



# 癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS  
2022年3月(第一期)

本期责任编辑：杨小枫

时讯总编辑：景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会

## 药物.....8

### CANNABIDIOL(大麻二酚)..... 8

- 1.大麻：化学、提取和治疗应用..... 8
- 2.美国年轻人样本中大麻二酚产品和大麻共同使用的模式和相关性..... 8
- 3.长期大麻二酚治疗结节性硬化症患者癫痫发作：一项开放标签扩展试验..... 9
- 4.长期使用富含大麻二酚的医用大麻在耐药性癫痫性脑病中的前瞻性研究..... 9
- 5.(大麻二醇)对癫痫相关急诊科就诊和住院的影响：一项回顾性队列研究..... 10
- 6.大麻二酚是否值得在 RASMUSSEN 脑炎中试用？..... 11
- 7.大麻二酚激活 PINK1-PARKIN 依赖性线粒体自噬和线粒体衍生的囊泡..... 11
- 8.大麻二酚(CBD)的分子机制及治疗作用综述..... 12

### BRIVARACETAM(布瓦西坦)..... 12

- 1.布瓦西坦的合成方法。一种抗癫痫药物..... 12
- 2.大鼠皮层神经创伤后早期给药时，布瓦西坦可防止癫痫样活动的发生..... 12

### 森巴考特 XCOPRI(CENOBAMATE)..... 13

- 1.森巴考特：其在癫痫治疗中的药理特性、临床疗效和耐受性概况..... 13

### 吡仑帕奈..... 14

- 1.一项关于评估吡仑帕奈作为青少年、成人和老年癫痫患者的添加治疗的安全性和耐受性的观察性研究..... 14
- 2.吡仑帕奈在真实世界中癫痫患者进行临床护理的 PROVE- 第四阶段研究：儿科患者的中期分析..... 15
- 3.低剂量吡仑帕奈对 3 型戈谢病患者进行性肌阵挛性癫痫的长期疗效..... 16
- 4.电刺激缓解癫痫患者的持续癫痫发作:对 307 和 332 的非盲性回顾性分析..... 16
- 5.吡仑帕奈对颞叶癫痫幼鼠认知行为及 GLUR1 表达的影响..... 17
- 6.日本成人和老年人癫痫患者使用吡仑帕奈的真实疗效评估..... 17
- 7.吡仑帕奈治疗控制抗-AMPA2 受体脑炎的药物难治性局灶性发作的良好表现..... 18
- 8.使用左乙拉西坦和吡仑帕奈在癫痫患者中出现攻击性行为的差异性..... 19

### 唑尼沙胺..... 19

- 1.唑尼沙胺对儿童难治性癫痫的疗效..... 19

### 拉考沙胺..... 20

- 1.拉考酰胺在星形细胞-小胶质细胞共同培养的炎症模型中的抗炎特性..... 20
- 2.拉考沙胺在青霉素诱导癫痫持续状态模型中对脑电和心电的影响..... 21
- 3.拉考沙胺的少见副作用-人格改变..... 21

<b>醋酸艾司利卡西平.....</b>	<b>22</b>
1. 癫痫在成人神经发育异常：每一位神经科医生应该知道什么.....	22
<b>临床研究.....</b>	<b>24</b>
1.156 名婴儿痉挛症患者对治疗的反应模式：静脉注射合成 ACTH 的激素治疗具有广泛前景.....	24
2.评估作为添加治疗的抗癫痫药物治疗患者的持久性和医疗保健利用率：韩国的一项全国性队列研究.....	24
3.对生酮饮食有反应的非惊厥性癫痫状态：来自于对格鲁吉亚一个大型家族的新 UBE3A 致病变体的研究....	25
4.使用丙戊酸治疗女性遗传性全身性癫痫患者的原因：一项回顾性的单中心研究.....	26
5.TCF4 基因变异引起 PITT-HOPKINS 综合征的癫痫、电临床特征和长期结果.....	26
6.病因不明的新发难治性癫痫持续状态 (NORSE) 和发热性感染相关性癫痫综合征 (FIRES)：无与伦比的比较？	27
7.婴儿痉挛症患者的临床概况、治疗方式和结果：来自阿拉伯联合酋长国 (UAE) 的回顾性研究.....	28
8.一项丙戊酸钠治疗癫痫患者的三个月的肠道菌群分析的前瞻性队列研究结果.....	28
9.抗癫痫药物治疗酒精戒断综合征的有效性和耐受性：系统评价、荟萃分析和证据等级.....	29
10.抗癫痫药物、奎尼丁和生酮饮食疗法对 KCNT1 相关癫痫的疗效和基因型疗效相关性分析.....	30
11.新型高浓度咪达唑仑鼻喷雾剂与中国健康志愿者口腔和静脉注射咪达唑仑治疗相比的生物利用度和安全性.....	30
12.多系统自身免疫和重叠 GAD65 抗体相关神经系统疾病与癫痫手术和利妥昔单抗治疗的有益效果.....	31
13.癫痫持续状态的第一反应 ABCDE 治疗：一项前瞻性高保真模拟研究.....	32
14.良性惊厥合并轻度胃肠炎的丛集性与孤立性发作的临床特征比较.....	32
15.单次癫痫发作和早期癫痫患者的癫痫复发风险：模型的建立和外部验证.....	33
16.癫痫儿童叶酸、维生素 B12 与智力评分的关系.....	33
17.新型噻唑烷-邻苯二甲酰亚胺衍生物的合成被评价为新型多靶点抗癫痫药.....	34
18.功能连接异常预测颞叶癫痫患者的药物反应性.....	34
19.抗癫痫药物联合治疗与癫痫患者 FT4 水平降低的显著相关性.....	35
20.接受抗癫痫药物治疗的儿童甲状腺疾病患病率是否更高？系统评价和荟萃分析.....	35
21.LENNOX-GASTAUT 综合征抗癫痫药物的疗效和安全性：系统评价和网络荟萃分析.....	36
22.癫痫猝死咨询:一项全球神经学家意见调查.....	36
23.半脑切除治疗一例 6.5 周婴儿结节性硬化症.....	37
24.第三代抗癫痫药物辅助治疗成人局灶性发作:系统回顾和网络荟萃分析.....	37
25.抗癫痫药物单一疗法对患者和医生的临床结果和安全风险的相对重要性：离散性选择实验在真实世界研究中引发偏好“投票”.....	38
26.儿科患者癫痫手术的转诊实践：一项北美研究.....	39

27.降低胎儿心率变异性和母体使用丙戊酸钠和苯妥英钠的联合剂量.....	40
28.丙戊酸可预防出血和外伤引起的急性肾损伤.....	40
29.抗 NMDAR 脑炎的临床特征和发作随访.....	41
30.与早发特发性全身性癫痫相比，成人发病早期缓解模式的高发生率：一项长期随访研究.....	41
31.基于与局灶性癫痫抗癫痫药物反应相关的动脉自旋标记的网络差异.....	42
32.新生儿痫性发作发病率及预后不良预测因素分析.....	42
33.精神分裂症与癫痫：病生理及治疗.....	43
34.癫痫妇女母乳喂养启动的临床预测因素分析.....	43
35.来自国际抗癫痫联盟学名药物替代工作组的调查：学名抗癫痫药物替换中的障碍.....	44
36.抗癫痫药物和甲状腺激素代谢:文献综述和临床建议.....	44
37.黎巴嫩的癫痫管理：药物审查和药物相关问题.....	45
38.CENOBAMATE 与其他 ASM 治疗不受控制的局灶性癫痫的间接治疗比较.....	45
39.在小鼠最大电休克发作试验中评估莫索尼定和抗癫痫药物之间的药物相互作用.....	46
40.妊娠期抗惊厥单药治疗对儿童的神经心理影响：苯巴比妥、卡马西平和苯妥英.....	46

## **副作用.....48**

1.苯妥英再次暴露诱发的嗜酸细胞增多和全身症状的药物反应（DRESS）：病例报告和系统回顾.....	48
2.与新的抗癫痫药物相关的眼病：对 FDA 不良事件报告系统的真实不相称性分析.....	48
3.非常见的药物相互作用：基于单克隆抗体的疗法可能与抗癫痫药物间的相互作用.....	49
4.丙戊酸.....	49
5.潘生丁对认知的影响：癫痫患者标准化测试研究的系统综述.....	50
6.在雌性大鼠中低/高剂量丙戊酸钠和拉莫三嗪对心脏的影响.....	50
7.嗜酸性粒细胞增多和全身症状（DRESS）药物反应的晚期后遗症导致甲状腺功能不全和甲状腺炎：文献综述.....	51
8.WiSTAR 大鼠幼年期使用托吡酯可导致成年期出现性别相关性血管功能障碍.....	51
9.2000-2020 年全国青少年抗癫痫药物暴露情况评估.....	52
10.HLA-B*15:11 片段和卡马西平导致中国人 HLA-B*15:02 阴性严重皮肤药物不良反应.....	53

## **环境毒理.....54**

1.环境相关浓度的苯妥英急性暴露有害于斑马鱼胚胎的早期发育并诱导氧化应激.....	54
---	----

2. 盐度对菲律宾蛤仔抗癫痫和抗组胺药物作用的影响..... 54

**指南.....56**

1. 保护大脑拯救未来指南：一项关于在巴西使用远程医疗进行新生儿神经重症监护的前瞻性、多中心和观察性研究..... 56

2. 建议在临床试验中更新癫痫分类框架..... 56

**机制研究.....58**

1. 颞叶癫痫中的 KAPPA 阿片受体系统..... 58

2. 抗癫痫药物左乙拉西坦对耳蜗功能的影响..... 58

3. 星形胶质细胞多胺和 GABA 代谢在癫痫发生中的关键作用..... 59

4. 内源性大麻素介导的神经回路兴奋性和癫痫发作控制..... 59

5. 是时候在人体研究中测试棕榈酰乙醇酰胺的抗癫痫发作潜力了吗？临床前证据的系统评价..... 60

6. 转录辅助因子 PGC-1A 的 PV 特异性缺失减缓了急性致病模型中癫痫活动的演变..... 60

7. 肠道微生物群对成人癫痫相关合并症的治疗作用..... 61

8. 醋酸艾司利卡西平在 KCNQ2 相关自限性癫痫小鼠模型中的体外和体内抗癫痫作用..... 61

9. 硫酸镁通过 MIR-218-5p/HMGB1 途径减少子痫前期大鼠血管内皮细胞凋亡..... 62

10. 铁抑素-1 通过抑制铁死亡避免氯化铁诱导的创伤后癫痫的发作和相关的认知功能障碍..... 63

11. 与其他先天性脑畸形相比，神经元迁移/组织障碍导致新生儿癫痫发作的风险最高..... 63

12. 癫痫中的羟色胺受体：新的治疗目标？..... 64

13. 1H-MRS 显示治疗前后全身强直阵挛发作的代谢变化..... 64

14. 功能性 hiPSC 皮层神经元分化成熟模型及其在神经系统疾病中的应用..... 65

15. NRF2 活化可防止丙戊酸导致的 P19 细胞神经分化障碍..... 65

16. 托吡酯单独或联合低剂量 γ 射线照射对 PTZ 诱导的大鼠惊厥的调节：涉及 AKT/M-TOR 通路..... 66

**药物监测.....67**

1. 甲状腺功能作为监测抗癫痫药物的参数..... 67

2. 百里香酮和苯妥英的潜在草药-药物相互作用风险..... 67

3. 在治疗失败时对新一代抗癫痫药物进行治疗药物监测..... 68

4. 育龄女性癫痫管理的特殊考虑..... 68

**其他药物.....69**

1. 左乙拉西坦用于神经重症监护中的癫痫预防：系统评价和荟萃分析..... 69

2. 芬氟拉明治疗 DRAVET 综合征患者的综述..... 69

3. 芬氟拉明通过增加无发作天数和两次发作之间的时间明显减少了 DRAVET 综合征患者的日常发作负担：时间-事件分析..... 70

4. 成人局灶性癫痫患者长期服用氨基甲酸酯的临床数据分析..... 71

5. 自发性和经颅磁刺激相关性脑电图变化作为新的生物标志物来衡量抗癫痫药物的效果..... 72

6. 左乙拉西坦预防治疗脑瘤相关性癫痫 (BTRE) 与较高的精神负担相关..... 72

7. 卡马西平改善 1 例功能获得性 GRIA3 变异患者的神经发育障碍..... 72

8. 拉莫三嗪和瑞替加滨以产生抗癫痫作用所需的剂量增加经颅磁刺激的运动阈值，以对抗大鼠最大电休克诱发的癫痫发作..... 73

9. 成人惊厥性癫痫持续状态第一阶段的管理：对当前随机证据的系统评价..... 73

10. 咪唑安定，KRM-II-81：用于治疗神经和精神疾病的新一代 GABA<sub>A</sub> 受体激动剂的一个例子..... 74

11. 影响硫酸镁治疗子痫前期或子痫的因素：一项定性证据综合..... 75

12. 左乙拉西坦预防儿童颅脑外伤..... 75

13. 通过标准化紧急医疗服务复苏工具优化苯二氮卓类药物治疗儿童癫痫持续状态..... 76

14. 超难治性癫痫持续状态的非常规治疗：病例报告和文献回顾..... 77

15. 静脉注射丙戊酸钠治疗躁动的有效性和安全性：一项系统评价..... 77

16. 左乙拉西坦和丙戊酸钠联合治疗儿童癫痫的系统评价和荟萃分析..... 78

17. 在小鼠 6-Hz 角膜刺激模型中，花椒毒素增强左乙拉西坦和丙戊酸盐的抗惊厥效力..... 78

18. 左乙拉西坦在不同表型和遗传谱的 STXBP1 脑病中的疗效..... 79

19. 临床上芬氟拉明的药物治疗监测：药代动力学变异性和联合抗癫痫药物的影响..... 79

20. 探讨托吡酯对小鼠肝肾毒性的遗传毒性、生化和组织病理学研究..... 80

21. 新一代抗惊厥药卢非酰胺选择性稳定中间失活的 Na<sup>+</sup> 通道..... 81

22. 紫外发光二极管活化一氯胺降解卡马西平：动力学、机制、衍生物形成和毒性..... 81

23. 重新审视米诺环素从抗生素到抗癫痫药物的变革历程..... 82

24. 左乙拉西坦治疗成人癫痫持续状态：系统评价..... 82

25. 停用托吡酯抗癫痫治疗 16 年后认知恢复和生活质量改善..... 83

26. 托吡酯减少冲动的疗效和安全性：临床诊断评价和荟萃分析..... 83

---

27.将苯妥英钠输送到大脑的立方体和己糖体的比较.....	84
28.丙戊酸诱发震颤风险的调查：临床、神经影像学 and 遗传因素.....	84
29.马拉维药用植物对戊四氮诱导的斑马鱼幼虫癫痫发作的抗癫痫作用.....	85
30.硝西洋对耐受性 WEST 综合征儿童患者的疗效和安全性.....	85
31.左乙拉西坦对链脲霉素诱导的阿尔茨海默病大鼠模型的有益作用.....	86

---

# 药物

## Cannabidiol(大麻二酚)

### 1. 大麻：化学、提取和治疗应用

Cannabis: Chemistry, extraction and therapeutic applications

Chemosphere. 2022 Feb;289:133012.

Doi:10.1016/j.chemosphere.2021.133012

Falguni Pattnaik<sup>1</sup>, Sonil Nanda<sup>2</sup>, Shobhangam Mohanty<sup>3</sup>, Ajay K Dalai<sup>4</sup>, Vivek Kumar<sup>5</sup>, Senthil Kumar Ponnusamy<sup>6</sup>, Satyanarayan Naik<sup>5</sup>

大麻是一种多年生本土植物，以其娱乐性和药用作用而闻名。大麻及其衍生物在治疗癫痫、焦虑、抑郁、肿瘤、癌症、阿尔茨海默病、帕金森病等方面具有潜在的治疗活性。本文回顾了一些最近关于大麻的生物活性成分（通常称为植物大麻素）的文献，它们与不同的大麻素和非大麻素受体的相互作用，以及这些相互作用在治疗各种疾病和综合征中的意义。在治疗活动的背景下解释了一些著名的大麻素的生物化学，例如四氢大麻酚、大麻酚、大麻二酚、大麻色烯及其羧酸衍生物。阐明了大麻衍生萜烯的药用特征，用于治疗几种神经和非神经疾病。系统地讨论了大麻素回收的不同提取技术。除了医药活动外，还介绍了大麻及其衍生物的传统和娱乐用途。提供了关于大麻衍生产品合法化的简要说明。这篇综述提供了关于从大麻中提取的大麻素和萜烯的药用特性、娱乐用途、提取技术、合法化和一些前景的全面知识。

### 2. 美国年轻人样本中大麻二酚产品和大麻共同使用的模式和相关性

Patterns and correlates of cannabidiol product and marijuana co-use in a sample of U.S. young adults

Addict Behav. 2022 Mar;126:107185.

Doi: 10.1016/j.addbeh.2021.107185.

Dunbar MS, Seelam R, Tucker JS, Firth CL, Pedersen ER, Klein DJ, Rodriguez A, D'Amico EJ.

**目的：**含大麻二酚的大麻衍生物，不含或只含最低水平的 delta 9-四氢大麻酚（大麻二酚衍生物），在美国被广泛使用，这些衍生物在年轻人和大麻使用者中较常见。本研究目的是在年轻成年人样本中探讨 delta 9-四氢大麻酚使用和与大麻共用的模式和相关性。

**方法：**本研究使用了 2019-2020 年收集位于加利福尼亚的一组年轻人（n = 2534；平均年龄 23 岁）的横断面调查数据。该调查评估了生命周期、过去一年和过去一个月使用的 delta 9-四氢大麻酚产品的频率和类型、大麻消费的频率和数量以及大麻使用相关问题的指标。线性、泊松和逻辑回归模型比较过去一个月报告仅使用 delta 9-四氢大麻酚、仅使用大麻、同时使用 delta 9-四氢大麻酚和大麻（共使用）以及两种产品均未使用的个



体。在报告共同用药的人群中，我们检查了 delta 9-四氢大麻酚使用频率、大麻使用频率和使用重度（每天使用次数）以及大麻使用指标（例如，大麻使用障碍识别测试简表、单独使用、大麻后果）之间的联系。

**结果：**大约 13%的受访者报告上个月使用 delta 9-四氢大麻酚；其中，超过四分之三（79%）的人表示过去一个月曾共用大麻。在报告共同使用的个体中，频繁地使用 delta 9-四氢大麻酚与大麻频繁和重度使用有关，但与使用大麻相关的问题无关。

**结论：**在该样本中，delta 9-四氢大麻酚的使用很普遍，且与大麻较高消费水平有关。定期评估 delta 9-四氢大麻酚的使用可使人们更全面地了解个人大麻产品的消费情况。

### 3. 长期大麻二酚治疗结节性硬化症患者癫痫发作：一项开放标签扩展试验

Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial  
*Epilepsia*. 2022 Feb;63(2):426-439.

Doi: 10.1111/epi.17150.

Thiele EA, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, Sahebkar F, Sparagana S, Wheless J.

**目的：**在随机、安慰剂对照的 3 期试验 GWPCARE6 开放性扩展标签（OLE）中评价使用大麻二酚（CBD）治疗结节性硬化症（TSC）相关的癫痫患者的长期安全性和有效性。

**方法：**完成随机试验入组的患者接受大麻二酚（Epidiolex® in the United States; Epidyolex® in the EU；100mg/mL 口服液）。初始目标剂量为 25 mg/kg/d，根据反应和耐受性，可降低或增加至 50 mg/kg/d，主要终点是安全性。关键的次要终点包括结节性硬化症相关，局灶性和全面性的癫痫发作的百分比减少、反应率和受试者或护理人员整体变化情况。

**结果：**在完成随机阶段的 201 名患者中，199 名（99%）进入了开放性扩展标签。平均年龄为 13 岁（范围 1-57）。在分析时，5% 的患者已完成治疗，20% 已退出，75% 仍在进行中。一年保留率为 79%。在 27 mg/kg/d 的平均剂量下，治疗中位数时间为 267 天（范围，18-910）。大多数患者（92%）有不良反应（AE）。最常见的不良反应是腹泻（42%）、癫痫发作（22%）和食欲下降（20%）。不良反应导致 6% 的患者永久停药。有一名死亡被研究者认为与治疗无关。17 例（9%）患者出现肝转氨酶升高；12 人服用丙戊酸盐。在为期 48 周的 12 周窗口中，癫痫发作频率减少的中位数百分比为 54%-68%；癫痫发作反应率（≥50%、≥75%、100% 减少）分别为 53%-61%、29%-45% 和 6%-11%。87% 的患者或护理人员在 26 周时报告了 S/CGIC 量表的改善。

**意义：**在结节性硬化症患者中，长期的附加大麻二酚治疗具有良好的耐受性，并在 48 周内持续减少癫痫发作，大多数患者/护理人员报告总体改善。

### 4. 长期使用富含大麻二酚的医用大麻在耐药性癫痫性脑病中的前瞻性研究

Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy

Seizure. 2022 Feb;95:56-63.

Doi:10.1016/j.seizure.2022.01.001.

Roberto Caraballo 1 , Gabriela Reyes 2 , Graciela Demirdjian 3 , Marina Huaman 4 , Robinson Gutierrez 2

**目的:**在随访 20 个月后, 我们报告了关于大麻二酚(CBD)药用大麻作为耐药癫痫性脑病(DEEs)儿童附加治疗的有效性、安全性和耐受性的研究结果。

**方法:**开展了一项前瞻性研究, 以评估在单一中心发现的耐药癫痫性脑病儿童中, 在标准抗癫痫药物中添加富含大麻二酚的医用大麻油的有效性、安全性和耐受性。

**结果:**2018 年 10 月至 2020 年 3 月, 共纳入 59 例患者。平均年龄 10.5 岁(范围 2-17 岁)。中位数治疗时间为 20 个月(范围 12-32)。首次发作的中位数年龄为 8 个月(范围 1 天- 10 岁)。随访结束时, 78%的儿童癫痫发作频率下降 $\geq 50\%$ , 47.5%的儿童癫痫发作频率下降 75%。7 例患者(11.9%)无癫痫发作。癫痫发作次数从中位数 305 次/月减少到 90 次/月, 平均减少 57%, 中位数减少 71% (  $p < 0.0001$  )。不良反应大多为轻度或中度。由于部分患者治疗无反应、癫痫发作频率增加、对药物不耐受或依从性差, 导致 17 名患者 (28.8%) 停用了大麻二酚。

**结论:**在患有耐药性癫痫性脑病的儿童中, 发现长期使用富含大麻二酚的医用大麻作为抗癫痫治疗的辅助治疗是安全、耐受性良好且有效的。与我们的初步调查结果相比, 我们观察到癫痫发作频率持续降低, 日常生活方面有所改善。

## 5. (大麻二醇)对癫痫相关急诊科就诊和住院的影响: 一项回顾性队列研究

Effects of Epidiolex® (Cannabidiol) on seizure-related emergency department visits and hospital admissions: A retrospective cohort study

Epilepsy Behav. 2022 Feb;127:108538.

Doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108538.

Renad Abu-Sawwa 1 , Aaron Chase 2 , Olubusola Fowowe 3 , Yong Park 4

**目的:**评价大麻二醇(CBD)对医疗资源利用的潜在影响, 确定 CBD 对癫痫患者癫痫发作相关急诊科(ED)和住院的影响。

**方法:**这项单中心、回顾性的纵向队列研究包括 CBD 治疗 $\geq 1$  年的患者, 排除了 CBD 临床试验的参与者或 CBD 治疗 $< 6$  个月的患者。从电子病历中收集人口统计数据、抗癫痫药物(ASM)、ED 和住院人数。共同的主要结果包括癫痫相关 ED 的改变和住院情况。次要结果包括 ASM 的改变和 ED 或住院总人数。使用广义线性模型评估共同初级结果。描述性统计用于分析所有其他变量。

**结果：**在 100 例患者中，癫痫相关 ED 次数(0.012 比 0.011， $p=0.85$ )和每月住院次数(0.019 比 0.021， $p=0.7$ )均无显著差异。然而，鉴于癫痫发作相关的急诊就诊和住院的总队列( $n=100$ )的低百分比(分别为 9%和 18%)，我们进行了亚组分析。那些在 CBD 之前有癫痫相关住院的患者( $n=18$ )在 CBD 开始后与癫痫相关的住院显著减少(23 例住院[每月 0.104 例]比 15 例[每月 0.055 例]， $p=0.007$ )。

**结论：**尽管整个队列的主要结果在统计学上没有显著差异，但 CBD 可能在现实世界环境中对那些有癫痫相关入院史的患者有潜在的临床有益影响，这些患者是医疗资源利用率最高的患者。

## 6. 大麻二酚是否值得在 Rasmussen 脑炎中试用？

Is cannabidiol worth a trial in Rasmussen encephalitis?

Eur J Paediatr Neurol. 2022 Jan 11;37:53-55.

Doi:10.1016/j.ejpn.2022.01.008.

Christine Prager 1, Fabienne Kühne 2, Anna Tietze 3, Angela M Kaindl 4

3 名患者 (年龄分别为 8 岁、13 岁和 14 岁)除了给予目前的抗发作药物外，还接受了大麻二酚治疗的 Rasmussen 脑炎引起的耐药性癫痫 在所有三名患者中，都观察到了治疗的积极效果，这似乎超过了在疾病过程中使用不同的第四种或第五种抗癫痫药物所预期的疗效。

## 7. 大麻二酚激活 PINK1-Parkin 依赖性线粒体自噬和线粒体衍生的囊泡

Cannabidiol activates PINK1-Parkin-dependent mitophagy and mitochondrial-derived vesicles

Eur J Cell Biol. 2022 Jan;101(1):151185.

doi: 10.1016/j.ejcb.2021.151185.

Adrian Ramirez1, William Old1, David L Selwood2, Xuedong Liu 3

PINK1/Parkin 通路在维持线粒体功能中发挥重要作用。根据线粒体损伤的性质，该途径的激活可导致细胞凋亡、线粒体自噬或线粒体衍生的囊泡形成。PINK/Parkin 激活导致这些不同线粒体结果的信号仍有待研究。大麻二酚 (CBD) 以独特方式激活 PINK1-Parkin 通路的证据。CBD 刺激依赖 PINK1 的 Parkin 线粒体募集，类似于其他经过充分研究的 Parkin 激活剂，但在时间动力学和线粒体命运方面具有明显的变化。线粒体通透性转换孔抑制剂环孢素 A 完全减少了 CBD 诱导的 PINK1/Parkin 活化及其相关的线粒体效应。出乎意料的是，CBD 治疗还诱导线粒体衍生囊泡 (MDV) 的产生增加，这是一种可能有助于修复部分受损线粒体的潜在质量控制机制。我们的研究表明，CBD 可能参与 PINK1-Parkin 途径产生 MDV 并通过线粒体通透性转换孔开放修复线粒体损伤。这项工作揭示了 CBD 和 PINK1/Parkin 依赖性 MDV 生产在线粒体健康调节中的新联系。

## 8. 大麻二酚(CBD)的分子机制及治疗作用综述

A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD)

Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022 Jan 26.

Doi: 10.1111/bcpt.13710.

Jiangling Peng 1, Mingjie Fan 1, Chelsea An 1, Feng Ni 2, Wendong Huang 1, Jiankang Luo 3

大麻二酚(CBD)是大麻提取物中含量丰富的一种非精神活性植物大麻素,对1型大麻素受体(CB1)、2型大麻素受体(CB2)、G蛋白偶联受体55(GPR55)、瞬时受体电位离子通道TRPV和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )等一系列受体均有较高的亲和力。通过调节这些受体的活性,CBD表现出多种治疗作用,包括神经保护、抗癫痫、抗焦虑、抗精神病、抗炎、镇痛和抗癌特性。CBD还可以用于治疗或预防COVID-19及其并发症。本文就CBD在人类疾病中的应用,从作用机制到临床试验,进行综述。关键词:大麻二酚;大麻素受体;临床试验;神经系统。

## Brivaracetam(布瓦西坦)

### 1. 布瓦西坦的合成方法。一种抗癫痫药物

Synthetic Approaches toward the Synthesis of Brivaracetam: An Antiepileptic

Drug ACS Omega. 2022 Jan 9;7(3):2486-2503.

Doi: 10.1021/acsomega.1c05378.

Manoj Gayke 1, Hanuman Narode 1, Gyanchander Eppa 1, Rajesh S Bhosale 1, Jhillu Singh Yadav 1

癫痫是一种慢性脑部神经系统疾病,影响所有年龄组的人。近1%的世界人口受到癫痫发作的影响,其中80%的患者在不发达国家和发展中国家。癫痫的主要治疗方案包括一种名为Brivaracetam的抗癫痫药物。与传统药物左乙拉西坦和吡拉西坦相比,这种药物对突触囊泡糖蛋白表现出巨大的亲和力,成为临床开发中合理药物发现的一个罕见的发现。鉴于其在限制癫痫病进展方面的效率,这种药物已经引起了研究人员对设计其合成的新路线的极大关注。本综述囊括了有关布瓦西坦合成策略的文献报道,这将有助于药物化学家在其合成方面取得进一步进展。

### 2. 大鼠皮层神经创伤后早期给药时,布瓦西坦可防止癫痫样活动的发生

Brivaracetam prevents the development of epileptiform activity when administered early after cortical neurotrauma in rats

Epilepsia. 2022 Jan 17.

Doi: 10.1111/epi.17167.

Douglas S F Ling<sup>1, 2</sup>, Lie Yang<sup>1</sup>, Jeffrey H Goodman<sup>1, 2, 3, 4</sup>

**目的：**目前还没有有效的方法来预防创伤后的癫痫发生。近期本研究组曾报道在两种实验性神经创伤模型中，在创伤后短期内予以抗癫痫药物左乙拉西坦可预防癫痫样活动的进展。然而，对于大多数临床情况而言，LEV 有效干预的时间窗太窄。利用可控皮层冲击损伤(CCI)模型，探讨早期给与对 SV2A 突触囊泡蛋白亲和力较左乙拉西坦强约 20 倍的药物布瓦西坦，是否能起到同样的抗癫痫作用。

**方法：**对 CCI 损伤大鼠(出生后 24-32 天)，在损伤后即刻(0-2 分钟)、30 分钟、60 分钟，分别给予布瓦西坦单剂量(21 或 100 mg/kg，灌胃)治疗。对照组动物只接受 0.9%的生理盐水作为对照。损伤后 3-4 周，从近损伤处取冠状新皮层切片(每只大鼠 4 片)，检测电活动。在这个模型中，在受伤后的最初 2 周内，脑片中可检测到自发放电，或通过施加电刺激检测到“全或无”样的放电。

**结果：**在创伤性脑损伤后 60 分钟内，单剂量布瓦西坦通过以下方式减轻创伤后癫痫的发展：(1)抑制诱发和自发的癫痫样放电，(2)提高刺激诱发癫痫样放电的阈值，显著降低了创伤后癫痫样活动的发展。(3)降低皮质神经损伤后癫痫样电活动发放的强度。

**意义：**临床上在预防创伤后癫痫的发展方面收效甚微。本研究的结果支持了布瓦西坦早期干预有可能预防或减少创伤后癫痫发生，预防干预可能有一个有限的时间窗口期。

## 森巴考特 Xcopri(cenobamate)

### 1. 森巴考特：其在癫痫治疗中的药理特性、临床疗效和耐受性概况

Cenobamate: A Review of its Pharmacological Properties, Clinical Efficacy and Tolerability Profile in the Treatment of Epilepsy

CNS Neurol Disord Drug Targets. 2022 Jan 13.

Doi: 10.2174/1871527321666220113110044.

Maria Antonietta Barbieri<sup>1</sup>, Emilio Perucca<sup>2</sup>, Edoardo Spina<sup>1</sup>, Paola Rota<sup>3</sup>, Valentina Franco<sup>2</sup>

森巴考特是一种新型抗癫痫药物 (ASM)，可在欧洲和美国市售，用于治疗成人局灶性癫痫发作。其抗癫痫活性的机制包括通过阻断持续钠电流来增强电压门控钠通道的失活状态，以及在非苯二氮卓结合位点对 GABAA 受体进行正向变构调节。森巴考特具有较高的口服生物利用度，不受食物摄入的影响。终末半衰期为 50-60 小时，允许每日一次给药。森巴考特是一种 CYP2C19 抑制剂，也是 CYP3A4 和 CYP2B6 的诱导剂，因此它可以引起许多药物相互作用。在两项随机双盲、安慰剂对照的成人局灶性癫痫辅助治疗试验中评估了疗效和安全性。在这两项试验中，森巴考特显著降低了

局灶性癫痫发作的频率，且癫痫发作自由率相对较高。双盲试验中最常见的不良事件包括头晕、嗜睡、头痛、疲劳和复视。在早期临床开发过程中，发生了三例嗜酸性粒细胞增多和全身症状（DREANT）的药物反应，导致对 1339 名患者进行了 3 期开放标签长期安全性研究。在这项研究中，采用低起点慢行法未观察到严重的特异性不良反应。需要进行进一步的研究，以确定森巴考特的临床活动特征是否扩展到对其他癫痫类型的保护，并评估其在特殊患者群体（如婴儿、儿童、老年人和共病患者）中的有效性和安全性。

## 吡仑帕奈

### 1. 一项关于评估吡仑帕奈作为青少年、成人和老年癫痫患者的添加治疗的安全性和耐受性的观察性研究

A post-approval observational study to evaluate the safety and tolerability of perampanel as an add-on therapy in adolescent, adult, and elderly patients with epilepsy

Epilepsy Behav. 2022 Jan;126:108483.

Doi:10.1016/j.yebeh.2021.108483.

Melissa Maguire 1 , Elinor Ben-Menachem 2 , Anna Patten 3 , Manoj Malhotra 4 , Leock Y Ngo

**目的:**吡仑帕奈是一种每日一次的口服抗癫痫药物，用于局灶性癫痫发作，伴有或不伴有局灶性至双侧强直阵挛发作(FBTCS)和全身强直阵挛发作。研究 402 例从实际临床实践中收集了接受吡仑帕奈作为附加治疗的 12 岁以上难治性癫痫患者的临床重要治疗出现的不良事件(TEAE)的安全性信息。这项观察性研究的数据与先前的介入性 II 期和 III 期临床研究得出的已知吡仑帕奈安全性特征一致。在这个真实世界的临床实践环境中没有观察到异常或意外的 TEAE。

**方法:**研究 402 是一项多中心、观察性、为期 52 周的队列研究，在奥地利、比利时、捷克共和国、丹麦、法国、以色列、瑞典和英国进行。安全性数据是从患者就诊时前瞻性收集的。主要终点是定义为头晕的临床重要 TEAE 的发生率；模糊的视野；嗜睡；侵略；平衡障碍（包括共济失调和跌倒）；体重增加；自杀；药物滥用、误用、依赖和戒断；皮肤光敏性；服用含左炔诺孕酮的避孕药时意外怀孕。还监测和记录了吡仑帕奈的标签外使用和与任何可疑药物相互作用相关的结果。次要终点包括医院焦虑和抑郁量表（HADS）和临床全球变化印象。

**结果:**在安全分析集中的 483 名患者中，平均（标准差 [SD]）年龄为 38.3(15.1)岁，48.4%为女性，自诊断后的平均 (SD) 时间为 23(14.8)年，56.5%有局灶性意识障碍癫痫发作，48.7%患有 FBTCS。

总体而言，243 名 (49.3%) 接受吡仑帕奈治疗的患者完成了研究，227 名(46.0%)患者停止了研究。最常见的停药主要原因是不良事件 ( n = 130 [26.4%] )。共有 301 名(62.3%)患者报告至少 1 次 TEAE，其中 45 名(15.0%)患者患有严重 TEAE，256 名(85.0%)患者出现严重程度为轻度至中度的 TEAE。总体而言，51 名(10.6%)患者出现严重的 TEAE，其中包括 2 名被判断为与吡仑帕奈无关的死亡，136 名(28.2%)患者出现导致治疗中断的 TEAE。153 名(31.7%)患者报告了具有临床意义的 TEAE，最常见的是头晕(13.9%)、平衡障碍(5.6%)、攻击性(5.4%)和体重增加(5.4%)。总体而言，与之前的介入临床研究相比，本研究中具有临床意义的 TEAE 的频率较低，但自杀发生率 ( 2.1% 对 1.0% ) 和攻击性发生率 ( 5.4% 对 5.1% ) 除外。与基线相比，研究结束时的平均总 HADS 分数相似；在治疗结束时，大多数 ( >60% ) 患者的 HADS 评分类别没有变化；对于焦虑和抑郁，约 15% 的患者与基线相比转移到更差的类别，而与基线相比，约 20% 的患者转移到改善的类别。根据研究者评估，185/415 (44.6%) 名患者的疾病严重程度得到改善。一项针对 65 岁以上老年患者的亚组分析显示与总体人群相似的结果。结论:这项观察性研究的数据与先前的介入性 II 期和 III 期临床研究得出的已知吡仑帕奈安全性特征一致。在这个真实世界的临床实践环境中没有观察到异常或意外的 TEAE。

## 2. 吡仑帕奈在真实世界中对癫痫患者进行临床护理的 PROVE-第四阶段研究：儿科患者的中期分析

PROVE-Phase IV Study of Perampanel in Real-World Clinical Care of Patients with Epilepsy: Interim Analysis in Pediatric Patients

J Child Neurol. 2022 Jan 7;8830738211047665.

Doi:10.1177/08830738211047665. "

Eric Segal 1 2 3 , Katherine Moretz 1 , James Wheless 4 , Patricia Penovich 5 , Marcelo Lancman 1 2 , Anna Patten 6 , Manoj Malhotra 7

PROVE 是一项回顾性 IV 期研究，评估在常规临床护理期间给予患者吡仑帕奈的保留、剂量、疗效和安全性。我们报告了对青春期前 ( 1 至 <12 岁 ) 和青少年 ( 12 至 <18 岁 ) 患者的中期分析。数据来自 2014 年 1 月 1 日之后开始使用吡仑帕奈的癫痫患者的病历；该分析的截止日期为 2018 年 10 月 10 日。总体而言，包括 151 名青春期前患者和 183 名青少年患者。使用 perampanel 24 个月后的保留率为 42.5% ( 青春期前亚组；n = 31/73 ) 和 55.7% ( 青少年亚组；n = 54/97 )。53 例 ( 35.1% ) 青春期前 ( 最常见：攻击性、易怒和嗜睡 ) 和 78 ( 42.6% ) 青少年患者 ( 最常见：嗜睡、攻击性和头晕 )。这些数据表明，在 1 至 <18 岁的患者中，日常临床护理期间每日口服吡仑帕奈通常具有良好的耐受性，≤2 年的保留率良好。

### 3. 低剂量吡仑帕奈对 3 型戈谢病患者进行性肌阵挛性癫痫的长期疗效

Long-term efficacy of low-dose perampanel for progressive myoclonus epilepsy in a patient with Gaucher disease type 3  
Brain Dev. 2022 Jan 3;S0387-7604(21)00230-8. Doi:10.1016/j.braindev.2021.12.002. "

Mayu Tahara 1, Norimichi Higurashi 2, Aya Narita 3, Hiroyuki Ida 2

**目的:**我们报告了一例因 3 型戈谢病导致的进行性肌阵挛癫痫患者，在开始低剂量吡仑帕奈治疗后，其癫痫发作和进行日常生活活动的的能力显著改善。

**病例:**尽管给予了多种抗癫痫药物和酶替代疗法，我们患者的全身强直-阵挛性癫痫发作和肌阵挛并未改善。药物伴侣治疗后肌阵挛减少，但这种作用是暂时的，全身强直-阵挛性癫痫发作继续发生。然而，在每天服用 2 毫克吡仑帕奈治疗后，全身性强直阵挛发作消失。此外，肌阵挛的减少显著改善了说话、进食和行走等运动功能，并稳定了患者的精神状态。这些影响已经持续了 4 年多。

**结论:**吡仑帕奈有望有效治疗与 3 型戈谢病相关的进行性肌阵挛性癫痫，应被视为该病的首选药物。

### 4. 电刺激缓解癫痫患者的持续癫痫发作:对 307 和 332 的非盲性回顾性分析

Sustained seizure freedom with adjunctive perampanel in patients with convulsive seizures: Post hoc analysis of open-label extension studies 307 and 332

Epilepsy Behav. 2022 Jan 22;128:108528.

Doi:10.1016/j.yebeh.2021.108528. "

Trevor Resnick 1, Anna Patten 2, Leock Y Ngo 3, Manoj Malhotra 3

**目的:**由于死亡率增加与惊厥性癫痫发作有关，因此控制这些患者的癫痫发作非常重要。在这里，我们报告了事后分析，以评估参与治疗的难治性局灶性双侧强直阵挛发作 (FBTCS) 或全身强直阵挛发作 (GTCS) 患者 (年龄 ≥ 12 岁) 的长期无癫痫发作率。在开放标签扩展 (OLEx) 研究中。

**方法:**完成双盲、III 期研究 304、305 或 306 的局灶性癫痫发作患者，有/无 FBTCS，可以进入 OLEx 研究 307 (16 周盲法转换；256 周维持)。完成研究 332 的双盲阶段的 GTCS 患者可以进入 OLEx 阶段 (6 周盲转换；136 周维持)。最大吡仑帕奈剂量：12 毫克/天。在双盲研究期间获得无癫痫发作的接受吡仑帕奈治疗的患者中评估了长达 24 个月的无癫痫发作率，以确定他们在 OLEx 期间是否保持无癫痫发作状态。此外，为确保捕获在 OLEx 期间仅实现无癫痫发作的任何患者，还评估了在任何时间达到并保持至少连续六个月无癫痫发作状态的所有患者的无癫痫发作率。双盲和/或 OLEx 研究；其中一些患者可能在双盲研究期间接受了安慰剂，但只有他们服用吡仑帕奈的时间被包括在无癫痫发作分析中。单变量和多变量分析用于确定实现至少 6 个月无癫痫发作的预测因素。评估了治疗中出现的不良事件 (TEAE)。



**结果:**总体而言, 53.8% (n = 42/78) 接受吡仑帕奈且在双盲研究期间无 FBTCS 的患者在研究 307 期间保持无癫痫发作长达 24 个月, 31.6% (n = 6/19) 的患者在 332 研究的双盲阶段没有发生 GTCS 的患者在 OLEx 阶段保持无癫痫发作长达 24 个月。超过 40% (FBTCS, 41.5% [n = 197/475]; GTCS, 52.9% [n = 73/138]) 的患者至少连续 6 个月没有癫痫发作。多变量分析显示, 在至少 6 个月内实现 FBTCS 无癫痫发作的最佳预测因素是基线癫痫发作频率较低 (p = 0.0014) 和基线时没有酶诱导抗癫痫药物 (p = 0.0056); 没有对 GTCS 进行多变量分析, 因为在单变量分析中只有一个变量被确定为癫痫发作自由的重要预测因子 (较低的基线癫痫发作频率)。

Perampanel 通常耐受性良好, 没有发现新的安全信号。最常见的 TEAE 是头晕。对于这两种癫痫发作类型, 10% 或更少的无癫痫发作患者因 TEAE 停用吡仑帕奈。

**结论:**这些结果表明, 对于有惊厥性癫痫发作的患者 (年龄 ≥ 12 岁), 辅助性吡仑帕奈可能是一种合适的长期治疗选择, 以实现并保持无癫痫发作。

## 5. 吡仑帕奈对颞叶癫痫幼鼠认知行为及 GluR1 表达的影响

Effects of perampanel on cognitive behavior and GluR1 expression in immature mice of temporal lobe epilepsy

Biochem Biophys Res Commun. 2022 Jan 15;588:68-74.

Doi: 10.1016/j.bbrc.2021.12.038.

Ting Wang 1, Lin Wang 1, Limin Li 1, Le Ma 2, Xiaohong Liu 3

颞叶癫痫 (TLE) 的抗癫痫药物 (AED) 治疗反应率较低, 约 70% 的患者最终进展为难治性癫痫。吡仑帕奈 (PER) 是一种非竞争性的  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 受体拮抗剂, 临床上用于治疗部分难治性癫痫, 但其作用机制尚不完全清楚。在本研究中, 红藻氨酸 (KA) 成功用于诱导 3 周龄 C57BL/6 未成熟小鼠的 TLE, 并使用 Morris 水迷宫范式表征了 PER 对癫痫小鼠认知行为的影响。为了确定 PER 治疗效果的机制, 系统地评估了海马的形态演变以及 AP-1 和 GluR1 的表达。与对照 TLE 小鼠相比, 通过 PER 治疗, Morris 水迷宫中的逃生潜伏期缩短, 目标平台穿越次数增加。PER 的治疗作用主要通过抑制 AP-1 和 GluR1 的表达来介导, 因为 TLE 小鼠在接受 PER 治疗后表现出显著的学习和记忆力的改善, 并降低了癫痫发作频率。

## 6. 日本成人和老年人癫痫患者使用吡仑帕奈的真实疗效评估

Evaluation of real-world effectiveness of perampanel in Japanese adults and older adults with epilepsy

Epileptic Disord. 2022 Feb 1;24(1):123-132.

Doi: 10.1684/epd.2021.1369. Inoue Y, Sumitomo K, Matsutani K, Ishii M.

**目的：**已经有研究证明吡仑帕奈联合其他抗癫痫药物在成年患者中的安全性和有效性，但老年患者的数据有限。本研究探讨不同年龄亚群（<65岁和≥65岁）日本患者使用吡仑帕奈联合治疗局灶性癫痫伴或不伴局灶性双侧强直阵挛性癫痫发作（FBTCS）或全面性强直阵挛性癫痫发作（GTCS）的安全性和有效性。

**方法：**该前瞻性大样本观察研究包括首次使用吡仑帕奈治疗后24-52周的观察期，根据药物不良反应（ADR）评估安全性，并根据50%反应率和总体症状改善率评估疗效。

**结果：**在纳入的3,808例患者中，3,716例（<65岁3,026例，≥65岁690例）和3,272例分别纳入安全性和有效性分析数据集。在安全分析数据集中，1247例（33.6%）患者报告了不良反应。其中年龄<65岁的占36.2%，年龄≥65岁的占22.2%，最常见的不良反应为嗜睡（11.6%，5.5%）和头晕（9.7%，5.4%）。年龄<65岁和≥65岁有运动体征的局灶性意识发作患者的50%反应率分别为60.1%和89.0%；无运动体征的局灶性意识发作分别为48.0%和60.0%；意识发作的发生率分别为47.4%和80.2%；不伴局灶性双侧强直阵挛性癫痫发为70.8%和93.4%；全面性强直阵挛性癫痫发作分别为63.6%和88.9%。年龄≥65岁的患者症状或条件改善率也高于<65岁的患者。

**意义：**吡仑帕奈可有效降低癫痫发作频率并且是安全的，尤其是在老年患者中。吡仑帕奈可能是老年癫痫患者的临床治疗选择。

## 7. 吡仑帕奈治疗控制抗-AMPA2受体脑炎的药物难治性局灶性发作的良好表现

The well responsiveness of drug-resistant focal seizures in anti-AMPA2 receptor encephalitis to perampanel treatment  
Neurol Sci. 2022 Jan;43(1):525-532.

Doi: 10.1007/s10072-021-05306-y.

Tan Wang<sup>1</sup>, Bing Wen<sup>2,3</sup>, Zhaofu Chi<sup>2</sup>, Xiuhe Zhao<sup>4</sup>

抗 $\alpha$ -氨基羟甲基噁唑丙酸（AMPA）受体脑炎是一种抗神经元表面抗原自身免疫性脑炎，相对少见。我们的研究评估了一名患者，他患有抗AMPA2受体脑炎，伴有记忆障碍和难治性局灶性发作，表现为右侧面部的阵发性抽搐和右侧的肌张力障碍性发作。在这名患者身上，左乙拉西坦、卡马西平和氯硝西泮的联合治疗、每月定期静脉注射免疫球蛋白和免疫抑制治疗5个月对局灶性癫痫发作无效，而他的记忆力损失略有改善。然而，辅助吡仑帕奈治疗能迅速缓解癫痫发作。在治疗抗AMPA受体脑炎相关的癫痫发作时，建议使用吡仑帕奈以通过直接减弱由AMPA受体的谷氨酸和Ca<sup>2+</sup>通透性GluA4亚单位引起的神经兴奋性控制癫痫。

## 8. 使用左乙拉西坦和吡仑帕奈在癫痫患者中出现攻击性行为的差异性

Differences in aggression as psychiatric side effect of levetiracetam and perampanel in patients with epilepsy

Epilepsy Behav. 2022 Jan;126:108493.

Doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108493.

Mihoko Kawai 1, Hiroko Goji 2, Kousuke Kanemoto 2

**目的:**攻击性是抗癫痫药物最常见的精神方面不良反应。左乙拉西坦被认为与攻击率增加有关，而吡仑帕奈也被认为是一种潜在的攻击性促进剂，尽管也有不同的观点。然而，很少有研究探讨这些药物之间易怒-攻击性的本质是否不同。本研究使用标准化评定量表来检查接受左乙拉西坦或吡仑帕奈治疗的癫痫患者的攻击行为，并采用具体措施来确认药物的效果。

**方法:**采用巴斯-佩里攻击问卷(BAQ)对 144 例连续接受左乙拉西坦 (n = 103)或吡仑帕奈(n = 41)治疗的癫痫患者进行攻击性评价。为了进行分析，我们比较了左乙拉西坦和吡仑帕奈受试者的 BAQ 总分，以确定药物的攻击促进效果是否不同，以及在服用左乙拉西坦或吡仑帕奈的患者中，哪些 BAQ 亚项类别(身体攻击、言语攻击、愤怒、敌意)与攻击性增高主要相关。我们进一步补充分析了 BAQ 评分有显著影响的，包含抗癫痫药物给药类型在内的临床变量。

**结果:**在 BAQ 表亚项类别分析中，左乙拉西坦组的敌对情绪得分( $19.4 \pm 5.8$ )显著高于吡仑帕奈组 ( $17.2 \pm 6.3$ )( $p < 0.05$ )。在多元回归分析中，左乙拉西坦与敌对情绪得分升高有显著相关性( $P = 0.006$ )。

**结论:**我们的研究结果表明，吡仑帕奈患者表现为明显的向外攻击倾向，而左乙拉西坦患者表现为主观方面攻击性强，并且是对自身内部化的，由此导致的是不一样的表现和错误的认知。

## 唑尼沙胺

### 1. 唑尼沙胺对儿童难治性癫痫的疗效

Effectiveness of zonisamide in childhood refractory epilepsy

Childs Nerv Syst. 2022 Jan 27.

doi: 10.1007/s00381-022-05458-y.

Mahmut Aslan 1, Serdal Gungor 2

**介绍:**唑尼沙胺 (ZNS) 是用于难治性癫痫的新一代抗癫痫药物 (AED)。本研究评估了 ZNS 在儿童难治性癫痫中的有效性和可靠性。

**方法：**这项回顾性研究纳入了 2013 年至 2019 年期间在儿科神经病学诊所进行随访的 68 名癫痫患者，在这些患者中添加了 ZNS 的附加治疗，因为尽管使用了多种药物，但他们的癫痫发作仍在继续。在这些患者中评估了他们的人口统计学资料、癫痫发作病因、治疗前和治疗后脑电图检查结果、治疗反应和所给予药物的任何副作用。

**结果：**使用多种 AED 的难治性全身性癫痫 (RGE) 组有 46 名 (67.6%) 患者和难治性局灶性癫痫 (RFE) 组有 22 名 (32.35%) 患者。在这些患者中，12 例 (17.65%) 因特发性癫痫正在随访，8 例 (11.76%) 因不明原因癫痫正在随访。结构异常 22 例 (32.36%)，遗传病 8 例 (11.77%)，感染后遗症 4 例 (5.88%)，14 例 (20.59%) 由于代谢原因。在 RGE 组中，26 名 (56.5%) 患者的癫痫发作减少了 50% 以上，而 7 名 (15.2%) 患者的癫痫发作完全终止。在 RFE 组中，19 名 (86.4%) 患者的癫痫发作减少了 50% 以上，而 2 名 (9.1%) 患者的癫痫发作完全终止。在被诊断为结节性硬化症 (TSC) 的 6 名患者中，有 4 名的癫痫发作终止或减少超过 50% 是显著的。

**结论：**ZNS 作为小儿难治性癫痫的附加疗法是一种有效且可靠的选择，尤其是在局灶性癫痫中。也可以考虑用于治疗 TSC 患者。

## 拉考沙胺

### 1.拉考酰胺在星形细胞-小胶质细胞共同培养的炎症模型中的抗炎特性

Anti-inflammatory properties of lacosamide in an astrocyte-microglia co-culture model of inflammation

Eur J Pharmacol. 2022 Jan 15;915:174696.

Doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174696.

Franco Corvace 1, Timo Jendrik Faustmann 2, Pedro M Faustmann 3, Fatme Seval Ismail 4

**目的：**在星形胶质细胞-小胶质细胞共培养的体外炎症模型中，研究拉考沙胺对胶质细胞活性、小胶质细胞活化、缝隙连接蛋白 Cx43 表达及细胞间通讯的影响。

**方法：**大鼠原代星形胶质细胞构建生理体系（含 5%小胶质细胞）及病理炎症体系（含 30%小胶质细胞），在不同浓度拉考沙胺作用下，用 MTT 法检测胶质细胞活性，细胞免疫组化检测小胶质细胞活化，WB 法检测缝隙连接蛋白 Cx43 表达，划痕标记荧光染料示踪技术检测缝隙连接细胞间通讯。

**结果：**在生理和病理条件下，各浓度拉考沙胺孵育不影响胶质细胞活性。在病理炎症条件下，拉考沙胺减少小胶质细胞活化，增加分支状小胶质细胞，具有浓度依赖性。病理炎症条件下星形胶质细胞 Cx43 表达增加。拉考沙胺孵育后，缝隙连接蛋白显著降低。

**结论：**拉考沙胺对胶质细胞活性无明显影响。LCM 降低缝隙连接蛋白表达可能与其抗癫痫活性有关。拉考沙胺的对小胶质激活的抑制提示可能对神经系统炎性相关癫痫起到有益作用。

## 2.拉考沙胺在青霉素诱导癫痫持续状态模型中对脑电和心电的影响

Electrocorticographic and electrocardiographic evaluation of lacosamide in a penicillin-induced status epilepticus model

Epilepsy Res. 2022 Feb;180:106866.

Doi: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106866.

Orhan Sumbul 1, Hatice Aygun 2

**目的:**在电生理方面及生物化学方面研究新型抗癫痫药物拉考沙胺在青霉素诱导的癫痫持续状态模型中的作用。

**方法:**设 7 组大鼠(对照组、青霉素组、1,5,10,25 和 50 mg/kg 拉考沙胺组)。大鼠以氨基甲酸乙酯 (1.25 mg/kg/腹腔注射)麻醉。每组均记录癫痫发作前 1 分钟的和癫痫持续状态时的脑电图。脑皮质内微量注射青霉素(500 IU/2.5  $\mu$ l) 后 30 min 后予以腹腔注射拉考沙胺，并记录皮层脑电图 180 分钟。采用 ELISA 法对脑组织进行相关物质检测。

**结果:**拉考沙胺(1、5、10、25 mg/kg)显著降低了棘波频率，50 mg/kg 拉考沙胺剂量显著增加了棘波频率。青霉素组 ST 段抬高和心率较高。拉考沙胺 1、5、10 和 25 mg/kg 剂量组 st 段抬高降低到对照组水平，而拉考沙胺 50 mg/kg 剂量组 st 段抬高、QT 间期和 PR 间期升高。与对照组相比，青霉素组 TOS 和 TNF- $\alpha$ 水平增高，但 10 mg/kg 拉考沙胺限制了这种增高。与对照组相比，给药 50 mg/kg 拉考沙胺可降低 TAS 水平。

**结论:**研究结果表明，10 mg/kg 拉考沙胺治疗的大鼠棘波频率的降低与氧化应激和炎症的减轻有关。急性予以大剂量拉考沙胺治疗可引起心电改变。

## 3.拉考沙胺的少见副作用-人格改变

Lacosamide-induced personality changes: An unexpected adverse effect

Fundam Clin Pharmacol. 2022 Feb;36(1):224-226.

Doi: 10.1111/fcp.12692.

Jacques Hamard 1, Mathieu Rigal 2, Mireille Gony 1, Haleh Bagheri 1

**目的：**描述使用拉考沙胺后导致的一个意想不到的突然人格改变的现象。

**方法：**描述一名 82 岁男性的情况，其 2010 年脑出血导致癫痫，定期接受神经系统随访。在开始使用拉考沙胺后，突然出现人格改变，停用药物后，恢复到用药前的状态。我们探讨了可能的机制和药代动力学问题。结果：在服用拉考沙胺后的几天，患者表现得“温和”、“冷静”，并为他过去对家人和照顾者的攻击道歉，与他平时的性格完全相反。在他的亲密交往圈子里，其对女性，尤其是家庭护士，也特意使用具有性意味的语言。鉴于此，拉考沙胺被停用。几天后，病人表现出了他一贯的、报复心强、好斗的性格，不再对他的家庭护士说任何具有性意味的话。

**结论：**据我们所知，这是第一例由家庭、朋友和护理人员报告的在使用拉考沙胺后突然出现行为和人格改变的病例。

## 醋酸艾司利卡西平

### 1. 癫痫在成人神经发育异常：每一位神经科医生应该知道什么

Epilepsy in adults with neurodevelopmental disability - what every neurologist should know

Epileptic Disord. 2022 Feb 1;24(1):9-25.

Doi: 10.1684/epd.2021.1366.

Lance V Watkins 1, Christine Linehan 2, Christian Brandt 3, Francesca Snoeijs-Schouwenaars 4, Paula McGowan 5, Rohit Shankar 6

本次癫痫学研讨会讨论了国际抗癫痫联盟课程的学习目标 6.1.4：展示认识和管理癫痫患者（和神经发育障碍[NDD]）特殊需求的能力。这篇综述确定了神经科医生与癫痫和 NDD 患者合作的基本能力，并结合临床实例讨论了这些能力。此外，研讨会还探讨了神经病学和 NDD 服务之间的综合服务提供所提供的机会。癫痫性脑病不是本研讨会论文的主题，因为它们受到其他 ILAE 学习目标的限制。本次研讨会主要以 NDD 为重点，阐述了与 NDD 相关的癫痫发作的复杂性；智力障碍、自闭症谱系障碍和注意缺陷多动障碍。提出的证据考虑了流行病学、共病性、风险因素、死亡率以及诊断和治疗所面临的挑战。患有 NDDs 和癫痫的人有较高的身体和精神共病率、多药、药物的神经精神副作用，以及包括癫痫猝死在内的过早死亡。有一个有限的 1 级证据基础来指导 NDDs 成人癫痫发作的评估和治疗。因此，在整个研讨会期间，应根据上下文及其局限性来观察为关联和治疗提供的证据。与 NDDs 相关的癫痫药物治疗证据与专家评论和指导一起被展示出来。有 2 级证据支持将一些较新的抗癫痫药物作为二线选择进行治疗，这些药物包括布瓦西坦、拉考沙胺、醋酸艾司

利卡西平和吡仑帕奈。合并 NDD 的癫痫发作应被视为一种综合的复杂临床表现，而不是离散的情况。本次研讨会由一位经验丰富的专家共同设计、共同制作和合著，包括案例研究和一段视频，以强调可能出现的问题以及如何避免。

# 临床研究

## 1.156 名婴儿痉挛症患者对治疗的反应模式：静脉注射合成 ACTH 的激素治疗具有广泛前景

The response patterns of infantile spasms to treatments in 156 patients: Hormonal therapy with intravenous synthetic ACTH appears promising

Neurosciences (Riyadh). 2022 Jan;27(1):40-44. Doi:10.17712/nsj.2022.1.20210116.

Muhammad T Alrifai 1, Ahmad R Al-Rumayyan 1, Waleed A Al-Tuwaijri 1, Duaa M Baarmah 1, Safiyyah A Asiri 1, Ahmad H Bali 1, Muatasseem A Alsadhan 1, Shaden H Alsugheir 1

**目的:**报告静脉内 (IV) 合成 ACTH (Tetracosactide) 在治疗婴儿痉挛中的疗效。

**方法:**这是对沙特阿拉伯利雅得阿卜杜勒阿齐兹国王医疗城 (KAMC) 儿科诊断为婴儿痉挛患者的回顾性图表回顾，时间为 2005 年 1 月 1 日至 2019 年 1 月 12 日。

**结果:**在 156 例病例中，141 例最初用氨己烯酸 (VGB) 治疗，42 例 (30%) 完全缓解。共 52 例使用合成 ACTH (Tetracosactide) 静脉注射，25 例 (48%) 有反应。在最初使用 VGB 失败的 35 例中，20 例 (57%) 对合成 ACTH 有反应。注射剂作为一线治疗 8 例，有反应 6 例 (75%)。在 4/14 (29%) 的病例中观察到对口服类固醇的反应。接受 VGB 治疗的患者中有 2/42 (5%) 出现复发，接受合成 ACTH 治疗的患者中有 5/25 (20%) 出现复发。特发性组的反应最高，为 7/7 (100%)。2 年时癫痫发生在 26/50 (52%) 和 50/57 (88%) 的响应者和非响应者中，分别为 ( $p=0.000$ )。只有 14/156 (9%) 的病例有良好的神经系统结果。他们都来自反应组。

**结论:**对 VGB 的反应是次优的，而对合成 ACTH 的反应令人鼓舞，使其成为天然 ACTH 的良好替代品，作为婴儿痉挛的潜在一线治疗。

## 2.评估作为添加治疗的抗癫痫药物治疗患者的持久性和医疗保健利用率：韩国的一项全国性队列研究

Evaluation of persistence and healthcare utilization in patients treated with anti-seizure medications as add-on therapy: A nationwide cohort study in South Korea

Epilepsy Behav. 2022 Jan;126:108459.

Doi:10.1016/j.yebeh.2021.108459.

Ji Woong Lee 1, Jung-Ae Kim 2, Min Young Kim 3, Sang Kun Lee



**目的：**使用国家健康保险索赔数据比较接受抗癫痫药物 (ASM) 作为癫痫单药治疗的首次附加治疗的患者的药物依从性和医疗保健利用率。

**方法：**使用韩国国民健康保险索赔数据进行了一项回顾性观察性队列研究。包括在 2017 年 1 月至 2018 年 2 月期间接受 ASM 作为单药治疗的首次附加治疗的患者。对选定的患者进行 12 个月的随访，以评估持久性、依从性和医疗资源利用率。

**结果：**总共招募了 4277 名接受 ASM 作为癫痫单药治疗的首次附加治疗的患者。在 1 年的随访期间，附加 ASM 的平均治疗持续时间为  $296.6 \pm 108.6$  天，从索引日期起 365 天，64.3% 的总人口持续使用附加 ASM。平均药物占有率 (MPR) 为  $90.3 \pm 23.7$ ， $MPR \geq 80\%$  的依从性患者比例为 79.3%。在 1 年的随访中，拉莫三嗪 (LTG)、左乙拉西坦 (LEV)、奥卡西平 (OXC) 和吡仑帕奈 (PER) 组的持久性和依从性显著高于卡马西平 (CBZ)、托吡酯 (TPM) 和丙戊酸盐 (VAL) 组上升期。ASM 组之间的住院时间、总住院费用、门诊费用和急诊费用存在显著差异，而 LTG、LEV、OXC 和 PER 的利用率和费用相对较低。

**结论：**在 LTG、LEV、OXC 和 PER 组中观察到比在 CBZ、TPM 和 VAL 组中更好的依从性。医疗保健利用率和相关成本在 ASM 组之间显示出显著差异。

### 3.对生酮饮食有反应的非惊厥性癫痫状态：来自于对格鲁吉亚一个大型家族的新 UBE3A 致病变体的研究

Novel UBE3A pathogenic variant in a large Georgian family produces non-convulsive status epilepticus responsive to ketogenic diet

Seizure. 2022 Jan;94:70-73.

Doi:10.1016/j.seizure.2021.11.012.

Gia Melikishvili 1, Thierry Bienvenu 2, Nazhi Tabatadze 3, Tamar Gachechiladze 3, Ekaterine Kurua 3, Sopio Gverdtsiteli 3, Mariam Melikishvili 3, Olivier Dulac 4

**目的：**报告生酮饮食 (KD) 对受 UBE3A 基因 (NM\_000462.3) 中新型移码变异影响的格鲁吉亚家庭的两名成员因 Angelman 综合征 (AS) 引起的非惊厥性癫痫持续状态 (NCSE) 的影响。

**方法：**我们评估了该家族的两名成员，他们受到 AS 的临床和脑电图特征的影响。回顾了特别强调发展、癫痫发作类型、频率和治疗的临床病史。进行了常规和长期的视频脑电图监测，特别是在 NCSE 期间。实施非空腹住院 KD 方案，使用混合食物口服混合食物，完全给药比例为 4 : 1 (脂肪与非脂肪)。用尿酮丙酮试纸读数测量的尿酮体 (KBs) 在两名患者中均达到 150 mg/dL。

**结果：**患者具有 AS 的特征性体征，并在 2-4 岁之间出现癫痫。由于甲基化测试为阴性，下一代测序揭示了一个 c.2365del 变体。对于这两种情况，NCSE 都表现为认知恶化，并且对抗癫痫药物没有反应。按照推荐，静脉注射吡哆醇、苯二氮卓类药物和丙戊酸，但没有成功。对于这两名患者，NCSE 在 KD 开始的第二个第三天解决，在出现酮尿之前，并导致沟通、情绪和睡眠得到改善。

**结论：**KD 治疗 AS 引起的 NCSE 是安全有效的。酮体出现前的分解表明 KD 可能的作用机制。

#### 4.使用丙戊酸治疗女性遗传性全身性癫痫患者的原因：一项回顾性的单中心研究

Our reasons for converting to valproic acid treatment in female patients with genetic generalized epilepsy: a retrospective, single-centre study

Neurol Sci. 2022 Jan;43(1):517-523.

Doi:10.1007/s10072-021-05261-8.

Dilara Meremi Dibek 1, İbrahim Öztura 2, Barış Baklan 2

**介绍与目的：**丙戊酸 ( Na valproate ) 是一种广谱抗癫痫药物，用于儿童和青少年。它被认为具有较少的副作用；然而，由于对认知的致畸影响，最近的研究限制了其在育龄妇女中的使用。尽管在临床随访中已经使用替代药物治疗患者，但一些患者不得不重新使用丙戊酸。我们的研究旨在确定在我们中心接受随访的女性患者丙戊酸治疗的恢复率以及恢复的原因。

**方法：**在我们中心随访的患有遗传性全面性癫痫的女性患者被纳入研究。患者数据是从档案记录中回顾性获得的。患者按癫痫发作亚组、使用的抗癫痫治疗、脑电图特征和癫痫治疗反应进行分组。

**结果：**199 名患者中有 63 名 (31.7%) 不得不重新接受 VPA 治疗。排查其他药物停药原因时，80.0% 的患者对治疗无反应，18.3% 的患者出现药物不良反应，1.7% 的患者自愿继续治疗。与单独的 GTCS 亚型相比，JAE 亚型患者更有可能返回 VPA 治疗。总共有 7.4% 的患者转用 VPA 治疗后出现持续的肌阵挛发作，而接受替代药物治疗的患者中这一比例为 20.4%。

**结论：**VPA 治疗不作为育龄女性的首选；然而，有些患者只能使用丙戊酸盐来控制癫痫发作，尤其是那些有肌阵挛发作和 JAE 的患者。

#### 5.TCF4 基因变异引起 Pitt-Hopkins 综合征的癫痫、电临床特征和长期结果

Epilepsy, electroclinical features, and long-term outcomes in Pitt-Hopkins syndrome due to pathogenic variants in the TCF4 gene

Eur J Neurol. 2022 Jan;29(1):19-25.

Doi:10.1111/ene.15104.

Sara Matricardi 1, Paolo Bonanni 2, Giulia Iapadre 3, Maurizio Elia 4, Elisabetta Cesaroni 1, Alberto Danieli 2, Susanna Negrin 2, Luca Zagaroli 3, Francesca Felicia Operto 5, Marco Carotenuto 6, Francesco Pisani 7, Emanuela Claudia Turco 7, Alessandro Orsini 8, Alice Bonuccelli 8, Salvatore Savasta 9, Daniela Concolino 10, Giuseppe Di Cara 11, Pasquale Striano 12 13, Alberto Verrotti 11

**目的:**Pitt-Hopkins 综合征 (PTHS) 是一种由 TCF4 基因缺失/变异引起的罕见神经发育障碍。多达一半的患者可能出现癫痫发作,从而导致更严重的疾病负担。本研究旨在分析 PTHS 中癫痫的临床表现型、治疗方案和长期结果。

**方法:**进行了一项多中心观察性队列研究,并对受癫痫发作影响的 PTHS 个体的电临床数据进行了回顾性审查和分析。

**结果:**该系列包括 21 名患者(11 名女性),癫痫发作的中位年龄为 2 岁(范围 = 0.5-8)。中位随访时间为 7.9 年(范围 = 2-27)。全身性和局灶性癫痫的患病率相同(42.8%),而少数患者出现发育性和癫痫性脑病(14.4%)。在长期随访中,42.8% 的人实现了无癫痫发作,而 42.8% 的人发展为耐药性癫痫(DRE)。癫痫发作的年龄被发现是癫痫发作结果的独立预测因素。在这方面,2 岁后癫痫发作的患者更容易实现无癫痫发作(优势比 = 0.04, 95% 置信区间 = 0.003-0.53;  $p = 0.01$ )。在进化过程中,癫痫发作趋于稳定,即使在患有 DRE 的患者中,癫痫发作也往往以较低频率持续存在,并且随着时间的推移似乎更容易控制。

**结论:**这项研究为 PTHS 中癫痫的自然史提供了新的见解。更好地表征癫痫表型和及时量身定制的治疗可改善整体管理和生活质量。

## 6.病因不明的新发难治性癫痫持续状态 (NORSE) 和发热性感染相关性癫痫综合征 (FIRES): 无与伦比的比较?

New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) of unknown aetiology: A comparison of the incomparable?

Seizure. 2022 Jan 11;96:18-21.

Doi:10.1016/j.seizure.2022.01.006.

Eiko Nausch 1, Lisa Schaffeldt 2, Insa Tautorat 2, Nils Gerd Margraf 2, Martin Häusler 3, Gerhard Kluger 4, Christoph Kellinghaus 5, Christoph Borzikowsky 6, Helmut Laufs 2, Andreas van Baalen 7

**目的:**如果病因不明,成人新发难治性癫痫持续状态(NORSE)和儿童发热性感染相关癫痫综合征(FIRES)是否是一种综合征,目前仍在讨论中。在这项研究中,我们将比较一个成人队列与 NORSE 和一个儿科队列与 FIRES,以确定它们是否相似或不同。

**方法:**我们回顾性地比较了 18 名患有 NORSE 的成人和 48 名患有 FIRES 的儿童，尽管进行了广泛的调查，但这两个队列都没有可识别的原因。我们使用 Mann-Whitney-U 和  $\chi^2$ - 检验分析了人口统计学和临床数据。

**结果:**与 FIRES 相比，NORSE 影响了更多的女性（78% 对 42%； $P = 0.009$ ）。FIRES 患者的中位急性住院时间更长（35 天 [四分位距，IQR=36] 对比 20 天 [IQR=19]； $P < 0.001$ ）。使用昏迷疗法治疗 FIRES 的频率更高（82% 对 28%； $P < 0.001$ ），抗癫痫药物的中位数更高（7 [IQR=5] 对 4 [IQR=2]； $P < 0.001$ ）。与患有 NORSE 的成人相比，患有 FIRES 的儿童的脑脊液 (CSF) 细胞计数较高（10 个细胞/ $\mu\text{l}$ ； $P = 0.002$ ），但其 CSF 蛋白水平较低（48 mg/dl； $P = 0.028$ ）。与 NORSE 相比，FIRES 中免疫治疗的使用频率更高（73% 对 22%； $P < 0.001$ ）。住院后抗癫痫药物数量（ $P = 0.229$ ）和总死亡率（ $P = 0.327$ ）的组间差异不显著。

**结论:**在我们的探索性比较中，差异占了上风。NORSE 和 FIRES 应在年龄匹配的队列中进行前瞻性比较。

## 7. 婴儿痉挛症患者的临床概况、治疗方式和结果：来自阿拉伯联合酋长国 (UAE) 的回顾性研究

Clinical profile, treatment modalities, and outcomes in patients with infantile spasms: A retrospective study from the United Arab of Emirates (UAE) "

Epilepsy Behav. 2022 Feb;127:108519.

Doi:10.1016/j.yebeh.2021.108519.

Dina Amin Saleh 1, Abeera Hassan

**背景:**婴儿痉挛症 (IS) 是一种癫痫性脑病，其预后通常较差，大多数患者表现出精神运动迟缓或顽固性癫痫。然而，据称早期和积极的治疗与更好的反应率和结果有关，特别是在特发性 IS 患者中。目的:调查在阿拉伯联合酋长国阿布扎比的专门神经病学中心就诊的儿童神经病学诊所的 IS 患者的不同治疗方式和结果。

**方法:**对 2014 年 9 月至 2019 年 9 月诊断为 IS 的所有患者的详细病史、人口统计数据、病因、神经诊断检查、治疗方式和结果进行了回顾性图表审查。

**结果:**三种治疗方式被确定为第一线- 泼尼松龙英国婴儿痉挛研究 (UKISS) ( $N = 15, 46.8\%$ )、抗癫痫药物 (ASM) ( $N = 12, 37.5\%$ ) 和氨己烯酸 ( $N = 5, 15.6\%$ )。对 Vigabatrin 作为一线治疗的完全反应率显示出最高的统计学意义 ( $\chi^2 = 7.34, p = 0.007$ )。特发性 IS 患者对治疗的反应与症状性 IS 患者相当。在对一线治疗表现出部分反应或无反应的患者中，注意到使用泼尼松龙 UKISS 方案 (25%) 和氨己烯酸 (15%) 对二线治疗有额外反应。我们的患者均未接受促肾上腺皮质激素治疗。所有具有理想最终结果的患者均患有特发性 IS，没有人出现症状。

**结论:**超过三分之一的患者在未根据当前可用方案获得治疗时表现出较差的治疗反应。这表明迫切需要一个统一的治疗方案，考虑到我们地区主要三级护理中心以外的药物、专业知识以及诊断检查的可用性。"

## 8. 一项丙戊酸钠治疗癫痫患者的三个月的肠道菌群分析的前瞻性队列研究结果

Analysis of gut microbiota in patients with epilepsy treated with valproate: Results from a three months observational prospective cohort study

Microb Pathog. 2022 Jan;162:105340.

Doi:10.1016/j.micpath.2021.105340.

Xue Gong 1, Yue Liu 2, Xu Liu 3, Ai Qing Li 4, Kun Dian Guo 5, Dong Zhou 6, Zhen Hong 7

**背景:**越来越多的证据表明微生物群对癫痫发病机制和病程的潜在影响。然而, 尚未在人体中研究广谱抗癫痫药物丙戊酸盐 (VPA) 对肠道微生物群的影响。本研究旨在分析接受丙戊酸盐治疗的癫痫。

**方法:**在我们的前瞻性研究中, 共招募了 10 名新诊断为隐源性癫痫且未接受过治疗并接受每日 1000 毫克 VPA 的参与者。使用 16S rDNA 测序在基线和 VPA 治疗三个月后评估微生物群组成。

**结果:**VPA 治疗与所有患者的临床改善相关, 但与肠道微生物群丰富度和复杂性的变化无关 (Shannon :  $p = 0.82$ )。微生物组组成结构差异也表明差异性没有统计学差异 (Adonis :  $p = 0.90$ )。两组之间未发现统计学差异分类群。然而, 经过三个月的 VPA 处理后, 厚壁菌门与拟杆菌门的比率 (ANOVA:  $p = 0.037$ ) 显着提高。基于 spearman 相关距离的相关矩阵证实了特定粪便分类群与 VPA 相关临床代谢参数之间的关联, 包括血液中的药物浓度、总胆固醇、甘油三酯、乳酸脱氢酶、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和体重增加。 ( $p < 0.05$ )

**结论:**在接受 VPA 治疗的患者中, 肠道菌群特征发生改变, 肠道菌群与体重增加和临床生化指标相关, 提示微生物组组成数据可能参与 VPA 诱导的代谢紊乱的机制。

## 9.抗癫痫药物治疗酒精戒断综合征的有效性和耐受性：系统评价、荟萃分析和证据等级

The effectiveness and tolerability of anti-seizure medication in alcohol withdrawal syndrome: a systematic review, meta-analysis and GRADE of the evidence

Addiction. 2022 Jan;117(1):5-18.

doi: 10.1111/add.15510.

Jou-Yin Lai 1, Nicola Kalk 2, Emmert Roberts 3

**背景和目的:**抗癫痫药物 (ASM) 历来被用作酒精戒断综合征 (AWS) 的治疗选择。在过去的 10 年中, 没有大规模的荟萃分析将 ASM 与安慰剂或当前的 AWS 治疗标准苯二氮卓类药物进行比较。我们旨在评估 ASM 在 AWS 中的功效和耐受性。

**方法:**通过搜索 Medline、Embase 和 PsychINFO 从数据库开始到 2020 年 3 月涉及年龄 >18 岁的 AWS 患者的随机对照试验 (RCT) 的系统评价和荟萃分析。我们纳入了 24 项 RCT, 报告了总共 2223 名参与者。疗效结果包括经历 AWS 相关癫痫发作或谵妄的参与者人数、临床研究所针对酒精修订 (CIWA-Ar) 评分降低的戒断评估和抢救药物要求。耐受性结果包括不良事件发生率和因不良事件而退出, 以及严重和危及生命的不良事件发生率。使用推荐评估、开发和评估分级 (GRADE) 来评估质量。

**结果：**在将ASM与安慰剂或苯二氮卓类药物进行比较时，没有证据表明任何疗效结果都有显著改善。与苯二氮卓类药物相比，ASM显示需要急救药物的几率显著增加（OR=3.50, 95% CI= 1.32, 9.28; P= 0.012）。在将ASM与安慰剂进行比较时，由于不良事件而退出的人数显著增加（OR=1.86, 95% CI= 1.05, 3.28; P= 0.034）。大多数结果质量非常低，大多数纳入研究是在2000年之前进行的。

**结论：**这项系统评价和荟萃分析发现没有证据支持抗癫痫药物在酒精戒断综合征治疗中的一般一线临床应用。

## 10.抗癫痫药物、奎尼丁和生酮饮食疗法对 KCNT1 相关癫痫的疗效和基因型疗效相关性分析

Efficacy of Anti-seizure Medications, Quinidine, and Ketogenic Diet Therapy for KCNT1-Related Epilepsy and Genotype-Efficacy Correlation Analysis

Front Neurol. 2022 Jan 18;12:834971.

Doi:10.3389/fneur.2021.834971. "

Zehong Lin<sup>1 2 3</sup>, Tian Sang<sup>1 2 3</sup>, Ying Yang<sup>1 2 3</sup>, Yuan Wu<sup>1 2 3</sup>, Yan Dong<sup>4</sup>, Taoyun Ji<sup>1 2 3</sup>, Yuehua Zhang<sup>1 2 3</sup>, Ye Wu<sup>1 2 3</sup>, Kai Gao<sup>1 2 3 5</sup>, Yuwu Jiang<sup>1 2 3 5 6</sup>

**目的：**评估抗癫痫药物(ASM)、奎尼丁和生酮饮食疗法(KDT)对KCNT1相关性癫痫的疗效，并探索基因型与疗效的相关性。

**方法：**我们从我院的病历和文献中收集了KCNT1相关癫痫病例的数据。总共有50名患者接受了奎尼丁治疗，23名患者接受了经典KDT，15名患者接受了ASM；由于文献中缺乏详细的ASM数据，所有ASM数据均来自我院。比较治疗的有效率(ER)；将癫痫发作次数减少 $\geq 50\%$ 的ER被认为是阳性的。还评估了根据基因型的功效。

**结果：**我院30名患者的所有治疗、ASM、奎尼丁和KDT的ER分别为40%、26.7%、30%和44.4%。对于所有患者（我们和之前报告的患者），奎尼丁和KDT的总体ER分别为26.0和43.5%（P=0.135）。功能域变异相关癫痫中奎尼丁和KDT的ER存在显著差异（20.6对53.8%；P=0.037）。

**结论：**KDT在治疗KCNT1相关性癫痫方面可能比奎尼丁更好；ASM的效果最差。KDT是功能域变异相关癫痫的可行治疗选择。

## 11.新型高浓度咪达唑仑鼻喷雾剂与中国健康志愿者口腔和静脉注射咪达唑仑治疗相比的生物利用度和安全性

Bioavailability and Safety of a New Highly Concentrated Midazolam Nasal Spray Compared to Buccal and Intravenous Midazolam Treatment in Chinese Healthy Volunteers

Neurol Ther. 2022 Feb 7.

Doi:10.1007/s40120-022-00329-9. "

Hui Wang # 1, Jie Huang # 1, Shuang Yang 1, Xing-Fei Zhang 1, Xiaoyan Yang 1, Chang Cui 1, Chan Zou 1, Li-E Li 2, Min Zhang 2, Miao-Fu Mao 2, Xiang Zhou 2, Kai-Ming Duan 3, Sai-Ying Wang 4, Guo-Ping Yang 5

**背景:**颊侧咪达唑仑治疗在欧盟获准用于儿童和青少年的长期急性惊厥性癫痫发作，但颊侧通路经常受到下巴紧咬、过度流涎或吞咽失控的阻碍。在急性环境中需要更安全、可靠和更快使用的咪达唑仑制剂。评估了在健康成人中鼻内给药咪达唑仑和两种咪达唑仑静脉注射溶液或口腔或静脉给药的药代动力学和比较生物利用度。

**方法:**在该1期开放标签、随机、单剂量、三期、三序列交叉研究中，12名健康成人（19-41岁）被随机分配接受2.5 mg 咪达唑仑鼻内给药；2.5 mg 咪达唑仑静脉注射；2.5 mg 咪达唑仑含服。在给药后10小时收集血样以确定药代动力学曲线。记录不良事件和生命体征。

**结果:**与咪达唑仑口腔给药相比，鼻内给药2.5 mg 咪达唑仑表现出更快的达到C<sub>max</sub>的中位时间（T<sub>max</sub>，12.6分钟对45分钟；C<sub>max</sub>，38.33 ng/ml对24.97 ng/ml）。咪达唑仑鼻内和颊部治疗的抗癫痫作用持续时间不到4小时，与静脉给药咪达唑仑一般没有差异。没有报告严重的不良事件或死亡，也没有因治疗引起的不良事件导致研究中止。

**结论:**咪达唑仑鼻内给药可能是目前批准的用于儿童和青少年长期急性惊厥性癫痫发作的颊侧咪达唑仑治疗的优选替代方案。

## 12.多系统自身免疫和重叠 GAD65 抗体相关神经系统疾病与癫痫手术和利妥昔单抗治疗的有益效果

Case Report: Multisystem Autoimmune and Overlapping GAD65-Antibody-Associated Neurological Disorders With Beneficial Effect of Epilepsy Surgery and Rituximab Treatment

Front Neurol. 2022 Jan 20;12:756668. Doi:10.3389/fneur.2021.756668. "

Petia Dimova 1, Krassimir Minkin 2

谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体与致残性疾病有关，例如僵人综合征、颞叶癫痫(TLE)、边缘性脑炎、小脑共济失调(CA)和眼球运动障碍，这些疾病通常是慢性的且难以治疗。GAD相关TLE对抗癫痫药物和免疫治疗反应差，癫痫手术很少成功。我们报告了一名有偏头痛、自身免疫性甲状腺疾病、强直性脊柱炎和耐药性TLE病史的47岁女性。视频脑电图记录了频繁的癫痫发作，伴有颞叶症状，与左侧颞叶癫痫样活动和磁共振成像左侧颞中部高信号相关。血清和脑脊液中非常高的GAD抗体滴度证实了GAD自身免疫。类固醇、免疫球蛋白和环磷酰胺没有效果，根据正电子发射断层扫描非常有限的高代谢进行了选择性左侧杏仁核切除术。在短暂的癫痫发作自由后，尽管记忆力下降，但仍观察到显著的癫痫改善。1年后糖尿病表现期间和5年后出现进行性CA时出现短暂恶化，利妥昔单抗治疗稳定。我们相信这个案例说明了GAD相关疾病的多样性和频繁重叠，严重患者需要早期和积极的免疫治疗，以及在某些GAD-TLE中可能从癫痫手术中获益。

### 13. 癫痫持续状态的第一反应 ABCDE 治疗：一项前瞻性高保真模拟研究

First-Response ABCDE Management of Status Epilepticus: A Prospective High-Fidelity Simulation Study

Kliem PSC, Tisljar K, Baumann SM, Grzonka P, De Marchis GM, Bassetti S, Bingisser R, Hunziker S, Marsch S, Sutter R. J

Clin Med 10.3390/jcm11020435

癫痫持续状态(SE)后的呼吸道感染很常见，并与较高的死亡率、较长的ICU住院时间和较高的难治性SE发生率相关。缺乏呼吸道保护可能会导致呼吸道感染并发症。这项研究调查了医生按照系统 Airways-Breathing-Circulation-Disability-Exposure(ABCDE)方法治疗模拟SE的顺序和频率，确定了不遵守的风险因素，并分析了ABCDE指导的SE方法与当前指南的遵从性。我们在瑞士一家学术模拟器培训中心进行了一项前瞻性单盲高保真试验。不同从属关系的医生面对模拟SE。医生(n=74)识别了SE，并进行了五项ABCDE检查中的四项(四分位数范围3-4)的中位数。其中，5%的人进行了完整的评估。46%的人在推荐的时间范围内进行了气道检查，66%的人进行了呼吸检查，92%的人进行了循环检查，96%的人进行了残疾检查。15%的人进行了全身检查。14%的患者气道得到及时保护，69%的患者氧气供应得到及时保护，99%的患者应用抗癫痫药物(ASD)。参与者的神经联系与较少的检查成绩有关(回归系数-0.49；p=0.015)。我们的结论是，在模拟SE中，坚持ABCDE方法的频率很低，但如果遵循，则会导致坚持治疗步骤和更频繁地保护气道。

### 14. 良性惊厥合并轻度胃肠炎的丛集性与孤立性发作的临床特征比较

Comparison of clinical characteristics between cluster and isolated seizures associated with benign convulsions with mild gastroenteritis

Fan W, Fang C, Yang Y, Zhang C.

Eur J Paediatr Neurol 10.1016/j.ejpn.2021.11.008

**背景和目的：**良性惊厥合并轻度胃肠炎(CWG)的丛集性发作通常被认为具有严重后果，但尚未见专门报道，我们的目的是确定与CWG相关的丛集性发作和孤立性发作之间的差异。

**方法：**回顾性分析2018年5月至2020年12月住院确诊CWG患儿的医疗资料。采用病例对照研究方法，将符合纳入标准的患者分为丛集性发作组和孤立性发作组，然后比较两组患者的临床特点。

**结果：**丛集性发作组30例(36.6%)，孤立性发作组52例(63.4%)。CWG的最高发病率出现在12至24个月龄。虽然两组的血清钠和钙均在正常范围内，但从集性发作组低于单独发作组(136.74±2.78vs 134.65±2.85，P=0.002；2.43±0.13vs 2.37±0.14，P=0.04)。研究期间共记录了123次癫痫发作，其中25次接受了抗惊厥药物治疗。两组抗惊厥治疗结果及预后无明显差异。

**结论：**临床医生需要高度警惕降低钠和钙水平的CWG患者出现丛集性发作的可能性。此外，丛集性癫痫发作的CWG患者与孤立性发作的CWG患者相比，不需要过多的检查和过度的抗惊厥治疗。



## 15. 单次癫痫发作和早期癫痫患者的癫痫复发风险：模型的建立和外部验证

Risk of seizure recurrence in people with single seizures and early epilepsy - Model development and external validation

Bonnett LJ, Kim L, Johnson A, Sander JW, Lawn N, Beghi E, Leone M, Marson AG.

Seizure 10.1016/j.seizure.2021.11.007

**目的：**在单次癫痫发作或最近的癫痫诊断后，很难平衡药物副作用的风险和预防癫痫复发的可能性。开发并验证了能够进行风险分层的预测模型，从而为治疗决策和个性化咨询提供信息。

**方法：**采用随机对照试验的数据，建立首次癫痫发作或癫痫诊断后癫痫发作复发风险的预测模型。通过Cox的比例风险回归对事件发生时间数据进行建模。通过使用原始数据集以及三个外部数据集（国家癫痫全科医学调查(NGPSE)、西澳大利亚州首次癫痫发作数据库(WA)和FIRST（意大利首次强直阵挛发作患者数据集））来评估模型的有效性。

**结果：**有神经功能缺损、局灶性癫痫发作、脑电图异常、CT/MRI扫描无指征或未立即治疗的患者癫痫复发的风险显著增加。在所有数据集中，歧视是公平和一致的（c-统计：0.555（NGPSE）；0.558（WA）；0.597（FIRST））。校准图显示NGPSE在一年和三年内观察到的和预测的概率之间有很好的 consistency。WA和FIRST的曲线图显示与模型的一致性较差，在WA中，该模型低估了风险，而FIRST则高估了风险。这个问题在模型重新校准后得到解决。

**结论：**该模型在独立数据中尤其是在重新校准时表现良好。它现在应该用于临床实践，因为它可以通过实现有针对性的治疗选择和更明智的患者咨询来改善单次癫痫发作和早期癫痫患者的生活。

## 16. 癫痫儿童叶酸、维生素 B12 与智力评分的关系

Association of folic acid, vitamin B12, and intelligence scores in epileptic children

Youness ER, Shady MMA, Abd Elaziz A, Galal E, El-Sonbaty M, El-Sonbaty MM, Masoud MM, Abu Elhamd WA.

Appl Neuropsychol Child 10.1080/21622965.2020.1747020

癫痫是一种与认知障碍相关的严重儿童疾病。我们的目的是调查癫痫儿童血清叶酸、维生素 B12 和智力评分之间可能存在的联系。招募一组 30 名确诊为特发性癫痫至少一年的儿童 30 名非癫痫健康儿童作为对照组进行分析。认知能力是通过一系列涵盖语言和非语言智力的心理测试来评估的。血清 B12 水平明显低于对照组(分别为  $264.17 \pm 58.07$ ,  $450.55 \pm 134.9$ )。在血清叶酸水平方面，患者和对照组之间没有发现显著差异，而患者的语言智商、操作智商和总智商均显著低于对照组(分别为  $83.2 \pm 3.08$  vs  $95.8 \pm 6.22$ ,  $78.4 \pm 10.68$  vs  $91.3 \pm 2.45$ ,  $180.6 \pm 6.58$  vs  $93.5 \pm 3.02$ )。然而，在叶酸、维生素 B12 和认知分数中没有发现明显的相关性。癫痫儿童出现智商(言语、操作和总分)低于 85 的低智商风险是对照组的 5 倍(OR=4.754, 95%CI 为 13.047-1031.316,  $p=.000$ )。总而言之，癫痫儿童患认知功能障碍的风险可能比正常儿童更高。接受丙戊酸钠治疗的癫痫儿童的

认知表现与叶酸或维生素 B12 之间没有发现明显的关联。这些维生素的补充应该仅限于那些有证据证明缺乏的人。

### 17. 新型噻唑烷-邻苯二甲酰亚胺衍生物的合成被评价为新型多靶点抗癫痫药

Synthesis of novel thiazolidinic-phthalimide derivatives evaluated as new multi-target antiepileptic agents

Bioorg Chem. 2022 Feb;119:105548.

Doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105548.

Maria Cecilia V A de Oliveira 1, Douglas C F Viana 1, Anderson A Silva 2, Michelly C Pereira 3, Filipe S Duarte 2, Maira G R Pitta 3, Ivan R Pitta 4, Marina G R Pitta 5

癫痫是一种影响全球数百万人的疾病，其病因是多因素的。炎症是一个可能与癫痫发作有关的过程。因此，本研究提出了设计和合成新的候选抗癫痫药物，这些药物也可以控制炎症过程。获得了9种取代噻唑邻苯二甲酰亚胺杂化核的新衍生物，纯度 $\geq 99\%$ ，产率在27%和87%之间。在健康志愿者的PBMC细胞培养物中，所有化合物的细胞活力值均大于90%，因此不被认为具有细胞毒性。这些化合物可调节促炎细胞因子IFN- $\gamma$ 和IL-17A，并可减轻炎症。化合物7i在动物模型中的急性毒性研究表明，该化合物毒性低，在健康成年大鼠中的LD50大于2 g/kg。通过PTZ测试，相同的化合物没有显示出抗惊厥活性的阳性结果。然而，7i在计算机上证明了与靶GABA-A受体的相互作用，表明可能具有作为该受体激动剂的活性。因此，需要进一步研究来研究抗惊厥活性，特别是使用炎症过程引发癫痫发作的模型。

### 18. 功能连接异常预测颞叶癫痫患者的药物反应性

Abnormal functional connectivity profiles predict drug responsiveness in patients with temporal lobe epilepsy *Epilepsia*. 2022 Feb;63(2):463-473.

Doi: 10.1111/epi.17142.

Kangrun Wang 1 2, Fangfang Xie 3, Chaorong Liu 1, Langzi Tan 1, Jialinzi He 1, Ping Hu 3, Min Zhang 1, Ge Wang 1, Fenghua Chen 2, Bo Xiao 1, Weihua Liao 3, Lili Long 1

**目的：**本研究旨在研究颞叶癫痫（TLE）非癫痫发作患者和非癫痫发作患者之间的功能连通性差异，并确定TLE药物反应性的影像学预测因子。

**方法：**在这项前瞻性研究中，从湘雅医院连续招募了52例TLE患者，他们表现出未确定的抗利尿药物反应性和55例人口统计学匹配的健康对照。功能性磁共振成像数据是在中文版的口语流利性测试中获得的。对患者进行随访，直到可以对结果进行分类。根据激活模式、任务剩余功能连通性（trFC）和广义心理生理相互作用（gPPI）分析，对受试组进行比较。此外，我们还提取了成像特征，用于logistic回归和接收机操作特征评估。

**结果：**经过平均1.1年的随访，我们在最终分析中确定了27名非癫痫发作患者和19名癫痫发作患者。汉字口语流利度任务成功激活了语言网络和认知控制网络（CCN），并停用了默认模式网络（DMN）。在非无癫痫

痫发作组中，海马和双侧大脑网络之间的trFC减弱 ( $p < .05$ ，已纠正家庭错误)。对于gPPI分析，组间差异主要位于楔前叶、额中回和顶下小叶 ( $p < .001$ ，未校正； $k \geq 10$ )。回归模型在预测非无癫痫发作患者时具有很高的准确性 (曲线下面积 = .879，95% 置信区间 = .761-.998)。

**意义：**在使用当前抗癫痫药物无法实现无癫痫发作的TLE患者中，海马与DMN、CCN和语言网络的中央节点之间的功能连接被破坏，导致语言能力下降。与海马硬化无关，异常，尤其是从海马到DMN的有效连接，是TLE患者药物反应性的预测生物标志物。"

## 19.抗癫痫药物联合治疗与癫痫患者 FT4 水平降低的显著相关性

Significant Association of Antiepileptic Drug Polytherapy with Decreased FT4 Levels in Epileptic Patients

Indian J Clin Biochem. 2022 Jan;37(1):107-112.

Doi: 10.1007/s12291-020-00946-x.

P K Dabla 1, S Sharma 2, R Mir 3, V Puri 4

癫痫患者必须长期服用抗癫痫药物 (AED)，这会对包括甲状腺激素在内的内分泌系统产生有害影响，很少检查。甲状腺功能不全的危险因素尚不清楚。因此，本研究的目的是评估接受抗癫痫药物(AED)作为单药和多药治疗的癫痫患者的甲状腺功能，并确定接受治疗的癫痫患者甲状腺功能低下的潜在风险。这项横断面研究包括 100 名 12 岁以上的癫痫患者。除血清 AED 水平外，还评估了所有受试者的血清游离甲状腺素 (FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 和促甲状腺激素 (TSH) 水平。与单药治疗组相比，综合治疗组的 TSH 水平显著升高 ( $p < 0.05$ )。VPA 单药治疗组 44% 的患者 TSH 水平升高，CBZ 治疗组 41.2% 的患者 FT4 低。CBZ 与 FT4 呈显著负相关 ( $p < 0.05$ )。女性性别和年龄是检测到甲状腺功能紊乱的额外危险因素。研究发现患有癫痫、年龄较大和 AED 综合治疗的女性患者与甲状腺功能不全的风险较高有关。因此，应密切监测这些患者的甲状腺功能。总之，我们观察到在单药治疗和多药治疗中接受抗癫痫治疗的患者甲状腺激素水平发生了显著变化。CBZ 水平升高与 FT4 水平降低显著相关。

## 20.接受抗癫痫药物治疗的儿童甲状腺疾病患病率是否更高？系统评价和荟萃分析

Is the prevalence of thyroid disease higher in children receiving antiepileptic medication? A systematic review and meta-analysis

Seizure. 2022 Jan;94:117-125.

Doi: 10.1016/j.seizure.2021.11.010.

Tatiani Soultana Ilia 1, Pinelopi Dragoumi 2, Stavroula Papanikolopoulou 3, Dimitrios G Goulis 4, Evangelos Pavlou 5, Dimitrios Zafeiriou 2

**目的：**长期以来，人们一直在研究抗癫痫药物 (ASM) 诱发甲状腺功能障碍的可能性。这项系统评价和荟萃分析的目的在于评估接受丙戊酸钠 (VPA)、卡马西平 (CBZ) 和左乙拉西坦 (LEV) 单药治疗的 16 岁以下儿童的甲状腺疾病患病率。

**方法：**检索 PubMed/MEDLINE、Cochrane/CENTRAL 数据库和灰色文献，以确定提供 VPA、CBZ 或 LEV 单药治疗方案下目标人群甲状腺功能障碍患病率的观察性研究。使用随机效应模型汇总结果，并对三个 ASM 组进行额外的亚组分析。

**结果：**15 项和 13 项研究分别符合定性和定量分析的纳入标准，共有 945 名儿科患者的患病率数据。只有 VPA 和 CBZ 与甲状腺功能障碍有关。接受 ASM 治疗的儿童甲状腺异常的总体患病率较高 [优势比 (OR) 6.82, 95% 置信区间 (CI) 3.96-11.75]。在亚组分析中，与对照组相比，VPA (OR 9.54, 95%CI 5.25-17.34) 和 CBZ 组 (OR 4.08, 95%CI 1.84-9.04) 甲状腺生化异常伴 TSH 升高的患病率较高。

**结论：**本研究证实了 VPA 和 CBZ 单药治疗儿童甲状腺生化异常的患病率较高，而 LEV 没有此类证据。对于有甲状腺疾病倾向的儿童，如果适合癫痫发作类型和癫痫综合征，应考虑 LEV 而非 VPA 和 CBZ。需要更多的研究来就接受 ASM 治疗的儿童甲状腺功能障碍的监测和管理达成共识。

## 21.Lennox-Gastaut 综合征抗癫痫药物的疗效和安全性：系统评价和网络荟萃分析

Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis

Dev Med Child Neurol . 2022 Mar;64(3):305-313.

Doi: 10.1111/dmcn.15072.

Lanlan Zhang 1, Juan Wang 1, Chengzhong Wang 1

**目的：**比较抗癫痫药物 (ASM) 对 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 患者的疗效和安全性。

**方法：**我们纳入了评估 ASM 对 LGS 疗效的随机对照试验 (RCTs)，主要是 ASM 与安慰剂或相互之间的比较的研究。疗效和安全性的报告是以每月减少至少 50% 的跌倒发作频率，退出和严重不良事件为标准。结果根据累积排名曲线下的表面积进行排序 (SUCRA)。

**结果：**共纳入 8 项 RCT，1171 名患者，涉及 6 种 ASM：拉莫三嗪、卢非酰胺、大麻二酚、托吡酯、氯巴占和非尔氨酯。SUCRA 的结果显示，卢非酰胺、大麻二酚和托吡酯获得反应的概率最高；但是，这些治疗之间没有发现明显的差异。大麻二酚、托吡酯和卢非酰胺更容易导致退出；此外，与安慰剂、氯巴占和拉莫三嗪相比，接受大麻二酚治疗的患者过早停药的比例更高。

**解释：**所有 ASMs 的反应率都明显高于安慰剂。SUCRA 排名表明，卢非酰胺和大麻二酚比其他治疗方法更有效地减少癫痫发作。然而，这些治疗方法之间没有显著差异。

## 22.癫痫猝死咨询：一项全球神经学家意见调查

Counseling about sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): A global survey of neurologists' opinions

Epilepsy Behav. 2022 Jan 27;128:108570. "

Doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108570. "

Ali A Asadi-Pooya 1, Eugen Trinka 2, Francesco Brigo 3, Coraline Hingray 4, Ioannis Karakis 5, Simona Lattanzi 6, Kette D Valente 7, Guilca Contreras 8, Saule T Turuspekova 9, Nirmeen Adel Kishk 10, Ghaieb Aljandee 11, Mohsen Farazdaghi 12, Yamile Calle Lopez 13, Najib Kissani 14, Chahnez Triki 15, Günter Krämer 16, Rainer Surges 17, Boulenouar Mesraoua 18, Hsiang-Yu Yu 19, Anilu Daza-Restrepo 20, Taoufik Alsaadi 21, Abdullah Al-Asmi 22, Mansur A Kutlubaev 23, Chrisma Pretorius 24, Asel Jusupova 25, Samson G Khachatryan 26, Lakshmi Narasimhan Ranganathan 27, Abdulaziz Ashkanani 28, Torbjörn Tomson 29, David Gigineishvili 30

**目的：**调查全球神经科医生对癫痫猝死 (SUDEP) 咨询的意见和态度。

**方法：**邀请来自世界各地的执业神经科医生参与在线调查。2021年2月18日，我们通过电子邮件向来自50个国家/地区的主要神经病学家发送了一份邀请，其中包括一份问卷（使用Google表格）。该调查匿名收集了参与者的人口统计数据，并回答了有关他们对癫痫猝死咨询的意见和态度的问题。

**结果：**共有来自27个国家的1123名神经学家参与；41.5%的受访者报告他们很少与癫痫患者及其照顾者讨论癫痫猝死的风险。应特别告知被认为是抗癫痫药物(ASM)依从性差、频繁强直阵挛性发作或有耐药性癫痫的特定亚组患者。有的患者更倾向于向所有癫痫患者(PWE)告知癫痫的意外猝死。拥有癫痫奖学金和在学术环境下是讨论癫痫猝死相关的影响因素。世界各区域之间存在着显著差异。

**结论：**神经科医生通常不会与患者及其护理人员讨论癫痫猝死的问题。虽然这项研究的结果可能不能代表每个国家的从业者，但癫痫猝死的临床意义与许多人在日常实践中对该问题的关注程度似乎存在严重的脱节。

### 23.半脑切除治疗一例6.5周婴儿结节性硬化症

Hemispherectomy for hemimegalencephaly in a 6.5-week-old infant with tuberous sclerosis complex

Childs Nerv Syst. 2022 Jan 13.

Doi: 10.1007/s00381-021-05431-1. "

Demitre Serletis 1, 2, Carling MacDonald 3, Qi Xu 4, Colin J Kazina 3, Shyamala Dakshinamurti 5, Samantha Marin 4, Marc R Del Bigio 6

本报告的目的是提出一例特殊的半大脑并伴有结节性硬化症(TSC1 突变)的新生儿严重癫痫，该病例在6.5周龄时因难治性癫痫成功地接受了半脑切除手术。基因检测证实了TSC1基因第16内含子中罕见的致病性、散发性、杂合性c.2041+1G>A基因突变，诊断为结节性硬化症。术后，婴儿至少1年内无癫痫发作。癫痫复发后，她继续服用多种抗癫痫药物和依维莫司治疗。我们回顾了这种情况的病理和分子特征，在本例患儿中突出了干预伦理并采用了安全的神经外科干预手段。

### 24.第三代抗癫痫药物辅助治疗成人局灶性发作:系统回顾和网络荟萃分析

Third-Generation Antiseizure Medications for Adjunctive Treatment of Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Drugs. 2022 Feb;82(2):199-218.

Doi:10.1007/s40265-021-01661-4.

Simona Lattanzi 1, Eugen Trinkka 2 3 4, Gaetano Zaccara 5, Pasquale Striano 6, Emilio Russo 7, Cinzia Del Giovane 8, Mauro Silvestrini 9, Francesco Brigo 10 11

布瓦西坦(BRV)、森巴考特(CNB)、艾司利卡西平醋酸酯(ESL)、拉考沙胺(LCM)和吡仑帕奈(PER)是被批准用于局灶性发作的辅助治疗的抗癫痫药物(ASMs)。到目前为止,还没有随机对照试验直接比较这些药物的疗效和安全性。

**目的:**通过网络荟萃分析(NMA),我们评估了这些 ASMs 治疗成人癫痫灶性发作的相对有效性和安全性。

**方法:**我们系统地搜索(2021年6月4日)MEDLINE(由PubMed访问)、Cochrane 中央对照试验登记(Central)和美国国立卫生研究院临床试验登记(<http://www.clinicaltrials.gov>)。没有日期或语言限制。这些随机、双盲、对照、平行组、附加研究比较了口服 BRV、CNB、ESL、LCM 和 PER 与其他任何比较物在至少 12 周的维持期内的差异,并纳入了由伴随的 ASMs 控制的局灶性癫痫的成年患者。疗效指标为维持期内基线癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 和 100%的患者比例。耐受性结果是参与者经历至少一次治疗紧急不良事件(TEAE)和经历至少一次 TEAE 导致停药的比例。在频率框架内,通过网络元分析估计效应大小,利用累积排名曲线(SUCRA)建立了相互竞争的干预措施层次。

**结果:**16 个试验(BRV:  $n = 3$ , CNB:  $n = 1$ , ESL:  $n = 4$ , LCM:  $n = 4$ , PER:  $n = 4$ ),包括整体招收 4507 名患者随机附加积极治疗(BRV = 803, CNB = 221, ESL = 990, LCM = 1104, PER = 1389)和 2246 年附加安慰剂。与 ESL 相比, BRV(OR 0.61, 95% CI 0.44-0.86)和 LCM (OR 0.60, 95% CI 0.40-0.88)与经历 TEAE 的参与者比例较低有关,而接受 PER 治疗的患者经历至少一次 TEAE 的风险高于 BRV 患者(OR 1.42, 95% CI 1.02-1.96)。根据 SUCRA, CNB 是 $\geq 50\%$ 和 100%癫痫发作频率降低的最佳选择的可能性最大,而 BRV 和 LCM 是耐受最好的治疗的可能性最大。

**结论:**与其他比较药物相比, Cenobamate 的疗效最好, BRV 和 LCM 的耐受性最好。虽然 NMAs 不能取代直接比较,但它们可以在临床决策中为医生提供支持。

## 25.抗癫痫药物单一疗法对患者和医生的临床结果和安全风险的相对重要性:离散性选择实验在真实世界研究中引发偏好“投票”

Relative importance of clinical outcomes and safety risks of antiseizure medication monotherapy for patients and physicians: Discrete choice experiment eliciting preferences in real-world study "VOTE"

Epilepsia. 2022 Feb;63(2):451-462.

Doi:10.1111/epi.17137.

Felix Rosenow 1 2, Yaroslav Winter 3 4, Iryna Leunikava 5, Marcus Brunnert 5, Lars Joeres 5, Jessie Sutphin 6, Marco Boeri 7 8, Jasmine Smith 9, Flavio Villani 10, Christian Brandt 11

**目的：**本研究旨在了解患者在咨询治疗前对抗癫痫药物(ASM)单一治疗方案属性的偏好，并探讨患者在治疗效果和副作用风险之间的权衡。进一步的目标是探索治疗咨询如何影响患者的偏好，引出医生在选择治疗时的偏好，并比较患者和医生对治疗的偏好。

**方法：**这项前瞻性观察性研究(EP0076；VOTE)纳入了需要改变 ASM 单一疗法的局灶性癫痫发作的成年人。患者在治疗咨询前后完成离散选择实验(DCE)调查。医生们在会诊后完成了一项类似的调查。DCE 包括由 7 个属性定义的两个假设治疗之间的 12 个选择。计算各属性的条件相对重要性。

**结果：**来自 8 个欧洲国家的 310 名患者(平均年龄 46.8[SD=18.3]岁，女性占 52.3%)，其中 305 人在会诊前完成调查，273 人在会诊前后完成调查。总体而言，这项对打算接受新的 ASM 单一疗法的患者的偏好研究表明，患者的偏好是按预期排序的，较好的结果优于较差的结果；患者偏好更高的癫痫发作缓解的机会，更低的临床抑郁的风险，更少的严重不良事件；避免中到重度的“难以清晰地思考”比避免任何其他副作用更重要。患者和医生认为对患者最重要的治疗方面存在质的差异；与患者相比，医生更倾向于选择更大的无癫痫发作机会和避免人格改变。患者在治疗咨询前后的偏好权重是相似的。

## 26.儿科患者癫痫手术的转诊实践：一项北美研究

Referral practices for epilepsy surgery in pediatric patients: A North American Study

Epilepsia. 2022 Jan;63(1):86-95.

Doi:10.1111/epi.17122.

Sarah Grace Buttle 1, Katherine Muir 1, Sajjad Dehnoei 2, Richard Webster 2, Albert Tu 3

**目的：**癫痫患者如果对两次合适的抗癫痫药物试验均无反应，则被认为是耐药癫痫(DRE)。国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy)建议 DRE 患者转诊进行手术评估；然而，先前的文献表明这是一种未得到充分利用的干预措施，尤其是在儿科环境中。这项研究收集了北美儿科神经科医生在治疗 DRE 方面的实践，以及可能促进或限制癫痫手术评估转诊的因素。

**方法：**通过儿童神经病学协会的邮寄名单向在北美执业的儿科神经科医生分发一份 Redcap 调查。在数据收集开始之前，东安大略省儿童医院研究伦理委员会批准了伦理学。

**结果：**分析中包括了 98 例，其中 77%的参与者目前在美国执业；73.5%的受访者报告说，他们会在两次药物治疗失败后推荐患者进行外壳会诊。在二元 Logistic 回归模型中测试的所有潜在预测因素中，只有年度转诊量可以预测参与者是否在三次或三次以上失败的药物治疗后转诊患者。转诊量大的中心在两次药物治疗失败后，坚持转诊指南的可能性增加了 37%。

**意义：**儿科神经科医生在两次失败的药物试验后，虽然转诊率仍然低得令人无法接受，但他们对转诊患者进行手术评估的正式建议相当了解。参与者继续报告说，他们不会讲有全身性脑电图发现的患者转诊进行手术

评估；这一点应该继续解决。在开发工具以提高有效转诊和提高癫痫手术在儿科 DRE 管理中的利用率时，应优先考虑报告的其他可改变因素，特别是癫痫手术的家庭看法。

## 27.降低胎儿心率变异性和母体使用丙戊酸钠和苯妥英钠的联合剂量

Decreased fetal heart rate variability and maternal combined dose of sodium valproate and phenytoin

Int J Gynaecol Obstet. 2022 Jan;156(1):177-178.

Doi: 10.1002/ijgo.13858. "

Marie Makino 1 , Kazuhiro Osato 1 , Moeko Kuriyama 1 , Kenji Nagao 1 , Tomoaki Ikeda 2

一种罕见的抗癫痫药物:丙戊酸钠和苯妥英钠的联合用药对于怀孕女性癫痫患者可能会降低胎儿心率变异性。

## 28.丙戊酸可预防出血和外伤引起的急性肾损伤

Valproic Acid Protects Against Acute Kidney Injury in Hemorrhage and Trauma

J Surg Res. 2021 Oct;266:222-229.

Doi: 10.1016/j.jss.2021.04.014.

Ben E Biesterveld 1 , Ali Z Siddiqui 2 , Rachel L O'Connell 3 , Henriette Remmer 4 , Aaron M Williams 2 , Alizeh Shamshad 2 , William M Smith 2 , Michael T Kemp 2 , Glenn K Wakam 2 , Hasan B Alam 3

**介绍**：创伤是年轻人死亡的主要原因。这些患者肾损伤的发生率很高，增加了死亡率。由于丙戊酸（VPA）治疗已被证明能提高致死性创伤动物模型的存活率，我们假设它也能减轻急性肾损伤的程度。

**方法**：我们分析了两个独立实验的数据，在这两个实验中，猪受到了致命性的损伤。模型 1：出血（50%血容量出血后 72 小时损伤控制复苏）。模型 2：多发性损伤（创伤性脑损伤、40%血容量出血、股骨骨折、直肌挤压和 V 级肝撕裂）。在两个模型（n=5-6/组）的 1 小时休克期后，用生理盐水（NS）+/-VPA 150mg/kg 复苏动物。在 Liasys 330 化学分析仪上使用比色法分析血清样本的肌酐（Cr）。对尸检时采集的肾组织进行蛋白质组学分析。

**结果**：VPA 治疗显著提高了两种模型的存活率（ $P<0.05$ ）。（模型 1:80%对 20%；模型 2:83%对 17%）。模型 1（仅出血）：出血后 8 小时，NS 对照组动物的 Cr 从基线 1.2 增加到 3.0（ $P<0.0001$ ），而 VPA 治疗组动物的 Cr 仅上升到 2.1（ $P=0.004$ ）。模型 2（多发性创伤）：损伤后 4 小时，NS 对照组动物的 Cr 水平从基线水平的 1.3 毫克/分升到 2.5 毫克/分升（ $P=0.01$ ），但 VPA 治疗组动物的 Cr 水平仅上升到 1.8 毫克/分升（ $P=0.02$ ）。肾脏组织的蛋白质组学分析表明，VPA 治疗对代谢途径的影响最大。

**结论**：在猪多发性创伤和失血性休克模型中，单剂量 VPA（150mg/kg）对急性肾损伤具有显著的保护作用。



## 29.抗 NMDAR 脑炎的临床特征和发作随访

Clinical Characteristics and Follow-Up of Seizures in Children With Anti-NMDAR Encephalitis

Front Neurol. 2022 Jan 5;12:801289.

Doi:10.3389/fneur.2021.801289.

Jianzhao Zhang 1, Jing Sun 1, Ping Zheng 1, Shuo Feng 1, Xiaoli Yi 1, Haitao Ren 2, Qian Chen 1

**目的：**分析儿童抗 NMDAR 脑炎发作特点。

**方法：**对 2013 年 7 月 1 日至 2019 年 7 月 1 日期间 50 例抗 NMDAR 脑炎患儿进行回顾性分析。

**结果：**本研究包括 50 例抗 NMDAR 脑炎患儿，其中 34 例（68.0%）有癫痫发作。在随访期间，三名继发于单纯疱疹病毒性脑炎的抗 NMDAR 脑炎患者有持续性的发作。其余患者癫痫发作的平均持续时间为 14.6 天（范围 1-47 天）。与无癫痫发作的患者相比，有癫痫发作的患者更有可能出现意识障碍（ $p=0.008$ ）和脑电图上的癫痫样放电（ $p=0.002$ ）。格拉斯哥昏迷评分（ $p=0.014$ ）和兰金评分（ $p=0.019$ ）也不同。本文回顾了儿童的头颅 MRI 表现，并比较了无头颅病变儿童与边缘系统和新皮质病变儿童的临床特征。与非病变组相比，边缘系统和新皮质病变的儿童癫痫持续状态的发生率更高。此外，边缘系统和新皮质病变组的儿童更有可能服用抗癫痫药物（ASM）和二线药物。

**结论：**大多数抗 NMDAR 脑炎患儿不建议长期口服 ASM。边缘系统和新皮质受累的儿童容易出现癫痫持续状态，当新皮质受累时，癫痫后遗症可能仍然存在。

## 30.与早发特发性全身性癫痫相比，成人发病早期缓解模式的高发生率：一项长期随访研究

High rates of early remission pattern in adult-onset compared with earlier-onset idiopathic generalized epilepsy: A long-term follow-up study

Seizure. 2022 Jan;94:52-56.

Doi:10.1016/j.seizure.2021.11.019.

Emanuele Cerulli Irelli 1, Biagio Orlando 1, Enrico M Salamone 1, Giacomo Fisco 1, Francesca A Barone 1, Alessandra Morano 1, Martina Fanella 1, Jinane Fattouch 1, Mario Manfredi 1, Anna T Giallonardo 1, Carlo Di Bonaventura 2

**目的：**在长期随访期间，研究成人发作与年轻发作特发性全身性癫痫（IGE）患者的临床电生理特征和预后模式。

**方法：**在这项单中心回顾性队列比较研究中，成人发病 IGE 定义为 20 岁后发病。从癫痫诊断开始随访 10 至 30 年的患者被纳入研究。最大随访时间限制为 30 年，以确保更好地比较成年患者和年轻患者的预后数据。采用 Benjamini-Hochberg 错误发现率（FDR）方法获得经 FDR 调整的  $p$  值。

**结果：**共招募 177 例 IGE 患者，其中 27 例为成年发病（15.3%）。年轻和成年 IGE 患者的随访时间相似，74% 的受试者至少进行了一次 24 小时脑电图记录。在成人发病的 IGE 患者中，8/27 被诊断为青少年肌阵挛性癫

痫，而 19/27 仅被诊断为全身性强直阵挛发作（GTC）。与年轻受试者相比，成年发作的 IGE 患者的 EEG 光敏性和失神发作频率显著降低。在考虑预后模式时，成人发病的 IGE 患者的早期缓解模式明显高于年轻发病的 IGE 患者（55.6%对 24%，调整后的 p 值=0.007）。27 例成人发病患者中有 3 例尝试停用抗利尿药物，所有患者均出现 GTCS 复发。

**结论：**我们的研究有助于更好地确定成人发病 IGE 患者的电临床特征和长期随访。成年发作的 IGE 患者的长期癫痫发作结果良好，与年轻发作的患者相比，早期缓解模式的高发生率证明了这一点。

### 31.基于与局灶性癫痫抗癫痫药物反应相关的动脉自旋标记的网络差异

Network differences based on arterial spin labeling related to anti-seizure medication response in focal epilepsy  
Neuroradiology. 2022 Feb;64(2):313-321.

Doi: 10.1007/s00234-021-02741-8.

Dong Ah Lee # 1, Ho-Joon Lee # 2, Hyung Chan Kim 1, Kang Min Park 3

**目的：**本研究的目的是确定局灶性癫痫患者抗癫痫药物（ASM）反应是否与弥散张量成像（DTI）中的结构连接或动脉自旋标记（ASL）磁共振成像（MRI）中的功能协方差网络相关。

**方法：**在一家三级医院进行的回顾性研究中，我们纳入了 105 例局灶性癫痫患者，其中 64 例 ASM 反应良好，41 例 ASM 反应较差。所有患者在视觉检查中均显示正常的 MRI 表现，并于 2018 年 8 月至 2020 年 7 月接受 DTI 和 ASLMRI 检查，在服用 ASMs 的同时，在癫痫诊断后至少定期随访 12 个月。我们使用图论计算了基于 DTI 的结构连通性和基于 ASLMRI 的功能协方差网络，并分析了它们与 ASM 响应的差异。

**结果：**ASM 反应良好者和反应不佳者之间的结构连接没有差异。然而，在 ASM 反应良好者和反应较差者之间的功能协方差网络中观察到显著差异。与良好的 ASM 应答者相比，较差的 ASM 应答者的特征路径长度显著增加（2.557 对 1.753， $p=0.034$ ），局部效率较低（2.311 对 3.927， $p=0.048$ ）。

**结论：**根据 ASLMRI，ASM 反应良好者和反应较差者的功能协方差网络存在显著差异。这些发现表明，功能协方差网络可以作为局灶性癫痫 ASM 反应的一个新的生物标志物。

### 32.新生儿痫性发作发病率及预后不良预测因素分析

Prevalence and predictors of adverse outcomes in neonatal seizures

J Neonatal Perinatal Med. 2022;15(1):29-35.

Doi: 10.3233/NPM-200499.

本文研究 220 例新生儿癫痫患者，以死亡、苯巴比妥无效或出院时仍检查异常作为不良预后的定义，评估不良预后的产前、围产期和新生儿预测指标。结论为：早产、极低出生体重、出生窒息、脑膜炎、败血症

和异常超声影像是新生儿癫痫发作不良结局的预测因素。改善产前和新生儿检查护理可能有助于减少这些患者的不良结果。

### 33.精神分裂症与癫痫：病生理及治疗

Epilepsy in patients with schizophrenia: Pathophysiology and basic treatments

Epilepsy Behav. 2022 Feb;127:108520.

Doi:10.1016/j.yebeh.2021.108520.

Naoto Adachi 1, Masumi Ito 2

精神分裂症可能导致癫痫。最近的大型队列研究表明，精神分裂症患者中癫痫的发生率较高(比一般人群高 4-5 倍)。但是观察到的高发病率也可能由其他因素引起，如抗精神病药物(APD)、药物滥用和头部损伤。也有一项小规模的研究表明，精神分裂症患者的癫痫发病率与非精神分裂症患者是等同的。精神分裂症患者多数在 20 多岁或更晚的时候出现第一次癫痫发作，主要是局灶性癫痫发作。大多数精神分裂症患者的癫痫发作可以用常规的抗癫痫药物控制。虽然很少有精神分裂症患者会发展为难治性癫痫，但由于存在多种药物使用、大量吸烟、饮食不规律和其他共病导致的代谢紊乱等等情况，这类患者需要谨慎监测临床症状。为了改善癫痫控制，建议增加非药物治疗。到目前为止，对于精神分裂症患者的癫痫治疗，证据仍然不足，后续需要更多的实证研究结果，以助于建立有效的治疗体系。

### 34.癫痫妇女母乳喂养启动的临床预测因素分析

Clinical predictors for breastfeeding initiation among women with epilepsy

Seizure. 2022 Jan 21;96:59-65.

Doi:10.1016/j.seizure.2022.01.013.

Joanna Jędrzejczak 1, Beata Majkowska-Zwolińska 2

**目的:**研究癫痫(WWE)患者母乳喂养相关的临床预测因子。

**方法:**收集 2000 年至 2019 年波兰一家癫痫中心 1195 名妊娠癫痫患者的数据，包括年龄、分娩周数、新生儿出生情况 (Apgar 评分)、出生体重、癫痫类型、癫痫控制、有无伴随主要先天性畸形、分娩方式、抗癫痫药物类型和剂量，建立逻辑回归模型，以确定能够完成母乳喂养的预测因素。

**结果:**921 例活婴产妇中，709 例(77%)可以进行母乳喂养。较高的母乳喂养启动率与阴道分娩(OR = 0.66)和无伴随先天畸形(OR = 0.23)相关。传统抗癫痫药物单药治疗(OR = 0.36)或多药治疗(OR = 0.33)的母乳喂养比无用药患者概率低。母乳喂养率和孕周及新生儿出生情况呈正相关。

**结论:**母乳喂养能力与分娩方式、治疗类型和新生儿出生情况有关，与妊娠期癫痫控制、抗癫痫药物类型及剂量无关。需要进一步研究来确定可能对母乳喂养产生负面影响的其他因素。

### 35.来自国际抗癫痫联盟学名药物替代工作组的调查：学名抗癫痫药物替换中的障碍

Barriers to Generic Antiseizure Medication Use: Results of a Global Survey by the International League Against Epilepsy Generic Substitution Task Force

Epilepsia Open. 2022 Feb 6.

Doi: 10.1002/epi4.12583.

Jenna Niyongere 1, Timothy E Welty 2, Michelle W Bell 3, Damian Consalvo 4, Charles Hammond 5, Howan Leung 6, Philip N Patsalos 7, Melody Ryan 8, Thanarat Suansanae 9 10, Dong Zhou 11 12 13, Hazel Zuellig 13 14

本研究的目的是识别和量化学名抗癫痫药物替换的障碍。国际联盟对抗癫痫(ILAE)学名药物替换工作组制作了一份问卷,针对生物等效性的理解、通用产品的标准、使用替代药物的经验以及人口数据。这项调查是基于网络的,并分发给 ILAE 分会,由其成员及工作组专业同事进行完成。将各成员所在国家地区按经济情况收入进行分类,并进一步各类别比较。共有 800 人做出回应,其中位于亚洲大洋洲 44.2%,位于欧洲地区 38.6%。大多数受访者在学名药物替代方面几乎没有相关背景知识。许多受访者表示缺乏对学名药物替代的理解。学名药物替代使用的常见障碍包括获取药物途径不畅,药物治疗差或不稳定,价格偏高或癫痫控制效果不佳。癫痫发作的增加是最常见的学名药物替代使用后的不良结果。在世界卫生组织的学名药物替代清单上,问题最多的是卡马西平,拉莫三嗪,丙戊酸。围绕着学名药物替代方面最大的障碍是,群众对学名药物癫痫控制疗效和质量的盲目信任。学名替代药物在世界某些地区可能是抗癫痫药物仅有的选择。应进一步努力解决这些药物替代进程中存在的问题,改善抗癫痫药物的使用。

### 36.抗癫痫药物和甲状腺激素代谢:文献综述和临床建议

Antiseizure medications and thyroid hormone homeostasis: Literature review and practical recommendations

Epilepsia. 2022 Feb;63(2):259-270.

Doi: 10.1111/epi.17117.

Anne Maria Rohtus 1 2, Dorien Herijgers 3, Katrien Jansen 2, Brigitte Decallonne 4

甲状腺激素在中枢神经系统发育、正常的生理脑功能中发挥重要作用。一方面,甲状腺激素改变影响皮质兴奋性,另一方面,抗癫痫药物(ASMs)与甲状腺激素代谢改变相关。尽管这种相互作用已经被描述报导,但通常是小规模的和回顾性的研究。我们根据 PRISMA 指南对当前有关癫痫、抗癫痫药物和甲状腺激素代谢的文献进行了系统的回顾。其中包括 47 项研究。大多数研究为回顾性横断面研究(n=25),调查了老年服用抗癫痫药物患者的甲状腺功能改变,如苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平和丙戊酸钠。总的来说,几乎三分之一的癫痫患者有甲状腺激素改变,特别是丙戊酸钠(25%)和卡马西平(10%-25%)患者。据报道,老年(p=.004)、女性(p=.014)、癫痫持续时间较长(p=.001)、顽固性癫痫(p=.009)和综合治疗的患者发生甲状腺功能减退的风险较高。对新型抗癫痫药物的研究也很有限,进一步研究其与甲状腺激素稳态的相互作用对改善癫痫患者的护理至关重要。抗癫痫药物与甲状腺激素代谢的改变有关。甲状腺功能监测适用于使用抗癫痫药物的患者,

尤其是顽固性癫痫患者和接受综合治疗的患者。本研究能为临床医师护理患者提供甲状腺功能监测的实用指导。

### 37.黎巴嫩的癫痫管理：药物审查和药物相关问题

Management of epilepsy in Lebanon: medication reviews and drug-related problems

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2022 Jan 27.

doi: 10.1002/pds.5409.

Lara Mroueh 1 2 3 4 , Amal Al-Hajje 4 , Pascale Salameh 4 5 6 , Pierre-Marie Preux 1 2 3 , Farid Boumediene 1 2 3 , Voa Ratsimbazafy 1 2 3 7 , Jeremy Jost 1 2 3 7

**目的：**癫痫治疗的目标是在没有药物相关问题 (DRP) 的情况下控制癫痫发作。很少研究抗癫痫药物 (ASD) 策略的评估和 DRP 的鉴定。本研究主要旨在根据国际指南评估 ASD 的选择，其次是识别和描述抗癫痫药物相关问题。

**方法：**一项为期 1 年的横断面研究在就诊于神经病学诊所的黎巴嫩成人癫痫患者中进行。将 ASD 的选择与国家健康与护理卓越研究所指南进行了比较。药物-药物相互作用由 Lexicomp 数据库评估，DRP 分类使用 Pharmaceutical Care Network Europe 分类进行。

**结果：**共纳入 404 名癫痫患者。ASD 的处方符合 75.0% 人群指南中设定的适应症，并确定了 1078 个 DRP。检测到的主要 DRPs 是药物不良反应 (51.0%)、药物组合不当 (50.0%) 和次优药物方案 (46.3%)。居住在黎巴嫩山的单身和离异患者，以及将老年人带入新一代的患者，对指南的处方不足的风险较小。然而，女性、控制性癫痫、多发性自闭症和生活在农村地区增加了 DRP。

**结论：**这项研究表明，四分之一的人口使用根据国际指南禁忌的自闭症谱系障碍。由于 DRP 与开出的 ASD 的数量和类型有关，因此由临床药剂师评估每位患者的病例以防止药物相互作用和医源性问题非常重要。

### 38.Cenobamate 与其他 ASM 治疗不受控制的局灶性癫痫的间接治疗比较

Indirect treatment comparison of cenobamate to other ASMs for the treatment of uncontrolled focal seizures "

Epilepsy Behav. 2022 Jan;126:108429. " "

doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108429.

Michael Privitera 1 , Florent F Richy 2 , Vernon F Schabert 3

**目的：**尚未研究评估 cenobamate 相对于其他抗癫痫药物 (ASM) 的疗效和安全性。进行了间接治疗比较 (网络荟萃分析)，以确定辅助性 Cenobamate 与其他 ASM 的辅助治疗相比，是否会增加  $\geq 50\%$  的应答率或因治疗中出现的不良事件 (TEAE) 导致 ASM 中止的几率。

**方法：**进行了系统的文献回顾，以确定随机、双盲、安慰剂对照试验 (维持期  $\geq 12$  周)，以评估患有不受控制的局灶性癫痫发作的成人的辅助 ASM。在 FDA 推荐的每日维持剂量 (FDA-RDMD) 下，将 Cenobamate 与其

他七种ASM，包括品牌（布立西坦、醋酸艾司利卡西平、拉考沙胺和吡仑帕奈）和老牌（拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯）ASM的亚组进行了比较，包括所有剂量、最大和最小每日剂量。统计学显著性设定为 $p < 0.05$ 。

**结果：**21项研究符合分析条件。在所有七项评估中，FDA-RDMD的安慰剂 OR 4.200；95% CI 2.279, 7.742）调整 $\geq 50\%$ 反应率优于其他其中ASM（OR 2.202 95% CI 1.915, 2.532； $p = 0.044$ ），也包括品牌ASM（OR 2.148；95% CI 1.849, 2.494； $p = 0.037$ ）。在FDA-RDMD的cenobamate和FDA-RDMD的旧ASM之间， $\geq 50\%$ 的反应率没有显著差异（OR 2.617；95% CI 1.767, 3.878； $p = 0.202$ ）。将所有剂量和最大/最小剂量的Cenobamate与所有七种品牌和更老的ASM进行比较时， $\geq 50\%$ 的应答率没有显著差异。在四个剂量范围的每一个中，Cenobamate显示出与所有七种ASM、品牌ASM和旧ASM相当的TEAE退出率（ $p > 0.05$ ）。

**意义：**与FDA-RDMD相比，接受FDA-RDMD的cenobamate的患者更有可能减少 $\geq 50\%$ 的癫痫发作，而不会增加因TEAE导致的治疗中断。

### 39.在小鼠最大电休克发作试验中评估莫索尼定和抗癫痫药物之间的药物相互作用

Assessment of drug-drug interactions between moxonidine and antiepileptic drugs in the maximal electroshock seizure test in mice

Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2022 Jan;130(1):28-34.

doi: 10.1111/bcpt.13669.

Krzysztof Łukawski 1 2, Stanisław Jerzy Czuczwar 2

高血压是癫痫常见的合并症，抗高血压药物和抗癫痫药物（AEDs）之间的药物相互作用很可能发生在患者身上。实验研究表明，属于抗高血压药物的中枢活性咪唑啉化合物可以影响癫痫发作的易感性。本研究的目的是评估莫索尼定（一种I<sub>1</sub>-咪唑啉受体激动剂）对最大电休克小鼠模型中多种AED（卡马西平、苯巴比妥、丙戊酸盐、苯妥英、奥卡西平、托吡酯和拉莫三嗪）的抗惊厥功效的影响。此外，还研究了莫索尼定和AED的组合在被动回避任务和烟卤测试中的不利影响。药物通过腹腔内（ip）给药。1和2 mg/kg ip剂量的莫索尼定不影响惊厥阈值。在测试的AED中，莫索尼定（2 mg/kg）增强了丙戊酸盐对最大电击的保护作用。这种相互作用可能是药效学，因为丙戊酸盐的脑浓度没有被莫索尼定显著改变。降压药与AED合用时未引起不良反应。本研究表明，莫索尼定对癫痫患者AEDs的抗惊厥活性可能具有中性或阳性作用。莫索尼定增强丙戊酸盐的抗惊厥作用需要进一步研究以阐明所涉及的潜在机制。

### 40.妊娠期抗惊厥单药治疗对儿童的神经心理影响：苯巴比妥、卡马西平和苯妥英

Neuropsychological effects in children exposed to anticonvulsant monotherapy during gestation: Phenobarbital, carbamazepine, and phenytoin

Epilepsy Behav. 2022 Feb;127:108533.

doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108533.

Jane Adams 1, Patricia Ann Janulewicz 2, Eric A Macklin 3, Ruby Dhillon 2, Catherine Phillips 4, Donald L Schomer 5, William A Tosches 6, Jeffrey M Carlson 2, Lewis B Holmes 7

**目的：**妊娠期间使用抗发作药物 (ASM)、苯巴比妥 (PB)、卡马西平 (CBZ) 和苯妥英 (PHT) 与不良妊娠结局相关。虽然对后代的形态学影响有充分的记录，但关于神经心理发育的研究结果不一致，可能是由于对母体人口统计数据和其他设计特征的关注不同。在此，我们报告了一个精心设计的方案的结果，该方案用于检查 PB、CBZ 或 PHT 的妊娠单一疗法对儿童一般心理能力的影响，与年龄和性别相匹配的年龄和性别相匹配的孩子相比，年龄和年龄相近的未暴露妇女所生的孩子，教育和社会经济地位。

**方法：**对于每个 ASM，我们从 PB、CBZ 或 PHT 单药治疗暴露和未暴露妇女所生的孩子中选择合格病例。在应用纳入、排除和匹配标准后，我们的样本包括 34 名 PB 暴露、40 名 PHT 暴露和 41 名 CBZ 暴露儿童以及每个药物组匹配的未暴露儿童。通过检查母亲的医疗和教育历史、父母的社会经济特征以及孩子的年龄和性别来应用标准。使用标准化方案检查每个孩子的身体和神经心理特征。我们报告了由韦氏儿童智力量表 - III (WISC-III) 评估的儿童的认知表现，这是美国心理能力的主要衡量标准

**结果：**儿童的调整表现整体混合模型方差分析显示母亲智商的对语言智商有显著影响，但对全面智商或表现智商没有显著影响。在单个药物和未暴露组的比较中，仅发现 PB 暴露与匹配的未暴露儿童的言语和全面智商得分降低。药物组之间的比较显示，PB 暴露与 PHT 暴露儿童的言语智商和全面智商显著降低，但在其他药物-药物比较中没有。

**意义：**这些结果表明，产前接触 PB 对儿童心智能力的影响，例如调整母亲 IQ 分数的分析显示，当将暴露儿童的分数与同龄儿童的分数进行比较时，语言心智能力和全面智商分数降低和性别相似的健康未暴露女性所生的性别。在药物组之间进行比较时，产前暴露于 PB 的儿童的表现明显低于产前暴露于 PHT 的儿童，但暴露于 CBZ 的儿童的分数与 PB 或 PHT 暴露组的分数没有显著差异。鉴于对结构致畸性的共同影响，这些研究结果表明，当考虑到神经行为功能时，与 PHT 相比，使用 PB 单药治疗妊娠期癫痫发作可能与风险增加有关，并且只有 PB 暴露儿童的表现降低与匹配的对照相比。在使用这些旧药物仍然占主导地位的发展中国家，注意这些影响至关重要，可以做出谨慎的选择以减少对认知发展的影响。

# 副作用

## 1. 苯妥英再次暴露诱发的嗜酸细胞增多和全身症状的药物反应 (DRESS) : 病例报告和系统回顾

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by phenytoin re-exposure: case report and systematic review

Acta Clin Belg. 2022 Feb;77(1):177-185.

Doi:10.1080/17843286.2020.1767459. "

Cristian Morán-Mariños<sup>1, 2</sup>, Carlos Alva-Díaz<sup>3</sup>, Walter De la Cruz Ramirez<sup>4</sup>, Alvaro Quincho-Lopez<sup>2, 5</sup>, Nicanor Mori<sup>6</sup>, Josmel Pacheco-Mendoza<sup>1</sup>, Roberto Romero-Sánchez<sup>6</sup>

**介绍:** 嗜酸性粒细胞增多症和全身症状 (DRESS) 综合征的药物反应是由于患者对药物 (包括苯妥英钠) 的敏感性而导致的一种不良和严重的皮肤反应。目的是通过系统评价探讨继发于苯妥英的 DRESS 患者的特征。

**方法:** 我们描述了一例因苯妥英导致的 DRESS 综合征, 该患者之前曾接触过苯妥英。直到 2019 年 5 月, 在 PubMed/Medline、Scopus 和 Web of Science 中对苯妥英诱导的 DRESS 综合征病例进行了系统文献回顾。

**结果:** 选择了描述 40 例 DRESS 综合征的 37 篇文章。平均发病年龄为 33 岁, 无性别差异。症状在 2 到 90 天之间开始出现 (平均 ± 23 天)。肝脏和呼吸道最常受累, 嗜酸性粒细胞增多为常见特征, 平均为 9.7%。对案例进行了讨论, 并对文献中报道的证据进行了定性综合。

**结论:** 患者和表现特征将主要根据 RegiSCAR 使用的标准呈现。鉴于其严重性和高致死率, 建议考虑对抗癫痫药物 (如 DRESS 综合征) 的不良反应进行充分监测。

## 2. 与新的抗癫痫药物相关的眼病 : 对 FDA 不良事件报告系统的真实不相称性分析

Eye disorders associated with newer antiepileptic drugs: A real-world disproportionality analysis of FDA adverse event reporting system

Hu W, Chen L, Li H, Liu J.

Seizure 10.1016/j.seizure.2022.01.011

**背景:** 新的抗癫痫药物如左乙拉西坦、拉考沙胺、托吡酯、加巴喷丁、奥卡西平、拉莫三嗪和唑尼沙胺是由医生开具治疗癫痫的处方。这些药物还与一系列眼部疾病有关。然而, 在大量确诊为癫痫的患者中, 很少有研究系统地比较与新型抗癫痫药相关的眼部疾病。

**目的:** 本研究旨在通过对美国食品和药物管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库的数据挖掘, 评估眼疾与几种较新的抗癫痫药物之间的相关性, 并探讨不同抗癫痫药物之间不良事件发生频率的差异。



**方法：**依据“规范活动医学词典”中的系统、器官类别和首选术语进行定义。对 FAERS 数据库中的风险信号进行非比例分析。计算比例报告率和 $\chi^2$ (卡方)值以评估不良反应和抗癫痫药物使用之间的关联。

**结果：**纳入 2015 年 1 月 1 日至 2020 年 9 月 30 日 158095 例 FAERS 报告。抗癫痫药物与一系列与眼睛相关的不良反应相关，这些不良反应根据 106 个首选术语定义可分为 10 个方面。

**结论：**眼部相关不良反应的类型和严重程度在不同的抗癫痫药物之间存在差异。通常，托吡酯和拉莫三嗪更有可能导致严重的眼部相关的不良反应。相比之下，乳糖胺很少导致任何严重的眼部相关的不良反应，只有复视和视物变形显著。左乙拉西坦倾向于产生与眼神经肌肉疾病相关的不良反应。斑疹相关的不良反应与加巴喷丁有关。唑尼沙胺似乎与脉络膜渗出和闭角型青光眼密切相关。奥卡西平主要与几种角膜相关的不良反应有关。

### 3.非常见的药物相互作用：基于单克隆抗体的疗法可能与抗癫痫药物间的相互作用

Not your usual drug-drug interactions: Monoclonal antibody-based therapeutics may interact with antiseizure medications  
*Epilepsia* . 2022 Feb;63(2):271-289.

Doi: 10.1111/epi.17147.

Erez Berman 1 , Iris Noyman 2 3 , Mordekhay Medvedovsky 4 5 , Dana Ekstein 4 5 , Sara Eyal 1

治疗性单克隆抗体 ( mAbs ) 已成为增长最快的药物类别。因此，mAbs 正越来越多地与其他药物联合使用，包括抗癫痫药物 ( ASMs )。管 mAb 不与小分子药物 (SMD) 共享直接靶点或作用机制，但将这两种类型的治疗药物结合起来会增加不良反应和治疗失败的风险。本文综述的主要目的是对治疗癫痫患者的专业人士需要注意的 mAb-ASM 组合的确认。对与 mAb、ASMs、药物相互作用及其组合相关的术语进行了系统的 PubMed 和 Embase 检索 ( 1980-2021 )。从美国食品和药物管理局 ( FDA ) 和欧洲药品管理局 ( EMA ) 的文件中获得其他信息。对证据进行了严格的评估--确定了需要临床医生考虑的关键问题和重要的知识差距，并由一组药剂师和癫痫病学家制定了实践建议。大多数相互作用归因于细胞因子调节抗体对药物代谢的间接影响。相反，药物代谢酶或药物转运体的强抑制剂或诱导剂有可能与抗体-药物结合物的细胞毒性载荷发生相互作用，ASMs 可以改变 mAb 的生物分布。此外，mAb 可能会增强 ASM 的不利影响。不幸的是，很少有研究涉及 ASMs，因此需要制定基于类别的建议。根据目前的文献，大多数 mAb-ASM 的相互作用不需要采取特别的预防措施。然而，最好避免特定的组合，而其他组合则需要监测并可能调整 ASM 的剂量。药物疗效降低或不良反应可能在 mAb 治疗开始或停药后数天至数周内表现出来，使药物相互作用对潜在有害结果的影响变得复杂。治疗癫痫患者的处方者应熟悉 mAb 药理学，以便更好地预测潜在的 mAb-ASM 相互作用，避免 mAb 治疗的毒性、发作控制的丧失或疗效受损。

### 4.丙戊酸

Valproic Acid

母乳中的丙戊酸含量很低，婴儿血清中的丙戊酸含量从检测不到到很低不等。在丙戊酸单药治疗期间进行母乳喂养似乎不会对婴儿的生长或发育产生不利影响；然而，在一项研究中，母乳喂养的婴儿在6岁时比非母乳喂养的婴儿智商更高，言语能力更强。一个安全评分系统发现丙戊酸在母乳喂养期间是可以使用的。目前还没有关于母乳喂养婴儿使用丙戊酸的明确不良反应的报道。理论上讲，母乳喂养的婴儿有可能出现丙戊酸引起的肝脏毒性，所以在母亲治疗期间应监测婴儿是否出现黄疸和其他肝脏损害的症状。有报告称出现了血小板减少的可疑病例，因此应监测婴儿是否有异常的瘀伤或出血。一个罕见的婴儿秃头病例可能是由母乳中的丙戊酸钠引起的。观察婴儿是否有黄疸和异常瘀伤或出血。与镇静性抗惊厥药或精神药物联合治疗可能导致婴儿镇静或戒断反应。

## 5. 潘生丁对认知的影响：癫痫患者标准化测试研究的系统综述

The impact of perampanel on cognition: A systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy

Seizure. 2022 Jan;94:107-111.

Doi: 10.1016/j.seizure.2021.12.001.

Juri-Alexander Witt 1, Christoph Helmstaedter 2

这项系统性综述旨在揭示客观标准化神经心理测量方法评价潘生丁对癫痫患者的认知影响。对PubMed进行系统的文献检索。此外，我们还交叉核对了卫材公司提供的一系列相关研究(基于ProQuest搜索)。合格标准是：(1)报道癫痫患者使用潘生丁治疗的认知结果的团体研究；(2)采用客观认知测试的研究；(3)以英文发表的研究。在最初检索到的56个记录中，有9个符合条件的研究纳入。其中两项研究基于完全相同的样本。总共纳入的研究分析了241名(46%的儿童)辅助性潘生丁服用的患者。所有研究均为纵向研究，在服用潘生丁前后进行评估(最多5次随访，观察间隔最长1年)。两项研究是回顾性的，6项没有对照条件。神经心理学评估在程度和测试选择上各不相同。总体而言，在所有分析的研究中，没有系统的认知恶化或在服用潘生丁后的改善的报道。唯一的随机安慰剂对照试验发现，在19周的随访中，注意力和记忆速度出现了短暂的恶化，此外，在最后52周的随访中，另一项注意力参数也出现了后期下降。本研究对潘生丁的客观认知效果进行了系统评价，认为潘生丁对于认知功能总体上是中性的，没有系统性的认知恶化或改善。期待能对潘生丁的认知影响进行更多的对照研究。

## 6. 在雌性大鼠中低/高剂量丙戊酸钠和拉莫三嗪对心脏的影响

Effects of Low- and High-Dose Valproic Acid and Lamotrigine on the Heart in Female Rats

Cardiovasc Toxicol. 2022 Jan 22.

Doi: 10.1007/s12012-021-09714-6.

Azibe Yıldız 1, Nigar Vardi 2, Hakan Parlakpınar 3, Burhan Ateş 4, Neriman Çolakoğlu 5

癫痫是一种慢性神经系统疾病，影响全球 5000 多万人。抗癫痫药物（AED）是大多数癫痫患者的主要治疗手段。然而，据报道，AED 与心脏不良反应有关。本研究旨在研究常用的抗癫痫药物：丙戊酸钠（VPA）和拉莫三嗪（LTG）的低剂量（LD）和高剂量（HD）治疗对无癫痫大鼠可能产生的心脏影响。将大鼠随机分为对照组、LD-VPA 组、HD-VPA 组、LD-LTG 组和 HD-LTG 组。使用免疫组织学、生化和血流动力学参数评估 AED 的心脏效应。在 VPA 和 LTG 组中检测到 caspase-3 染色强度的剂量依赖性增加。VPA 组的连接蛋白 43 和肌钙蛋白 T 染色强度以及 LTG 组的结蛋白染色强度显著降低。在生物化学方面，HD-VPA 和 HD-LTG 给药导致心肌组织中 MDA 水平显著升高。此外，根据血流动力学评估结果，HD-LTG 组的心功能受到影响，血压升高。目前的研究结果支持 VPA 和 LTG 治疗可以增加心脏病风险。

## 7.嗜酸性粒细胞增多和全身症状（DRESS）药物反应的晚期后遗症导致甲状腺功能不全和甲状腺炎：文献综述

Late sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) cause thyroid dysfunction and thyroiditis: review of literature

J Pediatr Endocrinol Metab. 2022 Feb 4.

Doi: 10.1515/jpem-2021-0685.

Therdpong Tempark 1, Tawatchai Deekajorndech 2, Susheera Chatproedprai 1, Vichit Supornsilchai 3, Siriwan Wananukul 1

嗜酸性粒细胞增多和全身症状药物反应（DRESS）是一种严重的皮肤药物不良反应（疤痕），死亡率高，长期后遗症多，尤其是在甲状腺功能不全和甲状腺炎中。在这篇文章中，我们回顾了 DRESS 患者的临床过程、罪魁祸首药物、诊断开始和甲状腺功能障碍类型。在我们的回顾中，共有 51 例病例，包括 12 名儿童（18 岁以下）和 39 名成年人。最常见的甲状腺功能不全是桥本甲状腺炎（41/51=80.4%），包括抗甲状腺抗体阳性（29/51=56.9%）、儿童（n=12）和成人（n=39）、格雷夫斯病/甲状腺功能亢进（7/51=13.7%）和非特异性甲状腺功能减退（3/51=5.9%）中可能/兼容的桥本甲状腺炎（12/51=23.5%）。18 岁以下儿童诊断为 DRESS 后甲状腺功能障碍最常见的罪魁祸首药物包括抗癫痫药物（苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平）（范围 0-8 个月，中位数 2 个月）和磺胺类药物（柳氮磺胺吡啶、磺胺甲恶唑、磺胺）（范围 1-4 个月，中位数 2 个月）。从 DRESS 获得的甲状腺功能不全的患病率、类型和临床病程的数据对于临床医生识别、监测其后遗症并提供治疗计划非常重要。

## 8.Wistar 大鼠幼年期使用托吡酯可导致成年期出现性别相关性血管功能障碍

Topiramate treatment in Wistar rats during childhood induces sex-specific vascular dysfunction in adulthood

Life Sci. 2022 Jan 1;288:120189.

Doi: 10.1016/j.lfs.2021.120189.

Camila B Vidigal<sup>1</sup>, Kawane F Moura<sup>2</sup>, Tiago J Costa<sup>3</sup>, Lorena I Borges<sup>1</sup>, Pedro M M Figaro<sup>4</sup>, Ingrid C Pinto<sup>5</sup>, Fábio G de Andrade<sup>6</sup>, Daniela C C Gerardin<sup>7</sup>, Rubia Casagrande<sup>5</sup>, Rita C Tostes<sup>3</sup>, Maria do Carmo Franco<sup>8</sup>, Graziela S Ceravolo<sup>9</sup>

本研究探讨了在儿童时期使用新一代抗癫痫药物托吡酯是否会改变成年雄性和雌性大鼠的主动脉反应性。我们也试图了解内皮源性收缩因子在托吡酯诱导的血管功能障碍中的作用。Wistar 雄性和雌性大鼠在幼年期(出生后 16-28 日)予以托吡酯(41 mg/kg/d)或水灌胃,在成年期,检测胸主动脉对苯肾上腺素的反应性、主动脉厚度和环氧化酶(COX-1 和 COX-2)、NOX2 和 p47phox 的表达。与对照组相比,托吡酯组的雄性和雌性大鼠对苯基的主动脉反应增加。在托吡酯治疗的雄性大鼠中,通过抑制 NADPH 氧化酶和 COX-2 可消除对苯基的高反应性,而雌性大鼠仅通过抑制 COX-2 便可重建对苯基的正常反应性。此外,托吡酯治疗组雄性大鼠主动脉肥大,NOX-2 和 p47phox 表达增加,而托吡酯治疗组雌性大鼠主动脉 COX-2 表达增加。综上所述,本研究首次提供了证据表明儿童期托吡酯治疗会导致成年期血管功能障碍,托吡酯治疗对血管影响的机制是有性别差异的。

## 9.2000-2020 年全国青少年抗癫痫药物暴露情况评估

National assessment of anti-epileptic drug exposures among pre-teens and adolescents, 2000-2020

Clin Toxicol (Phila). 2022 Jan 13:1-7.

Doi: 10.1080/15563650.2021.2023747.

Toce MS, Hudgins JD, Yuskaitis CJ, Monuteaux MC, Bourgeois FT.

**背景和目的:**抗癫痫药物越来越多地用于治疗精神疾病,使许多儿童接触到可能的有害药物,这包括自残风险较高的青少年。本研究的目的是描述儿童抗癫痫药物中毒的流行病学,并评估哪些抗癫痫药物与更严重的临床结果相关。

**方法:**本研究回顾性横断面分析调查了 2000 年至 2020 年报告给国家毒物数据库系统(NPDS)的儿童(10-14 岁)和青少年(15-19 岁)接触单一物质抗癫痫药物的病例(由于人口数据不完整,纳入 2019 年的病例进行趋势分析)。我们按年龄分组摄入的特征来描述,包括抗癫痫药物的涉及。

**结果:**NPDS 共报告抗癫痫药物暴露病例 74,818 例,其中儿童 25,928 例(34.7%),青少年 48,890 例(65.3%)。在青少年中,35,570 例(72.8%)是故意接触,其中 27,655 例(56.6%)疑似与自杀未遂相关。最常见的抗癫痫药物中毒有关的是氯硝西洋(19.8%)、丙戊酸(15.3%)和拉莫三嗪(13.8%)。住院率(校正比值比【aOR】2.0【95%可信区间【CI】 , 2.0-2.1】)、插管(aOR 2.1【95%可信区间, 1.8-2.4】)、癫痫发作(aOR 1.6【95%可信区间, 1.4-1.9】)和严重后果(aOR 1.8【95%可信区间, 1.7-1.9】),与儿童组相比,青少年组更高。故意摄入量每年增长 2.8%(95% CI, 2.3-3.2)。严重后果发生率与故意接触噻加宾相关(aOR 4.7【95% CI, 3.6-6.3】)。讨论:在这一向 NPDS 报告的儿童抗癫痫药物中毒暴露病例的横断面分析中,2000 年至 2019 年期间,儿童和青少年的抗癫痫药物中毒显著增加。特别令人关心的是,与抗癫痫药物中毒有关的

故意暴露病例大幅增加。而癫痫诊断的人群率保持相对不变的情况下，这些结果可能表明，抗癫痫药物中毒暴露病例的增加可能与针对精神症状而非癫痫的抗癫痫药物中毒处方增加有关。

**结论:**NPDS 报告儿童抗癫痫药物中毒呈上升趋势，特别是故意摄入抗癫痫药的青少年。这些发现在选择治疗儿童精神疾病的药物时进行风险效益评估提供了额外的信息。

## 10.HLA-B\*15:11 片段和卡马西平导致中国人 HLA-B\*15:02 阴性严重皮肤药物不良反应

HLA-B\*15:11 status and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in HLA-B\*15:02 negative Chinese Int J Dermatol. 2022 Feb;61(2):184-190.

Doi: 10.1111/ijd.15792.

Wong CSM, Yap DYH, Ip P, Wong WHS, Chua GT, Yeung CK, Chan HHL, Kwok JSY.

**背景:**在日本和部分亚洲人群中，HLA-B\*15:11与卡马西平(CBZ)引起的严重皮肤药物不良反应(SCAR)相关，但这类数据在中国仍相对有限。卡马西平开始前必须进行常规HLA-B\*15:02筛查，但在非HLA-B\*15:02携带者中仍可观察到与卡马西平相关的严重皮肤药物不良反应。

**目的:**我们旨在了解中国患者中HLA-B\*15:11的患病率及其与卡马西平诱导的严重皮肤药物不良反应的关系。

**方法:**对2014年1月至2019年12月卡马西平开始前采集的8328份血样进行HLA等位基因分型。在HLA-B\*15:02阴性的中国患者中，进一步筛选HLA-B\*15:11片段，并将卡马西平组与未使用卡马西平的严重皮肤药物不良反应发生率进行比较。

**结果:**在8328例患者中，HLA-B\*15:02阳性1416例(17%)，建议避免卡马西平，HLA-B\*15:11阳性80例(0.96%)。6911例(83%)检测HLA-B\*15:02阴性的患者中，70例(1.01%)检测HLA-B\*15:11阳性。70例患者中有5例(7.14%)有严重皮肤药物不良反应。接受卡马西平治疗的HLA-B\*15:11携带者患有严重皮肤药物不良反应发生率显著高于未接受卡马西平治疗的HLA-B\*15:11携带者(17.4%【4/23】比2.13%【1/47】， $P = 0.037^*$ )。优势比为9.68(95% CI 1.02-92.4,  $P = 0.048^*$ )。这些包括：1例Stevens-Johnson综合征(SJS)，2例DRESS, 1例使用卡马西平后出现MPE，而1例在对照组使用苯妥英钠后出现MPE。

**结论:**HLA-B\*15:11是HLA-B\*15:02阴性中国人卡马西平致严重皮肤药物不良反应的潜在危险因素。对于HLA-B\*15:02阴性患者，建议进一步筛查HLA-B\*15:11状态，以避免不良皮肤反应。

# 环境毒理

## 1.环境相关浓度的苯妥英急性暴露有害于斑马鱼胚胎的早期发育并诱导氧化应激

Acute exposure to environmentally relevant concentrations of phenytoin damages early development and induces oxidative stress in zebrafish embryos

Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2022 Mar;253:109265.

Doi: 10.1016/j.cbpc.2021.109265.

Jesús Daniel Cardoso-Vera<sup>1</sup>, Leobardo Manuel Gómez-Oliván<sup>2</sup>, Hariz Islas-Flores<sup>1</sup>, Sandra García-Medina<sup>3</sup>, José Manuel Orozco-Hernández<sup>1</sup>, Gerardo Heredia-García<sup>1</sup>, Gustavo Axel Elizalde-Velázquez<sup>1</sup>, Marcela Galar-Martínez<sup>3</sup>, Nely SanJuan-Reyes<sup>1</sup>

苯妥英是一种广泛应用于临床约 80 年的抗癫痫药物。主要用于强直阵挛和部分性癫痫的治疗。这种药物在世界各地的广泛使用导致苯丙氨酸通过市政、医院和工业污水排放进入水体。由于该药物对水生生物的毒性作用鲜为人知，本研究旨在研究环境相关浓度的低浓度(25-400ngL<sup>-1</sup>)和高浓度(500-1500ngL<sup>-1</sup>)苯丙氨酸对斑马鱼(Danio Rerio)胚胎发育和氧化状态的影响。在 25~1500ngL<sup>-1</sup> 的浓度范围内，评价了受精后 12~96h 内苯丙氨酸的毒性。在对照组和 0.05%DMSO 体系中均未观察到畸形，96h 后胚胎均发育正常。畸形程度和发生率随苯妥英浓度的升高而增加，与对照组相比，差异有统计学意义(P<0.05)。观察到的畸形包括发育迟缓、色素减退、其他畸形(同一胚胎中有多个畸形)、脊索结构改变、尾巴畸形和卵黄变形。在氧化应激的生物标志物方面，对照组的脂质过氧化程度、蛋白质羰基化程度和过氧化氢含量显著增加(p<0.05)。此外，在低暴露浓度(25-400ngL<sup>-1</sup>)下，抗氧化酶(SOD、CAT 和 GPx)显著升高(p<0.05)，在高浓度(500-1500ngL<sup>-1</sup>)时酶活性下降。IBR 分析表明，在苯妥英浓度为 500ngL<sup>-1</sup>时，氧化损伤生物标志物的影响更大。结果表明，苯丙氨酸可能影响斑马鱼的胚胎发育，氧化应激可能参与了这一胚胎毒性过程的发生。

## 2.盐度对菲律宾蛤仔抗癫痫和抗组胺药物作用的影响

Salinity-dependent impacts on the effects of antiepileptic and antihistaminic drugs in *Ruditapes philippinarum*

Sci Total Environ. 2022 Feb 1;806(Pt 1):150369.

Doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.150369.

Ângela Almeida<sup>1</sup>, Vânia Calisto<sup>2</sup>, Valdemar I Esteves<sup>2</sup>, Rudolf J Schneider<sup>3</sup>, Amadeu M V M Soares<sup>1</sup>, Rosa Freitas<sup>4</sup>

在海岸系统中，作为药物的污染物在海洋双壳类中从分子水平到生物体水平产生变化。除了污染物，沿海系统还容易发生环境参数的变化，因为气候变化会导致盐度值的改变。这些压力源（药物和盐度变化）加在一起，可以产生不同于单独作用的压力源的威胁；例如，盐度可以改变药物的物理化学性质和/或生物体对药物的敏感性。然而，关于这一主题的信息有限，结果不一，因此，本研究旨在评估盐度变化（15、25 和 35）

对抗癫痫药物卡马西平 (CBZ,  $1\mu\text{g/L}$ ) 和抗组胺药物西替利嗪 (CTZ,  $0.6\mu\text{g/L}$ ) 单独或联合作用 (CBZ+CTZ) 在可食用的菲律宾蛤仔中的影响。暴露 28 天后, 评估与蛤蜊代谢能力和氧化应激相关的药物浓度、生物浓缩因子和生化参数。结果表明, 与所研究的剩余盐度相比, 低盐度下的蛤蜊在代谢、抗氧化和生物转化活性方面发生了更多变化。然而, 在比较低盐度下的药物效应时, 观察到的影响有限。事实上, 在高盐度 (盐度 35) 下, CTZ 和 CBZ+CTZ 似乎是蛤蜊最糟糕的暴露条件, 因为它们会造成更高水平的细胞损伤。值得注意的是, 盐度变化改变了药物对海洋双壳类的影响。

# 指南

## 1.保护大脑拯救未来指南：一项关于在巴西使用远程医疗进行新生儿神经重症监护的前瞻性、多中心和观察性研究

Protecting brains and saving futures guidelines: A prospective, multicenter, and observational study on the use of telemedicine for neonatal neurocritical care in Brazil PLoS One. 2022 Jan 12;17(1):e0262581.

Doi:10.1371/journal.pone.0262581.

Gabriel Fernando Todeschi Variante 1 2 3, Maurício Magalhães 1 3 4 5, Rafaela Fabri Rodrigues Pietrobon 1 3, Alexandre Netto 1 3, Daniela Pereira Rodrigues 3 6, Renato Gasperini 1 3 4, Guilherme Mendes Sant'Anna 7

**背景:**高危新生儿的管理应包括使用标准化协议和培训、使用脑电图(EEG)、振幅综合脑电图、近红外光谱和神经影像学进行连续和专门的大脑监测。巴西是一个在医疗保健评估方面存在差异的大国，一些新生儿重症监护病房(NICU)的结构不完善，训练有素的人员无法提供足够的神经重症监护。为了缩小这一现有差距，在一组巴西新生儿重症监护病房中开发并实施了一种先进的神经重症监护远程医疗模型，称为保护大脑和拯救未来(PBSF)指南。

**方法:**一项前瞻性、多中心和观察性研究将使用PBSF指南作为护理标准，在所有20家巴西NICU中进行。在2021年12月至2024年11月期间按照指南接受治疗的所有婴儿都将符合条件。从参与中心获得了伦理批准。主要目标是描述按中心和3年期间对PBSF指南的遵守情况和临床结果。依从性将通过神经监测、神经影像学检查、亚专科咨询、临床病例讨论和视频会议的量化来衡量。感兴趣的临床结果是住院期间癫痫发作的检测、抗惊厥药的使用、强心剂和液体复苏、出院前的死亡、住院时间以及患者转诊到专门的随访。

**讨论:**该研究将评估PBSF指南的依从性及其对临床结果的影响。因此，来自这项大型前瞻性、多中心和观察性研究的数据将有助于确定通过远程医疗进行的新生儿神经重症监护是否有效。最终，它可能为使用远程神经监测的研究项目的更大规模实施和开发提供必要的框架。

## 2.建议在临床试验中更新癫痫分类框架

Proposal for an updated seizure classification framework in clinical trials "

Epilepsia. 2022 Jan 7.

Doi: 10.1111/epi.17120.

Claude Steriade 1 2, Michael R Sperling 2 3, Bree DiVentura 2, Meryl Lozano 2, Renée A Shellhaas 2 4, Sudha Kilaru Kessler 2 5, Dennis Dlugos 2 5, Jacqueline French 1 2

国际抗癫痫联盟(ILAE)癫痫发作分类方案已定期更新，以提高其可靠性和对临床医生和研究人员的适用性。这里，癫痫研究联盟的成员提出一个实用性癫痫分类、基于国际抗癫痫联盟方案，设计用于在临床试验中重点措



施,结果有很高的可靠性,在利益相关者广泛的解释性和临床相关性的新型抗癫痫药物的发展。本文在临床试验的背景下讨论了围绕目前国际抗癫痫联盟分类方案的争议,并提出了对现有方案的实用简化,以供研究人员、行业赞助商和监管机构预期使用。

# 机制研究

## 1. 颞叶癫痫中的 Kappa 阿片受体系统

The Kappa Opioid Receptor System in Temporal Lobe Epilepsy

Handb Exp Pharmacol. 2022;271:379-400.

Doi: 10.1007/164\_2021\_444.

Luca Zangrandi 1 2 3 4, Christoph Schwarzer 5

颞叶癫痫被认为是最常见和最严重的局灶性癫痫之一。随着疾病的进展，患者经常会出现认知障碍和情绪迟钝。抗癫痫药物的高耐受率和经常不能接受手术构成了一种医学挑战。在迫切寻求新的治疗策略的过程中，神经肽及其受体是令人感兴趣的候选药物。然而，它们的治疗潜力尚未得到充分开发。本章主要研究强啡肽(Dyns)和 kappa 阿片受体(KOR)系统在颞叶癫痫和海马中的功能作用。前强啡肽原(pDyn)基因的遗传多态性导致人类 Dyns 水平降低和小鼠 pDyn 基因敲除增加癫痫发生的风险。这表明 Dyns 和 KOR 是神经元兴奋性的调节器。事实上，KOR 激动剂可以抑制突触前神经递质的释放以及谷氨酸能神经元的突触后超极化，两者都能产生抗惊厥作用。调节复杂的 KOR 信号级联反应的新方法(例如偏激动剂和基因治疗)的发展为癫痫控制和癫痫提供了新的令人兴奋的治疗机会。KOR 激动剂的潜在副作用可以通过功能选择性或局部限制治疗来最小化。临床前数据表明，这种控制癫痫发作的方法具有很高的潜力。

## 2. 抗癫痫药物左乙拉西坦对耳蜗功能的影响

Effect of antiepileptic drug levetiracetam on cochlear function

Hear Res. 2022 Mar 1;415:108396

doi: 10.1016/j.heares.2021.108396.

Li Li 1, Guang-Di Chen 2, Richard Salvi 1

**背景：**左乙拉西坦 (LEV, 5-100mg/kg) 已被证明能以剂量依赖的方式预防听源性癫痫发作。众所周知，这种化学物质能与突触囊泡蛋白 2A 结合并抑制 I 型钙通道，影响神经递质的释放。研究假设该药物通过影响耳蜗的神经反应部分地预防了听源性癫痫的发作。

**方法：**为了测试这一假设，给大鼠注射 1000、500、50 或 0 毫克/千克 (生理盐水对照) 的 LEV。对反映外毛细胞 (OHC) 功能的失真产物耳声发射 (DPOAE) 和反映耳蜗神经输出的耳蜗复合动作电位 (CAP) 进行记录，并在 LEV 前后进行比较。

**结果：**1000 毫克/公斤的 LEV 注射并没有明显影响 DPOAE。然而，高剂量的 LEV 注射明显降低了 CAP 的振幅，导致阈值转移 (TS)，延长了 CAP 的潜伏期，并增强了 CAP 的前向掩蔽。CAP 潜伏期和前向掩蔽在 500 毫克/

千克的剂量下受到明显影响，但 CAP-TS 在注射 LEV 后保持不变。有趣的是，CAP 潜伏期明显延长，至少在低刺激水平上是如此，尽管在注射 LEV 的临床剂量（50mg/kg）后 CAP 的振幅保持不变。

**讨论：**由于 LEV 注射的临床剂量不会降低 CAP 振幅，因此耳蜗神经输出的减少不太可能是 LEV 治疗听源性癫痫发作的潜在机制。延迟的耳蜗神经反应可能部分与预防听源性癫痫发作有关。然而，中枢神经系统的神经药理学变化必须在听源性癫痫的治疗中发挥重要作用，就像在治疗局灶性癫痫中一样。"

### 3.星形胶质细胞多胺和 GABA 代谢在癫痫发生中的关键作用

Critical Role of Astrocytic Polyamine and GABA Metabolism in Epileptogenesis

Front Cell Neurosci. 2022 Jan 6;15:787319.

doi: 10.3389/fncel.2021.787319.

Zsolt Kovács 1, Serguei N Skatchkov 2 3, Rüdiger W Veh 4, Zsolt Szabó 5, Krisztina Németh 6, Pál T Szabó 6, Julianna Kardos 5, László Héja 5

越来越多的证据表明，星形胶质细胞是在正常和癫痫样活动期间通过吸收和释放胶质递质、离子和其他物质的兴奋性和抑制性信号传导的重要参与者。多胺可以被视为胶质递质，因为它们几乎完全储存在星形胶质细胞中，并且可以通过各种机制释放。多胺腐胺 (PUT) 用于合成 GABA，它也可以从星形胶质细胞中释放出来，并对神经元提供强直抑制。多胺精胺 (SPM) 通过亚精胺 (SPD) 从 PUT 中合成，已知可解除星形细胞 Cx43 间隙连接通道的阻塞，从而促进星形细胞同步。此外，星形胶质细胞释放的 SPM 也可能调节神经元 NMDA、AMPA 和红藻氨酸受体。因此，星形多胺具有显著调节癫痫样活动的潜力。在这项研究中，我们研究了多胺代谢和耦合 GABA 释放的不同步骤，以评估它们在两种不同癫痫模型中控制癫痫发作和维持的潜力：低-[Mg<sup>2+</sup>] 颞叶癫痫体外和 WAG/Rij 大鼠体内。我们表明，SPM 是一种从星形胶质细胞释放的胶质递质，对网络激发有显著贡献。重要的是，我们发现抑制 SPD 合成完全阻止了 WAG/Rij 大鼠的癫痫发作。我们假设这种抗癫痫作用归因于星形胶质细胞中 PUT 向 GABA 转化的随后增强，导致 GABA 通过 GAT-2/3 转运蛋白释放。这种解释得到以下观察结果的支持：食品和药物管理局 (FDA) 批准的药物左乙拉西坦的抗癫痫潜力可以通过用 SNAP-5114 特异性阻断星形细胞 GAT-2/3 来降低，这表明左乙拉西坦通过增加表面表达发挥其作用 GAT-2/3。我们的研究结果最终表明星形细胞多胺有助于癫痫样活动的主要途径是 GABA 的产生。因此，调节星形胶质细胞多胺水平可能有助于未来更有效的抗癫痫药物开发。

### 4.内源性大麻素介导的神经回路兴奋性和癫痫发作控制

Endocannabinoid-Mediated Control of Neural Circuit Excitability and Epileptic Seizures

Front Neural Circuits. 2022 Jan 3;15:781113.

doi: 10.3389/fncir.2021.781113. "

Yuki Sugaya<sup>1, 2</sup>, Masanobu Kano<sup>1, 2</sup>

对内源性大麻素信号传导的研究极大地促进了我们对神经回路的兴奋性如何在健康和疾病中得到控制的理解。一般来说，兴奋性突触处的内源性大麻素信号通过抑制谷氨酸释放来抑制兴奋性，而抑制性突触处的内源性大麻素信号通过抑制 GABA 释放来促进兴奋性，尽管在遗传性癫痫动物模型中有一些例外。在癫痫脑中，内源性大麻素信号分子的生理分布在癫痫发生过程中被破坏，导致自发性癫痫发作。然而，目前尚不清楚内源性大麻素信号在癫痫发作期间如何变化，以及内源性大麻素信号分子在癫痫发生过程中如何进行重新分布。大麻素传感器的最新发展使我们能够以比以前更大的空间和时间细节研究内源性大麻素信号传导。大麻素传感器在癫痫研究中的应用阐明了癫痫发作期间内源性大麻素信号传导的活动依赖性变化此外，最近的内源性大麻素研究为临床使用大麻二酚治疗难治性癫痫铺平了道路，例如 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征和结节性硬化症。Cannabidiol 显著减少癫痫发作，并被认为具有与传统抗癫痫药物相当的耐受性。在本文中，我们介绍了关于内源性大麻素信号传导在癫痫发作中作用的最新研究进展，并讨论了未来的发展方向。

## 5.是时候在人体研究中测试棕榈酰乙醇酰胺的抗癫痫发作潜力了吗？临床前证据的系统评价

Is It Time to Test the Antiseizure Potential of Palmitoylethanolamide in Human Studies? A Systematic Review of Preclinical Evidence

Brain Sci. 2022 Jan 12;12(1):101.

doi: 10.3390/brainsci12010101.

Riccardo Bortoletto 1, Matteo Balestrieri 2, Sagnik Bhattacharyya 3, Marco Colizzi 2 3

抗癫痫药物是癫痫的基础药物治疗。它们并非没有副作用。为了寻找耐受性更好的抗癫痫药，大麻素化合物和其他不直接结合大麻素受体的 N-酰基乙醇胺引起了极大的关注。其中，棕榈酰乙醇酰胺 (PEA) 具有神经保护、抗炎和镇痛作用。所有检查 PEA 在癫痫和急性癫痫发作中作用的研究都进行了系统评价。临床前研究表明，随着内源性大麻素水平的改变，PEA 色调系统性降低。在某些情况下，PEA 补充剂可降低癫痫和急性癫痫动物模型的癫痫发作频率和严重程度，与现有的抗癫痫药物相似，但具有更好的安全性。用 PEA 进行亚慢性预处理似乎更有效地调节了外周脑免疫系统，在更好地应对随后的致癫痫损伤方面产生了积极的影响。PEA 治疗恢复了癫痫发作中发生的内源性大麻素水平变化，在神经损伤方面具有潜在的预防意义。PEA 抗癫痫发作作用的神经生物学机制似乎包括内源性大麻素系统的激活以及神经炎症和兴奋性毒性的调节。尽管没有确定人体研究，但有理由测试 PEA 的抗癫痫发作潜力及其在人体癫痫研究中的安全性。

## 6.转录辅助因子 PGC-1 $\alpha$ 的 PV 特异性缺失减缓了急性致病模型中癫痫活动的演变

PV-specific loss of the transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$  slows down the evolution of epileptic activity in an acute ictogenic model

J Neurophysiol. 2022 Jan 1;127(1):86-98.

Doi:10.1152/jn.00295.2021.

Connie Mackenzie-Gray Scott 1, R Ryley Parrish 1, Darren Walsh 1, Claudia Racca 1, Rita M Cowell 2 3, Andrew J Trevelyan

转录共激活因子 PGC-1 $\alpha$  (过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$ ) 在协调细胞内能量需求中起关键作用.它的重要性反映在与 PGC-1 $\alpha$  水平降低有关的精神和神经系统疾病数量的增加上.在皮质网络中, PGC-1 $\alpha$  是诱导中间神经元中小白蛋白 (PV) 表达所必需的, 而 PGC-1 $\alpha$  缺乏会影响同步 GABA 能释放.然而, 尚不清楚这如何影响皮质兴奋性.我们在这里表明, 在 PV 表达细胞 (PGC-1 $\alpha$ PV $^{-/-}$ ) 中特异性敲除 PGC-1 $\alpha$  会阻断突触蛋白 SYT2 和 CPLX1 的活性依赖性调节.更令人惊讶的是, 这种 PGC-1 $\alpha$  的细胞类特异性敲除似乎具有新的抗癫痫作用, 正如在浸泡在 0Mg $^{2+}$  培养基中的脑切片中所测定的那样.野生型和 PGC-1 $\alpha$ PV $^{-/-}$  脑切片中发作前放电的发生率大致相等, 但这些放电的强度在 PGC-1 $\alpha$ PV $^{-/-}$  切片中较低, 这从  $\gamma$  中的功率降低可以看出在这些放电过程中, PV 中间神经元和锥体细胞的范围和放电率降低.反映发作前放电强度降低, PGC-1 $\alpha$ PV $^{-/-}$  脑切片在转变为癫痫样事件之前经历了更多放电.因此, 在 PV 中间神经元中缺乏 PGC-1 $\alpha$  的脑切片中, 第一次癫痫样事件的潜伏期大大增加.我们得出结论, 敲除 PGC-1 $\alpha$  限制了 PV 中间神经元放电的范围, 这减缓了 ictogenesis 期间的病理生理升级.新的和值得注意的表达 Parvalbumin 的中间神经元被认为在调节皮质活动中起重要作用.因此, 我们惊讶地发现, 特别是在这类中间神经元中, 敲除转录共激活因子 PGC-1 $\alpha$  似乎会减慢 ictogenesis.这种抗癫痫作用与发作前放电活动减少有关, 但在第一次癫痫样事件最终开始之前, 这些放电的时间要长得多.因此, PGC-1 $\alpha$  敲低可能会促进精神分裂症, 同时降低癫痫倾向.

## 7.肠道微生物群对成人癫痫相关合并症的治疗作用

Epilepsy-associated comorbidities among adults: A plausible therapeutic role of gut microbiota

Neurobiol Dis. 2022 Feb 1;165:105648. Doi:10.1016/j.nbd.2022.105648.

Alina Arulsamy 1, Mohd Farooq Shaikh 2

癫痫是一种使人衰弱的疾病, 目前影响全球约 7000 万人.大多数癫痫 (PWE) 患者经常报告至少一种合并症.这些可能包括神经精神疾病、认知缺陷、偏头痛、心血管功能障碍、系统性自身免疫性疾病等.目前针对癫痫相关合并症的治疗策略基于分别使用抗癫痫药物 (ASM)、抗炎药或抗抑郁药针对每种疾病, 这些药物通常会产生不一致且无效的结果.肠道菌群失调可能是癫痫及其合并症之间的共同病理通路, 因此可作为可能的干预目标.因此, 这篇叙述性综述旨在阐明肠道菌群在成人癫痫相关合并症中的潜在病理和治疗作用.这篇综述注意到目前文献中缺乏关于肠道微生物群与癫痫相关合并症的直接作用的研究.然而, 肠道菌群失调与癫痫及其相关合并症有关, 在某些肠道菌群 (Firmicutes) 的失衡方面存在相似之处, 但在作用机制方面存在差异.当前与肠道相关的干预措施 (例如益生菌) 已在研究中得到一致报道, 以在纠正肠道菌群失调和改善各种疾病方面提供有益效果, 而与癫痫无关.然而, 这些有益效果是否会转化为与癫痫相关的合并症尚待确定.因此, 未来的研究确定肠道微生物群干预对癫痫相关合并症 PWE 的治疗潜力可能有效改善他们的生活质量.

## 8.醋酸艾司利卡西平在 KCNQ2 相关自限性癫痫小鼠模型中的体外和体内抗癫痫作用

In vitro and in vivo anti-epileptic efficacy of eslicarbazepine acetate in a mouse model of KCNQ2-related self-limited epilepsy

Br J Pharmacol. 2022 Jan;179(1):84-102.

Doi:10.1111/bph.15689.

Laura Monni<sup>1 2</sup>, Larissa Kraus<sup>1 3</sup>, Matthias Dipper-Wawra<sup>1 4</sup>, Patricio Soares-da-Silva<sup>5 6 7</sup>, Nikolaus Maier<sup>8</sup>, Dietmar Schmitz<sup>8</sup>, Martin Holtkamp<sup>1 4</sup>, Pawel Fidzinski<sup>1 2</sup>

**目的:**KCNQ2 基因编码非失活钾通道的 Kv 7.2 亚基。KCNQ2 相关疾病范围从常由 KCNQ2 单倍体不足引起的常染色体显性遗传新生儿自限性癫痫到由 KCNQ2 错义变异引起的严重脑病。作为评估 ESL 在 KCNQ2 疾病谱中效用的首次尝试, 钠通道阻滞剂醋酸艾司利卡西平 (ESL) 和艾司利卡西平代谢物 (S-Lic) 在自限性新生儿癫痫小鼠模型中的体内和体外影响是进行了调查。

**方法:**研究了 S-Lic 对携带 Kcnq2 杂合缺失 (Kcnq2<sup>+/-</sup>) 和 Kcnq2<sup>+/+</sup> 小鼠切片的体外生理和病理海马神经元活动的影响。在 Kcnq2<sup>+/-</sup> 和 Kcnq2<sup>+/+</sup> 小鼠的 6-Hz 精神运动性癫痫发作模型中研究了 ESL 体内功效。

**结果:**S-Lic 以浓度依赖性方式增加幅度并降低生理尖锐波纹的发生率, 并略微降低伽马振荡频率。4-氨基吡啶诱发的癫痫样事件在高 S-Lic 浓度下被阻断, 而在较低浓度下发生率显著降低。这些结果在 Kcnq2<sup>+/+</sup> 和 Kcnq2<sup>+/-</sup> 小鼠中没有不同, 尽管 EC50 估计表明在 Kcnq2<sup>+/-</sup> 动物中具有更高的功效。在体内, Kcnq2<sup>+/-</sup> 小鼠的癫痫发作阈值低于 Kcnq2<sup>+/+</sup> 小鼠。在这两种基因型中, ESL 剂量依赖性地显示出对癫痫发作的保护作用。

**结论:**S-Lic 在体外和体内轻微调节海马振荡并阻断癫痫活动。我们的研究表明, 高浓度 S-Lic 有效地靶向 Kcnq2<sup>+/-</sup> 小鼠的兴奋性增加, 可能是通过阻断不同的钠通道亚型。"

## 9.硫酸镁通过 miR-218-5p/HMGB1 途径减少子痫前期大鼠血管内皮细胞凋亡

Magnesium sulfate reduces vascular endothelial cell apoptosis in rats with preeclampsia via the miR-218-5p/HMGB1 pathway

Zheng J, Tian M, Liu L, Jia X, Sun M, Lai Y.

Clin Exp Hypertens 10.1080/10641963.2021.2013492

**目的:**本研究旨在探讨硫酸镁调控 miR-218-5p/HMGB1 途径介导的子痫前期(PE)大鼠血管内皮细胞(VECs)凋亡的机制。

**方法:**20 只孕鼠随机分为正常组、PE 组、MgSO<sub>4</sub> 组和高迁移率组蛋白 B1(HMGB1)-Agomir 组。在大鼠妊娠第 14 天, PE 组、组和 HMGB1-Agomir 组用内毒素建立 PE 模型。然后, 用硫酸镁处理 MgSO<sub>4</sub> 和 HMGB1-Agomir 组。最后, HMGB1 过表达仅在 HMGB1-AGOMIR 组出现。分别于妊娠第 11、13、15、17、19 天测定大鼠尿蛋白含量和 24h 收缩压。

**结果:**与 PE 组相比, 组 24h 尿蛋白含量、血压、VEC 凋亡率、凋亡标志物水平和 HMGB1 表达降低, miR-218-5p 水平升高。双荧光素酶试验表明, HMGB1 可以被 miR218-5p 靶向调控。与 MgSO<sub>4</sub> 组相比, HMGB1-

agomir 组 24h 尿蛋白含量、血压、血管内皮细胞凋亡率、凋亡标志物水平和 HMGB1 表达增加，而 miR-218-5p 水平降低。

**结论：**MgSO<sub>4</sub> 通过 miR-2185p/HMGB1 途径减少 PE 大鼠血管内皮细胞凋亡，从而起到治疗 PE 的作用。

## 10.铁抑素-1 通过抑制铁死亡避免氯化铁诱导的创伤后癫痫的发作和相关的认知功能障碍

Ferrostatin-1 obviates seizures and associated cognitive deficits in ferric chloride-induced posttraumatic epilepsy via suppressing ferroptosis

Chen KN, Guan QW, Yin XX, Wang ZJ, Zhou HH, Mao XY. Free Radic Biol Med 10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.268

创伤后癫痫(PTE)是颅脑损伤的常见并发症。目前已有的抗癫痫药物对 PTE 的疗效并不令人满意。迫切需要探索新的治疗方法来治疗 PTE。我们先前的工作表明，铁死亡是最近发现的一种细胞死亡方式，发生在 PTE 的啮齿动物模型中。在本研究中，我们旨在进一步研究特异性的铁抑制剂铁抑素-1(Fer-1)对 PTE 小鼠模型癫痫行为和认知功能障碍的影响。PTE 的制备是通过立体定向注射 50mMFeCl<sub>3</sub> 的体感皮层区域来完成的。通过 racine 评分和脑电图分析评估癫痫发作的活动性。采用新颖物体再认和 Morris 水迷宫实验评价 PTE 相关认知功能。用试剂盒检测铁死亡相关指标如谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)的活性，免疫荧光法检测 4-羟基壬烯醛(4-HNE)蛋白表达。研究发现，Fer-1 对急性癫痫发作和记忆减退有明显的保护作用，但对癫痫的进展无明显影响。FER-1 也表现出良好的耐受性和安全性，因为我们观察到它对体重几乎没有影响。此外，Fer-1 可抑制铁死亡相关指标，包括海马区 GPx 活性和 4-HNE 蛋白表达。这些数据表明，Fer-1 对 PTE 诱导的脑损伤后的癫痫发作和认知功能障碍有很强的治疗作用。FER-1 有望成为治疗 PTE 的有效药物。

## 11.与其他先天性脑畸形相比，神经元迁移/组织障碍导致新生儿癫痫发作的风险最高

Disorders of Neuronal Migration/Organization Convey the Highest Risk of Neonatal Onset Epilepsy Compared With Other Congenital Brain Malformations

Pediatr Neurol. 2022 Feb;127:20-27.

Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.11.005.

Roxanne Simmons 1, Ariadna Borrás Martínez 2, James Barkovich 3, Adam L Numis 1, Maria Roberta Cilio 4, Orit A Glenn 3, Dawn Gano 5, Elizabeth E Rogers 6, Hannah C Glass 7

**背景：**尽管新生儿癫痫发作很常见并且通常是由于急性脑损伤引起，但 10-15% 的癫痫发作是由先天性脑畸形引起的。更好地了解脑畸形类型的新生儿癫痫发作风险对于咨询和监测至关重要。

**方法：**在这项回顾性队列研究中，我们评估了 132 名患有先天性脑畸形的新生儿及其新生儿癫痫发作的风险。根据产前或产后影像学表现将畸形分为五类。除了异常的神经成像外，还用连续视频脑电图 (cEEG) 监测婴儿的脑病和阵发性事件。

**结果：**132 名新生儿中有 74 名 (56%) 接受了脑电图监测，132 名新生儿中有 18 名 (14%) 被诊断为新生儿癫痫。癫痫发病率最高的是患有神经元迁移/组织障碍的新生儿 (9/34, 26%; 95% 置信区间 [CI] = 13-44%)，其次是早期

前脑发育障碍 (6/38, 16 % ; 95% CI = 6-31%)、复杂的全脑畸形 (2/16, 13%; 95% CI = 2-38%) 和中脑/后脑畸形疾病 (1/30, 3%; 95 % CI= 0-17%)。在患有癫痫症的新生儿中，18名中有5名 ( 28% ) 只有脑电图癫痫发作，18名中有13名 ( 72% ) 需要使用两种或两种以上抗癫痫药物 ( ASM ) 治疗，18名中有7名 ( 39% ) 在新生儿期死亡。

**结论：**我们的研究结果表明，神经元迁移/组织障碍代表了早发性癫痫的高危人群。癫痫发作通常仅是脑电图，需要使用多种ASM进行治疗，并且预示着高死亡率。这些结果支持美国临床神经生理学会建议在新生儿期对先天性脑畸形婴儿进行脑电图监测。

## 12. 癫痫中的羟色胺受体:新的治疗目标？

Serotonin receptors in epilepsy: Novel treatment targets?

Epilepsia Open. 2022 Jan 25.

Doi: 10.1002/epi4.12580.

Jo Sourbron 1 2, Lieven Lagae

尽管有超过30种抗癫痫药物(ASM)可用，但没有“一刀切”，因此需要继续寻找新的ASM。有不同的数据表明，调节不同的5-羟色胺(5-羟色胺, 5-HT)受体亚型可能有益于治疗癫痫及其合并症，而只有少数ASM，如芬氟拉明(FA)，通过5-HT起作用。研究发现有14种不同的5-HT受体亚型，通过使用不同的动物模型和不同的配体，大多数癫痫研究集中在这些亚型中的一种或几种。我们使用MEDLINE审查了截至2021年7月的每种5-HT受体亚型的可用证据。我们的搜索包括医学主题词(MeSH)和每个“5-HT亚型”的自由术语分别及其与“癫痫或癫痫发作”的关系。大多数研究强调了5-HT1A、1D、2A、2C、3激动和5-HT6拮抗作用的抗癫痫活性。最近被批准用于治疗Dravet综合征癫痫发作的FA是5-HT1D、2A、2C受体的激动剂。尽管每项研究都侧重于不同的癫痫发作/癫痫类型，并且对不同发现的概括可能导致错误的解释，但我们认为，现有的临床前和临床研究强调了5-羟色胺能调节的作用，尤其是刺激，会成为癫痫治疗中一个有希望的途径。

经颅磁刺激作为药物开发中兴奋性的生物标志物：一项随机、双盲、安慰剂对照、交叉研究

Transcranial magnetic stimulation as biomarker of excitability in drug development: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study

Br J Clin Pharmacol. 2022 Jan 13. " doi:10.1111/bcp.15232. "

Titia QRuijs 1 2, Jules AACHeuberger 1, Annika Ade Goede 1 3, Dimitrios Ziagkos 1, Marije E Otto 1, Robert J Doll 1, Michel JAM van Putten 3, Geert Jan Groeneveld 1 2

## 13. 1H-MRS 显示治疗前后全身强直阵挛发作的代谢变化

1H-MRS reveals metabolic alterations in generalized tonic-clonic seizures before and after treatment

Acta Neurol Scand. 2022 Feb;145(2):200-207.

Doi: 10.1111/ane.13534.

Xinyue Wan 1, Ling Liu 2, Weina Wang 3, Qiaoyue Tan 1, Xiaorui Su 1, Simin Zhang 1, Xibiao Yang 4, Qiang Yue 4, Qiyong Gong 1 5 6



**目的：**利用质子磁共振波谱（<sup>1</sup>H-MRS）技术，探讨全身强直阵挛发作（GTC）患者在抗癫痫药物治疗前后双侧背外侧前额叶皮质（DLPFC）与健康对照组（HCs）的代谢变化。

**方法：**我们纳入了 23 例新诊断和未用药的 GTCS 患者以及 23 例性别和年龄匹配的 HC 患者。代谢物包括 N-乙酰天门冬氨酸（NAA）、肌醇（Ins）、胆碱（Cho）、肌酸（Cr）和谷氨酸+谷氨酰胺（Glu+Gln，Glx）浓度通过 LCModel 软件进行量化，然后根据脑脊液的部分体积效应进行校正。

**结果：**结果显示左侧和右侧 DLPFC 的代谢物浓度不相等。与 HC 相比，治疗前患者左侧 DLPFC 的 NAA 和右侧 DLPFC 的 Cr 显著降低。自身对照研究显示，治疗后患者左侧 DLPFC 的 NAA 增加，右侧 DLPFC 的 Cr 降低。相关分析显示，服药时间与 Cr 治疗前后的差异呈负相关。

**结论：**这些发现可能有助于阐明 GTC 的代谢机制和 AED 的神经生化机制。

#### 14.功能性 hiPSC 皮层神经元分化成熟模型及其在神经系统疾病中的应用

A functional hiPSC-cortical neuron differentiation and maturation model and its application to neurological disorders  
Stem Cell Reports. 2022 Jan 11;17(1):96-109.

Doi: 10.1016/j.stemcr.2021.11.009.

Kaveena Autar<sup>1</sup>, Xiufang Guo<sup>1</sup>, John W Rumsey<sup>2</sup>, Christopher J Long<sup>2</sup>, Nesar Akanda<sup>1</sup>, Max Jackson<sup>2</sup>, Narasimhan S Narasimhan<sup>2</sup>, Julbert Caneus<sup>1</sup>, Dave Morgan<sup>3</sup>, James J Hickman<sup>4</sup>

人类诱导的多能干细胞（hiPSC）皮质神经元的成熟和功能特征尚未完全记录。本研究建立了 hiPSC 衍生皮层神经元的表型模型，描述了它们的成熟过程，并结合多电极阵列（MEA）技术研究了其在疾病建模中的应用。免疫细胞化学分析表明，早期神经元（第 21 天）的兴奋性（囊泡谷氨酸转运体 1[VGLut1]）和抑制性（GABA）标记物同时呈阳性，而晚期培养物（第 40 天）仅表达 VGLut1，表明其为纯兴奋性表型，不含胶质细胞。利用膜片钳和 MEA 分析进一步验证了这一成熟过程。特别是，诱导的长时程增强（LTP）在第 40 天的培养中成功地持续了 1 小时，但在第 21 天的培养中，只有在 GABAA 受体拮抗剂 picrotoxin 的存在下才能实现 LTP。该系统还应用于利用荷包牡丹碱建立癫痫模型，以及利用抗癫痫药物丙戊酸对其进行校正。

#### 15.NRF2 活化可防止丙戊酸导致的 P19 细胞神经分化障碍

NRF2 activation protects against valproic acid-induced disruption of neurogenesis in P19 cells  
Differentiation. Jan-Feb 2022;123:18-29.

Doi: 10.1016/j.diff.2021.12.002.

Ted B Piorczynski<sup>1</sup>, Madison W Larsen<sup>1</sup>, Sariah J Lee<sup>1</sup>, Jason M Hansen<sup>2</sup>

丙戊酸(VPA)是一种常见的处方抗癫痫药物，暴露于丙戊酸的胎儿会发生胎儿丙戊酸综合征(FVS)。FVS 的症状包括神经管缺损(NTDs)、肌肉骨骼异常和神经发育障碍。有观点提出丙戊酸诱导发育毒性的机制在于氧化应激，为氧化还原敏感细胞信号的破坏导致。我们提出，丙戊酸暴露引起的氧化还原失衡导致细胞分化不

当，这可能会导致胎儿丙戊酸综合征。在未分化的 P19 小鼠胚胎癌细胞中，与对照细胞相比，丙戊酸处理组的谷胱甘肽二硫化物(GSSG)浓度更高，且谷胱甘肽(GSH)/GSSG 氧化还原电位(Eh)更具有氧化性，这两种迹象都表明了潜在的细胞内氧化应激反应。有趣的是，丙戊酸对分化的 P19 神经元中的 GSH 或 GSSG 水平没有影响。3h -1,2-二硫酚-3-硫酮(D3T)预处理的未分化细胞可防止丙戊酸诱导的 GSH/GSSG 系统的改变。为了评估不同时期的敏感性，P19 在其神经元分化的不同时间点细胞暴露于丙戊酸。研究中检测了细胞干细胞的标志 POU 结构域、class 5、转录因子 1(OCT4)，和神经元分化的标志微管蛋白 $\beta$ -3 链( $\beta$ III-tubulin)。VPA 暴露前予以 D3T 预处理可改善神经发生。此外，用 VPA 处理的分化的 P19 细胞表现出蛋白氧化增加，而 D3T 处理则可降低蛋白氧化。这些发现表明，丙戊酸抑制神经分化，NRF2 介导的氧化还原稳态是促进正常神经元分化的一种途径，并能降低胎儿丙戊酸综合征的发生率。

## 16.托吡酯单独或联合低剂量 $\gamma$ 射线照射对 PTZ 诱导的大鼠惊厥的调节：涉及 AKT/m-TOR 通路

Modulation of PTZ-induced convulsions in rats using topiramate alone or combined with low dose gamma irradiation: involving AKT/m-TOR pathway

Lotfy DM, Safar MM, Hassan SHM, Kenawy SA.

Toxicol Mech Methods 10.1080/15376516.2021.1956032

目前的研究评估了单独使用低剂量全身伽马射线(LDR)或与托吡酯联合对戊四唑(PTZ)诱导的惊厥的抗惊厥作用。雄性 Wister 大鼠接受生理盐水或 PTZ(75 mg/kg ip)。其他三组分别在 PTZ 注射前用单次低剂量辐射(0.5 Gy)、托吡酯(50 mg/kg, po, 7 天)和带有 LDR 的 TPM 进行预处理。评估了抽搐的拉辛评分、潜伏期和持续时间。测量谷氨酸和 GABA。还评估了 AKT/m-TOR 信号通路，包括 AKT (蛋白激酶 B)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(m-TOR)、蛋白 S6 和半胱天冬酶 3。进行了氧化应激标志物的测量，包括丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)和一氧化氮(NO)。进行了海马组织学检查。PTZ 产生了行为变化(Racine 评分高、潜伏期短和持续时间长)。它提高了 MDA 和 NO 含量，同时降低了 GSH 含量。TPM 单独治疗或与 LDR 联合治疗可改善 PTZ 诱导的抽搐，并显著改善海马区域的行为变化、脑介质、m-TOR 通路、氧化应激和组织学图片。正常组组织病理学检查显示结构正常，细胞完整，而 PTZ 处理组大鼠锥体细胞出现坏死、固缩和萎缩。组织学发现证实了生化参数的修正。LDR 的积极作用可能会通过调节 AKT/m-TOR 信号通路、减少氧化应激和调节脑氨基酸而在惊厥的治疗中发挥作用。LDR 改善托吡酯的氧化应激副作用。

# 药物监测

## 1. 甲状腺功能作为监测抗癫痫药物的参数

Thyroid functions as a parameter in monitoring of antiepileptic drugs "

Neurol Res. 2022 Jan 12;1-8.

doi: 10.1080/01616412.2021.2025317. "

Ekim Comert, Ulufer Celebi, Bilge Piri Cinar, Mustafa Acikgoz, Esra Aciman Demirel, Huseyin Tugrul Atasoy

**目的：**癫痫是一种慢性神经系统疾病，使用多种药物治疗，可能会产生明显的副作用。本研究调查了抗癫痫药物对甲状腺功能的潜在影响。

**方法：**本研究的参与者是成年的癫痫患者，他们在后续护理中一直受到监测。通过比较三个特定时期的实验室记录，回顾性研究了抗癫痫药物对这些患者血清促甲状腺激素 (TSH)、游离 T3 (fT3) 和游离 T4 (fT4) 水平的影响：抗癫痫药物治疗前，治疗 6 个月至 1 年（早期）和治疗 1 年后（晚期）。

**结果：**共有 300 名癫痫患者 (F/M: 175/125) 被纳入研究。与治疗前阶段相比，晚期 TSH 和 fT4 血清水平存在显著差异 ( $p = 0.006$  和  $p = 0.0005$ )。治疗后期 TSH 值异常高 1 例，低 5 例；所有这 6 个病例的治疗前和早期 TSH 值均正常。分别对接受丙戊酸、左乙拉西坦或卡马西平单药治疗的患者进行评估，各治疗组治疗期间 TSH 和 fT3 水平差异无统计学意义，而 fT4 水平显著升高。

**结论：**在接受综合治疗的癫痫患者中发现 TSH 水平显著增加。我们的结果使我们有机会强调抗癫痫药物对甲状腺激素水平的潜在独特或累积影响。

## 2. 百里香醌和苯妥英的潜在草药-药物相互作用风险

Potential herb-drug interaction risk of thymoquinone and phenytoin "

Chem Biol Interact. 2022 Feb 1;353:109801.

doi: 10.1016/j.cbi.2022.109801. "

Zhen Wang 1, Xiaoyu Wang 1, Zhe Wang 1, Xin Lv 1, Hang Yin 1, Wei Li 2, Wenli Li 1, Lili Jiang 3, Yong Liu 4

百里香醌是黑种草 (*N.sativa*) 的主要生物活性化合物，由于其有益的神经保护活性和抗癫痫作用，已被用于治疗癫痫发作的临床研究。已证明百里香醌可抑制细胞色素 P450 2C9 (CYP2C9) 的活性。然而，关于百里香醌或 *N.sativa* 对苯妥英的药代动力学行为的影响知之甚少，苯妥英是一种广泛用于治疗癫痫持续状态的二线药物。在这项研究中，我们系统地调查了百里香醌和苯妥英之间潜在的药代动力学药物相互作用的风险。使用 UPLC-MS/MS 通过测量对羟基苯妥英 (p-HPPH) 的形成速率测定百里香醌对 CYP2C9 苯妥英羟基化活性的抑制作用。通过使用体外-体内外推法 (IVIVE) 定量预测百里香醌和苯妥英之间的药物相互作用的潜力。我们的数据表明，

百里醌显示出对苯妥英羟基化活性的有效抑制作用。酶动力学研究表明，百里醌对苯妥英羟基化具有竞争性抑制作用， $K_i$  值为  $4.45 \pm 0.51 \mu\text{M}$ 。IVIVE 的定量预测表明，联合施用百里醌 ( $>18$  毫克/天) 或含百里醌的草药 (苜蓿  $>1$  克/天或苜蓿油  $>1$  克/天) 可能会导致临床显著的草药-药物相互作用。当百里醌或含百里醌的草药与苯妥英共同给药时，应格外小心，这可能通过抑制 CYP2C9 引起意想不到的潜在草药-药物相互作用。

### 3. 在治疗失败时对新一代抗癫痫药物进行治疗药物监测

Therapeutic drug monitoring of newer generation antiseizure medications at the point of treatment failure "

Seizure. 2022 Jan;94:66-69.

doi: 10.1016/j.seizure.2021.11.022. "

Paul Fluckiger 1, Irene Aícuá-Rapún 2, Pascal André 3, Andrea O Rossetti 2, Laurent A Decosterd 4, Thierry Buclin 3, Jan Novy 5

**目的：**很少有人研究新一代抗发作药物 (ASM) 的治疗药物监测 (TDM) 的益处。最近的一项随机研究表明，每次就诊时的 TDM 并没有带来显著的益处，但该研究没有调查治疗失败的情况下的 TDM。因此，我们实现了对该试验的事后分析。

**方法：**我们分析了 136 名患者的 282 个 TDM。我们比较了治疗失败后就诊时与未治疗失败时进行的 TDM，报告了药物水平超出范围的比例以及根据测量的药物水平开处方者对剂量建议的遵守情况。

**结果：**在超出范围的血浆药物水平的比例 (47% vs 50%,  $p = 0.7$ ) 或处方者对临床药理学家剂量建议的依从性 (21% vs 30%,  $p = 0.6$ ) 之间没有统计学差异。对先前药物水平的了解不会改变结果。

**结论：**治疗失败后就诊时的系统性 TDM 显示出与没有治疗失败的就诊时的 TDM 相似的结果。在这两种情况下，处方者对剂量建议的依从性都很低。目前尚不清楚更好的处方依从性是否会改善患者的预后。此外，在计划的门诊预约中检测患者依从性差的能力受到限制。研究环境并未反映 TDM 的一般用途。

### 4. 育龄女性癫痫管理的特殊考虑

Special Considerations in the Management of Women with Epilepsy in Reproductive Years

J Pers Med. 2022 Jan 11;12(1):88.

doi: 10.3390/jpm12010088.

Krishna Parekh 1, Hannah Debra Kravets 1, Rebecca Spiegel 1

在超过 30% 的癫痫患者中，抗癫痫药物 (ASM) 未能预防癫痫复发。绝经前妇女癫痫 (WWE) 的治疗更加困难，因为月经周期中血浆雌激素和孕激素浓度的变化通常会影响癫痫发作的频率和强度。酶诱导 ASM 和激素避孕药之间的相互作用可导致癫痫发作控制丧失和避孕失败。怀孕期间肝脏和肾脏功能的显著变化会加速 ASM 的新陈代谢和消除，导致突破性癫痫发作。此外，在选择最佳 ASM 方案时，必须考虑 ASM 对潜在后代的致畸、认知和心理影响。因此，绝经前 WWE 的治疗需要专门的方法。

# 其他药物

## 1.左乙拉西坦用于神经重症监护中的癫痫预防：系统评价和荟萃分析

Levetiracetam for Seizure Prophylaxis in Neurocritical Care: A Systematic Review and Meta-analysis "

Neurocrit Care. 2022 Feb;36(1):248-258.

doi: 10.1007/s12028-021-01296-z.

Taolin Fang 1 , Eduard Valdes 1 , Jennifer A Frontera 2

**背景：**左乙拉西坦常用于脑出血 (ICH)、创伤性脑损伤 (TBI)、进行幕上神经外科手术和自发性蛛网膜下腔出血 (SAH) 患者的癫痫发作预防。然而，其疗效、最佳剂量和与左乙拉西坦预防相关的不良事件仍不清楚。

**方法：**从 2000 年 1 月 1 日到 2020 年 10 月 30 日，系统检索了 PubMed、Embase 和 Cochrane 中央对照试验登记库 (CENTRAL) 数据库，纳入关于用左乙拉西坦治疗 SAH、ICH、TBI 和幕上神经外科手术的文章。非英语、年龄 < 18 岁、评论、病例报告和包括先前存在癫痫患者的文章被排除在外。共同主要荟萃分析评估所有 ICH、TBI、SAH 和进行幕上神经外科手术患者人群中左乙拉西坦与不使用抗癫痫药物和左乙拉西坦联合应用其他抗癫痫药物的首次癫痫发作事件。次级荟萃分析评估在个体疾病人群中相同的比较组。非随机研究中的偏倚风险-干预措施 (ROBINS-I) 和随机试验的偏倚风险工具 (RoB-2) 工具用于评估偏倚风险。

**结果：**共有 30 项研究 (6 项随机试验、9 项前瞻性研究和 15 项回顾性研究)，包括 7609 名患者 (4737 例 TBI、701 例 SAH、261 例 ICH、1910 名患有神经外科疾病) 被纳入分析。30 项研究中有 27 项 (90%) 表明存在中度至重度偏倚风险，30 项研究中有 11 项 (37%) 使用低剂量左乙拉西坦 (250-500 mg，每天两次)。在主要的荟萃分析中，使用左乙拉西坦预防 (n=906) 与不使用抗癫痫药物 (n=2728) 相比：OR 0.79，95% CI 0.53-1.16，P = 0.23，固定效应，I<sup>2</sup> = 26%，异质性 P = 0.23，使用左乙拉西坦 (n = 1950) 与其他抗癫痫药物预防 (n = 2289) 相比：OR 0.84，95% CI 0.55-1.28，P = 0.41，随机-影响，I<sup>2</sup> = 49%，异质性 P = 0.005。与其他抗癫痫药物相比，只有进行幕上神经外科疾病患者受益于左乙拉西坦 (左乙拉西坦组每患者年癫痫发作事件中位数为 0.70 次，而其他抗癫痫药物组每患者年癫痫发作事件中位数为 2.20 次，OR 0.34，95% CI 0.20-0.58，P < 0.001，固定效应，I<sup>2</sup> = 39%，异质性 P = 0.13)。对 ICH、SAH 或 TBI 患者的荟萃分析没有显著差异。服用左乙拉西坦的患者中位报告任何严重程度的不良事件为 8%，而对照组为 21%。

**结论：**基于目前中度至严重偏倚的异质数据，这些数据经常使用低剂量和可能低于治疗剂量的左乙拉西坦，我们的荟萃分析并未显示癫痫发作率显著降低，既不支持也不反对左乙拉西坦作为 TBI、SAH 或幕上神经外科手术后的首选。有必要对左乙拉西坦的预防作用进行更多高质量的随机试验。

## 2.芬氟拉明治疗 Dravet 综合征患者的综述

A review of fenfluramine for the treatment of Dravet syndrome patients

Curr Res Pharmacol Drug Discov. 2021 Dec 16;3:100078.

doi: 10.1016/j.crphar.2021.100078.

Kayla Simon 1, Hunter Sheckley 1, Christopher L Anderson 1 2, Zhao Liu 1 2, Paul R Carney 1 2 3

**介绍:** Dravet 综合征 (DS) 是一种罕见的癫痫综合征, 通常在正常发育的婴儿出生后的第一年内出现。它的特点是几次长时间的癫痫发作, 这些癫痫发作通常对当前的抗癫痫药物 (AED) 方案具有抗药性。本文概述了药物芬氟拉明的历史和临床试验, 该药物与 AED 方案一起使用时可能会给受 DS 影响的儿童带来希望。

**主体内容:** 芬氟拉明是一种苯丙胺衍生物, 主要影响血清素神经递质水平。它最初是在 1960 年代作为一种食欲抑制剂作为减肥药销售的。然而, 由于它与心脏瓣膜病有关, 它被从市场上撤下。1980 年代, Gastaut 继续对自发性晕厥和顽固性癫痫儿童进行癫痫研究。2012 年, Ceulemans 等人研究了芬氟拉明在 DS 患者中的使用。在该回顾性案例研究取得成功之后。Nabbout 等人 and Legae 等人进行了两项随机对照试验, 导致 FDA 于 2020 年以商品名 Fintepla 批准芬氟拉明。

**讨论:** 随机对照试验的成功表明, 在目前的 AED 方案中添加芬氟拉明可能会更好地控制 DS 患者的癫痫发作。事实证明, 芬氟拉明的副作用是可控的, 低剂量芬氟拉明不会引起瓣膜病。

### 3. 芬氟拉明通过增加无发作天数和两次发作之间的时间明显减少了 Dravet 综合征患者的日常发作负担: 时间-事件分析

Fenfluramine significantly reduces day-to-day seizure burden by increasing number of seizure-free days and time between seizures in patients with Dravet syndrome: A time-to-event analysis"

Epilepsia. 2022 Jan;63(1):130-138.

Doi:10.1111/epi.17106.

Joseph Sullivan 1, Nicola Specchio 2, Orrin Devinsky 3, Stéphane Auvin 4 5, M Scott Perry 6, Adam Strzelczyk 7, Antonio Gil-Nagel 8, David Dai 9, Bradley S Galer 10, Arnold R Gammaitoni 10

**目的:** Dravet 综合征 (DS) 患者癫痫发作的次数、不可预测性和严重程度会对患者、护理人员和生活质量 (QOL) 产生负面影响。需要有衡量标准来评估残余癫痫患者在接受新的抗癫痫药物治疗后是否有意义地朝着无癫痫发作的方向发展。

**方法:** 我们使用来自两个 3 期安慰剂的数据的事后事件发生时间 (TTE) 分析评估了每位患者在基线期间经历相同数量的癫痫发作所需的时间 (即, 第 n 次癫痫发作的时间) - 用于 DS 的辅助芬氟拉明的对照试验 (研究 1, N = 119; 研究 2, N = 87)。2-19 岁的患者被随机分配至安慰剂或辅助芬氟拉明 (研究 1: 0.7 mg/kg/天或 0.2 mg/kg/天; 研究 2: 0.4 mg/kg/天, 使用司替戊醇)。通过 Kaplan-Meier TTE 曲线和瀑布图分析数据。

**结果:** 芬氟拉明从未达到基线癫痫发作频率的患者比例高于安慰剂组 (研究 1: 芬氟拉明 0.7 mg/kg/天, 60%; 芬氟拉明 0.2 mg/kg/天, 31%; 安慰剂, 13%; 研究 2: 芬氟拉明 0.4 mg/kg/天, 58%; 安慰剂, 2%)。芬氟拉

明后的中位癫痫发作时间比安慰剂长（研究1：芬氟拉明 0.7 mg/kg/天，13周；0.2 mg/kg/天，10周；安慰剂，7周；研究2：芬氟拉明 0.4 mg/kg/天，13周；安慰剂，5周； $p < .001$ ）。与安慰剂组相比，活性组无惊厥发作的最长持续时间增加（研究1：芬氟拉明 0.7和 0.2 mg/kg/天，25.0和 15.0天；安慰剂，9.5天 [ $p = .0001$ ； $p = .0352$ ]；研究2：芬氟拉明 0.4 mg/kg/天，22.0天；安慰剂，13.0天 [ $p = .004$ ]）。最常见的不良事件包括食欲下降、发热、上呼吸道感染、腹泻和疲劳。

**意义:**这些数据表明，芬氟拉明可以显著减轻DS患者的日常癫痫发作负担，延长无惊厥发作的天数，这可能有助于减少身体和情绪疾病的人数，同时改善患者和护理人员的健康相关QOL。

#### 4.成人局灶性癫痫患者长期服用氨基甲酸酯的临床数据分析

Long-term individual retention with cenobamate in adults with focal seizures: Pooled data from the clinical development program

Epilepsia. 2022 Jan;63(1):139-149.

Doi:10.1111/epi.17134.

Josemir W Sander<sup>1 2 3</sup>, William E Rosenfeld<sup>4</sup>, Jonathan J Halford<sup>5</sup>, Bernhard J Steinhoff<sup>6 7</sup>, Victor Biton<sup>8</sup>, Manuel Toledo<sup>9</sup>

**目的:**我们确定在临床开发计划中保留开放标签 cenobamate 治疗，以评估辅助性 cenobamate 对不受控制的局灶性癫痫发作患者的长期疗效和耐受性。

**方法:**汇总了来自两项随机对照研究和一项非盲安全性和药代动力学研究的数据。根据继续接受治疗的参与者百分比，使用Kaplan-Meier生存分析估计保留率。我们进行了两项额外的分析以评估导致保留的因素，通过 cenobamate 模式剂量和经常使用的伴随抗癫痫药物对稳健的数据集（通过2年）进行分层。总结了 Cenobamate 停药和治疗中出现的不良事件。

**结果:**汇总了1844名参与者的数据：149名来自单剂量随机试验，355名来自多剂量随机试验，1340名来自开放标签安全性和药代动力学研究。来自随机试验的大多数参与者继续进行开放标签扩展，汇总数据代表超过95%的参与者暴露于 cenobamate。基线特征以及疾病和治疗史在研究中是相似的。Cenobamate 暴露的中位持续时间为34个月，中位模态剂量为200 mg/天。Kaplan-Meier估计的 Cenobamate 累积保留率在1年为80%，在2年为72%。一旦参与者达到维持阶段，接受  $\geq 100$  mg/天 cenobamate 的参与者的保留率一直很高，并且伴随的抗癫痫药物不会影响长期保留。到2年时，535 (29%) 人实际上已停止使用 cenobamate；最常见的停药原因是不良事件 (37.6%)、撤回同意 (21.1%) 和其他 (16.8%)。

**意义:**治疗保留率提供了衡量长期疗效、安全性、耐受性和依从性的替代指标。我们发现的持续高保留率表明，对于耐药性局灶性癫痫发作患者来说，辛诺贝特可能是一种有效且耐受性良好的新治疗选择。

## 5.自发性和经颅磁刺激相关性脑电图变化作为新的生物标志物来衡量抗癫痫药物的效果

Spontaneous and TMS-related EEG changes as new biomarkers to measure anti-epileptic drug effects

Sci Rep. 2022 Feb 4;12(1):1919.

Doi:10.1038/s41598-022-05179-x.

Andrea Biondi 1, L Rocchi 2 3, V Santoro 4, P G Rossini 4, G N Beatch 5, M P Richardson # 4, I Premoli # 4

人脑中抗癫痫药物(AED)活性的强大生物标志物对于提高药物开发成功的可能性至关重要.脑电图(EEG)活动的频率分析,无论是自发的还是由经颅磁刺激(TMS-EEG)诱发的,都可以为AED提供皮质读数.然而,尚未提供关于AED对自发振荡和TMS相关光谱扰动(TRSP)影响的系统评估.我们研究了拉莫三嗪、左乙拉西坦和新型钾通道开放剂(XEN1101)在两组健康志愿者中的作用.左乙拉西坦抑制TRSP theta、 $\alpha$ 和 $\beta$ 功率,而拉莫三嗪降低delta和theta但增加了 $\alpha$ 功率.最后,XEN1101降低了TRSP delta、theta、alpha和beta功率.静息状态脑电图显示拉莫三嗪摄入后 $\theta$ 波段功率降低.左乙拉西坦增加了theta、beta和gamma功率,而XEN1101增加了delta、theta、beta和gamma功率.自发性和TMS相关的皮层振荡是表征AED对体内大脑活动影响的有力工具.应进一步研究特定AED的光谱指纹,以在人体临床试验中提供可靠且客观的生物效应生物标志物.

## 6.左乙拉西坦预防治疗脑瘤相关性癫痫 (BTRE)与较高的精神负担相关

Levetiracetam Prophylaxis Therapy for Brain Tumor-Related Epilepsy (BTRE) Is Associated With a Higher Psychiatric Burden. Dono F, Consoli S, Evangelista G, Ricci A, Russo M, Carrarini C, Di Iorio A, Bonanni L, Anzellotti F, Onofri M, Sensi SL. Front Neurol 10.3389/fneur.2021.806839

脑肿瘤相关性癫痫(BTRE)是一种以正在进行的肿瘤学背景下的癫痫发作为特征的疾病.左乙拉西坦(LEV)是第三代抗癫痫药物(ASM),广泛用于BTRE预防.该研究评估了BTRE预防中的LEV神经精神副作用(SE).方法:回顾性选择脑肿瘤患者28例,分为两组.在一组中,我们使用LEV评估了诊断为BTRE的患者(BTRE组).另一组是从未患过癫痫并使用LEV的预防性ASM方案的脑肿瘤患者(预防组).在基线访问以及6个月和12个月的随访中,使用神经精神病学问卷(NPI-Q)监测LEV的神经精神症状.结果:BTRE组18名患者和预防组10名患者被纳入研究.与BTRE组相比,预防组表现出更严重的神经精神症状.根据线性混合模型(LMM),观察到小组治疗和时间之间的相互作用具有乘法效应.对于照顾者痛苦评分(CDS),仅观察到时间效应.结论:预防性ASM伴LEV与神经精神性SE的频率增加有关.必须对脑肿瘤患者进行准确的癫痫学评估,从而判断谁将从ASM中获益最多.

## 7.卡马西平改善1例功能获得性GRIA3变异患者的神经发育障碍

Amelioration of a neurodevelopmental disorder by carbamazepine in a case having a gain-of-function GRIA3 variant

Hamanaka K, Miyoshi K, Sun JH, Hamada K, Komatsubara T, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Fujita A, Mizuguchi T, Gerard B, Bayat A, Rinaldi B, Kato M, Tohyama J, Ogata K, Shi YS, Saito K, Miyatake S, Matsumoto N.

Hum Genet 10.1007/s00439-021-02416-7



位于 Xq25 的 GRIA3 编码谷氨酸离子型受体 AMPA3 型(GluA3)是介导神经传递的突触后谷氨酸门控离子通道的一个亚基。GRIA3 基因的半合子功能丧失(LOF)变异会导致男性个体的神经发育障碍(NDD)。在这里，我们报告了一例男性患者 GRIA3 的功能增益(GOF)变异。我们用全外显子测序的方法在一名患有 NDD : C.1844C>T(p.Ala615Val)的男孩中发现了 GRIA3 中的一个新生半合子错义变异。他的神经体征，如肌张力亢进和反射亢进，与之前的 LOF GRIA3 变异病例相反。卡马西平抑制突触前的谷氨酸释放，改善了他的癫痫发作和肌张力亢进状态。膜片钳记录显示，人 GluA3 突变体(p.Ala615Val)具有较慢的脱敏和失活动力学。一个表达具有我们的突变体和 Lurcher 突变体的人 GluA3 突变体(使离子通道泄漏)的苍蝇系显示出发育缺陷，而表达具有这两个突变体之一的突变体的苍蝇系则没有发育缺陷。综上所述，这些结果表明 P.Ala615Val 具有 GOF 效应。GRIA3 GOF 变异体可能导致不同于 LOF 变异体的 NDD 表型，抑制谷氨酸能神经传递的药物可能改善这一表型。这项研究将有助于完善 GRIA3 相关 NDDs 的临床治疗。

## 8.拉莫三嗪和瑞替加滨以产生抗癫痫作用所需的剂量增加经颅磁刺激的运动阈值，以对抗大鼠最大电休克诱发的癫痫发作

Lamotrigine and retigabine increase motor threshold in transcranial magnetic stimulation at the dose required to produce an antiepileptic effect against maximal electroshock-induced seizure in rats

Neurosci Lett. 2022 Feb 6;771:136460.

Doi: 10.1016/j.neulet.2022.136460.

Natsu Hotta 1, Maki Miyamoto 2, Kazunori Suzuki 3

经颅磁刺激(TMS)是一种神经生理学技术，可以对大脑中的神经元兴奋性进行无创评估。过去，大量抗癫痫药物在临床 TMS 研究中显示可提高运动阈值 (MT)，表明抑制了过度的神经元兴奋性。为了促进药物开发，在临床前和临床研究中确认神经生理学生物标志物的类似变化至关重要；然而，到目前为止，还没有数据显示药物对啮齿动物使用 TMS 测量的神经元兴奋性的功效。在这项研究中，我们发现抗癫痫药物拉莫三嗪 (10 mg/kg) 和瑞替加滨 (5 mg/kg) 显著增加了使用 TMS 的大鼠的 MT，这与临床研究结果相似。此外，我们证明，当这些药物以在 TMS 实验中有效所需的相同剂量给药时，可以抑制大鼠的最大电休克 (MES) 诱导的癫痫发作。这些发现表明，抗癫痫药物在我们的大鼠 TMS 系统中的作用与 MES 诱导的癫痫大鼠的抗癫痫作用具有相似的敏感性。在 TMS 研究中测量 MT 可能是一种用于预测药物开发中抗癫痫疗效的非侵入性转化方法。

## 9.成人惊厥性癫痫持续状态第一阶段的管理：对当前随机证据的系统评价

Management of the first stage of convulsive status epilepticus in adults: a systematic review of current randomised evidence

J Neurol. 2022 Jan 30.

Doi: 10.1007/s00415-022-10979-2.

Moira Cruickshank 1, Mari Imamura 1, Carl Counsell 2 3, Lorna Aucott 1, Paul Manson 1, Corinne Booth 4, Graham Scotland 5, Miriam Brazzelli 6

**背景：**惊厥性癫痫持续状态是最严重的癫痫形式，需要紧急治疗。我们综合了目前在成人癫痫持续状态患者入院前或入院时控制癫痫发作的一线治疗的证据。

**方法：**我们对随机对照试验（RCT）进行了系统回顾，该试验评估了作为一线治疗提供给成人的抗癫痫药物。搜索了主要的电子数据库。

**结果：**纳入了4项RCT（1234名成人）。没有一项研究在英国进行，也没有一项评估口服或鼻内咪达唑仑的使用情况。护理人员静脉注射劳拉西泮和静脉注射地西泮均比安慰剂更有效，并且值得注意的是，肌肉注射咪达唑仑并不劣于静脉注射劳拉西泮。总体而言，从给药到癫痫发作停止的中位时间从2到15分钟不等。接受积极治疗的参与者的呼吸抑制率在6.4%到10.6%之间。积极治疗组的死亡率为2%至7.6%，对照组为6.2%至15.5%。

**结论：**在这种临床情况下，静脉和肌肉注射苯二氮卓类药物是安全有效的。需要进一步的研究来确定临床上最具成本效益的一线治疗和优选的给药方式。比较口服与鼻内咪达唑仑和直肠地西泮的头对头试验将为成人惊厥性癫痫持续状态第一阶段的治疗提供有用的信息，尤其是在静脉或肌肉注射不可行的情况下。此外，还应考虑如何提高对目前可用的苯二氮卓类药物用于惊厥性癫痫持续状态一线治疗的临床指南的依从性。”

## 10.咪唑安定，KRM-II-81：用于治疗神经和精神疾病的新一代 GABA<sub>A</sub> 的一个例子

The imidazodiazepine, KRM-II-81: An example of a newly emerging generation of GABA<sub>A</sub> for neurological and psychiatric disorders

Pharmacol Biochem Behav

. 2022 Feb;213:173321.

Doi: 10.1016/j.pbb.2021.173321.

Jeffrey M Witkin 1, Arnold Lippa 2, Jodi L Smith 3, Xiaoming Jin 4, Xingjie Ping 4, Andrew Biggerstaff 5, Bronwyn M Kivell 5, Daniel E Knutson 6, Dishary Sharmin 6, Kamal P Pandey 6, Md Yeunus Mian 6, James M Cook 7, Rok Cerne 8

GABA 因子或γ-氨基丁酸-A（GABA<sub>A</sub>）受体的正变构调节剂，用于治疗焦虑、癫痫、睡眠和其他疾病。寻找改进的GABA<sub>A</sub>，降低安全性（例如依赖性）或副作用（例如镇静）构成了过去一个世纪涉及多种策略的多项发现和开发活动。由于新GABA<sub>A</sub>的开发普遍缺乏成功，将新GABA<sub>A</sub>推向市场的草案长达数十年。然而，最近，将GABA<sub>A</sub>带给患者的努力重新抬头，FDA于2019年首次批准神经活性类固醇 brexanolone 用于产后抑郁症。其他神经活性类固醇处于临床开发的不同阶段（加奈索酮、zuranolone、LYT-300、Sage-324、PRAX 114 和 ETX-155）。这些GABA<sub>A</sub>激酶和非类固醇化合物（GRX-917，一种TSPO结合位点配体）、darigabat (CVL-865)、一种α<sub>2/3/5</sub>-偏好GABA<sub>A</sub>、SAN711、一种α<sub>3</sub>-偏好GABA<sub>A</sub>和α<sub>2/3</sub>-更喜欢GABA<sub>A</sub>，KRM-II-81，为神经病学和精神病学中这种高度利用的药物靶点带来了新的治疗前景。在这里，我们还讨论了使GABA<sub>A</sub>过渡到新时代的可能条件。我们重点介绍了报告临床前数据最多的KRM-II-81的药理学。KRM-II-81是进入IND安全性研究的新系列口服生物可利用咪唑二氮卓类药物的先导化合物。KRM-II-81具

有临床前特征，可预测抗药性癫痫、创伤性脑损伤和神经性疼痛的疗效。KRM-II-81还在啮齿动物模型中产生抗焦虑和抗抑郁样作用。该化合物药理学的其他关键特征是其低镇静率、缺乏耐受性发展以及防止癫痫发作致敏发展的能力。

## 11.影响硫酸镁治疗子痫前期或子痫的因素：一项定性证据综合

Factors affecting use of magnesium sulphate for pre-eclampsia or eclampsia: a qualitative evidence synthesis

BJOG. 2022 Feb;129(3):379-391.

Doi: 10.1111/1471-0528.16913.

K E Eddy 1 2, J P Vogel 2, R I Zahroh 1, M A Bohren 1

**背景：**高血压疾病占全球孕产妇死亡的14%。推荐使用硫酸镁(MgSO<sub>4</sub>)预防和治疗子痫前期/子痫。然而，MgSO<sub>4</sub>的使用仍然不足，特别是在中低收入国家(LMIC)。

**目的** 这一定性证据综合探讨医疗保健提供者、管理人员和决策者对影响使用MgSO<sub>4</sub>预防或治疗子痫前期/子痫的因素的看法和经验。

**搜索策略：**我们搜索了MEDLINE、EMBASE、Emcare、CINAHL、Global Health和Global Index Medicus以查找1995年1月至2021年6月期间发表的研究文献。选择标准：从医疗保健提供者、管理者和政策制定者的角度来看，对医疗环境中影响MgSO<sub>4</sub>使用的因素进行的主要定性和混合方法研究有资格纳入。数据收集和分析：我们采用专题综合法进行分析，使用COM-B行为改变理论绘制影响适当使用MgSO<sub>4</sub>的因素。

**主要结果：**我们纳入了22项研究，主要来自中低收入国家。关键主题包括管理MgSO<sub>4</sub>的供应者能力和信心（态度和信念、管理的复杂性、知识和经验）、卫生系统确保MgSO<sub>4</sub>在使用点的可用性（可用性、资源和护理途径）和知识转化（传播研究和建议）。在每个COM-B域中，我们绘制了生理和心理能力、生理和社会机会的促进者和障碍，以及这些领域之间的相互作用如何影响动机。

**结论：**这些发现可以为政策和指南的制定提供信息，并改进MgSO<sub>4</sub>在临床护理中的实施。需要采取此类行动，以确保这种挽救生命的治疗方法得到广泛使用和适当使用。"

## 12.左乙拉西坦预防儿童颅脑外伤

Levetiracetam Prophylaxis for Children Admitted With Traumatic Brain Injury

Pediatr Neurol. 2022 Jan;126:114-119.

Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.10.009.

Taryn-Leigh Surtees 1, Ishani Kumar 2, Hugh J L Garton 3, Francisco Rivas-Rodriguez 4, Hemant Parmar 4, Harlan McCaffery 2, Jane Riebe-Rodgers 2, Renée A Shellhaas 2

**背景：**针对儿童创伤性脑损伤(TBI)的预防性抗癫痫药物(ASM)研究不足。我们评估了为儿科TBI开具ASM处方的临床和影像学特征。我们假设尽管缺乏证据，左乙拉西坦是首选的预防性ASM，但预防措施不一致。

**方法：**这项回顾性研究评估了2017年1月1日至2019年12月31日期间因TBI入院的儿童。使用格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分定义TBI严重程度。两位独立的神经放射科医生回顾了最初的头部计算机断层扫描和脑磁共振成像。进行了 Fisher 精确检验以及描述性和回归分析。

**结果：**在167名TBI儿童中，44名(26%)接受了ASM预防。所有44(100%)人接受了左乙拉西坦。预防更常用于年幼儿童、接受神经外科干预和神经影像异常(尤其是脑实质内血肿)(优势比=10.3，置信区间1.8至58.9)或GCS≤12的儿童。6名儿童(13.6%)均使用ASM，出现早期创伤后癫痫发作(EPTS)。在GCS≤12的儿童中，17名接受左乙拉西坦预防的儿童中有4名(23.5%)出现EPTS，高于苯妥英钠报告的发生率。

**结论：**虽然一些研究表明它可能不如苯妥英钠，但左乙拉西坦仅用于EPTS预防。无论GCS评分如何，脑实质内血肿>1cm是与ASM预防相关的单一神经影像学特征。然而，这些趋势并不等同于最佳循证管理。我们仍然观察到预防性儿童的神经影像学特征和TBI严重程度的重要变化。因此，有必要进一步研究ASM预防和预防儿科EPTS。

### 13.通过标准化紧急医疗服务复苏工具优化苯二氮卓类药物治疗儿童癫痫持续状态

Optimized Benzodiazepine Treatment of Pediatric Status Epilepticus Through a Standardized Emergency Medical Services Resuscitation Tool

Pediatr Neurol. 2022 Jan;126:50-55.

Doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.10.001.

Jennifer C Keene 1, Brandon Woods 2, Mark Wainwright 3, Mary King 4, Lindsey A Morgan 5

**背景：**优化的苯二氮卓类药物(BZD)剂量可降低癫痫持续状态(SE)儿童的发病率和死亡率，但之前的研究已证明普遍存在剂量不足。先前的干预措施主要集中在院内SE治疗上，尽管超过75%的SE患儿最初由紧急医疗服务(EMS)治疗。我们的目标是评估以EMS为重点、合作开发的剂量复苏辅助设备(MedicOne Pediatric [MOPed]卡)和培训是否可以改善BZD剂量和儿科SE结果。

**方法：**我们对在MOPed卡培训之前和之后的1年内接受EMS治疗并转入西雅图儿童医院的12岁及以下患者进行回顾性分析。主要结果是接受BZD剂量不足治疗的患者百分比。次要结果包括到二线抗癫痫药物(ASM)、插管和重症监护病房(ICU)入院的时间。

**结果：**MOPed实施前的44名儿童和实施后的33名儿童在年龄、性别和既往癫痫诊断方面相似。实施MOPed后，接受BZD剂量不足的儿童比例从52%降至6%( $P < 0.001$ )。插管和入住ICU的需求没有显著减少。二线ASM治疗的间隔时间仍然延长。

**结论：**以 EMS 为重点的培训显著增加了接受推荐的初始 BZD 治疗的 SE 门诊儿科患者的百分比。这种 SE 管理的改进并没有显著改变插管或 ICU 入院率，这表明需要进一步优化院外 SE 护理，特别是获得和及时使用二线 ASM。 "

#### 14.超难治性癫痫持续状态的非常规治疗：病例报告和文献回顾

Use of Unconventional Therapies in Super-refractory Status Epilepticus: A Case Report and Literature Review

Clin EEG Neurosci. 2022 Jan;53(1):70-73.

Doi: 10.1177/1550059420975612.

Maria Sole Vallecoccia 1, Alessandra Martinotti 1, Chiara Siddi 1, Cristina Dominedò 1, Emiliano Cingolani 1

超难治性癫痫持续状态 (SRSE) 是一种危及生命的疾病，其特征是尽管使用了一线和二线抗癫痫药物并连续输注麻醉剂超过 24 小时，但癫痫发作仍持续或复发。鉴于与这种情况相关的高死亡率和发病率，这一直是医生面临的挑战。不幸的是，目前还没有明确的数据来指导治疗，因为大多数关于 SRSE 的治疗方法都来自轶事证据。在这里，我们报告了一例长期持续的新发 SRSE 的病例报告，该病例报告使用了最近报道的成功的非常规疗法，例如氯胺酮、生酮饮食和托昔单抗，这些疗法可能在该患者的治疗中发挥了重要作用。本文还对相关文献进行了回顾。据报道，SRSE 住院时间较长，只有一小部分患者恢复到基线功能状态。此外，最近的证据表明，功能和认知结果可能取决于癫痫发作持续时间，因此磁共振成像 (MRI) 异常的癫痫活动持续时间延长可被视为停止治疗的原因。然而，尽管癫痫发作了数周，核磁共振成像也未增强，我们的患者还是以良好的功能状态出院。

#### 15.静脉注射丙戊酸钠治疗躁动的有效性和安全性：一项系统评价

Effectiveness and safety of intravenous valproate in agitation: a systematic review

Psychopharmacology (Berl). 2022 Feb;239(2):339-350.

Doi: 10.1007/s00213-021-06009-0.

Miriam Olivola 1 2, Serena Civardi 3, Stefano Damiani 3, Nicolo Cipriani 4, Andrea Silva 3, Alberto Donadeo 3, Pierluigi Politi 5 3, Natascia Brondino 5 3

**背景：**静脉注射丙戊酸钠未被批准用于精神病学的临床实践。文献数据指出，丙戊酸钠的这种给药途径可能有用，但没有实际的共识。

**目的：**本系统评价的目的是评估静脉注射丙戊酸钠在躁动中的有效性以及总体安全性。

**方法：**对评估静脉注射丙戊酸钠治疗躁动的研究进行了系统评价。此外，在所有涉及在所有医疗条件（癫痫、偏头痛和精神疾病）中使用静脉内丙戊酸钠的随机试验中都评估了安全性。

**结果：**对于激动有效性的系统评价，检索总共获得了 965 篇文章。删除重复项后，按标题和摘要筛选了 9411 篇文章，其中 39 篇进行了全文评估。六项研究被认为符合定性综合条件：一项随机对照 (RCT) 和病例报告

( $n = 3$ )，其次是队列研究( $n = 2$ )。对于安全性的系统评价，22项 RCT 被认为符合定量合成的条件。**结论**：静脉注射丙戊酸钠似乎能有效减轻精神病患者的躁动；与其他精神安定药或抗癫痫药相比，它通常看起来是安全的。然而，证据仍然不充分，因为它主要依赖于开放标签研究或案例系列。”

## 16.左乙拉西坦和丙戊酸钠联合治疗儿童癫痫的系统评价和荟萃分析

Combined effects of levetiracetam and sodium valproate on paediatric patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis

Seizure. 2022 Feb;95:17-25.

Doi: 10.1016/j.seizure.2021.12.003.

Yifei Zhu 1, Junlan Yang 2, Xinjian Zhu 3

**目的**：基于随机对照试验(RCT)评估丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗儿童癫痫患者的安全性和有效性。

**方法**：检索 1946 年 1 月至 2021 年 5 月期间的 Cochrane Library、PubMed、Web of Science、中国期刊全文数据库(CNKI)、WANGFANG DATA 和 Sino Med。纳入文献为关于丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗癫痫患儿的随机对照临床试验。两位评价者根据检索策略分别收集数据，按照纳入排除标准对文献进行筛选，对符合标准的文献进行汇总。用于荟萃分析的统计程序是 Stata V14.0。

**结果**：在筛选的 577 个原始标题中，数据来自 7 项研究(617 名参与者)。与单用丙戊酸钠或丙戊酸钠联合托吡酯相比，应用丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗儿童癫痫总体疗效显著提高( $RR=1.24$ , 95% CI: 1.16~1.33,  $p=0.927$ )。观察组显著降低了药物不良反应(ADRs)的发生( $RR=0.54$ , 95% CI: 0.37 to 0.79,  $p=0.602$ )。Egger 对整体治疗效果的回归检验显示没有潜在的发表偏倚( $p=0.122$ )。

**结论**：基于本次荟萃分析，与单用丙戊酸钠或丙戊酸钠联合托吡酯相比，丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗儿童癫痫可显著提高整体治疗效果，同时减少不良反应的发生。因此，我们推荐丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗儿童癫痫患者。

## 17.在小鼠 6-Hz 角膜刺激模型中，花椒毒素增强左乙拉西坦和丙戊酸盐的抗惊厥效力

Xanthotoxin enhances the anticonvulsant potency of levetiracetam and valproate in the 6-Hz corneal stimulation model in mice

Fundam Clin Pharmacol. 2022 Feb;36(1):133-142.

Doi: 10.1111/fcp.12713.

Mirosław Zagaja 1, Jarosław Bryda 1 2, Aleksandra Szewczyk 1, Joanna Szala-Rycaj 1, Jarogniew J Łuszczki 1 3, Maria Walczak 4, Kamil Kuś 5, Marta Andres-Mach 1

花椒毒素(8-methoxypsoralen; XANT)是一种呋喃香豆素，具有许多生物学特性，包括抗癫痫活性。本研究评估了 XANT 对经典和新型抗癫痫药物预防 6-Hz 角膜刺激诱发癫痫发作模型的能力的影响，该模型被认为是

人类精神运动性（边缘）癫痫发作的实验模型。XANT（50 mg/kg，腹腔注射）显著增强了左乙拉西坦和丙戊酸盐的抗惊厥活性，将左乙拉西坦的中位有效剂量（ED<sub>50</sub>）从 19.37 降低到 2.83 mg/kg（ $P < 0.01$ ），从 92.89 降低到 44.44 mg/kg（ $P < 0.05$ ）为丙戊酸盐。单独使用 XANT（50 mg/kg）或与抗惊厥药联合使用（在 6-Hz 试验的 ED<sub>50</sub> 值下）均不影响运动协调性；在烟囱中测定的骨骼肌强度和长期记忆；以及握力和被动回避测试。对脑内抗癫痫药物总浓度的测量显示，XANT（50 mg/kg）对左乙拉西坦脑内总浓度没有影响，表明这些抗癫痫药物在小鼠 6-Hz 模型中相互作用的药效学性质。然而，XANT（50 mg/kg, ip）显著增加了丙戊酸盐的脑内总浓度（ $P < 0.01$ ），表明药物之间相互作用的药代动力学性质。XANT 与左乙拉西坦联用在 6-Hz 小鼠精神运动性癫痫发作模型中发挥有益的抗惊厥药效学相互作用。

## 18.左乙拉西坦在不同表型和遗传谱的 STXBP1 脑病中的疗效

Efficacy of levetiracetam in STXBP1 encephalopathy with different phenotypic and genetic spectra

Seizure. 2022 Feb;95:64-74.

Doi: 10.1016/j.seizure.2021.12.006.

Wang QH, Cao JJ, Wang YY, Zhang MN, Liu LY, Wang J, Lu Q, He W, Shen YW, Chen HM, Luo XM, Chen Q, Zou LP.

**目的：**突触结合蛋白 1（STXBP1）在突触小泡的释放中起重要作用。STXBP1 相关性脑病是由 STXBP1 变异引起的脑功能障碍。左乙拉西坦通过与突触小泡蛋白 2A（SV2A）结合发挥抗癫痫作用。本研究旨在分析左乙拉西坦治疗 STXBP1 脑病（STXBP1-E）的预后以及基因型、表型和左乙拉西坦疗效之间的相关性。

**方法：**收集来自多个中心的致病性 STXBP1 变异患者，系统分析其临床病史、视频脑电图特征、影像学检查和抗癫痫药物病史，并探讨与预后相关的抗癫痫药物。

**结果：**本研究招募了 40 名 STXBP1-E 患者。在不干预抗癫痫药物选择的情况下，记录了 37 名患者的详细抗癫痫药物使用情况。在六个月治疗后，Fisher 精确检验的结果显示，在所有抗癫痫药物中，左乙拉西坦影响 STXBP1-E 患者的预后。左乙拉西坦可有效提高部分缓解率，但未达到无癫痫发作。然而左乙拉西坦单药治疗可使其他早发性癫痫和脑病患者无癫痫发作。对于难治性 West 综合征（WS）或 Ohtahara 综合征（OS），左乙拉西坦联合其他抗癫痫药物可提高癫痫发作缓解率。

**结论：**左乙拉西坦增加了 STXBP1-E 患者的癫痫发作减少率，并且视频脑电有所改善，但没有达到无癫痫发作。左乙拉西坦与其他抗癫痫药物结合可以提高癫痫发作减少率，尤其是对于难治性 West 综合征或 Ohtahara 综合征。因此，在确定 STXBP1 变异致病后可以考虑左乙拉西坦。

## 19.临床上芬氟拉明的药物治疗监测:药代动力学变异性和联合抗癫痫药物的影响

Therapeutic drug monitoring of fenfluramine in clinical practice: Pharmacokinetic variability and impact of concomitant antiseizure medications

Epilepsia. 2022 Jan 15.

Doi: 10.1111/epi.17162.

Schoonjans AS, Roosens L, Dewals W, Paelinck BP, Ceulemans B.

**目的：**本研究探讨芬氟拉明（FFA）及其主要活性代谢物去甲芬氟拉明（norFFA）的血药浓度，与药代动力学变异性和用芬氟拉明治疗的难治性癫痫患者不良反应发生率的关系。此外，还研究了包括司替戊醇（STP）在内的抗癫痫药物的相互作用。

**方法：**在我们中心从两个开放的来源招募患者，一项是研究者发起的观察性研究和另一项国际多中心扩展研究。2015年6月至2020年12月采集静脉血样本。采用液相色谱串联光谱法测定芬氟拉明和去甲芬氟拉明的血药浓度。回顾性收集临床数据，计算具有至少三个样本的患者变异系数。根据所有患者的血药浓度与体重调整剂量比（C/D）计算患者间变异。

**结果：**我们收集了61例患者的321例样本（49例Dravet综合征，7例Lennox-Gastaut综合征，5例发育性和癫痫性脑病。平均每日剂量为0.33 mg/kg/d（SD = ±.16），芬氟拉明血浆浓度的中位数为41.4 μg/L（范围=5.1-712.5），去甲芬氟拉明浓度的中位数为28.1 μg/L（范围=2.6-149.6）。芬氟拉明血药浓度与每日剂量（ $p < .001$ ）和去甲芬氟拉明水平（ $p < .001$ ）呈线性相关。芬氟拉明的C/D随年龄增长而增加（ $p < .001$ ）。使用司替戊醇治疗患者的芬氟拉明中位数C/D升高428%（ $p < .001$ ），去甲芬氟拉明C/D降低83%（ $p < .001$ ），去甲芬氟拉明比芬氟拉明降低23%（ $p < .001$ ）。较高的芬氟拉明浓度与疲劳（ $p = .001$ ）和嗜睡（ $p < .001$ ）有关，但与厌食症（ $p = .0619$ ）或癫痫发作频率降低（ $p = .772$ ）无关。性别和其他抗癫痫药物与芬氟拉明C/D比值（或）的显著变化无关。

**意义：**大多数芬氟拉明水平处于较低的范围（ $< 50 \mu\text{g/L}$ ），尽管存在患者间和患者内的高变异性。与司替戊醇联合使用时，应减少芬氟拉明的剂量。

## 20.探讨托吡酯对小鼠肝肾毒性的遗传毒性、生化和组织病理学研究

Genotoxic, biochemical and histopathological studies to assessment the topiramate hepatorenal toxicity in mice

Drug Chem Toxicol. 2022 Jan;45(1):103-112.

Doi: 10.1080/01480545.2019.1660364.

El Makawy AI, Mabrouk DM, Ibrahim FM, Ahmed KA.

肝和肾在解毒和药物代谢中的作用增加了它们中毒损伤的风险。托吡酯（TMP）是一种有效的流行的偏头痛预防药物，临床上已用于成人和青少年。因此，本研究的目的是探讨托吡酯对雄性小鼠肝脏和肾脏的潜在毒性作用。32只成年白化雄性小鼠分为4组（ $n=8$ 只）。I组给予生理盐水，作为阴性对照。其余三组分别给予100、200和400 mg/kg剂量的托吡酯28天。遗传毒性通过彗星试验和通过二苯胺的DNA片段化进行评估。通过测定肝酶（AST, ALT）、碱性磷酸酶（ALP）、肌酐和尿酸进行生化检查。此外，对肝和肾两种组织进行了抗氧化酶、丙二醛和一氧化氮的测定。显微镜下观察苏木精伊红（H&E）、肿瘤坏死因子（TNF- $\alpha$ ）



及 caspase3 染色切片，探讨托吡酯对小鼠肝、肾组织的影响。数据显示，托吡酯具有剂量依赖性毒性，表现在：检测细胞的 DNA 损伤以及作为毒性标志的肝酶、肌酐和尿酸水平的升高。托吡酯显著降低抗氧化酶活性，提高丙二醛和一氧化氮水平。托吡酯可引起肾、肝组织病理改变和 TNF- $\alpha$ 、caspase3 剂量依赖性阳性免疫反应。结果表明，托吡酯对小鼠有明显的肝、肾毒性。

## 21.新一代抗惊厥药卢非酰胺选择性稳定中间失活的 Na (+) 通道

Selective stabilization of the intermediate inactivated Na(+) channel by the new-generation anticonvulsant rufinamide

Biochem Pharmacol. 2022 Jan 19;197:114928.

Doi: 10.1016/j.bcp.2022.114928.

Lin YC, Lai YC, Lin TH, Yang YC, Kuo CC.

Na<sup>+</sup>通道具有多种不同动力学的失活状态，这导致了神经元放电的不应期，但分离中间失活状态一直具有挑战性。大多数经典的 Na<sup>+</sup>通道抑制抗惊厥药与快速失活状态结合以降低 Na<sup>+</sup>电流和细胞兴奋性。这些抗惊厥药具有缓慢的结合动力学，因此需要长时间去极化才能发挥药物作用，这是一种“使用依赖性”效应，可以保护大多数正常活动。卢非酰胺是一种靶向 Na<sup>+</sup>通道的新型抗惊厥药，对经典 Na<sup>+</sup>通道抑制剂难治的 Lennox-Gastaut 综合征有治疗作用。对 Lennox-Gastaut 综合征的机制，其癫痫样放电主要涉及短暂的去极化或爆发，主要是由于卢非酰胺的非常快的结合动力学。卢非酰胺的极快动力学会导致对神经元活动的不加选择的抑制吗？在雄性和雌性小鼠的海马神经元上，我们发现如果脉冲失活持续时间为 1 秒，而不是 0.1 或 18 秒，卢非酰胺有效地改变了 Na<sup>+</sup>通道的失活曲线。卢非酰胺还显示出对中等长度（例如 50-300 ms）的适度去极化（例如 -60 mV）驱动的失活恢复动力学的最大减慢作用。本研究认为卢非酰胺选择性地抑制在 50-300 ms 时在 -60 mV 的平台上的突发放电。这在机制上可归因于卢非酰胺选择性结合到中间失活状态，表观解离常数约为 40  $\mu$ M。作为第一个体现回避性过渡门控状态的分子，卢非酰胺可能具有独特的抗癫痫发作特征，并具有一种新的使用依赖性作用形式。

## 22.紫外发光二极管活化一氯胺降解卡马西平：动力学、机制、衍生物形成和毒性

Ultraviolet-Light-emitting-diode activated monochloramine for the degradation of carbamazepine: Kinetics, mechanisms, by-product formation, and toxicity

Sci Total Environ. 2022 Feb 1;806(Pt 4):151372.

Doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151372.

Wang X, Ao X, Zhang T, Li Z, Cai R, Chen Z, Wang Y, Sun W.

一氯胺 (NH<sub>2</sub>Cl) 氧化剂与紫外 (UV)-发光二极管 (LED) 光源结合形成了一种新的高级氧化技术 (AOP)，可实现卡马西平 (CBZ) 的高效降解。卡马西平的降解呈现准一级反应动力学 ( $R^2 > 0.98$ ,  $k_{CBZ} = 0.0043 \text{ cm}^2 \text{ mJ}^{-1}$ )。卡马西平的降解与紫外-发光二极管波长有关，在 265 nm 处降解效率最高，因为它是紫外-发光二极管中最低的波长。Cl<sup>-</sup>的存在对卡马西平的降解效率没有显著影响，而 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>和天然有机物 (NOM) 的存在抑制了卡马西平的降解。电子顺磁共振 (EPR) 实验检测到体系中的 OH<sup>-</sup>。探针化合物用于区分活性氯

的贡献 (RCS)。结果表明, OH-和 Cl-在卡马西平降解过程中起主要作用, OH-在卡马西平降解过程中占 50% 左右。在卡马西平降解过程中发现了 8 种转化产物 (TPs), 其毒性总体呈下降趋势。卡马西平降解过程中产生的毒副作用 (DBPs) 浓度均在世界卫生组织和中国饮用水标准的范围内。虽然含氮 DBPs (N-DBPs) 的浓度最低, 但 N-DBPs 是造成毒性的主要因素, 这在实际应用中需要更多的关注。紫外-发光二极管与 NH<sub>2</sub>Cl 的高级氧化技术是一种有效的药物活性化合物降解方法。关键词: 毒副作用; 饮用水; 氢自由基; 药物活性化合物; 紫外-发光二极管/NH<sub>2</sub>Cl

### 23.重新审视米诺环素从抗生素到抗癫痫药物的变革历程

Reconnoitering the transformative journey of minocycline from an antibiotic to an antiepileptic drug

Life Sci . 2022 Jan 20;293:120346

Doi: 10.1016/j.lfs.2022.120346.

Tanveer Singh <sup>1</sup>, Surabhi Thapliyal <sup>2</sup>, Shiveena Bhatia <sup>3</sup>, Varinder Singh <sup>4</sup>, Manjinder Singh <sup>3</sup>, Hasandeep Singh <sup>5</sup>, Amit Kumar <sup>6</sup>, Awanish Mishra <sup>7</sup>

米诺环素是一种第二代四环素类抗生素, 在动物和临床环境中广泛测试, 用于治疗多种神经系统疾病。该药物已被证明在多种神经系统疾病中发挥保护作用, 包括脊髓损伤、中风、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、亨廷顿病和帕金森病。由于其具有高度亲脂性, 米诺环素很容易穿透血脑屏障, 并具有良好的口服吸收性 (约 100% 的生物利用度)。米诺环素具有抗炎、免疫调节和抗凋亡的特性, 因此其可以用于治疗神经系统疾病。本文回顾了该药作为潜在的抗癫痫/抗癫痫药物的所有最新进展。本文章还介绍了迄今为止用以验证米诺环素的抗癫痫潜力所进行的所有临床试验。根据既往的研究, 米诺环素似乎是治疗癫痫的重要分子。然而, 这种分子的实际治疗需要广泛的基于机制的体外 (细胞培养) 和体内 (动物模型) 研究, 然后在大量人群中以及在不同形式的癫痫中进行随机、安慰剂控制和双盲临床试验。

### 24.左乙拉西坦治疗成人癫痫持续状态: 系统评价

Levetiracetam for Status Epilepticus in Adults: A Systematic Review Can J Hosp Pharm Winter 2022;75(1):46-53. doi: 10.4212/cjhp.v75i1.3254. Carly A Webb <sup>1</sup>, Richard Wanbon <sup>2</sup>, Erica D Otto <sup>3</sup>

**目的:**通过系统回顾, 研究静脉注射左乙拉西坦在治疗成人 SE 方面的作用。

**数据来源:**检索了 MEDLINE、Embase、CENTRAL 和 CINAHL 数据库, 从开始到 2020 年 8 月 18 日。研究选择和数据提取。纳入本综述的是比较左乙拉西坦与另一种抗癫痫药物的前瞻性随机对照试验, 与苯二氮卓类药物一起或在苯二氮卓类药物之后给药, 用于成年 SE 患者。主要结果是 SE 的停止。使用 Cochrane 偏倚风险工具评估证据质量。使用描述性统计报告纳入研究的特征。

**数据综述:**5 项研究将静脉注射左乙拉西坦与丙戊酸、苯妥英 (或其原形药物磷苯妥英) 或两者进行比较。所有 5 项研究都没有发现疗效或安全性在统计学上的显著差异。苯妥英出现低血压和呼吸衰竭的病例较多, 而左乙拉西坦出现精神方面的不良反应 (如发作后精神病) 的病例较多。

**结论:**现有证据表明,左乙拉西坦与丙戊酸或苯妥英对成人 SE 的终止同样有效。因此,其他因素应决定 SE 患者抗癫痫药物的选择,如不良反应情况、给药物流、药物成本、是否列入医院处方集以及药物的可用性。

## 25.停用托吡酯抗癫痫治疗 16 年后认知恢复和生活质量改善

Cognitive reawakening and improved quality of life achieved after discontinuing 16 years of anti-seizure treatment with topiramate

Neurocase. 2022 Feb 1;1-5.

Doi: 10.1080/13554794.2022.2032187.

一名患有癫痫并伴有偏头痛的 42 岁女性患者,因服用托吡酯(TPM) 16 年多来出现严重的认知副作用,对其日常功能、职业和社交带来不良后果。甚至提出痴呆症的前期症状,担心会患上神经退行性疾病。近期,对停用托吡酯前后注意力和执行功能的认知监测显示,长期无效的抗癫痫药物(ASM)的严重认知障碍副作用有显著的恢复。虽然副作用在停止后是可逆的,但对患者的影响是永久性的。然而,观察到在没有托吡酯的情况下,生活质量有了相当大的提高,家庭成员对这种改善也印象深刻。本个案说明认知障碍副作用可能会影响日常机能、职业及社交生活,因而强调在开抗癫痫药物处方时,进一步了解潜在认知风险的重要性。由于认知副作用可能不仅仅取决于抗癫痫药物的选择和药物负荷,还取决于个体的不耐受特征,而且患者可能会持续治疗多年,因此强烈建议进行认知监测。关键词:癫痫;抗癫痫药物;认知;认知能力下降;老年痴呆症;神经心理学;生活质量;副作用;脱瘾期

## 26.托吡酯减少冲动的疗效和安全性:临床诊断评价和荟萃分析

Efficacy and safety of topiramate for reducing impulsivity: A transdiagnostic systematic review and meta-analysis of a common clinical use

Fundam Clin Pharmacol. 2022 Feb;36(1):4-15. Doi:10.1111/fcp.12710.

Sophie-Athéna Chapron 1, Mikail Nourredine 1, Clément Dondé 2 3 4, Frédéric Haesebaert 5 6, Jean-Arthur Micoulaud-Franchi 7 8, Pierre Alexis Geoffroy 9 10, Benjamin Rolland 1 11 12

冲动是许多精神疾病的一种重要的跨诊断特征,也是预后较差的标志。托吡酯被广泛用于降低各种神经精神疾病的冲动性,但尚未有系统的综述或荟萃分析来探讨是否有证据支持这种临床应用。我们使用 PubMed、PsycInfo 和 Cochrane 数据库对文献进行了系统的回顾和荟萃分析。我们纳入了所有基于心理测量或神经心理测量评估托吡酯对高冲动性成年人疗效的研究。包括 7 篇文章,涉及 578 名参与者。在设计和质量特征上观察到重要的异质性。在两项使用 Barratt 冲动性量表(BIS)的研究(401 名参与者)和一项使用神经心理学测量方法的研究(63 名参与者)中,托吡酯降低了冲动性水平。其他四项研究发现托吡酯对冲动性没有影响。根据随机效应模型,托吡酯组比安慰剂组 BIS-11 总分下降更大,平均差为 2.57(95%置信区间-4.12 到-1.02)。但有一项研究占了主要部分(85.5%),多数纳入研究存在较高的偏倚风险。使用自我评估量表诱发了额外的自我报告偏倚风险。没有明确的证据表明托吡酯在降低冲动性水平方面具有跨诊断效力。然而,在一些特定的疾病中发现了令人鼓舞的结果。

## 27.将苯妥英钠输送到大脑的立方体和己糖体的比较

Comparison of cubosomes and hexosomes for the delivery of phenytoin to the brain

J Colloid Interface Sci. 2022 Jan;605:146-154.

Doi: 10.1016/j.jcis.2021.07.070.

Younus Mohammad 1, Richard N Prentice 1, Ben J Boyd 2, Shakila B Rizwan 3

通过改变胶体稳定剂就可以形成具有单一脂质的立方体和己糖体，为直接比较这些结构独特的纳米颗粒的生物学性能提供了机会。这是通过将模型抗癫痫药物苯妥英(苯妥英)包埋和脑内输送的立方体和己糖体中来探索的。以 Pluronic®F127 或 Tween80®为稳定剂制备了纳米颗粒，并对其进行了表征。当使用 Pluronic®F127 作为稳定剂时，纳米粒子的内部纳米结构从己糖体转移到立方体，而在使用吐温 80®时，纳米粒子的内部纳米结构保持不变，两种粒子的包封率都很高(>97%)。HCMEC/D3 细胞对脑内皮细胞的细胞毒作用与稳定剂类型相似。最后，大鼠静脉注射苯妥英钠后，研究了包裹在立方体和己糖体中的苯妥英钠的脑部给药，结果表明，无论是在脑内浓度还是在脑浆比方面，胞体都优于己糖体。虽然稳定剂和/或内部纳米结构的作用仍有待最终确定，但这项研究是第一次在体内比较立方体和己糖体将治疗药物分子通过血脑屏障输送到大脑的作用。

## 28.丙戊酸诱发震颤风险的调查：临床、神经影像学 and 遗传因素

Investigation of the risk of valproic acid-induced tremor: clinical, neuroimaging, and genetic factors

Psychopharmacology (Berl). 2022 Jan;239(1):173-184.

Doi: 10.1007/s00213-021-06004-5.

Lili Lan 1, Xu Zhao 2, Si Jian 2, Cun Li 1, Man Wang 1, Qing Zhou 1, Shanshan Huang 1, Suiqiang Zhu 1, Huicong Kang 3, Heidi E Kirsch 4

**理论基础：**研究丙戊酸(VPA)诱发震颤的相关危险因素有助于提高患者的耐受性和优化治疗方案。

**目的：**确定丙戊酸(VPA)诱发震颤的危险因素，特别注意识别震颤易感基因突变。

**方法：**将服用 VPA 的癫痫患者分为震颤组和非震颤组。采用 Sanger 测序方法检测富含亮氨酸重复序列和免疫球蛋白结构域的 Nogo 受体相互作用蛋白 1(LINGO-1)基因中 rs9652490 的突变。评估小脑萎缩，并在磁共振成像(MRI)扫描上测量各种小脑尺寸。

**结果：**共纳入 181 名受试者。多因素回归分析显示，VPA 诱发震颤的相关因素有：女性(OR=2.718, p=0.014)、震颤家族史(OR=7.595, p=0.003)、疗程(>24 个月；OR=3.294, p=0.002)和 VPA 的每日剂量(>1,000 mg/d；OR=19.801, p=0.008)。卡方检验显示，VPA 镁 ER(p=0.030)和卡马西平联合治疗(p=0.040)减少了震颤的发生率。176 个基因测序和 86 个 MRI 结果排除了两组在 LINGO-1 内 rs9652490 突变、小脑萎缩率和小脑尺寸值方面的

差异( $p>0.05$ )。然而, LINGO-1 中的 rs9652490 突变与小脑萎缩增加( $p=0.001$ )、小脑半球厚度减少( $p=0.025$ )和右侧小脑半球纵径( $p=0.047$ )相关。

**结论:** 本队列提示 VPA 诱发震颤的危险因素(女性, 有震颤家族史, 每日剂量 $>1000$  mg, 疗程 $>24$  个月)和保护性因素(VPA 镁 ER 和联合 CBZ)。LINGO-1 基因 rs9652490 突变与小脑萎缩相关, 与 VPA 诱发震颤无关。

## 29. 马拉维药用植物对戊四氮诱导的斑马鱼幼虫癫痫发作的抗癫痫作用

Anti-seizure effects of medicinal plants in Malawi on pentylenetetrazole-induced seizures in zebrafish larvae

J Ethnopharmacol. 2022 Feb 10;284:114763.

Doi: 10.1016/j.jep.2021.114763.

Mayeso Naomi Victoria Gwedela 1, Haruhi Terai 1, Fanuel Lampiao 2, Katsuyoshi Matsunami 3, Hidenori Aizawa 4

**背景:** 由于传统信仰和传统抗癫痫药物的障碍, 马拉维使用药用植物来管理和治疗癫痫。在传统医生开的药方中, 有迪斯科玛格丽塔、勃姆黄檀、刺黄檀、刺黄檀和蓝檀。尽管这些植物被广泛使用, 但缺乏科学证据支持它们的抗癫痫功效。

**研究目的:** 本研究使用戊四氮 (PTZ) 诱导的斑马鱼幼体癫痫发作模型, 筛选马拉维传统使用的一系列药用植物的抗癫痫作用。材料和方法: 斑马鱼幼虫在最高耐受浓度的煎煮液中培养 18 小时, 并暴露于 PTZ。作为初步筛选, 确定了煎剂对癫痫诱发的运动活动的影响。进一步检查显著缩短总行程的煎剂对癫痫发作潜伏期和频率、大脑活动、即刻早期基因表达和 c-fos 蛋白表达的影响。

**结果:** 在初步筛选中, 盘状假丝酵母菌雄性叶片、勃姆草根和两面针叶显示出显著的抗癫痫作用, 并被选作进一步研究。电生理学和即时早期基因分析证实了勃姆草和尼蒂杜拉草的抗癫痫作用。c-fos 蛋白表达的结果进一步表明, 幼虫脑内的抗癫痫作用可能是通过抑制中脑区的神经元来介导的。

**结论:** 这些发现提供了开创性的科学证据, 证明传统马拉维医生开出的盘状支原体、勃姆支原体和尼蒂杜拉支原体具有抗癫痫活性。需要进行进一步的研究, 以确定和分离与此类生物活动有关的化合物, 并阐明可能的作用机制。

## 30. 硝西洋对耐受性 West 综合征儿童患者的疗效和安全性

Effectiveness and Safety of Nitrazepam in Children with Resistant West Syndrome

Indian J Pediatr. 2022 Jan;89(1):37-44.

Doi: 10.1007/s12098-021-03823-4.

Sayeeda Zahan 1, Jitendra Kumar Sahu 2, Priyanka Madaan 3, Renu Suthar 3, Smita Pattanaik 4, Arushi Gahlot Saini 3, Lokesh Saini 3, Amit Kumar 5, Naveen Sankhyan 3

**目的:** 研究口服硝西洋治疗 WEST 综合征(Ws)的有效性、耐受性和安全性。

**方法:**于 2019 年 1 月至 2020 年 10 月在印度北部的一家三级护理医院进行前瞻性观察研究。对标准治疗有耐药性 WEST 综合征患儿在开始服用硝西洋后 7 天内入组，并对停止痉挛和不良事件进行前瞻性随访。

**结果:**41 例耐药 WEST 综合征患儿接受了硝西洋治疗。痉挛发作的中位年龄为 6 个月(Q1, Q3: 4, 8)。男性(71%)和结构性病因(78%)占多数。超过一半的入组儿童经四种或四种以上的抗癫痫药物治疗无效。研究参与者发病至初始标准治疗之间间隔时间(LTTT)较长(中位数:2 个月;Q1, Q3: 1,5)，发病至起始硝西洋治疗之间间隔时间较长(中位:11 个月;Q1, q3: 8,16)。7 例(17%)儿童采用硝西洋单药治疗，其余儿童采用硝西洋辅助治疗。21 例(51%)儿童痉挛停止。然而，17 例(42%)儿童观察到电临床反应。嗜睡、流涎和食欲下降是最常见的不良反应。大多数不良事件的严重程度为轻到中度，不需要减少剂量或改变药物。有反应者和无反应者在 LTTT、发病年龄或病因方面没有显著差异。

**结论:**硝西洋是一种安全可行的治疗方案，可在近一半的患者中持续缓解痉挛和电临床反应。

### 31.左乙拉西坦对链脲霉素诱导的阿尔茨海默病大鼠模型的有益作用

Beneficial effects of levetiracetam in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease

Metab Brain Dis. 2022 Mar;37(3):689-700.

Doi: 10.1007/s11011-021-00888-0.

Mohaddeseh Sadat Alavi<sup>1 2</sup>, Sahar Fanoudi<sup>2</sup>, Mahmoud Hosseini<sup>3</sup>, Hamid R Sadeghnia<sup>4 5 6</sup>

阿尔茨海默病 (AD) 是老年人最常见的神经退行性疾病。由于该病发病率日益增多，缺乏有效的治疗，因此需要新的治疗策略来预防、改善这种情况。左乙拉西坦是一种较新的抗癫痫药物，通常用于治疗某些类型的癫痫发作。研究表明，左乙拉西坦还有其他药理作用，包括改善认知功能。本研究以大鼠侧脑室注射链脲霉素(STZ)进行散发性 AD 大鼠模型，使用左乙拉西坦(50、100、150 mg/kg,腹腔注射)28 天，观察对大鼠认知功能障碍的恢复效果。我们还探讨了左乙拉西坦对 STZ 引起的海马细胞损失、氧化损伤、乙酰胆碱酯酶 (AChE)活性、神经炎症和 tau 蛋白病的良性作用。左乙拉西坦(100 和 150 mg/kg)显著减轻了 STZ 诱导的在被动回避试验和 Morris 水迷宫试验中表现出的学习记忆障碍。此外，左乙拉西坦抑制 STZ 诱导的海马神经元损失，同时恢复了 STZ 诱发的氧化还原状态改变(脂质过氧化物和谷胱甘肽)，乙酰胆碱酯酶活性改变、促炎细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ )改变及 tau 蛋白过度磷酸化的改变。综上所述，我们的研究表明左乙拉西坦通过减轻氧化损伤、抑制促炎细胞因子表达、抑制 tau 异常过度磷酸化，减轻 STZ 诱导阿尔茨海默病大鼠海马细胞死亡和记忆障碍。