好地指导抗癫痫治疗的效果。在本研究中, 我们使用纵向设计调查了性别与 ε4 之间的相互作用。我们使用了纵向收集的静息态 fMRI 和扩散张量成像数据, 数据来自 106 名参与者, 这些参与者在至少一次扫描事件中认知未受损, 但随着时间推移, 可能在临床痴呆评分上表现出轻度认知障碍的早期迹象。通过纳入参与者从认知健康过渡到轻度认知障碍的扫描事件, 我们对整个大脑的兴奋/抑制比率在临床前认知健康连续体中的变化轨迹进行了建模, 并扩展到早期认知障碍。线性混合模型显示出性别、ε4 状态和时间之间的显著三重交互作用, 女性 ε4 携带者表现出显著的过度兴奋轨迹。这些发现表明, 针对女性 ε4 携带者的临床前过度兴奋的预防治疗可能是一条潜在的治疗途径。

7. 左乙拉西坦对发作性共济失调 2 型和伴有发作性共济失调症状的脊髓小脑性共济失调 6 型的影响: 病例系列

Effects of Levetiracetam on Episodic Ataxia Type 2 and Spinocerebellar Ataxia Type 6 with Episodic Ataxic Symptoms: A Case Series

Genes (Basel). 2025 Mar 13;16(3):335. DOI: 10.3390/genes16030335

Shimazaki H

背景：发作性共济失调 2 型（EA2）是一种罕见疾病，主要表现为发作性步态不稳、构音障碍和头晕，病因是 CACNA1A 基因突变。脊髓小脑性共济失调 6 型（SCA6）很少表现为类似发作性共济失调的症状。乙酰唑胺在治疗发作性共济失调方面效果有限。

方法：本研究观察了三例表现为发作性共济失调的患者的药物治疗效果，其中两例为 EA2，一例为 SCA6，三例均属于 CACNA1A 相关疾病。

结果：在这三例中，乙酰唑胺对发作性共济失调发作的控制效果部分有效且持续时间短暂。在加用左乙拉西坦后，发作次数显著减少，尽管发作持续时间并未改变。左乙拉西坦的疗效稳定，并持续了七年。在一例 SCA6 患者中，左乙拉西坦和乙酰唑胺联合治疗还减轻了慢性小脑性共济失调症状。

结论：尽管病例数量较少，但左乙拉西坦在两例 EA2 患者中被认为是有效的，在一例 SCA6 患者中也表现出轻度疗效。

司替戊醇

1. 司替戊醇的代谢激活与细胞毒性相关

Metabolic Activation of Stiripentol Correlates with Cytotoxicity

Chem Res Toxicol. 2025 Mar 17;38(3):369-379. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.4c00209

Jiang Z, Wang Y, Zhao G, Luo X, Shen Y, Li W, Peng Y, Zheng J

司替戊醇(SRP) 是一种抗癫痫药，用于控制与 Dravet 综合征有关的癫痫发作。长期安全性研究强调了患者的显着不良反应，包括嗜睡，食欲下降，共济失调以及血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平升高。本研究旨在鉴定 SRP 的反应性代谢产物，并确定其细胞毒性与代谢激活之间的潜在相关性。用 GSH 作为捕获剂强化的 SRP 的大鼠肝微粒体孵育产生了 α 、 β -不饱和酮代谢物 (M1) 和相关的 GSH 缀合物 (M2)。此外，在 SRP 处理的大鼠的胆汁中检测到 I 相代谢物和 GSH 缀合物，表明 SRP 的体内和体外代谢活化均发生。值得注意的是，SRP 对大鼠原代肝细胞表现出明显的细胞毒性。选择性 CYP3A 酶抑制剂酮康唑预处理可减轻肝细胞对 SRP 诱导的细胞毒性的敏感性。这些发现表明，SRP 可能会代谢为 α ， β -不饱和酮代谢物，从而可能导致与 SRP 相关的细胞毒性作用。

吡仑帕奈

1.每日 4 毫克吡仑帕奈的认知和行为影响

Cognitive and behavioral effects of perampanel 4 mg daily dose

Epilepsy Behav. 2025 Mar;164:110268.DOI: 10.1016/j.yebeh.2025.110268

Meador KJ, Seliger J, Le S, Li Y, Razavi B, Falco-Walter J, King A, Graham E, Cunningham E, Leeman-Markowski B, Boyd A, Loring DW, Gerard E

目的：抗癫痫药物（ASMs）的神经心理不良反应会影响其耐受性，进而影响药物疗效，且这种不良反应可能呈剂量依赖性。本研究旨在评估 4 毫克/天剂量的佩雷帕尼（PER）的神经心理效应，因为该剂量此前尚未通过客观认知测试进行评估。

方法：本研究最初旨在评估（1）4 毫克吡仑帕奈采用不同滴定速度的效果，以及（2）随时间推移的习惯化情况。但由于新冠疫情，研究被迫停止，导致无法获得足够的样本量来分析滴定和习惯化效果。因此，在这项健康志愿者参与的随机双盲研究中，我们比较了每日服用 4 毫克吡仑帕奈从非药物基线到药物滴定结束以及药物维持期结束时的神经心理效应。治疗期总计 6 周，包括 2 周的可变滴定期，随后是 4 周的维持期。通过将认知（计算机化和非计算机化）和行为测试的 Z 分数相结合，计算出综合 Z 分数。对独立的认知和行为领域 Z 分数以及全套测试中 19 个项目的原始分数进行了次要分析。

结果：总体综合 Z 分数在基线、滴定结束和维持治疗结束时没有差异。同样，各个认知和行为领域 Z 分数在三种滴定速度之间也没有差异。对原始分数的探索性分析仅在 19 项神经心理测量中的两项上具有边缘显著性。

结论：在健康志愿者中，每日服用 4 毫克吡仑帕奈耐受性良好，对神经心理的影响较小。

2.吡仑帕奈作为非病变局灶性癫痫患儿初始单药治疗的有效性

Usefulness of perampanel as initial monotherapy in children with non-lesional focal epilepsy

Epilepsy Behav Rep. 2025 Jan 30;29:100743.DOI: 10.1016/j.ebr.2025.100743

Kanemura H, Miyasato Y, Tomi Y, Sano F

本研究旨在比较卡马西平（CBZ）和吡仑帕奈（PER）对临床癫痫发作和发作间期癫痫样放电（IED）等脑电图异常的疗效，以及作为非病灶性局灶性癫痫儿童初始单一疗法的安全性。这项回顾性综述包括从 CBZ 组 2000 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日期间在作者医院接受治疗的癫痫门诊患者中招募的参与者，以及从 PER 组 2020 年 1 月 01 日至 2022 年 12 月 30 日期间招募的参与者。两组的纳入标准均为随访时间≥12 个

月。受访者被确定为表现出完全消失（癫痫发作或简易爆炸装置减少 100%）或反应（癫痫发作频率或简易爆炸物减少 50%以上）的参与者。安全性主要结局定义为不良事件的出现率。研究组由 247 名接受 CBZ 治疗的参与者和 46 名接受 PER 治疗的参与者组成。PER 治疗临床癫痫发作的总有效率明显高于 CBZ

($p=0.0148$)。此外，PER 的完全消失率明显高于 CBZ ($p=0.0133$)。PER 治疗 IED 的总有效率再次显著高 CBZ ($p<0.0001$)。PER 的不良事件发生率明显低于 CBZ ($p=0.023$)。PER 可作为非病变性局灶性癫痫儿童的初始单一疗法。

3.空腹和进食条件下吡仑帕奈口服混悬剂在健康中国受试者体内的生物等效性研究

Bioequivalence study of perampanel oral suspension in healthy Chinese subjects under fasting and fed conditions

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025 Mar 26. DOI: 10.1007/s00210-025-04004-2

Li M, Li Y, Liu F, Huang Q, Yi X, Xiao J, Gan C, Han Y, Fan L

吡仑帕奈口服混悬剂 (Fycompa®) 适用于治疗部分发作性癫痫和原发性全身强直阵挛性癫痫的辅助疗法。本研究旨在评估吡仑帕奈口服混悬剂及其仿制药在禁食和进食条件下的生物等效性。在中国健康受试者中，在禁食和进食条件下进行了一项随机、开放标签、单剂量、2 期交叉研究。每个周期，受试者都会接受 4mg 参考吡仑帕奈口服混悬剂或测试产品。在给药前和给药后 96 小时收集血液样本。使用经过验证的 LC-MS/MS 方法对血浆中的帕帕尼水平进行定量。共招募了 74 名志愿者，其中 71 人完成了这项研究。对于空腹研究，主要药代动力学参数（平均值±标准差）如下：试验和参考制剂的 C_{max} 分别为 138.1 ± 30.2 和 126.0 ± 22.7 ng/mL， AUC_{0-t} 分别为 3998 ± 717 和 4194 ± 963 h*ng/mL 和 AUC_{0-72h} 分别为 3318 ± 567 和 3464 ± 763 h*ng/mL。对于补料研究，相应的值如下：供试品和参比品的 C_{max} 分别为 87.0 ± 17.2 和 81.5 ± 15.4 ng/mL， AUC_{0-t} 分别为 4000 ± 991 和 3991 ± 896 h*g/mL， AUC_{0-72h} 分别为 3190 ± 768 和 3156 ± 657 h*ng/mL。这些参数的几何平均比值的 90% 置信区间均符合 80-125% 的生物等效性标准。在禁食研究中报告了 36 起不良事件 (AE)，在喂食研究中报告 47 起不良事件。吡仑帕奈口服混悬剂的测试和参考制剂在空腹和进食条件下具有生物等效性和良好的耐受性。该试验已于 2023 年 4 月 20 日在中国临床试验注册中心注册 (<https://www.chictr.org.cn/>, ChiCTR2300070693)。

奥卡西平

1.奥卡西平-聚丙烯微塑料共污染体系与小球藻 FACHB-9 的相互作用：毒性效应和生物降解

Interactions between the co-contamination system of oxcarbazepine-polypropylene microplastics and *Chlorella* sp. FACHB-9: Toxic effects and biodegradation

J Environ Manage. 2025 Mar;376:124434. DOI: 10.1016/j.jenvman.2025.124434

Zhang H , Liu B , Sun F , Zhang Z , Kong Y , Liu X , Cui Y , Ma Y , Wu Y , Fan H , Ge B , Cheng Y , Wang M , Meng C , Gao Z

微塑料和药物污染物的共同污染引起了越来越多的关注。然而，关于污染物对水生生态系统中生物的联合毒性的研究仍然缺乏。本研究旨在研究奥卡西平（OXC，30 mg/L）和聚丙烯微塑料（PP MP，500 mg/L，粒径 180 μ m）对微藻（小球藻属 FACHB-9）的联合毒性以及菌株 FACHB-9 对 OXC 的生物降解。与单次 OXC 暴露相比，OXC/PP-MPs 共污染系统中微藻的细胞密度降低了 38.93%，氧化应激增强，光合效率降低。转录组学分析表明，在共同暴露于 OXC 和 PP MP 的微藻中，光合途径和 TCA 循环途径受到显著抑制，而 DNA 损伤修复途径则上调。此外，菌株 FACHB-9 在单一组和混合组中对 OXC 的降解率分别为 91.61% 和 86.27%。这些发现显著扩展了关于污染物对微藻联合毒性的现有知识，表明微藻在污染水生环境的生物修复方面具有广阔的前景。

丙戊酸

1.左旋肉碱用于丙戊酸诱导的毒性

L-carnitine for valproic acid-induced toxicity

Br J Clin Pharmacol. 2025 Mar;91(3):636-647. DOI: 10.1111/bcp.16233

Gziut T, Thanacoody R

目的：回顾左旋肉碱对丙戊酸诱导的毒性的有效性和剂量。

方法：对左旋肉碱的药代动力学和临床应用进行文献综述。

结果：丙戊酸是一种脂肪酸，用于从癫痫到双相情感障碍的多种治疗适应症。丙戊酸的代谢产生治疗性和毒性代谢物。虽然丙戊酸具有良好的安全性，但长期使用丙戊酸的不良反应包括肝毒性，从肝酶的短暂升高到暴发性肝衰竭和高氨血症，最终导致脑病。左旋肉碱是线粒体脂肪酸代谢的重要辅因子，是心肌和骨骼肌的重要能量来源。左旋肉碱的生理浓度在人体内是通过外源性饮食摄入和内源性合成来维持的。外源性口服左旋肉碱后，生物利用度范围为 14%至 18%。以 20-100mg/kg 的剂量静脉推注 L-肉碱后，分布体积为 0.2-0.3L/kg，尿液中不变的排泄分数为 0.73-0.95，表明 L-肉碱的肾脏清除率是剂量依赖性的，这是由于在超生理浓度下可饱和的肾脏再吸收。

结论：有证据支持使用左旋肉碱治疗慢性治疗使用后和急性过量服用丙戊酸后的高氨血症和肝毒性，但最佳剂量和给药途径尚不清楚。基于左旋肉碱的药代动力学，我们建议对丙戊酸诱导的高氨血症或肝毒性患者使用左旋肉碱，静脉负荷剂量为 5mg/kg，然后连续静脉输注，而不是目前提倡的口服或静脉注射丸剂。

2.丙戊酸致成人高氨血症伴脑病的 meta 分析

Valproic acid-induced hyperammonemia with encephalopathy in adults: A meta-analysis

Int J Clin Pharmacol Ther. 2025 Mar;63(3):105-113. DOI: 10.5414/CP204673

Huang TK, Su YC, Shih CS

目的：丙戊酸常用于治疗神经和精神疾病，可引起高氨血症（HA）。这项回顾性研究旨在调查接受丙戊酸治疗的患者的基本特征、合并症、合并用药和 HA 风险之间的关联。材料和方法：我们使用从 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日期间接受丙戊酸监测的成年人的医疗记录中收集的数据，比较了有和没有 HA 的组。我们进行了多变量逻辑回归分析，以探索 HA 的危险因素，并进行了全面的系统文献综述，以确定与丙戊酸相关 HA 显著相关的因素。

结果：共纳入 247 例患者，其中 HA 组 37 例（血清氨水平 >150 mcg/dL）；几乎所有患者最终都发展为高氨血症性脑病（HE）。多变量逻辑回归分析显示，丙戊酸水平（比值比（OR）：1.01，95%置信区间（CI）：0.99-1.03）、癫痫（OR:3.82，95%CI:1.52-9.62）、充血性心力衰竭（OR:32.3，95%CI:4.09-255.4）和同时使用苯妥英钠（OR:6.4，95%CI=1.07-38.12）与丙戊酸治疗期间 HA 的发展独立相关。我们的数据和之前的研究表明，丙戊酸相关 HA 与苯妥英钠和托吡酯的同时使用有显著关联；血清丙戊酸浓度也与血清氨水平呈显著正相关。

结论：结果表明，在丙戊酸治疗期间，应监测血清氨和丙戊酸水平，特别是同时使用苯妥英钠或托吡酯，以防止 HE 进一步恶化。

3.丙戊酸预防 NMDA 诱导的猕猴视网膜变性

Valproic acid prevents NMDA-induced retinal degeneration in marmosets

Neurosci Lett. 2025 Mar 14;855:138197.DOI: 10.1016/j.neulet.2025.138197

Noro T , Guo X, Namekata K , Shinozaki Y , Hashimoto N , Moriya-Ito K , \Harada C , Nakano T , Harada T

丙戊酸（VPA）是一种处方药，广泛用于治疗癫痫、情绪障碍、偏头痛和神经性疼痛。越来越多的证据表明 VPA 具有神经保护作用。青光眼是世界上视力丧失的主要原因之一，其特征是视网膜神经节细胞（RGCs）及其轴突的进行性退化。玻璃体内注射 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）作为 RGC 死亡的急性模型在啮齿动物中得到了很好的研究。在本研究中，我们首先研究了 NMDA 是否会诱导非人类灵长类普通猕猴的视网膜变性，因为眼睛的结构和功能与人类相似。我们发现 NMDA 对眼压没有影响，但通过使用光学相干断层扫描和多焦视网膜电图诱导视网膜变性，这两种方法都是非侵入性的。此外，VPA 治疗抑制了猕猴的急性视网膜变性，改善了视力损害。我们的发现提出了有趣的可能性，即 VPA 可能有助于预防 RGC 死亡，并表明猕猴是研究青光眼的有用动物模型。

4.碳青霉烯类药物治疗丙戊酸过量 (MPT-01166-24 R1)

Carbapenems in the management of valproic acid overdose (MPT-01166-24 R1)

Br J Clin Pharmacol. 2025 Mar;91(3):648-653.DOI: 10.1111/bcp.16376

Juurlink DN

严重丙戊酸（VPA）过量的特征是昏迷（有时伴有脑水肿）、呼吸抑制、低血压和代谢异常。VPA 中毒的传统治疗仅限于胃肠道去污、左旋肉碱补充，严重时还包括血液透析。最近，人们对碳青霉烯类抗生素作为严重 VPA 中毒患者的辅助治疗产生了兴趣。碳青霉烯类药物抑制酰基肽水解酶，该酶负责从 VPA-葡萄糖醛酸重构 VPA，并短暂促进 VPA 在红细胞中的分布。在接受 VPA 治疗的患者中，碳青霉烯类药物会突然、显著

地降低 VPA 浓度，并持续一段时间。本文讨论了在严重 VPA 中毒患者或有严重 VPA 毒性风险的患者中利用这种药代动力学药物相互作用的可能性。

5.在人脊髓和动物模型中，丙戊酸诱导的致畸性是由衰老驱动的，并被雷帕霉素阻止。

Valproic acid-induced teratogenicity is driven by senescence and prevented by Rapamycin in human spinal cord and animal models

Mol Psychiatry. 2025 Mar;30(3):986-998. DOI: 10.1038/s41380-024-02732-0

Pietrogrande G, Shaker MR, Stednitz SJ, Soheilmoghaddam F, Aguado J, Morrison SD, Zambrano S, Tabassum T, Javed Z, Cooper-White J, Davis TP, O'Brien TJ, Scott EK, Wolvetang EJ

丙戊酸（VPA）是一种有效且广泛使用的抗癫痫药物，但在怀孕期间使用时会致畸，影响大脑和脊髓发育，原因尚不清楚。在这里，我们在人类多能干细胞中设计了一种基于基因重组酶的 SOX10 报告系统，该系统能够在发育中的神经管的人类类器官模型中追踪神经嵴细胞（NCC）的谱系。我们发现 VPA 诱导了广泛的细胞衰老，并促进了人 NCC 的间充质分化。我们接下来表明，临床批准的药物雷帕霉素在人类类器官和斑马鱼发育过程中暴露于 VPA 后，可以抑制衰老并恢复异常的 NCC 分化轨迹，突出了这种方法的治疗前景。最后，我们确定先锋因素 AP1 是这一过程的关键要素。总的来说，我们的数据揭示了细胞衰老是 VPA 相关神经发育致畸性的核心驱动因素，并确定了一种新的预防药理学策略。这些结果证明了转基因人类干细胞衍生的类器官模型在药物发现方面的力量。

6.诺模图预测丙戊酸诱导的血小板下降: 一项巢式病例对照研究

Nomogram for the prediction of valproic acid induced platelet decline: a nested case-control study

Sci Rep. 2025 Mar 22;15(1):9874. DOI: 10.1038/s41598-025-94754-z

Cheng G, Cai X, Zhang T, Guo J, Ma J, Zhang X, Li X

血小板减少是丙戊酸的常见副作用，丙戊酸是一种常用于预防神经外科患者癫痫发作的药物。然而，丙戊酸相关血小板减少的危险因素仍然知之甚少，利奈唑胺或左乙拉西坦与丙戊酸联合使用是否与血小板减少症有关尚不清楚，因为这两种药物都可能导致血小板计数减少。这项三中心、回顾性巢式病例对照研究旨在开发一个预测模型，用于预测 356 名参与者队列中丙戊酸诱导的血小板下降。多变量分析确定高龄（OR:1.05；95%CI 1.03-1.08；P=0.030）和丙戊酸与左乙拉西坦联合治疗（OR:3.03；95%CI 1.43-6.65；P=0.005）是独立的危险因素，而丙戊酸谷浓度低于 100μg/mL（OR:0.41；95%CI 0.24-0.69；P=0.010）是血小板下降的独立保护因素。基于这些因素开发了一个列线图，证明了训练队列和验证队列的曲线下面积值分别为 0.85 和 0.81 的稳健表现。校准图显示，预测结果和观察结果之间存在很强的一致性。该模型为评估接受丙戊酸治疗的神经外科患者血小板减少的风险提供了有价值的工具。

7.神经发育障碍患者丙戊酸水平：使用 LC-MS/MS 与 CYP 和 SULT 基因的相关性

Valproic acid levels in neurodevelopmental disorders: correlation with CYP and SULT genes using LC-MS/MS

BMC Neurol. 2025 Mar 7;25(1):93. DOI: 10.1186/s12883-025-04065-z

Abutaleb S, Mallah E, Abu-Qatouseh L, Abu-Awwad A, Mansoor K, Khallad S, Omari KW, Mouhtady O, Arafat T

背景：丙戊酸（VPA）是全球使用最广泛的抗癫痫药物之一，用于治疗偏头痛、双相情感障碍和焦虑症。然而，VPA 与多种副作用有关。本研究评估了神经发育障碍患者的治疗药物监测（TDM）。它探讨了丙戊酸（VPA）血浆水平与细胞色素 P450（CYP）酶和细胞质磺基转移酶（SULT）基因遗传多态性之间的相关性。

方法：开发、验证了一种简单准确的 LC-MS/MS 方法，并将其应用于 14 名 VPA 治疗患者的 TDM。测量血浆 VPA 水平，并对基因 SULT1A1、CYP2D64、CYP2D610、CYP3A5 和 CYP2C19*2 进行基因分型。使用 SPSS 进行统计分析。

结果：在 14 名参与者中，2 名参与者的血浆 VPA 水平有毒 ($\geq 100\mu\text{g/mL}$)，1 名参与者的 VPA 水平低于治疗水平 ($< 50\mu\text{g/mL}$)。VPA 血浆浓度与 SULT1A1 ($p=0.522$)、CYP2C192 ($p=0.288$)、CYP2D64 ($p=0.895$) 或 CYP2D6*10 ($p=0.067$) 的基因型之间没有显著相关性。虽然没有发现直接关联，但基因型指导的药物治疗仍然是优化药物疗效和最小化毒性的有前景的策略。

结论：本研究强调了丙戊酸（VPA）治疗神经发育障碍患者的复杂性，以及 CYP 和 SULT 基因常见遗传多态性对 VPA 血浆水平的有限影响。虽然治疗药物监测（TDM）仍然是优化 VPA 治疗的宝贵工具，但遗传变异与 VPA 浓度之间缺乏显著相关性表明，在临床实践中可能不需要对这些特定变异进行常规药物遗传学检测。然而，观察到的毒性和亚治疗性 VPA 水平强调了定期 TDM 对减轻过量或剂量不足相关风险的重要性。

8.苯妥英钠和丙戊酸对人单核细胞毒性和炎症介质的影响：有和没有脂多糖刺激

Impact of phenytoin and valproic acid on cytotoxicity and inflammatory mediators in human mononuclear cells: with and without lipopolysaccharide stimulation

PeerJ. 2025 Mar 17;13:e19102. DOI: 10.7717/peerj.19102

Alesawy A, Alotaibi N, Alalshaikh M, Aljofi FE, Aldossary N, Al-Zahrani N, Omar O, Madi M

背景：丙戊酸（VPA）以其广谱抗癫痫作用而闻名，与苯妥英钠相比，它被推荐用于全身性癫痫，苯妥英钠的谱更有限。本研究调查了在有和没有细菌脂多糖（LPS）刺激的情况下，外周血单核细胞（PBMCs）对苯妥英钠和 VPA 的细胞毒性和炎症反应。

方法：将健康供体的外周血单个核细胞分为 12 组：对照组（Ctrl）、苯妥英钠（Phy）和四种浓度的 VPA（Val-50、Val-75、Val-100、Val-200），有和没有 LPS。在第 1 天和第 3 天进行评估，包括总细胞计数、

活细胞计数和死细胞计数、细胞存活率和乳酸脱氢酶 (LDH) 细胞毒性测定。在第 3 天, 使用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测量炎症介质 (IL-6、IL-1 β) 和免疫标志物 (IL-18、IgA) 。统计分析包括双向方差分析、Tukey 的 HSD 检验和配对 t 检验。

结果: 从第 1 天到第 3 天, 所有治疗组的细胞计数和存活率均显著下降, LPS 会加剧这种下降。与 Ctrl+LPS 和 Phy+LPS 相比, Val-50+LPS 维持了更高的细胞计数。在有和没有 LPS 的 Val-100 和 Val-200 组中主要观察到 LDH 水平升高。在没有 LPS 的情况下, Val-75 和 Val-100 组的 IL-18 和 IgA 水平显著降低, 而与对照组相比, 所有 VPA 治疗都降低了 IL-6 水平。尽管在 LPS 存在的情况下, Val-75、Val-100 和 Val-200 组 IL-1 β 的减少被逆转, 但这种作用在 LPS 暴露下得到了增强。与 Phy 和较高的 VPA 剂量相比, Val-75 显示出较低的细胞毒性和炎症反应, 显示出适度的 LDH 增加和 IL-18、IgA、IL-1 β 和 IL-6 水平的降低, 特别是在 LPS 攻击下。

结论: 苯妥英钠和 VPA 诱导了显著的细胞毒性和炎症反应, 受剂量和 LPS 暴露的影响。Val-75 显示出剂量特异性的免疫调节作用, 减少了促炎和免疫标志物。

9.丙戊酸在蛛网膜下腔出血患者中的安全性和预后: 一项回顾性研究

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

Clin Neuropharmacol. 2025 Mar-Apr;48(2):43-50. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000627

Cobler-Lichter MJ, 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

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。然而, VPA 对人类 SAH 结局的影响尚未得到研究。

方法: 我们对 123 例非创伤性蛛网膜下腔出血患者进行了回顾性分析。87 名患者有动脉瘤源, 36 名患者没有发现罪魁祸首病变。我们使用逐步逻辑回归来确定 VPA 与延迟性脑缺血 (DCI)、影像学血管痉挛和出院改良 Rankin 量表 (mRS) 评分 >3 之间的关联。

结果: 18 例接受 VPA 治疗的患者均接受了动脉瘤线圈栓塞治疗。在调整后的分析中, VPA 的使用与 DCI 没有显著相关性 (比值比 [OR]=1.07, 95% 置信区间 [CI]: 0.20-5.80)。VPA 使用与血管痉挛之间的相关性 OR=0.64 (0.19-1.98), 放电 mRS>3 的 OR=0.45 (0.10-1.64)。年龄增加 (OR=1.04, 1.01-1.07) 和 Hunt 和 Hess 评分 >3 (OR=14.5, 4.31-48.6) 与不良出院结局 (mRS>3) 有关。年龄较小 (OR=0.96, 0.93-0.99), 改良 Fisher 量表 (mFS) 评分 =4 (OR=4.14, 1.81-9.45), Hunt 和 Hess 评分 >3 (OR=2.92, 1.11-7.69) 都与影像学血管痉挛的发展有关。未出现与 VPA 给药相关的并发症。

结论：我们没有观察到 VPA 与 DCI 发生率之间的关联。我们发现，在接受动脉瘤血管内治疗的 SAH 患者中使用 VPA 是安全的。

10.PPAR- α 激动剂油乙醇酰胺 (OEA) 通过抑制 Wnt3a/ β -catenin 和激活 PGC-1 α 改善丙戊酸诱导的大鼠脂肪性肝炎：网络药理学和分子对接的参与

The PPAR- α agonist oleoyethanolamide (OEA) ameliorates valproic acid-induced steatohepatitis in rats via suppressing Wnt3a/ β -catenin and activating PGC-1 α : Involvement of network pharmacology and molecular docking

Eur J Pharmacol. 2025 Mar 15;991:177306. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177306

Tabaa MME, Faheem H, Elballal MS, Rashad E, Mohsen M

肝损伤是丙戊酸 (VPA) 治疗最严重的副作用之一。研究表明，PPAR- α 可以预防 Wnt3a/ β -catenin 诱导的 PGC-1 α 失调，这与肝损伤有关。尽管 PPAR- α 活化具有保肝作用，但其在预防 VPA 诱导的肝损伤中的作用尚不清楚。我们的研究使用网络分析、分子对接和体内验证来预测和评估与 PPAR- α 激动剂油酰乙醇酰胺 (OEA) 对 VPA 诱导的脂肪性肝炎的肝保护作用相关的靶点和途径。在体内实验中，24 只大鼠被分配到 V、OEA、VPA 和 OEA+VPA 组。检测肝功能、TG、胆固醇和 LDL。评估肝脏 PPAR- α 、ACO、TNF- α 、IL-1 β 、HO-1、MDA 和 TAC 的水平，以及 Wnt3a/ β -catenin、PGC-1 α 和 Nrf2 的表达。此外，通过免疫组织化学方法检测 NF- κ B、Bax、Bcl-2 和 caspase-3 的表达。网络药理学确定了 258 个与 OEA 脂肪性肝炎相关的靶点，包括 NFKB1、PPARA 和 NFE2L2，以及 TNF、非酒精性脂肪肝、NF- κ B、PPAR 和 WNT 信号传导，这些靶点都有助于脂肪性肝炎的发病机制。对接显示 OEA 与 Wnt3a、 β -catenin 和 PGC-1 α 之间存在很强的亲和力。因此，我们推测 OEA 的保肝作用可能是由于 Wnt3a/ β -catenin 介导的 PGC1- α 通路失活。在体内，OEA 通过激活 PPAR- α 抑制 Wnt3a/ β -catenin 并增加 PGC1- α 。因此，PGC1- α 减少了脂肪细胞 β 氧化和 NF- κ B 介导的炎症。OEA 降低 MDA，提高 TAC，减轻氧化损伤。OEA 还通过降低 Bax/Bcl-2 比值和 caspase-3 来减少细胞凋亡。总之，PPAR- α 参与 OEA 对 VPA 诱导的脂肪性肝炎的保护作用可以通过抑制 Wnt3a/ β -catenin 和激活 PGC-1 α 信号传导来证实。

11.阐明以丙戊酸为离去配体的铂配合物对胶质瘤 NF- κ B 和炎症途径的双重机制作用和协同作用

Elucidating the dual mechanistic action and synergism of platinum complexes bearing valproic acid as leaving ligand on NF- κ B and inflammatory pathways in glioma

Eur J Med Chem. 2025 Mar 19;290:117522.DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.117522

Man S, Li J, Li Y, Yan F, Wang Z, Huang J, Xia Y, Khan AJ, Wang L, Jia S, Wang J, Liu X, Zhang Y, Rahman F, Li X

丙戊酸（VPA）是一种抗癫痫药物，在神经胶质瘤中单独或联合使用都显示出抗癌特性。在癌症耐药细胞中显示出与顺铂的协同活性。在目前的研究中，我们合成了以 VPA 为辅助/离去配体的 Pt（II）配合物。所有这些配合物都是通过简单的可重复合成程序以良好的收率获得的，并通过溶液和固体中的多种分析技术进行了表征。通过 ¹H NMR 研究了这些配合物在水催化下以时间依赖的方式在溶液状态下原位释放辅助配体（VPA）的情况。肿瘤选择性 VPA-Pt 主动控制 NF-κB 信号传导，最终导致胶质瘤中 IL-6 表达的减弱以及 p53 和 caspase-3 通路的激活。VPA-Pt 在人和小鼠胶质瘤癌症细胞系中表现出强大的细胞毒性，诱导细胞凋亡，表现为抑制细胞增殖和迁移、破坏线粒体膜电位和抑制集落形成。通过体内活体生物发光成像、组织病理学检查、免疫荧光评估和蛋白质表达分析，VPA-Pt4 对胶质瘤的抑制作用得到了明确的证明，VPA-Pt4 显著触发了细胞凋亡，P53、caspase-3、切割的 caspase-3 水平升高，IL-6 水平降低。我们的发现揭示了一种新颖有效的神经胶质瘤治疗方法。

12.2'-岩藻糖基乳糖和双歧杆菌的共生组合减轻了丙戊酸诱导的神经发育障碍和 ASD 样行为

Synbiotic combination of 2'-fucosyllactose and Bifidobacterium mitigates neurodevelopmental disorders and ASD-like behaviors induced by valproic acid

Food Funct. 2025 Mar 31;16(7):2703-2717. DOI: 10.1039/d4fo06234e

He Y, Zhang B, Xin Y, Wang W, Wang X, Liu Z, She Y, Guo R, Jia G, Wu S, Liu Z

自闭症谱系障碍（ASD）是一组以社会缺陷和重复行为为特征的异质性神经发育障碍。越来越多的证据表明，肠道微生物群会影响神经发育和行为。在这项研究中，我们通过给怀孕的雌性服用丙戊酸（VPA）建立了 ASD 模型，雄性后代在断奶后四周内每天接受合生素干预。结果表明，2'-岩藻糖基乳糖（2'-FL）与动物双歧杆菌亚种的共生组合。乳杆菌 BB-12（BB-12）在缓解 ASD 小鼠的社会缺陷、重复行为、神经元损伤以及社会相关基因和神经炎症标志物表达失调方面优于 2'-FL 和副干酪乳杆菌 L9300BH（L9300BH）。此外，2'-FL 和 BB-12 的干预改善了肠道形态和屏障完整性，减少了肠道炎症，并通过增加已知的短链脂肪酸（SCFA）产生菌双歧杆菌和阿克曼氏菌的丰度优化了肠道微生物群结构。值得注意的是，粪便样本中的乙酸、丙酸和丁酸水平显著升高。总之，2'-FL 和 BB-12 的共生组合支持肠道微生物群稳态，提高粪便 SCFA 水平，并缓解 ASD 小鼠的神经发育异常。

托吡酯

1.沙特阿拉伯首例托吡酯诱导的急性双侧短暂性近视病例：病例报告和文献综述

First case of topiramate-induced acute bilateral transient myopia in Saudi Arabia: case report and literature review

BMC Neurol. 2025 Mar 19;25(1):113.DOI: 10.1186/s12883-025-04089-5

Albalawi R, Alhashemi M, Aljthalin R

背景：急性短暂性近视伴前房变浅是对许多全身和局部药物（包括托吡酯）的罕见特异性反应。过去曾报道过几例此类病例为慢性并发症，但作为双侧急性近视的报道较少。我们报告了一例托吡酯引起的急性短暂性近视病例，托吡酯是一种用于预防癫痫和偏头痛的药物。

病例介绍：一名最近被诊断为癫痫的 22 岁男性开始服用托吡酯 8 天，之后双侧视力突然下降。根据临床表现和排除，他被诊断为急性暂时性双侧近视。药物立即停止，患者在停药后的第二天显示出明显的改善。

文献综述：对 9 项研究的综述，其中包括 16 例托吡酯诱导的急性近视病例，包括 18 名患者，显示女性占主导地位（12）。症状包括突然近视、前房变浅、睫状脉络膜积液和眼压升高。值得注意的是，停用托吡酯导致症状逆转。这些发现强调了需要意识到托吡酯继发的急性双侧近视是一种罕见的不良反应，在不同的患者群体和剂量下都是如此。

结论：本病例和现有文献强调了对患者进行教育的重要性，以及在出现眼部症状时立即停药的必要性。该病例还概述了跨学科合作在解决与托吡酯等神经药物相关的不良反应方面的重要性。我们提出了另一个病例，说明了托吡酯相关的眼部并发症。

2.托吡酯与乙酰唑胺治疗特发性颅内高压的疗效比较：系统评价和荟萃分析

Effectiveness of Topiramate Versus Acetazolamide in the Management of Idiopathic Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis

Medicina (Kaunas). 2025 Mar 4;61(3):450.DOI: 10.3390/medicina61030450

Almaqawi A, Alokley A, Alamri R, Alabdulqader R, Alali A, Aleid A, Alhejji A, ALNasser NM

背景和目的：原发性假瘤脑综合征是特发性颅内高压（IIH）的另一个名称，是一种以颅内压升高（ICP）为特征的神经系统疾病，可导致乳头水肿，病因尚不清楚。本研究旨在比较托吡酯和乙酰唑胺作为 IIH 药物治疗的疗效，并评估这两种药物的长期疗效。

材料和方法：本系统评价和荟萃分析遵循 PRISMA 指南，并获得了国际前瞻性系统评价注册中心（PROSPERO）的批准。本研究包括随机临床试验、回顾性和前瞻性队列研究以及特发性颅内高压（IIH）患者。使用 Rayyan 应用程序进行数据提取，并使用关键评估技能计划（CASP）评估偏倚风险。

结果：研究结果显示，与基线相比，服用乙酰唑胺和托吡酯后 6 个月改善的可能性在统计学上显著增加了 67%。给药六个月后，与基线相比，视力模糊程度降低了 3.6 倍。托吡酯在 IIH 中的一个显著优势是减肥的额外好处，因为肥胖是一个可改变的风险因素。然而，乙酰唑胺仍然是常规治疗方法。

结论：本研究发现乙酰唑胺和托吡酯都是治疗特发性颅内高压（IIH）的有效方法，可以改善视觉指标并降低脑脊液压力。托吡酯有助于减轻体重，而乙酰唑胺因其能够降低脑脊液压力和缓解视力变化而被推荐。建议托吡酯和乙酰唑胺联合治疗，以获得更好的效果。

3. 韩国肥胖成年人服用控释芬特明/托吡酯的疗效和安全性评价：一项随机、双盲、安慰剂对照的 4 期试验（QUEEN 研究）

Evaluation of the efficacy and safety of controlled-release phentermine/topiramate in adults with obesity in Korea: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial (QUEEN's study)

Diabetes Obes Metab. 2025 Mar;27(3):1242-1250. DOI: 10.1111/dom.16119

Hong S, Kim WJ, Kang ES, Jeong I, Kim CH, Lee KY, Kim S, Oh SJ, Lee CB

目的：本研究评估了芬特明和托吡酯缓释剂（PHE/TPM CR）联合使用与安慰剂作为韩国成年人标准生活方式建议的辅助药物的疗效和安全性。

材料和方法：这项为期 56 周的随机、双盲、安慰剂对照、4 期试验在韩国的 8 个地点招募了肥胖（BMI≥25kg/m²）的成年人（年龄 19-70 岁）。经过 12 周的生活方式计划后，参与者以 1:1 的比例随机分配接受 PHE/TPM CR 或安慰剂。PHE/TPM CR 从每天 3.75 mg/23 mg 开始，持续 14 天，然后增加到每天 7.5 mg/46 mg，如果 12 周后体重没有减轻 3%，则增加到 15 mg/92 mg。主要结局是从基线到第 56 周体重的百分比变化。

结果：共有 232 名参与者接受了随机分组。在 56 周时，PHE/TPM CR 的体重百分比变化为-8.3%，安慰剂为-2.3%（治疗差异-6.1%；95%置信区间[CI]，-7.7 至 -4.5，p<0.001）。与接受安慰剂的参与者相比，接受 PHE/TPM CR 的参与者更有可能实现≥5%的体重减轻（68.5%对 25.0%，比值比[OR]，6.4；95%CI，3.5 至 11.6；p<0.001）。尽管大多数不良事件是轻度或中度的，但在 PHE/TPM CR 组中，头晕、感觉异常和口干更为常见。

结论：与单独的生活方式干预相比，对韩国肥胖成年人进行 PHE/TPM CR 联合生活方式干预可显著减轻体重和肥胖。

4. 芬特明/托吡酯缓释剂在体重管理和代谢方面的疗效：韩国的一项多中心研究

Efficacy of phentermine/topiramate extended release in weight management and metabolic profiles: A multicentre study in South Korea

Diabetes Obes Metab. 2025 Mar 17. DOI: 10.1111/dom.16342

Kim KM, Choi JH, Han B, Hur Y, Son JW, Nam GE, Kang JH, Cho YJ, Kim WJ, Lim S

目的：临床试验证明了芬特明和托吡酯联合治疗体重管理的有效性。本研究评估了芬特明/托吡酯缓释剂（ER）用于体重管理的有效性和安全性，重点关注常规临床实践中体重和代谢参数的变化。

材料和方法：我们回顾性地纳入了 2020 年 1 月至 2023 年 4 月期间在韩国 10 家三级医院开始服用芬特明/托吡酯 ER 的肥胖患者。该研究评估了 5-6 个月时的体重变化，以及那些持续 12 个月的人的体重变化和代谢参数。参与者穿着轻便的室内服装，使用校准的电子秤测量总体重。

结果：该队列包括 1839 名患者（540 名男性和 1299 名女性），5-6 个月的持续率为 48%。在 5-6 个月时，平均体重减轻了 7.9%，男性和女性的性别特异性体重减轻分别为 7.1% 和 8.2%。超过 56% 的参与者体重减轻了 5% 以上，23% 的参与者体重减少了 10% 以上。与老年男性和轻度肥胖者相比，年轻参与者、女性和中度至重度肥胖者分别表现出更明显的体重减轻。同时，芬特明/托吡酯 ER 治疗改善了葡萄糖调节、血脂状况并降低了血压：HbA1c 降低了 $0.4 \pm 0.9\%$ ，低密度脂蛋白（LDL）胆固醇降低了 10 ± 32 mg/dL，收缩压降低了 6 ± 15 mmHg（均 $p < 0.001$ ）。治疗耐受良好，轻度不良事件如感觉异常、口干和失眠的发生率为 15%。在 12 个月时，坚持治疗的患者（21%）的平均体重减轻了 9.6%，其中 65% 的患者体重减轻超过了 5%。

结论：该研究表明，芬特明/托吡酯 ER 是韩国人群肥胖管理的有效选择，尽管长期坚持仍然是一个挑战。

5. 托吡酯与非托吡酯长期暴露治疗合并创伤后应激障碍和酒精使用障碍的随机临床试验

A Randomized Clinical Trial of Prolonged Exposure Therapy With and Without Topiramate for Comorbid PTSD and Alcohol Use Disorder

Am J Psychiatry. 2025 Mar 19;appiajp20240470. DOI: 10.1176/appi.ajp.20240470

Norman SB, Luciano MT, Panza KE, Davis BC, Lyons M, Martis B, Matthews SC, Angkaw AC, Haller M, Lacefield K, Brody AL, Schnurr PP, Batki SL, Simpson TL, Anthenelli RM

目的：创伤后应激障碍（PTSD）和酒精使用障碍（AUD）经常同时发生。长期暴露（PE）是治疗创伤后应激障碍的有效方法，但对合并 AUD 的患者影响较小。托吡酯可能有助于减少饮酒和创伤后应激症状。这项双盲、安慰剂对照的门诊临床试验比较了 12 次 PE 加托吡酯或安慰剂。

方法：100 名患有创伤后应激障碍+自闭症的美国退伍军人（平均年龄=45 岁[SD=12]，84%为男性）被随机分配到 16 周的 PE+托吡酯（高达 250 毫克）或 PE+安慰剂治疗组，以检查治疗后评估和 3 个月和 6 个月随访时对酒精使用和创伤后应激障碍严重程度的影响。

结果：两种情况下重度饮酒的天数百分比都显著降低，但两组之间没有差异。在治疗后评估中，PE+托吡酯组的创伤后应激障碍评分低于 PE+安慰剂组，但在随访时没有。在创伤后应激障碍诊断的丧失和有意义的创伤后应激症状变化方面也观察到了相同的模式。次要结局（抑郁、生活质量）的变化在不同情况下没有差异。

结论：在积极治疗期间，与 PE+安慰剂相比，PE+托吡酯与创伤后应激障碍症状的减轻程度更大。添加托吡酯可以更快、更明显地减轻创伤后应激障碍症状，这可能对患者有益。由于托吡酯的效果在长期随访中没有得到维持，因此延长托吡酯使用时间或延长此类效果的额外策略可能是有用的。托吡酯对重度饮酒天数百分比或次要结局没有显示出对 PE 的额外益处。

6.咖啡因调节托吡酯对戊四唑诱导癫痫模型斑马鱼幼虫运动活性的影响评价

Evaluation of caffeine modulation of topiramate effect on locomotor activity of zebrafish larvae in pentylenetetrazol-induced seizure model

PLoS One. 2025 Mar 4;20(3):e0317241.DOI: 10.1371/journal.pone.0317241

Bartoszek A

癫痫是一种常见的神经系统疾病，其特征是癫痫发作导致神经生物学和行为障碍。咖啡因（CAF）是世界上消费量最大的兴奋剂，据报道，它会影响癫痫发作和抗癫痫药物的疗效，尤其是托吡酯（TPM）。本研究旨在研究 CAF 对戊四唑（PTZ）诱导的斑马鱼幼虫癫痫发作模型中 TPM 的影响。受精后 4 天，将斑马鱼幼虫与 CAF、TPM 或 CAF+TPM 一起孵育 18 小时，然后评估其运动活性。通过添加 PTZ 以达到 20 mM 的最终浓度来诱导癫痫发作。在 PTZ 诱导的癫痫发作模型中，CAF 的剂量超过 50 mg/L 会导致平均运动减少。TPM (>50μM) 显著保护幼虫免受 PTZ 的侵害。在任何测试的 TPM 浓度下，向 TPM 中添加 15mg/L 的 CAF 都不会影响幼虫的活动；然而，较高剂量的 CAF 显著降低了幼虫的活性。在 PTZ 诱导的癫痫发作模型中，CAF 剂量高于 25mg/L 会改变用 TPM 处理的幼虫的活性。幼虫对不同剂量的 CAF 暴露表现出不同的心率（HR）反应。75 mg/L 的 CAF 显著增加了心率，而 175 mg/L 及更高剂量的 CAF 则诱导了心动过缓。在所有测试剂量中，TPM 都没有独立影响 HR。这项研究为 CAF 和 TPM 之间的相互作用提供了有价值的见解，这可能为未来人类癫痫的研究提供信息。然而，由于生理差异，应谨慎地将这些结果外推到其他物种。

7.基于生理学的托吡酯在肾和肝损伤人群中的药代动力学建模和模拟以及药物相互作用的考虑

Physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation of topiramate in populations with renal and hepatic impairment and considerations for drug-drug interactions

CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2025 Mar;14(3):510-522.DOI: 10.1002/psp4.13292

Chen S, Shen C, Tian Y, Peng Y, Hu J, Xie H, Yin P

托吡酯 (TPM) 是一种广谱抗癫痫药物 (AED)，通常用于批准和非标签用途。由于 TPM 的广泛副作用，建议在特殊人群中临床使用 TPM 进行常规监测。因此，进一步探索其药代动力学特征至关重要。TPM 的理化性质最初是从在线数据库中确定的，并在使用 PK-Sim 软件建立健康成年人的 PBPK 模型时进行了进一步优化。然后将该模型外推到肾损伤患者和肝损伤患者。还建立了药物相互作用 (DDI) 模型，以模拟与卡马西平 (CBZ) 同时使用时的血浆 TPM 浓度。拟合优度法和平均折叠误差 (AFE) 法用于比较预测值和观测值之间的差异，以评估 PBPK 模型的准确性。

几乎所有的预测浓度都落在相应观测浓度的两倍误差范围内。C_{max} 和 AUC_{0-inf} 的预测值与观测值的 AFE 比均在 0.5 和 2 以内。建议将慢性肾病 (CKD) 3 期、4 期和 5 期患者的剂量分别减少到健康成人剂量的 70%、50% 和 40%，并将 Child-Pugh-B 和 Child-Pugh C 评分的肝损伤患者的剂量减少到 ~70% 和 35%。如果 TPM 与 CBZ 联合给药，根据模型模拟，建议将 TPM 剂量增加到单药剂量的 150%-175%。

8.托吡酯诱导的脉络膜积液的独特光学相干断层扫描血管造影和吲哚青绿血管造影成像模式

DISTINCTIVE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY AND INDOCYANINE GREEN ANGIOGRAPHY IMAGING PATTERNS IN TOPIRAMATE-INDUCED CHOROIDAL EFFUSION

Retin Cases Brief Rep. 2025 Mar 1;19(2):163-168.DOI: 10.1097/ICB.0000000000001538

Bijon J, Flynn E, Freund KB

目的：本研究旨在描述一名患有双侧托吡酯诱导的脉络膜积液的年轻男性患者在光学相干断层扫描血管造影 (OCTA) 和吲哚青绿血管造影中的新发现。

方法：本文为回顾性病例报告。进行了全面的眼科检查，并分析了多模态成像技术，包括 B 超、OCT、OCTA 和吲哚青绿血管造影。

结果：一名 30 多岁的男性患者因服用含有托吡酯的减肥药物引起的双侧脉络膜积液而出现近视转移。吲哚青绿血管造影显示脉络膜内有多个低荧光斑点，对应于内部和深层脉络膜板中 OCTA 血流信号减少的区域。症状和异常影像学检查结果在停药后 5 天内得到解决。

结论：OCTA 和吲哚青绿血管造影共同观察到的结果表明，托吡酯诱导的脉络膜积液中出现了多灶性可逆的脉络膜血管血流减少区域。作者提出，这种短暂的低灌注是由于脉络膜充血的深层脉络膜血管压迫造成的。

森巴考特

1.森巴考特在特定人群中的疗效

Cenobamate efficacy in specific populations

Epilepsia. 2025 Mar;66 Suppl 1:29-37. DOI: 10.1111/epi.18303

Klein P

大多数癫痫患者能够通过目前可用的药物实现良好的癫痫发作控制。然而，尽管在过去 30 年里开发了 20 多种新的抗癫痫药物（ASM），但大约三分之一的患者（包括儿童和成人）对治疗有抗药性，并且有发病率和死亡率增加的风险，包括癫痫的突然意外死亡。这些人群的癫痫管理可能很复杂。老年人和儿科患者的代谢差异会改变药物代谢，增加药物不良反应的风险。在治疗这些患者时，需要考虑合并症、潜在或现有的多药治疗以及与年龄相关的生理变化。罕见的发育性癫痫脑病，如 Lennox-Gastaut 综合征和 Dravet 综合征，通常在儿童时期诊断出来，已被证明对治疗无效，死亡率很高。在这里，我们概述了 ASM 在难治性癫痫患者、老年患者和儿科患者中的使用情况，重点介绍了新型 ASM 森巴考特的疗效、安全性和耐受性。

2.森巴考特附加疗法治疗耐药性局灶性癫痫：系统评价和荟萃分析

Cenobamate add-on therapy for drug-resistant focal seizures: a systematic review and meta-analysis

Expert Rev Neurother. 2025 Mar 25;1-7. DOI: 10.1080/14737175.2025.2484439

Paiva FA, Almeida AM, Lima AAFR, Tozzo TJ, Tanimoto LE, Oliveira Carriço HRM, Ribeiro DM

简介：森巴考特（CNB）是一种抗癫痫药物（ASM），用于治疗耐药性局灶性发作的癫痫，这很难用常规药物控制。先前的研究表明，它对难治性癫痫患者有效。

方法：系统检索截至 2024 年 10 月 24 日的 MEDLINE、Cochrane 和 Scopus 数据库。采用随机效应模型计算 95%置信区间（CI）的平均差（MD）和风险比（RR）。使用 RStudio 4.4.2 进行统计分析。

结果：纳入 4 项研究，共 906 名患者；527 例（59%）接受 CNB 作为附加治疗。结果表明，该组的 50%应答率（RR 1.77；95%CI:1.28 至 2.44， $p=0.000551$ ， $I^2=70.3\%$ ）和癫痫发作自由度（RR 3.09；95%CI=1.91 至 5.00， $p=0.00004$ ， $I^2=8.7\%$ ）明显较高。

结论：在这项对四项研究的荟萃分析中，CNB 作为一种附加疗法，显著降低了无法控制的局灶性癫痫患者的癫痫发作频率，使其成为改善癫痫发作控制和生活质量的有前景的选择。

3.森巴考特治疗局灶性癫痫的上市后经验：一项多中心队列研究

Post-marketing Experience with Cenobamate in the Treatment of Focal Epilepsies: A Multicentre Cohort Study

CNS Drugs. 2025 Mar;39(3):321-331. DOI: 10.1007/s40263-025-01158-8

Strzelczyk A, Podewils F, Hamer HM, Knake S, Rosenow F, Klotz KA, Kurlermann G, Melzer N, Buhleier E, Mann C, Willems LM, Zöllner JP, Gaida B, Cuny J, Bellaire D, Immisch I, Kämpf L, Brunklaus A, Schubert-Bast S, Expand A

背景：在随机对照试验中，辅助性森巴考特（CNB）已被证明可以降低耐药性局灶性癫痫患者的癫痫发作频率。在真实世界环境中进行的研究提供了宝贵的补充数据，以进一步描述药物的特性。

目的：评估辅助性森巴考特（CNB）的疗效、保留率和耐受性，并确定可能预测局灶性癫痫临床治疗结果的因素。

方法：这项多中心、回顾性队列研究纳入了 2020 年 10 月至 2023 年 4 月期间在七个参与的癫痫中心开始接受 CNB 治疗的所有患者。从患者的病历中收集基线和随访数据，涵盖临床特征和结果数据，如癫痫发作频率、CNB 剂量、医生评估的临床总体印象变化、治疗中出现的不良事件（TEAE）、CNB 保留和停药原因。

结果：共分析了 234 名患者[平均年龄 40.7 ± 14 岁，中位数 40 岁，范围 11-82 岁；5 名 18 岁以下的青少年；99 名 (42.3%) 男性]。研究开始时的平均癫痫持续时间为 23.2 ± 14.5 年（中位数 21 年，范围 0.75-63 年），癫痫发作的平均年龄为 17.5 ± 13.0 岁（中位数 17 年，范围 0.1-71 年）。在开始 CNB 之前，患者平均服用了 2.6 ± 0.8 （中位数 3）种抗癫痫药物（ASM），过去平均有 6 ± 3.3 （中位数 6）种 ASM 失败。CNB 暴露时间为 5 至 1162 天，总暴露时间为 264.7 年。3 个月、6 个月和 12 个月的保留率分别为 92.6%、87.2% 和 77.8%。3 个月时，52.6% 的患者癫痫发作减少了 50%，14.5% 的患者报告癫痫发作自由；到 12 个月时，47.7% 的患者保持了 50% 的反应率，11.9% 的患者没有癫痫发作。根据性别、病因、癫痫发作部位、ASM 数量或目标剂量，未观察到反应率有显著差异。平均最大 CNB 剂量为 236.7 ± 97.4 mg（中位数 200 mg，范围 12.5-450 mg），28 名患者（12.0%）滴定至 400 mg 或以上。在 CNB 治疗期间，43.6% 的患者能够停药，另有 24.4% 的患者能够减少伴随 ASM 的剂量。在 CNB 治疗期间，144 名患者（61.5%）出现了 TEAE。最常见的 TEAE 是镇静（n=84，35.9%）、头晕（n=58，24.8%）和共济失调（n=23，9.8%）。

结论：CNB 显示了相对较高的临床有用的 50% 应答率，为 47.7%，1 年的总体保留率为 77.8%。我们无法确定反应和保留的具体预测因素，这表明 CNB 可能对有多发 ASM 失败史、大量伴随 ASM 和局灶性癫痫任何部位或病因的患者有益。

4. 癫痫药物管理：解决采用森巴考特和其他新型抗癫痫药物的常见治疗障碍

Epilepsy medication management: Addressing common treatment barriers to adopting cenobamate and other new antiseizure medications

Epilepsia. 2025 Mar;66 Suppl 1:38-48. DOI: 10.1111/epi.18305

Rosenfeld WE

癫痫发作自由是癫痫患者的重要治疗目标，与提高生活质量、降低发病率和死亡率有关。然而，尽管使用了多种抗癫痫药物（ASM；无论是作为单一疗法还是联合疗法），大约三分之一的患者癫痫发作仍然存在。第三代 ASM，如拉考沙胺、艾司利卡西平、吡仑帕奈和布瓦西坦，在减少局灶性癫痫发作频率方面表现出良好的疗效。最新的 ASM，森巴考特，用于治疗成人局灶性癫痫，已经证明一些耐药癫痫患者的癫痫发作自由率显著。在长期、开放标签的辅助森巴考特临床研究中，18.4%至 36.3%的患者在连续≥12 个月的时间内实现了癫痫发作自由，1 年的保留率在 73%至 83%之间。本文回顾了癫痫患者药物管理过程中遇到的一些潜在治疗障碍，这些障碍可能会阻碍西诺巴他等新型 ASM 的使用和优化。这些包括治疗自满、新辅助疗法试验不足（“后进先出”）、理性多药治疗的陷阱以及限制使用新药。尽管治疗必须始终针对特定患者量身定制，但临床医生应考虑新疗法的潜在益处，并继续重新评估和优化 ASM 治疗，以实现患者的最佳结果。

5.提高抗癫痫药物的耐受性: 何时以及如何使用森巴考特和其他新的抗癫痫药物

Improving the tolerability of antiseizure medications: When and how to use cenobamate and other new antiseizure medications

Epilepsia. 2025 Mar;66 Suppl 1:15-28. DOI: 10.1111/epi.18304

Krauss GL, Sander JW, Rosenfeld WE

尽管在过去几年中引入了安全性得到改善的新型抗癫痫药物（ASM），但癫痫患者与治疗相关的不可容忍不良事件（AE）的发生率没有实质性变化。耐受性问题可能会危及这些新药的最佳剂量和有效性、方案依从性和治疗保留率。长期临床研究、开放标签扩展研究和上市后研究允许灵活给药和调整伴随的 ASM，这可以帮助临床医生减少治疗相关的不良事件，从而提高这些治疗的保留率和耐受性。使用较新的有效治疗方法（例如，拉考沙胺、艾司利卡西平、吡仑帕奈、布瓦西坦和最近的森巴考特），可以通过主动调整具有已知药代动力学和/或药效学药物相互作用的伴随 ASM 来最大限度地降低不良事件的风险。应针对特定人群进行额外的耐受性考虑，例如，可能需要更坚决地减少伴随的 ASM，以提高老年人的治疗耐受性，而难治性癫痫发作较多的人可能需要更高的剂量。应研究进一步提高有效 ASM 耐受性的策略，包括早期附加治疗和过渡到或初始单一治疗。正在进行的针对儿童和最近添加的 ASM 全身强直阵挛发作患者的临床研究，将进一步了解森巴考特的安全性及其作为广谱治疗选择的潜在效用。

6.森巴考特调节耐药性癫痫患者的脑电图皮层活动和连接性：一项药物脑电图研究

Cenobamate modulates EEG cortical activity and connectivity in individuals with drug-resistant epilepsy: a pharmaco-EEG study

Epilepsia. 2025 Mar;66 Suppl 1:15-28.DOI: 10.3389/fneur.2024.1502668

Assenza G,Sancetta B, Ricci L, Vico C, Narducci F, Boscarino M,Lanzone J, Menna P, Liguori C, Izzi F, Mercuri NB, Lazzaro VD, Tombini M

目的：定量脑电图（qEEG）指标被证明与癫痫患者的临床反应相关并预测其临床反应。森巴考特是一种有效的抗癫痫药物，最近被批准为癫痫患者的附加疗法，但其对 qEEG 的影响尚不清楚。我们的目的是评估森巴考特对 qEEG 指标的调节及其与临床反应的关系。

方法：我们对 18 名癫痫患者（8 名女性， 47 ± 16 岁）和 25 名健康受试者（HS）进行了一项前瞻性研究。他们在服用西诺巴他之前和 6 个月后接受了 19 通道脑电图检查。计算了 δ 、 θ 、 α 、 β 和 γ 频带的功率谱密度（PSD）和锁相值（PLV）。相关分析和协方差分析显示，头孢他啶诱导的 qEEG 变化及其与癫痫发作频率变化的关系显著。进行回归分析以评估与临床反应者的相关性。

结果：在 16 名癫痫患者中，共有 11 人（69%，其中 2 人退出）是中心位反应者（癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ ）。森巴考特没有改变任何 PSD 参数，但引起了 PLV 水平的显著变化（ $p < 0.01$ ）。PLV 的降低与癫痫发作的减少相关（ $p < 0.03$ ）。回归分析显示，PLV 调节与森巴考特反应性之间存在很强的相关性（敏感性为 0.75，特异性为 0.84，准确性为 0.81）。

结论：森巴考特诱导 EEG 连接调节，这与森巴考特的临床反应高度相关。

意义：药物脑电图的连通性分析可以为癫痫患者创新生物标志物和精准医学的发展提供新的线索。

7. 用森巴考特或其他抗癫痫药物治疗的局灶性癫痫患者的癫痫发作自由和降低突然意外死亡的风险

Seizure freedom and reducing the risk of sudden unexpected death in patients with focal epilepsy treated with cenobamate or other antiseizure medications

Epilepsia. 2025 Mar;66 Suppl 1(Suppl 1):4-14. DOI: 10.1111/epi.18307

Sperling MR, Rosenfeld WE, Watson J, Klein P

癫痫发作失控的癫痫患者全因死亡、受伤、合并症、情绪和心理社会障碍以及生活质量下降的风险增加。对于局灶性癫痫患者，局灶性至双侧强直阵挛发作（FBTCS）是癫痫猝死（SUDEP）的最大风险，SUDEP 是癫痫患者过早死亡的主要原因。森巴考特是一种第三代抗癫痫药物，在控制耐药性癫痫患者的局灶性癫痫发作（包括 FBTCS）方面显示出疗效。临床试验中使用森巴考特治疗与全因死亡率降低相关，其死亡率在统计学上与普通人群中的死亡率没有区别，SUDEP 率低于预期。由于 FBTCS 与最高的死亡风险有关，因此预防这种发作类型尤为重要，医生应继续尝试新的疗法来预防这些发作。在与患者及其护理人员互动时，应使用共享决策模型，以实现和维持癫痫发作控制，并最大限度地提高治疗效果。

8.发育性和癫痫性脑病和全身性癫痫中的森巴考特:一例肌阵挛性癫痫发作的癫痫病例报告和当前证据的系统回顾

Cenobamate in developmental and epileptic encephalopathies and generalized epilepsies: A case report on epilepsy with myoclonic-atonic seizures and systematic review of current evidence

Seizure. 2025 Mar 15;129:1-8.DOI: 10.1016/j.seizure.2025.03.012

Vlakou Z, Keramida A, Kotsali-Peteinelli V, Matsingos A, Konstantinidi M, Chondrogianni M, Tsivgoulis G, Bonakis A, Tsalouchidou P

背景: 森巴考特 (CNB) 在治疗耐药性局灶性癫痫 (FE) 方面显示出显著疗效。然而, 它在其他癫痫类型中的作用——如耐药性全身性癫痫 (GE)、全身性和局灶性癫痫 (CGFE) 以及发育性和癫痫性脑病 (DEE) ——仍然没有得到很好的探索。本文评估了目前在这些通常复杂且具有挑战性的患者群体中 CNB 疗效的证据。

方法: 本文报告了一例 22 岁男性耐药性癫痫合并肌阵挛性弛缓性发作 (EMAtS) 的病例, 该患者在 CNB 上实现了癫痫发作自由。进行了一项系统文献综述, 以评估 CNB 在 GE、CGFE 和 DEE 中的疗效, 总结癫痫发作结果、不良事件 (AE) 和剂量反应关系。

结果: 病例报告强调了一名患者通过逐渐减少伴随的抗癫痫药物 (ASM) 实现了 18 个月的持续癫痫发作自由和生活质量的提高。系统评价包括来自 6 项研究的 32 名患者。总体而言, 59.4% 的患者癫痫发作减少 $\geq 50\%$, 9.4% 的患者癫痫复发。亚组分析显示, 50% 的 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 患者和 80% 的 Dravet 综合征患者的癫痫发作减少 $\geq 50\%$, DS 的癫痫发作自由率为 20%, 癫痫伴眼睑肌阵挛 (EEM) 为 50%。74% 的患者报告了不良事件, 主要是镇静和疲劳, 而 31.25% 的患者 ASM 减少或逐渐减少。

讨论: CNB 在治疗耐药性癫痫综合征的癫痫发作方面显示出潜在的疗效, 将其既定用途扩展到 FE 之外。需要进一步的前瞻性试验来验证这些发现并优化给药策略。

9.森巴考特在耐药性癫痫中的真实有效性和耐受性: 对德国, 法国和英国纳入早期访问计划 (EAP) 的患者的回顾性分析

Real-world effectiveness and tolerability of cenobamate in drug-resistant epilepsy: A retrospective analysis of the patients included into the Early Access Programs (EAP) in Germany, France, and United Kingdom

Epilepsia Open. 2025 Mar 22. DOI: 10.1002/epi4.70021

Rheims S, Steinhoff BJ, Hirsch E, Rosenow F, Biraben A, Thomas R, Lovera A, Lipone P, Comandini A, Benoist C, Baron EA, Leach JP, Thangavelu K, Cattaneo A

目的：调查在德国、法国和英国的早期治疗计划（EAP）中，使用森巴考特作为其他抗癫痫药物（ASM）的辅助治疗的耐药癫痫（DRE）患者的实际结果。

方法：在这项回顾性研究中，我们纳入了来自 19 家参与 EAP 的医院的 DRE 成人，他们患有无法控制的局灶性发作癫痫。数据来源于临床记录。参与者在基线、开始使用森巴考特后 1 个月和 3 个月以及维持后 3 个月、6 个月和 12 个月进行了评估。主要疗效终点是 50% 的应答率，定义为癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 。

结果：收集了 298 名接受至少一剂森巴考特治疗的患者的数据；对 216 名有癫痫发作数据的患者进行了疗效评估。在基线检查时，癫痫持续时间的中位数为 22.2 年，41.9% 的患者曾接受过癫痫手术，包括迷走神经刺激，其中 9 例 ASM 手术失败。每月癫痫发作的中位数为 8.8 次。经过 3 个月的维持，50% 的应答率（主要终点）为 49.3%；癫痫发作比基线减少的中位数百分比为 49.1%。13.6%、20.0% 和 33.6% 的患者分别报告癫痫发作减少 100%、 $\geq 90\%$ 和 $\geq 75\%$ 。在观察期间，应答率和癫痫发作减少的中位数百分比均稳步上升。在 6 个月的维持期，无癫痫发作为 24.2%。Kaplan-Meier 评估的保留率从 1 个月森巴考特开始时的 96.6% 降至 12 个月维持时的 69.7%。30.9% 的患者发生了森巴考特的药物不良反应，其中最常见的是乏力、头晕和嗜睡；大多数为轻度至中度，在观察期内得到缓解；三名患者（1.0%）在滴定期间共经历了七次严重不良反应。

意义：在这项研究中，即使在多次 ASM 失败或癫痫手术失败后，森巴考特也被证明是癫痫失控患者的有效选择。

简明总结：这项研究涉及耐药性癫痫患者，尽管使用了至少两种抗癫痫药物（ASM），但他们仍持续癫痫发作。在法国、德国和英国的早期治疗计划（EAP）期间，患者接受了森巴考特（Ontozry）作为癫痫治疗。EAP 允许患者在临床监督下接受有前景的新药，然后才能上市。从使用森巴考特开始 6 个月后，49.3% 的患者癫痫发作减少了一半或更多，13.6% 的患者没有癫痫发作。共有 30.9% 的患者对森巴考特有不良反应，大多为轻度至中度，并已缓解；最常见的是乏力、头晕和嗜睡。

10.在局灶性发作癫痫患者中使用辅助森巴考特的有效性和安全性: BLESS 研究 24 周观察期后的中期结果

Effectiveness and safety of adjunctive cenobamate in people with focal-onset epilepsy: Interim results after 24-week observational period from the BLESS study

Epilepsia. 2025 Mar 15. DOI: 10.1111/epi.18357

Lattanzi S, Dono F, Orsi G, Aniello A, Panebianco M, Bonanni P, Bonaventura CD, Montalenti E, Gambardella A, Ranzato F, Pauletto G, Tartara E, Neve AL, Bisulli F, Vatti G, Pulitano P, Liguori C, Assenza G, Giordano A, Pignatta P, Belcastro V, Cecconi M, Beretta S, Pizzanelli C, Pezzella M, Gangitano M, Elia M, Renna R, ollono C, Pascarella A, Tramacere L, Maria G, Audenino D, Pasolini MP, Giuliano L, Galli R, Strigaro G, Puligheddu M, Labate A, Penza P,

Quadri S, Stokelj D, Boero G, Fallica E, Santo Sabato M, Falcicchio G, Foschi M, Procaccini M, Villano V, Camattari G, Mele F, Roncari B, Gennaro G; BLESS Study Group

目的：森巴考特是一种具有双重作用机制的抗癫痫药物（ASM），最近被批准用于治疗成人局灶性癫痫发作。这项分析旨在描述在现实环境中开始森巴考特治疗后 12 周和 24 周的结果。

方法：BLESS[NCT05859854]是一项持续的、观察性的、回顾性的和前瞻性的队列研究，旨在评估辅助性森巴考特在成人不受控制的局灶性癫痫中的实际有效性和安全性。对既往有 2 至 3 次 ASM 的受试者（早期用户）和既往有 3 次以上 ASM 的患者（晚期用户）进行亚组分析。

结果：BLESS 研究的第二次中期分析包括 388 名参与者，他们的中位（四分位数间距）年龄为 43.0（31.0-54.0）岁。他们之前 ASM 的中位数为 6.0（4.0-9.0），基线时每月癫痫发作的中位数为 7.2（3.0-20.6）。从基线到 24 周，中位月发作频率降低了 59.9%（19.2%-87.3%）；229 名（59.0%）受试者癫痫发作频率降低≥50%，44 名（11.3%）表现出持续的癫痫发作自由。服用≤2 次伴随 ASM 的参与者比例从基线时的 217（56.5%）增加到 24 周时的 239（65.7%）。在早期用户中（n=76，19.6%），24 周时每月癫痫发作频率的中位数降低了 78.0%（50.0-97.1%），76.3%的受试者有≥50%的反应率。早期和晚期使用者的药物不良反应（ADR）发生率分别为 5.3%和 23.4%。最常见的不良反应是嗜睡、头晕和平衡障碍；在 ADR 发生后，63.5%的参与者维持了规定的剂量，5.2%的参与者永久停止了治疗。

意义：森巴考特在现实环境中能有效降低癫痫发作频率，并显示出可控的安全性。使用森巴考特治疗也减轻了早期和晚期使用者并发 ASM 的负担。

其他药物

1. 胃管使用口服抗癫痫药物来治疗对静脉注射地西洋耐药的癫痫持续状态：一项资源有限环境下的观察性研究

Use of oral anti-seizure medication via nasogastric tube to treat IV-diazepam resistant status epilepticus in a setting with limited resources: An observational study

Epilepsy Res. 2025 Mar 12;212:107544. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2025.107544

Octaviana F, Harsono AR, Wiratman W, Indrawati LA, Budikayanti A

引言：尽管新型抗癫痫药物（ASM）已经上市，但。持续状态（SE）仍然与较高的死亡率相关。三分之一的病例表现为苯二氮草类药物耐药。印度尼西亚的静脉用抗癫痫药物供应有限，这意味着在治疗癫痫持续状态时，口服抗癫痫药物的使用是不可避免的。本研究旨在确定口服拉莫三嗪、托吡酯和丙戊酸盐是否能够成功终止苯二氮草类药物耐药的癫痫持续状态。

方法：本前瞻性队列研究于 2021 年 6 月至 2023 年 3 月在印度尼西亚吉普托·曼贡库苏莫国家医院进行。研究纳入了年龄超过 18 岁的癫痫持续状态患者，这些患者在使用苯二氮草类药物后，通过第二线口服抗癫痫药物成功终止临床可见的癫痫发作。研究记录了患者的流行病学资料、临床特征以及成功终止癫痫发作的百分比，并记录了发作终止的持续时间。研究还评估了发作终止后的 24 小时内，抗癫痫药物的血浆浓度。

结果：在 53 名参与者中，33 名、15 名和 5 名分别接受了拉莫三嗪、托吡酯和丙戊酸盐治疗。其中，26 名（79%）、15 名（100%）和 4 名（80%）成功终止了癫痫发作。成功终止临床可见发作的口服药物的中位剂量分别为拉莫三嗪 23 mg/kg、托吡酯 6 mg/kg、丙戊酸盐 20 mg/kg。托吡酯组的发作终止持续时间显著较长。成功使用第二线抗癫痫药物终止癫痫发作的患者的中位血浆浓度（ $\mu\text{g/ml}$ ）分别为拉莫三嗪 18.3、托吡酯 9.5、丙戊酸盐 43.2。接受拉莫三嗪、托吡酯和丙戊酸盐治疗的患者 30 天死亡率分别为 15%、53% 和 40%。

结论：在资源有限、无法获得静脉用药的环境中，口服抗癫痫药物可以成为治疗苯二氮草类药物耐药的癫痫持续状态的可行选择。

2. 一项多中心的 II 期随机、安慰剂对照、单盲试验，评估 SV2A 配体塞来曲坦在光敏性癫痫患者中的疗效

A multicenter Phase II randomized, placebo-controlled single-blind trial with the SV2A ligand seletracetam in photosensitive epilepsy patients

Epilepsy Behav. 2025 Mar;164:110241.DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.110241

Trenité DK, Stockis A, Hirsch E, Genton P, Abou-Khalil BW, French JA, Masnou P, Löscher W

本研究旨在评估塞来曲坦这一强效突触囊泡糖蛋白 2A (SV2A) 调节剂，在对间歇性光刺激 (IPS) 产生光诱发癫痫样脑电反应 (PPR) 的癫痫患者中的作用，作为其对癫痫患者疗效的原理验证。在这项多中心、单盲的 II 期临床研究中，纳入了患有光敏性癫痫的成年人（可伴随或不伴随其他抗癫痫药物治疗）。在给予单次口服剂量的安慰剂（第-1 天）或塞来曲坦（第 1 天；剂量为 0.5、1、2、4、10 或 20mg）后，受试者在三种眼部状态下接受 IPS 检测（闭眼瞬间、闭眼时、睁眼时）。完全抑制定义为所有眼部状态中，在 ≥ 1 个时间点上，PPR 的标准化光敏感范围减少为 0；部分抑制则定义为在 ≥ 1 种眼部状态下，在 ≥ 3 个检测时间点上，相较于第-1 天同一时间点，PPR 范围减少 ≥ 3 分。此外，还评估了药代动力学和安全性。在 27 名可评估的患者中，有 9 人于 1-6 个月后再接受第二次给药，总共获得了 36 例次的暴露数据。在所有剂量下——即使是最低剂量——均有部分受试者达到 PPR 的完全抑制，且起效迅速。总体而言，40%至 71%的患者在不同剂量下实现了 PPR 的完全抑制，且该效果随着剂量的增加而增强。在抑制 PPR 所需的有效剂量方面，SEL 的效力至少是左乙拉西坦的 1500 倍，是布瓦西坦的 10-20 倍。SEL 的不良反应主要为头晕和嗜睡，严重程度为轻至中度。其药代动力学表现为快速吸收和剂量-血药浓度呈线性关系。本项原理验证研究表明，根据研究人员的经验，SEL 是迄今为止在光敏模型中测试过的最强效化合物。

3.一项多中心 II 期随机、安慰剂对照、单盲试验，使用 SV2A 配体塞来拉西坦治疗光敏感性癫痫患者

A multicenter Phase II randomized, placebo-controlled single-blind trial with the SV2A ligand seletracetam in photosensitive epilepsy patients

Epilepsy Behav. 2025 Mar;164:110241.DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.110241

Trenité DK, Stockis A, Hirsch E, Genton P, Abou-Khalil BW, French JA, Masnou P, Löscher W

本研究旨在评估 SV2A（突触小泡糖蛋白 2A）强效调节剂塞来拉西坦 (SEL) 对间歇性光刺激 (IPS) 引起的视觉性癫痫发作 (PPR) 患者的疗效。在该多中心、单盲 II 期研究中，患有光敏感性癫痫的成年人，无论是否同时接受抗癫痫药物治疗，在服用安慰剂（第-1 天）或 SEL（第 1 天；0.5、1、2、4、10 或 20mg）单次口服剂量后，在 3 种眼部条件下（闭眼、闭眼和睁眼）接受 IPS。完全抑制是指所有眼部条件下标准化光敏感性范围减少至 0 的 ≥ 1 个时间点。部分抑制是指与第-1 天相比，在 ≥ 1 个眼部条件下 ≥ 3 次测试时间点的 ≥ 3 点减少。此外，还评估了药代动力学和安全性。在 27 名可评估的患者中，有 9 人在 1-6 个月后再重新进入以接受第二次剂量，总共提供了 36 个个体暴露。在所有剂量下，即使是最低剂量，有几位受试者达到了视觉性癫痫发作的完全消除，并且作用迅速。总体上，40-71%的患者 PPR 完全消失；效果随剂量增加。在抑制视觉性癫痫发作的有效剂量方面，塞来拉西坦的效力至少是左乙拉西坦的 1,500 倍，是布瓦西坦的 10-20

倍。塞来拉西坦的不良事件，包括头晕和嗜睡，为轻度至中度。塞来拉西坦的药代动力学表现出快速吸收和剂量与血浆水平呈线性关系。这项原理性研究证明——根据我们的经验——塞来拉西坦是迄今为止在光敏感性模型中测试过的最有效的化合物。

4.温和和无催化剂的通过氟化醇介导的 CBD 和区域异构体的合成

A Mild and Catalyst-Free Synthesis of Cannabidiols and Regioisomers Mediated by Fluorinated Alcohols

Chem Asian J. 2025 Mar 5:e202401648.DOI: 10.1002/asia.202401648

Yukhet P, Faikhruea K, Mowang R, Naweephattana P, Ratanasak M, Shigeta Y, Rungrotmongkol T, Aonbangkhen C, Vilaivan T

本研究首次提出了一种使用氟化醇溶剂合成大麻素的新颖且实用的策略。研究发现，六氟异丙醇（HFIP）能够有效地促进烯丙醇与富电子芳烃之间的分子间 Friedel-Crafts 烷基化。这种方法成功地合成了具有各种烷基取代基的大麻二酚（CBD）衍生物，以及相应的非天然区域异构体（abnCBD），在温和条件下无需额外催化剂或其他试剂，实现了中等到高收率。通过 DFT 计算获得了机理细节的见解。此外，还开发了一种从易得的查尔酮中合成 5-烷基儿茶酚衍生物的简化三步法，这是 CBD 合成的关键起始材料。初步的 MTT 细胞毒性实验表明，一些合成的 CBD 衍生物显示出有希望的抗癌活性。

副作用

1.大麻、大麻素与健康：关于风险和医疗益处的证据综述

Cannabis, cannabinoids and health: a review of evidence on risks and medical benefits

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2025 Mar;275(2):281-292.DOI: 10.1007/s00406-024-01880-2

Hoch E, Volkow ND, Friemel CM, Lorenzetti V, Freeman TP, Hall W

大麻的医疗和娱乐用途在全球范围内的合法化进程正在推进。大麻及其活性成分被倡导用于多种医疗适应症。越来越多的医疗和非医疗使用者定期大量摄入四氢大麻酚（THC），即大麻的主要活性成分。

目标：总结有关以下两个方面的证据：（1）娱乐性大麻使用的风险；（2）医疗大麻的有效性和安全性。

关于娱乐性使用的研究结果：大麻主要用于体验其急性奖励效应。长期使用高 THC 含量的大麻产品可能导致成瘾（即大麻使用障碍，CUD）。高剂量 THC 的急性摄入（包括无意摄入）可能引发短暂的精神、胃肠道和心血管问题，并增加交通事故风险。长期使用大麻与多种不良后果相关，尤其值得关注的是青少年和年轻人群体，包括学习能力受损、认知能力下降、教育成就降低，以及 CUD、精神分裂症/精神病、情绪和焦虑障碍以及自杀行为的风险增加。关于大麻使用在多大程度上导致这些不良后果，目前仍存在争议。此外，长期高 THC 含量的大麻摄入还可能增加身体健康风险，例如呼吸系统和心血管疾病、早产和胎儿生长受限，以及大麻相关的恶心呕吐综合征等。

关于医疗大麻使用的研究结果：草本大麻、从大麻中提取或合成的药物（通常作为标准药物的辅助治疗）可能带来轻微到中等程度的益处。这主要体现在治疗慢性疼痛、肌肉痉挛、化疗引起的恶心呕吐以及顽固性癫痫（尤其是大麻二酚 CBD）方面。在治疗精神疾病及其他医学适应症方面，证据尚不确定。

安全性：总体而言，基于大麻的药物耐受性较好，但仍可能导致轻度至中度的不良反应，并存在大麻使用障碍（CUD）的风险。

2.7-羟基大麻二酚和 7-羧基大麻二酚通过细胞凋亡和内质网应激诱导人肝细胞细胞毒性

7-Hydroxycannabidiol and 7-carboxycannabidiol induced cytotoxicity via apoptosis and endoplasmic reticulum stress in human hepatic cells

Arch Toxicol. 2025 Mar 3.DOI: 10.1007/s00204-025-04001-7

Yuxi L, Xilin Li, Qiangen Wu, Montserrat Puig, Frederic Moulin, Supratim Choudhuri, Jeremy Gingrich, Lei Guo, Si Chen

大麻二酚 (CBD)，大麻植物 *Cannabis sativa* L.提取物的主要成分，已证明在治疗儿童期癫痫方面具有疗效；然而，动物研究和临床试验报告称，使用 CBD 后肝酶升高，表明可能存在肝毒性。在先前的研究中，我们证明了 CBD 在人类肝细胞中引起细胞毒性，表现为细胞凋亡和内质网 (ER) 应激。在本研究中，我们调查了 CBD 两种主要代谢物 7-羟基-CBD 和 7-羧基-CBD 在原代人肝细胞和 HepG2 细胞中的毒性特征。我们的发现表明，这两种代谢物在这些细胞中诱导的细胞损伤与母体药物相似。7-羟基-CBD 和 7-羧基-CBD 还导致 HepG2 细胞周期紊乱、细胞凋亡和 ER 应激。此外，我们使用表达 14 种单个细胞色素 P450 (CYP) 的 HepG2 细胞系研究了 CYP 在 7-羟基-CBD 和 7-羧基-CBD 代谢中的作用。我们确定 7-羟基-CBD 被 CYP2D6 代谢，CYP2D6 介导的代谢减弱了 7-羟基-CBD 引起的细胞毒性、细胞凋亡和 ER 应激。CYP 不代谢 7-羧基-CBD。总之，我们的研究突出了 7-羟基-CBD 和 7-羧基-CBD 在肝细胞中诱导细胞毒性的机制。

3.癫痫药物与出血性疾病之间的关系：对现有文献的综合综述

Investigating the Relationship Between Anti-seizure Medications and Bleeding Disorders: A Comprehensive Review of the Current Literature

Toxicology. 2025 Mar;512:154068. DOI: 10.1007/s40801-024-00462-x

Mansoor A, Shahzad M, Zulfikar E, Ahsan M, Adnan R, Shaeen SK, Banatwala UESS, Malikzai A

抗癫痫药物是用于治疗癫痫发作的特定抗惊厥药。然而，已有多项研究表明，抗癫痫药物与多种血液系统疾病之间存在关联，包括血小板减少、再生障碍性贫血以及因血小板功能障碍引起的出血时间延长等。本综述旨在探讨这一主题的现有文献，研究范围涵盖从第一代到较新一代的多种抗癫痫药物。本研究通过对 PubMed 和 Google Scholar 数据库进行全面检索，纳入了与当前批准使用的抗癫痫药物相关的综述文章、临床试验、Meta 分析、观察性研究、病例报告及相关动物实验。我们共提取了 15 种具有丰富出血性疾病相关文献的抗癫痫药物，包括丙戊酸、卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、地西洋、氯硝西洋、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、非氨酯、托吡酯、普瑞巴林、拉科酰胺、大麻二酚以及吡仑帕奈。通过对 140 余篇研究的深入分析，发现抗癫痫药物可通过多种机制诱发凝血功能障碍，且与出血性疾病的发生存在密切关联。同时，联合使用多种抗癫痫药物的多药治疗也被认为是出血性疾病发生的重要风险因素。本综述强调了抗癫痫药物与出血性疾病之间潜在的关联，提醒临床医师在制定治疗方案时需充分考虑这一风险，以优化治疗效果并降低出血事件的发生。此外，本研究也指出了抗癫痫药物与出血性疾病相关临床药理学研究中的若干知识空白，提示未来需进一步深入研究。

4.口服大麻二酚和大麻酸全谱 hemp 油提取物对马没有不良反应：一项药代动力学和安全性研究

Chronic oral dosing of cannabidiol and cannabidiolic acid full-spectrum hemp oil extracts has no adverse effects in horses: a pharmacokinetic and safety study

Am J Vet Res. 2025 Jan 9;86(3):ajvr.24.08.0235. DOI: 10.2460/ajvr.24.08.0235

Wang TC, Wakshlag JJ, Jager MC, Schwark WC, Trottier NL, Chevalier JM, Pearson G, Cercone M

研究目标：比较大麻二酚（CBD）和大麻二酚酸（CBDA）在马体内的药代动力学特征，并评估其长期给药的安全性。

研究方法：在本研究中，随机采用交叉试验设计，并设置 2 周的清洗期。7 匹成年马口服富含 CBD 或 CBDA 的油剂（1 mg/kg），每天两次，共 6 周。在每个 6 周试验的第 1 天进行 12 小时的药代动力学分析，随后在第 1、2、4 和 6 周测量血药峰值和谷值浓度。通过每日体格检查、定期血液检查及研究初始和结束时的肝脏活检评估大麻素的安全性。

研究结果：12 小时药代动力学分析显示，与 CBD 相比，CBDA 的血清最大浓度（103vs12 ng/mL）和曲线下面积（AUC，259 vs 62 ng·h/mL）更高。CBDA 的谷值和峰值血清浓度范围（46122 ng/mL）均高于 CBD（1238 ng/mL）。血常规和血清生化检查显示，CBD 和 CBDA 均未引起临床相关的异常。肝脏超声检查和组织病理学评估在研究第 0 天及两次试验结束后均未发现显著异常。

研究结论：长期口服 1 mg/kg 剂量的 CBD 或 CBDA 是安全的；然而，CBDA 的血清浓度较高，提示其吸收和滞留能力更优。

临床意义：长期大麻素补充在马体内是安全的。鉴于 CBDA 的更高吸收率，建议进一步研究其作为大麻来源常见活性成分的治疗潜力。

药物相关基因研究

1.人鼠 Sertoli 细胞中由大麻二酚诱导的转录组谱

Comparing the cannabidiol-induced transcriptomic profiles in human and mouse Sertoli cells

Toxicology. 2025 Mar;512:154068. DOI: 10.1016/j.tox.2025.154068

Li Y, Li X, Cournoyer P, Choudhuri S, Guo L, Chen S

大麻二酚 (CBD)，一种在大麻中发现的主要大麻素，已被用于治疗与 Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征和结节性硬化症相关的癫痫发作。最近，有关 CBD 在动物模型（如猴子、大鼠和小鼠）中引起男性生殖毒性问题的担忧日益增加。在我们之前的研究中，我们报告说 CBD 抑制了人原代 Sertoli 细胞和小鼠 Sertoli TM4 细胞的细胞增殖。转录组分析显示，在原代人 Sertoli 细胞中，CBD 干扰了 DNA 复制、细胞周期和 DNA 修复，最终导致细胞衰老。在本研究中，我们进一步使用 RNA 测序分析进一步研究了 CBD 在小鼠 Sertoli TM4 细胞中诱导的分子变化，并将其转录组特征与原代人 Sertoli 细胞进行了比较。我们的发现表明，与原代人 Sertoli 细胞不同，CBD 在小鼠 Sertoli TM4 细胞中未诱导细胞衰老，而是导致了细胞凋亡。通过小鼠 Sertoli TM4 细胞的转录组数据分析，确定了免疫和细胞应激反应。此外，转录组比较揭示了 CBD 在雄性 Sertoli TM4 细胞和原代人类 Sertoli 细胞中诱导的分子变化存在主要差异。这表明原代人类 Sertoli 细胞和雄性 Sertoli 细胞可能对 CBD 的反应不同。

2.PDC5 基因突变的基因型和临床表型分析

Genotypic and clinical phenotypic analysis of DEPDC5 gene mutations

Neurogenetics. 2025 Mar 18;26(1):36. DOI: 10.1007/s10048-025-00818-7

Li B, Qu Z, Wu W, Wang W

DEPDC5 基因的突变以常染色体显性方式遗传，可导致多种临床表现，包括局灶性癫痫。尽管已有大量关于 DEPDC5 突变的病例报告，但功能验证研究仍较为稀缺。我们分析了七例由 DEPDC5 突变引起的癫痫或发育障碍病例，总结了其临床表现，并对突变位点进行了基因分析。这七名患者的发病年龄范围为 2 个月至 4 岁。共识别出六个突变位点，包括三种无义突变：c.1443del (p.C481X)、c.2512 C > T (p.R838X) 和 c.2620 C > T (p.R874X)；一种错义突变：c.1140 C > A (p.F380L)；以及两种剪接位点突变：c.2802-13 C > G (剪接) 和 c.4034-2 A > G (剪接)。其中，c.2512 C > T (p.R838X) 和 c.2620 C > T (p.R874X) 曾被报道过，而其他突变为新发现。Minigene 实验确认 c.4034-2 A > G 突变导致蛋白质略微截短。局灶性癫痫是六例中的主要症状。在四名有无义突变的患者中，三名（病例 2、4 和 5）表现为药物难治性癫痫。七名患者中有四名对拉考酰胺治疗反应有效。DEPDC5 突变可导致局灶性癫痫，截断突变与更严

重的症状相关。拉考酰胺可能提供更好的治疗效果。剪接位点突变 c.463 + 4 A > G (剪接) 导致蛋白质截短, 并被判定为致病突变。

3.15q13.3 微重复相关联的局灶性难治性癫痫

Focal refractory epilepsy associated to 15q13.3 microduplication

BMJ Case Rep. 2025 Mar 3;18(3):e264671. DOI: 10.1136/bcr-2024-264671

Gómez EG, San-Juan D, Valencia JR, Ortega-Arenas CJ

一名 20 岁出头的年轻男性, 其母亲有癫痫和精神疾病病史, 表现为药物难治性癫痫 (DRE)。患者 5 岁时在轻度头部外伤后首次出现癫痫发作, 随后发展为频繁的全面性与局灶性发作。尽管已接受卡马西平、左乙拉西坦和加巴喷丁治疗, 但癫痫发作仍未得到有效控制。基因检测显示患者在 15q13.3 区域存在 440.5 Kb 的微重复, 涉及 CHRNA7 基因。脑 MRI 提示左侧额叶皮层下区域存在非特异性胶质增生。该发现与既往研究中 15q13.3 拷贝数变异 (CNV) 与癫痫、智力障碍及注意缺陷多动障碍 (ADHD) 之间的关联一致, 尽管其在 DRE 中的具体作用尚不明确。本病例突显了 15q13.3 微重复的复杂性、表型多样性以及不完全外显率, 使得临床管理面临挑战。目前尚无明确的治疗策略, 这进一步强调了进行全面基因评估及制定个体化治疗方案的重要性。未来需要更多研究来优化该类基因变异患者的治疗选择。

4.儿童期起病的局灶性癫痫和双等位基因 QARS1 变异患者的急性假性感染性脑炎

Childhood-onset focal epilepsy and acute para-infectious encephalopathy in a patient with biallelic QARS1 variants

Neurol Sci. 2025 Mar;46(3):1395-1398. DOI: 10.1007/s10072-024-07957-z

Yahya V, Monfrini E, Celato A, Botti I, Guez S, Scola E, Bo RD, Fonzo AD, Dilella R

引言: QARS1 是一种参与蛋白质合成的管家基因, 其双等位基因突变可导致一种罕见脑病, 典型表现为严重的发育迟缓、难治性新生儿期起病的癫痫、小头畸形和脑萎缩。本研究旨在通过描述一例 6 岁患者, 提升对轻型 QARS1 相关表型的认识。

病例描述: 患者于 3.5 岁出现癫痫发作, 表现为睡眠相关的局灶性自主神经性癫痫, 并在脑电图 (EEG) 上出现枕叶区间期棘波。随后几个月内, 出现了白天发作的意识障碍性局灶性癫痫。由于存在发育迟缓和身材矮小, 进行了基于三人家庭的全外显子组测序, 发现了两个复合杂合的 QARS1 变异: 可能致病的 c.1304A>G (p.Y435C) 和极为罕见且经计算预测为有害的 c.799C>T (p.R267W)。在 5 岁时, 患者经历了一次感染相关的脑病, 表现为急性精神运动迟缓、脑电图上出现 δ - θ 节律活动, 以及脑 MRI 显示新发的双侧皮质下白质 T2 高信号并伴有弥散受限。给予静脉甲泼尼龙治疗后, 症状明显缓解。12 个月随访时, 患者已在单药左乙拉西坦治疗下无癫痫发作持续一年。

讨论: 轻型 QARS1 相关脑病可能表现为儿童期起病的局灶性癫痫, 并伴有发育迟缓和身材矮小等提示单基因病因的“红旗征”。该患者发生的对激素治疗敏感的急性感染相关脑病, 在另一名携带 p.Y435C 变异的患者中也曾报道, 提示轻型表型可能更容易在感染等诱因下发生脑病。正如对其他氨酰 tRNA 合成酶相关疾病的建议一样, 为该类患者早期进行遗传学诊断, 有助于推动精准医疗和个体化治疗的实施。

药物新载体

1.大麻二酚在视网膜兴奋毒性体内模型中的药代动力学和药效学特征

Retinal pharmacodynamic and pharmacokinetic profile of cannabidiol in an in vivo model of retinal excitotoxicity

Eur J Pharmacol. 2025 Mar 15;991:177323. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177323

Conti F, Lazzara F, Thermos K, Zingale E, Spyridakos D, Romano GL, Martino SD, Micale V, Kuchar M, Spadaro A, Pignatello R, Rossi S, D'Amico M, Platania CBM, Drago F, Bucolo C

大麻二酚（CBD）是大麻的主要成分之一，无精神活性。CBD 是一种具有抗炎和抗氧化特性的有希望的神经营养化合物。然而，考虑到其低溶解度，CBD 向视网膜的输送是一个未解决的问题。第一个目标是研究 CBD 在由 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸（AMPA）诱导的视网膜兴奋毒性体内模型中的潜在神经保护作用。大鼠接受了 AMPA（42nmol）和 CBD（10⁻⁴M）的玻璃体腔内联合注射。通过组织学和免疫组化评估炎症和氧化应激生物标志物来研究 CBD 的神经保护作用。CBD 反转了 AMPA 诱导的总视网膜、内核层和内丛状层萎缩和神经节细胞的丢失。此外，CBD 减少了 AMPA 诱导的裂解 caspase-3、Iba-1 和硝基酪氨酸（NT）阳性细胞数量。基于这些证据，我们开发了一种 CBD 的纳米技术配方，以克服与其眼部输送相关的关键问题。特别是，制备、优化和表征了负载 CBD 的纳米结构脂质载体（NLC）。由于最佳的物理化学特性，选择了 CBD-NLC3，并对其体外释放特性进行了研究。此外，将 CBD-NLC3 局部应用于大鼠，并测定了视网膜中的 CBD 水平。单次局部给药后，CBD-NLC3 配方在视网膜中有效递送 CBD（C_{max}=98 ± 25.9ng/mg；T_{max}=60min），显示出高度的转化价值。总之，这些发现表明 CBD 具有良好的药代动力学/药效学特性，值得进一步对新型配方进行临床前和临床评估，以治疗视网膜退行性疾病。

2.大麻二酚固体自纳米乳剂型药物递送系统的制备与评价，以提高溶解度和生物利用度

Formulation and Evaluation of Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Cannabidiol for Enhanced Solubility and Bioavailability

Pharmaceutics. 2025 Mar 6;17(3):340. DOI: 10.3390/pharmaceutics17030340

Wu F, Ma Q, Tian G, Chen K, Yang R, Shen J

背景/研究目标：本研究旨在开发固体自纳米乳化药物递送系统（SNEDDS），以提高大麻二酚（CBD）的溶解度和口服生物利用度。

研究方法：根据 CBD 的溶解度及不同成分的伪三元相图，选择中链甘油三酯（MCT）作为油相，Labrasol、Tween 80 作为混合表面活性剂，Transcutol 作为助表面活性剂，构建 SNEDDS。制备并表征 CBD 负载的 SNEDDS 制剂，并通过固体载体吸附法和喷雾干燥技术将其转化为固体 SNEDDS 粉末（S-SNEDDS）。随

后，对 S-SNEDDS 进行了多项评估，包括流动性、药物释放、自乳化能力、X 射线衍射 (XRD)、差示扫描量热法 (DSC)、傅里叶变换红外光谱 (FTIR)、形态学及药代动力学特征。此外，将固体粉末加入填充剂、崩解剂和润滑剂制成胶囊，并进行加速稳定性测试。

研究结果：研究表明，两种 S-SNEDDS 制剂均能提高 CBD 的溶解度和体外释放度，且具有良好的储存稳定性。Sprague Dawley 大鼠的药代动力学数据显示，与两种油基对照组 (CBD-芝麻油 (类似 Epidiolex®) 和 CBD-MCT) 相比，液体 SNEDDS (L-SNEDDS) 和喷雾干燥 SNEDDS 均表现出更快的吸收速度和更高的血药峰值浓度 (C_{max})，有利于 CBD 产品的应用。

研究结论：SNEDDS 是一种可提高 CBD 溶解度和口服生物利用度的有效策略，固体 SNEDDS 提供了开发更多 CBD 固体制剂的灵活性。此外，SNEDDS 为其他难溶性药物的开发提供了新的思路和方法。

3.通过新型口腔黏膜纳米颗粒制剂 (NanoCelle™) 在晚期癌症患者中给予大麻素的药代动力学和生物利用度

Pharmacokinetics and Bioavailability of Cannabinoids Administered via a Novel Orobuccal Nanoparticle Formulation (NanoCelle™) in Patients with Advanced Cancer

Cannabis Cannabinoid Res. 2025 Mar 25.DOI: 10.1089/can.2024.0117

Reuter SE,Schultz HB, McLachlan AJ, Henson JD, Vitetta L

引言：大麻素用于疾病和症状管理，如疼痛，继续引起广泛关注，尽管关于它们的药代动力学和药效学信息有限，这些信息可以指导临床实践。基于大麻的药物含有多种化学成分，其中最常见的是大麻素Δ9-四氢大麻酚 (Δ9THC) 和非精神活性大麻二酚 (CBD)。基于大麻的药物的药代动力学和观察到的效果取决于配方和给药途径。THC 和 CBD 易受广泛的首过肝代谢和药代动力学药物相互作用的影响，后者通过抑制或诱导酶和转运蛋白。本研究旨在描述通过口腔给药途径给予的 CBD、THC 及其代谢物的药代动力学，为含有 1:1Δ9THC 和 CBD 的自组装胶束纳米粒子制剂的临床开发计划提供关键信息。

方法：从晚期癌症患者中进行了一项 1 期、两阶段研究，并使用人群药代动力学方法进行建模。为了提供多次给药的预测暴露指标，最终人群药代动力学模型被用于模拟每种活性成分的浓度-时间曲线。

结果：开发的群体药代动力学模型提供了关于 CBD 和 THC 生物利用度的重要信息，分别估计值为 10%和 27%。这些值大约是先前描述的口腔黏膜制剂的两倍。

讨论：这种增强的生物利用度最有可能归因于 NanoCelle®技术。这项技术为支持将该创新药物递送平台应用于克服与治疗用途相关的 cannabinoid 递送局限性提供了证据。

环境毒理

1. 胚胎毒性、围产期和神经发育结局：胎儿期暴露于抗癫痫药物

Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication

Epilepsy Curr. 2025 Mar 11:15357597241258514.DOI: 10.1177/15357597241258514

Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM; Pack AM, Oskoui M, Roberson SW, Donley DK, French J, Gerard EE, Gloss D, Miller WR, Clary HMM, Osmundson SS, McFadden B, Parratt K, Pennell PB, Saade G, Smith DB, Sullivan K, Thomas SV, Tomson T, O'Brien MD, Botchway-Doe K, Silsbee HM, Keezer MR

该实践指南提供了关于抗癫痫药物（ASM）和叶酸补充剂对患有生育潜力的癫痫患者（PWECP）所生儿童的重大先天性畸形（MCM）、不良围产期结局和神经发育结局的最新循证结论和推荐。一个多学科小组进行了系统评价，并根据《美国神经学会临床实践指南流程手册》2017年版中的流程，制定了实践推荐。该系统评价包括2022年8月之前的研究。推荐的支持依据是通过整合系统评价的证据、相关证据、护理原则以及从证据中得出的推论形成的结构化理由。

以下是一些主要推荐内容：在治疗PWECP时，临床医生应推荐能够优化癫痫控制和胎儿结局的ASM及剂量，最好在怀孕前尽早进行。临床医生必须最小化PWECP在怀孕期间发生抽搐性癫痫发作的风险，以减少对出生父母和胎儿的潜在风险。一旦PWECP怀孕，临床医生在试图停用或替换有效控制全身性强直-阵挛发作或局灶性-双侧强直-阵挛发作的ASM时，应谨慎行事。临床医生应根据患者的癫痫综合征、是否能够实现癫痫控制的可能性以及合并症，考虑使用拉莫三嗪、左乙拉西坦或奥卡西平，以最小化重大先天性畸形的风险。临床医生应尽量避免在PWECP中使用丙戊酸，以最小化重大先天性畸形或神经管缺陷（NTDs）的风险（如果临床上可行）。临床医生应尽量避免在PWECP中使用丙戊酸或托吡酯，以最小化胎儿小于胎龄的风险（如果临床上可行）。为了减少出生于PWECP的儿童神经发育不良的风险，包括自闭症谱系障碍和较低的智商，临床医生应尽量避免使用丙戊酸（如果临床上可行）。临床医生应在治疗任何PWECP的癫痫药物时，建议在怀孕前和怀孕期间每天至少补充0.4毫克的叶酸，以降低神经管缺陷的风险，并可能改善后代的神经发育结局。

指南及共识

1.Lennox-Gastaut 综合征的抗癫痫药物：全面综述和拟议的共识治疗方案

Antiseizure medications for Lennox-Gastaut Syndrome: Comprehensive review and proposed consensus treatment algorithm

Epilepsy Behav. 2025 Mar;164:110261. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.110261

Samanta D, Bhalla S, Bhatia S, Fine AL, Haridas B, Karakas C, Keator CG, Koh HY, Perry MS, Stafstrom CE, Vidaurre J, Warren AEL

LGS 是一种严重、儿童期发病的发育性和癫痫性脑病，其特征为多药耐药性癫痫发作类型、特定的脑电图（EEG）模式和显著的认知和行为障碍。迄今为止，美国食品药品监督管理局（FDA）已特别批准八种抗癫痫药物（ASMs）用于治疗 LGS：氯硝西泮、苯巴比妥、拉莫三嗪、托吡酯、鲁非那米、氯巴占、大麻二酚和芬氟拉明。此外，包括丙戊酸在内的其他几种 ASMs 常被非正式用于 LGS 的管理。随着 LGS 治疗领域的扩大，临床医生在最佳 ASM 选择方面面临越来越复杂的决策。本综述探讨了不断发展的治疗策略，提供了一个由美国专家小组设计的基于共识的治疗算法。我们分析了 FDA 批准和非正式的 ASMs，利用随机对照试验、开放标签扩展和真实世界研究的数据来评估每种药物的疗效和安全性概况。比较 ASMs 的一个关键挑战在于研究设计和结果测量的异质性。本综述解决了这些局限性，并考虑了影响 ASM 选择的至关重要的因素，如癫痫发作结果、安全性特征、认知和行为结果、药物相互作用和合理多药治疗。还讨论了获取障碍，包括经济和监管障碍。所提出的治疗方案强调对 LGS 管理的个性化方法，建议丙戊酸或氯巴占作为一线治疗，随后根据特定患者特征和相关合并症进行个体化组合。

2.焦点性癫痫治疗用钠通道阻滞剂：中国专家共识

Sodium channel blockers for the treatment of focal epilepsy: A Chinese expert consensus

Seizure. 2025 Mar 12;127:105-114. DOI: 10.1016/j.seizure.2025.02.016

Yan R, Zhang H, Hong Z, Liao W, Wang X, Wang Y, Xiao B, Deng Y, Ding M, Han X, Liang S, Lin W, Liu X, Liu X, Wang X, Wang T, Wang X, Wang X, Yu P, Zhang K, Zhou J, Zhou L, Zhou S, Zhu G, Zhu S, Wu X, Zhou D

目的：提供基于共识的建议，指导钠通道阻滞剂（SCBs）在局灶性癫痫管理中的应用。

方法：通过三轮修改版德尔菲程序，召集了 24 位中国专家组成的德尔菲专家小组，以建立共识。指导委员会制定了 9 个与钠通道阻滞剂治疗局灶性癫痫相关的声明，专家小组对这些声明进行了评估和投票。

结果：专家小组就关于奥卡西平、拉莫三嗪、拉考酰胺、艾司利卡西平、托吡酯、唑尼沙胺和森巴考特在局灶性癫痫患者中的治疗推荐以及钠通道阻滞剂治疗调整达成共识。

结论：这是中国专家基于修改版德尔菲方法制定的关于钠通道阻滞剂在局灶性癫痫中的应用共识。这些建议可以帮助临床医生在实践中应用，并为未来的研究提供指导。

药物检测

1.使用自动化大数据方法评估抗癫痫药物在血液样本中的浓度范围

Evaluation of antiseizure medication concentration ranges in blood samples using an automated big data approach

Epilepsia. 2025 Mar 12.DOI: 10.1111/epi.18330

Nersesjan M, Hoffmann-Lücke E, Greibe E, Aaslo PH, Bak LK, Pedersen LE, Fruekilde PBN, Stark A, Christensen J, Brønden A, Larsen JB

研究目标：本研究旨在提供关于最常见抗癫痫药物（ASMs）治疗药物监测（TDM）在真实世界中的应用情况的见解。

研究方法：本研究收集了 2019-2023 年间丹麦五个主要实验室进行 TDM 监测的 137,586 份样本。研究应用了此前开发的算法，以剔除异常的治疗药物监测结果，最终纳入 53,406 名患者的 84,951 份样本。研究计算了以下抗癫痫药物数据集的血药浓度范围（10%-90% 百分位数）：布瓦西坦、卡马西平、拉考酰胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、吡仑帕奈、苯巴比妥、丙戊酸、唑尼沙胺，研究将观察到的浓度范围与丹麦实验室、国际抗癫痫联盟（ILAE）以及神经精神药理与药物精神病学协会（AGNP）提供的参考范围进行比较。此外，还按性别、年龄组（0-17 岁，18-64 岁，65-100 岁）以及适应症（所有适应症 vs 精神疾病适应症）进行分层分析。

研究结果：观察到的浓度范围与丹麦实验室的参考范围整体一致，但左乙拉西坦例外。布瓦西坦、拉考酰胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、丙戊酸和唑尼沙胺的血药浓度范围与 AGNP 和 ILAE 指南存在差异。研究发现多种药物存在年龄相关的差异。精神科患者的拉莫三嗪血药浓度范围比非精神科患者低。

研究意义：该研究采用的自动化分析方法可快速高效地将既定参考范围与全国 TDM 数据集进行比较，有助于持续监测实验室参考范围。研究结果表明，丹麦左乙拉西坦的参考范围可能需要重新评估。由于年龄相关的代谢变化，左乙拉西坦、托吡酯和拉考酰胺的剂量调整可能是必要的。精神疾病患者的拉莫三嗪有效浓度可能低于癫痫患者，表明该药物在双相情感障碍患者中可能在较低浓度下即可产生疗效。

2.左乙拉西坦相关横纹肌溶解症的真实世界分析：来自美国食品药品监督管理局不良事件报告系统的见解

Real-world analysis of levetiracetam-associated rhabdomyolysis: insights from the FDA adverse event reporting system

Expert Opin Drug Saf. 2025 Mar;24(3):377-388. DOI: 10.1080/14740338.2024.2421340

Guo Y, Gong Guang M, Guo G, Cheng X, Yin J, Qin J

背景：左乙拉西坦是一种广泛使用的抗癫痫药物，以其广谱疗效、良好的耐受性和极少的药物相互作用而广受认可。本研究利用美国 FDA 不良事件报告系统（FAERS）数据库中的真实世界数据，探讨了左乙拉西坦与横纹肌溶解症之间的关联，以进一步明确其安全性特征。

方法：本研究提取了 FAERS 数据库中 2013 年第 1 季度至 2024 年第 1 季度关于左乙拉西坦的不良事件记录。通过四种比例失调分析方法识别出横纹肌溶解症作为显著不良事件。采用逻辑回归分析性别、年龄和事件严重性等风险因素。采用高斯混合模型分析横纹肌溶解症的发作时间分布，并通过报告比值比（ROR）评估联合用药对发病风险的影响。

结果：左乙拉西坦显著增加了横纹肌溶解症的风险（ROR = 13.5）。男性发病率更高（OR = 2.60）。大多数不良事件发生在用药的前 30 天内，且呈现双峰式发作时间分布。联合使用抗生素、抗精神病药物和质子泵抑制剂（PPIs）会进一步提高风险，而联合其他抗癫痫药物则无显著影响。

结论：本研究发现左乙拉西坦与横纹肌溶解症风险之间存在显著关联，提示临床上应加强对该类患者的监测。未来研究应进一步探究其潜在机制，并优化临床用药指南。

3.左乙拉西坦的药物治疗监测 - 干血斑采样是否适宜？

Therapeutic drug monitoring of levetiracetam - Is dried blood spot sampling suitable?

Clin Biochem. 2025 Mar 14;137:110913. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2025.110913

Linder C, Barclay V, Romanitan MO, Beniaminov S, Ekheden I

背景：治疗药物监测有助于预防癫痫患者的发作并最小化副作用。静脉采血是血液采集的金标准，但对儿童、孕妇及偏远地区的患者可能较为困难。我们之前验证了使用干血斑（DBS）采集卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦和丙戊酸的样本。通过增加样本数量并采用免疫化学和 LC-MS/MS 方法进行比较，进一步研究了先前验证中 LEV 比较的不确定性。此外，还比较了毛细血管和静脉 DBS，并评估了样本在邮寄运输过程中的稳定性。

目的：比较毛细血管干血斑和血浆中的 LEV 浓度，并评估毛细血管干血斑在运输过程中的稳定性。

方法：从 40 名 LEV 治疗患者收集毛细血管和静脉血样。使用免疫化学和液相色谱串联质谱（LC-MS/MS）方法测量浓度。使用 Passing-Bablok 回归分析和 Bland-Altman 图比较不同样本和方法之间的差异。

结果：回归分析未发现比例偏差，Bland-Altman 图显示两种方法之间无偏差。对于毛细血管干血斑与血浆浓度，92.1%的值在均值的 20%以内。毛细血管与静脉干血斑之间未发现偏差，偏差在可接受范围内。样本在邮寄运输过程中保持稳定。

结论：毛细血管干血斑与血浆中 LEV 的浓度结果表明，LEV 的治疗药物监测可以通过在家自取样本并邮寄至实验室进行分析。

4.实施和验证一种全天候抗癫痫药物监控系统

Implementation and validation of a 24/7 system for the monitoring of antiepileptic drugs

Front Neurol. 2025 Mar 14;16:1493201.DOI: 10.3389/fneur.2025.1493201

Khromov T, Dihazi GH, Brockmeyer P, Fischer A, Streit F

背景：癫痫是一种常见的神经系统疾病，伴随癫痫发作，影响患者的生活质量。治疗包括抗癫痫药物 (AEDs)，每种药物在特定剂量下有效，因此在住院条件下，持续的治疗药物监测 (TDM) 在临床中具有重要意义。传统的液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 缺乏自动化，无法进行 24/7 运行，限制了其临床应用性。本研究验证了一种完全自动化的 24/7 AED 监测系统，使用临床实验室自动化样品准备模块 2030 (CLAM-2030)。

方法：该方法根据美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 的指南进行了验证，通过评估线性、精密度、准确度、带入、基质效应和校准稳定性进行验证。使用多反应监测 (MRM) 过渡在正负电喷雾离子化模式下定量测定 26 种抗癫痫药物的血浆浓度。

样品准备完全自动化：使用 20 μ L 甲醇湿润色谱柱，然后加入 20 μ L 内标和 100 μ L 乙腈进行蛋白沉淀。上清液经过过滤后直接注入 LC 系统。在梯度条件下，使用 C18 柱 (2.1 $\times$ 50 mm, 2.7 μ m) 在 4.5 分钟内完成色谱分离，流动相为 0.2 mM 的甲酸铵和 0.002% 的甲酸。

结果：该方法在验证的浓度范围内显示了优异的线性 (所有分析物的 $R^2 > 0.99$)。在定量下限 (LLOQ) 处的组内精密度 $< 15\%$ ，而大多数抗癫痫药物的组间精密度 $< 10\%$ 。在所有质量控制 (QC) 水平下，准确度在 $\pm 10\%$ 以内。对于 26 种分析物中的 23 种，基质效应在可接受范围内 ($< 30\%$ 变化)，并且对卡马西平-D10、氟比胺-D4 和左乙拉西坦-D6 进行了补偿校正。带入效应可忽略不计 (所有抗癫痫药物均 $< 2\%$ ，除瑞替戊胺和 N-去甲基塞立吉林 (NDMS) 外，带入效应均低于 6.5%)。校准稳定性在 5 天内得以保持，浓度和峰面积变化 $< 10\%$ 。通过跨实验室比较 (盲测) 发现，所有分析物的相对标准偏差均 $< 20\%$ 。

结论：本研究建立了一种强大、完全自动化的高通量临床抗癫痫药物持续监测方法。CLAM-2030-LCMS-8060NX 系统实现了可靠的 24/7 TDM，所需的技术专长最少，从而确保优化的抗癫痫药物治疗和改善患者预后。

5.在危重患者中建立基于血清肌酐计算和基于胱抑素 C 计算的估计肾小球滤过率之间的不一致率

Establishing discordance rate of estimated glomerular filtration rate between serum creatinine-based calculations and cystatin-C-based calculations in critically ill patients

Pharmacotherapy. 2025 Mar;45(3):161-168.DOI: 10.1002/phar.70000

Williams VL, Gerlach AT

引言：使用血清肌酐（SCr）进行药物剂量调整存在显著局限性，其结果受到多种非肾脏因素的影响。胱抑素 C（cystatin C, cysC）是评估肾功能的另一种替代或补充标志物，其受非肾因素影响较小。尽管 cysC 在住院患者中可能具有应用价值，但在重症患者中使用 cysC 计算药物剂量的研究仍不充分。

研究目的：本研究旨在评估在重症患者中，基于 SCr 的估算肾小球滤过率（eGFR）与基于 SCr/cysC 联合计算的 eGFR 在药物剂量方面存在的不一致率（discordance rate）。

方法：本研究为单中心、回顾性、观察性队列研究，于某学术医疗中心开展，纳入 2023 年住院期间同时检测了 SCr 和 cysC 的重症成人患者。通过病历回顾收集数据，人口统计学信息采用描述性统计分析。不一致性定义为使用 Cockcroft-Gault（CG）公式估算肌酐清除率与使用 CKD-EPI 公式（结合肌酐和胱抑素 C 计算 eGFRcr-cys）在药物肾功能剂量调整上的至少一次差异。eGFR 计算均已按体表面积标准化以便比较。不一致性分析使用 Wilcoxon 配对符号秩和检验。

结果：研究共纳入 232 例患者（53.02%为女性；平均年龄 58.7 ± 14.9 岁；其中 62.5%为内科 ICU、23.28%为外科 ICU、8.62%为神经 ICU），SCr 中位数为 0.94 mg/dL（IQR: 0.57-1.58），cysC 中位数为 1.92 mg/L（IQR: 1.27-2.77）。CG 法估算的清除率中位数为 68.5 mL/min（IQR: 45.3-111.5），而 CKD-EPI eGFRcr-cys 法为 53.9 mL/min（IQR: 30.9-80.7），差异具有统计学意义（ $p < 0.001$ ）。所有研究药物中的整体不一致率为 32.3%（75/232）。

最常出现不一致的四种药物为：头孢吡肟 40.6%（52/128）、万古霉素 38.3%（46/120）、左乙拉西坦 35.1%（13/37）、哌拉西林/他唑巴坦 11.6%（5/43）。

结论：基于 SCr 与基于 SCr/cysC 的肾功能估算在临床药物剂量调整方面存在显著不一致。本研究确定了 ICU 成人人群中药物剂量相关的不一致率为 32.3%，提示需谨慎选择肾功能评估方法以指导合理用药。

6.治疗辐射对正常小鼠脑和原位胶质母细胞瘤肿瘤中药物通过血脑屏障分布的影响

The impact of therapeutic radiation on drug distribution across the blood-brain barrier in normal mouse brain and orthotopic GBM tumors

Neuro Oncol. 2025 Mar 31:noaf093.DOI: 10.1093/neuonc/noaf093

Zhang W, Grams MP, Oberoi RK, Oh J, Decker PA, Sio TT, Talele S, Wilson ZC, Connors MA, Bakken KK, Carlson BL, Ott LL, Burgenske DM, Tryggestad EJ, Passow JEE, Elmquist WF, Sarkaria JN

背景：大多数肿瘤治疗药物在脑组织中的分布有限，因此开发能够克服这一限制的策略具有重要的临床意义。尽管治疗性放疗常被认为可以实现这一目的，但目前尚无发表的研究明确表明放疗对药物进入脑组织或脑肿瘤的分布有何影响。

方法：小鼠接受脑部放射治疗（6Gy×5次、4Gy×10次、或单40Gy）后，在放疗前后不同时间点给予不同药物（左乙拉西坦、头孢唑啉、Nedisertib、Brigimadlin、Apitolisib、GNE-317）。通过液相色谱-质谱联用技术（LC-MS/MS）测定血浆及组织中的药物浓度。

结果：放疗对左乙拉西坦、头孢唑啉、GNE-317、Apitolisib或Nedisertib在放疗后任一时间点的脑组织分布均无显著增强作用。即使给予单次40 Gy的超治疗剂量放疗，在放疗后16至160小时内，也未观察GNE-317或apitolisib在脑中的分布显著改变（ $P \geq 0.07$ ）。对于Brigimadlin，仅在放疗后72小时，6Gy×5的方案显示脑药物积累略有增加（脑/血浆比值从 0.014 ± 0.006 增加至 0.025 ± 0.010 ， $P = 0.04$ ），但在其他时间点（24小时、15、28、94、133、183天）均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。类似地，在GBM10和GBM108原位脑肿瘤中，放疗对Brigimadlin或Nedisertib的药物水平也无显著影响（ $P > 0.05$ ）。

结论：对于所测试的药物，放疗对药物在正常脑组织或脑肿瘤中的递送没有产生有意义的影响。

机制研究

1.碳酸酐酶抑制剂和激活剂的药代动力学

Polypharmacology of carbonic anhydrase inhibitors and activators

Expert Opin Pharmacother. 2025 Apr;26(5):567-580.DOI: 10.1080/14656566.2025.2474574

Bonardi A, Supuran CT

引言：碳酸酐酶（CAs）是一类参与多种生理和病理过程的酶，涉及多种疾病的发生。许多碳酸酐酶抑制剂已被临床用于治疗青光眼、癫痫、肥胖和癌症。这些化合物中的一些还显示出显著的多靶点药理效应。目前，碳酸酐酶激活剂（CAAs）尚未进入临床应用。

涵盖的内容：通过检索 PubMed 和 ScienceDirect 数据库，查阅了过去 20 年内发布的文章。几种抗癫痫药物（如托吡酯、唑尼沙胺、拉考沙胺和左乙拉西坦）、一些非典型抗精神病药物（如舒必利、维拉吡酮）、塞来昔布、波马昔布、帕佐帕尼、抗溃疡药物法莫替丁以及一些临床试验中的化合物（如依帕克达特和 PCI-27483，作为抗肿瘤药物）显著抑制了 15 种人类碳酸酐酶亚型中的几种，此外，它们还作用于其他多个靶点。文章讨论了这些药物中碳酸酐酶抑制作用可能在其治疗效果中的作用、可能的副作用，以及如何利用这些信息进行药物设计。文章还讨论了属于各种氨类受体的碳酸酐酶激活剂，包括组胺能、多巴胺能和血清素能类药物。

专家观点：从化学、结构和药理学角度，已经理解了碳酸酐酶抑制剂/激活剂的多靶点药理效应。这些活性调节剂与其他药物靶点的相互作用使得我们能够为多因素疾病的治疗设计全新的药物，以满足对创新药物的需求。

2.比较左旋多巴和唑尼沙胺对氯化铝诱导的阿尔茨海默病大鼠模型中利伐沙班抗阿尔茨海默病活性的影响：对 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体的作用及对淀粉样 β 的影响

Comparing levetiracetam and zonisamide effects on rivastigmine anti-Alzheimer's activity in aluminum chloride-induced Alzheimer's-like disease in rats: Impact on $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors and amyloid β

Brain Res. 2025 Mar 15;1855:149573.DOI: 10.1016/j.brainres.2025.149573

Abdel-Aal RA, Meligy FY, Maghraby N, Sayed N, Ashry IEM

背景与目的：阿尔茨海默病（AD）是最具进展性的神经退行性疾病，严重损害认知功能。治疗阿尔茨海默病的主要药物是乙酰胆碱酯酶抑制剂（AChE-Is），如利伐斯汀（RIVA），能够部分缓解其认知症状。由于癫

痫是阿尔茨海默病的常见共病，因此我们探讨了新型抗癫痫药物左乙拉西坦（LEV）和唑尼沙胺（ZNS）在阿尔茨海默病（通过 AICl₃ 诱导的 AD 大鼠模型）治疗中可能对 RIVA 产生的额外治疗益处。

材料与方法：使用 AICl₃ 诱导大鼠发生阿尔茨海默病，然后为大鼠提供为期 2 周的药物治疗。

治疗组包括：对照组、AICl₃ 组、RIVA 组、LEV 组、RIVA + LEV 组、ZNS 组和 RIVA + ZNS 组。随后，通过行为学测试（如 被动回避测试（PA）、莫里斯水迷宫（MWM）和新物体识别（NOR））评估认知行为和记忆功能。使用组织病理学和 ELISA 方法详细检查海马体的 A β 聚集。通过免疫组织化学法和实时定量聚合酶链反应（qPCR）评估 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体（ α 7nAChRs）的表达。同时，使用实时 qPCR 评估海马组织中的 半胱天冬酶 3（Caspase 3）表达。

结果：AICl₃ 处理使大鼠的记忆和认知功能受损，增加了海马体的 A β 沉积，并导致随后的神经退行性变和 α 7nAChRs 的下调。左乙拉西坦（LEV）的使用显著减轻了 AICl₃ 诱导的认知障碍，可能是通过抑制淀粉样 β 沉积、促进神经发生和增强 α 7nAChRs 表达来实现的。唑尼沙胺（ZNS）并未对认知产生积极影响，且当与 RIVA 联合使用时，ZNS 的治疗可能通过影响海马 A β 和随后的神经损伤，产生负面影响。

结论：尽管我们的结果表明，LEV 和 ZNS 在接受利伐斯汀治疗的阿尔茨海默病大鼠中并未提供额外的认知改善益处，但 LEV 单独使用时展现了积极的效果，而 ZNS 在与 RIVA 联合使用时产生了负面影响。因此，本研究建议，对于阿尔茨海默病合并癫痫的患者，应优先使用 LEV 而非 ZNS 进行癫痫治疗。

3. CRMP2 调节苔状纤维发芽并调节微管动力学，在毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠模型中

CRMP2 regulates mossy fiber sprouting and modulates microtubule dynamics in a pilocarpine induced rat model of epilepsy

Epilepsy Behav. 2025 Mar;164:110284.DOI: 10.1016/j.brainres.2024.149395

Su Z, Li Y, Tong F, Cai Y, Li Y, Ding Y, Wang Q, Wang X

4. 评估新诊断癫痫首次使用左乙拉西坦单药治疗后的预后定量脑电图标记物

Evaluation of quantitative EEG markers for predicting outcome after the initial treatment with levetiracetam monotherapy in newly diagnosed epilepsy

DOI: 10.1016/j.yebeh.2025.110284

Felix Zahnert, Pieter van Mierlo, Lena Habermehl, Llenalia Garcia, Karim Malki, Susanne Knake

目标：开发一个预测模型，用于在首次使用左乙拉西坦单药治疗的新诊断癫痫患者中对发作自由进行分类。

方法：回顾性分析了新诊断癫痫患者的临床数据和常规脑电图记录，这些患者开始使用左乙拉西坦单药治疗。所有患者在开始治疗之前都进行了 EEG 检查。未发生进一步癫痫发作直至最后随访的患者被标记为发作自由。

计算了每个患者的频谱 EEG 特征（带宽功率、峰值功率和峰值频率）及功能连接，并将这些特征与临床数据一起形成分类程序的输入特征。使用 BiMM-forest 算法进行分类，并进行 5 折交叉验证评估模型性能。

结果：分析了 74 名患者（43 名女性，占 58.1%），其中 43 名患者（58.1%）实现了发作自由。分类准确率的平均值为 75.5%（95%置信区间=46.1-92.4%）。最具预测性的发作自由特征是右额叶 δ 能量和 δ 峰值能量的增加，以及中央 δ 能量的减少。

意义：尽管本研究未能实现显著的高于随机水平的预测，但为基于治疗前 EEG 数据单独预测首次使用左乙拉西坦单药治疗反应提供了一个有前景的框架。尽管结果为负，但我们的发现呈现出趋势，应该鼓励未来更大规模的研究，以开发基于 EEG 的框架，用于预测特定抗癫痫药物下的治疗反应。

5.加巴喷丁和左乙拉西坦在创伤后癫痫模型中的抗痛觉过敏作用

Antihyperalgesic effects of gabapentin and levetiracetam in a model of post-traumatic epilepsy

Physiol Int. 2025 Mar 13;112(1):68-84. DOI: 10.1556/2060.2025.00524

Basaran R, Efendioglu M, Akça M, Ceman D, Demirtaş C, Sürmeneli YE, Yildirim M

目的：本研究旨在探讨左乙拉西坦（LEV）和加巴喷丁（GBP）对机械性和热痛阈值的作用，以及 N-乙酰半胱氨酸（NAC）作为辅助药物在轻度创伤性脑损伤（TBI）后，PTZ 诱导的创伤后癫痫（PTE）模型中的效果，研究对象为雄性 Sprague-Dawley 大鼠。

方法：动物随机分为 7 组（对照组、PTE 组、PTE+LEV 组、PTE+GBP 组、PTE+NAC 组、PTE+LEV+NAC 组、PTE+GBP+NAC 组）。大鼠在 TBI 后 14 天接受 50 mg/kg LEV、100 mg/kg GBP 及其与 100 mg/kg NAC 的组合治疗。

结果：PTE 组的热痛阈值显著下降（ $P < 0.05$ ），而 PTE+LEV、PTE+GBP 和 PTE+LEV+NAC 组的热痛阈值均有所增加（分别为 $P < 0.05$ ， $P < 0.001$ 和 $P < 0.01$ ）。有趣的是，单独使用 NAC 对热痛阈值没有影响，但 PTE+LEV+NAC 组合增加了热痛阈值。此外，PTE+GBP+NAC 治疗组阻止了 GBP 对热痛阈值的作用。

结论：本研究是首个探讨 LEV 和 GBP 在 PTE 中的作用的研究。结果表明，PTE 降低了热痛阈值，但 LEV 和 GBP 在 14 天的治疗中有效防止了 PTE 相关的痛阈下降，并增加了热痛阈值。作为辅助药物的 NAC 单独使用时对热痛阈值没有影响，但通过增强 LEV 的效果，它增加了痛阈。LEV 和 GBP 在 PTZ 促进的 PTE 模型中具有抗超敏痛作用，而 NAC 进一步增强了 LEV 的抗超敏痛作用。

临床研究

1. 癫痫持续状态管理及预后基于性别的分析：一项队列研究

Sex-based analysis of status epilepticus management and outcome: A cohort study

Epilepsia. 2025 Mar;66(3):e41-e46.DOI: 10.1111/epi.18266

Tziakouri A, Novy J, Rossetti AO

癫痫持续状态（SE）是一种具有显著发病率和死亡率的神经急症。性别作为影响 SE 特征、治疗和结果的因素的作用很少被探讨。本研究调查了这一变量在成人 SE 患者临床管理和结果中的作用。我们回顾性分析了瓦杜瓦大学医院（CHUV）癫痫持续状态登记处（SERCH）在 10 年内的数据，包括 831 名患者（56.82% 男性；43.18% 女性）的 961 次 SE 发作（排除后轴性病例）。在年龄、潜在致命病因或治疗前意识障碍方面，性别之间没有统计学上的显著差异。男性患者年龄略低（平均年龄 61 岁 vs 64 岁， $p = .03$ ），既往癫痫发作的患病率更高（54.76% vs 47.9%， $p = .04$ ），更可能表现为全身性强直性癫痫持续状态（51.5% vs 41%），而女性患者局灶性意识丧失性癫痫持续状态的发生频率更高（31.7% vs 22.1%，全局 $p = .02$ ）。治疗策略在性别之间相似，80% 以上的病例以苯二氮䓬类药物作为一线治疗，左乙拉西坦是最常开具的二线治疗药物，其次是丙戊酸和拉考沙胺。性别之间难治性癫痫持续状态的发生率相当（两组均为 54%， $p = .92$ ）；出院时的结果也相似。在调整潜在混杂因素后，难治性癫痫持续状态和恢复到基线条件的情况仍然相似。总的来说，我们的结果表明男性和女性在癫痫持续状态的管理、治疗反应和结果方面具有可比性。

2. 双抗癫痫药物的不良事件：三级癫痫诊所的真实世界数据

Adverse events of dual anti-seizure medication: Real-life data from a tertiary epilepsy clinic

Seizure. 2025 Mar;126:86-94. DOI: 10.1016/j.seizure.2025.01.022

Kowski AB, Schlabit S, Steinbart D, Holtkamp M, Gaus V

目的：对于癫痫患者，抗癫痫药物（ASM）的不良事件（AE）可能导致生活质量下降和治疗依从性差。此项回顾性研究旨在识别双重抗癫痫药物治疗患者的整体不良事件负担及特定不良事件的风险因素。

方法：所有来自三级癫痫门诊、年龄至少 18 岁的患者，均会定期填写 19 项利物浦不良事件量表（LAEP）。从门诊数据库中提取人口学、癫痫和治疗相关变量。临床相关变量输入二元逻辑回归模型进行分析。

结果：在 2106 名患者中，595 名患者接受了双重抗癫痫药物治疗，使用了 98 种不同的组合。

我们重点分析了五种最常见的药物组合：左乙拉西坦和拉莫三嗪（LEV/LTG, n=108）、拉考酰胺和左乙拉西坦（LCM/LEV, n=53）、拉莫三嗪和丙戊酸（LTG/VPA, n=50）、左乙拉西坦和丙戊酸（LEV/VPA, n=27）、艾司利卡西平和左乙拉西坦（ESL/LEV, n=22）。常见的不良事件包括嗜睡（62%）、注意力不集中（55%）、记忆问题（53%）、疲劳（46%）和睡眠障碍（40%）。相关的不良事件负担（LAEP 得分 ≥ 45 ）与女性性别、LEV/VPA 和 LTG/VPA 的双重治疗、药物抗性以及局灶性和非分类癫痫独立相关。不同的不良事件主要与女性性别（6/19 项 AE）、局灶性癫痫（5/19 项 AE）、非分类癫痫（7/19 项 AE）和药物抗性（4/10 项 AE）相关。关于特定的不良事件组合，只有 LTG/VPA 与脱发显著相关（OR 6.766）。

意义：在控制潜在混杂因素后，我们的研究发现，涉及丙戊酸的两种双重抗癫痫药物组合与较高的 LAEP 得分显著相关，表明耐受性较差。特定的不良事件，如脱发，独立与 LTG/VPA 组合相关。所有五种双重抗癫痫药物组合中，认知副作用尤为突出。虽然双重抗癫痫药物治疗与不良事件负担的增加相关，但当个体化治疗时，这种增加似乎是适度的。提高对不良事件，特别是认知副作用的意识和系统筛查，对于优化治疗效果至关重要。

3.脑静脉血栓形成与髓鞘寡突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病的因果关系调查：病例报告及文献综述

Investigation into the casual or causal association of cerebral venous thrombosis and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: A case report and literature review

Biomed Rep. 2025 Mar 19;22(5):89.DOI: 10.3892/br.2025.1967

Marsico O, Pascarella A, Cutellè R, Tedeschi D, Bulgari A, Ferlazzo E, Aguglia U, Gasparini S

髓鞘寡突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病（MOGAD）是一种中枢神经系统脱髓鞘综合症（DS），通常表现为视神经炎或脊髓炎。脑静脉血栓形成（CVT）与脱髓鞘性疾病（包括多发性硬化症（MS））之间的关联较为罕见。本研究中，一名 37 岁男性出现下肢感觉障碍和尿失禁，符合脊髓炎的症状。通过脊髓磁共振成像（MRI）检查和细胞基础抗 MOG 抗体检测，确诊为 MOGAD。患者在静脉注射皮质类固醇治疗后恢复良好。然而，恢复后不久，患者出现持续性头痛，并发生癫痫发作，随后诊断为脑静脉血栓形成（CVT）。患者接受低分子肝素和拉考西胺治疗，随后在接下来的年份里没有再发生癫痫，恢复至基线健康状态。通过对与 DS 相关的 CVT 文献的综合回顾，包括 15 篇病例报告、两篇病例系列和两项研究，强调了该病症的罕见性。大多数报告的 CVT 病例与多发性硬化症（MS）相关，而迄今为止仅有三例与 MOGAD 相关的 CVT 病例被文献记录。某些情况下，腰椎穿刺和高剂量皮质类固醇治疗被认为是额外的风险因素。鉴于两者具有共同的炎症基础，DS 与 CVT 之间可能存在一种促成血栓形成-炎症的致病机制，特别是在易感个体中。然而，这两种疾病之间的确切致病关联仍然不明确，且偶然关联的可能性不能排除。抗 MOG 抗体在这种罕见疾病中的作用也需要进一步研究。

4.成人起病特发性全身性癫痫的临床特征

The clinical profile of adult-onset idiopathic generalised epilepsy

Seizure. 2025 Mar;126:24-31.DOI: 10.1016/j.seizure.2025.01.024

Peña-Ceballos J, Moloney PB, Choekyi T, Naggar HE, Widdess-Walsh P, Delanty N

研究目的：特发性全身性癫痫（IGE）通常在儿童或青少年期发病，而成人起病的情况相对较少见。本研究旨在描述一组成人起病的 IGE 患者的疾病过程。

研究方法：这是一项回顾性观察研究，我们评估了癫痫发作年龄在 18 岁及以上的 IGE 患者的临床特征、癫痫发作结局以及抗癫痫药物（ASM）的使用趋势。

研究结果：在 425 例 IGE 患者中，有 55 例为成人起病（占 12.9%）。其中 49 例（89.1%）在 18 至 30 岁之间发病，其余 6 例（10.9%）在 30 岁以后发病。11 例（20%）最初被误诊为局灶性癫痫。大多数患者（98.2%）最初表现为全身性强直-阵挛发作（GTCS）。单纯全身性强直-阵挛发作癫痫（GTCA）是最常见的综合征类型（占 65.4%）。35 名患者（63.6%）接受了 ASM 单药治疗，17 名（30.9%）接受多药联合治疗，3 名（5.4%）未接受任何药物治疗。使用最频繁的抗癫痫药物为拉莫三嗪、左乙拉西坦（38.2%）和丙戊酸（27.3%）。在最后一次随访时，40 名患者（72.7%）达到无癫痫发作状态（连续无发作≥12 个月），包括伴有失神发作或肌阵挛发作的患者。46 名患者在平均 6.2 年（范围 1–21 年）内未再出现 GTCS 发作。8 名患者（14.5%）被诊断为药物难治性癫痫（DRE）。有 8 名患者尝试停药，其中 6 名（75%）出现癫痫复发，停药后的无药期从 1 周到 26 年不等。

研究意义：对于成年后首次出现惊厥性发作、神经影像学检查正常的患者，尤其是 18 至 30 岁之间的人群，应考虑 IGE 的可能诊断。成人起病的 IGE 总体预后良好，大多数患者可实现癫痫控制，但停药后复发风险较高。少数患者会发展为药物难治性癫痫，需要使用两种或以上抗癫痫药物的联合治疗。

5.晚发原因不明癫痫的临床特征及预后：一项在中国西部开展的回顾性研究

Clinical features and outcomes of late-onset epilepsy of unknown etiology: A retrospective study in West China

Epilepsy Behav. 2025 Mar;164:110249. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.110249

Cao D, Lin Q, Huang X, Li Y, Liu P, Huang K, Zhang Y, Zhou D, Li W, An D

目的：晚发性癫痫（Late-onset epilepsy, LOE）通常是指在 50 岁及以上发病的癫痫。约有 20% 的 LOE 病例因缺乏可识别的病因被诊断为病因不明的晚发性癫痫（Late-onset epilepsy of unknown etiology, LOUE）。本研究旨在探讨中国西部地区 LOUE 患者的临床特征、癫痫发作结局及认知功能结局。

方法：本研究回顾性纳入 2015 年 1 月至 2022 年 12 月期间在华西医院诊断为 LOUE 的患者。患者在出院后随访至少 1 年，评估其癫痫发作控制情况和认知功能结局。通过 Logistic 回归模型分析 LOUE 患者癫痫发作复发和认知功能障碍的相关风险因素。

结果：共纳入 286 例 LOUE 患者，癫痫发作的中位发病年龄为 59 岁。最常见的发作类型为局灶至双侧强直-阵挛发作（61.9%）和局灶性非运动性发作（37.0%）。277 例（96.9%）患者接受了视频脑电图（VEEG）检查，其中 11.9% 的患者记录到发作事件，58.2% 的患者记录到发作间期癫痫样放电。大多数患者（73.4%）接受单药治疗，最常使用的抗癫痫药物为左乙拉西坦、奥卡西平和丙戊酸。在随访期间，69.1% 的患者达到癫痫发作缓解（无发作）。多因素分析发现，在 VEEG 监测中记录到发作事件（OR=0.205，95% CI: 0.045–0.932， $p=0.040$ ）和记忆障碍（OR=2.470，95% CI: 1.181–5.167， $p=0.016$ ）是癫痫发作复发的显著相关因素。共有 22 例患者被评估为认知功能障碍。多因素分析发现，发病年龄（OR=1.095，95% CI: 1.032–1.162， $p=0.003$ ）和 Fazekas 评分总分（OR=6.770，95% CI: 1.972–23.241， $p=0.002$ ）是认知障碍的重要风险因素。

结论：LOUE 总体上是一种良性的癫痫类型，大部分患者可以实现发作缓解。然而，此类患者存在较高的记忆减退和认知功能障碍风险。

6. 缺血性卒中后接受不同抗癫痫药物治疗的个体发生主要健康事件的风险比较

Comparative risk of major health events among individuals prescribed different antiseizure medications following ischemic stroke

Epilepsia. 2025 Mar 11. DOI: 10.1111/epi.18336

Kim SJ, Marquina C, Foster E, Bell JS, Ilomäki J

目的：本研究旨在比较在缺血性卒中后接受不同抗癫痫药物（ASM）治疗的个体在癫痫发作、复发性卒中、跌倒或骨折以及死亡方面的风险。

方法：我们筛选了 2013 年至 2017 年间所有因缺血性卒中住院的患者，这些患者在出院后的 12 个月内接受了抗癫痫药物治疗。使用 Cox 比例风险回归模型估算了在 2 年期间，因特定原因住院或急诊就诊（癫痫发作、跌倒或骨折、复发性卒中）以及全因死亡的风险。为了调整基线协变量，模型中应用了逆概率加权。

结果：在 19,601 名因缺血性卒中住院的患者中，有 897 人接受了抗癫痫药物治疗。超过四分之三的患者开始使用非酶诱导型抗癫痫药物（78.0%）。常用的初始抗癫痫药物包括拉莫三嗪（41.9%）、丙戊酸（28.4%）和卡马西平（11.4%）。非酶诱导型抗癫痫药物与酶诱导型抗癫痫药物在癫痫发作（风险比[HR] = 0.93，95% 置信区间[CI]=0.63-1.37）、跌倒或骨折（HR=1.47，95%CI=0.92-2.34）、卒中（HR=0.83，95%CI=0.52-1.33）和死亡（HR = 0.96，95% CI = 0.69-1.32）方面没有显著差异。然而，当丙戊酸作为

单独类别进行分组时，非酶诱导型抗癫痫药物相比酶诱导型抗癫痫药物（HR=1.67，95% CI = 1.04-2.71）在跌倒或骨折的风险上较高。

意义：从人群层面来看，不同类型的抗癫痫药物在缺血性卒中后的 2 年内，住院或急诊就诊的癫痫发作、跌倒或骨折、卒中和死亡风险没有显著差异，表明在现实世界中短期健康结局相似。未来的研究应调查卒中幸存者选择抗癫痫药物的决策过程，并考察长期使用抗癫痫药物对健康结局的影响。

7.诺莫图预测丙戊酸诱导的血小板减少：一项嵌套病例对照研究

Nomogram for the prediction of valproic acid induced platelet decline: a nested case-control study

Sci Rep. 2025 Mar 22;15(1):9874.DOI: 10.1038/s41598-025-94754-z

Cheng G, Cai X, Zhang T, Guo J, Ma J, Zhang X, Li X

血小板减少是丙戊酸的一种常见副作用，丙戊酸是一种常用于预防神经外科患者癫痫发作的药物。然而，丙戊酸相关血小板减少的风险因素仍了解不多，目前尚不清楚利奈唑胺或左乙拉西坦与丙戊酸联合使用是否与血小板减少有关，因为这两种药物都可能导致血小板计数下降。这项由三个中心进行的回顾性嵌套病例对照研究旨在为 356 名参与者的队列开发一个预测丙戊酸诱导的血小板减少的预测模型。多因素分析确定了年龄较大（OR: 1.05; 95% CI 1.03-1.08; P = 0.030）和丙戊酸与左乙拉西坦的联合治疗（OR: 3.03; 95% CI 1.43-6.65; P = 0.005）为独立风险因素，而丙戊酸谷浓度低于 100μg/mL（OR: 0.41; 95% CI 0.24-0.69; P = 0.010）是血小板减少的独立保护因素。基于这些因素开发了一个诺模图，显示在训练队列和验证队列中的曲线下面积值分别为 0.85 和 0.81，表现出稳健的性能。校准图显示预测结果与观察结果之间具有高度一致性。该模型为评估接受丙戊酸治疗的神经外科患者血小板减少风险提供了一个有价值的工具。

8.长期使用左乙拉西坦和丙戊酸治疗特发性全身性癫痫的长期结果

Long-term outcomes of treatment with levetiracetam and valproate in idiopathic generalized epilepsy

Seizure. 2025 Mar 7;127:66-70. DOI: 10.1016/j.seizure.2025.03.004

Tabrizi N, Cheraghmakani H, Samadi F, Alizadeh-Navaei R

目的：本研究的目的是比较丙戊酸和左乙拉西坦单药治疗青少年肌阵挛癫痫和仅有全身性强直-阵挛性发作的癫痫患者的疗效和耐受性。

方法：这项回顾性-前瞻性队列研究于 2019 年 3 月到 2023 年 3 月间对 170 名开始使用丙戊酸或左乙拉西坦单药治疗的成人患者进行研究。研究结果包括癫痫发作自由率、首次发作时间、药物保持率、停药时间以及不良事件，这些数据在 1 至 5 年的随访期内进行了登记。

结果：在 1 年的随访期内，左乙拉西坦和丙戊酸的癫痫发作自由率相似（65.9%vs.62.4%， $p=0.74$ ）；在 5 年的随访期内，左乙拉西坦的发作自由率优于丙戊酸（90.9% vs.44.4%， $p=0.05$ ）。左乙拉西坦的药物保持率高于丙戊酸（第一年为 97.6% vs. 82.4%，第五年为 55.2% vs. 21.6%）。两组首次发作的时间相似（ $p=0.43$ ），但左乙拉西坦患者的停药时间明显较长（ $p<0.001$ ）。两组的不良事件发生率相似。然而，丙戊酸组因不良事件导致的停药率显著高于左乙拉西坦组。左乙拉西坦组出现更多的精神不良事件，37.6%的患者通过调整剂量和精神干预得到了处理，但有 3.5%的患者因精神不良事件停药。

结论：本研究的结果表明，左乙拉西坦单药治疗可能是青少年肌阵挛癫痫和仅有全身性强直-阵挛性发作的癫痫患者，尤其是生育年龄女性患者，治疗丙戊酸的有效替代药物。

9.二线药物治疗 10 至 50 岁女性原发性全身性癫痫

Second-Line Medications for Women Aged 10 to 50 Years With Idiopathic Generalized Epilepsy

JAMA Netw Open. 2025 Mar 3;8(3):e250354.DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.0354

Irelli EC, Cocchi E, Gesche J, Peña-Ceballos J, Caraballo RH, Lattanzi S, Strigaro G, Morano A, Moloney PB, Ferlazzo E, Pascarella A, Mazzeo A, D'Aniello A, Pizzanelli C, Milano C, Giuliano L, Viola V, Mostacci B, Fortunato F, Pulitano P, Burani M, Meletti S, Pignatta P, Perulli M, Battaglia D, Rosati E, Delanty N, Gennaro GD, Gambardella A, Labate A, Operto FF, Giallonardo AT, Beier CP, Bonaventura CD; Women with Epilepsy Treatment Options and Research (WETOR) study group

重要性：特发性全身性癫痫（IGE）女性患者在治疗上面临挑战，因为有效且安全的治疗选择有限。

目标：评估替代单药治疗与附加治疗作为第二线治疗选择的效果和安全性，适用于在未能使用其他一线抗癫痫药物（不包括丙戊酸）控制癫痫发作的可能怀孕女性 IGE 患者。

设计、设置和参与者：这是一项多中心回顾性比较效果队列研究，涉及 4 个国家的 18 个初级、次级和三级成人及儿童癫痫中心，分析了 1995 年至 2023 年的数据。参与者为年龄在 10 至 50 岁之间、被诊断为 IGE 且已被开具第二线抗癫痫药物的女性患者。

主要结局和指标：治疗失败（TF）定义为由于无效而更换或增加第二种抗癫痫药物，并通过逆概率加权（IPTW）调整的 Cox 比例风险回归比较接受附加治疗或替代单药治疗的患者之间的差异。还进行了探索性分析，以评估单一抗癫痫药物和各种抗癫痫药物组合的效果。

结果：本研究纳入了 249 名女性，年龄中位数（IQR）为 18.0（15.5-22.0）岁。146 名（58.6%）患者接受了附加治疗，103 名（41.4%）患者接受了替代单药治疗。在随访期间，48 名（32.9%）接受附加治疗的患者和 36 名（35.0%）接受替代单药治疗的患者发生了治疗失败，两组之间无显著差异（IPTW 调整的风险比 [HR]，0.89；95% CI，0.53-1.51； $P = 0.69$ ）。因无效或不良反应停药的患者分别为 36 名（24.7%）接受

附加治疗的患者和 29 名 (28.2%) 接受替代单药治疗的患者, 显示两组间无显著差异 (IPTW 调整的 HR, 0.97; 95% CI, 0.57-1.65; P = 0.92) 。仅因不良反应停药的患者比例在两组中均较低, 分别为 13 名 (9.0%) 接受附加治疗的患者和 9 名 (8.7%) 接受替代单药治疗的患者。在丙戊酸之外的附加治疗方案中, 左乙拉西坦与拉莫三嗪的组合相比于其他包含左乙拉西坦与其他抗癫痫药物的组合 (调整后的 HR, 2.41; 95% CI, 1.12-5.17; P = 0.02) 和拉莫三嗪与其他抗癫痫药物的组合 (调整后的 HR, 4.03; 95% CI, 1.73-9.39; P = 0.001) , 具有较低的治疗失败风险。然而, 在考虑单一药物时, 丙戊酸仍是最有效的第二线抗癫痫药物。

10.创新应用 PreserFlo 微分流术治疗 Sturge-Weber 综合征相关青光眼的病例报告

Innovative use of PreserFlo microshunt in an infant with Sturge-Weber syndrome-related glaucoma: Case report

Int J Surg Case Rep. 2025 Mar;128:111024. DOI: 10.1016/j.ijscr.2025.111024

Sesma G, AlHijji L, AlRomaih A, Schargel K

引言: Sturge-Weber 综合征 (SWS) 是一种罕见的先天性疾病, 其特征为软脑膜血管瘤、葡萄酒色斑和青光眼, 约有 70% 的儿科病例受累。巩膜上静脉压升高会干扰房水引流, 导致持续性眼内压 (IOP) 升高。传统治疗方法, 如小梁切除术和 Ahmed 阀植入术, 常因纤维化、低眼压和血管异常而失败。PreserFlo MicroShunt 是一种微创青光眼手术装置, 可实现更可控的 IOP 降低并减少并发症; 但其在儿科 SWS 患者中的应用尚未被探索。

病例介绍: 一名胎龄 32 周的女性婴儿, 因 SWS 伴流泪、畏光和右眼眼压升高 (40 mmHg) 而就诊。初期治疗包括使用左乙拉西坦控制癫痫。麻醉下检查发现角膜水肿、角膜水平扩张及显著的眼轴长不对称。考虑到不可逆视力丧失的风险, 紧急进行了 PreserFlo 植入手术。

讨论: 术后结果显示眼压下降 42%, 角膜透明度改善, 眼轴长度趋于稳定。后续的修复手术成功解决了虹膜阻塞装置的问题, 并恢复了房水流动。该装置微创、引流可预测的特点使其成为传统手术的有前景替代方案。然而, 儿童眼部仍处于发育中, 需要密切随访以防止管道移位或阻塞等并发症。

结论: 本病例报告了首次在婴幼儿 SWS 相关青光眼中成功使用 PreserFlo 的越适应症应用。早期干预和细致的术后管理有助于实现持续的眼压控制, 但仍需进一步研究以优化其在儿科患者中的长期疗效。

11.儿童后部可逆性脑病综合征 (PRES) 在资源有限环境中的诊断和治疗难题: 病例报告

Childhood Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in Resource Limited Settings: Addressing Diagnostic and Therapeutic Hurdles-A Case Report

Case Rep Pediatr. 2025 Mar 27;2025:9444554.DOI: 10.1155/crpe/9444554

Shah BK, Thakur S, Luitel S, Gaire R

后部可逆性脑病综合征（PRES）是一种以意识状态改变、癫痫发作、视力障碍和血管源性脑水肿为特征的疾病，水肿主要影响枕叶和顶叶，有时也会累及额顶叶区域。

我们报告了一例 10 岁女孩的病例：她因全身浮肿、尿色变深以及在一次咽喉感染后出现持续两天的癫痫发作而前往儿科急诊科。该患儿的血压持续高于第 95 百分位+12 mmHg，符合 2 期高血压标准。头颅 CT 显示顶枕部白质区有低密度影（脑水肿），与 PRES 表现一致。由于医疗资源有限，无法进行磁共振成像。患者接受了对症治疗，包括使用左乙拉西坦控制癫痫，以及使用呋塞米和氨氯地平控制高血压。住院第 5 天，患儿病情明显好转，食欲、尿色及神经系统功能恢复正常。早期诊断对于其完全康复起到了关键作用。资源有限地区的医生应对儿童 PRES 保持高度警惕，重视详细的病史采集、体格检查、实验室检查及影像学检查（如有条件），以实现 PRES 的有效管理。

12.妊娠期癫痫女性使用新型抗癫痫药物：病例系列

The use of newer anti-seizure medicines in women with epilepsy in pregnancy: A case series

Epilepsy Behav Rep. 2025 Jan 15;29:100741. DOI: 10.1016/j.ebr.2025.100741

Devin JE, O'Shaughnessy F, Sardana M, Cleary BJ, Donnelly JC, Maher N

癫痫是一种常见的严重神经系统疾病，每年全球约有 28/10,000 例妊娠期女性受其影响。尽管新型抗癫痫药物的使用日益增加，但关于其在妊娠期的应用数据仍然有限。本研究旨在描述 2018 年至 2023 年在都柏林罗通达医院就诊的癫痫女性在妊娠期使用新型抗癫痫药物的情况。本研究采用回顾性病例系列研究方法，基于电子健康记录数据。所有服用新型抗癫痫药物且妊娠已完成的癫痫女性均纳入研究。研究共纳入 34 例妊娠期暴露于新型抗癫痫药物的病例，所使用的抗癫痫药物依次包括：唑尼沙胺：35.2%、布瓦西坦：23.5%、艾司利卡西平：23.5%、拉考酰胺：17.6%、吡仑帕奈：2.9%；其中，58.8% 的病例采用单药治疗。在联合治疗方案中，左乙拉西坦是最常合并使用的抗癫痫药物（占 32.4%）。研究发现，50.0% 的妊娠期和 14.7% 的产后期出现癫痫发作。共有 28 例（80%）妊娠成功分娩存活新生儿，胎龄中位数为 39 周 [IQR 2]，出生体重中位数为 3100g [IQR 790]。其中，一例联合使用艾司利卡巴嗪的多药治疗新生儿在出生时被观察到轻微畸形，但无需后续随访。研究结果表明，在癫痫女性人群中，大多数妊娠期间暴露于新型抗癫痫药物的病例均可顺利足月分娩健康新生儿，且未见明显不良结局。然而，较高的联合用药比例及妊娠期较高的癫痫发作率表明，这一人群可能面临更高的剖宫产或其他妊娠并发症风险。由于样本量有限，研究结果应谨慎解读，仍需进一步研究评估不同抗癫痫药物对妊娠结局的具体影响。

