



癫痫药物时讯

ANTI-EPILEPTIC DRUGS NEWS
2021年6月(第一-二期)



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会

指南

1. 特发性全面性癫痫的女孩和有生育潜力的妇女应使用丙戊酸钠的替代品：意大利抗癫痫联盟 (LICE) 癫痫和性别委员会建议的最新技术和对临床医生的指导10
2. 适当使用非专利和品牌抗癫痫药物治疗癫痫：意大利抗癫痫联盟 (LICE) 的最新建议10
3. 临床遗传药理学执行联盟 (CPIC) 对于 CYP2C9 和 HLA-B 基因型和苯妥英钠用量指南：2020 年更新11

药物：Cannabidiol（大麻二醇）

1. 大麻二酚：药理和治疗靶标12
2. 大麻二酚衍生物的分离，合成，结构测定及其细胞毒活性12
3. 加用大麻二醇治疗结节性硬化症耐药性癫痫：一项安慰剂对照随机临床试验13
4. 大麻二醇的发现和合成 -- 药物生产过程中的目标导向分析14
5. 大麻二醇在耐药癫痫中的临床药代动力学数据：来自扩大准入计划的临床药代动力学数据 15
6. 大麻二醇与其他抗癫痫药物的相互作用：叙述性综述16
7. 大麻二醇 (CBD) 改变中性粒细胞 (PMN) 的功能 . 难治性癫痫治疗中的意义16
8. 高纯度大麻二醇治疗癫痫：对 Drave 氏综合征和 Lennox-Gastaut 综合征以外癫痫情况的系统评价17
9. 大麻二酚在难治性癫痫性脑病患者中的药代动力学18
10. 大麻二醇在反复发作的严重癫痫大鼠模型中改善癫痫发作的表达和抗癫痫药的作用19
11. 高纯度大麻二酚治疗难治性癫痫的远期疗效和安全性20
12. 大麻二酚作为焦虑和情绪障碍的潜在治疗方法：来自临床前研究的分子靶点和表观遗传学见解21
13. 大麻二酚对难治性癫痫患者的认知和行为影响22
14. 对健康犬反复口服大麻二酚进行随机、安慰剂对照、28 天安全性和药代动力学评价23
15. 大麻二醇和丙戊酸盐在急性听源性癫痫 GASH/SAL 模型中的行为和分子效应24
16. 大麻二醇联合氯巴占：四项随机对照试验的分析25
17. 大麻二酚治疗癫痫的研究现状与展望25
18. 大麻二醇与药物、违禁品和酒精的相互作用：全面综述26

19. 大麻二醇降低咪达唑仑治疗的雌性血浆羧酸酯酶敲除小鼠中 soman 诱导的致死率和癫痫发作的严重程度	27
20. 大麻二醇治疗难治性癫痫和癫痫	28
21. 大麻二醇浓缩油对难治性癫痫的儿童和成人是否有耐受性?	28

Brivaracetam 布瓦西坦

1. 在临床实践中评估布瓦西坦在癫痫治疗中的多中心回顾性研究.....	30
2. 回顾布瓦西坦：作为抗癫痫药物的疗效如何?.....	30
3. 布瓦西坦治疗小儿局灶性癫痫的研究进展	31
4. 辅助的布瓦西坦——癫痫诊所效果的前瞻性评估	32
5. 布瓦西坦作为局灶性癫痫的附加治疗：一项基于时间的真实分析	33
6. 布瓦西坦在小儿癫痫中的潜在作用	33
7. 布瓦西坦在小儿癫痫中的潜在作用.....	34
8. 布维拉西坦作为辅助治疗局灶性发作、全发性发作或 Unverricht-Lundborg 疾病患者的安全性、耐受性和有效性：一项开放标签、长期随访试验.....	35

森巴考特 Xcopri(cenobamate)

1.Cenobamate：一种新型抗癫痫药物的神经保护作用	36
2. Cenobamate 片治疗成人局灶性癫痫发作	36
3.Cenobamate 治疗局灶性癫痫：长达八年的治疗期间的生活质量和结果	37
4.Cenobamate：一种新型抗药性局灶性癫痫辅助治疗药物.....	38
5.Cenobamate——癫痫治疗的新视角	39

吡仑帕奈

1. 吡仑帕奈作为治疗颞叶内侧癫痫的首选药物：一项观察性现实生活研究	40
2. 辅助性吡仑帕奈对局灶性癫痫或全身性强直阵挛性癫痫患者的疗效和安全性：印度 II 期和 III 期双盲和开放标签扩展研究的事后分析	41
3. 选择性 AMPA 受体拮抗剂吡仑帕奈治疗药物抵抗性睡眠相关性过度运动性癫痫	42

4. 吡仑帕奈辅助治疗 4 岁以上儿童局灶性和全身性强直阵挛性癫痫发作的疗效和耐受性	42
5. AMPAR 拮抗剂吡仑帕奈通过调节 Sirt3 保护神经血管单位免受创伤性损伤	43
6. 加用吡仑帕奈成功治疗重度肌阵挛合并 Lance-Adams 综合征并远期疗效 1 例	44
7. 菲律宾儿童神经科医生使用吡仑帕奈治疗癫痫的临床经验	44
8. 吡仑帕奈对癫痫患者认知功能和定量脑电图的影响	45
9. 吡仑帕奈对 Leigh 综合征患者癫痫发作和日常行为的疗效：一例报告	46
10. 吡仑帕奈对未成熟大鼠戊四氮唑诱发的惊厥表现出抗惊厥作用	46

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺通过抑制神经元凋亡对脑缺血损伤的神经保护作用	47
2. 唑尼沙胺	47
3. 抗惊厥药物唑尼沙胺正向调节临床相关浓度的重组和天然甘氨酸受体	48

拉考沙胺

1. 使用真实世界数据和药物计量模型支持 4 岁以下儿童患者服用拉考沙胺	49
2. 托吡酯和拉科酰胺对毛果芸香碱诱导的大鼠癫痫持续状态的抗惊厥作用：活性氧和炎症的作用	49
3. 在 ICU 内以重量为基础的静脉负荷剂量拉科酰胺的安全性、耐受性和药代动力学	50

醋酸艾司利卡西平

1. 人芳基乙酰胺脱乙酰酶 (AADAC) 在醋酸艾司利卡西平的水解中的作用以及 AADAC 遗传多态性对水解酶活性的影响	51
2. 醋酸艾司利卡西平在老年人 (≥ 60 岁) 和年轻人 (18-59 岁) 中安全性和耐受性的比较分析	52
3. 艾司利卡西平对慢性实验性癫痫抑制微网络的复杂影响	53
4. 醋酸艾司利卡西平作为局灶性癫痫患者首次或后期辅助治疗的有效性和安全性	54
5. 人芳基乙酰胺去乙酰化酶对醋酸艾司利卡西平水解的作用及芳基乙酰胺去乙酰化酶遗传多态性对水解酶活性的影响	55

药物相关基因研究

1. 钠通道阻滞剂治疗 CDKL5 缺陷性癫痫的多中心队列研究56
2. 开发耐药性癫痫的基因库：癫痫药物遗传学的回顾56
3. 罕见基因变异对失神癫痫药物反应的贡献57
4. 马来西亚癫痫患者 CYP3A5 基因变异及其与卡马西平和丙戊酸反应的相关性58
5. SV2A 中一种新的杂合稀有变异体导致癫痫和左乙拉西坦诱发的耐药性癫痫持续状态59

临床研究

1. 重症监护病房患者中碳青霉烯类和丙戊酸之间的相互作用60
2. 在癫痫监测单元中新一代抗癫痫药急性停药的安全性和有效性60
3. 抗癫痫药及其对局灶性至双侧强直阵挛性癫痫的疗效：与 SUDEP 预防相关的系统评价61
4. 在针对 KCNQ2-DEE 的抗癫痫药物的临床试验中捕获癫痫发作62
5. 基于同时服用抗癫痫药的数量，癫痫发作频率和基线癫痫持续时间的辅助性氨基甲酸酯的疗效：一项随机临床研究的事后分析63
6. 丙戊酸作为重症监护病房入院成人全面性惊厥持续癫痫的辅助治疗：一项双盲、多中心随机对照试验方案64
7. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫是否影响视觉诱发电位 (VEP) ?65
8. 孕妇服用丙戊酸钠等抗癫痫药物处方的横断面评价66
9. 二十年来首次对一个潜在的抗癫痫药物的研究67
10. 治疗新生儿惊厥的症状或疾病：一项系统的文献综述68
11. 中毒性惊厥二线治疗的系统综述68
12. 皮质素治疗是由于癫痫儿童和青少年认知和行为障碍的改善69
13. 加巴喷丁和普瑞巴林的临床差异：一项试点比较试验的数据70
14. 是否有证据表明使用抗惊厥药物可以预防和 / 或治疗老年人的精神错乱?71
15. 日本某三级儿童医院抗癫痫药物不良反应特点：回顾性观察队列研究72
16. 巴西一家三级中心老年住院患者抗癫痫药物处方模式的变化趋势73
17. 左乙拉西坦抑制癫痫的矛盾效应：量效关系呈 U 型曲线关系的 3 例病例74

18. 卡马西平及其活性代谢物在出生后 1 个月的治疗监测：药物相互作用的影响	74
19. 抗癫痫药物试验登记中的种族和民族趋势：使用 ClinicalTrials.gov 进行的系统评价.....	75
20. 第二代和第三代抗癫痫药物的治疗药物监测：来自美国病理学家学会水平测试调查的启示	76
21. 接受抗癫痫药物治疗的儿童骨折和其他伤害的风险.....	77
22. 抗癫痫药物联合使用与不使用吡仑帕奈对美国癫痫患者医疗资源利用的实际影响	77
23. 吡哆醇改善左乙拉西坦所致行为副反应的随机双盲对照研究	79
24. 抗菌药物与抗癫痫药物在儿童中的药代动力学相互作用综述	79
25. 抗癫痫药物对多导睡眠图参数的影响：一项系统回顾和荟萃分析	80
26. 丙戊酸引起的肝损伤：来自一家三级医院的前瞻性病例对照研究 / 药物安全项目的一项研究	81
27. 未经药物治疗的成年癫痫患者停用抗癫痫药物与不良事件之间的关系.....	82
28. 妊娠期间丙戊酸盐的使用：一项喀拉拉邦癫痫和妊娠注册的评估.....	83
29. 脑膜瘤手术对抗癫痫、抗抑郁和镇静药物使用的影响：一项瑞典全国匹配的队列研究 ..	84
30. 患有癫痫的胶质瘤患者的一线抗癫痫药物治疗：左乙拉西坦与丙戊酸.....	85
31. 脑胶质瘤患者抗癫痫药物治疗对自我报告的抑郁、焦虑和认知障碍的影响.....	86
32. 在一项随机临床试验中比较口服泼尼松龙和肌肉注射 ACTH 治疗 West 综合征的四年癫痫结局	87
33. 脑出血患者停止使用预防性抗癫痫药物	88
34. 与抗癫痫药物有关的不良事件	88
35. 苯巴比妥单药治疗外科创伤患者酒精戒断症候群的临床研究	89
36. 阿片替代治疗癫痫患者的药物依从性、医疗服务利用率和死亡率：一项回顾性队列研究.....	90
37. 静息状态脑电图参数与托吡酯相关性认知损害严重程度的关系.....	91
38. 卡马西平和奥卡西平治疗三叉神经痛 354 例临床观察	92
39. 早期停用苯巴比妥对新生儿癫痫复发的影响：开放标签随机对照试验.....	93
40. 应用癫痫样活动指数评价卡马西平缓释片治疗成人新发癫痫的疗效和耐受性	94
41. SANAD II 研究左乙拉西坦、唑尼沙胺或拉莫三嗪治疗新诊断的局灶性癫痫的有效性和成本效益：一个开放标签、非劣效性、多中心、4 期随机对照试验	95

42. 既往用丙戊酸治疗的青少年肌阵挛性癫痫患者对左乙拉西坦或拉莫三嗪的反应：一项单中心回顾性研究.....	97
43. 抗癫痫单药治疗对小儿视觉空间记忆的影响	98
44. 长期抗癫痫综合治疗对非卧床儿童和青少年骨生化指标的影响以及补充维生素 D 的可能益处：一项前瞻性干预研究.....	99
45. 服用抗癫痫药阿尔茨海默氏病患者的髌部骨折风险.....	100
46. 布瓦西坦、左乙拉西坦、吡仑帕奈和托吡酯的不良行为反应：系统综述.....	101
47. 抗癫痫药物对伴有中央颞区棘波的儿童癫痫皮质形态学改变的影响	102
48. 丙戊酸钠而不是左乙拉西坦减慢脑电图 α 峰频率——药物 - 脑电图研究	103
49. 抗癫痫药物与自杀风险：重新解决这个问题	103
50. 抗癫痫药物的实验性治疗策略.....	104
51. 现实世界中韩国癫痫妇女开具丙戊酸盐的处方趋势.....	104
52. 瑞典一项调查研究表明，癫痫患者对仿制抗癫痫药物的态度普遍持怀疑态度.....	105
53. 癫痫患者新型抗癫痫药物的攻击方面的精神副作用：基于 Buss-Perry 攻击问卷的横断面研究	106
54. 以人群为基础的男性和女性研究中抗惊厥药物的使用与骨骼健康：来自吉隆骨质疏松症研究的横断面数据	107
55. 急诊科苯二氮卓类药物治疗癫痫持续状态的剂量策略评估.....	108
56. 卡马西平与左乙拉西坦治疗脑囊虫病所致癫痫的比较	108
57. 同时使用直接口服抗凝剂和抗癫痫药物：心室颤动患者的前瞻性队列研究	109
58. 蛛网膜下腔出血预防性抗惊厥药物的持续时间和选择：一项系统回顾和荟萃分析	110
59. 加用氯巴占治疗脑肿瘤相关性癫痫的疗效观察	111
60. 磷苯妥英作为一线抗癫痫药与苯巴比妥治疗新生儿癫痫的疗效比较	112
61. 乙琥胺、丙戊酸钠或拉莫三嗪治疗儿童和青少年失神发作	112
62. 芬氟拉明应答分析和需要治疗的人数：将癫痫试验数据转化为临床实践	114
63. 加巴喷丁辅助治疗难治性局灶性癫痫	115
64. 门诊糖尿病性多发性神经病患者抗癫痫药物治疗发生率及相关因素分析	116
65. 脑胶质瘤患者清醒脑手术中左乙拉西坦联合吡仑帕奈组治疗术中癫痫发作的疗效观察....	117

66. 曲唑酮和加巴喷丁固定剂量组合的剂量比例和药物相互作用研究	118
67. 药物试验中结节性硬化症患者癫痫的预防	119
68. 产前丙戊酸钠暴露和不良神经发育结局：性别重要吗？	120
69. 脑反应性神经刺激治疗难治性癫痫患者的妊娠结局	121
70. 惊厥性癫痫持续状态的首选抗癫痫药物：系统评价和 Meta 分析.....	122
71. 卡马西平 / 左乙拉西坦单药治疗癫痫的尼日利亚女性多囊卵巢综合征	123
72. 布美他尼治疗新生儿癫痫的随机对照双盲试验.....	124
73. 成人局灶性癫痫的药物治疗：循证方法	125
74. 苯巴比妥的药代动力学变异性：群体药代动力学分析的系统综述.....	126
75. 抗癫痫药物的最佳选择：专家之间的协议和基于网络的决策支持应用程序的验证.....	126
76. 抗癫痫药的数量介导颞叶癫痫的认知表现与生活质量之间的关系	127
77. 测量第一种抗癫痫药在颞叶癫痫中的作用：定量脑电图分析的预测价值	128
78. 奥卡西平在药物使用障碍孕妇中的回顾性分析：关注安全性.....	129
79. 在日本人群中抗惊厥药物相关的 Stevens- Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症的风险： 匹配的病例对照和队列研究	130
80. 生酮饮食治疗成人慢性癫痫的精神作用	131
81. 抗癫痫药物引起皮肤药物不良反应风险的性别差异：一项系统回顾和荟萃分析	132
82. 开始一种新的抗癫痫药物治疗耐药性癫痫：附加还是替代？.....	133
83. 硫噻嗪增效治疗伴癫痫持续状态的癫痫性脑病儿童：病因亚组的疗效分析	134
84. 卡马西平和奥卡西平致癫痫患者低钠血症的症状学研究	134
85. 抗癫痫药物停用后癫痫复发预测模型的验证	135
86. 长期随访的无癫痫发作患者停用抗癫痫药物：患者概况，癫痫复发和危险因素	136
87. 癫痫患者外源受体基因多态性与卡马西平疗效的关系	137
88. 抗惊厥药和抗抑郁药治疗复杂区域疼痛综合症的文献综述.....	138
89. 癫痫持续状态的抗癫痫药物治疗	139

仿制药

1. 抗癫痫药物的使用和品牌制剂与非专利制剂的安全性：托斯卡纳行政数据库的比较研究..140
2. 仿制抗癫痫药 (ASM) 的生物等效性和可替换性：基于欧洲批准的仿制药产品分析的新评估 141

副作用

1. FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 的抗癫痫药物相关的药物性肝损伤142
2. 探讨长期使用抗癫痫药对癫痫患者血清叶酸和维生素 B12 的影响143
3. 丙戊酸毒性.....143
4. 药物和药物合并症对癫痫患者性功能的影响144
5. 左旋咪唑诱导中毒性表皮坏死松解症：一例报告145
6. 抗癫痫药物与前列腺癌风险在芬兰前列腺癌筛查的随机研究中145
7. 左乙拉西坦、布瓦西坦与攻击性问题：一项自我报告研究.....146
8. 丙戊酸钠引起的静息性震颤和帕金森病146
9. 抗惊厥药物引起的牙龈过度生长：一项对癫痫患者的横断面研究.....147
10. 氧化镁纳米颗粒和丙戊酸钠对肝组织的潜在毒性效应.....148
11. 儿童对抗癫痫药物的迟发性超敏反应148
12. 低体重指数癫痫患者的服药过量：病例报道和文献回顾149
13. 芬兰前列腺癌筛查中抗癫痫药物与前列腺癌风险的随机研究.....150
14. 急性左乙拉西坦诱导的抗凝免疫功能正常的患者的血小板减少症.....150
15. 一名 5 岁儿童的托吡酯急性毒性151
16. 左乙拉西坦罕见的副作用151
17. 在癫痫患者中左乙拉西坦和吡仑帕奈与治疗相关的易怒的差152
18. 左乙拉西坦引起的红斑性狼疮153
19. 抗惊厥药毒性153
20. 抗癫痫药物托吡酯上调原代胚胎腭间充质细胞转化生长因子 $\beta 1$ 和 SOX9 的表达：与致畸性的关系.....154

21. 抗癫痫药物、癫痫发作的发生和联合应用潜在的降低癫痫发作阈值的精神药物对患有癫痫的成年智能障碍的影响.....	154
22. 抗癫痫药物与癫痫患者罹患癌症的风险增加无关	155
23. 抗癫痫药物使用与尿路感染风险的关系：一项病例对照研究	156
24. 新生儿猕猴因短期和长期暴露于抗惊厥药物而引起的脑部病理改变	157
25. 奥卡西平治疗引起中枢性甲状腺功能减退病例系列报道	157
26. 涉及依替唑仑与氟溴唑仑的驾驶损伤病例系列	158
27. 乙酰唑胺致嗜酸性粒细胞增多症的药物反应及全身症状与降钙素原显著升高相关	158
28. 乙琥胺引起巨舌症和口咽水肿	159
29. 叶酸剂量、丙戊酸和胎儿畸形	159
30. 抗癫痫药物对癫痫患儿血清维生素 D、钙、磷水平的影响	160
31. 由抗癫痫药物引起的严重皮肤不良反应的发生率：一项使用韩国健康声明数据的全国性研究	161
32. 激素避孕药和抗癫痫药的药物相互作用的不一致报道——对癫痫妇女生殖健康的影响 ...	162
33. 在患有癫痫的男性患者后代的精神病合并症，性健康和神经发育结局.....	162
34. 癫痫猫中苯巴比妥相关不良反应的发生率和临床特征.....	163
Prevalence and clinical characteristics of phenobarbitone-associated adverse effects in epileptic cats.	163
35. 丙戊酸钠，一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂，在人肝癌细胞中引起活性氧介导的细胞毒性	164

环境毒理

1. 卡马西平通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导斑马鱼肝毒性 环境	166
2. 抗癫痫药物综述：第一部分：在水生环境中的出现、命运以及不同处理技术中的清除.....	166
3. 地西泮对多毛杂色类的急性和慢性影响：抗氧化、代谢、药理、神经毒性和行为机制特征	167
4. 环境相关浓度的卡马西平通过 Ras/Raf/ERK/p53 信号通路引起中国稀有鲮鱼肝脏 DNA 损伤和细胞凋亡.....	167

5. 环境相关浓度的卡马西平诱导中国稀有小鱼的脂质代谢紊乱，并具有性别特异性	168
6. 慢性暴露于亚致死量地西洋对雌性和雄性斑马鱼 (Danio Rerio) 行为特征的影响	169

新药 中草药

1. 缬草根和缬草三酯对戊四氮诱发的大鼠癫痫的抗惊厥作用	170
2. 通过使用抗癫痫性药物马钱子减轻急性和慢性癫痫小鼠模型中的氧化应激，从而降低认知和记忆障碍	171
3. 蝎毒耐热肽对海藻酸致痫大鼠海马神经元的影响	172
4. Psychotria camptopus Verdc. (茜草科) 茎皮水提取物和甲醇提取物对大鼠的抗惊厥作用	172
5. Cicuta virosa 药物制剂对戊四氮致痫的疗效	173
6. 槲皮素对癫痫神经保护作用：从机制到治疗时机	174
7. 天麻素通过增强 GABA 能传递减轻脑颞叶癫痫症模型大鼠癫痫发作的严重程度和神经元兴奋毒性	174
8. 中草药在癫痫治疗中的作用	175
9. 潜在的抗癫痫药植物成分：一个最新评论	176
10. 积雪草乙醇提取物与丙戊酸和苯妥英钠在大鼠癫痫实验模型中的药效学和药动学相互作用	177
11. 中药治疗癫痫的现状分析：具有抗炎作用的药用植物的应用进展	178

化学药

1. 金刚烷羧酸在常规实验性癫痫发作模型中的抗癫痫活性：苯二氮卓 -GABAA 受体的作用	179
2. 新药物治疗在进展性癫痫性脑病管理中的作用：新概念和新结果	180
3. 通过使用抗癫痫性 Nux vomica 减轻急性和慢性癫痫小鼠模型中的氧化应激，从而减轻认知和记忆障碍	180
4. 单萜类药物作为癫痫治疗的一种观点：系统评价	181
5. Kv7 调节剂瑞替加滨是一种有效的抗癫痫药物，用于延迟治疗有机磷诱导的癫痫持续状态	182

6. 用锂 - 匹罗卡品模型研究柠檬醛对癫痫持续状态大鼠脑源性神经营养因子和炎症因子表达谱的影响.....	183
7. 新型抗惊厥药物 5-(3- 氯苯基)-4- 己基 -2,4- 二氢 -3 氢 -1,2,4- 三唑 -3- 硫酮 (TP-315) 长期给药对活体的影响	183
8. 发现有效的碳酸酐酶抑制剂作为有效的抗惊厥药物：药物设计、合成、体外和体内研究..	184
9. 新型中枢神经系统活性磺酰基苯基氨基甲酸酯衍生物的合成及对映体选择性药代动力学 / 药效学分析	185
10. 老年癫痫患者的新抗癫痫药物——一篇批判性叙述综述	185
11. 作为新型柔性苯二氮卓类似物的 5-[芳氧基吡啶 (或硝基苯基)]-4H-1, 2, 4- 三唑, 其合成、受体结合亲和力以及亲脂性依赖性的抗癫痫发作的作用	186
12. 莫洛贝米特, 一种可逆的单胺氧化酶抑制剂, 其急性和慢性治疗可增强常规抗癫痫药物在老鼠中的抗电休克活性	187
13. 二苯甲基和 3- 仲丁基 -2,5- 二氧 - 吡咯啉 -1- 基 - 乙酸衍生的新酰胺的设计、合成及生物活性	188
14. 新生儿、大鼠血清和新生大鼠脑中的酯酶水解布美他尼前药 DIMAEB 的生物转化作用——治疗新生大鼠癫痫发作的新策略?	188
15. 在体内和计算机模拟中鉴定新型合成喹喔啉作为抗惊厥药和 AMPA 抑制剂	189
16. 异缬氨酸对婴儿痉挛症幼鼠模型的疗效观察	190
17. 4- 丁基 -5-[(4- 氯 -2- 甲基苯氧基) 甲基]-2,4- 二氢 -3h-1,2,4- 三唑 -3- 硫酮 (TPL-16) 的抗惊厥作用及其神经毒性研究	190
18. 戊四唑诱导癫痫发作斑马鱼模型中 4- (2- 氯 -4- 氟苄基) -3- (2- 噻吩基) -1,2,4- 氧二唑 -5 (4H) -1 的神经化学作用	191
19. 吡唑罗 [3,4-d] 咪唑基双 EGFR T790M/HER2 抑制剂的设计、合成、构效关系及生物活性作为潜在的抗肿瘤和抗惊厥药物.....	192
20.(2, 5- 二氧代吡咯烷 - - 基) 苯乙酰胺类新型杂化抗惊厥药物的不对称合成及体内 / 外表征	193

机制研究

1. 超低剂量曲马多预处理降低曲马多诱发癫痫的严重程度：谷氨酸受体的作用 机制研究 ..	194
--	-----

2. 乙琥胺抑制小鼠的急性组胺和氯喹诱导的抓挠行为	194
3. 血脑屏障破坏过程中寡核苷酸的全身传递在实验性癫痫中可缓解疾病	195
4. 左乙拉西坦和 N- 钙粘蛋白抗体可减轻大鼠局灶性非惊厥癫痫持续状态后的脑部病理改变， 但不会减少癫痫的早期发展	196
5. 钙通道阻滞剂奥替溴铵对戊四氮惊厥大鼠惊厥活动的影响	196
6. 钠通道抑制剂如何改善 Lennox-Gastaut 综合征癫痫发作?	197
7. NRP2945 在匹罗卡品诱导颞叶癫痫模型中的抗癫痫作用.....	198
8. 抗癫痫药物左乙拉西坦的再利用以抑制神经内分泌前列腺癌和抑制肥大细胞对腺癌 的支持	199
9. 在失血性休克和创伤性脑损伤的猪中，应用临床批准剂量的丙戊酸可改善神经功能恢复和减 小脑损伤的大小	199
10. 塞来昔布通过抑制 HMGB1 易位降低了大鼠炎症模型的癫痫发作易感性	200
11. 卡马西平在重症 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解病例中诱导 T 细胞集中反 应，但不扰乱 T 细胞识别的免疫肽群.....	201
12. 丁酸通过 Keap1/Nrf2/HO-1 途径减轻 PTZ 诱导的小鼠线粒体功能障碍、氧化应激和神 经元凋亡.....	202
13. 抗癫痫药物氨己烯酸 γ - 乙烯基 - 氨基丁酸对人脑胶质瘤细胞中电导钙激活钾通道的抑 制作用	203
14. 伊来西胺抑制小鼠海马神经元钠通道活动.....	203
15. 强迫运动对托吡酯所致的认知障碍及其抗癫痫活性的增强的保护作用：分子和行为证据	204
16. Pergularia daemia 能改变海藻酸盐治疗小鼠的癫痫发生并减轻其认知障碍：理解抗 炎机制	205
17. 以 GABA 和谷氨酸受体为靶点的多疗法治疗乙酰胆碱酯酶抑制剂诱导的癫痫.....	206
18. 提高抗癫痫药物脑内给药的联合策略：重点关注 BCRP 和鼻腔给药	206
19. 经典抗癫痫药物对成年斑马鱼惊厥活动和焦虑样行为的影响	207
20. 用于治疗利多卡因引起的癫痫的抗惊厥药物效果的皮层脑电图描述	208
21. 别孕烯醇酮鼻内使用可快速保护癫痫发作：鼻 - 脑直接给药的证据	209
22. 造血干细胞治疗癫痫的研究进展	210

23. 苯巴比妥与二代抗癫痫药联合应用于小鼠强直阵挛性癫痫模型的多角图与等渗协同效应210

其他药物

1. 非氨酯212

2. 苯巴比妥212

3. 左乙拉西坦治疗可导致胸部或颈部脊髓损伤后功能恢复212

4. 拉莫三嗪——为药物制剂和生物基质开发的分析方法的综述213

5. 大麻素214

6. 芬氟拉明治疗 Dravet 综合征有效性和安全性的 meta 分析214

7. 托珠单抗治疗隐源性难治性新发癫痫持续状态215

8. 拉莫三嗪在儿童中的剂量推荐：基于以前和新的人群药代动力学模型的评估215

9. 氧化还原活性矿物和酚类化合物对拉莫三嗪的非生物转化216

10. 大麻素浓缩物的使用对癫痫发作和发作间期脑电图的影响217

11. 碳青霉烯类抗生素治疗丙戊酸中毒的思考217

12. 左乙拉西坦与苯妥英钠作为二线药物治疗儿童惊厥性癫痫持续状态的疗效和安全性：Meta 分析218

13. 咖啡和吸烟与拉莫三嗪的相互作用219

14. 胺碘酮增强奥卡西平和普瑞巴林在小鼠最大电休克模型中的抗惊厥作用219

15. 大麻类药物的临床药代动力学和潜在的药物 - 药物相互作用220

16. 苯巴比妥作为新生儿癫痫一线治疗的疗效和安全性：一项系统评价和荟萃分析220

17. 芦丁酰胺治疗 4 岁以下癫痫儿童的疗效和耐受性221

18. 芬氟拉明是治疗癫痫的抗癫痫药物222

19. 加巴喷丁222

20. 肌肉注射咪达唑仑治疗癫痫持续状态223

21. 左乙拉西坦的群体药代动力学：系统评价223

22. MnO₂ 导致卡马西平氧化机理的新见解 2：晶体结构与 Mn (III) 的关系224

23. 孟鲁司特：治疗癫痫的新的治疗选择	225
24. 左乙拉西坦.....	225
25. 卢非酰胺	226
26. 双丙戊酸钠.....	226
27. 奥卡西平	227
28. 左乙拉西坦.....	227

药物监测

1. 抗癫痫药监测	228
2. 直接注射法分析人血清中左乙拉西坦浓度以提高生物安全性及其在治疗药物监测中的应用	228
3. 口服液用于抗癫痫药物治疗药物监测的可行性	229

指南

1. 特发性全面性癫痫的女孩和有生育潜力的妇女应使用丙戊酸钠的替代品：意大利抗癫痫联盟 (LICE) 癫痫和性别委员会建议的最新技术和对临床医生的指导

Alternatives to valproate in girls and women of childbearing potential with Idiopathic Generalized Epilepsies: state of the art and guidance for the clinician proposed by the Epilepsy and Gender Commission of the Italian League Against Epilepsy (LICE).

Seizure. 2021 Feb;85:26-38.

Barbara Mostacci ¹, Federica Ranzato ², Loretta Giuliano ³, Angela La Neve ⁴, Umberto Aguglia ⁵, Leonilda Bilo ⁶, Vania Durante ⁷, Caterina Ermio ⁸, Giulia Monti ⁹, Elena Zambrelli ¹⁰, Monica Anna Maria Lodi ¹¹, Carlo Andrea Galimberti ¹²

继欧洲药品管理局最近限制丙戊酸钠 (VPA) 用于有生育潜力的女孩和妇女 (WOCP) 之后，意大利抗癫痫联盟的癫痫和性别委员会整合了当前的文献和立法数据，以便为临床医生提供关于在这一人群中使用特发性全面性癫痫 (IGES) 的抗癫痫药物 (ASM) 处方的指导，从而避免 VPA。我们回顾了有关 ASM 的最新文献，并检查了那些在 IGES 中显示有效性的 ASM 的致畸性。对于所有相关的 ASM，我们考虑了意大利产品特性摘要 (SmPC) 以及欧洲药品管理局 (EMA) 和其他欧盟 (EU) 国家监管机构网站上给出的使用适应症和与怀孕和避孕相关的建议。除了失神发作，文献缺乏对 IGES 中 ASM 的高质量研究。在女孩和 WOCP 中，左乙拉西坦和拉莫三嗪应被认为是单纯全面强直 - 阵挛发作和青少年肌阵挛癫痫的首选药物，拉莫三嗪在青少年失神癫痫中是首选药物，乙琥胺在儿童失神癫痫中应被认为是首选药物。尽管有文献支持，但有几种 ASM 在怀孕期间是标签外的、禁忌的或有特殊警告的。同一有效成分的不同品牌的不同 SmPC 警告之间出现了一些差异。我们为每个 IGE 综合征提供了一个治疗算法，并强调了修订处方规则的必要性，与最新的文献数据保持一致，同一活性原理的 SmPC 警告的一致性，以及更多关于新 ASM 治疗 IGES 的有效性及其孕期安全性的数据。

2. 适当使用非专利和品牌抗癫痫药物治疗癫痫：意大利抗癫痫联盟 (LICE) 的最新建议

Appropriate use of generic and branded antiseizure medications in epilepsy: Updated recommendations from the Italian League Against Epilepsy (LICE).

Epilepsy Behav. 2021 Feb 10;116:107804.

Roberta Roberti¹, Alessandro Casarella¹, Alfonso Iudice², Angela La Neve³, Ettore Beghi⁴, Giuseppe Capovilla⁵, Carlo Di Bonaventura⁶, Filippo S Giorgi⁷, Salvatore Grosso⁸, Luigi F Iannone¹, Andrea Romigi⁹, Luigi M Specchio¹⁰, Gaetano Zaccara¹¹, Oriano Mecarelli¹², Emilio Russo¹³, Antiseizure Medications Commission of the Italian League against Epilepsy LICE

仿制药越来越多地被用于治疗包括癫痫在内的许多疾病。仿制抗癫痫药物 (ASM) 的重要性日益增长, 这使得意大利抗癫痫联盟 (LICE) 的 ASMs 委员会审查了目前文献中关于这些产品有效性和安全性的证据。还考虑了其他科学组织的建议, 以提供有关 LICE 利用情况的最新情况 (建议清单)。与以往的文献综述相比, 目前已有评估品牌药物和仿制药生物等效性的随机对照试验。虽然已经报道了一些对比的结果, 但在现实生活中, 从品牌到仿制药的转换是有效的和可以容忍的, 并且有类似的不良事件比率。根据这些发现, LICE 得出结论, 根据美国和欧盟市场的严格规定, 仿制的 ASM 不逊于各自品牌的 ASM, 为开始或更换单一疗法或附加疗法的患者以及癫痫控制不完全的患者提供了成本优势。在癫痫缓解期间, 不建议 (尽管适用) 品牌到仿制药 (反之亦然) 转换, 以及仿制药到其他仿制药转换。其他建议侧重于治疗药物监测 (TDM) 在需要切换时的适当性, 注意避免在配药过程中在改良型和速释型之间错误切换。最后, 为了支持患者的依从性, 他们应该确保仿制药的安全性和有效性, 并仔细告知实用建议, 特别是当变化与药片或包装的外观改变 (例如颜色和形状变化) 相关时。

3. 临床遗传药理学执行联盟 (CPIC) 对于 CYP2C9 和 HLA-B 基因型和苯妥英钠用量指南: 2020 年更新

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update.

Clin Pharmacol Ther. 2021 Feb;109(2):302-309.

Jason H Karnes^{1,2}, Allan E Rettie³, Andrew A Somogyi⁴, Rachel Huddart⁵, Alison E Fohner^{6,7}, Christine M Formea⁸, Ming Ta Michael Lee⁹, Adrian Llerena¹⁰, Michelle Whirl-Carrillo⁵, Teri E Klein^{5,11}, Elizabeth J Phillips¹², Scott Mintzer¹³, Andrea Gaedigk^{14,15}, Kelly E Caudle¹⁶, John T Callaghan¹⁷

苯妥英钠是一种治疗指数窄、患者间药代动力学变异大的抗癫痫药物, 部分原因是 CYP2C9 基因变异。此外, HLA-B*15: 02 变异等位基因与苯妥英钠治疗增加了史蒂文斯 - 约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解的风险有关。我们总结了支持这些关联的已发表文献中的证据, 并为使用基于 CYP2C9 和 / 或 HLA-B 基因型的苯妥英钠提供治疗建议 (在 cpicpgx.org 上更新)。

药物：Cannabidiol（大麻二醇）

1. 大麻二酚：药理和治疗靶标

Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets

Psychopharmacology (Berl). 2021 Jan;238(1):9-28.

Stevie C Britch^{1 2}, Shanna Babalonis^{3 4}, Sharon L Walsh^{3 4 5 6 7}

理由：未经监管部门批准的大麻二醇（CBD）产品正用于多种条件的自我治疗，并具有未经证实的健康益处。支持这些主张的科学证据很大程度上不是来自临床对照试验，而是由于人们认识到 CBD 具有许多生物靶点。但是，CBD 通常被消费，并且经常在未经批准且成分未知的非处方产品中消费。 Epidiolex[®] 是唯一在临床试验中经过严格的药代动力学评估和测试的产品；它被美国食品和药物管理局（FDA）批准为治疗儿童顽固性癫痫发作的非预定药物。但是，针对其他疾病调查 CBD 的研究在数量上是有限的，并且通常缺乏得出临床上有意义的结论所需的科学严谨性，对照或样本量。尽管 Epidiolex[®] 可以安全地供人类服用，但是最近对商用 CBD 产品的监管法规发生变化，导致质量控制受到限制，并且市售的 CBD 生物利用度未知的产品。即使是科学严谨的研究，也使用了不同来源的 CBD 和不同的悬架载体进行给药，这使得比较研究结果和解决混合结果变得困难。

目的：本文综述了 CBD 的分子靶标，药代动力学以及安全性和滥用倾向。此外，还描述了有关其对神经系统疾病、疼痛、炎症、与免疫功能有关的疾病、精神病和药物使用的潜在治疗作用的现有证据。

2. 大麻二酚衍生物的分离，合成，结构测定及其细胞毒活性

Isolation, Synthesis And Structure Determination Of Cannabidiol Derivatives And Their Cytotoxic Activities

Nat Prod Res. 2021 Feb;35(3):471-480.

Yedukondalu Nalli^{1 2}, Suraya Jan^{2 3}, Gianluigi Lauro⁴, Javeed Ur Rasool^{1 2}, Waseem I Lone^{1 2}, Aminur R Sarkar¹, Junaid Banday¹, Giuseppe Bifulco⁴, Hartmut Laatsch⁵, Sajad H Syed^{2 3}, Asif Ali^{1 2}

为了不断探索基于天然产物的支架的结构多样性和药理活性，我们在此报告了大麻二酚及其衍生物的分选，合成和结构测定，以及它们的细胞毒性活性。用酸催化剂 POCl₃ 处理大麻二酚 (1) 得到新的衍生物 6 以及六个已知的分子 2-5、7 和 8。通过广泛的光谱分析和 NMR 和 ECD 数据的 DFT 计算，阐明了 6 的结构。评价所有化合物 (2-8) 对一组八种癌细胞系的细胞毒性潜力。化合物 4、5、7 和 8 表现出明显的体外细胞毒性活性，IC₅₀ 值为 5.6 至 60 μM。在活性分子中，发现化合物 4 和 7 与几乎所有测试的癌细胞系的抑制作用都与亲本分子 1 相当。

3. 加用大麻二醇治疗结节性硬化症耐药性癫痫：一项安慰剂对照随机临床试验

Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial

JAMA Neurol. 2021 Mar 1;78(3):285-292.

Elizabeth A Thiele¹, E Martina Bebin², Hari Bhathal³, Floor E Jansen⁴, Katarzyna Kotulska^{5,6}, John A Lawson⁷, Finbar J O'Callaghan⁸, Michael Wong⁹, Farhad Sahebkar¹⁰, Daniel Checketts¹¹, Volker Knappertz¹⁰, GWPCARE6 Study Group

重要性：大麻二醇在与 Lennox-Gastaut 和 Dravet 综合征相关的癫痫发作中的疗效已被证明，但似乎尚未在以局灶性癫痫发作为主的情况下得到证实，如结节性硬化症 (TSC)。

目的：评价 25 mg/kg/d 和 50 mg/kg/d 剂量的大麻二醇与安慰剂治疗 TSC 所致癫痫发作的疗效和安全性。

设计、设置和参与者：这项双盲、安慰剂对照的随机临床试验 (GWPCARE6) 在 2016 年 4 月 6 日至 2018 年 10 月 4 日期间招募了患者；随访于 2019 年 2 月 15 日完成。这项试验在澳大利亚、波兰、西班牙、荷兰、英国和美国的 46 个地点进行。符合条件的患者 (年龄 1-65 岁) 是那些临床诊断为 TSC 并有耐药性癫痫的患者，他们在 4 周基线期间至少有 8 次 TSC 相关癫痫发作，其中至少有 3 周发生过 1 次癫痫发作，目前正在服用至少 1 种抗癫痫药物。

干预：患者接受 25 mg/kg/d (CBD25) 或 50 mg/kg/d (CBD50) 的大麻二醇口服，或服用

相匹配的安慰剂，为期 16 周。

主要结果和测量：预先指定的主要结果是在治疗期间大麻二醇与安慰剂的 TSC 相关癫痫发作次数与基线相比的变化。

结果：在 255 名筛选合格的患者中，31 名被排除，224 名被随机分组。在纳入的 224 名患者中 (中位年龄 11.4 岁 [1.1-56.8] 岁；93 名女性患者 [41.5%])，75 名患者被随机分为 CBD25 组、73 名 CBD50 组和 76 名安慰剂组，201 名患者完成了治疗。在被认为是主要终点的癫痫发作类型中，CBD25 组较基线减少 48.6%(95%CI, 40.4%-55.8%)，CBD50 组减少 47.5%(95%CI, 39.0%-54.8%)，安慰剂组减少 26.5%(95%CI, 14.9%-36.5%)；安慰剂组减少 30.1%(95%CI, 13.9%-43.3%)；CBD25 组为 $P < 0.001$)，CBD50 组为 28.5%(95%CI, 11.9%-42.0%；标称 $P = 0.002$)。最常见的不良反应是腹泻 (安慰剂组，19[25%]；CBD25 组，23[31%]；CBD50 组，41[56%]) 和嗜睡 (安慰剂组，7[9%]；CBD25 组，10[13%]；CBD50 组，19[26%])。CBD25 组有 8 名患者，CBD50 组有 10 名患者，安慰剂组有 2 名患者因不良事件而停止治疗。服用大麻二醇的 28 名患者 (18.9%) 与未服用安慰剂的患者相比，肝转氨酶水平升高。

结论和相关性：与安慰剂相比，大麻二醇显著减少了 TSC 相关的癫痫发作。25mg/kg/d 的剂量比 50mg/kg/d 的剂量具有更好的安全性。

4. 大麻二醇的发现和合成 -- 药物生产过程中的目标导向分析

Cannabidiol Discovery and Synthesis-a Target-Oriented Analysis in Drug Production Processes
Chemistry. 2021 Mar 26;27(18):5577-5600.

Anderson R Aguillón¹, Raquel A C Leão^{1,2}, Leandro S M Miranda¹, Rodrigo O M A de Souza^{1,2}

关于大麻二醇 (CBD) 及其对健康的影响的证据和建议的现状改变了法律格局，目的是使其植物治疗研究不再带有偏见。最近，一些国家已经将 CBD 作为一种对难治性癫痫儿童进行同情用药治疗的抗癫痫药物。对 CBD 不断增长的需求导致新兴市场对高纯度大麻类药物的需求。从大麻植物中成功提取大麻用于啤酒酵母中的大麻素发酵，发现并开发了

生物多样性公约的合成方法。为了了解在设计和加强 CBD 及其关键中间体的合成方面的不同贡献，本文详细分析了大麻类化合物的历史及其优化。

5. 大麻二醇在耐药癫痫中的临床药代动力学数据：来自扩大准入计划的临床药代动力学数据

Cannabidiol in Pharmacoresistant Epilepsy: Clinical Pharmacokinetic Data From an Expanded Access Program

Front Pharmacol. 2021 Mar 3;12:637801..

Manuela Contin^{1,2}, Susan Mohamed¹, Margherita Santucci^{2,3}, Monica Anna Maria Lodi⁴, Emilio Russo⁵, Oriano Mecarelli⁶, Cbd Lice Italy Study Group^{1,2,3,4,5,6}

背景与目的：有关大麻二醇 (CBD) 临床药代动力学的数据很少。我们探讨了人口统计学和临床变量对 Dravet 综合征 (DS) 和 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 患者血浆纯化 CBD 浓度的影响。

方法：研究设计是一项开放的、前瞻性的、多中心的扩展接入计划 (EAP)。静脉血样取自患者上午 8 点至 9 点，在 CBD 早晨剂量之前，与最后一次晚上剂量相隔 12 小时，然后在通常早上剂量后 2.5 小时。

结果：我们采集了 43 例患者 (女性 24 例，男性 19 例)、LGS 患者 27 例和 DS 患者 16 例的 127 份血浆样本 (给药前 67 份，给药后 60 份)。平均值 ± 标准偏差年龄为 26 ± 15 岁。CBD 疗程为 (13.2 ± 4.6) mg/kg/d，平均 (4.2 ± 2.9) 个月。血药浓度谷值中位数为 91 ng/ml，服药后 2.5h 倍增至 190 ng/ml (p < 0.001)。大麻二酚血药浓度与日剂量呈线性相关 (r = 0.564, p < 0.001)。18 岁及以上受试者的血药浓度 / 体重调整剂量比 (C/D) 的中位数比 18 岁以下的高 32% (p < 0.02)。性别和伴随的抗癫痫药物 (ASMs) 与 CBD 的 C/D 差异不显著，但由于混杂因素的潜在影响，需要注意。

结论：这是在真实世界环境中，关于患有 LGS 或 DS 的儿童和成人 CBD 药代动力学的第一批数据。最相关的发现是成人的 CBD C/D 较高。在实践中，随着年龄的增长，可能需要减少体重标准化剂量才能达到相同的 CBD 血浆水平。

6. 大麻二醇与其他抗癫痫药物的相互作用：叙述性综述

Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review

Seizure. 2021 Mar;86:189-196

Christopher G S Gilmartin¹, Zoya Dowd², Alasdair P J Parker³, Pooja Harijan⁴

目的：大麻二醇是治疗儿童癫痫合并 Drave 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征的有效辅助治疗药物。由于大麻二醇目前的作用是辅助作用，我们回顾了大麻二醇与其他抗癫痫药物 (ASMs) 的相互作用。

方法：检索 Cochrane、Pubmed 和 Embase 数据库，检索时间为 2015 年 1 月至 2020 年 4 月。所有讨论大麻二醇和 ASMs 之间相互作用的原始研究论文都包括在内。检索综述文章的书目以确定更多的论文。不良事件和副作用被排除在外。

结果：大麻二醇通过药代动力学和药效学机制与 ASMs 相互作用。确定了 30 项研究 (18 项观察性队列研究、2 项随机对照试验、3 份病例报告 / 系列研究、3 项动物研究、2 项简报、一项队列数据分析和一项临床试验模拟)。CBD 与布瓦西坦、氯巴占、艾司利卡西平、拉科酰胺、加巴喷丁、奥卡西平、苯巴比妥、溴化钾、普瑞巴林、鲁非尼胺、西罗莫司 / 依维莫司、司替戊醇、噻加宾、托吡酯和唑尼沙胺之间存在潜在的药代动力学相互作用。氯巴占、丙戊酸和左乙拉西坦的药效学相互作用已确定。动物实验表明，在血药浓度不变的情况下，大麻二醇的脑内 ASMs 浓度可能发生改变。

结论：大麻二醇与 ASMs 之间存在药代动力学和药效学相互作用。细胞色素 P450 系统尤其与药代动力学相互作用有关，尽管不是排他性的。现有的文献仅限于一些 ASM，因为有相对较少的队列研究。随着越来越多的患者使用大麻二醇，专家们需要密切监测临床上的相互作用，并在需要时与血液水平进行密切监测。

7. 大麻二醇 (CBD) 改变中性粒细胞 (PMN) 的功能 . 难治性癫痫治疗中的意义

Cannabidiol (CBD) Alters the Functionality of Neutrophils (PMN). Implications in the Refractory Epilepsy Treatment

Pharmaceuticals (Basel). 2021 Mar 5;14(3):220

Claudia Taborda Gómez¹, Fabiana Lairion², Marisa Repetto², Miren Ettcheto^{3,4}, Amalia Merelli¹, Alberto Lazarowski¹, Jerónimo Auzmendi^{1,5}

大麻二醇 (CBD) 是一种亲脂性、无精神活性的大麻素类化合物，在治疗难治性癫痫 (RE) 中作为抗癫痫药物 (AEDs) 的辅助剂出现，可降低癫痫发作的严重程度和 (或) 发作频率。CBD 被认为是一种多靶点药物，可作用于典型的内源性大麻素受体 (CB1-CB2) 或多个非典型途径。尽管 CBD 在 RE 中的作用机制尚不清楚，但本实验室的实验表明 CBD 对 P- 糖蛋白排泄功能有抑制作用，且与 RE 高度相关。由于 CB2 主要在免疫细胞中表达，我们推测 CBD 治疗可以改变中性粒细胞 (PMNs) 的活性，其方式与改变小胶质细胞 / 巨噬细胞和其他循环白细胞的方式相似。在体外，CBD 诱导 PMN 胞浆空泡化和促凋亡核固缩，并以浓度依赖的方式显著降低 PMN 的存活率，而低浓度的 CBD 则以时间依赖的方式降低 PMN 的存活率。在功能水平上，CBD 降低了与超氧阴离子产生相关的中性粒细胞的趋化性和耗氧量，而单线态氧水平升高，提示氧化应激损伤。这些结果与众所周知的 CBD 抗炎作用一致，并支持对 PMN 的潜在免疫抑制作用，该作用可能会促进 RE 慢性 CBD 治疗期间最终的无防御状态。

8. 高纯度大麻二醇治疗癫痫：对 Drave 氏综合征和 Lennox-Gastaut 综合征以外癫痫情况的系统评价

Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome

CNS Drugs. 2021 Mar;35(3):265-281

Simona Lattanzi¹, Eugen Trinko^{2,3,4}, Pasquale Striano⁵, Chiara Rocchi⁶, Sergio Salvemini⁶, Mauro Silvestrini⁶, Francesco Brigo^{7,8}

背景：大麻二醇 (CBD) 是大麻属植物的主要成分之一，具有抗癫痫作用，不产生快感或侵入性副作用。美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准一种植物来源的高纯度 CBD 配方，其成分已知且恒定，用于治疗与 Drave 综合征、Lennox-Gastaut 综合征和结节性硬化症相关的癫痫发作。在欧盟，该药物已获得欧洲药品管理局的授权，与氯巴占联合治疗与 Drave 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征相关的癫痫发作，目前正在接受监管审查，用于

治疗结节性硬化症患者的癫痫发作。

目的：本系统性综述旨在总结目前有关美国食品和药物管理局 (FDA)/ 欧洲药品管理局批准的这种药物级 CBD 口服制剂在癫痫患者中的使用情况，特别是除 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征之外的发育性和癫痫性脑病。

方法：相关研究通过 MEDLINE 和美国国立卫生研究院临床试验注册中心 (US National Institutes Of Health Clinic Trials Registry) 于 2020 年 10 月进行检索。没有日期限制或语言限制。包括以下类型的研究：临床试验、队列、病例对照、横断面研究、临床系列研究和病例报告。参与者必须符合以下标准：任何性别，任何种族，任何年龄，癫痫的诊断，接受植物来源的高纯度 (>98%w/w) 的 CBD 在芝麻油为基础的口服溶液中治疗癫痫。从选定的记录中提取的数据包括疗效、耐受性和安全性结果。

结果：通过数据库检索和试验登记检索，共鉴定出 570 条记录。57 项研究被检索以进行详细评估，其中 42 项最终纳入审查。研究的参与者包括儿童和成人两个年龄段的患者。在整个试验中，纯化的 CBD 的剂量最高可达 50 毫克 / 公斤 / 天。在一项针对结节性硬化症患者的随机双盲对照试验中，在治疗期间，CBD 与癫痫发作频率的减少百分比明显高于安慰剂。开放标签研究表明，CBD 在治疗儿童和成人出现的其他癫痫综合征方面具有有效性，这些症状包括 CDKL5 缺乏障碍和 Aicardi、Dup15q 和 Doose 综合征、SYNGAP1 脑病以及伴有肌阵挛缺失的癫痫。在 CBD 治疗期间观察到的最常见的不良反应包括嗜睡、食欲下降、腹泻和血清转氨酶升高。

结论：目前可获得的数据表明，一种高纯度的、植物来源的 CBD 油基溶液治疗的反应可见于各种癫痫疾病和病因的患者。现有证据可以为进一步研究提供初步支持。

9. 大麻二酚在难治性癫痫性脑病患儿中的药代动力学

Pharmacokinetics of cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy

Epilepsia. 2021 Jan;62(1):e7-e12.

Paulo Cáceres Guido ¹, Natalia Riva ^{2,3}, Roberto Caraballo ^{3,4}, Gabriela Reyes ⁴, Marina Huaman ⁴, Robinson Gutierrez ⁴, Silvana Agostini ⁵, Sandra Fabiana Delaven ⁵, Carlos A Pérez Montilla ^{3,6}, Facundo García Bournissen ^{3,7}, Paula Schaiquevich ^{2,3}

大麻二酚 (CBD) 作为辅助化疗治疗儿童难治性癫痫性脑病的临床应用日益受到关注，这也强调药物治疗需要优化。这项研究的目的是确定接受油基口服液治疗的难治性癫痫性脑病患者中 CBD 的药代动力学。为了评价 CBD 的浓度，每个患者在早上服用 CBD 后（至少在治疗开始后 21 天）采集 6 个系列的血液样本。十二名患者接受中位数（范围）剂量为 12.2(5.3-19.4) mg/kg/d（每天两次）。给药后 6 小时内的最大血药浓度、最大血药浓度和血药浓度 - 时间曲线下面积的中位数（范围）分别为 3.2 小时 (1.9-6.2)、49.6 ng/mL (14.4-302.0) 和 226.3 ng·h/mL (70.5-861.3)。在接受类似剂量的儿科患者中，CBD 全身暴露参数处于较低范围。我们的大多数患者 (83%) 在给药间隔期间显示出很少的 CBD 血浆水平波动，这与口服给药缓释药物释放系统后的水平相当。CDB 给药一般安全，耐受性好，并记录到一个新的左甲状腺素与 CDB 的相互作用。与其他研究相似，在 CBD 暴露中观察到个体之间的较大差异，这鼓励使用 CBD 治疗药物监测。

10. 大麻二酚在反复发作的严重癫痫大鼠模型中改善癫痫发作的表达和抗癫痫药的作用

Cannabidiol modifies the seizure expression and effects of antiseizure drugs in a rat model of recurrent severe seizures

Seizure. 2021 Apr 10;S1059-1311(21)00124-2.

Christian Lizette Frías-Soria ¹, Daniel Pérez-Pérez ², Sandra Orozco-Suárez ³, Luisa Rocha ⁴

目的: 观察大麻二酚单独使用或联合抗癫痫药物对大鼠反复全身性癫痫模型表达的影响。

方法: A 组: 雄性 Wistar 大鼠每隔 12h 给予 3- 巯基丙酸 (MP)，连续 5d 诱发全身性癫痫复发。然后，这些动物被提供到一个交叉协议，接接受单独和联合使用大麻二酚、苯妥英钠和苯巴比妥的不同处理。B 组: 大鼠作为 a 组进行操作，但在诱导反复发作期间给予大麻二酚。

结果：每次服用 MP 后均引起轻度和重度癫痫发作。最近一次 MP 给药期间检测到的癫痫持续状态（SE）被认为是癫痫发作严重程度高的标志。在两个实验组中，大麻二酚均未改变 MP 诱发的癫痫发作的表达，但降低了 SE 的患病率。苯妥英钠降低主要癫痫发作的表达，但不改变 SE 的患病率（A 组和 B 组）。大麻二酚与苯妥英钠联合使用不改变这些作用。苯巴比妥能减少主要癫痫发作的表达，与大麻二酚（A 组和 B 组）联合使用效果更明显。苯巴比妥和大麻二酚联合应用可降低 B 组 SE 的表达。A 组和 B 组在交叉试验结束时的死亡率分别为 30% 和 9% ($p = 0.2$)。

结论：CBD 联合适当的抗癫痫药物可以降低癫痫全面性发作的严重程度和患病率。相比之下，单独使用 CBD 可降低癫痫发作的严重程度，但不能避免表现为全身性癫痫。

11. 高纯度大麻二酚治疗难治性癫痫的远期疗效和安全性

Long-term safety and efficacy of highly purified cannabidiol for treatment refractory epilepsy

Epilepsy Behav. 2021 Apr;117:107862.

Tyler E Gaston¹, Steve B Ampah², E Martina Bebin³, Leslie P Grayson⁴, Gary R Cutter², Kathleen Hernando³, Jerzy P Szaflarski³, UAB CBD Program

目的：在开放标签的扩展访问程序（EAP）中，评价高纯度大麻二酚（CBD）治疗儿童和成人难治性癫痫（TRE）的安全性、有效性和耐受性。

方法：169 参与者（89 名儿童和 80 名成人）接受植物衍生的高纯度 CBD（美国 Epidiolex[®]；100 mg/mL 口服液），起始剂量为 5mg/kg/day，每天分两次，在研究期间滴定到最大剂量为 50mg/kg/day，以控制癫痫发作和耐受性，并随访长达 2 年。在每次研究访视中收集癫痫发作频率（日历）和严重程度（Chalfont 癫痫发作严重程度评分；CSSS）。根据需要在研究访视时 / 研究访视之间报告不良事件，并且参与者还填写了不良事件概况（AEP），可生成 AE 的数字表示。对 CBD 的反应定义为癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 。考虑癫痫发作频率的非正态分布，采用对数变换，然后利用纵向数据的广义最小二乘回归模型。

结果：来自调整后的模型的证据显示，在所有时间点（1 个月、1 年和 2 年），与儿童和成

人的基线相比，癫痫发作的平均频率显著降低。儿童癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 的百分比在第1个月为44%，在第1年为41%，在第2年为61%，而成年反应率在第1个月为34%，第1年为53%，第2年为71% (均 $p < 0.0001$)。CSSS 显示从基线到三个时间点都在持续减少。在第一个月，儿童的癫痫发作减少52%，第一年减少51%，第二年减少75%。成人癫痫发作减少率分别为60%、81%和85% (均 $p < 0.0001$)。虽然在所有时间点儿童和成年人之间癫痫发作频率的减少没有显著差异，但在第一年癫痫发作严重程度的减少上有显著差异，成年人报告癫痫发作严重程度的改善更大 ($p < 0.001$)。研究期间最常见的不良反应是腹泻、镇静和食欲下降。AEP 显示成人和儿童在多个时间点的基线水平有显著提高，并且在研究期间，AEP 的平均得分总是低于基线水平。

意义：我们的研究提供了进一步的证据表明，在 TRE 中使用高纯度 CBD 治疗两年后持续性癫痫发作频率和严重程度降低。此外，总体上，人们对 CBD 的耐受性良好，少数参与者经历不良事件导致停止 CBD。

12. 大麻二酚作为焦虑和情绪障碍的潜在治疗方法：来自临床前研究的分子靶点和表观遗传学见解

Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety and Mood Disorders: Molecular Targets and Epigenetic Insights from Preclinical Research

Int J Mol Sci. 2021 Feb 13;22(4):1863.

Philippe A Melas^{1,2}, Maria Scherma³, Walter Fratta³, Carlo Cifani⁴, Paola Fadda^{3,5}

大麻二酚 (CBD) 是大麻中最丰富的非精神活性成分；它对大麻素受体表现出极低的亲和力，通过抑制大麻素的水解促进内源性大麻素信号传导，并刺激瞬时受体电位 vanilloid 1 和 2 以及血清素 1A 型受体。由于 CBD 与大脑中的多种分子靶点相互作用，其治疗潜力已经在许多神经精神疾病中得到了研究，包括焦虑症和情绪障碍。具体来说，CBD 由于其抗焦虑和抗抑郁的特性而受到越来越多的关注。因此，考虑到其安全性，CBD 被认为是治疗焦虑症和情绪障碍的一种有前途的新药。然而，CBD 作用的确切分子机制尚不清楚。在目前的临床前综述中，我们提供了一个基于动物的研究的总结，这些研究支持 CBD 作为一种抗焦虑和抗抑郁类化合物的使用。接下来，我们将描述将 CBD 的分子药理

学与其行为效应联系起来神经药理学证据。最后，通过考虑 CBD 对 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 microRNA 的影响，我们详细阐述了表观遗传机制在调节 CBD 治疗结果中的假定作用。

13. 大麻二酚对难治性癫痫患者的认知和行为影响

Cognitive and behavioral effects of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy

Epilepsy Behav. 2021 Jan;114(Pt A):107558.

Birgitta Metternich¹, Kathrin Wagner², Maximilian J Geiger², Martin Hirsch², Andreas Schulze-Bonhage², Kerstin A Klotz³

目的:近十年来，大麻二酚 (CBD) 在难治性癫痫中的治疗使用大幅增加。随着越来越多的证据表明 CBD 对不同类型的癫痫具有潜在的有益作用，监测其潜在的认知和行为副作用就显得尤为重要。到目前为止，在癫痫患者中使用 CBD 治疗的研究包括标准化的神经心理学数据很少。这项开放标签研究检查了 CBD 对难治性癫痫儿童和成人的认知和行为影响。

方法:39 例难治性癫痫患者完成研究方案，分别在基线 (T0) 和 CBD 治疗 3 个月 (T1) 进行测试。对有完成能力的患者进行了标准化的神经心理学测试，包括记忆力、执行功能和注意力。对不能完成认知测试的认知受损患者进行护理人员访谈，并完成护理人员问卷。

结果:从 T0 到 T1，在所有纳入的测量中都没有观察到明显的认知下降。在选择性注意和照顾者评定的行为测量方面有显著的改善。从 T0 到 T1，所有单个测试结果中超过 89% 保持稳定或显示出可靠的改善。从 T0 到 T1 的认知和行为变化与 CBD 剂量无显著相关性。短期 / 工作记忆的改善与更好的治疗反应显著相关。

结论:CBD 治疗未发现不良反应。就个人层面而言，大多数测试结果保持稳定或有所改善。认知改变与 CBD 剂量无关。结果表明，从认知和行为的角度来看，CBD 似乎具有比较积极的作用。这个结果需要用更大的样本来重复。

14. 对健康犬反复口服大麻二酚进行随机、安慰剂对照、28 天安全性和药代动力学评价

Randomized, placebo-controlled, 28-day safety and pharmacokinetics evaluation of repeated oral cannabidiol administration in healthy dogs

Am J Vet Res. 2021 May;82(5):405-416.

Dana M Vaughn, Lina J Paulionis, Justyna E Kulpa

目的：确定不同剂量植物源性大麻二酚 (CBD) 与安慰剂反复使用后的安全性和药代动力学。

动物：20 只健康成年比格犬。

程序：在一项随机、盲法、安慰剂对照试验中，狗被随机分为体重和性别均衡的 5 组 (n = 4 只狗 / 组)，每天接受一次 CBD (1,2,4, 或 12 毫克 / 千克；来自大麻提取物) 或安慰剂油制剂 PO，连续 28 天。结果变量通过每日健康观察、兽医检查、CBC 和血清生化分析进行评估。采集不同时间点的血液样本，测定 CBD 及其代谢产物 (7- 羧基 -CBD 和 7- 羟基 -CBD)24 小时的药代动力学。

结果：犬对重复给药具有良好的耐受性，在测量的安全结果中没有临床上的重要变化。兽医检查未发现临床上重要的异常结果。不良事件的严重程度是轻微的。与使用安慰剂相比，12mg/kg/d 的 CBD 给药会导致更多的胃肠道不良事件 (主要是唾液过多) 和明显更高的血清碱性磷酸酶活性。在急性 (第一剂量) 和慢性 (28 天) 给药后，CBD 的全身暴露量呈剂量依赖性。在每个 CBD 剂量组中，反复给药使 CBD 的全身暴露增加了 1.6-3.3 倍。24 小时血浆 CBD 最低浓度也呈剂量依赖性，在给药 2 周后达到稳定状态。

结论和临床相关性：在健康犬中，反复、每天服用 CBD 制剂导致了与剂量有关的全身性 CBD 暴露和 24 小时谷值血浆浓度呈剂量依赖性增加。这些发现有助于指导剂量的选择。

15. 大麻二醇和丙戊酸盐在急性听源性癫痫 GASH/SAL 模型中的行为和分子效应

Behavioral and Molecular Effects Induced by Cannabidiol and Valproate Administration in the GASH/Sal Model of Acute Audiogenic Seizures.

Front Behav Neurosci. 2021 Jan 22;14:612624.

Giselda Cabral-Pereira¹², David Sánchez-Benito¹², Sandra M Díaz-Rodríguez¹²³, Jaime Gonçalves¹²³, Consuelo Sancho¹²⁴, Orlando Castellano¹²³, Luis J Muñoz⁵, Dolores E López¹²³, Ricardo Gómez-Nieto¹²³

尽管有证据支持大麻二醇 (CBD) 是一种抗惊厥药物，但对于其抗癫痫疗效、可能的不良反应以及与经典抗癫痫药如丙戊酸盐 (VPA) 的协同作用仍存在争议。来自萨拉曼卡大学的遗传性听源性惊厥仓鼠 (GASH/Sal) 是一个可靠的实验模型，用于强烈声刺激引起的全身强直阵挛性癫痫发作。本研究观察了急性和慢性腹腔注射 VPA(300 mg/kg) 和 CBD(100 mg/kg) 对 GASH/Sal 听源性癫痫发作的行为和分子效应，以及这两种药物的联合用药情况。在相应的治疗前和治疗后 45min、7d 和 14d 检测 GASH/Sal 动物癫痫发作的严重程度和神经行为学、旷场行为、体重变化以及各种血液学和生化指标。此外，还对含有下丘 (即所谓的致病核) 的脑组织进行了逆转录 - 定量聚合酶链式反应分析，以确定治疗对与药物作用和体外发生相关的神经元受体基因表达的影响。结果表明，单次注射 VPA 有助于防止动物惊厥，表现为完全消除惊厥，而 7 天的慢性 VPA 治疗对惊厥行为影响不大。急性 CBD 给药后癫痫发作行为略有减轻，发作潜伏期延长，惊厥持续时间缩短，但不能完全消除发作。慢性 CBD 治疗对声音诱导的癫痫发作没有显著影响，尽管一些动物略微改善了癫痫发作的严重程度。急性和慢性 CBD 治疗对体重、血液学参数和肝功能没有明显的不良影响，尽管运动活动减少。VPA 和 CBD 联合应用并未改变 VPA 单一治疗的疗效，未显示出明显的协同作用。与假手术组相比，慢性 CBD 处理组 Trpv1、Adora1、Slc29a1 和 Cnr1 基因表达水平异常，而 Htr1a 和 Sigmar1 基因表达水平无差异。本研究揭示了 CBD 和 VPA 对 GASH/Sal 模型的行为学和分子效应，为进一步研究 CBD 的药理作用及其与其他抗惊厥药物的相互作用奠定了基础。

16. 大麻二醇联合氯巴占：四项随机对照试验的分析

Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials.

Acta Neurol Scand. 2021 Feb;143(2):154-163.

Boudewijn Gunning¹, Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska², Richard F M Chin³, Hari Bhathal⁴, Charlotte Nortvedt⁵, Eduardo Dunayevich⁶, Daniel Checketts⁵

目的：评估对使用氯巴占 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 和 Dravet 综合征 (DS) 患者加用大麻二醇 (CBD) 的疗效和安全性，在四个随机对照 3 期试验的总体人群进行评估。

方法：患者接受植物来源的高纯度 CBD 药物 (在美国为 Epidiolex；欧洲为 Epidyolex；100 mg / ml 口服溶液) ，剂量为 10 或 20mg/kg/ 天，或安慰剂 14 周。对服用氯巴占的患者进行亚组分析，并按症状进行荟萃分析。主要终点是治疗期间原发性癫痫发作类型减少的百分比。

结果：396 例 LGS 患者 (氯巴占组为 49%) 和 318 例 DS 患者 (氯巴占组为 64%)。在总体人群中，CBD 治疗导致初次癫痫发作频率低于安慰剂 (治疗比率 [95% 置信区间]：LGS, 0.70[0.62-0.80]；DS, 0.71[0.60-0.83])；接受氯巴占治疗的患者 (LGS, 0.56[0.47-0.67]；DS, 0.63[0.52-0.77])。与安慰剂相比，在所有人群和接受氯巴占治疗的患者中，CBD 与安慰剂相比，它的抗癫痫功效也在其他终点上得到了证明 ($\geq 50\%$ 的应答率、总癫痫发作频率、无癫痫发作天数和受试者 / 护理者对变化的总体印象评分)。服用 CBD 和氯巴占的患者嗜睡和镇静发生率较高。转氨酶升高的发生率主要发生在同时服用丙戊酸钠的患者，少数患者服用氯巴占。

结论：加用 CBD 可有效减少整体人群的癫痫发作，并与氯巴占联合使用。服用 CBD 和氯巴占的患者发生嗜睡和镇静的频率更高。

17. 大麻二酚治疗癫痫的研究现状与展望

Cannabidiol in the treatment of epilepsy: Current evidence and perspectives for further research.

Neuropharmacology. 2021 Mar 1;185:108442.

Valentina Franco¹, Meir Bialer², Emilio Perucca³

大麻二酚 (CBD) 对癫痫的治疗潜力早在多年前就已为人所知，但直到最近十年才在其临床前和临床特性作为抗癫痫药物方面取得了重大进展。对癫痫发作的保护机制尚不完全清楚，但它们可能是多因素的，其中包括 G 蛋白偶联受体的拮抗，瞬时受体电位香草酸受体 I 型通道的脱敏，腺苷介导的信号增强，以及 GABA 能传递的增强等。CBD 的口服生物利用度低而多变，可能是许多药物 - 药物相互作用的受害者和肇事者。一种从大麻中提纯的 CBD 的药剂级配方已经在几个随机的安慰剂对照的辅助治疗试验中进行了评估，结果是它被监管部门批准用于治疗与 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征和结节性硬化症相关的癫痫发作。然而，这些试验结果的解释由于与氯巴占的相互作用而变得复杂，这导致接受 CBD 治疗的患者的活性代谢物 N- 去甲基氯巴占的血浆浓度显著增加。尽管取得了令人印象深刻的进展，但在知识方面仍然存在重大差距。需要进一步研究的领域包括 CBD 在不同症状中的抗癫痫活性的潜在机制，它在婴儿和儿童中的药代动力学特征，血浆药物浓度与临床反应之间的潜在关系，与其他联合用药的相互作用，对其他癫痫综合征的潜在疗效，以及独立于与氯巴占的相互作用的抗癫痫作用的程度。这篇文章是关于“大麻素”的特刊的一部分。

18. 大麻二醇与药物、违禁品和酒精的相互作用：全面综述

Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: a Comprehensive Review.

J Gen Intern Med. 2021 Jan 29.

Premalatha Balachandran¹, Mahmoud Elsohly^{1,2}, Kevin P Hill^{3,4}

大麻二醇是一种非毒性植物大麻素，对多种疾病有潜在的治疗效果。最近，人们对 CBD 的兴趣与日俱增，因为一些研究表明，CBD 具有良好的抗惊厥效果，副作用很少。2018 年，FDA 批准了一种基于 CBD 的口服溶液 Epidiolex[®]，用于治疗两种严重的儿童癫痫，Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征。虽然只有这两种症状是公认的 CBD 适应症，但它已经被无节制地用于各种适应症，包括慢性疼痛、肌肉僵硬、炎症、焦虑、戒烟，甚至癌症。虽然由于州和联邦法律的不同，美国的 CBD 立法令人困

惑，但 CBD 在美国市场上以几种形式激增，如 CBD 油或胶囊、大麻油 / 提取物，以及作为几种膳食补充剂、糖浆、茶和奶油的成分。随着 CBD 的使用日益广泛，公众对它的使用越来越广泛，研究和报告 CBD 与其他治疗剂以及酒精和烟草等成瘾物质之间可能存在的药物 - 药物相互作用是很重要的。使用在线数据库对 CBD 可能的相互作用进行了详细的文献搜索。正如预期的那样，CBD 已被报道与抗癫痫药物、抗抑郁药物、阿片类镇痛剂和 THC 相互作用，但令人惊讶的是，它与其他几种常见药物 (如对乙酰氨基酚) 和包括酒精在内的物质相互作用。这篇综述提供了相互作用药物的综合清单。这些药物 - 药物相互作用的可能机制以表格的形式给出。鉴于 CBD 作为一种药物的日益流行，以及关于 CBD 药物 - 药物相互作用的现有信息的缺乏，了解当前的药物 - 药物相互作用是至关重要的，在未来的随机对照试验中调查 CBD 对伴随用药的影响将是重要的。

19. 大麻二醇降低咪达唑仑治疗的雌性血浆羧酸酯酶敲除小鼠中 soman 诱导的致死率和癫痫发作的严重程度

Cannabidiol reduces soman-induced lethality and seizure severity in female plasma carboxylesterase knockout mice treated with midazolam.

Neurotoxicology. 2021 Jan;82:130-136.

Erica R Kundrick¹, Brenda M Marrero-Rosado¹, Marcio de Araujo Furtado², Michael Stone¹, Caroline R Schultz¹, Lucille A Lumley³

批准用于治疗儿童难治性癫痫的大麻二醇在各种动物癫痫模型中都有抗癫痫作用。化学神经毒剂，包括 soman，是有机磷化学物质，如果不治疗或治疗延误，可能会导致癫痫发作和死亡。我们的目的是利用与人类相似的缺乏血浆羧酸酯酶的小鼠模型，评估大麻二醇是否能减轻 soman 诱导的毒性。在本研究中，成年雌性血浆羧酸酯酶基因敲除小鼠 (ES1-/-) 在致病剂量 soman 暴露前 1h 给予大麻二醇 (20-150 mg/kg) 或溶剂预处理，观察其存活和癫痫活性。致病后 1min 给予 M 受体拮抗剂硫酸阿托品和胍类药物 HI-6，30min 后给予苯二氮西平咪唑安定。与用载体预处理的小鼠相比，大麻二醇 (150 mg/kg) 预处理能显著提高 soman 暴露小鼠的存活率并减轻体重减轻。此外，用大麻二醇 (150 毫克 / 公斤) 预处理的小鼠在咪达唑仑治

疗后癫痫发作严重程度比用溶剂预处理的小鼠略有减轻。这些结果表明，通过给予大麻二酚治疗 soman 严重接触癫痫发作模式的结果有所改善，为大麻二酚防止接触诱发癫痫的化学制剂的好处提供了额外的临床前支持，并表明大麻二酚可能增强咪达唑仑的抗癫痫发作作用。

20. 大麻二酚治疗难治性癫痫和癫痫

Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders.

Adv Exp Med Biol. 2021;1264:93-110.

Victoria Golub¹, D Samba Reddy²

大麻衍生的大麻素具有神经活性。最近，人们开始对使用富含大麻二酚 (CBD) 的产品治疗耐药性癫痫产生兴趣。2018 年，FDA 批准富含 CBD 的 Epidiolex 用于两种严重的儿童癫痫 (Lennox-Gastaut 和 Dravet 综合征)。实验研究支持 CBD 在许多中枢神经系统疾病中的应用，尽管其抗惊厥和神经保护作用的机制尚不清楚。CBD 已被证明可以减少炎症，防止神经元丢失，使神经发生正常化，并起到抗氧化剂的作用。这些行为似乎是由于 CBD 在大脑 中的多模式作用机制造成的。本章简要介绍了大麻药理方面的最新信息，重点介绍了 CBD 在治疗难治性癫痫和其他相关癫痫发作方面的临床应用。其他形式的癫痫和与婴儿痉挛、结节性硬化症和 Rett 综合征相关的难治性癫痫的临床试验正在进行中。总体而言，对于严重早发性癫痫儿童的难治性癫痫发作，辅助性 CBD 已被发现总体上是安全和有效的。在不同的临床试验中，附加 CBD 对成人各种癫痫和癫痫类型的长期治疗是否有效。

21. 大麻二酚浓缩油对难治性癫痫的儿童和成人是否有耐受性？

Cannabidiol-enriched oil in children and adults with treatment-resistant epilepsy-does tolerance exist?

Brain Dev. 2021 Jan;43(1):89-96.

Shimrit Uliel-Sibony¹, Moran Hausman-Kedem², Aviva Fattal-Valevski¹, Uri Kramer¹

目的：评价富含大麻二酚 (CBD) 的油治疗难治性癫痫的远期疗效及其抗癫痫作用的耐

受性。

方法：对 92 例连续接受大麻油提取物（大麻油提取物 / 四氢大麻酚比为 20:1）治疗的难治性癫痫患者（年龄 1-37 岁，平均年龄 -11.8 岁）进行前瞻性研究。患者 / 其父母在每月就诊期间报告平均每月癫痫发作频率。耐受性的定义是，由于治疗效果降低而需要增加 30% 的剂量，或者在其他抗癫痫药物没有变化的情况下，治疗至少 3 个月的患者每月平均发作频率增加 30%。

结果：随访时间 3~45 个月，平均 19.8 ± 12.5 个月。CBD 平均剂量为 $11.3(4 \sim 38)$ mg/kg/d。29 例 (31%) 患者因无效或不良反应而停止治疗，其中 51%(47/87) 的患者报告了这一情况。整体应答率（发作减少 >50%）为 54%，而 8 名患者 (9%) 无癫痫发作。84 例患者纳入耐受性分析。21 例 (25%) 患者在接受平均持续时间为 7.3 ± 15.4 个月 CBD 浓缩油治疗后观察到耐受性。癫痫病程与耐受性发展呈负相关 ($p=0.038$)。

结论：我们首次报道了对大麻二醇浓缩油的耐受性。这可能会限制儿童和成人难治性癫痫的长期临床治疗效果。需要进一步的研究来研究潜在的机制。

Brivaracetam 布瓦西坦

1. 在临床实践中评估布瓦西坦在癫痫治疗中的多中心回顾性研究

A Multicenter Retrospective Study Evaluating Brivaracetam in the Treatment of Epilepsies in Clinical Practice

Pharmaceuticals (Basel). 2021 Feb 19;14(2):165.

Maria Stefanatou¹, Eirini Vasileiadou Kapetanou², Vasilios K Kimiskidis³, Vasileios Papaliagkas³, Panagiotis Polychronopoulos⁴, Sofia Markoula⁵, Kleoniki Charisiou⁵, Dimitrios Kazis⁶, Anastasia Verentzioti⁷, Panayiotis Patrikelis⁷, Athanasia Alexoudi⁷, Stylianos Gatzonis⁷

布瓦西坦 (BRV) 是最新批准的抗癫痫药。这项研究的目的是评估 BRV 在日常临床实践中的功效和耐受性。在这项回顾性，观察性，多中心研究中，分析了 2018 年 1 月至 2019 年 7 月接受 BRV 的癫痫患者的数据。包括 ≥ 16 岁的任何类型的癫痫患者，并在剂量滴定后至少进行一次随访。156 名连续患者被纳入研究。平均年龄为 40 岁 (16-84 岁)，平均癫痫持续时间为 21 岁。在 156 例患者中，有 81% 被诊断为局灶性癫痫发作，16% 被诊断为全身性癫痫发作，而 3% 患有未分类的癫痫发作。9 例患者接受了 BRV 单一疗法作为转换疗法。在第一次随访中，有 56 名患者 (36%) 达到了癫痫发作停止，且 $\geq 50\%$ 应答者的发生率为 36%。24 名患者 (15%) 保持不变；记录了 6 例患者 (4%) 的癫痫发作频率增加，而其余 9% 的患者的反应率不到 50%。26 位患者 (17%) 表现出临床上显着的不良事件，但无生命危险。在临床环境中，布瓦西坦似乎是一种有效，易于使用和安全的抗癫痫药。

2. 回顾布瓦西坦：作为抗癫痫药物的疗效如何？

Brivaracetam: How Well Does It Fare as an Anti-Epileptic? A Review

Neurol India. Mar-Apr 2021;69(2):284-293.

Madhuri Khilari¹, Pradeep P Nair², Brajesh Kumar Jha³

目的：癫痫是一种导致严重残疾的常见神经系统疾病。大约三分之一的癫痫患者对两种或两种以上的药物治疗无效。布利伐拉西坦 (BRV) 是一种新型的抗癫痫药物，有大量的数据可用，但其作为早期添加剂 (第一 / 第二佐剂) 的功效尚不清楚。本综述的主要目的是

评估 BRV 作为早期添加剂治疗难治性局灶性癫痫发作 (FOS) 的疗效及其在各种与癫痫发作相关的临床情况下的药理作用和用途。

方法：我们搜索 Medline 和 Cochrane Central 两个数据库，寻找关于 BRV 和 FOS 的论文，并选取 6 项随机平行对照设计的研究提取数据进行 meta 分析。我们还对有关癫痫发作的各种临床情况下的药理作用和用途的可用文献进行了全面的回顾。

结果：为了进行荟萃分析，我们抽取了 145 篇文献，其中 6 篇符合选择标准，为我们提供了 1938 例接受布瓦西坦作为早期 FOS 添加剂的数据。50% 应答者的风险比 (RR)(95% 置信区间) 为 1.88(1.55-2.29)。类似地，癫痫发作的总 RR (95% 置信区间) 为 5.82(2.15-15.70)。

结论：我们的分析为布瓦西坦作为 FOS 早期佐剂的有效药物提供了一定的证据。它的其他几个适应症的疗效需要进一步的临床试验和评价。

3. 布瓦西坦治疗小儿局灶性癫痫的研究进展

An update on brivaracetam for the treatment of pediatric partial epilepsy

Expert Opin Pharmacother. 2021 May 12;1-9.

Eleonora Tulli¹, Giuseppe Di Cara¹, Giulia Iapadre², Pasquale Striano^{3,4}, Alberto Verrotti¹

简介：布瓦西坦 (BRV) 是一种抗癫痫药物 (ASM)，已被批准用于成人和四岁以上儿童局灶性癫痫发作患者的辅助治疗。它是第二代左乙拉西坦 (LEV) 衍生物，具有相同的作用机制，结合突触小泡 2A (SV2A)。BRV 比 LEV 具有更高的结合亲和力、选择性和脑通透性。

涵盖领域：本文回顾了 2020 年 12 月前发表的随机对照试验、回顾性研究和前瞻性研究，检索电子数据库 MEDLINE、EMBASE 和临床试验数据库，对 BRV 治疗部分性癫痫的疗效、安全性和耐受性进行了综述。此外，作者提供了该药的专家意见，并给出了他们的未来展望。

专家意见：对文献数据的分析已经证明了 BRV 在儿科患者中的安全性和有效性，在 4 至

16岁发生局灶性癫痫的儿童中有更多的证据。然而，在一些患有脑病性癫痫的病人中也出现了阳性反应。为了更好地确定这种ASM的作用和潜力，除了精心设计的包括较大量儿科人群的RCT外，还需要在BRV和其他ASM之间进行比较功效研究。

4. 辅助的布瓦西坦——癫痫诊所效果的前瞻性评估

Adjunctive brivaracetam - A prospective audit of outcomes from an epilepsy clinic.

Epilepsy Behav. 2021 Jan 28;116:107746.

Linda Stephen, Martin J Brodie

目的：布瓦西坦（BRV）在欧洲被批准作为辅助治疗，在美国作为辅助和单药疗法治疗成人、青少年和4岁以上儿童的局灶性癫痫发作伴或不伴继发泛化。随着BRV在全球范围内的应用，这项前瞻性研究旨在了解如何在日常临床环境中更好地使用这种抗癫痫药物（ASM）。

方法：格拉斯哥癫痫诊所16岁以上难治性癫痫患者稳定的抗癫痫药物基线治疗12周后开始使用布瓦西坦。目标剂量为200 mg/d，每隔12-16周进行一次复查，直到出现4个终点事件中的1个：在给定的BRV剂量下， ≥ 6 个月内无癫痫发作；与最高耐受剂量的基线相比，在6个月内癫痫发作减少 $\geq 50\%$ （应答）或 $<50\%$ （边际收益）；由于无效、不良反应或两者兼而有之而停用BRV。

结果：108例患者（男性38例，女性70例；中位年龄45岁），88例局灶性癫痫和20例遗传性全身性癫痫（GGES）患者达到终点。其中71人（65.7%）受益于BRV治疗，其中23人（21.3%）在 ≥ 6 个月内无癫痫发作，BRV剂量中位数为每天100 mg（范围为25-200 mg/d）。另有18例（16.7%）被归类为应答者，30例（27.8%）表现为边际效益。布瓦西坦使16例（80.0%）GGES患者受益，5例发作消失。4例（25%）青少年肌阵挛癫痫患者的全身强直阵挛发作、失神和肌阵挛发作得到完全控制。12名患者接受了布瓦西坦单药治疗，其中3名患者患有GGES。此前曾有53名患者使用左乙拉西坦（LEV），因无效、副作用或两者兼有而停用。其中34例（64.2%）受益于辅助性BRV。停用布瓦西坦37例（34.3%），其中23例出现副作用，4例无效，10例两者皆有。镇静是导致停用布瓦西坦最常见的副作用（ $n=14$ ；13.0%）。精神副作用导致9例（8.3%）患者停止BRV。

意义：布瓦西坦对各种癫痫类型和症状都有疗效，剂量范围很大。对于LEV失败的患者，布瓦

西坦可以产生积极的结果。上市后研究仍然是评估新型抗癫痫药物在日常临床实践中的有效性和耐受性的有用工具。

5. 布瓦西坦作为局灶性癫痫的附加治疗：一项基于时间的真实分析

Brivaracetam as add-on treatment in focal epilepsy: A real-world time-based analysis.

Epilepsia. 2021 Jan;62(1):e1-e6.

Simona Lattanzi¹, Giovanni De Maria², Eleonora Rosati³, Giuseppe Didato⁴, Valentina Chiesa⁵, Federica Ranzato⁶, Laura Canafoglia⁷, Edward Cesnik⁸, Francesca Anzellotti⁹, Stefano Meletti^{10 11}, Giada Pauletto¹², Annacarmen Nilo¹³, Emanuele Bartolini¹⁴, Daniela Marino¹⁵, Elena Tartara¹⁶, Concetta Luisi¹⁷, Paolo Bonanni¹⁸, Alfonso Marrelli¹⁹, David Stokelj²⁰, Filippo Dainese²¹

这项研究通过时间 - 基线计数法评估了实际应用中添加的布瓦西坦 (BRV) 的临床反应。确定了加用 BRV 的局灶性癫痫患者。主要终点是达到时间 - 基线癫痫发作计数, 定义为每个患者在 BRV 启动前 90 天内经历局灶性癫痫发作的天数。亚组分析根据左乙拉西坦 (LEV) 状态 (未用药与之前用药) 进行, 共纳入 387 例患者。总体时间 - 基线发作次数的中位数为 150 天 (95% 可信区间 CI=130-175) 天。初次接触 LEV 患者达到时间 - 基线发作次数的中位数为 198 天 (下限为 95% CI=168), 有服用 LEV 并因疗效不佳停药的患者为 126 天 (95% CI=105-150), 因不良事件而停用 LEV 的患者为 170 天 (95% CI=128-291)(P=0.002)。既往服用抗癫痫药物的次数 (调整后的危险比 [adjHR]=1.07, 95%CI=1.02~1.13, P=0.009) 和基线月发作频率 (adjHR=1.004, 95%CI=1.001~1.008, P=0.028) 与主要终点独立相关。加用 BRV 改善了初次使用和既往使用 LEV 患者的癫痫控制。发作的时间 - 基线计数法与传统研究结果和设计共同代表了一个信息丰富的终点。

6. 布瓦西坦在小儿癫痫中的潜在作用

Potential role of brivaracetam in pediatric epilepsy.

Acta Neurol Scand. 2021 Jan;143(1):19-26.

Alberto Verrotti¹, Eleonora A Grasso^{1,2}, Marta Cacciatore^{1,2}, Sara Matricardi³, Pasquale Striano^{4,5}

布瓦西坦 (BRV) 是一种新的抗癫痫药 (ASM), 目前已批准用于局灶性发作性癫痫患者的辅助治疗。与左乙拉西坦 (LEV) 相似, BRV 通过以高亲和力和线性药代动力学特征结合 SV2A 囊

泡而起作用。回顾性研究和随机临床试验已经证明了 BRV 的有效性，即使在 LEV 治疗失败的患者中也是如此。迄今为止，大多数有关功效和耐受性的研究都是在成年队列中进行的，而针对儿童的研究则很少。然而，事实证明，BRV 是一种适用于小儿局灶性癫痫的有用的 ASM，在具有广泛性癫痫和癫痫综合症的患者中，研究较少，结果相互矛盾。在所分析的队列中，患者的保留率很高，并且大多数患者均未报告严重的治疗紧急不良事件，其中嗜睡，嗜睡，易怒，攻击性和食欲下降是最常报告的副作用。尽管到目前为止，有关该主题的原始论文很少，但是对文献数据的分析表明，BRV 在儿科患者中的有效性和安全性，为 4-16 岁儿童发生局灶性癫痫发作提供了更多的证据。但是，在受脑病性癫痫病（例如 Jeavons 癫痫，Dravet 综合征，Lennox-Gastaut 综合征和青少年肌阵挛性癫痫）影响的患者中也获得了积极的反应，并且正在正在进行的研究正在测试 BRV，以将其应用到其他方面形式的癫痫发作并测试其在单药治疗中的有效性。这篇综述旨在提供有关儿科患者 BRV 疗效和耐受性的文献的全面分析。

7. 布瓦西坦在小儿癫痫中的潜在作用

Potential role of brivaracetam in pediatric epilepsy.

Acta Neurol Scand. 2021 Jan;143(1):19-26.

Alberto Verrotti¹, Eleonora A Grasso^{1,2}, Marta Cacciatore^{1,2}, Sara Matricardi³, Pasquale Striano^{4,5}

布瓦西坦（BRV）是一种新的抗癫痫药（ASM），目前已批准用于局灶性发作性癫痫患者的辅助治疗。与左乙拉西坦（LEV）相似，BRV 通过以高亲和力和线性药代动力学特征结合 SV2A 囊泡而起作用。回顾性研究和随机临床试验已经证明了 BRV 的有效性，即使在 LEV 治疗失败的患者中也是如此。迄今为止，大多数有关功效和耐受性的研究都是在成年队列中进行的，而针对儿童的研究则很少。然而，事实证明，BRV 是一种适用于小儿局灶性癫痫的有用的 ASM，在具有广泛性癫痫和癫痫综合症的患者中，研究较少，结果相互矛盾。在所分析的队列中，患者的保留率很高，并且大多数患者均未报告严重的治疗紧急不良事件，其中嗜睡，嗜睡，易怒，攻击性和食欲下降是最常报告的副作用。尽管到目前为止，有关该主题的原始论文很少，但是对文献数据的分析表明，BRV 在儿科患者中的有效性和安全性，为 4-16 岁儿童发生局灶性癫痫发作提供了更多的证据。但是，在受脑病性癫痫病（例如 Jeavons 癫痫，Dravet 综合征，Lennox-Gastaut 综合征和青少年肌阵挛性癫痫）影响的患者中也获得了积极的反应，并且正在正在进行的研究正在测试 BRV，以将其应用到其他方面形式的癫痫发作并测试其在单药治疗中的有效性。这篇综述旨在提供有关儿科患者 BRV 疗效和耐受性的文献的全面分析。

8. 布维拉西坦作为辅助治疗局灶性发作、全发性发作或 Unverricht-Lundborg 疾病患者的安全性、耐受性和有效性：一项开放标签、长期随访试验

Safety, tolerability, and efficacy of brivaracetam as adjunctive therapy in patients with focal seizures, generalized onset seizures, or Unverricht-Lundborg disease: An open-label, long-term follow-up trial

Epilepsy Res . 2021 Feb;170:106526.

Elinor Ben-Mnachem ¹ , Michel Baulac ² , Seung Bong Hong ³ , Jody M Cleveland ⁴ , Christoph Reichel ⁵ , Anne-Liv Schulz ⁶ , Gilbert Wagener ⁷ , Christian Brandt ⁸

这项长期开放标签扩展 (OLE) 试验是为了评估个体化剂量的布维拉西坦 (BRV) 对癫痫和局灶性 (部分发作) 或全发性发作或 Unverricht-Lundborg 病 (ULD) 患者的长期安全性和耐受性。第二个目的是评估 BRV 在局灶性或全发性发作患者亚组中的疗效。癫痫患者有资格参加该 OLE (N01125;NCT00175916) 和 N01114 [NCT00175929]、N01252 [NCT00490035]、N01254 [NCT00504881]、N01187 [NCT00357669] 和 N01236 [NCT00368251] 的 BRV 双盲试验, 并预期从长期 BRV 治疗中获得合理的利益。患者按照前一试验结束时推荐的 BRV 剂量进入 OLE, BRV 的剂量调整和伴用抗癫痫药物是允许的。安全变量包括治疗紧急不良事件 (TEAEs)。局灶性癫痫患者的疗效变量为局灶性癫痫发作频率降低百分比, 50% 的应答率, 以及 6 个月和 12 个月无癫痫发作。八百五十三名患者 (729 与局灶性癫痫发作 (85.5%), 30 (3.5%) 和广义性发作, 和 94 年 (11.0%) 与 ULD 登记, 包括在安全设置。总体而言, 619 名 (72.6%) 患者停止试验, 主要是由于缺乏功效 (354 [41.5%]), 不良事件 (100 [11.7%]), 和病人的选择 (98 [11.5%])。在 OLE 期间, 588 例 (68.9%) 患者接受 BRV 12 个月, 403 例 (47.2%) 36 个月, 223 例 (26.1%) 96 个月。最常见的 BRV 模式剂量是 150mg / 天 (415 例 [48.7%] 患者)。在 ULD 亚组中, 最常见的 BRV 模式剂量为 100mg / d (44/94 [46.8%] 患者), 37/94 (39.4%) 患者暴露于 BRV 96 个月。总的来说, 720/853 例 (84.4%) 患者报告发生 TEAE, 451 例 (52.9%) 发生与药物相关的 TEAE, 95 例 (11.1%) 因 TEAE 中断 BRV。在 ULD 亚组中, 87/94 例 (92.6%) 患者报告了 TEAE, 60 例 (63.8%) 发生了与药物相关的 TEAE, 16 例 (17.0%) 因 TEAE 中断治疗。在局灶性发作的患者中, 局灶性发作频率的中位下降率为 43.1% (n = 728), 50% 的应答率为 43.6% (n = 729), 6 个月和 12 个月的无发作率分别为 22.2% 和 15.8% (n = 595)。总的来说, BRV 作为局灶性发作、全发性发作或 Unverricht-Lundborg 病患者的长期辅助治疗耐受性良好, 局灶性发作频率随时间持续改善。

森巴考特 Xcopri(cenobamate)

1.Cenobamate：一种新型抗癫痫药物的神经保护作用

Cenobamate: Neuroprotective Potential of a New Antiepileptic Drug

Neurochem Res. 2021 Mar;46(3):439-446.

Michał Wiciński #¹, Oskar Puk #², Bartosz Malinowski¹

仅在美国，每年就有大约 270 万人受到中枢神经系统 (CNS) 损伤的困扰，造成近 1000 亿美元的损失。这一问题的严重性是由于中枢神经系统再生稀少，以及缺乏有效的神经保护和神经再生治疗而导致患者严重和长期残疾的结果。因此，中枢神经系统损伤处理的首要 and 最重要的任务是缩小损伤面积，神经元的凋亡不仅发生在创伤过程中，而且很大程度上发生在随后的几分钟和几小时内。这个过程被称为继发性损伤阶段，是创伤引起的神经组织代谢变化和神经元凋亡的结果。Cenobamate 是 FDA 于 2019 年 11 月 21 日批准的抗癫痫新药。不管不论其主要目的，Cenobamate 作为电压门控钠通道的阻滞剂和 GABAA 受体的正性调节剂，它似乎是一种很有前途的神经保护剂。此外，通过激活 PI3K/Akt-CREB-BDNF 通路，导致抗凋亡因子水平升高，促凋亡因子水平降低，从而抑制细胞凋亡，提高神经元存活率。与利鲁唑相似，Cenobamate 可能是神经外科围手术期程序的重要组成部分，可以减少神经缺陷的发生。如果 cenobamate 在上述情况下有效，每年可以改善数百万患者的治疗结果，因此应该对其作为中枢神经系统创伤后的神经保护治疗的有效性进行广泛的研究。

2. Cenobamate 片治疗成人局灶性癫痫发作

Cenobamate tablets as a treatment for focal-onset seizures in adults.

Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Jan 26;1-12.

Bernhard J Steinhoff^{1,2}

介绍：尽管有许多新的抗癫痫药物 (ASM) 问世，但仍有约三分之一的癫痫患者仍具有抗药性。因此，迫切需要具有先进功效的新化合物。Cenobamate(CNB) 是最近在美国推出的一种新的 ASM，用于治疗成人局灶性癫痫发作。欧洲的审批正在进行中。

涵盖领域：这篇综述涵盖了 CNB 的药理学概况，概念验证试验，两项针对患有局灶性癫痫发作的成人 CNB 辅助治疗的双盲，安慰剂对照的 2 期临床试验，其中一项开放性安全性试验，以及提供了更多事后数据的公开摘要材料。

专家意见：在两个安慰剂对照、随机、多中心的 2 期试验中，加用 CNB 显示出很高的疗效，癫痫患者 (PWE) 的无癫痫发作比率部分超过 20%。然而，在临床过程中，出现了嗜酸性粒细胞增多症和全身症状 (DRESS 综合征) 的药物相关反应。因此，一项开放标签的安全性研究在 1300 多个 PWE 中进行，特别是在没有增加更多具有类似反应的病例的情况下，滴定程序特别慢。考虑到开放标签试验的良好疗效和安全经验，CNB 按同时推荐的滴定策略使用，可能会提供一个新的前景。

3. Cenobamate 治疗局灶性癫痫：长达八年的治疗期间的生活质量和结果

Cenobamate treatment of focal-onset seizures: Quality of life and outcome during up to eight years of treatment.

Epilepsy Behav. 2021 Mar;116:107796.

Reena Elizebath¹, Emily Zhang¹, Pamela Coe¹, Erie G Gutierrez¹, Jun Yang¹, Gregory L Krauss²

尽管使用了较新的抗癫痫药物 (ASM)，但大部分局灶性癫痫患者仍有频繁的癫痫发作。本研究描述了 49 名在一个中心治疗长达 8 年的患者优化 cenobamate 治疗的经验。我们评估了治疗反应对生活质量 (QOLIE) 测量的影响。49 名患者接受了三个 cenobamate 调节试验的评估：两项随机安慰剂对照研究的开放标签扩展研究和一项在约翰霍普金斯医院 (JHU) 进行的开放标签安全性研究。患者在 18 岁及以上，接受了 1 至 3 次的治疗，仍有局灶性癫痫发作。患者在研究期间记录癫痫日记，并每三个月进行一次评估。测定癫痫应答率，并确定长期无癫痫发作 (为 ≥ 6 个月无癫痫发作) 的患者。Cenobamate 的剂量调整在 100~400 毫克/天的范围内。约翰霍普金斯医院在研究结束时仍在继续治疗的患者 (n = 37 名) 接受了 QOLIE-31 调查和一项单独的调查，以在研究结束时评估独立性和癫痫相关残疾的变化。49 例患者中 37 例 (76%) 继续治疗 3~8 年 (中位数 5.6 年)。在最后 3 个月的治疗中，45% 的患者发作减少 $\geq 75\%$ ，29% 的患者减少 $\geq 90\%$ ，16% 的患者癫痫消失 (应答率按 n = 49 计算)。创伤后病因不会降低治

疗反应。在 150-400 mg/天范围内剂量增加与更高的应答率显著相关 ($p < 0.001$)。高癫痫反应——特别是下降 $\geq 90\%$ ——与高 QOLIE 评分相关。耐药局灶性癫痫患者在长达 8 年的 cenobamate 治疗期间有稳定的治疗反应。患者经常耐受高剂量的 cenobamate；高应答者似乎受益于高 QOLIE 评分。

4. Cenobamate：一种新型抗药性局灶性癫痫辅助治疗药物

Cenobamate: A New Adjunctive Agent for Drug-Resistant Focal Onset Epilepsy.

Ann Pharmacother. 2021 Mar;55(3):318-329.

Christopher T Buckley¹, Olivia R Waters¹, George DeMaagd¹

目的：综述口服 cenobamate 治疗未控制的局灶性癫痫的药理作用、疗效和安全性。

数据来源：检索 PubMed 数据库和 Clinical Trials.gov，检索词为：cenobamate、Xcopri 和 YKP3089。

研究选择和资料提炼：对 2000 年 1 月至 2020 年 4 月发表的有关药理学、安全性和临床试验的英文文章进行评估。

资料综合：在一项二期试验中，cenobamate 使癫痫发作频率的中位百分比变化从基线降低了 56%，而安慰剂为 22% ($p < 0.0001$)。在另一个多剂量 cenobamate 的二期试验中，cenobamate 在 100 毫克组癫痫发作频率减少了 36% ($P=0.0071$)，在 200 毫克组和 400 毫克组均减少了 55% ($P < 0.0001$)，而服用安慰剂的减少了 24%。Cenobamate 的不良反应似乎与其他抗癫痫药物相似，主要影响神经系统。

与患者护理和临床实践相关：在持续有局灶性癫痫发作的服用抗癫痫药物的患者中，cenobamate 在多剂量下有效，通常耐受性良好。cenobamate 可能与其他抗癫痫药物不同，因为它有很高的癫痫控制率，这在以前的安慰剂对照试验中是看不到的，它有可能显著改善生活质量。然而，尽管有这种疗效，cenobamate 的药物反应和嗜酸性粒细胞增多症和全身症状可能仍然是一个重要的问题。

结论：临床试验表明，cenobamate 作为一种每日一次的辅助治疗，对耐药灶性癫痫患者来说是一种有效且耐受性良好的治疗方法。

5. Cenobamate——癫痫治疗的新视角

[Cenobamate-a new perspective for epilepsy treatment].

Nervenarzt. 2021 Feb;92(2):150-160.

Bernhard J Steinhoff^{1,2}

尽管在过去的几十年里推出了许多新的抗癫痫药物 (ASD)，但耐药性癫痫的比例几乎保持稳定。在这类患者中，通过任何改良的 ASD 治疗方案来实现癫痫自由发作是一个例外。Cenobamate(CNB) 是一种全新的 ASD，在关键的安慰剂对照随机试验中显示出异常高的疗效。在这两项研究 (C013 和 C017) 中，没有癫痫发作的患者的比例有时超过 20%，在过去几十年与其他新的 ASD 的可比试验中从未达到过这个范围。这表明，已经在美国获得批准的 CNB 实际上可能为癫痫的治疗提供了一种全新的、令人鼓舞的疗效视角。本文综述了该药的药理概况、目前已知的作用方式和临床试验结果。

吡仑帕奈

1. 吡仑帕奈作为治疗颞叶内侧癫痫的首选药物：一项观察性现实生活研究

Perampanel as first add-on choice on the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: an observational real-life study

Neurol Sci. 2021 Apr;42(4):1389-1394.

Angelo Labate #^{1 2}, Francesco Fortunato #³, Alessia Giugno³, Iolanda Martino³, Maria Eugenia Caligiuri⁴, Antonio Gambardella^{3 4}

目的：评价吡仑帕奈（PER）在诊断为近颞叶内侧癫痫（MTLE）的患者中的疗效，该患者因第一种抗癫痫药（AED）无效而不是晚期选择附加药而将 PER 作为第一附加选择。

方法：连续招募了 37 例，大于 12 岁的 MTLE 患者，其最小随访时间为 1 年，中间随访时间为 3 个月。将患者分为两组：由于第一个 AED 无效而将 PER 作为首要补充药物的 20/37（第一组）和由于 ≥ 2 个 AED 无效而将 PER 作为晚期补充药的 17/37（第二组）。评估疗效，保留率和安全性。

结果：在 3 个月时，第一组的 70% 癫痫发作频率降低 $> 50\%$ ，其中六名患者也无癫痫发作，而第二组中只有 23.5% 的癫痫发作频率降低 $> 50\%$ ，而且没有人无癫痫发作（ $p = 0.005$ ）。第一组的六名患者也改用 PER 单一疗法，六分之五的患者在 12 个月时仍无癫痫发作。在随访的 1 年中，第一组的 PER 有效率为 70%，而第二组仅为 29.4%（ $p = 0.014$ ）。第一组在 3 个月和 1 年时的保留率为 85%，而第二组分别为 82.3% 和 64.7%。

结论：在 MTLE 患者中，PER 作为第一附加方案使用而不是作为晚期附加方案使用时，具有显著的成功率和耐受性。

2. 辅助性吡仑帕奈对局灶性癫痫或全身性强直阵挛性癫痫患者的疗效和安全性：印度 II 期和 III 期双盲和开放标签扩展研究的事后分析

Efficacy and safety of adjunctive perampanel in patients with focal seizures or generalized tonic-clonic seizures: Post hoc analysis of Phase II and Phase III double-blind and open-label extension studies in India

Epilepsia Open. 2021 Feb 8;6(1):90-101.

Man M Mehndiratta¹, Manoj Gulhane², Shaik A Jabeen³, Anna Patten⁴, Amitabh Dash⁵, Manoj Malhotra⁶

目的：这项事后分析评估了辅助性吡仑帕奈在局灶性癫痫发作（FS），伴 / 不伴有双侧强直性阵挛性癫痫发作（FBTCS）或全身性强直性阵挛性癫痫发作（GTCS）的 ≥ 12 岁患者中的疗效和安全性。

方法：通过 6 项双盲、随机、II 期和 III 期的辅助性吡仑帕奈 (2-12 mg/d) 及其开放标签延伸 (Olex) 研究确定印度的中心。功效评估包括每 28 天发作频率的中位数变化百分比，50% 和 75% 的应答者和癫痫发作自由率。监测治疗过程中出现的不良事件（TEAE）。

结果：双盲安全性分析组包括 128 名患者（安慰剂，n = 39；吡仑帕奈，n = 89）126 名患者（FS，n = 113 [安慰剂，n = 32；吡仑帕奈，n = 81]）；FBTCS，n = 35 [安慰剂，n = 14；吡仑帕奈，n = 21]；GTCS，n = 13 [安慰剂，n = 6；吡仑帕奈，n = 7] 组成了完整分析集。印度患者安慰剂与吡仑帕奈每 28 天癫痫发作频率降低的中位数百分比如下：4-12 mg/d 时分别为 34.8% vs 49.8%（FS；无显著性 [NS]）和 43.1% vs 60.5%（FBTCS；NS），而在 8mg/d 时分别为 -22.4% vs 8.2%（GTCS；NS）。50% 的有效率分别为 37.5% vs 55.1%（FS；NS），42.9% vs 60.0%（FBTCS；NS）和 16.7% vs 42.9%（GTCS；NS）。无癫痫发作率分别为 0.0% vs 5.8%，7.1% vs 10.0% 和 0.0% vs 14.3%（所有 NS）。总体上，有 110 位患者参加了 OLEx 研究（FS，n = 99；GTCS，n = 11）。吡仑帕奈对 FS 和 FBTCS 有效长达四年，对于 GTCS 有效长达两年。在双盲研究和 OLEx 研究中，分别有 58.4% 和 83.6% 的印度患者出现 TEAE；头晕是最常见的。总体而言，印度和非印度患者的疗效和安全性结果总体上相似。

启示：这些数据表明，在印度，伴有或不伴有 FBTCs 或 GTCS 的 FS 患者 (≥ 12 岁)，辅助性吡仑帕奈（最高 12 mg/d）可能是一种合适的抗癫痫药物。

3. 选择性 AMPA 受体拮抗剂吡仑帕奈治疗药物抵抗性睡眠相关性过度运动性癫痫

Treatment of pharmacoresistant sleep-related hypermotor epilepsy (SHE) with the selective AMPA receptor antagonist perampanel

Sleep Med. 2021 Apr 5;81:382-386

Siew-Na Lim¹, Mei-Yun Cheng¹, Hsiang-Yao Hsieh¹, Hsing-I Chiang¹, Tony Wu²

本研究旨在评价吡仑帕奈 (PER) 辅助治疗药物抵抗性睡眠相关性过度运动性癫痫 (SHE) 的有效性和耐受性。在 2016 年至 2019 年间接受 PER 治疗的确诊为 SHE 患者被纳入研究，并对他们的数据进行回顾性分析。诊断基于患者或家庭成员目睹，或者通过视频或在视频脑电图监视过程中捕获的癫痫发作的事件和临床特征的报告。在 36 例 SHE 患者中，有 20 例 (6 名女性，平均年龄： 34.1 ± 9.0 岁) 接受 PER 作为耐药性 SHE 的辅助治疗。20 例患者中有十四例接受 PER 治疗，平均 PER 暴露时间为 24.6 ± 15.7 个月：其中 10 例有反应，4 例无反应。其余 6 名患者因不良事件 ($n = 5$) 和患者选择 ($n = 1$) 停止使用 PER。在 10 个应答者中，6 个 (60%) 报告持续 6 个月的无癫痫发作期。最常见的 PER 相关的不良事件是头晕 (25%) 和不适 (10%)。这些患者的临床经验表明，对于高度抗药性的 SHE 患者，PER 可能被认为是一种附加的抗癫痫药物。

4. 吡仑帕奈辅助治疗 4 岁以上儿童局灶性和全身性强直阵挛性癫痫发作的疗效和耐受性

Efficacy and tolerability of perampanel as adjunctive treatment of focal and generalized tonic-clonic epileptic seizures in children over 4 years of age

Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2021;121(3):116-120.

E D Belousova¹

本文是一篇观察性研究的简短回顾，它证明了吡仑帕奈悬浮剂在 4 岁以上患有癫痫的儿童

的辅助治疗中的良好疗效和耐受性。研究表明，50% 应答者水平很高：47% 伴有局灶性癫痫发作，65% 伴有局灶性癫痫向双侧强直 - 阵挛发作转变，65% 伴有原发性全身强直 - 阵挛发作。分别有 12%、19% 和 55% 的患者停止了癫痫发作。最常见的副作用为疲劳 (26%)、鼻咽炎 (19%)、头晕 (13%)、烦躁 (13%)、发热 (13%) 和呕吐 (11%)。根据 Aldenkamp-Baker 量表的评估，无论是总分还是各分量表，在认知功能方面都没有显著的临床负性改变。实验室资料、生命功能及心电图参数均无明显变化。

5.AMPAR 拮抗剂吡仑帕奈通过调节 Sirt3 保护神经血管单位免受创伤性损伤

The AMPAR antagonist perampanel protects the neurovascular unit against traumatic injury via regulating Sirt3.

CNS Neurosci Ther. 2021 Jan;27(1):134-144.

Tao Chen^{1,2}, Wen-Bo Liu², Xiao Qian¹, Ke-Liang Xie^{2,3,4}, Yu-Hai Wang¹

简介：吡仑帕奈是一种高选择性和非竞争性的 α -氨基 -3-羟基 -5-甲基 -4-异恶唑丙酸受体 (AMPA) 拮抗剂，已在 55 个国家作为抗癫痫药物口服使用。近年来研究表明，吡仑帕奈通过调节血脑屏障 (BBB) 功能，在出血性和缺血性脑卒中模型中发挥神经保护作用。

目的：研究吡仑帕奈在体外神经血管单元 (NVU) 系统 (神经元、星形胶质细胞和脑微血管内皮细胞) 和创伤性脑损伤 (TBI) 模型中的保护作用

结果：与单独培养的神经元相比，NVU 系统的神经元表现出更加成熟的形态学表型，并且共培养系统在体外模拟了不可渗透屏障。吡仑帕奈保护 NVU 系统免受创伤和兴奋性毒性损伤，乳酸脱氢酶 (LDH) 的释放减少和凋亡率降低就是证据。用吡仑帕奈治疗可减弱脂质过氧化和炎症细胞因子的表达。此外，吡仑帕奈还能增加 Sirt3 蛋白的表达，增强了线粒体酶 IDH2 和 SOD2 的活性，并在体外保持血脑屏障 (BBB) 功能。利用特异性 siRNA (si-Sirt3) 敲除 Sirt3 基因可部分保留了吡仑帕奈对神经元损伤和血脑屏障功能的影响。吡仑帕奈注射可减轻脑水肿，保护神经功能，抑制细胞凋亡和小胶质细胞活化。此外，吡仑帕奈增加了 TBI 后 Sirt3 的表达，并保留了 BBB 功能。吡仑帕奈对血脑屏障功能和脑水肿的影响通过在体内敲除 Sirt3 而被消除。

结论：非竞争性 AMPAR 拮抗剂吡仑帕奈能通过激活 Sirt3 级联作用保护脑外伤后的 NVU 系统，减轻 TBI 后脑损伤。

6. 加用吡仑帕奈成功治疗重度肌阵挛合并 Lance-Adams 综合征并远期疗效 1 例

[A case of the successful treatment of severe myoclonus with Lance-Adams syndrome by add-on perampanel showing long term effects].

Rinsho Shinkeigaku. 2021 Jan 29;61(1):18-23.

Kazuyuki Saito¹, Kazuki Oi², Akira Inaba³, Masaki Kobayashi¹, Akio Ikeda², Yoshiaki Wada¹

吡仑帕奈是一种 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体拮抗剂，已被标记为治疗部分发作和原发性全身性强直-阵挛发作的抗癫痫药物。最近有一些报道表明吡仑帕奈对 Lafora 病和 Unverricht-Lundborg 病的皮质肌阵挛有效。我们在此报告一位 49 岁男性，因严重支气管哮喘发作导致心肺骤停后，因 Lance-Adams 综合征 (LAS) 而出现肌阵挛。吡仑帕奈对 LAS 诱发的肌阵挛非常有效，即使在慢性状态下，在远期发病后 10 年以上。对于 LAS 所致的极难治性肌阵挛，应考虑使用吡仑帕奈。

7. 菲律宾儿童神经科医生使用吡仑帕奈治疗癫痫的临床经验

Clinical experience on the use of perampanel in epilepsy among child neurologists in the Philippines.

Brain Dev. 2021 Mar;43(3):411-418.

Bernadette Macrohon¹, Jo Janette Resurreccion-De La Calzada², Benilda Sanchez-Gan³

背景资料：吡仑帕奈是菲律宾 2015 年推出的最新一种抗癫痫药物，最初被批准作为 12 岁及以上个体的局灶性癫痫和继发全面发作的辅助治疗。到 2020 年 3 月，它也被批准用于全身性癫痫发作和 4 岁及以上儿童。这项研究的总体目标是描述菲律宾儿童神经科医生在儿童中使用帕拉帕坦的临床经验。

方法：这是一项横断面描述性研究，调查了儿童神经科医生，回顾了接受吡仑帕奈作为癫痫辅助治疗或单一治疗的儿童的医疗记录。

结果：纳入研究的患者 65 例，年龄 1~18 岁，平均年龄 (10.0±5.2) 岁，中位数 10 岁。随访时间从两周到一年多不等。98.5% 的患者在 5 个月至 18 岁期间开始接受吡仑帕奈治疗，作为附加治疗。有效率为 69.2%(45/65)，发作控制率为 29.2%(19/65)，发作加重率为 9.2%(6/65)，吡仑帕奈保留率为 83.1%(54/65)。53.8% 的儿童出现紧急不良事件，其中嗜睡 (20.0%)、步态问题 (12.3%)、体重增加 (10.8%) 和头晕 (9.2%) 是最常见的不良事件。在 12 至 18 岁的儿童中，头晕的发生率明显更高。

结论：在菲律宾儿童中使用吡仑帕奈是有效且相对安全的。

8. 吡仑帕奈对癫痫患者认知功能和定量脑电图的影响

Effects of perampanel on cognition and quantitative electroencephalography in patients with epilepsy.

Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107514.

Seon-Jae Ahn¹, Tae-Joon Kim², Kwang Su Cha³, Jin-Sun Jun⁴, Jung-Ick Byun⁵, Yong-Won Shin⁶, Jun-Sang Sunwoo⁶, SeungHwan Lee⁷, Kyung-Sang Yu⁷, In-Jin Jang⁸, Kon Chu³, Sang Kun Lee⁹, Ki-Young Jung¹⁰

抗癫痫药物因其对认知和电生理改变的影响而广为人知。然而，吡仑帕奈对认知功能和脑电图 (EEG) 的影响还有待评估。本研究的目的是确定吡仑帕奈对神经心理测试 (NP) 和定量脑电图 (QEEG) 的影响及其与血药浓度的关系。17 名癫痫患者参加了这项研究。分别于服药前和治疗 6 个月后进行脑电图记录和 NP 试验。比较用药前后的相对频带功率、 α 频率峰值和 NP 试验得分。血药浓度与 QEEG 变化呈正相关。对雷伊复杂图形的延迟回忆在注射吡仑帕奈后有显著改善 (20.03vs.22.94; $P = 0.004$)。其他认知功能测试显示用药前后无明显差异。各脑区 Theta 频段功率增加 ($P = 0.001-0.01$)， α 频段功率降低 ($P = 0.006\sim 0.03$)。代表背景脑电图减慢的 θ/α 比值在所有脑区都有所增加 ($P = 0.003-0.02$)。 α 节律峰值频率在摄食后明显降低 ($t = 2.45$, $P = 0.03$)。中心区相对 α 功率的差值与全血水平呈正相关 ($r = 0.53$, $P = 0.03$)。吡仑帕奈诱发电生理减慢，但未观察到认知功能减退。因为在研究中没有比较对照，认知功能测试的结果应该被保守地解释。背景脑电图减慢与血药浓度相关。我们的结果表明，吡仑帕奈对成年癫痫患者的认知功能和背景脑电图的影响。

9. 吡仑帕奈对 Leigh 综合征患者癫痫发作和日常行为的疗效：一例报告

Efficacy of perampanel for epileptic seizures and daily behavior in a patient with Leigh syndrome: A case report.

Brain Dev. 2021 Jan;43(1):157-159.

Shuhei Kimura¹, Hideaki Shiraishi², Kiyoshi Egawa², Masaya Uchida³, Michihiko Ueno³

背景：Leigh 综合征 (LS) 是一种以基底节异常损害和精神运动减退为主要表现的线粒体疾病。虽然维生素已经用于 LS，但我们还没有发现任何有效的药物。

病例介绍：1 例 26 岁男性，1 岁时出现精神运动迟缓、身材矮小，根据脑脊液结果和双侧纹状体 T2 加权磁共振成像呈高信号强度诊断为 LS。他表现出精神运动延迟和呼吸障碍，但进展非常缓慢。在急性附睾炎发生 24 年后，他的症状突然恶化，同时出现癫痫发作，日常生活能力 (ADL) 明显恶化。几种抗癫痫药物都无效，但他的癫痫发作可被小剂量的吡仑帕奈抑制，他的日常生活能力也得到了改善。

结论与讨论：我们的病例表明小剂量吡仑帕奈可作为治疗 LS 患者癫痫发作和改善日常生活能力的药物。

10. 吡仑帕奈对未成熟大鼠戊四氮唑诱发的惊厥表现出抗惊厥作用

Perampanel exhibits anticonvulsant action against pentylentetrazol-induced seizures in immature rats

Epilepsy Res. 2021 Jan;169:106523

Pavel Mareš¹, Hana Kubová²

吡仑帕奈是一种新型抗癫痫药，具有独特的作用机理 -AMPA 受体拮抗作用。尚未充分了解其在未成熟动物中的作用，因此我们开始研究吡仑帕奈预处理 (1-20 mg / kg i.p.) 对戊四氮引起的癫痫发作的抗惊厥作用。检查了三个年龄组的大鼠 -12、18 和 25 天。吡仑帕奈在两个较年轻的组中选择性抑制了全身性癫痫的强直期，而在 25 天大的组中抑制了整个强直 - 阵挛性惊厥。它也表现出对对照组和 18 天和 25 天大的小癫痫发作的抗惊厥作用。吡仑帕奈是一种有效的抗惊厥药，即使在大脑发育的早期也是如此。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺通过抑制神经元凋亡对脑缺血损伤的神经保护作用

Neuroprotective effects of zonisamide on cerebral ischemia injury via inhibition of neuronal apoptosis

Braz J Med Biol Res. 2021 Feb 26;54(4):e10498.

Junna He¹, Xiangjian Zhang¹, Weiliang He², Yanzhao Xie², Yanxia Chen³, Yang Yang¹, Rong Chen⁴

已知神经元凋亡有助于脑缺血损伤的病理学。唑尼沙胺（ZNS）在最近的研究中显示出抗凋亡作用。本研究调查了抗凋亡作用是否可以解释 ZNS 对脑缺血的神经保护作用。将神经元细胞维持在缺氧缺葡萄糖条件下以模拟脑缺血，并同时用 ZNS 处理。通过流式细胞术和 Western blot 分析分别研究了细胞的凋亡和凋亡相关蛋白的表达。通过大脑中动脉闭塞创建脑缺血小鼠模型，并用 ZNS 治疗小鼠。测量了脑缺血小鼠的神经功能缺损评分和梗塞体积。通过 TUNEL 染色评估神经元细胞的凋亡状态。在体外，ZNS 治疗可抑制缺氧缺糖诱导的神经细胞凋亡和凋亡相关蛋白（caspase-3, caspase-8 和 calpain-1）。ZNS 的抗凋亡作用可能是通过阻断活性氧来实现的。此外，在脑缺血小鼠模型中，ZNS 治疗显著改善了神经功能缺损，并减少了梗塞体积。在这项研究中，ZNS 通过抑制脑缺血中神经元细胞的凋亡发挥神经保护作用。因此，ZNS 可能是治疗脑缺血的一种有前途的疗法。

2. 唑尼沙胺

Zonisamide

StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.2020 May 26.Renu Kadian¹, Anil Kumar¹

唑尼沙胺是一种磺酰胺类抗癫痫药，是一种 1,2- 苯并异恶唑衍生物，是该类化学品中第一种用作抗癫痫药的化合物。它在化学上与其他抗癫痫药无关。它具有癫痫和非癫痫的适应症。这项活动概述了唑尼沙胺的适应症、作用机理、给药方法、重要的不良反应、禁忌症、毒性和监测，因此，作为跨专业团队的一部分，提供者可以在有治疗益处的情

况下指导患者治疗。

3. 抗惊厥药物唑尼沙胺正向调节临床相关浓度的重组和天然甘氨酸受体

The anticonvulsant zonisamide positively modulates recombinant and native glycine receptors at clinically relevant concentrations.

Neuropharmacology. 2021 Jan;182:108371.

Steven O Devenish¹, Bryony L Winters², Lyndsey L Anderson³, Jonathon C Arnold³, Iain S McGregor⁴, Christopher W Vaughan², Mary Chebib⁵, Nathan L Absalom⁶

GABAA 和甘氨酸受体介导快速突触抑制性神经传递。尽管研究表明激活大脑甘氨酸受体可能是治疗癫痫的一种潜在策略，但很少有研究评估现有的抗惊厥疗法对重组甘氨酸受体或天然甘氨酸受体的影响。因此，我们用双电极电压钳方法评估了一系列抗惊厥药物对非洲爪蟾卵母细胞表达的重组人低聚甘氨酸受体 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 亚型的作用，然后用全细胞电压钳记录评估了对内嗅皮层神经元天然甘氨酸受体最有效的药物。甘那酮、噻加宾和唑尼沙胺对重组同源甘氨酸受体上的甘氨酸诱导电流有正向调节作用。其中，唑尼沙胺效果最好，在 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 亚型中的 EC 值在 450 到 560 μM 之间。这些值没有显著差异表明甘氨酸受体的非选择性调节。使用治疗浓度的唑尼沙胺 (100 μM)，甘氨酸的效力在 $\alpha 1$ 时从 106 μM 降至 56 μM ，在 $\alpha 2$ 时从 185 至 112 μM ，在 $\alpha 3$ 受体上从 245 至 91 μM 。此外，唑尼沙胺 (100 μM) 可增强外侧或内侧内嗅皮层 II 层锥体细胞的外源性同质和异质甘氨酸介导的电流。由于治疗浓度的唑尼沙胺正向调节重组甘氨酸受体和天然甘氨酸受体，我们认为唑尼沙胺的抗惊厥作用可能至少部分是通过这一作用介导的。

拉考沙胺

1. 使用真实世界数据和药物计量模型支持 4 岁以下儿童患者服用拉考沙胺

Use of Real-World Data and Pharmacometric Modeling in Support of Lacosamide Dosing in Pediatric Patients Under 4 Years of Age

J Clin Pharmacol. 2021 Feb 18.

Pradeep B Lukka¹, Megan Woods², Rebecca Chhim², Stephanie J Phelps³, James W Wheless^{4,5}, Bernd Meibohm¹

抗癫痫药拉考沙胺 (LCM) 已在美国和欧盟批准用于治疗 4 岁以上儿童和成人的局灶性癫痫的单一疗法和辅助疗法。使用真实的治疗药物监测数据，我们对 315 例接受拉考沙胺作为单药治疗和辅助治疗的儿科患者 (> 1 个月至 <18 岁) 进行了药理计量分析。人口药代动力学模型是使用非线性混合效应模型进行的，该模型采用具有线性消除功能的单室结构模型，其中清除率和分布体积均按体重进行了异速缩放，而不再需要与年龄相关的成熟功能。对年龄，性别，种族和其他抗癫痫药物的共同用药进行变量分析，结果表明苯巴比妥和非氨酯显着提高了拉考沙胺的清除率（分别为 1.71 和 1.46 倍）。基于已开发的人群药代动力学模型，对虚拟儿科患者进行了模拟，以探索与年龄相关的剂量要求，以使不同年龄的患者组中的拉考沙胺暴露与 ≥ 4 岁儿童达到的暴露相匹配，并以体重为基础进行剂量推荐由美国食品和药物管理局提供。基于这种方法，我们的分析表明，美国食品药品监督管理局推荐， ≥ 3 岁的儿童需要与 ≥ 4 岁的儿童相同剂量 (12 mg / kg / d)，1 至 3 岁的儿童可能需要 13 至 14 mg / kg / d，1 个月至 1 岁的婴儿可能需要 15 至 18 mg / kg / d (基于他们的实际年龄) 去匹配 ≥ 4 岁儿童的暴露量。

2. 托吡酯和拉科酰胺对毛果芸香碱诱导的大鼠癫痫持续状态的抗惊厥作用：活性氧和炎症的作用

Anticonvulsant Effects of Topiramate and Lacosamide on Pilocarpine-Induced Status Epilepticus in Rats: A Role of Reactive Oxygen Species and Inflammation

Int J Mol Sci. 2021 Feb 25;22(5):2264.

Michaela Shishmanova-Doseva¹, Lyudmil Peychev¹, Lyubka Yoanidu², Yordanka Uzunova², Milena Atanasova³, Katerina Georgieva⁴, Jana Tchekalarova⁵

背景：癫痫持续状态（SE）是一种神经系统疾病，其特征在于癫痫活动时间延长，继之以随后的癫痫发生过程。本研究的目的是评估毛果芸香碱诱发的 SE 模型中托吡酯（TPM）和拉科酰胺（LCM）治疗对氧化应激和炎性损伤的早期作用。

方法：雄性 Wistar 大鼠随机分为六组，毛果芸香碱诱导后，使用两种抗癫痫药（AED）TPM（40 和 80 mg / kg，腹腔注射）和 LCM（10 和 30 mg / kg，腹腔注射）重复注射 3 次。SE 后 24 小时处死大鼠，并在海马中研究了氧化应激和炎症反应的几个参数。

结果：与 SE-veh 组相比，两种剂量的 TPM 和 LCM 两种药物均在给药后 30 分钟成功减轻了运动性癫痫发作的次数。与对照组相比，毛果芸香碱诱导的 SE 降低了超氧化物歧化酶（SOD）活性并降低了谷胱甘肽（GSH）水平，同时增加了过氧化氢酶（CAT）活性，丙二醛（MDA）和 IL-1 β 水平。SE 组不影响 TNF- α 水平。在 SE 组中，以 30 mg / kg LCM 的较高剂量进行的治疗恢复到控制水平的 SOD 活性。两种剂量的两种 AED 还将 CAT 活性和 MDA 水平标准化为对照值。总之，我们认为 TPM 和 LCM 的抗氧化作用可能有助于它们对抗毛果芸香碱诱导的 SE 的抗惊厥作用，而它们在海马体中的弱抗炎作用是 SE 严重程度降低的结果。

3. 在 ICU 内以重量为基础的静脉负荷剂量拉科酰胺的安全性、耐受性和药代动力学

Safety, tolerability, and pharmacokinetics of weight-based IV loading dose of lacosamide in the ICU
Epilepsy Behav. 2021 Jan;114(Pt A):107449.

Anil K Chimakurthy¹, R Eugene Ramsay², Vivek Sabharwal², Uma Menon²

在最新的抗癫痫药物中，拉科酰胺（LCM）越来越多地用于重症监护病房（ICU）的急性癫痫发作和癫痫持续状态。我们回顾性地回顾了入院 ICU 的急性癫痫发作和癫痫持续状态患者的基于体重的静脉 LCM 剂量。我们分析了 2013-2016 年在 ICU 接受静脉 LCM 治疗的 354/382 例患者。收集的数据包括年龄、总体重、体重指数（BMI）、负荷剂量、静脉输注后 LCM 血水平、输注时间、血压、心率、氧饱和度、平均动脉压，以及输注过程中或输注 30 分钟内记录的升压药物起始。更大剂量的 8 mg/kg 静脉注射 LCM 可安全用于 ICU 患者，其有效血浆水平为 15-20 μ g/ml，分布量相对恒定。

醋酸艾司利卡西平

1. 人芳基乙酰胺脱乙酰酶 (AADAC) 在醋酸艾司利卡西平的水解中的作用以及 AADAC 遗传多态性对水解酶活性的影响

Role of Human Arylacetamide Deacetylase (AADAC) on Hydrolysis of Eslicarbazepine Acetate and Effects of AADAC Genetic Polymorphisms on Hydrolase Activity

Drug Metab Dispos. 2021 Apr;49(4):322-329.

Keiya Hirose¹, Tatsuki Fukami², Kiyomichi Tashiro¹, Yoshiyuki Sakai¹, Fumiya Kisui¹, Masataka Nakano¹, Miki Nakajima¹

人芳基乙酰胺脱乙酰酶 (AADAC) 在药物的解毒或活化中起作用，有时通过催化水解反应参与毒性的发生。AADAC 优选具有相对较小的酰基（例如乙酰基）的化合物。醋酸艾司利卡西平是一种抗癫痫药，是一种快速水解为艾司利卡西平的前药。我们试图澄清 AADAC 是否可能负责醋酸艾司利卡西平的水解。醋酸艾司利卡西平被人肠和肝微粒体以及重组人 AADAC 有效水解。表没食子儿茶素没食子酸酯（一种 AADAC 的特异性抑制剂）抑制人肠和肝微粒体中的水解酶活性，分别为对照的 82% 和 88%。来自 25 个人类肝脏的肝微粒体中的水解酶活性与 AADAC 蛋白质水平显著相关 ($r = 0.87$, $P < 0.001$)，提示 AADAC 酶与醋酸艾司利卡西平的水解有关。通过使用构建的带有 T74A, V172I, R248S, V281I, N366K 或 X400Q 的重组 AADAC 变体，研究了 AADAC 的遗传多态性对醋酸艾司利卡西平的水解的影响。具有 R248S 或 X400Q 的 AADAC 变体的活性比野生型低（分别为 5% 或 21%），而具有 V172I 的 AADAC 变异体的活性比野生型（174%）高。在 AADAC 的其他四个基板中也观察到了类似的趋势。即，对硝基苯乙酸酯，酮康唑，非那西丁和利福平。总的来说，我们发现醋酸艾司利卡西平被人 AADAC 特异性地和有效地水解，并且几种 AADAC 多态性等位基因将是影响酶活性和药物反应的因素。意义声明：这是首次阐明芳基乙酰胺脱乙酰酶 (AADAC) 在人肝和肠中将抗癫痫药前醋酸艾司利卡西平活化为活性形式的艾司利卡西平的原因。另外，我们发现几个 AADAC 多态性等位基因将是影响酶活性和药物反应的因素。

2. 醋酸艾司利卡西平在老年人 (≥ 60 岁) 和年轻人 (18-59 岁) 中安全性和耐受性的比较分析

Comparative analysis of the safety and tolerability of eslicarbazepine acetate in older (≥ 60 years) and younger (18-59 years) adults.

Epilepsy Res. 2021 Jan;169:106478.

Eva Andermann¹, William Rosenfeld², Patricia Penovich³, Joanne Rogin⁴, Fernando Cendes⁵, Mar Carreño⁶, R Eugene Ramsay⁷, Elinor Ben-Menachem⁸, Helena Gama⁹, Francisco Rocha¹⁰, Patrício Soares-da-Silva¹¹, Robert Tosiello¹², David Blum¹³, Todd Grinnell¹⁴

目的: 研究每日一次口服抗癫痫药醋酸艾司利卡西平 (ESL) 在老年和青壮年人群中的安全性和耐受性。

方法: 进行两项随机后合并数据分析: 一项来自 3 项 III 期研究, 研究对象是局灶性 (部分发作) 癫痫患者, 他们同时服用 1-3 个 ASD; 另一项研究来自 5 项 II 期研究, 研究对象是非癫痫人群, 他们长期和 / 或未按照临床有效的抗癫痫剂量服用其他 ASD。分别计算老年人 (≥ 60 岁) 和年轻人 (18-59 岁) 治疗突发不良事件 (TEAE) 的频率。

结果: 在局灶性癫痫研究池中, 年龄 ≥ 60 岁者占 4.1% (58/1431)。老年患者 TEAEs 发生率为 77.5%, 年轻患者 TEAEs 发生率为 72.6%(p=0.495)。在接受安慰剂治疗的患者中, 老年组 TEAEs 的总体发生率为 50.0%, 在年轻人中为 57.5%(p=0.531)。经安慰剂调整后的 TEAEs 总体频率在老年人为 27.5%, 在年轻人为 15.1%。安慰剂调整后的 TEAEs 头晕、嗜睡、头痛、恶心、复视、视物模糊和共济失调的频率在老年人中比年轻人高 ≥ 5%, 呕吐和眩晕的频率 ≥ 比年轻人高 2%。在老年患者和年轻患者中, TEAE 导致停药总频率分别为 15.0% 和 17.6%(p=0.647); 该频率随着 ESL 剂量的增加而增加。在接受安慰剂治疗的患者中, 导致停药的 TEAEs 总体频率在老年人为 5.6%, 在年轻人为 6.6%(p=0.847)。在非癫痫研究组中, 30.2% (515/1705) 的患者年龄 ≥ 60 岁。在接受 ESL 治疗的老年患者和接受 ESL 治疗的年轻患者中, TEAEs 的总发生率分别为 56.9% 和 58.8%。安慰剂调整后的频率在老年患者中为 14.9%, 在接受 ESL 治疗的年轻患者中为 15.1%。经安慰剂调整后的 TEAEs 恶心、呕吐、疲劳和眩晕的频率在老年人中增加了 ≥ 2%, 而在年轻人中嗜睡的频率增加了 ≥ 2%。在老年患者和年轻患者中, TEAEs 导致停药总频率分别为

18.3% 和 12.1%($p=0.003$); 频率与 ESL 剂量无关。在接受安慰剂治疗的患者中, 导致停药 TEAEs 总体频率在老年人为 8.0%, 在年轻人为 5.6%($p=0.407$)。

结论: 不良事件数据分析支持 60 岁以上的患者服用 ESL 的安全性和耐受性。在数量有限的患有局灶性癫痫并伴有 ASD 的老年患者中 ($n = 40$), TEAEs 的频率普遍高于年轻人。然而, 在非癫痫患者组 (其中老年患者的数量增加了 10 倍; 427 名服用 ESL 但没有伴随 ASD 的患者), 没有观察到与年龄相关的 TEAE 差异, 这表明与辅助治疗相关的 ASD 负荷增加可能会使老年患者的治疗选择复杂化, 因为不良事件增加的风险。正如所有 ASD 的普遍做法一样, 在这个脆弱的患者群体中, 需要平衡临床反应和耐受性。

3. 艾司利卡西平对慢性实验性癫痫抑制微网络的复杂影响

Complex effects of eslicarbazepine on inhibitory micro networks in chronic experimental epilepsy. *Epilepsia*. 2021 Feb;62(2):542-556.

Sarah Schmidt¹, Leonie Pothmann¹, Daniel Müller-Komorowska¹, Thoralf Opitz¹, Patrício Soares da Silva^{2,3,4}, Heinz Beck¹

目的: 许多抗癫痫药物 (ASDs) 作用于电压依赖性钠通道, 这些作用的分子基础是确定的。相比之下, ASDs 是如何在神经元网络水平上发挥作用的, 人们对此知之甚少。

方法: 在本研究中, 我们确定了艾司利卡西平 (S-Lic) 对不同类型抑制性神经元以及抑制性基序的作用。实验在来自假手术组和慢性癫痫模型的大鼠的海马片上进行。

结果: 我们发现 S-Lic 在高浓度 ($300\mu\text{M}$) 时引起 CA1 区前馈抑制的意外降低, 但在低浓度 ($100\mu\text{M}$) 时不引起前馈抑制的降低。同时, $300\mu\text{M}$ S-Lic 而不是 $100\mu\text{M}$ S-Lic 显著降低了假手术组和癫痫动物位于 CA1 辐射层中的假定前馈中间神经元的最大放电率。反馈抑制不受 S-Lic 抑制。相反, 与其他药物如卡马西平 (CBZ) 不同的是, S-Lic 的应用只在癫痫动物中导致反馈抑制性突触后电流 (IPSCs) 的持久增强, 而在假手术组动物中没有, 这种增强在 S-Lic 被清除后持续存在。我们推测, 这种抑制的可塑性可能依赖于兴奋性反馈对 Oriens-lacunosum 分子 (OLM) 中间神经元的反 Hebbian 增强作用, 这种增强依赖于钙离子通透性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体。事实上, 我们发现阻断钙离子通透性 AMPA 受体可以完全阻止反馈抑制的上调。

意义：这些结果表明 S-Lic 以意想不到的方式影响 CA1 海马区的抑制电路。此外，ASD 的作用可能不能用对其靶通道的急性影响来充分解释，相反，可能有必要考虑抑制回路的可塑性。

4. 醋酸艾司利卡西平作为局灶性癫痫患者首次或后期辅助治疗的有效性和安全性

Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as a first or later adjunctive therapy in patients with focal seizures.

Epilepsy Res. 2021 Jan 12;171:106561.

John Hixson¹, Barry Gidal², Andrei Pikalov³, Yi Zhang⁴, Darshan Mehta⁵, David Blum⁶, David Cantu⁷, Todd Grinnell⁸, Study 701 Investigators

导言：我们报告了一项真实临床环境中进行的一项开放的、非随机的、为期 24 周的研究结果，该研究在成人局灶性癫痫治疗历史的早期和后期对醋酸艾司利卡西平 (ESL) 进行了研究。

方法：将 ESL 作为左乙拉西坦 (LEV) 或拉莫三嗪 (LTG) 单一治疗 (第 1 组) 的第一种辅助治疗药物，或作为耐药患者 (第 2 组) 的后期辅助治疗。主要目的是评估 ESL 的有效性 (通过保留率)。次要目标是评估与 ESL 治疗相关的疗效 (癫痫发作频率)、安全性、耐受性、行为变化、情绪和健康相关的生活质量 (HRQoL)。

结果：改良意向治疗人群包括 96 例患者 (第 1 组：41 例，第 2 组：55 例)，安全组包括 102 例患者 (第 1 组：44 例，第 2 组：58 例)。总体而言，81.8% 的第 1 组患者和 63.8% 的第 2 组患者完成了 24 周的维持期。标准化发作频率 (SSF) 降低的中位数，第 1 组 (72.8%) 明显高于第 2 组 (22.8%)，无癫痫发作率 (SSF \geq 降低 50%；第 1 组：62.5%；第 2 组：38.5%) 和无癫痫发作率 (第 1 组：25.0%；第 2 组：9.6%)。与其他抗癫痫药物 (ASM) 相比，联合服用 ESL 和 LEV 的患者的疗效结果通常更有利。治疗紧急不良事件 (TEAEs; 81% vs 73%) 和 TEAE 导致停药 (16% vs 2%) 在第 2 组中报道的频率分别高于第 1 组。严重不良事件报告较少 (第 1 组：0；第 2 组：7%)。最常见的 TEAEs 是头晕、恶心、头痛、嗜睡、疲劳、鼻咽炎、呕吐和焦虑。在整个研究过程中，抑郁症状、情绪状

态或攻击性没有显著变化。健康和 HRQoL 得分在基线时一般都很高，在整个研究过程中没有变化。然而，平均而言，在研究过程中，临床医生和患者都感觉到病情有所改善。结论：ESL 是一种有效且耐受性良好的药物，既可作为最常用的一线 ASMs(LEV 或 LTG) 的首选辅助治疗，也可作为耐药患者的后期辅助治疗。

5. 人芳基乙酰胺去乙酰化酶对醋酸艾司利卡巴平水解的作用及芳基乙酰胺去乙酰化酶遗传多态性对水解酶活性的影响

Role of Human Arylacetylase Deacetylase (AADAC) on Hydrolysis of Eslicarbazepine Acetate and Effects of AADAC Genetic Polymorphisms on Hydrolase Activity

Drug Metab Dispos . 2021 Jan 14;DMD-AR-2020-000295.

Keiya Hirose¹, Tatsuki Fukami², Kiyomichi Tashiro¹, Yoshiyuki Sakai¹, Fumiya Kisui¹, Masataka Nakano¹, Miki Nakajima¹

人芳基乙酰胺去乙酰化酶 (AADAC) 在药物的解毒或活化中起作用，有时通过催化水解反应参与毒性的发生。AADAC 偏爱具有较小酰基的化合物，如乙酰基。醋酸埃斯卡巴平是一种能迅速水解成埃斯卡巴平的前药，是抗癫痫药物。我们试图澄清 AADAC 是否可能是水解埃斯利卡西平乙酸酯的原因。人小肠和肝微粒体和重组人 AADAC 能有效水解醋酸埃斯利卡巴平。AADAC 特异性抑制剂表没食子儿茶素没食子酸酯对人肠道和肝微粒体水解酶活性的抑制率分别为 82% 和 88%。25 人肝微粒体中水解酶活性显著相关 ($r = 0.87$, $P < 0.001$)，表明 AADAC 酶负责水解醋酸埃斯利卡巴平。利用构建的重组 AADAC 变体 T74A、V172I、R248S、V281I、N366K、X400Q，研究了 AADAC 基因多态性对乙酸埃斯利卡巴平水解的影响。带有 R248S 和 X400Q 的 AADAC 突变体的活性低于野生型 (分别为 5% 和 21%)，而带有 V172I 的 AADAC 突变体的活性高于野生型 (174%)。在 AADAC 的其他 4 种基质中也观察到类似的趋势；即对硝基乙酸苯酯、酮康唑、非那西丁和利福平。我们发现乙酸埃斯利卡巴平能被人 AADAC 特异性高效水解，而 AADAC 的多个多态等位基因可能是影响酶活性和药物反应的因素。这是第一个阐明 AADAC 在人的肝脏和肠道中对醋酸埃斯卡巴平 (一种抗癫痫前药) 的激活作用的研究。此外，我们发现几个 AADAC 多态性等位基因可能是影响酶活性和药物反应的一个因素。

药物相关基因研究

1. 钠通道阻滞剂治疗 CDKL5 缺陷性癫痫的多中心队列研究

Sodium channel blockers for the treatment of epilepsy in CDKL5 deficiency disorder: Findings from a multicenter cohort

Epilepsy Behav. 2021 May;118:107946.

Ángel Aledo-Serrano ¹, Patricia Gómez-Iglesias ², Rafael Toledano ³, Juan Jose Garcia-Peñas ⁴, Irene Garcia-Morales ⁵, Carla Anciones ⁶, Victor Soto-Insuga ⁴, Timothy A Benke ⁷, Isabel Del Pino ⁸, Antonio Gil-Nagel ⁶

目的：分析钠通道阻滞剂 (SCBs) 治疗 CDKL5 缺乏症 (CDD) 相关性癫痫的疗效。

方法：对 2016 年至 2019 年间三个三级癫痫中心诊断为 CDD 的患者进行回顾性观察研究分析。分析人口统计学，临床电生理和遗传特征，以及 ASM 治疗和他们的结果，特别关注 SCBs。

结果：三个三级癫痫中心共收治 21 例癫痫患者，其中 19 例 (90.5%) 发生癫痫，所有患者均有致病性 CDKL5 基因突变。6 名患者 (31.6%) 被归类为 SCB 应答者 (减少 50% 以上)，4 名患者目前无癫痫发作 (平均无癫痫发作时间 8 年)。最常用的 SCB 药物是奥卡西平 (OXC)、卡马西平 (CBZ) 和拉科酰胺 (LCM)。没有出现相关的不良事件。相比之下，无应答组中有三个病人癫痫发作加重。两组比较，SCB 治疗和癫痫发作时应答者年龄显著低于对照组，局灶性癫痫样活动比例更高，West 综合征发病率较低。

结论：本研究结果表明单链抗体治疗 CDD 相关性癫痫患者可能是有效和安全的。

2. 开发耐药性癫痫的基因库：癫痫药物遗传学的回顾

Developing a gene panel for pharmacoresistant epilepsy: a review of epilepsy pharmacogenetics
Pharmacogenomics. 2021 Mar;22(4):225-234.

Astrid J Rodriguez-Acevedo ¹, Louisa G Gordon ^{1 2 3}, Nicola Waddell ^{1 4}, Georgina Hollway ^{1 4}, Lata Vadlamudi ^{5 6}

评估涉及癫痫药的药效学和药代动力学的基因对于更好地了解耐药性癫痫病至关重要。我们回顾了关于六种抗癫痫药（卡马西平，吡仑帕奈，拉莫三嗪，左乙拉西坦，丙戊酸钠和唑尼沙胺）的药物遗传学文献，并通过功能注释途径分析将这些基因与癫痫基因板上的基因进行了比较。在这两个基因列表之间几乎没有重叠。药物遗传基因主要参与解毒过程，而癫痫小组基因则参与细胞信号转导和基因表达。我们的工作为特定的耐药性癫痫基因面板提供了支持，以协助抗癫痫药物的选择，从而实现个性化的治疗方法。未来的工作将寻求将该小组纳入对药物抗药性患者的基因组分析中，以确定临床效用和患者治疗反应。

3. 罕见基因变异对失神癫痫药物反应的贡献

Contribution of rare genetic variants to drug response in absence epilepsy.

Epilepsy Res. 2021 Feb;170:106537.

Kenneth A Myers¹, Mark F Bennett², Bronwyn E Grinton³, Gabriel Dabscheck⁴, Eunice K Chan⁴, Luis E Bello-Espinosa⁵, Lynette G Sadleir⁶, Sabrina D'Alfonso⁵, Amy L Schneider³, John A Damiano³, Michael S Hildebrand⁷, Melanie Bahlo⁸, Samuel F Berkovic³, Jeffrey Buchhalter⁵, Ingrid E Scheffer⁹

目的：探讨罕见基因变异对失神癫痫患者丙戊酸 (VPA) 和乙琥胺 (ETX) 治疗反应的可能意义。我们的主要假设是，与 ETX 反应的患者相比，ETX 无反应的患者中罕见的 CACNA1H 变异更常见。我们的第二个假设是，与丙戊酸反应性患者相比， γ -氨基丁酸受体基因的罕见变异在丙戊酸钠无反应性患者中更常见。

方法：我们招募了同时接受 VPA 和 ETX 治疗的失神癫痫患者，并进行了全外显子组测序，以研究 CACNA1H、其他电压门控钙通道 (VGCC) 基因或 GABA 受体基因的罕见变异在预测 ETX 或 VPA 疗效方面的潜在作用。

结果：共纳入 62 例患者，其中 12 例对 ETX 有反应，14 例对 VPA 有反应，36 例对上述两种药物均无明显阳性反应。我们没有在 ETX 反应患者中发现明显富集的 CACNA1H 罕见变异 (优势比为 3.43; 0.43-27.65; $p=0.20$)，也没有发现其他 VGCC 基因的富集。VPA 无反应性患者与 VPA 反应性患者相比，GABA 受体基因稀有变异体未见明显富集。与对照组相比，我们发现缺失队列中 GABA 受体罕见变异丰富 (优势比 3.82; 1.68-8.69)。

CACNA1H rs61734410 和 CACNA1I rs3747178 多态性在 ETX 反应组和 ETX 无反应组之间没有差异；这些多态性已被报道预测失神癫痫患者对 ETX 缺乏反应。

意义：我们的结论是，如果 CACNA1H 罕见变异预测对 ETX 缺乏反应，则需要更大的样本来验证这一点，并具有足够的威力。首次抗癫痫治疗失败的失神性癫痫患者 GABA 受体基因罕见变异频率增加，提示轻微的 GABA 受体功能障碍可能是潜在的病理生理机制之一。

4. 马来西亚癫痫患者 CYP3A5 基因变异及其与卡马西平和丙戊酸反应的相关性

CYP3A5 genetic variants and their associations with carbamazepine and valproic acid response in Malaysian epileptic patients.

Int J Clin Pharmacol Ther. 2021 Jan;59(1):8-16.

Yuka Miyata-Nozaka, Hui Jan Tan, Sau Wei Wong, Azman Ali Raymond, Haslyna Omar, Shamsul Mohd Zain

目的：癫痫是一种常见的以反复发作为特征的慢性神经系统疾病。大约 30-40% 的癫痫患者对抗癫痫药物没有反应。先前的研究表明，基因多态性会影响卡马西平的代谢。

材料和方法：为了验证这一假设，本研究评估了马来西亚癫痫患者中变异 (rs776746 和 rs1419745) 与卡马西平和丙戊酸单药治疗反应之间的关系。

结果：共纳入 288 例马来西亚癫痫患者，其中 63 例接受卡马西平单药治疗，85 例接受丙戊酸单药治疗。人群中没有药物过敏综合征患者。采用 Sequenom MassARRAY 基因分型平台对受试者进行基因分型。这项研究发现 CYP3A5 rs776746 与卡马西平治疗反应显著相关 ($p=0.026$) 和马来族亚群显著相关 ($p=0.006$)。此外，据报道，在马来人中，CYP3A5 rs776746 与卡马西平治疗反应之间存在微乎其微的显著相关性。同样，CYP3A5 rs776746 与全部患者的丙戊酸应答相关 ($p=0.037$)，与马来人的丙戊酸应答相关 ($p=0.05$)。

结论：我们的研究结果表明，CYP3A5 多态性影响马来西亚癫痫患者对卡马西平和丙戊酸的反应。

5.SV2A 中一种新的杂合稀有变异体导致癫痫和左乙拉西坦诱发的耐药性癫痫持续状态

De novo A heterozygous rare variant in causes epilepsy and levetiracetam-induced drug-resistant status epilepticus.

Epilepsy Behav Rep. 2021 Jan 7;15:100425.

Daniel G Calame¹, Isabella Herman¹, James J Riviello¹

SV2A 编码神经递质释放所必需的神经元突触囊泡糖蛋白。在动物模型中，SV2A 功能改变会导致癫痫，然而，只有两份人类变异体的报告将 SV2A 与耐药性癫痫脑病和癫痫联系起来。SV2A 也是常用的抗癫痫药物左乙拉西坦 (LEV) 的结合位点。然而，关于罕见的 SV2A 变异如何影响 LEV 反应的信息还很缺乏。在此，我们报告一名 2 岁新发癫痫患儿，发现 SV2A (NM 014849.5:c.1978G> a;p.Gly660Arg) 的新杂合子罕见变异，在为初始基线癫痫控制而增加 LEV 治疗后出现难治性癫痫持续状态。这份报告提供了更多证据，表明单等位基因致病性 SV2A 变异会导致癫痫，而且当使用 LEV 治疗时，SV2A 基因变异可能会导致反常的癫痫发作恶化。

临床研究

1. 重症监护病房患者中碳青霉烯类和丙戊酸之间的相互作用

Interactions between carbapenems and valproic acid among the patients in the intensive care units

J Crit Care. 2021 Apr;62:151-156.

I-Ling Chen¹, Chen-Hsiang Lee², Shu-Chen Hsiao³, Fu-Yuan Shih⁴

目的：评估丙戊酸 (VPA) 和碳青霉烯类抗生素联合用药导致癫痫发作或癫痫持续状态 (SE) 的危险因素。

材料与amp;方法：纳入了 2007 年至 2017 年期间同时接受 VPA 和碳青霉烯类药物治疗的重症监护病房 (ICU) 的成年患者。比较了不同碳青霉烯类药物对 VPA 血药浓度的影响。

结果：在 162 例患者中有 104 例 (64.2%) 发生了癫痫发作和 45 例 (27.8%) 发生了 SE。癫痫发作的危险因素是年龄 (每年增加, 调整后的优势比 [aOR], 1.03), 初始抗癫痫方案 (单药和多药治疗, aOR 分别为 0.43 和 0.18), 同时服用碳青霉烯类药物后的 VPA 血清浓度 (每增加 1 μ g/mL, aOR 为 0.96)。联合应用碳青霉烯类药物后的 VPA 血清浓度是 SE 的独立危险因素 (每增加 1 μ g/mL, aOR 为 0.98)。与美罗培南或厄他培南相比, 亚胺培南 / 西司他丁同时给药并未显著降低 VPA 血药浓度。伴有癫痫发作或 SE 的患者在 ICU 同时使用碳青霉烯类药物后的住院时间和通气天数显著增加。

结论：碳青霉烯类抗生素降低了 VPA 的血药浓度, 增加了癫痫发作和 SE 的风险, 从而延长了 ICU 的住院时间。

2. 在癫痫监测单元中新一代抗癫痫药急性停药的安全性和有效性

Acute withdrawal of new-generation antiepileptic drugs in epilepsy monitoring units: Safety and efficacy

Epilepsy Behav. 2021 Feb 21;117:107846.

Chien-Chen Chou¹, Po-Tso Lin², Der-Jen Yen², Hsiang-Yu Yu³, Shang-Yeong Kwan², Chien Chen⁴, Yo-Tsen Liu⁵, Yen-Cheng Shih², Szu-Ying Lin⁶

简介：为了及时完成视频脑电图（V-EEG）研究，急性停用抗癫痫药物（AEDs）是诱发癫痫发作的安全有效的方法。以前的研究仅集中于常规 AED 的停用上，而对新一代 AED 停药的效果尚未得到广泛研究。

材料和方法：本研究调查了 2015 年至 2018 年之间进入癫痫监测单位的耐药性癫痫成年患者。根据患者是否接受常规 AED（Con; n = 13）或新一代 AED（N-Gen; n = 26）。然后，我们比较了在一周内停用这两种类型的 AED 的疗效（完成 V-EEG 监测的时间）和丛集性癫痫发作（CS）、局灶性双侧强直阵挛性发作（FBTCS）和癫痫持续状态（SE）发生的安全性。

结果：两组均需要约一个星期才能完成 V-EEG 分析：N-Gen 组（5.6 天）和 Con 组（6.3 天）。在癫痫发作的中位数，第一次发作的发作，CS，FBTCS 或 SE 的分布方面，两组之间均未观察到差异。急性停药后，分别有 CS 或 FBTCS 病史的患者出现 CS 或 FBTCS 的比例较高。

结论：在 V-EEG 记录过程中，我们没有观察到在停药后服用新一代 AED 的患者和服用传统 AED 的患者之间的显著差异。在当前的研究中，我们采用了一种标准方案来快速停用 AED（每天减少 50% 的剂量），足以使 80% 的患者在一周内完成 V-EEG 监测。

3. 抗癫痫药及其对局灶性至双侧强直阵挛性癫痫的疗效：与 SUDEP 预防相关的系统评价

Anti-seizure medications and efficacy against focal to bilateral tonic-clonic seizures: A systematic review with relevance for SUDEP prevention

Epilepsy Behav. 2021 Feb 25;117:107815.

Gianni Cutillo¹, Hatem Tolba², Lawrence J Hirsch³

我们对抗癫痫药物（ASM）及其控制局灶性至双侧强直性阵挛性癫痫发作（FBTCS）的

疗效进行了系统评价。FBTCS，尤其是在夜间时，被认为是癫痫猝死（SUDEP）的主要危险因素之一。我们在不同的在线数据库中搜索了 1990 年后经 FDA 批准的 ASM 的所有随机，双盲和安慰剂对照临床试验，这些试验具体报道了 FBTCS 的降低。在可能的情况下，将其与减少局灶性意识障碍（FIA）发作进行比较。产生最多数据（3 个或更多研究）的 ASM 是托吡酯（TPM），其次是噻加宾（TGB），布瓦西坦（BRV）和拉莫三嗪（LTG）。TPM 试验显示 FBTCS 降低了 44.8% 至 100%（比安慰剂低 4.5-99%）；TGB 降低 21.8% 至 46.7%（比安慰剂高 21.8-61%）；BRV 降低 33.9% 至 82.1%（比安慰剂高 11.6-57.4%）；LTG 降低 55.2%（比安慰剂高 20.3-52%）。有希望的结果，但仅来自一两个研究的数据，cenobamate(比安慰剂有效 18-59%)，拉科酰胺 (45.1-78.7%)，左乙拉西坦 (40.1-60.3%)，奥卡西平 (58.5-81.5%)，加巴喷丁 (50-53.8%)。在较高剂量下通常会出现较高的反应，包括在高于 FDA 目前批准的剂量时。从未针对任何 ASM 报告过针对夜间 FBTCS 的特定结果。此外，尽管与 SUDEP 预防有关，但完全控制 FBTCS 的报道很少。总之，尽管已知有 BTCS 与 SUDEP 有很强的联系，但很少有数据专门比较 ASM 预防 FBTCS 的功效。这次综述是我们试图填补文献空白，并呼吁在所有未来研究中普遍报告减少 BTC 发作的具体数据，最好包括夜间 BTCS 的具体报告。这将有助于实现合理的 ASM 选择，以最大程度地减少 BTC 发作，从而降低 SUDEP 的风险。

4. 在针对 KCNQ2-DEE 的抗癫痫药物的临床试验中捕获癫痫发作

Capturing seizures in clinical trials of antiseizure medications for KCNQ2-DEE

Epilepsia Open. 2021 Jan 29;6(1):38-44

John J Millichap^{1 2}, Cynthia L Harden³, Dennis J Dlugos⁴, Jacqueline A French⁵, Noam N Butterfield³, Celene Grayson³, Ernesto Aycardi³, Simon N Pimstone^{3 6}

对 KCNQ2 发育性和癫痫性脑病（KCNQ2-DEE）患者的文献综述显示，根据包括 139 名患者在内的 16 份报告，临床表型包括针对年龄和疾病的刻板性癫痫发作。KCNQ2-DEE 的典型癫痫发作类型为局部强直性发作，在出生后 0-5 天内开始发作，并且可以通过视频脑电图 VEEG 轻松捕获，用于临床和基因诊断。初步鉴定后，KCNQ2-DEE 癫痫发作在临床上很明显，无需使用 EEG 或 VEEG 即可明确鉴定。因此，我们建议 2019 年国际抗癫痫联盟 (ILAE)、儿童癫痫研究联盟 (PERC) 关于捕捉和记录癫痫发作用于临床试验的建议

(4,2019 年, 537) 适用于与癫痫相关的抗癫痫药物 (ASM) 治疗试验。ILAE / PERC 共识性指南指出, 由护理人员维护的癫痫日记由接受过使用患者内部历史记录识别癫痫的护理人员完成, 他们使用患者内的历史记录对癫痫发作进行了培训, 可以在临床试验中准确地捕获癫痫发作。美国食品药品监督管理局 (FDA) 历来认可的另一种方法是比较 VEEG 治疗前后的癫痫发作计数。ILAE / PERC 策略的主要优势在于, 它可以扩大符合临床试验纳入标准的合格患者的数量, 同时保持准确的癫痫发作计数 (癫痫发作, 2019 年第 4 期, 第 537 页)。最近的三项关键的儿科三期临床试验研究了 ASM 治疗 2 岁以下患者的综合征性癫痫发作 (N Engl J Med, 2017, 17, 699; Lancet, 21, 2020, 2243; Lancet, 17, 2018, 1085) ; 正在进行的 2 期开放标签的儿科临床试验, 其中包括年龄仅 1 个月的小儿癫痫综合症 (Am J Med Genet A, 176, 2018, 773) , 已经成功使用了护理者保存的癫痫发作日记。为了确定 KCNQ2-DEE ASM 治疗试验的结果, 使用癫痫日记对受过训练的观察员的癫痫发作进行计数是可行的, 因为 KCNQ2-DEE 的癫痫发作在临床上显而易见。该策略得到了类似年龄组的临床试验成功的先例支持, 并得到了国际小儿癫痫病界的认可。

5. 基于同时服用抗癫痫药的数量, 癫痫发作频率和基线癫痫持续时间的辅助性氨基甲酸酯的疗效: 一项随机临床研究的事后分析

Efficacy of adjunctive cenobamate based on number of concomitant antiseizure medications, seizure frequency, and epilepsy duration at baseline: A post-hoc analysis of a randomized clinical study

Epilepsy Res. 2021 Feb 18;172:106592.

William E Rosenfeld¹, Arkady Nisman², Louis Ferrari²

背景: 在一项为期 18 周, 双盲, 安慰剂对照的研究中 (YKP3089C017; NCT01866111) , 氨基甲酸酯可有效治疗局灶性发作。这项事后分析检查了基线临床特征对研究中辅助性氨基甲酸酯疗效的影响。

方法: 将尽管接受 1-3 种抗癫痫药 / 抗癫痫药 (AED / ASM) 治疗的局灶性癫痫发作不受控制的成年人, 每天 1 次 1: 1: 1: 1 随机分配给安慰剂或氨基甲酸酯 100、200 或 400

mg。在 12 周维持期 ($n \geq 397$) 中, 根据基线 (伴发)ASM 数目 (1, 2, >2)、基线发作频率中值 ($=9.5$ vs >9.5) 和癫痫中位基线持续时间 (≤ 23 年 vs >23 年), 评估癫痫发作频率减少 /28d 中位数百分比和 $\leq 50\%$ 应答率。

结果: 对于服用 1 例同时服用 ASM 的患者, 经氨基甲酸酯治疗的患者癫痫发作频率降低的中位数百分比为 44.7% 至 86.0%, 而服用安慰剂的患者为 24.1%。2 种并发 ASM 的患者中, 氨基甲酸酯治疗组的减少率为 41.4-57.9%, 而安慰剂组为 33.3%; 对于大于 2 个并发的 ASM, 氨基甲酸酯治疗组的减少率为 41.5-67.4%, 而安慰剂为 26.4%。减少量最大的是每天 200 mg 和 400 mg 氨基甲酸酯组。对于基线癫痫发作频率 ≤ 9.5 的患者, 在每天 200 毫克的氨基甲酸酯组中, 癫痫发作频率的中位数百分比下降最大 (66.5%); 对于基线癫痫发作频率 > 9.5 的患者, 最大剂量减少发生在 400 mg / day 的氨基甲酸酯组 (70.7%)。通过基线时癫痫持续时间的中位数评估, 观察到类似的改善。对于分别接受 1、2 或 > 2 ASM 的接受氨基甲酸酯治疗的患者, 观察到 $\geq 50\%$ 的缓解率高达 66.7% (400 mg), 62.2% (200 mg) 和 66.0% (400 mg), 而安慰剂分别为 20.0%, 29.3% 和 23.9%; 在接受氨基甲酸酯治疗的患者中, 高达 25.0% (400 mg / 天), 22.2% (400 mg / 天) 和 19.1% (400 mg / 天) 的癫痫发作减少了 100%, 而安慰剂组分别为 0%、0% 和 2.2%。常见的中枢神经系统不良事件 (头晕、嗜睡、疲劳和复视) 发生率 ($\geq 10\%$) 在 ASM >2 组中最高, 但发生率在初步研究报告的范围内。

结论: 临床上与癫痫发作频率有关的减少, 包括辅助性氨基甲酸酯引起的癫痫发作减少 100%, 无论伴发的 ASM 数量, 基线癫痫发作频率或疾病持续时间如何。最大的减少发生在 200 和 400 毫克 / 天的组中。

6. 丙戊酸作为重症监护病房入院成人全面性惊厥持续癫痫的辅助治疗: 一项双盲、多中心随机对照试验方案

Valproic Acid as an Adjuvant Treatment for Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults Admitted to Intensive Care Units: Protocol for a Double-Blind, Multicenter Randomized Controlled Trial

JMIR Res Protoc. 2021 Feb 24;10(2):e22511

Tarek Sharshar^{1,2}, Omar Ben Hadj Salem³, Raphaël Porcher^{2,4}, Lamiae Grimaldi-Bensouda⁵,

Nicholas Heming⁶, Bernard Clair⁶, Eric Azabou⁶, Aurélien Mazeraud^{1 2}, Benjamin Rohaut^{7 8}, Hervé Outin³

背景：全身性惊厥性癫痫持续状态（GCSE）是一种常见的医疗急症。GCSE 治疗的重点是服用苯二氮卓类药物，然后是二线抗癫痫药（AED）。尽管采取了这种循序渐进的策略，但四分之一的患者无法控制 GCSE，并且与长期住院、高死亡率和长期残疾相关。丙戊酸（VPA）是一种具有良好耐受性和神经保护特性的 AED。

目的：本研究旨在证明 VPA 作为 GCSE 一线和二线治疗的佐剂可以改善预后。

方法：进行了一项多中心，双盲，随机对照试验，比较了法国 GCSE 重症监护病房（ICU）的成年人中 VPA 与安慰剂的作用。所有患者都接受了标准的治疗，包括苯二氮卓类药物和二线 AED(而不是 VPA)，由治疗医疗队自行决定。在干预组中，VPA 在 15 分钟内以 30 mg / kg 的负载剂量静脉内给药，然后在接下来的 12 小时内连续输注 1 mg / kg / h。在安慰剂组中，使用相同的 0.9%生理盐水静脉内给药。主要结局是到第 15 天从医院出院的患者比例。次要结果是 3 个月时难治性和超难治性 GCSE 的频率、ICU 相关的发病率、与 VPA 相关的不良事件和认知功能障碍。将根据意向治疗原则进行统计分析。

结果：第一名患者于 2013 年 2 月 18 日随机分组，最后一名患者于 2018 年 7 月 7 日随机分组。在 248 名计划患者中，有 98.7% (245/248) 被纳入 20 个 ICU 中。目前，数据管理仍在进行中，与试验有关的所有各方仍然不知情。

结论：丙戊酸作为全身性惊厥性癫痫持续状态（Valse）的辅助治疗试验将评估将 VPA 用作 GCSE 一线和二线治疗的辅助治疗是否能改善预后。

7. 左乙拉西坦治疗儿童癫痫是否影响视觉诱发电位 (VEP) ?

Does levetiracetam use affect Visual Evoked Potentials (VEP) in the treatment of childhood epilepsy?

Minerva Pediatr (Torino). 2021 Apr 2.

Hilal Aydin¹, Ibrahim H Bucak², Erman Altunisik³

背景：抗癫痫药物的副作用因药物本身、药物剂量和使用时间的不同而不同。这些副作用之一与视力有关。

方法：选择 2017 年 10 月 01 日至 2019 年 10 月 01 日在儿童神经内科门诊就诊的因各种原因接受视觉诱发电位 (VEP) 检查，并接受左乙拉西坦单药治疗至少 6 个月的局灶性 / 全身性癫痫患者作为研究对象，对其资料进行回顾性扫描 (研究组：SG)。评估患者档案的年龄、性别、左乙拉西坦的使用剂量和持续时间、是否有癫痫家族史、脑电图结果、头颅磁共振成像和 VEP 测试结果，并记录参数。24 例年龄相近的无癫痫患者作为对照组 (CG)。

结果：研究组包括 18 名患者，其中 8 名男孩 (44.4%)，10 名女孩 (54.6%)；健康对照组包括 24 名，其中 9 名男孩 (37.5%)，15 名女孩 (62.5%)。当比较患者和对照组右眼和左眼的平均视觉诱发电位潜伏期时，没有发现统计学上的显著差异 (右眼：p: 0.451，左眼：p: 0.323)。当 SG 和 CG 的右眼和左眼的视觉诱发电位波幅进行比较时，两组之间的差异有统计学意义 (p: 0.001; p: 0.001)。左乙拉西坦剂量与疗程和 VEP 参数无相关性。

结论：本研究中获得的数据显示，左乙拉西坦的使用影响了儿童患者的 VEP 波幅结果，但不影响 VEP 潜伏期的结果。

8. 孕妇服用丙戊酸钠等抗癫痫药物处方的横断面评价

Cross-sectional evaluation of prescription of valproate and other antiepileptic drugs to pregnant women

Acta Neurol Belg. 2021 Apr;121(2):503-508.

Duygun Altıntaş Aykan¹, Yusuf Ergün²

药物咨询对患有癫痫的女性很重要，因为有关母亲抗癫痫药物对发育中胎儿影响的数据有限。虽然服用最致畸药物的孕妇是按照欧洲药品管理局的指导方针进行治疗的，但她

们中的大量人可能会无意中接触到致畸药物。我们进行了一项关于孕妇用药的三级中心观察性研究，这些孕妇被咨询到畸形学信息服务 (TIS) 单位进行循证致畸风险分析。检查了 134 名孕妇在 2014 年至 2018 年期间的登记记录。我们评估了诊断、处方、抗癫痫药物的使用和药物亚型的分布，并调查了产后与药物相关的先天畸形。产后再次联系妇女，以获得有关婴儿健康状况的信息。我们发现 33 名女性被诊断出患有神经系统疾病。总共开了 60 种神经系统药物，其中包括 13 种抗癫痫药。抗癫痫药物包括丙戊酸钠 38.4%(n=5)、普瑞巴林 / 加巴喷丁 15.4%(n=2)、左乙拉西坦 15.4%(n=2)、拉莫三嗪 15.4%(n=2)、苯妥英钠 7.7%(n=1)、卡马西平 7.7%(n=1)。分娩结果显示，接触丙戊酸钠导致一名婴儿患有先天性白内障，一名出生后出口伴心功能障碍，以及一名治疗性流产。孕妇在产前或不同孕期服用多种抗癫痫药物，丙戊酸是 TIS 咨询致畸风险分析的最常见的抗癫痫药。传播 TIS 单元并将结果报告给致畸文献可相应地提供药物致畸风险的适当评估。

9. 二十年来首次对一个潜在的抗癫痫药物的研究

Two decades of research towards a potential first anti-epileptic drug

Seizure. 2021 Mar 3;S1059-1311(21)00065-0.

Simone Kastropil Benassi ¹, Julieta Goncalves Silva Macedo Alves ¹, Cristiane Gorgatti Guidoreni ¹, Cristina Gonçalves Massant ¹, Claudio M Queiroz ¹, Emilio Garrido-Sanabria ¹, Rafael Duarte de Souza Loduca ¹, Maria Alice Susemihl ¹, Wellingson Silva Paiva ², Almir Ferreira de Andrade ², Manoel Jacobsen Teixeira ², Joaquina Queiroz Andrade ³, Eliana Garzon ³, Maira Licia Foresti ⁴, Luiz E Mello ⁵

脑损伤 (如创伤、中风或癫痫持续状态) 导致癫痫的基本机制尚不完全清楚，临床上仍没有有效的预防措施和治疗方法。在过去的 20 年里，我们对癫痫的动物模型 (啮齿动物和非人灵长类动物) 进行了几项研究，并证明了改变神经元可塑性过程的药物，如抗胆碱能药物 (例如，抗胆碱能药物)，如果在大脑受伤后不久使用，并持续 10-20 天，就有可能改变创伤后癫痫的自然病程。为此，东莨菪碱治疗在毛果芸香碱和海藻酸盐模型中都显示出作为候选药物的良好结果。我们随后发现，广泛用于治疗帕金森病的另一种胆碱能拮抗剂——比哌立登，也能降低自发性癫痫发作的发生率和强度，延缓其在匹罗卡品癫痫模型中的出现。换句话说，比哌立登被证明是一个潜在的候选药物，可以作为抗癫痫药物进行进一步的研究。因此，我们在一小群患者中测试了比哌立登的安全性 (作为小型 II 期安全性评估)，并确认了其在创伤性脑损伤 (TBI) 中的安全性。现在，我们在一项双

盲、随机、安慰剂对照试验中，提供关于我们正在进行的项目的信息，该项目旨在评估比哌立登在预防 TBI 患者癫痫发展方面的有效性。

10. 治疗新生儿惊厥的症状或疾病：一项系统的文献综述

Treating the symptom or treating the disease in neonatal seizures: a systematic review of the literature

Ital J Pediatr. 2021 Apr 7;47(1):85.

Raffaele Falsaperla¹, Bruna Scalia², Andrea Giugno³, Piero Pavone⁴, Milena Motta¹, Martina Caccamo¹, Martino Ruggieri⁵

目的：在过去的几十年中，现有的新生儿癫痫的治疗方案已经扩大，但是对于最佳的治疗方案还没有达成共识。我们系统地回顾了研究新生儿癫痫治疗的现有文献，以阐明哪些药物对新生儿特定神经疾病的治疗最有效。

方法：我们回顾了 PubMed(1949 年 8 月至 2020 年 11 月出版)中所有可获得的、已发表的文献，这些文献侧重于脑电图 (EEG) 证实的新生儿癫痫的药物治疗。

结果：我们的检索共鉴定出 427 篇文章，其中 67 篇纳入本综述。目前的知识使我们能够强调遗传性早发性癫痫对钠通道阻滞剂的良好临床和电生理反应，以及对左乙拉西坦的总体良好反应，左乙拉西坦的应用也已被证明对足月儿和早产儿都是安全的。

解释：我们的工作有助于证实在临床实践中指导使用抗惊厥药物治疗新生儿的证据是有限的，并检查目前可用药物用于治疗发育中的新生儿大脑的有效性和潜在的有害副作用；因此，我们的工作也可能作为未来研究的临床参考。

11. 中毒性惊厥二线治疗的系统综述

A systematic review of second line therapies in toxic seizures

Clin Toxicol (Phila). 2021 Mar 23;1-10

Meghan L Fletcher¹, Preeyaporn Sarangarm¹, Jacob Nash², Susan C Smolinske², Robert L Alunday³, Steven A Seifert^{2,4}, Brandon J Warrick^{2,4}

背景：癫痫是中毒暴露的常见表现，需要立即和可能持续的处理。指南建议将苯二氮卓类药物作为中毒性惊厥的一线治疗药物；然而，关于最佳二次治疗的文献很少。我们系统地评估了现有的二线治疗毒性癫痫的文献。

方法：按照 PRISMA 指南，我们从 2018 年 8 月开始搜索 PubMed、Embase、PsychINFO、Cochrane Library、Web of Science、Google Scholar 和国际药学文摘。MESH 术语的重点是确定药物或其他潜在有毒物质引起的癫痫的治疗方法。我们排除了涉及动物、因戒酒导致癫痫发作、病例报告或未经同行审查的文章。我们的主要结果是根据两位作者的一致意见，由二线药物终止和 / 或抑制癫痫发作。我们使用描述性统计进行分析。

结果：我们确定了 6 个符合纳入和排除标准的病例系列。纳入病例系列包括 9 至 235 例患者。最常见的异物暴露是安非他酮、异烟肼和抗精神病药物。对发作类型和持续时间的描述多种多样。一线治疗主要是苯二氮卓类药物。二次治疗包括丙泊酚、巴比妥酸盐、苯妥英钠、丙戊酸和左乙拉西坦。患者结果不同，可归因于以下任何因素：混合有毒物质、药物 - 药物相互作用、无法控制癫痫发作或抗癫痫药物本身的毒性。很少有病例专门讨论二次治疗给药是否成功抑制或终止癫痫发作。

结论：现有文献讨论中毒性发作的二线治疗质量差，异质性高。虽然大多数文章使用了类似的二线药物，但很难比较这些方案的疗效。进一步的研究是必要的，以确定在中毒性发作中最有效的二线疗法。

12. 皮质素治疗是由于癫痫儿童和青少年认知和行为障碍的改善

Cortexin administration due to improvement of cognitive and behavioral disorders in children and teenagers with epilepsy

Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2021;121(3):127-131

G V Kalmykova¹, Zh Yu Chefranova¹, V F Rybnikova², K O Zubova²

目的：研究多肽类药物皮质素治疗儿童青少年癫痫认知、情绪和行为障碍的可能性，并

评价其疗效和安全性。

材料与方法：选择年龄 3-17 岁的 86 例癫痫患者 (女 41 例, 男 45 例) , 采用皮质素联合抗癫痫药物治疗。采用临床和病理心理学方法。

结果：72% 的儿童青少年癫痫患者平均智商在 91~110 之间, 24% 的患儿存在不同程度的智力缺陷, 这些是患有药物抗性癫痫的儿童, 其中 IQ 154 和 IQ 71~80 的儿童分别占 2% 和 2%。

结论：儿童青少年癫痫的临床、神经生理和心理研究显示, 癫痫电生理参数改善, 95% 的病例没有发作加重。65% 的患者有认知功能改善。

13. 加巴喷丁和普瑞巴林的临床差异：一项试点比较试验的数据

The Clinical Difference between Gabapentin and Pregabalin: Data from a Pilot Comparative Trial
Rev Recent Clin Trials. 2021 Jan 31

Omar Gammoh ¹, Ahmed Al-Smadi ², Mohammad Qassem Shawagfeh ³, Thani Abadi ⁴, Jawad Kasawneh ⁴, Sukaina Malkawi ⁵, Sima Zein ¹

背景：类似的抗惊厥药物, 如加巴喷丁和普瑞巴林, 被推荐用于神经病理性疼痛的治疗, 但对它们在下腰痛中的临床差异却知之甚少。本文旨在探讨加巴喷丁与普瑞巴林治疗下腰痛的临床差异。

方法：有中度到重度腰痛的患者被招募。符合条件的患者随机接受普瑞巴林 (300 毫克 / 天) 或加巴喷丁 (800 毫克 / 天) 治疗 6 周。主要终点测量是根据基线和 6 周时的视觉模拟评分 (VAS) 进行的疼痛强度, 次要评估指标为：焦虑、失眠、疲劳和自评 (GCI), 分别在基线、2、4 和 6 周测量。

结果：共有 64 例患者完成研究, 普瑞巴林组 (n=28), 加巴喷丁组 (n=36)。普瑞巴林组疼痛评分明显低于普瑞巴林组 (p=0.039)。加巴喷丁组在焦虑 (p=0.001)、失眠 (p=0.001)、全身疲劳 (p=0.009)、体力疲劳 (p=0.001)、活动减少 (p=0.001) 和精神疲劳 (p=0.014) 等

方面的改善程度明显高于普瑞巴林组。治疗 6 周后 GCI 无明显差异。

结论：本试验是第一个旨在比较加巴喷丁和普瑞巴林治疗 NLBP 的疗效。虽然结果是初步的，但在我们的初步研究中发现普瑞巴林在止痛方面更好，加巴喷丁对焦虑、失眠和疲劳症状表现出更好的效果。结果是初步的，还需要更大样本量的研究。

14. 是否有证据表明使用抗惊厥药物可以预防和 / 或治疗老年人的精神错乱？

Is there evidence for using anticonvulsants in the prevention and/or treatment of delirium among older adults?

Int Psychogeriatr. 2021 Mar 24;1-15

Aarti Gupta ¹, Pallavi Joshi ¹, Gargi Bhattacharya ², Melissa Lehman ³, Melissa Funaro ⁴, Deena J Tampi ⁵, Rajesh R Tampi ^{1,6,7}

目的：本系统综述旨在确定已发表的随机对照试验 (RCT)，评价抗惊厥药物在老年人中预防和 / 或治疗神志不清的使用情况。

方法：应用计算机检索 Medline ALL(Ovid)、Embase(Ovid)、Mental INFO(Ovid)、Web of Science Core Collection 和 Cochrane Central Register of Control 等数据库。

结果：该研究确定了四项随机对照试验，它们评估了患有精神错乱的老年人中抗惊厥药物的使用情况。一项随机对照试验评估了脊柱手术患者围手术期使用加巴喷丁的情况以及术后谵妄的发展情况。一项随机对照试验评估了在接受脊柱手术和髋关节和膝关节置换术的患者中，围手术期加巴喷丁的使用与术后谵妄的发展之间的关系。两项随机对照试验后分析评估了加巴喷丁和普瑞巴林在接受全膝关节置换术 (TKA) 和全髋关节置换术 (THA) 的患者中的使用情况。围术期应用加巴喷丁可降低接受脊柱手术的老年人术后谵妄的发生率。在接受脊柱、髋关节和膝关节置换术的老年人中，围手术期应用加巴喷丁并不能降低术后谵妄的发生率、严重程度或持续时间。围术期应用加巴喷丁并不能减少接受择期全膝关节置换术的老年人术后精神错乱的发生率或持续时间。普瑞巴林的围手术期应用并不能降低接受择期全髋置换术的老年人术后谵妄的发生率。加巴喷丁和普瑞巴

林在参与这些试验的受试者中耐受性良好。没有确定的随机对照试验来评估其他抗惊厥药物在老年人中预防和 / 或治疗神志不清的使用情况。

结论：根据目前的证据，不推荐在老年人中常规使用抗惊厥药物来预防和 / 或治疗谵妄。

15. 日本某三级儿童医院抗癫痫药物不良反应特点：回顾性观察队列研究

Characteristics of adverse drug reactions associated with antiepileptics at a tertiary children's hospital in Japan: A retrospective observational cohort study

Epilepsy Res. 2021 Mar 11;173:106614

Keiko Hikino¹, Yuichi Abe², Kazumi Sakashita³, Takeshi Ozeki⁴, Taisei Mushiroda⁴

目的：探讨日本人群抗癫痫药处方模式及其与药物不良反应 (ADRs) 的关系。

方法：通过回顾 2011 年 1 月至 2019 年 6 月在单一三级护理中心就诊或住院、接受抗癫痫药物治疗并出现与这些药物相关的过敏性不良反应的患者的病历，进行回顾性观察队列研究。

结果：在研究期间，总共有 14230 名独特的患者接受了抗癫痫药物治疗。最常使用的抗癫痫药物是地西洋 (74.8%)，其次是苯巴比妥 (14.3%)、丙戊酸 (11.4%)、磷苯妥英 (10.0%) 和卡马西平 (7.3%)。虽然新一代抗癫痫药物的流行率有增加的趋势，但大多数患者仍在使用老一代抗癫痫药物治疗。32 例患者 (0.22%) 出现了与抗癫痫药相关的不良反应，与不良反应相关的抗癫痫药物最常见的是卡马西平，发生率为 1.4%。3 例患者发展为 Stevens-Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症，其中 2 例与卡马西平有关。大多数患者出现芳香族抗癫痫药 (84.4%) 或老一代抗癫痫药 (81.3%) 相关的不良反应。

意义：这是第一项在日本三级护理中心评估 ADR 和抗癫痫药物之间关系的研究。根据我们的结果，大多数患者服用了老一辈的抗癫痫药，而且大多数 ADR 事件都与这类药物的

使用有关；因此，识别有可能发生 ADR 的患者对于预防此类事件至关重要。

16. 巴西一家三级中心老年住院患者抗癫痫药物处方模式的变化趋势

Trends in prescribing patterns of antiepileptic drugs among older adult inpatients in a Brazilian tertiary center

Arq Neuropsiquiatr. 2021 Jan;79(1):22-29

Telma Assis¹, Aroldo Bacellar¹, Luan Côrtes², Silas Santana², Gersonita Costa¹, Osvaldo Nascimento³

背景：有关老年住院患者抗癫痫药物（AEDs）处方模式的数据有限。

目的：评估 2009-2010 年和 2015-2019 年间老年晚发性癫痫住院患者抗癫痫药物处方模式的变化，并解释 2015-2019 年期间出现的意外模式。

方法：选择来自三级中心的 60 岁 ≥ 晚发性癫痫患者。分析了人口学数据、癫痫发作特征和病因、合并症，以及住院患者服用 AEDs 治疗癫痫的处方方案。AED 方案分为两组：第一组包括合适的 AEDs(卡马西平、奥卡西平、丙戊酸、加巴喷丁、氯巴占、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯和乳糖胺)；第二组包括次佳的 AEDs(苯妥英钠和苯巴比妥)。采用多因素 Logistic 回归分析确定次优 AEDs 处方的危险因素。

结果：134 例患者纳入研究，平均年龄 (77.2±9.6) 岁。次优 AED 的处方显著减少 (从 73.3% 降至 51.5%；p<0.001)；然而，苯妥英钠仍然是老年住院患者最常用的 AED 处方。我们还发现，随着时间的推移，拉莫三嗪的处方 (从 5.5% 增加到 33.6%) 和左乙拉西坦 (从 0 增加到 29.1%)。癫痫持续状态 (SE) 和与远期和进行性病因相关的急性症状性癫痫发作是开出次优抗癫痫药的危险因素。

结论：苯妥英钠是我国人群使用的主要次优 AED，惊厥性癫痫发作和某些病因引起的急性症状性癫痫发作是苯妥英钠处方的独立危险因素。这些结果表明，巴西正在致力于减少次优抗癫痫药物的处方，特别是在巴西急诊室使用苯妥英钠。

17. 左乙拉西坦抑制癫痫的矛盾效应：量效关系呈 U 型曲线关系的 3 例病例

Paradoxical effect of levetiracetam on seizure suppression: three cases showing U curve association between dose and effect

Rinsho Shinkeigaku. 2021 Mar 25

Takeshi Inoue¹, Katsuya Kobayashi¹, Kiyohide Usami², Akihiro Shimotake¹, Morito Inouchi^{2,3}, Tatsuya Sakai⁴, Akio Ikeda², Ryosuke Takahashi¹

我们对 3 例成人难治性局灶性癫痫患者进行了左乙拉西坦 (LEV) 综合治疗, 均出现反常效应 (PE)。LEV 的起始量很小 (62.5250 mg/d), 每 2 周以上逐渐增加小于 250 mg/ 日。在加入 LEV 后 6 个月内, 每天 750~1,000 mg 的 LEV 可使癫痫发作次数减少。LEV 血药浓度分别为 13.3 和 14.0 $\mu\text{g/ml}$, 为更好地控制癫痫发作, 1 年内 LEV 升至 1,000~2,500 mg/d (19.3~35.0 $\mu\text{g/ml}$), 发展为 PE。均表现为习惯性癫痫发作增多, 呈丛集性发作。一旦 LEV 剂量降低到最大限度地抑制癫痫发作, 所有患者都恢复了较好的癫痫控制。最有可能的是, 至少在目前的 3 例患者中, LEV 的 PE 可能呈剂量与效应之间的 U 型曲线关系, 而且只能通过缓慢滴定来描绘。

18. 卡马西平及其活性代谢物在出生后 1 个月的治疗监测：药物相互作用的影响

Therapeutic monitoring of carbamazepine and its active metabolite during the 1st postnatal month: Influence of drug interactions

Biomed Pharmacother. 2021 May;137:111412

Ivana Kacirova¹, Milan Grundmann², Hana Brozmanova¹

目的：了解卡马西平及其活性代谢物 10, 11- 环氧化物在成熟乳汁和哺乳期婴儿体内的转运情况。

方法：在这项队列研究中, 在出生后第 6 天至 29 天 (1990-2017 年为卡马西平, 1997-2017 年为环氧化物) 测定母体血清、成熟乳汁和婴儿血清中卡马西平和环氧化物的浓度。母体血清、婴儿血清和乳汁水平被配对评估这一水平的比率。评价酶诱导型抗癫痫药物

与丙戊酸联合治疗对癫痫患者的影响。还评估了母体血清、婴儿血清和乳汁水平之间的关系。

结果：母体卡马西平浓度 1.4~10.4 mg/L，乳汁 0.5~6.7 mg/L，婴儿 0.5~2.6 mg/L。母体 10, 11- 环氧化物浓度 0.3~5.4 mg/L，乳汁 0.3~3.7 mg/L，婴儿 0.3~0.6 mg/L。母乳和母体血清中的卡马西平和 10, 11- 环氧化物水平均有高度显著的相关性。同时服用酶诱导的抗癫痫药物显著增加母体口服卡马西平的表观清除率约 130%。卡马西平联合丙戊酸可显著提高母乳和母体血清中的环氧化物水平，但对母乳喂养的婴儿没有影响。

结论：在母乳喂养的婴儿中，卡马西平的浓度没有达到一般癫痫人群治疗范围的下限，而且大多数环氧化物的浓度都低于定量的下限。对这些婴儿进行卡马西平的常规监测不是强制性的。然而，观察母乳喂养的婴儿是可取的。如果有明显的潜在不良反应迹象，应监测婴儿的血药浓度。

19. 抗癫痫药物试验登记中的种族和民族趋势：使用 ClinicalTrials.gov 进行的系统评价

Racial and ethnic trends in antiseizure medications trial enrolment: A systematic review using ClinicalTrials.gov

Epilepsy Res. 2021 Mar 11;173:106613

Wan Yee Kong¹, Hamidreza Saber², Rohit Marawar³, Maysaa Merhi Basha⁴

目的：通过对临床试验注册数据库的系统回顾，描述抗癫痫药物 (ASM) 临床试验的种族和性别分布。

方法：计算机检索 ClinicalTrials.gov 数据库，检索 1988 年 9 月至 2019 年 1 月注册的 ASM 试验。所有研究 ASM 治疗癫痫的随机和非随机试验均纳入其中。ASM 以外的干预试验或癫痫以外的疾病的干预试验被排除在外。关于年龄、种族、民族和性别的数据直接从数据库和可获得的公开数据中提取。还收集了研究地点、试验标识、完成年份和资金来源。使用 R 软件进行比例的 Meta 分析。

结果：纳入了全球范围内进行的 230 项研究，共有 39,576 名参与者。总体而言，全球所有注册的 ASM 研究中有 53% 是男性。在美国进行的试验 (61 项研究 /5126 名参与者) 中，52% 的参与者是男性，其加权种族分布如下 (白人占 80%，黑人占 13%，亚裔占 7%，西班牙裔占 7%)。亚组分析显示，与制药赞助的研究 (180 项研究，35280 名参与者) 相比，非医药赞助的研究 (50 项研究，4296 名参与者) 中少数族裔的代表性更高，包括西班牙裔 (9% 对 3%) 和黑人 (18% 对 11%)。当 2007-2019 年分为两组时，注意到种族分布的时间趋势：2007-2013 年 (0% 亚裔，5% 西班牙裔，20% 黑人)；2014-2019 年 (4% 亚裔，7% 西班牙裔，8% 黑人)。

结论：在这项系统性研究中，亚裔和西班牙裔背景的少数族裔参与的代表性不足。包括黑人参与者在内的所有少数群体的差异随着时间的推移和在工业赞助的研究中更加明显。ASM 临床试验对某些亚组的可推广性应进一步检验。

20. 第二代和第三代抗癫痫药物的治疗药物监测：来自美国病理学家学会水平测试调查的启示

Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antiepileptic Drugs: Insights From a College of American Pathologists Proficiency Testing Survey

Arch Pathol Lab Med. 2021 Mar 15

Matthew D Krasowski¹, Thomas A Long², Christine L H Snozek³, Annabel Dizon⁴, Barbarajean Magnani⁵, Stacy E F Melanson⁶

背景：治疗性药物监测传统上被广泛用于第一代抗癫痫药物 (AED)，如卡马西平和苯妥英钠。在过去的 20 年里，第二代和第三代抗癫痫药物 (如拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯) 被引入临床实践。

目的：利用美国病理医师学会治疗药物监测的数据、扩展能力测试调查的数据，确定用于新型抗癫痫药物治疗药物监测的分析方法的性能，包括酶免疫分析和色谱技术的比较。

设计：回顾了为期六年的能力测试调查 (2013-2018 年)。

结果：新型抗癫痫药物的参与者数量稳步增长。拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯的自动

化酶免疫分析方法的分析性能与色谱方法相似，与公开发表的使用患者样本进行比较的文献一致。大多数参与的实验室现在使用酶免疫分析法来测量左乙拉西坦。

结论：调查结果反映了人们对新型抗癫痫药物治疗药物监测的兴趣稳步增长。对于新的抗癫痫药物，越来越多的强大的免疫分析方法应该会促进它们的临床应用，特别是对于不进行治疗药物色谱分析监测的临床实验室。

21. 接受抗癫痫药物治疗的儿童骨折和其他伤害的风险

Risk of Fractures and Other Injuries in Children Treated with Antiseizure Medications for Epilepsy
Calcif Tissue Int. 2021 Apr 7

Sunita M Kumar¹, Peter J Simm^{2,3,4}, Manikkuwadura De Silva L¹, Alexandra Gorelik^{5,6,7}, Jeremy L Freeman⁸, Mark T Mackay⁸, Baemisla Shiek Ahmad⁷, Sandra J Petty^{9,10,11,12}, John D Wark^{7,13,14}

本研究旨在调查癫痫患儿服用抗癫痫药物 (ASM) 后骨折和非骨折损伤的患病率，包括相关的危险因素。在医院门诊环境中进行了一项对照的横断面研究，比较了正在服用癫痫药的癫痫患儿和他们的非癫痫同胞。通过问卷调查收集骨折史、非骨折损伤史、癫痫史、合并症和 ASM 使用情况。261 人完成问卷调查，其中完成问卷调查的有 133 名癫痫患儿 (年龄 10.7 ± 3.5 岁，平均 \pm SD) 和 128 名同胞 (10.1 ± 3.7 岁)。在服用 ASM 时，34 名服用 ASM 的 - 患者中有 49 例非癫痫相关骨折，与 15 名对照组的 21 例终生骨折相比，接受 ASM 治疗的儿童的骨折患病率是健康同胞的 2.7 倍 (95%CI 1.3-5.3, $p=0.007$)。除脑震荡在服用 ASM 的儿童中更为常见 (9.0%vs1.6%, $p=0.026$) 外，各组间非骨折损伤率相似。ASM 使用时间和全身强直阵挛发作是骨折的独立预测因素 (OR 1.55; 95%CI 1.03~2.31, $p=0.03$; OR 2.50; 95%CI 1.05~5.94, $p=0.04$)。只有不到 20% 的参与者和 / 或他们的家人意识到 ASM 的使用与骨骼健康有关。接受 ASM 治疗的癫痫儿童的骨折患病率高于他们的同胞对照组。ASM 治疗时间和 GTCS 与骨折风险相关。需要进行纵向前瞻性研究，以进一步探讨癫痫对骨骼健康的风险和直接影响。

22. 抗癫痫药物联合使用与不使用吡仑帕奈对美国癫痫患者医疗资源利用的实际影响

Real-world impact of antiepileptic drug combinations with versus without perampanel on healthcare resource utilization in patients with epilepsy in the United States

Epilepsy Behav. 2021 Mar 31;118:107927

François Laliberté¹, Mei Sheng Duh², Victoria Barghout³, Guillaume Germain⁴, Feride Frech⁵, Craig Plauschinat⁵, Dominique Lejeune¹, Manoj Malhotra⁵, Edward Faught⁶

目的：多种作用机制的抗癫痫药物 (AEDs) 联合用药是难治性癫痫患者常用的治疗方案。然而，AEDs 与新型作用机制的药物 (如吡仑帕奈 (PER)) 联合使用的结果并未得到很好的描述。这项研究比较了基于 PER 的组的接受者与其他非基于 PER 的组的接受者的医疗资源利用率 (HRU)。

方法：这项回顾性研究使用了 Symphony Health 的 IDV[®](集成数据中心) 数据库中的索赔数据 (2012 年 8 月至 2018 年 7 月)。患者年龄 ≥ 12 ，有癫痫或非热性惊厥，接受 AED 联合治疗，并且分别在索引前和索引后日期 ≥ 12 和 ≥ 6 个月 (组合中开始第二次 AED 的日期)。根据 MOA 对 AEDs 进行分类：AMPA 受体的选择性非竞争性拮抗剂 (即，PER)、钠通道阻滞剂 (SC)、突触囊泡蛋白 2A 结合 (SV2) 和 γ -氨基丁酸类似物 (G)。然后将患者分为基于 MOA 的队列：PER + SC、PER + SV2、PER + G、SC + SC、SC + SV2、SC + G、SV2 + G 和 G + G，并在随访期间评估 HRU 结果，并在基于 PER 的队列和非基于 PER 的队列之间进行比较。

结果：平均而言，PER + SC (N = 3,592)、PER + SV2 (N = 2,200) 和 PER + G (N = 1,313) 队列中的患者比非基于 PER 的队列中的患者更年轻，并有更低的 Quan-Charlson 合并症指数。PER + SC 和 PER + SV2 组患者的全因住院率显著低于非联合 PER 组的患者 (调整 RR 范围：0.66~0.89，均 $P < 0.05$)，而 PER + G 受试者全因住院次数明显少于 SV2 + G 和 G + G 组的受试者 (调整 RR 范围：0.92~0.94)。与癫痫相关的住院也观察到了类似的趋势。在所有比较中，基于 PER 的组合与非基于 PER 的组合相比，全原因诊所 / 办公室 / 门诊就诊率显著降低 (调整后的 RR 范围：0.69-0.86，均 $P < 0.05$)。

意义：结果显示，与大多数其他非基于 PER 的联合治疗的患者相比，采用 PER 组合治疗的患者全因和癫痫相关住院次数较少，全因诊所 / 诊所 / 门诊就诊次数也较少。

23. 吡哆醇改善左乙拉西坦所致行为副反应的随机双盲对照研究

Amelioration of Levetiracetam-Induced Behavioral Side Effects by Pyridoxine: Randomized Double-Blind Controlled Study

Pediatr Neurol. 2021 Mar 8;119:15-21

Adel Mahmoud¹, Sadia Tabassum², Shoaab Al Enazi², Nahed Lubbad³, Ali Al Wadei², Ali Al Otaibi², Lamya Jad², Ruba Benini⁴

背景：左乙拉西坦是一种相对新一代的抗癫痫药物，被批准用于治疗局灶性和全身性癫痫。尽管其良好的副作用概况和最小的药物-药物相互作用，但据报道，高达13%的儿童出现了神经精神病学的副作用。一些病例系列表明，补充吡哆醇可以减轻这些副作用，但缺乏对照试验。为了解决这一问题，在一家儿科三级医院进行了一项随机介入研究，以定性和量化吡哆醇在减轻左乙拉西坦在儿童神经精神方面副作用的潜在有利影响。

方法：总共纳入了105例服用左乙拉西坦（单药或辅助治疗）的癫痫患儿，他们的行为症状与左乙拉西坦开始时间一致。患者随机盲目地接受治疗（吡哆醇组，46/105，44%）或顺势疗法剂量的吡哆醇（安慰剂，59/105，56%）。采用30项行为检查表对基线和开始治疗后不同时间点的行为副作用进行定性和量化。

结果：与基线相比，安慰剂组和吡哆醇组的行为评分均有统计学上的下降。我们的研究表明，尽管存在安慰剂效应，但在接受治疗剂量吡哆醇的儿童中，神经精神症状的改善更为显著。

结论：这些数据为临床医生提供了相关的询证信息，表明对因使用左乙拉西坦而出现行为副作用的患者进行吡哆醇试验可以避免不必要地更换抗癫痫药物。

24. 抗菌药物与抗癫痫药物在儿童中的药代动力学相互作用综述

A review of pharmacokinetic drug interactions between antimicrobial and antiseizure medications in children

Epileptic Disord. 2021 Apr 2

Gaetano Zaccara¹, Simona Lattanzi²

儿童癫痫和感染性疾病的共病是常见的。抗癫痫药物 (ASMs) 和抗感染药物之间的药代动力学药物 - 药物相互作用 (DDIs) 可以发生并影响其疗效或引起毒性。通过查阅药典, 确定 ASMs 与儿童用抗菌药物之间所有潜在的 DDI。还检索了所有已识别药物的临床研究、病例报告和产品特征摘要。在儿童中经常观察到的 DDI 的一个典型例子是涉及丙戊酸盐 (VPA) 和碳青霉烯类抗生素的 DDI。这种 DDI 有一个独特的作用机制 (抑制催化 VPA- 葡萄糖醛酸水解的酶), 并导致 VPA 水平下降约 60%, 与癫痫复发有关。双向 DDI 的一个例子涉及抗真菌药物伏立康唑和几种 ASM。伏立康唑在体内代谢, 是细胞色素 (CYP3A4)、CYP2C9/10 和 CYP2C19 的强抑制剂。有临床证据表明苯妥英钠 (phenytoin, PHT) 可诱导伏立康唑代谢, 可能丧失其疗效, 而伏立康唑可增加 PHT 水平。作为这些酶的诱导剂的其他 ASMs, 如卡马西平 (CBZ)、苯巴比妥、司替戊醇以及程度较轻的奥卡西平, 可能会降低伏立康唑的水平。伏立康唑也可能增加大麻二醇、卡马西平、拉科酰胺、咪达唑仑和唑尼沙胺的水平。ASMs 和一些抗病毒药物之间的 DDIs 甚至可能更加频繁和临床相关。

25. 抗癫痫药物对多导睡眠图参数的影响：一项系统回顾和荟萃分析

The impact of antiseizure medications on polysomnographic parameters: a systematic review and meta-analysis

Sleep Med. 2021 Mar 4;81:319-326

Wei-Chih Yeh¹, Shiang-Ru Lu², Meng-Ni Wu², Kuo-Wei Lee³, Ching-Fang Chien⁴, Yi-On Fong⁴, Kuan-Ying Li⁴, You-Lin Lai⁵, Chiu-Jung Lin⁶, Ying-Sheng Li⁴, Chien-Yu Su⁴, Yu-Chun Wang⁴, Yu-Han Lin⁴, Tien-Yu Chen⁷, Ping-Tao Tseng⁸, Chung-Yao Hsu⁹

背景：口服抗癫痫药物 (ASMs) 是癫痫患者的一线治疗药物。然而, ASM 可能会改变睡眠结构, 对患者预后产生不利影响。荟萃分析旨在阐明 ASMs 对睡眠结构的影响。

方法：在 PubMed、Embase 和 Cochrane Central 数据库 (截至 2021 年 2 月) 中搜索 ASMs 对多导睡眠图参数的影响的随机对照试验 (RCT)。使用随机效应模型进行荟萃分析。我们没有对潜在诊断为癫痫的参与者进行限制。

结果：18 个随机对照试验符合合格标准。分析 5 种主要的 ASMs(钠通道阻滞剂、钙通道阻滞剂、GABA 增强剂、突触小泡糖蛋白 2A[SV2A] 配体和广谱 ASM) 对慢波睡眠 (SWS)、快速眼动睡眠 (REM) 和睡眠效率 (SE) 的影响。与安慰剂相比，钙通道阻滞剂和 GABA 增强剂显著增加了 SWS。GABA 增强剂也降低了 REM 睡眠百分比，而钙通道阻滞剂显著增加了 SE。钠通道阻滞剂、SV2A 配体和广谱 ASM 不影响 SWS、REM 睡眠或 SE。亚组分析显示加巴喷丁、普瑞巴林和噻加宾增加了 SWS 的百分比。噻加宾也减少了 REM 睡眠，而普瑞巴林增加了 SE。最后，左乙拉西坦不影响 SWS、REM 睡眠和 SE。

结论：这一荟萃分析表明 ASM 对睡眠参数有统计学显著影响；不同 ASM 的影响是不同的。

26. 丙戊酸引起的肝损伤：来自一家三级医院的前瞻性病例对照研究 / 药物安全项目的一项研究

Valproic Acid-Induced Liver Injury: A Case-Control Study from a Prospective Pharmacovigilance Program in a Tertiary Hospital

J Clin Med. 2021 Mar 10;10(6):1153

Enrique S Meseguer¹, Mikel U Elizalde¹, Alberto M Borobia¹, Elena Ramírez¹

前言：丙戊酸 (VPA) 是一种抗癫痫药物，广泛用于治疗部分性和全身性癫痫、急性躁狂症和双相情感障碍的预防。药物性肝损伤 (DILI) 一直是 VPA 致死结局的重要问题。这项研究的目的是增加我们对这种情况的了解，并更好地识别受影响的患者。

方法：我们从 2007 年 1 月至 2019 年 12 月在拉巴斯大学医院进行了一项观察性回顾性病例对照研究，从拉巴斯大学医院的药物警戒计划中确定了 VPA 引起的 DILI 病例。从治疗性 VPA 监测计划中，分配了两组对照组，一组是耐受 VPA 的患者，另一组是出现轻度 VPA 相关肝损伤但不符合 DILI 标准的患者，这些患者在日期、年龄和性别上都是匹配的。

结果：共纳入 60 例患者，其中 DILI 组 15 例，VPA 耐受组 30 例，轻度肝损伤组 15 例作为对照组。病例平均年龄 45.7 岁，女性 4 例 (26.7%)，18 岁以下儿童 5 例 (33.34%)，死亡 3 例 (20%)。合并其他抗癫痫药物的综合治疗 ($p=0.047$) 和饮酒 ($p<0.001$) 与丙戊酸钠

诱发 DILI 的风险增加相关。与丙戊酸耐受对照组相比，癫痫发作的诊断更多地与 DILI 有关 ($p < 0.001$)。患者发生肝细胞损害 ($p < 0.001$)，而轻度肝损害对照组胆汁淤积性肝损害发生率较高 ($p < 0.001$)。DILI 患者的实验室乳酸脱氢酶值 (即使在基线时) 也显著高于两个对照组 ($p = 0.033$ 和 $p = 0.039$)。

结论：VPA 的肝毒性仍然是一个相当严重的问题。这项研究为鉴别丙戊酸所致的肝损伤和高危患者提供了有趣的发现。

27. 未经药物治疗的成年癫痫患者停用抗癫痫药物与不良事件之间的关系

Association Between Adverse Events and Discontinuation of Antiepileptic Drugs Among Drug-Naïve Adults with Epilepsy

Drugs Real World Outcomes. 2021 Mar;8(1):5-14

Samuel K Peasah¹, Jesse Fishman², Derek Ems³, Michelle Vu⁴, Tuong-Vi T Huynh⁵, Silky Beaty³

背景：坚持使用抗癫痫药物 (AEDs) 仍然是预防癫痫患者反复发作的主要治疗手段。与 AEDs 相关的不良事件可能会对依从性产生影响，并导致治疗失败。

目的：本研究的目的是评估未经 AED 药物治疗的癫痫患者的不良事件与停用 AEDs 之间的关系。我们的第二个目标是评估停用 AED 的经济负担。

方法：对 2014 年至 2017 年 IBM MarketScan 管理数据进行回顾性分析。该队列包括了癫痫诊断后使用 AED 的新用户，并且随后有两个或两个以上的 AED 申请。门诊和住院队列分别进行分析。不良事件通过损伤代码 (E-CODES) 或国际疾病分类第九 / 第十版 (ICD-9/10) 中文献或产品插页中报告的疾病表现代码 (LADE) 来识别。AEDs 停用定义为 \geq 间隔 60 天且无补充。所有成本比较均基于 1:1 倾向——得分匹配。使用 Logistic 回归估计不良事件与停药之间的关系，调整了预先定义的协变量，如年龄、性别、Charlson 共病指数、保险类型和 AED 类型。

结果：总的停药率为 9%，其中 E-CODES 的停药率为 0.1%，LADE 的停药率为 27%。

停药组年龄较大 (56.1vs.52.8 年; $p<0.0001$)。65 岁以后的患者停药率最高 (11%)。停用 AED 的患者较少 (6.8 vs 9.2; $p<0.0001$)，门诊索赔较多 (19.3 vs 17.8vs. $p<0$)。住院天数更长 (6.6d vs 5.3d; $p<0.0001$)。有和没有不良事件的患者之间的每日门诊费用差异有统计学意义 (E-CODE \$213 vs.105; $p=0.001$; LADE\$188 vs.161; $p<0.0001$)。此外，有不良事件 (E-CODE 和 LADE) 的患者在门诊队列中使用 AEDs 的总费用更高。E-code 与 AED 停用之间没有关联；然而，在门诊队列中，LADE 与停用 AED 呈正相关，而在住院队列中与停用呈负关联。

结论：我们发现，门诊队列中有不良反应的患者申请处方的总费用和门诊总费用高于无不良反应的患者。不良事件和停药之间的联系是不确定的，因为它取决于目标人群和不良事件是如何被识别的。

28. 妊娠期间丙戊酸盐的使用：一项喀拉拉邦癫痫和妊娠注册的评估

Valproate usage in pregnancy: An audit from the Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy
Epilepsia. 2021 Mar 29

Balaji B Seshachala ¹, Manna Jose ¹, Arya M Lathikakumari ¹, Sruthy Murali ¹, Arjun S Kumar ¹, Sanjeev V Thomas ¹

目的：对妊娠合并癫痫 (WWE) 的妇女使用丙戊酸钠 (VPA) 进行评估。

方法：我们在喀拉拉邦癫痫和妊娠登记处确认了 2010 年 1 月至 2019 年 12 月期间所有暴露于丙戊酸的妊娠。受试者过去使用抗癫痫药物 (AEDs)、怀孕前和怀孕期间的癫痫发作次数、胎儿结局和主要先天性畸形 (MCMs) 都是从登记记录中提取出来的。从临床记录中推断使用 VPA 的原因。

结果：在审计期间，221 例孕妇 (17.75%) 暴露于 VPA(单一疗法， $n=149$)。暴露于 VPA 的完全妊娠组的 MCM 发生率 ($n=20$, 10.36%) 高于未暴露组 ($n=39$, 4.96%)。MCM 合并 VPA 暴露的相对危险度为 2.1(95% 可信区间 =1.24-3.48，必须接受 VPA 治疗而导致 MCM 的数量 =19)。妊娠期使用 VPA 的原因 (有些孕妇有多种原因) 是：(1)VPA 是首选的

AED, 有效率 (68, 29.06%); (2) 其他 AEDs 无效 (128, 54.70%); (3) 其他 AEDs 因不良反应而停用 (17, 7.28%)。其他原因 (21 例, 8.97%) 是: (1) 癫痫分类修订后选择 VPA(3 例, 1.28%); (2) 其他 AEDs 价格昂贵 (2 例, 0.85%); (3) 患者因不明原因从其他 AEDs 转用 VPA(16 例, 6.83%)。妊娠期停用 VPA 者 6 例 (2.71%)。不到 10% 的女性在改用 VPA 之前曾尝试使用拉莫三嗪或左乙拉西坦。

意义: 如果在 WWE 中不使用 VPA, 每千例妊娠中可避免 9 例 MCM。安全有效的 AEDs 作为 VPA 的替代品是当务之急。专业团体和监管当局需要实施关于女孩和妇女使用 AEDs 的最新指南。

29. 脑膜瘤手术对抗癫痫、抗抑郁和镇静药物使用的影响: 一项瑞典全国匹配的队列研究

Impact of meningioma surgery on use of antiepileptic, antidepressant, and sedative drugs: A Swedish nationwide matched cohort study

Cancer Med. 2021 Mar 26

Erik Thurin¹, Isabelle Rydén¹, Thomas Skoglund^{1,2}, Anja Smits¹, Sasha Gulati^{3,4}, Göran Hesselager⁵, Jiri Bartek Jr^{6,7,8}, Roger Henriksson⁹, Øyvind Salvesen¹⁰, Asgeir S Jakola^{1,2,3}

背景: 脑膜瘤是最常见的颅内原发性肿瘤, 手术是其主要治疗手段。由于缺乏肿瘤控制而死亡的情况很少见, 焦虑、抑郁和术后癫痫等其他预后指标正变得越来越重要。在这项基于全国登记的研究中, 我们的目标是描述颅内脑膜瘤手术治疗前后抗癫痫药物 (AED)、抗抑郁药物和镇静剂的使用情况, 并与对照人群进行比较, 并为每组药物在手术后两年的持续使用提供预测因素。

方法: 所有经组织病理学证实的成年颅内脑膜瘤患者均在瑞典脑肿瘤登记处登记, 在为每个患者分配 5 名匹配的对照组后, 他们的数据与相关的国家登记处联系起来。分析手术前两年和手术后两年抗癫痫药 (AED)、抗抑郁药和镇静药的处方模式。

结果: 在 2070 名患者和 10312 名对照组中, 手术前两年抗抑郁药和镇静剂的使用情况相似。患者手术时使用 AED 的比例高于对照组 (22.2% 比 1.9%, $P < 0.01$), 抗抑郁药的

使用率也高于对照组 (12.9% 比 9.4%, $P<0.01$)。术后 AED 和抗抑郁药的使用率仍然较高, 术后 2 年患者的 AED 使用率较高 (19.7% 比 2.3%, $P<0.01$), 抗抑郁药使用率较高 (14.8% 比 10.6%, $P<0.01$)。患者的镇静剂使用量在手术时达到顶峰 (14.4% 比 6.1%, $P<0.01$), 术后两年仍较高, 分别为 9.9% 和 6.6% ($P<0.01$)。对于所有研究的药物, 以前的药物使用是手术后 2 年内使用的最强预测因素。

结论: 这项全国性的研究表明, 脑膜瘤患者围手术期开始增加 AED、抗抑郁药和镇静剂的使用, 术后两年仍保持较高水平。

30. 患有癫痫的胶质瘤患者的一线抗癫痫药物治疗: 左乙拉西坦与丙戊酸

First-line antiepileptic drug treatment in glioma patients with epilepsy: Levetiracetam vs valproic acid

Epilepsia. 2021 Mar 18

Pim B van der Meer¹, Linda Dirven^{1,2}, Marta Fiocco^{3,4}, Maaïke J Vos², Mathilde C M Kouwenhoven⁵, Martin J van den Bent⁶, Martin J B Taphoorn^{1,2}, Johan A F Koekkoek^{1,2}

目的: 本研究旨在评估抗癫痫药物 (AED) 治疗脑胶质瘤合并癫痫患者一线单药治疗失败的累积发病率。

方法: 在这项回顾性观察研究中, 采用竞争风险模型, 以死亡为竞争事件, 估计两种抗癫痫药物 (AED) 开始治疗失败的累积发生率。根据最近邻倾向得分匹配技术, 将患者可能与治疗分配和感兴趣的结果相关的基线协变量进行匹配。最长随访时间为 36 个月。

结果: 总共有 776 名患者使用左乙拉西坦, 659 名患者使用丙戊酸。配对结果是两组 429 名患者, 具有相似的协变量分布。左乙拉西坦治疗失败的累积发生率明显低于丙戊酸 (12 个月: 33% [95% 置信区间 (CI): 29%-38%] 比 50% [95% 置信区间 (CI) 45%-55%]; $P<0.001$)。从治疗失败的具体原因看, 左乙拉西坦组癫痫发作失败率明显低于丙戊酸组 (12 个月: 16% [95% CI: 12%~19%] vs 28% [95% CI: 23%~32%]; $P<0.001$), 但不良反应引起的治疗失败无明显差异 (12 个月: 14% [95% CI: 11%~18%] vs 15% [95% CI:

11%~18%]; $P=0.636$)。

意义：我们的结果表明，与丙戊酸相比，左乙拉西坦可能有更好的疗效，而毒性水平似乎相似。因此，左乙拉西坦似乎是胶质瘤患者一线 AED 治疗的首选药物。

31. 脑胶质瘤患者抗癫痫药物治疗对自我报告的抑郁、焦虑和认知障碍的影响

Effect of antiepileptic drugs in glioma patients on self-reported depression, anxiety, and cognitive complaints

J Neurooncol. 2021 Apr 6

Pim B van der Meer¹, Johan A F Koekkoek^{2,3}, Martin J van den Bent⁴, Linda Dirven^{2,3}, Martin J B Taphoorn^{2,3}

前言：抗癫痫药物 (AEDs) 与抑郁、焦虑和认知障碍有关，这些都是胶质瘤及其后续治疗的常见并发症，发病率相当高，并对健康相关的生活质量产生不利影响。本研究旨在确定 AED 的使用与胶质瘤患者自我报告的抑郁、焦虑和主观认知障碍之间的独立关联。

方法：在这项多中心横断面研究中，抑郁和焦虑用 HADS 评定，主观认知损害用 MOS-CFS 评定。对所有潜在的混杂预测变量进行单变量 Logistic 回归分析。如果 p 值 <0.1 时，多变量分析中包括了潜在的混杂因素，以评估 AED 的使用是否与抑郁、焦虑和 / 或主观认知损害独立相关。

结果：共 272 例患者入选。未使用抗抑郁药物 (10%) 和使用抗抑郁药物 (21%，未调整的优势比 [uOR]=2.29([95%CI 1.05-4.97], $p=0.037$) 之间的抑郁患病率有显著性差异，但经混杂因素校正后，差异无统计学意义 (调整后的优势比 [uOR]=1.94[95%CI 0.83-4.50], $p=0.125$)。焦虑 (aOR=1.17[95%CI 0.59-2.29], $p=0.659$) 和主观认知障碍 (aOR=0.83[95%CI 0.34-2.04], $p=0.684$) 的患病率在调整混杂因素前后在未使用 AED 的患者 (分别为 19% 和 16%) 和使用 AED 的患者 (分别为 26% 和 21%) 之间没有显著差异。

结论：我们的研究表明，在神经胶质瘤患者中，AED 的使用与并发的抑郁、焦虑或主观认知损害并没有独立的联系。其他因素似乎对胶质瘤患者出现神经精神症状的风险有更大的贡献。

32. 在一项随机临床试验中比较口服泼尼松龙和肌肉注射 ACTH 治疗 West 综合征的四年癫痫结局

Epilepsy Outcome at Four Years in a Randomized Clinical Trial Comparing Oral Prednisolone and Intramuscular ACTH in West Syndrome

Pediatr Neurol. 2021 Mar 8;119:22-26

Jithangi Wanigasinghe ¹, Carukshi Arambepola ², Shalini Sri Ranganathan ³, Kasun Jayasundara ⁴, Ashangi Weerasinghe ⁵, Piyumi Wickramarachchi ⁵

背景：这篇文章探讨了四年前接受过 West 综合征治疗的儿童在控制痉挛和其他癫痫方面的作用。

方法：斯里兰卡婴儿痉挛研究是一项前瞻性临床试验，评估肌肉内注射促肾上腺皮质激素 (ACTH) 与口服强的松龙的疗效。之前的一份报告记录了 12 个月大的反应。本文提供了四年的随访资料。

结果：在 4 岁时，原 97 例患者中有 65 例可以随访，另有 13 例死亡，19 例搬家，无法联系。在 65 名儿童中，37 名 (57%) 继续癫痫发作，28 名儿童癫痫发作消失。在 37 名持续癫痫的儿童中，32.4% 的儿童持续痉挛，要么单独发作，要么合并其他发作类型。这些儿童的癫痫类型为局灶性癫痫 (59.4%)，局灶性和全身性混合癫痫 (24%)，单纯全面性癫痫 (10.8%)，不明原因 (5%)。大多数仍然患有癫痫的人 (66.7%) 通过药物治疗得到了控制。服用 ACTH 或口服强的松龙治疗的患者在癫痫或痉挛的发生率或药物控制方面没有显著差异。14 天的痉挛控制不影响 4 年后痉挛或癫痫的预后。

结论：大多数被诊断为 West 综合征的儿童在 4 岁时仍有癫痫发作，尽管大多数患儿接受了抗癫痫药物的控制。无论最初使用 ACTH 或强的松龙治疗，发生癫痫或其控制的长期风险是相同的。

33. 脑出血患者停止使用预防性抗癫痫药物

Discontinuation of preventive antiepileptic drugs in patients with intracerebral hemorrhage

BMC Neurol. 2021 Apr 7;21(1):150

Yi-Sin Wong^{1,2}, Chi-Shun Wu³, Cheung-Ter Ong⁴

背景：脑出血 (ICH) 卒中患者癫痫发作的危险因素及抗癫痫药物预防癫痫的效果尚不清楚。有限的研究调查了脑出血患者停用抗癫痫药物后癫痫发作的风险。本研究旨在探讨丙戊酸 (VA) 对自发性脑出血 (ICH) 患者癫痫的预防作用及停用抗惊厥药物后癫痫发作的危险性。

方法：自 2013 年至 2015 年，177 例自发性脑出血患者进行了为期 3 年的回顾性研究。发作分为早期发作 (脑出血后 1 周内首次发作)、延迟发作 (脑出血 1 周后首次发作) 和晚期发作 (脑出血 1 周后首次发作)。采用二元 Logistic 回归分析研究期间基线临床因素与迟发性癫痫发作的关系。根据主管医师的决定开具或中止 VA。

结果：发作 24 例，其中早期发作占 6.78%(12/177)，迟发性发作占 7.27%(12/165)，晚期发作占 9.60%(17/177)。大多数癫痫发作发生在第一年内。Logistic 回归分析显示脑出血伴皮质受累是癫痫发作的独立危险因素。VA 并不能降低癫痫发作的风险。使用抗惊厥药物 3 个月以上的脑出血患者癫痫发作风险无明显降低 (优势比 1.86, 95%CI: 0.43~8.05)。

结论：自发性脑出血伴皮质受累是癫痫发作的危险因素。大多数癫痫发作发生在卒中发病后 1 年内，随访超过 3 年。患者在 3 个月内停用抗癫痫药物不会增加癫痫发作的风险。

34. 与抗癫痫药物有关的不良事件

Adverse events related to antiepileptic drugs

Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107657.

Yew Li Dang¹, Emma Foster², Michael Lloyd³, Genevieve Rayner⁴, Maria Rychkova⁵, Rashida Ali⁶, Patrick W Carney⁷, Dennis Velakoulis⁸, Toby T Winton-Brown³, Tomas Kalincik⁹, Piero Perucca¹⁰, Terence J O'Brien¹⁰, Patrick Kwan¹⁰, Charles B Malpas¹¹

目的：与抗癫痫药物 (AEDs) 相关的不良事件 (AEs) 可能会干扰适当的剂量和患者的依从性，导致癫痫发作控制不佳，并相应地增加受伤、住院和死亡率。本研究调查了与利物浦不良事件描述 (LAEP) 报告的 AEDs 相关的不良反应临床人口学因素，并探讨了 LAEP 区分癫痫和精神性非癫痫发作 (PNES) 的能力。我们推测，女性性别、情绪障碍、AED 综合治疗、持续时间和癫痫的严重程度与 AEDs 相关的不良事件发生率增加有关，而 AEDs 相关的不良事件发生率在癫痫和 PNES 患者之间有显著差异。

方法：我们前瞻性地招募了住院的成年患者，他们住在两个视频脑电图监测单元。记录抑郁、焦虑和认知功能的临床人口学变量和心理测量学指标。患者使用 LAEP 报告不良反应发生，LAEP 使用探索性结构方程模型将其减少到四个潜在域。一般线性模型识别与每个领域相关的变量。Logistic 回归测定了 LAEP 评分区分癫痫和 PNES 的能力。

结果：311 例患者符合纳入标准。平均年龄 38 岁，56% 为女性。网络分析表明，抑郁和焦虑与身体、睡眠、精神和皮肤不良事件发生率之间有很强的关系。抑郁、女性性别和 AED 综合治疗与更大的不良事件发生相关。与 PNES 相比，癫痫与较低的不良事件发生率有关。较少的处方抗癫痫药和更多的报告的身体上的不良事件发生率与 PNES 诊断相关。

意义：患者报告的不良反应与精神症状有很强的关系。矛盾的是，那些患有 PNES 的人尽管接受的 AED 较少，却反而更大的身体不良事件发生率。在临床实践中认可原发性不良反应的患者应该进行抑郁或焦虑共病筛查，并相应地进行治疗。

35. 苯巴比妥单药治疗外科创伤患者酒精戒断症候群的临床研究

Phenobarbital Monotherapy for the Management of Alcohol Withdrawal Syndrome in Surgical-Trauma Patients

Ann Pharmacother. 2021 Mar;55(3):294-302.

Mahmoud A Ammar¹, Abdalla A Ammar¹, Jordan Rosen², Hagar S Kassab³, Robert D Becher²

背景：苯二氮卓类药物是酒精戒断症候群 (AWS) 的一线治疗药物，苯巴比妥是一种替代疗法。然而，它的使用还没有在外科创伤患者群体中得到很好的验证。

目的：描述使用固定剂量苯巴比妥单药治疗在外科创伤性重症监护室中对 AWS 高危患者的管理。

方法：本研究纳入手术创伤危重症患者，他们接受单药、负荷剂量后采用减量疗法，评估中包含了用于 AWS 管理的信息。评价苯巴比妥单药治疗 AWS 和预防 AWS 相关并发症的有效性。评估的安全终点包括显著的低血压、心动过缓、呼吸抑制和需要有创机械通气。

结果：31 例患者接受了苯巴比妥单药治疗，大多数患者有发展为 AWS 的风险，中度风险的有 20 人（65%），高度风险有 11 人（35%）。没有患者发生 AWS 相关的并发症，所有患者都成功地治疗了他们的 AWS。9 名患者（29%）接受了非苯二氮草类药物辅助治疗对抗苯巴比妥引发后躁动。3 例（10%）出现低血压，3 例（10%）插管。没有一个患者有临床明显的心动过缓或呼吸抑制。

结论和相关性：固定剂量苯巴比妥单药治疗 AWS 耐受性好，疗效好。需要进一步的评估，以确定使用苯巴比妥单一疗法治疗 AWS 的获益程度。

36. 阿片替代治疗癫痫患者的药物依从性、医疗服务利用率和死亡率：一项回顾性队列研究

Medication adherence, utilization of healthcare services, and mortality of patients with epilepsy on opiate replacement therapy: A retrospective cohort study

Epilepsy Behav. 2021 Apr;117:107829.

Amber Askarieh¹, Ian Morrison², Kevin Ross³, Colin McCowan⁴, Keith Matthews⁵, Brian Kidd⁵, Craig A Heath⁶

导言：药物滥用在癫痫患者 (PWE) 中并不罕见。共病药物滥用者的死亡率显著增高，但目前尚不清楚癫痫的治疗和管理是否与此相关。本队列研究的目的是比较 PWE 接受阿片类替代治疗 (ORT) 和 PWE 单独治疗的死亡率，以及评估他们的药物依从性，目前提供的癫痫服务的参与程度，以及对计划外医院护理的利用情况。

材料和方法：通过在 NHS Tayside 登记的电子病历，确定 PWE 的 5 年历史组群，并进行人工验证。计算 PWE 使用 ORT 和 PWE 单独治疗的总体死亡率和联系紧急医疗保健服务的发生率。也注意到门诊癫痫患者的参与。抗癫痫药物 (AEDs) 依从性以药物拥有率 (MPR) 表示。

结果：在接受三级癫痫护理服务的 1297 例 PWE 患者中，68 例 (5.3%) 接受了 ORT。与 PWE 单纯治疗相比，ORT 的 PWE 的死亡率显著更高 (7.4% vs 1.7% ; $p < 0.05$; 相对死亡危险度 : 4.34, 95% CI 1.19-15.7) ，急诊医疗服务接触率较高 (24.5% vs 17.7% ; $p < 0.05$; 发病率 : 1.39, 95% CI: 1.12-1.71)。在 ORT 的 PWE 中，对 AED 依从性差的情况也更为常见 (28.4% vs 23.5% ， $p = 0.02$) ，以及未能接受选择性门诊服务也更为常见 (8.4% vs 3.0% ， $p < 0.05$ ，率比 2.77, 95% CI: 1.86-4.1)。

结论：使用 ORT 治疗的癫痫患者，尽管大多数患者每天都在社区药剂师的指导下服用抗癫痫药物，但他们接受选择性癫痫服务或按照处方服用抗癫痫药物的可能性较小。这可能导致死亡率和计划外住院治疗率的显著增加。临床医生和决策者应考虑重新设计服务，以满足这一高风险人群的需求，以降低死亡率和发病率。

37. 静息状态脑电图参数与托吡酯相关性认知损害严重程度关系

An association between resting state EEG parameters and the severity of topiramate-related cognitive impairment

Epilepsy Behav. 2021 Jan;114(Pt A):107598.

Christopher M Barkley¹, Zhenhong Hu², Ann M Fieberg³, Lynn E Eberly⁴, Angela K Birnbaum⁵, Ilo E Leppik⁶, Susan E Marino⁷

导言：许多常用的处方药会导致认知缺陷。我们研究了静息状态脑电图 (rsEEG) 参数是否与服用抗癫痫药托吡酯 (TPM) 和苯二氮卓类药物劳拉西泮 (LZP) 引起的认知损伤严重程度有关。

方法：我们进行了一项双盲、随机、安慰剂对照交叉研究。在基线访问之后，受试者完成了三个阶段，在这三个阶段中，他们分别接受了单剂量的 TPM、LZP 或安慰剂。在给药后四小时和基线时，受试者在记录 rsEEG 后完成一项工作记忆 (WM) 任务。在量化每个受试者的药物相关行为 (WM 准确度 (ACC)/ 反应时间 (RT)) 和电生理 (alpha, theta, beta (1,2), gamma 功率) 变化后，我们构建了每个 WM 和 EEG 测量的药物特异性混合效应模型。建立回归模型，以确定 rsEEG 基线参数与药物相关性能变化之间的关系。

结果：线性混合效应模型显示，给予 TPM 后， θ 功率增加。回归模型的结果表明，基线 rsEEG 参数与 TPM 相关，但不与 LZP 相关的，与 WM 损伤之间存在许多稳固的关系。

结论：我们首次发现 rsEEG 的参数与 TPM 相关的 WM 缺陷的严重程度相关，这表明 rsEEG 测量在未来可能有新的临床应用。

38. 卡马西平和奥卡西平治疗三叉神经痛 354 例临床观察

Real-world effectiveness and tolerability of carbamazepine and oxcarbazepine in 354 patients with trigeminal neuralgia

Eur J Pain. 2021 May;25(5):1064-1071.

Giulia Di Stefano¹, Gianfranco De Stefano¹, Caterina Leone¹, Andrea Di Lionardo¹, Giuseppe Di Pietro¹, Emanuele Sgro¹, Cristina Mollica², Giorgio Cruccu¹, Andrea Truini¹

背景：人们普遍认为卡马西平和奥卡西平在三叉神经痛的长期治疗中非常有效。然而，这些药物在不同病因的三叉神经痛中的耐受性仍然是未知的。

方法：在这项回顾性的、现实世界的研究中，我们评估了卡马西平和奥卡西平在经典队列患者 (254 例)、继发性患者 (60 例) 和特发性三叉神经痛患者 (40 例) 中的有效性和耐受性。我们使用倾向评分分析数据来解释选择性偏倚；通过用处理加权的反概率调整数据来计算卡马西平和奥卡西平副作用的频率。

结果：卡马西平和奥卡西平初治有效率分别为 88.3% 和 90.9%。难治性三叉神经痛患者的数量在特发性 (15%) 和继发性 (27%) 中明显高于经典的三叉神经痛 (6% ; $p < 0.05$)。53 例接受卡马西平治疗的患者 (29.6%) 和 22 例接受奥卡西平治疗的患者 (12.6%)，主要副作用导致治疗中断或剂量减少到不满意的水平。卡马西平组副反应发生率 (43.6%) 高于奥卡西平组 (30.3% , $p < 0.0001$)。继发型和特发型患者停药频率高于经典的三叉神经痛患者 ($p < .05$)。

结论：我们的现实研究表明卡马西平和奥卡西平对大多数三叉神经痛患者有效；然而，副作用仍然是一个主要问题，特别是对继发性和特发性三叉神经痛患者。

意义：虽然卡马西平和奥卡西平对大多数三叉神经痛患者有效，但其副作用仍然是一个主要问题，因此有必要开发耐受性更好的药物。

39. 早期停用苯巴比妥对新生儿癫痫复发的影响：开放标签随机对照试验

Effect of early withdrawal of phenobarbitone on the recurrence of neonatal seizures: An open-label randomized controlled trial

Epilepsy Behav. 2021 Apr;117:107875.

Ankush Jindal ¹, Suresh Kumar Angurana ², Renu Suthar ³, Praveen Kumar ⁴, Venkateshan Sundaram ⁴

背景：长期应用苯巴比妥可能会导致新生儿神经系统的不良反应。在新生儿急性发作控制后停止苯巴比妥维持的时机是一个有争议的问题。

目的：探讨早期停用苯巴比妥对新生儿癫痫复发的影响。

研究设计：开放标签式随机对照试验。

研究对象：1 年以上，在印度北部一家三级医院儿科急诊癫痫发作新生儿 (妊娠 34 周以

上至产后 28 天以下)(n = 221)。

干预措施：在给予苯巴比妥 (20mg/kg) 负荷剂量后，在父母书面知情同意后，将无癫痫发作至少 12 小时的新生儿纳入研究，随机分组 (电脑生成的区块随机化) 为 “苯巴比妥撤药组” (n = 112) ，停止苯巴比妥维持治疗，以及 “苯巴比妥继续治疗组” (n = 109) ，继续维持苯巴比妥维持治疗至出院，并根据临床医师的判断进一步治疗。

结果：两组的主要结果是癫痫复发直至出院，次要结果是达到完全肠内营养的时间、住院时间、出院时神经系统异常状态和死亡率。

结果：两组的基线变量具有可比性。苯巴比妥停药组和苯巴比妥继续用药组癫痫发作复发率相似 (分别为 50% 和 37.6% ， $p = 0.078$)。继发性结果中，苯巴比妥停药组和持续组在达到全肠内营养供应时间 (4.02 天和 4.2 天， $p = 0.75$)、住院时间 (6.3 天和 6.5 天， $p = 0.23$)、出院时神经功能异常 (45.6% 和 38% ， $p = 0.39$) 和死亡率 (11.6% 和 8.3% ， $p = 0.50$) 方面差异无显著性 ($p > 0.05$)。

结论：早期停用苯巴比妥治疗新生儿癫痫发作不会导致癫痫复发率的显著增加。

40. 应用癫痫样活动指数评价卡马西平缓释片治疗成人新发癫痫的疗效和耐受性

The efficacy and tolerability of extended release carbamazepine in adult patients with new-onset epilepsy using epileptiform activity index

Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2021;121(3):31-38.

V A Karlov ¹, P N Vlasov ¹, A B Kozhokaru ², A S Orlova ³

目的：应用癫痫样放电指数 (EAI) 评价卡马西平缓释片 (finlepsin-detect 和 tegretol CR) 治疗成人新发局灶性癫痫 (FE) 的疗效和耐受性。

材料和方法：本研究共纳入新发 FE 患者男性 62 例 (61.3%) 和女性 24 例 (38.7%)，年龄

≥ 18 岁 (平均 42.9 ± 18.4 岁)。所有患者在每次就诊时进行视频心电图监测和 EAI 评估。治疗效果评估采用癫痫发作缺失 (医学诱导的缓解)、癫痫发作率下降 > 50% (应答者)、癫痫发作率下降 < 50%——疗效不足、治疗保留率和癫痫发作率相对于基线和 / 或发展新型癫痫发作 (加重) 的标准。整个研究期为 12 个月。

结果 : 12 个月随访期结束时, 总 EAI 较基线下降 4.3 倍 ($p < 0.001$)。61.3% ($n = 38$) 的患者在 12 个月内保留了卡马西平治疗; 药物引起的缓解的患者为 0.3% ($n = 25$); 癫痫发作率降低 > 50% 的患者达到 21.0% ($n = 13$)。29.1% ($n = 18$) 的患者进行了治疗改变, 9.6% ($n = 6$) 的患者进行了包括卡马西平在内的双药治疗。不良事件发生率为 29.1% ($n = 18$)。

结论 : 卡马西平是一种有效的、有前景的药物, 用于 FE 初始单药治疗。在 FE 治疗中的应用使 EAI 下降了 4.3 倍 ($p < 0.001$), 这反映了治疗的有效性。EAI 是衡量治疗效果的另一个客观指标。

41.SANAD II 研究左乙拉西坦、唑尼沙胺或拉莫三嗪治疗新诊断的局灶性癫痫的有效性和成本效益 : 一个开放标签、非劣效性、多中心、4 期随机对照试验

The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial

Lancet. 2021 Apr 10;397(10282):1363-1374.

Anthony Marson¹, Girvan Burnside², Richard Appleton³, Dave Smith⁴, John Paul Leach⁵, Graeme Sills⁶, Catrin Tudur-Smith², Catrin Plumpton⁷, Dyfrig A Hughes⁷, Paula Williamson², Gus A Baker⁶, Silviya Balabanova⁸, Claire Taylor⁸, Richard Brown⁹, Dan Hindley¹⁰, Stephen Howell¹¹, Melissa Maguire¹², Rajiv Mohanraj¹³, Philip E Smith¹⁴, SANAD II collaborators

背景 : 左乙拉西坦和唑尼沙胺被许可作为局灶性癫痫患者的单一疗法, 但由于临床有效性和成本效益证据不足, 是否推荐它们作为一线治疗仍存在不确定性。我们的目的是评估左乙拉西坦和唑尼沙胺与拉莫三嗪在新诊断的局灶性癫痫患者中的长期临床效果和成本

效益。

方法：采用随机、开放、对照的方法，比较拉莫三嗪和左乙拉西坦治疗新诊断的局灶性癫痫的一线疗效。在英国的成人和儿科神经病学服务机构招募了年龄在 5 岁以上（没有年龄上限）的参与者，他们有两到两次以上的无缘由的局灶性癫痫发作。参与者使用一个随机元素利用因子的最小化程序，被随机分配 (1:1:1)，接受拉莫三嗪、左乙拉西坦或唑尼沙胺。参与者和调查者没有被隐瞒信息，并且知道治疗分配。SANAD II 被设计用于评估左乙拉西坦和唑尼沙胺对拉莫三嗪的非劣效性，以期达到 12 个月缓解的初步结果。12 岁以上的参与者口服抗癫痫药物，最初建议的维持剂量为拉莫三嗪 50 毫克（早上）和 100 毫克（晚上），左乙拉西坦 500 毫克每天两次，唑尼沙胺 100 毫克每天两次。对于 5 至 12 岁的儿童，建议的初步日常维持剂量为拉莫三嗪 50mg（早上）和 100mg（晚上），左乙拉西坦 20mg/kg，每天两次，唑尼沙胺 25mg/kg，每天两次。所有参与者都包括在意向治疗 (ITT) 分析中。预方案 (PP) 分析排除了主要方案偏差的参与者和那些随后被诊断为没有癫痫的参与者。安全性分析包括所有接受一剂任何研究药物的参与者。非劣性极限的危险比 (HR) 为 1.329，相当于 10% 的绝对差值。HR 大于 1 表明使用拉莫三嗪更有可能发生事件。该试验在 ISRCTN 注册中心注册，号码为 30294119(EudraCt 号码：2012-001884-64)。

研究结果：从 2013 年 5 月 2 日到 2017 年 6 月 20 日，共招募了 990 名参与者，并对他们进行了为期两年的跟踪调查。患者随机分为拉莫三嗪 (n = 330)、左乙拉西坦 (n = 332) 和唑尼沙胺 (n = 328)。ITT 分析包括所有参与者，PP 分析包括随机分配给拉莫三嗪的 324 名参与者，随机分配给左乙拉西坦的 320 名参与者，随机分配给唑尼沙胺的 315 名参与者。与拉莫三嗪相比，左乙拉西坦不符合 ITT 分析至 12 个月缓解时间的非劣效性标准 (HR 1.18; 97.5% CI 0.95-1.47)，但唑尼沙胺在 ITT 分析中确实符合非劣效性标准 (1.03; 0.83-1.28)。PP 分析显示，拉莫三嗪组 12 个月缓解率优于左乙拉西坦组 (HR 132[97.5% CI 105 - 166]) 和唑尼沙胺组 (HR 137[108 - 173])。在试验期间有 37 人死亡。108 名 (33%) 开始使用拉莫三嗪的参与者、144 名 (44%) 开始使用左乙拉西坦的参与者和 146 名 (45%) 开始使用唑尼沙胺的参与者报告了不良反应。拉莫三嗪在成本效用分析方面较优，其净健康效益为 1.403 QALYs (97.5% 中心范围：1.319-1.458)，高于左乙拉西坦 1.222(1.110-1.283) 和唑尼沙胺 1.232(1.112-1.307)，其成本效益阈值为每个

QALY £ 20000。成本效益是根据治疗组之间在成本和 QALYs 之间的差异确定的。

解释：这些发现不支持使用左乙拉西坦或唑尼沙胺作为局灶性癫痫患者的一线治疗。拉莫三嗪仍应作为局灶性癫痫患者的一线治疗药物，并应作为未来试验的标准治疗药物。

42. 既往用丙戊酸治疗的青少年肌阵挛性癫痫患者对左乙拉西坦或拉莫三嗪的反应：一项单中心回顾性研究

Response to levetiracetam or lamotrigine in subjects with Juvenile Myoclonic Epilepsy previously treated with valproic acid: A single center retrospective study

Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107706.

Chiara Milano ¹, Francesco Turco ², Chiara Pizzanelli ¹, Enrica Bonanni ¹, Gabriele Siciliano ¹, Francesco Fornai ³, Filippo Sean Giorgi ⁴

背景：丙戊酸 (VPA) 是治疗青少年肌阵挛性癫痫 (JME) 最有效的药物，但由于其致畸潜力，左乙拉西坦 (LEV) 和拉莫三嗪 (LTG) 是育龄妇女的首选。本研究的目的是比较 LEV 和 LTG 单药治疗在 VPA 单药治疗中癫痫控制良好的患者的有效性和耐受性，在这些患者中，VPA 因潜在的致畸或药物不良反应而被停用。

方法：回顾性分析在比萨大学医院癫痫中心随访的接受单药治疗的 65 例 JME 患者，确定 28 例成功接受 VPA 单药治疗并转为单药治疗的患者。第二次单药治疗 14 例为 LEV，其余 14 例为 LTG。在达到最低有效剂量或最高耐受剂量之后的 12 个月以上，以癫痫的发作情况来衡量药物疗效。

结果：在控制癫痫发作方面，我们的分析显示 LEV 单药治疗效果明显优于 LTG (癫痫复发率分别为 14.3% 和 71.4%， $p = 0.006$)。在使用 LTG 癫痫复发的患者中证实了这种更高的疗效，这些患者在改用 LEV 单一疗法后癫痫发作得到了良好的控制 (89%)。关于耐受性，没有患者报告严重的副作用。

结论：虽然是在一个小病例系列中获得的，但我们的分析显示，在单药治疗中，对于对

VPA 有良好反应的 JME 患者，无论是肌阵挛或全身性强直阵挛发作，LEV 疗效明显优于 LTG。

43. 抗癫痫单药治疗对小儿视觉空间记忆的影响

Effects of antiseizure monotherapy on visuospatial memory in pediatric age

Eur J Paediatr Neurol. 2021 Apr 17;32:106-114.

Francesca Felicia Operto¹, Grazia Maria Giovanna Pastorino², Carlo Di Bonaventura³, Chiara Scuoppo², Chiara Padovano², Valentina Vivencio², Serena Donadio², Giangennaro Coppola²

视觉空间能力是良好的学习成绩和日常功能的基础。先前的研究表明，儿童癫痫患者的视觉空间技能受损；药物治疗虽然控制癫痫发作不可或缺，但可能会进一步影响认知功能。我们的研究目的是通过一个标准化的神经心理学评估，评估在基线和一年的随访中，通过抗癫痫单一治疗控制良好的不同形式癫痫的儿童和青少年的视觉空间技能。

方法：我们招募了 207 例儿童青少年癫痫患者（平均年龄 10.35 ± 2.39 岁），并通过左乙拉西坦，丙戊酸，乙琥胺，奥卡西平或卡马西平的单药治疗得到了良好控制，并有 45 个年龄/性别匹配的对照组。所有的参与者在基线和 12 个月的药物治疗后进行 Rey-Osterrieth Complex Figure（视觉空间感知和视觉空间记忆评估的标准化测试）。年龄、性别、执行功能、非语言智力、癫痫发作年龄、癫痫持续时间、癫痫类型、脑叶和癫痫发作侧等因素在我们的分析中得到考虑。记录脑电图、癫痫发作频率和药物剂量。

结果：在基线水平上，癫痫组在即时回忆测试中的表现明显差于对照组，但在直接复制测试中没有差异，癫痫亚组之间没有差异。即时回忆评分与发作年龄、癫痫持续时间和执行功能有关。一年后的重新评估显示，左乙拉西坦组和奥卡西平组的即时回忆平均得分没有显著变化，而丙戊酸组、乙琥胺组和卡马西平组的即时回忆平均得分显著恶化。即时回忆评分与年龄、癫痫发作年龄、癫痫持续时间和执行功能相关。

结论：与同龄癫痫患儿相比，癫痫患儿可能存在视空间记忆障碍，这可能与癫痫本身的某些特征及执行功能障碍有关。不同的抗癫痫药物对视空间记忆的影响不同，因此对儿科患者进行视空间记忆监测具有重要意义。

44. 长期抗癫痫综合治疗对非卧床儿童和青少年骨生化指标的影响以及补充维生素 D 的可能益处：一项前瞻性干预研究

Effects of long-term antiepileptic polytherapy on bone biochemical markers in ambulatory children and adolescents and possible benefits of vitamin D supplementation: a prospective interventional study

Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107708.

Margarita Papassava¹, Ekaterini Siomou², Iliada Nakou³, Vasileios Cholevas⁴, Anna Challa⁴, Meropi Tzoufi²

目的：我们的目的是调查长期综合治疗（VPA 和附加治疗）对可活动的儿童和青少年癫痫患者骨生化指标的不良影响，以及在相同指标上补充维生素 D 可能带来的益处。

方法：在这项前瞻性介入研究中，测定了 42 名接受多药治疗的门诊癫痫患儿（丙戊酸 + 一种或多种其他药物，左乙拉西坦、托吡酯、拉莫三嗪或卢非酰胺）的 25(OH) D 水平和胶原降解产物骨转换标志物（CTX），总碱性磷酸酶（tALP）、骨保护素（OP 核因子 kB（RANK）配体受体激活剂（sRANKL）。补充一年维生素 D（400 IU / d）后评估相同的标志物，并与临床健康对照组进行比较。年龄分别为 11.9 ± 4.6 岁和 11.4 ± 4.4 岁。

结果：患者基础平均 25(OH)D 水平与对照组无显著差异（23.9 ± 11.5 vs 27.4 ± 13.3 ng/ml），但维生素 D 摄入后明显升高（31.1 ± 13.3 ng/ml， $p < 0.01$ ）。同时，患者基础血清 CTX 水平显著低于对照组（0.89 ± 0.63 vs 1.22 ± 0.58 ng/ml， $p < 0.02$ ），tALP 无显著性差异。患者骨保护素较高（5.7 ± 7.7 pmol/l vs 2.6 ± 1.0 pmol/l， $p < 0.03$ ），而 sRANKL 无差异。维生素 D 治疗后，CTX 水平在对照组中升至可比水平（0.99 ± 0.57 ng/ml），OPG 水平降至与对照组无差异（4.9 ± 5.1 pmol/l）。OPG/sRANKL 比值明显高于治疗前对照组（0.030 ± 0.045 vs 0.009 ± 0.005， $p < 0.03$ ），但治疗后明显低于对照组（0.026 ± 0.038）。

结论：这些发现意味着长期综合治疗 (VPA 和治疗上的补充) 的年轻患者骨转换较低，但在一年的维生素 D 摄入后，骨生化指标改善。

45. 服用抗癫痫药阿尔茨海默氏病患者的髌部骨折风险

Hip Fracture Risk in Antiepileptic Drug Initiators and Non-Initiators with Alzheimer's Disease

Clin Epidemiol. 2021 Apr 22;13:295-307.

Federica Pisa^{1,2,3}, Jonas Reinold^{1,2,3}, Piia Lavikainen^{1,2}, Marjaana Koponen^{1,2,4}, Heidi Taipale^{1,2,5,6}, Antti Tanskanen^{5,6,7}, Jari Tiihonen^{5,6}, Sirpa Hartikainen^{1,2}, Anna-Maija Tolppanen^{1,2}

目的：探讨阿尔茨海默病 (AD) 患者开始服用抗癫痫药物 (AEDs) 后髌部骨折的危险性。

方法：在 2005-2011 年有 70,719 名经过临床验证的事件 AD 诊断的芬兰社区居民的药物使用和 AD (MEDALZ) 队列中，我们使用国家处方登记册确定了所有 AED 的使用者。抗癫痫药物分为老剂型 (丙戊酸钠、卡马西平、氯硝西洋、苯妥英、左乙拉西坦、普利米酮) 和新剂型 (普瑞巴林、加巴喷丁、奥卡西平、拉莫三嗪、托吡酯)。我们将每个用户与两个非用户进行匹配。直到 2015 年发生的髌部骨折都是从医疗保健登记册中确认的。我们使用 Cox 回归方法计算了 95% 置信区间的处理加权危险比 (HR) 逆概率。

结果：共识别出 5522 名事件使用者，并与 11044 名非使用者进行匹配 (两组中，女性占 65%，平均年龄 81 岁)。共有 53.3% 的用户首先使用新型抗癫痫药物 (普瑞巴林 79.8%，加巴喷丁 10.2%)，46.7% 首先使用旧型抗癫痫药物 (丙戊酸 67.6%，卡马西平 13.0%)。在非使用者中，按年龄和性别调整的髌部骨折每 100 人年的 IR 为 1.8 (95% CI 1.6-1.9)，在使用者中为 2.0 (95% CI 1.8-2.2)。与具有相同随访时间非使用者相比，使用者髌部骨折的风险增加 (HR 为 1.17, 95% CI 为 1.05-1.30)。短期使用 (< 14 周, HR 3.64, 95% CI 2.90 - 4.58) 较中期 (14- 64 周, HR 1.74, 95% CI 1.48 - 2.05) 或 ≥ 64 周使用 (HR 1.23, 95% CI 1.08 - 1.40) 风险高。与较新的 AED 相比，较老的 AED 的 HR 为 1.46 (1.03-2.08)。

结论：我们的研究结果表明使用 AED 与 AD 患者髌部骨折的风险增加有关。这些发现促使

我们在给 AD 患者开抗癫痫药之前仔细考虑。用抗癫痫药治疗的 AD 患者应该仔细监测，因为他们跌倒和骨折的风险增加了。

46. 布瓦西坦、左乙拉西坦、吡仑帕奈和托吡酯的不良行为反应：系统综述

Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review

Epilepsy Behav. 2021 May;118:107939.

Bernhard J Steinhoff¹, Pavel Klein², Henrik Klitgaard³, Cédric Laloyaux⁴, Brian D Moseley⁵, Kristen Ricchetti-Masterson⁶, Felix Rosenow⁷, Joseph I Sirven⁸, Brien Smith⁹, John M Stern¹⁰, Manuel Toledo¹¹, Patricia A Zipfel¹², Vicente Villanueva¹³

目的：了解抗癫痫药物布瓦西坦 (BRV)、左乙拉西坦 (LEV)、吡仑帕奈 (PER) 和托吡酯 (TPM) 治疗癫痫 (PWE) 患者的易怒、愤怒和攻击性情绪发生率和停药发生率的现有上市后实际证据，以及从 LEV 转换到 BRV 的 PWE 患者的不良行为事件 (BAEs)。

方法：使用 Cochrane 库，PubMed / MEDLINE 和 Embase 对发表的文献鉴定回顾性和前瞻性观察性研究，并进行了系统的综述，报告 BRV、LEV、PER 或 TPM 在 PWE 中的易怒、愤怒或攻击性发生率。根据 ASM 对这些 BAEs 的发生率和每一种 BAEs 的停药率进行分类，并在可能的情况下计算加权平均数，但不进行统计评估。描述性地总结了从 LEV 转为 BRV 的 PWE 患者的行为和精神不良事件。

结果：在搜索过程中共鉴定了 1500 份档案。其中，44 篇已发表的文章报告了 42 项研究符合研究标准，并被纳入数据综合，7 项研究被确定在临床试验数据库，5 项研究包括 PWE 从 LEV 转换到 BRV。研究包括多种方法、研究人群和 BAEs 的定义。虽然各项研究报告的结果范围很广，易激惹的加权平均发病率为：BRV 为 5.6%，LEV 为 9.9%，PER 为 12.3%，TPM 为 3.1%，愤怒的加权平均发生率为：BRV 为 3.3%*，LEV 为 2.5%，PER 为 2.0%*，TPM 为 0.2%*，攻击的加权平均发生率为：BRV 为 2.5%，PER 为 2.6%，PER 为 4.4%，TPM 为 0.5%*。易激惹的患者中：BRV 的加权平均停用率为 0.8%*，LEV 为 3.4%，PER 为 3.0%，TPM 为 2.2%，攻击的患者中，BRV 加权平均停用率为 0.8%*，LEV 为 2.4%，PER

为 9.2% , TPM 为 1.2% * 。没有愤怒的中断用药的患者。从 LEV 到 BRV 的转换使 33.3% 到 83.0% 的患者 BAEs 改善 (加权平均值为 66.6%)。* 表示只有一项研究。

结论 : 本系统综述描述了 BRV、LEV、PER 和 TPM 的易激惹、愤怒和攻击性的发生率, 并提供了强有力的现实证据证明从 LEV 转换到 BRV 可以改善 BAEs。虽然由于方法上的差异 (这使得比较变得困难) , 其他数据仍然很有价值, 但这些结果使人们更加了解在临床实践中由于这些 BAE 而导致停药的实际发生率, 并且可以帮助与 PWE 进行讨论和治疗决策。

47. 抗癫痫药物对伴有中央颞区棘波的儿童癫痫皮质形态学改变的影响

Anti-seizure medication correlated changes of cortical morphology in childhood epilepsy with centrotemporal spikes

Epilepsy Res. 2021 Jul;173:106621.

Yin Xu ¹, Fang Yang², Zheng Hu³, Yan He³, Qirui Zhang⁴, Qiang Xu⁵, Yifei Weng⁵, Boris C Bernhardt⁶, Xinyu Xie⁵, Junhao Xiao⁵, Noam Peled⁷, Steven M Stuffelbeam⁷, Guangming Lu⁸, Zhiqiang Zhang⁹

目的: 探讨儿童癫痫伴中枢颞叶棘波 (CECTS) 患者, 使用抗癫痫药物的大脑皮质形态学变化及其与癫痫发作控制的关系。这项研究共包括 188 名儿童, 其中 62 名 CECTS 患者服用抗癫痫药物, 56 名患者未服用药物, 70 名健康对照。部分病例随访进行纵向分析。通过将基于表面的形态计量学分析应用于高分辨率三维 T1 加权图像, 定量测量皮质形态学参数。在三组中, 比较形态学指标, 以量化受癫痫发作和药物治疗影响的任何皮质变化。采用因果中介分析方法研究抗癫痫药物、癫痫对照组和皮质形态计量学之间的关系。未服药组与正常对照组比较, 大脑皮质厚度异常, 与服药组比较, 大脑皮质厚度变薄。Rolandic 区皮质厚度与药物治疗时间和无癫痫持续时间呈负相关。纵向分析进一步证实, 服药后大脑皮质厚度相对于服药前有所减薄。调解分析显示, Rolandic 皮层的形态学改变可能在抗癫痫药物控制癫痫发作的途径中起到调节作用。我们的研究结果强调, 抗癫痫药物与 CECTS 中 Rolandic 区皮质厚度异常增加的回归有关。神经解剖学改变可能是抗癫痫药物控制癫痫发作的中介因素。

48. 丙戊酸钠而不是左乙拉西坦减慢脑电图 α 峰频率——药物 - 脑电图研究

Valproate but not levetiracetam slows the EEG alpha peak frequency - A pharmaco-EEG study

Clin Neurophysiol. 2021 Jun;132(6):1203-1208.

Johann Philipp Zöllner¹, Adam Strzelczyk², Felix Rosenow², Ricardo Kienitz²

目的：关于丙戊酸盐 (VPA) 对背景脑电图影响的研究显示了不同的结果。因此，我们比较了 VPA 和左乙拉西坦 (LEV) 对脑电 α 峰频率 (APF) 的影响。

方法：我们回顾性地研究了在病人停用 VPA 或 LEV 期间接受视频脑电图监测 (VEM) 的静息态脑电图中的 APF。我们通过计算单个患者连续天数的 APF 线性拟合来评估 APF 趋势，并在单个病人和群体水平上将 APF 和每日抗癫痫药物 (ASM) 剂量相关联。

结果：随着 VPA 剂量的降低，VPA 组 APF 显著增加 ($p = 0.005$, $n = 13$)，而 LEV 组无显著变化 ($p = 0.47$, $n = 18$)。在 VPA 组中，APF 与每日 ASM 剂量呈负相关 ($r = -0.74 \pm 0.12$, $p = 0.0039$)，而 LEV 组无显著变化 ($r = -0.17 \pm 0.18$, $p = 0.4072$)。

结论：我们的研究结果提示 VPA 治疗可以减缓 APF 的发生。这种 APF 的减少与 VPA 的日剂量有关，在 LEV 治疗中不存在。

意义：我们的研究发现，即使在没有脑电图或脑病明显临床症状的患者中，VPA 相关的 APF 减慢也是存在的。

49. 抗癫痫药物与自杀风险：重新解决这个问题

Anti-seizure medications and risk of suicide: Re-addressing the issue

Int J Clin Pract. 2021 Apr 7;e14194

Sai Krishna Gudi^{1,2}, Qaiser Jahan³

虽然癫痫的自杀行为是一个复杂的现象，但有证据表明，癫痫患者的自杀率高于普通人

群。然而，自从美国食品和药物管理局 (FDA) 通过了关于抗癫痫药物 (ASMs) 和自杀风险的警告以来，十年过去了，科学界仍然远未对这种联系做出最终答案。由于现有的数据在方法论上不足以支持或否定使用 ASMs 增加自杀风险的说法，这一两难境地仍在继续。通过这一视角，作者试图列出过去研究经常忽略的某些重要问题，这些问题在确定使用 ASMs 与自杀风险之间的真正关系方面起着至关重要的作用。

50. 抗癫痫药物的实验性治疗策略

Experimental Therapeutic Strategies in Epilepsies Using Anti-Seizure Medications

J Exp Pharmacol. 2021 Mar 11;13:265-290

Fakher Rahim¹, Reza Azizimalamiri², Mehdi Sayyah³, Alireza Malayeri^{4,5}

癫痫是最常见的神经系统问题之一。癫痫患者的疾病负担明显较高，对癫痫患者及其家属的生活质量产生了巨大的负面影响。抗癫痫药物是癫痫患者的主要治疗药物，大约 70% 的患者最终将通过至少两种适当选择的抗癫痫药物的组合来控制。然而，在三分之一的患者中，癫痫发作对药物具有耐药性，还需要采取其他措施。在癫痫患者中使用实验性治疗药物策略的主要目标是防止癫痫复发，降低癫痫发作期间可能发生的创伤性事件的发生率。到目前为止，已经为癫痫患者提供了各种药物治疗，并根据癫痫的类型、药物的疗效和不良反应进行了分类。左乙拉西坦、丙戊酸和拉莫三嗪等药物是这些患者治疗的首选药物。癫痫手术、神经刺激和生酮饮食是难窒息癫痫患者的主要治疗措施。在这篇文章中，我们将对癫痫患者使用抗癫痫药物的治疗方法进行综述。然而，应该指出的是，这些患者中的一些人仍然对现有的治疗没有反应；因此，当前治疗能力的有限推动了开发新的治疗策略的研究努力。因此，似乎除了手术措施外，我们还应该寻找不良反应较少、止痫效果较好的更具体的药物，停止癫痫发作。

51. 现实世界中韩国癫痫妇女开具丙戊酸盐的处方趋势

Real-world prescribing trends of valproate in women with epilepsy in Korea

Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107700.

Su-Hyun Han¹, Hyesung Lee², Ju-Young Shin³, Hye-Jin Moon⁴, Seo-Young Lee⁵

由于可能的致畸和不孕症，建议育龄妇女避免使用丙戊酸钠。我们旨在研究韩国丙戊酸盐处方的最新趋势，以评估抗癫痫药在癫痫妇女（WWE）中的适用性。使用 2009 年至 2017 年韩国国民健康保险局提供的全国范围内和未经选择的数据评估了丙戊酸的口服利用率。采用 Poisson 回归模型分析丙戊酸处方比例的时间趋势，并以年均百分比变化 (AAPC) 表示。2017 年，在育龄妇女的 WWE 中，丙戊酸钠处方占总处方数的 37.0%，初始处方占 29.4%。丙戊酸利用率在总体处方 (AAPC = -1.10%) 和初始处方 (AAPC = -2.63%) 中呈下降趋势。但是，随着时间的推移，初始单药治疗组的比例保持不变 (AAPC = -0.53%)，初始多药治疗组下降明显 (AAPC = -8.25%)。在韩国，仍有相当比例的 WWE 服用丙戊酸盐。特别是，丙戊酸盐在最初单药治疗中的使用在过去的 9 年中没有减少。这一结果不仅需要加强抗惊厥药物选择的教育，而且需要对实际处方进行监测。

52. 瑞典一项调查研究表明，癫痫患者对仿制抗癫痫药物的态度普遍持怀疑态度

Widespread skeptic attitudes among people with epilepsy toward generic antiseizure drugs - A Swedish survey study

Epilepsy Behav. 2021 Jan;114(Pt A):107554.

Patrik Olsson¹, Kevin Pearson², Arne Reimers³, Kristina Källén⁴

目的：探讨癫痫患者 (PWE) 特点与其对抗癫痫药物替代品的态度之间的关系。

方法：这是一个横断面调查研究，针对使用特定品牌药物的成人癫痫患者：Keppra[®], Lamictal[®], Lyrica[®] or Topimax[®]。评估焦虑和抑郁症状、自我效能感和对药物的信念。照顾者被要求为有智力或交流障碍的人回答问题。

结果：总回应率为 41% (n = 178)。近一半 (46%) 的受试者表示，如果他们的神经科医生建议，他们会反对仿制药 (Gen-NEG)，而 71% 的受试者会担心不利影响和 / 或在假定的替代后癫痫发作频率增加。年龄 ≥ 50 岁增加了反对仿制药的几率 (调整 OR: 2.20, 95% CI: 1.18-4.11)。高中或以上学历、就业 / 学习、以前有过仿制 ASD 转换经历的人群与反对仿制药存在负相关关系。与癫痫患者 (106/156) 相比，护理人员的忧虑比例 (21/22)

高得多。

结论：高比例的 PWE 表示关注 ASD 的仿制药。老年人和照顾者似乎表达了特别的关注。为了确保为我们社会中最弱势群体提供高质量、高成本效益的保健服务，确定减少与转变有关的负面结果和担忧的方法是未来的一个重要研究领域。

53. 癫痫患者新型抗癫痫药物的攻击方面的精神副作用：基于 Buss-Perry 攻击问卷的横断面研究

Aggression as psychiatric side effect of newer AEDs in patients with epilepsy: Cross-sectional study based on Buss-Perry Aggression Questionnaire.

Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107546.

Mihoko Kawai, Hiroko Goji, Kousuke Kanemoto

目的：攻击性应激是最常见的抗癫痫药物引起的精神不良反应。在本横向研究中，我们尝试使用标准化评定量表评估抗癫痫药物引起的癫痫患者的攻击性。

方法：对连续 266 例接受抗癫痫药物治疗的门诊癫痫患者进行初步检查，采用 Buss-Perry 攻击性问卷调查被调查药物对攻击行为的影响。我们比较了 BAQ 分数随特定类型的 AED——左乙拉西坦 (LEV)，拉考沙胺 (LCM)，吡仑帕奈 (PER) 和卡马西平 (CBZ) 的变化，并确定 AED 类型是否与攻击性有关。此外，还评估了 BAQ 评分与其他临床人口学变量的相关性。

结果：单因素方差分析显示 LEV 组的 BAQ 总分显著高于 CBZ 组 ($P=0.001$) 和 LCM 组 ($P=0.029$)。在子量表分析中，LEV 组的躯体攻击、言语攻击和敌对因子分显著高于 CBZ 组 ($P=0.025$)，而 LEV 组的敌意平均分显著高于 LCM 组 ($P=0.05$)，LEV 组的敌对因子分显著高于卡马西平组 ($P=0.01$)，在敌对因子分上，LEV 组显著高于卡马西平组 ($P=0.02$) 和敌对因子分 ($P=0.01$)。在多元回归分析中，LEV 对 BAQ 总分的增加有统计学意义的影响 ($B=0.119$, $p=0.049$)。相反，卡马西平 ($B=-0.191$, $p=0.002$)、癫痫起病年龄 ($B=-0.269$, $p=0.000$) 和女性 ($B=-0.210$, $p=0.000$) 与较低的行为能力总分显著相关。

结论：我们的研究结果表明，LEV 与攻击性增加有关，而 CBZ 和 LCM 显示出降低攻击性的作用。

54. 以人群为基础的男性和女性研究中抗惊厥药物的使用与骨骼健康：来自吉隆骨质疏松症研究的横断面数据

Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study.

BMC Musculoskelet Disord. 2021 Feb 11;22(1):172.

Vinoomika Chandrasekaran¹, Julie A Pasco^{2,3,4,5}, Amanda L Stuart², Sharon L Brennan-Olsen^{4,6,7,8}, Michael Berk^{2,3,5,9,10,11}, Jason M Hodge^{2,3,12}, Rasika M Samarasinghe², Lana J Williams²

背景：在特定的患者群体中，抗惊厥药物的使用与骨缺损有关。我们在以男性和女性人群为基础的样本中研究了抗惊厥药物的使用和骨骼健康之间的关系。

方法：包括参加吉隆骨质疏松症研究的 926 名男性 (24-73 岁) 和 1070 名女性 (21-94 岁) 的数据。采用双能 X 线光吸收仪 (LUNAR) 测量后前位脊柱和全髌部骨密度 (BMD, g/cm)。用定量跟部超声 (QUS) 测定骨质量。进行了人体测量，并明确社会经济地位。通过问卷调查获得用药情况和生活方式信息。使用线性回归来检验调整潜在混杂因素前后抗惊厥药物的使用和骨健康之间的关系。

结果：17 名男性 (1.8%) 和 20 名女性 (1.9%) 报告使用了抗惊厥药物。在男性中，使用抗惊厥药物的患者脊柱和髌部的调整后平均骨密度比未使用的患者低 9.1%。体重指数是脊椎的效果修饰物。使用抗惊厥药物的人与不使用的人相比，声速 (SOS) 降低了 1.8%，宽带超声衰减 (BUA) 降低了 10.6%，僵硬指数 (SI) 降低了 13.7%。在女性中，与不使用骨质量指标 BUA 相比，髌部的 BMD 往往较低。在脊柱或其他骨质量指标 (SOS 和 SI) 上没有观察到显著的相关性。

结论：我们的数据表明，使用 BMD 和 QUS 评估的骨量和质量，对于使用抗惊厥药物的男性和可能的女性来说是较低的。虽然需要进一步探讨可能的机制，但我们的研究结果表明，监测抗惊厥药物使用者的骨骼健康是有必要的。

55. 急诊科苯二氮卓类药物治疗癫痫持续状态的剂量策略评估

Assessment of benzodiazepine dosing strategies for the management of status epilepticus in the emergency department.

Am J Emerg Med. 2021 Feb 6;44:106-111.

Kyle A Weant¹, Stephanie L Barré², Sara Bruner³, Ryan Smiley³, Gregory A Hall⁴

目的：尽管指南推荐使用特定剂量的苯二氮卓类药物治疗全面性惊厥持续状态 (GCSE)，但剂量不足似乎很常见。本研究的目的是评估在急诊科就诊的患者中，苯二氮卓类药物的剂量策略对 GCSE 患者的初始处理。

方法：对在急诊室接受苯二氮卓类药物治疗 GCSE 的成年患者进行回顾性分析。评估那些在苯二氮卓类药物初始治疗后实现癫痫发作停止的患者的特征。

结果：222 例患者到急诊室就诊，接受了 403 剂苯二氮卓类药物，其中 1.5% 符合建议。86.8% 的患者一线治疗成功，平均剂量为 1.6mg(0.02mg/kg)。早期中止治疗的患者和那些未中止的患者在剂量上没有明显差异 ($p=0.132$)。经历早期中止治疗的患者接受进一步剂量、插管或住进重症监护病房 (ICU) 或医院的可能性显著降低 (所有比较均 $p<0.05$)。那些接受早期抗癫痫药物治疗的患者接受额外剂量苯二氮卓类药物、插管或住进 ICU 或医院的可能性显著降低 (所有比较均 $p<0.05$)。

结论：根据指南的建议，院前和急诊室苯二氮卓类药物的剂量都持续不足。研究发现，早期癫痫停止发作和早期接受抗癫痫药物治疗与多种重要的临床结果相关。未来的研究应该探索苯二氮卓类药物的最佳剂量策略，以及早期抗癫痫药物给药的影响。

56. 卡马西平与左乙拉西坦治疗脑囊虫病所致癫痫的比较

Carbamazepine versus levetiracetam in epilepsy due to neurocysticercosis.

Acta Neurol Scand. 2021 Mar;143(3):242-247.

Akhil P Santhosh¹, Manoj Kumar Goyal², Manish Modi², Parampreet S Kharbanda², Chirag K Ahuja³,

Naresh Tandyala², Nandita Prabhat², Rajveer Singh², Sahil Mehta², Karthik Vinay Mahesh²

背景：在新诊断的脑囊虫病 (NCC) 合并癫痫的患者中，抗癫痫药物 (AED) 的选择仍然是随意的。我们比较了左乙拉西坦 (LEV) 和卡马西平 (CBZ) 治疗新诊断 NCC 患者癫痫发作的疗效和副作用。

患者和方法：这是一项开放标签的随机对照单药治疗研究，包括新诊断的 NCC 药物初次使用患者 (n=99)，他们以癫痫发作为表现，并使用计算机生成的数字按 1: 1 的比例随机分配。治疗开始后，对所有患者进行至少 6 个月的随访。主要的结果衡量标准是抗癫痫药物开始使用后 6 个月内的癫痫控制情况。

结果：15 例 (15.2%) 患者 [CBZ-4(8.2%); LEV-11(22%)] 出现癫痫复发。与 LEV 相比，CBZ 有更好地控制癫痫发作的趋势 (p=0.09)。轻度药物不良反应发生率：LEV 组 2 例 (4%)，CBZ 组 17 例 (34.6%)，差异有显著性 (p < 0.0001)。卡马西平组有 3 例因皮疹停药。11 名在服用左乙拉西坦期间复发的患者在改用 CBZ 后没有癫痫复发。在接受卡马西平治疗期间复发并转为 LEV 的 3 名患者中，有 2 名患者在随访期间出现癫痫发作。

结论：在 CBZ 组副作用小的情况下，CBZ 和 LEV 可作为新诊断的 NCC 患者的替代方案。

57. 同时使用直接口服抗凝剂和抗癫痫药物：心室颤动患者的前瞻性队列研究

Concomitant Use of Direct Oral Anticoagulants and Antiepileptic Drugs: A Prospective Cohort Study in Patients with Atrial Fibrillation.

Clin Drug Investig. 2021 Jan;41(1):43-51.

Michela Giustozzi¹, Matteo Mazzetti², Maurizio Paciaroni³, Giancarlo Agnelli³, Cecilia Becattini³, Maria Cristina Vedovati³

背景：欧洲指南不推荐在服用直接口服抗凝剂 (DOACs) 的患者中使用卡马西平、左乙拉西坦、苯巴比妥、苯妥英钠、托吡酯和丙戊酸钠。DOACs 与抗癫痫药物相互作用的临床相关性知之甚少。

目的: 评价非瓣膜性心房颤动 (AF) 患者同时应用 DOACs 和抗癫痫药物时血栓栓塞和出血事件的发生率。

方法: 这是一项前瞻性多中心队列研究, 研究对象为同时接受 DOAC 和抗癫痫药物治疗的非瓣膜性房颤患者。主要结果为缺血性卒中 / 短暂性脑缺血发作 (TIA) / 全身栓塞 (SE)。次要结果是大出血 (MB)。根据研究结果评估发病率 ((% 患者 - 年)。

结果: 共纳入 91 例患者。平均年龄 78 ± 9.5 岁, 女性占 49.5%。CHA₂DS₂-VASc 平均评分为 4.76 ± 1.59 , HAS-BLED 平均为 2.67 ± 1.26 。91 例中分别有 41 例、20 例、11 例、10 例和 9 例分别接受了左乙拉西坦、丙戊酸、苯巴比妥、卡马西平和其他抗癫痫药物治疗。随访时间中位值为 17.5 ± 14.5 个月, 发生卒中 / TIA/SE 9 例 (5.7% 患者 - 年), MB 3 例 (1.9% 患者 - 年)。缺血性卒中死亡 3 例 (1.9% 患者 - 年), MB 死亡 1 例 (0.6% 患者 - 年)。

结论: 在这个队列中, 接受 DOAC 和抗癫痫药物治疗的非瓣膜性房颤患者血栓栓塞事件的发生率相对较高。

58. 蛛网膜下腔出血预防性抗惊厥药物的持续时间和选择: 一项系统回顾和荟萃分析

Duration and choices of prophylactic anticonvulsants in subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis.

Neurosurg Rev. 2021 Jan 3.

Yuqi Chen¹, Fan Xia¹, Chengzhi Cai², Hao Li¹, Lu Ma¹, Xin Hu³, Chao You¹

蛛网膜下腔出血 (SAH) 患者预防性抗惊厥药物的使用存在争议。我们试图评估 SAH 患者使用不同持续时间的预防性抗癫痫药物 (AED) 的有效性。直到 2020 年 3 月 1 日, 我们搜索了 MEDLINE、Embase、Cochrane 和 ClinicalTrials.gov 数据库。选择比较不同持续时间或不同药物的随机对照试验或观察性研究。主要结果是临床结果不佳。次要结果是住院期间癫痫发作。贝叶斯网络荟萃分析也被用来间接比较不同预防措施的有效性。共纳入 5 篇论文。结果表明, 长期接触预防性抗癫痫药物 (>3 天) 可导致不良的临床结局 (OR1.55;

95%CI 1.01~2.39; P=0.045)。4 项研究共 1024 例患者进入二次结局分析，结果显示预防性使用止痛药的时间与院内癫痫发作的发生无相关性 (OR0.62; 95%CI0.18~2.15; P=0.447)。在网络 Meta 分析中，四种不同的预防方法之间无显著性差异。我们的研究结果表明，与短期使用相比，SAH 患者长期使用预防性 AEDs 在预防院内癫痫发作方面具有类似的效果，但临床结果较差。然而，这些发现是基于少数可用研究，这些研究在研究设计和不同的处方方案上存在明显的异质性。需要进一步的精心设计的研究来阐明这些问题。

59. 加用氯巴占治疗脑肿瘤相关性癫痫的疗效观察

Efficacy of clobazam as add-on therapy in brain tumor-related epilepsy.

J Neurooncol. 2021 Jan;151(2):287-293.

Nupur Brahmhatt¹, Roger Stupp², Omar Bushara³, Elizabeth Bachman¹, Stephan U Schuele¹, Jessica W Templer^{4,5}

目的：脑肿瘤相关性癫痫 (TRE) 对现有的抗癫痫药物 (AEDs) 往往耐药。氯巴占最初被批准为 Lennox Gastaut 综合征患者的辅助 AED，但已用于 TRE，尽管这方面的证据有限。这项观察性研究的目的是检测氯巴占对原发性中枢神经系统肿瘤患者发作频率的影响，这些患者尽管目前服用了抗癫痫药物，但仍持续癫痫发作。

方法：对 2016 年 4 月至 2019 年 4 月在神经肿瘤学跨学科诊所就诊的经组织学证实的原发性脑肿瘤患者进行回顾性分析，并确定服用氯巴占的患者。对氯巴占应答被定义为发作频率减少超过 50%。收集了其他数据，包括患者和肿瘤特征、疗程、耐受性、在加入氯巴占之前使用的 AEDs 以及与氯巴占一起使用的 AEDs。

结果：共有 35 名服用氯巴占的 TRE 患者被纳入，其中 2 名患者因副作用而不能耐受药物。在剩下的 33 名患者中，共有 31 名 (93.9%) 的患者被认为是应答者。10 例 (30.3%) 患者在开始服用氯巴占后 6 个月内无癫痫发作，21 例 (63.6%) 癫痫发作频率明显减少。这种减少还使数名患者可以减少同时服用的 AED 剂量。

结论：氯巴占是一种有效的药物，可作为 TRE 的辅助 AED，94% 的患者在 6 个月内有显著反应。此外，加入氯巴占可能会减少多药联用，因此伴随服用的 AEDs 可能会减少，甚至可能停用。

60. 磷苯妥英作为一线抗癫痫药与苯巴比妥治疗新生儿癫痫的疗效比较

Efficacy of Fosphenytoin as First-Line Antiseizure Medication for Neonatal Seizures Compared to Phenobarbital.

J Child Neurol. 2021 Jan;36(1):30-37

Veronica Alix¹, Mansi James¹, Anthony H Jackson^{1,2}, Paul F Visintainer³, Rachana Singh¹

目前用于新生儿癫痫的治疗方案在不同的中心有所不同，只有有限的证据支持特定的抗癫痫药物的选择。由于担心苯巴比妥对长期神经发育结果的潜在负面影响，我们改用磷苯妥英作为一线抗癫痫药物。采用回顾性观察队列研究，比较磷苯妥英和苯巴比妥作为一线抗癫痫药物治疗新生儿癫痫的急性和远期疗效。这两个研究组在新生儿变量和母体产前并发症方面有相似的基线特征。我们没有发现两组患者的急性转归有任何差异。然而，在 18 个月和 24 个月的评估中，磷苯妥英组中有中到重度神经发育延迟的婴儿明显较少。总而言之，虽然两种药物对控制新生儿急性癫痫发作同样有效，但磷苯妥英在 18-24 个月龄时有显著改善神经发育结果的潜力。

61. 乙琥胺、丙戊酸钠或拉莫三嗪治疗儿童和青少年失神发作

Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents.

Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jan 21;1:CD003032.

Francesco Brigo¹, Stanley C Igwe², Simona Lattanzi³

背景资料：这是此前于 2019 年出版的《Cochrane Review》的更新版。失神发作 (AS) 是儿童和青春期出现的短暂性癫痫发作。根据临床特征和脑电图 (EEG) 表现，可将其分为典型失神、不典型失神和有特殊特征的失神。典型的失神以突然失去知觉为特征，脑电图通常以每秒三个周期的速度显示出普遍的棘波放电，乙琥胺、丙戊酸钠和拉莫三嗪目前用于治疗失神发作。本综述旨在确定抗癫痫药物治疗儿童和青少年 AS 的最佳选择。

目的：评价乙琥胺、丙戊酸钠和拉莫三嗪治疗儿童青少年失神发作 (AS) 的疗效，并与安慰剂或其他药物相互比较。

检索方法：计算机检索 Cochrane 研究登记册 (CRS Web, 2020 年 9 月 22 日) 和 MEDLINE(Ovid, 1946~2020 年 9 月 21 日), 获取最新信息。CRS 网站包括来自 PubMed、Embase、ClinicalTrials.gov、世界卫生组织国际临床试验注册平台 (ICTRP)、Cochrane 中央对照试验注册中心 (CENTAL) 以及包括癫痫在内的 Cochrane 审查小组的专门注册机构的随机或半随机对照试验。没有施加任何语言限制。此外, 我们还联系了赛诺菲·温斯罗普、葛兰素威康 (现为葛兰素史克) 和帕克·戴维斯 (现为辉瑞), 它们分别是丙戊酸钠、拉莫三嗪和乙琥胺的制造商。

选择标准：随机、平行分组单一疗法或附加试验, 其中包括对患有 AS 的儿童或青少年进行以下任何一种治疗的比较：乙琥胺、丙戊酸钠、拉莫三嗪或安慰剂。

数据收集和分析：结果衡量标准是：1. 在随机化后 1、3、6、12 和 18 个月无癫痫发作的个体比例；2. 癫痫发作频率减少 50% 或更多的个体；3. 脑电图正常化和 / 或过度换气试验阴性；4. 不良反应。数据由两位综述作者独立提取。结果以风险比 (RR) 表示, 置信区间为 95%(95%CI)。我们使用 GRADE 质量评估标准来评估所有纳入研究的结果证据的确定性。

主要结果：根据我们的选择标准, 本综述中没有纳入新的研究。从先前的综述中纳入了 8 项小规模试验 (总参与人数：691 人)。其中 6 人的方法质量较差 (不清楚或有很高的偏见风险), 7 人招募的参与者不到 50 人。目前还没有乙琥胺或丙戊酸钠的安慰剂对照试验, 因此, 随机对照试验 (RCT) 也没有证据支持这两种药物对 AS 的特定效果。由于在比较乙琥胺、拉莫三嗪和丙戊酸钠的试验中使用了不同的方法, 我们认为进行荟萃分析是不合适的。一个大型的随机平行双盲对照试验比较了 453 名新确诊的儿童失神性癫痫患儿的乙琥胺、拉莫三嗪和丙戊酸钠, 发现在 12 个月时, 服用乙琥胺的患儿癫痫发作自由度较高 (70/154, 45%), 服用拉莫三嗪的患儿癫痫发作自由度较高 (31/146, 21%; $p < 0.001$), 丙戊酸钠 (64/146, 44%) 和乙琥胺 (70/154, 45%; $p > 0.05$)。在本研究中, 由于不能耐受的不良事件导致治疗失败的频率在各治疗组之间有显著差异, 丙戊酸组 (48/146, 33%) 与乙琥胺组 (38/154, 25%) 和拉莫三嗪组 (29/146, 20%) 相比, 不良事件的比例最大 ($P < 0.037$)。总体而言, 这项大型研究表明, 乙琥胺和丙戊酸与拉莫三嗪相比, 作为

最初的单一疗法，旨在控制儿童失神癫痫儿童的癫痫发作，而不会产生无法忍受的不良反应。这项研究为可获得数据的结果提供了高度确定性的证据。然而，其他纳入的研究提供的证据的确定性很低，主要是由于样本量小导致的偏倚风险，结果不准确。因此，有关乙琥胺、丙戊酸和拉莫三嗪疗效的结论主要来源于这一单一研究。

作者结论：自从这篇综述的最后一个版本发表以来，我们没有发现新的研究。因此，结论与上次更新相同。就疗效和耐受性而言，乙琥胺是治疗儿童和青少年 AS 的最佳初始经验性单一疗法。然而，如果失神发作和强直 - 阵挛发作并存，丙戊酸钠应该是首选，因为乙琥胺对强直 - 阵挛发作可能无效。

62. 芬氟拉明应答分析和需要治疗的人数：将癫痫试验数据转化为临床实践

Fenfluramine responder analyses and numbers needed to treat: Translating epilepsy trial data into clinical practice.

Eur J Paediatr Neurol. 2021 Jan 22;31:10-14.

Joseph Sullivan¹, M Scott Perry², James W Wheless³, Bradley Galer⁴, Arnold Gammaitoni⁵

目的：临床试验通常通过评估小组反应（活性药物与安慰剂药物）的每月惊厥发作频率（MCSF）的降低来报告抗癫痫药的疗效。尽管人口统计数据对监管目的很有用，但它并不容易转化为临床实践，在临床实践中，治疗决定是基于个别患者的基础上做出的。响应者分析通过显示达到不同 MCSF 改善水平的患者的比例，帮助弥合这一差距。得出治疗所需的数字 (NNTs) 以达到临床所需的应答水平可以进一步为个人决策提供信息。我们计算了芬氟拉明对 Dravet 综合征 (DS) 患者的 NNT，以达到“有临床意义” ($\geq 50\%$) 或“显著” ($\geq 75\%$) 的 MCSF 下降。

方法：使用年龄在 2-18 岁的 DS 患者使用芬氟拉明辅助治疗的两项 3 期研究的纵向数据，评估了达到 $\geq 50\%$ 或 $\geq 75\%$ MCSF 降低的 NNT。NNT 计算： $1/((\text{实验} - \text{应答率}) - (\text{对照} - \text{应答率}))$ 。

结果：在研究 1 中，芬氟拉明 0.7g/kg/d 时，达到 $\geq 50\%$ 和 $\geq 75\%$ MCSF 的 NNTs 分别

为 1.8 和 2.1。在研究 2 中，这些 NNTs 分别为 2.0 和 3.1。这些结果早在 6-7 周就可以看到，并持续到 14-15 周。

解释：在这些试验中，每 2 到 3 名接受芬氟拉明治疗的 DS 患者中，与安慰剂相比，一个患者分别实现了 $\geq 50\%$ 或 $\geq 75\%$ 的 MCSF 减少（治疗效果大；Cohen's $d \approx 0.8$ ）。应答者分析和 NNTs 可以通过提供临床上重要的信息来帮助临床决策，这些信息是对个体患者实现 MCSF 有意义水平改善机会的人群平均数据的补充。（NCT02682927/NCT02826863，NCT02926898）。

63. 加巴喷丁辅助治疗难治性局灶性癫痫

Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy.

Cochrane Database Syst Rev. 2021 Jan 12;1:CD001415.

Mariangela Panebianco¹, Sarah Al-Bachari², Jane L Hutton³, Anthony G Marson^{1,4,5}.

背景资料：本文是此前于 2018 年出版的《科克伦评论》的更新版。癫痫是一种常见的神经系统疾病，以反复发作为特征。大多数癫痫患者预后良好，他们的癫痫发作可以通过单一的抗癫痫药物得到很好的控制，但高达 30% 的人会出现抗药性癫痫，特别是局灶性癫痫发作的人。在这篇综述中，我们总结了加巴喷丁作为耐药性局灶性癫痫附加治疗的随机对照试验 (RCT) 的证据。

目的：评价加巴喷丁辅助治疗难治性局灶性癫痫的疗效和耐受性。

方法：应用计算机检索 Cochrane Register of Studies(CRS Web) 和 MEDLINE(Ovid)，获取最新信息，检索时间为 2020 年 8 月 11 日。CRS 网站包括来自 PubMed、Embase、ClinicalTrials.gov、世界卫生组织国际临床试验注册平台 (ICTRP)、Cochrane 中央对照试验注册中心 (CENTAL) 以及 Cochrane 的审查小组（包括癫痫在内）的专门注册机构的随机或半随机对照试验。我们没有施加任何语言限制。

选择标准：加巴喷丁在耐药性局灶性癫痫患者中的随机、安慰剂对照、双盲、附加试验。我们还包括使用活性药物对照组或比较不同剂量加巴喷丁的试验。

资料收集与分析：两位综述作者独立选择纳入试验，并提取相关数据。我们评估了以下结果：癫痫发作频率、癫痫发作自由、停止治疗（任何原因）和不良反应。主要分析是意向治疗。我们还进行了敏感性、最好情况和最坏情况的分析。我们估计每个结果的总风险比率 (RR)，并在回归模型中评估剂量反应。

主要结果：我们没有发现此次更新的新研究，因此，结果和结论没有变化。在这篇综述的前一次更新中，我们结合了 6 项试验的数据，对 1206 名随机参与者进行了荟萃分析。与安慰剂相比，癫痫发作频率减少 50% 或更多的总体风险比 (RR) 为 1.89(95% 可信区间 (CI)1.40 至 2.55；6 项研究，1206 名参与者；中等确定性证据)。剂量回归分析（成人试验）显示，疗效随剂量增加而增加，加巴喷丁 1800 毫克的有效率为 25.3%(95% 可信区间为 19.3~32.3)，而安慰剂为 9.7%，有效率上升 15.5%(95% 可信区间 8.5~22.5)。与安慰剂相比，停药的 RR 为 1.05(95% 可信区间为 0.74 比 1.49；6 项试验，1206 名参与者；中等确定性证据)。与安慰剂相比，加巴喷丁的不良反​​应显著相关。RRs 如下：共济失调 2.01(99% 可信区间 0.98 至 4.11；3 项研究，787 名参与者；低确定性证据)；头晕 2.43(99% 可信区间 1.44 至 4.12；6 项研究，1206 名参与者；中度确定性证据)；疲劳 1.95(99% 可信区间 0.99 至 3.82；5 项研究，1161 名参与者；低确定性证据)和嗜睡 1.93(99% 可信区间 1.22 至 3.06；6 项研究，1206 名参与者；中度确定性证据)。没有证据表明头痛（相对危险度 0.79，99% 可信区间 0.46 至 1.35；6 项研究，1206 名参与者；中度确定性证据）或恶心（相对危险度 0.95，99% 可信区间 0.52 至 1.73；4 项试验，1034 名参与者；中度确定性证据）的不良反​​应存在差异。总体而言，由于没有关于每个偏倚领域的信息，这些研究的偏倚风险很低，甚至不清楚。我们判断证据的总体确定性（使用 GRADE 方法）为低到中等，这是由于缺少结果数据和结果不精确所导致的潜在的自然损耗偏向，且结果具有较大的顺应性。

作者的结论：加巴喷丁对耐药的局灶性癫痫患者有疗效，而且似乎耐受性相当好。然而，审查的试验持续时间相对较短，没有证据表明加巴喷丁超过三个月的长期疗效。这一结果不能推论到单一疗法或其他类型的癫痫患者。还需要进一步的试验来评估加巴喷丁的长期疗效，并将加巴喷丁与其他附加药物进行比较。

64. 门诊糖尿病性多发性神经病患者抗癫痫药物治疗发生率及相关因素分析

Incidence of antiepileptic drug therapy and factors associated with their prescribing in outpatients with diabetic polyneuropathy.

Prim Care Diabetes. 2021 Jan 6;S1751-9918(20)30364-8.

Louis Jacob¹, Marcel Kaiser², Karel Kostev³

目的：这项回顾性队列研究的目的是分析在德国被诊断为糖尿病多发性神经病变的患者在五年内接受抗癫痫药物 (AED) 治疗的发生率及其相关因素。

方法：这项研究包括 2008 年 1 月至 2017 年 12 月 (索引日期) 期间在德国 1238 例在全科和糖尿病专科诊所中初诊为糖尿病多发性神经病的 18-80 岁患者。研究的主要结果是糖尿病多发性神经病变诊断后五年内 AED 治疗的发生率。调整后的 Cox 回归分析被用来调查研究协变量与 AED 治疗发生率之间的关系。

结果：本研究纳入 48,324 名患者 (平均 [标准差] 年龄 65.8[10.6] 岁, 其中 55.6% 为男性)。在诊断为糖尿病性多发性神经病变的五年内, 16.4% 的患者至少开了一次 AED。最常见的三种药物是普瑞巴林、加巴喷丁和卡马西平。女性 (HR=1.22)、私人医疗保险 (HR=1.22)、全科随访 (HR=1.85)、HbA1c \geq 10%(HR=1.36)、既往神经内科就诊 (HR=1.47)、既往住院 (HR=1.51) 和抑郁 (HR=1.15) 与 AED 治疗的发生率呈正相关。

结论：在德国新近诊断为糖尿病性多发性神经病变的患者中, AED 治疗的发生率较低。有必要进行更多的研究来了解这个国家的糖尿病多发性神经病患者很少使用 AEDs。

65. 脑胶质瘤患者清醒脑手术中左乙拉西坦联合吡仑帕奈组治疗术中癫痫发作的疗效观察

Intraoperative seizure outcome of levetiracetam combined with perampanel therapy in patients with glioma undergoing awake brain surgery.

J Neurosurg. 2021 Jan 22;1-10.

Kazuya Motomura, Lushun Chalise, Hiroyuki Shimizu, Junya Yamaguchi, Tomohide Nishikawa,

Fumiharu Ohka, Kosuke Aoki, Kuniaki Tanahashi, Masaki Hirano, Toshihiko Wakabayashi, Atsushi Natsume

目的：评价左乙拉西坦 (LEV) 联合吡仑帕奈 (PER) 治疗术中癫痫的疗效，以确定 LEV 和 PER 联合应用是否有助于预防清醒手术中顽固性癫痫发作。

方法：作者对 78 例连续接受清醒手术的胶质瘤患者进行了回顾性队列研究，采用术中直接电刺激标测。为防止术中癫痫发作，2017 年 1 月至 2019 年 1 月，50 例患者单用抗癫痫药物 LEV 组治疗，2019 年 3 月至 2020 年 1 月，其余 28 例患者采用 LEV+PER 组治疗。术前给予 LEV(1000~3000 mg) 和 / 或 PER(2~4 mg)。

结果：LEV 组和 LEV+PER 组患者术前癫痫发作发生率分别为 44% 和 35.7%，两组间无显著性差异 ($p=0.319$)。LEV 治疗组术中总癫痫发作 18 例 (36.0%)，LEV + PER 组 2 例 (7.1%) ($p = 0.009$)。其中，LEV+ PER 组无顽固性癫痫患者 (0%)。关于影响清醒脑手术中神经胶质瘤患者术中癫痫发作的因素，多因素 logistic 回归模型显示术中癫痫的发生与运动相关区域的参与显着相关 (阳性 vs 阴性，HR6.98，95%CI1.71~28.56， $p=0.007$)、术前癫痫发作 (ILAE II ~VI 级与 ILAE I 级，HR4.44，95%CI1.22~16.11， $p=0.024$) 和 LEV+PER(阳性与阴性，HR0.07，95%CI0.01-0.44， $p=0.005$)，两组与治疗相关的不良反应罕见且轻微，包括嗜睡、疲倦和头晕。

结论：这项研究表明，与单独使用 LEV 治疗的脑胶质瘤患者相比，在清醒的脑图绘制过程中，LEV + PER 治疗显着降低了术中癫痫发作的风险。这些发现将有助于神经外科医生进行安全可靠的清醒手术，并减少此类手术过程中术中顽固性癫痫发作的发生率。

66. 曲唑酮和加巴喷丁固定剂量组合的剂量比例和药物相互作用研究

Investigations on dose proportionality and drug-drug interaction for a fixed-dose combination of trazodone and gabapentin.

Int J Clin Pharmacol Ther. 2021 Jan;59(1):71-86.

Alessandro Ruggieri, Rossella Picollo, Alessandra Del Vecchio, Fabrizio Calisti, Patrizia Dragone,

Alessandro Comandini, Maria T Rosignoli, Agnese Cattaneo, Frank Donath, Ralph-Steven Wedemeyer, Marina Todorova-Sanjari, André Warnke, Henning H Blume

目的：建立曲唑酮 / 加巴喷丁 2.5/25、10/100、30/300 固定比例下曲唑酮与加巴喷丁的剂量比例关系，探讨 10/100 剂量下曲唑酮与加巴喷丁的潜在药物相互作用。

材料和方法：30 名健康受试者中的 29 名完成了单中心、开放标签、随机、5 期单剂量禁食交叉试验。给药间隔至少为 6 天，直到服药后 48 小时内采集血样。采用高效液相色谱 - 串联质谱法 (LC-MS/MS) 测定人血浆中曲唑酮和加巴喷丁浓度。曲唑酮和加巴喷丁的定量下限 (LLOQ) 分别为 1.00 ng/mL 和 5.00 ng/mL。对研究人群中的不良事件 (AEs) 进行描述性分析。

结果：血药浓度表征结果完整。对于曲唑酮，比例评估 (幂模型 / 方差分析成对比较) 显示，AUC 在所有剂量下都是成比例的，C_{max} 在中剂量和高剂量之间是成比例的。对于加巴喷丁，两种指标都出现了不成比例的增加，可能只有 25 到 100 毫克的比例增加。考虑到共同的生物等效性标准，将联合用药和单独用药进行比较，证实不存在药代动力学相互作用。23 名受试者在试验过程中经历了 53 次不良反应，最常见的是疲劳 (20 例 / 15 例) 和头晕 (14 例 / 11 例)。没有严重的不良事件报告。

结论：首次研究了 2.5-30mg 剂量曲唑酮与 25-300mg 剂量加巴喷丁的比例关系。没有证明药代动力学的相互作用。

67. 药物试验中结节性硬化症患者癫痫的预防

Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial

Ann Neurol. 2021 Feb;89(2):304-314.

Katarzyna Kotulska¹, David J Kwiatkowski², Paolo Curatolo³, Bernhard Weschke⁴, Kate Riney^{5,6}, Floor Jansen⁷, Martha Feucht⁸, Pavel Krsek⁹, Rima Nababout¹⁰, Anna C Jansen^{11,12}, Konrad Wojdan^{13,14}, Kamil Sijko^{1,13}, Jagoda Głowacka-Walas^{1,15}, Julita Borkowska¹, Krzysztof Sadowski¹, Dorota Domańska-Pakieła¹, Romina Moavero¹⁶, Christoph Hertzberg⁴, Hanna Hulshof⁷, Theresa Scholl⁸, Barbora Benova⁹, Eleonora Aronica¹⁷, Jessie de Ridder¹⁸, Lieven Lagae¹⁸, Sergiusz Józwiak^{1,19}, EPISTOP Investigators

背景：癫痫在 70%至 90%的结节性硬化症（TSC）儿童中发生，并且通常对药物耐药。最近，已经提出了预防性抗癫痫治疗的概念以改变癫痫的自然病史。EPISTOP 是一项临床试验，旨在比较 TSC 婴儿的预防性治疗与常规抗癫痫治疗。

方法：在这项多中心研究中，对 94 例无癫痫病史的 TSC 婴儿进行了每月电子脑电图（EEG）随访，并且已经检测到在常规电子癫痫或临床癫痫发作后或常规癫痫发作前进行癫痫样脑电图活动时，预防性地接受了抗癫痫药氨己烯酸片（喜保宁）。在一个随机对照试验（RCT）中，在 6 个地点，以 1: 1 的比例将受试者随机分配至治疗组。在 4 个地点，治疗分配是固定的。这被称为开放标签试验（OLT）。随访受试者直至 2 岁。主要终点是首次临床发作的时间。

结果：在 54 名受试者中，癫痫发作前发现癫痫样脑电图异常。RCT 中包含 27 个，OLT 中包含 27 个。首次临床发作的预防时间明显长于常规治疗 [RCT: 364 天 (95%置信区间 [CI] = 223-535)，而 124 天 (95% CI = 33-149)；OLT: 426 天 (95% CI = 258-628) vs 106 天 (95% CI = 11-149)]。在 24 个月时，我们的汇总分析显示，预防性治疗可降低临床发作的风险（几率 [OR] = 0.21, $p = 0.032$ ），耐药性癫痫病（OR = 0.23, $p = 0.022$ ）和婴儿痉挛症（OR = 0, $p < 0.001$ ）。没有发现与预防性治疗有关的不良事件。

解释：使用抗癫痫药氨己烯酸片（喜保宁）预防性治疗是安全的，并且可以改变 TSC 癫痫发作的自然史，从而降低癫痫的风险和严重程度。

68. 产前丙戊酸钠暴露和不良神经发育结局：性别重要吗？

Prenatal valproate exposure and adverse neurodevelopmental outcomes: Does sex matter?
Epilepsia. 2021 Feb 5.

Eliza Honybun¹, Rebecca Thwaites², Charles B Malpas^{1,3,4}, Genevieve Rayner^{1,5,6}, Alison Anderson⁷, Janet Graham⁷, Alison Hitchcock⁷, Terence J O'Brien^{7,8,9}, Frank J E Vajda^{7,9}, Piero Perucca^{7,8,9}

目的：产前暴露于抗癫痫药（AED）丙戊酸钠（VPA）与产后神经发育受损的风险增加相

关，包括自闭症谱系障碍（ASD）和注意力不足 / 多动症（ADHD）。我们旨在评估性别和药物剂量对产前 VPA 暴露与产后行为结局之间关联的影响。

方法：对澳大利亚 AED 的怀孕登记册进行了询问，以识别产前暴露于 AED 的 4-11 岁儿童。父母使用自闭症患儿 - 儿童版和美国国家儿童健康质量范德比尔特疾病多动症量表对孩子的行为进行报告。使用一般线性混合效应模型研究临床人口统计学变量与心理测验得分之间的关系。

结果：总共研究了 121 名儿童：54 名产前暴露于 VPA 的男性（28 名男性，26 名女性；平均剂量 \pm SD：644 \pm 310 mg / 天）和 67 名暴露于其他 AED 的儿童。性别的主要影响是，与女性相比，男性的 ASD 得分更高（ $p = .006$ ）。性别与 VPA 暴露之间的相互作用表明，除了 VPA 以外，男性在 AED 暴露儿童中有更高的 ASD 症状（ $p = .01$ ）。但是，这种典型的性别动态在接受 VPA 的儿童中并不明显。没有证据表明 VPA 暴露与 ASD 症状之间存在任何剂量反应关系。与女性相比，男性的 ADHD 得分更高，但是没有证据表明 ADHD 症状与 VPA 暴露之间存在联系。

意义：产前 VPA 暴露似乎可以抵消 ASD 发病率中通常与男性有关的优势。这些最初的发现通过表明 VPA 的作用可能受性别影响而加深了 VPA 作为“行为性致畸物”的概念，女性似乎对 VPA 的作用特别敏感。未发现 VPA 剂量与不良的产后行为结局之间存在关联，这可能与本研究中使用的低 VPA 剂量有关。

69. 脑反应性神经刺激治疗难治性癫痫患者的妊娠结局

Pregnancy outcomes of refractory epilepsy patients treated with Brain-responsive neurostimulation.

Epilepsy Res. 2021 Jan;169:106532.

Yi Li ¹, Dawn Eliashiv ², Sara C LaHue ³, Vikram R Rao ⁴, Michael L Martini ⁵, Fedor Panov ⁶, Joel M Oster ⁷, June Yoshii-Contreras ⁸, Christopher T Skidmore ⁹, Laura A Kalayjian ¹⁰, David Millett ¹¹, Kimford J Meador ¹²

目的：研究直接脑反应性神经刺激（RNS System）治疗的癫痫（WWE）孕妇的妊娠结局，包括产科并发症和胎儿预后。

方法：回顾性审查 2014-2020 年在美国九个综合性癫痫中心经 RNS 系统治疗的 WWE 的产科预后和胎儿预后。此外，还研究了妊娠期癫痫发作频率，抗癫痫药物和 RNS 系统设置调整的变化。

结果：共鉴定出 10 名受试者和 14 例妊娠。受孕的平均年龄为 30.6 ± 4.3 岁。胚胎着床时的平均年龄为 29.8 ± 4.4 岁。怀孕期间平均刺激电荷密度范围为 1.0 至 $3.0 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ 。产科并发症包括先兆子痫引起的反复流产（1 例），剖宫产（3 例），无法保证胎儿心律的追踪或长期分娩，早产（1 例）和先兆子痫（1 例）。没有观察到死胎，妊娠高血压，妊娠糖尿病，子痫或产妇死亡率。没有 RNS 系统暴露的怀孕有重大的先天畸形。一名后代在妊娠中患有轻微的先天性隐睾症，并伴有高龄产妇和双角子宫的危险因素。

启示：本研究是迄今为止 RNS 系统在 WWE 中妊娠的第一份报告。未发现严重的先天性畸形。根据先前公布的数据，所有产科并发症均在 WWE 的预期范围内。我们研究的样本量很小，因此更多病例的积累将进一步帮助描述妊娠期间 RNS 系统治疗的安全性。

70. 惊厥性癫痫持续状态的首选抗癫痫药物：系统评价和 Meta 分析

Clin Drug Investig. 2021 Jan;41(1):1-17.

Preferential Antiseizure Medications in Pediatric Patients with Convulsive Status Epilepticus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.

Yihao Zhang¹, Yingjie Liu², Qiao Liao³, Zhixiong Liu⁴

背景与目的：对于小儿惊厥性癫痫持续状态的一线 and 二线抗癫痫药物的最佳选择仍然模棱两可。本研究旨在评估对癫痫持续状态的小儿抗癫痫药物的疗效和安全性的比较效果，并为临床实践提供依据。

方法：我们在 PubMed，EMBASE 和 Cochrane 库中搜索了符合条件的随机对照试验。

纳入标准包括：（1）小儿患者；（2）癫痫持续状态的诊断；（3）随机对照试验。排除标准为：（1）没有小儿亚组分析的混合人群；（2）没有癫痫持续状态；（3）入院前接

受研究药物；（4）样本数量少于 30 个；（5）非随机对照试验。主要结果是癫痫发作停止。次要结果是 24 小时内癫痫发作复发，呼吸抑制和进入重症监护室。竞争性抗癫痫药物的层次结构是使用累积排名曲线下的表面积显示的。

结果：八项涉及 1686 名参与者的一线抗癫痫药物研究和八项涉及 1711 名参与者的二线抗癫痫药物研究符合条件。咪达唑仑，地西洋，劳拉西洋和聚乙醛是一线抗癫痫药。丙戊酸钠，苯巴比妥，苯妥英钠，磷苯妥英钠和左乙拉西坦已被列为第二线抗癫痫药物。一线和二线抗癫痫药物之间未观察到显著差异。在第一线抗癫痫药物中，咪达唑仑在主要和次要疗效方面排名最高。苯巴比妥在癫痫发作停止方面是最好的，重症监护室的入院风险较低。丙戊酸钠在预防 24 小时内复发方面具有优势。左乙拉西坦发生呼吸抑制的可能性最低。

结论：本研究证明了竞争性干预措施的层次结构。咪达唑仑可能是一线治疗的更好选择。苯巴比妥，左乙拉西坦和丙戊酸盐在二线治疗中具有各自的优势。这项研究可为不同情况下的临床决策提供有用的信息。

71. 卡马西平 / 左乙拉西坦单药治疗癫痫的尼日利亚女性多囊卵巢综合征

Polycystic ovarian syndrome in Nigerian women with epilepsy on carbamazepine/levetiracetam monotherapy

Acta Neurol Scand. 2021 Feb;143(2):146-153.

Iluqman Ogunjimi¹, Joseph Yaria², Akintomiwa Makanjuola², Akinyinka Alabi¹, Bamidele Osalusi³, David Oboh⁴, Mojisola Olusola-Bello⁵, Olatunbosun Olawale⁶, Adesola Ogunniyi²

目的：本研究旨在比较卡马西平（CBZ）等旧药和左乙拉西坦（LEV）等新药对癫痫妇女（WWE）多囊卵巢综合征（PCOS）的作用。

方法：使用基于访调员的问卷，分别从 50 例 CBZ 和 LEV 单药治疗的 WWE 和 50 例年龄匹配的对照中获得相关的临床信息。癫痫的诊断是考虑到脑电图特征的表现，并使用 2017 年国际抗癫痫联盟分类对癫痫发作进行分类。PCOS 的诊断基于欧洲人类生殖和

胚胎学学会 / 美国生殖医学学会。

结果：与对照组相比，WWE 中 PCOS 及其子成分的发生率更高。LEV 组中 22 例（44%）中存在 PCOS，而 CBZ 组则为 8 例（16%）。在 LEV 中，其次要成分的频率较高，除了在少经方面具有可比的效果。除黄体期黄体生成激素外，两类 WWE 中的性类固醇激素水平相当，在 LEV 组中较低（ $P < 0.001$ ）。与对照组相比，在 WWE 中，卵泡期雌二醇水平较低（ $P = 0.012$ ），促卵泡激素水平约高 2 倍（ $P = 0.03$ ）。与 WWE 相比，对照组中睾丸激素的平均值显著降低。

结论：与 CBZ 相比，PCOS 及其子成分的频率增加以及 LEV 对生殖内分泌功能的作用不令人满意，这凸显了对常规生殖内分泌进行评估以改善整体生活质量的需求。

72. 布美他尼治疗新生儿癫痫的随机对照双盲试验

A Pilot Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Bumetanide to Treat Neonatal Seizures
Ann Neurol. 2021 Feb;89(2):327-340.

Janet S Soul¹, Ann M Bergin¹, Christian Stopp², Breda Hayes¹, Avantika Singh¹, Carmen R Fortuno¹, Deirdre O'Reilly³, Kalpathy Krishnamoorthy⁴, Frances E Jensen¹, Valerie Rofeberg², Min Dong⁵, Alexander A Vinks⁵, David Wypij², Kevin J Staley⁴, Boston Bumetanide Trial Group

目的：在没有对照试验的情况下，尽管药物疗效较差，但新生儿癫痫的治疗方法变化很小。在第一项包括标准疗法对照组的试验中，我们测试了添加到苯巴比妥中的布美他尼治疗新生儿癫痫发作。

方法：采用随机，双盲，剂量递增设计。出生后 33 至 44 周有危险或有癫痫发作的新生儿符合条件。≥ 20 和 <40 mg / kg 苯巴比妥后经脑电图（EEG）确诊的受试者被随机分配接受安慰剂（对照组）或 0.1、0.2 或 0.3mg / kg 布美他尼（治疗）的其他苯巴比妥。分析了从研究药物施用前（SDA）≥ 2 小时到 ≥ 48 小时的连续 EEG 监测数据的癫痫发作。

结果：将受试者随机分为治疗组（n = 27）和对照组（n = 16）。药代动力学在受试者之间变化很大，并因体温过低而改变。唯一具有统计学意义的不良事件是治疗对象的利尿（48%比 13%，p = 0.02）。一名接受治疗的患者（4%）和三名对照受试者死亡（19%，p = 0.14）。在幸存者中，接受治疗的 26 名受试者中有 2 名（8%）和 13 名对照受试者中的 0 名有听力障碍，还有 1 名非随机受试者。总的癫痫发作负担变化很大，与对照组相比，治疗组的癫痫发作负担高得多（中位数 = 3.1 vs / 1.2 min / h，p = 0.006）。与调整了癫痫发作负担的对照组相比，治疗 2 小时基线时，SDA 后 0 到 4 小时和 2-4 个小时的癫痫发作负担明显减少（均 p < 0.01）。

解释：尽管有确切的疗效证据尚待进行适当的 3 期临床试验，但这项随机，对照，多中心试验表明，布美他尼优于苯巴比妥可进一步减轻癫痫发作负担，而不会增加严重的不良反应。布美他尼和其他药物的未来试验应包括对照组并平衡癫痫发作的严重程度。

73. 成人局灶性癫痫的药物治疗：循证方法

Pharmacological treatment of focal epilepsy in adults: an evidence based approach

Expert Opin Pharmacother. 2021 Feb;22(3):317-323.

Marco Mula¹

简介：局灶性癫痫是最常见的癫痫发作类型。抗癫痫药（ASM）仍然是癫痫治疗的主要形式。

涵盖的领域：这篇综述文章的目的是提供有关过去 5 年中针对焦点性癫痫的成年人的当前和即将到来的药理学选择和策略的可用证据的概述。

专家意见：目前批准了 17 种药物来治疗局灶性癫痫，包括 cenobamate 是最新的选择。这些药物中有十种也被许可用于单一疗法。七种药物可获得初始单药治疗的 A 级证据，但没有可靠的数据支持一种药物优于另一种药物。安全性，耐受性以及药物经济学原因将推动治疗决策。现有 13 种 ASM 的辅助治疗数据，再次显示出疗效无明显差异。关于特定药物组合的证据几乎不存在，组合特定药物的最终决定是基于个别临床医生的

经验，而不是有力的证据。当前的结果指标未考虑先前失败药物的数量，并且观察期通常太短。

74. 苯巴比妥的药代动力学变异性：群体药代动力学分析的系统综述

Pharmacokinetic variability of phenobarbital: a systematic review of population pharmacokinetic analysis

Eur J Clin Pharmacol. 2021 Mar;77(3):291-309.

Janthima Methaneethorn^{1,2}, Nattawut Leelakanok³

目的和背景：采用贝叶斯预测的人群药代动力学为个体化用药提供了一种有效的方法，而苯巴比妥是一种狭窄的治疗指数药物，需要对治疗药物进行监测。迄今为止，已经开发了几种苯巴比妥的人群药代动力学模型，这些模型显示了苯巴比妥清除率和分布量的许多重要预测指标。因此，我们进行了系统的综述，以总结这些预测因子如何影响苯巴比妥药代动力学及其与药代动力学参数的关系。

方法：使用 PubMed，Scopus，CINAHL Complete 和 ScienceDirect 数据库，系统搜索了在人中进行的苯巴比妥人群药代动力学，并采用了非线性混合效应方法。搜索涵盖了从这些数据库创建到 2020 年 3 月的时间段。

结果：本评价包括 18 项研究，所有研究均采用单室结构。估计的苯巴比妥清除率和分布量分别为 0.0034 至 0.0104 L/h/kg 和 0.37 至 1.21 L/kg，其中体重，年龄和伴随的抗癫痫药是清除率最高的三种预测指标。大多数模型通过使用高级内部方法进行了验证。

结论：苯巴比妥清除率可通过先前建立的人群药代动力学模型及其显著的协变量 - 参数关系以及贝叶斯预测来预测。但是，在目标人群中应用这些模型时，需要使用目标人群对这些模型进行外部评估，因此建议进行进一步的研究以研究人群药代动力学与药效学之间的联系。

75. 抗癫痫药物的最佳选择：专家之间的协议和基于网

络的决策支持应用程序的验证

Optimal choice of antiseizure medication: Agreement among experts and validation of a web-based decision support application

Epilepsia. 2021 Jan;62(1):220-227.

Sándor Beniczky^{1,2}, Stefan Rampp^{3,4}, Ali A Asadi-Pooya^{5,6}, Guido Rubboli⁷, Emilio Perucca^{8,9}, Michael R Sperling⁶

目的：抗癫痫药物（ASM）的最佳选择取决于癫痫发作的类型，综合征，年龄，性别，合并症和联合用药。关于如何权衡这些因素，没有固定的规则。选择是主观的并且是经验驱动的。我们调查了选择 ASM 作为单一疗法的专家之间的协议，并使用他们的普遍选择来验证基于 Web 的决策支持应用程序。

方法：不了解应用程序的二十四位国际专家选择了 25 种个体病例的最佳 ASM，这些病例涵盖了各种癫痫发作类型和其他影响 ASM 选择的因素。该应用程序按每种情况可能适用的顺序对 ASM 进行排名。第二步，专家对应用程序的选择进行匿名评估。

结果：25 例患者（年龄 13-74 岁）中，女性 13 例，合并症 18 例（72%），避孕药 6 例（24%），其他联合用药 13 例（52%）。在给定案例中选择相同 ASM 的专家的中位数为 15（62.5%），四分位间距（IQR）为 13-18（54% -75%）。专家之间 Gwet 的同意系数为 0.38（95%的置信区间 [CI] 为 0.32-0.44），与“公平”协议相对应。应用程序与每种情况下主要专家选择之间的协议为 0.48（95% CI 0.29-0.67），对应于“中度”的偶然机会协议。该应用程序中排名最高的选择与专家选择之间的百分比一致性为 73%（95% CI 64% -82%）。95%的专家认为该应用程序没有将不正确或可能有害的 ASM 排名最高，并且大多数专家都强烈同意该应用程序的选择。

启示：该应用程序现已通过专家验证，可提供一种客观，可重现的方法来选择考虑相关临床特征的 ASM。

76. 抗癫痫药的数量介导颞叶癫痫的认知表现与生活质量之间的关系

The number of anti-seizure medications mediates the relationship between cognitive performance and quality of life in temporal lobe epilepsy

Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107699.

Alejandro Lozano-García¹, Kevin G Hampel², Vicente Villanueva², Esperanza González-Bono¹, Irene Cano-López³

目的：使用认知能力认知筛查工具，在考虑抗癫痫药物（ASM）数量的介导作用的情况下，评估认知能力是否可预测耐药性颞叶癫痫（TLE）患者的生活质量（QOL）并控制与癫痫发作有关的社交和情感因素。

方法：对 75 例成人耐药 TLE 患者（平均年龄 = 39.76 岁，SD = 11.66）进行了术前神经心理学评估。

主要结果指标：认知能力（Epitrack），抑郁症（BDI-II），特质焦虑（STAI）；和 QOL（QOLIE-31）进行了评估。

结果：根据癫痫发作相关因素，社交因素和情绪因素进行调整，Epitrack 总分显著影响生活质量综合得分，精力和认知自我评估量表。我们发现，通过 ASM 的数量，Epitrack 总分对 QOL 综合分值，癫痫发作担忧和社会功能次级量表具有显著的间接影响。

结论：我们的发现强调了认知功能对 QOL 的相关性以及 Epitrack 追踪 ASM 的认知副作用并因此预测和管理该人群的 QOL 的临床效用。

77. 测量第一种抗癫痫药在颞叶癫痫中的作用：定量脑电图分析的预测价值

Measuring the effects of first antiepileptic medication in Temporal Lobe Epilepsy: Predictive value of quantitative-EEG analysis

Neurophysiol. 2021 Jan;132(1):25-35.

Lorenzo Ricci¹, Giovanni Assenza², Patrizia Pulitano³, Valerio Simonelli², Luca Vollero⁴, Jacopo Lanzone², Oriano Mecarelli³, Vincenzo Di Lazzaro², Mario Tombini²

目的：确定左乙拉西坦（LEV）作为第一抗癫痫药（AED）开始使用后，未经药物治疗的

颞叶癫痫 (TLE) 患者的定量 EEG 反应。我们假设可以从 TLE 患者的 EEG 数据预测 AED 治疗的结果。

方法：检查了 23 例 TLE 患者和 25 例健康对照者。LEV 两年后，临床结果分为无癫痫发作 (SF) 和癫痫发作 (NSF)。比较了健康对照组和基线时 TLE 的患者 (EEGpre)，AED 治疗三个月后 (EEGpre-post) 以及 SF 和 NSF 患者的 EEG 参数。建立接收器工作特性曲线模型来测试 EEG 参数是否可以预测结果。

结果：AED 治疗诱导 Alpha 的 EEG 功率增加 ($p = 0.06$) 和 Theta 降低 ($p < 0.05$)。与 NSF 患者相比，SF 中的连通性值较低 ($p < 0.001$)。LEV 治疗后脑电图的定量预测结果，EEG 的估计准确度从 65.2% 到 91.3% (曲线下面积 [AUC] = 0.56-0.93) 不等，EEGpre-post 从 69.9% 到 86.9% (AUC = 0.69-0.94)。

结论：AED 治疗可诱导 TLE 患者发生脑电图改变，这种改变可预示临床结果。

意义：定量脑电图可能有助于了解 AED 在中枢神经系统中的作用，并为癫痫患者提供新的预后生物标志物。

78. 奥卡西平在药物使用障碍孕妇中的回顾性分析：关注安全性

Retrospective Analysis of Oxcarbazepine in Pregnant Women With Substance Use Disorders: Focus on Safety

J Pharm Pract . 2021 Feb;34(1):28-34.

Kayla D Johnson^{1 2}, Lindsey N Miller^{1 2}, Jonathon D Pouliot¹, Peter R Martin³

背景：已发表的妊娠癫痫患者的安全数据表明奥卡西平 (OXC) 可能是药物使用障碍 (SUDs) 和精神症状学的非癫痫孕妇的一种治疗选择。

目的：比较接触 OXC 和未接触 OXC 对无癫痫的 SUD 孕妇和共病精神症状的安全性结果。

方法：对 18 岁及以上在研究地点分娩的 SUD 孕妇进行回顾性分析。排除标准包括目前对癫痫 / 发作性疾病的诊断；同时使用锂盐、抗惊厥药、具有风险评估和缓解战略计划的

药物或对潜在胎儿毒性发出黑框警告的药物；和 multi-parity。符合条件的患者根据 OXC 暴露分为两组。

结果 :OXC 组包括 94 对母亲 - 新生儿对非 OXC 组 194 对母亲 - 新生儿对。基线特征在前一次妊娠的平均次数上有所不同 (OXC 和非 OXC 组分别为 2.8 和 2.2, $P = .03$)。急诊剖宫产或产妇低钠血症无显著差异。OXC 开始时的平均胎龄为 19.8 周。在早产率、身体特征、畸形和新生儿戒断综合症方面没有发现显著差异。

结论 :OXC 可用于非癫痫孕妇合并精神症状的 SUD 的治疗。在更大的样本量下，还需要进一步的研究来确定统计意义。

79. 在日本人群中抗惊厥药物相关的 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症的风险：匹配的病例对照和队列研究

Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with anticonvulsants in a Japanese population: Matched case-control and cohort studies

Allergol Int.2021 Feb 19;S1323-8930(21)00007-1.

Toshiki Fukasawa¹, Hayato Takahashi², Kunihiro Takahashi³, Nanae Tanemura¹, Masayuki Amagai², Hisashi Urushihara⁴

背景 :在日本，关于抗惊厥药物诱导的 Stevens-Johnson 综合征 (SJS) 和中毒性表皮坏死松解症 (TEN) 的风险和发生率的证据很少。

方法 :我们采用日本大规模索赔数据库进行配对病例对照研究。SJS/ 10 个病例使用先前研究开发的基于声明的算法 (敏感性 76.9%，特异性 99.0%) 确定。使用带有 Firth 偏置校正的条件逻辑回归 (用于解决罕见事件的问题) 来估计 SJS 与未使用抗惊厥药物 (指数日期前 90 天) 的比值比 (ORs)。计算了 33 种抗惊厥药物 90 天累积 SJS 发生率 / 10 / 100,000 新使用者。使用表皮坏死松解药物因果关系算法 (ALDEN) 评分评估每个暴露病例中使用抗惊厥药物与 SJS/ 10 之间的因果关系。

结果：从 5,114,492 名受试者中，我们选择了 71 名 SJS/ 10 例和 284 名对照组。我们观察到卡马西平 (或 68.00) 和拉莫三嗪 (或 36.00) 的新使用者 SJS/ 10 显著增加，ALDEN 评分为“可能”或更高。卡马西平和拉莫三嗪的 SJS 累积发生率分别为 93.83 和 84.33。新暴露于苯妥英钠的 1 例发生 SJS/ 10 的病例被奥尔登因果关系评为“不可能”，累积发生率为 66.27。左乙拉西坦组 SJS 的累积发生率为 25.23，氯硝西洋组为 7.52，地西洋组为 1.23，但他们的 ALDEN 评分“非常不可能”。

结论：这项研究是第一个在日本真实环境中记录抗惊厥药物导致 SJS/ 10 的不同风险的研究。暴露于卡马西平和拉莫三嗪与 SJS 的风险增加相关。

80. 生酮饮食治疗成人慢性癫痫的精神作用

The psychiatric effects of ketogenic diet therapy on adults with chronic epilepsy
Epilepsy Behav Actions. 2021 Feb 17;117:107807.

Abigail Shegelman¹, Kathryn A Carson², Tanya J W McDonald³, Bobbie J Henry-Barron⁴, Luisa A Diaz-Arias³, Mackenzie C Cervenka³

目的：癫痫患者表现出高发病率的精神障碍共病，如抑郁、焦虑和其他情绪障碍。关于生酮饮食疗法 (KDT) 对成年癫痫患者的精神作用知之甚少。本研究的目的是更好地了解成人慢性癫痫患者抑郁和焦虑症状与心理状态之间的关系。

方法：回顾性调查在约翰霍普金斯成人癫痫饮食中心接受改良 Atkins 饮食 (MAD) 至少一个月的成年人。简单饮食的成年人被给予一个基线调查和一个 3 个月或更长时间的 MAD 后的额外的调查。调查包括对抑郁和焦虑症状及其严重程度的有效测量。从电子病历中提取了参与者的人口统计资料、癫痫发作频率、同时使用抗癫痫药物 (ASDs)、慢性抗焦虑药物 (不包括仅用于癫痫发作救援的必要苯二氮卓类药物) 和 / 或抗抑郁药物。

结果：100 名年龄在 19-75 岁的参与者参与了研究。60 名参与者填写了一份回顾性调查。40 名普通饮食参与者填写了一项基线前瞻性调查，19 名参与者在 MAD 期间完成了一项随访调查，21 名参与者失去了随访。根据回顾性研究参与者的精神测量得分，较长的饮食持续时间与较少的焦虑和抑郁症状显著相关。在回顾性队列研究中，较低的癫痫发作频率也与较少的焦虑症状显著相关。前瞻性研究的参与者在饮食上没有经历显著的焦虑

或抑郁症状的变化。尽管酮水平与精神症状变化之间没有相关性，但在前瞻性队列中，酮水平较高与应答率（癫痫发作减少 50%）之间存在显著相关性。

意义：癫痫患者的精神共病相当常见，可受多种因素影响，如癫痫发作频率、各种 ASD 的使用、社会因素和潜在的病因等。尽管生酮饮食疗法已在临床应用了一个世纪，但其对精神病学的影响尚未得到充分的探索。本研究初步证明 KDT 可能对心理状态有积极影响，这与癫痫发作减少或酮体产生无关，并可能受较长时间的饮食治疗的影响。这些结果支持了对各种精神疾病的具体作用和潜在治疗益处的进一步研究。

81. 抗癫痫药物引起皮肤药物不良反应风险的性别差异：一项系统回顾和荟萃分析

Sex Differences in the Risk of Cutaneous Adverse Drug Reactions Induced by Antiseizure Medications: A Systematic Review and Meta-analysis

CNS Drugs. 2021 Feb;35(2):161-176.

Israa Alfares¹, Muhammad Shahid Javaid², Zhibin Chen², Alison Anderson², Ana Antonic-Baker², Patrick Kwan^{3,4}

背景：皮肤药物不良反应 (cADRs) 是抗癫痫药物 (ASMs) 治疗后最常见、严重、危及生命的不良反应之一。有研究报道，女性的 ASM 诱导的 cADRs 发病率高于男性。

目的：本研究试图进行系统的回顾，荟萃分析和荟萃回归来比较女性和男性之间的 ASM cADR 风险。方法：检索 1998 年 10 月至 2018 年 11 月（后更新至 2019 年 10 月）EMBASE、PubMed 和 Web of Science 三个数据库的文献。符合以下条件的研究纳入 meta 分析：(1) 观察性研究，估计与 ASMs 相关的 cADRs 发生率；(2) 提供暴露于 ASMs 的女性和男性患者中 cADRs 的风险或优势比 (OR)；(3) 提供患者特征信息。我们评估了研究特征、发表偏倚和减少偏倚的措施的影响，并进行了 D-L 随机效应 meta 分析。

结果：我们纳入了 28 项研究。其中有 7 项研究符合纳入荟萃分析的条件，共涉及 223,209 名患者。总的来说，女性比男性更有可能发展 cADRs 到 ASMs (OR 1.76, 95% 置信区间 [CI] 1.55-1.99)。在使用拉莫三嗪的患者中观察到最大的差异 (OR 2.17, 95% CI 1.53-3.08,

$p <$ 和卡马西平 (OR 1.63, 95% CI 1.02-2.60, $p = 0.042$)。苯妥英 (OR 2.46, 95% CI 0.79 ~ 7.65, $p = 0.12$)、奥卡西平 (OR 1.91, 95% CI 0.75 ~ 4.85, $p = 0.18$) 和丙戊酸钠 (OR 0.60, 95% CI 0.12 ~ 2.99, $p = 0.53$) 的 OR 均有升高趋势, 但差异无统计学意义。在其余的 21 项研究中, 13 项报告女性患者患 cARS 的风险比男性患者高, 其中 5 项的差异具有统计学意义。

结论: 我们的研究结果证实了女性比男性更容易受到由 ASMs 诱发的 cADRs。需要更多的研究来理解这种差异的病理生理学机制。

82. 开始一种新的抗癫痫药物治疗耐药性癫痫: 附加还是替代?

Starting a new anti-seizure medication in drug-resistant epilepsy: Add-on or substitute?

Epilepsia . 2021 Jan;62(1):228-237.

Mubeen Janmohamed^{1,2}, Nicholas Lawn¹, Katrina Spilsbury³, Josephine Chan¹, John Dunne^{1,4}

目的: 对耐药癫痫 (DRE) 的随机研究通常涉及添加一种新的抗癫痫药物 (ASM)。但是, 在临床实践中, 如果患者已经服用了多种 ASM, 那么尽管很少有证据支持这种方法, 但通常还是会替换一种 ASM。

方法: 对 DRE 患者开始之前未尝试过的 ASM 后的癫痫发作结局进行纵向前瞻性研究。采用多变量时间 - 事件模型和逻辑回归模型来评估新的 ASM 是通过添加还是替换引入的结果。

结果: 分析了 2010 年至 2018 年 436 例成年 DRE 患者共 816 例 ASM 变化。新增 ASM 407 次 (50.1%), 替换 409 次 (49.9%)。平均随访 3.2 年。如果新的 ASM 是酶诱导的, 或者在有较多并发性 ASM 的患者中, 替换更有可能发生。ASM 附加更有可能如果 γ -氨基丁酸 (GABA) 激动剂被引入或如果患者之前试验了更高数量的 ASM。由于缺乏耐受性的停药率在附加组和替代组之间是相似的。在 12 个月时 50% 癫痫发作减少的主要结果上, 附加和替代 ASM 引入策略没有观察到差异。

意义：在 DRE 中增加或替换新的 ASM 对癫痫发作的结果有相同的影响。本研究结果证实，根据合并 ASM 治疗和患者特点，可以对 DRE 中的 ASM 进行个体化改变。

83. 硫噻嗪增效治疗伴癫痫持续状态的癫痫性脑病儿童：病因亚组的疗效分析

Sulthiame add-on treatment in children with epileptic encephalopathy with status epilepticus: an efficacy analysis in etiologic subgroups

Neurol Sci . 2021 Jan;42(1):183-191.

Seda Kanmaz¹, Erdem Simsek², Hepsen Mine Serin², Sanem Yilmaz², Gul Aktan², Hasan Tekgul², Sarenur Gokben²

目的：硫噻嗪 (STM) 已被推荐作为治疗伴有睡眠中癫痫持续状态 (ESES) 的癫痫性脑病患儿的有效抗癫痫药物 (AED)。本研究的目的是评估 STM 附加治疗对 ESES 型儿童的疗效，并考虑其病因亚群。

方法：29 例 ESES 型儿童纳入本研究，其中癫痫综合征 14 例，结构 / 感染综合征 9 例，未知 6 例。从癫痫发作控制、脑电图 (EEG) 检查结果、添加 STM 后是否需要新的 aed、行为和认知改善等方面评价 STM 的疗效。

结果：附加 STM 治疗后的随访时间范围为 5 ~ 51 个月。在 STM 治疗 1 年后，定义明确的癫痫综合征组电生理改善最为成功；癫痫综合征，71.4% (10/14)；结构 / 感染，33.3% (3/9)；未知，0%(0/6)。在第 3 个月完全缓解或持续性 ESES 模式的患者在第 6 个月和第 12 个月仍然处于相同的情况。然而，在第 3 个月有部分电生理改善的患者中，35.2% 的患者再次出现 ESES 模式。在癫痫综合征组，10 个患者中有 8 个在经过 1 年的 STM 治疗后脑电图完全或部分反应显示行为和认知改善。

结论：硫噻嗪可能是治疗 ESES 特别是伴有癫痫综合征儿童的一种有效的附加疗法。

84. 卡马西平和奥卡西平致癫痫患者低钠血症的症状学

研究

Symptomatology of carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy

Epilepsia . 2021 Feb 12.

Bianca Berghuis¹, Janic Hulst¹, Anja Sonsma², Mark McCormack², Gerrit-Jan de Haan¹, Josemir W Sander^{1,3}, Dick Lindhout^{1,4}, Bobby P C Koeleman²

目的：探讨人们服用卡马西平或奥卡西平的不良反应是否与卡马西平或奥卡西平引起的低钠血症 (COIH) 有关。方法：我们开展了一项观察性研究，回顾性收集 2017 年至 2019 年卡马西平 (CBZ) 或奥卡西平 (OXC) 治疗期间癫痫患者的血清钠水平和不良反应的数据。我们将低钠血症定义为钠水平 134 mEq/L，重度低钠血症定义为钠水平 128 mEq/L。对低钠血症组和无低钠血症组的不良反应进行了比较。结果：共发现 1370 名使用 CBZ 或 OXC 的患者，其中 410 人至少发生过一次低钠血症。我们检查了 710 名患者 (410 名低钠血症患者和 300 名无低钠血症患者) 与使用 CBZ 和 OXC 相关的症状，并在 688 名患者中找到了相关信息。65% 的低钠血症患者出现了不良反应，而正常钠水平患者出现不良反应的比例为 21% (优势比 [OR] 7.5, P .001)，83% 的严重低钠血症患者出现不良反应，而轻度低钠血症患者出现不良反应的比例为 55% (P .001)。不良反应的重要预测因素是药物 (OXC vs CBZ) 和伴随使用的抗癫痫药物的数量。在低钠血症组，眩晕 (28% vs 6%)、疲劳 (22% vs 7%)、不稳定 (19% vs 3%) 和复视 (16% vs 4%) 比正常水平的患者更常见。意义：COIH 患者在治疗期间发生不良反应的风险增加了 7 倍。临床医生应考虑确定服用 CBZ 和 OXC 的患者的钠水平，并根据发现采取行动。

85. 抗癫痫药物停用后癫痫复发预测模型的验证

Validation of the predictive model for seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs

Epilepsy Behav . 2021 Jan;114(Pt A):106987.

Shan-Shan Chu¹, Ge Tan¹, Xue-Ping Wang¹, Ling Liu²

目的：本研究旨在验证 Lamberink 的预测模型在真实无癫痫发作人群中对抗癫痫药物 (AED) 戒断风险评估的实用性，并寻找指导临床戒断的实用截断值。

方法：从华西医院招募一组无癫痫发作的患者。每名患者都至少在两年内没有出现癫痫发

作。通过在线 AED 戒断风险计算器计算患者的癫痫复发风险。对 Lamberink 模型的预测能力分别通过受试者工作特征 (ROC) 曲线和校正图进行分析。

结果: 总共 184 例无癫痫发作的患者接受了风险评估, 所有患者都接受了至少两年的随访或有癫痫复发的早期报告。在这些患者中, 128 名患者进行了至少 5 年的随访或在 5 年内有复发的早期报告。62 / 184(33.7%) 患者在 2 年内复发, 而 81 / 184(44.0%) 患者在开始停药后 5 年内复发。Cox 回归分析显示, 缓解前癫痫持续时间和癫痫发作年龄是两年后复发的独立预测因素。对于 5 年复发的预测因素, 缓解前癫痫发作持续时间、发病年龄和戒断有显著性意义。ROC 曲线分析显示, 2 年和 5 年发作复发的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.605(95% 置信区间 [CI]: 0.518-0.692, $p = 0.02$) 和 0.656 (95% CI: 0.563-0.749, $p = 0.003$)。校准时, 两年预测差; 观测值大大低于预测值。然而, 除了第二、第四和第八十分位外, 校准图显示与五年预测有良好的校准。在截断两年复发风险为 47% 的情况下, 该模型的敏感性为 0.758, 特异性为 0.410; 最大的约登指数为 1.168。在截断 5 年复发风险为 77% 的情况下, 该模型的敏感性为 0.358, 特异性为 0.979; 最大的约登指数为 1.337。

结论: Lamberink 的预测模型具有一般的判别能力。该模型在预测 2 年复发风险时高估了实际复发事件, 但与 5 年预测的校正效果相对较好。本研究中发现的临界值可用于指导患者和临床医生决定是否停用 aed。该模型似乎是预测 5 年复发风险的癫痫复发的有用工具。

86. 长期随访的无癫痫发作患者停用抗癫痫药物: 患者概况, 癫痫复发和危险因素

Discontinuation of antiseizure medications in seizure-free patients with long-term follow-up: Patients' profile, seizure recurrence, and risk factors

Epilepsy Behav. 2021 Mar 6;117:107871.

Ettore Beghi¹, Simone Beretta², Matteo Colombo², Elisa Bianchi³, Davide Carone², Clara Zanchi², Lorenzo Tinti², Marta Pirovano², Claudia Trentini², Giada Padovano², Diletta Cereda², Sofia Scanziani², Giorgia Giussani³, Sara Gasparini⁴, Graziella Bogliun², Carlo Ferrarese², PRO-LONG Study Group

目的：比较停用抗癫痫药物（ASM）与获得癫痫发作自由的新诊断患者的继续治疗的比较，并评估复发风险和与复发相关的因素。

方法：这是一项长期随访的多中心回顾性队列研究。从意大利 13 个癫痫中心的病历中识别出刚诊断出癫痫病的患者，并对其进行随访，直到最近一次就诊或死亡为止。将停止治疗的无癫痫发作的患者与维持治疗的患者进行基线特征比较。根据临床判断停止治疗。采用 Kaplan-Meier 法计算复发概率。用 Cox 比例风险模型评估与复发相关的人口统计学，临床和工具变量。

结果：招募了 1006 名年龄在 1 个月至 72 岁的患者，并对其进行了随访，随访时间为 17,892 人年（中位随访时间为 9.9 年）。320 名患者（31.8%）接受了一种或多种治疗中断。与 ASM 停药有关的因素是缓解时年龄较小和精神病检查正常。第一次停药后复发的概率在六个月时的概率为 16%，在十二个月时为 24%，而在三年，五年和十年时分别为 36%，45%和 53%。第一次复发后缓解在一个月时的概率为 59%，在三个月，六个月和十二个月时分别为 67%，72%和 76%。与复发相关的变量为 14 岁以上、结构病因、神经影像异常、单次发作后 ASM 使用以及有症状 / 隐源性癫痫。

结论：大约有一半的无癫痫发作的患者在停止了 ASM10 年内复发。但是，复发后缓解的可能性很高，尤其是在儿童和特发性 / 隐源性癫痫患者中。至少在这些患者中，应鼓励使用处方药。

87. 癫痫患者外源受体基因多态性与卡马西平疗效的关系

Association of xenobiotic receptor polymorphisms with carbamazepine response in epilepsy patients.

Gene. 2021 Mar 1;771:145359.

Fan-Cheng Kong¹, Chun-Lai Ma², Li-Qin Lang³, Ming-Kang Zhong¹

目的：耐药性癫痫是一个世界性的问题。外源生物受体可能在抗癫痫药物耐药性的形成中发挥重要作用。以往的研究证实，卡马西平 (CBZ) 的代谢和疗效会受到外源受体的影

响，特别是孕烷 X 受体 (PXR)、组成性雄烷受体 (CAR) 和芳香烃受体 (AHR)。因此，本研究旨在阐明这些异种受体基因多态性与癫痫患者 CBZ 反应的药物基因组学关系，这些基因数据可能有助于临床预防和个体化治疗难治性癫痫。

方法：对接受卡马西平单一治疗和联合治疗的成年癫痫患者 (n=2 5 7) 进行基因分型，并根据国际抗癫痫联盟标准将患者分为药物敏感组和耐药组。我们标记 PXR、CAR 和 AHR 的单核苷酸多态性 (SNPs)，这些 SNP 主要代表与耐药风险相关的等位基因；此外，我们还构建了一个基于 SNP 的基因交互分析参考板。

结果：未观察到 PXR 和 AHR 基因多态性的显著影响。然而，观察到 CAR rs2502815 变异与卡马西平应答之间的交互作用：在基于卡马西平的单一治疗和联合治疗的患者中，CAR rs2502815 变异的 GG 基因型 (与野生型纯合) 在调整变量后与卡马西平应答独立相关 [优势比 (OR)=0.389, 95% 可信区间 (CI)0.203-0.743, p=0.004]。CBZ 反应的单倍型和基因互作病例对照分析结果为阴性。我们的结果提供了与癫痫患者 CAR 变异相关的药物反应遗传可能性的临床数据。

结论：本研究首次表明癫痫患者中 CAR rs2502815 基因多态性与 CBZ 反应之间存在潜在的相互作用。

88. 抗惊厥药和抗抑郁药治疗复杂区域疼痛综合征的文献综述

Use of anticonvulsants and antidepressants for treatment of complex regional pain syndrome: a literature review

Pain Manag . 2021 Mar;11(2):189-199.

Saba Javed¹, Salahadin Abdi²

复杂区域疼痛综合征 (CRPS) 以疼痛伴皮肤改变、感觉、运动、营养变化和自主神经功能障碍为特征。抗惊厥药和抗抑郁药通常用于神经性疼痛；然而，这些药物是否在减少 crps 相关疼痛方面有效的证据并不多见。因此，Pubmed 检索了 1990 年 1 月至 2020 年 3 月发表的研究；本综述共纳入 13 项研究。总的来说，使用加巴喷丁素治疗 CRPS 相关疼痛的证据被认为是不足的。然而，三项随机对照试验 (RCT) 确实发现加巴喷丁能显著改善疼痛，而一项 RCT 报告阿米替林与加巴喷丁同样有效。关于普瑞巴林对病程相对较短且

有潜在精神疾病的儿童 CRPS 患者的疗效的多例报道已经被报道，但这些发现需要通过 RCT 研究进行验证。

89. 癫痫持续状态的抗癫痫药物治疗

Antiepileptic Drug Therapy for Status Epilepticus.

J Clin Neurol. 2021 Jan;17(1):11-19.

Daeyoung Kim¹, Jae Moon Kim², Yong Won Cho³, Kwang Ik Yang⁴, Dong Wook Kim⁵, Soon Tae Lee⁶, Young Joo No⁷, Jong Geun Seo⁸, Jung Ick Byun⁹, Kyung Wook Kang¹⁰, Keun Tae Kim¹¹,

癫痫持续状态 (SE) 是最严重的神经系统急症之一。SE 是一种包含广泛的符号学亚型和不同病因的疾病。SE 的治疗主要包括潜在病因的处理和使用抗癫痫药物治疗以迅速终止癫痫发作活动。韩国癫痫学会药物委员会对现有指南和文献进行了审查，目的是为抗癫痫药物治疗提供切实可行的建议。这篇文章是药物委员会的一系列综述文章之一，总结了 SE 的阶段性抗癫痫药物治疗。尽管质量良好的证据支持使用苯二氮卓类药物作为 SE 的一线治疗，但缺乏此类证据来指导二线或三线治疗；因此，本文提出的有关已确诊和难治性 SE 的治疗建议是基于病例系列和专家意见。在每个阶段选择抗癫痫药物时，应考虑每个患者的特点和情况，以及对他们的可能益处和风险。在抗癫痫药物治疗的同时，需要仔细寻找和治疗潜在的病因。

仿制药

1. 抗癫痫药物的使用和品牌制剂与非专利制剂的安全性：托斯卡纳行政数据库的比较研究

Use of antiseizure medications and safety of branded versus generic formulations: A comparative study on Tuscan administrative databases

Epilepsy Behav. 2021 Apr;117:107876

Sabrina Giometto¹, Laura Baglietto², Marco Conte³, Alfredo Vannacci⁴, Marco Tuccori⁵, Alessandro Mugelli⁶, Rosa Gini⁷, Ersilia Lucenteforte⁸

目的：评估抗癫痫药物 (ASMs) 的使用模式，并从入院或急诊科 (ED) 的角度比较仿制药和品牌药的安全性。

方法：我们利用意大利托斯卡纳地区的行政数据库进行了一项倾向得分匹配设计的药物利用研究。2015 年期间没有肿瘤病史的 ASMs 的新用户被考虑，他们的第一个处方被分类为：仅作为品牌提供 (Only-B-ASM)；品牌与仿制药可用 (B-ASM)；以及仿制药 (G-ASM)。首选 G-ASM 的患者与 B-ASM 的 4 例患者配对。研究人员对参与者进行了一年的随访，直到他们死亡或被诊断为肿瘤。COX 回归模型用于估计入院或急诊的风险。

结果：我们确定了 36,601 名 ASM 新用户，其中包括 2094 名 (6.4%)，only-B-ASM 为 24588 例 (74.9%)，G-ASM 为 5788 例 (17.6%)，B-ASM 为第一处方，B-ASM 为 24588 例 (74.9%)，G-ASM 为 5788 例 (17.6%)。我们发现，与使用品牌 ASM 的人相比，使用非专利 ASM 的患者入院或发生 ED 的风险 (危险比 (HR) 为 0.92；95% 可信区间 (CI) 为 0.85-1.02) 没有差异。

结论：在我们的研究人群中，非专利 ASM 的使用率低于品牌 ASM。品牌和仿制药在安全性方面的相似性表明，仿制 ASM 可能是当前临床实践中的首选配方，从而大幅降低治疗成本。

2. 仿制抗癫痫药 (ASM) 的生物等效性和可替换性：基于欧洲批准的仿制药产品分析的重新评估

Bioequivalence and switchability of generic antiseizure medications (ASMs): A re-appraisal based on analysis of generic ASM products approved in Europe.

Epilepsia. 2021 Feb;62(2):285-302.

Reem Odi¹, Valentina Franco^{2,3}, Emilio Perucca^{2,3}, Meir Bialer^{1,4}

在抗癫痫药物 (ASM) 的仿制药之间切换的安全性仍然是癫痫治疗中的一个热门话题。引起关注的主要原因涉及两种被发现与同一品牌 (参考) 产品具有生物等效性的仿制药是否以及何时具有生物等效性的不确定性, 以及仿制药之间的转换导致血浆 ASM 浓度在临床上发生重大变化的风险。本文通过讨论显著差异的生物等效性和统计检验之间的区别、受试者内部变异性在解释生物等效性研究中的重要性、适用于狭义治疗指数 (NTI) 药物的更严格的监管生物等效性要求以及目前可用的 ASM 仿制药符合这些标准的程度来解决这些问题。基于对公开可获得的监管评估报告的审查, 对欧洲通过集中、相互认可或分散程序批准的二代 ASM 的 117 种口服仿制药的数据进行了分析。分析表明, 对于 99% 的被评估的仿制药 (排除加巴喷丁产品后) 的 AUC (药物浓度 - 时间曲线下的面积) 几何平均比率 (测试 / 参考) 的 90% 可信区间很窄, 完全包含在 NTI 药物的接受区间 (90%-111%) 内。在报告的 60 种产品中, 有 53 种 (88%) 的 AUC 的受试者内变异性小于 10%。与其他 ASM 的仿制药相比, 许多加巴喷丁仿制药显示出更广泛的生物等效性评估, 90% 可信区间, 以及更大的受试者内变异性。当在其他现有数据的背景下进行解释时, 这些结果表明, 这些单独的仿制药之间的任何非生物等效性风险都很小, 并且这些产品之间的转换不太可能导致血浆药物暴露的临床相关变化。对于加巴喷丁来说, 在不同仿制药之间切换时暴露的变异性可能是最大的。

副作用

1. FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 的抗癫痫药物相关的药物性肝损伤

Drug-induced liver injury associated with antiseizure medications from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

Epilepsy Behav. 2021 Feb 21;117:107832.

Brad K Kamitaki¹, Carlos D Minacapelli², Pengfei Zhang³, Christopher Wachuku⁴, Kapil Gupta², Carolyn Catalano², Vinod Rustgi²

目的：使用抗癫痫药物 (ASM) 进行治疗具有引起药物性肝损伤 (DILI) 的风险，特别是对于年龄较大的 ASM。我们试图量化归因于较早和较新世代 ASM 的 DILI 的最新报告，并在大型上市后数据库中调查新上市的 ASM 的肝毒性。

方法：由于临床实践中经常使用 ASM，我们对 2018 年 7 月 1 日至 2020 年 3 月 31 日之间向 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库做出的 260 万例不良事件报告进行了 DILI 查询。评估患者的特征和结局。我们计算了每个单独的 ASM 与所有非 ASM 报告的 DILI 报告比值比 (ROR)。

结果：在研究期间，共有 2175 例 DILI 病例归因于 ASM。其中 97.2% 被指定为严重反应，包括死亡、住院、残疾和其他威胁生命的结果。许多较早和较新的 ASM 与 DILI 相关，具体包括：卡马西平 (ROR 2.92)，苯巴比妥 (ROR 2.91)，奥卡西平 (ROR 2.58)，苯妥英钠 (ROR 2.40)，丙戊酸盐 (ROR 2.22)，拉莫三嗪 (ROR 2.06)，氯巴沙姆 (ROR 1.67)，左乙拉西坦 (ROR 1.56) 和地西泮 (ROR 1.53)。但是，唑尼沙胺，吡仑帕奈，司替戊醇，拉科酰胺，氯硝安定，普瑞巴林，非尔氨酯，艾司利卡西平，大麻二酚，托吡酯，加巴喷丁，乙琥胺，布瓦西坦或扑痫酮未见 DILI 几率增加。氨己烯酸，噻加宾和卢非酰胺的 DILI 报道均为零。

结论：大多数新一代 ASM 与 DILI 没有明显的相关性。今后利用 FAERS 和其他数据来源进行的研究对于不断监测 DILI 将是至关重要的，特别是随着新上市的 ASM 继续进入广泛

的临床应用中。

2. 探讨长期使用抗癫痫药对癫痫患者血清叶酸和维生素 B12 的影响

To determine the effect of long-term antiepileptic drug on the serum folate and vitamin B12 among epileptic patients

Sci Rep. 2021 Feb 23;11(1):4393.

M Kathiravan¹, S Kavitha², R Shanthi³

这项研究的目的是预防癫痫患者长期服用苯妥英钠引起的贫血。因此，根据苯妥英钠的持续时间将两组分为病例和对照组。苯妥英钠治疗持续时间为 > 2 年，而对照组为 <1 年。进行血清叶酸和维生素 B12 的测定，并使用线性回归分析评估维生素缺乏与治疗持续时间之间的关系。统计结果表明，与苯甲酸对照相比，随着苯妥英钠治疗时间的延长 (> 2 年)，叶酸的平均值为 (2.61±1.81)，维生素 B12 的平均值为 (284.68±110.12)，均低于对照组的叶酸浓度 (7.01±4.40)，差异具有统计学意义 (p < 0.000)。实验结果证明，长期服用苯妥英钠能显著影响癫痫患者的叶酸和维生素 B12 浓度。

3. 丙戊酸毒性

Valproate Toxicity

StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jan 2.

Ashish R. Patel¹, Shivaraj Nagalli²

丙戊酸是一种用于治疗全身性和部分性癫痫发作的常用抗癫痫药。它对于成人和三岁以上的儿童都可以安全使用。它于 1978 年投放市场，从那以后，其用途已扩大到包括治疗双相情感障碍和精神分裂症、神经性疼痛和偏头痛的预防性治疗。丙戊酸毒性可偶然或有意发生。在代谢紊乱，药物 - 药物相互作用或试图引起自残的患者中，调整剂量达到治疗水平可能会发生毒性反应。

急性丙戊酸盐过量通常表现为中枢神经系统抑郁 / 脑病，电解质异常，如高钠血症，转氨酶水平升高，高氨血症和肝毒性。在严重服用丙戊酸过量的患者中，患者可能会出现低

血压，心动过速，呼吸抑制，代谢性酸中毒，脑水肿以及与丙戊酸相关的高氨性脑病，如果不积极治疗可能会发展成昏迷和死亡。

4. 药物和药物合并症对癫痫患者性功能的影响

The impact of medications and medical comorbidities on sexual function in people with epilepsy
Epilepsy Res. 2021 May;172:106596.

Jacob Pellinen¹, Derek J Chong², Christopher Elder³, Peggy Guinness², Asya I Wallach², Orrin Devinsky², Daniel Friedman²

目的：癫痫患者的性功能障碍的发生率增加，经常影响生活质量。性功能障碍可能是由潜在的疾病、抗癫痫药物或其他药物、或合并的社会心理因素引起的。这项研究评估了成人癫痫患者性功能障碍的发生率和临床关联。

方法：2016年至2018年之间，纽约大学综合癫痫中心癫痫监测部门收治的89位18岁及以上的癫痫患者完成了一项性功能调查。该调查包括人口统计、临床和性功能信息，以及经过验证的性功能度量（亚利桑那州性经验量表（ASEX））。

结果：在完成的89项调查中，有15位（16.9%）患者曾与医学专家讨论过性功能，而20位（22.5%）报告了性功能障碍。对于该组，平均ASEX得分为13.6（SD 4.8）。59位（66.3%）参与者表示，他们的医生或护士从业人员在去年没有询问过性健康问题。自认为超重/肥胖（OR 6.1，CI 1.4~26.5，P=0.02）或服用强酶诱导抗癫痫药（OR 7.8，CI 1.4~44.9，P=0.02）是性功能障碍的两个独立预测因素。其他因素，例如年龄，关系状况，癫痫持续时间，是否存在抑郁或焦虑，心血管危险因素以及使用阿片/兴奋剂，均不能预测性功能障碍。

意义：我们的研究表明性功能障碍在癫痫患者中很常见，但很少被医学专家讨论。两个可改变的危险因素，超重或服用强酶诱导的抗癫痫药物，与性功能障碍独立相关，提示采取干预措施可能改善性健康。

5. 左旋咪唑诱导中毒性表皮坏死松解症：一例报告

Levamisole induced toxic epidermal necrolysis: A case report

Br J Clin Pharmacol. 2021 Mar;87(3):1574-1577.

Rachna Rohilla¹, Arihant Jain²

史蒂文斯 - 约翰逊综合症 (SJS) 和中毒性表皮坏死溶解症 (TEN) 是威胁生命的免疫介导的超敏反应。涉及多种药物，例如非甾体类抗炎药 (NSAIDs)，别嘌醇，抗惊厥药和抗生素，可作为 SJS / TEN 的触发剂。在肾病综合症患者中，左旋咪唑常被用作抗寄生虫药和免疫调节剂。但是，尚未报道左旋咪唑可引发 SJS / TEN。当前病例描述了左旋咪唑诱发的一名 15 岁男性 TEN，其急诊出现红斑性病变，皮肤起泡和剥落，占人体表面积的 30%。采用表皮坏死松解评分的药物因果关系算法进行因果关系评估，发现两者之间存在“可能的”关系。立即停用左旋咪唑，以及短程皮质类固醇和环孢菌素可改善体征和症状。临床医生应注意左旋咪唑和 SJS / TEN 的可能联系。

6. 抗癫痫药物与前列腺癌风险在芬兰前列腺癌筛查的随机研究中

Antiepileptic drugs and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

Int J Cancer. 2021 Feb 26.

Jukka K Salminen¹, Viivu Kuoppamäki¹, Kirsi Talala², Kimmo Taari³, Jussi Mäkinen⁴, Jukka Peltola^{1,5}, Teuvo L J Tammela^{1,6}, Anssi Auvinen⁷, Teemu J Murtola^{1,6}

具有组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂特性的抗癫痫药 (AED) 可以降低体外前列腺癌 (PCa) 细胞的增殖。以 78 615 名男性为基础的人群队列评估了 AED 使用者中 PCa 的风险。将研究人群链接到芬兰国家处方数据库，以获取有关 1996 年至 2015 年各个药物报销的信息。以抗癫痫药物使用为时间变量进行 Cox 回归分析，分别对低危、中危和高危 PCa 进行总体风险分析和高危 PCa 风险分析。这项分析根据年龄、筛选试验组和其他正在使用的药物进行了调整，包括他汀类药物，抗糖尿病药，降压药，阿司匹林和非甾体抗炎药。与不使用 AED 的使用者相比，AED 使用者的总体 PCa 风险有所降低 (危险比 [HR] = 0.86, 95% 置信区间 [CI] = 0.76-0.96)。在 HDACi AED 使用者中观察到相似

的 PCa 风险降低 (HR = 0.87, 95% CI = 0.76-1.01) , 但与其他 AED 使用者进行比较时未发现风险差异 (HR = 0.98, 95% CI = 0.76-1.27) 。我们的研究表明, 与不使用 AEDs 的男性相比, 使用 AEDs 的男性总体 PCa 风险降低。一般而言, HDAC 抑制剂的风险关联与 AEDs 相似。

7. 左乙拉西坦、布瓦西坦与攻击性问题：一项自我报告研究

Levetiracetam, perampanel, and the issue of aggression: A self-report study
Epilepsy Behav. 2021 Apr;117:107806.

Randi von Wrede¹, Carolin Meschede², Fiona Brand², Christoph Helmstaedter²

这项研究调查了左乙拉西坦 (LEV) 和布瓦西坦 (PER) 这两种已知会导致攻击性和易怒的抗癫痫药物 (ASM) 在多大程度上具有相同或不同的行为副作用。在这项自我报告研究中, 68 名接受 LEV(n = 35) 或 PER(n = 33) 治疗的癫痫患者被要求将他们对各自药物的行为体验评为阳性、中性或阴性。德国人对不良事件概况 (AEP) 和 “FPZ” (一种德国个性问卷) 的改编结果作为药物和评级的函数进行了分析。在使用被评价的药物后, 38% 的 LEV 组和 36% 的 PER 组经历了负面变化。通过将 LEV 样本中的参与者细分为那些将负面影响归因于 LEV 的人和那些对 LEV 有中性或积极体验的人, 对 LEV 的负面评价与认知、情绪和身体领域的得分显著下降 (80% 对 20%-40%) 相关。将 PER 样本中的参与者细分为那些将负面副作用归因于 PER 的参与者, 以及那些对 PER 有中性或积极体验的参与者, 这些参与者只能在情绪领域 (100% 对 50%) 表现出显著性, 在这个领域内只有更多的攻击性和易怒表现出来。比较 LEV 和 PER 的行为副作用特征发现, LEV 似乎比 PER 对更广泛的行为有负面影响, 这似乎特别地诱导攻击性和易怒, 而没有其他精神副作用。进一步的研究应该针对这两种药物表面上相似的作用背后的不同表现和不同的攻击性和易怒机制。

8. 丙戊酸钠引起的静息性震颤和帕金森病

Valproate-induced rest tremor and parkinsonism

Acta Neurol Belg. 2021 Apr;121(2):515-519.

José Fidel Baizabal-Carvallo¹, Marlene Alonso-Juarez²

震颤和帕金森病是公认的丙戊酸钠的副作用；然而，服用丙戊酸钠的患者静息性震颤和其他帕金森病症状之间的关系尚未得到解决。我们对 125 名因癫痫或偏头痛而使用丙戊酸钠治疗的患者进行了研究，采用 Fahn-Tolosa-Marin 震颤评定量表 (FTM-TRS) 进行评估。静止性震颤 14 例 (11.2%)，其中双侧 n=10 例，单侧 n=4 例。静止性震颤患者的 FTM-TRS 评分显著高于对照组 ($P < 0.001$)，但仅有 1 例患者被诊断为帕金森病。患者可能有丙戊酸诱发的帕金森病或因丙戊酸加重帕金森病的运动特征。在这个队列中，帕金森综合征的发生率为 1.6%，在先前报道的 717 名患者的汇总数据中，帕金森综合症的发生率为 3%。在使用丙戊酸钠治疗的患者中观察到 11.2% 的静止性震颤，这与丙戊酸盐诱发震颤的负担有关，而与帕金森病的存在无关。

9. 抗惊厥药物引起的牙龈过度生长：一项对癫痫患者的横断面研究

Gingival overgrowth induced by anticonvulsant drugs: A cross-sectional study on epileptic patients
J Periodontal Res. 2021 Apr;56(2):363-369

Claudio Gallo^{1,2}, Giada Bonvento¹, Giuseppe Zagotto³, Carla Mucignat-Caretta⁴

目的：我们的目的是评估一组癫痫患者牙龈过度生长 (增生) 的患病率，并确定活性分子是否影响其过度生长的严重程度。

背景：关于苯妥英钠对口腔健康的影响已有不同的研究，但有关其他抗癫痫药物的信息很少。方法：收集了 5~80 岁的 213 名男女受试者的资料。根据改良的 Harris 和 Ewalt 分类和 O' Leary 的菌斑控制记录 (OLR)，对接受相同抗癫痫治疗至少 1 年且符合研究纳入标准的患者 (n=162) 进行牙龈增生的测量。进行描述性统计。数据分析采用皮尔逊相关系数和卡方检验。显著性水平设为 5%。

结果：活性药物拉莫三嗪、奥卡西平和苯巴比妥与牙龈增生的相关性分别为 61%、71% 和 53%，苯妥英钠、丙戊酸和卡马西平分别为 50%、44% 和 32%。

结论：不同的抗癫痫分子可能与牙龈过度生长有关。除苯妥英钠外，拉莫三嗪、奥卡西平和苯巴比妥也与牙龈过度生长的发病率增加有关。在癫痫患者的治疗中，牙医应该考

虑到不同的药物可能导致牙龈过度生长，并警告可能的替代药物。

10. 氧化镁纳米颗粒和丙戊酸钠对肝组织的潜在毒性效应

The potential toxic effects of magnesium oxide nanoparticles and valproate on liver tissue

J Biochem Mol Toxicol. 2021 Mar;35(3):e22676

Gehad Mekky^{1,2}, Michael Seeds², Abd E-A A Diab¹, Ahmed M Shehata³, Omar A-H Ahmed-Farid³, Dalia Alzebedeh², Colin Bishop², Anthony Atala²

肝脏是体内负责药物和异物代谢和解毒的主要器官。已有许多抗癫痫药物和纳米粒被报道会引起严重的不良生物反应和肝毒性。本研究的目的是利用体外三维人体肝脏器官模型和体内戊四氮 (PTZ) 惊厥模型，研究天冬氨酸包裹的氧化镁纳米颗粒 (Mg nano) 和丙戊酸钠 (VALP) 的潜在毒性作用。在这里，将 3D 人肝类器官用 VALP 或 VALP + Mg nano 进行处理 24 小时，然后与 PTZ 一起孵育额外的 24 小时。作为体内模型，大鼠用 VALP，Mg 纳米或 VALP + Mg 纳米处理 4 周，然后用 PTZ 治疗 24 h。通过降低细胞活力，降低 ATP 和增加活性氧来证明对肝脏类器官的毒性。在大鼠惊厥模型中，结果显示血清丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶水平升高。体外和体内数据均证明了 VALP + Mg nano 对肝组织的潜在毒性作用。

11. 儿童对抗癫痫药物的迟发性超敏反应

Delayed hypersensitivity to antiepileptic drugs in children

Pediatr Allergy Immunol. 2021 Apr;32(3):425-436

Francesca Mori¹, Natalia Blanca-Lopez², Jean-Christoph Caubet³, Pascal Demoly^{4,5}, George Du Toit^{6,7}, Eva R Gomes⁸, Semanur Kuyucu⁹, Antonino Romano^{10,11}, Ozge Soyer¹², Sophia Tsabouri¹³, Marina Atanaskovic-Markovic¹⁴

背景：抗癫痫药物 (AEDs) 被广泛用于癫痫的治疗，但它们与迟发性 / 非即刻超敏反应 (HRs) 的发生有关。虽然这些反应通常是皮肤的，自限性的，并在停药后几天内自发消失，但有时对 AEDs 的 HRs 反应可能是严重的，并危及生命。

目的：本文试图通过回顾已有的文献，展示儿童 AED HRs 的实际管理实例。

结果：危险因素包括年龄、既往 AEDs 反应史、病毒感染、伴随用药和遗传因素。诊断工作包括体内试验（皮内试验和斑贴试验）和体外试验（排除病毒感染的血清学调查）、淋巴细胞转化试验 (LTT)、ELISpot 试验中的细胞因子检测以及流式细胞仪中的颗粒溶素 (GRL)。治疗的基础是迅速停药，主要是使用糖皮质激素。

结论：处理 AED 的 HRs 是具有挑战性的。对 AED 的 HRs 的诊断和治疗的主要目标应该是试图准确地确定原因触发因素，同时确定安全有效的替代抗癫痫药物。因此，需要不断提高我们对 AED 药物引起的 HS 反应的认识，特别是提高我们的诊断能力。

12. 低体重指数癫痫患者的服药过量：病例报道和文献回顾

Perampanel overdose in low body mass index patients with epilepsy: a case report and review of the literature

J Med Case Rep. 2021 Mar 29;15(1):147

Kanitpong Phabphal¹, Prut Koonalintip²

背景：吡仑帕奈 (PER) 是一种新型的抗癫痫药物，其作用机制与现有药物完全不同。总体而言，每天剂量不超过 12 毫克的 PER 被认为是安全的。当用于治疗难治性和超难治性癫痫持续状态时，PER 似乎耐受性极好；即使在剂量高达 32 毫克的情况下也是如此。目前只有 3 例病例报道了急性 PER 过量给药对癫痫患者的影响。

病例介绍：我们报告一例 16 岁的泰国妇女，体重较低，服用的剂量是每日处方剂量的 40 倍。她只经历了一次意识的改变，没有任何系统性的药物影响，在没有洗胃或特殊治疗的情况下在 3 天内完全康复。

结论：我们的报告表明，急性 PER 过量服药可能不会产生严重的全身不良反应。对中枢神经系统 (CNS) 有不良影响的人，如意识改变，可以很快恢复。

13. 芬兰前列腺癌筛查中抗癫痫药物与前列腺癌风险的随机研究

Antiepileptic drugs and prostate cancer risk in the Finnish Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

Int J Cancer. 2021 Feb 26

Jukka K Salminen¹, Viivu Kuoppamäki¹, Kirsi Talala², Kimmo Taari³, Jussi Mäkinen⁴, Jukka Peltola¹⁵, Teuvo L J Tammela¹⁶, Anssi Auvinen⁷, Teemu J Murtola¹⁶

具有组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂特性的抗癫痫药物在体外可降低前列腺癌 (PCa) 细胞的增殖。以 78615 名男性为基础的人群队列被用来评估 AED 患者发生 PCa 的风险。将研究人群与芬兰国家处方药数据库联系起来, 以获得 1996 年至 2015 年个人药物报销的信息。使用抗癫痫药物作为时间相关变量进行 Cox 回归分析总体 PCa 风险, 并分别分析低, 中和高风险 PCa。这项分析根据年龄、筛选试验组和其他正在使用的药物 (包括他汀类药物、降糖药、降压药、阿司匹林和非甾体抗炎药) 进行了调整。与未使用 AED 的患者相比, 使用 AED 的患者总体 PCa 风险降低 (危险比 [HR]=0.86, 95% 可信区间 [CI]=0.76-0.96)。使用 HDACi AEDs 的患者 PCa 风险降低 (HR=0.87, 95%CI=0.76~1.01), 但与使用其他 AED 的患者相比 (HR=0.98, 95%CI=0.76~1.27), 差异无统计学意义。我们的研究显示, 与不使用 AEDs 的男性相比, 使用 AEDs 的男性总体 PCa 风险降低。HDAC 抑制剂的风险关联与一般的 AEDs 相似。

14. 急性左乙拉西坦诱导的抗凝免疫功能正常的患者的血小板减少症

Acute Levetiracetam-Induced Thrombocytopenia in an Anticoagulated Immunocompetent Patient

Cureus. 2021 Mar 11;13(3):e13817.

Somto T Nwaedozie¹, Sheetal Aatrai¹, Javad Najjar Mojarrab¹, Abdullah Al Twal²

左乙拉西坦 (LEV) 是一种常用的处方抗癫痫药物, 用于预防和治疗局灶性和全身性癫痫发作。然而, 文献中报道了一些与 LEV 相关的重大不良反应。在这里, 我们描述了在抗凝免疫功能正常的患者中, 静脉输注 LEV 后 24 小时内发生全身性癫痫发作的严重血小板减

少症的情况，停药后完全消失。提高对 LEV 这种不常见的血小板减少副作用的认识，特别是在抗凝的情况下，对于临床上重要的临床医生来说是重要的，因为临床上大出血的风险增加，因此对有癫痫病史的患者提供护理。

15. 一名 5 岁儿童的托吡酯急性毒性

Acute Topiramate Toxicity in a Five-Year-Old Child

Cureus. 2021 Mar 7;13(3):e13747.

Mohammad Baidoun¹, Mohamed Elgendy¹

托吡酯 (TOPAMAX®) 是一种抗癫痫药，很少报道其急性毒性。我们提供了一个曾因急性脑病症状向急诊科就诊的五岁健康男孩的病例报告。他嗜睡、口齿不清，产生幻觉，间歇性躁动，并尿失禁。头部的计算机断层扫描 (CT)、腰椎穿刺、脑电图和磁共振成像 (MRI) 均正常。尿液药物筛查也为阴性。入院两天后，唾液毒理学筛查结果显示托吡酯的水平为 3487.8 ng / ml，他没有服用，但他的母亲因减肥而服用托吡酯。对该患者进行了为期两天的观察，在这段时间内他的症状完全消失，他恢复了基线。以下是医生的建议：认真记录病史，以鉴别出患有急性脑病的儿童的潜在药物暴露。特别是，考虑到药物的超说明书使用，例如在这种情况下，托吡酯被母亲用于减肥。我们推测可能的特异性反应与真正的药物毒性反应有关，这与 Taub 等人在波士顿儿童医院以前的病例报告中的发现有关；在这种情况下，血清水平约为该病例报告中报道水平的三分之一。患者表现出类似的症状和恢复时间。

16. 左乙拉西坦罕见的副作用

Unusual side effects of levetiracetam

BMJ Case Rep. 2021 Apr 26;14(4):e242496.

Samih Badarny¹, Yazid Badarny², Fatima Mihilia³

我们报告一位七十五岁男性病人，他因为四个月的全身状况恶化、步态不稳及认知功能障碍而入院，这些与他使用左乙拉西坦 (LEV) 作为一种新的抗癫痫药物的开始时间非常接近。脑部 CT 显示中枢性的和较少的周围性脑萎缩，诊断为正常压力性脑积水；然而，腰

椎穿刺去除 30cc 的脑脊液 (CSF) 以改善行走, 并未导致步态的改善。经过排除代谢、血管、感染、炎症等解释其状况的原因。考虑到最近几个月增加的 LEV 可能与他的临床症状有关, 我们停止了 LEV。几天之后, 他的一般感觉、感觉性和认知状态都有了显著改善, 步态平衡也有了显著改善, 能够在不借助助行器、拐杖或他人帮助的情况下行走。某些认知障碍和步态困难不被认为是 LEV 治疗的副作用。

17. 在癫痫患者中左乙拉西坦和吡仑帕奈与治疗相关的易怒的差

Differences in levetiracetam and perampanel treatment-related irritability in patients with epilepsy

Epilepsy Behav. 2021 Mar;116:107644.

Naoya Hasegawa¹, Jun Tohyama²

目的: 本研究评价同时接受左乙拉西坦 (LEV) 和吡仑帕奈 (PER) 治疗的癫痫患者是否表现出易怒的副作用。这项研究还检查了患者特征和易怒性之间的关系, 当这种副作用出现时。

方法: 我们回顾性检查了 98 例在日本西北中央国立医院癫痫中心精神科同时接受 LEV 和 PER 治疗的癫痫患者的医疗记录。我们进行了多元回归分析, 以是否存在因 LEV 或 PER 引起的烦躁不安为因变量, 以患者的临床特征为自变量。

结果: 98 例患者中, LEV 和 PER 分别引起 7 例和 17 例易怒。LEV 和 PER 相关的易怒没有发生在同一个患者。logistic 多元回归分析显示, 颞叶局灶性癫痫放电的脑电图表现与 LEV 致易怒的发生率增加显著相关。随着 LEV 剂量的增加, LEV- 相关刺激性显著降低。另一个 logistic 多元回归分析显示易怒的精神共病和非颞期局灶性癫痫放电的脑电图表现与 PER 引起的易怒发生率增加显著相关。

结论: LEV 和 PER 在不同患者组中引起易怒。此外, 易怒作为副作用仅在低剂量的 LEV 出现, 但 PER 即使在高剂量也容易引起易怒。

18. 左乙拉西坦引起的红斑性狼疮

Levetiracetam-induced systemic lupus erythematosus

J R Coll Physicians Edinb. 2021 Mar;51(1):58-60.

Praveen Jadhav¹, Teja Kulkarni², Janhavee Jadhav³, Saourabh Desai⁴, Rahul Baviskar⁵

红斑性狼疮性红斑狼疮 (SLE) 是一种罕见的自身免疫性疾病，通常发生在年轻女性身上。SLE 患者年龄较大时出现这种症状是罕见的。虽然系统性红斑狼疮是特发性的，但有时也可表现为对药物的不良反应。在这个过程中牵涉到不少药物。然而，没有左乙拉西坦引起系统性红斑狼疮的报道。在这里，我们报告一位 62 岁女性在因癫痫服用左乙拉西坦一年后而出现 SLE 的病例。主要症状为红斑性皮疹。这与抗核抗体的强阳性有关。左乙拉西坦停用后症状完全缓解，提示是药物性狼疮 (DIL) 所致。DIL 与 SLE 的不同之处在于病情轻微，影响非典型年龄组，并在停药后完全缓解。

19. 抗惊厥药毒性

Anticonvulsants Toxicity

StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.2020 Nov 17.

Charles Springer¹, Thomas M. Nappe²

抗癫痫药，或称抗癫痫药，是一类不断增长的药物，它们通过多种不同的机制来控制癫痫发作。抗癫痫药毒性通常表现为三种症状，包括中枢神经系统 (CNS) 抑郁、共济失调和眼球震颤。然而，各种抗癫痫药物与更特殊的毒性有关，包括癫痫发作，这是从业者需要意识到的。

一般来说，癫痫发作是由于大脑中抑制和兴奋活动的失衡引起神经元过度的放电导致的。虽然当前在实践中使用的抗癫痫药物有很多种，但它们都主要通过干扰一个或几个导致癫痫发作的细胞机制来发挥作用。作用机制包括抑制钠通道、抑制钙通道、抑制谷氨酸与 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 的兴奋性相互作用、增强 γ -氨基丁酸 (GABA) 活性、通过与突触囊泡蛋白 2A(SV2A) 相互作用抑制神经元胞吐。虽然这些途径上的过度作用可能会导致毒性，但其他特定的药物特性也可能会造成毒性。

20. 抗癫痫药物托吡酯上调原代胚胎腭间充质细胞转化生长因子 $\beta 1$ 和 SOX9 的表达：与致畸性的关系

Anti-epileptic drug topiramate upregulates TGF β 1 and SOX9 expression in primary embryonic palatal mesenchyme cells: Implications for teratogenicity.

PLoS One. 2021 Feb 12;16(2):e0246989.

Syed K Rafi ¹, Jeremy P Goering ¹, Adam J Olm-Shipman ¹, Lauren A Hipp ¹, Nicholas J Ernst ¹, Nathan R Wilson ¹, Everett G Hall ¹, Sumedha Gunewardena ², Irfan Saadi ¹

托吡酯是一种抗癫痫药物，通常不仅用于预防癫痫发作，还用于预防偏头痛，每年开出的处方超过 800 万张。怀孕期间使用托吡酯与会显著增加新生儿患口面裂缝 (OFCs) 的风险。然而，托吡酯致畸的确切分子机制尚不清楚。在这项研究中，我们首先使用无偏倚的抗体阵列分析来测试托吡酯对人胚胎腭间充质 (HEPM) 细胞的影响。这项分析鉴定了 40 个差异表达的蛋白质，表明它们与已知的与口裂相关的基因具有很强的相关性。然而，在已知的 OFC 基因中，只有 TGF β 1 在抗体阵列分析中显著上调。接下来，我们验证了托吡酯能增加原代小鼠胚胎腭间充质细胞转化生长因子 $\beta 1$ 和下游靶基因磷酸化 Smad2 的表达。此外，我们还发现托吡酯处理原代 MEPM 细胞增加了 SOX9 的表达。SOX9 在软骨细胞中过表达可导致小鼠腭裂。我们认为托吡酯通过激活腭部 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体介导转化生长因子 β -1 信号的上调。转化生长因子 $\beta 1$ 和 SOX9 在口腔颌面形态发生中起重要作用，其异常过表达为托吡酯致畸作用提供了可能的分子机制。

21. 抗癫痫药物、癫痫发作的发生和联合应用潜在的降低癫痫发作阈值的精神药物对患有癫痫的成年智能障碍的影响

Antiepileptic drugs, occurrence of seizures and effect of co-administration of potential seizure threshold-lowering psychotropic drugs in adults with intellectual disability who have epilepsy.

J Appl Res Intellect Disabil. 2021 Feb 2.

Rosemary Monaghan ^{1,2}, Máire O'Dwyer ¹, Retha Luus ³, Niamh Mulryan ^{2,4}, Philip McCallion ⁵, Mary McCarron ³, Martin C Henman ¹

背景：本研究探讨了抗癫痫药的使用，癫痫发作的频率以及精神药物对降低癫痫和智力

障碍患者癫痫发作阈值的影响。

方法：本研究的数据取自爱尔兰老龄化纵向研究 (IDS-TILDA) 的第 3 波智力残疾补充。精神药物按潜在的降低癫痫发作阈值的风险 (低、中、高) 进行分类。采用二元 Logistic 回归模型确定与癫痫发作频率相关的因素。

结果：癫痫患病率为 35.8%(n=196)，其中 57.7% 有精神健康问题。与没有服用潜在降低癫痫阈值药物的参与者相比，服用至少一种中 / 高风险药物的癫痫发作数据参与者发作的可能性明显降低。

结论：建议避免或谨慎使用的精神药物在该队列中并未引起癫痫发作频率的增加。

22. 抗癫痫药物与癫痫患者罹患癌症的风险增加无关

Anti-seizure medication is not associated with an increased risk to develop cancer in epilepsy patients.

J Neurol. 2021 Jan 23.

Jenny Stritzelberger¹, Johannes D Lang², Tamara M Mueller², Caroline Reindl², Vivien Westermayer², Karel Kostev³, Hajo M Hamer²

目的：抗癫痫药物 (ASM) 是否会增加患癌症的风险已经争论了几十年。对于某些 ASM，人们怀疑其具有促癌作用，而对于其他 ASM，则显示出防癌作用。然而，这个问题仍然没有得到解决，因为来自临床前和临床研究的数据一直不一致和相互矛盾。

方法：我们使用 IMS 疾病分析器数据库 (QuintilesIMS，德国法兰克福) 收集了 2009 至 2018 年间德国各地执业神经科医生的匿名患者数据。首次诊断为癌症并接受抗癫痫治疗的癫痫 (PWE) 患者，根据年龄、性别、发病年份、Charlson 共病指数和治疗医师分为 1:1 与无癌症的 PWE 对照组。对于这两组患者，使用三种不同的模型 (曾经使用与从未使用 (I)、每一次有效 (II) 和每五年一次治疗 (III)) 分析了在不同 ASM 治疗下发生癌症的风险。

结果：共纳入 PWE 3152 例 (每组 $n=1576$ 例, 年龄 $=67.3 \pm 14.0$ 岁)。任何 ASM 患者患癌症的风险都没有显著增加。卡马西平与癌症风险降低有关 (OR 模型 I: 0.699, $p<0.0001$, OR 模型 II: 0.952, $p=0.4878$, OR 模型 III: 0.758, $p<0.0004$)。

意义：我们的研究结果表明，使用 ASM 不会增加癫痫患者患癌症的风险。

23. 抗癫痫药物使用与尿路感染风险的关系：一项病例对照研究

Association between antiseizure medication use and risk of urinary tract infection: A case-control study.

Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107502.

Jana Heidemann¹, Bettina Schmitz², Karel Kostev³

目的：本研究的目的是分析在德国全科治疗的癫痫患者中抗癫痫药物 (ASM) 与尿路感染 (UTI) 风险之间的关系。

方法：这项研究包括 2201 名患者 (平均年龄：61.4 岁)，他们的首次的 UTI 诊断发生在 2015 年 1 月至 2019 年 12 月 (索引日期) 之间，并且在索引日期之前的一年内，在德国的 1198 家全科诊所中至少开了一种 ASM。基于病例对照设计，通过将无尿路感染的对照与尿路感染病例按性别、年龄和共诊断进行匹配 (1: 1)，研究了预先定义的标准与尿路感染之间的相关性。使用 Logistic 回归模型分析 ASM 使用和 UTI 风险之间的关系。

结果：在第一个回归模型中，苯妥英钠 (PHT)、扑痫酮、卡马西平 (CBZ) 和丙戊酸 (VPA) 与尿路感染风险增加相关。在第二个模型中，使用 PHT、扑痫酮、CBZ 和 VPA 的每个处方的效果证实了这些关联。此外，每个处方对奥卡西平 (OXC)、托吡酯和加巴喷丁的影响显著。

结论：研究发现 PHT、扑痫酮、卡马西平和 VPA 与泌尿系感染的风险增加特别有关。奥卡西平、托吡酯和加巴喷丁也与尿路感染风险增加有关，尽管程度不太明显。总之，这些分子的免疫学和血液学副作用可能在抗惊厥治疗下尿路感染的发生中起重要作用。

24. 新生儿猕猴因短期和长期暴露于抗惊厥药物而引起的脑部病理改变

Brain pathology caused in the neonatal macaque by short and prolonged exposures to anticonvulsant drugs.

Neurobiol Dis. 2021 Feb;149:105245.

Kevin K Noguchi¹, Nicole A Fuhler¹, Sophie H Wang¹, Saverio Capuano², Kevin R Brunner², Shreya Larson², Kristin Crosno², Heather A Simmons², Andres F Mejia², Lauren D Martin³, Gregory A Dissen⁴, Ansgar Brambrink⁵, Chrysanthy Ikonomidou⁶

巴比妥类药物和苯二氮卓类药物是强效的 GABA 受体激动剂和强效抗惊厥药物。在发育中的大脑中，它们可以导致神经元和少突胶质细胞凋亡，损害突触形成，抑制神经发生，并引发长期的神经认知后遗症。在人类中，脆弱时期预计将从怀孕的第三个三个月延长到生命的第三年。患有癫痫和癫痫的婴儿可能会接受巴比妥类药物、苯二氮卓类药物及其组合治疗数天、数月或数年。暴露时间如何影响神经病理后遗症尚不清楚。在这里，我们研究了苯巴比妥 / 咪达唑仑 (Pb/M) 联合用药对发育中的非人类灵长类动物大脑的毒性。新生恒河猴静脉注射苯巴比妥，然后输注咪达唑仑超过 5 小时 (n=4) 或 24 小时 (n=4)。动物在 8 或 36 小时被实施安乐死，并对大脑进行免疫组织化学和体视学检查。治疗耐受性良好，生理参数保持在最佳水平。与幼稚对照组相比，Pb/M 暴露组大鼠大脑表现出广泛的凋亡，影响神经元和少突胶质细胞。细胞死亡的模式和严重程度随治疗时间的不同而不同，暴露时间越长，神经变性越广泛。36h 时未受影响的脑区出现神经元凋亡，8h 时少突胶质细胞死亡最为显著。36h 时的一个显著特征是神经纤维束的退化和神经元的跨神经元死亡，推测是在它们与退化的突触前伙伴断开连接之后。这些结果表明，Pb/M 对新生灵长类动物大脑的毒性随暴露时间的延长而加重，并跨突触扩展。这些后遗症对神经认知结果和大脑连接体的影响还需要研究。

25. 奥卡西平治疗引起中枢性甲状腺功能减退病例系列报道

A Case Series of Patients With Central Hypothyroidism From Oxcarbazepine Therapy.

J Child Neurol. 2021 Mar;36(3):237-242.

Bahareh Michelle Schweiger¹, Aaron-James Lao¹, Jane Tavyev¹

许多药物都会影响甲状腺功能。抗癫痫药物已被证明会扰乱成人的甲状腺功能，但关于抗癫痫药物如何影响儿童甲状腺功能的信息有限。奥卡西平是卡马西平的类似物，旨在将肝脏 P450 代谢酶的影响降至最低。我们发现，在儿童人群中，服用奥卡西平的患者血清游离甲状腺素降低，促甲状腺激素浓度不变，其机制是中枢性甲状腺功能减退。

26. 涉及依替唑仑与氟溴唑仑的驾驶损伤病例系列

Driving Impairment Cases Involving Etizolam and Flubromazolam.

J Anal Toxicol. 2021 Feb 6;45(1):93-98.

Timothy P Rohrig¹, Kei A Osawa¹, Tyson R Baird¹, Kimberly B Youso¹

这项研究描述了 12 例司机因驾驶障碍而停止驾驶的情况，其中检测到一种特制的苯二氮卓类药物，特别是依替唑仑或氟溴唑仑。有 3 例检测到依替唑仑，血药浓度在 40-330 ng/mL 之间。其中两例含有低浓度的甲基苯丙胺和 / 或苯丙胺，第三例检测到四氢大麻酚 (THC)。在 9 个病例中检测到氟溴唑仑；在所有病例中，至少检测到一种其他药物，其中 THC 是最普遍的。氟溴唑仑平均血药浓度为 16.3 ng/mL，中位浓度为 17.0 ng/mL，范围为 7.0~31 ng/mL。产生药理作用的低浓度设计苯二氮卓类药物可能会使许多此类药物在实验室的常规测试中无法被检测到；因此，有必要将这些新化合物纳入经过验证的分析方法中，以减少报告假阴性结果的机会。实验室在受损司机体内检测到新型苯二氮卓类药物的盛行表明，对公共安全的威胁正在增加。这些案例研究表明，调查机构和法医实验室在监测本区域新出现的精神活性物质方面保持警惕的重要性。

27. 乙酰唑胺致嗜酸性粒细胞增多症的药物反应及全身症状与降钙素原显著升高相关

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome secondary to acetazolamide associated with markedly elevated procalcitonin.

BMJ Case Rep. 2021 Jan 18;14(1):e236966.

Syed Basharat Ali¹, Sacha Schweikert², Anna Bruschi³

嗜酸性粒细胞增多症和全身症状 (DRESS) 综合征的药物反应是引起多器官功能障碍的重要原因，可以模仿包括败血症在内的其他疾病。我们描述一位出现感染性休克并伴有高降

钙素原的病人。虽然最初使用抗生素治疗，但入院时出现嗜酸性粒细胞增多症导致 DRESS 综合症的修订诊断，推测是继发于乙酰唑胺。这个病例强调了定期临床评估的重要性，而重新评估是识别新出现的特征（如嗜酸性粒细胞增多、皮疹和器官功能障碍）的关键，这些特征可以确保诊断。此外，这个案例还强调，乙酰唑胺可能是导致 DRESS 综合症的罕见原因。

28. 乙琥胺引起巨舌症和口咽水肿

Ethosuximide induced macroglossia and oropharyngeal edema.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2021 Jan;140:110498.

Hanqing Shang¹, Mica Glaun², Julina Ongkasuwan³

急性巨舌症和喉部水肿是罕见的副作用，可导致危及生命的气道阻塞。我们报告一例 15 岁患有严重药物难治性癫痫的女性患者开始服用乙琥胺后出现的急性巨舌症。在接下来的两周内，服用乙琥胺后，大舌症恶化，阻止了拔管。停药后，大舌症和喉头水肿得以改善，并在停药后完全消失。患者成功拔管，拔管前预防性放置鼻导管和应用地塞米松。在使用多种药物治疗的复杂患者中，应怀疑抗癫痫药物可能是导致急性巨舌症的原因之一。

29. 叶酸剂量、丙戊酸和胎儿畸形

Folic acid dose, valproate, and fetal malformations.

Epilepsy Behav. 2021 Jan;114(Pt A):107569.

Frank J E Vajda¹, Terence J O'Brien², Janet E Graham³, Alison A Hitchcock³, Piero Perucca², Cecilie M Lander⁴, Mervyn J Eadie⁴

目的：探讨叶酸剂量与抗癫痫药物丙戊酸及其他抗癫痫药物 (AED) 相关的胎儿结构畸形的保护程度之间的关系。

方法：统计分析拉乌尔·沃伦伯格澳大利亚妊娠期抗癫痫药物登记的数据，涉及 2104 名用叶酸治疗癫痫妊娠妇女。

结果：多因素 Logistic 回归分析未显示叶酸剂量对降低妊娠前、孕期服用叶酸 ($P = 0.640$)

或仅在妊娠早期服用叶酸 ($P = 0.801$)、降低脊柱裂发生率 ($P = 0.409$) 无统计学意义。

结论：在目前的知识状态下，期望孕前和孕期每天服用 5 mg 的叶酸可以预防丙戊酸相关和其他 AED 相关的胎儿结构畸形的发生似乎是错误的。需要进一步的研究来确定大剂量围孕期使用叶酸是否可以降低与丙戊酸相关的其他不良胎儿结局的风险，包括产后神经行为发育受损。

30. 抗癫痫药物对癫痫患儿血清维生素 D、钙、磷水平的影响

How Antiepileptics May Change the Serum Level of Vitamin D, Calcium, and Phosphorus in Children with Epilepsy.

Iran J Child Neurol. Winter 2021;15(1):19-27.

Sasan Saket¹, Neda Varasteh², Ali Asghar Halimi Asl³, Hedyeh Saneifard⁴

目的：研究表明长期使用抗癫痫药物会导致维生素 D 缺乏和骨骼疾病，特别是在年轻人。本研究旨在探讨 2016-2017 年绍哈达医院癫痫患儿抗癫痫药物与维生素 D、钙 (Ca)、磷 (P) 水平的关系。

材料与方法：本病例对照研究选择 2016-2017 年在绍哈达医院接受抗惊厥治疗 6 个月以上的癫痫患儿 60 例为病例组。测定病例组患儿血清维生素 D、钙、磷水平，并与 60 例无癫痫发作患儿作对照。

结果：各组平均 Ca、P 值无显著性差异 ($P > 0.05$)。病例组和对照组维生素 D3 平均水平分别为 31.3 和 40，差异有统计学意义 ($P = 0.0001$)。病例组各药物的平均钙、磷无显著性差异 ($P > 0.05$)，但病例组维生素 D3 的平均水平低于对照组，差异有显著性 ($P = 0.040$)。

结论：总体而言，抗癫痫药物，尤其是兴奋剂类药物的治疗可能与较低的 VitD3 水平有关，而与 Ca、P 水平无明显关系。

31. 由抗癫痫药物引起的严重皮肤不良反应的发生率：一项使用韩国健康声明数据的全国性研究

Incidence rates of severe cutaneous adverse reactions due to antiseizure medication: A nationwide study using health claims data in Korea.

Epilepsia. 2021 Jan;62(1):250-257.

Soo Jie Chung¹, Kyung-Min Ahn², Ji Hyun Oh³, Ji-Su Shim⁴, Heung-Woo Park^{2,5,6}

目的：抗癫痫药物 (ASM) 很少会导致严重的，有时甚至是致命的皮肤不良反应。到目前为止，很少有研究报道由于使用 ASM 引起的严重皮肤不良反应 (SCARs) 的发生率 (IRs)。本研究旨在测定卡马西平 (CBZ)、苯妥英钠 (PHT)、奥卡西平 (OXC)、拉莫三嗪 (LMT)、唑尼沙胺 (ZNS)、左乙拉西坦 (LVT) 和托吡酯 (TPM) 7 种常用的抗癫痫药物导致的严重皮肤不良反应的发生率，并比较不同药物之间的相关风险。

方法：利用一个全国性的健康声明数据库，我们选择了所有服用目标 ASMs 的患者。我们将 SCAR 病例定义为首次住院，符合国际疾病分类第 10 版 (L511、L512 和 L27) 提供的三个具体代码中的一个。然后根据每个目标抗癫痫药物计算严重皮肤不良反应的发生率。

结果：各抗癫痫药物的严重皮肤不良反应的发生率分别为：CBZ 870/10 万人年，PHT 5750/10 万人年，OXC 1490/10 万人年，LMT 3860/10 万人年，ZNS 1540/10 万人年，LVT 830/10 万人年，TPM 400/10 万人年。同时使用抗生素和非甾体抗炎药显著增加了 OXC、LVT 或 TPM 发生严重皮肤不良反应风险。合并皮肤病与使用 CBZ、PHT、OXC、LMT 或 LVT 造成的严重皮肤不良反应发生率显著增加有关。

意义：这是亚洲第一项研究，确定各种抗癫痫药物导致严重皮肤不良反应的发生率，并使用大型数据集比较不同药物之间的比率。这项研究的结果应该有助于临床医生在实践中选择更安全的抗癫痫药物。

32. 激素避孕药和抗癫痫药的药物相互作用的不一致报道——对癫痫妇女生殖健康的影响

Inconsistent reporting of drug-drug interactions for hormonal contraception and antiepileptic drugs - Implications for reproductive health for women with epilepsy.

Epilepsy Behav. 2021 Jan;114(Pt A):107626.

Barbara M Decker¹, Emily K Acton², Kathryn A Davis³, Allison W Willis⁴

药品目录是安全处方信息的来源。我们评估了八种主要国际药物汇编中激素类避孕药与抗癫痫药 (AED) 之间药物相互作用的报道一致性。综述已报道了抗癫痫药物与 ≥ 1 种形式的激素避孕药相互作用。使用线性加权百分比一致性 (wPA) 对标度一致性进行量化。使用 Wilcoxon 符号秩检验评估激素避孕形式之间相互作用严重程度排名的差异。联合激素避孕与 AEDs 的相互作用有很高的一致性 (wPA = 为 0.82~0.84)，尤其是有效的酶诱导 AEDs (wPA = 为 0.89)。然而，AED 与仅使用孕激素的避孕措施相互作用的一致性降低 (wPA = 为 0.69-0.81)。对于效力较低的酶诱导的 AEDs，极端相互作用的报告存在差异。在相互作用报告中观察到注射和宫内避孕的变异性最大 (wPA = 分别为 0.69 和 0.70)，这是目前被归类为与酶诱导的 AED 不相互作用的唯一激素避孕选择。药物相互作用报告的可变性可能具有重大的临床意义，并强调了育龄癫痫妇女护理方面的关键知识差距。需要进一步研究 AED- 避孕药的相互作用，以规范百科全书报告，并加强对癫痫妇女的循证临床指南。

33. 在患有癫痫的男性患者后代的精神病合并症，性健康和神经发育结局

Psychiatric comorbidities, sexual health and neurodevelopmental outcomes of offspring in men with epilepsy.

Epilepsy Behav. 2021 Jan;114(Pt A):107562.

Marc Casale¹, Hernan Nicolas Lemus², James J Young³, Lara V Marcuse³, Ji Yeoun Yoo³, Svetlana Faktorovich³, Bridget Mueller³, Madeline C Fields³

背景：在抗癫痫药物（ASM）方面，针对男性癫痫患者的文献资料很少。本研究调查了与对照组相比，在 ASM 的男性癫痫患者的后代的受孕的时间以及妊娠和神经发育的结果。此外，还分析了精神病合并症的患病率，以及有无癫痫的男性的性功能。

方法：向一所医院的 450 例患有和不患有癫痫的男性患者进行问卷调查，以确定其人口统计学特征，癫痫病史，受孕时的 ASM 类型，合并症和性健康。记录了有或没有癫痫的男性的受孕时间，生育方法以及后代的出生和发育史。使用学生 t 检验的连续变量和费舍尔（Fisher's）精确检验的分类变量评估调查数据。计算几率（OR）以确定测量数据之间的关联。

结果：匹配年龄后，我们分析了总共 110 例患有癫痫的男性和 110 例没有癫痫的男性。与对照组相比，癫痫组的精神疾病合并症发生率更高，如重度抑郁症，一般性焦虑症，双相情感障碍和自杀意念（N = 110； OR 3.39； 95% IC： 1.87-6.13， p <0.001）。与没有癫痫的男性相比，患有癫痫的男性还具有较高的低勃起得分频率（N = 70 有癫痫，N = 76 无癫痫；或 3.67； 95% IC： 1.44-9.39， p = 0.005）。在诊断为癫痫的 110 名男性中，有 17 名使用 ASM 的受孕儿童（总共 38 名儿童）。相比于对照组的 2.63%，ASM 父亲所生的孩子总数中有 18.42% 经历了发育迟缓，但是这一结果没有统计学意义（p = 0.056）。此外，我们没有发现与对照组相比，ASM 男性后代的出生体重或胎龄显着不同（p > 0.05）。

结论：本研究表明，与没有癫痫的男性相比，患有癫痫的男性的精神病合并症和性功能改变的发病率增加，特别是勃起功能障碍。在受孕和对照期间，患有 ASM 癫痫的男性中，发育障碍和出生特征的发生率无统计学差异。

34. 癫痫猫中苯巴比妥相关不良反应的发生率和临床特征

Prevalence and clinical characteristics of phenobarbitone-associated adverse effects in epileptic cats.

J Feline Med Surg. 2021 Feb;23(2):59-66.

Oliver Marsh¹, Giulia Corsini¹, Jan Van Dijk², Rodrigo Gutierrez-Quintana³, Luisa De Risio¹

目的：研究癫痫猫苯巴比妥相关不良反应的发生率和临床特征。

方法：搜寻 2007 年至 2017 年间两家兽医转诊诊所的病历，以寻找符合癫痫诊断，苯巴比妥治疗和有关不良反应发生情况的后续随访信息的猫。跟踪信息是从主要兽医和转诊机构的病历以及猫主人填写的调查表中获得的。

结果：77 只猫符合纳入标准。58 例受特发性癫痫影响，19 例受结构性癫痫影响。47% 的猫报告有以下一种或多种不良反应：镇静（89%）；共济失调（53%）；多相（22%）；烦恼（6%）；多尿症（6%）；和厌食（6%）。Logistic 回归分析显示不良反应的发生与苯巴比妥起始剂量与第二种抗癫痫药（AED）的给药之间存在显著关联。苯巴比妥每 1 mg / kg q12h 每增加 12 mg，不良反应的可能性增加 3.1 倍。当使用第二种抗癫痫药 AED 时，不良反应的可能性增加了 3.2 倍。癫痫病因与不良反应发生之间没有关联。在一只猫中诊断出特发性不良反应，其特征是严重的中性粒细胞减少和粒细胞发育不全。苯巴比妥停药后此问题解决。

结论和相关性：苯巴比妥相关的不良反应发生率为 47%。镇静和共济失调最常见。这些是 A 型不良反应，可以通过苯巴比妥的已知药理特性来预测。在大多数情况下，不良反应发生在治疗的第一个月内，并且是短暂的。鉴于一只猫的已知特性，这是异乎寻常的（B 型）副作用，这是无法预料的。苯巴比妥起始剂量的增加和第二种抗癫痫药物 AED 的添加与不良反应的发生显著相关。

35. 丙戊酸钠，一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂，在人肝癌细胞中引起活性氧介导的细胞毒性

Sodium Valproate, a Histone Deacetylase Inhibitor, Provokes Reactive Oxygen Species-Mediated Cytotoxicity in Human Hepatocellular Carcinoma Cells

J Gastrointest Cancer . 2021 Mar;52(1):138-144.

Prabakaran Rithanya¹, Devaraj Ezhilarasan^{2 3}

背景和目的 : 丙戊酸钠 (SV) 是一种新型的组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 抑制剂, 常被用作抗癫痫药物。已知 HDAC 抑制剂具有抗癌潜力。在本研究中, 我们研究了 SV 对人肝癌 (HepG2 细胞) 的细胞毒作用。

方法 : 采用 MTT 法检测细胞毒性。荧光显微镜观察细胞内 ROS 和细胞色素 c 表达情况。吖啶橙 / 溴化乙锭双染色观察细胞凋亡的形态学变化。蛋白免疫印迹分析 Caspase 3 蛋白表达情况。

结果 : 丙戊酸钠对 HepG2 细胞具有显著的剂量依赖性细胞毒性。双染色表明, SV 处理的细胞内 ROS 显著增加, 并导致早期和晚期细胞凋亡。sv 处理的细胞表达细胞色素 c 和 caspase 3 蛋白。

结论 :SV 对 HepG2 细胞具有一定的细胞毒作用。本研究可能为在进行必要的体内和临床研究后, 将 SV 作为辅助剂与标准抗癌药物一起使用提供重要线索

环境毒理

1. 卡马西平通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导斑马鱼肝毒性 环境

Carbamazepine induces hepatotoxicity in zebrafish by inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway

Environ Pollut. 2021 May 1;276:116688.

Zhonghui Bai¹, Kun Jia², Guilan Chen², Xinjun Liao², Zigang Cao², Yangqi Zhao¹, Chunping Zhang³, Huiqiang Lu⁴

随着药物滥用的日益严重，卡马西平 (CBZ) 随城市污水排放到水环境中，对水生生物造成潜在危害。在这里，我们利用斑马鱼这一水生脊椎作为动物模型，对 CBZ 的肝脏毒性进行综合评价。幼虫从 72hpf 至 144hpf 暴露于 0.07、0.13 和 0.26mmol/L CBZ 中，成虫暴露于 0.025、0.05 和 0.1mmol/L CBZ 中 28d。肝脏的大小和组织病理学均有明显变化，表明 CBZ 对幼虫和成虫均有严重的肝毒性作用。油红 O 染色显示，CBZ 暴露可引起幼虫和成虫肝脏中严重的脂质积聚。此外，CBZ 暴露通过 TUNEL 染色促进肝细胞凋亡，这是由于 ROS 含量升高所致。随后，暴露组中 Wnt 通路相关基因的下调表明，CBZ 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肝脏发育。综上所述，CBZ 通过促进斑马鱼体内脂质堆积，产生过量的 ROS，抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路，从而导致严重的肝毒性。这些结果揭示了 CBZ 诱导斑马鱼肝脏毒性的发生，并阐明了其作用机制，这可能说明与 CBZ 暴露相关的环境问题。

2. 抗癫痫药物综述：第一部分：在水生环境中的出现、命运以及不同处理技术中的清除

A review of antiepileptic drugs: Part 1 occurrence, fate in aquatic environments and removal during different treatment technologies

Sci Total Environ. 2021 May 10;768:145487.

Jesús Daniel Cardoso-Vera¹, Gustavo Axel Elizalde-Velázquez¹, Hariz Islas-Flores¹, Alejandro Mejía-García¹, José Mario Ortega-Olvera¹, Leobardo Manuel Gómez-Oliván²

抗癫痫药物 (AEDs) 是癫痫患者的主要治疗方法。然而，近年来，越来越多的人将其用于

其他适应症，如偏头痛、慢性神经性疼痛和情绪障碍。因此，这些药物的处方和消费量在全球范围内都在增加。在污水处理厂中，AEDs 可以抵抗降解过程，如光降解、化学降解和 / 或生物降解。到目前为止，只有人工湿地和光催化技术对废水中的 AEDs 有较好的去除效果。然而，它们的有效性取决于治疗过程中使用的具体条件。由于过去 10 年，抗癫痫药物的消耗量有所增加，而污水处理厂对这些药物的降解性很差，因此，这些药物大部分是通过排放市政和 / 或医院污水进入环境中的。一旦进入环境，AEDs 就以悬浮颗粒或沉积物的形式分布在水相中，这表明这些药物对地下水污染的可能性很高。在 AEDs 综述的第一部分，旨在填补目前关于这些药物在水环境中的发生、命运和清除的知识空白。这篇综述强调了 AEDs 作为新兴污染物的特点。

3. 地西洋对多毛杂色类的急性和慢性影响：抗氧化、代谢、药理、神经毒性和行为机制特征

Acute and chronic effects of diazepam on the polychaete *Hediste diversicolor*: Antioxidant, metabolic, pharmacologic, neurotoxic and behavioural mechanistic traits.

Environ Toxicol Pharmacol. 2021 Feb;82:103538.

Ana Filipa Nogueira , Bruno Nunes

药物是广泛存在的环境污染物，但有关其不良影响的数据仍很少。这项研究分析了现实环境水平地西洋对多毛杂色 *Hediste* 鸟的急、慢性影响。通过检测动物的行为和生化指标（过氧化氢酶 [CAT]，谷胱甘肽 S- 转移酶 [GST]，胆碱酯酶 [ChEs]，谷胱甘肽过氧化物酶 [GPx]，脂质过氧化 [TBARS]），发现急性接触地西洋可减少动物穴居时间并引起多动，而慢性接触地西洋后穴居时间会增加，并且会引起机能减退。长期暴露后所有生物标志物均受到影响，但脂质过氧化作用除外。我们的数据表明，地西洋可能会损害多毛杂色 *Hediste* 鸟的行为和生化特征，表明地西洋暴露对这些生物的环境构成了重大挑战。

4. 环境相关浓度的卡马西平通过 Ras/Raf/ERK/p53 信号通路引起中国稀有鲮鱼肝脏 DNA 损伤和细胞凋亡

Carbamazepine at environmentally relevant concentrations caused DNA damage and apoptosis in the liver of Chinese rare minnows (*Gobiocypris rarus*) by the Ras/Raf/ERK/p53 signaling pathway.

Environ Pollut. 2021 Feb 1;270:116245.

Saihong Yan¹, Rui Chen¹, Miao Wang², Jinmiao Zha³

为了评估鱼类的基因毒性和卡马西平 (CBZ) 毒性的潜在机制, 将成年中国稀有鲮鱼 (*Gobiocypris rarus*) 暴露于 1、10 和 100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 28 天。结果表明, 与对照组相比, 在所有浓度下暴露于 CBZ 的鱼组中, 肝脏 DNA 损伤均以剂量依赖性方式显著增加 ($p < 0.05$)。8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 的肝脏水平在 10 和 100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 时显著增加 ($p < 0.05$)。TUNEL 分析表明, 在暴露于所有浓度的 CBZ 28 天后, 雌性和雄性小鱼的肝脏平均凋亡率显著增加 ($p < 0.05$)。在所有浓度的 CBZ 暴露后 caspase 3 和 caspase 9 活性显著增加, 在 10 和 100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 暴露后 caspase 8 活性显著增加, 这反映了线粒体凋亡的存在 ($p < 0.05$)。与对照组相比, 暴露于所有浓度 CBZ 的雌性和雄性鲮鱼中 gadd45a、mdm2、casp3 和 casp9 的 mRNA 水平显著增加 ($p < 0.05$)。观察到暴露于 1 和 100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 的雌性小鱼的 p21、所有 CBZ 处理的雌性小鱼的 p53 和暴露于 1 和 100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 的雄性小鱼的 bcl2 水平显著增加, 表明 p53 通路激活。暴露于所有浓度 CBZ 的雌性和雄性中 ras 水平的抑制和暴露于所有浓度 CBZ 的雄性中 raf1 水平的增加表明 Ras/Raf1/MAPK (ERK) 激活。因此, 本研究表明, 环境相关水平的 CBZ 通过 Ras/Raf/ERK/p53 信号通路诱导中国稀有鲮鱼的 DNA 损伤和细胞凋亡。

5. 环境相关浓度的卡马西平诱导中国稀有小鱼的脂质代谢紊乱, 并具有性别特异性

Environmentally relevant concentrations of carbamazepine induced lipid metabolism disorder of Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) in a gender-specific pattern.

Chemosphere. 2021 Feb;265:129080.

Jiajing Xin¹, Saihong Yan¹, Xiangsheng Hong¹, Huan Zhang², Jinmiao Zha³.

卡马西平 (CBZ) 是一种广泛分布于水环境中的抗惊厥药物和情绪稳定剂。虽然 CBZ 对非靶生物的毒性和内分泌干扰作用已有研究, 但其脂毒作用知之甚少。为评价 CBZ 的脂毒性, 用 0、1、10、100 $\mu\text{g/L}$ CBZ 染毒 2 个月龄的中国珍稀小鱼 90d, 30d 和 90d 后观察到明显的血脂异常, 而 100 $\mu\text{g/L}$ 处理组雄鱼出现明显的高脂血症。在 10 和 100 $\mu\text{g/L}$ 处理 30d 时, 雌鱼的肝脏中都观察到严重的脂滴堆积, 而雄鱼在所有处理中都观察到了严重的脂滴堆积。此外, 在 100 $\mu\text{g/L}$ 剂量下, 观察到雄性线粒体严重损伤。暴露 90d 后,

FAS 和 ACC α 酶活性在 10 和 100 μ g/L 处理组显著升高, 而 HMGCR100 μ g/L 处理组显著升高 ($p < 0.05$)。然而, ACC β 在雌性 10 和 100g/L 处理组中显著降低, 在雄性所有处理组中均显著降低 ($p < 0.05$)。100g/L 处理的 fasn, acca, hmgcra, fdft1, idi1, plin1, plin2, caveolin1 和 caveolin2 的转录水平均显著高于对照组 ($p < 0.05$)。100g/L μ g/L 处理组显著高于对照组 ($p < 0.05$)。此外, 10 和 100 μ g/l 处理的雄性体重明显增加 ($p < 0.05$)。我们的结果证实了环境相关浓度的 CBZ 以性别特异性的方式诱导中国稀有鲤鱼脂代谢紊乱和线粒体损伤, 为研究 CBZ 的脂毒性机制提供了新的视角。

6. 慢性暴露于亚致死量地西洋对雌性和雄性斑马鱼 (Danio Rerio) 行为特征的影响

Impacts of chronic exposure to sublethal diazepam on behavioral traits of female and male zebrafish (Danio rerio).

Ecotoxicol Environ Saf. 2021 Jan 15;208:111747.

Kun Chen¹, Min Wu¹, Chen Chen¹, Hai Xu¹, Xiangyang Wu¹, Xuchun Qiu²

精神活性药物地西洋 (DZP) 的残留可能会对水环境中的鱼类构成潜在的危险, 特别是通过扰乱它们的行为特征。本研究对雌性和雄性斑马鱼进行了在亚致死剂量 (120 和 12 μ g/L) DZP 长期暴露 (21d), 以比较雌性和雄性斑马鱼对 DZP 的行为反应特征, 并探讨这些行为反应与其脑中 γ -氨基丁酸和乙酰胆碱酯酶 (AChE) 水平变化之间的可能联系。长期接触 DZP 可显著降低雌雄小鼠的游泳速度和运动能力, 具有典型的镇静作用。与雄性相比, 雄性在暴露于 DZP 中 21d 后, 其运动活动才显著降低, 而雌性在第 14 天变得活动不足 (即更敏感), 并在第 21 天对 120 μ g/L DZP 诱导的低活动效应产生耐受。暴露于 DZP 明显扰乱了雌性与社会互动相关的行为特征, 但对雄性没有影响。这些结果表明, DZP 对鱼类的行为表现出性别依赖性的影响。此外, 当雌雄动物被放在一起时, 接触 DZP 21 天显著干扰了几乎所有与求偶相关的测试行为特征。DZP 暴露引起的大脑 GABA 和 AchE 水平的性别依赖性反应也被鉴定出来。女性大脑 GABA/AChE 水平与某些与运动活动相关的行为参数之间存在显著相关, 而男性大脑 GABA/AChE 水平与运动活动相关的行为参数之间没有显著相关。

新药 中草药

1. 缬草根和缬草三酯对戊四氮诱发的大鼠癫痫的抗惊厥作用

Anticonvulsant activity of *Valeriana edulis* roots and valepotriates on the pentylenetetrazole-induced seizures in rats

J Ethnopharmacol. 2021 Jan 30;265:113299. .

María Eva González-Trujano ¹, Gerardo Contreras-Murillo ², Claudia Andrea López-Najera ², Fernando Josué Hidalgo-Flores ², Andrés Navarrete-Castro ³, Concepción Gamboa Sánchez ¹, Víctor Manuel Magdaleno-Madrigal ⁴

民族药理学意义：几个世纪以来，墨西哥缬草（*Valeriana edulis* ssp. *procera*）一直是民间药用的重要植物。它被认为对控制癫痫是有效的。然而，文献中缺少其抗惊厥活性的脑电图证据。

研究目的：在本研究中，进行了原位脑电图（EEG）分析，并结合了 *V. edulis* 乙醇粗提取物及缬草三酯组分对戊四氮（PTZ）诱导的大鼠惊厥行为。

材料和方法：实验是使用雄性 Wistar 大鼠进行的，该大鼠在额叶皮质和顶叶皮质中植入了钉状电极，用于记录 EEG。在给药后 15 和 / 或 30 分钟，所有动物均接受单剂量的 PTZ（35mg / kg，腹膜注射），以测试 *V. edulis* 粗提取物和缬草三酯组分（100mg / kg，腹膜注射）的抗惊厥活性。从皮层获得脑电图记录，并对其进行评估以评估 60-75 分钟内的发作行为。还探讨了缬草三酯的色谱分析和计算机模拟药效学预测。大鼠额叶和顶叶皮层的脑电图记录显示，癫痫发作的潜伏期、频率和持续时间均有明显变化，证明了对阵发性活动的抑制。

结果：光谱分析证实了由 *V. edulis* 提取物引起的兴奋性活性降低，与乙琥胺（抗惊厥参比药）相比，缬草三酸的抑制作用明显增强。通过色谱分析，鉴别出了异二氢戊酸酯（18.99%），高缬草三酯（13.51%），10-乙酰氧基缬草碱（4%）和缬草三酯（1.34%）。然而，在计算机模拟预测中，不仅 GABAA 受体参与而且大麻素 CB2 受体也可能参与了抗惊厥作用机制。

结论：我们的数据支持民间医学中这种植物的抗惊厥特性，这是由于存在缬草三酯。

2. 通过使用抗癫痫性药物马钱子减轻急性和慢性癫痫小鼠模型中的氧化应激，从而降低认知和记忆障碍

Cognition and memory impairment attenuation via reduction of oxidative stress in acute and chronic mice models of epilepsy using antiepileptogenic *Nux vomica*

J Ethnopharmacol. 2021 Mar 1;267:113509.

Priya Mishra¹, Amit Kumar Mittal², Satyendra Kumar Rajput³, Jitendra Kumar Sinha⁴

民族药理学相关性加工过的马钱子种子提取物和顺势疗法药物制剂（HMPs）在印度和中国传统医学中广泛用于呼吸，消化，神经和行为障碍。马钱子的抗氧化特性是众所周知的，并且最近的研究突出了其顺势疗法制剂的抗惊厥潜能。

研究的目的：探讨戊四氮（PTZ）诱发的小鼠急性和慢性实验性癫痫模型中马钱子 HMPs（6CH，12CH 和 30CH 效价）的抗惊厥和抗癫痫潜能，并研究其对点燃的动物的认知，记忆，运动活动和体内的氧化应激标记物影响。

材料和方法：腹腔注射 70 mg/kg PTZ 诱导大鼠急性癫痫发作，然后评估全身性强直阵挛性癫痫发作（GTCS）的潜

伏期和持续时间，在动物中诱发急性癫痫发作。惊厥性 PTZ 剂量（35 mg / kg，腹腔注射）在 29 天内引起点燃，随后通过有效的行为技术评估认知、记忆和运动障碍。通过测定丙二醛（MDA）、谷胱甘肽（GSH）和超氧化物歧化酶（SOD）来评价氧化应激状态。

结果：在急性模型中，HMPs 延迟了潜伏期并缩短了 GTCS 的持续时间，表明可能调节了 GABA 能神经传递。HMPs 明显改善了认知，记忆力和运动能力障碍，因此显着阻碍了点燃。HMPs 通过降低 MDA 含量来减轻脂质过氧化作用，并通过提高点燃动物的 GSH 和 SOD 含量来增强抗氧化机制。

结论：马钱子 HMPs 在急性和慢性癫痫模型中均具有抗惊厥和抗癫痫作用。受试药物可减轻行为障碍并降低针对 PTZ 诱导的点燃的氧化应激，因此可以进一步探索其细胞和分子机制。

3. 蝎毒耐热肽对海藻酸致痫大鼠海马神经元的影响

Effects of scorpion venom heat-resistant peptide on the hippocampal neurons of kainic acid-induced epileptic rats

Braz J Med Biol Res. 2021 Apr 2;54(5):e10717.

Qizuan Chen¹, Pengfan Yang¹, Qiao Lin¹, Jiasheng Pei¹, Yanzeng Jia¹, Zhonghui Zhong¹, Shousen Wang¹

蝎毒是一种治疗癫痫的中药，但其作用机制尚不清楚。蝎毒耐热肽 (Scorpion venom heat-resistant peptide, SVHRP) 是从东亚钳蝎蝎毒中分离出来的一种抗癫痫活性肽，据改良的 racine 分级法，通过减少癫痫发作行为而具有抗癫痫作用。本研究旨在探讨 SVHRP 作用于脑颞叶癫痫症的分子机制。用不同剂量、不同时间的 SVHRP 对海藻酸致痫大鼠海马和海马神经元进行治疗。采用 qRT-PCR 和免疫印迹技术检测脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经肽 Y (NPY)、cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB)、基质相互作用分子 (STIM) 和钙释放激活钙通道蛋白 1 (ORAI1) 的表达水平。在海马组织和原代海马神经元培养中，SVHRP 处理导致癫痫状态下脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经肽 Y (NPY) mRNA 和蛋白水平升高。脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经肽 Y (NPY) 表达的上调与海藻酸致痫大鼠海马组织 SVHRP 的剂量水平和治疗时间呈正相关。另一方面，CREB、STIM 和 ORAI1 水平没有显著变化。SVHRP 可能通过上调脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经肽 Y (NPY) 的表达而发挥抗癫痫作用。

4. Psychotria camptopus Verdc. (茜草科) 茎皮水提取物和甲醇提取物对大鼠的抗惊厥作用

Anticonvulsant effects of the aqueous and methanol extracts from the stem bark of Psychotria camptopus Verdc. (Rubiaceae) in rats.

J Ethnopharmacol. 2021 Feb 18;113955.

Aliance Romain Fokoua¹, Magloire K Ndjenda², Adeline Kaptué Wuyt³, Francis Desire Tatsinkou Bomba⁴, Appolinaire Kene Dongmo⁵, Rodolphe Chouna⁶, Pepin Alango Nkeng-Efouet⁷, Téléphore Benoît Nguélefack⁸

民族药理学相关性：喀麦隆药典中使用的水煎剂来自 *P. camptopus* (茜草科) 的茎皮，用于治疗包括癫痫在内的神经病理学疾病。

目的：研究 Wistar 大鼠急性癫痫发作模型中樟脑干茎皮水提物 (AE) 和甲醇提取物 (ME) 的抗惊厥作用。

方法：将茎皮粉在水和甲醇中分别煎煮和浸渍，得到 AE 和 ME。分别以 40、80、120mg/kg 的剂量口服，测定戊四唑 (PTZ, 70mg/kg, i.p.) 致痫潜伏期和持续时间。对两种提取物在 120 mg/kg 剂量下的药理学效应进行了评价。对地西洋 (50 mg/kg) 诱导睡眠和苯丙氨酸 (STR, 2.5 mg/kg, i.p.) 诱发癫痫发作的影响。对 ME 在印防己毒素 (PIC, 7.5 mg/kg, i.p.) 和氨基硫脲 (TSC, 50 mg/kg, i.p.) 诱导癫痫模型作进一步的试验。采用液相色谱 - 质谱联用法 (LC-MS) 测定 ME 的植物化学成分，并对其急性毒性进行评价。

结果：在 PTZ 和 STR 模型中，AE 和 ME 均能显著缩短癫痫发作时间 ($p < 0.001$)。其作用在给药后 1h 达最大值，但在给药后 24h 仍维持在 120 mg/kg ($p < 0.05$)。两种提取物均能显著缩短小鼠的睡眠时间 ($p < 0.01$)。ME 组显著增加大鼠惊厥死亡潜伏期 ($p < 0.001$)。在 TSC 大鼠，ME 能显著延长首次惊厥的潜伏期 ($p < 0.001$)，缩短惊厥持续时间，缩短惊厥次数。ME 没有急性毒性，而其植物化学筛选显示存在两种黄酮类化合物 (芦丁和布丁)，两种三萜皂苷 (cotrianoside B 和 Bauerenone) 和四个生物碱 (10-羟基抗鼻碱、10-羟基异花生酚、依米丁和霍金辛)。综上所述，樟树树皮中的 AE 和 ME 具有相似的抗惊厥作用。ME 的作用机制可能与黄酮和生物碱的存在以及 GABA 途径的激活有关。这些结果进一步证明并支持在传统医学中使用 *P. camptopus* 来治疗癫痫。

5. *Cicuta virosa* 药物制剂对戊四氮致痫的疗效

Efficacy of *Cicuta virosa* medicinal preparations against pentylenetetrazole-induced seizures.

Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107653.

Priya Mishra¹, Jitendra Kumar Sinha², Satyendra Kumar Rajput³

癫痫发作的特征是不平衡的抑制 - 兴奋循环，这触发了导致神经元完整性受损的生化改变。传统的抗癫痫药物 (AEDs) 一直是治疗和控制的主要选择；然而，症状控制和可能加剧癫痫发作的情况需要可行的替代这些化学药物。在这一背景下，基于天然产品的疗法近年来由于具有良好的疾病管理潜力和较低的相关危害性而引起了极大的兴趣。*Cicuta virosa* (CV) 是传统医学体系中用于治疗包括癫痫在内的各种疾病的一种草药。观察 CV 的顺势疗法药物 (HMPs) 对戊四氮 (PTZ) 诱发的急性和点燃型癫痫模型的疗效。CV-HMPs 在急性模型中延长了强直 - 阵挛期的潜伏期，缩短了持续时间，在点燃模型中降低了点燃

评分，表明其对 GABA 能神经传递和钾电导的调节作用。CV HMPs 改善了点燃引起的认知、记忆和运动协调障碍，证实了它们在传递持续神经元强化方面的有效性。此外，生化评价显示，通过减少脂质过氧化和增强自由基清除机制，可减轻氧化应激负荷。综上所述，CV HMPs 在急性和点燃模型中显示出良好的效果，必须通过分子和表观基因组学研究进行进一步评估。

6. 槲皮素对癫痫神经保护作用：从机制到治疗时机

Enlightening the neuroprotective effect of quercetin in epilepsy: From mechanism to therapeutic opportunities.

Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107701.

Enes Akyuz ¹, Yam Nath Paudel ², Ayse Kristina Polat ³, Huseyin Emre Dundar ³, Efthalia Angelopoulou ⁴

癫痫是一种以反复发作癫痫为特征的破坏性神经疾病。癫痫是一个全球性的健康问题，全世界约有 7000 万人受到影响。主流的抗癫痫药物 (AEDs) 只起到缓解症状的作用，高达 33% 的患者出现耐药性癫痫。因此，研究新的抗癫痫发作的治疗策略具有重要的意义。在这种背景下，具有潜在抗癫痫特性的天然化合物最近得到了越来越多的关注。槲皮素是一种从植物中提取的黄酮类化合物，具有多种药理活性。新出现的证据也证明了槲皮素的抗癫痫作用。在此，我们在现有证据的基础上，讨论了槲皮素对癫痫发作的神经保护作用，并进一步分析了其可能的分子机制。我们的综述表明，槲皮素可能是一种潜在的治疗癫痫的候选药物，值得进一步研究，并为开发植物源抗癫痫治疗方法铺平了道路。

7. 天麻素通过增强 GABA 能传递减轻脑颞叶癫痫症模型大鼠癫痫发作的严重程度和神经元兴奋毒性

Gastrodin alleviates seizure severity and neuronal excitotoxicities in the rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy via enhancing GABAergic transmission.

J Ethnopharmacol. 2021 Apr 6;269:113751.

Chih-Sheng Yang ¹, Sheng-Chun Chiu ², Ping-Yen Liu ³, Sheng-Nan Wu ⁴, Ming-Chi Lai ⁵, Chin-Wei Huang ⁶

民族药理学相关性：脑颞叶癫痫症仍然是最耐药的局灶性癫痫之一，导致巨大的医疗负

担。在传统中草药中，有些成分具有治疗癫痫发作和减轻神经元兴奋性的潜力。在东亚，干燥的天麻根茎被用来治疗惊厥性疾患、头晕、痴呆和偏头痛。

研究目的：观察天麻有效成分天麻素能否减轻锂 - 匹罗卡品致痫的严重程度和神经元兴奋性毒性，并探讨其潜在作用机制。

材料和方法：我们将 SD 大鼠分为实验组（天麻素组）和对照组（二甲基亚砷，赋形剂组），并进行行为分析和脑电图分析，以确定天麻素对锂 - 匹罗卡品注射诱发癫痫严重程度的影响。尼氏染色组织病理学检测大鼠海马神经元损伤程度可作为急性和亚急性神经元兴奋毒性的标志。此外，还对解剖的海马进行了蛋白免疫印迹实验，以证明涉及 GABA 能传递和代谢途径的蛋白质表达。

结果：天麻素可降低锂 - 匹罗卡品诱发癫痫模型的急性发作程度。在脑电图记录中，天麻素对癫痫样放电有抑制作用。与对照组相比，天麻素在急性期和亚急性期对癫痫相关海马神经元损伤具有神经保护作用。蛋白免疫印迹实验表明，天麻素可以逆转匹罗卡品诱导的癫痫发作后 GABA_A 受体的降解。

结论：在实验性癫痫模型中，天麻素具有抗癫痫和神经保护作用。GABA_A 受体的表达增强在其抗癫痫机制中起重要作用。该结果为从中药中寻找新的抗癫痫药物提供了新的视角。

8. 中草药在癫痫治疗中的作用

Herbal Medicine in the Treatment of Epilepsy.

Curr Drug Targets. 2021;22(3):356-367.

Simin Namvar Aghdash¹

癫痫是最常见的中枢神经系统疾病之一。虽然癫痫在世界范围内很常见，但大约 80% 的癫痫患者生活在发展中国家或中低收入国家。直到 20 世纪第二个十年，癫痫的治疗大多采用传统疗法。今天，抗癫痫药物被用作一般治疗，而不是预防和控制癫痫发作。然而，由于他们国家的医疗系统和许多其他原因，如文化、社会人口和经济贫困，患者获得这

些药物的机会受到阻碍。此外，约 30%-40% 的癫痫患者患有难治性癫痫，此外，抗癫痫药物有副作用，可能导致治疗失败或降低患者的生活质量。尽管癫痫的治疗最近取得了进展，但仍有必要改进医疗，特别注重疗效、安全性和可及性。由于草药在世界各地用于治疗癫痫已有数百年的历史，因此，对不同物种和来源的植物中的草药和植物化学成分进行严格的研究可能会导致新的抗癫痫药物的发现。如今，在世界不同文化和地区使用的许多药用植物已经被鉴定出来。这些植物的大多数植物化学成分已经确定，在某些情况下，还确定了它们的目标位置。因此，从药用植物中获得新的、有效的、易获得的抗惊厥药物是可能的。

9. 潜在的抗癫痫药植物成分：一个最新评论

Potential anti-epileptic phytoconstituents: An updated review

J Ethnopharmacol <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166627/>. 2021 Mar 25;268:113565.

Jaskiran Kaur ¹, Paras Famta ², Mani Famta ³, Meenu Mehta ⁴, Saurabh Satija ⁴, Neha Sharma ¹, Manish Vyas ¹, Gopal Lal Khatik ¹, Dinesh Kumar Chellappan ⁵, Kamal Dua ⁶, Navneet Khurana ⁷

民族药理学相关性： 癫痫病 是最普遍发生的非传染性神经系统疾病之一，会影响所有年龄段的人。全球约有 5,000 万人患有癫痫，其中 80% 的病例是由于无法获得治疗所致，原因是治疗费用高昂且可及性差，或者可以由活跃癫痫患者中未得到适当治疗的比例来定义。在这些国家中，抗癫痫药及其辅助疗法的可获得性不足 50%，而且这些药物极易受到药物相互作用和严重不良作用的影响。结果，草药的使用变得越来越流行。

研究的目的是： 提供有关在临床前研究中评估的有效成分的药理学信息，以治疗癫痫病，并有可能在将来用作替代治疗选择。它也为衍生自药用植物的新型抗癫痫药的开发提供了肯定。

材料和方法： 根据临床成分（体外，体内）对植物成分的抗癫痫潜力的相关信息，根据其筛选参数的影响提供。此外，有关植物成分药理学的相关信息，与癫痫有关的药用植物的传统用途以及临床研究中植物成分的状况均来自在线数据库，包括 PubMed, Clinicaltrial.gov, 《植物名录》（TPL, www.theplantlist.org），《科学指导》。介绍了使用预设搜索语法和纳入标准识别的文章。

结果：本文综述的植物成分中有 70% 以上通过主要作用于 GABA 能系统证明了其与癫痫病有关的药用植物的传统用法。在植物成分中，仅大麻脂和四氢大麻酚被开发用于癫痫的临床应用。

结论：治疗癫痫的植物成分的临床前和临床数据及其相关合并症为从药用植物中发现和开发新型抗癫痫药提供了证据。在功效和安全性方面，需要进一步的随机和对照临床研究以了解植物成分的完整药效和药代动力学图像。另外，需要特定的植物来源评估。

10. 积雪草乙醇提取物与丙戊酸和苯妥英钠在大鼠癫痫实验模型中的药效学和药理学相互作用

Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of hydroalcoholic leaf extract of *Centella asiatica* with valproate and phenytoin in experimental models of epilepsy in rats

J Ethnopharmacol. 2021 Apr 24;270:113784.

Ritesh Kumar¹, Renu Arora¹, Sudhir Chandra Sarangi¹, Shankar Ganeshan N¹, Amit Agarwal², Thomas Kaleekal¹, Yogendra Kumar Gupta³

民族药理学相关性：亚洲积雪草 (CA) 是治疗癫痫的常用草药。CA 具有 CYP2C9, CYP2D6 和 CYP3A4 酶抑制特性，并用作常规抗癫痫药 (AED) 的辅助治疗。那可能是药草相互作用的原因。

研究目的：本研究旨在评估大鼠癫痫实验模型中水醇提取物积雪草 (HECA) 与抗癫痫药的相互作用。

材料和方法：使用 Wistar 大鼠 (175-200 g)。在药效相互作用研究中，使用戊四氮 (PTZ) (60 mg/kg, 腹腔内) 和最大电击癫痫发作 (MES) (70 mA, 持续 0.2 s) 诱发癫痫发作。丙戊酸盐 (VPA) 和苯妥英钠 (PHT) 的治疗和亚治疗剂量分别与 HECA 在癫痫发作的 PTZ 和 MES 模型中共同给药。使用高架迷宫测试和被动回避范例评估行为参数。还评估了大鼠脑的氧化应激参数。在药代动力学相互作用研究中，通过 HPLC 在不同的时间间隔估算 VPA 和 PHT 的血清水平，并通过 WinNonlin 软件分析药代动力学参数。

结果：VPA 和 PHT 在其治疗剂量下可完全预防癫痫发作，但在亚治疗剂量下则不能。但是，将 HECA 与亚治疗剂量的 VPA 和 PHT 并用可增强对癫痫发作的保护，并显著 ($p < 0.001$) 减轻癫痫发作引起的氧化应激和认知障碍。它也显著提高 ($p < 0.001$) 血清 VPA 和 PHT 水平。与 HECA 并用时，还发现 AED 的药代动力学参数发生变化（最大血清浓度，曲线下面积，清除率）。

结论：结果表明，HECA 的联合使用可以提高 VPA 和 PHT 的治疗效果。但是，药代动力学参数的改变需要进行严格的医学监督，以避免任何毒性反应。

11. 中药治疗癫痫的现状分析：具有抗炎作用的药用植物的应用进展

Status analysis of herbal drug therapies in epilepsy: advancements in the use of medicinal plants with anti-inflammatory properties

Comb Chem High Throughput Screen .2021 Feb 18.

Monika Pahuja¹, Jogender Mehla², Yogendra Kumar Gupta³

背景：在过去的二十年中，植物和植物产品在保健中的应用呈指数级增长。

导言：尽管癫痫有成熟的药物治疗方法，但由于顽固性癫痫发作、药物副作用、慢性治疗、农村地区无法获得标准治疗方法和对该病的污名化，仍有大量人口在探索替代疗法。多种药用植物研究表明，中药对癫痫动物模型具有保护作用。

方法：对传统药用植物在癫痫治疗中的应用现状进行分析，以具有抗炎作用的植物为重点。

结果与结论：探讨了目前药用植物研究的不足，需要进一步探索，以应对日益增长的对更安全、更有效的癫痫药物的需求。总的来说，中药在治疗中枢神经系统疾病特别是癫痫方面有很大的应用范围，要么作为一种辅助药物，通过减少标准抗癫痫药物的剂量从而减少副作用，要么作为一种单独的药物。尽管如此，仍然迫切需要精心规划的随机对照临床试验来验证其有效性和安全性。

化学药

1. 金刚烷羧酸在常规实验性癫痫发作模型中的抗癫痫活性：苯二氮卓-GABAA受体的作用

Anti-Seizure Activity of 1-Adamantane Carboxylic Acid in Common Experimental Seizure Models: Role of Benzodiazepine-GABAA Receptors

Iran Biomed J. 2021 May 1;25(3):213-9.

Elham Ghanbari¹, Hakimeh Gavzan², Bahar Khoshkroodian¹, Mohammad Sayyah¹

背景：尽管引入了现代抗癫痫药，但仍有 30% 的癫痫患者仍然耐药。1-金刚烷羧酸 (AdCA) 的三维空间结构显著，但分子简单，使 AdCA 成为有前途的先导化合物。

方法：测定 ADCA 对小鼠的镇静 / 运动损伤和 24 小时死亡率。AdCA 对戊四氮 (PTZ) 引起的小鼠阵挛性癫痫发作的阈值和发作次数，小鼠最大电休克 (MES) 引起的阵挛性发作的发生率以及杏仁核点燃大鼠全身性发作发生率和诱发后放电时程的影响。还评估了苯二氮卓受体在 AdCA 对阵挛性癫痫发作阈值的作用。

结果：AdCA 表现出镇静作用 (半数毒性剂量 [TD50] = 224.5 [190.2-289.9] mg / kg)。AdCA 的半数致死剂量 (LD50) = 805.5 (715.2-988.1) mg / kg。该化合物将 PTZ 癫痫发作阈值从 180 mg / kg 升高 ($p < 0.05$)，并且还抑制了阵挛性癫痫发作的发生率 (ED50 = 256.3 [107.4-417.3] mg / kg)。AdCA 还降低了点燃后大鼠的放电后持续时间 ($p < 0.01$) 和全身性癫痫发作的发生率 (ED50 < 50 mg / kg)。但是，AdCA 不能保护小鼠免受 MES 引起的强直性癫痫发作。苯二氮卓受体拮抗剂氟马西尼阻止了 AdCA 引起癫痫发作阈值的增加。

结论：AdCA 通过激活具有可接受治疗指数的苯二氮杂 / GABAA 受体而在点燃和 PTZ 模型中具有抗惊厥活性。

2. 新药物治疗在进展性癫痫性脑病管理中的作用：新概念和新结果

The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies: Novel concepts and results

Epilepsia. 2021 Feb 27.

Cecilie Johannessen Landmark^{1 2 3}, Heidrun Potschka⁴, Stéphane Auvin^{5 6}, Jo M Wilmshurst⁷, Svein I Johannessen^{2 3}, Dorothée Kasteleijn-Nolst Trenité⁸, Elaine C Wirrell⁹

鉴于癫痫发作的类型非常频繁和严重，对常规抗癫痫药的药物耐受性以及多种合并症，进展性癫痫性脑病（DEEs）是所有癫痫病中最难处理的疾病之一。在过去的十年中，努力集中于开发 DEE 的新治疗方案，最近在美国或欧洲批准了几种方案，包括大麻二酚作为 Dravet 和 Lennox-Gastaut 综合征的药物，依维莫司作为可能的抗癫痫药用于结节性硬化，其对雷帕霉素途径的哺乳动物靶有影响。此外，芬氟拉明（一种旧药）被重新用作治疗 Dravet 综合征的新疗法。对各种 DEE 的病理生理过程的新见解的发展，为研究新颖和重新调整用途的药物提供了可能性，并将它们放在它们在未来对这些患者的治疗中所扮演的角色的背景下。这篇综述的目的是概述 DEE 的这些新的医学治疗方案，并讨论这些结果对改善治疗的临床意义。

3. 通过使用抗癫痫性 *Nux vomica* 减轻急性和慢性癫痫小鼠模型中的氧化应激，从而减轻认知和记忆障碍

Cognition and memory impairment attenuation via reduction of oxidative stress in acute and chronic mice models of epilepsy using antiepileptogenic *Nux vomica*

J Ethnopharmacol. 2021 Mar 1;267:113509.

Priya Mishra¹, Amit Kumar Mittal², Satyendra Kumar Rajput³, Jitendra Kumar Sinha⁴

民族药理学相关性加工过的 *Nux vomica* 种子提取物和顺势疗法药物制剂（HMP）在印度和中国传统医学中广泛用于呼吸，消化，神经和行为障碍。*Nux vomica* 的抗氧化特性是众所周知的，并且最近的研究突出了其顺势疗法制剂的抗惊厥潜能。

研究的目的：探讨戊四唑（PTZ）诱发的小鼠急性和慢性实验性癫痫模型中 *Nux vomica*

HMP (6CH, 12CH 和 30CH 效价) 的抗惊厥和抗癫痫潜能, 并研究其对认知, 记忆, 运动活动和点燃的动物体内的氧化应激标记物。

材料和方法: 通过 70 mg / kg (腹膜内) 施用 PTZ, 然后评估全身性强直阵挛性癫痫发作 (GTCS) 的潜伏期和持续时间, 在动物中诱发急性癫痫发作。惊厥性 PTZ 剂量 (35 mg / kg, 腹腔内) 在 29 天内引起点燃, 随后通过有效的行为技术评估认知, 记忆和运动障碍。氧化应激的状态是通过测量 MDA, GSH 和 SOD 来估算的。

结果: 在急性模型中, HMP 延迟了潜伏期并缩短了 GTCS 的持续时间, 表明可能调节了 GABA 能神经传递。HMP 明显改善了认知, 记忆力和运动能力障碍, 因此显著阻碍了点燃。HMPs 通过降低 MDA 含量来减轻脂质过氧化作用, 并通过提高点燃动物的 GSH 和 SOD 含量来增强抗氧化机制。

结论: Nux vomica HMPs 在急性和慢性癫痫模型中均具有抗惊厥和抗癫痫作用。受试药物可减轻行为障碍并降低针对 PTZ 诱导的点燃的氧化应激, 因此可以进一步探索其细胞和分子机制。

4. 单萜类药物作为癫痫治疗的一种观点: 系统评价

Monoterpenes as a perspective for the treatment of seizures: A Systematic Review

Phytomedicine. 2021 Jan;81:153422. Lícia T S Pina¹, Adriana G Guimarães², Wagner B da R Santos², Marlange A Oliveira³, Thallita K Rabelo³, Mairim R Serafini⁴

背景: 全世界有超过 6500 万人患有癫痫。癫痫发作的治疗无效且有许多不良反应。因此, 有必要寻找能够弥补这些局限性的新治疗方法。

假设 / 目的: 从这个意义上讲, 天然产物 (例如单萜) 已被指示为控制神经系统疾病 (例如癫痫病) 的新选择。

研究设计: 因此, 本研究的目的是综述在动物模型中具有抗惊厥活性的单萜。

方法：于 2020 年 9 月在 PubMed, Web of Science 和 Scopus 数据库中进行搜索，并使用单萜类药物代替癫痫发作进行汇总研究。两名独立的审阅者使用 Sycle 工具进行了研究选择，数据提取和方法学质量评估。

结果：共筛选出描述 35 个单萜类化合物抗惊厥活性的文献 51 篇，主要药理作用靶点包括 GABAA 受体，谷氨酸，钙通道，钠和钾。另外，这些化合物能够减轻癫痫发作引起的神经元炎症和氧化应激。

结论：这些化合物可作为通过不同药理机制起作用的有前途的替代品，它们不仅可以减少癫痫发作，还可以通过减少脑部区域的毒性来促进神经保护作用。但是，需要进一步的研究来确定这些化合物的作用机理和安全性评估。

5.Kv7 调节剂瑞替加滨是一种有效的抗癫痫药物，用于延迟治疗有机磷诱导的癫痫持续状态

The K v 7 Modulator, Retigabine, is an Efficacious Antiseizure Drug for Delayed Treatment of Organophosphate-induced Status Epilepticus

Neuroscience. 2021 Apr 6;S0306-4522(21)00164-0.

Bryan S Barker¹, Jay Spampanato², Hilary S McCarren¹, Kyle Berger¹, Cecelia E Jackson¹, David T Yeung³, F Edward Dudek⁴, John H McDonough¹

苯二氮卓类药物是有机磷酸酯 (OP) 诱导的癫痫持续状态 (SE) 的主要治疗选择，但这些抗癫痫药物 (ASD) 随着治疗的延迟而失效。如果发生大规模平民或军事接触，治疗可能会出现重大延误。迫切需要对抗苯二氮卓类耐药、OP 诱导的 SE 的新的 ASD，特别是如果它们在长时间的治疗延迟后能够有效的话。这项研究评估了 Kv7 通道调节剂瑞替加滨作为一种治疗 OP 诱发的 SE 的新疗法的疗效。成年雄性大鼠分别给予梭曼或氟磷酸二异丙酯 (DFP) 诱发 SE，并进行脑电图 (EEG) 监测。瑞替加滨单独或与咪达唑仑 (MDZ) 联用后，在梭曼模型中延迟 20- 或 40 分钟，在 DFP 模型中延迟 60 分钟。记录脑电图后，安乐死大鼠，收集脑组织进行荧光素 B(FJB) 染色，以确定神经元死亡的数量。在 DFP 模型中，MDZ+15 mg/kg 瑞替加滨可抑制癫痫发作活动，具有神经保护作用。在梭曼模型中，MDZ+30 mg/kg 的瑞替加滨在延迟 20 分钟和 40 分钟时抑制癫痫发作。在不加 MDZ 的情

况下, 15 mg/kg 的瑞替加滨对 DFP 模型有部分抗癫痫和神经保护作用, 而不加 MDZ 的 30 mg/kg 不能减弱梭曼诱导的 SE。在 60 mg/kg 的剂量下, 不加 MDZ 的瑞替加滨可显著抑制梭曼诱发的 SE 所致的癫痫发作活动和神经元变性。本研究证实了瑞替加滨对 OP 诱导的 SE 的抗癫痫和神经保护作用。我们的数据表明, 瑞替加滨可能是标准护理的有用辅助治疗, 在没有 MDZ 的情况下有潜力使用。

6. 用锂 - 匹罗卡品模型研究柠檬醛对癫痫持续状态大鼠脑源性神经营养因子和炎症因子表达谱的影响

Citral Effects on the Expression Profile of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Inflammatory Cytokines in Status Epilepticus-Induced Rats Using the Lithium-Pilocarpine Model

J Med Food. 2021 Mar 18.

Thiago S Charret^{1,2}, Mariana T M Pereira^{1,2}, Vinicius D B Pascoal^{1,2}, Iscia Lopes-Cendes³, Aislan Cristina Rheder Fagundes Pascoal^{1,2}

癫痫是最常见的神经系统疾病之一。大约三分之一的癫痫患者对现有的治疗方法难以治愈。研究表明, 与免疫反应和炎症过程有关的机制与癫痫发作障碍有关。柠檬醛是在几种植物的精油中发现的一种单萜烯, 如柠檬草, 用于泡茶, 已经成为许多研究的主题, 从这些研究中可以显示出抗癫痫和抗炎活性。本研究观察了柠檬醛对锂 - 匹罗卡品诱导的大鼠癫痫持续状态 (SE) 的影响。定量逆转录聚合酶链反应 (RT-qPCR) 检测癫痫发作潜伏期、海马神经元死亡、脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和核转录因子 κ B (NF- κ B) 基因的表达。结果表明, 柠檬醛可延长癫痫首次发作的潜伏期, 减少 SE 后 2h 神经元死亡, 抑制促炎基因的过度表达。

7. 新型抗惊厥药物 5-(3-氯苯基)-4-己基-2,4-二氢-3-氢-1,2,4-三唑-3-硫酮 (TP-315) 长期给药对活体的影响

Effect of Chronic Administration of 5-(3-chlorophenyl)-4-Hexyl-2,4-Dihydro-3 H-1,2,4-Triazole-3-Thione (TP-315)-A New Anticonvulsant Drug Candidate-On Living Organisms

Int J Mol Sci. 2021 Mar 25;22(7):3358

Anna Makuch-Kocka¹, Marta Andres-Mach², Mirosław Zagaja², Anna Śmiech³, Magdalena Pizoń⁴, Jolanta Flieger⁴, Judyta Cielecka-Piontek⁵, Tomasz Plech¹

约有 7000 万人患有癫痫——一种慢性神经退行性疾病。在大多数情况下，病因不明，但癫痫也可能是中风、大脑创伤或使用精神药物的结果。癫痫的治疗主要是基于抗惊厥药物的使用，这是患者一生中最经常使用的药物。尽管抗癫痫药物的研究取得了重大进展，但仍有约 30% 的患者存在耐药癫痫，对迄今使用的药物治疗不敏感。在我们最近的研究中，我们发现 4- 烷基 -5- 芳基 -1, 2, 4- 三唑 -3- 硫酮作用于电压门控钠通道，并在小鼠最大电休克惊厥 (MES) 和 6 Hz 实验中表现出抗惊厥活性。以前的研究已经显示了它们有益的毒性和药理学特征，但它们在长期使用过程中对活体的影响仍不清楚。在本研究中，根据先前进行的测试和 PAMPA (平行人工膜通透性测定) BBB (血脑屏障) 测试，我们选择了一种 1,2,4- 三唑 -3- 硫酮衍生物 -TP- 315- 旨在评估其长期使用对生物体的影响的进一步研究。对瑞士白化小鼠长期服用 TP-315 后，通过生化、形态学和组织病理学检查，评价其对内脏功能参数的影响。还确定了所测试的化合物是否抑制 CYP450 酶系统的选定异构体。根据所进行的试验，发现 TP-315 没有肾毒性和肝毒性作用，也不会引起血液学参数的改变。体外实验表明，TP-315 对长期暴露于该化合物小鼠血清中的 CYP2B6、CYP2D6、CYP3A4 或 CYP3A5 酶均无抑制作用。

8. 发现有效的碳酸酐酶抑制剂作为有效的抗惊厥药物：药物设计、合成、体外和体内研究

Discovery of Potent Carbonic Anhydrase Inhibitors as Effective Anticonvulsant Agents: Drug Design, Synthesis, and In Vitro and In Vivo Investigations

J Med Chem. 2021 Mar 25;64(6):3100-3114

Chandra Bhushan Mishra¹, Shikha Kumari², Andrea Angeli³, Silvia Bua³, Raj Kumar Mongre¹, Manisha Tiwari², Claudiu T Supuran³

利用 Tail 方法开发了两组基于苯磺酰胺的有效的人碳酸酐酶 (HCA) 抑制剂。研究了这些新分子对 hCA I、hCA II、hCA VII、hCA XIII 四种异构体的抑制作用。大多数分子对所有测试的异构体都表现出低到中等纳米摩尔范围的抑制作用。一些合成的衍生物选择性地抑制癫痫相关的 hCA II 和 hCA VII 亚型，表现出低的纳摩尔亲和力。用最大电休克发作 (MES) 和皮下注射戊四唑 (sc-PTZ) 评价磺胺类化合物的抗惊厥活性。这些有效的 CA 抑制

剂有效地抑制了两种癫痫模型的发作。最有效的化合物表现出较长的作用时间，并在给药后 6h 取消 MES 诱导的癫痫发作。这些磺胺类药物被发现是口服活性的抗惊厥药物，在神经细胞系和动物模型中是无毒的。

9. 新型中枢神经系统活性磺酰基苯基氨基甲酸酯衍生物的合成及对映体选择性药代动力学 / 药效学分析

Synthesis and Enantioselective Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of New CNS-Active Sulfamoylphenyl Carbamate Derivatives

Int J Mol Sci. 2021 Mar 25;22(7):3361

Reem Odi¹, David Bibi¹, Bella Shusterman¹, Natalia Erenburg¹, Chanan Shaul¹, Claudiu T Supuran², Alessio Nocentini², Meir Bialer^{1,3}

我们最近报道了一类新的氨基甲酸酯衍生物作为抗惊厥药物。在大鼠最大电休克试验 (MES) 中, 3- 甲基戊基 (4- 磺酰基苯基) 氨基甲酸酯 (MSPC) 是最有效的化合物, 其 ED₅₀ 值分别为 13mg/kg (i.p.) 和 28mg/kg (p.o.)。3- 甲基丙基 (4- 磺酰基苯基) 氨基甲酸酯 (MBPC) 是一种结构上少两个脂肪族碳原子的 MSPC 类似化合物。由于 MSPC 和 MBPC 都是手性化合物, 我们研究了与 MSPC 相比, 两种 MBPC 对映异构体的碳酸酐酶抑制和抗惊厥作用以及它们的药代动力学特性。外消旋 -MBPC 及其对映体在大鼠最大电休克 (MES) 试验中表现出抗惊厥活性, ED₅₀ 值在 19-39 mg/kg 范围内。(R)-MBPC 的清除率比其对映体高 65%, 因此比 (S)-MSBC 和外消旋 -MSBC 的血浆暴露 (AUC) 低。然而, (S)-MBPC 的脑通透性略好于 (R)-MBPC, 其脑 - 血浆比 (AUC) 分别为 1.32(S- 对映体)、1.49(外消旋体) 和 1.27(R- 对映体)。这可能是其具有较好的抗惊厥作用的原因之一。MBPC 对映体的清除比脑通透性和 MES ED₅₀ 值更具对映选择性, 提示其抗惊厥作用可能是多种作用机制共同作用的结果。

10. 老年癫痫患者的新抗癫痫药物——一篇批判性叙述综述

New anti-seizure medication for elderly epilepsy patients - a critical narrative review

Expert Opin Pharmacother. 2021 Apr;22(5):621-634

A Rohrachner¹, G Kalss¹, G Kuchukhidze¹, C Neuray¹, M Leitinger¹, J Höfler¹, R Kreidenhuber¹, F

Rossini¹, K Volna¹, M Mauritz¹, N Poppert¹, S Lattanzi², F Brigo³, E Trinka¹

介绍：在资源丰富的国家，由于人口结构的变化和寿命的延长，老年癫痫患者的数量正在增加。这些患者的治疗具有挑战性，因为需要考虑潜在的病因、合并症、多药联用、与年龄相关的药代动力学和药效学变化。

覆盖区域：在过去几年中，拉科酰胺、艾司利卡西平、布瓦西坦和吡仑帕奈已在美国和欧洲被批准用于癫痫的单一治疗和 / 或辅助治疗。作者回顾了这些药物的药理特性和安全性，并对其在老年人中的使用提出了建议。

专家意见：关于最近的抗癫痫药物 (ASMs)，可获得的数据有限。相互作用风险较低的药物 (拉科酰胺、艾司利卡西平) 是首选药物。每日一次配方 (吡仑帕奈和醋酸艾利西平) 的好处是增加了依从性。静脉制剂 (布瓦西坦和拉科酰胺) 在紧急情况下和吞咽困难的患者中很有用。慢滴度和目标剂量低于监管试验的老年人使用的所有 ASM 都需要调整剂量。不良事件分布与一般成人人群中发现的没有显著不同。

11. 作为新型柔性苯二氮卓类似物的 5-[芳氧基吡啶 (或硝基苯基)]-4H-1, 2, 4-三唑，其合成、受体结合亲和力以及亲脂性依赖性的抗癫痫发作的作用

5-[Aryloxy-pyridyl (or nitrophenyl)]-4H-1,2,4-triazoles as novel flexible benzodiazepine analogues: Synthesis, receptor binding affinity and lipophilicity-dependent anti-seizure onset of action.

Bioorg Chem. 2021 Jan;106:104504.

Latifeh Navidpour¹, Shabnam Shabani², Alireza Heidari³, Manouchehr Bashiri⁴, Azadeh Ebrahim-Habibi⁵, Soraya Shahhosseini⁴, Hamed Shafaroodi⁶, Sayyed Abbas Tabatabai⁴, Mahsa Toolabi²

合成了一系列具有 C-3 硫代或烷基硫代取代基的 5-(2-芳氧基-4-硝基苯基)-4H-1,2,4-三唑和 5-(2-芳氧基-3-吡啶基)-4H-1,2,4-三唑类化合物，并对其苯二氮卓受体亲和性和抗癫痫作用进行了评价。这些类似物与 GABA_A/苯二氮卓受体复合物的亲和力相似 (IC₅₀ 值为 0.04-4.1 nM)，与作为对照药物的安定 (IC₅₀ 值为 2.4 nM) 相似。为了确定抗癫痫发作的起始时间，研究了其化合物静脉给药对戊四氮诱导癫痫发作阈值的时间依赖性，观察到

类似物的亲脂性 (cLogP) 与起始作用之间存在很好的关系 ($r^2 = 0.964$)。在类似物显示最高活性时测定化合物的最低有效剂量为 0.025-0.1 mg/kg，相对于安定 (0.025 mg/kg)。

12. 莫洛贝米特，一种可逆的单胺氧化酶抑制剂，其急性和慢性治疗可增强常规抗癫痫药物在老鼠中的抗电休克活性

Acute and chronic treatment with moclobemide, a reversible MAO-inhibitor, potentiates the antielectroshock activity of conventional antiepileptic drugs in mice.

Pharmacol Biochem Behav. 2021 Feb;201:173110.

Kinga K Borowicz-Reutt, Monika Banach

背景：由于增强了血清素能和去甲肾上腺素能神经的传递，莫洛贝米特可能会影响癫痫发作。在这项研究中，我们检查了莫洛贝米特急性和慢性治疗对癫痫发作，及对第一代抗癫痫药如丙戊酸钠，卡马西平，苯巴比妥和苯妥英钠的影响。

方法：在电惊厥阈值试验中评估莫洛贝米特对癫痫发作的作用，在最大电惊厥试验中评估其对抗癫痫药的影响，用 chimney 试验（运动障碍），逐步被动回避任务（长期记忆缺陷）评估不良影响。最后，通过荧光偏振免疫测定法测定抗癫痫药的脑内浓度。

结果：快速给予莫洛贝米特 62.5 mg / kg 和 75 mg / kg 可增加电惊厥阈值。相反，慢性给予至高达 75 mg / kg 的莫洛贝米特长期治疗不会影响该参数。亚阈值剂量（最高 50 mg / kg）的莫洛贝米特快速使用也可增强卡马西平，丙戊酸盐和苯巴比妥抗电休克的作用。慢性莫洛贝米特（37.5-75 mg / kg）增加了四种抗癫痫药的作用。除了在莫洛贝米特和苯巴比妥之间的相互作用外，所有的相互作用似乎都有药代动力学性质，因为在急性或慢性治疗中，抗抑郁药会增加各自的抗癫痫药脑浓度，对于非预期的神经毒性作用而言，快速或长时间给予莫洛贝米特及其与抗癫痫药物的不同组合也不会产生明显的运动或长期记忆障碍。

结论：莫洛贝米特的急慢性治疗可以提高某些抗癫痫药对抗最大电休克试验的阈值。在小鼠中，这种作用至少部分是由于药代动力学相互作用引起的，表明莫洛贝米特在癫痫

和抑郁症患者中的应用似乎是安全的。在某些抗癫痫药与莫洛贝米特合用的情况下，可能应将其剂量下调。

13. 二苯甲基和 3-仲丁基 -2,5- 二氧 - 吡咯啉 -1- 基 - 乙酸衍生的新酰胺的设计、合成及生物活性

Design, Synthesis and Biological Activity of New Amides Derived from 3-Benzhydryl and 3-sec-Butyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl-acetic Acid.

ChemMedChem. 2021 Feb 4.

Małgorzata Góra¹, Anna Czopek¹, Anna Rapacz², Agnieszka Giza², Paulina Koczurkiewicz-Adamczyk³, Elżbieta Pękala³, Jolanta Obniska¹, Krzysztof Kamiński¹

本研究的目的是设计合成两个新的 3 位二苯甲基或仲丁基的吡咯烷 -2, 5- 二酮 - 乙酰胺类化合物作为潜在的抗惊厥药物。在标准癫痫动物模型上评价其抗惊厥活性: 最大电休克 (MES)、6 Hz 和皮下戊四氮 (scPTZ) 试验。体内实验表明, 15 (3- (仲丁基) -1- (2- (4- (3- 三氟甲基苯基) 对二氮己环 -1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷 -2,5- 二酮), 抗惊厥活性最强, ED₅₀ 值分别为 80.38mg/kg (MES) 和 108.80 mg/kg(6 Hz)。在体外结合实验中, 在 100μM 的浓度下, 15 个电压门控性钠通道 (位点 2) 和 L 型钙通道有效地相互作用。随后, 在急性疼痛热板实验中观察了化合物 7 和 15 的镇痛作用。此外, 化合物 7、11 和 15 在紧张性疼痛的福尔马林试验中显示出镇痛作用。研究了最有效的化合物 (7、11 和 15) 对 HepG2 细胞的肝毒性作用。

14. 新生儿、大鼠血清和新生大鼠脑中的酯酶水解布美他尼前药 DIMAEB 的生物转化作用——治疗新生大鼠癫痫发作的新策略?

Hydrolytic biotransformation of the bumetanide ester prodrug DIMAEB to bumetanide by esterases in neonatal human and rat serum and neonatal rat brain-A new treatment strategy for neonatal seizures?

Epilepsia. 2021 Jan;62(1):269-278.

Wiebke Theilmann¹, Claudia Brandt¹, Bettina Bohnhorst², Anne-Mieke Winstroth², Anibh Martin Das³, Martina Gramer¹, Andi Kipper⁴, Markus Kalesse⁴, Wolfgang Löscher¹⁵

目的：布利尿剂布美他尼曾被提议作为新生儿癫痫的辅助治疗方法，因为布美他尼被认为可以通过阻止氯离子在细胞内的异常积聚和随后的“ γ -氨基丁酸漂移”来增强 γ -氨基丁酸 (如苯巴比妥) 药物的作用。然而，一项针对新生儿的临床试验未能证明布美他尼具有这种协同作用，很可能是因为这种药物在大脑中的渗透性很差。这促使我们开发了布美塔尼的亲脂性前体药物，如布美塔尼的 N, N-二甲氨基乙酯 (DIMAEB)，它迅速进入大脑，在那里它们被酯酶水解成母体化合物，正如我们之前在成年啮齿动物身上证明的那样。然而，目前尚不清楚新生儿体内的酯酶活性是否足以水解 DIMAEB 等酯前药。

方法：在本研究中，我们检测了健康足月儿血清中的酯酶是否能够将 DIMAEB 水解为布美他尼，以及这一活性是否与成人血清不同。此外，为了将这一发现外推到脑组织，我们对新生和成年大鼠的脑组织和血清进行了实验。

结果：1-2 日龄婴儿血清能够将 DIMAEB 水解为布美他尼，其速度与成人血清相似。同样，新生大鼠的血清和脑组织迅速将 DIMAEB 水解为布美他尼。

意义：这些数据为进一步评估布美他尼前体药物作为苯巴比妥和其他抗癫痫药物的附加治疗，作为改进新生儿癫痫药物治疗的新策略的潜力提供了先决条件。

15. 在体内和计算机模拟中鉴定新型合成喹喔啉作为抗惊厥药和 AMPA 抑制剂

In vivo- and in silico-driven identification of novel synthetic quinoxalines as anticonvulsants and AMPA inhibitors

Arch Pharm (Weinheim). 2021 Feb 9;e2000449.

Hamada S Abulkhair^{1,2}, Salwa Elmeligie³, Adel Ghiaty¹, Ahmed El-Morsy^{1,4}, Ashraf H Bayoumi¹, Hany E A Ahmed^{1,5}, Khaled El-Adl^{6,7}, Mohamed F Zayed^{6,8}, Memy H Hassan^{9,10}, Eman N Akl², Mona S El-Zoghbi¹¹

对癫痫患者缺乏有效的治疗方法，以及未经治疗的癫痫发作事件的潜在有害后果，使人类的癫痫障碍成为一个主要的健康问题。因此，新的、更有效的抗癫痫药物不断受到追捧，以对抗癫痫。根据有效的 α -氨基 -3- 羟基 -5- 甲基 -4- 异恶唑丙酸 (AMPA) 拮抗剂的

药理结构规范，设计并合成了两个新型喹恶啉类化合物。根据戊四氮致痫方案，对合成的化合物进行体内抗惊厥活性评价，并与吡仑帕奈作为参比药物进行比较。在所合成的化合物中，24、28、32 和 33 的 ED50 值分别为 37.50、23.02、29.16 和 23.86mg/kg。对这些化合物的对接研究表明，AMPA 结合可能是这些衍生物的作用机制。总体而言，基于药效团的结构优化、体内和计算机对接以及类似药物研究表明，所设计的化合物可以作为开发具有良好药代动力学特征的有效抗惊厥药物的有前途的候选者。

16. 异缬氨酸对婴儿痉挛症幼鼠模型的疗效观察

Isovaline efficacy in a rat pup model of infantile spasms.

Neuroreport. 2021 Jan 6;32(1):61-65.

Rohaam Manzoor¹, Farah Malek², Sohail Malek³, Damian S Shin^{1,3}

婴儿痉挛症，又称婴儿期癫痫痉挛，是一种婴幼儿和儿童早期的癫痫病，与发育迟缓或退化有关，死亡率高，难以用常规的抗癫痫药物治疗。此前，我们报道了一种名为异缬氨酸的独特氨基酸在 4-氨基吡啶和匹鲁卡品癫痫大鼠模型中有很强的抗惊厥效果。在这项研究中，我们研究了异缬氨酸在一个成熟的婴儿痉挛大鼠模型中是否具有治疗作用，该模型包括用倍他米松预处理怀孕的大鼠，然后用谷氨酸受体激动剂 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 诱导 15 日龄幼鼠的痉挛。在注射 NMDA 之前，我们给其中 7 只幼鼠注射生理盐水；在给予 NMDA 之前，给其中 8 只幼鼠腹腔注射异缬氨酸 (300 mg/kg)。异缬氨酸可显著降低全身跳跃次数，从 18.1 ± 5.0 降至 6.3 ± 1.8 ，腿部 / 手臂 / 尾部张力从 4.4 ± 1.6 降至 1.1 ± 0.5 。给予异缬氨酸的幼鼠躯体抽动有减少的趋势 ($P = 0.05$)，但对 NMDA 诱导的头部动作无明显影响 ($P = 0.221$)。总而言之，我们的数据显示异缬氨酸有可能减轻一种侵袭性癫痫，这种癫痫通常需要用高毒性药物来治疗。

17.4- 丁基 -5-[(4- 氯 -2- 甲基苯氧基) 甲基]-2,4- 二氢 -3h-1,2,4- 三唑 -3- 硫酮 (TPL-16) 的抗惊厥作用及其神经毒性研究

Anticonvulsant Effectiveness and Neurotoxicity Profile of 4-butyl-5-[(4-chloro-2-methylphenoxy)methyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione (TPL-16) in Mice.

Neurochem Res. 2021 Feb;46(2):396-410.

Magdalena Drabik¹, Mariusz Głuszak¹, Paula Wróblewska-Łuczka¹, Zbigniew Plewa², Marek Jankiewicz³, Justyna Kozińska⁴, Magdalena Florek-Łuszczki⁵, Tomasz Plech⁶, Jarogniew J Łuszczki^{7,8}

在强直-阵挛性发作模型和小鼠旋转实验中测定了4-丁基-5-[(4-氯-2-甲基苯氧基)-甲基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-硫酮 (TPL-16) 的保护 (抗惊厥) 作用和急性神经毒性作用。在4个预处理时间 (腹膜内给药后15、30、60和120分钟) 中确定了TPL-16对强直性阵挛性癫痫发作的保护作用 (作为ED值) 和TPL-16的急性神经毒性作用 (作为TD值)。在成年雄性白化病瑞士小鼠中, 用等效线描记法分析了强直-阵挛性癫痫发作模型中TPL-16与卡马西平, 苯巴比妥, 苯妥英钠和丙戊酸酯的相互作用。在小鼠脑匀浆中测量了卡马西平, 苯巴比妥, 苯妥英钠和丙戊酸盐的总浓度。实验前15分钟分别给药的新型抗癫痫药候选物 (TPL-16) 具有有益的特征, 其保护指数 (以TD和ED值之比计) 总计为5.58。TPL-16与丙戊酸酯的组合在小鼠强直性阵挛性癫痫发作模型中产生协同相互作用。TPL-16与卡马西平, 苯巴比妥和苯妥英钠的组合在保护小鼠免受强直性阵挛性癫痫发作方面产生了累加相互作用。在小鼠中施用TPL-16后, 经典AED的总脑浓度没有明显变化。TPL-16与丙戊酸的协同相互作用以及TPL-16与卡马西平, 苯巴比妥和苯妥英的累加相互作用在小鼠强直性阵挛性癫痫发作中得以推荐, TPL-16可作为有希望的药物用于进一步的实验和临床测试。

18. 戊四唑诱导癫痫发作斑马鱼模型中4-(2-氯-4-氟苄基)-3-(2-噻吩基)-1,2,4-氧二唑-5(4H)-1的神经化学作用

Neurochemical Effects of 4-(2Chloro-4-Fluorobenzyl)-3-(2-Thienyl)-1,2,4-Oxadiazol-5(4H)-One in the Pentylentetrazole (PTZ)-Induced Epileptic Seizure Zebrafish Model

Int J Mol Sci. 2021 Jan 28;22(3):1285.

Seong Soon Kim¹, Hyemin Kan¹, Kyu-Seok Hwang¹, Jung Yoon Yang¹, Yuji Son¹, Dae-Seop Shin¹, Byung Hoi Lee¹, Se Hwan Ahn², Jin Hee Ahn², Sung-Hee Cho³, Myung Ae Bae^{1,4}

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 其特征是自发性癫痫发作。在先前的研究中, 我们确定了4-(2-氯-4-氟苄基)-3-(2-噻吩基)-1,2,4-恶二唑-5(4H)-1 (GM-90432) 作为新型抗-癫痫药在化学或基因诱导的癫痫斑马鱼和小鼠模型中。在这项研究中, 我

们调查了 GM-90432 通过基于神经化学分析的方法的抗癫痫作用，以了解戊四唑 (PTZ) 诱导的癫痫性斑马鱼模型的神经保护机制。GM-90432 通过上调 5-羟色胺, 17-β-雌二醇, 二氢睾酮, 孕酮, 5α-二氢孕酮和异戊烷醇酮的水平, 并下调正甲肾上腺素, γ-氨基丁酸和皮质醇的水平, 来有效改善 PTZ 诱发的癫痫行为。GM-90432 还具有针对 PTZ 诱导的氧化应激和斑马鱼死亡的保护作用, 表明它通过清除活性氧和斑马鱼模型中的抗癫痫活性, 表现出双相神经保护作用。总之, 我们的结果表明, 神经化学谱研究可用于更好地了解 GM-90432 的抗癫痫机制, 从而可能导致新药的发现和抗癫痫药的开发。

19. 吡唑罗 [3,4-d] 嘧啶基双 EGFR T790M/HER2 抑制剂的设计、合成、构效关系及生物活性作为潜在的抗肿瘤和抗惊厥药物

Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-based dual EGFR T790M/HER2 inhibitors: Design, synthesis, structure-activity relationship and biological activity as potential antitumor and anticonvulsant agents
Eur J Med Chem . 2021 Jan 26;214:113222.

Phoebe F Lamie¹, Asmaa M El-Kalaawy², Noha S Abdel Latif³, Laila A Rashed⁴, John N Philoppes⁵

设计了一系列新的吡唑罗 [3,4-d] 嘧啶 / 三嗪杂合物 6a-r 作为抗肿瘤和抗惊厥药物。对所制备的化合物对结肠 (HCT-116)、乳腺 (MCF-7) 和正常人成纤维细胞 (WI38) 细胞系进行了评价。与参比药物拉帕替尼 (对 HCT-116 和 MCF-7 细胞的 IC₅₀ 分别为 12.00 和 21.00 nM) 比较, 对 HCT-116 和 MCF-7 细胞最有效的衍生物为 6o 和 6q, IC₅₀ 分别为 4.80 和 6.50 nM。其他衍生物均表现出较好的细胞毒活性。四种化合物 6f、6j、6o 和 6q 对 EGFR T790M/HER2 的抑制活性进行了评价。对 EGFR T790M 和 HER2 的抑制活性分别为 81.81 ~ 65.70% 和 86.66 ~ 54.49%。进一步估计最有效的衍生物 6o 和 6q 用于细胞周期分析, 显示 G1 前凋亡活性和细胞生长阻滞在 G2/M 期。检测 6o 和 6q 时凋亡标记蛋白 (caspase-3/7/9、Bax 和 Bcl-2) 的表达水平。通过提高 caspase-3/7/9 蛋白水平和 Bax/Bcl-2 比值, 显示促凋亡作用。用锂 - 匹罗卡品小鼠癫痫持续状态模型对所制化合物 6a-r 的抗惊厥活性进行了体内实验研究。记录各组脑电变化, 测定脑组织中 MDA、GSH、GABA 和谷氨酸含量。所有被测试的化合物都显示出不同的抗癫痫作用, 最有效的化合物是 6b 和 6m。化合物 6d、6e、6h、6i、6k、6l 和 6n 抗癫痫活性较好, 而化合物 6j 抗癫痫活性较低。其余化合物表现为中性活性。

20.(2, 5- 二氧代吡咯烷 - - 基) 苯乙酰胺类新型杂化抗惊厥药物的不对称合成及体内 / 外表征

Asymmetric synthesis and in vivo/in vitro characterization of new hybrid anticonvulsants derived from (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)phenylacetamides

Bioorg Chem. 2021 Feb 19;109:104751.

Michał Abram¹, Anna Rapacz², Gniewomir Latacz³, Bartłomiej Szulczyk⁴, Justyna Kalinowska-Tłuścik⁵, Dagmara Otto-Ślusarczyk⁶, Marta Struga⁶, Rafał M Kamiński¹, Krzysztof Kamiński⁷

在目前的研究中，我们对一系列先前确定的外消旋杂化抗惊厥药物进行了 R- 对映体 (异构体) 的优化多步不对称合成。用晶体学方法对所选对映异构体的空间结构进行了解析。化合物 (R)-16 被鉴定为铅，在一系列癫痫模型中显示出广谱保护活性，ED50 值如下：最大电休克 (MES) 试验 (36.0 mg/kg)，6 Hz(32 mA) 癫痫模型 (39.2 mg/kg)，戊四唑诱导癫痫模型 (scPTZ)(54.8 mg/kg)。此外，(R)-16 在转棒试验中显示出诱导运动损伤的低效力 (TD50=468.5 mg/kg)，导致潜在的非常有益的治疗窗口。最后，(R)-16 在体外实验中表现出了令人满意的 ADME-Tox 性质。因此，目前研究中获得的数据证明 (R)-16 作为潜在的广谱和安全的抗惊厥药物的候选药物的进一步临床前开发是合理的。

机制研究

1. 超低剂量曲马多预处理降低曲马多诱发癫痫的严重程度：谷氨酸受体的作用 机制研究

Preconditioning by ultra-low dose of tramadol reduces the severity of tramadol-induced seizure:

Contribution of glutamate receptors

Biomed Pharmacother. 2021 Jan;133:111031.

Neda Valian¹, Marziyeh Sorayya¹, Sareh Asadi², Fatemeh Sherafati¹, Ali Ershad³, Sara Savaheli⁴, Abolhassan Ahmadiani⁵

曲马多是一种弱阿片受体激动剂，通过几种机制引起癫痫发作。在癫痫动物模型中，预处理可以减少癫痫发作。曲马多对癫痫发作的预处理作用尚未见研究。本研究旨在观察超低剂量曲马多对大剂量曲马多致痫的预处理作用。此外，鉴于谷氨酸信号在癫痫发病机制中的关键作用，我们还检测了预处理对某些谷氨酸信号元件的影响。预处理组雄性 Wistar 大鼠腹腔注射曲马多 2 mg/kg，对照组腹腔注射生理盐水 1mL/kg。4d 后，所有大鼠均注射 150 mg/kg 的曲马多。记录 50min 内的癫痫行为。检测去甲肾上腺素 (Norbin)(代谢性谷氨酸受体 5 的调节因子)、钙蛋白 3(Calponin3)(兴奋性突触标志物的调节因子)、NR1(NMDA 受体亚单位 1) 和 GluR1(AMPA 受体亚单位 1) 在海马、前额叶皮质 (PFC) 和杏仁核 (杏仁核) 的表达。预处理减少了震颤和强直阵挛发作的次数和持续时间。海马区 Norbin、Calponin3、NR1 和 GluR1 表达降低，预处理对其无影响。相反，在大剂量曲马多后，它增加了前额叶和杏仁核 Norbin 的表达，并减弱了 NR1 和 GluR1 的上调。这些结果表明，超低剂量曲马多预处理对大剂量曲马多引起的癫痫发作有保护作用，至少部分是通过 Norbin 上调、NR1 和 GluR1 下调来实现的。

2. 乙琥胺抑制小鼠的急性组胺和氯喹诱导的抓挠行为

Ethosuximide inhibits acute histamine- and chloroquine-induced scratching behavior in mice

Mol Brain. 2021 Mar 2;14(1):46

Vinicius M Gadotti¹, Gerald W Zamponi²

我们最近报道，以其在疼痛信号传导中的关键作用而闻名的 Cav3.2 T 型钙通道还在介导瘙痒 / 瘙痒症的传播中起着关键作用。在这里，我们评估了临床上使用的抗癫痫药物乙

磺胺（一种众所周知的 T 型钙通道抑制剂）对遭受组胺能和非组胺能痒的雄性和雌性小鼠的影响。在皮下注射组胺或氯喹后，腹腔内注射乙琥胺可显著减少雌雄小鼠的抓挠行为。当与任何一种促甜素药一起在皮下共同给药时，乙琥胺也能有效抑制雄性和雌性动物的抓挠反应。总的来说，我们的结果与 Cav3.2 T 型钙通道在调节主要感觉途径中依赖组胺和依赖组胺的瘙痒传递中的重要作用相一致。我们的研究结果还表明，可以进一步探索乙琥胺作为瘙痒治疗的一种可能的治疗方法。

3. 血脑屏障破坏过程中寡核苷酸的全身传递在实验性癫痫中可缓解疾病

Systemic delivery of antagomirs during blood-brain barrier disruption is disease-modifying in experimental epilepsy

Mol Ther. 2021 Feb 18;S1525-0016(21)00088-5.

Cristina R Reschke¹, Luiz F A Silva², Vamshidhar R Vangoor³, Massimo Rosso², Bastian David⁴, Brenton L Cavanagh⁵, Niamh M C Connolly⁶, Gary P Brennan⁶, Amaya Sanz-Rodriguez⁶, Catherine Mooney⁷, Aasia Batool², Chris Greene⁸, Marian Brennan⁹, Ronan M Conroy¹⁰, Theodor Rüber¹¹, Jochen H M Prehn⁶, Matthew Campbell¹², R Jeroen Pasterkamp³, David C Henshall¹³

寡核苷酸疗法为包括癫痫病在内的多种神经系统疾病提供了精确的治疗方法，但其部署受到血脑屏障（BBB）的阻碍。先前的研究表明，脑室内注射靶向 microRNA-134（Ant-134）的反义寡核苷酸（antagomir）可以减少癫痫动物模型中诱发和自发的癫痫发作。在这项研究中，我们使用血清蛋白和示踪剂外渗测定法确定在小鼠癫痫持续状态后发生的 BBB 破坏足以使系统注射 Ant-134 进入脑实质。腹膜内和静脉内注射 Ant-134 到达海马并阻止癫痫发作诱导的 miR-134 上调。在小鼠癫痫持续状态后 2 小时，一次腹膜内注射 Ant-134 可有效抑制自发性复发性癫痫发作，在 3 个月的记录过程中减少了 99.5%。在用 Ant-134 治疗的小鼠中，自发癫痫发作的持续时间也缩短了。LIM 激酶 1（Limk-1）的体内敲除增加了 Ant-134 治疗的小鼠的癫痫发作频率，这暗示了寡核苷酸机制中 Limk-1 的抑制。这些研究表明，全身的 Ant-134 输送到大脑，当血脑屏障中断时小鼠全身注射后产生持久的癫痫抑制作用，并且可能是这种和其他可改变疾病的 microRNA 疗法的临床可行方法。

4. 左乙拉西坦和 N- 钙粘蛋白抗体可减轻大鼠局灶性非惊厥癫痫持续状态后的脑部病理改变，但不会减少癫痫的早期发展

Levetiracetam and N-Cadherin Antibody Alleviate Brain Pathology Without Reducing Early Epilepsy Development After Focal Non-convulsive Status Epilepticus in Rats

Front Neurol. 2021 Feb 24;12:630154.

Una Avdic¹², Matilda Ahl¹², My Andersson¹², Christine T Ekdahl¹²

局灶性非抽搐癫痫持续状态 (fNCSE) 是一种以长时间癫痫发作为特征的神经系统疾病，可能导致癫痫的发展。新的实验证据表明，神经元死亡、小胶质细胞激活以及兴奋性和抑制性突触平衡的改变是 fNCSE 后病理生理的关键特征。我们以前曾报道过来自海马的 fNCSE 大鼠的兴奋性粘附分子 N- 钙粘蛋白的改变，随后也发展为自发性癫痫。本研究采用常规抗癫痫药物左乙拉西坦联合 N- 钙粘蛋白抗体脑实质内注射对 fNCSE 大鼠进行为期 4 周的治疗。将 N- 钙粘蛋白抗体注入穹窿，免疫组织化学方法检测到海马背侧结构和上躯体感觉皮层内有 N- 钙粘蛋白抗体染色的神经元。左乙拉西坦治疗 fNCSE 后 4 周可减少小胶质细胞的活化，包括细胞数量和形态学改变，部分减少神经元细胞丢失，并在选择性海马结构中表达兴奋性突触后支架蛋白 PSD-95。N- 钙粘蛋白抗体的附加处理不能逆转神经元的丢失，但适度减少小胶质细胞的激活，并进一步降低海马齿状门的 PSD-95 水平。尽管对癫痫灶内的脑病理有影响，但无论是全身左乙拉西坦单药治疗，还是左乙拉西坦联合局部 n- 钙粘蛋白 Ab 给药，都不能减少局灶性发作的数量或局灶性发作发展为双侧惊厥发作，发作持续时间，或 fNCSE 后海马内连续脑电图 1 个月的间歇癫痫样活动。空间记忆、焦虑、社交和快感缺乏的行为测试没有检测到接受治疗前后的 fNCSE 大鼠之间的总体行为差异。这些结果揭示了目前颞叶癫痫动物模型在 fNCSE 后的难治性特征，为进一步的治疗研究提供了临床价值。尽管癫痫灶内的脑部病理部分减轻，但我们发现了 fNCSE 后癫痫的持续发展。

5. 钙通道阻滞剂奥替溴铵对戊四氮惊厥大鼠惊厥活动的影响

Effects of the Calcium Channel Blocker Otilonium Bromide on Seizure Activity in Rats With Pentylentetrazole-Induced Convulsions

Neurochem Res. 2021 Apr 3.

Arife Erdogan¹, Mumin Alper Erdogan², Ozum Atasoy³, Oytun Erbas⁴

数百万人患有抗药性癫痫。需要新的治疗方法来消除这种影响生命的疾病。T型钙通道(TTCC)激活是致病机制之一。因此,我们研究了抑制TTCC的抗渗透药物奥替溴铵(OB)对戊四氮(PTZ)惊厥大鼠惊厥活动的影响。将48只大鼠随机分为两组,分别进行脑电图(EEG)记录和行为评估。大鼠接受两种不同剂量(25 mg/kg和50 mg/kg)的腹腔注射OB或安慰剂治疗,然后给予戊四氮(腹腔注射),一种有效的诱发癫痫的化学物质。在我们的模型中,我们用脑电图、RCS、首次肌阵挛发作时间(FMJ)和丙二醛(MDA)来检测大鼠癫痫发作活动,以评估OB是否具有抗癫痫的特性。在我们的模型中,我们用EEG、RCS、首次肌阵挛发作时间(FMJ)和MDA水平来评估OB是否具有抗癫痫作用。平均脑电图棘波百分比得分从79.5%(安慰剂)降至59.2%(低剂量)和35.2%(高剂量)。FMJ从平均67.2s(安慰剂)增加到105.2(低剂量),150.6(高剂量)。RCS从平均5.12(安慰剂)降至4.4(低剂量)、3.8(高剂量)。MAD水平从84.5nmol/gr降至51.09nmol/gr(低剂量)、33.2nmol/gr(高剂量)。与安慰剂相比,OB在两个剂量下都能显著降低癫痫发作活性,可能是通过阻断T型钙通道。所有这些结果均有统计学意义, $p < 0.0001$ 。奥替溴铵可降低戊四氮惊厥大鼠的惊厥活动。因此,OB和其他TTCC抑制剂作为潜在的抗癫痫药物的临床作用有待进一步研究。

6. 钠通道抑制剂如何改善 Lennox-Gastaut 综合征癫痫发作?

How Can an Na⁺ Channel Inhibitor Ameliorate Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome?

Ann Neurol. 2021 Mar 21

Yun-Chu Lin¹, Yi-Chen Lai², Ping Chou¹, Shu-Wei Hsueh^{2,3}, Tien-Hung Lin¹, Chen-Syuan Huang^{2,3}, Ren-Wei Wang¹, Ya-Chin Yang^{2,3,4}, Chung-Chin Kuo^{1,5}

目的: Lennox-Gastaut 综合征(LGS)是一种癫痫性脑病,常伴有多种类型的癫痫发作。经典的钠离子通道抑制剂通常对LGS的癫痫发作无效。卢非酰胺是一种新的钠离子通道抑制剂,但已被批准用于LGS的治疗。这与单纯分类的抗癫痫药物(ASDs)选择不一致。

方法: 定量研究天然神经元和哺乳动物癫痫模型中卢非酰胺对Na⁺通道、细胞放电和癫

痫发作行为的影响，并与其他 Na⁺ 通道抑制剂进行比较。

结果：与苯妥英相比，卢非酰胺对 Na⁺ 通道的结合速率明显快于苯妥英，如果癫痫发作主要以短脉冲和超极化间隔为主，如脑电图上的尖峰和波放电（SWD），则可以显著地有效。在戊四氮或 AY-9944 模型中，卢非酰胺，抑制 SWD 相关癫痫发作，而苯妥英则没有，这概括了典型和非典型癫痫发作的主要电生理和行为表现，包括 LGS。

解释：钠离子通道抑制剂应具有足够快的结合速度，在短脉冲时发挥作用，然后抑制 SWDs，在这种情况下卢非酰胺优于卢非酰胺。对于突发间隔不那么超极化的癫痫样放电，由于较高的亲和力，苯妥英钠可能更好。不同结合动力学和对灭活通道的亲和力的钠离子通道抑制剂的抗癫痫作用范围不同。建议根据深入的分子药理学和发作性放电的特性合理选择 ASD。

7.NRP2945 在匹罗卡品诱导颞叶癫痫模型中的抗癫痫作用

Anti-epileptogenic effect of NRP2945 in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy

Eur J Pharmacol. 2021 Mar 30;174068

Francesca Lovisari¹, Annunziata Guarino², Marie Soukupova², Chiara Falcicchia², Selene Ingusci², Pietro Marino², Mark Thomas³, Frank Sieg³, Michele Simonato⁴

迫切需要采取创新的治疗战略，以满足癫痫的主要医疗需求，如预防高危人群患上癫痫、治疗严重和耐药形式的癫痫、控制合并症。神经再生肽 NRP2945(CAPS-2 蛋白的肽类似物)最近被发现具有许多潜在的抗癫痫作用，例如增加神经元的存活和分化。在本研究中，我们使用脑颞叶癫痫的匹罗卡品模型，测试了 NRP2945 对癫痫发生和慢性自发性发作的影响。我们发现 NRP2945 具有强大的抗癫痫作用，可以降低自发性癫痫发作的频率，产生显著的神经保护作用，减轻焦虑样行为和认知功能障碍。这些效应似乎取决于癫痫发生过程的调节，而不是癫痫发作的抑制，因为 NRP2945 在给予已经癫痫的动物时并没有减少自发发作的频率或持续时间。这些发现可能为患有癫痫病风险的个体提供预防性治疗的基础。

8. 抗癫痫药物左乙拉西坦的再利用以抑制神经内分泌前列腺癌和抑制肥大细胞对腺癌的支持

Repurposing of the Antiepileptic Drug Levetiracetam to Restrain Neuroendocrine Prostate Cancer and Inhibit Mast Cell Support to Adenocarcinoma

Front Immunol. 2021 Mar 2;12:622001

Roberta Sulsenti¹, Barbara Frossi², Lucia Bongiovanni³, Valeria Cancila³, Paola Ostano⁴, Irene Fischetti¹, Claudia Enriquez¹, Francesca Guana⁴, Giovanna Chiorino⁴, Claudio Tripodo³, Carlo E Pucillo², Mario P Colombo¹, Elena Jachetti¹

部分去势耐受前列腺癌 (CRPC) 在雄激素剥夺和 / 或雄激素受体途径抑制剂的抵抗下演变为致命性神经内分泌 (NEPC) 肿瘤。因此, 既需要针对 CRPC 的有效药物, 也需要针对 NEPC 的有效药物。我们之前已经描述了肥大细胞 (MC) 在前列腺癌中的双重作用, 既能促进腺癌, 又能抑制 NEPC。这一发现表明, 同时针对 MCs 和 NEPC 细胞的分子可能对前列腺癌有效。通过药物再利用的方法, 我们确定抗癫痫药物左乙拉西坦为这一目的的潜在候选药物。我们发现左乙拉西坦的蛋白靶点 SV2A 在浸润性前列腺癌和 NEPC 细胞中高表达, 而在腺癌细胞中低表达或可忽略。在体外, 左乙拉西坦抑制 NEPC 细胞增殖和 MCs 脱颗粒。在有皮下肿瘤的小鼠中, 左乙拉西坦对 NEPC 和腺癌都有部分活性, 后者的作用是由于 MCs 抑制 MMP9 的释放。值得注意的是, 在转基因小鼠前列腺癌 (TRAMP) 小鼠中, 通过手术去势来模拟雄激素剥夺治疗, 左乙拉西坦降低了高级别前列腺上皮内瘤变、腺癌和 NEPC 的发病和频率, 从而增加了仅显示肿瘤消退迹象的治愈小鼠的数量。我们的结果表明, 左乙拉西坦可以直接抑制雄激素剥夺后 NEPC 的发展, 也可以通过抑制某些 MCs 功能来阻止腺癌的发展。这些发现为进一步测试左乙拉西坦治疗前列腺癌或 MCs 介导的疾病提供了可能性。

9. 在失血性休克和创伤性脑损伤的猪中, 应用临床批准剂量的丙戊酸可改善神经功能恢复和减小脑损伤的大小

Administration of valproic acid in clinically approved dose improves neurologic recovery and decreases brain lesion size in swine subjected to hemorrhagic shock and traumatic brain injury

J Trauma Acute Care Surg. 2021 Feb 1;90(2):346-352.

Glenn K Wakam¹, Ben E Biesterveld, Manjunath P Pai, Michael T Kemp, Rachel L O'Connell, Aaron M Williams, Ashok Srinivasan, Kiril Chtraklin, Ali Z Siddiqui, Umar F Bhatti, Claire A Vercruysse, Hasan B Alam

背景：创伤性脑损伤 (TBI) 和脑出血仍然是主要的死亡原因。我们先前已经证明，150mg/kg 剂量的丙戊酸 (VPA) 可以减小脑损伤，加速神经系统的恢复。目前食品和药物管理局批准的 VPA 剂量是 60mg/kg。我们在目前食品和药物管理局批准的剂量水平上评估了单剂量 VPA 对 TBI 和失血性休克的猪的神经预后和脑损伤大小。

方法：对 5 只猪 (n = 5/ 组) 进行创伤性脑损伤 (TBI) 和 40% 血容量出血试验。在随机接受单独生理盐水 (NS) 复苏组 (对照组)、NS-VPA 150mg/kg (VPA 150)、NS-VPA 50mg/kg (VPA 50) 之前，动物保持休克小时。连续 14 天每天评估神经严重程度评分 (范围 0-32)，并在损伤后 3 天通过磁共振成像测量脑损伤大小。

结果：各组休克严重程度和实验室值相似。丙戊酸治疗的动物在 PID 1 上表现出神经功能缺损明显减轻，神经功能缺损恢复较快 (PID 1 平均神经功能缺损评分，对照组为 22 ± 3 vs VPA 150mg/kg = 8 ± 7 , VPA 50mg/kg = 6 ± 6 , $p = 0.02$ 和 0.003)。丙戊酸治疗的动物脑损伤面积明显减小 (平均体积 mm³, 对照组 = $1,268.0 \pm 241.2$ vs VPA 150mg/kg = 620.4 ± 328.0 , VPA 50mg/kg = 438.6 ± 234.8 ; $p = 0.007$ 和 0.001)。

结论：在遭受创伤性脑损伤和失血性休克的猪中，与单纯复苏相比，经批准的临床使用剂量的 VPA 治疗减少了脑损伤的大小和神经损伤。

10. 塞来昔布通过抑制 HMGB1 易位降低了大鼠炎症模型的癫痫发作易感性

Celecoxib Decrease Seizures Susceptibility in a Rat Model of Inflammation by Inhibiting HMGB1 Translocation

Pharmaceuticals (Basel). 2021 Apr 19;14(4):380.

Hadeel Alsaegh¹, Hala Eweis², Fatemah Kamal², Aziza Alrafiah³

癫痫的发病风险与人类外周炎症性疾病密切相关。高迁移率族蛋白 1(HMGB1) 在这种情况下是最可疑的。本研究旨在探讨抗炎药塞来昔布 (celecoxib) 对脂多糖 (LPS)/ 匹罗卡品 (PILO) 预处理的 Wistar 大鼠癫痫敏感性和器官损伤的影响。将大鼠分为 6 组 (每组 8 只): 第 1 组 (对照组), 第 2 组 (PILO), 第 3 组 (PILO + LPS), 第 4 组 (PILO + LPS + (VPA) 丙戊酸), 第 5 组 (PILO + LPS + 塞来昔布), 第 6 组 (PILO + LPS + VPA + 塞来昔布)。用 LPS 诱导败血症, 用 PILO 诱导癫痫发作。评估血清和脑匀浆中的氧化应激标志物、促炎细胞因子和 HMGB1 水平。对海马、肝脏、肺和肾脏进行组织病理学研究。单用塞来昔布或与 VPA 联合治疗可显著降低 Racine 评分和延迟全身强直阵挛性癫痫发作的潜伏期, 同时明显降低海马促炎细胞因子、氧化应激标记物水平, 并增加谷胱甘肽。此外, 塞来昔布单独治疗或与 VPA 联合治疗比单独使用 VPA 治疗更能抑制 HMGB1 向周围循环的转运。此外, 与其他癫痫组相比, 海马、肝脏、肺和肾脏的组织病理学改变得到改善。塞来昔布单用或联合 VPA 对 PILO 和 LPS 诱导的急性癫痫发作和炎症模型具有抗癫痫和多器官保护作用。降低 VPA 和 LPS 诱导的组织病理学、氧化和炎症反应。这可能是由于其抗氧化、抗炎和抗 HMGB1 介导的作用。

11. 卡马西平在重症 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解病例中诱导 T 细胞集中反应, 但不扰乱 T 细胞识别的免疫肽群

Carbamazepine Induces Focused T Cell Responses in Resolved Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Cases But Does Not Perturb the Immunopeptidome for T Cell Recognition

Front Immunol. 2021 Apr 12;12:653710.

Nicole A Mifsud¹, Patricia T Illing¹, Jeffrey W Lai¹, Heidi Fettke¹, Luca Hensen², Ziyi Huang¹, Jamie Rossjohn^{1,3,4}, Julian P Vivian^{1,3}, Patrick Kwan^{5,6,7}, Anthony W Purcell¹

抗癫痫药物 (ASMs) 经常与 T 细胞介导的药物超敏反应有关, 并引起从轻微皮疹到危及生命的全身综合症的皮肤嗜性病变。在这些反应较为严重的急性期, 药物敏感的促炎性 CD8+T 细胞表现出 Th1 细胞因子 (如 INF γ) 和细胞溶解 (如颗粒酶 B、穿孔素) 的典型特征。这些 T 细胞可以在病理部位 (例如水疱细胞 / 液体) 或全身 (例如血液、器官) 找

到。目前还不太清楚的是 T 细胞介导的药物过敏反应后记忆 T 细胞库的长期免疫效应。在这项研究中，我们对有 Stevens-Johnson Syndrome(SJS) 或中毒性表皮坏死松解 (TEN) 病史的患者发生了首次不良反应后 3- 20 年的 ASM 卡马西平 (CBZ) 和 CBZ 反应性记忆 T 细胞池的检测。我们发现，体外药物刺激 CBZ 反应性 CD8+T 细胞导致促炎症反应，在人类白细胞抗原 (HLA) -B * 15: 02 阳性的 SJS 或 TEN 患者中有特异性的 T 细胞受体 (TCR) 。此外，我们发现这些 CBZ 反应的 TCR 在缺乏内源性 $\alpha\beta$ TCR 的报告子细胞系中的表达概括了 ASM 处理的 T 细胞系 / 克隆报告的 TCR 活化特征，为进一步的功能验证提供了有用的工具。最后，我们对一个 HLA-B*15:02 阳性的 B 淋巴细胞系 (C1R.B*15:02) 在使用 ASM 后的 HLA-B*15:02 免疫肽库 (或一种代谢产物) 的治疗作了全面的评价，并对多肽库进行了微小的扰动。总的来说，这项研究表明，CBZ 反应性 T 细胞的特点是需要药物和 HLA-B*15:02 激活，从血液中提取的记忆 T 细胞的重新激活在疾病治愈的患者中产生了一个聚集的私人 TCR 库。

12. 丁酸通过 Keap1/Nrf2/HO-1 途径减轻 PTZ 诱导的小鼠线粒体功能障碍、氧化应激和神经元凋亡

Butyrate alleviates PTZ-induced mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neuron apoptosis in mice via Keap1/Nrf2/HO-1 pathway.

Brain Res Bull. 2021 Mar;168:25-35.

Dongyue Li¹, Xinying Bai², Yuan Jiang², Yahong Cheng³

本研究旨在评价丁酸对戊四氮 (PTZ) 点燃癫痫的神经保护作用。给昆明种小鼠注射丁酸 (SB)(5, 10, 20 mg/kg) 和丙戊酸钠 40 天，每天注射 PTZ(37 mg/kg)，观察癫痫发作强度和潜伏期、氧化应激参数、线粒体结构和功能、组织病理学和 Keap1/Nrf2/HO-1 的表达。结果表明，丁酸可有效延长癫痫发作潜伏期，降低癫痫发作强度。还发现它能逆转癫痫小鼠脑内线粒体结构的破坏，降低 ROS 水平，提高 NAD⁺ 和 ATP 水平。此外，SB 预处理可提高脑内抗氧化酶 (CAT、SOD 和 GSH-Px) 活性，对神经元丢失和凋亡具有神经保护作用。本实验还证实了 Keap1/Nrf2/HO-1 信号的激活，其中 SB 的抗癫痫作用可能部分是由于其抗线粒体损伤和神经保护作用。因此，一系列功能测试的结果表明，SB 治疗后神经功能有显著改善。在癫痫小鼠模型中，丁酸可通过激活 Nrf2 通路和改善线粒体功能来减轻脑损伤和神经功能缺损。

13. 抗癫痫药物氨己烯酸 γ - 乙烯基 - 氨基丁酸对人脑胶质瘤细胞中电导钙激活钾通道的抑制作用

Depressive effectiveness of vigabatrin (γ -vinyl-GABA), an antiepileptic drug, in intermediate-conductance calcium-activated potassium channels in human glioma cells.

BMC Pharmacol Toxicol. 2021 Jan 13;22(1):6.

Te-Yu Hung¹, Huai-Ying Ingrid Huang², Sheng-Nan Wu^{3,4,5}, Chin-Wei Huang⁶

背景：氨己烯酸 (VGB) 是一种已被批准的非传统抗癫痫药物，已被发现具有治疗脑肿瘤潜力，但其对胶质瘤细胞离子通道的影响仍不清楚。

方法：应用膜片钳技术，观察 VGB 对多形性胶质母细胞瘤细胞系 13-06-MG 各种离子电流的影响。

结果：在细胞贴壁状态下，VGB 呈浓度依赖性地降低中电导钙离子激活钾离子 (IKCa) 通道的活性，而 DCEBIO(5,6- 二氯 -1- 乙基 -1,3- 二氢 -2h- 苯并咪唑 -2- 酮) 可拮抗 VGB 对 IKCa 通道的抑制作用。然而，人 13-06-MG 细胞的大电导钙激活 (BKCa) 通道和内向整流钾 (KIR) 通道的活性均不受 VGB 的影响。然而，在 VGB 持续存在的情况下，GAL-021 或 BaCl₂ 的加入有效地抑制了 BKCa 和 KIP 通道。

结论：本研究显示 VGB 对 IK 通道的抑制作用可能是 VGB 诱导的抗肿瘤 (如抗胶质瘤) 作用的一个重要的潜在机制。

14. 伊来西胺抑制小鼠海马神经元钠通道活动

Ilepcimide inhibited sodium channel activity in mouse hippocampal neurons.

Epilepsy Res. 2021 Feb;170:106533.

Yang Zeng¹, Bing Qin², Yi-Wu Shi³, Yue-Sheng Long³, Wei-Yi Deng³, Bing-Mei Li³, Bin Tang³, Qi-Hua Zhao³, Mei-Mei Gao³, Na He³, Wei-Ping Liao⁴

伊来西胺 (ICM) 是一种临床上有效的抗癫痫药物，在我国已使用数十年，但其抗癫痫机制尚不清楚。ICM 在结构上类似于抗癫痫药物拉莫三嗪 (LTG)。LTG 通过抑制电压门控性钠

通道 (NaV) 活动发挥抗惊厥作用。推测 ICM 还通过抑制钠通道活性发挥抗癫痫作用。我们研究了 ICM 对急性分离的小鼠海马锥体神经元 NaV 活性的抑制作用。我们评估了 ICM 介导的 NaV 的紧张性、浓度依赖性和电压依赖性抑制, 以及 ICM 和 LTG 对 NaV 生物物理性质的影响。ICM 以浓度和电压依赖的方式抑制海马锥体神经元的 Na^+ 电流。ICM 在保持电位 (V_h) 为 -90 mV 时的半数抑制浓度 (IC_{50}) 高于其在 -70 mV 时的半数抑制浓度 (IC_{50})。与对照组相比, 加入 $10\mu\text{M}$ 的 ICM 后, Na^+ 通道电流密度降低, 失活曲线 ($V_{1/2}$) 的半最大可利用度向更负的电位方向移动, 失活恢复延迟。这些数据有助于进一步研究 ICM 对钠通道的抑制作用, 提示 ICM 抗惊厥作用的主要原因是钠离子内流较少。ICM 可防止神经元异常放电, 从而可能预防癫痫的发生。

15. 强迫运动对托吡酯所致的认知障碍及其抗癫痫活性的增强的保护作用: 分子和行为证据

Protective effects of forced exercise against topiramate-induced cognition impairment and enhancement of its antiepileptic activity: molecular and behavioral evidences.

Int J Neurosci. 2021 Jan 11;1-15.

Zahra Soleimani Meigoni¹, Fatemeh Jabari¹, Majid Motaghinejad¹, Manijeh Motevalian¹

强迫运动可以作为神经保护因子和认知增强剂。本研究的目的是评估强迫运动对托吡酯 (TPM) 诱发的认知障碍的影响, 以及对癫痫发作后 TPM 抗癫痫活性和神经退行性状态的影响。将 40 只成年雄性大鼠分为四组, 分别接受生理盐水, TPM (100 mg/kg), TPM 与强迫运动的结合以及强迫运动, 各自仅持续 21 天。使用 MWM 测试和 PTZ 诱发的癫痫发作, 并测量一些氧化, 炎症和凋亡生物标记物以评估实验动物。强迫运动与 TPM 结合可以消除 TPM 引起的认知障碍, 并增强其抗癫痫发作的活性。强迫运动与 TPM 联合使用还可以减少丙二醛 (MDA), 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白介素 1β (IL- 1β) 和 Bax 蛋白, 同时引起超氧化物歧化酶 (SOD), 谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 升高和 PTZ 给药后的谷胱甘肽还原酶 (GR) 活性。似乎强迫运动可以作为 TPM 的辅助疗法, 用于管理诱发的认知障碍, 并且还可以增强 TPM 的抗癫痫和神经保护作用。

16. *Pergularia daemia* 能改变海藻酸盐治疗小鼠的癫痫发生并减轻其认知障碍：理解抗炎机制

Pergularia daemia alters epileptogenesis and attenuates cognitive impairment in kainate-treated mice: Insight into anti-inflammatory mechanisms

Epilepsy Behav. 2021 Feb;115:107707.

Antoine Kavaye Kandeda¹, Fleur Clarisse Okomolo Moto², Jean Pierre Omam Omam³, Rigobert Espoir Mbomo Ayissi⁴, Lucie Ojong⁵, Elisabeth Ngo Bum⁶

背景：约 60% 的颞叶癫痫病具有耐药性。因此，药用植物是新的抗癫痫药的来源。*Pergularia daemia* 用于治疗疼痛，发烧，关节炎，感染和颞叶癫痫。但是，尚没有关于疟原虫在癫痫发生过程中的抗炎活性的科学报道。

目的：本研究旨在确定在海藻酸盐治疗的小鼠癫痫发生过程中 *P. daemia* 的抗炎活性的参与情况。

方法：用海藻酸盐 (15 mg / kg; 腹腔注射) 在小鼠中诱发癫痫持续状态。将癫痫持续状态持续 2 h 的患者分开，并每天两次用蒸馏水 (10 ml / kg; po) ， *P. daemia* 提取物 (4.9、12.3、24.5 和 49 mg / kg; po) 处理，持续两周，和丙戊酸钠 (300 mg / kg; ip) 或阿司匹林 (20 mg / kg; ip) 。最后一次治疗后一小时，用戊四氮 (40mg / kg; 腹膜内) 在癫痫发生过程中评估小鼠对癫痫发作的敏感性。然后，对小鼠进行 Morris 水迷宫，物体识别和野外测试。行为分析完成后，收集海马和血液进行促炎标记或组织学分析。

结果：在所有剂量下，*P. daemia* 提取物均显著减少了癫痫发作的潜伏期和持续时间，并增加了癫痫发作评分。*P. daemia* (24.5 和 49 mg / kg) 也可以预防 SE 引起的认知障碍。此外，提取物 (24.5 和 49 mg / kg) 显著降低了海马或血清中的肿瘤坏死因子- α ，白介素-1 β 和 -6 水平。组织学分析表明，疟原虫可减轻海马 CA1 和 CA3 区的神经元丢失。

结论：这些发现表明，炎症机制与 *P. daemia* 提取物的抗癫痫作用有关。因此，这证明了其在喀麦隆传统民间医学中用于治疗癫痫和炎症的合理性。

17. 以 GABA 和谷氨酸受体为靶点的多疗法治疗乙酰胆碱酯酶抑制剂诱导的癫痫

Treatment of acetylcholinesterase inhibitor-induced seizures with polytherapy targeting GABA and glutamate receptors

Neuropharmacology .2021 Mar 1;185:108444.

Lucille Lumley¹, Jerome Niquet², Brenda Marrero-Rosado³, Mark Schultz³, Franco Rossetti⁴, Marcio de Araujo Furtado⁵, Claude Wasterlain²

胆碱能诱导的癫痫持续状态 (SE) 的启动和维持与突触 γ -氨基丁酸 A 受体 (GABAAR) 减少、n-甲基-d-天冬氨酸受体 (NMDAR) 和氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (AMPA) 增加有关。我们假设突触 GABAAR 和谷氨酸受体的转运是不适应的，并有助于抗癫痫药物的耐药性；针对这些成分可以改善难治性癫痫 (RSE) 的病理生理后果。我们回顾了胆碱能诱导的啮齿类动物模型的研究，在该模型中，我们使用苯二氮平类变构 GABAAR 调节剂来纠正抑制的丧失，同时使用 NMDA 拮抗剂氯胺酮来减少 NMDAR 和 AMPAR 突触定位增加引起的兴奋，这是 NMDAR 依赖的。模型包括锂 / 匹罗卡品诱导的大鼠 SE 和梭曼诱导的大鼠 SE 和 Es1-/- 小鼠 SE，它们类似于人类缺乏血浆羧酸酯酶，可能更好地模拟梭曼毒性。这些人体梭曼毒性模型对发作后 40 分钟的苯并二氮草类药物无效，此时足够的突触 GABAAR 可能无法恢复抑制。氯胺酮 - 咪达唑仑联合使用可减轻胆碱能诱导的严重发作的严重程度、癫痫的发生、行为障碍和神经病理学。用丙戊酸盐 (针对非苯二氮的部位) 补充治疗，可以有效地终止 RSE，为对抗胆碱能诱导的 SE 提供进一步的益处。本文还对联合用药的治疗指标进行了综述，我们发现与序贯用药相比，咪达唑仑、氯胺酮和丙戊酸酯联合用药的疗效有所提高。这些数据表明，未来的临床试验应同时治疗 RSE 缺乏足够的抑制和过度兴奋这一特征，并包括早期联合药物治疗。这篇文章是题为“乙酰胆碱酯酶抑制剂：从实验室到临床到战场”的特刊的一部分。

18. 提高抗癫痫药物脑内给药的联合策略：重点关注 BCRP 和鼻腔给药

A combo-strategy to improve brain delivery of antiepileptic drugs: Focus on BCRP and intranasal administration.

Int J Pharm. 2021 Jan 25;593:120161.

Joana Gonçalves¹, Soraia Silva¹, Filipa Gouveia¹, Joana Bicker¹, Amílcar Falcão¹, Gilberto Alves², Ana Fortuna³

乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 是一种外排转运蛋白，表达于血脑屏障 (BBB) 的人脑内皮细胞顶端。它被认为是导致包括抗癫痫药物 (AEDs) 在内的几种中枢神经系统 (CNS) 药物产生耐药性的转运体之一。在此背景下，本研究旨在研究新一代抗癫痫药物 (AEDs) 与拉考酰胺、左乙拉西坦、唑尼沙胺和 BCRP 之间的相互作用，以探讨经鼻给药能否成功避免 BCRP 对脑内药物分布的影响，从而预防难治性癫痫的发生。首先，通过细胞内蓄积和双向转运实验，确定 BCRP 底物和 / 或抑制剂在 Madin-Darby 犬肾 (MDCK) 细胞和转染人 ABCG2 的细胞系 (MDCK-BCRP) 上。此外，我们还对 BCRP 底物进行了体内药代动力学研究，包括使用和不使用 elacridar(一种著名的 P-gp 和 BCRP 调节剂)，以评估外排抑制对脑内药物分布的影响。比较静脉和经鼻给药后小鼠血浆和脑内药物平衡的程度。在三种被测试的 AED 中，唑尼沙胺是唯一在体外被确认为 BCRP 底物的 AED，其净通量比为 2.73，在 BCRP 抑制剂 Ko143 的存在下，净通量比下降了 53.85%。拉考酰胺在所有受试浓度 (2.5-75 μ M) 下均能抑制 BCRP，MDCK-BCRP 细胞内 BCRP 底物 (Hoechst 33342) 的积累显著增加 ($p < 0.001$)。左乙拉西坦既不是 BCRP 底物，也不是抑制剂。静脉给药后，唑尼沙胺的血浆浓度不受 elacridar 的影响，但其脑暴露程度增加了三倍 (根据 AUC_t 的评估，674.12 比 284.47 μ g.min/mL)。这些结果证实了先前的体外研究结果，提示 BCRP 参与了唑尼沙胺通过血脑屏障的转运。相反，唑尼沙胺鼻腔给药后血浆和脑内药物浓度无明显变化，表明 BCRP 的影响不如静脉给药。此外，唑尼沙胺的直接鼻脑给药 (按直接转运百分比计算) 约为 49%。总而言之，这些分析表明，BCRP 对唑尼沙胺鼻腔给药后脑内转运的影响较小，可能是由于直接的鼻到脑转运。因此，鼻腔给药可能是避免血脑屏障外排转运蛋白影响和耐药性产生的相关策略。

19. 经典抗癫痫药物对成年斑马鱼惊厥活动和焦虑样行为的影响

Effects of classic antiseizure drugs on seizure activity and anxiety-like behavior in adult zebrafish. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2021 Jan 30;415:115429.

Mateusz Pieróg¹, Katarzyna Socała², Urszula Doboszewska², Elżbieta Wyska³, Leszek Guz⁴, Aleksandra Szopa⁵, Anna Serefko⁵, Ewa Poleszak⁵, Piotr Wlaź⁶

斑马鱼被广泛用作研究包括癫痫在内的几种中枢神经系统 (CNS) 疾病的模式生物。一些抗癫痫药物 (ASDs) 在幼体和成体斑马鱼上的效果不同, 因此, 在戊四氮 (PTZ) 诱导癫痫发作的后续阶段, 它们的抗惊厥效果应该得到更准确的表征。本研究旨在观察丙戊酸钠 (VPA)、苯妥英钠 (PHT)、卡马西平 (CBZ)、地西洋 (DZP) 和苯巴比妥 (PB) 5 种典型 ASDs 腹腔注射 (IP) 对行为学的影响。在 PTZ 诱导的成年斑马鱼惊厥试验中。我们测定了所研究的 ASD 的最大起效时间和剂量 - 反应关系。此外, 我们在颜色偏好测试中评估了运动活动和焦虑样行为的变化。此外, 还检测了斑马鱼匀浆中的药物浓度。VPA、DZP 和 PB 可显著延长癫痫发作后三个阶段的发作潜伏期 (SI-SIII)。PHT 对 SI 和 SII 有抗惊厥作用, CBZ 对 SII 和 SIII 有抗惊厥作用。只有 DZP 能降低斑马鱼的运动活性。给予 PHT 和 PB 后, 有较强的抗焦虑作用。VPA 和 DZP 治疗后出现弱的类焦虑作用。HPLC 分析表明, 在每种药物的最大抗惊厥活性期间, 所研究的 ASDs 在鱼体中的平均浓度。我们的结果证实了使用成熟的中枢神经系统的斑马鱼比使用幼虫模型的优势, 以及它在研究受试药物的某些神经药理学特性方面的有效性。

20. 用于治疗利多卡因引起的癫痫的抗惊厥药物效果的皮层脑电图描述

Electrocorticographic description of the effects of anticonvulsant drugs used to treat lidocaine-induced seizures.

Brain Behav. 2021 Feb;11(2):e01940.

George Francisco S Santos¹, Luan Oliveira Ferreira², Bruna Gerrits Mattos², Eliniete J Fidelis¹, Alisson S de Souza¹, Paula S Batista¹, Cecilia A F Manoel¹, Diego Arthur C Cabral¹, Vanessa Jóia de Mello¹, Dielly Catrina Favacho Lopes², Moisés Hamoy¹

前言: 局麻药在临床上应用广泛。虽然毒性很罕见, 但这些药物可能会导致潜在的致命性癫痫发作。

目的: 观察急性利多卡因 (LA) 中毒致病及抗惊厥药物治疗后的皮层脑电图 (ECoG) 和肌电图 (EMG) 变化。本研究使用成年雄性 Wistar 大鼠描述 LA 的癫痫相关行为, 并研究抗惊厥药物的治疗。

结果：LA 的使用使 ECoG 模式发生明显改变，表现为癫痫持续状态，各脑波强度均增加。脑波分解显示 β 波和 γ 波增加，这可能与强直 - 阵挛发作有关。虽然与 LA 组相比，抗惊厥药物治疗降低了 1-40 Hz 频率的脑波功率，但只有地西洋 (DZP) 能够降低振荡强度。肌肉收缩力也表明这三种疗法的疗效不同。

结论：综合证据表明 LA 可引起癫痫持续状态，而 DZP 通过使全身值恢复到接近对照组记录的水平，是控制癫痫发作的最有效的治疗方法。

21. 别孕烯醇酮鼻内使用可快速保护癫痫发作：鼻 - 脑直接给药的证据

Intranasal Allopregnanolone Confers Rapid Seizure Protection: Evidence for Direct Nose-to-Brain Delivery.

Neurotherapeutics. 2021 Jan 6.

Dorota Zolkowska¹, Chun-Yi Wu^{1,2}, Michael A Rogawski^{3,4}

别孕烷醇酮 GABAA 受体的一个具有抗癫痫活性的正向调节剂，在治疗癫痫急症方面具有潜在的应用价值。在小鼠鼻腔注射 40% 磺基丁醚 - β - 环糊精异孕酮，在定时静脉注射戊四唑 (ED50, 5.6 mg/kg)、苦味毒素 (ED50, 5.9 mg/kg) 和荷包牡丹碱癫痫发作试验中可迅速提高癫痫发作阈值。这种作用在 15 分钟达到高峰，在 1 小时后逐渐减弱，在一些实验中在 6 小时时仍然明显。在最大 PTZ 试验中，鼻内异孕烯醇酮也延迟了癫痫发作的发生。在水平筛选试验中，别孕烷醇酮剂量 (16 mg/kg) 对癫痫阈值的影响与苯二氮卓类药物咪达唑仑和地西洋相当 (均为 1 mg/kg) 时，其镇静或运动毒性最小，而两种苯二氮卓类药物均产生明显的行为损害。此外，鼻腔注射别孕酮在大多数动物中都没有引起翻正反射的丧失，但是当同样的剂量肌肉注射时，所有的动物都会受到损害。鼻腔注射别孕烷醇酮 (10 mg/kg) 后，脑组织中的别孕烷醇酮迅速升高，给药后 Tmax 约为 5min。在嗅球中发现了高水平的别孕烷醇酮 (Cmax, 16,000 ng/mg)，而在大脑的其余部分中出现了低得多的水平 (Cmax, 670 ng/mg)。我们的结论是，鼻腔注射别孕烷醇酮在不引起行为不良影响的情况下保护癫痫发作的独特能力部分归因于直接经鼻给药，优先传输到与癫痫发作相关的脑区。苯二氮卓类药物通常用于急性癫痫的鼻腔给药，包括治疗急性反复发作，但不会从鼻腔输送到大脑。鼻腔注射别孕烷醇酮起效更

快，不良反应倾向更小，并且有能力克服苯二氮卓类药物的耐受性。这是第一个证明鼻对脑类固醇药物能快速发挥功能性中枢神经系统活动的研究。经鼻给药可以避免口服生物利用度低的问题，提供了一种给药途径，可以评价其作为多种神经精神疾病适应症的治疗。

22. 造血干细胞治疗癫痫的研究进展

A Review On Hematopoietic Stem Cell Treatment For Epilepsy
CNS Neurol Disord Drug Targets.2021 Feb 17.

Mohan Krishna Ghanta¹, Neha Merchant², L V K S Bhaskar³

癫痫在最初阶段对药物治疗有反应。某些形式的癫痫，如难治性癫痫的反应是极低的。手术治疗癫痫是伴随并发症的，这就需要寻找新的和现代的策略来治疗癫痫。神经保护和神经元再生是新策略必须完成的主要目标。造血干细胞 (HSCs) 治疗癫痫在临床前研究中显示出了良好的效果，但临床效果甚微。本文对其特点、力学进行了探讨。

23. 苯巴比妥与二代抗癫痫药联合应用于小鼠强直阵挛性癫痫模型的多角图与等渗协同效应

Polygonogram with isobolographic synergy for three-drug combinations of phenobarbital with second-generation antiepileptic drugs in the tonic-clonic seizure model in mice

Pharmacol Rep. 2021 Feb;.73(1):111-121

Jarogniew J Łuszczki^{1,2}, Dominika Podgórska³, Justyna Kozińska⁴, Marek Jankiewicz⁵, Zbigniew Plewa⁶, Mateusz Kominek⁷, Dorota Żółkowska⁸, Magdalena Florek-Łuszczki⁹

背景：难治性癫痫患者通常需要联合使用由两种或更多种抗癫痫药 (AED) 组成的联合疗法。可能在当前可用的 AED 中发生的药物相互作用是医师在向患者开具 AED 组合时所采用的主要标准。不幸的是，随着新型 AED 的临床批准，可能的三药组合数量急剧增加。

目的：为了等剂量描记法表征苯巴比妥 (PB) 与拉莫三嗪 (LTG)，奥卡西平 (OXC)，普瑞巴林 (PGB) 和托吡酯 (TPM) 的三药相互作用，在雄性白化病模型瑞士老鼠中使

用了最大的电击（MES）诱发癫痫发作。

材料和方法：小鼠诱发的 MES 癫痫发作是通过通过耳电极传递的交流电产生的。为了对 AED 的 6 种不同三药组合的相互作用进行分类（即 PB + TPM + PGB, PB + OXC + TPM, PB + LTG + TPM, PB + OXC + PGB, PB + LTG + PGB 和 PB + LTG + OXC），使用 I 型等效线描记法分析。PB 的总脑浓度通过荧光偏振免疫测定技术测量。

结果：PB + TPM + PGB, PB + OXC + TPM, PB + LTG + TPM, PB + OXC + PGB, PB + LTG + PGB 和 PB + LTG + OXC 这三种药物混合物可保护白化病瑞士雄性小鼠免受 MES 引起的癫痫发作。在该癫痫发作模型中观察到的所有相互作用都是超加性的（协同）（ $p < 0.001$ ），除了 PB + LTG + OXC 的组合是加性的。它无法显示所研究的第二代 AED 对小鼠 PB 总脑含量的影响。

结论：小鼠 MES 模型中 PB 与 LTG, OXC, PGB 和 TPM 之间的协同相互作用值得转移到临床试验中，特别是对于耐药性癫痫患者，他们将受益于这些治疗选择。

其他药物

1. 非氨酯

Felbamate

StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

Brian Hanrahan¹, Robert P. Carson¹

非氨酯是一种抗癫痫药，已获得美国食品和药物管理局（FDA）的批准，用于治疗局灶性癫痫和 Lennox-Gastaut 综合征。对于耐药癫痫患者来说，这应该是一个值得考虑的问题，因为癫痫控制的益处大于严重特殊反应的风险。这项活动概述了非氨酯的适应症、作用机理、给药方法、重要的不良反应、禁忌症、监测和毒性，因此提供者可以指导患者治疗达到最佳效果。

2. 苯巴比妥

Phenobarbital

StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.2020 May 14.

Cassandra B. Lewis¹, Ninos Adams²

苯巴比妥属于一类名为巴比妥酸盐的药物。该药物可用于抗癫痫治疗，治疗癫痫持续状态、失眠，以及苯二氮卓和戒酒治疗。这项综述回顾了苯巴比妥的适应症、作用机理、毒性、禁忌症、给药、不良反应、监测以及如何提高临床疗效。这项活动将为跨专业团队处理苯巴比妥过量的患者提供信息。苯巴比妥过量是一种紧急情况，需要跨专业团队的有效团队合作。

3. 左乙拉西坦治疗可导致胸部或颈部脊髓损伤后功能恢复

Levetiracetam treatment leads to functional recovery after thoracic or cervical injuries of the spinal cord

NPJ Regen Med. 2021 Mar 2;6(1):11.

Rui Lima^{1,2}, Eduardo D Gomes^{1,2}, Jorge R Cibrão^{1,2}, Luís A Rocha^{1,2}, Rita C Assunção-Silva^{1,2}, Cláudia S Rodrigues^{1,2}, Andreia Neves-Carvalho^{1,2}, Susana Monteiro^{1,2}, António J Salgado^{1,2},

Nuno A Silva^{3,4}

脊髓损伤 (SCI) 会导致受影响个体的运动、感觉和自主神经功能严重受损。原发性损伤后，谷氨酸释放增加，导致兴奋性毒性和进一步的神经元死亡。因此，调节谷氨酸兴奋性毒性似乎是在损伤急性期促进神经保护的有希望的靶点。在这项研究中，我们评估了 FDA 批准的抗癫痫药 (左乙拉西坦 -LEV) 的治疗效果，该药物因与脑和脊髓中的突触小泡蛋白 SV2A 结合而闻名。在两种 SCI 模型中测试了 LEV 疗法——一种影响颈椎，另一种影响脊髓的胸部水平。该治疗在两种 SCI 模型上均有效。经治疗的动物在粗大和精细运动功能方面均表现出显著改善。组织学评估显示，治疗动物的腔体大小显著减少，神经元和少突胶质细胞存活率更高。分子分析显示 LEV 通过稳定星形胶质细胞起作用，从而可以从细胞外空间有效摄取过量的谷氨酸。总的来说，我们的结果表明左乙拉西坦可能是用于 SCI 急性治疗的有前途的药物。

4. 拉莫三嗪——为药物制剂和生物基质开发的分析方法的综述

Lamotrigine-A Review of Analytical Methods Developed for Pharmaceutical Formulations and Biological Matrices

Crit Rev Anal Chem. 2021 Mar 5;1-11.

Sajeeda S¹, Lalit Kumar², Ruchi Verma¹

拉莫三嗪由于其对神经递质释放的出色抑制特性，尤其是谷氨酸作为二线抗癫痫药用于癫痫病的治疗。它在化学和药理学上不同于其他抗癫痫药，在癫痫治疗中既用作单一疗法，也用作辅助疗法。本综述着重于两个方面 (a) 用于定量药物制剂中拉莫三嗪的各种分析方法，以及 (b) 用于确定生物基质中拉莫三嗪的各种分析方法。在这里，使用不同的参数开发了各种分析方法，并讨论了所采用方法的验证。讨论了每种方法的估计参数，如线性、LOD (检测限) 和 LOQ (定量限)。还讨论了关键的质量参数，例如检测波长、流动相、色谱柱、流速、保留时间、以及通过生物分析方法估算拉莫三嗪的样品制备方法。

5. 大麻素

Cannabinoids

StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.2020 Oct 11.

Nafiz K. Sheikh¹, Anterpreet Dua²

大麻素是一种生物活性化合物，除癫痫病外，还用于治疗和治疗因艾滋病毒 / 艾滋病和化学疗法引起的食欲 / 体重减轻。根据美国食品药品监督管理局（FDA）的规定，它属于止吐药和抗癫痫药类。这项活动概述了大麻素在上述疾病的治疗中的重要作用、适应症、用法用量和禁忌症。此外，该活动将突出作用于跨专业团队成员在患者管理中的作用机理，不良事件概况和其他关键因素（例如，标签外使用、剂量、药效学、药代动力学、监测、相关相互作用）食欲不振或体重减轻或癫痫发作。

6. 芬氟拉明治疗 Dravet 综合征有效性和安全性的 meta 分析

Efficacy and safety of fenfluramine in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis

Acta Neurol Scand. 2021 Apr;143(4):339-348.

Lanlan Zhang¹, Wei Li², Chengzhong Wang¹

背景：Dravet 综合征 (DS) 是一种严重的、耐药的发育性癫痫性脑病。尽管采用了多种抗癫痫药物方案，但该综合征的控制仍然很差，近一半的患者每月仍至少经历四次强直 - 阵挛发作。最近的几项临床试验表明，芬氟拉明在治疗 Dravet 综合征时可以显著减少惊厥发作的频率。

方法：计算机检索 Web of Science、MEDLINE(Ovid 和 PubMed)、Cochrane Library、EMBASE 和 Google Scholar，检索时间为 2019 年 12 月 31 日。我们纳入了治疗 Dravet 综合征的随机安慰剂对照试验。我们使用固定效应模型计算了 $\geq 50\%$ 和 100% 减少发作频率的风险比 (RR)，以及与治疗相关的停药和严重不良事件。使用 Cochrane Collaboration 的工具对纳入的研究进行质量评估。

关键结果：共 206 名患者参加了两项试验。合并 RR 为 5.49(95% 可信区间为 3.13~9.65)，

显示芬氟拉明组每月惊厥发作次数 (MCSF) 减少 50% 的比例。至于完全缓解率, 合并 RR 为 5.75(95%CI 为 1.0 3~32.0 7), 尽管差异无统计学意义 ($p=0.046$)。然而, 芬氟拉明组患者在治疗期间发作不超过一次的比例明显更高 (RR13.82, 95%CI 为 2.68-71.27, $P=0.002$)。两组在停药和严重不良事件方面没有显著差异。在参与者中没有观察到瓣膜心脏病或肺动脉高压。纳入试验报告的最常见的不良事件是腹泻、乏力、嗜睡、鼻咽炎、发热、癫痫、食欲下降和体重减轻。

结论: 芬氟拉明是治疗儿童 Dravet 综合征的有效抗癫痫药物, 临床上有意义地减少惊厥次数, 且一般耐受性良好。

7. 托珠单抗治疗隐源性难治性新发癫痫持续状态

Resolution of cryptogenic new onset refractory status epilepticus with tocilizumab

Epilepsy Behav Rep. 2021 Feb 4;15:100431.

Jonathan P Donnelly¹, Nidhi Kasatwar¹, Shaheryar Hafeez², Ali Seifi², Andrea Gilbert³, Colleen Barthol⁴, Clay Small⁴, C Ákos Szabó¹⁵

国际抗癫痫联盟将新发难治性癫痫持续状态 (NORSE) 定义为发作持续时间超过 24 h, 未经癫痫或其他神经系统疾病诊断的患者。仍有必要为 NORSE 开发新的治疗策略, 特别是对那些对传统药物治疗反应最差的患者。我们报告一个年轻的没有任何病史的女性病人, 出现癫痫持续状态, 不但对抗癫痫药物和麻醉药无效, 而且对传统的免疫调节治疗也无效。在 9 周的电临床癫痫发作活动后, 患者对托珠单抗有反应。

8. 拉莫三嗪在儿童中的剂量推荐: 基于以前和新的人群药代动力学模型的评估

Dosing Recommendations for Lamotrigine in Children: Evaluation Based on Previous and New Population Pharmacokinetic Models

J Clin Pharmacol. 2021 May;61(5):677-687

Manon Tauzin^{1,2}, Jean-Marc Tréluyer^{1,3,4}, Rima Nababout⁵, Thierry Billette de Villemeur⁶, Isabelle Desguerre⁵, Radia Aboura¹, Ines Gana¹, Yi Zheng¹, Sihem Benaboud^{1,3}, Naim Bouazza³, Camille Chenevier-Gobeaux⁷, Cécile Freihuber⁶, Déborah Hirt^{1,3,8}

拉莫三嗪是一种广谱抗癫痫药物，在儿童中的血药浓度具有很高的个体变异性。本研究的目的是评估发表在拉莫三嗪上的儿科人群药代动力学 (PPK) 模型的预测性能，利用我们的监测数据建立一个新的模型，并评估当前推荐的剂量。验证队列包括接受拉莫三嗪治疗的患者，这些患者在治疗药物监测 (TDM) 期间进行了血清水平检测。文献中发表的 PPK 模型首先应用于验证队列。我们使用平均预测误差、均方根误差和视觉预测检查来评估它们的预测性能。然后，使用这些数据建立了一个新的模型。剂量模拟被用来评估推荐的剂量。我们包括 175 名患者的 270 例拉莫三嗪浓度，范围从 0.5 到 17.9 mg/L。中位年龄 (范围) 为 11.8 岁 (0.8~18 岁)，体重中位数为 32.7 kg (8~110 kg)。我们测试了 6 个 PPK 模型；大多数模型具有可接受的偏差和精确度，但低估了队列的可变性。我们建立了一个具有一阶吸收和消除、异速比例以及抑制剂和诱导剂的影响的一室模型。在我们的队列中，22.6% 的谷浓度在 2.5 mg/L 以下。综上所述，我们提出了一个可用于儿童拉莫三嗪 TDM 的 PPK 模型。在我们的人群中，有很高比例的儿童服用了低谷浓度的拉莫三嗪。由于推荐剂量间隔较大，我们建议以较高剂量范围为目标，以达到目标浓度。

9. 氧化还原活性矿物和酚类化合物对拉莫三嗪的非生物转化

Abiotic Transformation of Lamotrigine by Redox-Active Mineral and Phenolic Compounds

Environ Sci Technol. 2021 Feb 2;55(3):1535-1544.

Marina Karpov¹, Bettina Seiwert², Vered Mordehay¹, Thorsten Reemtsma^{2,3}, Tamara Polubesova¹, Benny Chafetz¹

抗惊厥药物拉莫三嗪是一种顽固的环境污染物。在饮用水、地表水、再生水、耕地土壤、甚至食用作物中都能检测到这种物质。本文研究了一种常见的氧化还原土壤矿物——水钠锰矿在单溶质体系和含香草酸或邻甲氧基苯酚的双溶质体系中的拉莫三嗪转化机理。在单溶质体系中，28% 的拉莫三嗪被转化，14 个转化产物 (TPs) 被鉴定。基于对 TPs 的详细分析，我们认为拉莫三嗪的转化主要通过氧化、加成和脱氯反应完成。在双溶剂体系中，氧化还原活性酚类化合物促进了拉莫三嗪的消除和转化。香草酸的转化效率更高，诱导拉莫三嗪的转化率达 92% (58 个 TPs)，邻甲氧基苯酚诱导拉莫三嗪的转化率达 48% (35 个 TPs)。在含有酚类化合物的双溶剂体系中，拉莫三嗪可能主要通过酚类化合物及

其氧化产物(原儿茶酸、醌和低聚物)的加成反应进行转化。因此,与母体化合物相比,形成的TPs的质量有所提高。目前的研究表明,氧化还原活性矿物和天然酚类化合物在非生物去除和转化难降解环境污染物中的重要作用。

10. 大麻素浓缩物的使用对癫痫发作和发作间期脑电图的影响

Seizure and Interictal Electroencephalographic (EEG) Changes with Cannabinoid Concentrate Use

Am J Case Rep. 2021 Apr 18;22:e931360.

Madeline D Kahan¹, Andrew Breithaupt¹, Kendall Nash¹, Adam L Numis¹

背景:脑电图(EEG)发现与四氢大麻酚(THC)的使用,特别是其浓缩形式,并没有得到很好的描述,尽管这些产品目前广泛可用。目前还没有关于青少年大麻使用者脑电图发现的研究,关于THC对癫痫发作阈值的影响的报道也各不相同。

病例报告:一名17岁女孩,无癫痫发作史或已知癫痫发作危险因素,在每日吸入高浓度四氢大麻酚(“wax”)后出现急性异常行为。入院时,她出现全身性强直阵挛发作。尿液毒理检测结果显示THC呈阳性,对她的脑病的其他病因的广泛评估尚未揭示。入院时扩展脑电图显示轻度弥漫性背景减慢,偶尔双额叶中心为主的尖峰和棘波放电。七天后,在没有临时性抗癫痫药物的情况下,再次延长脑电图显示发作间期的症状有所缓解。

结论:临床和脑电图表现与患者使用浓缩THC有关,可能代表THC wax毒性的一系列症状。在这种情况下,THC与降低癫痫阈值和在没有癫痫倾向的青少年中诱发癫痫发作有关。这一案例还表明,四氢大麻酚浓缩物本身有可能产生癫痫样放电,正如以前使用合成大麻素所描述的那样。

11. 碳青霉烯类抗生素治疗丙戊酸中毒的思考

Thinking out of the box: management of valproic acid toxicity with carbapenems

BMJ Case Rep. 2021 Mar 10;14(3):e240140.

Raghavendra Sanivarapu¹, Robin Sharma², Jagadish Akella³

丙戊酸是治疗癫痫发作和预防双相情感障碍的常用药物。急性 VPA 中毒可引起各种症状，从轻微的嗜睡到严重的脑水肿和昏迷。VPA 的治疗水平约为 50-100 μ g/mL，大部分结合蛋白质。它主要由肝脏代谢，通过胆汁排出。VPA 的代谢产物干扰尿素循环，导致肉碱缺乏，导致氨水平升高。使用肉碱治疗 VPA 毒性是众所周知的，但目前尚不清楚它是否能降低 VPA 水平。我们报告一例 VPA 毒性，口服 6000 毫克左肉碱无效，但美罗培南成功导致 VPA 水平降低，并改善患者的临床症状。

12. 左乙拉西坦与苯妥英钠作为二线药物治疗儿童惊厥性癫痫持续状态的疗效和安全性：Meta 分析

Efficacy and safety of levetiracetam versus phenytoin as second-line drugs for the treatment of children with convulsive status epilepticus: a Meta analysis

Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2021 Apr;23(4):356-362.

Rui Shi¹, Huai-Qing Yin, Zhuan-Zhuan Wang¹

目的：系统评价左乙拉西坦（LEV）和苯妥英（PHT）作为二线用药治疗儿童惊厥性癫痫持续状态（CSE）的有效性及安全性。

方法：检索中英文电子数据库，纳入对比 LEV 和 PHT 作为二线用药治疗儿童 CSE 的有效性及安全性的随机对照试验。使用 RevMan 5.3 软件进行数据分析。

结果：纳入 7 个研究，共 1 434 名患儿。Meta 分析结果显示，LEV 组 CSE 的控制率高于 PHT 组（RR=1.12，95% CI：1.00~1.24，P=0.05）；24 h 内癫痫复发率（RR=0.82，95% CI：0.22~3.11，P=0.77）和需要进一步抗癫痫药物治疗率（RR=0.97，95% CI：0.64~1.45，P=0.87）两组比较差异无统计学意义。两组不良事件发生率差异无统计学意义（RR=0.77，95% CI：0.55~1.09，P=0.15）。

结论：LEV 治疗儿童 CSE 的有效性优于 PHT，且不增加不良反应的发生率。

13. 咖啡和吸烟与拉莫三嗪的相互作用

Coffee and cigarette smoking interactions with lamotrigine

Epilepsy Behav. 2021 Mar;116:107741.

Timothy E Welty¹, Barry E Gidal², Jiawei Duan³, Michael D Privitera⁴, Michel J Berg⁵, Ron Krebill⁶, Jerzy Szaflarski⁷, Francisco J Diaz⁶

这项分析的目的是确定拉莫三嗪 (LTG) 和咖啡或香烟使用之间可能存在的相互作用。作为 Equigen 慢性剂量研究中影响 LTG 药代动力学 (PK) 的因素统计分析的一部分，我们收集了参与研究的患者使用咖啡和香烟的前瞻性数据。受试者是通过严格的血液抽样对通用 LTG 产品进行交叉复制研究的一部分，并被指示在研究期间不改变他们对这些产品的日常摄入量。共有 35 个研究对象，其中 33 个研究对象有足够的数据进行分析。咖啡摄入量的增加与拉莫三嗪 (LTG) 曲线下面积 (AUC) 和最大浓度 (Cmax) 的显著降低有关。较高的香烟使用量不会导致 AUC 或 Cmax 的显著变化。咖啡，而不是香烟的使用，会诱导 LTG 代谢或抑制 LTG 吸收。

14. 胺碘酮增强奥卡西平和普瑞巴林在小鼠最大电休克模型中的抗惊厥作用

Amiodarone Enhances Anticonvulsive Effect of Oxcarbazepine and Pregabalin in the Mouse Maximal Electroshock Model.

Int J Mol Sci. 2021 Jan 21;22(3):1041.

Monika Banach¹, Monika Rudkowska¹, Agata Sumara², Kinga Borowicz-Reutt¹

越来越多的实验研究表明，抗心律失常药物和抗癫痫药物具有某些分子作用机制，可以相互作用。本研究在小鼠最大电休克模型上观察胺碘酮 (III类抗心律失常药物) 对四种第二代抗癫痫药物抗癫痫作用的影响。胺碘酮虽然在电惊厥阈值试验中无效，但显著增强奥卡西平和普瑞巴林的抗电休克活性。胺碘酮单独或与奥卡西平、拉莫三嗪或托吡酯合用，在被动回避任务中显著扰乱小鼠的长期记忆。胺碘酮不影响抗癫痫药物的脑内浓度。然而，奥卡西平、托吡酯和普瑞巴林显著提高了胺碘酮的脑内浓度。此外，奥卡西平和普瑞巴林增加了胺碘酮的主要代谢物去乙基胺碘酮的大脑浓度。综上所述，胺碘酮对癫痫患者的潜在有益作用似乎受到胺碘酮的神经毒性作用的限制。虽然这项研究的结果仍

应在慢性治疗方案中得到证实，但在临床情况下建议采取特别的预防措施。应仔细监测胺碘酮与抗癫痫药的联合使用，即使是低治疗剂量，也应排除与抗心律不齐药物及其主要代谢产物去乙基胺碘酮积累有关的不良影响。

15. 大麻类药物的临床药代动力学和潜在的药物 - 药物相互作用

Clinical Pharmacokinetics of Cannabinoids and Potential Drug-Drug Interactions.

Adv Exp Med Biol. 2021;1297:27-42.

Marta Vázquez¹, Carlos García-Carnelli², Cecilia Maldonado³, Pietro Fagiolino³

在过去的几年里，大麻二酚 (CBD) 和四氢大麻酚 (Δ -Thc) 这两种大麻的主要成分引起了人们的极大关注，主要是因为它们在医学方面有着广阔的应用前景。然而，仍然需要关于这些大麻素在人体中的更多信息，关于临床环境中可能发生的药物与药物之间的药代动力学相互作用及其普遍性的研究有限。由于许多迹象表明大麻素的使用正在大幅增加，而且它们不是任何治疗中的一线治疗方法，因此卫生保健专业人员在使用期间必须了解药物与药物的相互作用，因为严重不良事件可能与毒性或无效的结果相关。本章概述总结了我們目前关于 CBD 和 THC 在人体中的药代动力学和代谢命运的知识，并讨论了相关的药物——药物相互作用，提供了一个合理的解释，为这一领域的进一步研究提供了可信的解释。

16. 苯巴比妥作为新生儿癫痫一线治疗的疗效和安全性：一项系统评价和荟萃分析

Efficacy and Safety of Phenobarbitone as First-Line Treatment for Neonatal Seizure: A Systematic Review and Meta-Analysis.

J Trop Pediatr. 2021 Jan 29;67(1):fmab008.

Jogender Kumar¹, Jitendra Meena¹, Jaivinder Yadav¹, Lokesh Saini¹

背景和目的：苯巴比妥是治疗新生儿癫痫的一线药物。然而，其短期和长期安全状况不佳令人担忧。我们的目标是系统地综合苯巴比妥作为一线药物的有效性和安全性的数据，并将其与其他抗癫痫药物 (AEDs) 在新生儿中进行比较。

方法：应用计算机检索 CENTRAL、EMBASE、PubMed、Web of Science 等与研究人群（新生儿癫痫）和干预（苯巴比妥）相关的关键词，直至 2020 年 12 月 15 日。随机对照试验 (RCT) 将苯巴比妥与任何其他 AED 作为新生儿癫痫控制的一线治疗进行比较，被认为是合格的。随机效应荟萃分析采用 RevMan5.3 软件进行。

结果：我们筛选了 443 条记录，确定了 9 项符合条件的研究 (719 名参与者)。对苯巴比妥和左乙拉西坦进行对照的 5 个随机对照试验均未发现首次用药对癫痫控制的影响 [危险比率 (RR) 1.43, 95% 可信区间 0.79~2.57] 或不良反应 (RR 4.66; 95% 可信区间 0.33~65.83)。两项比较苯巴比妥和苯妥英钠的试验也没有发现癫痫控制与第一次剂量及其他结果有任何差异 (RR 2.09; 95% CI 为 0.31-14.03) 和其他结果。只有一项随机对照试验比较了苯巴比妥和劳拉西泮，发现第一剂量的劳拉西泮在控制癫痫发作方面更有效 (RR 为 0.71; 95% CI 为 0.53~0.94)。三项试验比较了神经发育结果，其中左乙拉西坦在两项试验中效果更好，而一项试验没有发现任何差异。

结论：苯巴比妥至少与苯妥英钠、左乙拉西坦等药物一样有效、安全。关于长期神经发育结果的数据是缺乏的。现有的证据不足以推荐其他药物而不是苯巴比妥。

17. 芦丁酰胺治疗 4 岁以下癫痫儿童的疗效和耐受性

Efficacy and Tolerability of Rufinamide in Epileptic Children Younger Than 4 Years.

J Child Neurol. 2021 Mar;36(4):281-287.

Ahmet Tanritanir^{1,2}, Xiaofan Wang¹, Tobias Loddenkemper¹

背景：芦丁酰胺是一种三唑衍生物，是一种具有新作用机制的新一代抗癫痫药物。我们在本中心评估了芦丁酰胺治疗 4 岁以下儿童癫痫的疗效和安全性。

方法：在这项回顾性研究中，我们纳入了在 2010 年 6 月至 2018 年 6 月期间在波士顿儿童医院接受芦丁酰胺治疗的 4 岁以下癫痫儿童。在开始使用芦丁酰胺之前和最后一次随访时评估了芦丁酰胺治疗的安全性和有效性。应答者被定义在随访时癫痫发作频率比基线下降超过 50% 的患者。

结果：我们回顾了 128 名儿童的记录，包括 103 名信息完整的儿童。患者包括 60 名男孩 (58%)，平均年龄为 20 个月 (四分位数范围为 13-28，范围为 2-36)。疗程中位数为 15 个月，末次随访的中位剂量为 42 mg/kg/d (四分位数范围 34~56)。在最后一次随访中，癫痫发作频率降低了 (450 比 90， $p < 0.001$)，总体癫痫发作减少了 54%。51 例患者 (49.5%) 有反应，癫痫发作减少率为 94%，其中 20 例 (19.4%) 无癫痫发作。12 个月治疗后患者在组率为 63%。30 名患者 (29%) 出现不良事件，41 名患者 (39.8%) 因不良事件 (15 例；14.5%) 和无效 (26 例；25%) 而停用芦丁酰胺。

结论：芦丁酰胺能有效降低 4 岁以下儿童癫痫发作频率，总体耐受性良好。

18. 芬氟拉明是治疗癫痫的抗癫痫药物

Fenfluramine as antiseizure medication for epilepsy.

Dev Med Child Neurol. 2021 Feb 9.

Maria Gogou¹, J Helen Cross^{1,2}

盐酸芬氟拉明被经典地描述为通过血清素能机制发挥药理作用。因此，它最初被用作厌食药，因为血清素稳态受损可能与食物摄入量增加有关。虽然有证据表明有阳性结果，但心血管方面的担忧导致了该药的暂时停用。然而，后来通过单独的临床观察提出了在癫痫患者中的一个新的作用。基因检测的广泛应用使得可以对受益的患者进行分类 (主要是 Dravet 综合征)，而随着斑马鱼模型的发展，其抗癫痫特性在分子水平上得到了证实。来自随机临床试验的数据显示，芬氟拉明作为一种辅助治疗，对 Dravet 综合征儿童的癫痫控制有好处，尽管对这些患者的神经发育的影响仍不确定。到目前为止，还没有瓣膜性心脏病的迹象。长期和适当设计的临床研究将验证芬氟拉明是否是一种非常重要的治疗剂，实现了迄今所显示的希望。

19. 加巴喷丁

Gabapentin

StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2020 May 24.

Rama Yasaei¹, Shravan Katta², Abdolreza Saadabadi³

加巴喷丁是一种抗惊厥药物，最初被认为是一种肌肉松弛剂和抗痉挛药物，但后来发现它

有可能作为抗惊厥药物和更有效的抗惊厥药物的辅助药物。它在某些类型的神经疼痛控制中也很有用。这项活动概述了加巴喷丁的适应症、作用机制、剂量、重大不良反应、禁忌症、监测和毒性，并增加了从业人员关于如何接触这种药物和所有卫生专业人员在如何监测它以促进更好的患者结果的知识。

20. 肌肉注射咪达唑仑治疗癫痫持续状态

Intramuscular Midazolam for treatment of Satus Epilepticus.

Expert Opin Pharmacother. 2021 Jan;22(1):37-44.

Antonella Riva¹, Giulia Iapadre², Eleonora Agata Grasso², Ganna Balagura^{1,3}, Pasquale Striano^{1,3}, Alberto Verrotti²

导言：癫痫持续状态 (SE) 是一种常见的神经内科急症。它有很高的死亡率和发病率，这通常与癫痫的症状和持续时间有关，因此，及时和适当的药物干预是至关重要的。在院前环境下，建立静脉通道可能很困难，因此应该考虑其他给药途径。

涉及的领域：本文总结了文献中的数据，并对肌肉注射咪达唑仑 (IM MDZ) 的有效性和安全性进行了评估，因为它与急性癫痫发作和 SE 的治疗有关。

专家意见：癫痫的发生和维持所涉及的一连串事件，如果不及时停止，将导致这种情况的长期存在，并可能导致药物治疗的难治性。因此，开发了非静脉给药途径，使未经培训的人员能够迅速停止癫痫发作。在苯二氮类药物 (BDZs) 中，肌注 MDZ 至少与其他静脉注射的 BDZs 一样有效和安全。此外，由于 IM MDZ 良好的药效学和药代动力学特征，在具有运动特征的 SE 患者的院前处理中，它是其他非静脉药物如 MDZ 鼻内给药、MDZ 口腔给药和地西洋直肠给药的一种有前途的替代药物。

21. 左乙拉西坦的群体药代动力学：系统评价

Population Pharmacokinetics of Levetiracetam: A Systematic Review

Clin Pharmacokinet. 2021 Mar;60(3):305-318.

Zi-Ran Li^{1,2}, Chen-Yu Wang¹, Xiao Zhu³, Zheng Jiao⁴

背景：左乙拉西坦已被广泛用作成人和儿童中不同类型癫痫的治疗选择。由于其受试者之间的巨大差异，已进行了一些人群药代动力学研究，以鉴定其药代动力学协变量，从而促进个体化治疗。

目的：本综述的目的是为左乙拉西坦的群体药代动力学研究提供一个概要，并探讨鉴定出的影响协变量。

方法：从开始到 2020 年 6 月 30 日，我们系统地搜索了 PubMed 和 Embase 数据库。汇总了研究设计，目标人群，模型特征和已确定的协变量的信息。此外，比较了新生儿，儿童和成人的药代动力学特征。

结果：共纳入 14 项研究，其中 2 例涉及新生儿，4 例涉及儿童，2 例涉及儿童和成人，6 例仅涉及成人。儿童的表观清除率中位数 (0.074 L / h / kg [范围 0.038-0.079]) 高于成人 (0.054 L / h / kg [范围 0.039-0.061])。发现体重显著影响表观清除率和分布体积，而肾功能影响清除率。同样，与诱导酶的抗癫痫药（如卡马西平和苯妥英钠）合用可使药物清除率增加 9-22%，而与丙戊酸合用则使药物清除率降低 18.8%。

结论：左乙拉西坦的剂量方案取决于患者的体型和肾功能。需要进一步的研究来评估左乙拉西坦在新生儿和孕妇中的药代动力学。

22.MnO₂ 导致卡马西平氧化机理的新见解 2：晶体结构与 Mn (III) 的关系

A new insight into the mechanism of carbamazepine oxidation by MnO₂: Crystalline structure versus Mn(III)

Sci Total Environ. 2021 Jan 20;753:141835.

Jujiao Zhao¹, Ruihan Liao², Quanfeng Wang¹, Yixuan Chen¹, Wenbo Liu¹, Bo Shang², Jun Zhai³

Mn (III) 最近被认为是 MnO₂ 氧化反应的起源，但是这仍然是有争议的。在本文中，使用 δ -、 α -、 β - 和 γ -MnO₂ 处理了一种典型的难治性药物卡马西平 (CBZ)，并研究了 Mn (III) 的作用。通过焦磷酸盐洗涤除去 Mn (III) 后， δ -MnO₂ 的动力学速率 (0.180 min⁻¹) 比洗涤前的样品 (0.075 min⁻¹) 高。以乙酸盐络合物形式的 Mn (III) 形式溶解的 Mn

(III) , 从 MnO₂ 固体中新酸溶解的 Mn (III) 和原位生成的 Mn (III) 对 CBZ 的氧化反应的氧化活性可忽略不计。这些证明了 Mn (III) 在 CBZ 的氧化中没有关键作用。不同结构的 MnO₂ 对 CBZ 的氧化反应性依次为: δ -MnO₂>>> α -MnO₂ \approx γ -MnO₂> β -MnO₂。密度泛函理论计算表明, δ -MnO₂ 的晶面显着促进了 CBZ 的氧化, 从而导致了 δ -MnO₂ 的优异性能。提出了一种新的以表面反应为主的机理, 这暗示了 MnO₂ 的氧化反应性可能不是由先前认为的 Mn (III) 引起的。这些发现可能有助于理解水处理和自然过程中 MnO₂ 参与的氧化过程。

23. 孟鲁司特：治疗癫痫的新的治疗选择

Montelukast: The New Therapeutic Option for the Treatment of Epilepsy

J Exp Pharmacol. 2021 Jan 20;13:23-31.

Bekalu Amare Tesfaye¹, Haftom Gebregergs Hailu¹, Kaleab Alemayehu Zewdie¹, Muluken Altaye Ayza¹, Derbew Fikadu Berhe¹

当前, 没有确定的治疗癫痫的方法。可用药物缓解症状并减少癫痫发作。现有的抗癫痫药的主要挑战是安全性和可负担性。孟鲁司特用于癫痫的重新用途可以是一种具有更好安全性的替代药物。孟鲁司特是一种白三烯受体拮抗剂, 可与用于治疗支气管哮喘和季节性过敏的半胱氨酰白三烯 (CysLT) 受体结合。越来越多的证据表明孟鲁司特的抗炎作用可以帮助维持血脑屏障的完整性。该药还具有神经保护和抗氧化活性, 以减少癫痫发作和癫痫发作。本综述总结了孟鲁司特在癫痫中的神经药理作用, 重点是与 CysLT 和细胞特异性作用有关的最新发现。

24. 左乙拉西坦

Levetiracetam

J Pain Symptom Manage. 2018 Oct;56(4):645-649. 30036676

Paul Howard¹, Jan Remi², Constanze Remi², Sarah Charlesworth³, Helen Whalley⁴, Rebecca Bhatia⁵, Morwenna Hitchens⁶, Mary Mihalyo⁷, Andrew Wilcock⁸

治疗性评论旨在为卫生专业人员提供有关姑息治疗和临终关怀治疗中使用的药物的必要的独立信息。

25. 卢非酰胺

Rufinamide

StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.2020 Nov 7. Mohammad Junaid Humayun¹, Roopma Wadhwa²

卢非酰胺是一种抗癫痫药物 (ASD)，用于治疗 Lennox Gastaut 综合征相关的癫痫，在结构上与其他传统 ASD 无关。此 CME 活性提供了 FDA 批准的适应症，药效学和药代动力学特性的简要和说明性回顾。本活动还将强调该药物的副作用、禁忌症和给药方案，并将阐明美国神经病学学会指南关于该药物在临床实践中的效用的实践参数。

26. 双丙戊酸钠

Divalproex

Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-.2021 Feb 15.

母乳喂养期间关于双丙戊酸钠临床使用的信息很少。但是，双丙戊酸钠在体内迅速代谢为活性药物丙戊酸。母乳中的丙戊酸水平低，婴儿血清中丙戊酸水平范围从检测不到到较低。在一项研究中，丙戊酸单药治疗期间的母乳喂养似乎不会对婴儿的生长或发育产生不利影响，非母乳喂养婴儿相比，母乳喂养的婴儿在 6 岁时的智商更高，言语能力更高。安全评分系统发现在母乳喂养期间可以使用丙戊酸。如果母亲需要丙戊酸，这不一定是停止母乳喂养的原因。

在母乳喂养的婴儿中，没有明确的丙戊酸不良反应的报道。从理论上讲，母乳喂养的婴儿有丙戊酸引起的肝毒性的危险，因此在母体治疗期间应监测婴儿的黄疸和其他肝损害迹象。据报道有血小板减少症的可疑病例，因此应监测婴儿是否有异常的瘀伤或出血。一例罕见的婴儿秃顶可能是由牛奶中的丙戊酸盐引起的。一位作者建议在治疗期间监测婴儿的丙戊酸盐水平，血小板和肝酶。与镇静抗惊厥药或精神药物合用可能导致婴儿出现镇静或戒断反应。

27. 奥卡西平

Oxcarbazepine

Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-.2021 Feb 15.

母乳中的奥卡西平含量低，预计不会对母乳喂养的婴儿造成任何不利影响，尤其是如果婴儿的年龄大于 2 个月。安全评分系统发现奥卡西平在母乳喂养期间可能会谨慎使用。监测婴儿的嗜睡情况、足够的体重增加和发育标志，尤其是在年幼的纯母乳喂养的婴儿中以及使用抗惊厥药物情况下。

28. 左乙拉西坦

Levetiracetam

Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-.2021 Feb 15.

母体中左乙拉西坦的每日剂量最高为 3500 mg，在母乳中的水平较低，并且预计不会对母乳喂养的婴儿造成任何不利影响，特别是大于 2 个月的婴儿。如果母亲需要左乙拉西坦，则没有理由停止母乳喂养。但是，应监测婴儿的嗜睡，适当的体重增加和发育标志，特别是在较小的纯母乳喂养的婴儿和使用抗惊厥药物的情况下。如果在整个妊娠和哺乳期间服用该药物，建议在产后早期进行母体血清水平监测和剂量调整。一些证据表明，左乙拉西坦可能会减少某些女性的母乳供应。

药物监测

1. 抗癫痫药监测

Antiepileptic Drug Monitoring

StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.2020 May²³.

Mohammad Selim¹, Arayamparambil C. Anilkumar², Erica Cichowski¹

自抗癫痫药物（AED）问世以来，抗癫痫药物水平监测一直是一种常见的临床实践。将 AED 维持在实验室定义的治疗范围内的做法是一个神话，专业人士高估了大多数临床环境中的价值。在这篇综述中，本文将探讨在各种情况下监测抗癫痫药水平的有效性，变异性和实用性。通常，癫痫是一种临床诊断，其诊断方式如 EEG 和 MRI 被认为是补充研究。AED 功效的评估也应是临床的，并且在特定情况下将 AED 的水平用作补充工具。

2. 直接注射法分析人血清中左乙拉西坦浓度以提高生物安全性及其在治疗药物监测中的应用

A Direct Injection Technique to Improve Biosafety to Analyze Levetiracetam Concentrations in Human Serum and Its Application in Therapeutic Drug Monitoring

Ther Drug Monit.2021 Apr 1;43(2):292-297.

Wei-Chong Dong¹, Jia-Liang Guo², Xiu-Ling Yang¹, Shu-Mei Wang¹, Ye Yuan¹, Meng-Qiang Zhao³, Ye Jiang³, Zhi-Qing Zhang¹

背景：随着新冠肺炎的爆发，提高医务人员的生物安全措施变得非常重要。较少的预处理步骤意味着较低的感染机会。作者建立了直接注射技术来分析人血清中的左乙拉西坦（LEV）浓度，并研究了其在治疗药物监测中的应用。

方法：采用中空纤维离心超滤法制备血清样品，滤液直接进样到超高效液相色谱仪（Waters UPLC BEH C18 色谱柱：50×2.1 mm，1.7μm）进行分析。流动相为乙腈 - 水（8：92），流速为 1.0mL/min。柱温维持在 30°C，检测波长 210 nm。

结果：LEV 在 0.625~80mcg/mL 范围内线性关系良好 ($r^2=0.999$)。LEV 分析的检出限为 0.125 微克 / 毫升。分析时间缩短至 4 分钟。该法测得 LEV 的回收率为 96.6%~100.1%，绝对回收率为 93.2%~96.8%。日内和日间精密度的相对标准偏差 <7.3%。经 3 次冻融循环，室温下 24 小时，-80℃下 21 天，均达到稳定状态。该方法已成功用于 19 例患者血清中 LEV 浓度的测定。

结论：本方法简便、准确、灵敏，可提高直接注射技术的生物安全性。该方法适用于治疗药物监测中的血药浓度分析。

3. 口服液用于抗癫痫药物治疗药物监测的可行性

Feasibility of Using Oral Fluid for Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs.

Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2021 Mar;46(2):205-223.

Morgan Patrick¹, Samuel Parmiter¹, Sherif Hanafy Mahmoud²

抗癫痫药物 (AED) 的血液药物监测 (TDM) 是公认的，但受到其侵袭性、可及性、成本、解释错误以及相关的蛋白质结合干扰等因素的限制。使用口服液 (OF) 的 TDM 可以克服这些限制。本文概述了使用 OF 作为 AED 的 TDM 进行矩阵处理的当前证据，以及一些实际考虑。对 MEDLINE、EMBASE 和 Cochrane Library 进行了 2018 年 4 月 9 日的文献搜索 (然后于 2020 年 5 月 20 日更新)，使用所有抗癫痫药作为关键词，并以 “oral fluid”，“saliva”，“salivary”，“seizure”，“epilepsy”，“antiepileptic” 和 “anticonvulsant” 为关键词。共发现相关文献 18 篇，纳入本综述。有证据表明，AED TDM 的使用 OF 是可行的，可以计算以下药物的参考范围：卡马西平、乙琥胺、拉科酰胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英钠、扑痫酮、托吡酯和丙戊酸。对于其他所有的抗癫痫药物，要么缺乏 TDM 使用的可行性证据，要么有证据表明 TDM 使用是不可行的。实际考虑应包括收集的时间和方式 (刺激或非刺激)，因为它们可能对 AED TDM 的可靠性产生影响。使用 OF 可提高 AED TDM 的可接受性和可获得性，降低成本。临床实施需要标准化的收集方案，更严格的 OF 参考范围定义，以及进一步的研究以确定与临床重要结果的相关性。