



# 癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS

2025年7月(第四十二期)

本期责任编辑:孙美珍 教授

时讯总编辑:景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会  
卫材(中国)药业有限公司协助排版

**目录.....2-5**

**药物研究..... 6**

**丙戊酸 ..... 6**

- 1.丙戊酸相关药效学、药代动力学途径及转运体基因多态性与中国患者抗癫痫疗效的相关性研究 ..... 6
- 2.空腹和进食条件下两种丙戊酸钠片剂在健康中国受试者体内的药代动力学比较和生物等效性研究 ..... 6
- 3.SLC25A22A 基因缺失的突变斑马鱼的自发性癫痫发作对抗癫痫发作药物丙戊酸有反应..... 7

**拉莫三嗪..... 8**

- 1.拉莫三嗪与心律失常：目标试验方法..... 8
- 2.使用拉莫三嗪的老年癫痫患者发生室性心律失常和心脏骤停的风险 ..... 9
- 3.母亲暴露于拉莫三嗪与后代口腔面部裂隙风险：系统评价与荟萃分析 ..... 9
- 4.拉莫三嗪与室性心律失常的相关性：一项观察性队列研究 ..... 10

**左乙拉西坦 ..... 11**

- 1.大剂量 (≥3 G) 静脉推注左乙拉西坦的安全性评估 ..... 11
- 2.左乙拉西坦静脉推注在儿童医院应用的安全性评估 ..... 11

**奥卡西平..... 13**

- 1.优化 0 - 16 岁癫痫患者的奥卡西平治疗方案：个体化治疗影响因素的系统研究 ..... 13

**吡仑帕奈..... 14**

- 1.意大利吡仑帕奈辅助治疗局灶性发作癫痫的真实临床应用：一项关于吡仑帕奈在成人和青少年中临床实践的镜像研究 (AMPA) ..... 14
- 2.以吡仑帕奈作为高度活动性癫痫的唯一添加治疗的疗效：来自真实世界多中心回顾性研究的启示 ..... 15
- 3.中国南方一项针对吡仑帕奈添加治疗≥12 岁的局灶性癫痫患者的前瞻性真实世界观察研究 ..... 15
- 4.吡仑帕奈联合咪达唑仑二线治疗可减轻梭曼诱导的大鼠癫痫持续状态及神经退行性变..... 16
- 5.中国儿童癫痫患者使用吡仑帕奈的有效性及安全性分析：一项真实世界研究..... 17

**布瓦西坦/布立西坦 ..... 18**

- 1.布瓦西坦在在癫痫中的药理学、临床疗效及安全性分析 ..... 18
- 2.日本和中国局灶性癫痫发作患者使用布瓦西坦辅助治疗的安全性、耐受性和有效性：一项 3 期开放标签扩展试验的中期分析 ..... 18

**森巴考特/苯巴那酯..... 20**

- 1.森巴考特用于成人和儿童难治性 LENNOX-GASTAUT 综合征患者的辅助治疗：回顾性分析 ..... 20

2. 森巴考特对接受迷走神经刺激治疗的难治性癫痫患者的疗效.....	20
3. 法国耐药性局灶性癫痫患者应用森巴考特的真实经验：一项回顾性观察研究.....	21
4. 森巴考特及其剂量对认知功能的影响：一项针对 84 名癫痫患者的回顾性纵向研究.....	21
5. 有关 CENOBAMATE 减轻体重的研究 (CENOBAWEIGHT 研究) .....	22
6. 森巴考特作为广谱抗癫痫发作药物的潜力 .....	23

## 氨己烯酸.....24

1. 癫痫痉挛二线疗法的疗效比较 .....	24
2. 癫痫痉挛患儿磁共振成像中与氨己烯酸相关的脑部异常 (VABAM).....	24

## 大麻二酚.....26

1. 大麻二酚对暴露于高脂饮食联合不可预测慢性温和应激的雌性大鼠的抑郁样行为和神经炎症的影响.....	26
2. 大麻二酚和 $\Delta$ 9-四氢大麻酚对人体抗炎脂质介质合成的影响.....	26
3. 大麻二酚 (CBD) 脂质纳米乳剂可诱导抗焦虑和抗惊恐样效应，增强中缝背核 5-羟色胺能神经元中 FosB/ $\Delta$ FosB 的免疫反应活性 .....	27
4. 高纯度大麻二酚能否成为典型 RETT 综合征及 CDKL5 缺乏症患者药物难治性癫痫的治疗选择? .....	27
5. 大麻二酚口服制剂研究：可生物降解自乳化给药系统显著提升绝对口服生物利用度 .....	28
6. 青春期大麻二酚治疗在不损害长期认知的情况下产生抗抑郁样效应 .....	29
7. 提高大麻素生物利用度：新型自纳米乳化给药系统与商业油基制剂的交叉对比研究 .....	30

## 司替戊醇.....31

1. 司替戊醇可预防两种小鼠品系的致命性听源性癫痫发作，对预防癫痫猝死症 (SUDEP) 具有重要意义.....	31
--	----

## 促肾上腺皮质激素.....32

1. 婴儿癫痫痉挛综合征 (IESS) 低剂量促肾上腺皮质激素 (ACTH) 非递减疗法的内分泌学研究.....	32
--	----

## 托珠单抗.....33

1. 托珠单抗治疗发热感染相关癫痫综合征患儿的观察性研究 .....	33
2. 托珠单抗治疗新发难治性癫痫持续状态后早期脑电图变化分析 .....	33

## 米诺环素.....35

1. 米诺环素用于发热感染相关癫痫综合征 (FIRES) 慢性期管理的病例系列分析及治疗策略文献综述.....	35
---	----

## 基因疗法.....36

1. 基于腺相关病毒 (AAV) 的基因疗法通过在海马区表达 NPY 与 Y2R，在啮齿类和非人灵长类动物模型中实现局灶性癫痫的治疗干预.....	36
---	----

## 生酮饮食.....37

- 1.生酮饮食治疗在耐药性癫痫中诱导的神经动力学重构：功能磁共振成像研究..... 37
- 2.靶向神经脂质组的癫痫饮食干预：从临床前模型到临床应用及未来治疗策略..... 37
- 3.药物难治性癫痫儿童生酮饮食疗法保留率及其相关因素的验证性研究：一项单中心队列研究..... 38
- 4.生酮饮食与促肾上腺皮质激素治疗婴儿癫痫痉挛综合征（IESS）的安全性、有效性及耐受性：一项随机对照试验..... 39

## 副作用.....40

- 1.接受丙戊酸治疗的癫痫患者的潜在肾小管功能障碍..... 40
- 2.接受丙戊酸治疗的患者发生高氨血症的危险因素及多重交互效应分析..... 40
- 3.一例拉考沙胺过量致死尸检报告..... 41
- 4.挑战临床前范式：抗癫痫发作药物对雄性耐药性癫痫大鼠的不良影响..... 41
- 5.抗癫痫发作药物对妊娠中期产前筛查指标的影响：一项回顾性队列研究..... 42

## 药物检测.....44

- 1.优化与开发测定人血清中8种抗癫痫药物及2种活性代谢物的绿色高效液相色谱方法：利用AGREE、AGREEPREP、GAPI和BAGI..... 44
- 2.开发和验证一种高通量LC-MS/MS生物分析方法，用于同时定量人体血浆中的大麻二酚和代谢物..... 44
- 3.癫痫治疗中丙戊酸实时预测的整合机器学习模型..... 45
- 4.一种针对丙戊酸治疗药物监测的精准化方法：用于评估毒性标志物..... 45

## 新进展.....47

- 1.DRAVET综合征致病机制研究新进展..... 47

## 机制研究.....48

- 1.通过网络毒理学和分子对接技术研究抗癫痫发作药物诱导抑郁的潜在分子机制..... 48
- 2.丙戊酸与卡马西平的抗炎及免疫调节作用通过人外周血单核细胞的不同信号通路实现..... 48
- 3.阿尔茨海默病相关基因型差异性影响慢性诱发老年小鼠的癫痫发作结果和抗癫痫发作药物疗效..... 49

## 临床研究..... 51

- 1.溶质载体 45A1: 一种新型脑葡萄糖转运蛋白障碍疾病——以生酮饮食与乙酰唑胺治疗有效的局灶性难治性癫痫为特征..... 51
- 2.EEF1A2 基因相关癫痫患儿的临床表型与抗癫痫发作药物疗效研究..... 51
- 3.修订版儿童癫痫持续状态治疗方案 (R - EPSEP) 的疗效与安全性研究 ..... 52
- 4.LANCE - ADAMS 综合征的治疗策略、诊断及长期预后研究..... 52
- 5.一项评估五种抗癫痫药物 (布瓦西坦、氯巴占、拉考沙胺、艾司利卡西平与吡仑帕奈) 在退伍军人人群中的精神与认知不良反应的临床研究吡仑帕奈..... 53

## 其他 ..... 55

- 1.传统抗癫痫药物失效时应考虑的非传统抗癫痫药物: 治疗难治性癫痫发作和癫痫的药物..... 55
- 2.当前及新兴药物治疗方案在 LENNOX-GASTAUT 综合征 (LGS) 中的应用..... 55
- 3.癫痫的干细胞修复治疗策略 ..... 56
- 4.大麻二酚和微小 RNA: 共同的细胞靶标和开发抗癫痫发作方法的新见解..... 56
- 5.拉莫三嗪和抗癫痫发作药物在噬血细胞综合征中的作用: 系统评价 ..... 57
- 6.微波辅助合成的 2-(5-环丙基-6-硫酮-1,3,5-噻二嗪-3-基)乙酸对减轻戊四氮诱导小鼠模型认知缺陷的神经保护作用 ..... 57
- 7.药物干预可改变神经微生理系统的信息处理功能..... 57
- 8.抗癫痫发作药物唑尼沙胺、奥卡西平、氯巴占和拉考沙胺对大鼠胚胎植入中 FOXO1、LIF 和 E-钙黏蛋白介导分子的影响..... 58
- 9.拉考沙胺、银纳米颗粒及其聚乙二醇结合物对 PARABSS1 突变体果蝇生活史特征和行为反应的影响 ..... 59

# 药物研究

## 丙戊酸

### 1.丙戊酸相关药效学、药代动力学途径及转运体基因多态性与中国患者抗癫痫疗效的相关性研究

Association of valproic acid-related pharmacodynamics, pharmacokinetic pathways and transporter gene polymorphisms and antiepileptic efficacy in Chinese Patients.

Xenobiotica. 2025 Jun 23:1-12. doi: 10.1080/00498254.2025.2519825.

Wang L, Zeng G, Li J, Li H, Luo J, Zhang Z.

1.丙戊酸（VPA）在临床疗效上存在很大的个体差异，本研究旨在探讨 VPA 相关药物基因组学对其抗癫痫疗效的影响，为临床合理用药提供依据。

2.对患者进行为期一年的随访，以一年内癫痫发作次数作为疗效评价指标。本研究通过 SNPscan 技术对目标单核苷酸多态性（SNPs）进行基因分型检测。

3. 本研究共纳入 253 例接受丙戊酸单药治疗的癫痫患者，其中丙戊酸敏感组 125 例，耐药组 128 例。 $\chi^2$  检验显示，CACNA1H rs3751664 位点的 C 等位基因频率在敏感组显著高于耐药组（93.6% vs 7.5%， $P=0.023$ ），且经 logistic 回归分析校正混杂因素后差异仍具有统计学意义（ $P=0.037$ ）。单倍型分析表明，该基因多态性与丙戊酸疗效之间无显著关联。

4. CACNA1C rs1051375 位点的 GG/GA 基因型患者发生耐药的风险显著低于 AA 基因型（OR=0.62，95%CI, 0.41-0.93）；CACNA1H rs3751664 位点的 T 等位基因是 VPA 单药耐药的风险因素（OR=1.58，95%CI, 1.12-2.24）；而 APEH rs3816877 位点的 CT 基因型患者在 VPA 治疗期间呈现耐药倾向（ $P=0.051$ ）。

### 2.空腹和进食条件下两种丙戊酸钠片剂在健康中国受试者体内的药代动力学比较和生物等效性研究

Comparative Pharmacokinetics and Bioequivalence of Two Sodium Valproate Tablets in Healthy Chinese Subjects Under Fasting and Fed Conditions.

Clin Pharmacol Drug Dev. 2025 Jun 8. doi: 10.1002/cpdd.1563.

Liu Y, Peng X, Zhao M, Liu F, Wang X, Chen L, Li C, Zhou L, Fang Q, Chen W, Ouyang D, Li X, Xu J, Lei Y.

本研究对脂肪酸衍生物类广谱抗癫痫发作药物丙戊酸钠进行了深入探究。该试验设计为在健康中国受试者中进行的单中心、开放标签、随机、双治疗、四周期、双序列交叉研究。本研究旨在评估新型通用 0.2 g 丙戊酸钠片剂与参比制剂在空腹 (n = 28) 和进食 (n = 28) 条件下的药代动力学特性及生物等效性, 给药间隔为 14 天洗脱期。在给药后 72 小时内的预设时间点采集血样, 并使用经过验证的液相色谱-串联质谱法定量测定血浆丙戊酸浓度。结果显示两种制剂具有相似的药代动力学特征, 最大血药浓度和浓度-时间曲线下面积的 90% 置信区间完全落在 80% - 125% 生物等效性接受范围内。此外, 虽然食物同服降低了最大血药浓度, 延迟了达到最大血药浓度的时间, 但浓度-时间曲线下面积未受影响。安全性方面, 两种制剂均未引起严重不良事件, 且表现出相似的安全性特征。这些发现表明, 通用丙戊酸钠片剂与参比制剂具有生物等效性, 两种制剂在生物等效性和安全性方面表现一致。

### 3.sl25a22a 基因缺失的突变斑马鱼的自发性癫痫发作对抗癫痫发作药物丙戊酸有反应

Mutant zebrafish lacking slc25a22a show spontaneous seizures and respond to the anti-seizure medication valproic acid.

Dis Model Mech. 2025 Jun 1;18(6):dmm052275. doi: 10.1242/dmm.052275.

Lee SH, Liang T, Chandrasekaran G, Zhang J, Kim SS, Parvathi SV, Lee SW, Cho ES, Shin HY, Yoon YG, Jo J, Bae MA, Choi SY, Kim MK.

癫痫是一种与中枢神经系统神经元异常活动相关的神经系统疾病, 其特征为反复发作的癫痫发作。各种抗癫痫发作药物 (ASMs) 对癫痫有效。然而, 约三分之一的患者对现有的 ASMs 单药或联合治疗仍无应答, 这与其癫痫的病因尚不明确相关。为建立一种新型斑马鱼癫痫模型, 我们对 400 例韩国癫痫患者进行全外显子组测序分析其外显子组。我们筛选出 39 个候选基因, 并通过原位杂交与功能缺失实验进行验证, 最终确定编码线粒体谷氨酸转运体的 SLC25A22 基因为潜在的癫痫基因。随后, 我们构建了斑马鱼 Slc25a22a 突变体, 并观察到它们表现出自发性癫痫发作、局部场电位高频偏转以及钙离子 (Ca<sup>2+</sup>) 水平升高, 且从前脑向脊髓传导。在测试的九种 ASMs 中, 丙戊酸 (VPA) 能有效抑制 slc25a22a 突变体幼鱼的自发性癫痫发作, 这一发现凸显了 VPA 在该模型中的独特抗癫痫作用。我们的研究结果为癫痫发病机制提供了重要线索, 并提示 slc25a22a 可作为新型 ASM 开发的潜在靶点。

## 拉莫三嗪

### 1.拉莫三嗪与心律失常：目标试验方法

Lamotrigine and Cardiac Arrhythmias: A Target Trial Approach.

Neurology. 2025 Jul 8;105(1):e213640. doi: 10.1212/WNL.0000000000213640.

Terman SW, Josephson CB, Goyal P, Gonzalez-Izquierdo A, Morrison J, Denaxas S, Wiebe S.

背景与目的：虽然拉莫三嗪是一种有效且耐受性良好的抗癫痫发作药物（ASM），但最近的警告增加了其可能导致室性心律失常的可能性。我们比较了新诊断癫痫并接受拉莫三嗪和左乙拉西坦（假定为心脏惰性对照药）治疗的患者的的心律失常发生率。

方法：我们纳入了在研究期间首次癫痫发作或癫痫 ICD 编码后首次开具 ASM 处方，既往没有服用过 ASM 的患者。我们使用两组数据进行回顾性队列研究，以模拟目标试验：(1)2009 – 2018 年医疗保险报销单(美国)；(2) 基于人群的队列 (英国)——临床实践研究数据链(CPRD)。我们通过 Cox 比例风险模型分析了室性心动过速或心室颤动 (VT/VF) 的累积发生率曲线。

结果：我们纳入了来自医疗保险的 40554 例患者（拉莫三嗪组 3038 例，左乙拉西坦组 37516 例）和来自 CPRD 的 13098 例患者（拉莫三嗪组 8694 例，左乙拉西坦组 4404 例）。在医疗保险中，拉莫三嗪组的年龄中位数（四分位距）为 61 岁（44 -74 岁），其中 60%为女性；而左乙拉西坦组的年龄中位数为 74 岁（65 - 82 岁），其中 57%为女性。在 CPRD 中，拉莫三嗪组的年龄中位数（四分位距）为 34 岁（23 - 53 岁），其中 63%为女性；而左乙拉西坦组的年龄中位数为 48 岁（29 - 66 岁），其中 50%为女性。在调整人口统计学、共病和药物使用后，比较首次服用拉莫三嗪与左乙拉西坦的癫痫患者的 VT/VF 风险比，在医疗保险中为 0.73（95% CI, 0.50 - 1.08），在 CPRD 中为 0.75（95% CI, 0.35 - 1.59）；医疗保险中首次服用拉莫三嗪和左乙拉西坦患者的 VT/VF 的 2 年累积发生率分别为 1.7%（95% CI, 1.0 - 2.3%）和 2.3%（95% CI, 2.1 - 2.4%），而在 CPRD 中分别为 0.2%（95% CI, 0.1%-0.4%）和 0.3%（95% CI, 0.2%-0.6%）。在这两组数据中，拉莫三嗪与左乙拉西坦相比，其 VT/VF 的 2 年累积发生率的绝对差略低，但不显著（医疗保险：- 0.6%，95% CI, - 1.2% 至 0.0%；CPRD：- 0.1%，95% CI, - 0.3% 至 0.1%）。大量敏感性分析改变了结局（房性心律失常或任何心律失常）、审查程序（类似于符合方案集分析，在停止初始 ASM 时进一步审查患者）或人群（已有心血管诊断的患者）后也发现了类似结果。

讨论：这些数据不支持关于拉莫三嗪会增加心律失常的担忧。局限性包括可能存在残余混杂因素和无法推广到其他人群。

证据分类：这项研究提供了 III 级证据，表明与左乙拉西坦相比，拉莫三嗪并未显著增加成人癫痫患者 VT/VF 的 2 年累积发生率。

## 2.使用拉莫三嗪的老年癫痫患者发生室性心律失常和心脏骤停的风险

Risk of Ventricular Arrhythmia and Sudden Cardiac Arrest Among Older Patients Using Lamotrigine for Epilepsy.

Neurology. 2025 Jul 8;105(1):e213643. doi: 10.1212/WNL.0000000000213643.

Ho GYF, Horton DB, Patel PJ, Gerhard T, Dave CV.

背景与目的：拉莫三嗪是一种抗癫痫发作药物，可阻断电压门控钠通道的激活并降低体外实验心肌细胞的兴奋性。鉴于对拉莫三嗪应用者出现 QT 间期延长以及心律失常的病例报告的担忧，2020 年美国食品药品监督管理局在拉莫三嗪的标签上增加了安全警示。然而，关于拉莫三嗪对癫痫患者心脏风险的证据有限。本研究以左乙拉西坦为对照，评估了癫痫患者应用拉莫三嗪是否会增加室性心律失常和心脏骤停（VA/SCA）的风险。

方法：这是一项针对参保的 65 岁及以上癫痫患者的回顾性队列研究（2007- 2019 年）。我们识别了新使用拉莫三嗪和左乙拉西坦的癫痫患者，这些患者在开始治疗前 12 个月连续参保的基线期内没有住院或急诊室诊断 VA/SCA 记录。通过利用基于基线协变量的倾向评分得出的逆概率治疗加权，我们比较了拉莫三嗪组与左乙拉西坦组癫痫患者的住院或急诊 VA / SCA 事件的校正发病率，并使用 Cox 比例风险回归对 95% CI 的校正风险比 (HR) 进行了估算。

结果：该研究队列的平均年龄为 77.6 岁，其中 60.5% 为女性，包括 11786 名新使用拉莫三嗪和 147130 名新使用左乙拉西坦的癫痫患者。基线时，与左乙拉西坦组相比，拉莫三嗪组患者更年轻，且不太可能出现心血管和非心血管合并症。拉莫三嗪组的 VA / SCA 发生率和 HR 没有统计学差异（拉莫三嗪组与左乙拉西坦组的事件发生率分别为每 1000 人年 7.0 例和 8.2 例；HR = 0.84, 95%CI, 0.67 - 1.06）。基线心脏异常情况分层的二次分析显示，在基线存在心律失常（HR 0.51, 95% CI, 0.32 - 0.80）或使用抗心律失常药物（HR 0.67, 95% CI, 0.50 - 0.91）的亚组中，拉莫三嗪组患者风险显著降低。

讨论：在老年癫痫患者中，与左乙拉西坦相比，拉莫三嗪与 VA / SCA 风险增加无关，包括那些患有潜在心脏病的患者。我们的研究结果不支持拉莫三嗪相关心脏风险的报道，也不支持其安全标签近期的变化。

## 3.母亲暴露于拉莫三嗪与后代口腔面部裂隙风险：系统评价与荟萃分析

Maternal exposure to lamotrigine and the risk of orofacial clefts in offspring: A systematic review and meta-analysis.

Seizure. 2025 Jun 6;131:67-72. doi: 10.1016/j.seizure.2025.06.005.

Zhao ZL, Jin XM, Shi FP, Dai QQ, Wu Y, Zheng ZJ.

拉莫三嗪用于治疗妊娠期癫痫、偏头痛和精神障碍。然而，对于拉莫三嗪暴露是否会增加后代口面部裂口（OFCs）的风险仍存在争议。本研究进行了系统的文献检索，纳入自数据库建库至 2025 年 2 月发表的相关研究，采用随机效应模型估算总体相对风险值，最终共 8 项观察性研究被纳入分析。总体结果表明，妊娠期母亲拉莫三嗪暴露与子代 OFCs 风险显著增加相关（比值比 OR = 1.42, 95%CI = 1.05 - 1.92,  $P <$

0.001,  $I^2 = 39.8\%$ )。然而, 当仅纳入队列研究数据 ( $OR = 1.4$ ,  $95\% CI = 0.67 - 2.9$ ,  $P = 0.37$ ) 或校正至少五个变量的研究 ( $OR = 0.97$ ,  $95\% CI = 0.63 - 1.48$ ,  $P = 0.871$ ,  $I^2 = 0.0\%$ ) 时, 这种相关性消失。我们的研究表明, 妊娠期拉莫三嗪暴露不会增加后代 OFCs 的风险。

#### 4.拉莫三嗪与室性心律失常的相关性：一项观察性队列研究

Association of ventricular arrhythmias with lamotrigine: an observational cohort study.

Sci Rep. 2025 Jun 4;15(1):19542. doi: 10.1038/s41598-025-01321-7.

Kim S, Welch L, De Los Santos B, Radwański PB, Munger MA, Kim K.

拉莫三嗪 (LTG) 是否与双相情感障碍 (BPD)、部分性癫痫发作 (PSZ) 和全面强直-阵挛性发作 (GTSZ) 患者 (无论这些患者是否有结构性心脏病) 的室性心动过速 (VT) 相关仍存在争议, 这一争议促使我们开展了一项真实世界比较队列观察性研究。本研究基于大型医疗保健声明数据库开展了一项回顾性观察性比较安全性研究, 旨在评估成人患者发生 VT 的风险。本研究纳入对象为确诊 BPD、PSZ 或 GTSZ, 且在 6 个月基线期内无室上性心动过速 (SVT) 或 VT 病史的患者, 以 LTG 和常规替代药物 (CTR) 作对比, 采用经基线特征校正的 Kaplan-Meier 法, 分别计算 BPD、PSZ 和 GTSZ 患者的 1 年累积 VT 发生率。分析队列包括 153852 名接受 LTG 治疗和 213593 名接受 CTR 治疗的 BPD 患者、10275 名接受 LTG 治疗和 24971 接受 CTR 治疗的 PSZ 患者, 以及 5860 名接受 LTG 治疗和 17506 名接受 CTR 治疗的 GTSZ 患者。LTG 和 CTR 组的 1 年 VT 累积发生率在 BPD 组为 0.79% 和 0.68%, PSZ 组为 0.76% 和 0.58%, GTSZ 组为 0.93% 和 0.40%, 校正后的 HR [95% CI] 估计值分别为 1.326 [1.122 - 1.568,  $P < 0.01$ ]、1.403 [0.920 - 2.138,  $P = 0.11$ ] 和 1.180 [0.607 - 2.295,  $P = 0.63$ ]。在成年 BPD 患者中, 与常规替代治疗药物相比, LTG 治疗与 VT 风险增加存在有统计学意义的显著关联。

## 左乙拉西坦

### 1.大剂量 (≥3 g) 静脉推注左乙拉西坦的安全性评估

Safety of Intravenous Push Administration of High-Dose (≥3 g) Levetiracetam.

Ann Pharmacother. 2025 Jun 16:10600280251345079. doi: 10.1177/10600280251345079.

Zhang MM, Leshko NA, Elliott GC.

背景：通过静脉推注 (IVP) 给予左乙拉西坦可通过缩短给药时间来改善癫痫持续状态 (SE) 的预后。然而，目前关于早期管理 SE 的高负荷剂量静脉推注的安全性的文献证据仍然不足。

目的：本次评估旨在探究 IVP 大剂量左乙拉西坦给药方案的安全性。

方法：这是一项在学术医学中心开展的回顾性单臂队列研究，纳入标准为接受 IVP 左乙拉西坦≥ 3000 mg 治疗的患者，主要结局指标为左乙拉西坦给药后 1 小时内出现临床显著不良事件 (AEs)，包括低血压、高血压、心动过缓、心动过速、心律失常和注射部位反应。

结果：本研究共纳入 140 名患者，左乙拉西坦的中位剂量为 4000 mg (四分位距 IQR= 3000,4500)。17 例 (12.1%) 患者出现临床显著 AE，最常见的 AE 是低血压 (9.2%，10 / 109)，其次是心动过速 (3.6%，4 / 112)、心律失常 (1.8%，2 / 112)、高血压 (0.9%，1 / 109) 和注射部位反应 (0.7%，1 / 140)，80% (8 / 10) 的低血压患者至少接受过一种可能对血流动力学产生混杂影响的药物治疗。

结论与意义：在这项回顾性单臂分析中，IVP 大剂量 (≥3000 mg) 左乙拉西坦的总体耐受性良好，但与既往文献报道相比，其临床显著低血压发生率更高，尽管该结果可能受多种混杂因素影响。本研究结果支持在适当血流动力学监测下继续使用 IVP 大剂量左乙拉西坦治疗方案，但其血流动力学效应仍需未来研究进一步阐明。

### 2.左乙拉西坦静脉推注在儿童医院应用的安全性评估

Safety of Intravenous Push Levetiracetam in an Academic Children's Hospital.

Pharm Pract. 2025 Jun 26:8971900251355333. doi: 10.1177/08971900251355333.

Santhosh A, Abazia D, Lise J, Awad N.

背景：现有证据支持，对于突破性癫痫发作或癫痫持续状态患者，左乙拉西坦可安全地以快速静脉推注 (IVP) 方式给药。采用这种给药方式可缩短给药时间，从而降低并发症发生率及死亡率。尽管该方法在成人癫痫患者中越来越常见，但 IVP 左乙拉西坦用于儿科癫痫患者的安全性尚未得到充分验证。

目的：评估儿童癫痫患者中 IVP 左乙拉西坦的安全性。

方法：符合纳入标准的患者年龄介于 12 个月至 18 岁之间，并接受过静脉滴注（IVPB）或 IVP 左乙拉西坦治疗。记录的方案数据包括左乙拉西坦的剂量、给药次数和给药总天数。此外，本研究记录了医嘱录入、药师审核及给药执行等关键时间节点。安全性评价指标包括心动过缓、低血压、行为改变及皮肤药物反应的发生率。采用 SPSS 软件进行描述性与推断性统计分析。

结果：本研究结果显示，在 1 岁以上患者中，左乙拉西坦 IVP 与 IVPB 给药方式的不良反应发生率相当（IVP: 5.5%, IVPB: 7.5%,  $P = 0.3589$ ）。此外，左乙拉西坦的给药时间显著缩短（IVPB 组为 50 分钟，IVP 组为 23 分钟， $P = 0.0008$ ）。

结论：IVP 5 分钟未经稀释（100 mg/mL）左乙拉西坦给药的儿童患者的不良事件发生率与 IVPB 抗癫痫药物（AED）的患者相当。本次评估证实，未经稀释的左乙拉西坦 IVP 剂量最高可达 1500mg，对儿童患者是安全的。

## 奥卡西平

### 1. 优化 0 - 16 岁癫痫患者的奥卡西平治疗方案：个体化治疗影响因素的系统研究

Optimizing oxcarbazepine therapy for epilepsy in patients aged 0-16 years: a comprehensive study of individualized treatment factors.

Eur J Pharmacol. 2025 Jun 17:177849. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.177849.

Qin Y, Zhang N, Yang Y, Teng Y, Xia Z, Mao Z, Zhang P, Niu W.

癫痫是 0-16 岁儿童及青少年常见的神经系统疾病。奥卡西平因其良好的药理学特性被广泛使用，但其代谢特征、疗效及安全性存在显著的个体差异。活性代谢物 10-单羟基衍生物（MHD）是其治疗效果的关键，但影响其血药浓度的因素仍不明确。识别这些决定因素对于优化个体化治疗至关重要。本研究分析了 2023 年 1 月至 2024 年 10 月期间接受奥卡西平治疗的 417 例 0-16 岁癫痫患者，采用免疫分析法测定 MHD 的稳态血药浓度，并收集临床资料。采用多元回归模型和相关性分析确定影响 MHD 水平的关键因素。每日剂量和每千克体重的每日剂量与 MHD 血药浓度呈显著正相关（分别为  $r = 0.606$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = 0.591$ ,  $P < 0.001$ ）。本研究观察到年龄差异，青少年患者的 MHD 水平高于低龄患儿，这可能是由于代谢成熟度的差异所致。性别差异显示女性患者需要更高剂量才能达到与男性患者相当的 MHD 浓度。肾脏和肝脏功能（如肌酐和总胆红素水平）显著影响 MHD 血药浓度，这强调了对生理性功能障碍患者谨慎调整剂量的必要性。本研究全面分析了儿童癫痫患者 MHD 血药浓度的影响因素，强调了个体化治疗方案的重要性。这些发现为优化儿童和青少年癫痫患者的奥卡西平治疗方案、提升治疗效果以及最大限度减少不良反应提供了重要参考依据。

## 吡仑帕奈

### 1.意大利吡仑帕奈辅助治疗局灶性发作癫痫的真实临床应用：一项关于吡仑帕奈在成人和青少年中临床实践的镜像研究（AMPA）

Real-world use of adjunctive perampanel for focal-onset seizures in Italy: A mirroring clinical practice study of perampanel in adults and adolescents (AMPA).

Epilepsia Open. 2025 Jun 4. doi: 10.1002/epi4.70068.

D'Aniello A, Giallonardo AT, Tinuper P, Mecarelli O, Aguglia U, Assenza G, Gambardella A, Canevini MP, Scifo R, Meletti S, De Giorgis V, Bonanni E, Michelucci R, Cerminara C, Romeo A, Vigeveno F, Operto FF, Tramacere L, Di Gennaro G; Alfonso Iudice on behalf of the AMPA Study group; Ngo LY, Patten A, Gentile AL, Pecori A, Goldman S.

目的：AMPA 研究（研究编号 501；NCT04257604）是一项在意大利开展的多中心、前瞻性、为期 12 个月的观察性研究，旨在评估吡仑帕奈辅助治疗局灶性发作（FOS），伴或不伴局灶性进展至双侧强直阵挛性发作（FBTCS）癫痫患者的有效性和安全性。

方法：按照适应症给予年龄≥12 岁、正在接受 1-3 种抗癫痫发作药物（ASMs）治疗且控制不佳的 FOS，伴或不伴 FBTCS 癫痫患者辅助吡仑帕奈治疗。主要终点指标是第 6 个月时每 28 天总癫痫发作频率较基线的中位数百分比变化。基线癫痫发作频率是根据患者接受 1-3 种 ASMs 治疗期间的发作日记和/或基线检查前 8 周的发作医疗记录计算得出的。监测治疗中出现的包括严重不良事件（TEAE）在内的 TEAE 长达 12 个月。

结果：在本研究入组的 240 例患者中，234 例被纳入完整性和安全性分析集，234 例患者的年龄中位数为 36 岁，范围为 12~84 岁，其中 51.3% (120/234) 为女性。大多数患者 (77.8% [n = 182 / 234]) 在基线时同时服用≥2 种 ASMs，最常见的是卡马西平 (33.8% [n = 79 / 234])，第 6 个月时 28 天总癫痫发作频率较基线降低的中位百分比为 55.4% (95% CI, 46.7% - 66.7%)。总体而言，吡仑帕奈辅助治疗 12 个月后的保留率为 57.3% (n = 134 / 234)。本研究期间，TEAEs 的总体发生率为 56.4% (n = 132 / 234)，最常报告的是头晕或眩晕 (21.8% [n = 51 / 234])，6.0% (n = 14 / 234) 的患者出现严重 TEAE，12 个月的治疗期间未报告死亡病例。

意义：AMPA 研究的数据表明，在真实的临床环境中，吡仑帕奈辅助治疗与癫痫控制的改善以及良好的依从性和耐受性相关。这些发现进一步支持将吡仑帕奈辅助治疗作为青少年和成人癫痫患者的合适治疗选择。

简要总结：我们的研究观察了在意大利同时接受已经开具的 ASMs 和研究药物（吡仑帕奈）的青少年和成年癫痫患者。12 个月后，234 名患者中仍有 134 人在服用吡仑帕奈，服用吡仑帕奈的患者癫痫发作次数较之前减少。132 名患者出现副作用（最常见的是头晕、眩晕、易怒和嗜睡），并导致 45 人退出本研究。吡仑帕奈可作为青少年和成人癫痫患者的合适治疗选择。

## 2.以吡仑帕奈作为高度活动性癫痫的唯一添加治疗的疗效：来自真实世界多中心回顾性研究的启示

Effectiveness of perampanel as only concomitant antiseizure medication for highly active epilepsy: insight from a real-world, multicenter retrospective study.

Neurol. 2025 Jun 7;272(7):449. doi: 10.1007/s00415-025-13184-z.

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

引言：对于高频率癫痫发作患者，由于其对治疗的高抵抗性，给临床医生带来了巨大的挑战。本研究旨在评估在真实世界环境中，吡仑帕奈作为唯一添加治疗用于高度活动性癫痫患者 12 个月的疗效、安全性和耐受性。

方法：我们分析了之前意大利回顾性、观察性、多中心的以吡仑帕奈作为唯一添加的抗癫痫发作药物（PEROC）研究的数据，根据基线癫痫发作频率将患者分为三组：< 5 次/月、5 - 20 次/月和 > 20 次/月，分析了保留率、应答率（癫痫发作减少  $\geq 50\%$ ）、无癫痫发作率和不良事件（AEs），对早期添加组（既往  $\leq 1$  种 ASM 服用史）与晚期添加组（既往  $> 2$  种 ASMs 服用史）进行了亚组分析。

结果：本研究纳入了 485 例局灶性和全身性癫痫患者：354 例发作次数 < 5 次/月，79 例 5 - 20 次/月，52 例发作次数 > 20 次/月，12 个月时的保留率分别为 75.1%、68% 和 58.1%；吡仑帕奈显著降低了所有组的癫痫发作频率，12 个月随访时应答率分别为 71.2%、61.8% 和 63.2%。癫痫发作频率较高的患者（> 20 次/月和 5 - 20 次/月）的无癫痫发作率（15.8% 和 23.5%）低于 < 5 次/月的患者（49.5%， $P = 0.001$ ）。30% 的患者出现以头晕和易怒为主的不良反应，各组之间无显著差异（ $P = 0.092$ ）。

结论：吡仑帕奈作为唯一的添加治疗，在真实世界环境中表现出良好的疗效和耐受性，即使对于高度活动性的癫痫患者也是如此。这些发现表明在这个充满挑战的人群中，吡仑帕奈是一种有价值的早期治疗选择，可以改善癫痫发作和生活质量。

## 3.中国南方一项针对吡仑帕奈添加治疗 $\geq 12$ 岁的局灶性癫痫患者的前瞻性真实世界观察研究

Perampanel as Add-on in Patients Aged  $\geq 12$  Years with Focal Epilepsy: A Prospective Real-World Observational Study from Southern China.

Neurol Ther. 2025 Jun 4. doi: 10.1007/s40120-025-00760-8.

Shi X, Lu X, Li L, Lu Y, Shen L, Zheng J, Wu Y, Yu L.

引言：本研究旨在评估吡仑帕奈（PER）作为添加疗法对中国南方 12 岁以上局灶性癫痫患者的有效性、耐受性和安全性。

方法：这项前瞻性队列研究连续招募了 2023 年 1 月至 2024 年 1 月期间接受治疗的局灶性癫痫患者。患者接受 PER 作为添加治疗，并在第 3、6、9 和 12 个月时监测药物调整、癫痫发作频率和不良事件（AE），逻辑回归分析了 6 个月和 12 个月治疗结果的影响因素。

结果：在 196 例患者（完整分析集）中，169 例（86.2%）患有药物难治性癫痫。其中 73.5%（144/196）的患者每天接受的 PER 剂量  $\leq 4$  mg。6 个月和 12 个月时的 50% 应答率分别为 79.7%（114/143）和 86.0%（86/100）。6 个月和 12 个月的保留率分别为 78.3%（148/189）和 59.3%（102/172），累积保留率分别为 71.8% 和 63.3%。42 例患者（21.4%）出现 AEs，主要为头晕和精神症状。逻辑回归分析显示，病程  $< 5$  年（OR = 15.893, 95% CI = 1.418 - 178.158,  $P < 0.05$ ）和病因不明（OR = 14.528, 95% CI = 2.508 - 84.140,  $P < 0.05$ ）是长期高应答率的预测因素。

结论：PER 作为添加疗法在  $\geq 12$  岁的中国南方癫痫患者中表现出良好的有效性和安全性。较低剂量的 PER（ $\leq 4$  mg/天）可能在 PER 敏感人群中获得满意疗效，而较短的病程和病因不明则与更好的长期预后相关。这些发现支持了 PER 在局灶性癫痫中的应用，特别是药物难治性癫痫病例。

#### 4. 吡仑帕奈联合咪达唑仑二线治疗可减轻梭曼诱导的大鼠癫痫持续状态及神经退行性变

Perampanel as a second-line therapy to midazolam reduces soman-induced status epilepticus and neurodegeneration in rats.

Epilepsia Open. 2025 Jun 21. doi: 10.1002/epi4.70083.

Steier HG, Schultz CR, Niquet J, Nguyen DA, Stone MF, Biney AK, de Araujo Furtado M, Wasterlain CG, Lumley LA.

目的：目前，在发病后短时间内使用苯二氮草类药物（地西洋或咪达唑仑）是有效终止有机磷神经毒剂诱发的癫痫持续状态的标准疗法之一。临床前研究表明，若从接触有机磷毒剂到开始治疗推迟至 30 分钟时，苯二氮草类药物终止癫痫持续状态的效果会显著降低，这凸显了在延迟治疗情况下联用其他药物作为咪达唑仑辅助治疗的必要性。本研究评估了  $\alpha$ -氨基 - 3 - 羟基 - 5 - 甲基异恶唑 - 4 - 丙酸（AMPA）受体拮抗剂吡仑帕奈作为二线抗癫痫发作药物治疗梭曼诱发苯二氮草类药物难治性癫痫持续状态的有效性。

方法：成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠被给予致癫痫剂量的梭曼，在癫痫发作 40 分钟后腹腔注射咪达唑仑（3 mg/kg），20 分钟后再给予吡仑帕奈（4 mg/kg）或对照溶剂。实验期间连续记录脑电图（EEG）两周以分析癫痫发作活动，随后对脑组织进行处理以评估神经退行性变。

结果：与单独使用咪达唑仑相比，在咪达唑仑给药 20 分钟后联用吡仑帕奈能够显著缩短梭曼暴露后 24 小时内的癫痫发作总时长，并能降低治疗后 1 小时和 6 小时期间的脑电图功率积分值。与单纯使用咪达唑仑治疗

相比，采用吡仑帕奈作为咪达唑仑二线治疗方案的大鼠表现出自发性反复癫痫发作的发生率和发作次数显著降低，纤维束、杏仁核和海马的神经退行性病变程度明显减轻。

意义：吡仑帕奈作为咪达唑仑的二线治疗所展现的抗癫痫疗效为治疗有机磷神经毒剂诱发的苯二氮卓类药物难治性癫痫持续状态提供了新的治疗依据。

简要总结：癫痫持续状态是一种以持续性癫痫发作为特征的致命急症，若延误治疗，其疗效会降低。本研究采用化学诱发癫痫的临床前大鼠模型，评估了抗癫痫发作药物吡仑帕奈作为咪达唑仑二线治疗方案治疗癫痫持续状态的疗效。研究表明，与单用咪达唑仑相比，采用吡仑帕奈序贯治疗可显著改善癫痫持续状态的发作预后，并减轻由此导致的脑损伤。

## 5. 中国儿童癫痫患者使用吡仑帕奈的有效性及其安全性分析：一项真实世界研究

Effectiveness and safety of perampanel for pediatric patients with epilepsy: A real-world study from China.

Pediatr Investig. 2025 Mar 11;9(2):172-180. doi: 10.1002/ped4.12463.

Wang X, Ji T, Liu M, Wang X, Yang Z, Wang S, Zou L, Qin J, Ren X, Ren L, Jin L, Shi J, Peng D, Chen K, Dai J, Zhang N, Wang J, Song T, Fang F, Zhang Y, Wang Q.

重要性：吡仑帕奈（PER）在儿童癫痫患者中的临床应用明显少于成人。目前针对中国儿童及青少年癫痫患者（特别是难治性癫痫群体）的大规模吡仑帕奈临床研究数据仍严重不足。

目的：评估 PER 治疗中国儿童及青少年癫痫患者的有效性、保留率及安全性。

方法：本研究是一项多中心、前瞻性、观察性研究。接受 PER 作为辅助治疗的儿童和青少年癫痫患者被纳入研究。主要疗效指标是治疗 6 个月后癫痫发作频率较基线降低  $\geq 50\%$  的患者比例。次要疗效指标包括保留率和癫痫发作自由率。安全性评估指标为治疗期间出现的不良事件（TEAEs）发生率。

结果：本研究共纳入 240 例癫痫患者。在吡仑帕奈治疗前，约 87.9% 的患者服用过两种及以上抗癫痫发作药物。经过 6 个月的吡仑帕奈治疗后，70.4% 的患者癫痫发作频率降低至少 50%，22.1% 的患者实现无癫痫发作，药物保留率为 90.2%。89 例患者报告了 TEAE，导致 7 例患者停用 PER，本研究未观察到严重 TEAE。

解释：在当前常规临床实践中，PER 治疗中国儿童癫痫患者（尤其是难治性癫痫患儿）展现出良好的有效性和用药持续性。

# 布瓦西坦/布立西坦

## 1.布瓦西坦在在癫痫中的药理学、临床疗效及安全性分析

Brivaracetam: Pharmacology, Clinical Efficacy, and Safety in Epilepsy.

Epilepsy Res. 2025 Jun 10;15(1):42-55. doi: 10.14581/jer.25005.

Hwang H, Kim WJ.

布瓦西坦是一种高亲和力的突触小泡 2A 蛋白(SV2A) 配体，是左乙拉西坦的丙基类似物，已获批用于各年龄段局灶性癫痫发作的单药治疗和辅助治疗。本文综述了来自临床试验和真实世界研究的数据，以评估布瓦西坦的疗效、安全性和耐受性。值得注意的是，布瓦西坦快速通过血脑屏障、选择性结合 SV2A 以及良好的药代动力学特性，使其具有强大的癫痫发作控制能力，使之区别于其他抗癫痫发作药物。研究表明，布瓦西坦能够实现显著的癫痫发作频率减少和高应答率，显示出强大的疗效和总体良好的安全性特征。重要的是，布瓦西坦在老年患者及卒中后癫痫患者等特殊人群中展现出有效性，且耐受性良好，治疗结局理想，可实现较高的无发作率。未来研究应进一步探索布瓦西坦在更广泛患者群体中的应用价值，以深入评估其长期安全性并拓展治疗适应症。凭借其独特的药理特性、临床灵活性和良好的安全性特征，布瓦西坦成为当前癫痫治疗选择中的一项宝贵补充，可满足癫痫管理领域的多项未竟需求。

## 2.日本和中国局灶性癫痫发作患者使用布瓦西坦辅助治疗的安全性、耐受性和有效性：一项 3 期开放标签扩展试验的中期分析

Safety, Tolerability, and Efficacy of Adjunctive Brivaracetam in Japanese and Chinese Patients with Focal-Onset Seizures: Interim Analysis of a Phase 3 Open-Label Extension Trial.

Adv Ther. 2025 Jun 23. doi: 10.1007/s12325-025-03253-0.

Fujimoto A, Qin B, Bourikas D, Dickson N, Moseley B, Sano T, Soma T, Sun W, Watanabe J, Zhou D, Inoue Y.

引言：本试验评估了日本和中国 16 岁以上局灶性发作（FOS）癫痫患者使用布瓦西坦（BRV）辅助治疗的长期安全性、耐受性和疗效维持情况。

方法：本研究对 EP0085 试验（NCT03250377）的数据进行了中期分析，这是一项以每日 50-200 mg BRV 辅助治疗日本和中国癫痫患者的长期随访研究。事后分析评估了完成 12 个月和 24 个月治疗患者的疗效指标及 BRV 治疗保留率。

结果：截至数据截止日（2023 年 6 月 1 日），共入组 207 例患者，其中 157 例（75.8%）仍在继续治疗，50 例（24.2%）已停止治疗。总体而言，完成 12 个月治疗者 137 例，完成 24 个月治疗者 63 例。这些患者平均年龄为 36.7 岁，女性患者 107 例（51.7%），男性患者 100 例（48.3%）。癫痫平均病程为 17.16 年。截至数据截止日，BRV 总暴露量为 378.5 患者-年，平均暴露时间为 667.8 天（中位数 427.0 天），中

位剂量为 200.0 mg/日（范围为 25.0-200.0 mg/日）。经 Kaplan-Meier 法估算，BRV 治疗 12 个月、24 个月及 36 个月的保留率分别为 85%、76%和 68%。共 184 例（88.9%）患者报告治疗期间不良事件（TEAEs），其中药物相关 TEAEs 60 例（29.0%），严重 TEAEs 29 例（14.0%），另有 8 例（3.9%）患者因 TEAEs 停止治疗。每 28 天的平均 FOS 频率从基线期的 7.59 降至评估期的 4.11。在整个评估期，完成 12 个月和 24 个月治疗的患者中，FOS 频率较基线的中位数百分比降幅分别为 42.4%、44.0%和 38.9%，50%应答率则分别为 46.4%、46.7%和 38.1%。

结论：基于此次中期及事后分析结果，长期使用 BRV 辅助治疗在日本和中国的 FOS 患者的耐受性良好且疗效显著。完成 12 个月及 24 个月试验治疗的患者均表现出持续的疗效应答。总体而言，68%的患者持续接受 BRV 治疗达 3 年。

## 森巴考特/苯巴那酯

### 1. 森巴考特用于成人和儿童难治性 Lennox-Gastaut 综合征患者的辅助治疗：回顾性分析

Cenobamate for Adjunctive Treatment in Adult and Pediatric Patients with Refractory Lennox-Gastaut Syndrome: A Retrospective Chart Review.

Neurol Ther. 2025 Jun 19. doi: 10.1007/s40120-025-00779-x.

Keough K, Romick A.

引言：Lennox-Gastaut 综合征（LGS）是一种特别严重的发育性癫痫性脑病（DEE），其特征为多种药物难治性、致残性癫痫发作。尽管采取了多药联合、手术、植入装置和饮食治疗在内的积极治疗，预后仍然不佳，频繁的癫痫发作会增加损伤和早期死亡的风险。森巴考特（CNB）是一种获批用于治疗成人局灶性癫痫发作的抗癫痫发作药物（ASM），但在 DEEs 患者中的真实世界使用经验显示其有减少癫痫发作频率的希望。

方法：本次回顾性病历分析评估了 CNB 治疗 36 例成人和儿童 LGS 患者（由同一位医生治疗）的有效性和耐受性。

结果：在 36 例 LGS 患者中，69% 为男性，中位年龄为 15.5 岁，86% 的患者在添加 CNB 治疗（中位治疗持续时间 23 个月）后癫痫发作频率降低，其中 22 例患者（61%）癫痫发作频率降低  $\geq 75\%$ ，5 例患者（14%）实现无癫痫发作。27 例患者（75%）成功减少了合并用药，其中 19 例患者停用或减量大麻二酚、21 例患者停用氯巴占。三分之二的患者出现了不良反应，与最初批准试验中报告的症状相同，其中最常见的是嗜睡。

结论：本次病历分析为 CNB 治疗 LGS 的疗效提供了有力证据，但未来仍需更多前瞻性研究进一步明确 CNB 对 LGS 患者的疗效和安全性。

### 2. 森巴考特对接受迷走神经刺激治疗的难治性癫痫患者的疗效

The Effectiveness of Cenobamate in Patients Treated With Vagus Nerve Stimulation for Drug Resistant Epilepsy.

Eur J Neurol. 2025 Jun;32(6):e70229. doi: 10.1111/ene.70229.

Hogeveen L, Legros B, Meurs A, De Herdt V, Sprengers M, Hödl S, Mertens A, Gadeyne S, Raedt R, Dewaele F, Vandersteene J, Boon P, Vonck K.

背景：迷走神经刺激（VNS）是治疗药物难治性癫痫（DRE）的有效神经调节疗法，但许多患者仍出现癫痫发作不受控制的情况。这些高度难治性患者可能从新型抗癫痫发作药物（ASM）中获益。本研究评估了森巴考特（CNB）在既往或当前接受 VNS 治疗的患者中的疗效。

方法：我们回顾了 1995 年至 2024 年间在根特大学医院和布鲁塞尔城市医院接受 VNS 治疗的所有患者的病史。纳入标准为接受 VNS 治疗≥12 个月后加用 CNB 的患者，我们分别评估了以下三个时间点的平均每月癫痫发作频率：VNS 启动前、VNS 启动后，以及 CNB 启动后。

结果：在 1995 年 3 月至 2023 年 11 月期间接受 VNS 治疗的 620 名患者中，有 54 名患者在 VNS 治疗 9 年后又接受了 CNB 治疗。对于 VNS，有 52 名患者的癫痫发作频率数据可用，其中 13 例患者（25%）在最长的随访时间内达到了癫痫发作频率降低≥50%，但均未实现无癫痫发作。在添加 CNB（中位剂量 200 mg，中位随访时间 10 个月）治疗的 54 例患者中，24 例患者（44.4%）的癫痫发作频率减少了≥50%；6 例患者（11.1%）达到无发作状态，中位维持时间为 26 周；20 例患者（37%）的 ASMs 数量减少；7 例患者（13%）因不良反应停用 CNB，常见的不良反应为疲劳，发生率 42.6%（23/54 例）。

结论：对于已接受 VNS 治疗但发作控制仍需进一步改善的 DRE 患者，加用 CNB 可带来临床获益。本研究队列数据显示，使用这一新上市 ASM 后，超过三分之一的患者实现了具有临床意义的发作频率改善。

### 3.法国耐药性局灶性癫痫患者应用森巴考特的真实经验：一项回顾性观察研究

A french real-world experience with cenobamate in patients with drug-resistant focal epilepsy: A retrospective observational study.

Epilepsy Behav Rep. 2025 Jun 2;31:100782. doi: 10.1016/j.ebr.2025.100782.

Plaquet A, Goff FL, Chastan N.

癫痫是一种常见且致残性神经系统疾病。要实现患者生活质量的显著改善，首要治疗目标是实现无癫痫发作。然而，约 30%的癫痫患者属于药物难治性癫痫，难以实现无癫痫发作。森巴考特是一种新型抗癫痫发作药物（ASM），适用于既往使用两种 ASM 治疗未获控制的成人局灶性癫痫患者。此前两项关键性研究显示，森巴考特治疗后分别达到 21% 和 28% 的无癫痫发作率。一项回顾性观察性研究评估了森巴考特在 87 例局灶性 DRE 患者中的疗效、安全性及药物保留情况。末次随访时，森巴考特治疗组的应答率为 48%，无发作率为 18%，森巴考特平均剂量为 216mg/日。74%的患者报告了不良事件，其中嗜睡、疲劳和头晕最为常见，研究期间未报告任何药物超敏反应综合征（DRESS）或死亡病例。森巴考特的总体停药率为 34%，具体停药原因包括：30%患者因足剂量治疗（≥200mg/日）仍疗效不佳，27%患者因耐受性差，40%患者同时存在疗效不佳和耐受性差问题，另 3%患者因计划妊娠停药。森巴考特是一种对局灶性药物难治性癫痫有效且耐受性良好的 ASM，即使患者既往对多种 ASM 治疗无效，仍应考虑用于高度 DRE 的治疗。此外，鉴于森巴考特显著的无发作率，临床建议所有患者在手术适应症评估前或评估期间，甚至在任何切除性手术之前，向所有患者引入森巴考特。

### 4.森巴考特及其剂量对认知功能的影响：一项针对 84 名癫痫患者的回顾性纵向研究

The Effects of Cenobamate and Its Dosage on Cognition: A Retrospective Longitudinal Study in 84 Individuals with Epilepsy.

CNS Drugs. 2025 Jun 12. doi: 10.1007/s40263-025-01196-2.

Witt JA, Badr M, Surges R, von Wrede R, Helmstaedter C.

背景：现有关于森巴考特（CNB）的研究普遍显示其对癫痫患者的客观认知功能呈中性至积极作用，但仅限于 $\leq 250\text{mg}/\text{日}$ 的剂量范围。值得注意的是，Witt 等学者在《Neurocase》发表的个案报告（2024 年；30 卷：91-96 页）指出 CNB 在  $400\text{mg}/\text{日}$  剂量下可能出现严重记忆力减退。

目的：本研究旨在探讨 CNB 对认知功能的剂量依赖性影响。

方法：本项回顾性纵向真实世界研究评估了成人药物难治性癫痫患者在 CNB 治疗期间执行功能与情景记忆的变化，并与基线水平进行比较。根据 CNB 日剂量进行亚组分层：分为 $\geq 300\text{mg}/\text{日}$ 组和 $< 300\text{mg}/\text{日}$ 组。本研究采用 EpiTrack 评估执行功能，VLMT 或缩略版本评估言语记忆，DCS - R 评估图形记忆。

结果：该研究共纳入 84 例患者，其中 24 例患者（28.6%）CNB 剂量 $\geq 300\text{mg}/\text{日}$ 。在平均剂量为  $200.6 \pm 114.3 \text{ mg}$ （范围为  $12.5 - 400.0 \text{ mg}$ ）时，11.9% 的患者实现了无癫痫发作。低剂量组与高剂量组之间无显著差异。重复测量协方差分析（ANCOVA）显示 $\geq 300 \text{ mg}/\text{日}$ 组执行功能较基线显著下降（ $n = 84$ ； $F = 6.35$ ， $P = 0.014$ ），表明执行功能与 CNB 剂量呈负相关（ $r = -0.31$ ， $P = 0.004$ ）。个体水平分析显示，基于可靠变化指数（RCI）评估，高剂量组（ $\geq 300\text{mg}/\text{日}$ ）50.0% 的患者出现认知功能减退，显著高于低剂量组（ $< 300\text{mg}/\text{日}$ ）的 16.7%。在接受系统记忆测试的亚组中（ $n = 22$ ），结果显示言语保持能力呈现显著的剂量非依赖性下降（ $F = 7.95$ ， $P = 0.011$ ），其中高剂量组 28.6% 的患者出现言语保持能力下降，低剂量组为 13.3%，其余记忆参数未受影响。

结论：这项真实世界研究对 CNB 治疗期间客观认知功能变化的分析表明，CNB 可能对认知功能产生部分剂量依赖性的负面影响。每日 CNB 剂量 $\geq 300 \text{ mg}$  与执行功能显著下降相关。此外，在接受系统记忆评估的患者亚组中观察到对言语保持能力存在剂量非依赖性负面影响。鉴于回顾性研究的局限性，我们的研究结果需要更大规模的研究验证。基于现有证据，临床实践中建议在癫痫发作控制与 CNB 潜在认知副作用之间寻求平衡——即在保证疗效的前提下尽可能使用最低有效剂量，并推荐条件允许下将认知功能监测纳入标准诊疗方案。

## 5.有关 Cenobamate 减轻体重的研究（Cenobaweight 研究）

Cenobamate-associated weight loss (Cenobaweight study).

Epilepsia. 2025 Jun 13. doi: 10.1111/epi.18481.

Hashem J, Ade S, Ivanier S, Lee KY, Thiele EA, Lee JW, Martz G.

研究背景：目前关于癫痫患者使用 Cenobamate（CNB）所致体重变化的临床数据较为匮乏，基于对临床显著性体重减轻的担忧，我们开展了一项病例对照研究。

方法：本研究评估了 2020 年 5 月至 2023 年 10 月期间所有接受 CNB 治疗且用药时长 $\geq 180$  天的患者，基线体重定义为开始 CNB 治疗前 90 天内的最近一次体重记录，我们同时收集了 CNB 治疗期间的谷值/峰值体重以及联用的抗癫痫发作药物 (ASMs) 数据。

结果：研究期间共 332 例患者接受了至少一次 CNB 治疗，其中 118 例具有准确体重测量数据的患者被纳入最终分析。在 CNB 治疗期间，33 例患者 (27.8%) 体重下降至少 10%，16 例患者 (13.6%) 体重下降 10% - 14.9%，11 例患者 (9.3%) 体重下降 15% - 19.9%，6 例患者 (5.1%) 体重下降 $\geq 20\%$ 。9 例 (7.6%) 患者体重增长至少 10%，1 例患者体重增长 $> 20\%$ 。CNB 治疗的中位剂量为 200 mg/日 (四分位距 50 - 400 mg/日)。33 例患者中有 27 例治疗剂量 $\geq 200$  mg/d 且体重下降更显著。男性患者和较长治疗疗程容易出现体重下降 $> 10\%$ 。4 例患者因体重减轻而减量或停药后体重趋于稳定或增加，且癫痫发作无加重。初始体重较高的患者更易降至较低的体重指数类别 (BMI) ( $P < 0.01$ )。

结论：两个研究中心报告出现较预期更多的 CNB 相关的显著意外体重减轻。亚组分析显示即使出现严重的体重减轻，该效应似乎也是可逆的，减量药物可出现体重恢复。所有接受 CNB 治疗的患者都应考虑系统化体重评估，尤其是使用远程医疗的患者。临床上若出现体重过度减轻，临床医生应排除其他致病因素，考虑减少 CNB 剂量。

## 6. 森巴考特作为广谱抗癫痫发作药物的潜力

Potential of cenobamate as a broad-spectrum antiseizure medication.

Expert Opin Pharmacother. 2025 Jun 11:1-13. doi: 10.1080/14656566.2025.2517352.

Melnick SM, Misra SN, Kamin M, Ferrari L, Glenn KJ.

引言：癫痫患者的诊断和药物选择仍是一个重大挑战。广谱抗癫痫发作药物 (ASMs) 可治疗局灶性和全面性癫痫发作，且不会加重其他发作类型，因此在患者发作类型不明时成为首选治疗方案。森巴考特是一种获批用于治疗成人局灶性癫痫发作的 ASM，已展现出卓越疗效，包括较高的无发作率。现有证据表明，森巴考特具备成为广谱 ASM 的潜力。

涵盖领域：本文既探讨了广谱与窄谱 ASMs 选择的考量因素，也综述了森巴考特作为潜在广谱 ASM 的临床前研究、临床试验及真实世界证据。

专家意见：综合临床前数据、临床试验及真实世界证据表明，森巴考特可能具备广谱 ASM 的特性。越来越多的证据表明，森巴考特可用于治疗原发性全面性强直-阵挛性发作 (PGTC) 以及与 Lennox - Gastaut 综合征和 Dravet 综合征等发育性癫痫性脑病相关的癫痫发作。目前正在开展的森巴考特治疗特发性全面性癫痫患者的临床试验结果，将最终确定该药物对 PGTC 的疗效。

## 氨己烯酸

### 1. 癫痫痉挛二线疗法的疗效比较

Comparative effectiveness of second-line treatments for epileptic spasms.

Epilepsia. 2025 Jun 18. doi: 10.1111/epi.18511.

Barbour K, Hussain SA, Knupp KG, Berg AT, Chu CJ, Coryell J, Sánchez Fernández I, Gaillard WD, Harini C, Keator CG, Lodenkemper T, Mitchell WG, Mytinger JR, Nordli DR, Patel AD, Shellhaas RA, Singhal NS, Valencia I, Wirrell EC, Wusthoff CJ, Yozawitz EG, Grinspan ZM.

目的：本研究旨在评估婴儿癫痫痉挛综合征（IESS）的二线治疗方案疗效。

方法：2012年至2018年间，美国21家儿童癫痫中心前瞻性地招募了2~24个月龄患有IESS的患儿参与国家婴儿痉挛综合征队列研究。我们分析了以下患儿的数据，这些患儿初始接受标准治疗方案（激素治疗比如促肾上腺皮质激素或大剂量泼尼松龙，或氨己烯酸治疗），但癫痫痉挛仍持续或复发，随后接受二线治疗。我们排除了结节性硬化症患者。治疗方案分组包括激素转氨己烯酸组（参照组）、激素转激素组、激素转非标准治疗组、氨己烯酸转激素组、氨己烯酸转非标准治疗组。非标准治疗包括其他抗癫痫发作药物及生酮饮食疗法。采用二元logistic回归分析比较各组3个月临床缓解率的差异，并计算比值比（OR）。

结果：本研究共纳入153例接受二线治疗的IESS患儿。3个月临床缓解率最高的是激素转氨己烯酸组（22/65, 34%）和氨己烯酸转激素组（9/26, 35%）的患儿，其次是氨己烯酸转非标准治疗组（3/10, 30%）、激素转激素组（4/22, 18%）和激素转非标准治疗组（1/30, 3.3%）。与激素转氨己烯酸组（参照组）相比，激素转非标准治疗组的患儿临床缓解率更低（OR = 0.07, 95%CI, 0.01-0.53），且激素转激素组的患儿临床缓解率呈下降趋势（OR = 0.43, 95%CI, 0.13 - 1.4,  $P=0.17$ ）。在初始激素治疗后，相较于非标准二线治疗方案，每使用氨己烯酸治疗3例患儿即可额外获得1例痉挛缓解病例。

意义：本次扩大样本量的更新分析为亚组分析提供了足够的统计效力。总体而言，二线治疗的缓解率较低，最多仅约1/3患儿在二线治疗后获得缓解。本研究结果支持在选择癫痫痉挛的二线药物时，采用不同作用机制的药物转换方案（即激素治疗后换用氨己烯酸，或氨己烯酸治疗后换用激素）的临床治疗策略。我们的研究结果同时证实标准疗法的疗效优于非标准疗法。

### 2. 癫痫痉挛患儿磁共振成像中与氨己烯酸相关的脑部异常(VABAM)

Vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI (VABAM) in children with epileptic spasms.

Pediatr Res. 2025 Jun 17. doi: 10.1038/s41390-025-04147-1.

Mir A, Amer F, AlOtaibi M, Ismail A, Alhudaithy A, AlBaradie R, Shamlooh NM, Rotenberg A, Bashir S, Alhazmi R.

背景：本研究旨在探讨氨己烯酸相关脑磁共振成像异常（VABAM）患者的危险因素及其脑部 MRI 改变特征。

方法：这项回顾性观察性研究纳入接受氨己烯酸治疗的癫痫痉挛（ES）患者。研究对象需在氨己烯酸治疗期间至少接受过一次 MRI 检查，我们对每例患者的 MRI 异常表现及其解剖学定位进行了系统评估。

结果：76 例（57.6%）患者在氨己烯酸治疗期间接受了 MRI 检查，34 例患者（44.7%）存在 VABAM，27 例患者（79.4%）的 VABAM 异常表现为 T2/FLAIR 信号异常伴 DWI 弥散受限，弥散受限最常见于脑桥（100%）。我们比较了 MRI 阳性组与 MRI 阴性组的若干潜在危险因素，结果显示较小年龄开始服用氨己烯酸（ $P=0.028$ ）、患儿年龄 $<24$  个月（ $P=0.031$ ）以及较高的氨己烯酸峰值剂量（ $P=0.040$ ）与 VABAM 显著相关。氨己烯酸疗程、癫痫痉挛病因、小头畸形、发育迟缓、低体重、联合应用三种以上抗癫痫发作药物（ASMs）、口服激素连用、脑髓鞘化延迟以及治疗期间发生感染似乎与 VABAM 无显著相关性。我们回顾分析了 VABAM 患者在加入我们的试验之前的 MRI 报告，41.2%（14 / 34）的患者报告结果正常，8.8%（3 / 34）的患者报告意义不明确，29.4%（10 / 34）的患者报告为非 VABAM 的鉴别诊断，仅 20.6%（7 / 34）的患者报告存在 VABAM。

结论：氨己烯酸治疗期间的 MRI 影像资料、VABAM 的儿童神经放射学专家会诊意见以及设计完善的前瞻性研究都有助于增进我们对 VABAM 患病率的理解。

影响：VABAM 常见于癫痫痉挛患儿，特别是 2 岁以下儿童及高剂量氨己烯酸服用者，但通常具有可逆性且无临床症状。本研究揭示了 VABAM 患病率（44.7%）超出预期，低龄和较高氨己烯酸剂量是其主要危险因素，同时反映 MRI 普遍存在漏诊、误诊现象。该研究强调了提高临床医师和放射科医师对 VABAM 认识的重要性，以防止误诊并为氨己烯酸的安全使用提供影像学指导。

## 大麻二酚

### 1.大麻二酚对暴露于高脂饮食联合不可预测慢性温和应激的雌性大鼠的抑郁样行为和神经炎症的影响

Cannabidiol Effects on Depressive-like Behavior and Neuroinflammation in Female Rats Exposed to High-Fat Diet and Unpredictable Chronic Mild Stress.

Cells. 2025 Jun 19;14(12):938. doi: 10.3390/cells14120938. PMID: 40558565.

Sabbag T, Kritman M, Akirav I.

抑郁症与肥胖症作为共患病，其发病机制涉及共同的神经炎症及免疫通路。本研究探讨了慢性大麻二酚（CBD）治疗对暴露于高脂饮食（HFD）和不可预测慢性温和应激（UCMS）联合模型的雌性大鼠行为和神经炎症基因表达的影响。对大鼠进行2周的急性HFD处理，随后进行4周的UCMS处理，在UCMS的最后2周期间，给予腹腔注射CBD(10mg/kg) 或对照溶剂。具体而言，我们测量了腹内侧前额叶皮层（vmPFC）和海马CA1区中的核因子 $\kappa$ B1（NF- $\kappa$ B1）、肿瘤坏死因子 $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、白细胞介素-1 $\beta$ （IL-1 $\beta$ ）和IL-6的mRNA水平。大麻二酚的效果取决于应激源类型。它促进了适应性应对行为，增加了自主活动量，减少了僵直行为，并在溅水试验中逆转了UCMS诱导的抑郁样行为。在vmPFC中，CBD使HFD和UCMS诱导的IL-1 $\beta$ 增加恢复正常，并下调了NF- $\kappa$ B1和TNF- $\alpha$ 的表达。在CA1中，它使应激诱导的NF- $\kappa$ B1表达下调正常化。这些发现表明，CBD治疗在调节行为和神经炎症方面的疗效取决于应激暴露的性质，这凸显了其作为女性应激相关神经精神疾病靶向治疗的潜力。

### 2.大麻二酚和 $\Delta$ 9-四氢大麻酚对人体抗炎脂质介质合成的影响

Effect of Cannabidiol and  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol on Anti-Inflammatory Lipid Mediator Synthesis in Humans.

Cannabis Cannabinoid Res. 2025 Jun 24. doi: 10.1089/can.2024.0175.

Morris AWJ, Mueller RL, Sempio C, Klawitter J, Bryan AD, Bidwell LC, Hutchison KE.

背景：二十烷酸类是由花生四烯酸等多不饱和脂肪酸衍生的脂质介质，其在炎症信号传导中具有重要作用。临床前研究表明，大麻二酚（CBD）和 $\Delta$ 9-四氢大麻酚（THC）可通过调控二十烷酸类合成关键酶，包括脂氧合酶（LOX）、环氧化酶（COX）及细胞色素P450（CYP450），进而调节炎症通路。

方法：本研究旨在探讨CBD与THC如何影响通过LOX、COX和细胞色素P450（CYP450）途径生成的二十烷酸类血浆水平。基于多项临床研究的血浆样本数据，我们验证以下假设：相较于高THC大麻，高CBD大麻的使用会增加二十烷酸类水平。

结果：使用大麻后，高CBD大麻会导致血浆二十烷酸类水平升高，尤其是脂氧素；而高THC大麻无此效应。

结论：CBD 通过 15-LOX 途径促进抗炎性二十烷酸类的生成，这一发现支持 CBD 作为炎症性疾病治疗候选药物的潜在价值。

### 3.大麻二酚 (CBD) 脂质纳米乳剂可诱导抗焦虑和抗惊恐样效应，增强中缝背核 5-羟色胺能神经元中 FosB/ $\Delta$ FosB 的免疫反应活性

A cannabidiol (CBD) lipid-based nanoemulsion induces anxiolytic- and panicolytic-like effects and increases FosB/deltaFosB immunoreactivity in serotonergic cells of the dorsal raphe.

Brain Res. 2025 Jun 21:149791. doi: 10.1016/j.brainres.2025.149791.

Rosário BA, de Lima MP, Vieira MG Jr, Leite LG, de Aquino PEA, Viana GSB, Silveira ER, de Brito DHA, Zampieri D, Ricardo NMPS, Lemes JA, Tucci AM, Ribeiro DA, Viana MB.

大麻二酚 (CBD) 作为植物源性大麻素，对焦虑相关障碍具有潜在治疗价值。本研究评估了 CBD 脂质纳米乳剂制剂对焦虑及惊恐相关反应的调控作用。雄性 Wistar 大鼠接受急性或慢性口服给药治疗 (21 天)，分别给予 CBD 处理 (2.5 和 5 mg / kg, 1 mL / kg) 或溶媒对照处理 (1 mL / kg)，并在高架 T 型迷宫 (ETM) 和空旷场地进行回避和逃脱任务测试。我们量化了大鼠全脑中的慢性 CBD 含量，并评估了中缝背核 (DR) 及导水管周围灰质非 5-羟色胺能神经元细胞、以及 DR 5-羟色胺能神经元细胞中 FosB/ $\Delta$ FosB 的免疫反应活性 (Fos-ir)。急性 CBD 给药未引起行为学改变。慢性 CBD 给药结果显示 2.5 mg/kg 剂量组脑组织 CBD 浓度为  $64.25 \pm 28.82$  ng/g，5.0 mg/kg 剂量组为  $21.22 \pm 6.46$  ng/g，其中 2.5 mg/kg 剂量可诱导抗焦虑及抗惊恐样效应。免疫组织化学结果显示，慢性 CBD 治疗显著降低了导水管周围灰质外侧区和背内侧区，以及中缝背核 (DR) 背侧区 (DRD) 与腹外侧区/侧翼区 (lwDR) 的 Fos 免疫反应活性 (Fos-ir)，其中仅 2.5 mg/kg CBD 剂量可降低导水管周围灰质背外侧区 Fos 免疫反应活性 (Fos-ir)。CBD 给药显著增强 lwDR 与 DRD 的色氨酸羟化酶 (TPH) 免疫活性，2.5 mg/kg CBD 剂量还可特异性提升中缝背核腹侧区的 TPH 免疫反应强度。此外，2.5 mg/kg CBD 给药还增强了腹外侧导水管周围灰质/lwDR 的双重免疫染色信号。这些结果揭示了 CBD 脂质纳米乳剂具有抗焦虑及抗惊恐样效应，其作用机制可能与调控 DR 5-羟色胺能神经元活性相关。

### 4.高纯度大麻二酚能否成为典型 Rett 综合征及 CDKL5 缺乏症患者药物难治性癫痫的治疗选择?

Is highly purified cannabidiol a treatment opportunity for drug-resistant epilepsy in subjects with typical Rett syndrome and CDKL5 deficiency disorder?

Epilepsia Open. 2025 Jun 21. doi: 10.1002/epi4.70078.

Vignoli A, Prato G, Alfei E, Bagnasco I, Danieli A, Celario M, Favaro J, Matricardi S, Operto FF, Orsini A, Bernasconi DP, Pietrafusa N, Ricci E, Manfredini L, Balletto G, Bonanni P, Canevini MP, De Giorgis V, Nobili L, Sartori S, Savini MN, Viganò I, Specchio N.

目的：本研究旨在评估高纯度大麻二酚制剂（Epidiolex®）作为辅助治疗，用于基因确诊的典型 Rett 综合征（RTT）及 CDKL5 缺乏症（CDD）所致药物难治性癫痫（DRE）患者的疗效与安全性。

方法：我们招募了具有基因确诊的典型 RTT 和 CDD 且具有药物难治性癫痫发作的受试者，这些受试者通过国家协作小组接受了高度纯化的大麻二酚（CBD）的添加治疗，剂量滴定从 5 mg/kg/天逐步增至 20 mg/kg/天，根据临床指征调整其他抗癫痫发作药物（ASMs）。

结果：我们招募了 27 名受试者（26 名女性），14 名受试者（51.9%）MECP2 基因变异，13 名受试者（48.1%）CDKL5 基因变异。受试者中位年龄（四分位距）为 10.5（7.9, 18.5）岁，末次随访时，CBD 治疗的中位剂量（四分位距）为 15（11.12, 18.8）mg / kg /天，平均使用 3 种 ASMs（范围为 2 - 4），中位治疗持续时间为 14（8.5, 20）个月。尽管未达到显著的统计学效果，但与基线相比，CBD 治疗使 18 名受试者（66.6%）的癫痫发作频率降低，其中 7 名受试者（25.9%）癫痫发作频率减少 > 75%，11 名受试者（40.7%）> 50%。最主要不良事件是 3 名受试者出现嗜睡，2 名受试者出现易怒或激惹，2 名受试者出现食欲减退，1 名受试者出现失眠。同时结果显示 12 名受试者（44.4%）注意力和反应能力改善，5 名受试者（18.5%）睡眠质量改善，3 名患者（11.1%）运动功能改善。

意义：不论致病基因变异类型如何，CBD 治疗能使 66.6% 的受试者癫痫发作频率降低，副作用轻微，且对行为和运动功能有改善作用。

简要总结：本研究探讨了使用高度纯化的大麻二酚（CBD，Epidiolex®）作为 Rett 综合征（RTT）或 CDKL5 缺乏症（CDD）所致药物难治性癫痫患者的添加疗法的效果。27 名受试者在常规抗癫痫发作药物（ASMs）基础上加用了 CBD，经过 14 个月的中位治疗时间后，66.6% 的受试者癫痫发作频率减少，部分受试者癫痫发作减少超过 75%。副作用通常较轻微，主要为嗜睡或易怒。值得注意的是，我们还报告了受试者的注意力、反应能力、睡眠和运动功能有所改善。虽然结果没有显著统计学意义，但提示 CBD 治疗可能有助于 RTT 和 CDD 患者的癫痫控制和生活质量。

## 5.大麻二酚口服制剂研究：可生物降解自乳化给药系统显著提升绝对口服生物利用度

Oral formulations for cannabidiol: Improved absolute oral bioavailability of biodegradable cannabidiol self-emulsifying drug delivery systems.

Colloids Surf B Biointerfaces. 2025 Jun 16;255:114879. doi: 10.1016/j.colsurfb.2025.114879.

Sandmeier M, Wong ET, Nikolajsen GN, Purwanti A, Lindner S, Bernkop-Schnürch A, Xia W, Hoeng J, Kjær K, Bruun HZ, Jensen SS.

目的：本研究拟制备并评估三种不同的自乳化给药系统（SEDDS）制剂，以提高大麻二酚（CBD）的口服生物利用度。CBD 因强亲脂性及显著的首过效应导致其口服生物利用度受限。本研究旨在通过采用不同乳化剂构建 SEDDS 体系，来优化 CBD 载药量并提升其口服给药后的整体药代动力学（PK）表现。

方法：本研究采用三类乳化剂开发 SEDDS：1) 无聚乙二醇 (PEG) 的聚甘油 (PG) 基型，2) 两性离子磷脂酰胆碱/短链 PEG 混合基型，3) 长链 PEG 基型。通过体外实验表征 SEDDS 制剂的表面特性、脂解作用及黏液渗透性，并将其药代动力学特征与已上市 CBD 制剂 Epidiolex 进行对比。

结果：研究成功开发出载药量提升至 20% (w/w) 的 SEDDS。该制剂在接触水性介质后迅速乳化，形成单分散液滴，其脂质核心可保持 92.95-93.54% 的 CBD 高留存率。黏液渗透性研究表明，基于聚甘油 (PG) 的 SEDDS 因疏水性及 zeta 电位等立体位阻与表面特性参数而渗透性增强，而 PEG 基 SEDDS 的渗透性显著降低。此外，在脂肪酶与胰酶作用下，PG 基制剂降解时的脂肪酸释放量较 PEG 基制剂更高。药代动力学数据显示，PG 基型 SEDDS 的口服绝对生物利用度 (3.8%) 优于对照药 Epidiolex (3.4%)。三种 SEDDS 制剂的血药峰浓度 (C<sub>max</sub>) 达 30.6-35.8 ng/mL，均超过 Epidiolex 的 25.0 ng/mL。

结论：本研究结果证实，SEDDS 可作为 CBD 的高效口服递送载体，其实现的 CBD 血药浓度显著优于已上市对照药 Epidiolex。此外，基于聚甘油 (PG) 的可生物降解型 SEDDS 显示出较 Epidiolex 更优的绝对生物利用度，这一结果突显了制剂设计在优化口服给药系统中的关键作用。

## 6. 青春期大麻二酚治疗在不损害长期认知的情况下产生抗抑郁样效应

Adolescent cannabidiol treatment produces antidepressant-like effects without compromising long-term cognition in rats.

Pharmacol Rep. 2025 Jun 16. doi: 10.1007/s43440-025-00750-5.

Gálvez-Melero L, Beruete-Fresnillo I, Ledesma-Corvi S, García-Fuster MJ.

背景：最新临床前研究表明，大麻二酚在青春期产生的抗抑郁样效应具有性别依赖性，该效应与生物性别、生命早期应激及给药剂量相关。特别是大麻二酚 (10 mg/kg) 能在青春期雄性大鼠中诱发快速且持续的抗抑郁样效应，而在雌性大鼠中缺乏疗效。这项后续研究旨在进一步表征大麻二酚在青春期的作用，试图解决雌性大鼠无应答问题，并同步评估其在成年期的长期安全性特征。

方法：将青春期雌雄大鼠分组后，分别通过腹腔注射给予大麻二酚 (10、30、60 mg/kg) 或溶媒对照 (1 ml/kg)，连续给药 7 天。在强制游泳试验中测量了急性 (注射后 30 分钟) 和重复 (治疗后 24 小时) 的抗抑郁效应。收集大脑以评估青春期暴露于大麻二酚 (急性和重复) 后海马区神经化学指标 (CBR1、CBR2、BDNF 和细胞增殖) 的变化。部分大鼠在无干预条件下饲养至成年期，通过 Barnes 迷宫 (短期和长期记忆) 和强迫游泳实验 (检测情感样反应) 测定认知功能的长期影响。数据分析采用双因素方差分析 (自变量：性别与处理因素)。

结果：虽然 10 mg / kg 剂量的大麻二酚在青春期大鼠中诱导了抗抑郁效应，但更高剂量对青春期雌性和雄性大鼠均未显现药效。所有海马区评估的神经化学指标均未出现显著变化，青春期大麻二酚暴露未引起认知功能或情感样行为的长期改变。

结论：总体而言，我们的数据表明青春期大麻二酚治疗在不影响大鼠长期认知的情况下产生中等强度的剂量依赖性抗抑郁样效应。

## 7.提高大麻素生物利用度：新型自纳米乳化给药系统与商业油基制剂的交叉对比研究

Enhancing cannabinoid bioavailability: a crossover study comparing a novel self-nanoemulsifying drug delivery system and a commercial oil-based formulation.

Cannabis Res. 2025 Jun 13;7(1):35. doi: 10.1186/s42238-025-00294-8.

Hermush V, Mizrahi N, Brodezky T, Ezra R.

目的：大麻素的口服生物利用度因显著的首过代谢效应而受限，从而降低了其治疗效果。本研究以标准油基滴剂为对照，旨在评估通过自纳米乳化给药系统  $\Delta$ -9-四氢大麻酚/大麻二酚自乳化 (THC / CBD - SE) 粉剂（一种自纳米乳化药物递送系统）递送的大麻素的药代动力学特征和相对生物利用度。

方法：14 名健康志愿者（3 名男性，11 名女性）参与这项交叉研究。每位受试者均接受单次口服 8mg THC 和 8mg CBD 两种制剂，两次给药间隔 30 天洗脱期。在给药后的特定时间间隔采集血样以评估药代动力学参数，包括达峰浓度 (Cmax) 和达峰时间 (Tmax)。

结果：THC/CBD-SE 粉剂显著提高了 THC ( $32.79 \pm 44.37$  ng/mL, 油基滴剂对照组  $10.17 \pm 11.41$  ng/mL) 及其代谢物 11-OH-THC ( $10.91 \pm 6.64$  ng/mL, 油基滴剂对照组  $4.64 \pm 2.55$  ng/mL) 的 Cmax。同样地，THC/CBD-SE 粉剂组的 7-OH-CBD 的 Cmax 更高 ( $2.38 \pm 1.63$  ng/mL, 油基滴剂对照组  $0.86 \pm 0.56$  ng/mL)。THC/CBD-SE 粉剂显著缩短了 11-OH-THC ( $0.86 \pm 0.36$  小时, 油基滴剂组  $4.54 \pm 3.44$  小时) 与 7-OH-CBD ( $1.11 \pm 0.59$  小时, 油基滴剂组:  $4.68 \pm 3.38$  小时) 的 Tmax, 表明该制剂具有更快的起效速度。THC/CBD-SE 粉剂的大麻素相对生物利用度达到油基滴剂的 2 倍以上, 表明其吸收率更高且起效更迅速, 两种制剂均表现出良好的耐受性, 未发生严重不良事件。

结论：与油基滴剂相比，THC/CBD-SE 粉剂可显著提升大麻素的生物利用度与吸收速率，这种新型口服递送系统为增强治疗效果提供了可行方案。

## 司替戊醇

### 1.司替戊醇可预防两种小鼠品系的致命性听源性癫痫发作，对预防癫痫猝死症（SUDEP）具有重要意义

Stiripentol prevents lethal audiogenic seizures in two mouse strains, relevant for SUDEP prevention.

Epilepsy Behav. 2025 Jun 4;172:110515. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110515.

Bacq A, Robert A, Dieuset G, Thiam M, Lesueur C, Simon O'Brien E, Leprêtre N, Martin B, Castagné V.

癫痫猝死症（Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP）是癫痫患者最严重的并发症之一，其发病率约为 1/1000。司替戊醇（STP，商品名：Diacomit®）是一种获批用于治疗 Dravet 综合征的抗癫痫发作药物。该综合征是一种罕见的发育性癫痫性脑病，死亡率高达 15‰，其中约三分之二的死亡病例由 SUDEP 导致。

本研究旨在通过两种基于听源性癫痫发作的 SUDEP 临床前模型，评估 STP 对致死性癫痫发作的治疗效果：一种是新型 SUDEP 模型，即通过基因筛选获得的致死性听源性癫痫发作（LAGS+）小鼠品系；另一种是 DBA/2Jrj 近交系小鼠，被用来评估药代动力学/药效学（PK/PD）。在两种模型中，当听源性癫痫发作在全身给予 STP 30 分钟后被诱发时，STP 均表现出剂量依赖性地预防强直-阵挛性发作及相关死亡率的作用。与腹腔注射 STP 中位剂量为 75 mg/kg 的 DBA/2Jrj 模型相比，LAGS+ 模型需要更高剂量的 STP 才能抑制癫痫发作。STP 在给药后 30 分钟至 4 小时内可预防强直性发作，并能提供长达 2 小时的死亡保护作用，该药效与给药 1 小时后血浆及脑组织中 STP 浓度升高相关，其中脑组织与血浆药物浓度比约为 1:4。

这些研究结果表明，在所研究的两种临床前模型中，STP 对预防癫痫发作和 SUDEP 具有直接作用。本研究观察到的 STP 血浆及脑组织药物浓度提示其抗癫痫发作及预防 SUDEP 的保护作用可能通过多种机制协同实现。

## 促肾上腺皮质激素

### 1. 婴儿癫痫痉挛综合征 (IESS) 低剂量促肾上腺皮质激素 (ACTH) 非递减疗法的内分泌学研究

Endocrinological study of low-dose adrenocorticotrophic hormone therapy without tapering in infantile epileptic spasms syndrome.

Brain Dev. 2025 Jun 6;47(4):104376. doi: 10.1016/j.braindev.2025.104376.

Morita S, Yamauchi T, Tamura Y, Suzuki T, Nomura T, Shiraku H, Takahashi K, Takasawa K, Kashimada K, Mizuno T.

背景：促肾上腺皮质激素 (ACTH) 疗法对婴儿癫痫痉挛综合征 (IESS) 及其他类型的难治性癫痫具有确切疗效。然而，关于潜在肾上腺功能不全风险的担忧仍然存在，尤其是在 ACTH 疗法未逐步减量而突然停药的情况下。目前关于低剂量 ACTH 非递减疗法对肾上腺皮质功能的全面内分泌学评估研究仍较为有限。

方法：我们收集了被诊断为 IESS 并接受 ACTH 治疗的患儿数据，这些患儿接受了剂量为 0.005 - 0.0125 mg / kg / 天 (相当于 0.2 - 0.5 IU / kg / 天的天然 ACTH) 的合成 ACTH 治疗方案，为期 14 天，不逐渐减量，并在 ACTH 治疗完成后接受 ACTH 兴奋试验以评估肾上腺皮质功能。此外，治疗前后均监测体重、血压和电解质。

结果：本研究共纳入 11 例年龄在 3 个月至 1 岁 6 个月的患儿。ACTH 治疗对 11 例患儿均有效，在观察期间，3 例患儿出现癫痫发作复发，但没有患儿表现出肾上腺功能不全的临床症状。ACTH 兴奋试验证实所有患儿的肾上腺皮质功能均正常，峰值皮质醇水平平均超过 20 $\mu$ g/dL。治疗后，患儿体重及血压均出现显著增加。

结论：低剂量 ACTH 非递减疗法在内分泌学角度具有安全性。该结论为缩短住院周期及减少副作用提供了重要依据。未来仍需更大样本量的研究进一步验证上述发现。

## 托珠单抗

### 1.托珠单抗治疗发热感染相关癫痫综合征患儿的观察性研究

Observational Study of Tocilizumab in Children With Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome.

Ann Clin Transl Neurol. 2025 Jun 24. doi: 10.1002/acn3.70120.

He Y, Wu J, Fan C, Li Z, Liu J, Li K, Wang Q, Qian S.

目的：本研究旨在评估托珠单抗治疗发热感染相关癫痫综合征（FIRES）患儿的疗效与安全性，并探究托珠单抗对白细胞介素 6（IL-6）水平变化。

方法：回顾性纳入北京儿童医院重症监护病房（ICU）收治的 FIRES 患儿，根据是否接受托珠单抗治疗分为托珠单抗组与对照组，比较预后差异及药物安全性。进一步将托珠单抗组患儿分为应答组（治疗后 1 周内脑电图显示发作频率减少 $\geq 50\%$ ）与无应答组，进行组间治疗方案及临床结局比较。采集首次托珠单抗给药前后的血清及脑脊液 IL-6 水平，分析其动态变化。

结果：共纳入 58 例 FIRES 患儿，其中 23 例接受托珠单抗治疗。托珠单抗组患儿意识恢复率及儿童脑功能评分良好率显著更高（ $P < 0.05$ ），且 FIRES 后遗癫痫发生率更低（ $P < 0.001$ ）。应答组（9 例）患儿具有以下特征：接受托珠单抗治疗更早、机械通气及 ICU 停留时间更短、意识恢复率更高（ $P < 0.05$ ）。血清 IL-6 水平治疗后显著升高（ $P = 0.003$ ），而脑脊液 IL-6 水平呈非显著性下降趋势（ $P = 0.080$ ）。托珠单抗组与对照组在合并感染、肝功能损害及总胆固醇升高发生率方面无显著差异（ $P > 0.05$ ）。

结论：早期使用托珠单抗可能有助于改善 FIRES 患儿的预后，并且具有良好的临床安全性。

### 2.托珠单抗治疗新发难治性癫痫持续状态后早期脑电图变化分析

Analysis of Early EEG Changes After Tocilizumab Treatment in New-Onset Refractory Status Epilepticus.

Brain Sci. 2025 Jun 13;15(6):638. doi: 10.3390/brainsci15060638.

Shin YW, Hong SB, Lee SK.

背景和目的：新发难治性癫痫持续状态（NORSE）是一种罕见的神经系统急症，病因不明且对标准治疗反应不佳，通常需要免疫治疗，抗白介素-6 单克隆抗体托珠单抗在病例报告中已显示出治疗前景，但目前仍缺乏客观的早期治疗响应生物标志物。我们通过定量与定性分析相结合的方法，研究了 NORSE 患者接受托珠单抗治疗后早期脑电图（EEG）的变化特征。

方法：我们对 6 例接受托珠单抗治疗的 NORSE 患者进行了回顾性分析，这些患者在一线和二线免疫治疗失败后接受了托珠单抗治疗，并在治疗期间进行了持续 EEG 监测。我们收集了所有患者的临床特征、治疗史及 EEG 记录数据，并重点分析了托珠单抗治疗前 2 小时至治疗后 1 天内的 EEG 特征变化。定量脑电图指标包

括相对频段功率、频谱比值、排列熵与频谱熵，以及功能连接指标（相干性、加权相位滞后指数[wPLI]）。通过时序 EEG 轨迹聚类分析识别出不同的治疗响应模式。

结果：频谱功率与频段比值的变化呈现异质性且没有统计学意义。在熵指标中， $\theta$  波段的频谱熵在治疗后 1 天显著降低。功能连接指标，尤其是 wPLI 在治疗后呈现一致性下降。受试者-通道时序轨迹的聚类分析显示了包括单调性变化在内的多种模式，表明治疗反应存在个体差异。可视 EEG 复查进一步证实，所有病例均出现定性改善。

结论：托珠单抗治疗与 NORSE 患者早期 EEG 的客观改变相关，并有视觉显著可见的 EEG 变化。定量 EEG 有望成为 NORSE 治疗响应的早期生物标志物，并有助于关键治疗阶段的监测。然而，这些发现仍需通过更大规模队列研究和标准化方案加以验证，以进一步优化基于 EEG 的生物标志物体系。

## 米诺环素

### 1.米诺环素用于发热感染相关癫痫综合征（FIRES）慢性期管理的病例系列分析及治疗策略

#### 文献综述

Minocycline in chronic management of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a case series and literature review of treatment strategies.

Acta Epileptol. 2025 Jun 6;7(1):35. doi: 10.1186/s42494-025-00224-4.

Feng L, Li H, Ma L, Hu M, Hui B, Sun Z, Wang X, Wang Y, Jiang W.

目前针对发热感染相关癫痫综合征（FIRES）慢性期的治疗效果尚不明确。

本研究旨在评估米诺环素对常规抗癫痫发作药物疗效不佳的慢性期 FIRES 患者的治疗效果。3 例患者接受米诺环素治疗（100 mg/次，每日 2 次，持续 12 周），疗效评估指标包括发作频率、持续时间、发作类型及生活质量（采用癫痫患者生活质量量表-31，QOLIE-31），同时监测不良事件。结果显示，1 例患者（患者 3）的发作持续时间显著缩短且 QOLIE-31 评分改善，治疗后仅观察到局灶性发作类型。但三位患者的总体发作频率无统计学显著变化。此外，通过文献综述梳理了慢性期 FIRES 的治疗策略，包括 IL-1 受体拮抗剂（阿那白滞素）、IL-6 受体拮抗剂（托珠单抗）、中央正中丘脑核团深部脑刺激、大麻二酚、反应性神经刺激、鞘内注射地塞米松、生酮饮食及迷走神经刺激等。

基于现有 FIRES 病因机制研究及本课题组关于米诺环素抗炎抗癫痫发作特性的初步发现，建议进一步探索米诺环素在 FIRES 慢性期的早期干预价值。试验注册：ClinicalTrials.gov（NCT05958069，追溯注册于 2023 年 7 月 22 日）。

# 基因疗法

## 1. 基于腺相关病毒 (AAV) 的基因疗法通过在海马区表达 NPY 与 Y2R, 在啮齿类和非人灵长类动物模型中实现局灶性癫痫的治疗干预

AAV-mediated gene therapy for focal epilepsy by expressing neuropeptide Y and Y2 receptor in rodent and non-human primate hippocampus.

Mol Ther. 2025 Jun 14:S1525-0016(25)00470-8. doi: 10.1016/j.ymthe.2025.06.019.

Terzic B, Melin E, Fagergren P, Dobry D, Cattaneo S, Giupponi I, Bettegazzi B, Simonato M, Agerman K, Kokaia M, Moon L, Ramsburg E.

全世界约有 5000 万癫痫患者，超过 30% 的患者对现有的抗癫痫发作药物具有抵抗性。神经肽 Y (NPY) 可通过 Y2 受体 (Y2R) 抑制人类癫痫患者海马切片中的兴奋性突触传递，且在啮齿类动物癫痫模型中，海马区 NPY 或 Y2R 的过表达可减少癫痫发作。

本研究证实，采用新型载体 (SPK100.NPY-Y2R) 通过腺相关病毒 (AAV) 递送 NPY-Y2R 能有效抑制啮齿类动物的癫痫发作。SPK100.NPY-Y2R 降低了原代大鼠皮质神经元的自发放电活动，并抑制了小鼠离体海马切片的诱发神经元放电。此外，在大鼠快速点燃模型中，海马内注射 SPK100.NPY-Y2R 可减少癫痫发作的持续时间。平行实验证实，海马区过表达 NPY 和 Y2R 足以减少癫痫遗传小鼠模型 (突触素三重敲除) 的自发性癫痫发作。我们还成功地将 SPK100.NPY-Y2R 以磁共振引导的对流增强方式递送到狒狒的海马中。这种方法在海马中实现了理想的载体生物分布和高效转导，没有观察到不良事件。这些发现为开发靶向海马区的 AAV.NPY-Y2R 基因疗法治疗颞叶癫痫患者提供了关键证据。

# 生酮饮食

## 1. 生酮饮食治疗在耐药性癫痫中诱导的神经动力学重构：功能磁共振成像研究

Neural dynamics remodeling induced by ketogenic diet therapy in drug-resistant epilepsy: A functional magnetic resonance imaging study.

Epilepsia. 2025 Jun 4. doi: 10.1111/epi.18485.

Li H, Shao X, He F, He C, Yang Y, Ge Y, Chen R, Wang Z, Gong Y, Long X, Miao P, Ding Y, Wang S, Zhang M.

目的：生酮饮食疗法（KDT）是药物难治性癫痫（DRE）安全有效的干预手段，但其神经机制尚未明确。本研究旨在探索 KDT 诱导的大脑网络动力学改变与其疗效的关联机制。

方法：本研究对 38 例 DRE 患者在 KDT 治疗前后分别进行静息态功能磁共振成像（rs-fMRI）检查，并纳入 35 例健康对照者。基于能量景观分析，我们评估了个体化脑网络动力学特征，包括大脑状态及状态转换。根据 KDT 后的发作减少率，将患者分为应答组与非应答组，其中 14 例随访患者完成了听觉反应时（ART）任务以评估信息处理速度。通过探索性分析，我们考察了脑网络动力学特征与 KDT 疗效的关联性。

结果：本研究共识别出 6 种稳定的大脑状态（健康对照者与患者共有），可归类为 2 种主要状态和 1 种中间状态。KDT 通过以下机制使 DRE 患者的异常脑网络动力学正常化：(1) 减少主要状态的出现频率及持续时间；(2) 降低主要状态间的直接转换；(3) 增加中间状态的出现频率及持续时间；(4) 促进主要状态通过中间状态的间接转换。值得注意的是，直接转换频率的改变与癫痫发作减少率呈显著相关。治疗前 ART 与僵化的脑动力学相关，而治疗后 ART 改善与动态灵活性增强相关。治疗前直接转换频率可作为预测 KDT 疗效的潜在生物标志物。

意义：本研究为 KDT 治疗 DRE 的神经机制提供了新见解，强调了监测脑网络动力学及其对大脑正常化调控作用的重要性。所发现的生物标志物有望推动个体化治疗策略制定，从而优化 DRE 患者的临床预后。

## 2. 靶向神经脂质组的癫痫饮食干预：从临床前模型到临床应用及未来治疗策略

Dietary interventions targeting the neurolipidome in epilepsy: From preclinical models to clinical applications and future therapeutic approaches.

Neurosci Biobehav Rev. 2025 Aug;175:106242. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106242. Epub 2025 Jun 3. PMID: 40472945.

Fadakar H, Rudra P, Adhikari A, Perera GK, Sirimanne V, Kaur D, Wong H, Yiu KY, Schweitzer D, Akefe IO.

癫痫是一种神经系统疾病，全球约 5000 万癫痫患者，其特征为神经元异常、过度同步化放电导致的反复性、自发性癫痫发作。开发新型治疗靶点与生物标志物是提高癫痫诊断、治疗及疾病管理的关键。本综述系

统考察了当前靶向神经脂质组的饮食干预在癫痫临床前研究及临床应用中的文献证据，重点探究了脂质代谢在癫痫发病机制中的关键作用。本研究通过系统检索数据库，识别了近十年发表的同行评议文献，纳入了专注于成人和儿童癫痫以及脂质代谢紊乱的原创文章，最终共收录 101 篇原创研究论文。我们的综述确定了与癫痫发病机制相关的几种关键脂质，包括鞘脂、游离脂肪酸、内源性大麻素、胆固醇、甘油三酯和磷脂，并探讨了这些脂质之间的复杂相互作用及其在疾病进展中的作用。此外，我们的研究强调生酮饮食 (KD) 和改良阿特金斯饮食 (MAD) 已被证明是儿童和成人癫痫患者有效的辅助或替代治疗，降低了癫痫发作频率，也改善了生活质量。而且使用基于脂质的补充剂（如二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、鱼油和大麻二酚）治疗可降低药物难治性癫痫患者的癫痫发作频率。综上所述，本研究的结果表明 KD、MAD 及脂质补充剂在儿童和成人癫痫患者以及动物模型中均具有显著疗效。然而，仍需要进一步的研究来阐明脂质代谢在癫痫发生发展过程中的病理生理机制。

### 3. 药物难治性癫痫儿童生酮饮食疗法保留率及其相关因素的验证性研究：一项单中心队列研究

Confirmatory study on the retention rate of ketogenic diet therapy and related factors in children with drug-resistant epilepsy: A single-center cohort study.

Epilepsia Open. 2025 Jun 19. doi: 10.1002/epi4.70077.

Zhang J, Gu Q, Wu Y, Xie H, Wei C, Zhang Y, Ji T, Bao X, Chang X, Zhang Y, Jiang Y, Wu Y.

目的：通过队列分析验证生酮饮食疗法 (KDT) 在药物难治性癫痫儿童中的保留率，并确定其相关因素。

方法：本研究为单中心队列研究。收集基线资料后，对接受 KDT 的患儿进行定期随访，测定不同时间点的 KDT 保留率，并采用 Cox 回归分析等统计学方法识别保留率的相关影响因素。

结果：本研究共纳入 337 例患者。43.3% (146/337) 的患儿仅表现为痉挛发作，16.9% (57/337) 存在遗传学病因，14.0% (47/337) 为结构性病因。总体而言，51.9% (175/337) 的患儿符合婴儿癫痫性痉挛综合征的诊断标准。患儿开始 KDT 的中位年龄是 33 月。38.3% (129/337) 的患儿对 KDT 产生应答。KDT 在 3 个月、6 个月、12 个月和 24 个月的保留率分别为 86.6% (292/337)、62.6% (211/337)、35.0% (118/337) 和 20.2% (68/337)。9.9% (56/282) 的患儿因癫痫控制不满意而停止治疗，54.6% (154/282) 的患儿因无应答而停止治疗。对 KDT 产生应答的患儿保留率相对高于无应答的患儿 (HR: 4.714, 95% CI, 3.493-6.362),  $P < 0.001$ 。KDT 在 3 个月的保留率与癫痫发作类型和抗癫痫效果相关，6 个月的保留率与癫痫发作类型、癫痫持续状态和抗癫痫效果相关，12 个月和 24 个月的保留率均仅与抗癫痫效果相关。

意义：抗癫痫效果是长期保留率的唯一独立预测因素。这项大规模队列研究通过展示疗效在长期治疗依从性中的主导作用，推进了该领域的发展。本队列研究样本量达 337 例（目前报道的最大规模之一），强有力地证实长期保留率 (>1 年) 可作为评估 KDT 疗效的重要指标，该方法简单可靠。

#### 4.生酮饮食与促肾上腺皮质激素治疗婴儿癫痫痉挛综合征 (IESS) 的安全性、有效性及耐受性：一项随机对照试验

Safety, Efficacy, and Tolerability of Ketogenic Diet Versus Adrenocorticotrophic Hormone in Infantile Epileptic Spasms Syndrome: A Randomized Controlled Trial.

Pediatr Neurol. 2025 Jun 3;169:196-203. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.05.027.

Mahesan A, Gulati S, Sondhi V, Agarwala A, Gupta KL, Kamila G, Jauhari P, Chakrabarty B, Pandey RM.

背景：生酮饮食 (KD) 对促肾上腺皮质激素 (ACTH) 难治性婴儿癫痫痉挛综合征 (IESS) 有效且副作用较少，但其作为 IESS 的一线治疗方案尚缺乏研究。本研究旨在比较 KD 与 ACTH 作为 IESS 初始治疗方案的疗效差异。

方法：在这项开放标签的随机对照试验中，我们纳入了电临床诊断为 IESS 的 6-24 月龄患儿，并将其随机分为生酮饮食 (KD) 组或促肾上腺皮质激素 (ACTH) 组。主要疗效终点是比较两组患儿治疗 6 周时相比基线的痉挛发作减少程度。次要终点包括治疗 6 周时的电临床痉挛终止率、初始临床应答后的复发率、不良反应发生率以及随访 24 周时的发育进展状况。

结果：本研究共筛查 178 例患儿，最终 87 例完成随机分组，ACTH 组 41 例，KD 组 42 例。治疗 6 周时，两组痉挛发作频率中位下降幅度相当 (ACTH 组 66.7%[24.5-100]，KD 组 76.6%[56.3-100]， $P=0.39$ )，电临床痉挛终止率亦无显著差异。但在 24 周随访中，ACTH 组初始治疗有效者的复发率显著更高 (ACTH 组 38.9%，KD 组 0%， $P=0.004$ )。ACTH 组患儿的不良反应发生率显著高于 KD 组 (95.1% vs 59.5%，相对风险 1.6[1.23-2.1])。

结论：作为 IESS 的一线治疗方案，KD 的疗效可能不劣于 ACTH，且具有更优的安全性特征 (不良反应更少) 和更低的复发风险。

# 副作用

## 1. 接受丙戊酸治疗的癫痫患者的潜在肾小管功能障碍

Latent renal tubular dysfunction in patients with epilepsy treated with valproic acid.

Epilepsy Res. 2025 Jun 7;216:107611. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2025.107611.

Sawamura F, Natsume J, Ito Y, Mitsumatsu T, Shiraki A, Suzuki T, Kawaguchi M, Ishihara N, Kato T, Suzuki M, Kubota T, Takeuchi T, Yamamoto H, Nakata T, Kidokoro H.

背景：丙戊酸（VPA）相关范可尼综合征在临床中已有报道，尤其好发于严重运动及智力障碍患者，其中肉碱缺乏可能是致病因素。此外，在接受 VPA 治疗的癫痫患者中还观察到潜在肾小管功能障碍（RTD）。本研究旨在通过检测尿液 RTD 标志物及其与临床变量的相关性，评估 VPA 治疗组与非 VPA 治疗组的癫痫患者的潜在 RTD 发生情况。

方法：本研究检测了 147 例儿童期起病的癫痫患者的尿液 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶/肌酐（NAG/Cr）和 β2-微球蛋白/肌酐（BMG/Cr），并将 90 例 VPA 治疗组（VPA 组）与 57 例非 VPA 治疗组（非 VPA 组）的检测结果进行了比较。在 VPA 组中，我们对 RTD 标志物及临床变量进行了单因素相关性分析及多元回归分析。

结果：VPA 组的 NAG/Cr 水平显著高于非 VPA 组，而 BMG/Cr 在两组之间无显著差异。VPA 组中有 85 例（94%）患者的 NAG/Cr 水平处于高值或临界值（ $>4.0$  IU/g·Cr），其中 21 例（23%）患者的 NAG/Cr 水平显著升高（ $\geq 10.0$  IU/g·Cr）。在 VPA 组中，NAG/Cr 水平与游离肉碱（FC）、按体重校正的 VPA 剂量、VPA 疗程显著相关，BMG/Cr 水平与联用抗癫痫发作药物数量显著相关。多元回归分析表明，NAG/Cr 与 FC 呈显著相关性。

结论：多数接受 VPA 治疗的患者存在潜在 RTD，且潜在 RTD 标志物升高与肉碱缺乏相关。临床医师应警惕儿童期起病的 VPA 治疗患者出现潜在 RTD。

## 2. 接受丙戊酸治疗的患者发生高氨血症的危险因素及多重交互效应分析

Risk Factors and Multiple Interaction Effects for Hyperammonemia in Patients Receiving Valproic Acid.

Fundam Clin Pharmacol. 2025 Aug;39(4):e70030. doi: 10.1111/fcp.70030.

Su CC, Huang TK, Shih CS, Su YC.

背景：使用丙戊酸（VPA）会增加高氨血症（HA）风险，但 VPA 治疗的患者发生 HA 的各危险因素间的具体交互作用尚不明确。

目的：本研究旨在识别并评估不同危险因素间多重交互作用对 HA 的影响，以改进接受 VPA 治疗患者的临床风险分层。

方法：我们通过回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月期间在单一医疗中心接受 VPA 治疗患者的病历资料，开展了一项回顾性队列研究。采用 SHAP 方法解释模型预测，揭示影响 HA 的各危险因素的相对重要性及其交互作用，SHAP 交互作用评分被用于评估特征间的多重交互效应，从而全面解析危险因素间的相互作用机制。

结果：本研究确定了 HA 的 15 个最重要预测因子，并按重要性排序如下：患者年龄、VPA 血药浓度、VPA 剂量、癫痫病史、VPA 治疗疗程、左乙拉西坦连用情况、高血压病史、精神障碍史和合并用药数量。研究发现多个显著的交互作用，尤以患者年龄与 VPA 血药浓度、癫痫病史及治疗疗程等因素的相互作用最为突出。年轻患者及 VPA 血药浓度升高患者发生 HA 的风险显著增加，若同时合并癫痫或多种药物联用，则风险进一步加剧。

结论：本研究强调了几个可能影响 VPA 治疗患者 HA 发展的关键因素，特别是年轻患者、癫痫患者或多种药物联用的患者。然而，作为一项单中心回顾性研究，这些发现仍需后续研究进一步验证。

### 3.一例拉考沙胺过量致死尸检报告

An autopsy case of fatal lacosamide overdose.

Leg Med (Tokyo). 2025 Jun 21;76:102658. doi: 10.1016/j.legalmed.2025.102658.

Yamasaki Y, Moriya F, Taniguchi K, Miura M, Yoshitome K, Kobayashi C, Miyaishi S.

拉考沙胺是一种通过选择性增强钠通道慢失活发挥作用的第三代抗癫痫发作药物。本文报告一例经尸检证实的拉考沙胺中毒致死案例。一名 50 余岁女性被发现在家中客厅死亡，该患者有癫痫病史，长期服用拉考沙胺、卡马西平、拉莫三嗪和吡仑帕奈等抗癫痫发作药物。现场勘查发现其包内含空的拉考沙胺铝塑包装，经清点总剂量达 4950mg。此外，现场发现某市售苯海拉明类安眠药缺失两片。死后两天进行法医学尸体检验发现胃内残留 120mL 轻度粘稠液体，呈粉状悬浮态。气相色谱-质谱联用 (GC-MS) 定性分析检出拉考沙胺、卡马西平及拉莫三嗪成分，而吡仑帕奈与苯海拉明未检出。死者血液中拉考沙胺浓度为 70.1-86.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。该浓度值显著超出拉考沙胺当前参考浓度范围（治疗窗：5-10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ），且达到或超过既往致死案例报告浓度（文献致死血药浓度：15-52  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。卡马西平与拉莫三嗪的血药浓度则处于治疗范围内或低于治疗阈值。基于上述发现，我们判定其死亡原因为拉考沙胺中毒。

### 4.挑战临床前范式：抗癫痫发作药物对雄性耐药性癫痫大鼠的不良影响

Challenging the preclinical paradigm: Adverse effects of antiseizure medicines in male rats with drug-resistant epilepsy.

Br J Pharmacol. 2025 Jun 2. doi: 10.1111/bph.70076.

Guignet M, Vuong J, Uribe N, Ballapapinan T, White HS.

**背景与目的：**尽管现有抗癫痫发作药物（ASMs）已广泛应用，仍有 30% 的癫痫患者因耐药性无法控制发作。临床前药物筛选通常采用急性给药和诱发癫痫模型，这可能无法全面反映耐药性和人类治疗方案的复杂性。我们开发了一种创新实验范式，通过整合临床治疗方案、药代动力学监测和行为耐受性评估，在动物模型中精准模拟耐药性癫痫。

**实验方法：**海人酸诱发癫痫持续状态的癫痫大鼠被纳入一项三重交叉研究，以评估拉莫三嗪、左乙拉西坦和卡马西平三种常见 ASMs 的剂量依赖性疗效和耐受性。每种药物通过我们的自动化系统以啮齿动物饲料形式给药 2 周，通过药代动力学采样测量维持稳态暴露。通过 24 小时持续视频脑电图监测癫痫控制情况，采用最小运动障碍测试和过度兴奋性检测评估行为耐受性。

**主要结果：**在临床相关剂量下，长期口服卡马西平和左乙拉西坦使超过半数动物的癫痫发作频率降低了 50% 以上。然而，拉莫三嗪在毒性剂量下要么无效，要么加重癫痫发作，增加惊厥和丛集性癫痫发作。左乙拉西坦耐受性良好，而卡马西平在最高剂量时会损害运动功能，拉莫三嗪在任何剂量下都会导致多动症和攻击行为增加。

**结论与启示：**本研究强调需要建立能更好地反映人类癫痫的临床前模型，同时考虑药物开发中的疗效和副作用。我们的研究结果强调了药物反应的复杂性，并强调了改进药物开发模型的重要性。

## 5. 抗癫痫发作药物对妊娠中期产前筛查指标的影响：一项回顾性队列研究

Effects of Antiseizure Medications on Second-Trimester Prenatal Screening Test Parameters: A Retrospective Cohort Study.

Medicina (Kaunas). 2025 Jun 17;61(6):1101. doi: 10.3390/medicina61061101.

Golgelioğlu M, Akcabay C, Albayrak GS, Telo S.

**背景与目的：**妊娠期使用抗癫痫发作药物（ASMs）对癫痫女性患者的发作控制至关重要，但此类药物可能影响妊娠中期产前筛查中的母体血清生化标志物水平，引发临床担忧。本研究旨在评估 ASMs 对妊娠中期产前筛查血清标志物分析中三项关键指标的影响：母体血清甲胎蛋白（AFP）、游离雌三醇（uE3）和人绒毛膜促性腺激素（hCG）水平。

**材料与方法：**本回顾性队列研究纳入 43 例暴露于 ASMs 的孕妇（左乙拉西坦、拉莫三嗪、卡马西平单药或联合治疗）及 43 例经匹配的未用药对照组。通过倾向评分匹配法，两组在以下基线特征上达成均衡：母亲年龄、妊娠次数、分娩次数、流产史、检测时孕周、体重指数及吸烟状况。比较两组妊娠 15-20 周时检测的血清 AFP、uE3 和 hCG 水平差异，同时对比两组胎儿先天性畸形或非整倍体染色体异常的发生率。

结果：ASMs 暴露组孕妇的母体血清 AFP 水平 ( $1.34 \pm 0.42$  MoM) 较对照组 ( $1.01 \pm 0.31$  MoM) 显著升高 ( $P < 0.001$ )，uE3 水平 ( $1.28 \pm 0.39$  MoM,  $1.05 \pm 0.34$  MoM) 亦显著高于对照组 ( $P = 0.004$ )。然而，两组间 hCG 水平无统计学差异 ( $1.07 \pm 0.46$  MoM,  $1.01 \pm 0.42$  MoM,  $P = 0.523$ )。在 ASMs 亚组分析 (左乙拉西坦、拉莫三嗪和卡马西平) 中，各血清标志物水平均未见显著差异 ( $P > 0.05$ )。两组胎儿先天性畸形或非整倍体染色体异常的发生率无统计学差异 (ASMs 暴露组 2.3%，对照组 2.3%， $P = 1.000$ )。

结论：妊娠期使用 ASMs 会显著改变妊娠中期母体血清生化标志物水平，特别是我们重点关注的 AFP 和 uE3 指标，这可能导致产前筛查结果的误判。临床医师在解读癫痫孕妇的这些生化指标时，应充分考虑其用药史，以避免胎儿风险评估的误分类和不必要的侵入性产前诊断操作。

# 药物检测

## 1.优化与开发测定人血清中 8 种抗癫痫药物及 2 种活性代谢物的绿色高效液相色谱方法：利用 AGREE、AGREEprep、GAPI 和 BAGI

Optimization and development of a green high performance liquid chromatography method for determination of 8 anti-epileptic drugs and 2 active metabolites in human serum assessed using AGREE, AGREEprep, GAPI and BAGI.

Anal Methods. 2025 Jun 5;17(22):4646-4656. doi: 10.1039/d5ay00506j.

Peng XH, Zhang F, Xia XF, Wang K, Zhao YL, Du Y, Tang DQ.

抗癫痫药物 (AEDs) 治疗仍是大多数癫痫患者的主要治疗选择, 而治疗药物监测 (TDM) 是确保 AEDs 疗效与安全性的关键策略。本研究旨在开发并优化一种绿色高效液相色谱 (HPLC) 方法, 用于同时检测人血清中 8 种 AEDs 及 2 种活性代谢物, 包括扑米酮 (PRM)、拉莫三嗪 (LTG)、卡马西平 (CBZ) 及其活性代谢物 10,11-环氧化物 (CBZE)、奥卡西平 (OXC) 及其活性代谢物 10,11-二氢-10-羟基卡马西平 (MHD)、苯巴比妥 (PHB)、醋酸艾司利卡西平 (ESLA)、氯硝西洋 (CZP) 和地西洋 (DZP)。

研究结果显示: 以氯唑沙宗为内标、乙醇为血清蛋白沉淀剂, 采用 ZORBAX Eclipse Plus-C18 色谱柱 (150 × 4.6 mm, 3.5 μm) 作为固定相, 乙醇和 15 mM 磷酸二氢钾水溶液梯度洗脱体系作为绿色流动相时, 10 种目标分析物可获得良好色谱分离, 各分析物的校准曲线在测试范围内均呈现良好线性关系 ( $r > 0.996$ )。批内/批间精密度 (RSD) 与准确度 (RE) 均小于 15%, 提取回收率为 74.57%-90.89% (相对标准偏差 < 15%), 绿色度评估证实该方法对环境友好。经验证后本方法已成功应用于真实血清样本检测。

## 2.开发和验证一种高通量 LC-MS/MS 生物分析方法, 用于同时定量人体血浆中的大麻二酚和代谢物

Development and validation of a high-throughput LC-MS/MS bioanalytical method for the simultaneous quantification of cannabidiol and metabolites in human plasma.

Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2025 Jun 3;1263:124694. doi: 10.1016/j.jchromb.2025.124694.

De Palma R, Matta MK, Patel V, Florian J, Strauss DG, Rouse R.

2018 年《农业改进法案》将工业大麻从大麻定义中移除后, 含大麻二酚的消费品数量显著增加, 进而推动了消费量增长。随着大麻二酚产品可及性和使用量的提升, 亟需建立高灵敏度、高特异性的分析方法来检测患者体内大麻二酚 (CBD) 及其代谢物浓度, 这对阐明剂量-效应关系和药代动力学特征具有重要意义。本研究建立并验证了一种用于人血浆中大麻二酚及其主要代谢物定量分析的高通量 LC-MS/MS 生物分析方法, 该方法已应用于美国 FDA 批准的临床研究 (NCT06192589)。样品前处理采用单步蛋白沉淀法, 并经由 96 孔 Phree™ 磷脂去除板过滤纯化。方法验证的线性范围分别为: CBD 1.95-500.00 ng/mL、7-羟基大麻

二酚 (7-OH-CBD) 3.91-1000.00 ng/mL、7-羧基大麻二酚 (7-COOH-CBD) 31.25-8000.00 ng/mL。该方法未观察到分析物间交叉干扰、进样残留或基质效应。三种浓度水平的 QC 样品分析物回收率稳定在 83.90%-90.85%之间。所有三种分析物在四个 QC 浓度水平下的日间准确度为 93.87%-107.31%，精密度为 1.03%-14.33%。上述结果及本文所述的其他验证参数均符合现行《M10 生物分析方法验证及研究样品分析指导原则》的验收标准。

### 3. 癫痫治疗中丙戊酸实时预测的整合机器学习模型

Ensemble Machine Learning Model for Real-Time Valproic Acid Prediction in Epilepsy Treatment.

Pharmacopsychiatry. 2025 Jun 2. doi: 10.1055/a-2593-3125.

Xie J, Ma P, Pan X, Cao L, Liu R, Xiong L, Wang H, Zhang X, Xie L, Chen Y.

本研究旨在开发基于机器学习的最优模型预测丙戊酸 (VPA) 血药浓度，确保其维持在有效治疗范围内，从而实现癫痫患者的精准控制。这项单中心回顾性研究纳入了 2014 年 1 月至 2022 年 1 月期间确诊的癫痫患者，所有入组患者均接受 VPA 治疗并完成治疗药物监测。研究筛选出表现最优的三种算法构建集成预测模型，并采用沙普利加性解释 (SHAP) 方法进行模型可解释性分析。另收集独立数据集作为临床验证组，用于评估模型的预测效能。

本研究构建的集成模型选用以下三种算法：轻量梯度提升 (LightGBM)、类别型特征增强 (CatBoost) 和梯度提升回归树 (GBRT)，其决定系数 ( $R^2$ ) 分别达到 0.549、0.515 和 0.503。经特征筛选后，最终模型纳入 20 个预测变量，其预测效能显著优于包含全部 24 个变量的模型。

外部验证结果显示：模型  $R^2$  为 0.621，平均绝对误差 (MAE) 10.67 mg/L，均方误差 (MSE) 221.50，绝对准确度 ( $\pm 20$  mg/L 阈值) 78.98%，相对准确度 ( $\pm 20\%$  阈值) 66.48%。通过 SHAP 值可视化分析，VPA 给药方案及肝功能指标被识别为最具影响力的预测因子，各变量的作用方向与强度得以明确表征。

该研究创新性地通过应用先进的多算法挖掘技术，实现了成人癫痫患者 VPA 血药浓度的精准预测。研究创新性地采用沙普利加性解释 (SHAP) 方法，系统解析集成预测模型中各特征参数的复杂作用机制，从而为 VPA 浓度预测的关键影响因素提供了科学可靠的理论解释。

### 4. 一种针对丙戊酸治疗药物监测的精准化方法：用于评估毒性标志物

A precision approach to therapeutic drug monitoring of valproate to evaluate markers of toxicity.

Epilepsia. 2025 Jun 20. doi: 10.1111/epi.18508.

Johannessen Landmark C, Wolden M, Sætre J, Burns ML, Heger K, Kjeldsen SF, Johannessen SI, Sætre E.

目的：丙戊酸 (VPA) 治疗与肝毒性风险相关。本研究旨在采用精准化方法分析 VPA 的总血药浓度与游离血药浓度的药代动力学差异，并通过互补性生化检测评估临床环境中潜在的毒性标志物。

方法：本研究采用 2018-2022 年治疗药物监测（TDM）数据，包括丙戊酸（VPA）的总血清浓度与游离浓度、联用抗癫痫发作药物的血药浓度监测数据，以及氨水平和肝酶的生化检测结果。

结果：我们纳入了 288 例患者的 704 次检测数据，其中女性 131 例，男性 157 例，中位年龄为 25 岁，范围 0 - 74 岁。VPA 中位治疗剂量为 1050 mg /天（范围为 150 - 3900mg/天），总血药浓度和游离血药浓度的中位值分别为 430 $\mu$ mol·L（范围为 57 - 866 $\mu$ mol·L）和 44 $\mu$ mol·L（范围为 15 - 125 $\mu$ mol·L）。长期治疗药物监测（TDM）数据显示 VPA 存在显著的个体药代动力学差异，在进行 5 次及以上检测的 31 例患者中，变异系数达 21%（范围 6% - 55%）。85% 的患者存在联合用药情况，其中以拉莫三嗪、氯巴占和左乙拉西坦最为常见。酶诱导剂/抑制剂和患者年龄会影响 VPA 总血药浓度和游离血药浓度与给药剂量之比。

VPA 总血药浓度（ $n=379$ ； $r^2=0.014$ ， $P<0.05$ ）与血氨水平存在显著线性相关性，但其游离血药浓度（ $n=189$ ； $r^2=0.0045$ ）与血氨水平的没有显著相关性。我们对 16 例高血氨水平（ $>85 \mu\text{mol/L}$ ）患者进行了补充临床数据分析，其中 14 例患者（87.5%）出现毒性反应症状。血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平与 VPA 总血药浓度及游离血药浓度均无显著相关性，且所有患者均未出现 ALT 升高超过基线值 3 倍以上的毒性指征。

意义：结合 VPA 总血药浓度与游离血药浓度的治疗药物监测（TDM），以及血氨和肝酶的生化检测，可作为个体化精准监测方案，辅助临床医师对出现疑似毒性症状的患者进行诊疗决策。

# 新进展

## 1. Dravet 综合征致病机制研究新进展

Emerging Insights into the Pathogenic Mechanisms of Dravet Syndrome.

Neurochem Res. 2025 Jun 26;50(4):209. doi: 10.1007/s11064-025-04471-2.

Tonesi N, Berselli E, Abid SB, Puja G, Losi G.

Dravet 综合征 (DS) 是一种罕见的单基因发育性癫痫性脑病 (DEE)，最常见的病因是 SCN1A 基因突变导致 Na<sub>v</sub>1.1 钠通道单倍体功能不全。目前认为，DS 是一种累及多系统的疾病，其发育障碍影响远超出癫痫范畴。事实上，DS 患儿常表现出认知功能障碍、运动和语言发育迟缓，以及焦虑、注意力缺陷和自闭症特征等神经精神共患病，癫痫猝死症 (SUDEP) 也较为常见。这一复杂的临床表型凸显了多学科协作诊疗模式和创新药物治疗方案的需求。从机制层面看，近期针对 DS 小鼠模型的研究揭示了比既往认知更为复杂的病理机制。

最新研究表明，DS 中部分已被明确描述的神经元功能缺陷会在发育过程中逐渐恢复，而其他损伤则持续终生。此外，最新证据揭示了 DS 导致认知障碍（而非癫痫发作）的特异性机制。近期获批药物如大麻二酚 (CBD) 和芬氟拉明 (FFA) 的应用，也为理解不同临床症状的发病机制提供了新视角。本文综述了 DS 复杂临床表型相关细胞与分子机制的最新研究进展。我们进一步提出，在 DS 中，发育期 GABA 能信号传导缺陷的主要后果之一是损害神经胶质细胞的成熟与功能，包括其在突触形成、突触重塑及炎症反应中的关键作用。开发恢复 GABA 能信号传导和胶质功能的新工具，可能为 Dravet 综合征的更有效治疗开辟新途径。

# 机制研究

## 1. 通过网络毒理学和分子对接技术研究抗癫痫发作药物诱导抑郁的潜在分子机制

Investigating potential molecular mechanisms of antiepileptic drug-induced depression through network toxicology and molecular docking.

Neuroscience. 2025 Jun 21;577:25-36. doi: 10.1016/j.

Ji X, Jiang B, Chang Y, Lu Z, Zhou Y, Wang L, Liu Y, Zhang X, Yi F, Tian M, Zhou J.

抗癫痫药物 (AEDs) 是癫痫治疗的核心用药, 但常引发抑郁等不良反应。本研究采用网络毒理学与分子对接技术探究 AEDs 致抑郁的分子机制。通过文献综述筛选出 8 种潜在致抑郁 AEDs (托吡酯、唑尼沙胺、苯巴比妥、扑米酮、左乙拉西坦、加巴喷丁、噻加宾及吡仑帕奈), 结合药物与疾病靶点数据库整合分析, 最终确定 25 个与 AEDs 致抑郁相关的关键靶点。通过 DAVID 进行的基因本体 (GO) 分析表明, 突触传递与可塑性、谷氨酸受体信号转导及钙离子调控等生物学过程在该现象中起关键作用。KEGG 通路分析显示, 抗癫痫药物主要影响神经活性配体-受体相互作用 (这对突触传递和可塑性至关重要), 并会干扰钙信号、cAMP 信号、MAPK 信号及催产素信号通路。这些通路对中枢神经系统正常功能至关重要, 因为神经递质相互作用会激活这些关键信号通路。基于药物-靶点相互作用网络分析, 我们鉴定出与 8 种抗癫痫药物直接相互作用的 12 个候选靶点, 而通过 GeneMANIA 网络扩展分析进一步揭示了这些靶点的功能关联。分子对接结果显示, 抗癫痫发作药物与其直接靶点存在特异性结合, 其中唑尼沙胺因与多个靶点产生强效结合而表现出显著的致抑郁倾向。体外实验证实, 唑尼沙胺处理可上调小鼠前额叶皮层 MAOA 蛋白的表达与活性, 该作用可能通过调控 MAO 通路影响单胺能神经传递, 从而诱发抑郁。这项多学科整合研究系统阐明了抗癫痫发作药物致抑郁的作用机制, 为后续治疗策略的开发奠定了理论基础。

## 2. 丙戊酸与卡马西平的抗炎及免疫调节作用通过人外周血单核细胞的不同信号通路实现

Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of valproate and carbamazepine involve distinct signaling in human peripheral blood mononuclear cells.

Immunopharmacol Immunotoxicol. 2025 Jun 24:1-10. doi: 10.1080/08923973.2025.2517634.

Popović G, Rakočević S, Čolić M, Kozić L, Drakul M, Mališ V, Bokonjić D, Mihajlović D.

目的: 癫痫是一种病因复杂的慢性神经系统疾病, 需通过抗癫痫发作药物治疗。除调节神经元激活阈值外, 抗癫痫发作药物还被证实具有调控炎症及免疫反应的潜力。本研究主要旨在分析三种常用抗癫痫药物 (丙戊酸、卡马西平和拉莫三嗪) 对人外周血单核细胞 (PBMCs) 活力、淋巴细胞增殖及细胞因子生成的影响。

方法: 采用植物血凝素 (PHA) 刺激与非刺激条件处理 PBMCs, 分别暴露于不同浓度抗癫痫发作药物。通过流式细胞术结合膜联蛋白 V/碘化丙啶 (Annexin V/PI) 双染法评估细胞毒性 (包括活力及凋亡/坏死检

测)。细胞增殖采用 MTT 比色法测定，细胞因子水平通过 ELISA 法检测。为评估过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 通路参与机制，实验选用选择性 PPAR- $\gamma$  拮抗剂 (SR-202) 进行干预。

结果：在无毒浓度下，丙戊酸与卡马西平均可降低三种主要促炎细胞因子 (IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6) 水平，并抑制 Th1 和 Treg 免疫应答，但对 Th2 应答无显著影响。拉莫三嗪在本实验模型中未显现免疫调节特性。值得注意的是，PPAR- $\gamma$  抑制可显著逆转丙戊酸对促炎细胞因子及 Th1 细胞因子生成的调控作用，而该阻断效应对卡马西平的作用模式无显著改变。

结论：我们的研究表明，尽管丙戊酸钠和卡马西平在体外实验中表现出相似的免疫调节作用，但两者通过不同的信号机制发挥作用；与之形成对比的是，拉莫三嗪未显示出免疫调节效应。

### 3.阿尔茨海默病相关基因型差异性影响慢性诱发老年小鼠的癫痫发作结果和抗癫痫发作药物疗效

Alzheimer's disease-associated genotypes differentially influence chronic evoked seizure outcomes and antiseizure medicine efficacy in aged mice.

Alzheimers Dis. 2025 Jun 3:13872877251343321. doi: 10.1177/13872877251343321.

Knox KM, Davidson S, Lehmann LM, Skinner E, Lo A, Jayadev S, Barker-Haliski M.

背景：阿尔茨海默病 (AD) 患者较同龄人群更易发生局灶性癫痫发作，这可能加速认知功能衰退。老年癫痫患者通常对抗癫痫发作药物 (ASMs) 反应良好，但特定 ASMs 能否差异化控制 AD 相关癫痫发作尚不明确。角膜点燃慢性癫痫模型可通过精确时序给药研究，高效评估 AD 小鼠模型中实验性治疗的疗效与耐受性。

目的：我们假设不同作用机制的抗癫痫发作药物对老年 AD 模型小鼠 (9-14 月龄) 的癫痫发作存在差异化控制效果，从而为 AD 患者的合理用药选择提供依据。

方法：采用 9-14 月龄 PSEN2-N141I 和 APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> 转基因小鼠，通过角膜点燃模型评估其达到癫痫点燃标准所需潜伏期 (与野生型对照比较)。随后系统评估五种老年癫痫常用抗癫痫发作药物的剂量效应关系：丙戊酸、左乙拉西坦、拉莫三嗪、苯巴比妥和加巴喷丁。

结果：性别因素与 AD 基因型对癫痫易感性呈现交互影响。雄性 PSEN2-N141I 小鼠达到点燃标准所需刺激次数显著增多 ( $\chi^2=5.521$ ,  $P<0.05$ ) 雄性 APP/PS1 小鼠点燃速率与对照组无差异，但发作程度更严重。抗癫痫发作药物存在显著的类别特异性差异，主要表现在急性发作控制效果和剂量相关耐受性两个方面。APP/PS1 模型小鼠对丙戊酸、左乙拉西坦、加巴喷丁敏感性更高，PSEN2-N141I 模型小鼠对丙戊酸、拉莫三嗪更为敏感。

结论：AD 不同基因型可能随着年龄增长对抗癫痫发作药物（ASMs）的体内活性产生差异化影响。这些发现不仅揭示了 AD 患者癫痫发作风险的异质性，更提示精准选择 ASMs 既能有效控制 AD 相关癫痫发作，还可能有助于延缓认知功能衰退。

# 临床研究

## 1.溶质载体 45A1：一种新型脑葡萄糖转运蛋白障碍疾病——以生酮饮食与乙酰唑胺治疗有效的局灶性难治性癫痫为特征

Solute Carrier 45A1: A New Cerebral Glucose Transporter Brain Disorder with Focal Refractory Epilepsy Responsive to Ketogenic Diet and Acetazolamide.

Neuropediatrics. 2025 Jun 20. doi: 10.1055/a-2627-2097.

Semal B, Neuens S, Vilain C, De Laet C, Leurquin-Sterk G, Sculier C, Bajiot S, Aeby A.

溶质载体家族 45 成员 A1 (SLC45A1) 是一种主要表达于发育期及成年大脑 (包括大脑皮层和小脑) 的葡萄糖转运蛋白。目前已在两个无亲缘关系家系的四例患者中发现 SLC45A1 致病性变异, 这些患者均表现出畸形特征、智力障碍及局灶性癫痫等临床表现。本文报道第五例 SLC45A1 基因缺陷患者, 该患儿表现为对生酮饮食 (KD) 及乙酰唑胺治疗敏感的难治性局灶性癫痫。患者为 3 岁男童, 临床表现为发育迟滞及夜间突发觉醒后右上肢伸展等癫痫样症状。长程视频脑电图监测与症状学分析均提示左侧额叶致痫灶。头颅磁共振成像 (MRI) 检查结果正常。临床外显子组测序、代谢评估及腰椎穿刺检查均未发现明确致病因素。患者先后接受卡马西平、丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪、托吡酯、拉考沙胺和氯巴占等抗癫痫发作药物治疗, 但疗效不佳。鉴于癫痫发作难以控制, 医疗团队已启动术前评估流程。在治疗过程中, 医疗团队启用 KD 疗法, 患儿不仅实现无发作, 认知功能也获得改善。然而停止 KD 两年后癫痫复发。改用乙酰唑胺治疗后, 患儿保持 10 个月无发作状态。全外显子组测序分析发现 SLC45A1 基因存在 p.Pro560Leu 和 p.Arg57Cys 复合杂合变异。本病例证实 KD 与乙酰唑胺对 SLC45A1 相关癫痫可能具有显著疗效, 同时凸显了基因检测在癫痫术前评估中的重要性。

## 2.EEF1A2 基因相关癫痫患儿的临床表型与抗癫痫发作药物疗效研究

Epilepsy phenotypes and responses to antiseizure medications in pediatric patients with EEF1A2-related epilepsy.

Brain Dev. 2025 Jun 19;47(4):104382. doi: 10.1016/j.braindev.2025.104382.

Yun HJ, Kim SY, Kim W, Lee S, Chae JH, Kim KJ, Lim BC.

目的: 明确 EEF1A2 相关癫痫患儿的癫痫谱系特征, 并评估其对抗癫痫发作药物 (ASMs) 的治疗反应。

方法: 我们对本机构确诊的 7 例 EEF1A2 基因突变癫痫患儿进行回顾性分析, 并结合既往文献报道的 69 例病例, 共纳入 76 例患者队列。研究收集并分析了癫痫发作起始年龄、发作类型、癫痫综合征分类、抗癫痫发作药物 (ASMs) 疗效及神经发育结局等数据。所有癫痫综合征分类均参照国际抗癫痫联盟 (ILAE) 指南标准执行。

结果：在 76 例患者中，61 例（80%）出现癫痫发作，起始发作中位年龄为 4.5 月。其中 56% 的患儿在 12 月龄前即出现发作。全面性发作占主导地位（67%），包括癫痫性痉挛、肌阵挛发作、强直发作和强直-阵挛发作。59% 的患者表现为发育性癫痫性脑病（DEE），但也存在一系列较轻的癫痫表型。丙戊酸、拉莫三嗪和左乙拉西坦等广谱抗癫痫发作药物对 65% 患者的发作控制有效。其中，p.Gly70Ser 和 p.Glu122Lys 等基因复发性突变主要与严重 DEE 表型相关。

结论：EEF1A2 基因相关癫痫具有广泛的表型谱，既可表现为早发严重的癫痫综合征，也可呈现相对温和的发作形式。研究发现，EEF1A2 基因的特定位置点突变（如 p.Gly70Ser 和 p.Glu122Lys）与严重的发育性癫痫性脑病（DEE）具有显著相关性。

### 3. 修订版儿童癫痫持续状态治疗方案（r-EPSEP）的疗效与安全性研究

Efficacy and Safety Study of the Revised Ege Pediatric Status Epilepticus Protocol (r-EPSEP).

Child Neurol. 2025 Jun 17:8830738251346214. doi: 10.1177/08830738251346214.

Turan B, Kanmaz S, Turan C, Yazici P, Simşek E, Yurtseven A, Serin HM, Yilmaz S, Aktan G, Gokben S, Karapınar B, Saz EU, Tekgul H.

目的：评估更新版惊厥性癫痫持续状态（CSE）治疗方案的疗效与安全性。

方法：本研究采用单中心回顾性队列研究设计，旨在评估标准化治疗方案对儿童惊厥性癫痫持续状态的临床疗效。修订版儿童癫痫持续状态治疗方案（r-EPSEP）包含：一线治疗（第 1-2 步苯二氮草类药物）、二线治疗（第 3-4 步左乙拉西坦/苯妥英钠/丙戊酸）及三线治疗（第 5 步咪达唑仑持续输注、第 6 步丙泊酚或硫喷妥钠输注）。各阶段治疗成功率均以临床终止惊厥性癫痫持续状态为判定标准。

结果：本研究纳入 293 例采用 r-EPSEP 治疗的儿童惊厥性癫痫持续状态患者。各阶段治疗累计成功率分别为：一线治疗 55.2%、二线治疗 82.9%、三线治疗 96.9%。其中 131 例（44.7%）发展为苯二氮草类药物耐药性癫痫持续状态。在 75 例难治性癫痫持续状态患儿中，r-EPSEP 方案总体控制成功率达 88%（66 例），具体包括：二线药物治疗有效 29 例（38.6%），咪达唑仑持续输注有效 31 例（41.3%），丙泊酚/硫喷妥钠输注有效 6 例（8%）。9 例（12%）进展为超级难治性癫痫持续状态。根据出院时改良 Rankin 量表评分，74.7% 的患儿获得良好神经功能预后。

结论：基于时间线的 r-EPSEP 在癫痫持续状态治疗中展现出显著疗效，其特点包括阶段性治疗成功率优异、严格时间窗控制、早期神经功能预后良好。

### 4. Lance - Adams 综合征的治疗策略、诊断方法及长期预后研究

Treatment, Diagnostic Approach, and Long-Term Outcomes of Lance-Adams Syndrome.

Neurocrit Care. 2025 Jun 23. doi: 10.1007/s12028-025-02307-z.

Xeros H, Sakusic A, Fugate JE, Hawkes MA, Wijdicks EFM, Rabinstein AA, Braksick SA.

背景：Lance-Adams 综合征（LAS）是心肺复苏术后一种罕见的神经系统并发症。患者在苏醒后数天至数月内出现动作性肌阵挛。目前尚无明确的一线治疗方案。本研究旨在探讨 LAS 的治疗策略、诊断及长期临床预后。

方法：我们对三家三级转诊医院收治的 LAS 患者进行了回顾性分析。通过电子数据库筛选 2010 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 30 日期间所有确诊 LAS 的病例，提取人口统计学特征、诊断方法、治疗方案及长期临床预后数据。采用描述性统计总结治疗策略、诊断手段及临床结局，其中神经功能预后通过 6 个月时的脑功能分类（CPC）量表进行评估。症状控制定义为肌阵挛基本消失或残留症状对日常生活活动无明显功能影响。

结果：共 39 例患者符合纳入标准。其中 25 例（64.1%）在心脏骤停后急性住院期间确诊 LAS，其余在门诊随访中确诊。初始治疗最常用左乙拉西坦（26 例，67%），其次为丙戊酸（4 例，10.3%）。多数接受左乙拉西坦（22 例，85%）或丙戊酸（4 例，100%）初始治疗的患者症状改善。72%（28 例）患者需加用二线药物，其中苯二氮草类药物最常见（13 例，48%）。85%（33 例）患者肌阵挛症状随时间改善，77%（30 例）最终达到症状控制（住院确诊患者的中位控制时间为 70 天）。6 个月随访时，23%（8 例）患者脑功能分级（CPC）为 1 级（完全恢复），30%（11 例）为 2 级（轻度残疾）。33%（13 例）患者尝试减停药物，其中 46%（6 例）成功。

结论：多数 LAS 患者在接受左乙拉西坦、丙戊酸或苯二氮草类药物治疗后肌阵挛症状获得改善，但通常需要联合用药及长期治疗。随访 6 个月时，半数患者获得了良好的功能预后。

## 5. 一项评估五种抗癫痫药物（布瓦西坦、氯巴占、拉考沙胺、艾司利卡西平与吡仑帕奈）在退伍军人群中的精神与认知不良反应的临床研究吡仑帕奈

Examining psychiatric and cognitive adverse effects of brivaracetam, clobazam, lacosamide, eslicarbazepine, and perampanel in a veteran population.

Epilepsy Behav. 2025 Jun 25;172:110557. doi: 10.1016/j.yebeh.2025.110557.

Nuthalapati P, DeBonis D, Gopaul M, Okafor CM, Orner M, Jimenez AD, Altalib HH.

引言：癫痫作为一种慢性神经系统疾病，全球约 5000 万患者深受其扰。尽管新型抗癫痫发作药物（ASMs）临床应用日益广泛，但其认知与精神类不良反应（AEs）的研究数据仍显不足。本研究旨在基于真实世界退伍军人群组，通过对比发生与未发生认知/精神 AEs 的患者，系统描述新型 ASMs 的不良反应特征。

方法：本研究与美国退伍军人事务部（VA）质量与患者安全分析绩效整合办公室合作，对 ICD-10 诊断为癫痫的退伍军人（n=2636）开展回顾性分析。通过系统抽样 2011 年 1 月至 2022 年 6 月期间 VA 体系内癫痫患者的神经科诊疗记录，评估其认知与精神类不良反应（AEs）。本项指标研究严格限定纳入对象为接受以下五种新型抗癫痫发作药物中任意一种处方的患者：布瓦西坦、氯巴占、拉考沙胺、艾司利卡西平及吡仑帕奈。

奈的患者。上述 ASMs 的入选基于前瞻性设计原则，因其均为美国退伍军人医疗体系（VA）最新获批的抗癫痫治疗药物。

结果：在纳入本项指标研究的 2636 名退伍军人患者中，中位年龄（四分位距）为 64（50-73）岁，男性占比 88.1%，该人群以精神与认知障碍高发为特征。种族分布显示：白人占 70.7%，西班牙裔占 6.5%。药物使用情况：拉考沙胺处方率最高（86.8%），而吡仑帕奈（4.1%）、氯巴占（4.3%）、布瓦西坦（4.4%）及艾司利卡西平（4.8%）的处方率相对较低。整体不良事件报告显示：63 例（2.4%）患者出现认知不良反应，39 例（1.5%）报告精神类不良反应。退伍军人中独立生活老人（ $P=0.004$ ）与使用吡仑帕奈（ $OR=2.58$ ,  $P=0.03$ ）的癫痫患者更可能出现认知不良反应。精神不良反应的发生风险同样与吡仑帕奈使用显著相关（ $OR=4.49$ ），而规律服用拉考沙胺则表现出保护效应（ $OR=0.38$ ）。认知或精神类不良反应常导致该人群治疗中断。

结论：针对罹患癫痫的退伍军人群体，临床医师在处方新型 ASMs 时需加强认知与精神类不良反应的监测。未来研究应着重阐明此类不良反应的剂量-效应关系及治疗后的迟发时间特征。

# 其他

## 1.传统抗癫痫药物失效时应考虑的非传统抗癫痫药物：治疗难治性癫痫发作和癫痫的药物

Nontraditional Antiseizure Medications to Consider When Traditional Options Have Failed: Medications for Refractory Seizures and Epilepsies.

Pediatr Pharmacol Ther. 2025 Jun;30(3):306-322. doi: 10.5863/JPPT-25-01203.

Turner A, Perry MS.

在癫痫治疗领域，精准医学的兴起与药物重定位的临床应用，显著提升了诊断准确性与个体化治疗水平。然而，仍有部分患者对传统治疗方案反应不充分或完全无效。在这种情况下，临床医师常需在现有抗癫痫治疗方案疗效不足时，结合临床经验与严谨研究，创新性地制定个体化治疗策略。本文基于临床医生的实践经验和处方数据，重点介绍 5 种具有潜在抗癫痫疗效的药物（包括氯胺酮、美金刚、奎尼丁、利鲁唑和曲唑酮），并系统阐述其药代动力学特征、不良反应以及与神经科常用药物已知或潜在的相互作用，为临床用药决策提供循证依据。现有证据表明，氯胺酮和美金刚在当前临床实践中已展现出应用前景，而奎尼丁、利鲁唑和曲唑酮的疗效数据则支持其在特定患者群体中的未来应用探索。

## 2.当前及新兴药物治疗方案在 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 中的应用

Current and emerging pharmacotherapies in lennox-Gastaut syndrome.

Expert Opin Pharmacother. 2025 Jun 4. doi: 10.1080/14656566.2025.2516630.

Samanta D, Nath M.

引言：Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 是一种严重的儿童期发病的发育性和癫痫性脑病，其特征包括多种药物难治性癫痫发作、认知功能障碍、特征性脑电图模式。鉴于该疾病对患者生活质量的深远影响，开发有效药物治疗方案仍是临床面临的重要挑战。

涵盖领域：本综述探讨了 FDA 批准用于 LGS 的治疗药物（包括氯硝西洋、非尔氨酯、拉莫三嗪、托吡酯、卢非酰胺、氯巴占、大麻二酚和芬氟拉明）、临床常用的超说明书抗癫痫发作药物、临床试验中的新兴疗法，以及针对特定病因机制的精准治疗策略。文献资料涵盖随机对照试验、观察性研究，以及关于治疗方法和挑战的专家共识声明。

专家意见：尽管治疗手段不断进步，但多数 LGS 患者仍缺乏定期调整的个体化治疗方案。当前临床管理需采用多模式综合策略，将药物治疗与其他干预措施有机结合。

未来进展取决于以下关键领域：完善疾病自然史研究、建立标准化数据采集体系、优化临床前模型、创新临床试验设计，以及消除医疗资源不均问题。虽然针对遗传病因的精准疗法已展现出前景，但该领域亟需双轨

并行策略：一方面优化现有治疗方案，另一方面开发既能控制癫痫发作又能改善非发作性症状的疾病修饰疗法。

### 3. 癫痫的干细胞修复治疗策略

Stem cell repair strategies for epilepsy.

Neural Regen Res. 2025 Jun 19. doi: 10.4103/NRR.NRR-D-24-01337.

Ma X, Wang Z, Niu Y, Zhao J, Wang X, Wang X, Yang F, Wei D, Sun Z, Jiang W.

癫痫作为一种严重的神经系统疾病，现有药物治疗效果常不尽如人意。近年来，干细胞技术在多种神经系统疾病治疗中展现出显著潜力，这为癫痫治疗开辟了新途径。本文系统综述了各类干细胞在癫痫治疗中的不同应用策略。临床前实验已探索了间充质干细胞（包括基因修饰变体）的应用潜力与治疗效果。采用患者来源的间充质干细胞的临床试验显示出积极疗效，包括癫痫发作频率降低以及神经功能、认知能力和运动功能的改善。另一具有前景的治疗策略涉及神经干细胞——这类细胞可在体外培养并定向分化为特定细胞类型。神经干细胞移植有望替代缺失的抑制性中间神经元，为癫痫治疗开辟新途径。胚胎干细胞以其强大的自我更新能力和分化为各类体细胞的潜能著称。在癫痫治疗中，胚胎干细胞主要发挥三大功能：神经元再生、维持细胞稳态及修活性。其中一项突破性策略是将胚胎干细胞定向分化为  $\gamma$ -氨基丁酸能神经元（GABA 能神经元）并移植至病灶区，该方案目前已进入临床试验阶段，有望成为难治性癫痫的治疗突破。诱导多能干细胞则因与供体遗传背景一致，既能降低免疫排斥风险，又可规避伦理争议。然而，诱导多能干细胞疗法研究仍处于临床前阶段。尽管干细胞治疗癫痫前景广阔，但仍需突破若干关键瓶颈，安全性方面存在肿瘤形成等风险，移植细胞存活率低仍是重大技术挑战，且治疗成本高昂可能限制临床普及。综上，干细胞疗法虽展现出显著的癫痫治疗潜力，但必须通过进一步研究攻克现有局限，才能提升其临床转化价值。

### 4. 大麻二酚和微小 RNA：共同的细胞靶标和开发抗癫痫发作方法的新见解

Cannabidiol and microRNAs: shared cellular targets and new insights for developing anti-seizure modalities.

J Pharm Pharmacol. 2025 Jun 4;rgaf039. doi: 10.1093/jpp/rgaf039.

Afrooghe A, Ahmadi E, Shayan M, Dabbagh Ohadi MA, Behnoush AH, Dehpour AR.

大麻二酚（CBD）和 9-四氢大麻酚（THC）是大麻中具有治疗作用的两种主要成分。CBD 在减少癫痫发作方面的作用以及许多其他用途已得到广泛研究。尽管目前尚未完全确定 CBD 缓解癫痫发作的具体作用机制，但已有明确证据表明其能有效减少癫痫发作，目前已被批准用于治疗某些对常规疗法无反应的严重癫痫类型。作为多种生物过程的关键组成部分，microRNA（miRNA）对实现细胞最佳功能至关重要。近年来，人们对于阐明 miRNA 在癫痫中的功能意义越来越感兴趣。然而，关于 miRNA 参与癫痫发作的具体作用机制及其与 CBD 的直接相互作用，目前仍存在相当大的不确定性。本文旨在综述 CBD 发挥抗癫痫治疗作用的不同机制。因此，我们重点阐述了 microRNA 与 CBD 在缓解癫痫症状中的共同分子靶点，以期揭示未来新型治疗及诊断模式的潜在发展方向。

## 5.拉莫三嗪和抗癫痫发作药物在噬血细胞综合征中的作用：系统评价

Lamotrigine and anti-seizure medications in HLH: A systematic review.

Br J Haematol. 2025 Jun 22. doi: 10.1111/bjh.20221.

Gummadi YK, Sutherland AE, Ikeda KM, Connors L, Chen LYC.

据报道，拉莫三嗪及其他抗癫痫发作药物可能引发噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（HLH）和药物超敏反应综合征（DIHS）。HLH 和 DIHS 在临床表现、实验室检查、病理特征及发病机制方面存在诸多共性特征；我们发现这两种综合征之间存在显著的临床重叠。需特别指出的是，骨髓活检中发现噬血现象虽对诊断具有支持意义，但并不排除或等同于 HLH 的诊断。

## 6.微波辅助合成的 2-(5-环丙基-6-硫酮-1,3,5-噻二嗪-3-基)乙酸对减轻戊四氮诱导小鼠模型认知缺陷的神经保护作用

Neuroprotective Efficacy of Microwave-Assisted Synthesized 2-(5-Cyclopropyl-6-Thioxo-1,3,5-Thiadiazinan-3-Yl) Acetic Acid in Mitigating Cognitive Deficits in Pentylentetrazole-Induced Mice Model.

ChemistryOpen. 2025 Jun 17:e2500083. doi: 10.1002/open.202500083.

qbal T, Mubarak MA, Khushal A, Arif A, Fozia F, Shah SA, Ahmad I, Khan R, Rehman NU, Ziaullah Z.

氧化应激是神经退行性疾病的重要致病因素，其引发的炎症反应最终导致神经元死亡。本研究旨在合成并表征 2-(5-环丙基-6-硫代-1,3,5-噻二嗪烷-3-基)乙酸（COX-2 抑制剂），并通过戊四氮（PTZ）诱导的小鼠癫痫模型评估其神经保护功效。该化合物通过微波辅助法合成，并经红外光谱（IR）、核磁共振（NMR）及电子电离质谱（EI-MS）进行结构表征。对所有小鼠进行行为学评估（Morris 水迷宫实验、Y 迷宫测试）及生化分析（抗氧化酶活性检测、炎症标志物测定）。结果表明经该化合物治疗的小鼠可明显恢复抗氧化酶水平（过氧化氢酶、过氧化物酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽），减少脂质过氧化，改善认知功能，并抑制炎症蛋白（p-JNK、TNF- $\alpha$  和 COX-2）的表达。这些研究结果表明，2-(5-环丙基-6-硫酮-1,3,5-噻二嗪-3-基)乙酸具有很强的抗氧化、抗炎和神经保护特性，有望成为治疗氧化应激相关神经退行性疾病的候选药物。

## 7.药物干预可改变神经微生理系统的信息处理功能

Drug treatment alters performance in a neural microphysiological system of information processing.

Commun Biol. 2025 Jun 17;8(1):916. doi: 10.1038/s42003-025-08194-6.

Watmuff B, Habibollahi F, Desouza C, Khajehnejad M, Loeffler A, Baranes K, Poulin N, Kotter M, Kagan BJ.

传统体外神经系统药理学评估多聚焦分子与结构层面的改变，但神经系统本质上是信息处理与响应的功能单元。要建立具有临床预测价值的临床前检测模型，必须准确模拟这些生理功能特性。DishBrain 作为一种体外合成生物智能（SBI）检测系统，通过在模拟游戏环境中构建神经网络体系，实现了信息处理能力的量化评

估。然而，该系统是否适用于经典药理学干预及剂量-效应分析仍有待验证。谷氨酸能神经元的过度活跃与癫痫等神经系统疾病密切相关。通过在人诱导多能干细胞 (hiPSCs) 中诱导表达神经源素 2 (NGN2)，可建立具有异常亢奋特征的谷氨酸能神经元培养体系。基于此模型，我们自分化第 21 天起测试了三种抗癫痫药物 (苯妥英、吡仑帕奈和卡马西平) 对 NGN2 神经元的影响。

关键发现显示：虽然所有测试化合物均能改变神经元自发放电，但 200  $\mu$ M 卡马西平可显著改善系统游戏行为指标。这是外源性药物干预改变合成生物智能 (SBI) 功能的首个实证。值得注意的是，仅抑制性药物能增强目标导向行为，表明谷氨酸能神经活动的减弱与系统性能提升相关。神经计算分析进一步揭示，在闭环刺激条件下药物呈现出精细分级的调控效应，这些发现超越了传统自发放电指标的认知维度。

## 8.抗癫痫发作药物唑尼沙胺、奥卡西平、氯巴占和拉考沙胺对大鼠胚胎植入中 FOXO1、LIF 和 E-钙黏蛋白介质分子的影响

Effects of antiseizure drugs zonisamide, oxcarbazepine, clobazam, and lacosamide on FOXO1, LIF, and E-cadherin-mediated molecules in rat embryo implantation.

Life Sci. 2025 Jun 6;377:123804. doi: 10.1016/j.lfs.2025.123804.

Durgut BD, Kart PÖ, Sarsmaz HY, Gürgen SG, Cansu A.

目的：本研究旨在评估常用抗癫痫发作药物拉考沙胺 (LCM)、唑尼沙胺 (ZNS)、奥卡西平 (OXC) 和氯巴占 (CLB) 在非癫痫幼年至成年大鼠模型中对子宫着床的影响。

材料与方法：将 50 只雌性 Wistar 大鼠分为五组：对照组、ZNS (100 mg / kg /天)、LCM (30 mg / kg /天)、CLB (12.5 mg / kg /天) 和 OXC (100 mg / kg /天)。所有药物均通过口服给药持续 90 天。实验过程中交配与动情周期同步，采用苏木精-伊红 (H&E) 染色法对胚胎着床位点进行组织学评估，同时通过免疫组化检测白血病抑制因子 (LIF)、E-钙黏蛋白和转录因子叉头框蛋白 O1 (FOXO1) 的表达水平，并采用 H-score 评分系统进行定量分析。

主要结果：所有给药组的 LIF、E-钙黏蛋白和 FOXO1 表达水平均显著低于对照组 ( $P < 0.001$ )。经 Tukey 事后检验分析显示，大多数组别中 LIF 和 E-钙黏蛋白表达存在显著差异 ( $P < 0.05$ )。FOXO1 表达水平在 ZNS 与 CLB ( $P = 0.152$ ) 组间、ZNS 与 LCM ( $P = 0.070$ ) 组间没有显著差异，而其他所有组间均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。LCM 组胚胎着床标记物减少最为显著。

意义：这些结果表明长期给予 ZNS、OXC、CLB 和 LCM 可能通过改变关键分子标志物来影响胚胎着床。该发现强调了青春期长期暴露于抗癫痫发作药物可能带来的潜在生殖风险。

## 9.拉考沙胺、银纳米颗粒及其聚乙二醇结合物对 parabss1 突变体果蝇生活史特征和行为反应的影响

Impact of Lacosamide, Silver Nanoparticles, and Their PEG-Conjugates on Life History Traits and Behavioral Responses in parabss1 Mutant *Drosophila*.

Appl Toxicol. 2025 Jun 22. doi: 10.1002/jat.4835.

Abbigeri MB, Thokchom B, Singh SR, Kulkarni SR, Bhavi SM, Yarajarla RB.

本研究探究了抗癫痫发作药物拉考沙胺 (LCM)、纳米银颗粒 (AgNPs) 及其聚乙二醇 (PEG) 结合物对癫痫模型生物 parabss1 突变型黑腹果蝇的影响。实验果蝇饲养于标准小麦奶油琼脂培养基中, 培养条件为  $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ , 并分别暴露于三种浓度 (2.5、5 及  $10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ) 的受试物质中。经检测, AgNPs 的粒径为  $8.21\pm 0.40\ \text{nm}$ 。本研究对关键的生活史特征和行为测试进行了评估。与对照组相比, 最高剂量 LCM、中剂量 AgNPs 以及最低剂量结合物处理组的果蝇繁殖力与育性表现最佳。同样, 这些处理组的存活率也显著提高。行为测试表明, 用较高浓度的 LCM、AgNPs 和结合物处理的成年果蝇表现出更好的攀爬能力, 能够在 1 分钟内成功爬到 16cm 的高度。幼虫爬行测试显示, 低剂量 LCM 和 AgNPs 处理组表现出协调一致的运动, 暴露于结合物的幼虫出现运动功能障碍, 表现为圆形运动模式。各处理组的卵巢计数保持在生理范围内 (18-43), 表明生殖能力未受损害。总体而言, 我们的研究结果表明, LCM、AgNPs 及其 PEG 结合物对 parabss1 突变体的生殖和行为参数表现出剂量依赖性效应, 其中结合物对幼虫运动协调表现出不同的影响。这些见解揭示了纳米颗粒辅助给药在癫痫神经遗传模型中的治疗潜力和局限性。



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