



# 癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS

2023年5月(第十六期)

本期责任编辑：徐惠琴教授、王新施教授  
时讯总编辑：景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会  
卫材(中国)药业有限公司协助排版

## 目录.....1-13

## 药物.....14

### 卢非酰胺.....14

1. 使用基于台式 NMR 的可逆交换信号放大 (SABRE) 实时监测叠氮-炔烃环加成反应.....14

### 芬氟拉明.....15

1. 芬氟拉明治疗癫痫的疗效和安全性：一项系统评价和荟萃分析.....15

### 丙戊酸.....16

1. 丙戊酸急性暴露通过增加幼年小鼠海马中 FOXO3 来影响前神经因子的表达，且存在性别差异.....16

2. 丙戊酸诱导的高氨血症的定量系统药理学模型和补充左旋肉碱的效果.....16

3. 定痫丸联合丙戊酸治疗戊四氮所致大鼠慢性癫痫的疗效及机制研究.....17

4. 胎儿暴露于丙戊酸会使发育中的小脑中自闭症相关基因的表达失调.....17

5. 丙戊酸钠暴露影响斑马鱼模型中 PPARG 的表达.....18

6. 百里酚通过 Pin1/p38 MAPK 通路改善 vpa 诱导的 ASD 大鼠的自闭症样行为.....18

7. 触觉刺激和触须剥夺对幼年自闭症样大鼠社会交往和触觉辨别能力的影响.....19

8. 丙戊酸通过降低 DNA 损伤修复能力使间变性甲状腺细胞放射增敏.....19

9. 妊娠期间在子宫内暴露于丙戊酸导致子代小鼠自闭症表型.....20

10. 丙戊酸钠和锂：脑肿瘤新药理学方法的老药？.....20

### 卡马西平.....22

1. 利用基于非晶态固体分散技术的悬浮液或粉末配方，通过“鼻子到大脑”方法改进药物转移到脑组织... 22

2. 分散的钴嵌入富氮碳骨架激活过氧单硫酸盐以降解卡马西平：钴浸出限制和机制研究.....22

3. 三环类抗抑郁药卡马西平在水溶液中紫外线光降解机制的新观点.....23

4. 玉米暴露在卡马西平药物污染环境后的生物化学和生理学变化.....23

5. 药物特异性 CD4+ T 细胞的表征揭示 HLA II 类在卡马西平超敏反应发病机制中的可能作用.....23

### 奥卡西平.....25

1. 奥卡西平治疗癫痫的药物基因组学.....25

### 加巴喷丁.....26

1. 加巴喷丁通过增加 GABAAR $\delta$ 蛋白表达减轻心肌缺血-再灌注损伤 .....	26
2. 药剂师、处方医生和药物政策专家对加巴喷丁滥用的意见 .....	26
3. 在英国，重新安排加巴喷丁类药物对全科医生的处方行为的影响微乎其微 .....	27
4. 加巴喷丁对减肥术后疼痛管理的疗效和安全性：一项系统评价和荟萃分析 .....	27
5. 门诊中加巴喷丁对剖宫产后严重急性疼痛妇女的治疗无效：一项随机、双盲、安慰剂对照试验 .....	28
6. 比较缬草和加巴喷丁对血液透析患者 RLS 和睡眠质量的影响：一项随机临床试验。 .....	29
7. 围手术期加巴喷丁在儿科患者中的应用：一项调查综述 .....	29

## 托吡酯 ..... 31

1. 评估托吡酯、A 型肉毒毒素和靶向 CGRP 的单克隆抗体在慢性偏头痛和药物过度使用头痛患者中的随机对照研究：一项系统综述和荟萃分析 .....	31
2. 托吡酯和口服避孕药之间潜在的药物-药物相互作用对意外怀孕结果的现实影响 .....	31
3. 在大鼠童年期用托吡酯治疗可导致成年期睾丸结构损伤 .....	32
4. 短期托吡酯治疗可预防乳腺癌脑转移临床前模型中辐射诱导的细胞毒性水肿 .....	32
5. 托吡酯通过下调脊柱 GFAP/炎症负荷和改善神经丝产生，在糖尿病神经病变模型中提供神经保护 .....	33
6. 急性托吡酯给药对吗啡戒断综合征和中枢神经系统脑源性神经营养因子的影响 .....	34

## 艾司利卡西平 ..... 35

1. 在 SCN8A 变异引起的神经精神疾病中，艾司利卡西平（S-利卡西平）作为一种潜在的精确治疗的体外作用 .....	35
2. 艾司利卡西平初始单药治疗局灶性癫痫成人患者的临床应用：一项观察性研究的荟萃分析 .....	35

## 普瑞巴林 ..... 37

1. 监狱镜头下的普瑞巴林，对一个新出现问题的思考 .....	37
2. 产前普瑞巴林暴露、出生结局和神经发育——一项在四个北欧国家进行的基于人群的队列研究 .....	37

## 吡仑帕奈 ..... 39

1. 吡仑帕奈治疗难治性 GRIN2D 相关发育性和癫痫性脑病：一例病例报告及文献回顾 .....	39
2. 吡仑帕奈辅助治疗后癫痫患者的睡眠-觉醒周期和白天嗜睡 .....	39
3. 吡仑帕奈对耐药性局灶性癫痫的添加治疗 .....	40
4. 吡仑帕奈对两种已建立的啮齿类动物早期癫痫模型的抗癫痫作用 .....	41
5. 吡仑帕奈在临床实践中用于治疗特发性全面性癫痫患者 .....	41

## 拉考沙胺 ..... 43

1. 拉考沙胺作为局灶性癫痫患者的辅助治疗的疗效和耐受性：一项观察性前瞻性研究 .....	43
2. 拉考沙胺逆转癫痫发作诱导的晕厥性心跳停止：一例病例报告 .....	43

3. 口服拉考沙胺治疗难治性三叉神经痛 86 例回顾性分析 .....	44
<b>氯胺酮 .....</b>	<b>45</b>
1. 为什么是氯胺酮 .....	45
2. 在重症监护中持续静脉注射氯胺酮和丙泊酚延长镇静时间的前瞻性观察性研究 .....	45
3. 在晚年难治性抑郁症中快速和后快速氯胺酮作用的神经复杂性脑电图生物标志物：一项随机对照试验 ...	46
<b>噻加宾 .....</b>	<b>47</b>
1. 噻加宾通过调节 BDNF/TrkB 的表达和神经炎症标志物抑制戊四唑诱发的小鼠癫痫发作并改善行为和认知参数 .....	47
<b>拉莫三嗪 .....</b>	<b>48</b>
1. 对拉莫三嗪耐药的大鼠海马中 miR-9a-5p 表达下降：一项行为学，分子和生物信息学评估 .....	48
<b>苯巴比妥 .....</b>	<b>49</b>
1. 苯巴比妥在癫痫持续状态中的应用——有效药物的再发现 .....	49
2. 苯巴比妥在超级难治性癫痫持续状态(PIRATE)中的应用：一项回顾性多中心研究分析 .....	49
3. 足月新生儿急性症状性癫痫发作后早期停用苯巴比妥 .....	50
4. 基于苯巴比妥的医疗 ICU 酒精戒断综合征治疗方案：实施前后的研究 .....	50
<b>苯妥英钠 .....</b>	<b>52</b>
1. 基于磷酸钙的纳米制剂可选择性地消除癫痫神经元对苯妥英钠的耐药性从而阻止癫痫发作 .....	52
2. 苯妥英通过抑制人牙龈成纤维细胞中的钙排泄来增强受体介导的钙反应 .....	52
<b>左乙拉西坦 .....</b>	<b>54</b>
1. 左乙拉西坦治疗对心电图参数的影响 .....	54
2. 基于生理学的左乙拉西坦药代动力学模型的开发和验证，用于预测左乙拉西坦在儿科的暴露和剂量优化 .....	54
3. 建立一种基于同位素稀释-液相色谱-串联质谱法 (ID-LC-MS/MS) 的候选参考测量程序，用于量化人血清和血浆中的左乙拉西坦的含量 .....	55
4. 评价左乙拉西坦对早期创伤后癫痫发作的预防作用：二级创伤中心的经验 .....	55
5. 脑外伤的早期临床前血浆蛋白生物标志物受早期癫痫发作和左乙拉西坦的影响 .....	56
6. 小鼠筑巢、刻板印象和工作记忆之间的关系：对左乙拉西坦的反应 .....	56
<b>布立西坦 .....</b>	<b>58</b>
1. 在有创和无创视频脑电监测期间快速静脉注射布立西坦 .....	58
<b>唑尼沙胺 .....</b>	<b>59</b>

1. 唑尼沙胺改善退行性脊髓型颈椎病大鼠模型中 Fas/FasL 介导的细胞凋亡和炎症 .....	59
<b>乙酰唑胺 .....</b>	<b>60</b>
1. 乙酰唑胺和贝伐单抗联合治疗与贝伐单抗单药治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的比较 .....	60
2. 海拔和乙酰唑胺对 40 岁及以上健康低地居民的睡眠和夜间呼吸的影响，来自随机对照试验的数据 .....	60
<b>大麻二酚 .....</b>	<b>62</b>
1. 动物模型中的慢性疼痛和大麻二酚：行为药理学及未来展望 .....	62
2. 大麻二酚不为人知的一面：合成物 $\Delta$ 8-四氢大麻酚意想不到的社会和临床意义 .....	62
3. 大麻二酚在应激相关疾病中的潜在用途 .....	63
4. 大麻二酚通过维持线粒体动态平衡和能量代谢稳态来改善全氟辛酸磺酸诱导的心肌细胞凋亡 .....	63
5. 每天两次口服大麻二酚和富含大麻二酸的大麻提取物在橙翅亚马逊鹦鹉中耐受性良好，并具有良好的药代动力学特征 .....	64
6. 癫痫患者的二线大麻治疗 .....	65
7. 大麻二酚在失眠治疗中的应用：一项系统综述 .....	65
8. 大鼠长期接触大麻二酚和大麻酚后的安全性评估和氧化还原状态 .....	66
9. 大麻二酚和氟西汀治疗小鼠小脑实验性自身免疫性脑脊髓炎模型后自噬分子的变化 .....	67
10. 关于大麻的横断面调查：描述与使用各种口服大麻产品有关的动机、意见和主观经验的特征 .....	67
11. 新的荧光光谱法结合 N-PLS-R 和 PLS-DA 模型，用于大麻素的定量和大麻栽培品种的分类 .....	68
12. 大麻二酚通过减轻内质网压力保护纹状体神经元 .....	69
13. 由大麻二酚连续流合成 $\Delta$ 9-四氢大麻酚和 $\Delta$ 8-四氢大麻酚 .....	69
14. 大麻二酚油对尿路结石输尿管镜后疼痛的影响：一项随机、双盲、安慰剂对照试验 .....	69
15. 医疗保健提供者对医用大麻和大麻二酚治疗癌症患者疼痛和其他症状的态度和信念的比较 .....	70
16. 双盲安慰剂对照的临床试验方案：大麻二酚在痴呆症早期神经生物学、行为和心理症状中的治疗作用 .....	71
17. 对难治性癫痫患者使用 Epidiolex®（大麻二酚）进行真实世界的长期耐受性和治疗保持评估 .....	71
18. 利用人类 HepaRG spheroids 建立关于 CBD 肝毒性的起点。 .....	72
19. 老年药物治疗案例系列：抗血小板药物与大麻二酚的潜在药物相互作用——以 P2Y12 受体拮抗剂为重点。 .....	72
20. 口服四氢大麻酚(THC)、大麻二酚(CBD)胶囊及其联合治疗周围神经病理性疼痛 .....	73
21. 吸入 $\Delta$ 9-四氢大麻酚不会增强羟考酮诱导的呼吸抑制：在健康志愿者中的随机对照试验 .....	74
22. 大麻二酚损害大脑线粒体代谢和神经元完整性的机制研究 .....	74
23. 评估医用大麻在老年癌症患者症状管理中的疗效和使用模式 .....	75
24. 大麻二酚：对 B 细胞、外周血单核细胞和外周血单核细胞/类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞共培养的影响 .....	75

25. 大麻素作为免疫系统调节剂：大麻二酚的潜在治疗价值和局限性.....	76
26.大麻素和胎盘：受体、信号传导和结果.....	77
27.关于 $\delta$ -8-四氢大麻酚相对于 $\delta$ -9-四氢大麻酚和大麻二酚的主观影响的众包调查研究.....	77
28. Sprague-Dawley 大鼠口服和肺部给药大麻二酚后的药代动力学改变.....	78
29. 基于生理的大麻素在人体血浆和组织中的药代动力学建模和模拟试验.....	78
30. 帕金森介导大麻二酚预防人星形胶质细胞淀粉样 $\beta$ 诱导的衰老.....	79
31. 使用 LC-HRAM-MS 和 LC-UV 分析电子烟液中的大麻素.....	79
32. 大麻二酚在发热性感染相关癫痫综合征(FIRES)急性期的作用.....	80
33. 大麻素作为附加疗法在治疗多发性硬化症顽固性痉挛中的有效性和安全性： 一个系统性的回顾.....	80
34. 早期精神病干预计划中青少年对大麻二酚 (CBD) 的看法： 一项定性研究.....	81
35. 无癫痫发作天数作为 lenox-gastaut 综合征患者的新结局:两项随机对照试验中接受大麻二酚的患者的事后分析.....	81
36. 具有抗炎活性的 C-甲基化植物大麻素的新合成.....	82
37. 年轻瑞士男性吸食大麻后的促性腺激素轴和精液质量： 大麻二酚的长期影响和调节作用.....	82
38. 大麻二酚调节兴奋抑制比以对抗海马过度活跃。.....	83
39. CBGA 可改善肾病的炎症和纤维化状况.....	83
40. 大麻二酚调节自发性酒精戒断引起的行为和大脑改变.....	84
41. 大麻二酚对大麻使用障碍患者体内大麻素水平的影响:一项治疗大麻使用障碍的随机临床试验的结果....	84
42. 大麻二酚通过内源性大麻素系统激活来调节脊髓 TLR4 进而预防化疗引起的神经性疼痛.....	85
43. 利用 UPLC-MS/MS 测定人类尿液样本中的大麻素， 作为药物使用的潜在生物标志物.....	86
44. 综述： 大麻二酚 (CBD) 的口服毒性研究进展.....	86
45. 大麻二酚治疗在团体饲养雄性小鼠的社会传递疼痛模型中显示出治疗功效。.....	87
46. 医用大麻治疗帕金森病.....	87
47. 超声辅助大麻二酚仿生巨噬细胞膜囊抗创伤后应激障碍.....	88
48. 非精神活性大麻二酚预防动物模型中的骨质疏松症， 并改善人骨骼干细胞和祖细胞中的细胞活力、增殖和成骨基因表达.....	88
49. 神经元-星形胶质细胞夹心共培养中大麻二酚神经毒性的中和.....	89
50. 大麻在社区诊所的治疗： 信息学研究工具的开发和结果.....	89
51. 电子烟导致的大麻二酚 (CBD) 氧化产物 CBD 醌与 KEAP1 形成蛋白质复合物并激活 KEAP1-Nrf2 基因.....	90
52. 内源性大麻素增强化合物的抗焦虑作用:系统综述和荟萃分析.....	90
53. 大麻二酚通过内源性大麻素系统激活降低 LPS 诱导的伤害感受.....	91
54. 大麻素的抗病毒活性.....	91

55. CBD-羟基醌发生光异构反应, 生成高反应性中间体.....	91
56. 口服大麻二酚对高血压患者 24 小时动态血压的慢性影响 (HYPER-H21-4): 一项随机、安慰剂对照和交叉研究.....	92
57. 大麻二酚、低温及其联合治疗对缺氧缺血性脑病新生大鼠的影响.....	92

## 咪达唑仑 .....94

1.咪达唑仑一线治疗儿童院前癫痫的评估.....	94
2. 咪达唑仑与吗啡在伴有和不伴有房颤的急性心源性肺水肿患者中的应用对比:来自 MIMO 试验的结果....	94
3. 不相容药物装入纳米囊泡后的有效性评价:在模拟临床环境中允许同时给药咪塞米和咪达唑仑的策略.....	95
4. 新型疏水全氟苯胺电聚合导电聚合物玻璃碳电极换能层的制备:咪达唑仑作为苯二氮卓类模型药物的应用.....	96

## 基础研究 .....97

1.长期暴露于环境相关浓度的卡马西平通过 GABA /5-HT 通路和 HPI 轴干扰成年雌性斑马鱼的焦虑反应... 97	97
2. 基于 CRISPR 的 KCC2 上调减轻耐药性癫痫在小鼠癫痫模型中的作用.....	97
3. 大鼠脑微粒体和线粒体中细胞色素 P450 3A 的表达和活性差异.....	98
4. 一种新型的基因改良小鼠癫痫模型, 用于评估 A1 腺苷受体激动剂在索曼中毒后的抗惊厥和神经保护作用.....	98
5. 大鼠血脊髓屏障中 L 型氨基酸转运体 1 (SLC7A5) 介导的普瑞巴林转运及其对血浆支链氨基酸敏感性的研究.....	99
6. 他汀类药物在癫痫持续状态中的再利用: 辛伐他汀的神经保护作用。.....	99
7. 美托咪定/咪达唑仑/芬太尼麻醉后改变小鼠心脏自主张力, 导致传导障碍和心律失常.....	100
8. 雄性小鼠杏仁核内注射咪达唑仑和大麻二酚逆转共情性痛觉过敏的过程依赖于 5-HT3 受体.....	101
9. 活性氧/电双反应纳米凝胶靶向癫痫灶重塑异常回路和炎症微环境.....	101
10.苯巴比妥诱导的细胞色素 P450 表达上调在四氯化碳诱导的小鼠肝炎模型中被削弱.....	102
11. GM1 通过激活自噬抑制 $\alpha$ -Syn 以改善自闭症谱系障碍的症状.....	102
12. 经锂盐、丙戊酸和奥氮平治疗后大鼠前额叶皮层脂质和蛋白质氧化水平升高.....	103
13. 谷氨酸能和 GABA 能受体调节以浓度依赖性和区域特异性的方式呈现独特的电生理特质.....	103
14. BCRP 调节对 PTZ 诱导的小鼠癫痫发作的影响: ko143 和二甲双胍作为拉莫三嗪佐剂的作用.....	104
15. Axin 2 偶联过度 Wnt-糖酵解信号介导自闭症谱系障碍的社会缺陷.....	104
16. 维甲酸治疗可通过调节前额叶皮层中 TREM2 转录来正常化丙戊酸诱导的自闭症大鼠中的异常小胶质细胞激活.....	105
17. 孤独症谱系障碍模型小鼠脑内 EP3 受体 mRNA 表达降低.....	105
18. 局灶性皮质发育不良患者的腺苷信号异常.....	106

# 临床研究 ..... 107

1. 儿童癫痫持续状态的处理:在布宜诺斯艾利斯市儿科医院进行的一项调查 .....	107
2. 合并智力残疾的成人癫痫患者的死亡风险: 一项英格兰和威尔士的病例对照研究 .....	107
3. SCN4A 和 CLCN1 突变在一个非典型肌强直家系中的共存:一项临床和功能研究 .....	108
4. 接受华法林的患者因药物相互作用导致的凝血酶原时间国际正常化比率的变化: 一项回顾性观察研究 .....	108
5. 欧洲 DRESS 患者的管理和治疗结果: 141 例国际多中心回顾性研究 .....	109
6. 治疗药物监测在中国的现状调查 .....	110
7. 澳大利亚抗癫痫药物的短缺及其与患者更换药物品牌、社区背景下依从性的关联 .....	110
8. 开发一种有用的单参比高效液相色谱方法, 用于人血浆中苯妥英钠和卡马西平的治疗药物监测 .....	111
9. 关于儿童惊厥性癫痫持续状态二线用药的报告 .....	112
10. 检测、预测和预防急性痫性发作和癫痫持续状态 .....	112
11. 抗癫痫药物三联疗法治疗伴有胶质瘤的难治性癫痫脑的疗效: 一项观察队列研究 .....	113
12. 2013 年至 2020 年中里斯本和塔古斯谷地区卫生局苯二氮卓类药物和其他镇静剂处方趋势: 一项回顾性研究 .....	113
13. 患者年龄、种族以及人口统计学特征与流产程序中报告的疼痛和镇静剂量的关系:一项回顾性队列研究 .....	114
14. 急性脑电图检查结果是否增加了预测癫痫持续状态和急性症状性癫痫发作结局的临床特征? .....	115
15. 静脉窦道支架植入可减少特发性颅内高血压患者对碳酸酐酶抑制剂的剂量需求 .....	115
16. 新诊断癫痫患者的抗癫痫药物处方剂量及其与确定日剂量的关系 .....	116
17. 儿童姑息治疗团队持续深度镇静实践的全国性研究 .....	116
18. 新诊断癫痫儿童睡眠习惯的过程:一项前瞻性研究 .....	117
19. 治疗攻击性行为 and 自残的另一种选择,苯二氮卓类药物替代品治疗深度自闭症紧张症 .....	118
20. 卒中后癫痫的临床生物标志物和预测模型: 我们是否已经足够清晰明了? .....	118
21. 18 三体综合征的癫痫发作: 患病率、描述和治疗 .....	119
22. '无人谈及的睡眠': 对母亲癫痫儿童睡眠体验的定性调查 .....	119
23. 全身麻醉后麻醉管理和深度镇静: 回顾性队列研究 .....	120
24. 马拉喀什地区全科医生儿童癫痫管理情况调查 .....	120
25. 认知障碍是老年人癫痫的合并症:全球和特定领域认知的分析 .....	121
26. 一种标准化的、三级的、基于癫痫负担的新生儿癫痫治疗方案 .....	121
27. 心因性非癫痫发作和疑似癫痫患者: 抗癫痫药物减少研究 .....	122
28. 切除性癫痫手术和相应的组织病理学诊断:一项回顾性队列研究 .....	123

29. 6岁及以下儿童放置迷走神经刺激器可达到术后无癫痫发作.....	123
30. 学龄前儿童疟疾性视网膜病变：儿科长期病理随访的病例报告.....	124
31. 患有谷氨酸脱羧酶抗体相关的神经系统综合征的中国患者的癫痫发作症状学以及结局预测指标.....	125
32. 由于快速矫正严重高钾血症可能引起的非惊厥状态癫痫：病例报告和文献综述。.....	125
33. 补体因子 5a 受体 1 拮抗剂 ACT-1014-6470 体外和体内对细胞色素 P450 - 2C19 和 3A4 抑制潜力的评价.....	126
34. 沙特阿拉伯睡眠中伴棘波激活的发育性和/或癫痫性脑病：临床电生理、病因、遗传和结局多中心研究.....	126
35. 瑞马唑仑与咪达唑仑和丙泊酚用于结肠镜和支气管镜手术镇静的经济效益比较.....	127
36. 血清 Fut8 对儿童癫痫和难治性癫痫的诊断和预后.....	128
37. 智力障碍和癫痫患者的抗癫痫药物处方模式：叙述性回顾和分析.....	128
38. 缺血性卒中后急性症状性癫痫发作类型与死亡及癫痫风险的关联和更新的预后模型.....	129
39. .... 静脉注射托吡酯治疗突发癫痫——首例人类病例报告.....	130
40. 1 例小儿暴发性恶性高热伴严重脑电图异常及脑损伤的个案报告.....	130
41. 癫痫对生活质量的影晌：来自欧洲一项调查的结果.....	131
42. 3 例日本麻将相关癫痫患者的单中心分析.....	132
43. 癫痫持续状态的早期麻醉时机与完全恢复相关——一项为期 7 年的回顾性双中心研究.....	132
44. 产前抗癫痫药物暴露与儿童和青少年精神疾病的发生率.....	133
45. 新生儿人双埃可病毒脑炎的临床和脑电图特点.....	133
46. 体外心肺复苏处理院外心脏骤停后入住重症监护病房的患者使用丙泊酚与咪达唑仑镇静的比较：一项多中心观察性研究.....	134
47. 抗癫痫药物治疗 Wolf-Hirschhorn 综合征的疗效.....	135
48. mTOR 抑制剂在 2 岁以下结节性硬化症儿童癫痫治疗中的作用.....	136
49. 癫痫患者主客观认知的领域特异性关系.....	136
50. 联合疗法治疗疼痛性糖尿病神经病变安全有效.....	137
51. 特发性全面性癫痫患者的神经认知特征：患者、其亲生兄弟姐妹和健康对照组之间的差异.....	138
52. ST3GAL3 相关发育性癫痫脑病的癫痫表型.....	139
53. 两名 COVID-19 儿科患者的无发热良性惊厥伴或不伴可逆性胼胝体压部病变.....	140
54. 东亚国家晚期癌症患者持续深度镇静的跨文化比较：前瞻性队列研究.....	140
55. CDKL5 缺陷障碍中的癫痫性痉挛：延迟治疗和对一线治疗反应不佳.....	141
56. 磺胺作为附加治疗在儿童期非自限性局灶性癫痫中的应用.....	142

## 其他: ..... 143

- 1.产后可出现髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关性脑脊髓加重 ..... 143
- 2.抗生素诱导的大鼠微生物群耗竭诱导宿主药物代谢基因表达和 CYP 探针药物药代动力学行为的变化 ..... 143
- 3 三维培养小鼠胚胎干细胞线粒体毒性物质暴露后的线粒体动力学变化 ..... 143
4. 基于 SSA-1DCNN-Attention 网络和半隔室模型的药代动力学-药效学模型 ..... 144
5. 家用夜间红外录像记录非快速眼动期异态睡眠 ..... 144
6. 姑息治疗中的镇静作用——一篇关于指南和治疗建议的临床导向概述 ..... 145
7. 开发天然产物与药物相互作用的药代动力学知识图谱 ..... 145
- 8.早产儿代谢性骨病的危险因素和临床特征 ..... 146
9. 海湾战争病(退伍军人中的一种慢性神经精神综合症)的病理生理学基础和实验疗法的前景 ..... 147
10. 抗土的宁免疫偶联物降低小鼠因土的宁所引起的毒性作用 ..... 147
11. 烟雾病与 15q11.2 基因缺失综合征 ..... 148
12. B 型单胺氧化酶抑制剂联合通道阻滞剂和单胺氧化酶 B 型抑制剂作为左旋多巴辅助治疗帕金森病的疗效和安全性比较:一项随机对照试验的网络分析 临床研究 ..... 148
13. 恢复力丧失导致高龄逼尿肌活动不足 ..... 149
14. 不宁腿综合征患者周期性肢体运动的药理学反应: 系统评价和荟萃分析 ..... 149
15. 韩国慢性丙型肝炎患者的合并症和联合用药: 一项全国性横断面研究 ..... 150
16. 电针针刺耳甲艇可缓解对氯苯丙氨酸引起的小鼠失眠 ..... 151

## 综述 ..... 152

- 1.癫痫中的星形胶质细胞神经元回路 ..... 152
- 2.SCN8A 相关癫痫和/或神经发育障碍 ..... 152
- 3.癫痫药物治疗的最新进展 ..... 153
4. 妊娠期癫痫管理的现状 ..... 154
5. 癫痫外科的最新进展 ..... 154
6. 对与皮质畸形相关的 mTOR 相关癫痫的 mTOR 治疗和靶向治疗 ..... 155
7. 我们从 RAMPART 和 ESETT 随机对照试验中学到了什么? ..... 155
8. 癫痫中的非侵入性感觉神经调控: 更新和前景 ..... 155
9. 猫的先天性门静脉分流手术矫正后的神经系统症状: 一个描述性综述 ..... 156
- 10.对患有癫痫合并神经退行性疾病的老年人的药物治疗 ..... 156

11. 癫痫患者的肥胖与代谢综合征及其与癫痫控制的关系 .....	157
12. 在药理学上针对癫痫发作和癫痫的瞬时受体电位通道:新出现的临床前药物性证据 .....	157
13. 一种老药新用:奎尼丁在 KCNT1 相关癫痫治疗中的应用 .....	158
14. 五十年癫痫持续状态研究: 癫痫发作利用海马记忆回路产生癫痫持续状态并破坏大脑发育 .....	158
15. 手术植入式颈迷走神经刺激对癫痫作用机制的最新观点 .....	159
16. 评估光照对降低癫痫发作频率的潜力 .....	159
17. 癫痫进展: 机制、临床试验和药物治疗 .....	160
18. 酮体: 哺乳动物寿命的双刃剑 .....	160
19. 腺苷系统在癫痫及其合并症中的作用 .....	160
20. 接受 MRI 检查的镇静/麻醉患者的围手术期管理和药物选择: 一项综述 .....	161
22. 施行脑室内给药抗惊厥治疗: 挑战与机遇 .....	161
23. 先天性糖基化障碍和婴儿癫痫 .....	162
24. 膳食碳水化合物在癫痫治疗中的应用 .....	162
25. 除 tau 蛋白过度磷酸化以外的癫痫合并认知障碍的多因素病因学和内侧颞叶癫痫的神经病理学 .....	162
26. 周期性呕吐综合症和大麻剧吐综合症: 科学现状 .....	163
27. 药物调节自噬过程以治疗癫痫: 机遇与挑战 .....	163
28. 临床和临床前研究中加巴喷丁和普瑞巴林对记忆的影响: 一项荟萃分析和系统综述 .....	164

## 生酮饮食 ..... 165

1. 极低热量生酮饮食对下丘脑-垂体-肾上腺轴和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响 .....	165
2. 六周低热量生酮饮食添加外消旋 R/S-β-羟丁酸对日间空腹血酮及血糖水平的影响 .....	165
3. 生酮和低脂饮食对阿尔茨海默病高危成年人的人体代谢组、微生物组和食物组的影响 .....	166
4. 生酮饮食通过调节巨噬细胞增殖缓解单侧输尿管阻塞小鼠的肾间质纤维化 .....	167
5. 生酮饮食或适度低热量地中海饮食对超重和肥胖妇女多囊卵巢综合征的短期影响 .....	167
6. 间歇性禁食与生酮饮食: 一种治疗慢性病的联合方法 .....	168
7. 生酮饮食在两名罕见早发性癫痫脑病印度患儿中的应用 .....	168
8. 生酮饮食通过下调血管 pscadillo 1 表达来改善 2 型糖尿病小鼠的血管通透性 .....	169
9. 生酮饮食治疗耐药性癫痫儿童致抗癫痫药物血药浓度降低 .....	169
10. 生酮饮食通过调节小鼠肠道微生物群缓解低血糖诱导的神经炎症 .....	170
11. 低碳水化合物和生酮饮食治疗情绪和焦虑障碍的疗效: 系统综述及其对临床实践的启示 .....	170
12. 生酮饮食通过上调肝脏和棕色脂肪组织的 PPARα改善小鼠的低温耐受性 .....	171

13. 生酮饮食改变小鼠 mTOR 活性、全身代谢，并有可能防止与慢性饮酒相关的胶原蛋白降解.....	172
14. 脑电图作为监测工具在生酮饮食的 I 型葡萄糖转运体缺乏综合征 (GLUT1 -DS) 患者中的作用.....	172
15. 儿童和青少年生酮饮食：对生长和营养状况的影响.....	173
16. 生酮饮食而不是羟基柠檬酸在局灶性中风下参与保持大脑线粒体质量控制和 mtDNA 完整性.....	173
17. 改良阿特金斯饮食在成人耐药性癫痫中的前瞻性研究：有效性、耐受性和依从性.....	174

## 指南 ..... 176

1. 儿童癫痫诊断和治疗的临床实践循证指南：三级儿童医院更新.....	176
2. 抗癫痫药物的撤销-针对谁，何时，如何进行？.....	176
3. 快速眼动睡眠行为障碍的管理:美国睡眠医学会临床实践指南.....	176
4. 成人癫痫患者抑郁症治疗建议:专家共识.....	178
5. 大麻二酚在 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征患者中的使用：使用标称分组技术 (NGT) 的专家意见.....	178
6. 对癫痫持续状态进行姑息治疗和临终关怀的正确时机？.....	179

## 副作用 ..... 180

1. 苯妥英钠诱导的儿童中毒性表皮坏死松解症.....	180
2. 母鼠用阿立哌唑治疗可预防幼年雄性小鼠发生丙戊酸诱导的自闭症样表型.....	180
2. 通过动-静脉体外膜肺氧合成功治疗了一例拉考沙胺中毒诱导的宽 QRS 心动过速.....	181
3. 唑尼沙胺诱导的远端肾小管性酸中毒和危重低钾血症.....	181
4. 基于临床副作用的药物抗癫痫活性重定位.....	181
5. 卡马西平、文拉法辛、曲马多及其主要代谢产物：对斑马鱼胚胎和幼虫的毒理学影响.....	182
6. 老年人使用新型抗癫痫药物所致的药物性肝损伤：分析来源于 VigiBase 的数据.....	182
7. 宫内接触抗癫痫药物后的特定胎儿畸形.....	183
8. 吡哆醇能否成功减少左乙拉西坦的行为副作用？一个被批判的话题.....	183
9. 氯巴占在现实世界中的安全性特征：FAERS 数据库分析和病例报告的系统回顾.....	184
10. 抗惊厥药物的黑框警告里有什么？.....	184

## 药物检测和代谢研究 ..... 186

1. 一种新的液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 用于[19F]- alfatide 和 alfatide 的临床前药代动力学研究 .....	186
2. 硝西洋和 7-氨基硝西洋在宏观和微观带电液液界面的研究 .....	186
3. 咪达唑仑在大鼠中的剂量依赖性药代动力学: 肝脏首过效应的影响 .....	186
4. CannaCount: 一种用于量化量化大麻素暴露的最大可能估计值的改进的度量方法 .....	187
5. 液相色谱-串联质谱法同时测定大鼠不同生物基质中的丙戊酸盐、丙戊酸盐-葡萄糖醛酸苷和拉莫三嗪 .....	187
6. 用于以环保方式检测人血浆中吡仑帕奈的荧光成像方法及其在治疗药物监测中的应用 .....	188
7. 基于金纳米颗粒检测功能饮料中大麻二酚的横向流动条的开发 .....	188
8. 灵敏的 MALDI-TOF MS 和“开启”荧光基因传感器检测中枢神经系统药物引起的 DNA 损伤 .....	189
9. 新型镧氧化铁纳米颗粒通过吸附和生物增强作用减轻了卡马西平对厌氧消化的抑制作用 .....	189
10. 咪达唑仑在大鼠中的剂量依赖性药代动力学: 肝脏首过代谢的影响 .....	190
11. 异氟醚和氯胺酮-噻嗪改变[18F]SynVesT-1 在小鼠脑内的药代动力学 .....	190

## 模型研究 ..... 191

1. 用于药物渗透性研究的血脑屏障(BBB)的人原代内皮细胞模型的功能和靶向蛋白质组学特征 .....	191
2. 利用高效液相色谱建立制备液相色谱农药修复策略模型 .....	191

## 新药 ..... 193

1. 新型 7-氮杂吡啶衍生物的设计、合成、抗惊厥活性和结构-活性关系 .....	193
2. GABA <sub>kine</sub> KRM-II-81 的结构类似物是口服生物可利用的没有镇静作用的抗惊厥药 .....	193
3. E2730, 一种新型选择性非竞争性 GAT1 抑制剂, 可作为抗癫痫发作的候选药物 .....	194
4. 靶向癫痫病灶的 ROS/电双反应纳米凝胶能够重塑异常回路和炎症微环境 .....	195
5. Inflachromene 通过抑制 HMGB1 易位减轻小鼠癫痫模型的痫性发作严重程度 .....	195
6. 在原代皮质培养细胞中用波形分析进行同步钙振荡的表型筛选 .....	196

## 环境毒理 ..... 197

1. 过氧化氢/磷酸修饰水对磺胺甲恶唑和卡马西平吸附的影响: 含氧官能团的作用 .....	197
2. 地中海沿岸泻湖中药物的生物积累和命运: 一次山洪事件的时间变化和影响 .....	197

3. 绿色分析化学与实验设计：唑尼沙胺的联合分析方法.....198

4. 用于识别低渗透性土壤地区化粪池系统污染河流的来源和传输途径的化学和生物示踪剂..... 198

5. 过氧乙酸基 UVA 光- fenton 反应:高价铁在高效选择性降解新出现的微污染物中的主导作用..... 199

## 影像学研究 ..... 200

1. 珍珠和牡蛎:盐和胡椒征，耐药癫痫中的 PLNTY .....200

# 药物

## 卢非酰胺

### 1. 使用基于台式 NMR 的可逆交换信号放大 (SABRE) 实时监测叠氮-炔烃环加成反应

Real-Time Reaction Monitoring of Azide-Alkyne Cycloadditions Using Benchtop NMR-Based Signal Amplification by Reversible Exchange (SABRE)

ACS Meas Sci Au.2023 Jan 10; Vol.3 Issue 2 Pages:134-142. DOI:10.1021/acsmesuresciau.2c00065.

Hye Jin Jeong, Sein Min, Juhee Baek, Jisu Kim, Jean Chung, Keunhong Jeong

卢非酰胺是一种具有三唑环的新的抗癫痫药物 (AED)，在较低剂量范围内 (10 mg/kg/天) 吸收相对良好，并且目前被用于抗癫痫治疗。三唑衍生物可以通过多种非共价键与生物系统中的各种酶和受体相互作用，从而诱导多种生物学效应。即使在生理条件下、在没有铜催化剂的情况下，应变促进的叠氮化物-炔烃环加成 (SPAAC) 是获得三唑的重要方法。为了确认生物条件下化学反应的进展，在低浓度下的反应监测的研究是必不可少的；该有前途的策略在药物开发和纳米科学等领域的应用中得到认可。我们研究了在三唑衍生物中实现最大质子超极化转移的最佳的红外辐射催化剂和磁场。使用可逆交换信号放大 (SABRE) 技术对这些反应进行分析，克服了核磁共振波谱技术在实时监测无铜点击反应时灵敏度低的局限性。最后，使用 60 MHz 的台式核磁共振系统实时监测了一种更通用的铜催化的点击反应，以分析反应机理。

## 芬氟拉明

### 1. 芬氟拉明治疗癫痫的疗效和安全性：一项系统评价和荟萃分析

Efficacy and Safety of Fenfluramine in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis

Neurol Ther. 2023 Apr; Vol. 12 Issue 2 Pages 669-686. DOI: 10.1007/s40120-023-00452-1. Epub 2023 Feb 28

Payam Tabaee Damavandi, Natalia Fabin, Riccardo Giossi, Sara Matricardi, Cinzia Del Giovane, Pasquale Striano, Stefano Meletti, Francesco Brigo, Eugen Trinkka, Simona Lattanzi

介绍：芬氟拉明（FFA）是一种苯丙胺衍生物，可促进血清素的释放并阻断神经元对血清素的再摄取。FFA最初作为食欲抑制剂引入，也显示出抗癫痫发作的特性。本系统综述旨在评估 FFA 治疗癫痫患者癫痫发作的有效性和安全性。

方法：我们系统地检索了（在 2022 年 6 月的第 3 周）MEDLINE、Cochrane 中央对照试验注册库和美国国立卫生研究院临床试验注册中心。找出有关于 FFA 在癫痫发作未控制的癫痫患者中应用的随机、双盲或单盲、安慰剂对照研究。疗效结局包括治疗期间基线癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 和  $100\%$ 的患者比例。耐受性结局包括因任何原因退出治疗并遭受不良事件（AE）的患者比例。纳入研究的偏倚风险根据 Cochrane 干预措施系统评价手册的建议进行评估；估计每个结局的风险比（RR）和 95%置信区间（CI）。

结果：共纳入三项试验，共随机分配了 469 名诊断为 Dravet 综合征（DS）和 Lennox-Gastaut 综合征（LGS）的受试者。三项试验均被判定为低偏倚风险。在 DS 患者中，与安慰剂相比，FFA 组癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 和  $100\%$ 的 RRs 分别为 5.61（95%CI 2.73-11.54）和 4.71（95%CI 0.57-39.30）。在 LGS 患者中，癫痫发作降低 50%和  $100\%$ 对应的 RR 分别为 2.58（95%CI 1.33-5.02）和 0.50（95%CI 0.031-7.81）。在接受 FFA 和安慰剂治疗的患者中，分别有 10.1%和 5.8%的患者因任何原因停用该药物（RR 1.79，95%CI 0.89-3.59）。在接受 FFA 和安慰剂治疗的患者中，分别有 5.4%和 1.2%的患者因不良事件而停止治疗（RR 3.63，95%CI 0.93-14.16）。食欲下降、腹泻、疲劳和体重减轻是与 FFA 治疗相关的不良事件。

结论：芬氟拉明可降低 DS 和 LGS 患者的癫痫发作频率。食欲下降、腹泻、疲劳和体重减轻是与 FFA 相关的非心血管的不良事件。

## 丙戊酸

### 1. 丙戊酸急性暴露通过增加幼年小鼠海马中 FOXO3 来影响前神经因子的表达, 且存在性别差异

Acute valproate exposure affects proneural factor expression by increasing FOXO3 in the hippocampus of juvenile mice with a sex-based difference

Neurosci Lett. 2023 May 29; Vol. 806 Pages 137226. DOI: 10.1016/j.neulet.2023.137226

Jang,E.N. Kim,S.A

丙戊酸(VPA)是一种抗惊厥剂和情绪稳定剂,可能影响 Notch 信号转导和线粒体功能。在先前的一项研究中,急性 VPA 暴露诱导 FOXO3 表达增加,FOXO3 是一种与前神经元 ASCL1 有共同靶点的转录因子。在本项研究中,4 周龄小鼠腹腔内急性注射 VPA(400mg/kg)后,海马区 FOXO3 和 ASCL1 的表达分别增加和减少,且存在性别差异。经 Foxo3 siRNA 处理后,PC12 细胞中 Ascl1、Ngn2、Hes6 和 Notch1 的 mRNA 表达水平升高。此外,VPA 暴露诱导了海马区线粒体相关基因,包括 COX4 和 SIRT1 的显著表达变化,这可能与性别差异有关。本研究表明,VPA 急性暴露通过 FOXO3 诱导海马区前神经基因的表达,存在性别差异。

### 2. 丙戊酸诱导的高氨血症的定量系统药理学模型和补充左旋肉碱的效果

Quantitative systems pharmacology Model to characterize valproic acid-induced hyperammonemia and the effect of L-carnitine supplementation

Eur J Pharm Sci. 2023 Apr 1; Vol. 183 Pages 106399. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106399

Alejandra Schiavo, Cecilia Maldonado, Marta Vázquez, Pietro Fagiolino, Iñaki F Trocóniz, Manuel Ibarra

丙戊酸(VPA)是一种短链脂肪酸,广泛用于治疗癫痫发作和癫痫综合征,但其毒性可能削弱其治疗价值。据报道,VPA 的严重不良反应具有显著的剂量依赖性,许多与 VPA 诱导的高氨血症有关。这种影响与肉碱水平的降低有关;肉碱是一种内源性化合物,通过肉碱穿梭物促进脂肪酸的进入,参与脂肪酸的线粒体 $\beta$ 氧化。高暴露于 VPA 会导致肉碱耗竭,导致线粒体内 $\beta$ -氧化和微粒体 $\omega$ -氧化之间的失衡,这一途径产生有毒代谢物,如 4-en-VPA,它抑制氨消除。此外,肉碱水平的降低也可能与 VPA 诱导的肥胖和脂质紊乱有关。反过来,补充左旋肉碱(CS)已被推荐并根据经验用于降低 VPA 的肝毒性。这项工作的目的是建立一个定量系统药理学(QSP)模型,以描述 VPA 诱导的高氨血症,并评估 CS 在慢性治疗和 VPA 过量后预防高氨血症的益处。QSP 模型包括 VPA 群体药代动力学模型,考虑到其与血浆蛋白的可饱和结合,该模型允许预测单次和多次口服后的总浓度和未结合浓度。预测 2-en-VPA、4-en-DPA、VPA 葡萄糖醛酸、肉碱、氨和尿素水平的时间进程,VPA 诱导的脂肪酸、乙酰辅酶 A 和谷氨酸的相对变化,以及 L-肉碱治疗的疗效。实施 QSP 模型为 L-肉碱的剂量选择提供合理的依据,根据 VPA 的剂量方案优化 CS,并评估目前推荐的 VPA 过量后的 L-肉碱抢救疗法。结果表明,左旋肉

碱剂量等于 VPA 剂量的两倍（用相同的剂量间隔），可使氨水平维持在基线水平。QSP 模型可能在未来扩展，以描述与 VPA 诱导的内源性化合物变化相关的其他不良事件。

### 3. 定痫丸联合丙戊酸治疗戊四氮所致大鼠慢性癫痫的疗效及机制研究

Efficacy and mechanisms of Dingxian pill combined with valproic acid on pentylenetetrazol-induced chronic epilepsy in rats

J Tradit Chin Med. 2023 Apr; Vol.43 Issue 2 Pages 286-294. DOI: 10.19852/j.cnki.jtcm.20220928.002

Q U Dongxiao, G E Yiqin, Zhuo Limin, Chen Liji, Xue Yonghua, Cheng Jiwei, Tao Jie, L I Guoyi, Zhu Yudan, Xiao Qian

目的：探讨定痫丸联合丙戊酸（VPA）治疗戊四氮致大鼠慢性癫痫的疗效和机制。

方法：用戊四氮水溶液（35mg/kg）建立癫痫大鼠模型。将大鼠分为 4 组，其中 3 组分别给予定痫丸（2.4g/kg）、VPA（0.2g/kg）、或定痫丸（2.4g/kg）与 VPA（0.2g/kg）联合用药，每天一次，连续 28 天，对照组给予等量的生理盐水。采用动物行为学、脑电图、Morris 水迷宫、免疫组织化学、转录组学和实时聚合酶链式反应等方法对各组的大鼠进行比较。

结果：定痫丸和 VPA 联合治疗对 PTZ 诱导的癫痫样行为的抑制作用和癫痫分级的降低作用比单独使用 VPA 更显著。与对照组相比，所有药物治疗组的慢性 PTZ 诱导的癫痫大鼠的学习和记忆能力均有改善，尤其是定痫丸和 VPA 联合治疗组。与 MWM 测试结果类似，定痫丸和/或 VPA 治疗后，神经兴奋性标志物基因 c-Fos 的表达降低，其中，以联合治疗组的效果最为明显。转录组学分析显示，与单独使用 VPA 治疗相比，定痫丸和 VPA 联合治疗可上调大鼠海马中与癫痫有关的基因表达。

结论：本研究结果不仅突出了定痫丸和 VPA 联合治疗的抗癫痫作用，而且揭示了潜在的分子机制，为中医药在癫痫治疗中的应用提供了一条途径。

### 4. 胎儿暴露于丙戊酸会使发育中的小脑中自闭症相关基因的表达失调

Fetal exposure to valproic acid dysregulates the expression of autism-linked genes in the developing cerebellum

Transl Psychiatry. 2023 Apr 5; Vol. 13 Issue 1 Pages 114. DOI: 10.1038/s41398-023-02391-9.

Marika Guerra, Vanessa Medici, Robert Weatheritt, Valentina Corvino, Daniela Palacios, Maria Concetta Geloso, Donatella Farini, Claudio Sette

自闭症谱系障碍（ASD）包括一系列高度遗传的神经发育综合征，其特征是社交和沟通障碍、重复行为和智力障碍。尽管多个基因的突变与 ASD 有关，但大多数患者缺乏可检测到的基因改变。因此，环境因素通常被认为也会导致 ASD。转录组分析表明，自闭症大脑具有独特的基因表达特征，这一特征的阐明可以了解导致自闭症的遗传和环境因素的潜在机制提供见解。本研究中，我们已经确定了出生后小脑发育中一个协调和暂

时调节的基因表达程序，小脑是一个与 ASD 密切相关的脑区域。值得注意的是，这种小脑发育程序在 ASD 相关基因中显著富集。聚类分析强调了在小脑发育过程中调节的六种不同的基因表达模式，其中大多数富集在 ASD 中经常失调的功能过程中。通过使用 ASD 的丙戊酸小鼠模型，我们发现 ASD 相关基因在 ASD 样小鼠的发育中的小脑中失调，这一缺陷与社会行为受损和小脑皮质形态改变有关。此外，转录水平的变化反映了异常的蛋白质表达，表明这些改变与功能相关。因此，我们的工作揭示了在 ASD 小鼠模型的小脑发育过程中调控的复杂的 ASD 相关转录程序，并突出了在该脑区表达失调的基因。

## 5. 丙戊酸钠暴露影响斑马鱼模型中 PPARG 的表达

Sodium valproate exposure influences the expression of pparg in the zebrafish model

Birth Defects Res. 2023 Apr 1; Vol. 115 Issue 6 Pages 658-667. DOI:10.1002/bdr2.2159

Carmine Merola, Giulia Caioni, Annamaria Cimini, Monia Perugini, Elisabetta Benedetti

丙戊酸(VPA)是一种抗癫痫药物，可单独使用或与其他药物联合使用，用于治疗癫痫发作、躁狂和双相情感障碍。丙戊酸被认为是一种致畸化学物质，在怀孕期间服用会导致严重的出生缺陷，主要影响大脑和脊髓。然而，发育毒性的潜在机制仍较少研究。本研究评估了 VPA 暴露对斑马鱼早期生命阶段的影响。将斑马鱼暴露在受精后 24 小时(hpf)至 96 hpf 的两种亚致死浓度的丙戊酸钠中(0.06 mM 和 0.15 mM)，通过对斑马鱼幼虫的形态计量学分析和软骨轮廓的形态评价来研究丙戊酸钠的致畸性。此外，还研究了丙戊酸钠对 PPARG 转录水平的影响。研究结果显示了丙戊酸钠的致畸潜力，它破坏了头部和身体的形态特征。在两种浓度下，软骨结构的明显变形与端脑和视神经顶盖的畸形是平行的，这表明这两种浓度的丙戊酸钠对大脑的致畸作用很高。斑马鱼头部 PPARG 表达的增加进一步证实了这些数据。总的来说，本研究证实了丙戊酸钠在斑马鱼模型中的致畸活性，并首次指出了 PPARG 在丙戊酸钠剂量依赖性毒性中的潜在保护作用。

## 6. 百里酚通过 Pin1/p38 MAPK 通路改善 vpa 诱导的 ASD 大鼠的自闭症样行为

Thymol improves autism-like behaviour in VPA-induced ASD rats through the Pin1/p38 MAPK pathway

Int Immunopharmacol. 2023 Apr; Vol. 117 Pages 109885. DOI:10.1016/j.intimp.2023.109885

Yue Xiong, Jianhui Chen, Mingqi Lv, Feifei Wang, Hanhong Zhang

炎症在自闭症谱系障碍(ASD)的发病机制中起着至关重要的作用。百里香酚是一种从寻常胸腺中分离出来的生物活性单萜，具有抗炎特性，对神经发育障碍有帮助。本研究的目的是探讨百里香酚对 vpa 诱导的 ASD 大鼠自闭症样行为的影响，并探讨其相关分子机制。丙戊酸(VPA)暴露大鼠前额叶皮层(PFC)中 Pin1、磷酸化 p38 MAPK、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 水平升高，PSD95 和突触素(SYP)水平下降。经百里香酚(30 mg/kg)治疗后，vpa 诱导的自闭症样行为得到缓解。此外，百里香酚还可以挽救 Pin1、磷酸化 p38 MAPK、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、PSD95 和 SYP 的失调水平。此外，免疫荧光实验表明，百里香酚处理降低了 Pin1 与磷酸化 p38 MAPK 之间的相关性。在机制上，通过 RNA 干扰敲除 Pin1 证实，在 VPA 暴露大鼠模型中，Pin1 通过 p38 MAPK 的磷酸化促进炎

症。综上，百里香酚通过减少炎症和改善神经发育来改善 vpa 诱导的 ASD 大鼠的自闭症样行为。这种效应是通过 Pin1/p38 MAPK 途径介导的。这些实验结果为百里香酚在自闭症治疗中的应用提供了可能。

## 7. 触觉刺激和触须剥夺对幼年自闭症样大鼠社会交往和触觉辨别能力的影响

Alteration in social interaction and tactile discrimination of juvenile autistic-like rats following tactile stimulation and whisker deprivation

Brain Behav. 2023 May; Vol.13 Issue 5 Pages e2993. DOI: 10.1002/brb3.2993

Bi Bi Marzieh Ahmadi, Mohammad Reza Afarinesh, Leila Jafaripour, Vahid Sheibani

自闭症谱系障碍是一种发育障碍，可影响丙戊酸（VPA）自闭症啮齿动物模型的感觉运动行为。尽管触须剥夺（WD）会引起大脑皮层神经元的可塑性变化，但新生儿期的触觉刺激（TS）可能会使其逆转。在此，我们研究了 TS 和 WD 对 VPA 自闭症样幼鼠桶状皮层神经元的行为和组织学特征的交互影响。

方法：对照组（CTL 组、CTL-TS 组、CTL-WD 组和 CTL-TS-WD 组）和 VPA 处理组（Val 组、Val-TS 组、Val-WD 组和 Val-TS-WD 组）的雌雄大鼠进行社会交往、新纹理识别的行为测试，以及 Nissl 染色。TS 组接受 15 分钟的感官刺激，每天三次；WD 组的所有胡须从出生后第 1 至 21 天每隔一天被修剪一次。

结果：与 CTL 组相比，产前给予丙戊酸和产后给予 WD 都降低了 Val 组和 CTL-WD 组大鼠在社会交往和纹理识别测试中的表现百分比。在 TS 之后，Val-TS-WD 组的表现比 Val 组明显增加（ $P < 0.05$ ），而 CTL-TS-WD 组的表现则挽救到 CTL 组。Nissl 染色结果还显示，与 CTL 组相比，Val 组和 CTL-WD 组的桶状视野区的神经元变性百分比明显增加（ $P < 0.05$ ）。在这方面，与 CTL 组相比，TS 使 Val-TS-WD 组和 CTL-TS-WD 组的神经元变性率明显下降（ $P < 0.05$ ）。

结论：幼年雄性和雌性大鼠的 TS 可作为一种调节剂，调节和补偿 WD 和产前丙戊酸暴露的行为和组织学后果。

## 8. 丙戊酸通过降低 DNA 损伤修复能力使间变性甲状腺细胞放射增敏

Valproic acid radiosensitizes anaplastic thyroid cells through a decrease of the DNA damage repair capacity

J Endocrinol Invest. 2023 Apr 13. DOI: 10.1007/s40618-023-02092-6 Epub ahead of print.

M Perona, I L Ibañez, L Thomasz, M S Villaverde, R Oglio, C Rosembli, C Grissi, M Campos-Haedo, M A Dargosa, G Cremaschi, H A Durán, G J Juvenal

背景：间变性甲状腺癌(ATC)是一种罕见的致命恶性肿瘤，预后差。建议采用包括放疗在内的多模式治疗来提高局部控制和生存率。丙戊酸(VA)是一种临床上可用的组蛋白去乙酰化酶抑制剂，具有良好的副作用。在本研究中，我们旨在研究 VA 与光子辐照在体外的联合作用。

方法：采用间变性甲状腺癌细胞(8505c)研究 VA 的放射增敏作用。

结果: VA 使细胞对光子照射敏感。通过 $\gamma$ H2AX 灶诱导, VA 增加了辐射诱导的细胞凋亡和辐射诱导的 DNA 损伤。此外, VA 延长了辐照细胞 $\gamma$ H2AX 病灶随时间的消失, 降低了辐射诱导的同源重组(HR)和非同源端连接(NHEJ)通路关键 DNA 损伤修复蛋白 mRNA 水平。

结论: 在临床安全剂量下, VA 通过增加辐射诱导的凋亡和破坏 HR 和 NHEJ DNA 损伤修复通路的分子机制, 增强了 8505c 细胞的放疗敏感性。

## 9. 妊娠期间在子宫内暴露于丙戊酸导致子代小鼠自闭症表型

In utero exposure to valproic acid throughout pregnancy causes phenotypes of autism in offspring mice

Dev Neurosci. 2023 Apr 12. DOI: 10.1159/000530452 Epub ahead of print.

Takayuki Mitsuhashi, Satoko Hattori, Kimino Fujimura, Shinsuke Shibata, Tsuyoshi Miyakawa, Takao Takahashi

丙戊酸 (VPA) 是一种抗癫痫药物, 主要通过抑制钠通道和 GABA 转氨酶来抑制神经元的癫痫活动。已知 VPA 还能抑制组蛋白去乙酰化酶, 组蛋白去乙酰化酶在表观遗传上改变发育组织中干细胞/祖细胞的细胞增殖/分化特征。最近的人类临床研究表明, 子宫内 VPA 暴露会增加后代患自闭症和智力残疾的风险; 我们先前报道了在整个妊娠期间子宫内低剂量 VPA 暴露会增加分布在胎儿大脑的浅表新皮层中的神经元干/祖细胞的投射神经元的产生。在本研究中, 我们发现在子宫内 VPA 暴露的小鼠表现出异常的社会互动, 认知功能的变化, 对疼痛/热的超敏反应, 和运动活动受损, 这些都是人类自闭症谱系障碍的特征性症状。综上所述, 我们的研究结果表明, 在妊娠期间, 子宫内暴露 VPA 会改变大脑高级功能, 并使个体容易出现类似自闭症和智力残疾的表型。此外, 这些症状可能是由于新皮质发育不良, 这是由新皮质特定层中投射神经元数量增加引起的。

## 10. 丙戊酸钠和锂: 脑肿瘤新药理学方法的老药?

alproate and lithium: Old drugs for new pharmacological approaches in brain tumors?

Cancer Lett. 2023 Apr 28; Vol. 560 Pages 216125 DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216125

Gianfranco Natale, Elisabetta Fini, Pasquale Fabio Calabrò, Marco Carli, Marco Scarselli, Guido Bocci

除了作为抗癫痫药物外, 随着时间的推移, 丙戊酸钠越来越多地用于其他治疗。其中, 丙戊酸的抗肿瘤作用已在多项体外和体内临床前研究中进行了评估, 表明该药物通过调节多种信号通路显著抑制癌症细胞增殖。在过去的几年里, 各种临床试验试图找出丙戊酸钠联合给药是否可以增强胶质母细胞瘤患者和脑转移患者化疗的抗肿瘤活性, 结果表明, 在一些研究中, 将丙戊酸钠纳入治疗方案可以提高中位总生存率, 但在另一些研究中却没有。因此, 在脑癌症患者中同时使用丙戊酸钠的效果仍有争议。同样, 锂已在一些临床前研究中作为抗癌药物进行了测试, 主要使用未注册的氯化锂盐制剂。尽管没有数据表明氯化锂的抗癌作用可以与注册的碳酸锂叠加, 但该制剂在胶质母细胞瘤和肝细胞癌中显示出临床前活性。然而, 碳酸锂在极少数癌症患者身上进行的临床试验很少, 但很有趣。根据已发表的数据, 丙戊酸钠可能是一种潜在的补充治疗方法, 可以增强脑癌症标

准化疗的抗癌活性。对于碳酸锂，上述同样的说法不太令人信服。因此，有必要规划特定的 III 期研究，以验证这些药物在当前和未来肿瘤学研究中的重新定位。

## 卡马西平

### 1. 利用基于非晶态固体分散技术的悬浮液或粉末配方，通过“鼻子到大脑”方法改进药物转移到脑组织

Improved drug transfer into brain tissue via the "nose-to-brain" approach using suspension or powder formulations based on the amorphous solid dispersion technique

Eur J Pharm Biopharm. 2023 Apr; Vol. 185 Pages 137-147.DOI: 10101 / j.ejpb.2023.02.012

Susumu Suwabe, Tatsuaki Tagami, Koki Ogawa, Tetsuya Ozeki

鼻内给药是一种绕过血脑屏障，由鼻腔直接向脑组织输送药物的给药方法，越来越受到人们的关注。然而，由于低水溶性和溶解性会阻碍药物转移到脑组织，因此该方法在水溶性差药物中的应用可能受到限制。在本研究中，我们重点研究了非晶态固体分散(ASD)技术来提高药物的溶出度。采用溶剂蒸发法制备了载卡马西平的 ASD 模型药物(ASD-1)。通过对 6 种水溶性高分子载体的筛选，在实验条件下(pH 值 6.0)，以聚乙烯醇(PVA)为基础的 ASD-1 制剂在鼻腔内溶出速度最快，溶出量最高。卡马西平混悬液经 PVA-ASD-1 配方分散后，在大鼠体内血浆和脑组织的药物输送增强。PVA-ASD 喷雾干粉配方(PVA-ASD-2)显示药物溶解和体内药物转移改善。我们的关键发现是喷雾干燥 PVA-ASD-2 配方比 PVA-ASD-1 悬浮液配方表现出更高的脑/血浆比。我们的物理表征数据和改善药物转移的证明表明，基于 ASD 的鼻内给药有望将药物输送到大脑。

### 2. 分散的钴嵌入富氮碳骨架激活过氧单硫酸盐以降解卡马西平：钴浸出限制和机制研究

Dispersed cobalt embedded nitrogen-rich carbon framework activates peroxymonosulfate for carbamazepine degradation: cobalt leaching restriction and mechanism investigation

Chemosphere. 2023 Apr; Vol. 321 Pages 138026.DOI:10.1016/j.chemosphere.2023.138026

Yuesen Wang, Yanchun Huang, Ge Gou, Naiwen Li, Longguo Li, Yuxin He, Chao Liu, Bo Lai, Hailong Sun

金属浸出是钴基催化剂/PMS 体系中的关键问题，导致催化能力下降和严重的二次污染。因此，以沸石咪唑骨架 (ZIF) 和 g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 为原料，合成了具有钴节点和低钴浸出的富氮碳骨架 (Co-NC-920)，激活过氧单硫酸盐 (PMS) 以降解卡马西平 (CBZ)。在富氮碳骨架的约束下，钴可以更好地分散并形成稳定的钴氮键，因此溶液中钴离子的浸出量仅为 0.09 mg/L。添加 PMS 后 30 分钟内可去除 99.9% 以上的 CBZ。进一步研究表明，在 Co-NC-920/PMS 体系中，对 CBZ 进行降解的主要是  $^{1}O_2$ 、 $SO_4^{\bullet-}$  和高价钴，并对不同的活性氧(ROS)进行了区分和定量，发现以  $^{1}O_2$  为主。降解过程是通过自由基和非自由基的共存实现。此外，我们评估了在常见阴离子的影响下和实际水体中催化剂的 CBZ 降解能力。最后，提出了 CBZ 可能的降解途径，并对中间体的毒性进行了分析。本研究为合成低浸出、高效的钴基富氮碳催化剂提供了一条新途径。

### 3.三环类抗抑郁药卡马西平在水溶液中紫外线光降解机制的新观点

A new view on the mechanism of UV photodegradation of the tricyclic antidepressant carbamazepine in aqueous solutions

Chemosphere. 2023 Jul; Vol. 329 Pages 138652. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2023.138652

Novikov MV, Snytnikova OA, Fedunov RG, Yanshole VV, Grivin VP, Plyusnin VF, Xu J, Pozdnyakov IP

通过纳秒激光闪光光解、稳态光解结合高分辨率 LC-MS 和 DFT 量子化学计算, 揭示了三环类抗抑郁药卡马西平 (CBZ) 在中性 pH 下直接紫外光解的机制。首次对短寿命的中间体进行了检测, 并对最终产物进行了详细鉴定。在空气平衡和氩气饱和溶液中, CBZ 光降解(282 nm)的量子产率约为 0.1%和 0.18%。初始阶段是光电离, 形成 CBZ 阳离子自由基, 然后是溶剂分子的快速亲核攻击。主要的光产物是 10-氧代-9-氢-卡马西平、9-甲酰基吡啶-10 (9H) -甲酰胺 (环形收缩的结果) 和羟基化 CBZ 的各种异构体。长时间的辐照导致了吡啶衍生物的积累, 从而导致光解 CBZ 溶液的毒性增加。所得结果可能对了解三环类抗抑郁药在紫外线消毒过程中和在阳光作用下的自然水域中的命运很重要。

### 4.玉米暴露在卡马西平药物污染环境后的生物化学和生理学变化

Biochemical and physiological changes in Zea mays L. after exposure to the environmental pharmaceutical pollutant carbamazepine

Chemosphere. 2023 Jul; Vol. 329 Pages 138689. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2023.138689

Mascellani A, Mercl F, Kurhan S, Pierdoná L, Kudrna J, Zemanová V, Hnilička F, Kloucek P, Tlustos P, Havlik J

药物在环境中的存在是一个令人担忧的问题。它们一直存在于环境中, 这引起了人们对人类通过饮食摄入接触它们的担忧。在本研究中, 我们评估在每公斤土壤污染水平为 0.1、1、10 和 1000 微克的卡马西平条件下玉米的应激代谢, 即第 4 叶、抽穗和凹陷表象阶段。我们对卡马西平从地上到根部生物量的转移进行了评估, 其吸收量呈剂量依赖性增加。没有观察到对生物量生产的直接影响, 但观察到多种生理和化学变化。在第 4 叶物候期, 所有污染水平都观察到了相似的影响, 包括光合速率降低, 光系统 II 的最大和潜在活性降低, 水势降低, 根部的碳水化合物 (葡萄糖和果糖) 和 $\gamma$ -氨基丁酸减少, 地上生物量中马来酸和苯丙酸 (绿原酸及其异构体, 5-O-咖啡酰奎尼酸) 增加。在物候期的晚期, 观察到净光合作用的减少, 但没有发现与污染暴露有关的生理和代谢变化。我们的结果表明, 在物候期的早期阶段, 玉米可能克服卡马西平积累引起的环境胁迫, 代谢变化显著; 然而, 在物候期的晚期, 玉米适应了污染物的存在, 只表现出轻微的影响。农业污染的潜在影响可能与植物对氧化应激相关代谢物变化的同步应激反应有关。

### 5. 药物特异性 CD4+ T 细胞的表征揭示 HLA II 类在卡马西平超敏反应发病机制中的可能作用

Characterization of Drug-Specific CD4+ T-Cells Reveals Possible Roles of HLA Class II in the Pathogenesis of Carbamazepine Hypersensitivity Reactions

Chem Res Toxicol. 2023 May 15 Vol. 36 Issue 5 Pages 757-768. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.2c00414. Epub 2023 Apr 19.

Kanoot Jaruthamsophon, Paul J Thomson, Sean Hammond, Eunice Zhang, Ana Alfirevic, Chonlaphat Sukasem, Dean J Naisbitt, Munir Pirmohamed

卡马西平 (CBZ) 是一种芳香族抗惊厥药, 已知会引起药物超敏反应, 其严重程度从相对轻微的斑丘疹到潜在的致命的史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解征 (SJS-TEN)。已知这些反应与人类白细胞抗原 (HLA) I 类等位基因相关, CBZ 优先与相关 HLA 蛋白相互作用以激活 CD8 +T 细胞。本研究旨在评估 HLA II 类在 CBZ 超敏反应机制中的作用。CBZ 特异性 T 细胞克隆来自两名健康供体和两名具有高风险 HLA I 类标记的过敏患者。使用流式细胞术、增殖分析、酶联免疫吸附点和酶联免疫吸附测定评估 CBZ 特异性 T 细胞的表型、功能、HLA 等位基因限制、反应途径和交叉反应性。使用等位基因频率网数据库对 HLA II 类等位基因限制与 CBZ 超敏反应之间的关联进行了审查。产生 44 个 CD4 + CBZ 特异性多克隆 T 细胞, 发现它们仅限于 HLA-DR, 尤其是 HLA-DRB1\*07:01。这种 CD4 +介导的反应通过 CBZ 和 HLA-DR 分子之间的直接药理学相互作用进行。与 CD8 +反应类似, CBZ 刺激的 CD4 +克隆分泌颗粒溶素, 颗粒溶素是 SJS-TEN 的关键介质。我们的数据库审查显示了 HLA-DRB1\*07:01 和 CBZ 诱导的 SJS-TEN 之间的关联。这些发现表明 HLA II 类抗原呈递是 CBZ 超敏反应的另一个致病因素。需进一步评估 HLA II 类分子和药物反应性 CD4 + T 细胞, 以便更好地了解药物超敏反应的发病机制。

## 奥卡西平

### 1. 奥卡西平治疗癫痫的药物基因组学

Pharmacogenomics of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy

Pharmacogenomics. 2023 Apr 24. DOI: 10.2217/pgs-2022-0177. Epub ahead of print.

Yuan Y, Zhang S, Yuan Y, Yan X, Zhang L, Ran YW.

奥卡西平 (OXC) 是治疗局灶性癫痫发作和全面性强直阵挛发作的首选药物之一。然而，临床研究发现，不同人群之间 OXC 的疗效或安全性存在较大差异，这是由于体内代谢酶、转运体等受体参与药代动力学和药效学的功能改变所致。作者收集了临床报道的常见基因变异（例如 UGT1A9, HLA-B, ABCB1）与 OXC 之间关联的信息。总之，上述关于变异的关联信息有利于调整用药方案，这可能对 OXC 的个体化治疗有用。

## 加巴喷丁

### 1. 加巴喷丁通过增加 GABAAR $\delta$ 蛋白表达减轻心肌缺血-再灌注损伤

Gabapentin alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by increasing the protein expression of GABAAR $\delta$

Eur J Pharmacol. 2023 Apr 5; Vol.944 Pages 175585. DOI:10.1016/j.ejphar.2023.175585

Bin Wu, Yahong Cao, MingZhu Meng, Yanwan Jiang, Hui Tao, Ye Zhang, Chunxia Huang, Rui Li

加巴喷丁是临床上常用的镇痛药，以减少阿片类药物的使用。众所周知，加巴喷丁可以减少脑缺血再灌注损伤 (IRI)。然而，加巴喷丁是否能减少心肌 IRI 尚不清楚。在心肌缺血再灌注(I/R)前，给予大鼠加巴喷丁，同时静脉注射或不注射 PI3K 抑制剂(LY294002)或椎管内注射慢病毒介导的 GABAAR $\delta$ -shRNA。通过计算梗死面积、心律失常评分和心肌细胞凋亡来评价心肌 IRI。免疫印迹检测 PI3K/Akt 活性和 GABAAR $\delta$  的表达。加巴喷丁对心肌 I/R 的影响在体外通过建立心肌细胞氧糖剥夺和再氧化进一步证实。在体 I/R 后，心肌梗死面积、心律失常、Bax 蛋白表达明显增加，脊髓 GABAAR $\delta$  明显降低。同时，I/R 也降低了 PI3K/Akt 和 Bcl-2 的蛋白表达。加巴喷丁预处理成功地减轻了 IRI，包括减少心肌梗死面积和细胞凋亡。这种效应可以被 PI3K/Akt 全身抑制和椎内抑制 GABAAR $\delta$  所抵消。然而，加巴喷丁预处理不能防止 OGD/R 诱导的心肌细胞损伤。因此，加巴喷丁的心肌保护作用可能与激活心肌中的 PI3K/Akt 和上调脊髓内的 GABAAR $\delta$  有关。加巴喷丁在常规临床治疗过程中对心肌有保护作用。

### 2. 药剂师、处方医生和药物政策专家对加巴喷丁滥用的意见

Pharmacist, prescriber, and drug policy expert opinions on gabapentinoid misuse

Res Social Adm Pharm. 2023 Apr; Vol. 19 Issue 4 Pages 599-609. DOI: 10.1016/j.sapharm.2022.12.001

Jordan R. Covvey, Michelle L. Blakely, Reshmi Singh, Alyssa M. Peckham

背景：加巴喷丁类药物（加巴喷丁和普瑞巴林）在临床实践中被广泛使用，但最近的证据表明，它们的滥用风险增加。医疗保健专业人员 (HCP) 和政策制定者制定不同的策略来减少滥用的伤害，因此，了解不同的利益相关方的观点是很重要的。

目的：探讨处方医生、药剂师和药物政策专家 (DPE) 对加巴喷丁类药物滥用的认识、意见和经验。

方法：在 2021 年 2 月至 4 月期间，使用个人半结构化虚拟访谈进行了定性描述研究。参与者包括在门诊、门诊或社区医疗环境中执业的处方医生（医生、医生助理[PA]或执业护士[NP]）和药剂师；具有相关药物政策专业知识的个人也包括在内。Qualtrics（问卷调查软件，犹他州 普罗沃市）和 Zoom（会议软件，加利福尼亚州 圣何塞市）用于定量（初步筛选和参与者特征）和定性（访谈）数据收集。使用主题分析步骤对 NVivo（定性质性分析软件，QSR International 版本；马萨诸塞州 伯灵顿市）中的数据进行了编码并组织成主题。

结果：共有 43 人参与本研究，其中包括 16 名药剂师 (37.2%)、13 名医生 (30.2%)、7 名 NP (16.3%)、4 名 DPE (9.3%)、2 名药剂师/DPE (4.7%) 和 1 名 PA (2.3%)。结果分为四个主题：(1) 加巴喷丁使用的挑战/机遇；(2) 加巴喷丁类药物滥用意识；(3) 加巴喷丁滥用的解决方案和 (4) 疼痛管理中的障碍。参与者在考虑加巴喷丁滥用时提出了不同的意见，包括希望减少损伤、当前医疗保健和保险系统的局限性、缺乏疼痛和药物使用障碍治疗的选择，以及患者期望的影响

结论：与阿片类药物的持续关注相比较，针对加巴喷丁类药物滥用提出的解决方案往往较少关注监管控制，更多地关注患者和 HCP 教育，以及对药物使用和医疗保健的卫生系统方法进行全面改革。

### 3. 在英国，重新安排加巴喷丁类药物对全科医生的处方行为的影响微乎其微

Rescheduling gabapentinoids had negligible effects on prescribing behaviour by general practitioners in England

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2023 Apr 2. doi: 10.1002/pds.5628

Peter Kamerman

目的：确定 2019 年 4 月英国将加巴喷丁类药物重新列为附表 3 受控物质是否改变了全科医生对加巴喷丁类药物的处方行为。

方法：对 2017 年 4 月至 2021 年 4 月期间每月处方项目和每个处方项目的月平均剂量的数据进行分析，采用以下三种模型：(i) 简单线性回归，(ii) 2019 年 4 月带结的线性样条，以及 (iii) 以重新安排前后的时间作为协变量的平行斜率模型。根据校正后的赤池信息标准值来选择最佳拟合模型；赤池信息标准值越低，模型拟合越好。此外，我们还生成了自回归综合移动平均 (ARIMA) 模型。

结果：对于加巴喷丁的处方项目数量，最佳拟合模型是简单线性模型，而对于单个处方项目的剂量，则是平行斜率模型。对于普瑞巴林，处方项目数量和单个处方项目的剂量的最佳拟合模型是线性样条曲线。对于所有模型，斜率的区间估计与 2019 年 4 月之后的处方行为没有变化或有变化但没有统计学意义。ARIMA 模型对加巴喷丁和普瑞巴林的预测是一致的，每月处方项目数量无变化；然而，对于加巴喷丁或普瑞巴林单个处方项目的剂量的预测，ARIMA 模型不能反映 2019 年 4 月后的情况。

结论：加巴喷丁类药物的重新分类并没有实质性改变英国全科医生对这些药物的处方行为。

### 4. 加巴喷丁对减肥术后疼痛管理的疗效和安全性：一项系统评价和荟萃分析

Efficacy and Safety of Gabapentin on Postoperative Pain Management After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis

J Perianesth Nurs 2023 Apr;38(2):322-330. doi: 10.1016/j.jopan.2022.04.017

Tito D Tubog, Cindy M Harmer, Richard S Bramble, Nomar E Bayaua, Maureen Mijares

目的：探讨加巴喷丁在减肥手术患者围手术期的疗效和安全性。

设计：系统评价和荟萃分析。

方法：对 PubMed, Cochrane 图书馆, MEDLINE, CINAHL, Google Scholar 和其他灰色文献进行了详尽的检索。仅纳入评估加巴喷丁在减肥手术中的应用的随机对照试验。采用风险比 (RR) 和平均差 (MD) 来估计结果, 并建立合适的效应模型。使用偏倚风险和 GRADE 系统评估证据质量。

结果：分析了 4 项试验, 包括 283 例患者。加巴喷丁显著降低术后 24 小时累积疼痛评分, 平均降低 1.04 分 (MD, -1.04; 95% CI, -1.45 ~ -0.63;  $P < 0.001$ )。加巴喷丁还使吗啡当量的总消耗量减少了 7.89 mg (MD, -7.89; 95% CI, -13.56 ~ -2.2;  $P = 0.006$ )。然而, 加巴喷丁不影响 PONV 的发病率 (RR, 0.61; 95% CI, 0.38~1.00;  $P = 0.05$ )、嗜睡 (RR, 1.25; 95% CI, 0.57~2.73;  $P = 0.57$ )、头晕 (RR, 1.01; 95% CI, 0.40~2.54;  $P = 0.99$ )、头痛 (RR, 0.76; 95% CI, 0.25~2.30;  $P = 0.62$ )。实质性的异质性、效应大小的不精确和潜在的发表偏倚是本综述的局限性。

结论：加巴喷丁对减肥手术术后疼痛的治疗是有效的。然而, 关于加巴喷丁在减肥手术人群中的减少阿片类药物使用的作用和不良反应概况的数据有限。

## 5. 门诊中加巴喷丁对剖宫产后严重急性疼痛妇女的治疗无效：一项随机、双盲、安慰剂对照试验

Outpatient Treatment With Gabapentin in Women With Severe Acute Pain After Cesarean Delivery Is Ineffective: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Anesth Analg 2023 Jun Vol.136 Issue 6 Pages 1122-1132. doi:10.1213/ANE.0000000000006429

Cedar Fowler, Amy W Chu, Nan Guo, Jessica R Ansari, Steven L Shafer, Pamela D Flood

背景：在美国, 每年有 110 万名妇女通过剖腹产分娩, 其中大多数患者的恢复情况不复杂。然而, 术后第一天内对标准多模式治疗的严重疼痛耐受与延长疼痛和阿片类药物使用的风险增加有关。对于患有严重难治性早发性疼痛的产妇, 最佳的门诊治疗方法尚不明确。

方法：我们进行了一项前瞻性、双盲、安慰剂对照、随机试验, 对加巴喷丁进行长达 12 周的门诊治疗, 以评估其在产后初期标准多模式疼痛治疗后至少有两次严重疼痛报告的妇女停止阿片类药物治疗的有效性。停用阿片类药物的时间是本研究的主要结局。次要结局包括疼痛停止的时间, 停用加巴喷丁、对乙酰氨基酚和布洛芬的时间, 自我报告康复的时间, 以及美国国家卫生研究院病人报告结果系统 (PROMIS) 对焦虑、抑郁、疲劳和身体功能的调查。

结果：随机分配接受加巴喷丁治疗的患者 (Kaplan-Meier 生存曲线估计中位数为 2[25-75 百分位数为 1-3]周,  $n = 35$ ), 与接受安慰剂治疗的患者 (2[1-3]周,  $n = 35$ ) 在停止使用阿片类药物的时间上没有区别。风险比为 1.1 (95%置信区间 [CI], 0.67-1.8),  $P = 0.65$ 。两组之间的任何次要结局均无差异。

结论：对于剖宫产后剧烈疼痛的妇女，门诊补充加巴喷丁治疗不会减少阿片类药物停用时间、疼痛、焦虑、抑郁、疲劳的时间或起到改善身体功能的作用。加巴喷丁不应常规添加到布洛芬、对乙酰氨基酚和阿片类药物的标准门诊多模式方案中。

## 6. 比较缬草和加巴喷丁对血液透析患者 RLS 和睡眠质量的影响：一项随机临床试验。

Comparison the effect of valerian and gabapentin on RLS and sleep quality in hemodialysis patients: A randomized clinical trial.

Ther Apher Dial 2023 Apr 11. doi: 10.1111/1744-9987.13987

Hajizadeh I, Jamshidi M, Kazemi M, Kargar H, Sadeghi T

目的：本研究旨在比较缬草和加巴喷丁对血液透析（HD）患者不宁腿综合征（RLS）和睡眠质量的影响。

方法：在这项交叉临床试验研究中，40 名 HD 患者被分配到缬草组和加巴喷丁组。在研究的第一阶段，A 组在睡前 1 小时服用缬草，B 组在睡前 1 小时服用加巴喷丁，持续 1 个月。在第二阶段，两组的治疗方案互换。在 1 个月的洗脱期后，在交叉组上重复相同的过程。

结果：第一阶段结束后，加巴喷丁组 RLS 平均得分较低。但在第一次和第二次干预之前和之后的睡眠质量评分方面，两组之间没有统计学上的显著差异。

结论：加巴喷丁改善 RLS 的效果优于缬草，但两者改善睡眠质量的效果相同。

## 7. 围手术期加巴喷丁在儿科患者中的应用：一项调查综述

Perioperative gabapentin usage in pediatric patients: A scoping review.

Paediatr Anaesth 2023 Apr 19. doi: 10.1111/pan.14674

Chen O, Cadwell JB, Matsoukas K, Hagen J, Afonso AM

背景：麻醉师最近关注的焦点是减少围手术期阿片类药物的使用，转而采用多模式镇痛方案。加巴喷丁在这种治疗方案的转换中发挥了不可或缺的作用。本综述评估了当前术后疼痛的儿科患者在围手术期使用加巴喷丁的疗效和对阿片类药物需求的临床证据。

数据来源：Pubmed、CINAHL、Embase、Scopus 和 Web of Science 的综述。

方法：检索上述数据库截至 2021 年 7 月关于加巴喷丁在儿科患者围手术期的使用及其与术后疼痛强度和术后阿片类药物消耗的关系的所有研究。纳入标准：随机对照试验（RCTs）和回顾性研究，评估加巴喷丁在围手术期儿科人群中的作用的所有研究。从每项研究中抽取相关元数据，采用描述性统计对结果进行总结。

结果：15 篇符合纳入标准的论文被纳入，包括 11 项 RCTs 和 4 项回顾性研究。样本量从 20 例到 144 例患者不等。给药剂量差异很大，主要在 5 至 20mg / kg 之间。研究主要包括骨科手术病例（10 例）和颈部手术病例（3

例)。7 篇论文仅术前使用加巴喷丁，2 篇仅在术后使用加巴喷丁，6 篇在术前和术后均使用加巴喷丁。在评估术后疼痛的研究中，6/11 研究发现加巴喷丁组至少在一段时间内术后疼痛减轻。在关于阿片类药物需求的研究中，6/10 报告了加巴喷丁组的阿片类药物需求减少，1/10 报告了阿片类药物需求增加，3/10 报告了加巴喷丁组阿片类药物需求没有差异。然而，大多数关于疼痛和阿片类药物需求的研究结果仅在研究随访期间的一到两个时间点有显著差异，研究结果的实际临床意义很小。

结论：目前儿科患者围手术期加巴喷丁的数据不足以支持加巴喷丁在儿科患者中的常规使用。需要额外的高质量 RCTs，采用更标准化的加巴喷丁给药方案和结果测量，以提供更明确的结论。

## 托吡酯

### 1. 评估托吡酯、A 型肉毒毒素和靶向 CGRP 的单克隆抗体在慢性偏头痛和药物过度使用头痛患者中的随机对照研究：一项系统综述和荟萃分析

Randomized controlled studies evaluating Topiramate, Botulinum toxin type A, and mABs targeting CGRP in patients with chronic migraine and medication overuse headache: A systematic review and meta-analysis

Cephalalgia 2023 Apr;Vol 43 Issue 4 Pages 3331024231156922.doi: 10.1177/03331024231156922

Samita Giri, Erling Tronvik, Mattias Linde, Sindre Andre Pedersen, Knut Hagen

背景：本系统综述的重点是慢性偏头痛患者的药物过度使用性头痛，分别使用托吡酯、A 型肉毒杆菌毒素和靶向降钙素基因相关肽或其受体。

方法：在 CENTRAL、MEDLINE、Embase 和 Web of Science 的数据库中进行搜索，检索截止日期 2022 年 5 月。我们纳入了报告每月头痛/偏头痛天数的变化、≥50%的有效率和药物过度使用状态的随机对照试验。未报告反应率的研究被排除。使用 Cochrane RoB2 工具进行偏倚风险评估。纳入研究结果的证据质量根据 Cochrane GRADE 方法中列出的五个因素进行评估。

结果：初步搜索得到 1599 条记录。筛选后，10 项研究符合我们的纳入标准，7 项有足够数据的研究被纳入荟萃分析。评估 A 型肉毒杆菌毒素的研究包括 1139 名患者，结果显示与安慰剂相比，头痛频率每月平均减少 1.92 天 (-1.92; 95%置信区间[CI]-2.68~-1.16)。评估人类单克隆抗体的研究包括 1982 名患者，与安慰剂相比，所有测量结果都显示出显著的积极作用。有效率≥50%的总比值比为 2.90 (95% CI 2.23~3.78)。与安慰剂相比，A 型肉毒毒素和低剂量人单克隆抗体的不良反应频率没有显著差异。目前没有足够的证据来确定托吡酯对慢性偏头痛患者药物过度使用头痛的影响。

结论：A 型肉毒毒素和针对降钙素基因相关肽受体的人单克隆抗体对减少每月偏头痛天数和≥50%的缓解率有益，但 A 型肉毒毒素的缓解率仍不确定。人单克隆抗体的效应量较大，退出率相对较低。需要高质量的随机试验来评估托吡酯对慢性偏头痛患者药物过度使用头痛的影响。

### 2. 托吡酯和口服避孕药之间潜在的药物-药物相互作用对意外怀孕结果的现实影响

Real-world effect of a potential drug-drug interaction between topiramate and oral contraceptives on unintended pregnancy outcomes

Contraception 2023 Apr;Vol.120 Pages 109953.doi: 10.1016/j.contraception.2023.109953

Amir Sarayani, Almut Wintersteina, Rodrigo Cristofolletti, Valva Vozmedianoc

目的：评价托吡酯和口服激素类避孕药合用与意外妊娠的关系。

研究设计：我们在 MarketScan 研究数据库(2005 年– 2018 年)中对 12 - 48 岁患有偏头痛或慢性头痛并同时使用托吡酯和口服避孕药的女性进行了回顾性队列设计。我们使用口服避孕药并同时使用其他偏头痛预防疗法(普萘洛尔、美托洛尔、阿米替林、文拉法辛或维拉帕米)的患者队列作为比较。从患者进入队列开始，我们对患者进行长达 1 年的随访，以评估意外怀孕(即避孕失败)的发生。妊娠事件通过一种算法来测量，该算法包含了与活产、终止妊娠或产前检查等有关的医疗事故信息。统计模型考虑了多个队列条目，并通过倾向得分加权法对测量的混杂因素进行了调整。

结果：我们确定了 63,649 例口服避孕药+托吡酯和 59,012 例口服避孕药+其他维持疗法。研究队列的平均年龄为 29.2±9.0 岁和 29.0±9.3 岁。在调整后的分析中，口服避孕药+托吡酯组的避孕失败率(95%置信区间)为 1.3(1.1 ~ 1.6)/ 100 人年，口服避孕药+其他维持疗法组的避孕失败率为 1.3(1.1 ~ 1.6)/ 100 人年。调整后的比率和差值分别为 1.00(0.80 ~ 1.26)和 0.00(-0.3 ~ 0.3)。

结论：偏头痛患者同时使用小剂量托吡酯和口服避孕药与意外怀孕的高风险无关。

意义：我们的真实世界研究结果证实了临床药理学试验，提示低剂量(≤200mg /d)托吡酯可能不会影响口服避孕药的有效性。

### 3.在大鼠童年期用托吡酯治疗可导致成年期睾丸结构损伤

Treatment with topiramate in rats during childhood causes testicular structural impairment at adulthood

J Dev Orig Health Dis 2023 Apr;Vol.14 Issue2 Pages 279-285.doi: 10.1017/S2040174422000587

Lorena Ireno Borges, Simne Forcato, Lays Cristine do Nascimento Olanda, Giovanna Fachetti Frigoli

托吡酯 (TOP) 是一种精神药物，用于治疗 2 岁以上的儿童癫痫和预防青少年偏头痛。有证据表明，TOP 会对雄性大鼠的生殖系统产生负面影响。本研究旨在评估 TOP 在儿童和青少年时期对雄性大鼠生殖系统的即时和后期治疗效果。两个实验组从出生后第 16 天 (PND) 至第 28 天 (TOPc 组) 或从 PND 第 28 天至第 50 天 (TOPa 组) 每天灌胃给予 41 mg/kg 的 TOP。对照组 (CTRc 组或 CTRa 组) 每天给予水。一半的动物在治疗结束后 24 小时进行评估 (分别为 PND 29 和 PND 51)，其余动物在成年期进行评估 (PND120)。测定以下参数：肛门生殖器距离、精子评估、睾丸组织形态计量学和血浆睾酮浓度。在 PND 120 时，TOPc 组的曲精小管体积 (CTRc:62.58±2.13; TOPc:54.54±2.10\*%, p=0.018) 和总长度 (CTRc:25.48±1.61; TOPc:18.94±2.41\*, p=0.035) 均减少; 间质组织体积 (CTRc:37.41±2.13, TOPc:45.45±2.09\*%, p=0.018) 和睾丸间质细胞数 (CTRc:277.00±36.70; TOPc:400.20±13.23\*, p=0.013) 均增加。其他参数在两组之间相似。本研究有助于我们理解儿童期 TOP 治疗对成年大鼠生殖系统的影响，表明这一时期对 TOP 暴露比青春期更敏感。

### 4. 短期托吡酯治疗可预防乳腺癌脑转移临床前模型中辐射诱导的细胞毒性水肿

Short-term topiramate treatment prevents radiation-induced cytotoxic edema in preclinical models of breast-cancer brain metastasis

Neuro Oncol 2023 Apr 13; doi: 10.1093/neuonc/noad070

Maria J Contreras-Zárate, Karen L F Alvarez-Eraso, Jenny A Jaramillo-Gómez, Zachary Littrell, Nikki Tsuji, D Ryan Ormond, Sana D Karam, Kabos Peter, Diana M Citty

背景：脑水肿是脑转移（BM）及其相关治疗的常见并发症。细胞毒性水肿是导致离子性水肿、血管源性水肿和脑肿胀的第一步，细胞毒性水肿在多大程度上导致 BM 中辐射诱发的脑水肿尚不清楚。本研究的目的是在乳腺癌脑转移(BCBM)的临床前模型中确定放射相关治疗是否诱发细胞毒性水肿以及阻断水肿的后果。

方法：采用体外和体内模型，我们测量了辐射后星形细胞肿胀、反式电阻(TEER)和水通道蛋白 4 (AQP4)的表达。通过 AQP4 在星形胶质细胞和癌细胞中的遗传和药理抑制作用来评估 AQP4 在星形胶质细胞肿胀和脑水摄入中的作用。一种阻断 AQP4 功能的抗癫痫药物(托吡酯)被用于预防 BM 模型中的细胞毒性水肿。

结果：辐射诱导的星形细胞肿胀和 AQP4 的一过性上调发生在辐射后的最初 24 小时内。在体外实验中，托吡酯可降低辐射诱导的星形胶质细胞肿胀和 TEER 损失，且在多种 BCBM 临床前模型中，急性短期治疗(不是持续给药)可防止辐射诱导的脑水含量增加、同时也无致瘤作用。AQP4 在临床 BM 和乳腺癌细胞株中均有表达，但 AQP4 靶向对癌细胞的直接促瘤或放射保护作用有限，可能影响其临床翻译。

结论：BM 患者可以从使用能够阻断 AQP4 功能的抗癫痫药物对辐射诱导的细胞毒性水肿进行急性和临时预防性治疗中获得额外的好处。

## 5. 托吡酯通过下调脊柱 GFAP/炎症负荷和改善神经丝产生, 在糖尿病神经病变模型中提供神经保护

Topiramate affords neuroprotection in diabetic neuropathy model via downregulating spinal GFAP/inflammatory burden and improving neurofilament production

Toxicol Mech Methods 2023 Apr 20;1-15. doi: 10.1080/15376516.2023.2196687

Mohammed A Attia, Nema Soliman, Mohamed Ahmed Eladl, Shymaa E Bilasy, Taghrid B El-Abaseri, Howaida S Ali, Faten Abbas, Dalia Ibrahim, Noura M S Osman, Abdullah A Hashish, Asma Alshahrani, Abir S Mohamed, Sawsan A Zaitone

本研究旨在测试托吡酯在小鼠糖尿病周围神经病变（DN）的神经保护作用，并探讨其作用机制。小鼠被分配为载体组，DN 组，DN +托吡酯 10 mg / kg 和 DN +托吡酯 30 mg / kg。对小鼠进行异常性疼痛和痛觉过敏测试，并对脊髓和坐骨神经标本进行显微镜检查和神经丝重链（NEFH）免疫染色。结果表明，DN 小鼠具有较低的加热板潜伏期（舔食潜伏期的 0.46 倍）和较低的 von-Frey 测试疼痛阈值（丝材大小的 0.6 倍），而托吡酯处理使上述值显著增加。DN 对照小鼠的坐骨神经显示轴突变性，脊髓显示 GFAP（5.6 倍）和炎症细胞因子（约 3 至 4 倍）均升高，但可塑性较低，如 GAP-43 所示（0.25 倍）。托吡酯产生神经保护作用并抑制脊髓 GFAP/炎症，增强 GAP-43。本研究确认了托吡酯的神经保护作用，并解释了缓解神经病变的一些机制。

## 6. 急性托吡酯给药对吗啡戒断综合征和中枢神经系统脑源性神经营养因子的影响

The effect of acute topiramate administration on morphine withdrawal syndrome and brain-derived neurotrophic factor in central nervous system.

Neurol Res 2023 Apr 27;1-8.doi: 10.1080/01616412.2023.2203611

Songul Ozkula, Mahluga Jafarova Demirkapu, Hasan Raci Yananli, Banu Aydin, Cevdet Nacar, Hulya Cabadak

目的：伏隔核在阿片类药物成瘾中起着重要作用。托吡酯，增加突触后 $\gamma$ -氨基丁酸受体活性并拮抗谷氨酸能活性。脑源性神经营养因子（BDNF）是由前 BDNF 产生的，在突触可塑性中起着关键作用。本研究的目的是调查 100  $\mu\text{M}$  托吡酯应用于侧脑室或伏隔核对纳洛酮诱导的吗啡戒断和额叶皮层的 BDNF/前 BDNF 比值的影响。

方法：选用成年雄性 Wistar 大鼠 36 只，体重 250 ~ 350 g。在导管植入后，吗啡颗粒产生吗啡依赖。对托吡酯给药后纳洛酮诱导的吗啡戒断综合征的戒断症状进行评估，并同时进行了运动活动测量。取出处死动物的大脑，测定 BDNF/前 BDNF 的比值。

结果：两种给药方式均能显著抑制吗啡戒断跳跃性次数。托吡酯应用于伏隔核显著降低吗啡戒断的刻板行为，但没有引起其他运动活动行为的任何变化。向侧脑室注射托吡酯可显著降低 BDNF/前 BDNF 比值，而向伏隔核注射可显著提高这一比值。

结论：本研究结果表明，托吡酯注入侧脑室和伏隔核可减轻纳洛酮引起的吗啡戒断症状和典型运动活动，并改变 BDNF/proBDNF 比值。

## 艾司利卡西平

### 1. 在 SCN8A 变异引起的神经精神疾病中，艾司利卡西平 (S-利卡西平) 作为一种潜在的精确治疗的体外作用

In vitro effects of eslicarbazepine (S-licarbazepine) as a potential precision therapy on SCN8A variants causing neuropsychiatric disorders

Br J Pharmacol 2023 Apr;Vol 180 Issue 8 Pages 1038-1055.doi: 10.1111/bph.15981

Erva Bayraktar, Yuanyuan Liu, Lukas Sonnenberg, Ulrike B. S. Hedrich, Yildirim Sara, Ahmed Eltokhi, Hang Lyu, Holger Lerche, Thomas V. Wuttke, Stephan Lauxmann

背景：SCN8A 的变体，NaV1.6 通道的编码基因，其特征是多种症状，包括顽固性癫痫发作、精神运动迟缓、进行性认知能力下降、自闭症特征、共济失调或肌张力障碍。标准的抗惊厥药治疗对病程的影响有限。

方法：我们研究了艾司利卡西平 (S-利卡西平;S-lic)，一种电压门控钠通道缓慢失活的增强剂，在神经母细胞瘤细胞和小鼠原代海马神经元培养物中具有生物物理和神经元功能获得的两个变体 (G1475R 和 M1760I) 和一种具有生物物理功能获得但神经元功能丧失的变体 (A1622D)。这三种变体涵盖了广谱的 NaV1.6 相关疾病，并与轻度至中度癫痫 (G1475R)、发育性和癫痫性脑病 (M1760I) 和非癫痫智力障碍 (A1622D) 的代表性表型有关。

结果：与已知的对 NaV 1.6 野生型通道的影响类似，S-lic 主要增强了所有测试变异体的缓慢失活，而不考虑其特定的生物物理机制。除此之外，S-lic 表现出变体特异性效应，包括部分逆转病理减慢的快速失活动力学 (A1622D 和 M1760I)，以及降低 A1622D 变异通道增强的持续 Na<sup>+</sup>电流的趋势。此外，我们在原代转染神经元中的数据显示，S-lic 不仅可以调节变异相关的过度兴奋性 (M1760I 和 G1475R)，而且还可以调节低兴奋性 (A1622D)。

结论和意义：S-lic 不仅具有物质特异性效应，而且具有变异特异性效应。为实现这种变异特异性药理调节而优化的个性化治疗方案可能有助于减少不良副作用并改善 SCN8A 相关疾病的整体治疗结果。

### 2. 艾司利卡西平初始单药治疗局灶性癫痫成人患者的临床应用：一项观察性研究的荟萃分析

Initial monotherapy with eslicarbazepine acetate for the management of adult patients with focal epilepsy in clinical practice: a meta-analysis of observational studies

Int J Neurosci 2023 Apr;Vol 133 Issue4 Pages 430-440.doi: 10.1080/00207454.2021.1925667

Silvia Fernández-Anaya, Vicente Villanueva, José M Serratosa, Fernando Rico-Villademoros, Rosa Rojo, Pilar Sarasa

目的: 评估在现实世界条件下, 艾司利卡西平(ESL)作为局灶性癫痫成人患者初始或早期单药治疗的有效性和总体耐受性。

材料和方法: 我们专注于真实世界的纵向研究, 这些研究包括或单独报告至少一种感兴趣的疗效结果。采用 DerSimonian-Laird 随机效应模型, 并给出估计的 95%置信区间。

结果: 5 项研究符合我们的选择标准, 并被纳入定量综合。所有研究均为观察性和非对照性研究, 除一项外均为回顾性研究。在整个研究期间, 无癫痫发作的患者比例在第 6 个月为 64.6% (95% CI, 45.7 ~ 79.8), 在第 12 个月为 56.6% (95% CI, 50.2 ~ 62.8)。6 个月时的总保留率为 95.0% (95% CI, 90.3 ~ 97.5), 12 个月的总保留率为 83.6% (95% CI, 73.9 ~ 90.1)。报告至少一种不良事件的患者的合并比例为 27.2% (95% CI, 21.7 ~ 33.6), 因不良事件而停用 ESL 的患者的合并比例为 8.9% (95% CI 6.2 ~ 12.6)。

结论: 我们的研究结果表明, 在临床实践中, 初始或早期 ESL 单药治疗对于局灶性癫痫成人患者是有效的, 且耐受性良好, 其结果至少与 ESL 单药治疗的关键随机临床试验中报道的结果相似。在本系统综述中, 没有发现新的有关 ESL 的安全信息。

## 普瑞巴林

### 1. 监狱镜头下的普瑞巴林，对一个新出现问题的思考

pregabalin under the prison lens. Reflections on an emerging issue

Encephale 2023 Apr;Vol 49 Issue 2 Pages 199-201.doi: 10.1016/j.encep.2022.03.003.

D Marcot, H C Castelan Camargo

监狱中的医疗实践使处方医生面临滥用精神药物的新趋势。我们观察到被拘留的病人对普瑞巴林的需求不断增加，这引起了我们对这一健康问题的思考。我们解释了我们避免开处方的方法。

### 2. 产前普瑞巴林暴露、出生结局和神经发育——一项在四个北欧国家进行的基于人群的队列研究

Prenatal exposure to pregabalin, birth outcomes and neurodevelopment - a population-based cohort study in four Nordic countries

Drug Saf 2023 Apr 26.doi: 10.1007/s40264-023-01307-2

Elena Dudukina, Szimonetta Komjáthiné Szépligeti, Pär Karlsson, Kofi Asomaning, Anne Kjersti Daltveit, Katja Hakkarainen, Fabian Hoti, Helle Kieler, Astrid Lunde, Ingvild Odsbu, Matti Rantanen, Johan Reutfors, Laura Saarelainen, Vera Ehrenstein, Gunnar Toft

介绍：普瑞巴林是一种常用于孕妇的抗癫痫药物。产前暴露于普瑞巴林后不良分娩和产后神经发育结局的风险尚不确定。

目的：探讨产前暴露于普瑞巴林与不良分娩和产后神经发育结局风险之间的关系。

方法：本研究在丹麦、芬兰、挪威和瑞典(2005-2016年)基于人口的注册登记中进行。我们比较了普瑞巴林暴露与未暴露于抗癫痫药物和活性药物对照组拉莫三嗪和度洛西汀。我们使用固定效应和 Mantel-Haenszel (MH) 荟萃分析获得了汇总的倾向得分调整后的关联估计。

结果：暴露于普瑞巴林的新生儿总数在丹麦为 325/666139 (0.05%)，芬兰为 965/643088(0.15%)，挪威为 307/657451(0.05%)，瑞典为 1275/1152002 (0.11%)。普瑞巴林暴露与未暴露后的校正患病率 (aPRs)和 95%可信区间 (CI)为：重大先天性畸形 1.14 (0.98-1.34)和死胎 1.72 (1.02-2.91)，在 MH 荟萃分析中降至 1.25 (0.74-2.11)。对于本研究的其他出生结局，在使用主动比较分析中，aPRs 接近或趋于统一。产前普瑞巴林暴露与未暴露的校正风险比(95% CI), ADHD 为 1.29 (1.03-1.63), 在活性药物对照组中该值降低;自闭症谱系障碍为 0.98 (0.67-1.42), 智力残疾为 1.00 (0.78-1.29)。

结论：产前暴露于普瑞巴林与低出生体重、早产、小胎龄、低 Apgar 评分、小头畸形、自闭症谱系障碍或智力残疾无关。根据 95%置信区间的上限，任何重大先天性畸形和 ADHD 的风险增加不太可能大于 1.8。在 MH 荟萃分析中，对于死产和大多数特定的主要先天性畸形，风险估计值有所降低。

## 吡仑帕奈

### 1. 吡仑帕奈治疗难治性 GRIN2D 相关发育性和癫痫性脑病：一例病例报告及文献回顾

Perampanel therapy for intractable GRIN2D-related developmental and epileptic encephalopathy: A case report and literature review.

Brain Dev 2023 Apr;Vol45 Issue 4 Pages237-243.doi: 10.1016/j.braindev.2022.12.001

Jiaqing Li, Yalan Zhou, Tangfeng Su, Sanqing Xu

背景:N-甲基-d-天冬氨酸受体 (NMDAR) 是配体门控离子通道, 其介导中枢神经系统的兴奋性突触传递和大脑发育。编码 NMDAR 亚基 GluN2D 的 GRIN2D 突变与广泛的神经发育障碍有关。

方法: 我们在一例患有严重发育性和癫痫性脑病的婴儿上找到了一种新的 GRIN2D 变体 (NM\_000836.2: c.2024C > T, p.Ala675Val)。并通过文献复习总结 GRIN2D 相关的发育性和癫痫性脑病患者的临床特点和治疗结局。

结果: 计算机生物分析学分析显示, p.Ala675Val 变体位于 GluN2D 亚基高度保守的 M3 螺旋中, 会干扰门控通道。该患者包括多种抗惊厥药、口服皮质类固醇和生酮饮食在内的治疗均未能控制癫痫发作。最后, 吡仑帕奈的添加治疗明显改善患者的电临床。

结论: 吡仑帕奈可作为 GRIN2D 相关难治性癫痫的辅助治疗。发病机制的理解和单独的病例分析有助于给个体化治疗提供信息。

### 2. 吡仑帕奈辅助治疗后癫痫患者的睡眠-觉醒周期和白天嗜睡

Sleep-wake cycle and daytime sleepiness in patients with epilepsy after initiating perampanel as adjunctive therapy

Neurol Sci 2023 Apr;Vol 44 Issue 4 Pages 1361-1368. doi: 10.1007/s10072-022-06536-4

Mariana Fernandes, Clementina Lupo, Matteo Spanetta, Claudia De Masi, Fabio Placidi, Francesca Izzi, Nicola Biagio Mercuri, Claudio Liguori

背景: 抗癫痫药物 (ASM) 可能会影响夜间睡眠和日间警惕性。药物吡仑帕奈(PER)是第三代 ASM, 可改善癫痫患者 (PWE) 的夜间睡眠。尽管 ASM 对夜间睡眠和日间嗜睡可能有益, 但没有研究调查 PER 对睡眠-觉醒周期和日间嗜睡的影响。因此, 本研究旨在客观评估 PER 作为辅助治疗后 PWE 的睡眠-觉醒周期和白天嗜睡症状。

方法: 这项前瞻性研究包括接受 PER 作为添加治疗的成年 PWE。通过活动记录仪监测睡眠-觉醒周期, 并记录结束时通过多次睡眠潜伏期试验(MSLT)评估日间嗜睡情况。所有患者在基线和 6 个月随访时均进行了上述两项检查。

结果：共纳入 10 名患者（平均年龄：44.50±22.71 岁，女性占 50.0%）。平均每月癫痫发作频率为 3.20±5.94 次。10 名患者中，有 6 名患者首次接受 PER 治疗，最终 PER 剂量为 5.11±2.02 mg/天，10 名患者中有 9 名患者在随访时发作控制，无癫痫发作。从基线到随访，平均每月癫痫发作频率显著下降（ $p=0.004$ ），但睡眠-觉醒周期参数没有发现显著变化。在 6 个月随访时，我们观察到 MSLT 的睡眠潜伏期平均值增加（ $p=0.005$ ）。

结论：本研究证实，辅助性使用 PER 对 PWE 患者的癫痫发作有效，且 PWE 的睡眠-觉醒周期没有病理变化，甚至可以改善白天嗜睡。这种效果可以通过癫痫发作控制来调节。因此，在伴有睡眠障碍和白天嗜睡的 PWE 中，PER 可能有应用前景。

### 3. 吡仑帕奈对耐药性局灶性癫痫的添加治疗

Perampanel add-on for drug-resistant focal epilepsy

Cochrane Database Syst Rev 2023 Apr 14 Vol.4 Issue 4 Pages CD010961. DOI: 10.1002/14651858.CD010961.pub2

Bresnahan R, Hill RA, Wang J.

背景：癫痫是最常见的神经系统疾病之一。大约 30% 的癫痫患者被认为具有耐药性，通常需要联合使用其他抗癫痫药物治疗。吡仑帕奈是一种较新的抗癫痫药物，已被研究作为耐药性局灶性癫痫的添加治疗。

目的：评估吡仑帕奈作为耐药性局灶性癫痫患者的附加疗法的益处和危害。

检索方法：我们使用了标准的、广泛的 Cochrane 检索方法。最新检索日期为 2022 年 10 月 20 日。

选择标准：我们纳入了比较添加吡仑帕奈与安慰剂的随机对照试验。

数据收集和分析：我们使用标准的 Cochrane 方法。我们的主要结局是：1. 癫痫发作频率降低 50% 或更多。我们的次要结局为：2. 癫痫发作得到控制（无发作），3. 因任何原因退出治疗，4. 因不良反应而退出治疗。

不良反应：对所有的主要分析，我们进行了意向性分析。结果以风险比（RR）及 95% 置信区间（CIs）呈现，除个别不良反应以 99%CI 显示，以抵消多重测试。我们使用 GRADE 来评估每个结局的证据确定性。

主要结果：我们纳入了 7 项试验，涉及 2524 名受试者，年龄均超过 12 岁。这些试验是双盲、随机、安慰剂对照试验，治疗时间为 12 至 19 周。我们评估了 4 项总体偏倚风险较低的试验，以及因检测，报告和其他偏倚风险导致总体偏倚风险不明确的 3 项试验。与安慰剂相比，接受吡仑帕奈治疗的受试者癫痫发作频率降低 50% 或更多（RR 1.67, 95%CI 1.43 ~ 1.95; 7 项试验, 2524 名受试者; 高质量证据）。与安慰剂相比，吡仑帕奈可使癫痫发作得到控制（RR 2.50, 95%CI 1.38 ~ 4.54; 5 项试验, 2323 名受试者; 低质量证据）和吡仑帕奈可能使患者退出治疗（RR 1.30, 95%CI 1.03 ~ 1.63; 7 项试验, 2524 名受试者; 低质量证据）。与接受安慰剂治疗的受试者相比，接受吡仑帕奈治疗的受试者更有可能因不良反应而退出治疗（RR 2.36, 95%CI 1.59 ~ 3.51; 7 项试验, 2524 名受试者; 高质量证据）。与接受安慰剂的受试者相比，接受吡仑帕奈的受试者报告一种或多

种不良反应的比例更高 (RR 1.17, 95%CI 1.10 ~ 1.24; 7 项试验, 2524 名受试者; 高质量证据)。与安慰剂相比, 接受吡仑帕奈治疗的受试者更容易出现共济失调 (RR 14.32, 99%CI 1.09 ~ 188.31; 2 项试验, 1098 名受试者; 低质量证据)、头晕 (RR 2.87, 99%CI 1.45 ~ 5.70; 7 项试验, 2524 名受试者; 低质量证据) 和嗜睡 (RR 1.76, 99%CI 1.02 ~ 3.04; 7 项试验, 2524 名受试者)。亚组分析表明, 与安慰剂相比, 接受吡仑帕奈剂量为 4mg/d (RR 1.38, 95%CI 1.05 ~ 1.83; 2 项试验, 710 名受试者)、8mg/d (RR 1.83, 95%CI 1.51 ~ 2.22; 4 项试验, 1227 名受试者) 或 12mg/d (RR 2.38, 95%CI 1.86 ~ 3.04; 3 项试验, 869 名受试者) 的患者, 癫痫发作频率降低了 50%或更多; 然而, 吡仑帕奈 12mg/d 治疗时退出治疗的人数也增加 (RR 1.77, 95%CI 1.31 ~ 2.40; 3 项试验, 869 名受试者)。

作者结论: 吡仑帕奈添加治疗可有效降低癫痫发作频率, 并可能有效维持耐药性局灶性癫痫患者的无癫痫发作。尽管吡仑帕奈耐受性良好, 但与安慰剂相比, 吡仑帕奈治疗的患者退出比例更高。亚组分析表明, 8 mg/d 和 12 mg/d 是吡仑帕奈最有效的剂量; 然而, 使用 12mg/d 时, 撤药的患者例数增多。未来的研究应侧重于调查吡仑帕奈长期随访的疗效和耐受性, 以及探索最佳剂量。

#### 4. 吡仑帕奈对两种已建立的啮齿类动物早期癫痫模型的抗癫痫作用

Anti-seizure efficacy of perampanel in two established rodent models of early-life epilepsy

Epilepsy Behav 2023 Apr 27 Vol.143 Pages 109194. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109194

Nicholas S Roberts, Marcus J Handy, Yoshimasa Ito, Keisuke Hashimoto, Frances E Jensen, Delia M Talos

早期癫痫发作给予常规的抗癫痫药物 (ASM) 治疗可能无效, 也可能导致慢性癫痫和长期的行为和认知缺陷。针对导致癫痫的年龄特异性机制的治疗将具有临床意义, 其中一个靶点是兴奋性谷氨酸受体的 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (AMPA) 亚型, 该受体在发育中的大脑中上调。吡仑帕奈是一种非竞争性选择性 AMPAR 拮抗剂, 经美国食品药品监督管理局批准用于儿童和成人的局灶性发作性癫痫 (FOS) 或原发性全身强直阵挛性癫痫 (PGTC)。然而, 对于年龄小于 4 岁的癫痫患者, 吡仑帕奈治疗的疗效未见报道。因此, 我们在两种早期癫痫模型中测试了吡仑帕奈的疗效: (1) 缺氧诱导的新生儿癫痫大鼠模型和 (2) 高温诱导的 Dravet 综合征小鼠模型。在两个实验模型中, 用吡仑帕奈预处理对早期癫痫发作具有剂量依赖性保护作用。这些发现表明, AMPAR 介导的超兴奋性可能参与了早期癫痫发作的病理生理学, 早期癫痫发作用吡仑帕奈治疗可能更合适。

#### 5. 吡仑帕奈在临床实践中用于治疗特发性全面性癫痫患者

Perampanel for the Treatment of People with Idiopathic Generalized Epilepsy in Clinical Practice

Epilepsia 2023 Apr 28. doi: 10.1111/epi.17631

Eugen Trinko, Taoufik Alsaadi, Hiroko Goji, Taketoshi Maehara, Satoru Takahashi, Julia Jacobs, Rosaria Renna, Francisco José Gil-López, Rob McMurray, Ricardo Sáinz-Fuertes, Vicente Villanueva

目的：评价 perampanel (PER) 在现实条件下用于治疗 PERMIT 研究中纳入的特发性全面性癫痫 (IGE) 患者的情况。

方法：这项多国、回顾性、汇总分析 PERMIT 研究探索了 PER 在 17 个国家的局灶性和全面性癫痫患者在临床实践中使用 PER 的情况。该亚组分析包括 IGE 的 PERMIT 参与者。保留和有效性测量的时间点为 3、6 和 12 个月（最后一次观察结转，定义为“最后一次访问”，也适用于有效性）。根据癫痫发作类型（总癫痫发作、全身强直阵挛性癫痫发作[GTCS]、肌阵挛发作、失神发作）评价有效性，包括≥50%的应答率和无癫痫发作率（定义为至少自上次访视以来无癫痫发作）。在整个 PER 治疗期间监测安全性/耐受性，并通过记录不良事件 (AE) 的发生率进行评价，包括精神病 AE 和导致治疗中止的 AE。

结果：完整分析集包括 544 例 IGE 患者(51.9%为女性；平均年龄 33.3 岁；平均癫痫持续时间 18.1 年)。在 3、6 和 12 个月时，分别有 92.4%、85.5%和 77.3%的参与者继续接受 PER 治疗(保留人群，n=497)。最后一次访视时，应答率和癫痫无发作率分别为 74.2%和 54.6%(总癫痫发作)，81.2%和 61.5% (GTCS)，85.7%和 66.0%(肌阵挛发作)，90.5%和 81.0%(失神发作)(有效人群，n=467)。42.9%的患者发生不良反应，包括易怒(9.6%)、头晕/眩晕(9.2%)和嗜睡(6.3%) (耐受性人群，n=520)。12 个月内因不良事件而停止治疗的比例为 12.4%。

意义:PERMIT 研究的亚组分析表明，在日常临床实践条件下，对 IGE 患者给予 PER 的有效性和良好的耐受性。这些发现与临床试验证据一致，支持 PER 作为治疗 IGE 的广谱抗癫痫药物。

## 拉考沙胺

### 1. 拉考沙胺作为局灶性癫痫患者的辅助治疗的疗效和耐受性：一项观察性前瞻性研究

Efficacy and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy in patients with focal-onset seizures: an observational, prospective study

Acta Neurol Belg 2023 Apr 1 Pages 1-7. doi: 10.1007/s13760-023-02236-8

Yang Jin, Ranran Zhang, Jing Jiang, Xuewu Liu

目的：评估拉考沙胺（LCM）辅助治疗局灶性癫痫发作伴或不伴继发性全面性癫痫发作患者的疗效和耐受性。

方法：在这项单中心前瞻性观察研究中，连续招募 106 例年龄≥16 岁的患者。根据临床判断，所有患者均接受 LCM 作为添加治疗。在添加 LCM 后 3 个月和 6 个月分别获得癫痫发作频率、不良事件（AE）和保留率。

结果：治疗后 3 个月和 6 个月的总有效率分别为 53.3%和 70.4%，同一时点癫痫发作无发作率分别为 19.5%和 26.5%。3 个月和 6 个月随访时的保留率分别为 99.1%和 93.3%。不良事件的总发生率为 35.8%。主要的不良事件为头晕（16.98%）和镇静（6.6%）。

结论：我们的研究证实了中国患者在现实情况中使用拉考沙胺添加治疗的疗效和耐受性。根据我们的治疗经验，中国患者需要一个通用的 LCM 维持剂量。

### 2. 拉考沙胺逆转癫痫发作诱导的晕厥性心跳停止：一例病例报告

Epileptic seizure-induced syncope asystole reversed by lacosamide: a case report

Europace 2023 Apr 15 Vol.25 Issue 4 Pages 1510. doi: 10.1093/europace/euac203

S Fitouchi, L Jesel, E Hirsch, H Marzak

一位无既往病史的 60 岁男性因晕厥入院进行评估。他不久前在休息时经历了 3-4 次约持续 1 分钟的晕厥发作。患者的静息时心电图、经胸超声心动图和运动试验结果均正常。仰卧位倾斜试验和电生理结果也没有异常。他被安装了一个可植入式心脏监测器（Confirm RX, Abbott®）后出院。在 1 个月的随访中，记录显示出 11 次持续 6-20 秒的窦性停搏。他有嗅觉或味觉幻觉，通常是由负面压力或积极情绪引发的。脑核磁共振成像显示右侧杏仁核不对称和左侧岛叶不对称。检查排除了自身免疫、感染和副肿瘤相关的病因。考虑可能诊断为边缘性脑炎或发作性晕厥，发作性晕厥是最可能的诊断。开始拉考沙胺（50 mg，每日两次）治疗。罕见的嗅幻觉症状持续了 6 个月，但未观察到晕厥或心律失常事件。拉考沙胺被停用，因为它仅对预防幻觉发作部分有效。2 个月后，记录显示出 6 次持续≥7 秒的窦性停搏，因此重新开始拉考沙胺治疗。在随后的 24 个月随访中，没有观察到晕厥或心跳骤停情况。

### 3. 口服拉考沙胺治疗难治性三叉神经痛 86 例回顾性分析

Oral lacosamide for the treatment of refractory trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 86 cases.

Headache 2023 Apr Vol.63 Issue 4 Pages 559-564. doi: 10.1111/head.14505

Muñoz-Vendrell A, Tena-Cucala R, Campoy S, García-Parra B, Prat J, Martínez-Yélamos S

背景和目的：三叉神经痛（TN）的一线治疗仅限于卡马西平和奥卡西平，在难治性病例中，替代方案很少。拉考沙胺被认为是一种有效的选择。在这项研究中，我们描述了一系列在一线药物失败后接受口服拉考沙胺治疗 TN 的患者。

方法：在这项回顾性描述性队列研究中，我们纳入了 2015 年至 2021 年间在三级医疗中心就诊的难治性 TN 患者，这些患者在一线治疗失败后接受口服拉考沙胺治疗。主要终点是疼痛缓解和不良反应。其次，我们分析了临床结果，并比较了应答者和无应答者，以寻找潜在的预测因子。

结果：纳入 86 例患者（平均年龄 62 岁[SD 15.6]；54/86[63%]女性）。86 例患者中，有 16 例(19%)为继发性 TN 病因。86 例患者中，有 29 例(34%)伴有持续疼痛。既往平均治疗次数为 2.次 7[SD 1.5]。57/86 例(66%)患者疼痛缓解，28/86 例(33%)患者出现不良反应，均为轻度。在应答者和无应答者之间没有观察到统计学上的显著差异，但是微妙的临床差异表明应答的潜在预测因子。

结论：拉考沙胺可能是一线治疗失败后难治性 TN 的有效且相对安全的治疗方法。

## 氯胺酮

### 1. 为什么是氯胺酮

Why ketamine

Epilepsy Behav 2023 Apr Vol.141 Pages 109066. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.109066

Lisa Coles, Eric S Rosenthal, Thomas P Bleck, Jordan Elm, Shahriar Zehtabchi, James Chamberlain, James Cloyd, Shlomo Shinnar, Robert Silbergleit, Jaideep Kapur

我们提出了检验氯胺酮作为治疗苯二氮卓类药物难治性（已确诊的）癫痫持续状态的添加疗法的基本原理。动物研究显示，氯胺酮作为一种神经保护剂，通过干扰苯二氮卓类药物的病理生理机制来终止其难治性癫痫持续状态。氯胺酮在用于镇静和麻醉时不会抑制呼吸。一系列报告表明氯胺酮可以帮助终止难治性和超难治性癫痫持续状态。基于动物到人的转化和药代动力学研究，我们推荐氯胺酮的静脉注射剂量为 1mg / Kg 或 3mg / Kg。本论文在 2022 年 9 月举行的第八届伦敦-因斯布鲁克癫痫持续状态和急性癫痫发作研讨会上发表。

### 2. 在重症监护中持续静脉注射氯胺酮和丙泊酚延长镇静时间的前瞻性观察性研究

Prospective observational study on the use of continuous intravenous ketamine and propofol infusion for prolonged sedation in critical care

An Pediatr (Engl Ed) 2023 Apr Vol.98 Issue 4 Pages 276-282. DOI: 10.1016/j.anpede.2023.02.014

Laura Torres Soblechero, Doris Elena Ocampo Benegas, Gema Manrique Martín, Laura Butragueño Laiseca, Andrea María Leal Barceló, Alejandro Parreño Marchante, Jesús López-Herce Cid, Santiago Mencía Bartolome

前言：在儿科重症监护中，镇痛和镇静是一个优先事项。氯胺酮和丙泊酚的组合对需要长期或难以镇静的患者来说是可选的，并可减少苯二氮卓类药物和阿片类药物的使用。本研究的目的是评估氯胺酮和丙泊酚联合用药在儿科重症监护环境中持续输注延长镇痛/镇静的有效性和安全性。

患者和方法：一项前瞻性观察性单队列研究，研究对象为 2016 年-2018 年入住儿科重症监护病房的 1 个月至 16 岁患者，这些患者被持续输注氯胺酮和丙泊酚以镇痛和镇静。我们收集了有关人口统计学和临床特征、镇痛和镇静评分（MAPS、COMFORT-B 和 SOPHIA）、血流动力学参数和不良事件的数据。

结果：该研究包括 32 名患者。氯胺酮的最大剂量为 1.5mg / kg / h（四分位距[IQR]，1-2mg / kg / h），输注持续时间为 5 天（IQR，3-5 天）。丙泊酚的最大剂量为 3.2mg / kg / h（IQR，2.5-3.6mg / kg / h），输注持续时间为 5 天（IQR，3-5 天）。30 名患者（93.7%）曾接受咪达唑仑和 29 名（90.6%）曾接受芬太尼治疗。开始氯胺酮和丙泊酚输注后镇痛评分没有变化。COMFORT-B 评分有统计学意义上的显著增加，但评分保持在足够的镇静范围内（12-17）。在开始后 1 小时，平均动脉压（从 64mmHg 到 60mmHg；P=0.006）和舒张压（从 50.5 到 48mmHg；P=0.023）小幅度降低，统计学差异显著；但这种差异在 12 小时后未观察到，并且不需要使用血管活性药物。输注期间未发现其他重大不良事件。

结论：连续输注氯胺酮和丙泊酚联合用药在危重症儿童是安全的，可以达到适当水平的镇痛和镇静，而不会产生相关的血流动力学影响。

### 3. 在晚年难治性抑郁症中快速和后快速氯胺酮作用的神经复杂性脑电图生物标志物： 一项随机对照试验

Neural complexity EEG biomarkers of rapid and post-rapid ketamine effects in late-life treatment-resistant depression: a randomized control trial

Neuropsychopharmacology 2023 Apr 19. doi: 10.1038/s41386-023-01586-4

Nicholas Murphy, Amanda J F Tamman, Marijn Lijffijt, Dania Amarneh, Sidra Iqbal, Alan Swann, Lynnette A Averill, Brittany O'Brien, Sanjay J Mathew

氯胺酮是难治性抑郁症 (TRD) 的有效干预措施，包括晚年抑郁症 (LL-TRD)。氯胺酮的抗抑郁作用机制是谷氨酸能激增，可通过脑电图 (EEG)  $\gamma$  振荡测量。然而，氯胺酮效应的非线性脑电图生物标志物 (如神经复杂性) 需要捕捉到更广泛的系统效应来表示突触通讯的组织水平，并阐明治疗应答者的作用机制。在一项随机对照试验的二次分析中，我们研究了 33 名 LL-TRD 退伍军人在静脉注射氯胺酮或咪达唑仑 (活性对照) 40 分钟后，氯胺酮的快速 (基线至 240 分钟) 和后快速 (24 小时和 7 天) 效应在两种脑电图神经复杂性标记物 (Lempel-Ziv 复杂性【LZC】和多尺度熵[MSE]) 中的表现。我们还研究了在注射后 7 天的 Montgomery-Åsberg 抑郁评定量表评分的变化与神经复杂性之间的关系。我们发现 LZC 和 MSE 在输注 30 分钟后均增加，其影响不局限于 MSE 的单一时间尺度。在 MSE 中观察到后快速效应被氯胺酮降低。没有观察到神经复杂性与抑郁症状减少之间的关系。我们的研究结果支持以下假说，即单次注射低于麻醉剂的氯胺酮对 LL-TRD 中诱发的谷氨酸能激增全系统贡献具有随时间变化的效应。此外，还观察到在先前显示的  $\gamma$  振荡效应的时间窗口之外，神经复杂性也有变化。这些初步结果具有临床意义，为氯胺酮提供了一种非线性的、与振幅无关的、具有更大动态特性的功能标记物，在强调氯胺酮的作用方面提供了比线性测量更强的优势。

## 噻加宾

### 1. 噻加宾通过调节 BDNF/TrkB 的表达和神经炎症标志物抑制戊四唑诱发的小鼠癫痫发作并改善行为和认知参数

Tiagabine suppresses pentylenetetrazole-induced seizures in mice and improves behavioral and cognitive parameters by modulating BDNF/TrkB expression and neuroinflammatory markers

Biomed Pharmacother 2023 Apr Vol.160 Pages 114406. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114406

Sana Javaid, Faleh Alqahtani, Waseem Ashraf, Syed Muhammad Muneeb Anjum, Muhammad Fawad Rasool, Tanveer Ahmad, Fawaz Alasmari, Abdullah F Alasmari, Saleh Abdullah Alqarni, Imran Imran

噻加宾 (Tia) 是一种新一代抗癫痫药物, 通过抑制 GABA 转运体-1 型来模拟 GABA 能信号; 在伴有神经行为和神经炎症的慢性癫痫模型中, 噻加宾的研究较少。因此, 本研究调查了 Tia 对戊四唑 (PTZ) 诱发小鼠的脑电图 (EEG) 活动、行为表现和 mRNA 表达的实时影响。雄性 BALB/c 小鼠给予噻加宾 (0.5、1 和 2 毫克/千克) 治疗 21 天, 同时每隔一天注射一次 PTZ (40 毫克/千克), 共注射 11 次, 并通过皮质电极的 EEG 记录同步验证监测癫痫发作的进展。一系列的行为实验证实了点燃后对焦虑和记忆缺陷的保护作用。评估离体的脑的氧化改变和 BDNF / TrkB, GAT-1 和 GAT-3 以及神经炎症标志物 mRNA 表达的实时变化。实验结果显示, 2mg/kg 剂量的 Tia 能最大限度地抑制癫痫发作的发展, 并减少来自大脑皮层的癫痫性尖波放电。此外, Tia 的剂量依赖性发挥抗焦虑作用, 并保护 PTZ 诱发的认知障碍。Tia 通过增强 GABA 能的调节作用, 减少脂质过氧化, 增加大脑中的超氧化物歧化酶和谷胱甘肽水平。PTZ 诱导的 BDNF/TrkB 信号和促炎细胞因子释放可以通过 Tia 在全脑中上调 GAT-1 和 GAT-3 转运蛋白来减轻。综上所述, Tia 的作用可能是通过降低氧化应激、调节 BDNF/TrkB 和减轻神经炎症标志物的表达, 从而减少癫痫发生和改善癫痫相关的神经精神效应。

## 拉莫三嗪

### 1.对拉莫三嗪耐药的大鼠海马中 miR-9a-5p 表达下降：一项行为学，分子和生物信息学评估

miR-9a-5p expression is decreased in the hippocampus of rats resistant to lamotrigine: A behavioural, molecular and bioinformatics assessment

Neuropharmacology 2023 Apr 1 Vol.227 Pages 109425. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109425

Natalia Chmielewska, Adriana Wawer, Zofia Wicik, Bartosz Osuch, Piotr Maciejak, Janusz Szyndler

开发难治性癫痫新治疗策略的主要障碍是其机制的复杂性和对其机制的了解不够。利用拉莫三嗪耐药癫痫模型，我们评估了钠通道亚基表达的变化是否与拉莫三嗪(LTG)的反应性降低有关，以及 miRNAs 是否也可能相关。在点燃模型构建期间，在每次刺激之前向雄性大鼠给予 LTG (5 mg/kg)。暴露于 LTG (30 mg/kg) 后进行刺激以确认完全点燃大鼠的耐药性。使用 RT-PCR 测量钠通道亚基 (SCN 1A、SCN 2A 和 SCN 3A) 和 miRNA (miR-155- 5p、miR-30b-5p、miR-137- 3p、miR-342- 5p、miR-301a-3p、miR-212- 3p、miR-9a-5p 和 miR-133a-3p) 的 mRNA 水平。Western blot 分析来测量 Nav1.2 蛋白，并利用生物信息学工具对 miR-9a-5p 进行靶标预测和富集分析，只有 miR-9a-5p 受到 LTG 响应性的影响。杏仁核点燃癫痫发作下调 Nav1.2、miR-137- 3p、miR-342- 5p、miR-155- 5p 和 miR-9a-5p，上调 miR-212- 3p。在 LTG 耐药的大鼠中，miR-9a-5p 是唯一降低的分子。生物信息学评估和疾病富集分析显示，在海马中以高可信度表达的 miR-9a-5p 靶标与癫痫的相关性最显著。由于 miR-9a-5p 的失调，受其影响的主要途径是神经营养过程、神经传递、炎症反应、细胞增殖和凋亡。相互作用网络分析发现，LTG 靶点 SCN2A 与 miR-9-5p 调控的基因相互作用数量最多。需要进一步的研究来提出导致 LTG 反应减弱的特定基因和 miRNAs；应特别关注 miR-9a-5p 靶点，如 KCNA4、KCNA2、CACNB2、SCN4B、KCNC1。

## 苯巴比妥

### 1. 苯巴比妥在癫痫持续状态中的应用——有效药物的再发现

Phenobarbital in Status epilepticus - Rediscovery of an effective drug

Epilepsy Behav 2023 Apr Vol.141 Pages 109104. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109104

Eugen Trinka

苯巴比妥 (PB) 作为最古老的抗惊厥药物 (ASM) 之一, 自 1912 年以来一直在临床上使用。其治疗癫痫持续状态 (SE) 方面的价值目前仍备受争议。在许多欧洲国家, 苯巴比妥因被报道存在低血压、心律失常和低通气的副作用而失宠。苯巴比妥具有很强的抗惊厥作用, 镇静作用非常小。它通过增加 GABA 能抑制和通过抑制 AMPA 受体减少谷氨酸能激活来发挥其临床作用。除良好的临床前证据之外, 少数很有标志性的关于人类 SE 的随机对照研究表明苯巴比妥在早期 SE 的一线治疗中, 至少与劳拉西泮一样好, 并且苯巴比妥在苯二氮卓类耐药性 SE 中明显优于丙戊酸。来自随机试验和大型非随机前瞻性和回顾性研究的数据表明, 即便苯巴比妥的剂量很高, 苯巴比妥的耐受性也很好。因此, 尽管苯巴比妥在欧洲和北美的受欢迎程度有所下降, 但它应被视为早期和已确诊的 SE 的一种具有高成本效益的治疗方法, 而不仅仅是在资源有限的环境中。本论文在 2022 年 9 月举行的第八届伦敦-因斯布鲁克癫痫持续状态和急性癫痫发作研讨会上发表。

### 2. 苯巴比妥在超级难治性癫痫持续状态(PIRATE)中的应用: 一项回顾性多中心研究分析

Phenobarbital in Superrefractory Status Epilepticus (PIRATE): a retrospective, multicenter analysis

Epilepsia 2023 Apr 6. doi: 10.1111/epi.17608

Kunst Stefan, Rojo Mikel, Schmidbauer Moritz L, Pelz Johann O

目的: 超级难治性癫痫持续状态 (SRSE) 是指全身麻醉 24h 乃至更长时间后癫痫发作仍存在或有复发。本研究旨在评价苯巴比妥(PB)治疗 SRSE 的疗效和安全性。

方法: 这项回顾性多中心研究纳入了 2015 年 09 至 2020 年 09 期间在神经重症监护病房(NICU)接受 PB 治疗的 SRSE 患者, 这些患者来自德国神经重症治疗试验计划(IGNITE)的 6 个参与中心, 以评估 PB 治疗 SRSE 的有效性和安全性。主要结局是癫痫发作终止。此外, 我们使用多元广义线性模型评估了最高血药浓度、治疗持续时间和临床并发症。

结果: 最终纳入了 91 名患者 (女性 45.1%), 54 例患者(59.3%)达到癫痫发作终止。高 PB 血药浓度与癫痫发作控制相关 (每 1 $\mu$ g/mL, 校正比值比[adj.OR] 1.1, 95% CI 1.0-1.2,  $p < 0.01$ )。各组在 NICU 治疗的中位时间为 33.7 天[23.2-56.6], 89% (n=81)的患者发生了临床并发症, 包括 icu 获得性感染、需要儿茶酚胺治疗的低血压和过敏

性休克。临床并发症与治疗结局或住院死亡率之间无相关性。NICU 出院时的平均改良 Rankin 评分(mRS)为 5±1。mRS≤3 的患者有 6 例(6.6%)，其中 5 例有 PB 治疗。癫痫无法控制的患者住院死亡率明显更高。

意义：我们观察到，在接受 PB 治疗的患者中，癫痫发作控制率很高。治疗的成功与较高的剂量和血药浓度相关。然而，正如人们预想的那样，长期在 ICU 治疗的危重患者从 NICU 出院时良好的临床转归率仍然非常低。进一步开展前瞻性研究来评估 PB 治疗的长期临床结局以及是否在治疗早期应用大剂量 PB 将是有价值的。

### 3. 足月新生儿急性症状性癫痫发作后早期停用苯巴比妥

Early Discontinuation of Phenobarbital After Acute Symptomatic Neonatal Seizures in the Term Newborn

Neurol Clin Pract 2023 Apr Vol.13 Issue 2 Pages e200125. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200125

Melisa Carrasco, Sonia Lomeli Bonifacio, Gabrielle deVeber, Vann Chau

介绍：新生儿围产期脑损伤后常发生急性症状性癫痫发作。常见的病因包括缺氧缺血性脑病、缺血性卒中、颅内出血、代谢紊乱和颅内感染。新生儿癫痫发作通常用苯巴比妥治疗，苯巴比妥可能引起镇静，并可能对大脑发育产生显著的长期影响。最近的文献表明，一些患者在从新生儿重症监护病房出院前可以安全地停用苯巴比妥。优化选择性早期苯巴比妥停药的策略将具有重要价值。在这项研究中，我们提出了在新生儿脑损伤的情况下急性症状性癫痫发作消退后苯巴比妥停药的统一框架。

### 4. 基于苯巴比妥的医疗 ICU 酒精戒断综合征治疗方案：实施前后的研究

Phenobarbital-Based Protocol for Alcohol Withdrawal Syndrome in a Medical ICU: Pre-Post Implementation Study

Crit Care Explor 2023 Apr 18 Vol.5 Issue 4 Pages e0898. doi: 10.1097/CCE.0000000000000898

Mahmoud Alwakeel, Dina Alayan, Talha Saleem, Saira Afzal, Ellen Immler, Xiaofeng Wang, Bassel Akbik, Abhijit Duggal

我们比较了以苯二氮卓类药物(BZD)为基础的方案在治疗 MICU 中酒精戒断综合征(AWS)方面的疗效和安全性。

设计：单中心，实施前后的研究。

设置：在一个三级医疗中心的有 40 张床的重症监护病房进行。

患者：我们纳入了初步诊断为 AWS 的所有入住 MICU 的患者。

干预措施：静脉注射 PB 260 mg，然后根据需要每 15-30 分钟给药 130 mg，最高可达 15 mg/kg 理想体重，而 BZD 剂量逐渐增加，以达到临床研究所戒断评估酒精量表修订评分小于 10 分。

测量结果和主要结果：除安全措施外，ICU 和住院时间 (LOS) 是该研究的主要结果。共纳入 102 例患者，PB 组 51 例，BZD 组 51 例。基线临床特征无差异。每组中有一半的病人有谵妄。使用基于 PB 的方案使 ICU LOS 中位数降低 35% (1.5 天[四分位间距, 1.2-2.4 天] vs. 2.3 天[1.4-4.8 天]; p=0.009)，医院 LOS 降低 50% (3 天[2.7-4

天] vs. 6天[4-10天];  $p < 0.001$ )。在调整合并症和临床因素后, PB 方案使 ICU LOS 住院天数减少了 40% (95% CI; 25.8-53.5%)。与 BZD 组相比, PB 组需要较少的辅助药物来控制症状( $0.7[0.5-1]$  vs.  $2.5[2-3]$ ;  $p < 0.001$ ), 较少需要插管( $1/51[2\%]$  vs  $10/10[19.6\%]$ ;  $p = 0.023$ )和较少需要身体约束( $19/51[37.3\%]$  vs  $29/51[56.9\%]$ ;  $p = 0.047$ )。

结论: 短期内快速升高剂量的 PB 方案是 BZD 在 MICU 治疗 AWS 的有效和安全的替代方案。

## 苯妥英钠

### 1. 基于磷酸钙的纳米制剂可选择性地消除癫痫神经元对苯妥英钠的耐药性从而阻止癫痫发作

Calcium Phosphate-Based Nanoformulation Selectively Abolishes Phenytoin Resistance in Epileptic Neurons for Ceasing Seizures

J Pharm Sci. 2023 Apr 4; vol: S0022-3549 issue: 23 page: 00145-4.DOI: 10.1002/sml.202300395

Qiwen Guan, Xuan Wang, Danfeng Cao, Menghuan Li, Zhong Luo, Xiaoyuan Mao

苯妥英钠 (PHT) 作为临床上的一线抗癫痫药物, 它可以通过阻断电压控制的钠通道来降低神经元的生物电活动。然而, PHT 因其较低的血脑屏障 (BBB) 穿透能力和癫痫神经元中由 Abcb1 基因编码的外排转运体 p-glycoprotein (P-gp) 的表达水平上调, 而限制了其在体内的疗效。本研究报告了一种可以克服 PHT 耐药机制以提高抗癫痫疗效的纳米整合策略。具体来说, PHT 首先通过生物矿化作用被纳入磷酸钙 (CaP) 纳米颗粒中, 然后被 PEG 化的 BBB 穿透性 TAT 肽表面修饰。CaP@PHT-PEG-TAT 纳米制剂可以有效地穿过 BBB, 从而被癫痫病神经元吸收。之后, 酸性溶酶体环境将会使它们完全降解, 将  $Ca^{2+}$  离子和 PHT 释放到细胞质中。 $Ca^{2+}$  离子可抑制线粒体的氧化磷酸化, 以逆转细胞缺氧, 从而阻断缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (Hif1 $\alpha$ )-Abcb1-轴, 同时阻止了三磷酸腺苷的生成, 抑制 P-gp 的表达和药物外排能力, 从而增强了 PHT 的保留。本研究为抗药性癫痫提供了一种有效的治疗干预方法。

### 2. 苯妥英通过抑制人牙龈成纤维细胞中的钙排泄来增强受体介导的钙反应

Enhancement of receptor-mediated calcium responses by phenytoin through the suppression of calcium excretion in human gingival fibroblasts

J Periodontal Res. 2023 Apr; vol: 58 issue: 2 page: 274-282.DOI: 10.1111/jre.13089.

Erika Minowa, Yoshinobu Hayashi, Kenji Goh, Narumi Ishida, Yoshihito Kurashige, Akihiro Nezu, Masato Saitoh, Akihiko Tanimura

背景和目的: 苯妥英引起的牙龈过度生长被认为与  $Ca^{2+}$  信号相关; 然而, 增加细胞内  $Ca^{2+}$  浓度 ( $[Ca^{2+}]_i$ ) 的机制仍存在争议。本研究旨在阐明苯妥英诱导的人牙龈成纤维细胞 (HGFs) 中  $[Ca^{2+}]_i$  增加的潜在机制。

方法: 在室温下, 利用 EM-CCD 相机与倒置荧光显微镜组成的成像系统捕获 fura-2 的荧光图像, 在单细胞水平上研究 100 $\mu$ M 苯妥英对 HGFs 中  $[Ca^{2+}]_i$  的影响。

结果: 在细胞外  $Ca^{2+}$  不存在的情况下, HGF 暴露于 100  $\mu$ M 苯妥英可诱导  $[Ca^{2+}]_i$  短暂增加, 表明苯妥英诱导的  $[Ca^{2+}]_i$  增加不需要细胞外  $Ca^{2+}$  流入。此外, 苯妥英通过毒胡萝卜素耗尽了细胞内  $Ca^{2+}$  储存、增加了 HGFs

中的  $[Ca^{2+}]_i$ , 这表明它既不涉及储存的  $Ca^{2+}$  释放也不涉及抑制  $Ca^{2+}$  摄取。此外, 在没有细胞外  $Na^+$  的情况下, 苯妥英诱导的  $[Ca^{2+}]_i$  增加降低至 18.8%, 而在存在苯妥英的情况下, 去除细胞外  $Na^+$  后  $[Ca^{2+}]_i$  增加降低至 25.9%。这些结果表明苯妥英通过抑制  $Na^+/Ca^{2+}$  交换来增加 HGF 的  $[Ca^{2+}]_i$ 。抑制细胞内  $Ca^{2+}$  排泄被认为可以增强各种刺激诱导的  $Ca^{2+}$  反应。单细胞水平的分析表明, 用  $1 \mu M$  ATP 或  $3 \mu M$  组胺刺激可使 20-50% 的细胞  $[Ca^{2+}]_i$  升高, 而苯妥英存在时, 许多无反应细胞的  $[Ca^{2+}]_i$  升高。

结论: 我们的研究表明, 苯妥英通过抑制 HGFs 中的  $Ca^{2+}$  外流来诱导  $[Ca^{2+}]_i$  增加。还发现苯妥英通过抑制  $Ca^{2+}$  流出, 明显增强了由低浓度 ATP 或组胺刺激诱导的小  $Ca^{2+}$  反应。这些发现表明苯妥英可能通过与牙龈中的炎性生物活性物质相互作用而导致药物诱导的牙龈过度生长。

## 左乙拉西坦

### 1. 左乙拉西坦治疗对心电图参数的影响

Effect of levetiracetam therapy on electrocardiographic parameters

Arch Pediatr . 2023 Apr ; vol: 30 issue: 3 page: 149-152. DOI: 10.1016/j.arcped.2022.11.002

Hilal Aydin, Oğuzhan Korkut

目的: 本研究的目的是比较被诊断为癫痫并开始左乙拉西坦治疗的患者在治疗前和治疗第六个月的心电图参数。

方法: 本研究查阅了 30 例被诊断为癫痫并接受左乙拉西坦治疗的患者的档案, 记录其临床特征、脑电图 (EEG)、头颅磁共振成像 (MRI) 以及治疗前和治疗第 6 个月时的心电图 (ECG) 数据。

结果: 患者的平均年龄为  $10.93 \pm 3.74$  (4-17) 岁; 16 例 (53.33%) 为男孩。总共有 13 例 (43.3%) 表现为局灶性癫痫发作, 17 例 (56.7%) 表现为全面性癫痫发作。心电图参数 (PR 间期、QTc、QT 间期和 QRS 持续时间) 的比较显示, 在治疗的第 6 个月, PR 间期和 QTc 值缩短, 然而这些变化在统计学上无显著性差异。治疗前和第 6 个月时心电图参数在性别和癫痫类型方面无显著性差异 ( $p > 0.05$ )。

结论: 本研究表明左乙拉西坦对心电图参数没有影响。

### 2. 基于生理学的左乙拉西坦药代动力学模型的开发和验证, 用于预测左乙拉西坦在儿科的暴露和剂量优化

Development and Validation of Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Levetiracetam to Predict Exposure and Dose Optimization in Pediatrics

J Pharm Sci. 2023 Apr 4; vol: S0022-3549 issue: 23 page: 00145-4. DOI: 10.1016/j.xphs.2023.03.025

Wenxin Shao, Chaozhuang Shen, Wenhui Wang, Hua Sun, Xiaohu Wang, Kuo Geng, Xingwen Wang, Haitang Xie

左乙拉西坦 (Lev) 是近年来在癫痫儿童人群中应用越来越广泛的抗癫痫药物, 但其在儿童人群中的药代动力学行为尚需明确。由于伦理和现实因素, 儿科药物的临床试验仍然难以进行。本研究的目的是使用基于生理学的药代动力学 (PBPK) 模型来预测儿科患者血浆 Lev 暴露的变化, 并为剂量调整提供建议。使用 PK Sim® 软件开发了成人 Lev 的 PBPK 模型, 并将其外推到整个儿科人群的年龄范围。使用临床药代动力学数据对模型进行评估。结果表明, 成人和儿童模型的预测和观察结果之间具有良好的拟合性。新生儿、婴儿和儿童的推荐剂量分别是成人的 0.78 倍、1.67 倍和 1.22 倍。此外, 在相同剂量下, 青少年的血浆暴露量与成年人相似。本研究成功开发并验证了成人和儿科 Lev 的 PBPK 模型, 为儿科人群合理用药提供了参考。

### 3. 建立一种基于同位素稀释-液相色谱-串联质谱法 (ID-LC-MS/MS) 的候选参考测量程序, 用于量化人血清和血浆中的左乙拉西坦的含量

An isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry (ID-LC-MS/MS)-based candidate reference measurement procedure for the quantification of levetiracetam in human serum and plasma

Clin Chem Lab Med. 2023 Apr 4. DOI: 10.1515/cclm-2022-1038

Kobel A, Schierscher T, Singh N, Salzmann L, Liesch F, Bauland F, Geistanger A, Risch L, Geletneky C, Seger C, Taibon J

目的: 开发用于人血清和血浆中左乙拉西坦定量的同位素稀释液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 候选参考测量程序 (RMP)。

方法: 定量核磁共振波谱 (qNMR) 用于表征 RMP 材料, 以确保可追溯到 SI 单位。为了定量左乙拉西坦, 在基于蛋白质沉淀的样品制备之后, 使用 C8 柱对用于色谱分离的 LC-MS/MS 方法进行了优化。使用血清和血浆的加标基质样品来检测选择性和特异性。通过进行柱后灌注实验和比较标准线斜率来确定基质效应。在 5 天内评估精密度和准确度。根据《测量不确定度表达指南》(GUM) 评估测量不确定度。

结果: RMP 具有较高的选择性和特异性, 且不存在基质效应, 可以在 1.53-90.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$  的范围内对左乙拉西坦进行定量。中间精密度 $<2.2\%$ , 所有浓度的重复性为 1.1-1.7%。在测量范围内的所有水平和基质的相对平均偏倚范围为-2.5%至-0.3%。稀释样品的平均偏置范围为-0.1 至 2.9%。对于独立于浓度水平和样品类型的单个测量, 满足并确定了预定义的测量不确定度接受标准 $\leq 4.0\%$  ( $k=2$ )。

结论: 我们提出了一种新的基于 LC-MS/MS 的人血清和血浆中左乙拉西坦的候选 RMP。其扩展测量不确定度 $\leq 4.0\%$ , 满足临床对左乙拉西坦监测的需要。利用 qNMR 来表征左乙拉西坦标准物质, 允许计量溯源到 SI 单位。

### 4. 评价左乙拉西坦对早期创伤后癫痫发作的预防作用: 二级创伤中心的经验

Evaluation of levetiracetam for early post-traumatic seizure prophylaxis: A level II trauma center experience

Surgeon. 2023 Apr; vol: 21 issue: 2 page: e78-e82. DOI: 10.1016/j.surge.2022.05.001

Timothy A Amin, Steven F Nerenberg, Osama A Elsayy, Antai Wang, Jackie P Johnston

前言: 创伤性脑损伤(TBI)可诱发早发或迟发创伤后癫痫发作(PTS)。虽然 PTS 的发病率低, 但是对药物或持续时间缺乏共识, 仍需要采用预防措施。左乙拉西坦(LEV)因其安全性和有效性被首选用于早期 PTS 预防。本研究的目的是评估 LEV 在早期 PTS 预防中的作用。

方法和材料: 对 2018 年 8 月至 2019 年 7 月期间接受 LEV 作为早期 PTS 预防的 18 岁以上 TBI 患者进行单中心、回顾性图表回顾。主要结局是 LEV 持续时间。次要结局为癫痫发作发生率、重症监护病房(ICU)和住院时间(LOS)。

结果: 137 例患者平均年龄为  $59 \pm 20$  岁, 男性占 69.3%。入院时平均 GCS 为  $13 \pm 4$ , 77.4% 的患者为轻度 TBI。LEV 中位持续时间为 7 天(IQR 4-10), 13.9% 的患者符合推荐的 7 天持续时间。服用 LEV >7 天组的中位 LEV 持续时间是服用 LEV  $\leq 7$  天组的两倍以上[10.25 天 (8.5-15.5) vs. 4 天(1.5-4.5),  $p < 0.0001$ ]。脑电图证实的 PTS 发生率为 2.2%, 早期 PTS 发生率为 0.73%。ICU 和住院 LOS 的中位数分别为 2 天(IQR 1-7)和 7 天 (IQR 3-16)。

结论: 本研究中大部分患者为轻度或中度脑外伤, PTS 的发生率较低。早期 PTS 用 LEV 预防 7 天是合适的, 尽管大多数患者没有达到推荐的持续时间。需要努力规范化和实施 PTS 预防方案。

## 5. 脑外伤的早期临床前血浆蛋白生物标志物受早期癫痫发作和左乙拉西坦的影响

Early preclinical plasma protein biomarkers of brain trauma are influenced by early seizures and levetiracetam

Epilepsia Open. 2023 Apr 7. DOI: 10.1002/epi4.12738

Patricia G Saletti, Wenzhu B Mowrey, Wei Liu, Qianyun Li, Jesse McCullough, Roxanne Aniceto, I-Hsuan Lin, Michael Eklund, Pablo M Casillas-Espinosa, Idrish Ali, Cesar Santana-Gomez, Lisa Coles, Sandy R Shultz, Nigel Jones, Richard Staba, Terence J O'Brien, Solomon L Moshé, Denes V Agoston, Aristeia S Galanopoulou; EpiBioS4Rx Study Group

目的: 采用中-重度创伤性脑损伤(TBI)的外侧液体冲击损伤(LFPI)模型, 在考虑重度 TBI 后常用左乙拉西坦的影响下, 以识别预测损伤、早期创伤后癫痫发作或神经运动功能恢复(神经评分)的早期血浆生物标志物。

方法: 成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠左顶叶 LFPI, LFPI 后给予左替拉西坦[200mg/kg 药丸, 200mg/kg/d 皮下注射, 连续 7 天(7d)]或溶剂对照, 连续视频脑电图记录( $n=14$ /组)。设置 Sham 组(仅开颅,  $n=6$ )和 naïve 组 (未处理对照组) ( $n=10$ )。sham/naïve 组在 LFPI 后 2 天或 7 天或同等时间点进行神经评分和血浆采集。血浆蛋白生物标志物水平由逆相蛋白微阵列测定, 并使用机器学习根据损伤严重程度(LFPI vs sham/control)、左乙拉西坦治疗、早期癫痫发作和 2d- 7d 神经评分恢复进行分类。

结果: 低 2d 血浆 Thr231 磷酸化 tau 蛋白(pTAU-Thr231)和 S100B 联合(ROC AUC=0.7790)预测既往开颅手术(诊断性生物标志物)。左乙拉西坦处理的 LFPI 大鼠与溶剂对照可通过 2d-HMGB1、2d-pTAU-Thr231 和 2d-UCHL1 以及血浆水平(药效学生物标志物)进行区分(ROC AUC=0.9394)。左乙拉西坦预防了两种生物标志物的发作效应, 这两种标志物仅在药物治疗的 LFPI 大鼠中预测早期癫痫发作: pTAU-Thr231 (ROC AUC=1)和 UCHL1 (ROC AUC=0.8333)(药物治疗的 LFPI 大鼠早期癫痫发作的预后生物标志物)。血浆 2d-IFN $\gamma$ 水平高(反应性生物标志物)可预测左乙拉西坦耐药的早期癫痫发作(ROC AUC=0.8750)。2d-S100B 升高, 2d-HMGB1 降低, 2d- 7d HMGB1 升高或 TNF 降低, 对 2d- 7d 神经评分恢复的预测最好( $p < 0.05$ )(预后生物标志物)。

意义: 在解释早期创伤后生物标志物时, 需要考虑抗癫痫药物和早期癫痫发作。

## 6. 鹿鼠筑巢、刻板印象和工作记忆之间的关系: 对左乙拉西坦的反应

Associations between nesting, stereotypy, and working memory in deer mice: response to levetiracetam.

Bianca Hurter, Shannon L Gourley, De Wet Wolmarans

**背景：**一些鹿鼠 (*Peromyscus maniculatus bairdii*) 表现出多种表型的持续行为。目前尚不清楚这些表型是否以及如何与童年和成年认知紊乱相关联，以及潜在的认知增强药物是否可能改变这种关联。在这里，我们探讨了早期生活行为灵活性与成年后持续行为表达之间的纵向关系。我们还研究了这些表型如何与成年期的工作记忆相关联，以及这种关联如何对长期接触假定的认知增强剂左乙拉西坦 (LEV) 做出反应。

**方法：**对 76 只幼年鹿鼠进行 Barnes 迷宫 (BM) 的习惯倾向评估，并将其分为两组 (每组 37-39 只)，即对照组和 LEV (75 mg/kg/天)。经过 56 天的不间断暴露后，我们对小鼠进行了筑巢和刻板行为的筛查，然后在 T 迷宫中的评估工作记忆。

**结果：**无论成年后 LNB 和 HS 行为如何，幼年鹿鼠绝大多数都使用习惯样反应策略。此外，LNB 和 HS 的表达不相关，而 LEV 减少 LNB 的表达，但提高了 CR (但不是 VA)。最后，提高对高刻板印象表达的控制水平可能有助于改善工作记忆性能。

**结论：**LNB、VA 和 CR 在神经认知基础方面存在差异。在整个饲养期间长期使用 LEV 可能对某些表型有益，例如 LNB，但对其他表型无效 (CR)。我们还表明，提高对刻板印象表达的控制水平可能有助于改善工作记忆的表现。

## 布立西坦

### 1. 在有创和无创视频脑电监测期间快速静脉注射布立西坦

Rapid intravenous loading of brivaracetam during invasive and non-invasive video-EEG monitoring

Epilepsy Res. 2023 May; vol:192: page107-145 DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107145

Beatriz Chavarría, Riccardo Zucca, Alessandro Principe, Abel Sanabria, Rodrigo Rocamora

目的：布立西坦（BRV）的药代动力学及其快速穿透血脑屏障的能力使其成为一种适用于紧急情况药物。在本研究中，我们的目的是研究耐药局灶性癫痫（DRFE）患者在侵入性和非侵入性视频脑电图监测期间快速静脉（IV）BRV的耐受性、安全性和急性疗效。

方法：11例成人患者，其中6例进行立体脑电图（SEEG）评估和5例进行头皮视频脑电图评价，在完全停用抗癫痫药物(ASMs)一段时间后，接受BRV 100毫克静脉输注10分钟。在静脉注射BRV之前和之后，通过视觉和光谱分析评估患者的发作期和发作间期EEG活动。患者完成利物浦不良事件概况（LAEP）量表，以评估耐受性和不良事件。

结果：所有患者对快速BRV IV的耐受性良好。平均LAEP值显示无显著差异（ $p = 0.40$ ）。静脉注射BRV使6例患者发作间期活动减少。BRV给药后5小时，平均癫痫发作频率显著降低（整个组降低79.2%， $p = 0.027$ ）。在BRV给药后10分钟观察到光谱分析的显著变化。

结论：我们的数据表明，快速BRV IV具有良好的安全性，并在短期内可有效控制癫痫发作。BRV负荷后10分钟观察到的电生理变化与其对血脑屏障扩散后脑动力学的影响相关。

## 唑尼沙胺

### 1. 唑尼沙胺改善退行性脊髓型颈椎病大鼠模型中 Fas/FasL 介导的细胞凋亡和炎症

Zonisamide improves Fas/FasL-mediated apoptosis and inflammation in a degenerative cervical myelopathy rat model

Tissue Cell 2023 Apr vol:81DOI: 10.1016/j.tice.2023.102024.

Zhengguang Wang, Yongfang Tan, Fei Xu

退行性脊髓型颈椎病 (DCM) 是一种由慢性压迫引起的脊髓严重疾病。然而, 迄今为止还没有研究通过 Fas/FasL 介导的途径检测唑尼沙胺 (ZNS) 对 DCM 的影响。本研究的目的是研究 ZNS 对 DCM 大鼠模型的影响, 并探索其潜在机制。首先, 选用 40 只成年 Sprague-Dawley 大鼠建立 DCM 大鼠模型, 分为四组: Sham 组, DCM 模型组 (DCM), ZNS 组 (DCM 模型大鼠给予 ZNS, 30mg / kg / d) 和 ZNS + CD95 组 (DCM 模型大鼠给予 ZNS 和 CD95)。分别采用苏木精染色、伊红染色、TUNEL 染色、免疫荧光和 western blotting 检测组织病理学损伤和细胞凋亡、Fas 和 Fas 配体 (FasL) 表达和 Fas/FasL 相对蛋白水平。我们的研究表明, ZNS 可以促进 DCM 大鼠的运动恢复, 同时逆转组织病理损伤和细胞凋亡。DCM 大鼠中 Iba-1、Fas 和 FasL 的表达降低, 同时 cleaved caspase-3/caspase-3、cleaved caspase-8/caspase-8、cleaved caspase-9/caspase-9、cleaved caspase-10/caspase-10 和 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2)/Bcl-2 相关的 X (Bax) 水平的下降。上述结果表明, ZNS 通过调节 Fas 和 FasL 信号来减轻大鼠模型中的 DCM 损伤。本研究表明, ZNS 对 DCM 具有有益的作用, 为后续 DCM 损伤的学术和临床研究提供了新的理论途径。

## 乙酰唑胺

### 1. 乙酰唑胺和贝伐单抗联合治疗与贝伐单抗单药治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的比较

Acetazolamide and bevacizumab combination therapy versus bevacizumab monotherapy in macular edema secondary to retinal vein occlusion

J Fr Ophthalmol 2023 Apr vol: 46 issue: 4 page: 322-326 DOI: 10.1016/j.jfo.2022.09.025

Karimi S, Nikkhah H, Nafisi H, Nouri H, Ansari I, Barkhordari S, Samnejad S, Abtahi SH

目的:确定和比较玻璃体内贝伐单抗(IVB)和口服乙酰唑胺(OA)联合治疗与 IVB 单药治疗在视网膜静脉阻塞(RVO)继发性黄斑水肿的患者中的疗效。

方法:这项随机临床试验包括 52 例 RVO 患者的 54 只眼,中心黄斑厚度(CMT)超过 300 $\mu$ m,最佳矫正视力(BCVA)在 20/400 和 20/40 之间。符合条件的患者被随机分为两组:(I) IVB 和 OA (250mg, 每日两次)联合治疗或(II) IVB 单药治疗。连续三个月每月重复眼部注射;每月测量一次 CMT 和 BCVA。

结果:两种方案均可明显降低 CMT (IVB+OA 组为 534 $\pm$ 150 $\mu$ m 至 352 $\pm$ 90 $\mu$ m,  $P$ <0.001; IVB 组为 580 $\pm$ 175 $\mu$ m 至 362 $\pm$ 90 $\mu$ m,  $P$ <0.001);两种方案相差不大。同样,BCVA 在两组中均明显改善 (IVB+OA 组 LogMAR 从 0.87 $\pm$ 0.56 到 0.53 $\pm$ 0.28,  $P$ =0.001; IVB 组 LogMAR 从 0.85 $\pm$ 0.62 到 0.46 $\pm$ 0.4,  $P$ <0.001), 两组之间没有差异。

结论:对于继发于 RVO 的黄斑水肿的患者,在 IVB 的基础上增加口服乙酰唑胺可能不会在功能和解剖方面带来额外的短期益处。

### 2. 海拔和乙酰唑胺对 40 岁及以上健康低地居民的睡眠和夜间呼吸的影响,来自随机对照试验的数据

Effect of altitude and acetazolamide on sleep and nocturnal breathing in healthy lowlanders 40 y of age or older. Data from a randomized trial

Sleep 2023 Apr vol:46 issue: 4 DOI: 10.1093/sleep/zsac269

Laura C Graf, Michael Furian, Konstantinos Bitos, Maamed Mademilov, Ainura Abdraeva

研究目的:评估 40 岁及以上健康低地居民与海拔相关的睡眠和夜间呼吸障碍,并评估预防性乙酰唑胺治疗的效果。

研究方法:在研究高原病的一项较大试验的部分参与者中,分别在 760 米和上升到 3100 米后的第一个夜晚进行临床检查和多导睡眠图检查。参与者按照 1:1 被随机分配至治疗组(乙酰唑胺 375mg/d)或安慰剂组,从

上升到 3100 米前 24 小时开始治疗，并在 3100 米期间维持治疗。主要结局是睡眠结构指数、血氧饱和度和呼吸暂停/低通气指数 (AHI)。

研究结果：总共纳入 86 名参与者 (均数±标准误, 53±7 岁, 66%为女性)。在随机分配到安慰剂组的 43 例患者中, 平均夜间脉搏血氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>) 在 760m 时为 94.0±0.4%, 在 3100m 时为 86.7±0.4%, 平均变化 (95%CI) 为-7.3% (-8.0~-6.5); 氧减饱和度指数 (ODI) 在 760m 时为 5.0±2.3, 在 3100m 时为 29.2±2.3, 改变为 24.2/h (18.8~24.5); AHI 在 760 m 时为 11.3 ± 2.4/h, 在 3100 m 时为 23.5 ± 2.4/h, 变化为 12.2/h (7.3~17.0)。在 43 名随机接受乙酰唑胺的个体中, 海拔所致的变化得到了改善。海拔诱发的变化的平均差异 ( $\Delta$ , 95%CI) 为:  $\Delta$ SpO<sub>2</sub> 2.3% (1.3~3.4),  $\Delta$ ODI -15.0/h (-22.6~-7.4),  $\Delta$ AHI -11.4/h (-18.3~-4.6)。在安慰剂组中, 随着海拔升高到 3100m, 总睡眠时间, 睡眠效率和 N3 睡眠比例分别减少 40 分钟 (17~60 分钟), 5% (2~8%) 和 6% (2~11%)。乙酰唑胺没有明显改变睡眠结构。

结论: 在海拔 3100 米的夜晚, 年龄在 40 岁或以上的健康低地居民表现出低氧血症、睡眠呼吸暂停和睡眠紊乱。预防性的乙酰唑胺治疗改善了血氧和夜间呼吸, 但对睡眠持续时间和结构无影响。

## 大麻二酚

### 1. 动物模型中的慢性疼痛和大麻二酚：行为药理学及未来展望

Chronic Pain and Cannabidiol in Animal Models: Behavioral Pharmacology and Future Perspectives

Cannabis Cannabinoid Res 2023 Apr vol:8 issue:2 page: 270-282 DOI: 10.1089/can.2022.0096

Gleice Kelli Silva-Cardoso, Christie Ramos Andrade Leite-Panissi.

一般人群中慢性疼痛的发病率约为 8%，慢性疼痛对生活质量、情绪和睡眠的影响超过了它本身病理上的负担。慢性疼痛是一个复杂而涉及多方面的症状，且几乎没有有效和安全的治疗选择。它可能与神经系统疾病、外周损伤或中枢性创伤、或对创伤或情绪事件的不适应相关，因此从这个角度来看，动物模型通过伤害性测试来评估神经病变的程度，例如异常性疼痛和痛觉过敏，例如 von Frey、Hargreaves、hot plate、tail-flick、Randall&Selitto 等测试方法。大麻二酚（CBD）被认为是治疗慢性疼痛及神经痛疾病的一种很有前景的药物。然而，尽管在临床研究和基础研究中，越来越多的证据表明 CBD 对治疗疼痛有效，但缺乏专注于慢性疼痛评估的综述；特别是在考虑临床前研究时，这些研究将慢性疼痛本身评估为一种疾病或作为创伤、外周及中枢疾病的一个结果。因此，本综述仅关注符合以下纳入标准的研究：（1）使用 CBD 提取物进行治疗；（2）使用至少一项以下最常用的测试（von Frey、hot plate、acetone、Hargreaves、tail-flick、Randall & Selitto 等）来评估机械伤害或热伤害；（3）评估慢性疼痛诱导模型中疼痛敏感性的研究。目前的文献指出，CBD 是一种耐受性良好且安全的天然化合物，在几种疼痛临床研究和动物模型中发挥镇痛作用，并减少痛觉过敏和机械刺激性/温度刺激性疼痛。此外，CBD 研究还显示出几种涉及对慢性疼痛产生积极影响的分子和细胞作用机制。总之，CBD 似乎是目前慢性疼痛常规治疗缺乏疗效现状下有前景的药物。

### 2. 大麻二酚不为人知的一面：合成物 $\Delta$ 8-四氢大麻酚意想不到的社会和临床意义

The Dark Side of Cannabidiol: The Unanticipated Social and Clinical Implications of Synthetic  $\Delta$ 8-THC

Cannabis and Cannabinoid Research 2023 Apr vol: 8 issue: 2 page: 270-282 DOI: 10.1089/can.2022.0126

Michael Geci, Mark Scialdone, Jordan Tishler.

引言：过去十年来，美国大麻产业的爆炸性增长刺激了数量众多的大麻素衍生物的形成。数十年的大麻禁令及 2018 年发布的农业法案导致了一些意想不到的后果以及来自大麻二酚的合成大麻素的广泛供应，其中包括  $\Delta$ 8-四氢大麻酚（ $\Delta$ 8-THC）， $\Delta$ 10-四氢大麻酚（ $\Delta$ 10-THC）和氢氧化氢化合物（HHC）。

方法：在本文中，我们回顾了现有的关于大麻二酚当前制备中化学复杂性的相关文献，即酸催化大麻二酚闭环（ACRCC），涉及 ACRCC- $\Delta$ 8-THC 质控上仍未解决的技术问题和大量异构化副产品的众多问题，以及在消费者安全和标签方面缺乏统一的监管。

结果：我们提供了第一份在我们看来包括了所有记录在案的源自 ACRC- $\Delta$ 8-THC 的副产品列表。也许，最重要的是，我们强调了人们越来越关注的问题，即除 $\Delta$ 8-THC 之外，源自 ACRC- $\Delta$ 8-THC 的产品混合物中的化合物尚未经过任何人体毒理学评估。这尤其令人不安，因为 ACRC- $\Delta$ 8-THC 产品与电子烟有关，它们导致了电子烟或电子烟产品使用相关肺损伤 (EVALI) 这种致命流行病的日益增长。

结论：在这一新兴的 $\Delta$ 8-THC 行业中，质量控制完全不足。美国消费者正在摄入错误标签的产品，这些产品含有众多从未接受过任何毒理学测试的化合物。EVALI 病例仍被相继报告，其死亡率接近 2% (在加利福尼亚州)。

### 3. 大麻二酚在应激相关疾病中的潜在用途

Potential Utility of Cannabidiol in Stress-Related Disorders

Cannabis Cannabinoid Res 2023 Vol. 8 Pages 230-240. DOI: 10.1089/can.2022.0130

Lookfong NA, Raup-Konsavage WM, Silberman Y.

背景：内源性大麻素 (eCB) 系统在焦虑和应激反应的稳态调节中起着重要作用。然而，eCB 系统可能会在遭遇创伤性应激源后被破坏。此外，在成年期或早期生活中发生的创伤或慢性应激源会导致 eCB 系统的长期紊乱。这些改变会干扰下丘脑-垂体-肾上腺轴功能，并可能与终生增加的恐惧和焦虑行为有关，增加发生创伤后应激障碍 (PTSD) 的风险。

方法：本综述侧重于创伤和重大应激源对青春期和成年期 eCB 功能和神经环路的影响，以及检测在患有应激源性 eCB 失调的儿童和成人患者中的 CBD 疗效现状。我们通过 Pubmed 检索了包括测试 eCB 调节在临床环境和临床前模型中对应激相关疾病的调节的研究在内的文章。

结论：鉴于 eCB 信号传导可能终生改变从而介导应激反应，使用可影响 eCB 靶点的药物或营养保健品可能会改善应激相关疾病的临床症状。然而，因其具有明显的欣快效应，并可能加剧与应激相关的行为，在使用含有  $\delta$ -9-四氢大麻酚的药用大麻素产品时需更谨慎。其他大麻素产品，如大麻二酚 (CBD)，在临床前模型中显示出减少应激相关行为的潜力。总体而言，临床前证据支持 CBD 作为已知应激事件引起的应激或焦虑障碍的潜在治疗方法，特别是在减少恐惧行为和促进场景相关恐惧记忆的消失方面，即在治疗创伤后应激障碍方面。然而，与此相关的临床研究非常有限，因此 CBD 在这方面的潜在有效性值得进一步探索。

### 4. 大麻二酚通过维持线粒体动态平衡和能量代谢稳态来改善全氟辛烷磺酸诱导的心肌细胞凋亡

Cannabidiol Alleviates Perfluorooctanesulfonic Acid-Induced Cardiomyocyte Apoptosis by Maintaining Mitochondrial Dynamic Balance and Energy Metabolic Homeostasis

J Agric Food Chem 2023 Vol. 71 Pages 5450-5462. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c08378

Xixi Wang, Tong Xu, Dongliu Luo, Shanshan Li, Xinyu Tang, Jiayi Ding, Hang Yin, Shu Li

全氟辛基磺酸 (PFOS) 是一种含氟有机化合物, 在环境和生物体中可被广泛检测到。越来越多的证据表明, 全氟辛基磺酸可突破生物屏障, 导致心脏毒性, 但其潜在的分子机制尚不清楚。大麻二酚 (CBD) 是一种非精神活性大麻素, 没有潜在的心脏毒性, 具有抗氧化和抗炎特性, 可减少多器官损伤和功能障碍。出于这些原因, 本研究的目的是研究全氟辛基磺酸如何引起心脏损伤, 以及 CBD 是否可以减轻全氟辛基磺酸引起的心脏损伤。试验小鼠给予全氟辛基磺酸 (5mg/kg) 和/或 CBD (10mg/kg) 喂食。在体外, 用全氟辛基磺酸 (200 $\mu$ M) 和/或 CBD (10 $\mu$ M) 干预 H9C2 细胞。暴露于 PFOS 后, 氧化应激水平以及作为细胞凋亡相关标志物的 mRNA 和蛋白质表达明显增加, 同时伴有小鼠心脏和 H9C2 细胞的线粒体动态失衡和能量代谢紊乱。此外, TUNEL 检测、吖啶橙/溴化乙锭染色和 Hoechst 33258 染色都表明, 暴露于 PFOS 后凋亡细胞的数量增加。值得注意的是, CBD 同时减轻了 PFOS 介导的氧化应激所造成的一系列损害。我们的研究表明, CBD 可以通过提高抗氧化能力来缓解 PFOS 诱导的线粒体动力学失衡和心肌细胞能量代谢紊乱, 这表明 CBD 可能对于经 PFOS 诱导的心肌细胞有新型的保护作用。我们的研究结果有助于了解 PFOS 的心脏毒性以及 CBD 在保护心脏健康方面的重要作用。

## 5.每天两次口服大麻二酚和富含大麻二酸的大麻提取物在橙翅亚马逊鹦鹉中耐受性良好, 并具有良好的药代动力学特征

Twice-daily oral administration of a cannabidiol and cannabidiolic acid-rich hemp extract was well tolerated in orange-winged Amazon parrots (*Amazona amazonica*) and has a favorable pharmacokinetic profile

Am J Vet Res 2023 Vol. 84. DOI: 10.2460/ajvr.22.11.0197

Mariana Sosa-Higareda, David Sanchez-Migallon Guzman, Heather Knych, Alex Lyubimov, Alexander Zakharov, Beatriz Gomez, Hugues Beaufrère

目的: 为了确定富含大麻二酚 (CBD) 和大麻二酸 (CBDA) 的大麻提取物单次和多次口服后 8 种大麻素和 5 种代谢产物的药代动力学改变, 并评估大麻提取物的不良反应, 进行了对橙翅亚马逊鹦鹉 (*Amazona amazonica*) 的研究

动物: 12 只对橙翅亚马逊鹦鹉

程序: 根据初步研究, 8 只空腹鹦鹉单次口服 30/32.5 mg/kg 大麻二酚/大麻二酸, 并在给药后 24 小时内采集了 10 次血样。4 周清除期后, 7 只鹦鹉再次以同一剂量口服大麻提取物, 每 12 小时一次, 连续 7 天, 并在之前的同一时间点采集血样。通过液相色谱串联/质谱法测定了大麻二酚、 $\Delta$ 9-四氢大麻酚、大麻酚、大麻烯、大麻醇、大麻二酸、大麻二酚酸、 $\Delta$ 9-四氢大麻酸等 8 种大麻素和 5 种特定代谢产物, 并计算了药代动力学参数。评估了不良反应、血生化和血脂的变化。

结果: 建立了大麻二酚、大麻二酸、 $\Delta$ 9-四氢大麻酚、 $\Delta$ 9-四氢大麻酸以及代谢物 11-羟基- $\Delta$ 9-四氢大麻酚等 8 种大麻素的药代动力学参数。对于多次口服用药的研究, 大麻二酚/大麻二酸的平均  $C_{max}$  为 337.4/602.1 ng/mL,

$t_{max}$  为 30 分钟，终末半衰期分别为 8.6/6.29 小时。多次口服用药的研究期间未检测到任何不良反应。主要代谢物为 11-羟基- $\Delta^9$ -四氢大麻酚。

临床相关性：对患有骨关节炎的狗每天两次给药口服大麻提取物：剂量 30 mg/kg/32.5 mg/kg 的大麻二酚/大麻二酸，能够很好地耐受并保持治疗范围的血药浓度。研究结果表明，大麻素的代谢在不同哺乳动物中存在差异。

## 6. 癫痫患者的二线大麻治疗

Second-line cannabis therapy in patients with epilepsy

Clin Neurol Neurosurg 2023 Vol. 227 Pages 107638. DOI: 10.1016/j.clineuro.2023.107638

Erica Braun, Francesca M Gualano, Prabha Siddarth, Eric Segal

目的：基于大麻的治疗（MBT）已被证明可以降低严重和耐药癫痫（DRE）患者的癫痫发作频率。药物级 CBD（Epidiolex®）于 2018 年被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 Dravet 综合征（DS）和 Lennox Gastaut 综合征（LGS），随后于 2020 年被批准用于治疗结节性硬化综合征（TSC）。目前尚不清楚，如果第一次 MBT 治疗失败，那么进行一种新的 MBT 治疗的疗效会怎样。我们进行了一项回顾性研究，以确定如果患者在最初的 MBT 中无良好反应，MBT 的替代制剂是否也会降低癫痫发作频率。我们还研究了第二次 MBT 在不良反应方面的临床影响。

方法：我们回顾了至少 2 岁的 DRE 患者的图表，他们服用了至少 2 种不同的 MBT 制剂，包括 CBD 的药理学制剂（Epidiolex®）、手工大麻和/或大麻制剂。我们回顾了 2 岁及以上患者的医疗记录；尽管受试者的历史数据，如首次癫痫发作的年龄可能在 2 岁之前。我们提取了人口统计学数据、癫痫类型、癫痫病史、用药史、癫痫发作次数和药物不良作用。评估癫痫发作频率、不良反应情况和不良反应状态的预测因素。

结果：30 名患者被确定服用了 1 种以上的 MBT。我们的研究结果表明，从基线到第一次 MBT 和第二次 MBT 后，癫痫发作频率没有显著变化 ( $p=0.4$ )。然而，我们确实发现，基线癫痫发作频率较高的患者在第二次 MBT 后对治疗有明显的反应 ( $p=0.03$ )，我们发现，第二次 MBT 后出现不良反应的患者的癫痫发作频率明显高于未出现不良反应患者 ( $p=0.04$ )。

结论：我们发现，在尝试了至少两种不同配方的 MBT 的患者中，从基线到第二次 MBT 后，癫痫发作频率没有显著降低。这表明，在尝试了至少两种不同 MBT 的癫痫患者中，第二次 MBT 治疗降低癫痫发作频率的可能性很低。虽然这些发现需要在更多的样本中被证实，但它们表明，临床医生不应在患者已经尝试过 MBT 配方后，通过尝试另一种 MBT 来提高疗效。相反，尝试另一种 MBT 可能需要更为谨慎。

## 7. 大麻二酚在失眠治疗中的应用：一项系统综述

Use of Cannabidiol in the Management of Insomnia: A Systematic Review

Cannabis Cannabinoid Res 2022 Vol. 7 Pages 213-229. DOI: 10.1089/can.2022.0122

Rylea M Ranum, Mary O Whipple, Ivana Croghan, Brent Bauer, Loren L Toussaint, Ann Vincent

背景：大麻二酚（CBD）是从大麻植物中提取的主要大麻素之一，可以在市场上购买到。CBD 通常被患者用于治疗失眠，但支持 CBD 作为失眠治疗有效性的研究尚未足够。

目的：本综述的目的是对有关 CBD 在失眠治疗中的疗效的文献进行评估。

方法：截止 2021 12 月 29 日，对以下数据库进行了全面检索：Ovid MEDLINE®和 Epub Ahead of Print、In-Process&Other Non-Index Citations and Daily、Ovid Embase、Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials、Ovid Cochrane Database of Systemal Reviews 和 Scopus。检索对象包括随机对照试验、非随机实验研究、横断面研究、队列研究、病例分析和病例报告。根据医疗保健研究和质量设计机构的特定推荐标准评估偏倚风险。

结果：34 项研究符合入选条件。所有研究都报告了至少一部分参与者的失眠症状有所改善。在 34 项研究中，19 项研究使用了 CBD 为主的治疗方法，21 项研究中使用的 CBD 与 $\Delta$ 9-四氢大麻酚（THC）的比例几乎相等。在进行假设检验的研究中，7 项以 CBD 为主的研究中有 4 项和 16 项 CBD 与四氢大麻酚比例几乎相等的研究中的 12 项报告了失眠结果的显著改善。然而，在 34 项研究中，只有 2 项专注失眠患者，其中 1 项研究是病例报告。此外，一些研究使用了未经验证的主观测量方法，大多数研究未能将客观测量纳入症状评估。

结论：系统综述结果表明，单独使用 CBD 或与等量的四氢大麻酚一起使用可能有助于缓解失眠症状。尽管如此，在做出明确的推断之前，未来有必要利用经过验证的主观和客观测量方法来评估 CBD 在失眠患者群体中的有效性。

## 8. 大鼠长期接触大麻二酚和大麻酚后的安全性评估和氧化还原状态

Safety assessment and redox status in rats after chronic exposure to cannabidiol and cannabigerol

Toxicology 2023 Vol.488 Pages 153460 DOI:10.1016/j.tox.2023.153460

Hana Holcova Polanska, Katerina Petrlakova, Barbora Papouskova, Michal Hendrych, Amir Samadian, Jan Storch, Petr Babula, Michal Masarik, Jan Vacek

大麻二酚（CBD）和大麻酚（CBG）是两种主要的非精神类植物大麻素，在药物开发中具有很高的应用潜力。这两种物质都具有氧化还原活性，并已在体外对其细胞保护和抗氧化作用进行了深入研究。在本研究中，我们在 90 天的实验中重点研究了体内安全性评估以及 CBD 和 CBG 对大鼠氧化还原状态的影响。药物以 0.66 mg 合成 CBD 或 0.66 mg/1.33 mg CBG/kg/天的剂量经胃给药。与对照相比，CBD 对红细胞或白细胞计数、生化血液参数方面没有产生变化。在胃肠道和肝脏的形态或组织学方面没有观察到任何偏差。暴露于 CBD 90 天后，发现血浆和肝脏中的氧化还原状态显著改善。与对照组相比，丙二醛和羰基化蛋白的浓度降低。与 CBD 相比，CBG 处理的动物的总氧化应激显著增加，同时丙二醛和羰基化蛋白水平升高。在 CBG 治疗的动物中也发现了肝毒性（退行性变化）表现、白细胞计数中断以及 ALT 活性、肌酐水平和电离钙水平的改变。基于液相色谱-质谱分析，CBD/CBG 在大鼠组织（肝脏、大脑、肌肉、心脏、肾脏和皮肤）中以每克低纳克水平积累。CBD 和 CBG

分子结构都包括间苯二酚部分。在 CBG 中，存在额外的二甲基辛二烯基结构模式，这很可能是破坏氧化还原状态和肝脏环境的原因。这些结果对进一步研究 CBD 对氧化还原状态的影响有价值，并有助于就其他非精神大麻素的适用性展开探索。

## 9.大麻二酚和氟西汀治疗小鼠小脑实验性自身免疫性脑脊髓炎模型后自噬分子的改变

Autophagic Molecular Alterations in the Mouse Cerebellum Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Model Following Treatment with Cannabidiol and Fluoxetine

Molecular neurobiology 2023 Vol.60 Pages 1797-1809 DOI:10.1007/s12035-022-03170-1

Maryam Akhavan Tavakoli, Maryam Soleimani, Hassan Marzban, Ronak Shabani, Fatemeh Moradi, Marziyeh Ajdary, Mehdi Mehdizadeh

细胞自噬和凋亡之间的相互作用是细胞程序性死亡中的最重要的过程之一。在神经退行性疾病中，包括少突胶质细胞凋亡、自噬在内的许多机制都在巨噬细胞、小胶质细胞激活，最终脱髓鞘过程中占据重要地位。氟西汀（FLX）、大麻二酚（CBD）的抗抑郁和抗凋亡机制所启动的细胞自噬可以有效修复髓鞘。本研究致力于探索上述药物在小脑脱髓鞘速率上的效果，这也是实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型（EAE）的一个重要靶点。我们在 24 只成年雌性 C57Bl/6 小鼠中诱导产生了 EAE；用 FLX(10 mg/kg/IP) CBD; (5 mg/kg/IP)处理小鼠后，使用 Western blotting, real-time PCR 来检测小鼠小脑中自噬标志物 LC3II、Beclin-1 和凋亡标志物 Bax and Bcl2 是否升高，并用 Luxol Fast Blue 染色法来检测小鼠小脑脱髓鞘情况。结果显示，小鼠小脑中自噬标志物的水平显著提升( $P < 0.01$ )，而前凋亡标志物和 Bax/Bcl2 比值下降了( $P < 0.05$ )。Luxol Fast Blue 染色证实了实验组中脱髓鞘水平的降低( $P < 0.001$ )。这一发现证明，FLX 和 CBD 改善了 EAE 动物疾病的严重程度，这两种药物的共同作用机制将在未来的研究中解释。

## 10.关于大麻的横断面调查：描述与使用各种口服大麻产品有关的动机、意见和主观经验的特征

A cross-sectional survey on cannabis: Characterizing motives, opinions, and subjective experiences associated with the use of various oral cannabis products

Drug Alcohol Depend 2023 Vol.245 Pages 109826 DOI:10.1016/j.drugalcdep.2023.109826

Ashley N Dowd, C Austin Zamarripa, Dennis J Sholler, Justin C Strickland, Elia Goffi, Jacob T Borodovsky, Elise M Weerts, Ryan Vandrey, Tory R Spindle

背景：可供口服的大麻注入产品包括食品和饮料（即可食用的）（例如烘焙食品、软糖、巧克力和硬糖、饮料/饮料）以及非食品制剂（例如油/酊剂、药丸/胶囊）。这项研究描述了与使用这七种类型的口服大麻产品相关的动机、观点和主观经验。

方法：这项基于网络的调查从 370 名成年人的简便样本中收集了自我报告的横断面数据，涉及各种使用动机、自我报告的大麻素含量、主观体验以及与酒精和/或食物一起摄入口服大麻产品相关的意见。该实验还收集了受试者收到的关于总体上改变口服大麻产品影响的建议。

结果：参与者报告说在过去一年中最常食用大麻烘焙食品和软糖（分别为 68%和 63%）。与其他类型的产品相比，参与者使用油/酞剂的享受/欲望的可能性较小，而使用油/酞剂进行治疗（例如，作为药物替代）的可能性较大。参与者自我报告的大麻素含量在不同的参与者和产品亚型之间存在高度差异。参与者报告说，当空腹口服大麻产品时，他们会感觉到更强烈和更持久的效果，43%的参与者收到了“吃零食或正餐”的建议，以减轻太强的效果，这与对照研究形成了对比。最后，43%的参与者表示至少在某些时候大麻制剂会改善自己的饮酒体验。

结论：这些发现强调需要在实验室控制条件下进一步评估使用动机以及饮食因素、大麻素产品药代动力学、主观药物效应和口服大麻产品和酒精之间的相互作用。

## 11.新的荧光光谱法结合 N-PLS-R 和 PLS-DA 模型，用于大麻素的定量和大麻栽培品种的分类

Novel fluorescence spectroscopy method coupled with N-PLS-R and PLS-DA models for the quantification of cannabinoids and the classification of cannabis cultivars

Phytochem Anal 2023 Vol.34 Pages 280-288 DOI:10.1002/pca.3205

Matan Birenboim, David Kenigsbuch, Jakob A Shimshoni

介绍：大麻属，其花序富含次级代谢物，特别是大麻素。最常见的用于阐明大麻素成分的技术较昂贵，例如高压液相色谱法（HPLC）。

目标：我们的目的是开发和评估一种基于荧光光谱的新方法，结合 N-路偏最小二乘回归法（N-PLS-R）和偏最小二乘判别分析（PLS-DA）模型，以取代用于收获前大麻素定量摄影的昂贵的色谱法。

方法学：采集新鲜药用大麻花序，制备乙醇提取物。使用荧光光谱法测定了它们的激发发射光谱，用高效液相色谱-PDA 法测定它们的大麻素含量。随后，将 N-PLS-R 和 PLS-DA 模型分别应用于大麻素浓度预测和品种分类的激发-发射矩阵（EEM）。

结果：N-PLS-R 模型基于一组 EEM(n=82)，提供了良好到优异的(-)- $\Delta^9$ -反式四氢大麻酚酸，大麻二酚酸大麻酚酸、大麻色酸和(-)- $\Delta^9$ -反式四氢大麻酚（ $R^2$  CV 和  $R^2$  预测值>0.75;RPD>2.3 和 RPIQ>3.5;RMSECV/RMSEC 比值<1.4）。PLS-DA 模型能够明确区分所研究的四个主要类别（预测集的敏感性、特异性和准确性均 $\geq 0.9$ ）。

结论：荧光光谱区（激发波长 220-400 nm，发射波长 280-550 nm）为准确预测大麻素含量和使用相对较小的数据集进行准确分类提供了足够的信息。

## 12. 大麻二酚通过减轻内质网压力保护纹状体神经元

Cannabidiol Protects Striatal Neurons by Attenuating Endoplasmic Reticulum Stress

Cannabis Cannabinoid Res 2023 Vol.8 Pages 299-308 DOI:10.1089/can.2022.0090

Vidhi Patel, Fahed Abu-Hijleh, Nicolette Rigg, Ram Mishra

错误折叠的蛋白质在内质网 (ER) 中的聚集是许多神经退行性疾病的共同病理特征, 这种聚集导致了未折叠蛋白反应 (UPR) 的持续激活, 并最终因 ER 应激而导致细胞凋亡。大麻二酚 (CBD) 已被证明在各种神经变性的细胞和动物模型中具有神经保护作用, 这被归因于其抗氧化和抗炎特性。然而, 人们对 CBD 在蛋白质折叠和 ER 应激方面的作用知之甚少。本研究的目的是研究 CBD 对 ER 应激的体外模型是否有神经保护作用。

材料和方法: 使用不同的暴露模型, 将小鼠纹状体 STHdhQ7/Q7 细胞暴露于 ER 应激诱导剂 thapsigargin (TG) 和/或 CBD。细胞活力测定用于研究 CBD 预处理、联合处理和后处理对 TG 诱导的细胞死亡的影响。实时定量聚合酶链反应用于测量 ER 应激调节因子和 UPR 基因的变化, 如葡萄糖调节蛋白-78 (GRP78)、中脑星形胶质细胞衍生的神经营养因子 (MANF)、B 细胞淋巴瘤 2 (BCL-2)、BCL-2 相互作用的细胞死亡介质 (BIM) 和 caspase-12。

结果: 在接触 TG 前用 CBD 预处理细胞, 细胞活力明显增加。观察到有利于生存的 ER 伴侣 GRP78 和 ER 驻留的神经营养因子 MANF 的基因表达增加, 同时观察到 ER 介导的促凋亡标志物, 如 BIM 和 caspase-12 减少。

结论: 这些数据表明, CBD 预处理对 TG 引起的细胞死亡有神经保护作用。了解 ER 应激在 CBD 驱动的神经营养保护中的作用, 可以深入了解 CBD 的治疗潜力和 ER 功能障碍在神经退行性疾病中的作用。

## 13. 由大麻二酚连续流合成 $\Delta^9$ -四氢大麻酚和 $\Delta^8$ -四氢大麻酚

Continuous-Flow Synthesis of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and  $\Delta^8$ -Tetrahydrocannabinol from Cannabidiol

J Org Chem 2023 Vol.88 Pages 6227-6231 DOI:10.1021/acs.joc.3c00300

Benedetta Bassetti, Christopher A Hone, C Oliver Kappe

制备四氢大麻酚类似物的挑战性步骤是大麻二酚前体的酸催化的分子内环化。该步骤通常提供产物的混合物, 其需要大量纯化以获得任何纯产物。我们报告了用于制备 (-)-反式- $\Delta^9$ -四氢大麻酚和 (-)-反式- $\Delta^8$ -四氢大麻酚的两种连续流动方案的开发。

## 14. 大麻二酚油对尿路结石输尿管镜后疼痛的影响: 一项随机、双盲、安慰剂对照试验

Effect of Cannabidiol Oil on Post-ureteroscopy Pain for Urinary Calculi: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial

J Urol 2023 Vol.209 Pages 726-733 DOI:10.1097/JU.0000000000003139

Gopal Narang, Jonathan Moore, Kevin Wymer, Yu-Hui Chang, Elisabeth Lim, Olufunmilola Adeleye, Mitchell R Humphreys, Karen L Stern

目的: 输尿管镜下放置支架会造成严重的并发症, 影响日常生活, 甚至这种不适导致了阿片类止痛药的大量使用, 众所周知, 阿片类止痛药有上瘾的风险。大麻二酚是一种替代止痛药, 已被证明具有抗炎和抗伤害的效果。本研究的目的是评估食品和药物管理局批准的大麻二酚(Epidiolex)对输尿管镜检查后疼痛控制和阿片类药物使用的影响。

材料与方法: 这是一项在三级护理中心进行的前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照试验。90 例患者接受输尿管镜检查并放置支架治疗尿路结石, 术后 3 天, 每日 1:1 随机接受安慰剂或 20 mg 大麻二酚治疗。两组均给予抢救麻醉药坦索洛新、奥昔布宁和非那氮吡啶。术后使用经验证的输尿管支架症状问卷记录每日疼痛评分、用药情况和输尿管支架症状。

结果: 安慰剂组和大麻二酚组在术前和围手术期的特征没有差异。两组术后疼痛评分或阿片类药物使用无差异。在比较体育活动、睡眠、排尿和日常生活活动时, 输尿管支架的不适程度在各组之间也没有差异。

结论: 这项随机、盲法、安慰剂对照试验表明, 大麻二酚是安全的, 但与安慰剂相比, 在减少输尿管镜后支架不适或阿片类药物使用方面无效。尽管有许多止痛剂可用, 但支架的症状仍然对大多数患者不满意, 这意味着需要更多的方法来进行新型干预和疼痛控制。

## 15. 医疗保健提供者对医用大麻和大麻二酚治疗癌症患者疼痛和其他症状的态度和信念的比较

Comparison of Health Care Providers Attitudes and Beliefs Regarding Medical Marijuana and Cannabidiol in the Management of Pain and Other Symptoms in Cancer Patients

J Palliat Med 2023 Vol.26 Pages 539-543 DOI:10.1089/jpm.2022.0433

Kimberson Tanco, Gabriel Lopez, Lakshmi Koyyalagunta, Bryan Fellman, Josiah Halm, Jerry Ignatius, Eduardo Bruera

背景: 尽管科学证据有限, 但医用大麻 (MM) 和大麻二酚 (CBD) 在控制疼痛和其他症状方面得到了越来越多的关注。

目的: 我们研究了卫生保健提供者对 MM 和 CBD 的态度和信念, 并将其与癌症相关疼痛和各种症状的标准治疗相比较。

设计: 由四个以症状为中心的专科临床医生完成两组包含类似项目的匿名调查 (MM、CBD)。

结果: 少数受访者更倾向于推荐 MM(9%)、CBD(13%)治疗癌症疼痛, 而 11%和 22%的受访者认为 MM 和 CBD 分别与阿片类药物联合治疗癌症疼痛有用。对于非疼痛症状的常见治疗方案, 受访者不赞成 MM 或 CBD。

结论:MM 和 CBD 在治疗疼痛和其他症状方面并不优于目前的标准治疗方法。来自四个专业的专科临床医生的回应与他们的临床实践的独特方面相一致。

## 16. 双盲安慰剂对照的临床试验方案：大麻二酚在痴呆症早期神经生物学、行为和心理症状中的治疗作用

Cannabidiol as a Treatment for Neurobiological, Behavioral, and Psychological Symptoms in Early-Stage Dementia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Protocol

Cannabis Cannabinoid Res 2023 Vol.8 Pages 348-359 DOI:10.1089/can.2021.0209

Jessica G Bartschi, Lisa-Marie Greenwood, Amy Montgomery, Lon Dortants, Katrina Weston-Green, Xu-Feng Huang, Nagesh Pai, Jan Potter, Mark M Schira, Rodney Croft, Nadia Solowij

背景：在早期诊断阶段减缓痴呆症疾病进展对于改善受到诊断的个体及其支持网络的生活质量至关重要。越来越多的证据表明，大麻的成分 CBD 与神经保护、神经内分泌和心理治疗效果有关，表明它可能有益于痴呆症治疗。然而，迄今为止没有任何发表的人类研究考虑了这种可能性。本试验旨在确定痴呆症早期患者每天接受 CBD 治疗 12 周是否与神经生物学、行为和心理结果的改善相关。方法：招募 60 名痴呆症早期患者进行随机、双盲、安慰剂对照临床试验。将参与者随机分配到 99.9% 纯 CBD 或安慰剂治疗条件中，并每天服用两粒胶囊，持续 12 周。参与者在两周开始服用每天 200 毫克的剂量，然后在其余的 10 周中逐渐增加至每天 300 毫克。分别在基线和治疗后评估神经影像学 and 基于血液的神经内分泌变化。在基线、6 周和治疗结束后评估心理和行为症状。通过每周家庭访问监测患者健康状况和药物副作用。讨论：这项研究是首次在痴呆症早期诊断阶段研究单独 CBD 在改善神经结构和神经内分泌变化以及心理症状方面的效果。本试验的结果将能为痴呆症早期患者提供一种可能的新颖和易于获得的治疗方法，从而改善生活质量、预后和治疗效果。试验注册：本试验已在药品管理局 (CT-2020-CTN-03849-1v2) 和澳大利亚和新西兰临床试验注册 (ACTRN12621001364864) 中注册。

## 17. 对难治性癫痫患者使用 Epidiolex® (大麻二酚) 进行真实世界的长期耐受性和治疗保持评估

Real-world, long-term evaluation of the tolerability and therapy retention of Epidiolex® (cannabidiol) in patients with refractory epilepsy

Epilepsy Behav 2023 Vol.141 Pages 109159 DOI:10.1016/j.yebeh.2023.109159

Darina Georgieva, James Langley, Katherine Hartkopf, Lisa Hawk, Amanda Margolis, Aaron Struck, Elizabeth Felton, David Hsu, Barry E Gidal

目的：Epidiolex® (CBD) 已获 FDA 批准用于 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS)、Dravet 综合征 (DS) 和结节性硬化症 (TSC) 相关的癫痫发作。III 期研究表明，一些可能与药物代动力学/药效学 (PK/PD) 相互作用相关的不良反应 (AEs) 可能会限制治疗。我们旨在确定这些因素对治疗成功和治疗保持的贡献。

方法：对接受 Epidiolex®治疗的难治性癫痫患者进行了单中心、回顾性研究。采用 Kaplan-Meier 分析描述 Epidiolex®的保留率，作为总体有效性的衡量标准。

结果：筛选了 112 名患者，其中由于失访或从未开始使用 Epidiolex®而被排除的有 4 名患者。最终 108 名患者中，平均年龄为 20.3 岁（13.1, 2-63 岁），其中 52.8%为女性。平均初始剂量和维持剂量分别为 5.3mg/kg/天（1.3）和 15.3mg/kg/天（5.8）。在最后一次评估中，75%的患者仍在使用 Epidiolex®。停用药物的第一个百分位数为 19 个月。46.3%的患者出现了至少一种由于治疗而新发的不良反应（TEAE），14.5%因治疗新发不良反应（TEAE）而停用 Epidiolex®。停用的最常见原因是疗效不佳（37%）、癫痫发作增加（22%）、行为恶化（22%）和嗜睡（22%）。27 个停药事件中，有 1 个因肝功能检测（LFT）升高而停用（3.7%）。在开始使用时，47.2%的患者同时服用卡马西平，其中 39.2%的患者初始卡马西平剂量较低。53%的患者能够停用或降低至少一种其他抗癫痫药物的剂量。

意义：Epidiolex®通常耐受性良好，大多数患者能长期接受治疗。不良反应的模式类似于临床试验，但胃肠道症状和显著的 LFT 升高较少见。我们的数据表明，大多数患者在治疗的前几个月内停止使用该药，并建议进一步设计旨在评估早期识别和潜在不良反应以及包括药物相互作用的研究。

## 18. 利用人类 HepaRG spheroids 建立关于 CBD 肝毒性的起点。

Establishment of a point of departure for CBD hepatotoxicity employing human HepaRG spheroids

Toxicology 2023 Vol.488 Pages 153469 DOI:10.1016/j.tox.2023.153469

Jinpeng Li, Joseph W Zagorski, Norbert E Kaminski

美国食品药品监督管理局最近批准了以大麻衍生的 CBD（商品名 Epidiolex），用于特定的 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征的治疗。尽管在双盲安慰剂对照试验中发现一些患者 ALT 水平升高，但这些发现无法排除与合并使用丙戊酸钠和氯硝西洋导致的潜在药物相互作用的混淆因素。鉴于 CBD 潜在的肝毒性效应的不确定性，本研究的目的是使用人类 HepaRG 球体培养物确定 CBD 肝毒性的起点，随后进行转录组基准剂量分析。将 HepaRG 球体培养物用 CBD 处理 24 小时和 72 小时，分别得出细胞毒性的 EC50 浓度为 86.27μM 和 58.04μM。随后在这些时间点进行的转录组分析表明，CBD 浓度在或低于 10μM 时，基因和通路数据集的变化很小。尽管当前分析是使用肝细胞进行的，但有趣的是，在 CBD 处理后的 72 小时，许多常与免疫调节相关的基因被抑制。事实上，免疫系统是基于免疫功能分析已被证明是 CBD 的一个重要靶点。综上所述，本研究使用人类细胞模型系统中由 CBD 产生的转录组变化确定了肝毒性的起点，已被证明可以准确地转化为人类肝毒性建模。

## 19. 老年药物治疗案例系列：抗血小板药物与大麻二酚的潜在药物相互作用——以 P2Y12 受体拮抗剂为重点。

Geriatric Pharmacotherapy Case Series: Potential Drug Interactions With Antiplatelet Medications and Cannabidiol-A Focus on P2Y12 Inhibitors

Sr Care Pharm 2023 Vol.38 Pages 141-147 DOI:10.4140/TCP.n.2023.141

Stephen A Brown, Katie Boyd, Angela R Thomason

背景: 一名 76 岁男性因急性心肌梗死入住当地康复医院。患者病史包括高血压和先前的中风。患者正在服用氯吡格雷和阿司匹林进行二级预防, 并服用其他治疗高血压的药物。患者承认在急性心肌梗死之前每天使用三次大麻二酚治疗膝盖疼痛, 并请求在康复医院内继续使用。评估: 在住院之前, 患者能够继续进行日常生活, 膝盖疼痛通过每天使用三次的大麻二酚得到控制。继续使用大麻二酚将可能与当前的心血管药物发生药物相互作用, 增加心血管或出血风险。结果: 由于潜在的氯吡格雷相互作用, 我们建议患者不要使用大麻二酚产品, 并开了对于骨关节炎(膝盖疼痛)的非处方药物。患者的情况持续改善, 在两周的康复后回家。结论: 由于老年人药代动力学和药效学研究有限, 患者应避免使用含大麻二酚的产品与 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂一起使用。大麻二酚及其衍生物与 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂之间的潜在相互作用可能增加患者的心血管或出血风险。为了防止负面结果, 患者和医护人员必须充分了解大麻二酚产品和口服抗血小板药物相互作用的潜在风险。

## 20. 口服四氢大麻酚(THC)、大麻二酚(CBD)胶囊及其联合治疗周围神经病理性疼痛

Oral capsules of tetra-hydro-cannabinol (THC), cannabidiol (CBD) and their combination in peripheral neuropathic pain treatment

Eur J Pain 2023 Vol.27 Pages 492-506 DOI:10.1002/ejp.2072

Kanita Zubcevic, Merete Petersen, Flemming Winther Bach, Aksel Heinesen, Thomas Peter Enggaard, Thomas Peter Almdal, Jakob Vormstrup Holbech, Lene Vase, Troels Stahelin Jensen, Christian Stevns Hansen, Nanna Brix Finnerup, Søren H Sindrup

背景: 大麻素通常被用于治疗神经性疼痛, 但基于证据的建议是“弱反对”。

目的: 目的是评估两种大麻素及其联合使用对周围神经病理性疼痛的作用。

方法: 这是一项随机双盲试验, 治疗组为大麻二酚(CBD)、四氢大麻酚(THC)、CBD 和 THC 组合(CBD/THC)和安慰剂, 比例为 1:1:1:1:1, 药物剂量灵活(CBD 5-50 mg, THC 2.5-25 mg, CBD/THC 5 mg/2.5 mg-50 mg/25 mg)。治疗期为 8 周, 基线观察为 1 周。患有多发性疼痛性神经病、疱疹后神经痛和周围神经损伤(创伤性或手术性)的患者, 之前至少有一次循证药物治疗失败, 符合纳入条件。主要结果是用数值评定量表(NRS)测量的每日疼痛周平均值的变化。试验采用迹迹测验(Trail Making Test, TMT)作为心理功能测试之一。

结果: 共有 145 例患者被纳入研究, 其中 118 例为随机分组, 115 例纳入意向治疗分析。与安慰剂相比, 所有组均未减轻疼痛( $p = 0.04-0.60$ )。第 8 周估计的效应量(阳性值比安慰剂差, 阴性值比安慰剂好)为 CBD 平均 1.14 NRS 点(95% CI 0.11-2.19), THC 0.38 (CI -0.65 至 1.4), CBD/THC -0.12(-1.13 至 0.89)。

结论: CBD、四氢大麻酚及其联合使用不能缓解先前至少一次循证治疗失败的患者的周围神经病理性疼痛。

## 21. 吸入 $\Delta$ 9-四氢大麻酚不会增强羟考酮诱导的呼吸抑制:在健康志愿者中的随机对照试验

Inhaled  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol does not enhance oxycodone-induced respiratory depression: randomised controlled trial in healthy volunteers

Br J Anaesth 2023 Vol.130 Pages 485-493 DOI:10.1016/j.bja.2022.12.018

Cornelis Jan van Dam, Rutger van der Schrier, Monique van Velzen, Maarten van Lemmen, Pieter Simons, Kiki W K Kuijpers, Simone Jansen, Mikael A Kowal, Erik Olofsen, Cornelis Kramers, Albert Dahan, Marieke Niesters

背景:在人类中,大麻对呼吸控制的影响研究很少,因此, $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC)的影响仍然未知,特别是当 THC 与阿片类药物联合使用时。我们研究了四氢大麻酚在无氧可酮预处理和有氧可酮预处理时对呼吸的影响。我们假设四氢大麻酚会导致呼吸抑制,当四氢大麻酚和羟考酮结合使用时,呼吸抑制会被放大。方法:在这项随机对照交叉试验中,健康志愿者吸入 Bedrocan®100 mg (Bedrocan International b.v., Veendam, Netherlands),一种药物级高四氢大麻酚大麻变体(21.8%四氢大麻酚;0.1%大麻二酚),经安慰剂或口服羟考酮 20 mg 预处理;四氢大麻酚在安慰剂或羟考酮摄入后 1.5 和 4.5 小时吸入。主要终点是高碳酸血症通气,终潮二氧化碳分压为 55 mm Hg 或 7.3 kPa (VE55),在安慰剂/羟考酮摄入后 7 小时,每 1 小时测量一次。结果:18 名志愿者(平均 22 岁[3];9 名[50%]女性),羟考酮使 VE55 降低 30%,而安慰剂对 VE55 没有影响。第一次吸入大麻导致 VE55 在安慰剂后从 20.3(3.1)到 23.8 (2.4)L min<sup>-1</sup> (P=0.06),在羟考酮使用后从 11.8(2.8)到 13.0 (3.9)L min<sup>-1</sup> (P=0.83)。第二次吸入大麻对 VE55 也没有影响,但镇静作用略有增加。结论:在人类中,四氢大麻酚对安慰剂或羟考酮预处理后的呼吸控制没有影响。临床试验注册:2021-000083-29(欧盟临床试验注册)。

## 22. 大麻二酚损害大脑线粒体代谢和神经元完整性的机制研究

Cannabidiol Impairs Brain Mitochondrial Metabolism and Neuronal Integrity

Cannabis Cannabinoid Res 2023 Vol.8 Pages 283-298 DOI:10.1089/can.2022.0011

Christopher D. Drummond-Main, Younghee Ahn, Mitchell Kesler, Cezar Gavrilovici

背景: CBD 的临床作用机制尚不清楚。鉴于越来越多的证据表明 CBD 对线粒体的影响,我们期望更详细地探索 CBD 是否影响线粒体功能和神经元完整性。

方法:我们使用 BE(2)-M17 成神经细胞瘤细胞或急性分离的脑线粒体,并使用海马细胞能量代谢分析仪和荧光分光光度计法检测。采用标准细胞电生理检测方法测定线粒体离子通道活性和海马长时程增强电位。使用 Morris 水迷宫评估空间学习/记忆功能。用液相色谱-质谱法评估血浆 CBD 浓度,用 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯四唑溴化铵(MTT)还原神经元损伤试验评估细胞活力。

结果：在低浓度下，CBD 降低了线粒体呼吸(线粒体通透性转变的阈值)和钙摄取，阻断了一种新的线粒体氯通道，并降低了海马细胞的活力。这些影响在体外实验和体内学习/记忆障碍等实验被平行验证。我们进一步发现，这些效应独立于大麻素受体 1 和线粒体 g 蛋白偶联受体 55。

结论：我们的结果为 CBD 的浓度和剂量依赖的毒理学作用提供了证据，这些发现可能与临床人群具有潜在的相关性。

## 23. 评估医用大麻在老年癌症患者症状管理中的疗效和使用模式

Assessing Efficacy and Use Patterns of Medical Cannabis for Symptom Management in Elderly Cancer Patients

Am J Hosp Palliat Care. 2023 Apr Vol. 40 Issue 4 Pages 368-373. Doi: 10.1177/10499091221110217.

Rachel Nathan, Charles T. Mupamombe, ohn Elibol, Amy A. Case, Danielle Smith, Andrew Hyland, Kristopher Attwood, and Eric D. Hansen,

背景：医用大麻在癌症患者症状管理方面的使用正在增加，但关于老年患者使用的安全性或有效性的数据有限。因此，我们试图进一步探索老年癌症患者使用医用大麻的模式，此外评估医用大麻治疗老年癌症患者疼痛、恶心、厌食、失眠和焦虑的疗效。

方法：回顾性图表综述，评估在开始使用医用大麻之前和之后在诊所就诊时报告的数字症状评分的变化。

结果：在开始使用医用大麻之前和之后报告的疼痛、恶心、食欲、失眠或焦虑评分没有统计学上的显著差异。医用大麻制剂中油是最常用的形式，其次是电子烟，最常用的比例是高四氢大麻酚（THC）与大麻二酚（CBD）以及等量的 THC/CBD 产品。

结论：这项研究没有发现医用大麻使用的症状评分有统计学意义的变化，但鉴于本研究的局限性，有必要进行进一步研究。老年患者最初最常使用等量的 THC/CBD 或高 THC 比例产品。

## 24. 大麻二酚：对 B 细胞、外周血单核细胞和外周血单核细胞/类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞共培养的影响

Cannabidiol: Influence on B Cells, Peripheral Blood Mononuclear Cells, and Peripheral Blood Mononuclear Cell/Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast Cocultures

Cannabis Cannabinoid Res. 2023 Apr Vol. 8 Issue 2 Pages 321-334. Doi: 10.1089/can.2021.0241.

Torsten Lowin, Sofia Anna Laaser, Christina Kok, Eileen Bruneau, Georg Pongratz

背景：大麻二酚（CBD）是一种来自大麻的主要无毒植物大麻素，在多种炎症（包括关节炎）的动物模型中显示出抗炎作用。然而，尚不清楚哪些细胞类型介导了 CBD 的这些抗炎作用，并且由于 CBD 与过多的受体和酶结合，因此很难确定其作用机制。在这项研究中，我们阐明了 CBD 对 B 细胞和外周血单核细胞（PBMC）在存活、钙动员、药物摄取和细胞因子（IL-6、IL-10 和 TNF）和免疫球蛋白产生方面的影响。

方法：分别使用荧光染料 Cal-520 和 PoPo3 测定 B 细胞中细胞内钙和药物摄取的调节。通过酶联免疫吸附测定评估细胞因子和免疫球蛋白的产生。通过流式细胞术评估 CBD 治疗后的 PBMC 组成和 B 细胞存活率。

结果：B 细胞表达 CBD 的两个主要靶受体，TRPV2（瞬时受体电位香草素 2）和 TRPA1（瞬时受体电位锚蛋白 1）不受 B 细胞活化的调节。CBD 增加了小鼠和人类 B 细胞的细胞内钙水平，同时增加了 PoPo3 的摄取。这些影响不依赖于瞬时受体电位通道激活。CBD 以活细胞为代价增加了早期凋亡 B 细胞的数量，并在独立激活 T 细胞时减少了白细胞介素 (IL)-10 和肿瘤坏死因子 (TNF) 的产生。在 PBMC 中，当 B 细胞被激活的 T 细胞依赖时，CBD 增加 IL-10 的产生，而当独立激活的 T 细胞时降低 TNF 水平。在 PBMC/类风湿性滑膜成纤维细胞共培养物中，当 B 细胞独立激活 T 细胞时，CBD 减少了 IL-10 的产生。当 B 细胞被 CpG 激活时，CBD 会增加免疫球蛋白 M 的产生。

结论：CBD 能够在分离的 B 细胞和 PBMC 中提供促炎和抗炎作用。这取决于激活刺激 (T 细胞依赖或独立) 和 CBD 的浓度。因此，CBD 可用于抑制类风湿性关节炎等自身免疫性疾病中的 B 细胞活性，其中 B 细胞被特定的自身抗原激活。

## 25. 大麻素作为免疫系统调节剂：大麻二酚的潜在治疗价值和局限性

Cannabinoids as Immune System Modulators: Cannabidiol Potential Therapeutic Approaches and Limitations

Cannabis Cannabinoid Res. 2023 Apr Vol. 8 Issue 2 Pages 254-269. Doi: 10.1089/can.2022.0133.

Abdel-Ilah Aziz, Long Chi Nguyen, Loubna Oumeslakht, Armand Bensussan, Sanae Ben Mkaddem

介绍：大麻二酚 (CBD) 是大麻提取物中第二丰富的植物大麻素。CBD 对几种大麻素和大麻素相关受体具有结合亲和力。Epidiolex (口服 CBD 溶液) 最近已获得美国食品和药物管理局 (FDA) 的许可，用于治疗小儿癫痫发作。

方法：在本综述中，我们讨论了 CBD 在慢性炎症性疾病中最有希望的应用，即 CBD 在炎症性肠病、冠状病毒病 (抗病毒作用)、脑病 (神经保护和抗炎特性) 中的抗炎作用，以及 CBD 在肿瘤微环境中的免疫调节和抗肿瘤活性。特别关注 CBD 的主要治疗作用机制，特别是在控制免疫系统和内源性大麻素系统方面。

结果：研究结果表明，CBD 是一种有效的免疫调节药物，因为它在无菌炎症 (例如炎症性肠病、类风湿性关节炎和神经退行性疾病) 的背景下表现出免疫抑制特性，并且在病毒感染 (例如 COVID-19) 期间表现出免疫保护作用，CBD 通过参与不同的靶点和信号通路表现出对癌症类型的选择性反应。这些结果有利于内源性大麻素系统的主要功能，即稳态维持。结论：证据表明，内源性大麻素系统是治疗炎症和自身免疫性疾病、类风湿疾病、病毒感染、神经和心理病理以及癌症的重要靶标。此外，CBD 的抗肿瘤活性被认为有可能在癌症期间与化学或免疫疗法结合使用。然而，临床研究结果仍然匮乏，这为将转化大麻研究应用于人体免疫系统提出了挑战。

## 26.大麻素和胎盘：受体、信号传导和结果

Cannabinoids and the placenta: Receptors, signaling and outcomes

Epub 2023 Mar 10 Placenta. 2023 Apr Vol 135 Pages 51-61. Doi: 10.1016/j.placenta.2023.03.002.

Abbey C E Rokeby, Bryony V Natale, David R C Natale

怀孕期间使用大麻的情况正在增加。改善怀孕相关症状，包括晨吐以及情绪、压力的管理是报告最多的使用原因。 $\Delta 9$ -四氢大麻酚 ( $\Delta 9$ -THC) 和大麻二酚 (CBD) 是大麻中发现的最丰富的大麻素。在过去的 20 年中，这些成分浓度急剧增加。此外，许多食品只含有一种大麻素，并且销售以实现特定目标，这意味着越来越多的怀孕暴露于孤立的大麻素。 $\Delta 9$ -THC 和 CBD 都能进入胎盘，可以直接影响胎儿，但大麻素起作用的受体也在整个胎盘中表达，这表明子宫内大麻素暴露的影响可能包括胎盘的间接影响。子宫内大麻研究侧重于短期和长期胎儿健康和发育；然而，这些研究几乎没有胎盘分析。产前大麻素暴露与胎龄小和胎儿生长受限的婴儿有关。胎盘发育受损也与胎儿生长受限有关，包括胎盘分析在内的少数研究（临床和动物模型）确定了这些大麻素暴露妊娠胎盘脉管系统和功能的变化。体外研究进一步支持大麻素对构成胎盘的不同人群的细胞功能的影响。在本文中，我们旨在总结植物大麻素如何影响胎盘发育及其功能。具体来说，描述了大麻素及其在不同受体中的作用，并讨论了人和鼠整个胎盘中的受体定位；描述了包括胎盘分析在内的研究结果，以及大麻素信号传导如何调节关键的发育过程，包括细胞增殖、血管生成和迁移。考虑到目前的研究，产前大麻素暴露可能会显著影响胎盘发育，因此，确定每种大麻素的胎盘脆弱性窗口对于阐明胎儿结局研究的病因至关重要。

## 27.关于 $\delta$ -8-四氢大麻酚相对于 $\delta$ -9-四氢大麻酚和大麻二酚的主观影响的众包调查研究

A crowdsourcing survey study on the subjective effects of delta-8-tetrahydrocannabinol relative to delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol

Exp Clin Psychopharmacol. 2023 Apr Vol 31 Issue 2 Pages 312-317. Doi: 10.1037/pha0000565.

Cecilia L Bergeria, Justin C Strickland, Tory R Spindle, Maja Kalaba, Prem Umang Satyavolu, Matthew Feldner, Ryan Vandrey, Marcel Bonn-Miller, Erica N Peters, Elise Weerts

Delta-8-四氢大麻酚 ( $\Delta 8$ -THC) 已成为美国一种新的零售大麻素产品。这项研究调查了 $\Delta 8$ -THC 用户的产品使用特征和自我报告的药物效果。参与者是通过一个大型线上众包平台 (Amazon Mechanical Turk) 招募的。过去一年使用 $\Delta 8$ -THC 的成年人 (N = 8) (至少每周使用 35%) 完成了与他们使用原因和过去使用含 $\Delta 8$ -THC 的零售产品的经验相关的开放式问题。过去一年使用 $\Delta 9$ -四氢大麻酚 ( $\Delta 9$ -THC) 和/或大麻二酚 (CBD; 81% 和 63%) 的参与者比较了 $\Delta 8$ -THC 与 $\Delta 9$ -THC 和/或 CBD 的效果，方法是在视觉模拟量表上对药物效果进行评分，从 -50 到 +50，其中阴性分数表明 $\Delta 8$ -THC 效应较弱，阳性分数表明 $\Delta 8$ -THC 效应更强，得分为 0 表示与 $\Delta 9$ -THC 或 CBD 的效果相同。与 $\Delta 9$ -THC 相比， $\Delta 8$ -THC 的“药物效应”，“不良影响”，“生病”，“焦虑”，“偏执”，“易怒”，“烦躁”，“记忆问题”和“执行常规任务的困难”的自我报告评级较低 (d = -0.21 至 -0.44)。与 CBD 相比， $\Delta 8$ -THC 效应的评级

更高, 包括“药物效应”、“良好效果”、“高”、“放松”、“困倦”、“饥饿/有零食”、“记忆问题”、“执行日常任务的麻烦”和“偏执狂” ( $d = 0.27-1.02$ )。定性反应表明, 参与者使用 $\Delta 8$ -THC 是因为它被认为是 (a) 合法的, (b) 替代或类似于 $\Delta 9$ -THC, 和/或 (c) 不如 $\Delta 9$ -THC 强烈。 $\Delta 8$ -THC 是大麻中一种未被充分研究的精神活性成分, 与 $\Delta 9$ -THC 相比, 它具有更多的特征, 建议通过人体实验室研究进一步明确。(PsycInfo 数据库记录 (c) 2023 APA, 保留所有权利)。

## 28. Sprague-Dawley 大鼠口服和肺部给药大麻二酚后的药代动力学改变

Pharmacokinetics of Cannabidiol in Sprague-Dawley Rats After Oral and Pulmonary Administration

Cannabis Cannabinoid Res. 2023 Apr Vol 8 Issue 2 Pages 360-373. Doi: 10.1089/can.2022.0121.

Daniela Schwotzer, Justyna Kulpa, Kristen Trexler, Wendy Dye, Jacob Jantzi, Hammad Irshad, Mark A Ware, Marcel Bonn-Miller, Jacob McDonald, Tim Lefever

大麻二酚 (CBD) 主要通过摄入和吸入来消耗。关于 CBD 的药代动力学在给药途径和肺部暴露时间之间的差异, 我们知之甚少。

方法: 在成年 Sprague-Dawley 大鼠单次口服 CBD (10 mg/kg 中链甘油三酯油; 24 只雄性动物) 后, 评估 CBD 及其主要代谢产物 (6-羟基大麻二酚[6-OH-CBD]、7-羟基大麻二酚[7-OH-CBD]、7-羧基大麻二酚[7-COOH-CBD]和 CBD 葡萄糖苷酸) 的药代动力学、脑分布和尿液消除, 和 1 或 14 天的重复吸入 (0.9-13.9 mg/kg 丙二醇[41%/59% 重量]; 每剂量 5 只雄性和 5 只雌性动物)。在单个时间点从每只动物身上采集血液和脑组织。采集时间错开, 从 5 分钟到 24 小时, 分别为经口灌胃或第一次 (仅限血液) 和最后一次吸入。经口灌胃或最后一次吸入后 24 小时采集尿液。通过液相色谱-质谱法 (LC-MS/MS) 对样品进行分析。结果: CBD 在吸入后比摄入后吸收更快 ( $T_{max}=5$  分钟和 2 小时)。吸入导致 CBD  $C_{max}$  和  $AUC_{last}$  的剂量反应性增加。最高肺部剂量 (13.9 mg/kg) 后, CBD  $C_{max}$  比同等浓度的口服剂量 (10 mg/kg) 高 24 倍。重复暴露后,  $C_{max}$  和  $AUC_{last}$  (0-16 小时) 呈上升趋势。重复吸入 CBD 后, 消除速度明显加快 (第 1 天和第 14 天的  $t_{1/2}$  分别为 5.3 和 2.4 小时)。虽然在血浆中可检测到代谢物, 但  $AUC_{last}$  (0-2 小时) 比母体化合物低至少 10 倍 (7-OH-CBD, 7-COOH-CBD) 至 100 倍 (6-OH-CBD)。重复吸入后代谢产物浓度呈上升趋势 (6.7 mg/kg CBD); 6-OH-CBD、7-OH-CBD 和 7-COOH-CBD 暴露 14 天后,  $AUC_{last}$  (0-16 小时) 分别高出约 1.8-、约 1.4-和约 2.4 倍。在 14 天吸入 (>3.5 mg/kg 沉积剂量) 或单次口服给药后 24 小时, 在脑匀浆组织中可检测到 CBD。CBD 代谢物仅在最高吸入剂量 (13.9mg/kg CBD) 后的脑组织中可测量。吸入 CBD 2 周后, 所有剂量组的尿液中都可检测到 CBD, 但未检测到代谢物。口服给药后, 尿液中既没有 CBD 也没有代谢物。结论: 口服和肺给药途径以及急性或重复给药的 CBD 药代动力学不同。

## 29. 基于生理的大麻素在人体血浆和组织中的药代动力学建模和模拟试验

Physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation of cannabinoids in human plasma and tissues

J Appl Toxicol. 2023 Apr Vol 43 Issue 4 Pages 589-598. Doi: 10.1002/jat.4409.

Yitong Liu, Robert L Sprando

公众对开发含有非致幻大麻素的消费品越来越感兴趣，如大麻二酚(CBD)和大麻酚(CBG)。目前，关于大麻素在人体中的药代动力学的信息有限。由于药代动力学特征对于了解靶点的药理和毒理学作用非常重要，因此使用基于生理的药代动力学(PBPK)建模来预测 17 种大麻素在人体中的血浆和组织浓度非常有必要。PBPK 模型采用测量的(体外)和预测的(硅质)物理化学和药代动力学特性，如水溶性和人空肠有效通透性。最初，我们建立了 CBD 的 PBPK 模型，并在静脉注射和口服给药后，根据报告的临床数据评估模型的性能。然后开发了包括 CBG 在内的其他 16 种大麻素的 PBPK 模型，并在口服 30 mg 后预测血浆和组织浓度。16 种大麻素的药代动力学特征与 CBD 相似，且 CBD 的血药浓度和时间特征与文献中的临床数据吻合良好。虽然预测血浆中的暴露较低(最大血浆浓度 < 15 nM)，但口服 30 mg 大麻素后，预测的组织浓度，特别是肝脏(最大肝脏浓度 70-183 nM)更高。这些预测的血浆和组织浓度可用于指导进一步的体外和体内试验。

### 30. 帕金森介导大麻二酚预防人星形胶质细胞淀粉样 $\beta$ 诱导的衰老

Parkin Mediates Cannabidiol Prevention of Amyloid-Beta-Induced Senescence in Human Astrocytes

Cannabis Cannabinoid Res. 2023 Apr Vol 8 Issue 2 Pages 309-320. Doi: 10.1089/can.2022.0186.

Zhizhen Wang, Peng Zheng, Nathan Nagaratnam, Nadia Solowij, Xu-Feng Huang

衰老是阿尔茨海默病(AD)的主要危险因素，去除衰老细胞是一种有前途的预防 AD 的治疗方法。众所周知，随着年龄的增长，星形胶质细胞会失去维持健康大脑环境的能力。最近的研究表明，大麻二酚(CBD)为 AD 提供了一种有前途的治疗途径；然而，CBD 是否或如何防止星形胶质细胞衰老尚不清楚。材料与方法：在本研究中，利用人星形胶质细胞测量淀粉样 $\beta$  ( $A\beta$ )诱导的衰老特征，包括衰老相关 $\beta$ -半乳糖苷酶(SA- $\beta$ -gal)、p16INK4A、p21WAF1 和 p53。采用蛋白质印迹和荧光法检测 CBD 对线粒体功能和线粒体自噬通路的影响。以秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)为活体 AD 模型，研究 CBD 对寿命和健康寿命的影响。所有实验程序均由澳大利亚卧龙岗大学人类研究伦理委员会批准。结果：在人星形胶质细胞中，我们发现用 AD 的内源性致病因子  $A\beta$  治疗可导致 SA- $\beta$ -gal 阳性细胞的百分比增加，并诱导线粒体活性氧(ROS)。然而，CBD 治疗可以防止  $A\beta$  诱导的衰老。此外，观察到 CBD 的抗衰老和抗凋亡活性是通过帕金森依赖性有丝分裂的保护作用介导的。在秀丽隐杆线虫中，我们使用了表达人类  $A\beta$  肽的转基因 GRU102 菌株，发现 CBD 处理延长了寿命，提高了泵血速率，并降低了线粒体 ROS。结论与意义：本实验结果表明，CBD 通过帕金森介导的有丝分裂途径抑制  $A\beta$  诱导的人星形胶质细胞衰老。我们的研究结果支持了 CBD 是治疗 AD 患者的新治疗途径。

### 31. 使用 LC-HRAM-MS 和 LC-UV 分析电子烟液中的大麻素

The analysis of cannabinoids in e-cigarette liquids using LC-HRAM-MS and LC-UV

J Pharm Biomed Anal. 2023 Jun 15 Vol 230 Pages 115394. Doi: 10.1016/j.jpba.2023.115394.

Sophia Barhdadi, Patricia Courselle, Eric Deconinck, Celine Vanhee

在过去五年中，大麻二酚或 CBD 产品的使用量激增，原因是使用含有高水平 $\Delta^9$ -四氢大麻酚 ( $\Delta^9$ -THC) 的大麻产品具有一定的治疗益处、滥用的可能性低以及无典型的精神活性作用。在比利时，四氢大麻酚总含量低于 0.2% (重量比) 的含 CBD 电子烟液目前是合法的。为了验证比利时民众可获得的不同含 CBD 的电子烟液的合规性，我们开发了一种方法来筛选 17 种大麻素，并对 CBD、CBDA、 $\Delta^9$ -HC 和 $\Delta^9$ -THCA 等主要大麻素进行了量化。后者采用 "总误差" 的方法进行了充分的验证，应用准确度曲线并符合 ISO17025 的要求。所分析的样品中，没有一个样品的 $\Delta^9$ -THC 总量超过了法定的限制。然而，在本研究调查的 20 种 CBD 液体中，只有 30% 的样品所含的 CBD 量与标签上的标注相差在 10% 以内。此外，标有 "全/广谱" 的 CBD 电子烟液与 "经典" CBD 电子烟液相比，包含了几种次要的生物碱，其中不存在酸性的大麻素。目前，还没有监管 CBD 电子烟液的立法，但是这些结果表明，质量控制是相关的，尤其是关于 CBD 标签的准确性。

### 32. 大麻二酚在发热性感染相关癫痫综合征(FIRES)急性期的作用

Cannabidiol in the acute phase of Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES)

Epilepsia Open. 2023 Apr 12. Doi: 10.1002/epi4.12740. Online ahead of print.

Anna Fetta, Elisa Crotti, Elena Campostrini, Luca Bergonzini, Carlo Alberto Cesaroni, Francesca Conti, Veronica Di Pisa, Valentina Gentile, Maria Cristina Mondardini, Cesare Vezzoli, Lucio Giordano, Duccio Maria Cordelli

发热性感染相关的癫痫综合征 (FIRES) 是一种长期难治性癫痫状态 (SE)，在发热感染后的健康人中发生。由于 FIRES 对抗癫痫药物 (ASMs) 和麻醉药物反应不佳，因此其治疗具有挑战性。尽管缺乏有关大麻二酚 (CBD) 在 FIRES 急性期作用的数据，但仍有建议可作为辅助治疗手段，本报告描述了在两个儿童 FIRES 病例的急性期使用纯化的 CBD 以及长期结果。两例均接受了几种 ASMs、免疫调节剂、麻醉剂和非药物治疗 (生酮饮食)。在发病后约 30 天，通过鼻胃管给予 CBD 作为辅助治疗。SE 在达到目标剂量的三天内得到控制，并且在之后的一年内都没有发作。虽然很难界定以前每种疗法对康复的贡献程度，但在这两个病例中，CBD 疗法是一个转折点，加强了其作为 FIRES 急性期附加疗法的潜在作用。

### 33. 大麻素作为附加疗法在治疗多发性硬化症顽固性痉挛中的有效性和安全性：一个系统性的回顾

Effectiveness and Safety of Cannabinoids as an Add-On Therapy in the Treatment of Resistant Spasticity in Multiple Sclerosis: A Systematic Review

Cannabis Cannabinoid Res. 2023 Apr 13. Doi: 10.1089/can.2022.0254. Online ahead of print

Martinez-Paz C, García-Cabrera E, Vilches-Arenas Á

背景：痉挛仍然是多发性硬化症 (MS) 患者中非常普遍的、高度无效的、难以控制的症状。本系统综述的目的是评估在这些患者中使用大麻和大麻素的有效性，并评估其作为一种额外疗法的使用。方法：我们在主要科学数据库 (PubMed、Scopus、EMBASE、WOS 和 Cochrane 图书馆) 中搜索 2017 年 1 月至 2022 年 5 月含有大麻和大麻素对一线口服抗痉挛治疗反应不足的患者有效性的文章，进行了系统回顾。结果：共有 5 篇中等

优质的文章被选为研究的一部分，都评价了四氢大麻酚 (THC) 和大麻二酚 (CBD) 喷雾剂的有效性。这种药物的有效性和明显的改善是在与病人有关的痉挛评估量表上产生的，获得了高达 45% 的改善；以及在学习质量上产生的，与痉挛有关的症状的出现减少，以及基本日常生活活动的发展增加。平均剂量为 5-7 次/天。另外由于缺乏疗效和不良事件，这些治疗的停药率约为 40%。所有报告的不良反应都是轻度到中度的，其发生率为 17%，尽管这一数字随着药物的使用有下降的趋势。结论：在选定的患者中，添加 THC:CBD 喷雾剂已被证明比优化一线抗痉挛药物的剂量更有效地治疗痉挛，其安全性和耐受性与其他试验中获得的结果保持一致。如果延长初始反应搜索期，将会显示更多的患者从治疗中受益。

### 34. 早期精神病干预计划中青少年对大麻二酚 (CBD) 的看法：一项定性研究

Perspectives toward cannabidiol (CBD) among youth in Early Psychosis Intervention programs: A qualitative study

Early Interv Psychiatry. 2023 Apr 10. Doi: 10.1111/eip.13428.

Amar Ghelani

目的：在早期精神病干预 (EPI) 计划中三分之一的青少年使用大麻，主要成分是 $\Delta$ -9 四氢大麻酚 (THC) 的高剂量消耗与该群体较高的复发风险有关。大麻二酚 (CBD) 是一种可能具有抗精神病特性的次要大麻成分，其健康风险才刚刚开始被人们了解。人们对 EPI 项目中的年轻人使用的原因和对 CBD 风险的看法知之甚少。

方法：这项定性研究使用解释现象学分析来调查 EPI 计划中吸食大麻的青年 (n = 15) 对 CBD 的看法。

结果：使用 CBD (n = 13) 的原因是为了缓解疼痛、THC 替代、放松、社会原因和睡眠增强。尽管许多消费者对 CBD 的效果感到失望，但它仍然被认为对健康有益。大多数人认为使用它没有任何风险或不知道任何风险，并且所有人都认为 CBD 可以安全使用。

结论：临床医生应分别评估 THC 和 CBD 的消费模式、使用动机和风险认知，以相应地调整干预措施。参与 EPI 计划的青少年将受益于与该药物相关的已知健康风险和益处的教育。大麻受监管地区的临床医生应该乐于探讨 CBD 作为 THC 的更安全替代品。CBD 作为可行的精神病治疗方法的潜力需要进一步研究。

### 35. 无癫痫发作天数作为 lenox-gastaut 综合征患者的新结局:两项随机对照试验中接受大麻二酚的患者的事后分析

Seizure-free days as a novel outcome in patients with Lennox-Gastaut syndrome: post hoc analysis of patients receiving cannabidiol in two randomized controlled trials

Epilepsia. 2023 Apr 13. Doi: 10.1111/epi.17618. Online ahead of print

Stéphane Auvin, Charlotte Nortvedt, Douglas S Fuller, Farhad Sahebkar

目的:在本事后分析中,我们旨在评估无癫痫发作天数作为 lenox - gastaut 综合征(LGS)患者随机安慰剂对照试验(RCT)中潜在的新结局指标。

方法:在两项 3 期随机对照试验(GWPCARE3、GWPCARE4)中,符合条件的患者随机接受植物源性高纯度大麻二酚(CBD;美国的 Epidiolex®;100mg/mL 口服液), 10mg/kg/天(CBD10;仅 GWPCARE3), 20mg/kg/天(CBD20), 或匹配的安慰剂。治疗期包括 2 周的剂量滴定期和 12 周的维持期。该事后分析评估了最小二乘(LS)平均值与基线的变化, 以及治疗期间或单独维持期间每 28 天下降或总无癫痫发作天数与安慰剂的差异。使用协方差模型分析估计 LS 平均变化-分类年龄和基线下降天数或总无发作天数作为协变量;治疗组作为固定因素。

结果:这项事后分析共纳入 396 例患者。在 14 周的治疗期内, 安慰剂组(n = 161)、CBD10 组(n = 73)和 CBD20 组(n = 162)患者每 28 天无癫痫发作天数的 LS 平均值(95%可信区间[CI])变化分别为 2.81(1.75-3.88)、5.64(4.08-7.20)和 6.45(5.39-7.52)。与安慰剂相比, CBD10 组无癫痫发作天数的 LS 平均(95% CI)差异为 2.83 (0.98-4.68), CBD20 组为 3.64(2.18-5.10)。对于总无发作天数, CBD10 与安慰剂的 LS 平均差异(95% CI)为 2.63 (0.92-4.34), CBD20 为 3.50(2.16-4.85)。在治疗或单独维持期间, 无癫痫发作天数较基线的改善相似。

意义:发作天数的减少和总无发作天数是未来 LGS 患者随机对照试验中潜在的新的、有临床意义的终点。

### 36. 具有抗炎活性的 C-甲基化植物大麻素的新合成

Novel Synthesis of C-Methylated Phytocannabinoids Bearing Anti-inflammatory Properties

J Med Chem. 2023 Apr 27 Vol 66 Issue 8 Pages 5536-5549. Doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c01988.

Yarden Lavi, Natalya M Kogan, Louise M Topping, Caojie Liu, Fiona E McCann, Richard O Williams, Aviva Breuer, Zhanna Yekhtin, Aviva Friedman Ezra, Ruth Gallily, Marc Feldmann, Raphael Mechoulam

人们对非精神活性植物大麻素, 即大麻二酚 (CBD)、大麻萜酚 (CBG) 和大麻色烯, 作为新型治疗剂的潜在先导物越来越感兴趣。在这项研究中, 我们报告的新衍生物的发展, 其中甲基化的位置 4 的橄榄醇或橄榄醇的酚的位置, 或两者兼而有之。我们介绍了一个完善的化学程序, 植物大麻素衍生化, 以及所有衍生物在体内抗炎模型的生物学评价。化合物如 CBD 衍生物 2 和 CBG 衍生物 11 与其母体化合物相比显著降低细胞因子水平。此外, 这两种衍生物被证明与地塞米松一样有效抑制 IL-1 $\beta$ 。我们相信, 如本文所述, 这些新的衍生物可以进一步开发为用于炎症病症治疗的新型候选药物。

### 37. 年轻瑞士男性吸食大麻后的促性腺激素轴和精液质量: 大麻二酚的长期影响和调节作用

Gonadotropin axis and semen quality in young Swiss men after cannabis consumption: Effect of chronicity and modulation by cannabidiol

Andrology. 2023 Apr 12. Doi: 10.1111/andr.13440. Online ahead of print.

Fanny Zufferey, Elina Buitrago, Rita Rahban, Alfred Senn, Eric Stettler, Serge Rudaz, Serge Nef, Nicolas Donzé, Aurélien Thomas, Michel F Rossier

背景： 虽然大麻是世界上使用最广泛的娱乐性药物，但植物大麻素对精液参数和生殖激素的影响仍然存在争议。大麻素受体在下丘脑-垂体-促性腺激素（HPG）轴的每个水平上被这些化合物激活。

目标： 在一组年轻的瑞士男性中评估四氢大麻酚（THC）和大麻二酚（CBD）的使用对精液参数的影响，以及对男性生殖激素和内源性大麻素水平。

材料和方法： 瑞士队列中的个体根据他们的大麻消费量进行划分。在大麻用户组中，我们确定了最后一次摄入大麻和样本收集之间的延迟，使用的长期性以及消费产品中 CBD 的存在。通过 GC-MS 定量尿 THC 代谢物。通过 LC-MS/MS 测定血液植物大麻素、内源性大麻素和雄性类固醇，通过免疫测定其他 HPG 轴激素。使用计算机辅助精子分析记录精液参数，如精子浓度和活力。

结果： Anandamide，N-棕榈酰乙醇酰胺，雄激素，雌二醇和 SHBG（性激素结合球蛋白）水平在大麻使用者中均较高，特别是在长期、近期和 CBD 阳性消费者中。促性腺激素水平在这些用户亚群中没有显著差异，而催乳素和白蛋白浓度较低。此外，大麻使用者具有更基本的精液 pH 值和更高百分比的精子具有前向运动性。然而，后两个观察结果似乎与这一组中较短的禁欲期有关，而不是与大麻的使用有关。

结论： 由于 CBD 和 THC 经常被育龄男性使用，因此阐明它们可能对人类生殖健康产生的潜在影响是高度相关的。这项研究表明，在评估大麻对精液质量的影响时，必须考虑大麻的消费模式。

### 38. 大麻二酚调节兴奋抑制比以对抗海马过度活跃。

Cannabidiol modulates excitatory-inhibitory ratio to counter hippocampal hyperactivity.

Neuron. 2023 Apr 19 Vol.111 Issue 8 Pages 1282-1300.e8. Doi: 10.1016/j.neuron.2023.01.018.

Rosenberg EC, Chamberland S, Bazelot M, Nebet ER, Wang X, McKenzie S, Jain S, Greenhill S

大麻二酚（CBD）是大麻的一种非精神活性成分，可减少多种形式的儿童癫痫的发作，但其抗癫痫作用的机制尚不清楚。在一个领先的模型中，CBD 作用于谷氨酸能轴突末端，阻断内源性膜磷脂溶血磷脂酰肌醇（LPI）对 G 蛋白偶联受体 GPR55 的促兴奋作用。然而，LPI-GPR55 信号在抑制性突触和癫痫发生中的影响仍有待深入研究。我们发现，LPI 瞬时增加了 WT 小鼠海马 CA3-CA1 兴奋性突触前释放概率和诱发突触强度，同时通过降低 GABA<sub>A</sub> 受体和斑螫素点来减弱抑制性突触后强度。兴奋性和抑制性突触的 LPI 效应通过 CBD 预处理消除，而在 GPR55 缺失后消失。急性戊四唑诱导的癫痫发作升高了 GPR55 和 LPI 水平，慢性匹罗卡品诱导的癫痫发作增强了 LPI 的促兴奋作用。我们提出 CBD 通过阻断 LPI 的突触效应和抑制过度兴奋性来发挥潜在的抗癫痫作用。

### 39. CBGA 可改善肾病的炎症和纤维化状况

CBGA ameliorates inflammation and fibrosis in nephropathy

Sci Rep. 2023 Apr 18 Vol.13 Issue 1 Pages 6341. Doi: 10.1038/s41598-023-33507-2.

Sayuri Suzuki, Andrea Fleig, Reinhold Penner

大麻二酚 (CBD) 被认为具有多种生物效应, 包括抑制炎症过程的能力。大麻酚 (CBGA 及其脱羧的 CBG 分子) 具有与 CBD 类似的药理学特征。最近研究显示影响内分泌系统从而改善肾脏疾病, 然而, 大麻素在肾脏疾病中的治疗特性在很大程度上仍然是未知的。在这项研究中, 我们期望确定 CBD 和 CBGA 是否能减轻化疗药物顺铂诱导的急性肾脏疾病模型中的肾脏损伤。此外, 我们还评估了这些大麻素在单侧输尿管梗阻 (UUO) 诱导的慢性肾脏疾病模型中的抗纤维化作用。我们发现, CBGA 而非 CBD, 能保护肾脏免受顺铂诱导的肾脏毒性。CBGA 还能强烈抑制顺铂诱导的肾病中炎症细胞因子 mRNA, 而 CBD 治疗只有部分效果。此外, CBGA 和 CBD 治疗都通过抑制 caspase-3 的活性来明显减少细胞凋亡。在 UUO 肾脏中, CBGA 和 CBD 都能强烈地改善肾脏纤维化。最后, 我们发现 CBGA, 而不是 CBD, 对通道激酶 TRPM7 有强烈的抑制作用。我们的结论是, CBGA 和 CBD 都具有保护肾脏的特性, 其中 CBGA 的疗效更高, 可能是由于其抗炎和抗纤维化的双重作用与 TRPM7 的抑制作用相搭配。

#### 40. 大麻二酚调节自发性酒精戒断引起的行为和大脑改变

Cannabidiol regulates behavioral and brain alterations induced by spontaneous alcohol withdrawal  
Neuropharmacology. 2023 Aug 1 Vol.233 Pages 109549. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109549.

Ani Gasparyan, Francisco Navarrete, Daniela Navarro, Jorge Manzanares

这项研究的主要目的是评估大麻二酚 (CBD) 是否可以调节小鼠自发性酒精戒断 (SAW) 引起的行为和基因表达改变。在 15 天内给予 c57bl/6j 雄性小鼠口服递增剂量的乙醇 (2.5、3、3.5g/kg/12h, p.o.), 并在最后一次给予乙醇后的 6、12、24 和 72 小时研究 SAW。在 6h 时, 探究快速给药 CBD (10、20 和 40 mg/kg, i.p.) 对 SAW 引起的行为变化的调节作用。通过实时 PCR 分析伏隔核 (NAcc) 大麻素受体 1 (Cnr1) 和 大麻素受体 2 (Cnr2)、 $\mu$ -阿片受体 (Oprm1) 和阿黑皮素原 (Pomc) 以及腹侧被盖区 (VTA) 的 Pomc 和酪氨酸羟化酶 (Th) 等脑靶点的基因表达。使用 pearson 相关性分析来识别基因表达数据和焦虑样行为之间的潜在关联。生物统计学研究表明, SAW 模型中分别接受对照和 40 mg/kg CBD 处理后获取的小鼠基因表达数据与其焦虑样行为存在关联。在 6 小时时, 暴露于 SAW 模型的小鼠表现出明显的躯体戒断症状、焦虑样行为并且所有脑靶点的基因表达都存在显著变化。CBD 使小鼠躯体戒断症状和焦虑样行为恢复正常, 并调节伏隔核区的基因表达变化, 但 VTA (腹侧被盖区) 中无变化。本研究的结果表明, CBD 可能会调节特定的酒精戒断改变。然而, 需要进一步的研究来探讨所涉及的可能机制。

#### 41. 大麻二酚对大麻使用障碍患者体内大麻素水平的影响: 一项治疗大麻使用障碍的随机临床试验的结果

Effects of cannabidiol on anandamide levels in individuals with cannabis use disorder: findings from a randomised clinical trial for the treatment of cannabis use disorder

Transl Psychiatry. 2023 Apr 21 Vol.13 Issue 1 Pages 131. Doi: 10.1038/s41398-023-02410-9.

Daniel Ying-Heng Hua, Chandni Hindocha, Gianluca Baio, Rachel Lees, Natacha Shaban, Celia J Morgan, Ali Mofeez, H Valerie Curran, Tom P Freeman

大麻二酚 (CBD) 在治疗精神疾病方面大有希望, 其中包括大麻使用障碍——这是一种重大的公共卫生负担, 目前还没有获批的药物疗法。然而, 人们对 CBD 的作用机制知之甚少。CBD 的一个潜在机制是增加体内大麻素的水平, 大麻素与精神疾病包括抑郁症和大麻使用障碍有关。然而, 目前还没有安慰剂对照的人体试验来研究大麻二酚对精神疾病的疗效。因此, 我们在一项针对大麻使用障碍治疗的 CBD 随机临床试验中评估了 CBD 与安慰剂相比是否影响血浆中的大麻素水平。符合大麻使用障碍标准并尝试戒烟的个体被随机分配至 28 天的安慰剂组(n=23)、400 mg/天 CBD 组(n=24)或 800 mg/天 CBD 组 (n=23)。我们评估了每种 CBD 剂量, 从基线至第 28 天对体内大麻素的影响。在试验期间进行了未经调整的大麻使用分析, 以说明大麻对内源性大麻素系统的影响。我们还研究了血浆大麻素水平的变化是否与大麻使用障碍(吸食大麻、戒断、焦虑、抑郁)的临床结局相关。结果显示: 与安慰剂相比, 从基线到经调整大麻使用后第 28 天, 800mgCBD 对大麻素水平的影响有显著性。配对比较表明, 安慰剂组的大麻素水平从基线到第 28 天下降 (-0.048,95%CI[-0.089,-0.007]), 但在 800 mg CBD 组没有变化 (0.005,95%CI[-0.036,0.047])。没有证据表明 400 mg CBD 与安慰剂相比有效果。大麻素水平的变化与临床结局无关。总之, 本研究说明, 初步证据表明, 与安慰剂相比, 每日 800 mg 剂量的 CBD 治疗可调节大麻使用障碍患者的大麻素水平, 而 400 mg 剂量没有显著性差异。

## 42. 大麻二酚通过内源性大麻素系统激活来调节脊髓 TLR4 进而预防化疗引起的神经性疼痛

Cannabidiol prevents chemotherapy-induced neuropathic pain by modulating spinal TLR4 via endocannabinoid system activation

J Pharm Pharmacol. 2023 Apr 17 Vol.75 Issue 5 Pages 655-665. Doi: 10.1093/jpp/rgad023.

Rafaela Dos Santos, Flávio Veras, Gonçalves Netto, Lívia Elisei, Carlos Sorgi, Lúcia Faccioli, Giovane Galdino

目的: 本研究旨在探讨大麻二酚 (CBD) 在化疗药物紫杉醇 (PTX) 导致的神经痛中对 toll 样受体 4(TLR4)、胶质细胞、促炎症细胞因子以及内源性大麻素系统的作用

方法: 雄性 C57BL6 小鼠接受 PTX 而导致的神经性疼痛。为了评估 TLR4、神经胶质细胞和大麻素 CB2 受体的参与, 我们在鞘内给予了特异性抑制剂或拮抗剂。采用蛋白质印迹法和免疫荧光法评估脊髓内 TLR4、小胶质细胞、星形胶质细胞和大麻素 CB2 受体的表达。脊髓促炎症细胞因子和内源性大麻素的水平分别用酶联免疫吸附法和液相色谱-质谱法测定。

关键发现: CBD 可防止 PTX 导致的神经病理性疼痛, 而大麻素 CB2 受体拮抗剂 AM630 可逆转这种效应。此外, CBD 治疗抑制了神经性疼痛小鼠脊髓的 TLR4 和 Iba1 的表达。CBD 还增加了脊髓内源性大麻素、大麻素和 2-花生酰基甘油的水平, 并降低了神经性疼痛小鼠的细胞因子水平。

结论：CBD 可有效预防 PTX 导致的神经病理性疼痛，这种作用可能涉及到抑制脊髓小胶质细胞上的 TLR4 和源性大麻素系统的激活。

### 43. 利用 UPLC-MS/MS 测定人类耳垢样本中的大麻素，作为药物使用的潜在生物标志物

Determination of cannabinoids in human cerumen samples by use of UPLC-MS/MS as a potential biomarker for drug use

J Pharm Biomed Anal. 2023 Apr 21 Vol.231 Pages 115412. Doi: 10.1016/j.jpba.2023.115412. Online ahead of print.

Christodoulou MC, Constantinou MS, Louppis AP, Christou A, Stavrou IJ, Kapnissi-Christodoulou CP

采用超高效液相色谱串联质谱法 (UPLC-MS/MS) 开发并验证了一个定量分析程序，用于测定非常规生物基质耳垢中的大麻二酚(CBD)、大麻酚(CBN)、 $\Delta^9$ -四氢大麻酚( $\Delta^9$ -THC)、大麻环萜酚(CBC)、大麻萜酚(CBG)和 11-去甲-9-羧基-四氢大麻酚(THC-COOH)。所有调查的校准曲线都具有高相关度 ( $R^2 \geq 0.9965$ ) 的特点。LODs 和 LOQs 分别为 0.004-0.009 $\mu\text{g/g}$  和 0.012-0.029 $\mu\text{g/g}$ 。检测内和检测间精度分别为 0.6-2.5%和 0.8-2.2%。使用最佳棉签，在低浓度 (0.008 $\mu\text{g/g}$  耳垢)、中 (0.037 $\mu\text{g/g}$  耳垢) 和高 (0.16 $\mu\text{g/g}$  耳垢) 控制水平下，所有大麻素的回收率估计都在 86%以上。这里开发的方法允许分析从 14 个大麻使用者那里获得的真实耳垢样本。在 14 个使用者中，有 12 个使用者发现 $\Delta^9$ -THC 呈阳性，其中 6 个使用者三种主要的大麻素、CBN、CBG 和 $\Delta^9$ -THC 的定量浓度分别为 0.02-0.21 $\mu\text{g/g}$ 、0.01-0.24 $\mu\text{g/g}$  和 0.01-4.86 $\mu\text{g/g}$ 。8 号受试者的左耳和右耳中检测到的物质含量最高， $\Delta^9$ -THC 的浓度分别为 1.85 和 4.86 $\mu\text{g/g}$ ，CBG 为 0.06 和 0.24 $\mu\text{g/g}$ ，CBN 为 0.10 和 0.21 $\mu\text{g/g}$ 。此外，还成功地确定了耳垢中 $\Delta^9$ -四氢大麻酚、大麻酚和大麻萜酚物质的检测窗口。在这种情况下， $\Delta^9$ -THC 在吸食 0.5 克大麻烟后的 15 天内达到最大检测范围。方差分析也表明，非大麻使用者的平均耳垢产生量与大麻使用者的耳垢产生量相差很大 ( $P = 0.048$ ,  $< 0.05$ )。另一方面，男性和女性使用者之间没有明显的差异 ( $P > 0.05$ )。此外，在年龄、频率和最后使用时间方面，没有观察到对耳垢产生的明显影响 ( $P > 0.05$ )。这三个因素被证明对大麻素的浓度有重大影响，因为  $P < 0.05$ 。

### 44. 综述：大麻二酚 (CBD) 的口服毒性研究进展

Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD)

Food Chem Toxicol 2023 Vol. 176 Pages: 113799. DOI: 10.1016/j.fct.2023.113799

Gingrich J, Choudhuri S, Cournoyer P, Downey J, Muldoon Jacobs K.

已有的发表文献表明，在动物模型中，食用 CBD 可导致发育生殖毒性以及肝毒性。在从无脊椎动物到非人类灵长类动物，在系统发育不同的生物中均观察到了 CBD 诱导的雄性生殖毒性的趋势。CBD 还被证明可以抑制各种细胞色素 P450 酶和某些外排转运蛋白，导致药物间相互作用以及本该被转运出细胞的外源性物质在细胞内的积累。CBD 介导的毒性机制尚不完全清楚，但它们可能涉及关键代谢途径和肝酶功能的破坏、破坏受体特

异性结合活性和甾酮类固醇产生、抑制内源性大麻素的再摄取和降解，以及触发氧化应激。CBD 的毒理学特征引起了安全问题，特别是对于长期使用的普通人群。

## 45. 大麻二酚治疗在团体饲养雄性小鼠的社会传递疼痛模型中显示出治疗功效。

Cannabidiol Treatment Shows Therapeutic Efficacy in a Rodent Model of Social Transfer of Pain in Pair-Housed Male Mice

Cannabis Cannabinoid Res 2023 DOI: 10.1089/can.2022.0300

Lígia Renata Rodrigues Tavares, Leonardo Abdelnur Petrilli, Daniela Baptista-de-Souza, Lucas Canto-de-Souza, Cleopatra da Silva Planeta, Francisco Silveira Guimarães, Ricardo Luiz Nunes-de-Souza, Azair Canto-de-Souza

介绍：亲社会行为是指一种分享情绪和感觉(例如疼痛)的行为。累积的数据表明，大麻二酚 (CBD) 是大麻植物的一种非精神活性成分，可减轻痛觉过敏、焦虑和快感缺乏样行为。然而，CBD 在疼痛的社会转移中的作用从未得到评估。在这项研究中，我们调查了急性全身给予 CBD 对患有慢性缩窄性损伤的同种动物的同居小鼠的影响。此外，我们评估了重复的 CBD 治疗是否会减少经历慢性收缩损伤的小鼠的高伤害感受、焦虑样行为和快感反应，以及这种衰减是否会在社会上转移到伴侣身上。材料和方法：雄性 Swiss 小鼠成对饲养 28 天。在共同生活的第 14 天，然后将动物分为两组：笼状神经收缩组 (CNC)，其中每个伴侣的一只动物接受坐骨神经收缩手术;假手术组 (CS)，接受相同的外科手术，但没有给予神经收缩手术。在共同生活的第 28 天，实验 1、2、3 中，动物 (CNC 和 CS) 接受单次注射 (腹腔内) 安慰剂或 CBD (0.3、1、10 或 30mg / kg)。30 分钟后，对同居者进行高剂量的扭动和蔗糖飞溅测试。对于慢性治疗 (实验 4)，CS 组和慢性收缩损伤组动物在坐骨神经收缩手术后 10 天内重复注射 (皮下) 安慰剂或 CBD (14mg/kg)。在第 28 天和第 29 天，对 CNC 和 CS 组动物及其同居者进行行为测试。结果和结论：急性 CBD 给药减轻了慢性疼痛同居者的焦虑样行为、疼痛超敏反应和快感样行为。此外，重复的 CBD 治疗逆转了慢性疼痛引起的焦虑样行为，并提高了机械戒断阈值和蔗糖飞溅测试中的梳理时间。此外，重复的 CBD 治疗效果被社会转移到慢性收缩性损伤同居者身上。

## 46. 医用大麻治疗帕金森病

Medical Cannabis in the Treatment of Parkinson's Disease

Clin Neuropharmacol 2023 Vol: 46 Issue: 3 Pages: 98-104 DOI: 10.1097/WNF.0000000000000550

Traci S Aladeen, Anna G Mattle, Kory Zelen, Moustafa Mesha , Michelle M Rainka, Tanya Geist, Bennett Myers, Laszlo Mechtler.

目标： 医用大麻 (MC) 作为神经系统疾病的潜在治疗方法，包括帕金森病 (PD)，最近引起了人们的兴趣。本文应用回顾性图表复习，探讨 MC 对 PD 患者对症治疗的影响。

方法： 纳入在正常临床实践过程中接受 MC 治疗的 PD 患者 (n = 69)。从患者图表收集的数据包括 MC 比例/配方变化, MC 开始后的 PD 症状变化以及 MC 使用的不良事件 (AE)。还收集了有关 MC 启动后伴随药物变化的信息, 包括阿片类药物、苯二氮卓类药物、肌肉松弛剂和 PD 药物。

结果： 大多数患者最初被应用 1: 1 比例 ( $\Delta^9$ -四氢大麻酚: 大麻二酚) 的酏剂。87% 的患者 (n=56) 在开始 MC 后表现出了一种 PD 症状的改善。改善发生率最高的症状包括痉挛/肌张力障碍、疼痛、痉挛、食欲不振、运动障碍和震颤。开始使用 MC 后, 56% 的阿片类药物使用者 (n=14) 能够减少或停止阿片类药物的使用, 每日使用的吗啡的平均毫克当量从基线期的 22 减少为最后一次随访时的 4。MC 耐受性良好, 未报告严重的不良事件, 并且由于 AE 而导致的 MC 停药率较低 (n=4)。

结论： MC 可改善帕金森病患者的运动和非运动症状, 并可减少伴随的阿片类药物使用。建议对 MC 在 PD 患者中的应用进行大型的安慰剂对照随机研究。

## 47. 超声辅助大麻二酚仿生巨噬细胞膜囊抗创伤后应激障碍

Cannabidiol-loaded biomimetic macrophage membrane vesicles against post-traumatic stress disorder assisted by ultrasound

Int J Pharm 2023 Vol: 637 Pages: 122872 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122872

Qi Li, Chunqing Wang, Jinglu Hu, Wencheng Jiao, Ziyang Tang, Xingshuang Song, Yanping Wu, Jing Dai, Peng Gao, Lina Du, Yiguang Jin

创伤后应激障碍 (PTSD) 通常伴随着心理创伤, 越来越多地被作为一种脑部疾病来研究。然而, 血脑屏障 (BBB) 阻止常规 PTSD 药物进入大脑。大麻二酚 (cannabidiol, CBD) 具有抗创伤后应激障碍的作用, 但其水溶性差、脑靶向效率低、生物利用度低等缺点限制了其应用。在这里, 仿生递送系统, CBD 隐蔽加载的巨噬细胞膜纳米囊泡 (CMNV), 通过共存的 CBD 与巨噬细胞膜, 其具有炎症和免疫逃逸特性。体外抗炎、细胞摄取和药代动力学实验分别验证了 CMNV 的抗炎、炎症靶向性和免疫逃逸特性。脑靶向和优异的抗 PTSD 作用已经通过成像和药效学研究在体内被验证。在我们的研究中, 评估了用超声辅助 BBB 的开放和改善 CBD 脑靶向递送的潜力。结论: 超声辅助细胞膜仿生递送系统对创伤后应激障碍小鼠具有良好的治疗效果, 有望将 CBD 递送至脑内炎症区域, 缓解创伤后应激障碍症状。

## 48. 非精神活性大麻二酚预防动物模型中的骨质疏松症, 并改善人骨骼干细胞和祖细胞中的细胞活力、增殖和成骨基因表达

Non-psychoactive Cannabidiol Prevents Osteoporosis in an Animal Model and Increases Cell Viability, Proliferation, and Osteogenic Gene Expression in Human Skeletal Stem and Progenitor Cells

Calcif Tissue Int 2023 Vol: 112 Issue: 6 Pages: 716-726 DOI: 10.1007/s00223-023-01083-2

Rivka Ihejirika-Lomedico, Karan Patel, Daniel B Buchalter, David J Kirby, Devan Mehta, John F Dankert, Emma Muiños-López, Yael Ihejirika, Philipp Leucht

大麻二酚 (CBD) 是大麻植物的非精神活性成分, 作为潜在的治疗药物使用, 并且已经研究了它在减少炎症和改善神经性疼痛中的作用。有研究报道, 在实验动物模型中 CB1 和 CB2 受体的活化可以减轻和逆转骨丢失。尽管如此, 人们对 CBD 对骨折愈合的影响知之甚少。我们研究了 CBD 在体外使用人骨祖细胞和在体内通过小鼠股骨骨折和骨质疏松症模型的影响。使用增加浓度的结晶药物级 CBD 或媒介物溶液处理体外间充质干细胞, 与对照组相比, 在用 CBD 处理的细胞中细胞活力和增殖显著增加。与载体对照相比, 骨钙素表达在 CBD 处理的人干细胞中也显著更高。在体内, 使用两阶段实验方法检测 CBD 对小鼠骨矿物质密度和骨折愈合的影响。氟西汀用于骨质疏松症的药物诱导, 手术卵巢切除术 (OVX) 用于骨质疏松症的激素诱导。X 射线和 microCT 分析表明, CBD 预防氟西汀和 OVX 诱导的骨质疏松症。我们发现, 尽管 OVX 导致对照小鼠的骨愈合延迟, 但 CBD 预处理的小鼠表现出正常的骨愈合。总得来说, 这些体外和体内研究结果表明, CBD 发挥细胞特异性作用, 可用于增强骨代谢。这些发现还表明, CBD 在骨质疏松人群中的使用可能会对骨形态产生积极影响, 值得进一步研究。

## 49. 神经元-星形胶质细胞夹心共培养中大麻二酚神经毒性的中和

Neutralization of Cannabidiol Neurotoxicity in Neuron-Astrocyte Sandwich Coculture

Adv Biol (Weinh) 2023 Pages: e2300090 DOI: 10.1002/adbi.202300090

Jungnam Kim, Seoin Yang, Insung S Choi

大麻二酚 (CBD) 是大麻属中主要的非精神活性成分, 因其在各种神经系统疾病中的潜在健康益处而备受关注。然而, CBD 在神经系统中的安全性问题尚未完全解决, 而据报道 CBD 具有轻微的副作用, 包括头晕和嗜睡。在本研究中, 构建了一个神经元-星形胶质细胞夹心共培养的平台, 以期在一个更符合体内的模式来研究 CBD 的神经毒性以及神经元对 CBD 的反应。CBD (15 和 30  $\mu\text{m}$ ) 在单独的神经元培养物中可导致伴随形态学损伤的神经元活力降低, 而其神经毒性作用在神经元-星形胶质细胞共培养物中由于星形胶质细胞的支持而显著降低。此外, 还发现 CBD 诱导的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高, 通过将神经元与星形胶质细胞共培养, 使经由瞬时受体电位香草酸 1 的活化, 线粒体膜电位的浓度和去极化显著改善。这项工作为 CBD 作为神经系统疾病治疗剂的发展提供了重要信息, 以及加深了对 CBD 如何在神经系统中发挥作用的基本理解。

## 50. 大麻在社区诊所的治疗: 信息学研究工具的开发和结果

Cannabis for Healing in a Native Community Clinic: Development and Results from an Informatics Research Tool

J Psychoactive Drugs 2023 Pages: 1-9 DOI: 10.1080/02791072.2023.2203716

Lyons A J, Kordas G, Smith E T, Wilson M, Matheson M, Shelton A, Owens M, Iiams-Hauser K, McDonnell M G

本文描述了 Puyallup 部落如何创建了一家专门从事大麻治疗的诊所, 并与一个大学研究小组合作, 评估大麻对患者预后的影响。临床领导和研究团队共同开发了一个信息学研究工具, 其中包括关于患者人口统计、大麻使用以及疼痛、抑郁、焦虑、其他物质使用和创伤的测量的调查问题。在大麻应用的前两年半里, 69 名患者完

成了一项调查。参与者的平均年龄为 50 岁(SD=16.7)，女性(77.6%)，美国印第安人/阿拉斯加原住民(61.5%)，教育年限超过 12 年(66.7%)。超过 77%的参与者要么单独使用大麻二酚(CBD)要么同时使用 CBD 和四氢大麻酚(THC)产品，近 23%的参与者既不使用 CBD 也不使用 THC 产品。大多数人来诊所是为了止痛(70.3%)。与普通人群相比，参与者经历了更多与疼痛相关的并发症，如焦虑、疲劳、睡眠和疼痛，而身体功能能力较弱。超过一半的人报告有与抑郁或创伤后应激障碍相一致的症状。信息学研究工具被成功地整合到一个独特的部落拥有的医疗诊所中。

## 51. 电子烟导致的大麻二酚 (CBD) 氧化产物 CBD 醌与 KEAP1 形成蛋白质复合物并激活 KEAP1-Nrf2 基因

Vaping Induced Cannabidiol (CBD) Oxidation Product CBD Quinone Forms Protein Adducts with KEAP1 and Activates KEAP1-Nrf2 Genes.

Chem Res Toxicol 2023 Vol: 36 Issue: 4 Pages: 565-569 DOI: 10.1021/acs.chemrestox.3c00038

Charlotte A Love, Hye-Young H Kim, Keri A Tallman, Phillip W Clapp, Ned A Porter, Ilona Jaspers

大麻二酚 (CBD) 电子烟产品自 2018 年合法化以来已在美国广泛使用。然而，人们对其呼吸系统健康影响知之甚少。在这里，我们发现商业 CBD 电子烟产品产生的活性 CBD 醌 (CBDQ)，它可与蛋白质半胱氨酸残基形成复合物。使用点击化学和新型体外电子烟产品暴露系统 (VaPES)，我们进一步证明 CBDQ 与人支气管上皮细胞蛋白 (包括 Keap1) 形成复合物并激活 KEAP1-Nrf2 应激反应通路基因。这些结果表明，雾化的 CBD 会改变蛋白质功能并诱导肺部细胞应激通路。

## 52. 内源性大麻素增强化合物的抗焦虑作用:系统综述和荟萃分析

Anxiolytic effects of endocannabinoid enhancing compounds: A systematic review and meta-analysis

Eur Neuropsychopharmacol 2023 Vol: 72 Pages: 79-94 DOI: 10.1016/j.euroneuro.2023.04.001

Caroline M B Kwee, Nadia A Leen, Rian C Van der Kamp, Caspar J Van Lissa, Danielle C Cath, Lucianne Groenink, Johanna M P Baas

内源性大麻素系统是一个很有前途的候选抗焦虑治疗药物，但临床研究一直滞后。我们荟萃分析了促进人类和动物内源性大麻素信号传导的化合物减少焦虑的证据。为了确定特定潜力领域，评估了调节器的效果。在 Pubmed 和 Embase 检索了截至 2021 年 5 月的文献，将人类安慰剂随机对照研究纳入，排除了联合使用其他药物的研究。使用 cycle 的 RoB 工具和 Cochrane RoB 2.0 评估偏倚风险。我们进行了三水平随机效应荟萃分析，并使用贝叶斯正则化元回归(BRMA)探索异质性的来源。该系统综述纳入了 134 项研究。我们分析了 120 项研究(114 项动物研究，6 项人类研究)，研究了大麻二酚(CBD, 61)、URB597(39)、PF-3845(6)和 AM404(14)。在动物的条件焦虑和非条件焦虑(除了 URB597 对非条件焦虑)和实验诱导的人类焦虑方面，试验性药物比安慰剂/媒介物更受青睐。出版年份与 CBD 对非条件焦虑的影响呈负相关。与接近回避测试相比，重复性强迫行为测试与 CBD 和 URB597 的影响较大，而社会互动测试与 URB597 的影响较小。当焦虑预先存在时，CBD 对非条件焦虑

的影响更大。研究报告在治疗剂量下几乎没有副作用。我们发现纳入研究的证据质量低，有发表偏倚迹象。需要更多的临床试验来将整体的积极结果转化为临床应用。

### 53. 大麻二酚通过内源性大麻素系统激活降低 LPS 诱导的伤害感受

Cannabidiol reduces LPS-induced nociception via endocannabinoid system activation

Basic Clin Pharmacol Toxicol 2023 DOI: 10.1111/bcpt.13876

Rafaela Silva Dos Santos, Flávio Protassio Veras, Gonçalves Pedro Netto, Carlos Alberto Sorgi, Lúcia Helena Faccioli, Luciano Rezende Vilela, Giovane Galdino

细菌感染通常伴有发烧和全身肌肉疼痛。然而，感染性病因引起的疼痛的治疗一直被忽视。因此，我们研究了大麻二酚 (CBD) 在细菌脂多糖 (LPS) 诱导的伤害性感受中的影响。雄性 Swiss 小鼠接受鞘内 (i.t.) LPS 注射，并分别给予了各自的拮抗剂或抑制剂，并通过 von Frey 细丝测试测量伤害性阈值，对脊髓内大麻素 CB 2 受体、toll 样受体 4 (TLR 4)、小胶质细胞和星形胶质细胞的参与进行了评估，Western 印迹、免疫荧光、ELISA 和液相色谱-质谱来评估大麻素 CB 2 受体和 TLR 4 脊髓表达、促炎细胞因子和内源性大麻素水平。以 10 mg/kg 腹膜内给予 CBD。药理学测定证明 TLR 4 参与 LPS 诱导的伤害感受。此外，脊髓 TLR 4 表达和促炎细胞因子水平在此过程中增加。CBD 处理减轻 LPS 诱导的伤害感受和 TLR 4 表达。AM 630 逆转抗伤害感受并减少 CBD 诱导的内源性大麻素上调。在接受 LPS 的动物中也发现大麻素 CB 2 受体的脊髓表达增加，这伴随着 CBD 处理的小鼠中 TLR 4 表达减少。总之，我们的研究结果表明，CBD 是一种潜在的治疗药物，它减弱 TLR 4 激活通过内源性大麻素系统来控制 LPS 诱导的疼痛。

### 54. 大麻素的抗病毒活性

Antiviral activities of hemp cannabinoids.

Clin Sci (Lond) 2023 Vol: 137 Issue: 8 Pages: 633-643 DOI: 10.1042/CS20220193

van Breemen RB, Simchuk D.

大麻是许多药理活性化合物和许多独特的植物次生代谢物 (包括 100 多种大麻素) 的正在被研究的来源。经过多年的法律限制，对大麻的研究最近证明了大麻二酚 (CBD)、 $\Delta^9$ -四氢大麻酚 ( $\Delta^9$ -THC)、大麻二酚酸 (CBDA)、大麻酚酸 (CBGA) 和其他几种大麻素在生信分析、体外和体内对抗严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 和  $\gamma$  疱疹病毒的抗病毒活性。其作用机制包括抑制病毒进入细胞、抑制病毒蛋白酶和刺激细胞先天免疫应答。大麻素的抗炎特性也在研究中，以减轻新冠肺炎的细胞因子风暴和控制艾滋病毒感染者的慢性炎症。回顾性临床研究支持 CBD、 $\Delta^9$ -THC 和大麻素混合物的抗病毒活性，一些前瞻性临床试验也是如此，但迫切需要对大麻素抗病毒的安全性和有效性进行适当设计的临床试验。

### 55. CBD -羟基醌发生光异构反应，生成高反应性中间体

CBD hydroxyquinone photo-isomerises to a highly reactive intermediate

Brodie J Thomson, Summer Hanna, Adrian Schwarzenberg, Pirouz Kiani

大麻的合法化导致了含大麻二酚 (CBD) 产品在市场上可被广泛地获取。研究中我们发现 CBD-羟基醌 (Hu-331), 作为一种容易形成的氧化产物和 CBD 分离物中的常见杂质, 可在光照下发生未知的光异构反应, 从而在溶液中形成高反应性的中间体。有研究计算表明, 该中间体迅速参与氧化反应, 形成大量大麻素产物。在光老化的含 CBD 溶液中观察到的紫色主要归因于这些副产物的阴离子, 并不归因于 Hu-331 阴离子。我们的研究结果表明, 这些未确定的大麻素衍生物可能存在于含有 CBD 的电子烟液和溶液中, 这些产品被存放在自然光条件下, 因此需要进行质量控制过程来管理 Hu-331 的污染。

## 56. 口服大麻二酚对高血压患者 24 小时动态血压的慢性影响 (HYPER-H21-4): 一项随机、安慰剂对照和交叉研究

Chronic Effects of Oral Cannabidiol Delivery on 24-h Ambulatory Blood Pressure in Patients with Hypertension (HYPER-H21-4): A Randomized, Placebo-Controlled, and Crossover Study

Cannabis Cannabinoid Res 2023 DOI: 10.1089/can.2022.0320 Online ahead of print.

Goran Dujic, Marko Kumric, Josip Vrdoljak, Zeljko Dujic, Josko Bozic

背景: 最近的数据表明, 大麻二酚 (CBD) 是参与包括血压 (BP) 的心血管调节的多个方面一种无毒的大麻成分。然而目前, 在高血压患者中没有进行过慢性 CBD 给药对 24 小时血压和血管健康的影响的研究。这项随机、双盲、安慰剂对照的交叉研究的主要目的是评估慢性 CBD 给药对高血压患者 24 小时动态血压和动脉硬度的影响。

方法: 70 名未经治疗或接受标准护理治疗的轻度或中度原发性高血压患者被随机分配接受 5 周的口服 CBD 或安慰剂匹配对照。在超过 2 周的清除期后, 患者交叉接受替代疗法。该研究的主要结果是使用双向重复测量方差分析评估的 24 小时动态血压。

结果: CBD 给药在 2.5 周后降低了平均血压、24 小时平均收缩压和舒张压 ( $-3.22 \pm 0.90$  mmHg [95% 置信区间  $-1.01$  至  $-5.44$  mmHg],  $-4.76 \pm 1.24$  mmHg [ $-1.72$  至  $-7.80$  mmHg], 和  $-2.25 \pm 0.80$  mmHg [ $-0.30$  至  $-6.01$  mmHg] (所有  $p < 0.05$ ); 然而, 随着 CBD 剂量的增加, 血压降低幅度基本保持稳定。无肝酶的变化或严重的不良事件 (AEs)。无论干预组如何, 不同时间点的脉搏波速度 (组  $\times$  因素交互作用:  $F=1.50$ ,  $p=0.226$ ) 没有显著差异。结论: 总的来说, 长期服用 CBD 可降低在未经治疗和治疗的的高血压患者中的动态血压。此外, 没有严重的 AE 意味着上述 CBD 制剂的安全性和耐受性。

## 57. 大麻二酚、低温及其联合治疗对缺氧缺血性脑病新生大鼠的影响

Effects of Cannabidiol, Hypothermia, and Their Combination in Newborn Rats With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy

eNeuro 2023 Vol: 10 Issue: 5 DOI: 10.1523/ENEURO.0417-22.2023. Online ahead of print.

Francisco J Alvarez, Antonia A Alvarez, José J Rodríguez, Hector Lafuente, M Josune Canduela, William Hind, José L Blanco-Bruned, Daniel Alonso-Alconada, Enrique Hilarío

治疗性低温已被确立为婴儿缺氧缺血性脑病的标准治疗方法，但它仅部分有效。联合治疗增强低温神经保护的潜力具有重要意义。我们的目的是评估在常温 (37.5°C) 和低温 (32.0°C) 条件下，用 0.1 或 1 mg/kg i.p. 的大麻二酚 (CBD) 治疗缺氧缺血 (HI) 损伤后的 7 (新生儿期) 至 37 日龄 (幼年期) 的新生大鼠的效果。在 HI 损伤后 0.5、24 和 48 小时给予安慰剂或 CBD。在 HI 后 30 天进行了两项感觉运动 (旋转棒和圆筒饲养) 和两项认知 (新物体识别和 T 迷宫) 测试。通过磁共振成像、组织学评估、磁共振波谱、振幅积分脑电图和蛋白质印迹法确定脑损伤的程度。在 37 天时，HI 在所有神经行为评分 (认知和感觉运动测试)、大脑活动 (脑电图)、神经病理学评分 (颞顶叶皮质和海马 CA1 层)、损伤体积、脑损伤的磁共振生物标志物 (代谢功能障碍)、兴奋性毒性、神经损伤和线粒体损伤、氧化应激和炎症 (TNF $\alpha$ ) 造成了损伤。我们观察到 CBD 或体温过低 (程度低于 CBD) 能单独改善认知和运动功能，以及大脑活动。当一起使用时，CBD 和低温可改善大脑兴奋性毒性、氧化应激和炎症，减少脑梗死体积，减轻组织学损伤的程度，并在某些参数中表现出可加性。因此，CBD 和低温的共同给药可以在其提供神经保护的特定机制中相互补充。

意义声明：大麻二酚和低温作用于与缺氧缺血性脑损伤、调节兴奋性毒性、炎症和氧化应激相关的一些常见过程。这两种疗法的结合不会在调节这些过程中相互竞争，而是产生附加的神经保护作用。此外，在没有累加效应的情况下，与单独使用低温疗法相比，大麻素与低温疗法的组合通常会产生明显更优的效果，这对临床来说是一个很有希望的结果。这些结果证明了对大麻二酚的研究是有道理的，因为它可以开发一种与低温的联合治疗，以增加从治疗中受益的缺氧缺血婴儿的数量。

## 咪达唑仑

### 1. 咪达唑仑一线治疗儿童院前癫痫的评估

Assessment of First-line Therapy With Midazolam for Prehospital Seizures in Children

JAMA Netw Open 2023 Vol: 6 Issue: 4 Pages: e236990 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.6990

Danielle Shavit, Refael Strugo, Maya Siman-Tov, Shira Nov, Itai Shavit

在院前，儿科患者有时会在紧急医疗服务(EMS)到达现场或运输过程中发作，如果他们没有得到有效的治疗，这些患者的潜在再发作率可能会很高。

美国国家 EMS 官方(NASEMSO)指南 2 建议静脉使用注射剂量为 0.1mg/kg 的咪达唑仑或鼻内或肌肉注射剂量为 0.2 mg/kg 的咪达唑仑作为儿童癫痫发作的一线治疗。然而，关于这种治疗的有效性的数据有限。在这项队列研究中，我们评估了咪达唑仑治疗院前儿童癫痫发作的有效性。

总体而言，1172 名平均年龄为 5.7(4.6)岁的儿童，包括 475 名女孩(40.53%)和 697 名男孩(59.47%)，接受咪达唑仑治疗活动性癫痫。31 例患者采用气囊口罩通气，5 例患者接受气管插管。咪达唑仑的中位数(IQR)首次剂量为静脉注射途径 0.11 (0.10-0.15)mg/kg，鼻内注射途径 0.25 (0.21-0.27)mg/kg，肌肉注射途径 0.21 (0.19-0.24)mg/kg。1172 例患者中 459 例(39.16%)需要抢救治疗。451 例患者中 144 例(31.93%)采用静脉给药，454 例患者中 220 例(48.46%)采用鼻内给药，267 例患者中 95 例(35.58%)采用肌肉注射给药。1172 例患者中有 153 例抢救治疗失败(13.05%)，他们需要第三次咪达唑仑或更多剂量来终止癫痫发作。

### 2. 咪达唑仑与吗啡在伴有和不伴有房颤的急性心源性肺水肿患者中的应用对比:来自 MIMO 试验的结果

Midazolam versus morphine in acute cardiogenic pulmonary edema patients with and without atrial fibrillation: findings from the MIMO trial

Eur J Emerg Med 2023 Vol: 30 Issue: 2 Pages: 78-84 DOI: 10.1097/MEJ.0000000000001005

Alberto Domínguez-Rodríguez, Daniel Hernandez-Vaquero, Coral Suero-Mendez, Guillermo Burillo-Putze, Victor Gil, Rafael Calvo-Rodriguez, Pascual Piñera-Salmeron, Pere Llorens, Francisco J Martín-Sánchez, Pedro Abreu-Gonzalez, Òscar Miró;

背景和重要性:MIMO 临床试验显示，咪达唑仑治疗急性心源性肺水肿(ACPE)患者的严重不良事件比吗啡少。心房颤动(AF)是心衰患者常见的合并症，影响患者的预后。

目的:本亚组研究的主要终点是了解与吗啡组相比，咪达唑仑组中房颤是否影响了严重不良事件风险的降低。第一个次要终点是了解房颤是否影响了咪达唑仑组 30 天严重不良事件或死亡风险的降低。第二个次要目标是分析房颤是否改变了咪达唑仑相对吗啡在每位患者严重不良事件总数上的降低风险。

设计:我们对 MIMO 试验进行了二次分析。18 岁以上临床诊断为 ACPE 并伴有呼吸困难和焦虑的患者在急诊科到达时随机(1:1)接受静脉注射咪达唑仑或吗啡。

结果测量和分析:在这项事后分析中,我们计算了有和没有房颤患者严重不良事件的相对风险(RR)。计算 Cochran-Mantel-Haenszel 相互作用试验,我们评估了与吗啡组相比房颤是否改变了咪达唑仑组严重不良事件风险的降低。

主要结果:111 例患者(中位数= 78.9 岁;IQR 72.3-83.7;女性 52.2%)被随机纳入 MIMO 试验,55 人接受咪达唑仑,56 人接受吗啡。所有随机分组的患者都接受了分配的药物,随访无脱落。44 例患者(39.6%)有房颤。在房颤组中,咪达唑仑组与吗啡组严重不良事件发生率相比的 RR 值为 0.42 (95% CI, 0.14-1.3)。无房颤组中,相比 RR 值为 0.46 (95% CI, 0.21-1)。与吗啡组相比,房颤的存在并没有改变咪达唑仑组严重不良事件风险的降低(交互作用效应=0.88)。

结论:这项对 MIMO 试验的事后分析表明,与吗啡相比,咪达唑仑组严重不良事件的风险降低在房颤和非房颤患者中是相似的。

### 3. 不相容药物装入纳米囊泡后的有效性评价:在模拟临床环境中允许同时给药呋塞米和咪达唑仑的策略

Effective loading of incompatible drugs into nanosized vesicles: a strategy to allow concurrent administration of furosemide and midazolam in simulated clinical settings

Int J Pharm 2023 Vol: 636 Pages: 122852 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122852

Heba A Fathi, Carol Yousry, Mahmoud Elsabahy, Mahmoud El-Badry, Omaira N El Gazayerly

本研究旨在评估纳米载体在临床环境中不相容药物的装载使用,从而消除严重的临床后果(例如,导管阻塞和栓塞),并提高体内生物利用度和疗效。作为概念性验证,研究了将记录良好的物理不相容药物(即速尿和咪达唑仑)装入纳米囊泡,并对两种药物体外稳定性和体内生物利用度的影响。速尿和咪达唑仑用高包封效率(约 62-69%)装入纳米球形囊泡。载药囊泡具出持续的药物释放模式、高物理稳定性和可忽略的溶血活性。采用显微技术结合图像处理与分析、动态光散射和激光多普勒风速法进行物理不相容性评价。在纳米囊泡中分别掺入药物可显著减少沉淀颗粒的大小和数量。在体内,与游离混合药物溶液相比,这种药物混合物在呋塞米和咪达唑仑的药代动力学特征上有显著改善,这可以从两种药物更长的循环半衰期和更高的血浆浓度时间曲线下面积得到证明。纳米载体可为避免药物不相容提供一个有利的策略,从而减少不良反应,缩短住院时间,提高治疗效果。

#### 4. 新型疏水全氟苯胺电聚合导电聚合物玻璃碳电极换能层的制备:咪达唑仑作为苯二氮卓类模型药物的应用

Fabrication of novel electropolymerized conductive polymer of hydrophobic perfluorinated aniline as transducer layer on glassy carbon electrode: application to midazolam as a model drug of benzodiazepines

BMC Chem 2023 Vol: 17 Issue: 1 Pages: 30 DOI: 10.1186/s13065-023-00945-y

Ekram H Mohamed, Amr M Mahmoud, Nancy W Nashat, Sally S El-Mosallamy

本研究的目的是制备具有长期稳定电位的固体接触离子选择电极(SC-ISEs)。各种导电聚合物,如聚苯胺及其衍生物,已成功用于提高 SC-ISEs 的潜在稳定性。最近,研究人员研究了导电聚合物固体接触界面与离子传感膜之间的疏水作用,并指出疏水界面阻止了水层的形成,从而恶化了 SC-ISEs 的潜在稳定性和再现性。本研究采用全氟苯胺单体在酸性溶液中电聚合的方法,在玻碳电极表面制备了疏水聚苯胺衍生物。用电化学阻抗谱和 x 射线光电子能谱对电聚合的疏水聚合物进行了表征。将所制备的电极用于药物配方中模型药物咪达唑仑的含量测定。优化了 SC-ISEs 的性能,并将其与对照 SC-ISEs 进行了比较,SC-ISE 的线性范围为  $1 \times 10^{-6}$ - $1 \times 10^{-2}$  M, LOD 估计为  $9.0 \times 10^{-7}$  M, 势漂降至  $100 \mu\text{V}/\text{h}$ 。

## 基础研究

### 1. 长期暴露于环境相关浓度的卡马西平通过 GABA /5-HT 通路和 HPI 轴干扰成年雌性斑马鱼的焦虑反应

Chronic exposure to environmentally relevant concentrations of carbamazepine interferes with anxiety response of adult female zebrafish through GABA /5-HT pathway and HPI axis

Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2023 Vol: 266 Pages: 109574 DOI: 10.1016/j.cbpc.2023.109574

Xie,C.T Tan,M.L. Li,Y.W. Chen,Q.L. Shen,Y.J. Liu,Z.H.

卡马西平 (CBZ) 是水环境中广泛分布的制药残留物之一, 但鲜有研究探讨其对鱼类焦虑的慢性影响, 相关机制尚未得到阐明。本研究暴露成年雌性斑马鱼 (*Danio rerio*) 于环境相关浓度的 CBZ (CBZ-low, 10 µg/L; CBZ-high, 100 µg/L) 28 天。暴露后, CBZ-high 未对鱼类焦虑产生影响。然而, CBZ-low 鱼类开始上半池潜游时间的被延迟, 下半池的潜游持续时间增加, 表明焦虑感增加。进一步研究表明, CBZ-low 显著降低了脑内γ-氨基丁酸(GABA) 水平, 同时增加了脑内 5-羟色胺 (5-HT) 水平和血浆皮质醇水平。相应地, GABA (gad2、abat、gabrb2、gabrg2、gria1a 和 slc12a2) 通路和 HPI (crha、actha、pc1 和 pc2) 轴中的基因 mRNA 水平也发生了变化。尽管 tph2 的上调与脑内 5-HT 水平的增加一致, 但显著下调的 htr1aa 和 htr1b 可能表明 5-HT 效力减弱。虽然 CBZ-high 显著降低了脑内 GABA 水平和血浆皮质醇水平, 但其影响明显较 CBZ-low 弱。并且, CBZ-high 引起的 HPI (crha、actha、pc1 和 pc2) 轴和 GABA (gad2 和 abat) 通路中基因的表达也发生了变化, 可能提示 CBZ-high 组焦虑反应实际并不显著。总而言之, 本研究的数据表明, 低浓度的 CBZ 通过干扰神经递质和内分泌系统, 加重了斑马鱼的焦虑反应, 从而带来不良的生态后果。

### 2. 基于 CRISPR 的 KCC2 上调减轻耐药性癫痫在小鼠癫痫模型中的作用

CRISPR-based KCC2 upregulation attenuates drug-resistant seizure in mouse models of epilepsy

Ann Neurol 2023 DOI: 10.1002/ana.26656

Shi,Y.J. Xin,H.H. Shao,Y.Y. Dai,S.J. Tan,N Li,Z.S. Fei,F. Wu,D. Wang,Y. Ping,Y. Chen,Z.

目的: 作为治疗抗药性癫痫的潜在靶点, 钾-氯共转运体亚型 2 (KCC2) 的精确干预仍然是一个有待探究的问题。

方法: 采用了由腺相关病毒 (AAV) 传递的 CRISPRa 系统来特异性地上调海马下托的 KCC2, 以证实其在各种体内癫痫模型中的治疗潜力。并采用钙纤维光度法来研究 KCC2 在恢复受损的γ-氨基丁酸 (GABA) 能抑制中的作用。

结果: CRISPRa 系统在体外细胞培养和体内脑区都有效地上调了 KCC2 的表达。在海马点燃模型中, 用 AAV 递送 CRISPRa 引起的 KCC2 水平上调, 有助于减轻海马癫痫发作的严重程度, 并促进地西洋的抗癫痫作用。在红

藻酸诱导的癫痫持续状态 (SE) 模型中, KCC2 的上调显著提高了地西洋抵抗的癫痫持续状态的终止率, 并延长了治疗窗口。更重要的是, KCC2 上调可减少红藻酸诱导的慢性癫痫模型中丙戊酸抵抗性自发性癫痫发作。最后, 钙纤维光度检测显示 CRISPRa 介导的 KCC2 上调部分恢复了 GABAA 介导的癫痫抑制。

解读: 以上结果证明了 AAV 介导的 CRISPRa 递送可以通过调节与神经元兴奋性直接相关的基因表达来治疗神经功能障碍, 具有转化潜力, 并且提示了 KCC2 作为治疗耐药性癫痫潜在靶点可能性。

### 3. 大鼠脑微粒体和线粒体中细胞色素 P450 3A 的表达和活性差异

Differential expression and activities of cytochrome P450 3A in the rat brain microsomes and mitochondria

Fundam Clin Pharmacol 2023 Apr;Vol:37(2),Page:359-368. doi: 10.1111/fcp.12848.

Nouf Alshammari, Devaraj Venkatapura Chandrashekar, Mamunur Rashid, Reza Mehvar

咪达唑仑 (MDZ) 是一种苯二氮卓类衍生物, 被细胞色素 P450 3A (CYP3A) 代谢成 1'-和 4-羟基代谢物 (分别为 1'-OH-MDZ 和 4-OH-MDZ)。本研究旨在调查在大鼠脑线粒体 (MT) 中 CYP3A 介导的 MDZ 的羟基化。采用差速离心和密度梯度离心法从大鼠 (n=8) 中制备了脑微粒体 (MC) 和 MT, 利用 VDAC1 和 calreticulin 作为 MT 和 MC 的标志物评估分离纯度。在验证后, 采用 LC-MS/MS 方法测定了大鼠脑 MC 和 MT 样品中 1'-OH-MDZ 和 4-OH-MDZ 的生成速率。随后, 估算了 1'-和 4-羟基化 MDZ 的米氏常数。采用 Western blot 分析确定了大鼠脑 MC 和 MT 中 CYP3A 蛋白的表达情况。MC 中含有 5.93%±3.01% 的线粒体杂质, 而 MT 中含有 19.3%±7.8% 的微粒体杂质 (Mean±SD)。大鼠脑 MT 中羟基化代谢物形成的最大速率 (Vmax) 值比 MC 高 2.4-9 倍。此外, MC 和 MT 中 4-OH-MDZ 的 Vmax 值明显高于 1'-OH-MDZ。Western blot 分析结果显示, MT 中 CYP3A 条带的显示度比 MC 高两倍以上。综上所述, 与 MC 相比, 大鼠脑 MT 含有大量的 CYP3A, 这可能会影响该酶的中枢作用的外源性和内源性底物的药理学或毒理学进程。

### 4. 一种新型的基因改良小鼠癫痫模型, 用于评估 A1 腺苷受体激动剂在索曼中毒后的抗惊厥和神经保护作用

A novel genetically modified mouse seizure model for evaluating anticonvulsive and neuroprotective efficacy of an A1 adenosine receptor agonist following soman intoxication

Toxicol Appl Pharmacol 2023 Apr 1;Vol:464,Page:116437. doi: 10.1016/j.taap.2023.116437.

Tsung-Ming Shih

近来, 研究者通过在血清羟酸酯酶 (CES) 敲除 (KO) 小鼠 (Es1-/-) 的基础上通过敲入 (KI) 或加入编码人胆碱酯酶的基因进一步编辑, 成功产生了一种新型的人源化小鼠品系。这种产生的人 AChE KI 和血清 CES KO (或 KIKO) 小鼠品系不仅在有机磷神经毒剂 (NA) 中毒表现上更接近人类, 也会在乙酰胆碱酯酶特异性治疗后展现出更接近于人类的反应, 这使得获得的相关数据更能有效转化为临床前研究的基础。在这一研究中, 我们使用了这种 KIKO 小鼠来建立了用来研究 NA 的医疗对策的癫痫发作模型, 并将其用来评估选择性 A1 腺苷受体 (A1AR)

激动剂和 N-bicyclo-(2.2.1)hept-2-yl-5'-chloro-5'-deoxyadenosine (ENBA) (在小鼠癫痫发作模型中被认为是一种潜在的 (A/N) 药物) 的抗惊厥和神经保护作用 (A/N)。雄性小鼠手术植入皮质脑电图 (EEG) 电极一周后用 HI-6 预处理, 并以不同剂量 (26 - 47  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , SC) 的索曼 (甲氟磷酸异己酯, GD) 刺激, 以确定最小有效剂量 (MED), 该剂量可诱导 100% 的动物发生癫痫持续状态 (SSE) 活动, 同时在 24 小时内造成最小的致死率。之后, 使用所选择的 GD 剂量来研究 ENBA 的 MED 剂量, 无论是在 SSE 启动后立即给药 (类似于战时军事急救应用), 还是在 SSE 持续发作 15 分钟后给药 (适用于平民遭到化学攻击时的紧急救治)。事实上, 选用 33  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $1.4 \times \text{LD}_{50}$ ) 的 GD, 能诱导 100% 的 KIKO 小鼠发生 SSE, 且死亡率仅为 30%。当 ENBA 剂量低至 10 mg/kg (IP), 可在未暴露 KIKO 小鼠给药后数分钟内引起等电位脑电图活动。

SSE 开始发作时和癫痫活动持续 15 分钟时给予治疗, ENBA 终止 GD 诱导的 SSE 活动的 MED 剂量分别为 10 mg/kg 和 15 mg/kg。这一剂量远低于非转基因大鼠模型, 在 100% GD 暴露大鼠中, ENBA 剂量为 60 mg/kg 时才能终止 SSE。在 MED 剂量下, 所有小鼠都存活了 24 小时, 且当 SSE 中止时, 没有相应观察到神经病理表现。研究结果证明, 对于临床前研究和人类用药策略的建立来说, 无论对 NA 暴露患者进行立即治疗还是延迟治疗, ENBA 都是一种有效的 A/N 疗法, 并可作为一种有前景的神经保护解毒剂和辅助医疗对策候选药物。

## 5. 大鼠血脊髓屏障中 L 型氨基酸转运体 1 (SLC7A5) 介导的普瑞巴林转运及其对血浆支链氨基酸敏感性的研究。

L-type Amino Acid Transporter 1 (SLC7A5)-Mediated Transport of Pregabalin at the Rat Blood-Spinal Cord Barrier and its Sensitivity to Plasma Branched-Chain Amino Acids.

J Pharm Sci . 2023 Apr;Vol:112(4),Page:1137-1144. doi: 10.1016/j.xphs.2022.12.028.

Tomoya Akashi, Saki Noguchi, Yu Takahashi, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi

此研究的目的是通过在大鼠体内实验和使用原代培养的大鼠脊髓内皮细胞的体外研究来表征 Pregabalin 在血-脊髓屏障 (BSCB) 的转运机制。我们通过在存在普鲁米松的条件下培养大鼠脊髓组织来分离内皮细胞, 并确认了 BSCB 标记物如 Cd31, Mdr1a 和 Claudin-5 的表达。原代培养的大鼠脊髓内皮细胞对 Pregabalin 的摄取是无钠依赖的, 并且受到 L-亮氨酸、2-氨基双环-(2,2,1)-庚烷-2-羧酸和 JPH203 的显著抑制。这些结果表明 L 型氨基酸转运体 (LAT) 1 的参与。LAT1 mRNA 和蛋白在原代培养的大鼠脊髓内皮细胞中表达, 这与 BSCB 中的 LAT1 表达一致。在体内研究中, 预先给予支链氨基酸 (BCAAs) 显著降低了 Pregabalin 到达大鼠脊髓和大脑的转移。我们的结果表明, Pregabalin 通过 LAT1 至少在部分地介导 BSCB 上的转运, 并受血浆 BCAAs 的抑制。

## 6. 他汀类药物在癫痫持续状态中的再利用: 辛伐他汀的神经保护作用。

Repurposing of cholesterol-lowering agents in status epilepticus: A neuroprotective effect of simvastatin

Epilepsy Behav . 2023 Apr;Vol:141,Page:109133. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109133.

Aurélien Hanin, Delphine Roussel, Sarah Lecas, Paul Baudin, Vincent Navarro

在癫痫持续状态后,胆固醇合成的增加可能导致兴奋毒性过程、神经元丢失,并有利于自发性癫痫发作的出现。降低胆固醇含量可能是一种神经保护策略。本研究评估了辛伐他汀在小鼠海马内注射凯尼酸诱导癫痫持续状态后连续 14 天每天 1 次的保护作用。将结果与接受生理盐水治疗的凯尼酸诱导癫痫持续状态的小鼠和注射对照磷酸缓冲液而没有出现癫痫持续状态的小鼠进行比较。首先,我们通过进行视频-脑电图记录评估了辛伐他汀的抗癫痫作用,在凯尼酸注射后的前 3 个小时和第 15 天至第 31 天期间连续监测。辛伐他汀治疗组在前 3 个小时内全身性癫痫发作次数显著减少,但在 2 周后对全身性癫痫发作没有显著影响。在 2 周后,海马内电生理癫痫发作次数有减少趋势。其次,我们评估了辛伐他汀的神经保护和抗炎作用,通过在状态发作后第 30 天测量神经元和星形胶质细胞标记物的荧光强度。我们发现辛伐他汀减少了 CA1 区反应性星形胶质细胞,主要表现为 GFAP 阳性细胞显著降低了 37%,并且辛伐他汀预防了 CA1 区神经元丢失,主要表现为与接受生理盐水治疗的海人酸诱导癫痫持续状态的小鼠相比,辛伐他汀治疗组 NeuN 阳性细胞显著增加了 42%。我们的研究证实了降低胆固醇水平的治疗剂,尤其是辛伐他汀,在癫痫持续状态中的有效性,并为预防癫痫持续状态后的神经系统后遗症提供了可运用于临床实践的新思路。(注:本文于 2022 年 9 月举办的第 8 届伦敦-因斯布鲁克癫痫持续状态和急性癫痫研讨会上发表。)

## 7. 美托咪定/咪达唑仑/芬太尼麻醉后改变小鼠心脏自主张力,导致传导障碍和心律失常

Medetomidine/midazolam/fentanyl narcosis alters cardiac autonomic tone leading to conduction disorders and arrhythmias in mice

Lab Anim (NY) 2023 Apr;Vol:52(4),Page:85-92. doi: 10.1038/s41684-023-01141-0.

Philipp Tomsits, Lina Volz, Ruibing Xia, Aparna Chivukula, Dominik Schüttler, Sebastian Clauß

心律失常是心血管疾病发病率和死亡率的重要因素。目前针对心律失常的治疗大多旨在缓解症状,且常常不够有效。这就强调需要相应的基础研究揭示心律失常发生发展的机制,以实现更优秀、更理想的治疗方法。在转化研究中,常用小鼠模型进行心律失常机制的体内研究。使用美托咪定/咪达唑仑/芬太尼(MMF)和异氟醚/芬太尼(IF)这些常用麻醉方案,在小鼠麻醉下进行电生理学研究。尽管有证据表明个别成分对心脏功能有不良影响,但关于这些麻醉方案对小鼠心脏电生理的具体影响的数据很少。在此,我们研究了 MMF 和 IF 麻醉对 C57BL/6N 野生型小鼠体内心脏电生理的影响。一组被植入遥测发射器且没有麻醉的小鼠,作为基线参数的对照组。在另外两组小鼠中,在麻醉状态下(使用 MMF 或 IF)进行心电图和侵入性电生理学研究。评估基本心电图参数、心率变异性参数、窦房结功能和心律失常易感性。实验数据表明,MMF 对 IF 和清醒动物心脏电生理有显著影响。而 IF 仅中度降低心率,MMF 可导致明显的心动过缓、自发性心律失常、心率变异性改变及窦房结功能障碍,增加室性心律失常的发生概率。基于这些观察到的影响,我们建议避免在使用小鼠的实验中使用 MMF,特别是在研究心脏电生理学时,同样的,在基于规整心律才能获取可靠结果的实验中也避免使用,例如在心力衰竭或成像研究中。

## 8. 雄性小鼠杏仁核内注射咪达唑仑和大麻二酚逆转共情性痛觉过敏的过程依赖于

### 5-HT<sub>3</sub> 受体

The Reversal of Empathy-Induced Hypernociception in Male Mice by Intra-Amygdala Administration of Midazolam and Cannabidiol Depends on 5-HT<sub>3</sub> Receptors

Cannabis Cannabinoid Res 2023 Apr;Vol:8(2),Page:335-347. doi: 10.1089/can.2022.0132.

Lígia Renata Rodrigues Tavares, Daniela Baptista-de-Souza, Lucas Canto-de-Souza, Cleopatra da Silva Planeta, Francisco Silveira Guimarães, Ricardo Luiz Nunes-de-Souza, Azair Canto-de-Souza

同理心是一种基本的亲社会行为。它被定义为对他人情绪状态的感知、意识和理解，包括痛苦的过程。与患有压迫性损伤的同类生活在一起的小鼠表现出由杏仁体复合体介导的疼痛过敏。然而，导致这种反应的杏仁体底层机制仍有待明确。这项研究探索了用于抗焦虑的苯二氮卓类药物咪达唑仑（MDZ）和大麻二酚（CBD）（一种具有多个分子靶标的植物大麻素）是否会减弱这种行为变化。我们还研究了杏仁核中的 5-羟色胺能和γ-氨基丁酸（GABA）能机制是否参与这种效应。

材料和方法：雄性 Swiss 小鼠成对饲养 28 天。在第 14 天，将成对小鼠分为两组：同笼神经压迫组和同笼虚假手术组。在第 24 天，同笼小鼠接受立体定向手术，在第 28 天进行扭体实验评估。

结果：结果显示，与慢性疼痛的同类共同生活会导致同笼小鼠痛觉过敏，并增加杏仁体内 5-羟色胺 3 受体（5-HT<sub>3R</sub>）和谷氨酸脱羧酶 67 的表达。MDZ（3.0 和 30 nmol）和 CBD（30 和 60 nmol）减轻了痛觉过敏行为。5-HT<sub>3R</sub> 拮抗剂昂丹司琼（0.3 nmol）可拮抗 MDZ 和 CBD 的抗痛觉效应。

结论：这些发现表明杏仁体内的 5-HT<sub>3R</sub> 和 GABA 能机制参与了共情诱导的疼痛过敏。它们还表明 MDZ 和 CBD 可能是缓解情绪性疼痛障碍的新潜在选择。

## 9. 活性氧/电双反应纳米凝胶靶向癫痫灶重塑异常回路和炎症微环境

ROS/Electro Dual-Reactive Nanogel for Targeting Epileptic Foci to Remodel Aberrant Circuits and Inflammatory Microenvironment

ACS Nano 2023 Apr 25;Vol:17(8),Page:7847-7864. doi: 10.1021/acsnano.3c01140.

Zheng Zhou, Keying Li, Yun Guo, Peixin Liu, Qinjun Chen, Hongrui Fan, Tao Sun, Chen Jiang

癫痫的药物治疗目前仍面临着一些棘手的问题，特别是在癫痫潜伏期内临床抗癫痫药物（AEDs）无法阻断潜在的癫痫发生及进展。神经元的异常回路与癫痫灶中胶质细胞的炎症微环境相互作用，导致反复发作和难治性癫痫。在本文中，我们选择苯妥英（PHT）作为模型药物，衍生制备了一种 ROS 响应性和消耗性前药，将其与电响应性基团（磺酸钠，SS）和癫痫病灶识别基团（α-甲基-L-色氨酸，AMT）组合，形成了一种水凝胶纳米颗粒（即纳米凝胶）。纳米凝胶将靶向癫痫病灶，释放 PHT 以响应微环境中高浓度的活性氧（ROS），并抑制过度

兴奋的神经环路。在清除 ROS 的同时，纳米凝胶还能降低氧化应激，从而减轻微环境炎症。因此，将实现对癫痫病变的协同调节。我们的纳米凝胶有望为抗癫痫治疗提供更全面有效的策略。

## 10. 苯巴比妥诱导的细胞色素 P450 表达上调在四氯化碳诱导的小鼠肝炎模型中被削弱

Attenuation of phenobarbital-induced cytochrome P450 expression in carbon tetrachloride-induced hepatitis in mice models.

Biopharm Drug Dispos. 2023 Apr 9. doi: 10.1002/bdd.2356. Online ahead of print.

Chieri Fujino, Taiki Kuzu, Yukine Kubo, Kurumi Hayashi, Satoshi Ueshima, Toshiya Katsura

包括炎症在内的一部分病理过程可以通过转录调节作用来影响细胞色素 P450 (CYP) 的表达，并且药物的药代动力学在患者之间可能有所不同。然而，在病理条件下药物诱导的 CYP 表达的变化尚未详细阐明。本研究中，我们探索了肝脏炎症和损伤对苯巴比妥诱导的小鼠 CYP 同工酶表达的影响。苯巴比妥作为 CYP 诱导剂在四氯化碳诱导的肝炎模型小鼠中施用 1 次。使用逆转录聚合酶链反应测量肝脏和小肠中 Cyp3a11 和 Cyp2b10 的 mRNA 表达水平。使用咪达唑仑作为底物评估 CYP3A 在肝 S9 中的酶活性。结果显示苯巴比妥增加健康小鼠肝脏中 Cyp3a11 和 Cyp2b10 的 mRNA 表达，但不增加小肠中的 mRNA 表达。苯巴比妥对肝脏 Cyp3a11 和 Cyp2b10 mRNA 表达上调作用在肝炎模型小鼠中被显著抑制。肝炎还抑制了苯巴比妥在肝脏 S9 中诱导的 CYP3A 酶活性，与 Cyp3a11 mRNA 表达的结果一致。这些结果表明苯巴比妥对 CYP 的诱导作用可能因肝炎患者而异，表明在某些病理条件下药物之间的药代动力学相互作用可能会发生改变。

## 11. GM1 通过激活自噬抑制 $\alpha$ -Syn 以改善自闭症谱系障碍的症状

GM1 Reduced the Symptoms of Autism Spectrum Disorder by Suppressing  $\alpha$ -Syn Through Activating Autophagy

J Mol Neurosci 2023 Apr 21. doi: 10.1007/s12031-023-02110-5. Online ahead of print.

Baoqi Yin, Honglei Li, Pengju Zhao, Yonghong Zhao, Ruijuan Zheng, Pengya Feng, Cuixiang Xu, Enyao Li, Liguo Li

自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种无法治愈的神经发育障碍。本研究建立了 ASD 大鼠模型，以证明神经节苷脂 GM1 (GM1) 的作用和机制。给予大鼠丙戊酸 (VPA) 以建立 ASD 大鼠模型。采用 Y 迷宫试验、开放式场地试验、三室社交互动试验和 Morris 水迷宫试验对大鼠的行为进行评估。使用相关试剂盒定量谷胱甘肽 (GSH)、丙二醛 (MDA)、过氧化氢酶 (CAT)、活性氧 (ROS) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 的相对水平。使用 Nissl、TUNEL、免疫荧光和免疫组织化学染色技术。GM1 治疗改善了 ASD 模型大鼠的行为障碍，包括运动活动和探索行为、社交、学习和记忆能力以及重复行为。注射 GM1 后，纹状体神经元生长，细胞凋亡减少。GM1 通过促进自噬降低了 ASD 中过度升高的  $\alpha$ -Syn。自噬抑制加剧了 ASD 模型大鼠的行为障碍，自噬抑制也增加了  $\alpha$ -Syn 水平。通过增加自噬，GM1 降低了 ASD 模型大鼠的  $\alpha$ -Syn 水平，并最终改善了 ASD 模型大鼠的行为异常。

## 12. 经锂盐、丙戊酸和奥氮平治疗后大鼠前额叶皮层脂质和蛋白质氧化水平升高

Increased levels of lipid and protein oxidation in rat prefrontal cortex after treatment by lithium, valproic acid, and olanzapine

Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 2023 Apr 24. doi: 10.1007/s00210-023-02494-6. Online ahead of print.

Mehmet Alper Arslan, Özgür Korhan Tunçel, Birşen Bilgici, Arzu Karaustaoğlu, Taner İlker Gümrükçüoğlu

氧化应激在多种精神疾病的发病机制中具有重要作用。许多抗精神病药和情绪稳定剂通过恢复大脑内失调的氧化平衡来发挥作用。然而，这些药物本身对大脑氧化状态的长期影响仍存在争议。本研究旨在研究三种常用的精神药物——锂盐、丙戊酸和奥氮平分别对健康大鼠前额叶皮层脂质和蛋白质氧化水平的影响。使用了总共 80 只成年雄性白化 wistar 大鼠，并将它们分组进行处理：盐水（对照组）、锂盐组、丙戊酸组、奥氮平组，每天 1 次，共治疗 30 天。处死后，取右侧的前额叶皮质并进行匀浆。用 ELISA 法进行脂质过氧化（LPO）和蛋白氧化（AOPP）测定。结果显示 LPO 水平在锂和丙戊酸治疗的大鼠中分别增加了 45% 和 40%。奥氮平治疗导致 LPO 水平增加了 26%，但其效果不显著。锂、丙戊酸和奥氮平治疗显著增加了 AOPP 水平，分别增加了 58%，54% 和 36.5%。脂质过氧化和蛋白质氧化水平之间存在很强的正相关性。我们的研究结果提醒人们需要考虑抗精神病药物本身具有的促氧化能力以及它们在长期治疗精神疾病的过程中也可能扰乱大脑的氧化稳态。

## 13. 谷氨酸能和 GABA 能受体调节以浓度依赖性和区域特异性的方式呈现独特的电生理特质

Glutamatergic and GABAergic Receptor Modulation Present Unique Electrophysiological Fingerprints in a Concentration-Dependent and Region-Specific Manner

eNeuro 2023 Apr 20;Vol:10(4),Page:ENEURO.0406-22.2023. doi: 10.1523/ENEURO.0406-22.2023.

Gonzalez-Burgos I, Bainier M, Gross S, Schoenenberger P, Ochoa JA, Valencia M, Redondo RL

大脑功能取决于嵌入局部和远距离网络的兴奋性和抑制性神经元之间复杂的电路相互作用。全身性 GABA<sub>A</sub> 受体（GABA<sub>A</sub>R）或 NMDA 受体（NMDAR）的调节改变了兴奋-抑制的平衡（EIB），可通过脑电图（EEG）测定。然而，EEG 信号在定位和频谱组成上是复杂的。我们开发并应用分析工具研究了两种 EIB 调节剂 MK801（NMDAR 拮抗剂）和地西洋（GABA<sub>A</sub>R 调节剂）对自由活动的雄性 Sprague Dawley 大鼠的周期性和非周期性 EEG 特征的影响。我们研究了 EEG 特征是如何与 EIB 调制相关联的，此研究跨越 3 个脑区。我们发现，周期性成分由 7 个频段组成，呈现出区域依赖和复合依赖的变化。非周期性成分在化合物和脑区之间也是不同的。重要的是，周期性和非周期性成分的参数化揭示了定量脑电图和药物化合物的血浆浓度之间的相关性。MK-801 的暴露与非周期性成分的斜率呈正相关。关于周期性成分，MK-801 的暴露与低 $\gamma$ 振荡的峰值频率呈负相关，但与高 $\gamma$ 和高频振荡（HFOs）呈正相关。至于功率， $\theta$ 和低 $\gamma$ 振荡与 MK-801 呈负相关，而中 $\gamma$ 振荡则呈正相关。地西洋与非周期性成分的拐点呈负相关，与 $\beta$ 呈正相关，与低 $\gamma$ 振荡功率呈负相关，与 $\theta$ 、低 $\gamma$ 、中 $\gamma$ 和高 $\gamma$ 的模式频率呈正

相关。总之，由于将脑电图参数化为周期性和非周期性成分，可以更好地理解暴露和药物动力学效应之间的相关性。这种参数化可能是发现功能性生物标志物的关键。

## 14. BCRP 调节对 PTZ 诱导的小鼠癫痫发作的影响：ko143 和二甲双胍作为拉莫三嗪佐剂的作用

Implications of BCRP modulation on PTZ-induced seizures in mice: Role of ko143 and metformin as adjuvants to lamotrigine.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2023 Apr 17. doi: 10.1007/s00210-023-02485-7. Online ahead of print.

Sahar A Harby, Nehal A Khalil, Norhan S El-Sayed, Eman H Thabet, Samar R Saleh, Mona Hassan Fathelbab

血脑屏障 (BBB) 外排转运蛋白的过度表达阻碍了抗癫痫药物进入大脑。乳腺癌抗性蛋白 (BCRP) 是一种主要的 BBB 外排转运蛋白。在此工作中，我们研究了 BCRP 可能促进急性癫痫小鼠模型中耐药性癫痫 (DRE) 发生的机制，并进一步评估了 ko143 和二甲双胍 (MET) 对拉莫三嗪 (LTG) 的生物利用度和疗效的影响。42 只雄性小鼠被分为 6 组：G1: 正常对照，G2: 注射 LTG 的健康小鼠：腹腔注射 LTG 20 mg/kg，G3: 急性癫痫发作 (A.S) 小鼠：腹腔注射戊四唑 (PTZ) 50 mg/kg，G4: LTG 治疗的 A.S 小鼠：LTG 20 mg/kg + PTZ 50 mg/kg i.p.，G5: Ko143 + LTG 治疗的 A.S 小鼠：Ko143 15 mg/kg i.p.在 LTG + PTZ、G6 之前：MET + LTG 治疗的 A.S 小鼠：MET 200 mg/kg i.p.在 LTG + PTZ 之前。评估指标包括癫痫发作的严重程度、血清、脑 LTG 和脑 BCRP。PTZ 组的癫痫发作频率和大脑 BCRP 表达最高。Ko143 和 MET 组显示脑 BCRP 显著降低，随后脑 LTG 水平得到改善，癫痫发作得到更好的控制。本研究提示 BCRP 在癫痫耐药性中具有重要作用，ko143 及 MET 对 BCRP 抑制作用对干预 DRE 有潜在价值。

## 15. Axin 2 偶联过度 Wnt-糖酵解信号介导自闭症谱系障碍的社会缺陷

Axin2 coupled excessive Wnt-glycolysis signaling mediates social defect in autism spectrum disorders

EMBO Mol Med 2023 Apr 20;e17101. doi: 10.15252/emmm.202217101. Online ahead of print.

Mengmeng Wang, Panpan Xian, Weian Zheng, Zhenzhen Li, Andi Chen, Haoxiang Xiao, Chao Xu, Fei Wang, Honghui Mao, Han Meng, Youyi Zhao, Ceng Luo, Yazhou Wang, Shengxi Wu

社会功能障碍是自闭症谱系障碍 (ASD) 的核心综合征，目前缺乏有效的治疗手段。虽然已经确定了许多风险基因和相关的环境因素，但 ASD 相关社会功能障碍的汇聚分子机制仍不明确。本研究中我们报告了在两个 ASD 小鼠模型 (Shank3<sup>-/-</sup>和经过丙戊酸处理的小鼠) 及其相应的人类神经元中，前扣带回 (ACC, 社交功能的关键脑区) 中存在异常的经典 Wnt 信号通路激活和增加的糖酵解作用。在野生型小鼠的 ACC 中过表达β-连环蛋白诱导糖酵解和社交缺陷。在 ASD 小鼠中抑制糖酵解可以部分挽救突触和社会表型。Axin 2 是 Wnt 信号传导中的关键抑制分子，与 ASD 神经元中的糖酵解酶烯醇化酶 1 (ENO 1) 相互作用。令人惊讶的是，Axin 2 稳定剂 XAV 939 有效地阻断 Axin 2/ENO1 相互作用，协调糖酵解/氧化磷酸化平衡，促进突触成熟，并挽救社会功能。

这些数据揭示了神经元中过度的 Wnt-糖酵解信号传导可能是导致 ASD 突触缺陷的重要潜在机制，表明 Axin2 是社会功能障碍的一个潜在治疗靶点。

## 16. 维甲酸治疗可通过调节前额叶皮层中 TREM2 转录来正常化丙戊酸诱导的自闭症大鼠中的异常小胶质细胞激活

Retinoic acid administration normalizes aberrant microglial activation via regulating TREM2 transcription in the PFC of valproic acid induced autism rat

Neurosci Lett 2023 Apr 23;Vol:803,Page:137193. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137193.

Lijuan Luo, Tingyu Li, Qionghui Wu, Binlin Yuan, Chaoqun Hu, Ting Yang, Hua Wei, Jie Chen

自闭症谱系障碍 (ASD) 是一种复杂的神经发育疾病，其潜在发病机制尚不清楚。据报道，视黄酸 (RA)-视黄酸受体  $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) 信号通路的破坏和异常的小胶质细胞激活与 ASD 的发病机制有关。然而，RA-RAR $\alpha$  信号对 ASD 小胶质细胞激活的影响及其潜在机制尚不清楚。本研究中我们发现丙戊酸 (VPA) 诱导的自闭症大鼠的 RA-RAR $\alpha$  信号受到抑制，小胶质细胞活化增加。此外，我们对 VPA 大鼠施用 RA，发现 RA 改善了 VPA 大鼠的自闭症样行为，抑制了小胶质细胞激活并使小胶质细胞极化正常化。此外，在给予 RA 的 VPA 大鼠的前额皮质 (PFC) 中，RAR $\alpha$  和 TREM2 的表达水平增加。染色质免疫沉淀 (ChIP) 和双荧光素酶报告基因测定证实，RAR $\alpha$  可以通过与其启动子结合来调节 TREM2 基因的转录活性。因此我们得出结论：RA 治疗通过抑制小胶质细胞激活和通过 RAR $\alpha$  调节 TREM2 转录来规范化小胶质细胞极化，改善 VPA 大鼠中的自闭症样行为。

## 17. 孤独症谱系障碍模型小鼠脑内 EP3 受体 mRNA 表达降低

Decreased Expression of EP3 Receptor mRNA in the Brain of Mouse Model of Autism Spectrum Disorder

Microna 2023 Apr 27. doi: 10.2174/2211536612666230427152647. Online ahead of print.

Kusnandar Anggadiredja, Neng Fisher Kurniati, Atsushi Kasai, Hitoshi Hashimoto

背景：越来越多的证据表明神经炎症在自闭症谱系障碍 (ASD) 这种神经发育障碍的病理进程中起到了重要作用。

目的：研究 ASD 小鼠模型脑中前列腺素 EP3 (EP3) 受体 mRNA 的表达情况。

方法：孕鼠在妊娠 12.5 天时腹腔注射 500mg/kg 的丙戊酸钠 (VPA)。幼鼠在 5-6 周龄时进行社交互动行为测试。行为测试后的第二天，检测每只小鼠前额叶皮层、海马区和小脑区内的前列腺素 EP3 受体表达情况。

结果：相比于正常小鼠，VPA 处理组小鼠的嗅探行为（一种社交互动行为模型）的持续时间明显缩短。结果进一步表明，VPA 处理组小鼠的三个脑区内 EP3 受体 mRNA 表达水平均显著降低。

结论：本研究进一步证明了花生四烯酸级联反应作为神经炎症在 ASD 病理学中发挥着重要作用的相关性。

## 18. 局灶性皮质发育不良患者的腺苷信号异常

Aberrant adenosine signaling in patients with focal cortical dysplasia

Mol Neurobiol 2023 Apr 27. doi: 10.1007/s12035-023-03351-6. Online ahead of print.

Mengyi Guo, Jing Zhang, Jing Wang, Xiongfei Wang, Qing Gao, Chongyang Tang, Jiahui Deng, Zhonghua Xiong, Xiangru Kong, Yuguang Guan, Jian Zhou, Detlev Boison, Guoming Luan, Tianfu Li

局灶性皮质发育不良 (FCD) 是一种常见的皮质发育畸形, 常与儿童和成人的耐药性癫痫相关。腺苷是一种抑制性脑活动的调节剂和具有临床应用潜力的潜在抗癫痫药物。既往研究表明, 主要的腺苷代谢酶腺苷激酶 (ADK) 在 FCD type IIB 病灶内的气球样细胞 (BCs) 中上调, 暗示着腺苷系统的功能障碍涉及 FCD 的病理生理学进程。因此, 在本研究中我们通过免疫组化和免疫印迹分析, 对 FCD I 型和 II 型手术切除皮质标本中的腺苷信号进行了全面分析。通过定量腺苷代谢的关键酶 (ADK, 腺苷脱氨酶 (ADA) 和外源性 5'-核苷酸酶 (CD73)) 的水平来评估腺苷酶信号。通过定量腺苷 A2A 受体 (A2AR) 和腺苷的潜在下游介质谷氨酸转运蛋白-1 (GLT-1) 以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的水平来评估腺苷受体信号。在 FCD 标本的病灶中, 我们发现腺苷代谢酶 ADK 和 ADA 以及腺苷产生酶 CD73 均上调。我们还观察到与对照组组织相比, FCD 标本中 A2AR 密度增加, GLT-1 水平降低, mTOR 水平升高。这些结果表明, 腺苷系统的失调是 FCD I 型和 II 型的共同病理特征。因此, 腺苷系统可能是治疗与 FCD 相关癫痫的治疗靶点。

# 临床研究

## 1. 儿童癫痫持续状态的处理:在布宜诺斯艾利斯市儿科医院进行的一项调查

Management of status epilepticus in childhood: a survey conducted at pediatric hospitals in the City of Buenos Aires

Arch Argent Pediatr 2023 Apr1;Vol:121(2),Page:e202202696. doi: 10.5546/aap.2022-02696.eng.

Nuñez,P. Hansen,J. Aprea,V. Ricciardi,M.B.A. Oviedo,S. Fustiñana,A. Rino,P. Loncarica,G.K. Piantino,J.

引言:癫痫持续状态是最常见的神经急症。虽然儿童死亡率很低,但发病率可能超过 20%。

目的:评估通常情况下的儿科医生对癫痫持续状态的处理。

人口数据和方法:描述性横断面研究,基于对布宜诺斯艾利斯市 3 家儿科医院的医生进行的调查。

结果:总共进行了 292 份调查(完整回复率高达 86%);77%的调查对象是儿科医生,16%是重症监护专家。47%的参与者报告说,他们在正确的时间范围内使用首剂苯二氮卓;56%的参与者在没有静脉通路的情况下直肠内施用地西洋;95%的参与者在有静脉通路的情况下选择劳拉西泮作为初始的苯二氮卓类药物;58%的参与者在正确的时间范围内开始使用二线药物;84%的参与者将苯妥英钠作为首选的二线药物;33%的参与者不测量治疗时间。对国际建议的总体遵守率为 17%。

结论:我们的研究强调了儿科医生对国际指南的不良依从性,尤其是在与时间有关的决定方面。随着治疗方法的进展,我们在治疗方法中观察到更大的异质性。

## 2. 合并智力残疾的成人癫痫患者的死亡风险:一项英格兰和威尔士的病例对照研究

Mortality risk in adults with intellectual disabilities and epilepsy: an England and Wales case-control study

J Neurol 2023 Apr 6;1-10. doi: 10.1007/s00415-023-11701-6. Online ahead of print.

Sun,J.J. Watkins,L. Henley,W. Laugharne,R. Angus- Leppan,H. Sawhney,I. Shahidi,M.M. Purandare,P. Eyeoyibo,M. Scheepers,M. Lines,G. Winterhalder,R. Perera,B. Hyams,B. Ashby,S. Shankar,R.

背景:癫痫患者(PWE)和智力残疾患者(ID)的寿命都比一般人短,这两种情况都会进一步增加死亡的风险。我们的目标是测量 PWE 和 ID 的某些死亡风险因素之间的关联。

方法:在英格兰和威尔士的 10 个地区进行回顾性病例对照研究。收集了 2017 年至 2021 年期间注册二级保健 ID 和神经病学检查的 PWE 的数据。比较两组患者神经发育、精神病学和医学诊断的患病率、癫痫发作频率、开具的精神药物和抗癫痫药物(ASM)以及健康活动记录(癫痫回顾/风险评估/护理计划/依从性等)

结果：190 名死亡的 PWE 和 ID 与 910 名存活的对照组进行了比较。死亡者不太可能进行癫痫风险评估，但遗传性疾病、年龄较大、身体健康状况不佳、全身强直-阵挛性发作、多种药物（非 ASMs）和使用抗精神病药物的流行率较高。与癫痫相关的死亡风险的多因素 logistic 回归分析表明，年龄在 50 岁以上、疾病患病率、抗精神病药物的使用以及在过去 12 个月内缺乏癫痫回顾与死亡风险增加相关。与神经科检查相比，在智力残疾患者中由精神科医生进行复查与患者死亡几率减少 72% 有关。

结论：多药治疗和抗精神病药物的使用可能与死亡有关，但 ASMs 使用与死亡无关。通过建立有能力的健康社区来进行更多、更密切的监测可能会减少死亡的风险。在智力残疾患者的服务检查中也许更有可能提供这种全面的方法。

### 3. SCN4A 和 CLCN1 突变在一个非典型肌强直家系中的共存：一项临床和功能研究

Coexistence of SCN4A and CLCN1 mutations in a family with atypical myotonic features: A clinical and functional study

Exp Neurol 2023 Apr;Vol:362,Page:114342. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114342. Epub 2023 Jan 28.

Veria Vacchiano, Raffaella Brugnoli, Carmen Campanale, Paola Imbrici, Giorgia Dinoi, Eleonora Canioni, Paola Laghetti, Ilaria Saltarella, Concetta Altamura, Lorenzo Maggi, Rocco Liguori, Vincenzo Donadio, Jean-François Desaphy.

非营养不良性肌强直包括几种可能具有临床重叠的实体，即由 CLCN1 基因突变引起的先天性肌强直，以及由 SCN4A 基因突变引起的先天性副肌强直和钠通道肌强直。在此，我们描述了 5 个受临床和神经生理性肌强直影响的亲属的临床特征，具有非特异性和混合表型。下一代测序 (NGS) 鉴定了 SCN4A 中的新型 p.K1302R 变体和 CLCN1 中的 p.H838P 变体。通过对受影响和未受影响的家族成员进行基因分型，证实了这两种突变与疾病的相关性。膜片钳实验显示由 p.K1302R 和 WT hNav1.4 产生的钠电流非常相似。突变体通道在激活的电压依赖性中显示出小的负移 (5mV)，这增加了通道在更负的电位下打开的可能性。p.H838P 突变引起的氯离子电流密度的减少和向较小负电位的小电压依赖性偏移，符合其位于 C 末端 CBS2 区域位置所可能表现出的性质。我们的研究表明，p.K1302R 和 p.H838P 联合诱导的轻度功能改变可能是导致混合性肌强直表型的原因。K1302R 突变体对美西律和拉莫三嗪敏感，表明这两种药物可能对 K1302R 携带者有效。

### 4. 接受华法林的患者因药物相互作用导致的凝血酶原时间国际正常化比率的变化：一项回顾性观察研究

Variations in prothrombin time-international normalized ratio caused by drug-drug interaction in patients receiving warfarin: A retrospective observational study

Int J Clin Pharmacol Ther 2023 Apr;Vol:61(4),Page:139-147. doi: 10.5414/CP204306.

Shiraishi C, Hirai T, Fujita S, Dohi K, Iwamoto T

目的： 华法林与细胞色素 P450 (CYP) 2C9 抑制剂和诱导剂之间的药物相互作用已众所周知。很少有研究阐明 CYP2C9 抑制剂和诱导剂对华法林治疗的临床影响。在此，我们评估了 CYP2C9 介导的相互作用对华法林药代动力学的临床影响。

材料和方法： 这项回顾性观察研究纳入了 2008 年至 2020 年期间在三重大学医院接受华法林的患者。我们将凝血酶原时间国际正常化比率/每日华法林剂量 (PT-INR/剂量) 定义为主要结果，并进行多元线性回归分析以明确影响主要结果的因素。此外，我们研究了接受 CYP2C9 诱导剂的患者临床特征。

结果： 在 1,393 名患者中，17 名 (1.2%) 接受了卡马西平、利福平、苯巴比妥或苯妥英作为 CYP2C9 诱导剂。多元线性回归分析表明，年龄、体重指数 (BMI)、血清白蛋白 (Alb)、估计肾小球滤过率 (eGFR) 和 CYP2C9 诱导剂与 PT-INR/剂量有关。多重回归方程如下： $PT-INR/剂量 = 1.590 + 0.004 \times 年龄 - 0.020 \times BMI - 0.141 \times Alb - 0.001 \times eGFR - 0.149 \times (如果同时使用 CYP2C9 诱导剂)$  (调整决定系数=0.106, Akaike 信息准则=267.3,  $P < 0.001$ )。在接受 CYP2C9 诱导剂的患者中，无论是否合用 CYP2C9 抑制剂，都观察到较低的 PT-INR/剂量值。

结论： 除了年龄、BMI、Alb 和 eGFR 外，在调整华法林剂量和 PT-INR 时应考虑同时使用 CYP2C9 诱导剂。

## 5. 欧洲 DRESS 患者的管理和治疗结果： 141 例国际多中心回顾性研究

Management and treatment outcome of DRESS patients in Europe: An international multicentre retrospective study of 141 cases

J Eur Acad Dermatol Venereol 2023 Apr;Vol:37(4),Page:753-762. doi: 10.1111/jdv.18808. Epub 2022 Dec 19.

Kridin K, Brüggem MC, Walsh S, Bensaid B, Ranki A, Opiel E, Meyersburg D, Chua SL, Seeli C, Sandberg H, French LE, Vorobyev A, Ingen-Housz-Oro S

背景： 伴有嗜酸细胞增多和全身症状的药物反应 (DRESS) 是一种罕见但可能致命的药物超敏反应。

目的： 探讨欧洲各国的治疗方法及其对病程的影响，以及预后因素和主要责任药物。

方法： 在这项回顾性的欧洲多中心研究中，我们纳入了 2016 年 1 月至 2020 年 12 月期间可能或确定为 DRESS (RegiSCAR 评分 $\geq 4$ ) 的患者。使用多变量调整后的 logistic 回归模型评估临床参数与三个月重症监护室入院和死亡风险之间的独立关联。

结果： 共有来自 8 个三级中心的 141 名患者被纳入。麻疹样皮疹是最常见的皮肤表现 (78.0%)。平均受影响的体表面积 (BSA) 为 67%，42% 的患者出现红斑，24.8% 有粘膜受累。根据系统受累情况，31.9% 的患者有严重的 DRESS。抗惊厥药 (24.1%) 和磺胺类药物 (22.0%) 是最常见的致病因素。总的来说，73% 的患者接受了全身糖皮质激素治疗，25.5% 的患者接受了局部皮质激素的单一治疗。很少有患者接受抗病毒药物或抗 IL5。没有病人接受静脉注射免疫球蛋白。总体死亡率为 7.1%。死亡率的独立预测因素是年龄较大 ( $\geq 57.0$  岁；完全调

整的 OR, 9.80; 95%CI, 1.20-79.93; P = 0.033), 肾脏受累 (完全调整的 OR, 4.70; 95%CI, 1.00-24.12; P = 0.049), 以及进入重症监护室 (完全调整的 OR, 8.12; 95%CI, 1.90-34.67; P = 0.005)。有 8.5%和 12.1%的患者发生 DRESS 复发和延迟的自身免疫后遗症。

结论: 这项研究强调了诊断和预后评分/标记的必要性, 并建议对有可能降低 DRESS 死亡率和并发症的药物进行前瞻性临床试验。

## 6. 治疗药物监测在中国的现状调查

A Survey of Therapeutic Drug Monitoring Status in China

Ther Drug Monit 2023 Apr 1;Vol45(2),Page:151-158. doi: 10.1097/FTD.0000000000001060.

Tao Yin, Hongyan Liang, Qi Huang, Boting Zhou, Mimi Tang, Jiang Lou, Dong Xiang

目的: 了解中国大陆治疗性药物监测 (TDM) 的现状, 从而为进一步完善 TDM 奠定基础。

方法: 本研究进行了一项全国范围的问卷调查, 通过使用基于移动设备的应用程序来分发和收集问卷。各级公立医院的临床医生、药剂师和临床检验医师作为主体或客体参与其中。调查的内容包括他们所在医院的 TDM 实施情况以及对 TDM 工作的意见和建议。采用 Mann-Whitney 检验比较三甲医院与非三甲医院的差异。

结果: 共收集问卷 475 份, 其中三甲医院 383 份, 非三甲医院 92 份。共有 240 名临床医生、TDM 药师和临床检验医师参与, 有效率为 50.5%。与非三甲医院相比, 三甲医院具有一定的优势, 例如 TDM 检测设备的数量, 年样本量, 药物监测的数目以及监测报告的解释率。特别是,  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、奥氮平、卡马西平和糖皮质激素似乎是临床医生想要评估的主要项目。通常进行浓度监测的药物包括万古霉素, 丙戊酸, 卡马西平, 苯妥英钠和甲氨蝶呤。最常用的检测方法包括高效液相色谱法、免疫分析法、二维液相色谱法和液相色谱-串联质谱法。大多数药物的监测浓度范围在医院间存在差异。目前, 中国对 TDM 收费没有统一规定, 一般不超过 200 元。临床医生有赖于药剂师的专业指导来开展 TDM。提高药物监测报告的解释率, 改进实验室之间检测能力验证以及通过与临床科室的合作可能有助于提高 TDM 的检测价值。

## 7. 澳大利亚抗癫痫药物的短缺及其与患者更换药物品牌、社区背景下依从性的关联

Shortages of antiseizure medications in Australia and the association with patient switching, and adherence in a community setting

Epilepsy Behav. 2023 Apr Vol. 141 Pages 109145. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109145

Welton J, Stratton G, Schoeninger B, Low MH, Moody A, D'Souza W.

目的: 为了量化赞助商报告的澳大利亚口服抗癫痫药物 (ASM) 短缺情况, 估计受影响的患者人数, 以及理清药物短缺与品牌或剂型更换和依从性变化之间的关系。

方法： 回顾性队列研究，针对澳大利亚药品短缺报告数据库（澳大利亚治疗商品管理局）中报告的抗癫痫药物的赞助商报告短缺（定义为在 6 个月内药品供应不足或不太可能满足需求），将短缺与 IQVIA-NostraData 配药数据（LRx）数据库进行交叉参照，这是一个匿名化的人口层次数据集，收集来自约 75% 的澳大利亚社区药房处方数据的纵向配药数据。

结果： 在 2019 年至 2020 年期间，确定了 97 个赞助商报告的 ASM 短缺；其中，90 个（93%）是非专利品牌类 ASM 短缺。在使用至少一种 ASM 的 1,247,787 名患者中，242,947 名（19.5%）患者受到短缺的影响。与 COVID-19 大流行期间相比，赞助商报告的 ASM 短缺在大流行之前更频繁；但是，据估计，与大流行之前相比，大流行期间受 ASM 短缺影响的患者更多。估计观察到 330,872 例患者水平的 ASM 短缺事件，其中 98.5% 与非专利品牌类 ASM 的短缺有关。在服用非专利品牌类 ASM 的患者中，短缺率为 41.06 例/百人年，而专利品牌类 ASM 的短缺率为 0.83 例/百人年。在服用受短缺影响的左乙拉西坦制剂的患者中，67.6% 的患者在短缺期间更换为不同的左乙拉西坦品牌或制剂，而非短缺时期的换药率为 46.6%。

结论： 据估计，约 20% 使用 ASM 的患者受到澳大利亚 ASM 短缺的影响。在患者水平上，使用非专利类 ASM 的短缺率比专利品牌高出约 50 倍。左乙拉西坦的短缺与配方和品牌转换有关。需要改善非专利 ASM 赞助商中的供应链管理，以保持澳大利亚 ASM 供应连续性。

## 8. 开发一种有用的单参比高效液相色谱方法，用于人血浆中苯妥英钠和卡马西平的治疗药物监测

Development of a useful single-reference HPLC method for therapeutic drug monitoring of phenytoin and carbamazepine in human plasma

Anal Sci. 2023 Apr Vol. 39 Issue 4 Pages 447-454. doi: 10.1007/s44211-023-00266-z

Yuko Sakaguchi, Ryo Arima, Runa Maeda, Takuji Obayashi, Akihide Masuda, Mari Funakoshi, Yumi Tsuchiya, Nobuhiro Ichikawa, Koichi Inoue

研究开发并验证了单参比高效液相色谱检测法（SR-HPLC），用于患者血浆中苯妥英钠（PHT）和卡马西平（CBZ）的治疗药物监测（TDM）。根据美国食品药品监督管理局（FDA）指南，评估方法的分析参数包括线性、可量化极限值（LOQ）、选择度、准确性和稳定性。该方法具有良好的线性（ $r^2 > 0.999$ ; LOQ = 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ），在 254 nm 处，PHT 的 LOQ 值为 1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，CBZ 的 LOQ 值为 0.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。为开发 SR-HPLC 方法，我们评估改进了 SR 的检测波长、搅拌保留时间和稳定性，并选择了 5-（对甲基苯基）-5-苯基乙内酰脲用于 PHT（相对摩尔灵敏度，RMS = 0.848）和 10-甲氧基亚氨基苄用于 CBZ（RMS = 0.263）。基于 RSD < 5.10%，使用相对摩尔灵敏度和绝对校准方法得到的血浆 PHT 和 CBZ 的区分量与已知方法得出的相似。分别采用化学发光免疫法和 SR-HPLC 法进行试验，相关系数和截距斜率分别为 PHT: 0.964 和 0.992647，CBZ: 0.969 和 1.072089。根据试验结果，我们建议使用带有 RMS 的 SR-HPLC 法用于血浆/血清样品中各种治疗药物的浓度监测。

## 9. 关于儿童惊厥性癫痫持续状态二线用药的报告

Survey About Second-Line Agents for Pediatric Convulsive Status Epilepticus

Pediatr Emerg Care. 2023 Apr 1 Vol. 39 Issue 4 Pages 247-252. doi: 10.1097/PEC.0000000000002745.

Marguerite Tyson, Rebecca Trenear, Sophie Skellett, Ian Maconochie, Niall Mullen

背景：惊厥性癫痫持续状态（CSE）是最常见的儿科神经系统急症。它是患儿入住儿科重症监护病房的常见原因，并且与短期和长期发病率显著相关。CSE 的治疗遵循循序渐进的方法：首选一线抗惊厥药物（通常为苯二氮卓类），然后考虑二线药物，最后是气管插管及呼吸机辅助通气下的深度麻醉。英国目前的指南将苯妥英钠指定为 CSE 的首选二线药物。最近的两项大型国际随机对照试验比较了苯妥英钠与另一种二线药物左乙拉西坦的疗效。两项研究均发现左乙拉西坦不劣于苯妥英钠。

方法：我们在英国和爱尔兰 67 个儿童急诊科和 29 个儿科重症监护室的临床医生之中开展了一项在线调查，观察他们根据最近公布的研究证据首选的治疗儿科 CSE 的二线药物种类。该调查通过英国和爱尔兰儿科急诊研究网络和儿科重症监护协会分发给各中心。

结果：我们发现，尽管大多数临床医生首选苯妥英钠，但根据目前的指南，他们在选择二线药物时有更大的灵活性，左乙拉西坦是苯妥英钠的首选替代品。

结论：为促进左乙拉西坦在儿科 CSE 的使用，在下一版本的英国国家健康与临床卓越研究所和其他英国机构发布的临床指南中，应将其与苯妥英钠共列入二线药物。

## 10. 检测、预测和预防急性痫性发作和癫痫持续状态

Detect, predict, and prevent acute seizures and status epilepticus

Epilepsy Behav. 2023 Apr Vol. 141 Pages 109141. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109141.

Tobias Loddenkemper

癫痫持续状态是最常见的儿科神经系统急症之一。虽然病因很大程度上影响治疗结局，但影响预后的因素中较容易干预的包括发现持续惊厥性痫性发作和癫痫持续状态，及时应用药物治疗，选择合适的药物剂量。未能发现和不及时不足量的药物治疗可能导致癫痫发作时间延长，从而影响治疗结局。治疗急性痫性发作和癫痫持续状态的障碍包括识别高风险的惊厥性癫痫持续状态患者、潜在的病耻感、不信任及照护者、医生和患者在急性痫性发作治疗中的不确定性。此外，治疗的挑战还在于急性痫性发作和癫痫持续状态的不可预测性，如何识别和识别的能力，以及患者得到合理救助的治疗限制，急救措施的选择。另外，还有治疗时机和药物治疗剂量以及相关的急性期管理，护理水平、医生文化和个人偏好导致的潜在差异，治疗的可及性、公平性、多样性和包容性。我们概述了识别有急性痫性发作和癫痫持续状态高风险患者的策略，以改进癫痫持续状态的检测和预测，以及提出急性期闭环治疗和癫痫持续状态预防的方法。

## 11. 抗癫痫药物三联疗法治疗伴有胶质瘤的难治性癫痫脑的疗效：一项观察队列研究

Effectiveness of Antiseizure Medication Triple Therapy in Patients With Glioma With Refractory Epilepsy: An Observational Cohort Study

2023 Apr 4 Vol. 100 Issue 14 Pages e1488-e1496. doi:10.1212/WNL.0000000000206852.

Pim B van der Meer, Linda Dirven, Marta Fiocco, Maaïke J Vos, Mathilde C M Kouwenhoven, Martin J van den Bent, Martin J B Taphoorn, Johan A F Koekkoek

背景和目的：约 10%的胶质瘤伴癫痫患者因难治性癫痫需要抗癫痫药物（ASM）三联疗法。本研究的目的是评估左乙拉西坦联合丙戊酸和氯巴赞（LEV+VPA+CLB）作为一种常用的三联疗法，与其他三联疗法相比，在脑胶质瘤患者中是否具有良好的疗效。

方法：这是一项多中心回顾性观察队列研究。主要结果是从 ASM 三联治疗开始，因任何原因导致的治疗失败的累计发生率。次要结果包括以下累积发生率：（1）因癫痫发作失控而导致治疗失败的时间；（2）因不良反应导致治疗失败的时间；（3）反复发作的时间。对患者进行了最长 36 个月的随访。

结果：在原始队列中的 1435 名患者中，90 名患者在因癫痫发作控制不佳被判定为二线 ASM 治疗失败后接受了 ASM 三联治疗。48%（43/90）的患者接受了 LEV+VPA+CLB 治疗，52%（47/90）的患者使用了其他 ASM 三联疗法。LEV+VPA+CLB 因任何原因导致的治疗失败的累积发生率与其他 ASM 三联疗法的治疗失败率没有统计学上的显著差异（12 个月：47%[95%CI 31%-62%]vs 42%[95%CI 27%-56%]， $p=0.892$ ）， $p=0.445$ ）、不良反应（12 个月：22%[95%CI 11%-36%]vs 15%[95%CI 7%-27%]， $p=0.446$ ）或复发性癫痫发作（1 个月：65%[95%CI 48%-78%]vs 63%[95%CI 47%-75%]， $p=0.911$ ）。

讨论：与其他 ASM 三联疗法相比，LEV+VPA+CLB 在神经胶质瘤患者中可能表现出同等的疗效。

证据分类：本研究提供了 III 类证据，表明对于接受三重治疗 ASM 的胶质瘤伴难治性癫痫患者，与其他 ASM 三重治疗组合相比，LEV+VPA+CLB 表现出相似的有效性和耐受性。

## 12. 2013 年至 2020 年中里斯本和塔古斯谷地区卫生局苯二氮卓类药物和其他镇静剂处方趋势：一项回顾性研究

Prescribing Trends of Benzodiazepine and other Sedatives in the Lisbon and Tagus Valley Regional Health Administration between 2013 and 2020: A Retrospective Study

Acta Med Port. 2023 Vol. 36 Issue 4 Pages 264-274. doi: 10.20344/amp.18680.

Samuel Gomes, Paula Broeiro-Gonçalves, Cristina Meireles, Daniel Caldeira, João Costa, Mara Pereira Guerreiro, Nadine Ribeiro, Renata Afonso

报道显示，在经济合作与发展组织成员国中，葡萄牙是抗焦虑药、安眠药和镇静剂消费量最高的国家，而其中大部分是苯二氮卓类药物或相关药物。众所周知，这些药物会导致药物耐受性和依赖性。其他具有催眠作用的

药物，如抗抑郁药、抗组胺药、抗精神病药或抗惊厥药，已被一些报告确定为治疗失眠的苯二氮卓类替代品。本研究的目的是描述苯二氮卓类药物、非苯二氮卓类抗焦虑药物、催眠或镇静作用药物以及可能用于标签外治疗失眠的其他药物的消费情况，这一结果考虑了里斯本和塔古斯谷地区初级卫生保健机构苯二氮卓类药物消费各相关指标。

材料和方法：从 2013 年到 2020 年，我们进行了一次描述性、普查性的回顾性研究，并确定了变量的演变情况，即总限定日剂量、每 1000 名居民每天的限定日剂量（DHD）和相关指标。数据来自里斯本和塔古斯谷地区卫生管理局使用的 SIARS 平台。

结果：苯二氮卓类药物的使用减少（从 57.44 降至 63.11DHD），非苯二氮卓类药物和可能在标签外使用的药物增加（分别从 6.56 升高到 8.56 DHD 和从 14.70 升高到 25.95 DHD）。在非苯二氮卓类药物中，唑吡坦是消费最多的药物，也呈现出增加趋势（从 4.86 至 6.96 DHD）。在可能标签外使用的药物组中，曲唑酮（从 3.81 至 7.92 DHD）、米氮平（从 3.52 至 6.48 DHD）、普瑞巴林（从 3.15 至 4.87 DHD DHD）、喹硫平（从 2.68 至 4.59 DHD）和加巴喷丁（从 1.32 至 1.90 DHD）都表现为增长趋势，这仅是低剂量制剂的情况（或至少在低剂量制剂中更显著）。初级保健设置指标的结果中位数显示，未开具镇静剂、抗焦虑药和安眠药处方的老年患者比例在 2015 年为 81.0%，在 2020 年增至 84.9%。对于“未长期使用镇静剂、抗焦虑药和安眠药的患者比例”这一指标，2019 年的中位数为 93.6%，2020 年为 94.3%。

结论：总体而言，里斯本和塔古斯谷地区苯二氮卓类药物的发药量呈下降趋势。尽管这些数据表明失眠症的治疗模式发生了变化，但仍需要更多有力的研究来证实这一观察结果。

### 13. 患者年龄、种族以及人口统计学特征与流产程序中报告的疼痛和镇静剂量的关系： 一项回顾性队列研究

The association of patient age, race, and demographic features on reported pain and sedation dosing during procedural abortion: A retrospective cohort study

Contraception. 2023 Apr 3 Pages 110037. doi: 10.1016/j.contraception.2023.110037

Lauren Pace, Malina Howard, Erica Makar, Jessica Lee

研究目的：探讨年龄、种族、人口统计学和心理社会因素对流产患者镇痛剂量和最大疼痛评分的影响。

研究设计：我们对 2019 年 10 月至 2020 年 5 月在我们医院的流产门诊接受流产手术的孕妇进行了回顾性病历审核。我们将患者分为 3 个年龄组进行比较：<19 岁、19-35 岁、>35 岁。我们进行了 Kruskal-Wallis H 测试，以评估不同年龄段患者的药物使用剂量和最大疼痛评分之间的差异。

结果：我们的研究纳入了 225 名患者。我们发现不同年龄段的人服用芬太尼或咪达唑仑的剂量没有差异。在三年龄段使用芬太尼的中位剂量为 75mcg，咪达唑仑的中位剂量为 2mg(p=0.61,p=0.99)。白人患者接受的咪达唑

仑中位剂量高于黑人患者（分别为 2 mg 和 3 mg,  $p < 0.01$ ）尽管报告的疼痛评分相似。未经产妇患者报告的最大疼痛评分低于经产妇患者（分别为 8 和 9,  $p = 0.01$ ）。尽管疼痛评分没有差异，但因遗传异常终止妊娠的患者比因社会经济原因终止妊娠的患者使用更多的芬太尼（分别为 75 和 100mcg,  $p < 0.01$ ）。

结论：在我们有限的研究中，我们发现年轻患者（<19 岁）和老年患者（>35 岁）没有接受更多芬太尼或咪达唑仑。白种人和因遗传异常而人工流产者两种因素与药物剂量的增加有关。多种人口统计学和社会心理因素，或许还有数据提供者的偏见，影响了患者对疼痛的感知以及他们在流产过程中接受的芬太尼和咪达唑仑的剂量。

## 14. 急性脑电图检查结果是否增加了预测癫痫持续状态和急性症状性癫痫发作结局的临床特征？

Do acute EEG findings add to clinical features in predicting outcomes after status epilepticus and acute symptomatic seizures?

Epilepsy Behav. 2023 Apr Vol. 141 Pages 109134. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109134.

Adithya Sivaraju, Lawrence J Hirsch

癫痫持续状态是一种潜在的危及生命的医疗急症，与功能结局不良相关。提高准确预测功能结局的能力有助于优化治疗策略。目前，有 4 种已发表的成人癫痫持续状态评分：STESS（癫痫持续状态严重程度评分）、EMSE（基于流行病学的癫痫持续状态死亡率评分）、END-（脑炎-无惊厥-地西洋抵抗-影像-气管插管），以及最近发表的 ACD（年龄 - 意识水平 - 癫痫持续状态）评分。

儿科人群中唯一可用的量表是 PEDSS（儿科 CPC 量表-脑电图(正常 vs 异常)-药物难治性-严重疾病-症状学)。尽管这些评分是有用的研究工具，但目前很少有证据证实它们在实时临床护理中的效用。除了 EMSE，没有任何评分结合脑电图结果进行预测。正如 EMSE 量表（包括和不包括 EEG 成分）所示，添加 EEG 特征可提高预后准确性

急性症状性癫痫发作(AsyS)和早期癫痫样异常，特别是非惊厥性癫痫发作和周期性放电，能显著增加之后无诱因癫痫发作的风险。然而，这些患者中的许多人可能不需要终身抗癫痫药物(ASMs)。连续脑电图监测显示，大多数 ASyS 是非惊厥性的，且可以识别癫痫模式。

美国已经有专门的专科诊所为这些患者服务，称为“后急性症状性癫痫”（PASS）诊所。后急性症状性癫痫诊所对于长期临床护理和回答与癫痫发生、ASM 治疗需要的持续时间和 EEG 结果演变等问题来说都是理想场所。

## 15. 静脉窦道支架植入可减少特发性颅内高血压患者对碳酸酐酶抑制剂的剂量需求

Dural Venous Sinus Stent Placement Reduces Dosage Requirements for Carbonic Anhydrase Inhibitors in Patients with Idiopathic Intracranial Hypertension

J Vasc Interv Radiol. 2023 7;S1051-0443(23)00270-1. doi: 10.1016/j.jvir.2023.03.036.

Jesse Martin, Matthew R Sanborn

本研究评估了特发性颅内高血压 (IIH) 的静脉窦支架置入术 (VSS) 前后的剂量 (乙酰唑胺和托吡酯) 和用药需求的变化。这是一项回顾性的单中心研究。研究纳入了被诊断为 IIH 且在接受 VSS 的优化医疗管理后失败的成年人, 包括了 55 名接受 VSS 诊断的 IIH 患者。手术前乙酰唑胺和托吡酯的中位剂量为 1000.0 (500-4000) 毫克, 能够耐受药物的患者为 100.0 (0-200) 毫克。乙酰唑胺和托吡酯的术后剂量中位数为 375 毫克 (0-4000), 平均减少 52.9% ( $P=0.001$ ), 0.0 毫克 (0-200), 平均减少 45.9% ( $P=0.005$ )。使用乙酰唑胺和/或托吡酯进行 VSS 的患者在手术后所需的剂量明显减少, 这有可能减少药物副作用引起的并发症。

## 16. 新诊断癫痫患者的抗癫痫药物处方剂量及其与确定日剂量的关系

Prescribed Antiseizure Medication Doses and Their Relation to Defined Daily Doses for Achieving Seizure Freedom in Newly Diagnosed Patients with Epilepsy

Epilepsia Open. 2023 Apr 3. doi: 10.1002/epi4.12737.

Hire Hersi, Jani Raitanen, Jukka T Saarinen, Jukka Peltola

目的: 研究 16 岁及以上新诊断癫痫患者实现无癫痫发作所需的抗癫痫药物(ASM)剂量及其与世界卫生组织规定的每日剂量(DDD)的相关性。

方法: 这项研究包括 459 名确诊为新发癫痫的患者。回顾性分析患者记录, 以确定随访期间无癫痫发作患者的 ASM 剂量。然后检索相关 ASM 的 DDD。

结果: 随访期间, 第一次和随后的 ASM 的癫痫发作自由率为 88%(404/459 例患者)。最常用的反癫痫药物, 即奥卡西平(OXC)、卡马西平(CBZ)和丙戊酸(VPA)的平均处方剂量(PDD)和 PDD/DDD 比值, 在无癫痫发作和非癫痫发作状态之间有显著差异(992 mg 和 0.99 vs 1132 mg 和 1.13; 547 mg 和 0.55 vs 659 mg 和 0.66; 953 mg 和 0.64 vs 1260 mg 和 0.84)。OXC 如作为第一种失败的 ASM, 对实现无癫痫发作的可能性具有显著影响 (Fisher's 精确检验,  $p=0.002$ )。在 OXC 剂量 $\leq 900$  mg 失败的 43 例患者中, 有 34 例(79%)癫痫发作消失, 而 OXC 剂量 $> 900$  mg 失败的 54 例患者中有 24 例(44%)癫痫发作消失。

意义: 本研究为常用 ASM (如 OXC、CBZ 和 VPA) 作为单药或联合治疗实现无癫痫发作的剂量提供了新的见解。OXC 的 PDD/DDD 比率 (0.99) 高于 CBZ 或 VPA, 使得广义的 PDD/DDD 比较具有较大问题。

## 17. 儿童姑息治疗团队持续深度镇静实践的全国性研究

Nationwide Study of Continuous Deep Sedation Practices Among Pediatric Palliative Care Teams

J Pain Symptom Manage. 2023 Apr 3 Vol.65 Issue 4 Pages 308-317.

Ashley Ridley, Elodie Vial-Cholley, Guillaume Robert, Florence Jounis-Jahan, Cyril Lervat, Pierre Betremieux, Marcel-Louis Viillard, Sandra Frache, Nadine Cojean

背景：姑息镇静治疗在 2016 年法国通过 Claeys-Leonetti 法案将患者请求的持续深度镇静（CDS）合法化后得以发展。其在儿科环境中的应用相对较少，并且可能为医护团队和家庭带来多种临床和伦理挑战。

目标：本研究旨在描述自 2016 年合法化以来在法国接受特殊儿科姑息护理的患者的 CDS 请求和实践。

方法：我们进行了一项全国性多中心、描述性、回顾性研究，使用自报告问卷调查所有参与 2017 年 1 月至 2019 年 12 月间的 CDS 病例的儿科姑息治疗（PPC）团队。

结果：6 个 PPC 团队曾治疗过六名申请 CDS 的患者，其中多数为确诊为实体瘤的男性青少年/年轻成年人。难治性症状包括疼痛、出血和感觉丧失，始终伴随心理存在的痛苦。每个请求都在多学科协作会诊会议中进行了分析。无论年龄如何，始终获得了家长同意。镇静一般需要使用多种药物，包括咪达唑仑（5 例）、氯丙嗪（3 例）、氯胺酮（2 例）和异丙酚（2 例）。尽管进行密切监测，但达到满意的深度镇静水平仍具有挑战性，并且大多数患者在 CDS 期间意外苏醒。死亡时间在诱导后 27 至 96 小时之间。

结论：由于其罕见性、多因素的难治性症状和多药耐受性，管理儿科病人请求的 CDS 具有挑战性。目前很少有指南指导儿科医生进行 CDS 实践。因此有必要进一步研究不同文化和法律环境下的儿科 CDS 实践、难治性症状管理以及特定药理学等问题。

## 18. 新诊断癫痫儿童睡眠习惯的过程:一项前瞻性研究

The course of sleep habits in newly diagnosed epilepsy in children: A prospective study

Epilepsy Behav. 2023 Apr Vol. 141 Pages 109150. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109150. doi:10.1016/j.jpainsymman.

Zeynep Vatansever Pinar, Gunes Sager, Yakup Çağ, Nursu Çakın Memik, Büşra Kutlubay, Yasemin Akın

背景：癫痫与睡眠有着密切、复杂和相互作用的关系。睡眠也可能受到癫痫和抗癫痫药物(ASM)的不良影响。本研究旨在通过对癫痫患儿进行 ASM 治疗前后 6 个月的随访来确定与睡眠相关的问题，以揭示睡眠习惯的变化，并确定 ASM 对不同类型癫痫患者睡眠的影响。

方法：这是一项前瞻性研究，包括 61 名 4-18 岁新诊断为癫痫的儿童，他们定期随访检查并使用 ASM 6 个月，并完成儿童睡眠习惯问卷(CSHQ)。儿童睡眠习惯问卷在 ASM 发作前和六个月后完成，允许基于治疗组和癫痫类型进行评估。

结果：61 例患儿平均年龄  $10.6 \pm 3.9$  岁。与治疗前评分相比，患者治疗后 CSHQ 总分平均下降  $2.9 \pm 7.8$  个单位 ( $p = 0.008$ ;  $P < 0.01$ )。在左乙拉西坦组，治疗后 CSHQ 子量表评分显示睡前抵抗 ( $p = 0.001$ )、睡眠时间 ( $p = 0.005$ )、睡眠焦虑 ( $p = 0.030$ ) 和总评分 ( $p = 0.012$ ) 的平均下降 ( $p < 0.05$ )。在丙戊酸组，治疗后 CSHQ 评分显示睡眠时间平均减少 ( $p = 0.007$ )，白天嗜睡平均增加 ( $p = 0.03$ ) ( $p < 0.05$ )。结论：我们的研究发现，被诊断为癫痫的儿童有着显著更高的治疗前睡眠问题率，而这些问题在接受治疗的患者中显著降低。此外，除了白天嗜睡程度因素，随着治

疗的推进，与睡眠有关的问题均得到了改善。总而言之，启动癫痫治疗对患者的睡眠有积极的影响，不论治疗或癫痫的类型如何。

## 19. 治疗攻击性行为 and 自残的另一种选择, 苯二氮卓类药物替代品治疗深度自闭症紧张症

Another Option for Aggression and Self-Injury, Alternative Benzodiazepines for Catatonia in Profound Autism

J Child Adolesc Psychopharmacol. 2023 Apr Vol 33 Issue 3 Pages 109-117. doi:10.1089/cap.2022.0067.

Joshua Ryan Smith, Tasia York, Samuel Warn, Darara Borodge, Donald L. Pierce, and D. Catherine Fuchs

介绍：患有严重自闭症的人经常因攻击性行为而住院治疗。诊断和治疗选择有限。焦虑性紧张症是一种可治疗的并发症，在出现攻击性行为时应予以考虑。初步数据报告称，在治疗电抽搐疗法（ECT）时，自闭症中的紧张症临床反应率高，而在劳拉西洋治疗下反应不佳。然而，在儿科人群中，接受 ECT 的机会常常有限。

方法：我们进行了一项回顾性病例研究，以确定在儿科医院就诊的深度自闭症儿童中，对劳拉西洋有部分反应的过度活动紧张症病例。确定了 5 例病例，其中所有病例均由儿童和青少年精神病学咨询联络服务部门跟踪，并在没有使用 ECT 的情况下接受治疗。获得的医疗记录数据包括：（1）治疗过程，（2）Bush-Francis Catatonia Rating Scale（BFCRS）评分，（3）Kanner Catatonia Rating Scale（KCRS）严重程度评分。对每个病例进行了回顾性地应用临床全局印象改善（CGI-I）评分。

结果：所有 5 个病人的临床表现均获得显著改善。平均 CGI-I 评分为 1.2。BFCRS 和 KCRS 严重程度评分的平均百分比降低分别为 63% 和 59%。其中 2 名患者由于症状严重性而需要首先稳定病情，在最初使用咪唑安定和地西洋的静脉输注，然后过渡到长效口服苯二氮卓。总体而言，4 个病人口服氯硝西洋获得病情稳定，1 个病人使用口服地西洋的方案。值得注意的是，5 个病人中有 4 个在住院之前随着抗精神病药物剂量的逐渐加大而出现攻击性、自我伤害和其他紧张症状的急性恶化。所有病人的自伤及伤人表现均得到缓解，交流能力也获得改善，并能够在出院后返回家中或进入居家护理状态。

## 20. 卒中后癫痫的临床生物标志物和预测模型：我们是否已经足够清晰明了？

Clinical Biomarkers and Prediction Models for Poststroke Epilepsy: Have We Settled the Scores Yet?

Neurol Clin Pract. 2023 Apr Vol. 13 Issue 2 Pages e200146. doi:10.1212/CPJ.0000000000200146.

Amen S Yonas, James F Meschia, Anteneh M Feyissa

在卒中后时间依赖性再灌注和再通治疗的年代，患者生存率得到提高，越来越多的人群面临卒中后癫痫（PSE）风险。越来越多的证据表明，卒中幸存者卒中、PSE 和认知功能障碍之间存在多向相互作用。目前尚无证据支持预防性应用抗癫痫药物（ASM）可以减少这些并发症。尽管已经提出了几种分子生物标志物和评分预测性模型，但它们在风险进行分层和确定预防性使用 ASM 的受益人群方面仍未得到充分验证。利用遗传学、代谢

组学、电生理学、成像学和人工智能 (AI) 等领域的进展进行的研究有助于发现非侵入性分子生物标志物和易于评分的模型。这些发现应有助于改善我们对 PSE 中的癫痫发生机制的理解，并确定新的药理靶点。此外，准确地识别高危患者并及时开始预防性 ASM 治疗有潜力打破卒中、PSE 和认知障碍之间的前馈多向互相作用。

## 21. 18 三体综合征的癫痫发作：患病率、描述和治疗

Seizures in trisomy 18: Prevalence, description, and treatment

Am J Med Genet A. 2023 Apr Vol. 191 Issue 4 Pages 1026-1037. doi:10.1002/ajmg.a.63113.

Sue L Jaspersen, Deborah A Bruns, Meghan S Candee, Agatino Battaglia, John C Carey, Kristen P Fishler

过去十年中医疗干预的变化改善了 18 三体综合征患者的预后，三体综合征是出生时第二常见的人类非整倍体综合征。随着患有 18 三体综合征的儿童寿命延长，癫痫发作的发生和治疗引起了医学专家和父母共同关注。先前发布的监测指南尚未涉及癫痫发作管理。利用作为“追踪罕见发病综合征”项目一部分的家长报告数据，我们的回顾性队列中，28% (52/186) 的 18 三体综合征患者在其一生中的某个时期经历了弥漫性、局灶性或混合性癫痫。对于许多患者来说，广谱抗癫痫药物能够有效地控制癫痫。相关性分析显示，已经经历婴儿痉挛或中枢型呼吸暂停的患者更有可能出现局灶性和弥漫性癫痫。在 18 三体综合征患者中，脑电图检测应作为标准筛查方法之一，以便早期诊断和治疗癫痫。一个包括家长报告和临床数据的国际注册表可以促进对癫痫治疗持续进行研究和招募临床试验患者。

## 22. '无人谈及的睡眠'：对母亲癫痫儿童睡眠体验的定性调查

'No one's ever said anything about sleep': A qualitative investigation into mothers' experiences of sleep in children with epilepsy

Health Expect. 2023 Apr Vol. 26 Issue 2 Pages 693-704. doi: 10.1111/hex.13694.

Georgia Cook, Paul Gringras, Harriet Hiscock, Deb K Pal, Luci Wiggs

介绍：癫痫儿童 (CWE) 的睡眠问题很常见。然而，人们对父母在 CWE 中睡眠管理的经历和感受知之甚少。为了提供最合适的服务，了解该患者群体的父母的生活经历以及他们在管理孩子睡眠时面临的问题是必要的。

方法：2018 年，9 位 CWE (5-15 岁) 的母亲接受了采访，了解了她们对孩子睡眠的看法和经历，睡眠的问题和管理，睡眠困难对孩子及其家庭的影响以及可用的支持。

结果：确定了 4 个主题有关孩子的睡眠问题的性质，包括入睡和夜间醒来问题、睡眠障碍和孩子对睡眠的焦虑。7 个主题有关母亲管理孩子的睡眠和任何相关问题的经历，包括儿童睡眠问题的长期挑战性质，采用的管理策略，与时间管理睡眠相关的挑战，睡眠和癫痫之间的联系，睡眠不良对日间功能的负面影响，抗癫痫药物的作用和母亲对孩子睡眠的担忧。另有 1 个主题呈现可用信息、帮助和支持的缺乏。

结论：调查结果表明，在支持父母处理睡眠、睡眠问题及其在 CWE 中的管理方面存在未满足的需求。

## 23. 全身麻醉后麻醉管理和深度镇静：回顾性队列研究

Anesthetic Management and Deep Sedation After Emergence From General Anesthesia: A Retrospective Cohort Study

DOI: Anesth Analg. 2023 Jun 1 Vol 136 Issue 6 Pages 1154-1163. doi:10.1213/ANE.0000000000006470.

Atousa Deljou, Jalal Soleimani, David P Martin, Darrell R Schroeder, Juraj Sprung, Toby N Weingarten

背景：麻醉恢复期间残留的深度镇静剂可预测术后并发症。我们检查了全身麻醉后深度镇静的发生率和危险因素。

方法：我们回顾了 2018 年 5 月至 2020 年 12 月接受全身麻醉手术并入住麻醉后监护室的健康成人的记录。根据 Richmond Agitation-Sedation Scale(RASS) 评分对患者进行二分类： $\leq -4$ （深度镇静）/无法唤醒）或 $\geq -3$ （未深度镇静）。使用多因素 logistic 回归评估深度镇静的麻醉危险因素。

结果：在 56,275 名患者中，2003 名患者的 RASS  $\leq -4$ （每 1000 次麻醉给药 35.6 [95% CI, 34.1-37.2] 例）。在调整后的分析中，当使用更高可溶性的卤化麻醉剂时，RASS  $\leq -4$  的可能性增加。与不含丙泊酚的地氟醚相比，不含丙泊酚的七氟醚 (1.85 [1.45-2.37]) 和异氟醚 (4.21 [3.29-5.38]) 的 RASS  $\leq -4$  的比值比 (OR [95% CI]) 更高。与不含丙泊酚的地氟醚相比，使用地氟醚-丙泊酚 (2.61 [1.99-3.42])、七氟醚-丙泊酚 (4.20 [3.28-5.39])、异氟醚-丙泊酚 (6.39 [4.90])，全静脉麻醉 (2.98 [2.22-3.98])，RASS  $\leq -4$  的几率进一步增加 (OR [95% CI])。使用右美托咪定 (2.47 [2.10-2.89])、加巴喷丁 (2.17 [1.90-2.48]) 和咪达唑仑 (1.34 [1.21-1.49]) 时，RASS  $\leq -4$  的可能性也更大。出院到普通护理病房的深度镇静患者出现阿片类药物引起的呼吸系统并发症的几率更高 (2.59 [1.32-5.10])，使用纳洛酮的几率更高 (2.93 [1.42-6.03])。

结论：麻醉恢复期深度镇静的可能性与术中使用的具有更高溶解度的卤代麻醉剂的使用量增加有关，并且在同时使用丙泊酚时进一步增加。在麻醉管理中，经历术后深度镇静的患者在普通护理病房中有阿片类药物引起的呼吸并发症的风险更高。这些发现有助于个性化麻醉管理以减少术后过度镇静。

## 24. 马拉喀什地区全科医生儿童癫痫管理情况调查

Survey on the management of childhood epilepsy among general practitioners in the area of Marrakech

BMC Pediatr. 2023 Apr 4 Vol.23 Issue 1 Pages 159. doi: 10.1186/s12887-023-03947-w.

Widad Lahmini, Samuel Opoku Gyamfi, Mounir Bourrous

背景：癫痫是儿童常见的慢性神经系统疾病，其发展可能导致死亡。它不仅是一个重要的公共卫生问题，也是患病儿童家庭、医疗系统以及整个国家经济的负担。在我国神经科医生和神经儿科医生仍然短缺的情况下，强调了全科医生在儿童癫痫管理中所能发挥的作用。

方法：为了评估全科医生的知识和治疗习惯，我们在 2018 年进行了一项描述性和横断面研究，调查了公立和私立医疗保健领域、城市和农村两个环境中的全科医生。数据通过预先设计的调查问卷收集。

结果：共有 155 名全科医生回答了调查问卷。对于 85.2% 的医生，儿童癫痫的诊断基于讯问、体格检查和脑电图。而无论癫痫类型如何，有 45.2% 的医生会进行脑成像检查。只有 6 名医生 (3.9%) 掌握了最新的“ILAE”分类。在治疗方面，大多数医生 (65.5%) 采用以丙戊酸为首选的一线单药治疗。几乎一半的医生 (48.4%) 认为，家长和孩子的教育总是必要的。在我们的调查中，没有一位全科医生评估了癫痫的学术影响。只有 32% 的医生接受了有关癫痫的继续教育。

结论：我们研究的数据表明，在改善护理方面，持续的儿童癫痫管理教育和更多地让全科医生参与是至关重要的。

## 25. 认知障碍是老年人癫痫的合并症:全球和特定领域认知的分析

Cognitive impairment as a comorbidity of epilepsy in older adults: analysis of global and domain-specific cognition  
Epileptic Disord. 2023 Apr 3. doi: 10.1002/epd2.20057.

Xinyi Chai, Zhenxu Xiao, Qianhua Zhao, Jianhong Wang, Ding Ding, Jun Zhang

目的：本研究旨在探讨癫痫与认知障碍之间的关系，并确定老年癫痫患者认知障碍的相关因素。

方法：招募年龄≥50 岁的癫痫患者和对照组，通过综合神经心理学测验评估他们全局和领域特异性认知功能。从病历中获取临床特征。在校正了年龄、性别、教育年限、高血压、糖尿病和心脏病后，使用协方差分析来检查两组之间的认知差异。采用多元线性回归模型探讨癫痫患者认知功能的潜在影响因素。

结果：本研究招募了 90 名癫痫患者和 110 名对照者。老年癫痫患者的认知障碍比例为 62.2%，显著高于对照组 (25.5%， $p < 0.001$ )。癫痫患者的整体认知能力较差 ( $p < 0.001$ )，尤其是在记忆 ( $p < 0.001$ ，年龄与记忆力 ( $\beta = -0.303$ ， $p = 0.029$ )、执行功能 ( $\beta = -0.554$ ， $p = 0.008$ ) 和注意力 ( $\beta = -0.1558$ ， $p < 0.001$ ) 呈负相关。女性在执行功能方面表现更好 ( $\beta = -0.350$ ， $p = 0.002$ )。受教育年限与整体认知呈正相关 ( $\beta = 0.314$ ， $p = 0.004$ )。抗癫痫药物的数量也与空间构建功能得分呈负相关 ( $\beta = -0.272$ ， $p = 0.019$ )。

意义：我们的研究表明，认知障碍是癫痫的主要合并症。抗癫痫药物的数量被认为是老年癫痫患者认知障碍的潜在风险因素。

## 26. 一种标准化的、三级的、基于癫痫负担的新生儿癫痫治疗方案

A Standardized, 3-Tiered, Seizure Burden-Based Protocol for the Treatment of Neonatal Seizures

J Child Neurol. 2023 Apr 4;8830738231164704. doi: 10.1177/08830738231164704.

Ashley A Moeller, Andrei R Stefanescu, Beatrice M Stefanescu, Meredith R Golomb, Frances A Boyle, William F Buss, Rebecca S Rose, Sarah E Wing

目的: 评估在四级新生儿重症监护室 (NICU) 中使用标准化、三级、基于癫痫负担的方案治疗所有脑电图 (EEG) 证实的癫痫。

研究设计: 所有进入新生儿重症监护室并在 25 个月内脑电图证实癫痫发作的婴儿都被纳入研究。我们比较了标准化三级方案实施前后的短期结果。

结果: 共有 107 名婴儿参与了这项研究。咪达唑仑输注的使用量减少了 53.7% ( $p=0.02$ )。咪唑安定输注持续时间从 4 天增加到 7.5 天 ( $p=0.003$ )；然而, 当排除 3 个异常值时, 各组之间没有显著差异 ( $p=0.67$ )。脑电图监测的持续时间从 5 天减少到 3 天 ( $p=0.005$ )。住院时间不变。

结论: 实施标准化的三级方案治疗新生儿癫痫可改善短期疗效。虽然没有直接测量, 但脑电图监测时长和咪达唑仑使用的减少象征着有望减轻癫痫负担。后续需要更多的研究来评估该方案对长期神经发育结果的影响。

## 27. 心因性非癫痫发作和疑似癫痫患者: 抗癫痫药物减少研究

Patients with psychogenic nonepileptic seizures and suspected epilepsy: An antiseizure medication reduction study  
Epilepsy Behav. 2023 Apr;Vol.141 Pages 109116. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109116

Pouyan Tavakoli Yaraki, Elma Paredes-Aragon, Yeyao Joe Yu, Mashael AlKhateeb, Seyed M Mirsattari

目的: 探索在确认或强烈怀疑共病性癫痫的心因性非癫痫发作 (PNES) 患者中, ASM 减药/停用和 PNES 减少发作/完全缓解的预测因素。

方法: 对 2000 年 5 月至 2008 年 4 月期间入住 EMU 的 271 名新诊断的 PNES 患者进行回顾性分析, 并收集至 2015 年 9 月的随访临床数据。47 名患者符合我们的 PNES 并伴有确认或可疑癫痫的标准。

结果: PNES 减少的患者在最后一次随访时极有可能已经停用所有的 ASM (21.7% vs. 0.0%,  $p = 0.018$ ), 而那些 PNES 频率没有减少的患者则更常出现广泛性 (也就是癫痫性) 发作 (47.8% vs. 8.7%,  $p = 0.003$ )。在比较减少了 ASM 的患者 ( $n = 18$ ) 和没有减少 ASM 的患者 ( $n = 27$ ) 时, 前者更可能存在神经系统的并发症 ( $p = 0.004$ )。比较 PNES 缓解的患者 ( $n = 12$ ) 和未缓解的患者 ( $n = 34$ ) 时, 前者更可能存在神经系统的并发症 ( $p = 0.027$ ), 在 EMU 入院时年龄更年轻 (29.8 vs. 37.4,  $p = 0.05$ ), 在 EMU 中减少 ASM 的患者比例更大 (66.7% vs. 30.3%,  $p = 0.028$ )。同样, 那些减少了 ASM 的患者有更多未知 (非广泛性, 非局灶性) 发作 (33.3% vs. 3.7%,  $p = 0.029$ )。在分层回归分析中, 教育程度较高和不存在广泛性癫痫仍是 PNES 减少的正向预测因素 ( $p = 0.042, 0.015$ ), 而除癫痫外存在其他神经系统障碍 ( $p = 0.04$ ) 和 EMU 入院时使用的 ASM 数量更多 ( $p = 0.03$ ) 是 ASM 减少的正向预测因素。

意义: PNES 和癫痫并存的患者具有 PNES 频率和 ASM 最终减少的不同人口统计学预测因素。减少和缓解 PNES 的患者有更高的教育程度、较少的广泛性癫痫发作、在 EMU 入院时年龄更年轻、更可能存在除癫痫外的神经系统障碍, 以及更大比例的患者在 EMU 中减少了使用的 ASM。同样, 减少和停用 ASM 的患者在 EMU

入院时使用的 ASM 数量更多,也更可能存在除癫痫外的神经系统障碍。在最后一次随访时,心因性非癫痫性发作频率减少并停用 ASM 之间的正向关系阐明了在安全环境中逐渐减少药物可以加强心因性非癫痫性发作的诊断依据,这对患者和医生是一种宽慰,从而在最终随访中更易观察到改善。

## 28. 切除性癫痫手术和相应的组织病理学诊断:一项回顾性队列研究

Resective Epilepsy Surgery and Respective Histopathological Diagnoses: A Retrospective Cohort Study

Acta Med Port. 2023 Apr 3; Vol.36 Issue 4 Pages 229-235. doi: 10.20344/amp.18712

Joana Jesus-Ribeiro, Olinda Rebelo, Conceição Bento

介绍:近几十年来,脑切除术治疗耐药癫痫已被证明是一种有价值的治疗选择。组织病理学分型对患者管理具有重要价值。本研究的目的是描述我们的切除性癫痫手术系列,包括组织病理学诊断,并了解我们癫痫手术方案的两个不同时期在临床实践中的差异。

材料和方法:我们进行了一项回顾性队列研究,包括 1997 年至 2021 年间在科英布拉大学医院中心接受切除手术的耐药癫痫患者。组织病理学诊断分为七大常规类别。为了比较,队列被分为两个连续 12 年的时期。

结果:共纳入 259 例患者,其中 228 例(88%)在手术时为成年人。手术前的中位病程为 14 年(四分位数范围为 23 年)。55 例(21%)患者术前进行了侵入性检查。手术次数最多的区域是颞叶(73%)。21 例(8%)患者术后出现主要和次要并发症。手术后 96 名(37%)患者的抗癫痫药物数量减少。最常见的组织病理诊断是海马硬化,但在儿童中则是长期癫痫相关肿瘤。长期癫痫相关肿瘤、海马硬化和血管畸形的术后结果最好。皮层发育异常和胶质瘢痕的术后结果最差。关于两个时期之间的差异,手术患者的绝对数量增加了(119 对 140),并且第二个时期手术的年龄较大( $p = 0.04$ )。皮层发育异常的数量增加了( $p = 0.01$ ),但同一时期其他肿瘤( $p = 0.01$ )和无病变标本( $p = 0.03$ )的数量减少。

结论:本研究与同时代的研究一致,加强了过去 20 多年经验中对潜在结构病因、临床实践和手术结果的认识。我们的数据为癫痫手术提供了现实的期望,并强调需要进一步改进慢性癫痫患者的诊断和治疗模式。

## 29. 6 岁及以下儿童放置迷走神经刺激器可达到术后无癫痫发作

Postoperative seizure freedom after vagus nerve stimulator placement in children 6 years of age and younger

J Neurosurg Pediatr. 2023 Jan 20; Vol.31 Issue 4 Pages 329-332. doi: 10.3171/2022.12.PEDS22302

Pedram Maleknia, Timothy D McWilliams, Ariana Barkley

目的:美国食品和药物管理局(FDA)仅批准年龄大于 4 岁、药物难治性部分发作性癫痫患者进行迷走神经刺激器(VNS)植入手术。然而,在年龄较小、患有严重全身性癫痫(MRE)的儿童中,VNS 植入手术仍未获得批

准。本研究作者对先前报道的队列进行了随访，以检查在 6 岁以下的全身性难治性癫痫儿童中进行 VNS 植入手术的长期安全性和有效性，提供了该年龄组至今最长的超过 2 年随访的最大队列。

方法:这是一项回顾性观察队列研究，对 2010 年至 2020 年期间在单一机构接受 VNS 植入的 6 岁以下全身性 MRE 患者进行研究。纳入标准包括单独或联合使用两种以上抗癫痫药物失败，神经科医生转诊迷走神经刺激，知情同意并了解幼儿超说明书状态，并且需要有超过 1 年的随访。结局指标包括癫痫减少率 $\geq 50\%$ 和名义上定义的术后并发症。使用 Stata/SE 进行统计分析。

结果:纳入 45 例患者:11 例年龄小于 4 岁，34 例年龄在 4 - 6 岁之间。术中无并发症发生。11% (n = 5)的患者在 1 年内出现围手术期并发症，包括 2 例伤口感染、轻度咳嗽、多动、声音嘶哑和 1 例持续手术部位疼痛。在 6 个月及 1、2、5 年随访中，36.4% (n = 4)年龄小于 4 岁的患者癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 。在 4 - 6 岁队列中，6 个月时 32.4% (n = 11)的患者出现这种情况，1 岁时 41.2% (n = 14)，2 岁时 38.2% (n = 13)，5 岁时 41.2% (n = 14)。

结论:对于年龄小于 4 岁的全身性 MRE 患者，VNS 植入术尚未获得 FDA 批准。这项回顾性研究确定了可行性，说明了在 6 岁以下儿童中可接受的安全性，并证明了与报道的老年患者的疗效相当。

### 30. 学龄前儿童疟疾性视网膜病变：儿科长期病理随访的病例报告

Malarial retinopathy in a preschool child: A case report with long-term paediatric and ophthalmological follow-up

Eur J Ophthalmol. 2023 Apr 11;11206721231163899. doi: 10.1177/11206721231163899

Andrea Lazzerini, Francesca Sforza, Elisa Fornasari, Rodolfo Mastropasqua, Patrizia Bergonzini, Lorenzo Iughetti, Gian Maria Cavallini

目的：通过报告一例儿科视网膜病变阳性的脑型疟疾病例，强调长期神经学和眼科随访（5、5 年）的临床意义。

病例报告：最近在加纳旅行后，一名 17 个月大的非洲女童因发烧和呕吐入住儿科急诊室。血液涂片证实为恶性疟原虫血症。患者迅速静脉注射奎宁，但几小时后，儿童出现癫痫全面性发作，需要苯二氮卓类药物治疗和辅助通气以缓解严重的低氧血症。脑成像（CT 和 MRI）、腰椎穿刺和一些脑电图显示与疟疾脑受累的数据相符。间接检眼镜检查法和 Ret-Cam 照片采集显示左眼黄斑出血伴中央白化和双侧毛细血管异常，这是疟疾视网膜病变的典型体征。抗疟治疗和左乙拉西坦可改善神经系统症状。入院 11 天后，患儿出院，无神经系统症状，脑电图表现改善，眼底和脑影像学表现恢复正常。进行神经学和眼科长期随访：脑电图对照未发现异常，完整的眼科评估显示视力和眼底正常，SD-OCT 和电生理检查正常。

结论：脑型疟疾是一种严重的并发症，其病死率高，诊断困难。诊断和预后评估的一个有用的工具是疟疾视网膜病变的眼科检测和长期监测。在我们的患者中，长期的视觉随访没有显示任何不良结果。

### 31. 患有谷氨酸脱羧酶抗体相关的神经系统综合征的中国患者的癫痫发作症状学以及结局预测指标

Seizure semiology and predictors of outcomes in Chinese patients with glutamic acid decarboxylase antibody-associated neurological syndrome

BMC Neurol. 2023 Apr 11;Vol.23 Issue1 Pages 149. doi: 10.1186/s12883-023-03182-x.

Nan Lin, Lin Bai, Qing Liu, Jianhua Chen, Haitao Ren, Hongzhi Guan, Qiang Lu

背景：本研究研究了谷氨酸脱羧酶抗体（GADAb）相关神经系统综合征的癫痫发作症状学和癫痫发作结局的潜在预测因素。

方法：本研究回顾了 2017 年 1 月至 2022 年 10 月在北京协和医院就诊的 32 出现癫痫发作的 GADAb 相关神经系统综合征患者，其中 30 例随访时间超过 1 年。

结果：在 32 例患者中，有 10 例表现为单纯癫痫。22 例患者同时出现神经系统综合征，包括边缘脑炎（n = 20）、僵人综合征（SPS, n = 1）和小脑共济失调（n = 1）。21 例（65.6%）患者出现双侧强直性阵挛性癫痫发作。27 例（84.4%）发生局灶性发作，17 例发生局灶性运动发作，18 例发生局灶性非运动发作。在 30 例进行长期随访的患者中，有 11 例（36.7%）无癫痫发作。急性/亚急性发作（p = 0.049）和边缘脑炎合并癫痫（p = 0.023）的结局更好。持续性癫痫患者更有可能发生局灶性癫痫发作（p = 0.003）且癫痫发作频率更高（p = 0.001）。此外，这些患者从发病到免疫调节治疗的间隔时间往往更长。81.8% 的无癫痫发作患者给予了早期免疫治疗（发病后 6 个月内），而持续性癫痫发作患者只有 42.1% 给予。然而，类固醇和免疫抑制剂的持续时间在两组中没有差异。随访期间反复的血清 GADAb 检测显示与癫痫发作无关。

结论：癫痫发作表现多样。在长期随访中，大约三分之一的患者癫痫发作缓解。癫痫发作的类型和频率可能会影响癫痫发作的结果。早期免疫治疗，尤其是在发作后 6 个月内，可能会导致更好的癫痫预后。

### 32. 由于快速矫正严重高钾血症可能引起的非惊厥状态癫痫：病例报告和文献综述。

Non-convulsive status epilepticus possibly induced by a rapid correction of severe hyperkalemia: a case report and literature review

BMC Nephrol. 2023 Apr 10;Vol.24 Issue1 Pages 93. doi: 10.1186/s12882-023-03141-1

Saki Bussaka, Takaichi Suehiro, Koji Mitsui, Takato Morioka, Tadahisa Shono, Fujio Fujiki, Toshiaki Nakano

背景：慢性肾病患者常出现神经系统并发症，包括混乱和意识障碍。非惊厥性状态发作是一种容易被忽视的意识障碍原因，其特征为行为和/或思维过程改变伴随着脑电图中的癫痫样放电，而没有抽搐发作。慢性肾脏疾病患者和电解质紊乱患者中非惊厥性持续状态的发病率和确切的病理生理机制尚不清楚。我们最近治疗了一位患有慢性肾脏疾病和严重高钾血症的老年患者，其在矫正严重高钾血症后发生了非惊厥性持续状态。

病例报告：一名 82 岁男性因四肢无力入院（第 1 天）。他因严重高钾血症（9.84 mEq/L）接受紧急血液透析，血清钾浓度降至 4.97 mEq/L。他在第 2 天早上恢复了完全的意识，四肢无力得到了改善，但在晚上其意识变得混乱。脑电图显示右枕叶重复低振幅癫痫样放电，诊断为非惊厥性持续状态。经过苯妥英治疗，患者在第 8 天完全恢复了神志和定向力。

结论：我们推测快速纠正高钾血症是非惊厥性持续状态发生的可能原因。据我们所知，这是首篇关于钾异常引起非惊厥性持续状态的报告。我们详细描述了本例的诊治过程，并总结了 78 份既往有关慢性肾脏疾病或电解质紊乱引起的非惊厥性持续状态的病例报告。

### 33. 补体因子 5a 受体 1 拮抗剂 ACT-1014-6470 体外和体内对细胞色素 P450 - 2C19 和 3A4 抑制潜力的评价

Evaluation of the cytochrome P450 2C19 and 3A4 inhibition potential of the complement factor 5a receptor antagonist ACT-1014-6470 in vitro and in vivo

Clin Transl Sci. 2023 Apr 12. doi: 10.1111/cts.13525

Marion Anliker-Ort, Jasper Dingemans, Stephane Delahaye, Luboš Janů, John van den Anker, Benjamin Berger, Priska Kaufmann

ACT-1014-6470 是一种口服的补体因子 5a 受体 1 拮抗剂，是自身免疫性疾病的一种新型治疗选择。本研究评估了 ACT-1014-6470 在细胞色素 P450 同工酶(CYPs)上的体外抑制潜力以及其对人体内 CYP2C19 和 CYP3A4 底物奥美拉唑和咪达唑仑药代动力学(PK)的影响。体外实验在人肝微粒体中使用特异性底物进行。在一项开放标签的两期固定序列的联用药物研究中，20 名健康男性先分别单独接受 20 mg 奥美拉唑和 2 mg 咪达唑仑的单剂量(处理 A)，然后在饱食状态下接受 100 mg ACT-1014-6470 的单剂量后再联合用药(处理 B)。进行安全性和 PK 评估。计算了处理 B 与处理 A 之间 PK 参数的几何平均比(GMRs)和 90%置信区间(CIs)。在体外实验中，未观察到时间依赖性抑制，CYP2C19 的最低抑制常数为 4.3  $\mu$ M ACT-1014-6470。在人体内，奥美拉唑 PK 的 GMRs(90% CI)为最大血浆浓度(C<sub>max</sub>) 1.9 (1.5-2.5)，0-12 h 血浆浓度时间曲线下面积(AUC<sub>0-12 h</sub>)为 1.9 (1.5-2.3)。咪达唑仑 PK 的 GMRs(90% CI)为 C<sub>max</sub> 1.1 (1.1-1.2)，AUC<sub>0-24 h</sub> 为 1.5 (1.4-1.6)。所有治疗方案耐受性良好。与体外实验结果和风险评估因子计算一致，单次 100 mg ACT-1014-6470 联合使用奥美拉唑和咪达唑仑后增加了人体内的暴露，反映了对 CYP2C19 和 CYP3A4 的轻微抑制。

### 34. 沙特阿拉伯睡眠中伴棘波激活的发育性和/或癫痫性脑病：临床电生理、病因、遗传和结局多中心研究

Developmental and/or epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep in Saudi Arabia: Electroclinical, etiologic, genetic, and outcome multicenter study

Seizure. 2023 Apr 13;Vol.107: Pages 146-154. doi: 10.1016/j.seizure.2023.04.013

Hanin Alsini, Abdulaziz Alghamdi, Shatha Alshafi, Khalid Hundallah, Sameer Almeahmadi, Daad Alsowat, Suad Al-Yamani, Hanin Almuzaini, Ali Alwadie, Ali Al-Otaibi, Lamyaa Jad, Asma Almadhi, Fahad Bashiri, Amal Kentab, Muddathir H Hamad, Duaa Baarmah, Mohammed Alrifai, Mohammed Almuqbel, Raidah Al Baradie, Ali Meer, Mohammed Jan, Osama Muthaffar, Mohammed Aljabri, Elsayed Ali, Mohammed Saeed, Abeer Matar, Brahim Tabarki

目标：研究睡眠中棘波激活的发育性和/或癫痫性脑病 (D/EE-SWAS) 的临床特征，其脑电图特征和病因，并使用沙特阿拉伯数据库比较不同治疗策略对结局的影响。

方法：这项多中心研究纳入了 2010 年至 2020 年间在 11 个三级中心接受评估的 D/EE-SWAS 儿童。收集了基线临床特征、病因和治疗方案的数据。作为潜在治疗结局，观察癫痫发作减少、棘波指数和认知状态。

结果：诊断为 D/EE-SWAS 的 91 名儿童，中位年龄为 7 岁 (IQR: 3-5 岁)，男女比例几乎相等。癫痫诊断的平均年龄为 3 岁 (IQR: 5-2 岁)。35.1% 的患者存在遗传/代谢病因，27.4% 的患者存在结构性病因。患有遗传/代谢性疾病的儿童的癫痫发作开始时间比其他病因的儿童更早 ( $P=0.001$ )。苯二氮卓类药物 (76.6%) 是最常见的治疗方法，其次是类固醇 (51.9%)。钠-丙酸盐 (75%) 是最常用的抗癫痫药物，其次是左乙拉西坦 (64.9%)。癫痫发作较晚的儿童比发作较早的儿童更有可能获得更好的临床反应 ( $P=0.046$ )、EEG 反应 ( $P=0.012$ ) 和认知结局 ( $P=0.006$ )。此外，双侧间隙期放电的患者在癫痫反应和电生理反应方面表现更好。使用苯二氮卓类药物 ( $P=0.001$ ) 和类固醇 ( $P=0.001$ ) 的联合治疗比其他治疗方法更有可能使儿童在临床和电生理方面得到改善。

意义：本研究显示了遗传/代谢原因导致的 D/EE-SWAS 占比更高，并建议在 D/EE-SWAS 中使用类固醇和苯二氮卓类药物的联合疗法以期更优的疗效。同时还需要前瞻性研究来进一步严谨评估治疗方案和治疗结局。

### 35. 瑞马唑仑与咪达唑仑和丙泊酚用于结肠镜和支气管镜手术镇静的经济效益比较

Economic benefits of remimazolam compared to midazolam and propofol for procedural sedation in colonoscopies and bronchoscopies

Curr Med Res Opin. 2023 May;Vol.39 Issue 5 Pages 691-699. doi:10.1080/03007995.2023.2196198.

Mikkel H Pedersen, Anne Danø, Ebbe Englev, Lisbeth Kattenhøj, Emma Munk

背景：在内窥镜手术中，镇静是一种常见的实践，用于抑制患者的意识水平同时保持心肺功能。在斯堪的纳维亚地区的医院，咪达唑仑和丙泊酚是最常用的镇静剂用于程序性镇静。瑞马唑仑是一种新的超短作用的苯二氮平类镇静剂，本分析旨在评估在斯堪的纳维亚地区的医院引入瑞马唑仑用于结肠镜检查 and 支气管镜检查的程序性镇静的经济效益。方法：我们开发了一个成本模型，应用微成本法，包括受到瑞马唑仑、咪达唑仑和丙泊酚功效差异影响的成本组成部分，并估计了使用瑞马唑仑、咪达唑仑或丙泊酚作为镇静剂时成功结肠镜检查和支气管镜检查的成本。采用微成本法，并且该模型包括六个阶段，代表接受内窥镜检查的患者的过程，主要基于瑞马唑仑的临床研究数据。

结果：使用瑞马唑仑进行结肠镜检查的每个成功检查总成本为 1200 丹麦克朗，使用咪达唑仑的总成本为 1320 丹麦克朗，使用丙泊酚的总成本为 1255 丹麦克朗。因此，与咪达唑仑相比，使用瑞马唑仑每个成功结肠镜检查的增量节约估计为 120 丹麦克朗，与丙泊酚相比为 55 丹麦克朗。使用瑞马唑仑进行支气管镜检查的每个成功检查总成本为 1353 丹麦克朗，使用咪达唑仑的总成本为 1724 丹麦克朗，因此使用瑞马唑仑每个支气管镜检查的增量节约为 372 丹麦克朗。进行的敏感性分析确定恢复时间是与在结肠镜检查和支气管镜检查中瑞马唑仑与咪达唑仑比较的分析中不确定性的最大贡献者。

结论：以结肠镜检查中咪达唑仑和丙泊酚的程序性镇静及支气管镜检查中咪达唑仑的程序性镇静作为参考，使用瑞马唑仑进行程序性镇静是更经济节约的。

### 36. 血清 Fut8 对儿童癫痫和难治性癫痫的诊断和预后

Diagnosis and prognosis of serum Fut8 for epilepsy and refractory epilepsy in children

PLoS One. 2023 Apr 13;Vol.18 Issue4 Pages e0284239. doi: 10.1371/journal.pone.0284239

Yunxiu Huang, Zhou Zhang, Linmu Chen

在抗癫痫药物血清浓度足够的情况下，许多患者的癫痫症状仍然无法得到很好的控制。糖基转移酶的改变对癫痫的发病机制有明显影响。在本研究中，我们重点研究岩藻糖基转移酶 8 (Fut8) 对癫痫和难治性癫痫的诊断和预后价值。采集了 2018 年 8 月至 2019 年 8 月在深圳市儿童医院确诊的 199 名癫痫患者、59 名难治性癫痫患者和 22 名健康对照的血清样本。通过凝集素芯片和酶联免疫吸附试验 (ELISA) 进一步分析凝集素水平。通过受试者操作特征曲线评价血清 Fut8 对癫痫和难治性癫痫的诊断价值。最后，观察不同 Fut8 表达患者 2 年内癫痫或难治性癫痫惊厥复发率的差异。癫痫组和难治性癫痫组的丙戊酸 (VPA) 浓度有显著差异。与健康对照组相比，难治性癫痫组  $\alpha$ 1、6-岩藻糖基化和 Fut8 的表达显著增加。Fut8 作为预测癫痫或难治性癫痫的生物标志物，其曲线下面积分别为 0.620 和 0.856。Fut8 高表达组和低表达组的难治性癫痫患儿 2 年内惊厥复发率有显著差异 ( $p=0.0493$ )，而非癫痫患儿中则不存在差异 ( $p=0.1865$ )。综上，Fut8 是判断难治性癫痫的有效指标之一。

### 37. 智力障碍和癫痫患者的抗癫痫药物处方模式：叙述性回顾和分析

Patterns of anti-seizure medications prescribing in people with intellectual disability and epilepsy: a narrative review and analysis

Br J Clin Pharmacol. 2023 Apr 14. doi: 10.1111/bcp.15748

Branford,D. Sun,J.J. Burrows,L. Shankar,R.

智力障碍人士(PwID)与癫痫有双向的关系。近 25%的智力障碍人士有癫痫发作，30%的癫痫患者被认为有明显的智力障碍。此外，70%的 PwID 被认为有抗治疗的癫痫。在英国，抗癫痫药物 (ASMs) 是第二大广泛用于 PwID 的精神药物。然而，目前关于抗癫痫药物处方的情况包括何时以及如何撤销这些药物情况的证据和模式仍不清

楚。因此我们对 NHS Digital 公布的关于普通诊所为 PwID 开具 ASM 处方的几个方面的大规模数据（2015-2020 年）进行了叙述性回顾和分析。审查结果和数据分析被整合为 11 个主题，来提供对这项研究的全面概述。最近的研究估计，有三分之一和五分之一的 PwID 都有了 ASM 处方史。而癫痫病史则被认为是开具处方的主要理由，但这往往是一种遗留病史，并且适应症也不再明确。接受 ASM 的比例会随着年龄的增长而继续上升。这种使用模式与癫痫发作的相关性不大。在 PwID 中不使用 ASMs 处方的数据有限。研究人群的异质性、相关的多药性、多发病性和较高的癫痫猝死风险被概述。根据现有证据提出了改善 PwID 和癫痫处方实践的建议，并概述了在这个复杂的临床领域进一步研究的重点领域。

### 38. 缺血性卒中后急性症状性癫痫发作类型与死亡及癫痫风险的关联和更新的预后模型

Association of Mortality and Risk of Epilepsy With Type of Acute Symptomatic Seizure After Ischemic Stroke and an Updated Prognostic Model.

JAMA Neurol. 2023 Apr 10; Pages e230611. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0611.

Lucia Sinka, Laura Abaira, Lukas L Imbach, Dominik Zieglgänsberger, Estevo Santamarina, José Álvarez-Sabín, Carolina Ferreira-Atuesta, Mira Katan, Natalie Scherrer, Giulio Biciato, Robert Terziev, Cyril Simmen, Kai Michael Schubert, Adham Elshahabi, Christian R Baumann, Nico Döhler, Barbara Erdélyi-Canavese, Ansgar Felbecker, Philip Siebel, Michael Winklehner, Tim J von Oertzen, Judith N Wagner, Gian Luigi Gigli, Anna Serafini, Annacarmen Nilo, Francesco Janes, Giovanni Merlino, Mariarosaria Valente, María Paula Zafra-Sierra, Hernan Bayona-Ortiz, Julian Conrad, Stefan Evers, Piergiorgio Lochner, Frauke Roell, Francesco Brigo, Carla Bentes, Ana Rita Peralta, Teresa Pinho E Melo, Mark R Keezer, John S Duncan, Josemir W Sander, Barbara Tettenborn, Matthias J Koepp, Marian Galovic

介绍：缺血性卒中后 7 天内发生的急性症状性癫痫发作可能与死亡率和癫痫风险增加有关。目前尚不清楚急性症状性癫痫发作的类型是否会影响这种风险。

目的：比较不同类型急性症状性癫痫发作后的死亡率和癫痫风险。

设计、设置和参与者：该队列研究分析了 2002 年至 2019 年 9 个三级转诊中心的数据。推导队列包括 7 个成人队列和 2 个病例对照研究，患有神经影像学确诊的缺血性卒中，且没有癫痫病史。在 3 个不同队列中验证后，包括患有神经影像学确诊的缺血性卒中后急性症状性癫痫的成人。最终数据分析在 2022 年 7 月完成。暴露：急性症状性癫痫发作的类型。

主要结局和措施：全因死亡和卒中后癫痫（卒中后 7 天以上出现至少 1 次无诱因性癫痫发作）。

结果：模型推导队列共有 4552 名成人（男性 2547 名[56%]，女性 2005 名[44%]；年龄中位数 73 岁[IQR, 62-81]）。226 名个体（5%）出现急性症状性癫痫，其中 8 例（0.2%）表现为持续状态癫痫。在患有急性症状性持续状态癫痫的患者中，10 年死亡率为 79%，而在患有短暂急性症状性癫痫和无癫痫发作的患者中分别为 30%和 11%。缺血性卒中幸存者中 10 年癫痫风险，在出现急性症状性持续状态癫痫时为 81%，而在出现短暂急性症状性癫痫

痫和无癫痫发作时分别为 40%和 13%。在 39 名患有缺血性卒中后急性症状性持续状态癫痫的个体（女性 24 名；年龄中位数 78 岁）的验证队列中，10 年死亡率和癫痫风险分别为 76%和 88%。我们使用急性症状性癫痫的类型作为协变量更新了先前描述的预测模型 (SeLECT 2.0)。SeLECT 2.0 成功涵盖了卒中后癫痫高危病例。

结论和意义：在本研究中，缺血性卒中中出现癫痫持续状态的个体与短暂急性症状性癫痫或无癫痫发作的个体相比，死亡和发展为卒中后癫痫的风险更高。SeLECT 2.0 预测模型充分反映了高危病例卒中后癫痫的风险，并可能为决定是否继续使用抗癫痫药物治疗以及随访的方法和频率提供依据。

### 39. 静脉注射托吡酯治疗突发癫痫——首例人类病例报告

Intravenous topiramate for seizure emergencies - First in human case report

Epilepsy Behav. 2023 May;Vol.142 Pages 109158. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109158

Loukia Apostolakopoulou, Pilar Bosque Varela, Fabio Rossini, Ciara O'Sullivan, Wolfgang Löscher, Giorgi Kuchukhidze, Eugen Trinkka

介绍：托吡酯 (TPM) 广泛用于治疗局灶性癫痫和全面性癫痫。它的主要在售剂型为口服片剂和胶囊。先前在健康成年人中比较静脉 (IV) 和口服 TPM 的研究显示，在静脉给药的情况下，药效动力学作用更快。尽管该发现使人振奋，但目前没有基于人类的临床应用证据。我们报告了一例妊娠期间因 TPM 水平降低而出现广泛性强直-阵挛性发作和重复性持续性失神发作的特发性广泛性癫痫患者的病例。我们在脑电图监测下应用新的 TPM 葡甲胺盐 (1%) 溶液 (浓度为 10mg/ml)，分两次静脉输注 200 毫克，总用时 1 小时。输注过程耐受良好，有效且迅速升高了血浆 TPM 水平。在最初几个小时内就观察到临床表现和脑电图的改善。据我们所知，这是首篇使用 IV TPM 治疗人类癫痫发作的病例报告。这也是首次将新的 TPM 葡甲胺盐溶液用于癫痫患者。静脉给药途径的优势，以及该溶液的快速制备、高耐受性和低毒性，使其非常适合在许多临床环境和高级护理患者中使用。IV TPM 似乎也是一种合理的辅助选项，对于那些长期口服 TPM 的成年癫痫患者，可以在需要迅速提高血浆浓度时提供辅助。虽然我们在癫痫发作紧急情况下使用注射 TPM 的经验是成功的，但仍需要随机对照临床试验来提供进一步的证据。

### 40. 1 例小儿暴发性恶性高热伴严重脑电图异常及脑损伤的个案报告

Pediatric fulminant malignant hyperthermia with severe electroencephalographic abnormality and brain damage: a case report.

J Med Case Rep. 2023 Apr 16;Vol.17 Issue1 Pages 140. doi: 10.1186/s13256-023-03887-0

Sakura Minami, Azusa Ikeda, Kaori Yamada, Aya Kajihama, Hiroyuki Shimizu, Hiroyuki Nagafuchi

背景：恶性高热是一种极其危险的情况，可在使用挥发性吸入麻醉剂和去极化肌肉松弛剂时发生，需要立即进行干预。神经系统并发症很少见报道，既往未见脑电图异常或脑病的报道。本文报告一例恶性高热急性期出现严重脑电图异常，最终导致弥漫性大脑皮层损伤的病例。

病例介绍：一名 15 个月大的日本男孩接受了 Rastelli 手术以纠正双出口右心室和肺动脉闭锁。手术期间使用七氟醚诱导和维持麻醉。心肺机撤离后，其体温每分钟上升 0.1°C，当他离开手术室时，其核心体温已达到 42°C。转入重症监护室后，出现心动过速、高 PaCO<sub>2</sub> 和进行性代谢性酸中毒。临床评分量表得分为 63，提示恶性高热，给予丹曲林治疗。瞳孔散大，脑电图显示持续性广泛性连续多灶性棘波。给予咪达唑仑、左乙拉西坦、磷苯妥英、持续输注硫羟醛和氯胺酮后症状无改善。脑电图转为爆发抑制后，癫痫放电逐渐减少，背景脑电图波幅变低。在患者血流动力学稳定后进行的头部磁共振成像提示弥漫性大脑皮层损伤。患者被观察到严重的智力低下、肌张力亢进和四肢瘫痪等神经系统并发症。

结论：本例患者尽管使用了大剂量抗惊厥药，但脑电图仍出现严重异常，导致皮质弥漫性损伤。众所周知，体温过高会导致脑压升高和脑水肿，从而损害中枢神经系统，这可能引发了我们在本例中观察到的严重神经元兴奋。全身炎症反应综合征的存在和患者的遗传背景，也可能是相关因素。综上恶性高热可并发脑病，必要时应考虑连续脑电图监测。

## 41. 癫痫对生活质量的影​​响:来自欧洲一项调查的结果

The impact of epilepsy on quality of life: Findings from a European survey

Epilepsy Behav. 2023 May;Vol.142: Pages 109179.doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109179

Adam Strzelczyk, Angel Aledo-Serrano, Antonietta Coppola, Adrien Didelot, Elizabeth Bates, Ricardo Sainz-Fuertes, Charlotte Lawthom

癫痫是一种严重的神经系统疾病，影响患者的生活质量。我们在五个欧洲国家(法国、德国、意大利、西班牙和英国)开展了一项调查，以了解癫痫及其治疗对癫痫患者 (PWE) 生活的影响和负担。

方法: 方法: 500 名服用 >1 种抗癫痫药物 (ASM) 的患者和 500 名匹配的对照组完成了一份 30 分钟的在线问卷。使用 12 项简式调查表 (SF-12) 来衡量生活质量和癫痫神经障碍抑郁评估量表 (NDDI-E) 来筛查重度抑郁症症状。

结果: 相对于对照组，癫痫患者报告了更常见的共病症，如偏头痛、高胆固醇、骨质疏松和 1 型糖尿病，而焦虑症、高血压、皮肤病和情绪障碍在对照组中更为常见。但是，相比于对照组，更高比例的癫痫患者 NDDI-E 评分为 15-24 分 (54% vs 35%;  $p < 0.0001$ )，提示出现了重度抑郁症状。癫痫患者中，兼职就业者的比例显著更高 (15% vs 11%;  $p=0.03$ )。相对于对照组，在身体和心理方面，癫痫患者的 SF-12 总评分显著降低；与对照组相比，更高比例的癫痫患者认为他们的整体健康状况“较差”或“一般”，并感到在日常生活和工作活动中受到了限制。在癫痫患者中，服用  $\geq 3$  种 ASM 的人比服用两种 ASM 的人更有可能遇到执行这些活动的困难。驾驶能力、情绪和自尊水平是癫痫患者关注的问题。

结论:癫痫严重影响癫痫患者的身心健康，干扰其日常工作活动和整体生活质量，其治疗也可能导致癫痫患者生活质量下降。癫痫对情绪和精神健康的影响可能被低估。

### 42. 3 例日本麻将相关癫痫患者的单中心分析

A Single-center Analysis of Three Japanese Patients with Mahjong-related Seizures

Intern Med. 2023 Apr 15;Vol.62 Issue8 Pages 1227-1230. doi: 10.2169/internalmedicine.9798-22

Keita Umetani, Takashi Matsudaira, Naotaka Usui, Kentaro Tokumoto, Rie Motoyama, Norihiko Kawaguchi, Yasukiyo Araki, Akihiko Kondo, Takuji Nishida, Hitoshi Ikeda, Yukitoshi Takahashi

麻将是在日本最广泛受欢迎的中国棋牌游戏之一。与麻将有关的癫痫（MRS）是罕见的意向性诱发癫痫。我们从2000年2月到2021年2月识别了三例MRS患者。所有病例均为男性，发病年龄在中年，表现为全身性惊厥发作，无诱发性、肌阵挛性和失神性发作。所有患者在神经影像学或脑电图检查中均无异常或无特异性表现。他们没有与特发性全面性癫痫有关的特征。所有患者在行为调整后都没有癫痫发作，尽管其中一位患者需要使用抗癫痫药并避免长时间的游戏。这些变化可能有助于其他MRS患者继续玩麻将。

### 43. 癫痫持续状态的早期麻醉时机与完全恢复相关--一项为期7年的回顾性双中心研究

Early timing of anesthesia in status epilepticus is associated with complete recovery - a seven-year retrospective two center study

Epilepsia. 2023 Apr 9. doi: 10.1111/epi.17614.

Pia De Stefano, Sira M Baumann, Pascale Grzonka, Oana E Sarbu, Gian Marco De Marchis, Sabina Hunziker, Stephan Rüegg, Andreas Kleinschmidt, Hervé Quintard, Stephan Marsch, Margitta Seeck, Raoul Sutter

方法：2015-2021年在两个瑞士学术医疗中心接受SE麻醉的患者被分类为麻醉作为推荐的三线治疗，早期（作为一线或二线）和延迟（后来作为三线）。通过logistic回归分析评估麻醉时机与住院结局之间的关系。

结果：762例患者中有246例接受了麻醉。21%按建议麻醉，55%提前，24%延迟。丙泊酚优选用于早期麻醉（86% vs. 55.5%用于推荐/延迟麻醉），咪达唑仑优选用于晚期麻醉（17.2% vs. 15.9%用于早期麻醉）。麻醉时间越早，感染率越低（17% vs. 32.7%），SE持续时间中位数越短（0.5 vs. 1.5天），神经功能恢复率越高（52.9% vs. 35.5%）。每次在麻醉前给予额外的非麻醉抗癫痫药物，其恢复到术前神经功能的几率将降低（比值比 [OR] = 0.71, 95%置信区间 [CI] = 0.53-0.94），不受混杂因素影响。亚组分析显示，随着麻醉延迟时间的增加，恢复病前功能的几率降低，癫痫持续状态严重程度评分（STESS 1-2: OR=0.45, 95%CI 0.27-0.74;STESS>2: OR=0.53, 95%CI 0.34-0.85），尤其是在无潜在致死性病因的患者（OR=0.5, 95%CI 0.35-0.73）和出现运动症状的患者（OR=0.67, 95%CI 0.48-0.93）中。

重要性：在该SE队列中，仅在每5例患者中给予麻醉剂作为推荐的三线治疗，增加麻醉延迟与恢复到病前功能的几率降低相关，尤其是在有运动症状且无潜在致死性病因的患者中。

#### 44. 产前抗癫痫药物暴露与儿童和青少年精神疾病的发生率。

Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders.

JAMA Neurol. 2023 Apr 17; Pages e230674. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674

Julie Werenberg Dreier, Marte-Helene Bjørk, Silje Alvestad, Mika Gissler, Jannicke Igland, Maarit K Leinonen, Yuelian Sun, Helga Zoega, Jacqueline M Cohen, Kari Furu, Torbjörn Tomson, Jakob Christensen

重要性：产前抗癫痫药物（ASM）暴露已被证实与不良的早期神经发育有关，但与更广泛的精神障碍的关联尚无相关研究。

目的：研究母亲患有癫痫的儿童产前暴露于 ASM 与儿童和青少年时期一系列精神障碍的关联。

设计、环境和参与者：这项前瞻性的、基于人口登记的研究评估了从 1996 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日在丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典出生的 4546605 个单胎儿童。其中，54953 个染色体异常或出生特征不确定的儿童被排除，确定了 38661 个母亲患有癫痫的儿童。数据分析时间为 2021 年 8 月至 2023 年 1 月。

暴露：孕前 ASM 暴露被定义为从最后一次月经周期第一天开始的 30 天内，至出生时母亲的处方购药记录。

主要结果和指标：主要结果指标是精神疾病的诊断（一个综合终点和 13 个个体疾病）。报告了使用 Cox 比例风险回归估计的调整后风险比（aHR）和 95%CI 的累积发生率。

结果：在 38,661 名癫痫母亲的子女中（16,458 名[42.6%]接触 ASM；19,582 名[51.3%]男性；平均[SD]终点时年龄为 7.5[4.6]岁），产前丙戊酸钠暴露与联合精神障碍终点的风险增加有关(aHR,1.80[95% CI,1.60-2.03]；在接触 ASM 的儿童中，18 岁时的累积风险为 42.1%[95% CI,38.2%-45.8%]；在未接触 ASM 的儿童中，18 岁时的累积风险为 31.3%[95% CI,28.9%-33.6%])，主要是由神经发育谱系内的障碍所驱动。产前拉莫三嗪、卡马西平和奥卡西平暴露与精神障碍风险增加无关，而暴露于托吡酯与注意缺陷/多动障碍(aHR, 2.38; 95% CI, 1.40-4.06)有关，暴露于左乙拉西坦与焦虑(aHR, 2.17;95% CI, 1.26-3.72)和注意缺陷/多动障碍(aHR, 1.78;95% CI, 1.03-3.07)有关。

结论和相关性：这项探索性研究的结果加强了孕妇禁用丙戊酸盐的证据，并提示托吡酯和左乙拉西坦可能带来特定精神障碍发病的风险。这项研究也提示拉莫三嗪、卡马西平和奥卡西平不会导致行为异常或发育障碍，但不能排除在更高剂量下存在风险。

#### 45. 新生儿人双埃可病毒脑炎的临床和脑电图特点

EEG and clinical characteristics of neonatal parechovirus encephalitis

Epilepsy Research 2023 Vol. 192, Pages 107143 DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107143

Deepa Sirsi, Andrea Lowden, Alison Dolce, Michelle Machie, Jennifer Thomas, Charuta Joshi

研究意义：人双埃可病毒（HpeVs）是属于肠病毒科的单链核糖核酸（RNA）病毒，其特征类似于肠病毒。它们在较大儿童和成人中可能只会引起轻微的呼吸道和胃肠道症状，或者完全没有症状，但在新生儿中可能会成为中枢神经系统（CNS）感染的主要原因，并且表现出季节性偏好。从2022年3月开始，我们发现了8例经PCR检测证实的HpeV脑炎患者，这些患者有癫痫发作和一些类似新生儿遗传性癫痫的脑电图（EEG）特征。尽管之前已经描述过脑脊液（CSF）和影像学检查结果，但文献中对HpeV的癫痫发作类型和EEG结果的强调却很少。我们希望强调HpeV脑炎的脑电图和癫痫样发作表现，这些症状可能模拟遗传性新生儿癫痫综合征。

方法：对于2022年3月18日至6月1日在达拉斯儿童保健中心（UTSW医学中心）接受治疗的所有诊断为HpeV脑炎的新生儿进行回顾性病例分析。

结果：足月新生儿（孕37-40周）表现为发热、嗜睡、易激惹、经口摄入不足、红斑性皮疹和局灶性癫痫等症状的组合。由于不考虑癫痫，1例出现一次软弱无力和苍白的患儿未接受脑电图检查。所有患者的脑脊液指标正常。进行了EEG检查的患者（n=7）的EEG均异常。脑电图特征包括不成熟（7/7，100%）；过度不连续（6/7，86%）；过度不同步（6/7，86%）；多灶性尖波（7/7，100%）。6/7（86%）的患者有局灶性/多灶性癫痫发作；3/7（42%）的患者有发作性痉挛且在2例患者中发作为迁移性。在6/7（86%）的患者中记录到亚临床癫痫发作，5/7（71%）患者存在癫痫持续状态。2/7（28%）的患者脑电图显示爆发抑制模式，变异性差，在发作间期电压低于5-10 uV/mm。复查的脑电图（初次脑电图后3-11天）显示4例中有3例的情况得到了改善。在入院第二天之后（EEG开始后22.5小时），没有患者出现持续性癫痫发作。磁共振成像提示在幕上白质、丘脑和较少的皮层中有广泛的弥散受限，类似代谢性或缺氧缺血性脑病的表现（7/8）。在开始使用急诊推注量药物治疗后36小时内，癫痫得到了有效控制。其中1位患者因为弥漫性脑水肿和癫痫持续状态而死亡。6位患者出院时的临床检查正常。所有接受维持性抗癫痫药物（ASM）的患者都在出院时服用单一药物或两种药物（苯巴比妥和左乙拉西坦），并计划在出院后逐渐减少使用。

结论：HpeV是新生儿癫痫和脑病的罕见原因。先前的研究强调脑白质损伤在影像学上的表现。我们证明，HpeV脑炎也常常表现为阵挛性或强直性癫痫发作，伴或不伴呼吸暂停，并且经常呈亚临床多灶性和迁移性局灶性癫痫，可能模拟遗传性新生儿癫痫综合征。发作间期脑电表现出不成熟的背景、过度的不同步、间歇性、爆发抑制模式和多灶性尖波。然而，我们注意到100%的患者对ASM反应迅速，并在出院后没有癫痫发作，这是一个可以帮助将其与遗传性癫痫综合征区分开来的特征。

## 46. 体外心肺复苏处理院外心脏骤停后入住重症监护病房的患者使用丙泊酚与咪达唑仑镇静的比较:一项多中心观察性研究

Comparison of sedation using propofol vs. midazolam in patients admitted to the intensive care unit after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: a multicentre observational study

European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care 2023 Vol. 12, Pages 246–256. DOI: 10.1093/ehjacc/zuad009

Keita Shibahashi, Toru Hifumi, Kazuhiro Sugiyama, Akihiko Inoue, Tetsuya Sakamoto, Kuroda Yasuhiro; SAVE-J II study group

目的:体外心肺复苏(ECPR)后患者的最佳镇静方案尚不清楚。本研究比较了院外心脏骤停(OHCA)患者在 ECPR 后接受丙泊酚和咪达唑仑镇静的结局。

方法和结果: 一项回顾性队列研究分析了日本体外循环室颤高级生命支持研究的数据, 包括 2013 年至 2018 年间 36 位收治入重症监护室 (ICU) 的日本患者, 在接受 OHCA 后 ECPR 后的心脏病因学。一对一倾向评分匹配分析比较了单独接受持续丙泊酚输注治疗的 OHCA 患者 (丙泊酚使用者) 和单独接受持续咪达唑仑输注治疗的 OHCA 患者 (咪达唑仑使用者) 的 ECPR 后结局。使用累积发生率和竞争风险方法比较了脱离机械通气和从 ICU 出院的时间。倾向得分匹配创建了 109 对平衡基线特征的丙泊酚和咪达唑仑使用者。30 天 ICU 期的竞争风险分析显示, 在脱离机械通气 (0.431 vs. 0.422,  $P = 0.882$ ) 和 ICU 出院 (0.477 vs. 0.440,  $P = 0.634$ ) 的概率上, 丙泊酚组和咪达唑仑组之间没有显著差异。此外, 在 30 天生存率 (0.399 vs. 0.398,  $P = 0.999$ )、30 天有利的神经学结局 (0.176 vs. 0.185,  $P = 0.999$ ) 和 ICU 入院后 24 小时的血管升压药需求 (0.651 vs. 0.670,  $P = 0.784$ ) 方面也没有显著差异。

结局: 这一多中心队列研究显示: 在 ECPR 后收治入 ICU 的 OHCA 患者中, 使用丙泊酚和咪达唑仑在机械通气时长, ICU 时长, 生存率, 神经系统结局, 血管升压药需求上都没有显著性差异。

## 47. 抗癫痫药物治疗 Wolf-Hirschhorn 综合征的疗效

Efficacy of antiseizure medications in Wolf-Hirschhorn syndrome

Neuropediatrics. 2023 Apr 19. doi: 10.1055/a-2077-1988. Online ahead of print.

Ayumi Horiguchi, Reiko Koichihara, Kenjiro Kikuchi, Hazuki Nonoyama, Atsuro Daida, Daiju Oba, Yuko Hirata, Ryuki Matsuura, Hirofumi Ohashi, Shin-Ichiro Hamano

背景: Wolf-Hirschhorn 综合征 (WHS) 是由 4 号染色体短臂末端区域缺失引起的, 经常与顽固性癫痫有关。

目的: 评估 WHS 癫痫发作的临床特征和口服抗癫痫药物 (ASM) 的疗效。

方法: 纳入在 Saitama 儿童医疗中心接受癫痫治疗的 5 岁以下 WHS 患者。WHS 根据基因测试和临床症状诊断。回顾性分析了关于癫痫发作起始年龄、癫痫类型、癫痫持续状态 (SE) 的治疗以及 ASM 的疗效的医疗记录。当癫痫发作与用药前相比减少至少 50% 时认为口服 ASM 有效。

结果: 11 名患者被纳入研究。癫痫发作的中位数起始年龄为 9 个月 (范围: 5-32 个月)。不明确起源的双侧阵挛性癫痫是最常见的癫痫类型, 有 10 名患者。4 名患者出现了局灶性阵挛性癫痫。10 名患者出现了复发性 SE, 并且在婴儿期的频率为 8 名患者每月 1 次, 2 名患者每年 1 次。SE 的发生在 1 岁时达到峰值, 并在 3 岁后减少。最有效的 ASM 是左乙拉西坦。

结论：尽管 WHS 相关癫痫在婴儿期是难治的，SE 频繁发生，但随着年龄的增长，癫痫有望得到控制。左乙拉西坦在治疗 WHS 上可能是一种新的可选项。

## 48. mTOR 抑制剂在 2 岁以下结节性硬化症儿童癫痫治疗中的作用

Effect of mTOR Inhibitors in Epilepsy Treatment in Children with Tuberous Sclerosis Complex Under 2 Years of Age

Neurology and Therapy 2023 vol. 12, Pages 931–946 DOI: 10.1007/s40120-023-00476-7

Śmiałek D, Kotulska K, Duda A, Jóźwiak S

mTOR 抑制剂西罗莫司和依维莫司是治疗室管膜下巨细胞星形细胞瘤、心脏横纹肌瘤、肾血管平滑肌脂肪瘤和与结节性硬化症 (TSC) 相关的淋巴管瘤的有效药物。伊维莫司最近在欧盟和美国被批准用于治疗难治性局灶性癫痫发作。尽管 mTOR 抑制剂被频繁使用，但只有少数关于其对 2 岁以下儿童癫痫控制效果的研究。本研究旨在评估 mTOR 抑制剂的辅助治疗对该年龄组癫痫发作频率的影响。

方法：我们对 2 岁以下开始服用西罗莫司或依维莫司的 TSC 患者的医疗记录进行了回顾性数据分析。参与者的抗癫痫药物治疗是根据他们的癫痫控制情况进行调整的，与 mTOR 抑制剂的使用无关。对癫痫发作前和发作后接受 mTOR 抑制剂治疗的患者分别进行数据评估。我们还将治疗组与匹配的对照组进行了比较。随访时间最长为 24 个月。

结果：来自 2 个临床中心的 21 名 TSC 患者被纳入研究。9 名参与者在开始使用 mTOR 抑制剂之前没有癫痫发作史。12 人报告在开始治疗前一个月有活动性癫痫。大多数用 mTOR 抑制剂进行预防性治疗的患者在随访结束时没有报告有活动性癫痫。在第二组中，癫痫发作的平均频率随时间推移而下降。根据比较分析，用 mTOR 抑制剂治疗的组别中，癫痫发作控制得更好。

结论：接受 mTOR 抑制剂治疗的 TSC 患者比未接受该治疗的患者表现出更好的癫痫发作控制。mTOR 抑制剂的辅助药物治疗似乎对幼儿癫痫的预后具有正面影响。应进行进一步的前瞻性临床试验，以确定 mTOR 抑制剂对 2 岁以下 TSC 患者癫痫的疗效。

## 49. 癫痫患者主客观认知的领域特异性关系

Domain-specific relationships of subjective and objective cognition in epilepsy

Epilepsia. 2023 Apr 21. doi: 10.1111/epi.17624. Online ahead of print.

Louisa Hohmann, Justus Berger, Shirley-Uloma Kastell, Martin Holtkamp

目的：许多癫痫患者报告主观认知障碍 (SCI) 降低了他们的生活质量，其中包括了记忆力、注意力或执行功能问题。然而，其与客观认知障碍 (OCI) 的重叠通常较弱。原因之一可能是主观报告和客观测试之间存在特定领域的不匹配。我们旨在评估 SCI 和相应领域的 OCI 之间的关系，并评估这些关系是否因为患者过高或低估自己的表现而有所不同。

方法：在这个前瞻性的横断面研究中，我们对 104 名成年住院癫痫患者进行了多元回归分析，预测了注意力、记忆和执行功能领域的 SCI。我们使用精神运动速度、短期记忆、言语学习、言语延迟回忆和词汇流畅性等指标来测试 SCI 与 OCI 之间的关系，同时控制年龄、性别、癫痫发作频率、结构性损伤、单药治疗与多药治疗、抗癫痫药物 (ASM) 的不良事件、抑郁和焦虑症状、教育水平和就业状态等因素。此外，我们测试了这些关系是否在实际评估者和过高或过低估计者之间存在差异。

结果：我们发现全样本中注意力和执行功能领域的 SCI 与 OCI 存在领域特异性关系，对 SCI 的方差解释比较小（总主导指数为 0.03 和 0.004），而 ASM 的不良事件和心理变量是更重要的预测因素。当根据 SCI 和 OCI 之间的一致性将样本分为不同组时，我们发现根据域的不同，高估(23%-46%)和低估(31%-35%)的频率都很高。与全样本相比，OCI 对 SCI 的解释力在亚组中更强，这表明现实评分者、低估者和高估者之间存在非线性关系和不同的潜在机制。

重要性：特定领域的 SCI 和 OCI 是相关的，两者都应该用标准化的工具进行评估。这些关系在高估者和低估者以及现实的评分者之间是不同的。基于自我评价和客观测量的一致性，应提供有针对性的咨询和治疗。

## 50. 联合疗法治疗疼痛性糖尿病神经病变安全有效

Combination therapy for painful diabetic neuropathy is safe and effective

The BMJ 2023 vol.381,Pages 866.DOI: 10.1136/bmj.p866

Saul,H. Deeney,B. Imison,C. Tesfaye,S.

糖尿病可导致神经损伤（糖尿病神经病变），从而导致脚、腿和手的疼痛。研究发现标准药物的组合（普瑞巴林、阿米替林和度洛西汀）为那些单用一种药物不足以缓解疼痛的人提供了帮助。每 4 个糖尿病患者中就有 1 人经历过痛苦的糖尿病神经病变。在这项研究之前，尚无证据可以指导患有这种疾病的人应该从哪种药物开始服用。此外，也没有证据表明联合使用两种止痛药物是否安全和有效（如果使用一种药物无法控制疼痛）。许多医生在这种情况下开出两种药物。这项研究（随机对照试验）比较了普瑞巴林、阿米替林和度洛西汀的有效性。它表明，这些药物的组合是安全的，在缓解疼痛方面同样有效。临床医生可以放心，病人可以开始使用这 3 种药物中的任何一种，如果需要的话，还可以再加用另一种。他们可以讨论与每种药物相关的副作用，并询问病人他们更愿意使用哪种药物。

问题：治疗糖尿病神经病变的药物可以联合使用吗？根据英国糖尿病协会的数据，到 2030 年将有超过 550 万的人患有糖尿病。糖尿病可引起神经损伤，导致脚、腿和手的严重疼痛（糖尿病周围神经病变）。疼痛的感觉可以是烧灼感、电击感或深痛感。每 4 个糖尿病患者中就有 1 个患有疼痛的糖尿病神经病变，对大多数人来说，这种疼痛是持续的。它常常导致睡眠和生活质量的下降，以及情绪紊乱（如抑郁症）。国家健康与护理卓越研究所 (NICE) 的指南推荐药物，包括阿米替林、度洛西汀和普瑞巴林，用于缓解疼痛。但这些治疗方法单独服用只能提供部分益处；大约一半的人的疼痛严重程度下降了一半。这些药物可能有副作用，如口干、头晕和恶

心。许多临床医生为那些用一种药物不能充分控制疼痛的人开出两种药物。然而，几乎没有证据支持联合使用这些药物。研究人员调查了药物组合对疼痛性糖尿病神经病变的有效性和安全性。

该研究包括 130 名患有疼痛性糖尿病神经病变的人。他们正在英国的 13 个初级和二级护理中心接受治疗。人们被随机分配到 3 种治疗途径中的一种：阿米替林加普瑞巴林，杜冷丁加普瑞巴林，普瑞巴林加阿米替林，如果需要的话。人们服用第一种药物 6 周；如果疼痛没有得到控制，再加第二种药物 10 周。然后他们转到另一个途径。对于每个途径，药物的剂量被逐渐增加到一个人可以忍受的水平（在没有副作用的情况下）。研究设计的目的是让人们一个接一个地完成这些途径（按随机顺序），总共约 50 周。一些人在过程中退出了试验，但有 84 人至少完成了两个途径。研究人员发现，在每个疗程的最后一周：所有 3 种治疗方法都在类似的程度上减少了疼痛，2 种联合治疗方法为一些对一种药物没有反应的人提供了额外的疼痛缓解。睡眠和生活质量在所有 3 种治疗方法中都有类似程度的改善；而且每种治疗方法的费用大致相同。每种药物的副作用都是可预期的。例如，有几个人使用普瑞巴林会出现头晕，使用度洛西汀会出现恶心，使用阿米替林会出现口干。3 种途径的严重副作用的数量相似。联合治疗的耐受性普遍良好，很少有人中止治疗。人们最有可能继续使用普瑞巴林并辅以阿米替林。

这项研究可以使临床医生放心，这些药物中的任何一种，或药物组合，都能提供有效的疼痛缓解。联合治疗是安全的，并帮助那些用一种药物不能充分控制疼痛的人。所有试用的普瑞巴林、阿米替林和度洛西汀的组合都提供了类似的疼痛缓解。研究人员说，这项研究的优势之一是它反映了临床实践。大多数病人开始服用一种药物，如果他们的疼痛仍未得到控制，则需要几个月后开始服用另一种药物。这项研究比其他临床试验花费的时间更长，这可能部分解释了为什么三分之一的人没有完成完整的 50 周计划。

临床医生可以与病人讨论每种药物的好处和坏处，以探索他们的偏好。适合个人的最佳治疗途径可能取决于人们经历的副作用。这项研究并不是为了比较单一疗法和综合疗法而设立的。然而，研究人员说，研究结果表明，那些用一种药物不能充分控制疼痛的人可以用两种药物治疗。这项研究包括患有疼痛性糖尿病神经病变的人。但还有许多人因其他原因（如癌症或多发性硬化症）而出现疼痛的神经病变。总的来说，在英国，几乎每 10 个人中就有一人患有疼痛性神经病变。无论何种原因引起的疼痛性神经病变，其治疗方法（包括本研究中的药物）和指南都是相似的。因此，这项研究的结果可能适用于由其他疾病引起的神经性疼痛。研究人员说，NICE 可以考虑更新其关于所有原因引起的神经性疼痛的管理指南。

## 51. 特发性全面性癫痫患者的神经认知特征：患者、其亲生兄弟姐妹和健康对照组之间的差异

Neurocognitive profile in patients with idiopathic generalized epilepsies: Differences between patients, their biological siblings, and healthy controls

Epilepsy & Behavior 2023 Volume 142, Pages 109204. DOI:10.1016/j.yebeh.

Javurkova,A. Zivnustka,M. Brezinova,T. Raudenska,J. Zarubova,J. Marusic,P.

背景：特发性全面性癫痫（IGE）是最常见的癫痫之一，被认为具有很强的遗传性。IGE 患者在很大程度上呈现出异质性的神经认知特征，并可能表现出一些认知障碍。此外，IGE 的兄弟姐妹在神经心理学测试中也可能表现出较差的结果。在本研究中，我们旨在绘制 IGE 患者和其兄弟姐妹的神经认知图谱。我们还试图为每个 IGE 综合征建立一个神经认知图谱。

方法：研究样本包括 110 名受试者（IGE 46 例，其生物学意义上的兄弟姐妹 BS 16 例，以及健康对照组 48 例）的检查。受试者在智力、注意、记忆、执行和运动功能等领域接受了神经心理学检查。对检查获得的数据进行统计学处理，以确定 IGE 患者（包括不同的综合征）和其兄弟姐妹在神经认知方面是否与健康对照组有差异，以及差异如何（按年龄、教育和性别调整的 z 值，以及认知领域的综合 z 值）。其获得的抗癫痫药物治疗的数据，包括规定的每日剂量，一并纳入数据分析中。

结果：IGE 患者和他们的亲生兄弟姐妹在大多数神经心理测试中的表现明显低于健康对照组。综合 z 分数的神经认知图谱显示，IGE 患者和其亲生兄弟姐妹在执行功能方面的表现同样显著受损。IGE 组还表现出综合注意力和运动功能受损。从 IGE 各证型的表现来看，JAE、JME 和 EGTCS 在综合执行评分和运动功能评分上的表现明显较差。JAE 在智力和注意力方面的表现明显较差。JME 在注意力领域的综合得分明显较低。在 IGE 组中，认知表现与抗癫痫药物治疗、抑郁症水平和生活质量无关。抑郁症水平可显著预测 IGE 患者的总体生活质量，而认知领域、社会人口学和临床因素则与之无关。

结论：本研究强调了考虑 IGE 患者的神经认知状况的重要性，其可能导致他们在教育、接受和管理应对策略方面的困难。IGE 亲生兄弟姐妹的认知障碍可以支持一种假设，即这些损害是由遗传性状引起的。

## 52. ST3GAL3 相关发育性癫痫脑病的癫痫表型

The epilepsy phenotype of ST3GAL3-related developmental and epileptic encephalopathy

Epilepsia Open. 2023 Apr 17. doi: 10.1002/epi4.12747. Online ahead of print.

Robyn Whitney, Puneet Jain, Rajesh RamachandranNair, Kevin C Jones, Hassan Kiani, Mark Tarnopolsky, Brandon Meaney

目的：ST3GAL3 相关发育性和癫痫性脑病（DEE-15）是一种常染色体隐性遗传疾病，其特征是智力障碍、语言和运动障碍、行为困难、刻板行为和癫痫。目前报道的病例很少，癫痫表型也没有完全阐明。

方法：回顾性地研究了两个患有 ST3GAL3 相关 DEE 的兄弟的病历。此外，我们还回顾了所有发表的 ST3GAL3 相关的糖基化异常症的病例。

结果：两个兄弟出现全局性发育迟缓、运动和语言障碍、肌张力低下和幼儿期发作的癫痫。发作开始于 2.5 到 5 岁之间，并且有强直性成分。两个兄弟在卡马西平的持续治疗下有长时间的无癫痫发作期。其中弟弟还出现了震颤。全外显子测序揭示了两个 ST3GAL3 的新致病性变异，(a) c.302del, p.Phe102Serfs34 和 (b) c.781C>T,

p.Arg261, 这两个变异是隐性遗传的。磁共振成像显示, 哥哥的脑干和中间小脑脚部位有 T2 高信号和弥散受限, 这在两个报道的病例中也有描述。文献回顾发现 24 例 ST3GAL3 相关的糖基化异常症病例。其中 12 例有关癫痫的信息, 其中 8 例 (67%) 被诊断为癫痫。癫痫发作的中位数年龄为 5.5 个月。癫痫痉挛最常见 (67%)。有 4 个儿童被诊断为婴儿癫痫痉挛综合征和 Lennox Gastaut 综合征 (57%)。大多数儿童 (n = 6, 75%) 尽管接受抗癫痫药物治疗, 但仍出现癫痫发作。

意义: 与 ST3GAL3 相关的 DEE 相关的癫痫发作通常发生在婴儿期, 并且可能表现为癫痫痉挛。然而, 癫痫发作也可能发生在婴儿期以外, 具有混合性癫痫发作类型, 并且对治疗表现出良好的反应, 延长了无癫痫发作的时间。在这种情况下, 也可能观察到独特的震颤表现。

### 53. 两名 COVID-19 儿科患者的无发热良性惊厥伴或不伴可逆性脾脏体压部病变

Afebrile benign convulsions with or without a reversible splenic lesion in two pediatric patients with COVID-19

BMC Pediatrics 2023 vol.23, Pages 198. DOI: 10.1089/can.2022.0300

Yun Young Lee, Young Ok Kim

背景: 在奥密克戎变异株爆发期间, COVID-19 患儿的癫痫发作显著增加。大多数癫痫发作发生在发热时期。新发无热性癫痫罕见, 因此其病程不为人知。

病例报告: 两名 COVID-19 患儿 (分别为 7 个月和 26 个月) 在热持续 2-3 天后解热后显示出反复发作的无热性癫痫。双侧阵发性癫痫发作持续约 1 分钟/每次 (总共 7 次发作中有 6 次), 并在 2-3 小时内发生 3-4 次。但是, 在癫痫发作之间, 患者神志清醒, 这与脑病或脑炎引起的癫痫发作不同。只有一次发作需要进行急性抗癫痫药物治疗。其中一位患者的脑磁共振成像显示可逆性脾脏体压部病变。该患者血清尿酸水平略有升高 (7.8 mg/dL)。所有患者的脑电图结果均正常。在随访期间, 未观察到任何癫痫或发育问题。

结论: 与 COVID-19 相关的发热性良性惊厥伴或不伴可逆性脾脏体压部病变与“良性惊厥伴轻度胃肠炎”相似; 因此, 似乎没有必要继续服用抗癫痫药物。

### 54. 东亚国家晚期癌症患者持续深度镇静的跨文化比较: 前瞻性队列研究

Cross-cultural comparison of continuous deep sedation for advanced cancer patients in East Asian countries: prospective cohort study

Jpn J Clin Oncol. 2023 Apr 27;hyad037. doi: 10.1093/jjco/hyad037. Online ahead of print.

Chiu-Hsien Yang, Ping-Jen Chen, Masanori Mori, Tatsuya Morita, Shao-Yi Cheng, Sang-Yeon Suh, Sun-Hyun Kim, Naosuke Yokomichi, Kengo Imai, Satoko Ito, Takashi Yamaguchi, Yusuke Hiratsuka, Satoru Tsuneto, Sayaka Maeda; EASED investigators.

目的: 众所周知, 文化、社会和法律因素会影响医生进行持续深度镇静的做法。很少有定量研究来比较亚洲国家的持续深度镇静实践。我们旨在描述和比较日本、韩国和台湾持续深度镇静的临床特征。

方法:从 2017 年 1 月到 2018 年 9 月,纳入了参与姑息治疗单位的晚期癌症患者。我们评估并比较了 (i) 持续深度镇静的流行率, (ii) 每个国家镇静和非镇静组的特征和 (iii) 三个国家之间持续的深度镇静管理模式。

结果:我们的分析共包括 2158 名参与者, 其中 264 名接受了持续深度镇静。日本、韩国和台湾的持续深度镇静流行率分别为 10%、16% 和 22%。谵妄是所有国家最常见的目标症状, 还有呼吸困难 (在日本) 和心理症状 (在韩国)。咪达唑仑在日本和台湾最常用, 但在韩国则不然 ( $P < 0.001$ )。在接受持续深度镇静的患者中, 最后一天的水化量差异显著, 日本、韩国和台湾的中位数分别 200、500 和 0 mL ( $P < 0.001$ )。在韩国, 33% 的持续深度镇静给药导致医生高度不适, 但日本为 3%, 台湾为 5% ( $P < 0.001$ )。

结论: 持续深度镇静的临床实践和医生对持续深度镇静启动的不适感在不同国家差异很大。我们需要在每个国家的持续深度镇静期间开发持续深度镇静和水合作用的最佳决策模型。

## 55. CDKL5 缺陷障碍中的癫痫性痉挛: 延迟治疗和对一线治疗反应不佳

Epileptic Spasms in CDKL5 Deficiency Disorder: Delayed Treatment and Poor Response to First-line Therapies

Epilepsia. 2023 Apr 28. doi: 10.1111/epi.17630. Online ahead of print.

Heather E Olson, Scott Demarest, Elia Pestana-Knight, Ahsan N Moosa, Xiaoming Zhang, José R Pérez-Pérez, Judy Weisenberg, Erin O'Connor Prange, Eric D Marsh, Rajsekhar R Rajaraman, Bernhard Suter, Akshat Katyayan, Isabel Haviland, Carolyn Daniels, Bo Zhang, Caitlin Greene, Michelle DeLeo, Lindsay Swanson, Jamie Love-Nichols, Timothy Benke, Chellamani Harini, Annapurna Poduri

目的: 我们旨在评估 CDKL5 缺陷症 (CDD) 与其他病因所致婴幼儿发作性痉挛 (ES) 的治疗反应。

方法: 我们评估了来自 CDKL5 卓越中心和国家婴儿痉挛症联盟 (NISC) 的 ES 患者, 发病时间为 2 个月至 2 年, 接受促肾上腺皮质激素 (ACTH)、口服皮质类固醇、氨己烯酸和/或生酮饮食治疗。由于已知的差异治疗反应, 我们排除了结节性硬化症、21 三体综合征或病因不明且发育正常的儿童。我们比较了两个队列的治疗时间和 14 天和 3 个月的 ES 缓解情况。

结果: 我们评估了 59 名 CDD 患者 (79% 女性, 中位 ES 发作时间为 6 个月) 和 232 名来自 NISC 数据库的患者 (46% 女性, 中位发作时间为 7 个月)。在 CDD 队列中, ES 之前的癫痫发作很常见 (88%), 在 ES 发作时出现弥漫性脑电图异常 (hypsarrhythmia) 及其变异型的患者占 34%。在 ES 发作后 1 个月内, 27/59 (46%) 的 CDD 队列和 182/232 (78%) 的 NISC 队列开始使用 ACTH、口服皮质类固醇或氨己烯酸进行初步治疗 ( $p < 0.0001$ )。14 天的 ES 临床缓解率 CDD 组 (26%, 7/27) 低于 NISC 组 (58%, 106/182,  $p = 0.0002$ )。在 3 个月内持续缓解 ES 的患者为 CDD 组 1/27 (4%) 和 NISC 组 96/182 (53%) ( $p < 0.0001$ )。对于有较长治疗提前期 ( $> 1$  个月) 或先前治疗的患者, 观察到了类似的结果。在 ES 发作后 3 个月内使用生酮饮食, 至少有 2/13 (15%) 的 CDD 个体缓解 ES, 1 个月时维持缓解。

意义：与广泛的 ES 婴儿组相比，CDD 情况下的 ES 儿童通常会经历更长的治疗准备时间，并且对标准治疗反应不佳。需要开发 CDD 患者 ES 的替代疗法。

## 56. 磺胺作为附加治疗在儿童期非自限性局灶性癫痫中的应用。

Use of sulthiame as add-on therapy in children with non-self-limited focal epilepsies of childhood.

Epilepsy & Behavior 2023 Vol.143, Pages 109220.DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109220

Roberto Caraballo, Gabriela Reyes, Marcos Semprino, Santiago Chacón, Santiago Galichio, Javier Adi, Adolfo Gallo, Beatriz Gamboni, Pedro Cachia, Sebastian Fortini, Alberto Espeche

目的：本回顾性研究旨在评估在其他抗癫痫药物（ASM）和/或非药物治疗无效的 49 例非自限性儿童局限性癫痫患者（non-SeLFE）中，作为辅助治疗的磺胺嘧啶（STM）的疗效和耐受性。

方法：方法：本研究纳入了对至少 5 种前期 ASM 单独或联合治疗无反应的 non-SeLFE 患者。所有患者均接受神经系统检查、脑磁共振成像、长时程脑电图（EEG）或视频脑电图检查以及神经代谢学研究。还评估了学业成就和/或神经心理测试表现。STM 的剂量范围为 10-40mg/kg/日。通过比较开始使用 STM 治疗前后的癫痫发作频率来衡量其疗效。

结果：49 名接受 STM 作为附加治疗的患者中，有 29 名（59.1%）在平均随访 35 个月后癫痫发作减少了 50% 以上。1 名患者（2%）没有癫痫发作。14 名患者（40%）的癫痫发作减少了 25-50%。平均反应时间为 5 个月（范围为 3.5 至 6 个月）。在反应大于或小于 50% 的患者之间，或在局灶性癫痫发作类型（运动型或非运动型，伴有或不伴有意识障碍）的反应之间，均未发现差异。

结论：在我们的研究中，STM 被发现对患有非 SeLFE 的儿童和青少年有效且耐受性良好。在反应良好的患者中，可以看到脑电表现的改善。

## 其他:

### 1.产后可出现髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关性脑脊髓加重

The Postpartum Period Can Worsen Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated Encephalomyelitis  
Internal Medicine 2023 Vol. 62 ,Pages 1063-1066.DOI: 10.2169/internalmedicine.0170-22.

Shizuka Yamamoto, Mitsutake Yano, Yuko Miyamoto, Takuya Hanaoka, Yoshihiro Nishida, Yasushi Kawano.

髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (MOG) 抗体与复发性炎性脱髓鞘疾病相关。妊娠使病程复杂化, 可能导致症状改善或恶化。1 例 28 岁女性 MOG 抗体相关性脑脊髓炎患者有 2 次妊娠, 尽管继续使用泼尼松龙和左乙拉西坦, 但疾病在产后两个时期都恶化。在她第二次怀孕后, 脐带血 MOG 抗体呈阳性, 但两个婴儿都没有 MOG 抗体相关疾病。这是第一例 MOG 抗体相关脱髓鞘疾病连续用药后产后恶化的报告。此外, 我们首次观察到 MOG 抗体的胎盘转移。

### 2.抗生素诱导的大鼠微生物群耗竭诱导宿主药物代谢基因表达和 CYP 探针药物药代动力学行为的变化

Antibiotics-Induced Depletion of Rat Microbiota Induces Changes in the Expression of Host Drug-Processing Genes and Pharmacokinetic Behaviors of CYPs Probe Drugs

Drug Metabolism and Disposition 2023, vol.51, Pages 509-520.DOI:10.1124/dmd.122.001173

Haijun Yang, Yanjuan Zhang, Rong Zhou, Tianyuan Wu, Peng Zhu, Yujie Liu, Jian Zhou, Yalan Xiong, Yanling Xiong, Honghao Zhou, Wei Zhang, Yan Shu, Xiong Li and Qing Li

外源性物质的代谢受肠道菌群的影响, 它们之间的关系已成为研究的热点。然而, 菌群调节药物代谢的机制尚未明确定义。本研究采用无偏倚定量 RNA 测序方法研究了抗生素处理大鼠体内宿主药物代谢基因 (DPGs) 的表达谱, 研究了抗生素诱导的大鼠微生物群耗竭对细胞色素 P450 (CYPs) 探针药物的药代动力学行为的影响, 并采用超高效液相色谱-串联质谱法测定胆汁酸代谢。我们的研究表明, 抗生素治疗改变了 112 DPGs 在大鼠肝脏和空肠的 mRNA 表达。在抗生素处理的大鼠中, CYP 家族成员的 CYP2A1、CYP2C11、CYP2C13、CYP2D、CYP2E1 和 CYP3A 的 mRNA 水平显著下调。此外, 抗生素治疗还导致大鼠肝脏中 CYP3A1 和 CYP2E1 的蛋白表达和酶活性显著降低。药代动力学结果显示, 除甲苯磺丁脲外, 抗生素治疗显著改变了非那西丁、奥美拉唑、美托洛尔、氯唑沙宗和咪达唑仑的药代动力学行为。总之, 稳定复杂多样的肠道菌群的存在在调节宿主 DPGs 的表达中起着重要作用, 这可能导致药代动力学的一些个体差异。

### 3 三维培养小鼠胚胎干细胞线粒体毒性物质暴露后的线粒体动力学变化

Mitochondrial dynamics when mitochondrial toxic chemicals exposed in 3D cultured mouse embryonic stem cell

Toxicological Research 2023,vol.39,Pages 239-249.DOI: 10.1007/s43188-022-00161-1.

Changhwan Ahn, SunHwa Jeong, Eui-Bae Jeung.

线粒体需要为细胞内细胞器产生 ATP 消耗大量能量。它们在肌肉、肝脏和肾脏等器官的细胞中大量存在，而需要大量能量的心脏也富含线粒体。线粒体损伤可诱导细胞死亡，阿霉素、对乙酰氨基酚、丙戊酸、胺碘酮和羟基他莫昔芬是诱导线粒体损伤的代表性物质。另一方面，尚无研究这些物质对心肌细胞分化干细胞的进展的影响。因此，我们进行了 3D 培养的胚胎体毒性试验。结果证实，这些物质对心肌细胞的细胞毒性作用与心肌细胞分化阶段的线粒体损伤有关。药物处理后，我们将细胞以胚状体状态培养 4 天以获得 ID50 值，并检查与线粒体复合体相关的 mRNA 表达水平，还比较了线粒体 DNA 拷贝数，以证明这些物质影响胚胎状态心肌细胞中的线粒体数量。

#### 4. 基于 SSA-1DCNN-Attention 网络和半隔室模型的药代动力学-药效学模型

A pharmacokinetic-pharmacodynamic model based on the SSA-1DCNN-Attention network and the semicompartiment method.

Biotechnol Genet Eng Rev. 2023 Apr Vol.5 Page 1-16 DOI: 10.1080/02648725.2023.2199232

Jieyu Yang, Yong Li.

为了解决采用机器学习方法预测血药浓度、描述药效滞后于血药浓度的滞后现象时，由于采集的临床数据样本量小，样本缺乏代表性，导致预测不准确的问题。本文基于 SSA-1DCNN-Attention 神经网络和半房室模型，提出了一个药代动力学-药效学 (PK-PD) 模型。首先，建立一维卷积神经网络 (1DCNN)，并引入注意力机制来确定每个生理生化参数的重要性。在通过合成少数过采样技术 (SMOTE) 进行数据增强后，采用麻雀搜索算法 (SSA) 对网络参数进行优化，以提高预测精度。通过 SSA-1DCNN-Attention 网络构建药物的时间-浓度关系后，采用半隔室法建立药物的浓度-效应关系，使药效与浓度同步。最后以苯巴比妥 (PHB) 联合耳叶白首乌皂苷治疗癫痫为例，验证了该方法的有效性。

#### 5. 家用夜间红外录像记录非快速眼动期异态睡眠

Home nocturnal infrared video to record non-rapid eye movement sleep parasomnias

J Sleep Res. 2023 Apr; Vol.32 issue 2 Page e13732. doi: 10.1111/jsr.13732

Régis Lopez, Lucie Barateau, Sofiène Chenini, Anna Laura Rasso, Yves Dauvilliers

为了评估家用夜间红外视频在记录成人非快速眼动期异态睡眠的频率和复杂度以及监测治疗反应方面的可行性、可接受性和有效性，我们选择了 20 名被诊断为非快速眼动期睡眠障碍的成人患者 (10 名男性，中位年龄 27.5 岁)。他们需要接受一次面对面的访谈，完成自我报告的问卷以评估临床特征，并在睡眠单元进行了一次视频多导睡眠监测。然后，患者在家中至少连续 5 个晚上使用红外触发摄像机进行监测。同时他们需要记录睡眠日记和完成问卷调查，以评估在家中发生异态睡眠现象的次数，以及他们对家庭夜间红外录像的接受程度。然后研究者们对家用夜间红外视频和视频多导睡眠记录仪的记录进行行为学分析。8 名接受氯硝西洋治疗的患

者还进行第二次连续 5 天的家庭夜间红外录像。所有患者在家用夜间红外视频监测期间至少有一次异态睡眠发作，而在视频多导睡眠描记术期间仅有 75% 的患者记录到了异态睡眠发作。家用夜间红外录像需要至少连续三个晚上来记录一次异态睡眠发作。与家用夜间红外视频的记录相比，在睡眠日记中，大多数患者低估了发作频率。在家中记录的发作通常比视频多导睡眠图记录的更复杂。用户感知的家用夜间红外视频评估的可接受性极佳。氯硝西洋降低了异态睡眠发作的频率和复杂性。家用夜间红外视频具有良好的可行性和可接受性，并可改善对非快速眼动期异态睡眠的表型和严重程度评估以及生态环境中治疗反应的评估。

## 6. 姑息治疗中的镇静作用——一篇关于指南和治疗建议的临床导向概述

Sedation in Palliative Care-a Clinically Oriented Overview of Guidelines and Treatment Recommendations

Dtsch Arztebl Int. 2023 Apr 7;(Forthcoming):arztebl.m2023.0034.DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0034.

Carsten Klein,Rafaela Voss,Christoph Ostgathe,Jan Ansgar Schildmann

背景：在姑息治疗中，常需要适当提供镇静剂作为缓解痛苦的最后手段，但在实际操作中，情况各不相同。本文旨在对治疗建议和指南中的实际相关信息进行概述。

方法：在 PubMed、Scopus 和 Google 学术数据库中进行系统的文献检索，并在线进行手动检索。排除那些未能提供德语或英语版本的建议，或限于儿科的特定实践建议。出版物质量采用 Agree II 工具（研究与评价指南评估 II）进行评估。我们对这些文档中的建议进行了定性评估。

结果：纳入了 29 篇根据 AGREE II 评估质量不同的出版物（11 篇期刊文章，18 篇其他）。所有建议和指南基本上都是基于专家共识。镇静的常见适应症是预期寿命不超过两周的患者出现的顽固性谵妄、呼吸困难和疼痛。生存痛苦是一个有争议的指征。首选药物是咪达唑仑。由于阿片类药物的镇静效果难以预测，因此不应将其用作镇静剂。镇静的风险包括呼吸和循环抑制，丧失沟通能力、控制力和自主性。通常建议监测患者的症状负担和镇静深度；根据具体情况，一些出版物也建议进行临床和技术支持监测。

结论：在生命的最后几天和几小时内，人们普遍认为使用镇静剂可以减轻痛苦。对于预期寿命较长的患者和生存痛苦的患者，建议各不相同，监测也不尽相同。

## 7. 开发天然产物与药物相互作用的药代动力学知识图谱

Developing a Knowledge Graph for Pharmacokinetic Natural Product-Drug Interactions

J Biomed Inform. 2023 Apr Vol.140 Page 104341. doi: 10.1016/j.jbi.2023.104341

Taneja SB, Callahan TJ, Paine MF, Kane-Gill SL, Kilicoglu H, Joachimiak MP, Boyce RD.

背景：当植物或其他天然产品与药物共同服用时，会发生药代动力学上的天然产品-药物间的相互作用 (NPDIs)。随着天然产品的使用越来越多，潜在的 NPDIs 和随之而来的不良事件的风险也在增加。了解 NPDIs 的机制是预防或减少不良事件的关键。尽管生物医学知识图谱 (KGs) 已被广泛用于药物相互作用的应用，但对非传染性

疾病的计算研究是一种新的尝试。我们构建了 NP-KG，作为计算发现药代动力学 NPDIs 的合理机制解释的第一步，可用于指导科学研究。

方法：我们用生物学本体、链接数据和科学文献的全文开发了一个大规模的具有多样性的 KG。为了构建这个 KG，我们将生物学本体和药物数据库与表型知识翻译器框架进行了整合。并使用了语义关系提取系统 SemRep、集成网络与动态推理组合器获得天然产品绿茶和克拉托姆相关的科学文献全文中提取语义预测（主-关系-对象三要素）。从将由谓词构建的基于文献的图集成到基于本体的 KG 中，以创建 NP-KG。同时，通过 KG 路径搜索和元路径发现，通过基于药代动力学的绿茶和克拉托姆药物相互作用的案例研究来评估 NP-KG，以确定与基本事实数据相比 NP-KG 中一致和矛盾的信息。我们还进行了错误分析，以确定 KG 中的知识差距和错误预测。

结果：完全集成的 NP-KG 由 745,512 个节点和 7,249,576 条边组成。对 NP-KG 的评估结果与地面实况数据相比，有一致的（绿茶为 38.98%，克拉托姆为 50%）、矛盾的（绿茶为 15.25%，克拉托姆为 21.43%）、以及一致和矛盾的（绿茶为 15.25%，克拉托姆为 21.43%）信息。几种所谓的非处方药物的潜在药代动力学机制，包括绿茶-阿洛西芬、绿茶-纳多洛尔、克拉托姆-米达唑仑、克拉托姆-奎硫平和克拉托姆-文拉法辛的相互作用，都与已发表的文献一致。

结论：NP-KG 是第一个将生物学本体论与专注于天然产品的科学文献全文整合的 KG。我们展示了 NP-KG 的应用，以识别由药物代谢酶和转运蛋白介导的天然产物和药物之间的已知药代动力学相互作用。未来的工作将结合上下文、矛盾分析和基于嵌入的方法来充实 NP-KG。

## 8. 早产儿代谢性骨病的危险因素和临床特征

Risk Factors and Clinical Characteristics of Metabolic Bone Disease of Prematurity

Am J Perinatol. 2023 Apr;Vol.40 Issue 5 Page 519-524. doi: 10.1055/s-0041-1729559

Mehmet Mutlu, Filiz Aktürk-Acar, Şebnem Kader, Yakup Aslan, Gülay Karagüzel

目的：相较于胎龄和出生体重相近的无 MBDP 的婴儿，本研究分析了早产儿代谢性骨病（MBDP）的危险因素和临床特征。

研究设计：这项回顾性的病例对照研究比较了 81 例 MBDP 和 63 例对照组来确定潜在的危险因素。本研究纳入了胎龄≤33 周和出生体重 < 1,500 克的早产儿。对医疗记录中的产妇情况、潜在危险因素和临床特征进行了检查。

结果：骨折和有创呼吸机依赖是 MBDP 最常见的临床特征。侵入性通气时间和总机械通气天数、坏死性小肠结肠炎、皮质类固醇的使用、抗惊厥药物的使用、地塞米松和咖啡因的使用时间、总肠外营养以及住院时间在患有 MBDP 的新生儿中明显较高（ $P < 0.05$ ）。母乳喂养的新生儿和接受母乳强化剂的新生儿的 MBDP 发生率低

于早产配方奶或混合喂养的新生儿 ( $P < 0.05$ )。在多元回归分析中, 抗惊厥药物的使用 (OR 值: 2.935; 95% 置信区间: 1.265-6.810) 被确定为 MBDP 的一个危险因素。

结论: 我们的结果显示, 抗惊厥药物的使用是 MBDP 发展的一个重要危险因素。如果不需要长期使用抗惊厥药物, 应尽快停止使用。MBDP 患者相关的危险因素和临床特征有待进一步研究。

关键点: MBDP 是一种多因素影响的疾病。使用抗惊厥药物是发生 MBDP 的一个重要危险因素。骨折和有创呼吸机依赖是 MBDP 最常见的临床特征。

## 9. 海湾战争病(退伍军人中的一种慢性神经精神综合症)的病理生理学基础和实验疗法的前景

Pathophysiological basis and promise of experimental therapies for Gulf War Illness, a chronic neuropsychiatric syndrome in veterans

Psychopharmacology (Berl). 2023 Apr;Vol.240 Issue4 Page 673-697. doi: 10.1007/s00213-023-06319-5

Maheedhar Kodali, Tanvi Jankay, Ashok K Shetty, Doodipala Samba Reddy

本文描述了海湾战争疾病(GWI)的病理生理学和潜在的治疗方法, 这是一种慢性神经精神疾病, 与 1991 年第一次海湾战争期间服役人员经历的化学暴露的组合有关。然而, 目前还没有有效的治疗退伍军人的 GWI。本文重点介绍了目前在 GWI 临床前模型中现有的治疗干预措施的现状和疗效, 以及潜在的治疗前景。GWI 源于退伍军人的大脑和外周系统的变化, 导致神经认知障碍, 以及神经炎症、氧化应激和神经元损伤等多方面变化所导致的生理和心理影响。衰老不仅使退伍军人更容易出现 GWI 症状, 而且还会削弱他们的免疫能力和对治疗的反应。各种实验模型正在被用于研究病理生理学和开发有能力减轻破坏性症状的治疗方法。针对神经炎症、线粒体功能障碍、神经损伤和神经新生的二十多种治疗干预措施正在进行测试, 包括姜黄素、姜黄素纳米颗粒、鲁米诺钠、褪黑素、白藜芦醇、氟西汀、罗利普仑、油乙醇酰胺、氯胺酮、左乙拉西坦、烟酰胺核苷、二甲胺四环素, 吡嗪衍生物和神经类固醇。临床前研究结果显示, 包括姜黄素、白藜芦醇和氯胺酮等一些药物有治疗前景, 目前这些药物正在 GWI 退伍军人身上进行临床试验。神经保护剂和其他化合物, 如单钠鲁米诺、褪黑素、左乙拉西坦、油酰乙醇酰胺和烟酰胺核苷在未来的临床试验中很有前景。神经类固醇已被证明具有神经保护和疾病修饰的特性, 这使它们成为一种很有前途的治疗 GWI 的药物。因此, 迫切需要加快临床研究, 评估和开发退伍军人 GWI 的有效治疗方法。

## 10. 抗土的宁免疫偶联物降低小鼠因土的宁所引起的毒性作用

Anti-Strychnine Immunoconjugate Reduces the Effects of Strychnine-Induced Toxicity in Mice

ACS Chem Neurosci. 2023 Apr 5;Vol.14 Issue7 Page 1291-1298. doi: 10.1021/acchemneuro.2c00797

Carly Baehr, Andrew J Kassick, Jennifer Vigliaturo, Diego Luengas, Aaron Khaimraj, Marco Pravetoni, Saadyah E Averick, Michael D Raleigh

士的宁中毒会引起癫痫，导致呼吸道肌肉失控，最终窒息死亡。目前的治疗方法有限，需要把患者隔离到低刺激环境加强医疗护理。抗癫痫药物和肌肉松弛剂在严重中毒的情况下显示出有限的作用。此外，非致命性的士的宁中毒可能会导致长期的肌肉和认知损伤。由于其强效性、易获取性和缺乏有效解毒剂，士的宁对于群体伤亡事件构成了特别的威胁。为了开发一种抗士的宁免疫疗法，以减少或预防士的宁引起的癫痫发作，使用亚单位蝶螺血蓝蛋白合成了士的宁疫苗。小鼠接种了士的宁免疫疫苗，然后注射 0.75 mg/kg 的士的宁并在 30 分钟内观察癫痫发作情况。接种疫苗减少了士的宁诱导的事件，并且与对照组相比，接种动物的血清士的宁浓度增加，而脑内的士的宁水平降低。这些数据表明，士的宁特异性抗体可以阻止士的宁引起的癫痫发作，可以用于开发士的宁中毒治疗方法。

## 11. 烟雾病与 15q11.2 基因缺失综合征

Moyamoya Angiopathy and 15q11.2 Gene Deletion Syndrome

World Neurosurg. 2023 Apr;Vol.172 Page 1-2. doi: 10.1016/j.wneu.2023.01.005

Zeferino Demartini Jr, Thiago Calzada, Sandrieli Afornali

虽然烟雾病已经与一些遗传和染色体改变，其生理病理机制尚不完全清楚。我们报告一例 7 岁男性患者，有癫痫，自闭症谱系障碍和精神运动发育迟缓，其遗传调查显示缺失 15q11.2 基因。患者表现为突发性神经功能缺损，神经影像学检查显示脑梗死、双侧低灌注和颅内颈动脉狭窄。在接受抗惊厥药和抗血小板治疗后，进行双侧脑血运重建手术。随访期间无癫痫发作或缺血性事件发生。15q11.2 基因缺失是一种罕见的与癫痫、神经发育障碍和畸形有关的突变。因此，值得注意的是，该缺失也可能与其他尚不清楚的迟发性脑部疾病有关。据我们所知，这是第一例伴有 15q11.2 基因缺失的烟雾综合征报道。

## 12. B 型单胺氧化酶抑制剂联合通道阻滞剂和单胺氧化酶 B 型抑制剂作为左旋多巴辅助治疗帕金森病的疗效和安全性比较:一项随机对照试验的网络分析 临床研究

channel blockers and monoamine oxidase type B inhibitors as adjuvant therapy to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials

Eur J Neurol. 2023 Apr;Vol.30 Issue 4 Page 1118-1134. doi: 10.1111/ene.15651

Rui Yan, Huihui Cai, Yusha Cui, Dongning Su

背景和目的: B 型单胺氧化酶抑制剂加通道阻断剂 (MAO-BIs-plus) 是一类新的抗帕金森病药物，其作为离子通道阻断剂的特性具有额外的作用机制。本研究旨在比较相应剂量的 MAO-BIs-plus 和常规 MAO-BIs 作为左旋多巴辅助治疗帕金森病 (PD) 的疗效和安全性。

方法: 随机对照试验招募了接受司来吉兰、雷沙吉兰、沙芬酰胺或唑尼沙胺治疗的帕金森病患者作为左旋多巴的辅助治疗。进行贝叶斯网络荟萃分析。

结果：纳入了 31 项随机对照试验，包括 7142 名帕金森病患者。与左旋多巴单药治疗相比，MAO-BIs 和左旋多巴的联合治疗明显更有效，在联合帕金森病评定量表（UPDRS）III 评分变化中，司来吉兰的平均差异为 2.74（1.26–4.18），沙芬酰胺的平均差异是 2.67（1.45–3.87），唑尼沙胺的平均变化是 2.2（0.98–3.64），雷沙吉兰的差异是 2.04（1.24–2.87）。各种 MAO-BIs 之间未检测到显著差异。累积排名的曲线下面积分析结果显示，沙芬酰胺 100 mg 和雷沙吉兰 1mg 分别在改善 UPDRS III 和 UPDRS II 方面排名第一。唑尼沙胺 100 mg 在减少关闭时间方面排名第一。就安全性结果而言，雷沙吉兰不良事件的发生率高于安慰剂和沙芬酰胺。与传统的 MAO-BIs 相比，MAO-BIs plus 有可能成为更安全制剂。

结论：相应剂量的 MAO-BIs-plus 与常规 MAO-BIs 在 PD 治疗中的疗效相似。MAO-BI plus 可能比传统的 MAO-BIs 更安全。以上结论需要进行头对头的比较进一步研究。

### 13. 恢复力丧失导致高龄逼尿肌活动不足

Loss of resilience contributes to detrusor underactivity in advanced age

Biogerontology. 2023 Apr;Vol.24 Issue 2 Page 163-181. doi: 10.1007/s10522-022-10005-y

Ramalakshmi Ramasamy, Dylan S. Baker, Fouad Lemtiri-Chlieh, Dawn A. Rosenberg, Eric Woon, Iman M. Al-Naggar, Cara C. Hardy, Eric S. Levine, George A. Kuchel, Jenna M. Bartley & Phillip P. Smith

膀胱充盈期间交感神经逼尿肌松弛受损导致的容量低反应会导致与衰老相关的逼尿肌活动不足（DU）。逼尿肌张力调节为脑干提供了膀胱体积的适应性感觉输入，并受到叠加在生物衰老上的生理应激源的挑战。我们最近研究表明，HCN 通道在逼尿肌交感神经松弛中具有稳定作用。虽然成熟的小鼠在面对压力源时保持稳态，但老年小鼠并不总是有能力保持稳态。在老年小鼠中，存在二分类表型，其中弹性小鼠适应并维持体内平衡，而非弹性小鼠无法维持生理稳态。在这个 DU 模型中，我们使用膀胱测量法作为压力源将小鼠分类为老年反应者（old-R，发展填充/排尿周期）或老年无应答者（old-NR，未能发展填充/排尿周期；波动高压和持续泄漏），同时还评估功能和分子差异。

结果：HCN 阻断后，拉莫三嗪（HCN 激活剂）诱导的膀胱松弛在老年无应答者小鼠中减少。在老年无应答者小鼠中，对 NS 1619 的松弛反应降低，HCN 阻断后效果丧失。然而，RNA 测序显示 HCN 基因表达没有差异，电生理学研究表明老年无应答小鼠和老年应答鼠表达 HCN 电流的逼尿肌细胞百分比相似。我们的 DU 小鼠模型进一步明确了 HCN 的作用，包括 HCN 参与的适应性重新校准和 HCN 介导的稳定强度失败，而基因组研究表明老年 NR 小鼠中肌成纤维细胞和纤维化途径上调以及神经递质降解途径下调。因此，DU 表型是多因素的，代表了稳态机制中年龄相关损失的积累。

### 14. 不宁腿综合征患者周期性肢体运动的药理学反应：系统评价和荟萃分析

Pharmacological responsiveness of periodic limb movements in patients with restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis

J Clin Sleep Med. 2023 Apr 1;Vol.19 Issue 4 Page 811-822. doi: 10.5664/jcsm.10440.

Silvia Riccardi, Raffaele Ferri, Corrado Garbaza, Silvia Miano, Mauro Manconi

**研究目标:** 睡眠期间周期性肢体运动 (PLMS) 在不宁腿综合征是常见的, 但它对睡眠的影响以及它的治疗指征仍然存在争议。我们系统地回顾了现有的文献, 讨论哪些药物类别可有效抑制周期性肢体运动, 并在可能的情况下通过 meta 分析评估其疗效。

**方法:** 审查协议在 PROSPERO (CRD42021175848) 上预注册, 系统检索在 EMBASE 上进行 (最后检索于 2020 年 3 月)。我们纳入了原始人体研究, 该研究通过每条胫骨前肌上的表面电极, 通过整夜多导睡眠图评估 PLMS 对药物治疗的反应。当至少有 4 项关于同一药物或药物类别的研究可用时, 我们进行了随机效应模型荟萃分析。

**结果:** 多巴胺激动剂如普拉克索和罗匹尼罗是最有效, 其次是左旋多巴和其他多巴胺激动剂。尽管 Alpha2delta 配体和阿片类药物的可用资料比多巴胺能药物的数据要有限得多, 它们被认为同样是中等有效的。丙戊酸盐和卡马西平对周期性肢体运动没有显著影响。氯硝西洋则显示出相反的结果。吡仑帕奈、双嘧达莫、铁补充剂显示出可能有效但证据仍然不足。

**结论:** 多巴胺能药物是最有效的周期性肢动抑制因子。然而, 大多数不宁腿综合征的治疗试验没有报告客观的多导睡眠图结果, 在周期性肢体运动中呈现的结果缺乏一致性。进行周期性肢体运动的纵向多导睡眠图介入研究需要使用明确定义和一致的评分标准和终点。

## 15. 韩国慢性丙型肝炎患者的合并症和联合用药: 一项全国性横断面研究

Comorbidities and the use of comedICATIONS among patients with chronic hepatitis C in Korea: A nationwide cross-sectional study

Korean J Intern Med. 2023 May;Vol.38 Issue 3 Page 338-348. doi: 10.3904/kjim.2022.215

Kyung Min Kwon, Jae-Jun Shim, Gi-Ae Kim, Bo Ok Kim, Helin Han, Hyun Jung Ahn

**背景/目的:** 慢性丙型肝炎 (CHC) 是肝脏相关死亡率的第二大原因, 在韩国老年人口中更为普遍。由于相关的合并症、联合用药和药物相互作用 (DDI), 老年患者开始治疗和合适的抗病毒药物的选择可能具有挑战性。了解韩国 CHC 患者的当前人口统计状况和合并症可能会有所帮助。

**方法:** 2018 年从韩国健康保险审查与评估服务数据库中提取年龄  $\geq 18$  岁并被诊断为 CHC 的患者。评估合并症和联合用药, 并分析潜在的 DDI。

**结果:** 共确定了 50,476 名 CHC 患者, 平均年龄为 60.3 岁, 男性患者占 46.7%。肝硬化、肝细胞癌和肝移植患者的比例分别为 6.0%、4.1%和 0.3%, 其中 37.2%的患者年龄在 65 岁以上。最常见的三种合并症是消化系统疾病 (83.7%)、呼吸系统疾病 (58.2%) 以及肌肉骨骼系统和结缔组织疾病 (57.6%)。三种最常见的药物是止痛药 (91.6%)、胃肠药 (85%) 和抗菌药 (80.3%)。28.5% 和 14.8% 的患者服用了降脂药和抗惊厥药。索

磷布韦/维帕他韦、雷迪帕韦/索磷布韦 和 格卡瑞韦/匹布他韦 的潜在 DDI 禁忌症发生率为 2.2%、13.1% 和 15.6%。

结论：随着 CHC 患者年龄的增加，在韩国选择抗病毒药物时应考虑合并症、合并用药和潜在的 DDI。基于索磷布韦的方案在韩国患者中显示出良好的 DDI 特征。

## 16. 电针针刺耳甲艇可缓解对氯苯丙氨酸引起的小鼠失眠

Electroacupuncture of the cymba concha alleviates p-chlorophenylalanine-induced insomnia in mice

Acupunct Med. 2023 Apr 20;9645284231160193. doi: 10.1177/0964528423116019

Fenyan Zhang, Xiaoming Zhang, Qi Peng, Ling Tang

目的：失眠是最常见的睡眠障碍，常合并有精神和身体疾病。本研究旨在探讨耳甲艇电针（EA）刺激迷走神经耳廓支（ABVN）的催眠作用。

方法：小鼠腹腔注射对氯苯丙氨酸（PCPA，300mg/kg-d）诱导失眠 2 天，随后接受连续 5 天每天一次的电针或手工针刺（MA），每次 30min，或不治疗。用苯巴比妥诱导睡眠试验来分析催眠效果，用旷场试验来分析活动能力和耳甲艇 EA/MA 的抗焦虑效果。此外，用酶联免疫吸附法（ELISA）测定下丘脑和外周血中的γ-氨基丁酸（GABA）和谷氨酸（Glu）的水平。

结果：PCPA 注射显著缩短了小鼠的睡眠时间，增加了睡眠潜伏期，并诱导了小鼠的焦虑样行为。在 PCPA 损伤的小鼠中，电针通过显著延长睡眠时间来改善睡眠障碍，而睡眠潜伏期没有变化。此外，在旷场试验中，电针改善了 PCPA 诱导的焦虑样行为，但没有减少活动能力。电针增加了下丘脑和外周血中 GABA 的水平，而 Glu 的浓度保持不变。

结论：这些发现表明，ABVN 支配的区域的 EA 可以提高下丘脑的 GABA 水平，并改善失眠和焦虑的症状，这表明耳甲艇的 EA 可能具有干预失眠的潜在价值。

# 综述

## 1. 癫痫中的星形胶质细胞神经元回路

Astrocyte-neuron circuits in epilepsy

Neurobiol Dis. 2023 Apr;Vol.179 Page 106058.. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106058

Benton S Purnell, Mariana Alves, Detlev Boison.

癫痫是一种以自发性癫痫发作和相关合并症为特征的多种疾病状态。以神经元为中心的观点已经产生了一系列广泛使用的抗癫痫药物，并且能够解释一些（但不是全部）兴奋和抑制失衡，这种失衡表现为自发性癫痫发作。此外，尽管新型抗癫痫药物定期得到批准上市，但耐药性癫痫的发病率仍然很高。为了更全面地了解将健康的大脑转变为癫痫大脑的过程（癫痫发生）以及产生癫痫发作的过程（发作发生），可能需要将我们的关注范围扩大到其他细胞类型。正如本综述中将详述的那样，星形胶质细胞以胶质传递和三方突触的形式在单个神经元的水平上增强神经元活动。在正常情况下，星形胶质细胞对于维持血脑屏障完整性和修复炎症和氧化应激至关重要，但在癫痫中这些功能受损。癫痫导致星形胶质细胞通过缝隙连接相互联系的方式中断，而这种连接对维持离子和水稳态具有重要意义。在激活状态下，星形胶质细胞由于吸收和代谢谷氨酸的能力降低、代谢腺苷的能力增加而导致神经元兴奋性失衡。此外，由于其腺苷代谢增加，活化的星形胶质细胞可能有助于 DNA 超甲基化和其他导致癫痫发生的表观遗传学变化，这些变化是癫痫发生的基础。最后，我们将在癫痫和阿尔茨海默病共病的合并症以及与这两种疾病相关的睡眠-觉醒调节紊乱的特定背景下，详细探讨星形胶质细胞功能变化的潜在解释力。

## 2. SCN8A 相关癫痫和/或神经发育障碍

SCN8A-Related Epilepsy and/or Neurodevelopmental Disorders

In: GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.2016 Aug 25 [updated 2023 Apr 6].

Hammer, Michael F, et al. GeneReviews®, edited by Margaret P Adam et. al.

临床特征： SCN8A 相关的癫痫和/或神经发育障碍包括一系列表型。癫痫表型包括与严重发育迟缓相关的发育性癫痫性脑病（DEE）以及通常伴有多种癫痫发作类型的耐药性癫痫；部分可治的轻至中度发育性癫痫性脑病（轻/中度 DEE 或中等程度癫痫）；伴有认知功能正常且可治的痫性发作的自限性家族性婴儿癫痫（SeLFIE，也称为良性家族性婴儿癫痫或 BFIE）；伴发全面性癫痫的神经发育迟缓（NDDwGE）；以及表现轻至中度智力障碍（尽管在小于 10% 的受影响个体中可能很严重）、不伴癫痫发作的神经发育障碍（NDDwoE）。肌张力低下和运动障碍（包括肌张力障碍、共济失调和舞蹈症）在某些表型中很常见。据报道，在一些受影响的个体中发生了癫痫性意外猝死（SUDEP）。

**诊断/检验：** 通过先证者具有的一些提示性特征、以及分子基因检测结果具有 SCN8A 的杂合致病变异明确 SCN8A 相关癫痫和/或神经发育障碍的诊断。

**管理： 治疗——靶向治疗：** 多项研究表明，在 SCN8A-DEE、SCN8A-轻/中度 DEE 和 SCN8A-SELFIE 的 SCN8A 相关癫痫表型中，钠通道阻滞剂反应良好。

**治疗——支持性治疗：** 癫痫发作控制应由具有癫痫管理专业知识的小儿神经科医生管理，该儿科神经科医生应熟悉 SCN8A 相关癫痫的药物治疗，并了解其与类似疾病的治疗有何不同。控制癫痫发作至关重要。建议进行支持性治疗以改善生活质量、提升神经功能和减少并发症，最好由相关领域的专家进行多学科治疗。

**监测：** 定期评估神经系统、认知和/或行为方面的恶化程度；当怀疑新的或不同的癫痫发作类型时，使用脑电图和其他方式（如视频脑电图遥测或动态脑电图）进行监测。由于 SUDEP 的风险增加，有必要监测高风险个体的癫痫发作情况，包括全身强直阵挛发作和/或夜间癫痫发作的患者。

**对有风险亲属的评估：** 应评估受影响个体的无症状的老年和年轻高危亲属的遗传状况，以确定有癫痫发作风险的人。这通常需要对家族中已知的致病变异进行靶向分子基因检测。

**妊娠管理：** 孕妇应接受与下述内容相关的咨询：妊娠期间使用抗癫痫药物的风险效益；将母体围产期叶酸补充量增加至每天 4000 μg 的优缺点；妊娠对抗癫痫药物代谢的影响；以及妊娠对母体癫痫发作控制的影响。

**应避免的情况：** 一些使用左乙拉西坦的家庭报告发生癫痫发作恶化。

**遗传咨询：** SCN8A 相关癫痫和/或神经发育障碍以常染色体显性遗传方式遗传。与具有较轻 SCN8A 相关表型的个体相比，具有更严重 SCN8A 相关表型的个体更有可能由于新生致病变异而患有该疾病。SCN8A 相关癫痫和/或神经发育障碍患者的每个孩子都有 50% 的机会遗传 SCN8A 致病突变。一旦在受影响的家庭成员中鉴定出 SCN8A 致病突变，就可以进行产前和胚胎植入前基因检测。

### 3. 癫痫药物治疗的最新进展

Recent advances in pharmacotherapy for epilepsy

Curr Opin Neurol. 2023 Apr 1;Vol.36 issue 2 Page 77-85. doi: 10.1097/WCO.0000000000001144

Amanda W Pong 1, Kevin J Xu, Pavel Klein.

**目的：** 癫痫影响着全世界 70 万人，是致残和早期死亡的重要原因。主要的治疗方法是口服药物。高达三分之一的癫痫患者持续耐药导致癫痫药物的开发不断升级。目前治疗开发的重点是发现新的作用机制和针对癫痫综合征的特异性疗法。

**最新发现：** 与结节性硬化症 (TSC)，Lennox Gastaut 综合征 (LGS) 和 Dravet 综合征 (DS) 等疾病相关的难治性癫痫一直是最新研究的目标。在首次脑电图癫痫样改变开始时（而不是在首次临床发作后）使用氨己烯酸

(vigabatrin) 治疗与 TSC 相关的癫痫的疾病改善治疗已显示出有力对癫痫发作和发育的积极结果。芬氟拉明 (fenfluramine) 被批准用于唐氏综合征, 最近被批准用于 LGS, 具有支持疗效、安全性/耐受性以及死亡率、生活质量和认知功能的可靠数据。急救治疗已扩大到包括耐受性更好的苯二氮卓类药物, 如鼻用咪达唑仑和安定。Cenobamate 是持续电压门控钠通道的首创灭活剂, 已被批准用于成人部分性癫痫, 具有卓越的疗效和耐受性, 并将扩展到儿童和成人全面发作性癫痫。

总结: 癫痫的可行的及可发展的疗法正在迅速扩大, 目前已包括对 TSC 具有疾病修饰治疗作用的氨己烯酸和具有非凡疗效的药物芬氟拉明和 Cenobamate。

## 4. 妊娠期癫痫管理的现况

Contemporary management of epilepsy in pregnancy

Curr Opin Obstet Gynecol. 2023 Apr 1; Vol. 35 Issue 2 pages 87-93.DOI: 10.1097/GCO.0000000000000844

Kelly F Darmawan 1, Danielle M Panelli.

目的: 在美国, 患有癫痫的育龄人口数量的增加使得妊娠期癫痫更加普遍。与此同时, 越来越多的人在妊娠前、妊娠期间和妊娠后使用新一代抗癫痫药物。在此, 我们回顾了目前癫痫患者管理和妊娠结局的现有证据。

最新发现: 本综述评估了最近的文献以总结癫痫患者在孕前咨询、避孕、孕前、孕中和孕后抗惊厥药物以及围产期和产后风险方面的当前实践。

总结: 现有文献表明, 随着怀孕期间新一代抗惊厥药物的引入, 胎儿和母体不良结局的风险可能会降低。最近的文献还表明, 在围产期和产后时期, 癫痫患者发生严重孕产妇疾病和再入院的风险增加。鉴于此, 以及对抗惊厥药物剂量的考虑, 我们认为在妊娠期间对癫痫患者进行密切监测是非常有必要的。

## 5. 癫痫外科的最新进展

Recent advances in epilepsy surgery

Curr Opin Neurol. 2023 Apr 1; Vol. 36 Issue 2 pages 95-101.DOI: 10.1097/WCO.0000000000001134

Mauricio Medina-Pizarro, Dennis D Spencer, Eyiymisi C Damisah.

目的: 在过去十年中, 癫痫手术术前评估、外科技术和结局预测方面的技术创新呈指数级增长。本综述突出强调了技术和诊断工具的相关更新, 讨论了它们在综合癫痫中心标准实践中的来龙去脉。

最新发现: 高分辨率结构成像为检测以前未识别的细微异常提供了前所未有的机会。机器学习和计算机科学正在强烈影响着分析术前和手术结果数据的方法, 建立更准确的预测模型来定制治疗策略。机器人辅助深度电极放置提高了对深层结构内致痫结节进行采样的安全性和能力, 增进了我们对耐药性癫痫癫痫发作网络的理解。目前可用的微创技术是消融或破坏致痫区域的合理手术替代方案, 尽管对其持续疗效的研究仍在火热进行中。

总结：癫痫手术在世界范围内仍未得到充分利用。对于在对两种精心选择且耐受良好的抗惊厥药物进行充分试验后仍继续癫痫发作的每位患者，都应进行手术评估。学术型癫痫中心之间的合作对于回答癫痫手术中长期存在的问题至关重要，这些问题涉及对致痫网络中时空动力学的理解及其对手术结果的影响。

## 6. 对与皮质畸形相关的 mTOR 相关癫痫的 mTOR 治疗和靶向治疗

mTOR-therapy and targeted treatment opportunities in mTOR-related epilepsies associated with cortical malformations

Rev Neurol (Paris). 2023 Apr; Vol. 179 Issue 4 pages 337-344.DOI: 10.1016/j.neurol.2022.12.007

S Auvin, S Baulac

mTOR 通路的失调现已在与癫痫相关的几种神经发育障碍中得到充分证明。mTOR 通路基因的突变参与结节性硬化症复合体 (TSC) 以及从偏侧巨脑畸形 (HME) 到 II 型局灶性皮质发育不良 (FCD II) 的一系列皮质畸形，从而有了“mTORopathies” (mTOR 途径相关畸形) 的概念。这表明 mTOR 抑制剂 (特别是雷帕霉素[西罗莫司]和依维莫司) 可用作抗癫痫药物。在这篇综述中，我们根据 2022 年 10 月在格勒诺布尔举行的 ILAE 法国分会会议的讲座，概述了针对 mTOR 途径的癫痫药物治疗。有强有力的临床前证据表明 mTOR 抑制剂在 TSC 和皮质畸形小鼠模型中具有抗惊厥作用。还有关于 mTOR 抑制剂抗惊厥作用的开放研究，以及一项显示依维莫司对 TSC 患者的抗惊厥作用的 III 期研究。最后，我们讨论了 mTOR 抑制剂在多大程度上可能具有超出抗癫痫作用外对相关神经精神合并症的治疗作用，还讨论了 mTOR 通路的新治疗方法。

## 7. 我们从 RAMPART 和 ESETT 随机对照试验中学到了什么？

What have we learned from the RAMPART and ESETT randomized controlled trials?

Epilepsy Behav. 2023 Apr; Vol. 141 pages 109051.DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109051

Robert Silbergleit

我们从三个方面考虑了院前快速抗惊厥药物治疗试验 (RAMPART) 和癫痫持续状态治疗临床试验 (ESETT) 中获得的经验。首先，询问试验主要的目的是回答什么问题，然后是二级分析中描述的干预背景和病人的特点，最后是关于如何在这个领域进行试验的经验。讲座最后提出了在未来如何更好地开展研究癫痫持续状态的试验的建议和设想。这篇论文在 2022 年 9 月举行的第八届伦敦-因斯布鲁克癫痫持续状态和急性发作座谈会上发表。

## 8. 癫痫中的非侵入性感觉神经调控：更新和前景

Non-invasive sensory neuromodulation in epilepsy: Updates and future perspectives

Neurobiol Dis. 2023 Apr;vol. 179 pages 106049. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106049.

Zhongxia Li, Liying Chen, Cenglin Xu, Zhong Chen, Yi Wang

癫痫是最常见的神经系统疾病之一，但目前的药物和手术治疗经常不能很好地控制它。感觉神经调节，包括多感官刺激、听觉刺激、嗅觉刺激，是一种新型的非侵入性心身干预，作为癫痫的补充性安全治疗方法受到持续关注。在这篇综述中，基于临床和临床前研究的证据，我们总结了感觉神经调控用于治疗癫痫的最新进展，包括丰富的环境疗法、音乐疗法、嗅觉疗法及其他心身干预。我们还讨论了它们在神经回路层面上可能的抗癫痫机制，并对未来研究的可能研究方向提出了看法。

## 9. 猫的先天性门静脉分流手术矫正后的神经系统症状： 一个描述性综述

Postattenuation neurologic signs after surgical correction of congenital portosystemic shunts in cats: A narrative review

Vet Surg. 2023 Apr; Vol. 52 Issue 3 pages 349-360.DOI: 10.1111/vsu.13934

Ronan A Mullins, Tomas Serrano Creheut

缓解后神经系统症状（PANS）是猫先天性门体分流手术后的一种潜在的严重并发症。本综述总结了 15 篇猫发生 PANS 的文献报道。PANS 包括了癫痫发作，也包括较轻的神经系统症状，如失明、共济失调、行为异常、震颤和颤搐。在包括至少五只猫的研究中，PANS 的发生率，特别是缓解后癫痫发作的发生率分别为 14.3%至 62.0%和 0%至 32.0%。猫的 PANS 的病因尚不清楚，但已经提出了几种假设，包括中枢神经系统疾病/紊乱，围手术期低血糖和电解质紊乱以及术后门静脉高压。已经确定了一些可能的危险因素，包括术中闭塞后肠系膜端口造影和术后 24 小时渗透压较低。使用左乙拉西坦等抗癫痫药预防或降低猫 PANS 发病率的证据有限，因此不支持其使用。由于病因不明，治疗的目的主要是控制神经系统症状，防止进展为更严重的症状，并提供一般支持性治疗。然而目前需要进行前瞻性研究，比较不同的抗癫痫药对猫的 PANS 的治疗效果。而预后的恢复情况主要取决于神经系统症状的严重程度。对于存活到出院的猫来说，长期存活是可能的，但长期神经系统症状的持续存在或复发并不少见。

## 10.对患有癫痫合并神经退行性疾病的老年人的药物治疗

Pharmacological treatment for older adults with epilepsy and comorbid neurodegenerative disorders

Curr Opin Neurol. 2023 Apr 1; Vol. 36 Issue 2 pages 117-123.DOI: 10.1097/WCO.0000000000001143

Rebecca O'Dwyer, Emma Foster, Ilo Leppik, Patrick Kwan

综述的目的：随着全球人口的老龄化，人们对老年人癫痫的关注度也在增加。本文的目的是回顾有关老年人癫痫药物治疗的文献，强调癫痫合并神经退行性疾病的患者的相关问题。

最近的发现：尽管新的原始研究仍然稀少，但在过去 5 年中，有越来越多的研究涉及癫痫和神经退行性疾病之间的关系。准确的诊断是非常具有挑战性的，脑电图的发现往往需要谨慎的解释。而老年人被排除在临床试验之外，或在临床试验中代表性不足，而且对这些病人的管理指南很少，而对那些有神经退行性疾病合并症的病人提供的指南更少。

总结：我们提出，对于在神经退行性过程中较早发生的癫痫发作应积极治疗，目的是抑制神经兴奋性和相关的神经元损失。通过战略性地选择不不良反应较小的新型抗癫痫药物和整体性的治疗方法，可以延缓患者独立生活的时间。此外，我们主张开展原创性的多国合作研究工作。

## 11. 癫痫患者的肥胖与代谢综合征及其与癫痫控制的关系

Obesity and metabolic syndrome in patients with epilepsy, their relation with epilepsy control

Ann Afr Med. 2023 Apr-Jun; Vol. 22 Issue 2 pages 136-144.DOI: 10.4103/aam.aam\_139\_22

Saima Nazish

肥胖和代谢综合征(MetS)常见于癫痫(PWE)患者。肥胖和 MetS 不仅影响了这些患者的身体健康和生活质量，抗癫痫药物(AEDs)的依从性和癫痫控制也受到了影响。这篇综述的目的是搜索关于肥胖和 MetS 在 PWE 中的患病率以及它们与服用 AEDs 的关系的已发表文献。使用 PubMed、Cochrane 数据库和 Google Scholar 进行了全面搜索，并通过分析已确定文章的参考文献列表进行补充引文搜索。最初的搜索发现了 364 篇潜在的相关文章。我们对这些研究进行了详细的分析，以获得与本文目的相关的临床信息。许多观察性研究、病例对照研究、随机对照试验和少数综述文章被纳入批判性评价和撰写综述。在所有年龄组中，癫痫都与 MetS 和肥胖有关。抗癫痫药物和缺乏运动是主要原因，而代谢紊乱如脂联素、线粒体功能障碍、丙戊酸(VPA)相关的胰岛素抵抗、瘦素缺乏和内分泌功能障碍也是待解决的因素。尽管耐药性癫痫(DRE)的风险在肥胖 PWE 中也较高，但 MetS 及其成分与 DRE 之间的相互作用仍有待充分研究。需要进一步的研究来阐明它们之间的相互作用。在不影响治疗效果的前提下，适当和谨慎地选择 AEDs，并辅以运动和饮食生活方式咨询，以避免体重增加和潜在的 DRE。

## 12.在药理学上针对癫痫发作和癫痫的瞬时受体电位通道:新出现的临床前药物性证据

Pharmacologically targeting transient receptor potential channels for seizures and epilepsy: Emerging preclinical evidence of druggability

Pharmacol Ther. 2023 Apr; Vol. 244 pages 108384.DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108384

Jianxiong Jiang, Ying Yu

癫痫是一种最常见的致残性脑疾病，其特征是一组高度同步化的脑神经细胞异常、过度兴奋导致反复自发发作。本世纪头 20 年在癫痫研究和治疗方面取得的显著进展导致了第三代抗癫痫药物(ASDs)的急剧扩增。然而，仍有超过 30%患者的癫痫发作对现有药物有抗药性，并且广泛的难以忍受的 ASDs 不良反应严重影响了约 40%患者的生活质量。在高风险人群中预防癫痫是另一项未得到满足的主要医疗需求，因为可能高达 40%的癫痫患者都具有后天病因。因此，重要的是确定新的药物靶点，以促进涉及前所未有的作用机制的新疗法的发现和发展，克服这些重大缺陷。在过去的二十年里，钙信号在癫痫发生的许多方面被认为是一个关键的因素。细胞内钙稳态涉及多种钙离子渗透通道，其中最重要的可能是瞬时受体电位(TRP)离子通道。这篇综述集中了解 TRP 通道

在临床前癫痫模型中的令人兴奋的最新进展。我们还对 TRP 通道参与癫痫发生的分子和细胞机制提供了新的见解，这可能促进新的抗癫痫疗法的产生、癫痫的预防和改善、甚至癫痫的治愈。

### 13. 一种老药新用:奎尼丁在 KCNT1 相关癫痫治疗中的应用

New use for an old drug: quinidine in KCNT1-related epilepsy therapy

Neurol Sci. 2023 Apr; Vol. 44 Issue 4 pages 1201-1206.DOI: 10.1007/s10072-022-06521-x

Ru Liu, Lei Sun, Yunfu Wang, Qun Wang

KCNT1 编码四聚体钠活化钾通道(KNa1.1)的一个亚单位。KCNT1 的致病变异，特别是功能获得(GOF)性变异，与多种常规抗癫痫药物难以治疗的癫痫性疾病相关，被称为 KCNT1 相关癫痫。虽然 KCNT1 相关癫痫的具体发病机制尚不清楚，但越来越多的研究试图通过奎尼丁抑制过度兴奋的 KNa1.1 来探索对这些患者有效的药物治疗。然而，已有研究表明，在某些个体中存在争议的结果和部分成功可能是由于多种因素造成的，如血脑屏障(BBB)穿透性差、突变依赖方式、表型-基因型关联以及合理的治疗方案。近年来，随着不同激活状态下 KNa1.1 结构的更高分辨率和先进的合成技术，提高了靶向 KNa1.1 治疗的阶段性表现，从而获得更有效的疗效。在此，我们系统回顾了奎尼丁治疗 KCNT1 相关癫痫的研究历史及相应的治疗效果。然后，我们分析总结了奎尼丁应用效果不同的可能原因。最后，我们展望了 KCNT1 相关癫痫的精准医学治疗的最新进展。

### 14. 五十年癫痫持续状态研究：癫痫发作利用海马记忆回路产生癫痫持续状态并破坏大脑发育

Fifty years of research on status epilepticus: Seizures use hippocampal memory circuits to generate status epilepticus and disrupt brain development

Epilepsy Behav. 2023 Apr; Vol. 141 pages 109142.DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109142

Claude Wasterlain

这是对我们实验室对癫痫持续状态 (SE) 研究的回顾，该研究跨越了 50 年。它从研究大脑 mRNA 在记忆中的作用以及使用电惊厥癫痫发作来破坏最近获得的记忆开始。这引出了对癫痫发作期间大脑新陈代谢的生化研究，以及第一个自我维持 SE 模型的偶然发展。癫痫发作对大脑蛋白质合成的深度抑制对大脑发育有影响，我们发现在没有低氧血症和其他代谢并发症的情况下，严重的癫痫发作和 SE 会破坏大脑和行为发育，这一概念当时并未被广泛接受。我们还发现，许多 SE 实验模型可以导致未成熟大脑中的神经元死亡，即使在非常年轻的时候也是如此。我们对自我维持 SE 的研究表明，从单次癫痫发作到 SE 的转变伴随着突触 GABAA 受体的内化和短暂失活，而突触外 GABAA 受体未受影响。与此同时，NMDA 和 AMPA 受体移动到突触膜，形成了一场融合了抑制失败和兴奋失控的“完美风暴”。蛋白激酶和神经肽（尤其是甘丙肽和速激肽）的主要适应性改变也有助于 SE 的维持。这些结果的治疗意义在于，我们目前使用苯二氮卓类单药开始治疗 SE 的做法未改变谷氨酸受体的变化，并且药物的连续使用使癫痫发作有更多时间来加剧受体转运的变化。在实验性 SE 中，我们表

明基于受体转运假说的药物组合在停止 SE 过程方面远优于苯二氮卓类单药治疗。包含 NMDA 受体阻滞剂（如氯胺酮）的组合比遵循当前循证指南的组合要好得多，同时给药比以相同剂量连续给药更有效。

## 15. 手术植入式颈迷走神经刺激对癫痫作用机制的最新观点

Latest Views on the Mechanisms of Action of Surgically Implanted Cervical Vagal Nerve Stimulation in Epilepsy

Neuromodulation. 2023 Apr; Vol. 26 Issue 3 pages 498-506. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.08.447

Romain Carron, Paolo Roncon, Stanislas Lagarde, Maxine Dibué, Marc Zanello, Fabrice Bartolomei

背景：迷走神经刺激（VNS）被批准作为耐药性癫痫的辅助治疗。尽管有大量文献旨在揭示 VNS 在癫痫中的作用机制，但尚不清楚 VNS 引发的级联事件如何导致其抗癫痫作用。

目的：在本综述中，我们整合了在临床和实验研究中关于 VNS 效果的现有的同行评议数据，以确定那些可能与其治疗效果相关的数据。由于目前缺乏支持经皮 VNS 与有创性 VNS 的差异和共性的作用机制的数据，因此将不涉及经皮 VNS 的主题。

主要结果摘要：有令人信服的证据表明，这种效果是通过刺激大直径传入髓鞘纤维获得的，这些纤维投射到孤束核，然后投射到臂旁核，进而改变边缘系统、丘脑和皮层的活动。VNS 诱导的儿茶酚胺从脑干蓝斑释放起着关键作用。功能影像学研究倾向于指向一个共同的迷走神经网络，该网络由杏仁核-海马区域、左丘脑和岛叶皮层组成。

结论：尽管缺少一些关键部分，但迷走神经传入网络内的神经化学、分子、细胞和电生理变化发生在三个主要水平（脑干、边缘系统 [杏仁核和海马体] 和皮层）。在最后一个水平上，VNS 显著改变了功能连接，功能连接在癫痫区内异常高，而在 VNS 有效病例中显著降低。关键 VNS 参数（如频率或电流幅度）对功能连接指标的影响至关重要，需要进一步研究。

## 16. 评估光照对降低癫痫发作频率的潜力

Evaluating the Potential of Light Exposure on Reducing the Frequency of Epileptic Seizures

CNS Neurol Disord Drug Targets. 2023 Apr 7. DOI: 10.2174/1871527322666230407104706

Basheer Abdulfattah AlDajani, Mohammad Uzair, Hammad Qaiser, Ali Mir, Nojoud Mohammad Saleh, Raidah Al Baradie, Saneela Tahseen, Shahid Bashir

癫痫是最常见和最具破坏性的神经系统疾病之一，会因过度同步的神经元放电而导致反复非诱发性发作。尽管抗癫痫药物（AEDs）降低了癫痫发作的频率，但药物难治性癫痫患者对 AED 产生耐药性，导致治疗困难。此外，药物治疗对光敏性癫痫的反应并没有显示出令人满意的结果。在最近的年代，光疗作为一种潜在的非药物治疗方法出现，用于治疗各种疾病，包括抑郁症、季节性情感障碍、偏头痛、疼痛等。几项研究也显示了光疗在治疗癫痫方面的潜力。此外，红光会引起癫痫发作。蓝色镜片可以过滤红光，显著抑制癫痫发作的频率。然

而，绿光对癫痫发作频率的影响尚未得到研究。此外，光激活基因疗法或光遗传学也成为癫痫治疗的一种可能选择。动物模型显示了光遗传学和光疗的治疗可能性；然而，针对这种可能性的人类研究仍然模糊不清。这篇综述提供了光在减少癫痫患者癫痫发作频率方面的有益作用。迄今为止，报告的研究数量有限；因此，光疗法治疗癫痫需要更多的动物模型研究，以提供光对癫痫发作影响的精确结果。

## 17. 癫痫进展：机制、临床试验和药物治疗

Advances in Epilepsy: Mechanisms, Clinical Trials, and Drug Therapies.

J Med Chem. 2023 Apr 13; Vol. 66 Issue 7 pages 4434-4467. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01975

Hu T, Zhang J, Wang J, Sha L, Xia Y, Ortyl TC, Tian X, Chen L.

癫痫是一种神经系统常见疾病，其特征是由脑神经元的异常放电引起的短暂性脑功能障碍。癫痫的发病机制很复杂，且仍未完全阐明。如今，药物治疗仍是治疗癫痫的主要方法。超过 30 种抗惊厥药物（ASDs）被批准用于临床。遗憾的是，大约 30% 的患者仍然对 ASD 表现出耐药性。长期使用 ASDs 可能会引起不良反应，引起耐受性问题，带来不可预料的药物相互作用，产生戒断症状，并增加经济负担。因此，发现更有效安全的 ASD 的研究仍然是一项艰巨而紧迫的任务。本文介绍了癫痫的发病机制、临床试验和药物治疗进展，重点总结了小分子候选药物在癫痫治疗中的进展现状，为开发更有前景的 ASDs 提供了未来发展方向。

## 18. 酮体：哺乳动物寿命的双刃剑

Ketone bodies: A double-edged sword for mammalian life span

Aging Cell. 2023 Apr 14 pages e13833. DOI: 10.1111/accel.13833.

Issei Tomita, Hiroaki Tsuruta, Mako Yasuda-Yamahara, Kosuke Yamahara, Shogo Kuwagata, Yuki Tanaka-Sasaki, Masami Chin-Kanasaki, Yukihiro Fujita, Eiichiro Nishi, Hideki Katagiri, Hiroshi Maegawa, Shinji Kume

越来越多的证据表明，酮体对健康有益，尤其是对长寿有益。然而，内源性生酮在哺乳动物寿命中的确切作用，以及长期外源性补充酮体的安全性和有效性仍不清楚。在本研究中，我们发现由全身 Hmgcs2 缺失诱导的内源性生酮缺乏缩短了小鼠的寿命，并且可以通过使用含有 1, 3-丁二醇（ $\beta$ -羟基丁酸的前体）的饮食每天补充酮体来预防这种情况。此外，从生命早期喂养含 1, 3-丁二醇的饮食会增加正常小鼠的中年死亡率，但在老年小鼠中，它可以延长寿命并降低与 ApoE 缺陷小鼠动脉粥样硬化相关的高死亡率。相比之下，随意低碳水化合物生酮饮食会显著增加死亡率。总之，内源性生酮作用影响哺乳动物的生存，根据给药方法和健康状况不同，补酮体对生存来说可能是一把双刃剑。

## 19. 腺苷系统在癫痫及其合并症中的作用

The Role of the Adenosine System in Epilepsy and its Comorbidities

Br J Pharmacol. 2023 Apr 19. DOI: 10.1111/bph.16094

Jo-Anne Baltos, Pablo M Casillas-Espinosa, Ben Rollo, Karen J Gregory

癫痫是最严重且最常见的慢性神经系统疾病之一，以大脑中反复发作的高度同步化电活动导致的痫性发作为特征。全球有超过 5000 万人受到影响，但只有约 70% 的人能够通过目前的药物治疗成功控制癫痫发作，并且许多人会出现严重的共病。腺苷（一种普遍存在的嘌呤代谢产物）是一种强效内源性抗癫痫物质，可以通过腺苷 A1 的 G 蛋白偶联受体（A1R）消除癫痫活动。A1R 激活可以减少包括耐药性癫痫模型等动物模型中的癫痫活动。最近的研究进展提高了我们对癫痫共病的认识，显示出腺苷受体在调节与癫痫相关的共病，包括心血管功能障碍、睡眠和认知方面的潜力。本综述为理解腺苷系统作为癫痫及其共病的治疗靶点提供了途径。

## 20. 接受 MRI 检查的镇静/麻醉患者的围手术期管理和药物选择：一项综述

Perioperative management and drug selection for sedated/anesthetized patients undergoing MRI examination: A review

Medicine (Baltimore). 2023 Apr 21; Vol. 102 Issue 16 pages e33592.DOI: 10.1097/MD.00000000000033592

Xiaoyu Wang, XueQuan Liu, Junqiao Mi

近年来，磁共振成像（MRI）技术已经成为一种不可或缺的成像工具，因为 MRI 的显著改进开辟了新的诊断视角。由于环境封闭，成像时间长，并且在检查过程中需要保持静止，检查人员可能无法配合完成检查过程，这增加了对深度镇静或麻醉的需求。要实现检查人员配合完成检查过程有时可能具有挑战性，尤其是在 MRI 设备的特殊非传统环境中（陌生狭窄的空间、远离患者和强磁场）、在检查期间需要镇静/麻醉的特殊人群中，这对 MRI 的围手术期麻醉管理提出了一定的挑战。一个简单的“检查表”是必要的，因为它可以让麻醉师尽快熟悉特定的环境和人力物力。对于镇静/麻醉剂的选择，传统药物，如咪达唑仑和氯胺酮，由于易于给药，尽管其镇静成功率低，恢复时间长，不良事件严重，但仍在使用。目前，在接受 MRI 检查的儿童和成人中，首选具有呼吸动力保存功能的右美托咪定、具有高效和快速恢复功能的丙泊酚和温和无刺激的七氟烷作为镇静/麻醉药物。因此，熟悉 MRI 环境中患者镇静和全身麻醉的围手术期管理以及药物选择，对于接受镇静/麻醉的 MRI 检查患者安全快速撤离和成功完成手术都至关重要。

## 22. 施行脑室内给药抗惊厥治疗：挑战与机遇

Intracerebroventricular administration for delivery of antiseizure therapeutics: Challenges and opportunities

Epilepsia. 2023 Apr 22.DOI: 10.1111/epi.17625

Fahoum F, Eyal S.

脑室内给药（ICV）正越来越多地被探索成为抗惊厥与抗癫痫治疗的新手段。这种给药方法绕过了血脑屏障（BBB），从而能够提供局限作用于大脑的治疗方法，同时降低发生全身不良反应的风险。然而，来自其他疾病患者的研究预测表明，当致病组织或网络环路距离脑室几毫米以上时，某些 ICV 治疗药物的疗效可能有限。在本文中，我们介绍了脑脊液（CSF）作为药物给药部位的特征、血脑屏障以及它们与治疗局灶性和全身性癫痫的相关性。我们指的是 ICV 治疗癫痫神经发育障碍的先进疗法。我们描述了治疗性化合物的特性，从小分子到基于 RNA 的疗法，蛋白质和病毒载体，这可能使它们适合或不适合通过 ICV 治疗癫痫。我们还概述了涉及 ICV 给药途径

的临床前研究和临床试验。最后，我们将 ICV 与绕过脑循环的其他给药途径进行比较。本综述旨在提供信息以帮助研究者选择 ICV 治疗的候选患者和治疗方法，并强调该方法固有的优势和面临的挑战。

## 23. 先天性糖基化障碍和婴儿癫痫

Congenital disorders of glycosylation and infantile epilepsy

Epilepsy Behav. 2023 May; Vol. 142 pages 109214. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109214

Hsiu-Fen Lee, Ching-Shiang Chi

先天性糖基化障碍 (CDG) 是由蛋白质或脂质糖基化途径的各种缺陷引起的一组罕见的遗传代谢疾病。CDG 的症状和体征通常在婴儿期出现。癫痫常见于 CDG 个体，并且通常是首发症状。这些癫痫可贯穿整个生命周期，具有抗惊厥药物难治性的特征，并且通常与发育迟缓、精神运动功能回退、智力障碍和行为问题等共病有关。在本综述中，我们讨论了 CDG 和婴儿癫痫，重点是临床表现和脑电图特征的概述。最后，我们提出了一种分层方法，允许临床医生更早地系统地调查和识别 CDG，并为家庭提供遗传咨询。

## 24. 膳食碳水化合物在癫痫治疗中的应用

Dietary carbohydrates in the management of epilepsy

Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2023 Apr 17. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000938

Babitha Haridas

综述目的：膳食碳水化合物在癫痫管理中的作用与生酮饮食有着内在的联系。生酮饮食已经使用了一个多世纪，期间也对饮食方案进行了多次调整。了解生酮饮食在癫痫管理中的适应症和作用至关重要。

最近的发现：有新的研究着眼于生酮比率在癫痫发作控制中的作用。此外，使用生酮饮食疗法代替抗癫痫药物的作用也有新的证据。这些数据强调，生酮饮食应为患者和护理人员量身定制。如果使用得当，它可以显著改善癫痫发作、认知功能和生长发育。

总结：生酮饮食疗法自一个世纪前首次报道用于患者以来经历了多次修订和重申。这使我们能够根据每位患者的潜在诊断定制饮食。

## 25. 除 tau 蛋白过度磷酸化以外的癫痫合并认知障碍的多因素病因学和内侧颞叶癫痫的神经病理学

The multifactorial etiology of cognitive deficits in epilepsy and the neuropathology of mesial temporal lobe epilepsy beyond hyperphosphorylated tau

Alzheimers Dement. 2023 Apr 18. DOI: 10.1002/alz.13085

Juri-Alexander Witt, Albert J Becker, Christoph Helmstaedter

针对 Zawar 和 Kapur 最近关于内侧颞叶癫痫 (MTLE) 和阿尔茨海默病 (AD) 之间重叠的综述, 我们 (1) 强调癫痫和痴呆之间的双向性是高度关注的, 并从癫痫病学的角度去阐述; (2) 概述癫痫认知障碍的多因素病因; (3) 强调 MTLE 中最常见的神经病理学表现包括海马硬化、发育不良性病变和神经发育性肿瘤; 以及 (4) 说明抗癫痫药物也可对认知产生不利影响。我们的结论是 MTLE 的神经心理学和神经病理学实际上比 Zawar 和 Kapur 的综述中所涉及的更为复杂。他们建议的模型可能只对一小部分特定的病例亚组有效。然而, 需要更多的研究来确认过度磷酸化 tau 蛋白在有或没有 AD 的癫痫患者中的作用, 要考虑到年龄和癫痫起病年龄作为潜在的调节变量。

## 26. 周期性呕吐综合症和大麻剧吐综合症: 科学现状

Cyclic Vomiting Syndrome and Cannabis Hyperemesis Syndrome: The State of the Science

Gastroenterol Nurs. 2023 Apr 19. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000730

James R Lathrop, Sheldon N Rosen, Margaret M Heitkemper, Diana Taibi Buchanan

本文对周期性呕吐综合症和大麻剧吐综合症的科学现状进行了叙述性回顾, 并讨论了这两种情况之间的关系。本综述的范围包括这些病症的历史背景以及这两种病症的患病率、诊断标准、发病机制和治疗策略。内源性大麻素系统的概要为现代高效  $\Delta^9$  四氢大麻酚大麻中缺乏大麻二酚可能会导致大麻剧吐综合症和其他可能的大麻使用障碍的假设提供了基础。在总结评估中, 尽管针对成人周期性呕吐综合症和大麻剧吐综合症的出版物总体上在稳步增加, 但支持治疗、预后、病因和混杂因素 (包括大麻使用) 的科学状况处于中等质量。许多文献分别描述了这些情况, 因此有时无法区别是成人周期性呕吐综合症还是大麻呕吐综合症。目前, 诊断和治疗方法一般基于病例系列报道和专家意见, 随机对照试验数量非常有限, 并且在整个周期性呕吐和大麻呕吐综合症的文献中完全缺乏一级证据。

## 27. 药物调节自噬过程以治疗癫痫: 机遇与挑战

Pharmacological modulation of autophagy for epilepsy therapy: opportunities and obstacles

Drug Discov Today. 2023 Apr 28; Vol. 28 Issue 6 pages 103600. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103600

Wenqing Chen, Jifa Zhang, Yiwen Zhang, Jiaxian Zhang, Wanling Li, Leihao Sha

癫痫 (EP) 是一种慢性的神经系统疾病, 其特征为神经炎性反应、神经元凋亡、兴奋性和抑制性神经递质之间的失衡, 以及脑内氧化应激。自噬是一种细胞自我调节过程, 用于维持正常的生理功能。新证据表明, 神经元失调的自噬通路可能是 EP 发病的潜在机制。在这篇综述中, 我们讨论目前关于癫痫中自噬失调的证据和分子机制, 以及自噬在癫痫发生机制中的可能作用。此外, 我们回顾了应用于癫痫模型, 起治疗作用的自噬调节剂, 并讨论了新型自噬调节剂在癫痫中潜在的治疗应用所面临的障碍和机遇。

## 28. 临床和临床前研究中加巴喷丁和普瑞巴林对记忆的影响: 一项荟萃分析和系统综述

The effect of gabapentin and pregabalin administration on memory in clinical and preclinical studies: a meta-analysis and systematic review

BMC Psychiatry. 2023 Apr 17; Vol. 23 Issue 1 pages 262. DOI: 10.1186/s12888-023-04696-x

Zahra Behroozi, Maral Jafarpour, Maryam Razmgir, Sepideh Saffarpour, Hanieh Azizi, Ali Kheirandish, Tahereh Kosari-Rad, Fatemeh Ramezani, Atousa Janzadeh

背景: 如今, 加巴喷丁(GBP)和普瑞巴林(PGB)等类加巴喷丁药物被广泛用作止痛药, 这可能会改变神经系统的功能, 因此他们可能引起记忆的差异和影响最终形成记忆的过程。本研究旨在通过回顾和分析临床和临床前研究, 讨论加巴喷丁能否改变记忆。

材料和方法: 在 PUBMED、 EMBASE、 SCOPUS 和 Web of Science 等数据库中进行全面检索。在纳入的研究中, 记忆被作为临床或临床前研究的结果变量进行评估。

结果: 使用 STATA 软件进行荟萃分析, 共纳入 21 篇文献(4 篇临床文献, 17 篇临床前文献)。结果表明, 在 GBP 的影响下, 记忆力发生了变化。给药剂量和给药时间对最终结果和保留潜伏期都很重要。健康动物给予 GBP 增加了潜伏期, 而如果 GBP 给药正好发生在测试之前, 潜伏期仅轻微增加。在健康志愿者中、短期使用 PGB 会对中枢神经系统产生短暂的副作用。然而, 研究的数量和同质性并不足以对它们进行荟萃分析。

结论: 临床和临床前研究并不能证实 PGB 能改善记忆功能。给予健康动物 GBP 可延长潜伏期, 改善记忆力, 尽管这取决于给药时间。

# 生酮饮食

## 1. 极低热量生酮饮食对下丘脑-垂体-肾上腺轴和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响

Effects of very low-calorie ketogenic diet on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and renin-angiotensin-aldosterone system

Journal of Endocrinological Investigation. 2023 doi: 10.1007/s40618-023-02068-6. Online ahead of print.

Barrea L, Verde L, Camajani E, Šojat AS, Marina L, Savastano S, Colao A, Caprio M, Muscogiuri G.

背景：下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴是参与控制人类在生理和病理条件下的应激反应的神经内分泌系统；皮质醇是由 HPA 轴产生的主要激素。众所周知，限制卡路里是一种应激源，可导致皮质醇产生增加。肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）是一个调节血压和盐水代谢的复杂内分泌网络，其最终的激素效应是醛固酮。RAAS 激活与心脏代谢疾病有关，如心力衰竭和肥胖症。肥胖症已成为全球范围内流行的首要疾病，可导致严重的不良后果。限制卡路里摄入是解决肥胖问题的关键策略。另一方面，众所周知，HPA 轴的激活可能有利于内脏脂肪组织的增加，这可能会导致节食减肥的失败。极低热量生酮饮食（VLCKD）是指摄入正常含量蛋白质、极低含量碳水化合物和极低卡路里的饮食。由于持续的蛋白质摄入，VLCKD 在保持低体重和低静息代谢率的同时，对减少脂肪组织非常有效。

目的：本综述的目的是更深入地了解 VLCKD 在不同减肥阶段和不同临床背景下对 HPA 轴和 RAAS 的影响。

## 2. 六周低热量生酮饮食添加外消旋 R/S-β-羟丁酸对日间空腹血酮及血糖水平的影响

Fasting and diurnal blood ketonemia and glycemia responses to a six-week, energy-controlled ketogenic diet, supplemented with racemic R/S-BHB salts

Clinical Nutrition ESPEN 2023 Vol. 54 Pages 277-287 doi: 10.1016/j.clnesp.2023.01.030

Alex Buga, Madison L Kackley, Christopher D Crabtree, Teryn N Bedell, Bradley T Robinson, Justen T Stoner

背景：不论起始血酮体水平如何，单一剂量的外源性酮盐（KS）都会暂时增加循环中的β-羟丁酸（BHB）（~1mM;1-2 小时）；然而，没有研究探讨持续使用 KS 将如何影响血酮体和血糖。

目标：为确定血酮体和血糖对低热量、配方良好生酮饮食（KD）的反应，同时设置两组分别添加和不添加两种 KS（6g R-BHB+6g S-BHB），进行测定以下内容：1）每日空腹毛细血管 R-BHB 和血糖水平（R-BHB / GLUfast）；2）每两周测定一次间隔 13 小时的日间 BHB 和血糖水平（R-BHB/GLUdiur）；3）KS 摄入后三小时吸收动力学（R-BHBKS）；4）每两周一次测定空腹血浆 R/S-BH（R/S-BHBplasma）。

方法：超重和肥胖的非糖尿病成人被随机分配到膳食受精细调控的低热量生酮饮食组持续 6 周（约 75%能够坚持），并且每天两次添加 KS 或安慰剂（PL）。非随机对照组提供等氮/等能量低脂饮食（LFD）。每天采集

毛细血管血液以测量 R-BHB / GLUfast 和每小时一次的 R-BHB/GLUdiur, 收集血浆以测量 R/S-BHBplasma、胰岛素、空腹血糖和胰岛素抵抗水平 (HOMA-IR)。使用梯形法计算总 AUC。

结果: 平均 R-BHBfast 在 KD + PL 组显著提高 (1.0 mM BHB), 在 KD + KS 组显著升高了 26%。KD + KS 与 LFD 组相比, GLUfastAUC 减少 6%。与 KD + PL 组相比, KD + KS 平均 R-BHBdiur 增加了 40%, 而 GLUdiur 与 LFD 相比, KD 组均下降了 13%。R-BHBKS 在上午添加 KS 后 1 小时达到峰值 ( $\Delta$ : ~1mM), 而不在下午。R/S- BHBplasma 在生酮饮食期间均增加。R-BHBplasma 是 S-BHBplasma 的 50 倍, 相比 KD + PL 组, KD + KS 组 S-BHBplasma 升高 50%, 空腹胰岛素和 HOMA-IR 在 14 天后下降, 与饮食无关。

结论: 低热量生酮饮食相比低脂饮食可有效降低日间血糖水平, 且与体重下降无关, 生酮饮食期间每天摄入两次 KS 会升高血酮体, 包括 R- BHB 和 S-BHB, 且较仅生酮饮食更能降低平均空腹血糖。生酮饮食添加外源性酮盐的降血糖作用值得进一步研究。

### 3. 生酮和低脂饮食对阿尔茨海默病高危成年人的代谢组、微生物组和食物组的影响

Effects of a ketogenic and low-fat diet on the human metabolome, microbiome, and foodome in adults at risk for Alzheimer's disease

Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association 2023 DOI: 10.1002/alz.13007

Amanda Hazel Dillmore, Cameron Martino, Bryan J Neth, Kiana A West, Jasmine Zemlin, Gibraan Rahman, Morgan Panitchpakdi, Michael J Meehan, Kelly C Weldon, Colette Blach, Leyla Schimmel, Rima Kaddurah-Daouk, Pieter C Dorrestein, Rob Knight, Suzanne Craft, Alzheimer's Gut Microbiome Project Consortium

引言: 生酮饮食 (KD) 是阿尔茨海默病 (AD) 的一种有趣的候选治疗方法, 因为它对代谢失调和癫痫发作具有保护作用。肠道微生物群对于 KD 介导的对癫痫发作的神经保护作用以及胆汁酸的调节至关重要, 胆汁酸在胆固醇代谢中起着重要作用。这些关系促使我们分析了 KD 干预, 与低脂饮食干预相比, 对认知状态相关的肠道微生物群和代谢产物的影响。

方法: 对患有轻度认知障碍 (MCI) 或认知正常 (CN) 的糖尿病前期成年人进行为期 6 周的美国心脏协会低脂饮食或改良的地中海高脂 KD (MMKD); 然后, 经过 6 周的洗脱期后, 他们转而采用替代饮食。我们在五个时间点收集了短枪宏基因组学和非靶向代谢组学的粪便样本, 以观察整个饮食干预过程中个体的微生物组和代谢组的变化。

结果: MMKD 上 MCI 的参与者具有较低水平的产生 GABA 的微生物 *Alistipes* sp.CAG:514 和 GABA, 以及较高水平的 GABA 调节微生物 *Akkermansia muciniphila*。饮食中含有姜黄素的 MCI 个体含有胆汁盐水解酶的微生物水平较低, 胆汁酸池发生改变, 这表明肠道运动能力下降。

讨论: 我们的研究结果表明, MMKD 可能通过调节 GABA 水平和肠道转运时间, 使患有 MCI 的成年人受益。

#### 4. 生酮饮食通过调节巨噬细胞增殖缓解单侧输尿管阻塞小鼠的肾间质纤维化。

Ketogenic Diet Alleviates Renal Interstitial Fibrosis in UUO Mice by Regulating Macrophage Proliferation

The Journal of Nutritional Biochemistry 2023 Vol. 118 Pages 109335 DOI: 10.1016/j.jnutbio.2023.109335

Xiaofan Hu, Yang Qiu, Rui Cao, Cong Xu, Chenqi Lu, Zhimin Wang, Jun Yang

生酮饮食 (KD) 是一种高脂肪、极低碳水化合物饮食方法, 长期以来被认为是治疗顽固性癫痫高度有效的膳食疗法。由于其在各种疾病中具有显著的治疗潜力, KD 正越来越受到研究者的关注。然而, 在肾纤维化方面, KD 的研究却很少。本研究旨在探究 KD 是否能保护单侧输尿管阻塞 (UUO) 模型中肾脏免受纤维化的侵害, 并探讨可能的机制。我们的研究发现, 生酮饮食可减少 UUO 引起的小鼠肾脏损伤和纤维化。KD 显著降低了肾脏中 F4/80 阳性的巨噬细胞的数量。免疫荧光结果亦显示, KD 组中 F4/80 和 Ki67 阳性的巨噬细胞的数量减少。此外, 我们还在体外评估了  $\beta$ -羟基丁酸 ( $\beta$ -OHB) 对 RAW246.7 巨噬细胞的影响, 发现  $\beta$ -OHB 可以抑制巨噬细胞的增殖。从机制上来看,  $\beta$ -OHB 通过 FFAR3-AKT 途径抑制巨噬细胞的增殖。综上, 我们的研究表明, KD 通过调节巨噬细胞的增殖来改善 UUO 引起的肾纤维化。鉴于其保护作用, KD 可能是一种有效的治疗肾纤维化的方法。

#### 5. 生酮饮食或适度低热量地中海饮食对超重和肥胖妇女多囊卵巢综合征的短期影响

Short-time effects of ketogenic diet or modestly hypocaloric Mediterranean diet on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome

Journal of Endocrinological Investigation 2023 Vol. 46 Issue 4 Pages 769-777 DOI: 10.1007/s40618-022-01943-y

Cincione<sup>1</sup>, C., Graziadio, F., Marino, C., Vetrani

引言: 多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女最常见的内分泌疾病。临床表现为少排卵或无排卵、高雄激素血症和多囊卵巢。它通常与胰岛素抵抗、血脂异常和肥胖并存, 还具有发生心血管和代谢后遗症的显著风险, 包括糖尿病和代谢综合征。基于这些证据, 无论临床表现的严重程度如何, 对 PCOS 合并肥胖的女性最有效的治疗选择是通过饮食和体育锻炼来纠正生活方式。

目的: 本研究的目的是评估超重和/或肥胖的 PCOS 患者与生酮饮食之间的关系, 并评估与标准的、平衡的低热量饮食(如地中海饮食)相比, 生酮饮食对代谢和内分泌参数潜在的有益影响。

方法: 参与者按 1:1 的比例接受以下两种饮食序列中的一种:生酮饮食或地中海饮食。所有受试者在基线和饮食治疗后获得人体测量参数、身体成分及代谢和内分泌指标。

结果: 我们的结果显示, 两组在不同饮食治疗后, 人体测量和生化参数均有显著变化, 差异有统计学意义 ( $p < 0.001$ )。但生酮饮食组各项参数的降低均明显大于地中海饮食组。

结论 我们的结果认为通过生酮饮食减少饮食中碳水化合物的摄入可能被认为是一种有价值的 PCOS 非药物治疗方法。

## 6. 间歇性禁食与生酮饮食：一种治疗慢性病的联合方法

Intermittent fasting with ketogenic diet: A combination approach for management of chronic diseases

Clinical Nutrition ESPEN 2023 Vol. 54 Pages 166-174.DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.01.024

Niraj Arora, Shruthi Pulimamidi, Hariom Yadav

间歇性禁食 (IF) 是指在规定的时间内食用食物和饮料,而生酮饮食 (KD) 则将新陈代谢从葡萄糖转换为脂肪。间歇性禁食的持续会导致酮体的产生,这也是生酮饮食发挥作用的确切机制。本文讨论了 IF 和 KD 的类型、所需的监测及 IF 和 KD 背后的机制,还有可联合应用此两种策略的疾病。此外,还包括成功应用联合治疗的策略细节,以及对初级保健医生 (PCP) 的建议,这些建议可以作为患者管理的方便指南。这篇观点文章可以作为未来临床研究的基线,因为迫切需要开发新的健康策略来管理慢性疾病。

## 7. 生酮饮食在两名罕见早发性癫痫脑病印度患儿中的应用

Use of Ketogenic Diet in Two Indian Children with a Rare Early-Onset Epileptic Encephalopathy

Indian Journal of Pediatrics 2023 Vol. 90 Issue 4 Pages 414.DOI:10.1007/s12098-023-04492-1

Pradeep Kumar Gunasekaran, Veena Laxmi, Asha Bilamge & Lokesh Saini

一名 5 月大的男童,父母无血缘关系,围产期正常,过去一个月出现左局灶性癫痫发作,频率为每天 8-10 次。伴随着癫痫的发作,患儿出现生长发育里程碑的停滞和倒退。有两位年长的兄弟,有明显的家族史和类似的主诉,其中一个在 2 岁时去逝;另一名 8 岁的哥哥,存在全面的发育迟缓和发热诱发的局灶性癫痫发作,发病于 6 岁。两人都有难治性癫痫,并且正在服用多种抗癫痫发作药物 (ASMs)。两个孩子的神经影像学检查均正常。基因检测显示 PIGA 基因外显子 823 中存在致病性半合子错义突变 c.275C>T (p.Arg3Trp)。在开始生酮饮食 (KD) 后,两者都有良好的反应,频率从每月 20-25 次减少到最后每月 2-6 次发作,并且 ASMs 的剂量和数量逐渐减少。

磷脂酰肌醇聚糖生物合成 A 类蛋白 (PIGA;MIM\*31170) 基因编码用于生物合成糖基磷脂酰肌醇 (GPI) 锚蛋白的酶[1]。PIGA 变异型引起早发型癫痫脑病 (EOEE),伴有面部畸形、关节挛缩和严重发育迟缓[2]。KD 是葡萄糖转运蛋白-1 缺乏症和丙酮酸脱氢酶缺乏症癫痫的首选治疗方法,已在婴儿痉挛症、Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征和 PIGA 缺乏症中尝试过[3,4]。最近的证据表明,KD 用于改善以上癫痫发作的治疗宜早不宜晚[3]。

令人鼓舞的是,在两个兄长中观察到对 KD 的积极反应。该先证者患儿重新开始出现生长发育里程碑事件,但癫痫发作频率显著降低。这可能是仅对两名儿童反应良好的个例观察,需倡导儿童神经科医生在 PIGA、EOEE

和任何药物难治性遗传性癫痫的早期试用 KD。并谨慎 KD 在某些疾病情况下可能存在伤害，例如，已证实对丙酮酸羧化酶缺乏症病例有害。

## 8. 生酮饮食通过下调血管 pescadillo 1 表达来改善 2 型糖尿病小鼠的血管通透性

A ketogenic diet improves vascular hyperpermeability in type 2 diabetic mice by downregulating vascular pescadillo1 expression

Journal of Cellular and Molecular Medicine 2023 Vol. 27 Issue 10 Pages 1410-1422.DOI: 10.1111/jcmm.17744

Song Wang, Jielin Zhou, Jing Lu, Yan Lin, Shuaishuai Liu, Keyang Chen

Pescadillo1(PES1)在调节血管通透性中的作用一直未知。本研究探讨 PES1 及其介导的分子机制在调节糖尿病小鼠血管高渗透性中的作用。雄性 C57BL/6J 和 db / db 小鼠喂养标准饮食和生酮饮食 (KD)。同时，将小鼠血管内皮细胞 (MVECS) 分别用 $\beta$ -羟基丁酸 ( $\beta$ -HB)、pes1 siRNA 或 pes1 过表达质粒进行处理。此外，采用 PES1 敲除小鼠模型，经过 12 周的喂养后，KD 抑制了糖尿病小鼠增强的血管 PES1 表达。 $\beta$ -HB 处理的 MVECS 也观察到了 PES1 的抑制作用。在 PES1 KO 小鼠中，血管 VEGF 和 PES1 的水平降低，而血管 VE-cadherin、Ang-1 和 Occludin 的水平上调。在培养的 MVEC 中敲低 PES1 后也发生了类似的结果，这与 PES1 在 MVEC 中过表达诱导的效果相反。体内和体外实验表明，当 MVECS 被 $\beta$ -HB 处理或 PES1 被敲除后，高葡萄糖浓度所引起的血管细胞间通透性的增加会降低。相反，PES1 过度表达会诱发血管通透性的增加，并且在培养的内皮细胞中联合应用 $\beta$ -HB 就可以抑制这种增加。同样地，在糖尿病小鼠中，PES1 的沉默也导致了血管通透性下降。 $\beta$ -HB 降低了 PES1 促进的 VE-cadherin 泛素化。糖尿病所致的 PES1 升高，可能通过 VE-cadherin 的泛素化在 2 型糖尿病小鼠中导致血管高渗透性，而 KD 则抑制了这一过程。

## 9. 生酮饮食治疗耐药性癫痫儿童致抗癫痫药物血药浓度降低

Decreased serum concentrations of anti-seizure medications in children with drug resistant epilepsy following treatment with ketogenic diet

Epilepsia Open 2023.DOI: 10.1002/epi4.12746

Sigrid Pedersen, Magnhild Kverneland, Knut Rudi, Kristina Gervin, Cecilie Johannessen Landmark, Per Ole Iversen, Kaja Kristine Selmer

目的：研究生酮饮食对耐药性癫痫儿童血清中抗癫痫药物 (ASMs) 浓度的潜在影响。

方法：我们调查了 25 名 2 至 13 岁的耐药性癫痫儿童的 ASMs 血清浓度，这些儿童接受经典生酮饮食治疗 12 周。患者于 2017 年 8 月 15 日至 2022 年 1 月 24 日从国家癫痫中心招募。使用混合效应模型分析 ASM 血清浓度的变化。对于所有比较，显著性水平设定为  $P < 0.05$ 。

结果：参与者在研究期间使用了 12 种不同的 ASMs，ASMs 的平均数量为 2.4 (SD  $\pm 0.7$ )。实验过程中，没有参与者改变 ASM 的类型或剂量。我们发现，在生酮饮食治疗期间，氯巴占 ( $n = 9$ ,  $P = 0.002$ )、去甲基氯巴

占 ( $n=9$ ,  $P=0.010$ ) 和拉莫三嗪 ( $n=6$ ,  $P=0.016$ ) 的血清浓度显著降低。饮食治疗 12 周后血清浓度降低最大的分析物是氯巴占 (平均变化-38%) 和去甲基氯巴占 (平均变化-37%)，而左乙拉西坦、托吡酯和丙戊酸的血清浓度无显著变化。

意义：在耐药性癫痫儿童中，12 周生酮饮食干预后，氯巴占、去甲基氯巴占和拉莫三嗪的血清浓度显著降低。ASM 的血清浓度的意外降低可使患者易于癫痫发作。ASM 血清浓度的测量可能对生酮饮食的患者有用，尤其是对饮食治疗缺乏疗效的患者。

## 10. 生酮饮食通过调节小鼠肠道微生物群缓解低血糖诱导的神经炎症

Ketogenic diet alleviates hypoglycemia-induced neuroinflammation via modulation the gut microbiota in mice

Molecular Nutrition & Food Research 2023 Pages e2200711.DOI: 10.1002/mnfr.202200711

Cixia Li, Jiarong Pan, Penghao Sun, Shuai Wang, Songlin Wang, Wenyu Feng, Shulin Chen, Xuejun Chai, Shanting Zhao, Xiaoyan Zhu

范围：本研究旨在研究生酮饮食 (KD) 对肠道微生物群的调节在低血糖诱导的神经炎症中的作用。

方法和结果：免疫荧光染色和蛋白质印迹显示，KD 通过增加 Podxl 和 ZO-1 水平来减轻低血糖引起的血脑屏障损伤。KD 喂养的小鼠通过降低 AQP4 含量并维持其极化表达来减轻脑水肿。16S rRNA 基因扩增子测序结果显示，KD 降低了肠道微生物群 $\alpha$ -多样性的 Chao 1 指数，并且在对照和 KD 喂养的小鼠之间的 $\beta$ -多样性分析中检测到显著分离。KD 增加了厚壁菌门和变形菌门的相对丰度，降低了拟杆菌门的相对丰度。低血糖可降低小鼠脑组织中 SOD 和 GSH-PX 的水平，同时增加 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和 IL-6 的 mRNA 水平。KD 通过抑制小胶质细胞活化和 TLR4/p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路减轻低血糖诱导的神经炎症。重要的是，抗生素混合物对肠道微生物群的破坏削弱了 KD 喂养小鼠的抗炎和抗氧化反应。

结论：总之，这些发现表明 KD 通过肠道微生物群调节减轻低血糖诱导的脑损伤，这可能为低血糖的治疗提供新的见解。

## 11. 低碳水化合物和生酮饮食治疗情绪和焦虑障碍的疗效：系统综述及其对临床实践的启示。

Efficacy of low carbohydrate and ketogenic diets in treating mood and anxiety disorders: systematic review and implications for clinical practice.

BJPsych Open 2023 Vol. 9 Issue 3 Pages e70.DOI: 10.1192/bjo.2023.36

Dietch DM, Kerr-Gaffney J, Hockey M, Marx W, Ruusunen A, Young AH, Berk M, Mondelli V

背景：人们对低碳水化合物和极低碳水化合物生酮饮食对各种神经和精神疾病的潜在疗效越来越感兴趣。

目的：对患有情绪和焦虑障碍的成年人的低碳水化合物和生酮饮食（LC/KD）进行系统综述和描述性分析。

方法：从开始到 2022 年 9 月 6 日，系统的搜索 MEDLINE、Embase、PsycINFO 和 Cochrane 数据库中的文章。纳入标准包括接受低碳水化合物或生酮干预治疗任何情绪或焦虑障碍的成年人的研究，报告了对情绪或焦虑症状的影响。PROSPERO 注册 CRD42019116367。

结果：搜索得到 1377 篇文章，其中 48 篇全文评估合格。12 项异质性研究（称为生酮干预，尽管碳水化合物报告和酮症测量不完整；饮食持续时间：2 周至 3 年；n=389；年龄范围 19 至 75 岁）被纳入最终分析。这包括 9 份病例报告、2 项队列研究和 1 项观察性研究。数据质量参差不齐，没有发现高质量的证据。没有系统地报告疗效、不良反应和停药率。有一些证据表明生酮饮食对双相情感障碍、分裂情感障碍和可能的单极性抑郁/焦虑患者有效。据报道，一些人在停止饮食后复发。

结论：尽管没有高质量的证据表明 LC/KD 对情绪或焦虑障碍有效，但一些未严谨设计的研究表明可能有有益的效果。现在需要进行强有力的研究来证明疗效，确定是否需要生酮饮食（除低碳水化合物外）及可能受益的临床群体，并阐明不良反应的特点和饮食中断后的复发风险。

## 12. 生酮饮食通过上调肝脏和棕色脂肪组织的 PPAR $\alpha$ 改善小鼠的低温耐受性

Ketogenic diet improves low temperature tolerance in mice by up-regulating PPAR $\alpha$  in the liver and brown adipose tissue

Sheng Li Xue Bao : [Acta Physiologica Sinica] 2023 Vol. 75 Issue 2 Pages 171-178

Chen-Han Li, Wei Zhang, Pan-Pan Wang, Peng-Fei Zhang, Jiong An, Hong-Yan Yang, Feng Gao, Gui-Ling Wu, Xing Zhang

本研究的目的是研究短期生酮饮食对小鼠低温耐受性的影响以及过氧化物酶体增殖体激活受体 $\alpha$ （PPAR $\alpha$ ）的参与。将 C57BL/6J 小鼠分为两组：正常饮食（WT+ND）组和生酮饮食（WT+KD）组。在室温下正常或生酮饮食喂养 2 天后，将小鼠暴露在 4°C 低温下 12 小时，检测低温条件下小鼠核心温度、血糖、血压的变化，并通过 Western blot 检测 PPAR $\alpha$  和线粒体解偶联蛋白 1（UCP1）的蛋白表达水平。将 PPAR $\alpha$  基因敲除的小鼠分为正常饮食组（PPAR $\alpha$ -/-ND）和生酮饮食组（PPAR $\alpha$ -/+KD）。在室温下用正常饮食或生酮饮食喂养 2d 后，将小鼠暴露在 4°C 低温下 12h，同时检测上述指标。结果显示，在室温下，与 WT+ND 组相比，WT+KD 组肝脏和棕色脂肪组织中 PPAR $\alpha$  和 UCP1 的蛋白表达水平明显上调。在低温条件下，与 WT+ND 组相比，WT+KD 组的核心体温和血糖升高，而平均动脉压下降；生酮饮食上调了 WT+KD 组棕色脂肪组织中 PPAR $\alpha$  蛋白的表达，以及肝脏和棕色脂肪组织中 UCP1 蛋白的表达。在低温条件下，与 WT+ND 组相比，PPAR $\alpha$ -/-ND 组表现出核心温度下降，PPAR $\alpha$  和 UCP1 蛋白在肝脏、骨骼肌、白色和棕色脂肪组织的表达水平下调。与 PPAR $\alpha$ -/-ND 组相比，PPAR $\alpha$ -/-KD 组表现出核心温度下降，在肝脏、骨骼肌、白色和棕色脂肪组织中 UCP1 的蛋白表达没有任何差异。这些结果表明，生酮饮食通过上调 PPAR $\alpha$  促进 UCP1 的表达，从而提高小鼠的低温耐受性。因此，短期生酮饮食可以作为一种潜在的干预措施，以提高低温耐受性。

### 13. 生酮饮食改变小鼠 mTOR 活性、全身代谢，并有可能防止与慢性饮酒相关的胶原蛋白降解

A ketogenic diet alters mTOR activity, systemic metabolism and potentially prevents collagen degradation associated with chronic alcohol consumption in mice

Metabolomics : Official Journal of the Metabolomic Society 2023 Vol. 19 Issue 5 Pages 43.DOI: 10.1007/s11306-023-02006-w

Luciano Willemse, Karin Terburgh, Roan Louw

引言: 生酮饮食 (KD) 是一种高脂肪、低碳水化合物的饮食, 已被证明可以抑制哺乳动物雷帕霉素靶点 (mTOR) 途径并改变氧化还原状态。mTOR 复合物的抑制与各种代谢和炎症疾病的减轻有关, 如神经退行性变、糖尿病和代谢综合征, 已经探索了各种代谢途径和信号传导机制来评估 mTOR 抑制的治疗潜力。然而, 据报道, 长期饮酒也会改变 mTOR 活性, 即细胞氧化还原和炎症状态。因此, 仍然存在的一个相关问题是, 在基于 KD 的干预过程中, 慢性饮酒会对 mTOR 活性和整体代谢产生什么影响。

目的: 本研究的目的是评估酒精和 KD 对小鼠模型中 mTORC1 靶点 p70S6K 磷酸化、全身代谢以及氧化还原和炎症状态的影响。

方法: 给小鼠喂食含有/不含有酒精的对照饮食或含有/不含酒精的 KD, 为期三周。饮食干预后, 收集样本并进行蛋白质印迹分析、多平台代谢组学分析和流式细胞术。

结果: 喂食 KD 的小鼠表现出显著的 mTOR 抑制和生长速率降低。在喂食 KD 的小鼠中, 单独饮酒不会显著改变 mTOR 活性或生长速率, 但会适度增加 mTOR 的抑制作用。此外, 代谢谱检测显示, 在摄入 KD 和酒精后, 几种代谢途径以及氧化还原状态发生了变化。还观察到羟脯氨酸代谢检测显示 KD 可能可以预防与慢性饮酒相关的骨丢失和胶原降解。

结论: 本研究揭示了 KD 与酒精摄入一起不仅会对 mTOR 产生影响, 还会对代谢重编程和氧化还原状态产生影响。

### 14. 脑电图作为监测工具在生酮饮食的 I 型葡萄糖转运体缺乏综合征 (GLUT1 -DS)

#### 患者中的作用

Role of EEG as a Monitoring Tool in Patients with Glucose Transporter Type I Deficiency Syndrome (GLUT1 -DS) on Ketogenic Diet

Epileptic Disorders : International Epilepsy Journal With Videotape 2023.DOI: 10.1002/epd2.20063

Toro-Perez J, Healy S, Sell E, Bulusu S, Whiting S

原理:葡萄糖转运蛋白 I 型缺乏综合征(GLUT1-DS)是第四种最常见的标准抗癫痫药物难治的单基因癫痫病。多种癫痫发作类型和不同的脑电图表现均有报道。生酮饮食有望导致癫痫样活动的完全消退。

方法: 对 2012 年 12 月至 2022 年 2 月期间接受生酮饮食的 GLUT1-DS 患者进行了回顾性的图表分析。对生酮饮食之前和期间的脑电图进行了分析。

结果: 回顾了 34 例生酮饮食患者。10 例临床诊断 GLUT1-DS, 其中 7 例通过基因确认。71%是女性。癫痫发作开始时的平均年龄为 13.85 月(范围: 3-60, SD±20.52), 诊断时的平均年龄为 44.57 月(范围:19-79), 生酮饮食开始时的平均年龄为 46.43 月(范围:20-83)。从出现症状到发现诊断之间有 29 个月(范围:13-38)的延迟。在诊断时, 100%报告癫痫发作:71%肌阵挛, 57%全身性运动, 57%失神, 28%失张力, 14%局灶性运动。此外, 71%患者表现眼球运动异常, 57%共济失调和 28%禁食不耐受。86%患者有正常的脑部 MRI。71%患者有异常的 EEG。所有人都采用生酮饮食, 其中 4 人采用经典生酮饮食(1.75:1 - 2.25:1)。6 例在生酮饮食后临床发作停止。脑电图特征包括切迹 $\delta$ 、局灶性棘波、泛发性棘波/多棘波。一名患者出现双侧独立中央颞区棘波。所有棘波均显示高和非常高的振幅(>200 $\mu$ V)。棘波指数的变化在 3 名患者中减少, 但在 2 名患者中增加。

结论: 生酮饮食是 GLUT1-DS 患者的首选治疗。即使癫痫发作得到控制, 在开始生酮饮食后, 脑电图特征也可能显示恶化。在我们的队列中, 脑电图未被证明是调整 KD 的可靠工具。GLUT-1 DS 患者出现中央颞区棘波的公告尚属首次。

## 15. 儿童和青少年生酮饮食: 对生长和营养状况的影响

Ketogenic diet in children and adolescents: The effects on growth and nutritional status

Pharmacological Research 2023 Vol. 191 Pages 106780.DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106780

Corsello A, Trovato CM, Di Profio E, Cardile S, Campoy C, Zuccotti G, Verduci E, Diamanti A.

已知生酮饮食是一些疾病的可能辅助治疗, 例如严重或耐药型癫痫患者。基于脂肪分解和胰岛素水平降低, 推断可能具有减肥效果, 它最近在青少年和年轻人中的使用有所增加。然而, 还没有足够确切的证据证明在儿童年龄使用生酮饮食可以减肥。这种方法最近也被提出用于其他类型的疾病, 如遗传性代谢紊乱、Prader-Willi 综合征和一些特定类型的癌症。由于生酮饮食的脂质、碳水化合物和蛋白质的比例不平衡, 对于遵循长限制性饮食(如生酮饮食)的所有患者, 对其可能的副作用进行临床评估并严格评估生长和营养状况至关重要。在开始任何生酮饮食之前, 应考虑预防性使用微量营养素补充剂。最后, 虽然有较多文献说明生酮饮食可能产生的短期副作用, 但它对生长和营养状况可能造成的长期影响尚未明确, 尤其从儿童年龄开始生酮饮食时。

## 16. 生酮饮食而不是羟基柠檬酸在局灶性中风下参与保持大脑线粒体质量控制和 mtDNA 完整性

The Ketogenic Diet but not Hydroxycitric Acid Keeps Brain Mitochondria Quality Control and mtDNA Integrity Under Focal Stroke

Molecular Neurobiology 2023.DOI: 10.1007/s12035-023-03325-8.

Artem P Gureev, Denis N Silachev, Irina S Sadovnikova, Ekaterina P Krutskikh, Ekaterina V Chernyshova, Daria E Volodina, Natalia A Samoylova, Daria V Potanina, Inna Yu Burakova, Yuliya D Smirnova, Vasily N Popov, Egor Y Plotnikov

缺血性脑中的线粒体功能障碍是中风的标志之一。饮食干预，如生酮饮食和羟基柠檬酸补充剂（一种热量限制模拟物）可能潜在地保护神经元免受小鼠局灶性中风引起的线粒体损伤。我们发现，在对照小鼠中，生酮饮食和羟基柠檬酸对参与维持大脑、肝脏和肾脏线粒体质量控制的基因的 mtDNA 完整性和表达没有显著影响。生酮饮食改变了肠道微生物组的细菌组成，通过肠脑轴可能会导致焦虑行为的增加并降低小鼠的活动能力。羟基柠檬酸可导致死亡并抑制肝脏中的线粒体生物发生。局灶性脑卒中建模导致同侧和对侧脑皮层的 mtDNA 拷贝数显著减少，并增加了同侧半球的 mtDNA 损伤水平。这些改变伴随着一些参与维持线粒体质量控制的基因表达的减少。中风前的生酮饮食消费可以保护同侧皮层中的 mtDNA，可能是通过激活 Nrf2 信号传导。相反，羟基柠檬酸会增加中风引起的损伤。因此，与羟基柠檬酸补充剂相比，生酮饮食是预防卒中的最优选饮食干预方案。我们的数据证实了一些关于羟基柠檬酸毒性的报告，不仅对肝脏，对中风条件下的大脑也有毒性作用。

## 17. 改良阿特金斯饮食在成人耐药性癫痫中的前瞻性研究：有效性、耐受性和依从性

Prospective study of the modified Atkins diet in adult drug-resistant epilepsy: Effectiveness, tolerability, and adherence

Neurologia 2023.DOI: 10.1016/j.nrleng.2021.10.008.

M I Alanis Guevara, J E García de Alba García, A L López Alanis, A González Ojeda, C Fuentes Orozco

引言：尽管抗癫痫药物种类繁多，但耐药癫痫在全球范围内的发病率很高，很难控制。改良阿特金斯饮食 (MAD) 是一种额外的治疗方案。几项研究已经解决了在耐药癫痫儿童中使用生酮饮食和 MAD 的问题，但对患有相同疾病的成年人的研究不足。

目的：评价 MAD 在成人耐药癫痫患者中的有效性、耐受性和依从性。

材料和方法：我们在一家参考医院进行了一项为期 6 个月的前后前瞻性研究。给患者开了限制碳水化合物摄入和无限脂肪摄入的 MAD。我们根据相关指南进行了临床和脑电图随访，并评估了实验室发现的不良反应变化和依从性。

结果：32 例耐药癫痫患者被纳入研究。患者的平均年龄为 30 岁，平均疾病进展时间为 22 年，所有患者均患有局灶性或多灶性癫痫。34% 的患者总体癫痫发作频率下降了 50% 以上 ( $P=0.001$ )；第一个月的癫痫控制有所加强，随后有所下降。这些患者的体重减轻 ( $RR:7.2$ ；95% 可信区间, 1.3-39.5； $P=0.02$ )，仅在第一个月和第三个月达到良好至一般的依从性 ( $RR:9.4$ ；95% 置信区间, 0.9-93.6； $P=0.04$  和  $RR:0.4$ ；95% 置信度, 0.30-0.69； $P=0.02$ ，分别为)。耐受性数据表明，MAD 是安全的：除三分之一的患者出现轻度至中度高脂血症外，大多数情况下不良反应轻微且短暂。研究结束时，依从性为 50%。

结论：在患有耐药性局灶性癫痫的成年人中，MAD 表现出足够的耐受性和适度但有效性和依从性降低，这可能是由于他们更偏爱以碳水化合物为基础的饮食。

# 指南

## 1. 儿童癫痫诊断和治疗的临床实践循证指南：三级儿童医院更新

A Survey of Therapeutic Drug Monitoring Status in China

Ther Drug Monit 2023 Vol. 45 Issue 2 Pages 151-158.DOI: 10.1097/FTD.0000000000001060

Tao Yin, Hongyan Liang, Qi Huang, Boting Zhou, Mimi Tang, Jiang Lou, Dong Xiang

更新后的指南建议癫痫的诊断以临床病史为基础，对发作进行评估时要尽可能获取视频记录。当临床诊断明确后，脑电图可用于癫痫发作类型和癫痫综合征的分类。CPG 推荐 3T MRI 作为癫痫患儿神经成像的首选方式，条件允许在第一次癫痫发作后短期内进行癫痫结构序列 MRI 成像。目前的 CPG 建议局灶性癫痫患儿以卡马西平或拉莫三嗪作为起始治疗；如果一线药物不能耐受，也可以使用左乙拉西坦、奥卡西平或丙戊酸钠。对于儿童失神癫痫，目前的 CPG 支持使用乙琥胺作为一线药物，如果不能耐受，也可替代成丙戊酸钠和拉莫三嗪。本指南推荐丙戊酸钠作为减少 Lennox-Gastaut 综合征患儿癫痫发作频率的一线治疗；此外，拉莫三嗪和托吡酯可作为辅助治疗。丙戊酸钠或托吡酯可作为 Dravet 综合征患儿的起始药物。

## 2. 抗癫痫药物的撤销-针对谁，何时，如何进行？

Withdrawal of antiseizure medications - for whom, when, and how?

Expert Review of Neurotherapeutics 2023 Vol. 23 Issue 4 Pages 311-319.DOI:10.1080/14737175.2023.2195094

Francesco Brigo, Serena Broggi, Simona Lattanzi

前言：癫痫是一种慢性脑部疾病，其特征是长期反复的癫痫发作。大多数患者可以通过抗癫痫发作药物(ASMs)实现癫痫(癫痫自发发作)完全控制。在其中一些病例中，可以考虑停药。需要指导确定哪些患者可以相对安全地尝试停药，并告知何时和如何进行撤药。

涵盖范围：从这个方面，作者讨论了无癫痫发作的癫痫患者停止 ASM 的证据，并提出了一些在临床实践中如何有效地进行 ASM 撤药的建议，以最大限度地降低癫痫复发的风险。

专家意见：癫痫患者停用 ASM 应取决于癫痫复发风险的准确估计，只要有可能，这种风险应尽量根据个人情况进行个体化评估。决定撤药还应考虑到癫痫复发的社会心理和个人后果。至于最安全的减药方案，目前还没有可靠的证据。

## 3. 快速眼动睡眠行为障碍的管理:美国睡眠医学会临床实践指南

Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline

Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine 2023 Vol. 19 Issue 4 Pages 759-768DOI: 10.1097/FTD.0000000000001060DOI: 10.5664/jcsm.10424

Michael Howell, Alon Y Avidan, Nancy Foldvary-Schaefer, Roneil G Malkani, Emmanuel H Doring, Joshua P Roland, Stuart J McCarter, Rochelle S Zak, Gerard Carandang, Uzma Kazmi, Kannan Ramar

前言:本指南为成人快速眼动睡眠行为障碍(RBD)的管理建立了临床实践建议。

方法:美国睡眠医学学会(AASM)委托了一个睡眠医学专家工作组,他们根据对文献的系统回顾和对证据的评估,使用推荐的分级、评估、制定与评价,制定建议并分配优势。工作组提供了支持建议的相关文献和证据的确定性、益处和危害的平衡、患者价值观和偏好以及数据使用的注意事项的摘要。AASM 董事会批准了最终建议。

最佳实践声明:

以下最佳实践声明是基于专家共识,其实施对于 RBD 患者的适当和有效的管理是必要的:帮助患者保持安全的睡眠环境,以防止潜在的有害夜间行为至关重要。这其中尤其重要的是拆除床边武器或投掷后可能对床伴造成伤害的物体。应该移走像床头柜这样锋利的家具,或者给它们的边缘和床头板加装垫子。为了减少受伤的风险,应该在床旁边放置柔软的地毯、围毯或垫子。患有严重的、不受控制的 RBD 的患者应被建议与伴侣分开睡觉,或者至少在他们自己和伴侣之间放一个枕头。

建议:以下建议,以及按字母顺序列出的药物,是临床医生选择的成人 RBD 的特定治疗方法的指南。每个建议声明都被赋予一个强度(“强”或“有条件”)。一个“强烈”的建议(即“我们推荐……”)是临床医生在大多数情况下应该遵循的建议。“有条件”建议(即“我们建议……”)要求临床医生使用临床知识和经验,并强烈考虑患者的价值观和偏好之后,确定最佳的行动方案。

成年孤立性 RBD 患者:

美国医学会建议临床医生使用氯硝西洋(与不治疗比较)治疗成人孤立性 RBD。

\*美国医学会建议临床医生使用即时释放褪黑素(与不治疗比较)治疗成人孤立性 RBD。

\*美国医学会建议临床医生使用普拉克素(与不治疗比较)治疗成人孤立性 RBD。

美国医学会建议临床医生使用透皮利伐西明(与不治疗比较)治疗轻度认知障碍的成人孤立性 RBD。

由于病情原因而导致继发性 RBD 的成人患者:

\*美国医学会建议临床医生使用氯硝西洋(与不治疗比较)治疗成人因医疗条件引起的继发性 RBD。

\*美国医学会建议临床医生使用即时释放褪黑素(与不治疗比较)治疗成人因医疗条件引起的继发性 RBD。

美国医学会建议临床医生在成人中使用经皮注射利 vastigmine (与不治疗比较)治疗继发性 RBD(帕金森病)。

\*美国医学会建议临床医生不要使用深部脑刺激(DBS;与不治疗比较)治疗成人因医疗条件引起的继发性 RBD。

成人药物性 RBD:

\*美国医学会建议临床医生停药(与继续用药比较)治疗成人药物性 RBD。

\*本文的建议部分包括了指导临床医生实施该建议提供额外背景的背景评论。

#### 4. 成人癫痫患者抑郁症治疗建议:专家共识

Proposed Recommendations for the Management of Depression in Adults with Epilepsy: An Expert Consensus

Neurol Ther 2023 Apr Vol.12 Issue 2 Pages 479-503. DOI: 10.1007/s40120-023-00437-0

Vicente Villanueva, Jesu's Artal, Clara-Isabel Cabeza-Alvarez, Dulce Campos

前言: 专家们认为需要有一个方案指导医护人员如何最好地管理癫痫患者的精神合并症(PWE)。我们希望针对 PWE 抑郁症管理中的关键问题提出切实可行的建议。

方法: 这是一项定性研究, 分四个步骤进行: (1) 开发一份关于 PWE 中抑郁症管理的问卷; (2) 文献回顾, 如果有来自指南/共识或系统综述的证据, 起草初步建议; (3) 建立一种名义团体方法, 用于审查初步建议并制定新的建议, 以解决在没有可用证据的情况下的问题, 并且 (4) 起草并批准最终建议。一个科学委员会(一名神经学家和一名精神病学家)负责该项目的发展及其科学完整性。科学委员会选择了一个专家小组 (9 名神经学家和 9 名在这一领域有经验的精神科医生) 参与名义小组会议, 并制定最终建议。

结果: 拟订了 15 项建议。其中四项关于筛查与诊断: 抑郁症筛查与诊断, 自杀风险评估, 癫痫继发抑郁症诊断; 九项关于抑郁症的管理: 转诊精神科医生, 抗癫痫药物的选择, 抗癫痫药物的更换, 抗抑郁药物的开始, 抗抑郁药物的选择, 怀孕期间使用抗抑郁药物, 心理治疗的使用, 抗抑郁治疗的时间, 和停止抗抑郁治疗; 关于随访的两个方面: 通常情况下的随访时间, 以及有自杀风险的患者的随访时间。

结论: 我们提供了基于专家共识的建议, 以帮助医疗保健专业人员评估 PWE 中的抑郁症。重度抑郁症的检测和治疗是改善癫痫预后和避免自杀风险的关键因素。

#### 5. 大麻二酚在 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征患者中的使用: 使用标称分组技术 (NGT) 的专家意见

Cannabidiol use in patients with Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: experts' opinions using a nominal group technique (NGT) approach

Expert Opin Pharmacother 2023 Apr Vol24 Issue 5 Pages 655-663. DOI: 10.1080/14656566.2023.2187697

Paolo Bonanni, Francesca Ragona, Carlo Fusco, Antonio Gambardella, Francesca Felicia Operto, Lucio Parmeggiani, Stefano Sartori, Nicola Specchio

背景：Dravet 综合征 (DS) 和 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 的治疗目前是一个挑战。美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局已批准一种药用大麻二酚 (CBD) 专科药物 (Epidyolex®) 用于治疗这些综合征的癫痫发作。然而，在意大利，与制药级 CBD 相比，配制剂的使用尚未得到明确的监管。。

目的：本研究旨在分享和传播专家对于如何在 DS 和 LGS 患者中使用和管理制药级 CBD 的意见，并确定从配制剂向制药专科的转换可能的策略。

方法：采用标称分组技术 (NGT)，涉及 8 名意大利成人和儿童神经科医生。连续进行两次问卷调查，并在最后一次会议上讨论临床医生的回答，以得出自己的结论。

结果：就再现性、安全性和递送剂量的控制而言，制药级 CBD 的使用被认为比配制剂更可取。

结论：在 DS 和 LGS 患者中使用制药级 CBD 对癫痫发作的治疗和生活质量 (QoL) 的改善都是有效的。然而，还需要进一步的研究来证实生活质量的改善，以及从配制剂转向制药级 CBD 的最佳策略。

## 6. 对癫痫持续状态进行姑息治疗和临终关怀的正确时机？

When is it time for palliative and end-of-life care in status epilepticus?

Epilepsy Behav 2023 Apr;141:109058. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109058

Reetta Kälviäinen, Zakarya Allal, Anne-Mari Kantanen

癫痫持续状态 (SE) 是一种神经系统急症，其特征是短期和长期发病率和死亡率高。癫痫持续状态是其他基础疾病严重程度的标志，而不是死亡本身的决定因素。对于 SE 的并发症的仔细诊断和急性治疗和死亡原因或其潜在病因将使我们能够区分 SE 患者，从而使之受益于不同水平的治疗强度。所有 SE 患者应尽早积极使用一线和二线药物治疗。对于二线治疗后癫痫继续发作的患者，目前的指南未能提供全身麻醉和重症监护病房 (ICU) 护理之外的可能的积极途径。然而，应在开始 ICU 治疗之前或在病情还不清楚的情况下，在 ICU 进行限时试验评估护理强度。现在，专科姑息性 SE 护理有多种可能性，包括顺序和额外使用二线药物以及在病房进行姑息性镇静。如果 ICU 护理时间延长，则需要不断重新评估患者的状态并将其传达给家人。当患者表现出多种死亡预测因素和不良功能结局时，应允许他们在平静环境中自然死亡，而不是造成不必要的长时间痛苦。

# 副作用

## 1. 苯妥英钠诱导的儿童中毒性表皮坏死松解症

Phenytoin-Induced Toxic Epidermal Necrolysis in a Pediatric Patient

J Allergy Clin Immunol Pract . 2023 Apr Vol.11 Issue 4 Pages 1295-1296. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.01.053.

Ana Raquel Pinto, Inês Machado Cunha, Eva Rebelo Gomes

我们报告了一名有结节性硬化病史的 6 岁男孩，其患有难治性的局灶性癫痫，需要逐步强化治疗以实现发作控制。他首先使用左乙拉西坦，因发作未能控制，13 天后加用了苯妥英钠。重新评估后，将左乙拉西坦替换为吡仑帕奈。然而两天后，他出现了快速进行性融合性的红紫色斑丘疹，伴有轻度瘙痒，无黏膜或手掌/足底受累，随后出现持续性高热，对退热药无反应。没有其他相关的症状和体征。患者在急诊室接受评估后，两种药物均被暂停使用。患者的化验结果显示中性粒细胞减少、嗜酸性粒细胞增多、血小板减少和天冬氨酸转氨酶、丙氨酸氨基转移酶和乳酸脱氢酶升高。病原体检查未发现任何感染依据，特别是肺炎支原体，以及单纯疱疹病毒、甲型肝炎病毒、EB 病毒和巨细胞病毒均呈阴性。患者大约 8% 的体表面积受累，最后他住院期间用泼尼松龙（2 mg/kg/d）联合直肠用地西洋抗癫痫急性发作。鉴于高度的交叉反应性，建议避免苯妥英钠和其他芳香族抗癫痫药物联合使用。

## 2. 母鼠用阿立哌唑治疗可预防幼年雄性小鼠发生丙戊酸诱导的自闭症样表型

Maternal treatment with aripiprazole prevents the development of a valproic acid-induced autism-like phenotype in juvenile male mice

Behav Pharmacol . 2023 Apr Vol 34 Issue 2-3 Pages 154-168. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000718.

Emerson de Oliveira Ferreira, Jéssica Maria Pessoa Gomes Kelly Rose Tavares Neves, Francisco Arnaldo Viana Lima, Glauce Socorro de Barros Viana, Geanne Matos de Andrade

自闭症谱系障碍(ASD)是一组以社会交流和重复行为缺陷为特征的异质性的神经发育性疾病。阿立哌唑(APZ)是一种非典型抗精神病药，可保护小鼠不受丙戊酸(VPA)诱导的自闭症样行为的影响。在本研究中，我们研究了母鼠用 APZ (10 mg/kg)治疗的产前暴露于 VPA 的幼鼠在神经发育行为、社会互动、交流和工作记忆方面受到的影响，以及突触素(SYP)、突触体相关蛋白、25 kDa (SNAP-25)和微管相关蛋白 2 (MAP-2)在内侧前额叶皮层(mPFC)的表达和对海马细胞活力的影响。此外，我们还评估了 APZ 对戊四唑(PTZ)诱导的癫痫发作的抗惊厥特性可能的干扰。母鼠用 APZ 治疗显著预防了产前暴露于 VPA 的小鼠的体重减轻、自我矫正、睁眼、社会互动、社会交流和工作记忆缺陷。此外，APZ 还能抑制 mPFC 中 SYP、SNAP-25 和 MAP-2 表达的降低和海马细胞死亡。此外，APZ (10 mg/kg)不影响 VPA (15 mg/kg)对 PTZ 诱发的癫痫动物的抗惊厥作用。这些发现表明，在暴露于 VPA 的怀孕小鼠中，母体用 APZ 治疗可以保护动物免受 ASD 样行为表型的影响，这种影响可能至少部分与 PFC 和

海马中的突触可塑性和神经元保护有关。在 ASD 的 VPA 动物模型中，APZ 可能作为一种有效的抗自闭症行为的药物治疗靶点，其临床相关性有待进一步研究。

## 2. 通过动-静脉体外膜肺氧合成功治疗了一例拉考沙胺中毒诱导的宽 QRS 心动过速

Lacosamide Intoxication-induced Wide QRS Tachycardia Successfully Treated with Veno-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation.

Intern Med . 2023 Apr 15;62(8):1185-1189. DOI: 10.2169/internalmedicine.0145-22.

Chihiro Takai, Kayo Misumi, Daiki Kaito, Hiroaki Nishida, Masami Yoshii, So Yamada, Takaomi Kobayashi, Toshitaka Koinuma, Takashi Kadoya, Takuya Kimura, Yoshihiro Hagiwara, Takayuki Ogura

拉考沙胺是一种抗癫痫药物，作用于电压门控钠通道，并于 2008 年被美国食品和药物管理局批准为抗癫痫药。尽管拉考沙胺的有效性和安全性已在过去的许多试验中得到证实，但一些病例报告显示，它可能导致心血管副作用，这种副作用在心脏电传导系统紊乱的患者中尤其显著。我们在此报告了一例由拉考沙胺中毒引起的危及生命的心律失常病例，该病例已成功通过动-静脉体外膜肺氧合治疗。

## 3. 唑尼沙胺诱导的远端肾小管性酸中毒和危重低钾血症

Zonisamide-induced distal renal tubular acidosis and critical hypokalaemia.

BMJ Case Rep . 2023 Apr 11;16(4):e254615. DOI: 10.1136/bcr-2023-254615.

MacMahon T, Kelly YP.

一名 20 多岁的女性，发病 1 个月前有疲劳、恶心和呕吐史，出现快速进展的肌无力。她因唑尼沙胺诱导产生远端（1 型）肾小管性酸中毒，出现严重的低钾血症（K 1.8 mmol/L）、校正的 QT 间期延长（581 ms）和代谢性酸中毒（pH 7.15）。她住进重症监护室接受钾替代和碱治疗。治疗后患者临床症状和生化指标改善，她在住院 27 天后出院。

## 4. 基于临床副作用的药物抗癫痫活性重定位

Clinical side-effects based drug repositioning for anti-epileptic activity

J Biomol Struct Dyn . 2023 Apr 12;1-12. DOI: 10.1080/07391102.2023.2199874

Pawan Kumar, Deepak Sheokand, Annu Grewal, Vandana Saini, Ajit Kumar

已有的几代抗癫痫药物(AED)，他们除了成功率有限外，还有一些相关的副作用。由于失败率和经济负担较低，药物重新定位战略在过去二十年中已变得重要。具有类似副作用的药物可能具有共同的作用机制，因此可以与其他疾病的治疗联系起来。本研究采用临床副作用药物重新定位策略，确定新批准的 AED 候选药物。我们使用 R 中的 'dplyr' 数据包，对 SIDER v4.1 数据库中可用药物的临床副作用对 5 种主要市售 AED 的常见副作用进行了相似性估计。我们根据血脑屏障通透性预测和 FDA 批准状态过滤了更多药物。我们对选定的 26 个药物针对先前鉴定的癫痫靶受体进行了分子对接研究，靶受体包括：电压门控钠通道 $\alpha 2$  (Nav1.2)、GABA 受体 $\alpha$

1-β1 (GABA<sub>R</sub> α1-β1) 和电压门控钙通道α-1G (Cav3.1)。只有 2 种药物 (齐拉西酮和帕罗西汀) 对所研究的癫痫受体 Nav1.2、GABA<sub>R</sub> α1-β1 和 Cav3.1 的结合亲和力分别优于其相应的标准 AED, 即卡马西平、氯硝西洋和普瑞巴林。据报道, 齐拉西酮在约 3% 的患者中显示出癫痫样症状, 因此从进一步研究中排除。帕罗西汀与所选癫痫靶受体的对接复合物的 MDS 研究显示稳定的 RMSD 值和更好的相互作用。该研究显示帕罗西汀是一种潜在的候选药物, 可用于一线癫痫发作药物。

## 5. 卡马西平、文拉法辛、曲马多及其主要代谢产物: 对斑马鱼胚胎和幼虫的毒理学影响

Carbamazepine, venlafaxine, tramadol, and their main metabolites: Toxicological effects on zebrafish embryos and larvae

J Hazard Mater . 2023 Apr 15;448:130909. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2023.130909.

P Rodrigues, L Guimarães, A P Carvalho, L Oliva-Teles

药物化合物及其代谢产物存在于大自然和废水中。然而, 对其对水生动物的毒性作用的研究一直被忽视, 尤其是对代谢物的研究。本文研究了卡马西平、文拉法辛和曲马多的主要代谢产物的影响。研究中, 斑马鱼胚胎暴露于 (0.1-100μg/L) 每种代谢产物 (卡马西平-10,11-环氧化物、10,11-二氢卡马西平、O-去甲基文拉法辛、N-去甲基文拉法辛、O-去甲基曲马多、N-去甲基曲马多) 或亲代化合物 168hpf。它们对一些胚胎畸形的影响存在浓度-反应关系。卡马西平-10,11-环氧化物、O-去甲基文拉法辛和曲马多引起的畸形率最高。与对照相比, 所有化合物都显著降低了幼虫对感觉运动测定的反应。在 32 个测试的基因中, 大多数基因的表达都发生了改变。其中, 我们特别发现, abcc1、abcc2、abcg2a、nrf2、pparg 和 raraa 受到所有三个药物组的影响。对于每一组, 建模的表达模式显示亲代化合物和代谢物之间的表达差异。我们还对文拉法辛和卡马西平组的潜在暴露生物标志物进行了鉴定。这些结果令人担忧, 表明水生系统中的这种污染可能会使自然种群面临重大风险。此外, 代谢产物真的存在危险, 需要科学界进行更多的审查。

## 6. 老年人使用新型抗癫痫药物所致的药物性肝损伤: 分析来源于 VigiBase 的数据

Drug-induced liver injury associated with the use of newer antiseizure medications in the elderly: an analysis of data from VigiBase

Expert Opin Drug Metab Toxicol . 2023 Mar;19(3):175-183. DOI: 10.1080/17425255.2023.2203859.

Sanja Petrović, Milena Kovačević, Sandra Vezmar Kovačević, Branislava Miljkovic

背景: 由新型抗癫痫药物 (ASM) 引起的老年人药物性肝损伤 (DILI) 的数据很少, 且主要来自病例报告。我们分析了向 VigiBase 报告使用新型 ASM 治疗的老年患者中发生 DILI 的个案安全报告 (ICSR)。

研究设计和方法: empirica™ signal 软件被用来检索至 2021 年 12 月 31 日报告给 VigiBase 的 ICSR, 并计算每种药物-事件对应的经验贝叶斯几何平均数和对应的 90% 置信区间 (EB05, EB95)。EB05 > 2, n > 0 被认为是一个信号。通过不同年龄组和性别的分析来评估这些因素对 ICSR 特征和确定的信号的影响。

结果: 有 1399 个不良药物反应报告记录了 1947 起肝毒性事件。其中 56.97% 的报告是女性, 67.05% 为严重事件, 3.36% 导致死亡。我们发现拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯和唑尼沙胺等药物对应一次或多次肝毒性事件。我们还发现了与年龄和性别有关的报告频率偏差, 其中托吡酯引起的高氨血症在 ≥ 75 岁男性患者中报告频率明显偏高。

结论: 我们的研究表明, 在老年人中, 不同的新型抗癫痫药物在引起药物性肝损伤方面具有差异。需要进一步研究以确认本研究发现的关联性。

## 7. 宫内接触抗癫痫药物后的特定胎儿畸形

Specific fetal malformations following intrauterine exposure to antiseizure medication

Epilepsy Behav . 2023 May;142:109219. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109219.

Frank Vajda, Terence O'Brien, Janet Graham, Alison Hitchcock, Piero Perucca, Cecilie Lander, Mervyn Eadie

目的: 调查澳大利亚妊娠期抗癫痫药物登记册中与癫痫妇女宫内暴露于目前可用的特定抗癫痫药物相关的胎儿畸形模式。

结果: 有统计学上显著的证据 (P < 0.05) 表明, 接触丙戊酸钠、卡马西平、托吡酯、唑尼酰胺和辅助受精后受孕会增加胎儿畸形的风险, 但怀孕期间继续吸烟的妇女的后代的畸形风险会降低。丙戊酸钠暴露与多种器官和器官系统的畸形有关, 卡马西平和托吡酯与肾积水有关, 托吡酯也与尿道下裂有关, 唑尼酰胺与脊柱裂有关, 辅助受精与心脏和大血管发育不良有关。

结论: 产前丙戊酸钠暴露似乎会干扰许多 (如果不是全部的话) 胎儿组织的发育。产前暴露于卡马西平, 托吡酯和唑尼酰胺, 以及与体外受精相关的一些过程, 可能会更选择性地影响特定胎儿组织或器官的正常发育。

## 8. 吡哆醇能否成功减少左乙拉西坦的行为副作用? 一个被批判的话题

Can Pyridoxine Successfully Reduce Behavioral Side Effects from Levetiracetam? A Critically Appraised Topic

Neurologist . 2023 Apr 19. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000496.

Nikita Chhabra, Aimen Vanood, Matthew T Hoerth, Cristina Valencia Sanchez, Cumara B O'Carroll

背景资料: 左乙拉西坦是一种常用的抗癫痫药物, 神经精神症状的发展是最常见的副作用。原始文献主要在儿科人群中描述了吡哆醇对这些症状的改善, 然而, 调查这种关系的随机对照试验数据很少。

目的: 本研究的目的是严格评估关于吡哆醇在治疗左乙拉西坦的神经精神症状方面证据的作用。

方法：这一目标是通过制定一个结构化的、经过批判性评价的主题来实现的。这包括一个包含临床问题的临床场景、文献检索策略、批判性评价、结果、证据总结、评论和底线结论。参与者包括神经科顾问医师和住院医师，医学图书馆员，临床流行病学家和癫痫领域的内容专家。

结果：我们选择了一项随机、安慰剂对照临床试验进行关键评价。该试验比较了吡哆醇与安慰剂在儿科人群中治疗左乙拉西坦引起的神经精神症状的效果，并纳入了 105 例患者（46/105 例接受吡哆醇，59/105 例接受安慰剂）。我们发现两组在 2、4 和 6 周时间点的行为症状均显著减轻（ $P < 0.05$ ）。然而，作者指出，在所有时间点，与安慰剂组相比，吡哆醇组的症状相对减少几乎是安慰剂组的两倍：2 周时 1.9，4 周时 2.0，6 周时 1.8（ $P = 0.001$ ）。

结论：这项研究表明，虽然因许多限制未能得出结论性结果，吡哆醇治疗可能会导致左乙拉西坦诱导的行为副作用适度的改善。我们仍然需要在成人和儿童人群中进行双盲、随机对照试验。

## 9. 氯巴占在现实世界中的安全性特征：FAERS 数据库分析和病例报告的系统回顾

Safety profile of clobazam in the real world: an analysis of FAERS database and systematic review of case reports

Expert Opin Drug Saf . 2023 Apr 19;1-10. DOI: 10.1080/14740338.2023.2204227.

Pengjiao An, Xin Liu, Bo Zhang

背景：氯巴占的安全性数据大多来自设计良好的临床试验，而现实世界的信息不足。

研究设计和方法：我们通过 OpenVigil 2 对 FDA 不良事件报告系统（FAERS）数据库进行了不成比例的分析，并对与氯巴占相关的药物不良反应（ADR）病例报告进行了系统性审查。

结果：FAERS 分析共检出 595 个 ADR 信号。在所有系统器官分类（SOC）中，神经系统疾病的阳性信号最多。除癫痫发作（ $n = 1696$ ）和嗜睡（ $n = 813$ ）外，药物相互作用（ $n = 492$ ）是最常报告的阳性信号。最初共检索到 502 篇独特引文，纳入了来自 28 篇出版物的 31 例个体病例。皮肤反应是最多的反应（ $n = 9$ ），包括说明书中未提醒的 3 种严重反应。5 例病例由氯巴占与其他抗癫痫药物、基于依曲韦林的抗逆转录病毒治疗、奥美拉唑或美罗培南之间的相互作用引起。1 例患者死于吸入性肺炎。

结论：临床医生必须注意严重的皮肤反应，并监测可疑的呼吸道感染、炎症和中枢镇静的体征。发生皮肤反应的患者将从氯巴占停药和糖皮质激素治疗中获益。氯巴占与重度或中度细胞色素 P450（CYP）3A 4 或 CYP 2C 19 抑制剂或其他抗癫痫药物之间的药物反应也应引起警惕。

## 10. 抗惊厥药物的黑框警告里有什么？

Black-Box Warnings of Antiseizure Medications: What is Inside the Box?

Pharmaceut Med . 2023 Apr 29. DOI: 10.1007/s40290-023-00475-x.

Wahab A, Iqbal A.

抗惊厥药物可引起严重的不良反应，且具有有害的药物相互作用，这往往使患者的临床管理复杂化。当美国食品药品监督管理局（FDA）希望提醒医疗保健提供者和患者潜在的严重或致命药物反应的风险时，FDA 要求这些药物的制造商将这些警告格式化为“黑框”边框，并在包装说明书的第一部分突出显示此框；此类警告称为“黑框警告（BBW）”。BBW 是 FDA 敦促医生在开具可能引起严重不良反应的药物之前，更严格地评估患者、更仔细地权衡利弊并制定治疗期间密切监测计划的一种方式。FDA 实行 BBW 这一方式提供了一层额外安全保障，然而许多医疗保健提供者未能遵守这些警告。目前，美国市场上有 26 种 FDA 批准的抗惊厥药物，其中 38% 具有 BBW，且大多数带有 BBW 的抗惊厥药物都是老一代药物。一些抗惊厥药物有多个 BBW；例如，丙戊酸有三个 BBW，包括肝毒性、胎儿风险和胰腺炎，卡马西平有关于严重皮肤和血液反应的 BBW，非尔氨酯也有两个 BBW，包括肝衰竭和再生障碍性贫血。本综述的目的是深入了解抗惊厥药物的每个 BBW，并讨论 FDA 关于评估药物益处/风险以及治疗之前和治疗期间监测参数的建议。

# 药物检测和代谢研究

## 1. 一种新的液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 用于[19F]- alfatide 和 alfatide 的临床前药代动力学研究

A novel LC-MS/MS approach to [19F]-alfatide and alfatide for application in preclinical pharmacokinetics.

Biomed Chromatogr . 2023 Apr;37(4):e5584. DOI: 10.1002/bmc.5584.

Ren K, Yuan Y, Shao Q, Qiao H

为了进一步研究[19 F]- alfatide，开发高灵敏度的测定方法是当务之急。本文建立并验证了液相色谱/串联质谱同时测定[19F]-alfatide 和 alfatide 的方法。我们采用蛋白沉淀法对血浆样品进行预处理。采用 Poroshell 120 EC-C18 (4.6 × 50 mm, 2.7 μm, Agilent)分离待测物。使用流动相为乙腈和水(0.1%乙酸, 50:50,v/v), 流速 0.60 ml/min, 进行样品分析。采用多反应监测法进行正电喷雾电离, [19 F]-alfatide 的离子对跃迁为 m/z 715.2→636.6,而 alfatide 的离子对跃迁为 700.3→851.5, 卡马西平(内参)的离子对跃迁为 237.1→194.2。结果表明, 该方法具有较高的特异性、精密度和准确度, 线性范围较宽。基质效应和萃取回收率也可接受。该方法成功地应用于[19 F]-alfatide 在大鼠体内的药动学研究。

## 2. 硝西洋和 7-氨基硝西洋在宏观和微观带电液液界面的研究

Nitrazepam and 7-aminonitrazepam studied at the macroscopic and microscopic electrified liquid-liquid interface

Mikrochim Acta . 2023 Apr 13;190(5):182. DOI: 10.1007/s00604-023-05739-6.

Paweł Stelmaszczyk, Karolina Kwaczyński, Konrad Rudnicki, Sławomira Skrzypek, Renata Wietecha-Postuszny, Lukasz Poltorak

我们在带电液-液界面 (eLLI) 上研究了两种苯二氮卓类药物, 即硝西洋和 7-氨基硝西洋。这两种药物都是非法的, 对人体起镇静作用, 甚至被用作迷奸药物。在上述的化学结构中存在的地氮平环和 7-氨基硝西洋中存在的一个额外的胺基允许分子电荷低于其 pKa 值, 因此, 两种药物在应用适当的 Galvani 电位差值时都可以穿过 eLLI 界面。在四个电极单元中形成的宏观 eLLI 和在微端, 也就是直径为 25 微米的单孔, 中形成的 eLLI 中对选定的分子进行研究。在 3D 打印细胞的帮助下, 仅使用少量 μL 的有机相和水相形成显微 eLLI。从实验数据中推导出了检测极限和伏安检测灵敏度等参数。已开发的方法用于检测药物制剂中的硝西洋和加标生物液(尿液和血液)中的两种药物(硝西洋和 7-氨基硝西洋)。

## 3. 咪达唑仑在大鼠中的剂量依赖性药代动力学: 肝脏首过效应的影响

Dose-dependent pharmacokinetics of midazolam in rats: influence of hepatic first-pass metabolism

Xenobiotica . 2023 Apr 27;1-9. DOI: 10.1080/00498254.2023.2200524

Run Li, Qingqing Wang, Zihou Liu, Like Xie, Zhipeng Diao, Ying Peng, Guangji Wang, Jianguo Sun

为了研究咪达唑仑的剂量依赖性药代动力学特点并评估 SD 大鼠中咪达唑仑的肠和肝脏首过效应，我们同时用双插管法测定咪达唑仑在门静脉和全身血浆中的浓度-时间曲线下面积 (AUC) 发现大约 75% 的剂量留存在不同口服剂量下的门静脉血中，而 20mg/kg 时肝脏的生物利用度为 37.86%，显著高于 2mg/kg 时的 9.16%。经肝门静脉给药后，在全身血浆中观察到咪达唑仑 AUC 的不成比例的增加和代谢物的显著降低。在体外研究中，咪达唑仑剂量为 300  $\mu\text{M}$  时代谢物的形成速率与 100  $\mu\text{M}$  相比显著降低。这些结果表明，除了首过代谢的饱和度，肝脏代谢的抑制也是咪达唑仑非线性药代动力学的原因。因此，当咪达唑仑用于药物相互作用研究中时，应选择合理的剂量，特别是口服需要经过肝脏代谢时。

#### 4. CannaCount: 一种用于量化量化大麻素暴露的最大可能估计值的改进的度量方法

CannaCount: an improved metric for quantifying estimates of maximum possible cannabinoid exposure

DOI: 10.1038/s41598-023-32671-9

Ashley M Lambros, Kelly A Sagar, M Kathryn Dahlgren, Deniz Kosereisoglu, Celine El-Abboud, Rosemary T Smith, Staci A Gruber

越来越多的人可以接触到含有不同量的 $\Delta$ -9-四氢大麻酚 (THC)、大麻二酚 (CBD) 和其他大麻素的基于大麻素的产品。暴露于特定的大麻素很可能会影响结果，然而，目前用于量化大麻素暴露的方法并没有考虑到使用产品的大麻素浓度。我们开发了 CannaCount，这是一种由检查员驱动的度量方式，通过考虑与大麻素浓度、持续时间、频率和使用量相关的变量，量化估算最可能的大麻素暴露值。为了展示可行性和适用性，CannaCount 被用于量化 60 名使用医用大麻患者在一项为期两年的纵向观察研究中估计的最大 THC 和 CBD 暴露。使用医用大麻患者报告使用各种产品类型和管理途径。对大多数研究访问计算 THC 和 CBD 的估计暴露是可能的，而且随着时间的推移，这一方法估计的大麻素暴露的能力得到了提高，很可能是由于改进了产品标签、实验室测试和更加知情的消费者所致。CannaCount 是第一个基于实际大麻素浓度提供各种大麻素最大可能暴露估计的度量标准。这个度量将最终促进不同研究间比较，并为研究人员和临床医生提供有关特定大麻素暴露的详细信息，这将很可能产生重大的临床影响。

#### 5. 液相色谱-串联质谱法同时测定大鼠不同生物基质中的丙戊酸盐、丙戊酸盐-葡萄糖醛酸苷和拉莫三嗪

Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry for simultaneous quantification of valproate, valproate-glucuronide and lamotrigine in various biological matrices of rat

DOI: 10.1002/bmc.5652.

Fiona Qiu, Shuai Nie

丙戊酸盐和拉莫三嗪通常用作抗癫痫药物，即使在妊娠和哺乳期女性中也是如此。药物暴露对后代大脑发育的程度和影响尚不清楚。动物模型可用于研究转移到胎儿脑中的物质，并最终为临床决策提供参考。在本研究中，我们开发并验证了 LC-MS/MS 方法，用于定量测定大鼠血浆、脑脊液和脑组织中的丙戊酸盐 (VPA)、丙戊酸盐-葡萄糖苷酸 (VPA-Gluc, 丙戊酸盐的主要代谢产物) 和拉莫三嗪 (LTG)。10 $\mu$ l 样品加标稳定同位素标记的内标物，用甲醇提取。实验中使用 Agilent RRHD Eclipse Plus C18 柱 (2.1 $\times$ 100 mm, 1.8 $\mu$ m)。MS/MS 子母离子为 143.1016 至 143.1016 (VPA)、319.1392 至 143.0978 (VPA-Gluc) 和 256.0157 至 210.9826 (LTG)。丙戊酸钠、丙戊酸-葡萄糖醛酸和 LTG 的线性范围分别为 30-250 $\mu$ g/ml、10-140 $\mu$ g/ml 和 0.3~1 $\mu$ g/ml。我们根据 FDA 生物分析方法验证指南，评价了日内和日间准确度和精密度、残留、灵敏度和回收率。最后，给一组实验动物样品施加验证方法，并产生与正交分析方法高度可比的结果。

## 6. 用于以环保方式检测人血浆中吡仑帕奈的荧光成像方法及其在治疗药物监测中的应用

Fluorescence imaging approaches for the eco-friendly determination of perampanel in human plasma and application for therapeutic drug monitoring

DOI:10.1002/bio.4501

Said A Hassan, Aya H Helmy, Nadia F Youssef, Soheir A Weshahy, Badr A El-Zeany

介绍：抗癫痫药物是治疗药物监测 (TDM) 的最常见药物之一。事实上，TDM 提供了一种现实的方法来根据血浆浓度调整癫痫药物剂量，以优化其临床结果。TDM 最常见的技术是 HPLC，它是绿色环保性很低的一种分析技术。吡仑帕奈 (PER) 是一种固有的荧光化合物，其荧光团使得 PER 可以被敏感的定量检测。

方法：本文介绍了一种灵敏、特异性、环保的荧光光度法测定 PER 方法的开发和验证过程。研究并优化了影响化合物荧光强度的实验参数，包括稀释溶剂、温度和激发波长。实验中采用乙腈法， $\lambda_{ex}$  295nm,  $\lambda_{em}$  431 nm, 浓度范围为 5-60 ng/mL。采用该方法测定人血浆中 PER，在 15~50 ng/mL 范围内检测成功。该方法对 PER 具有敏感性和特异性，可成功应用于 PER 的 TDM 和 QC 实验室。

## 7. 基于金纳米颗粒检测功能饮料中大麻二酚的横向流动条的开发

Development of a gold nanoparticle-based lateral-flow strip for the detection of cannabidiol in functional beverages

DOI:10.1039/d3an00084b

Shuai Lv, Xinxin Xu, Lingling Guo, Liguang Xu, Liqiang Liu, Hua Kuang, Chuanlai Xu

大麻二酚(CBD)是最主要的大麻素，可能导致成瘾和肝损伤。在本研究中，我们通过衍生 CBD 合成了一个含有间隔臂羧基的 CBD 半抗原。制备了高特异性、高敏感性单克隆抗体(mAb)，最大半抑制浓度为 2.03 ng mL<sup>-1</sup>，检出限为 0.32 ng mL<sup>-1</sup>。MAb 对 CBD 具有高度特异性。我们开发了一种用于检测功能饮料中 CBD 的免疫色谱

法(ICA), 其可见检测限度为 100 ng mL<sup>-1</sup>, 截止值为 1000 ng mL<sup>-1</sup>。与 HPLC 相比, ICA 具有更高的效率和准确性, 可用于样品中 CBD 的快速现场检测。

## 8. 灵敏的 MALDI-TOF MS 和“开启”荧光基因传感器检测中枢神经系统药物引起的 DNA 损伤

Sensitive MALDI-TOF MS and 'turn-on' fluorescent genosensor for the determination of DNA damage induced by CNS acting drugs

DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124547.

Amira F El-Yazbi, Feda A H Elgammal, Marwa S Moneeb, Suzy M Sabry

评估药物获益/风险比时应考虑各种药物的遗传毒性和致癌性不良反应。因此, 本研究的范围是检查由三种 CNS 作用药物引发的 DNA 损伤的动力学;卡马西平、喹硫平和去文拉法辛。我们提出了两种精确、简便、绿色的检测药物诱导 DNA 损伤的方法;MALDI-TOF MS 和铽 (Tb<sup>3+</sup>) 荧光基因传感器。结果表明, 研究中所有的药物诱导的 DNA 损伤表现为由 MALDI-TOF MS 分析的 DNA 分子离子峰的显著消失, 而其他较小的 m/z 峰的出现, 表明 DNA 链断裂的形成。此外, 在每种药物与 dsDNA 共同孵育的过程中, Tb<sup>3+</sup>荧光发生与 DNA 损伤的量成比例的显著增强。此外, 我们还对 DNA 损伤的机制进行了检查。与其他方法报道的 DNA 损伤的检测方式相比, 我们提出的 Tb<sup>3+</sup>荧光基因传感器显示出优越的选择性和灵敏度, 而且较显著地更简单也更便宜。此外, 我们使用小牛胸腺 DNA 研究了这些药物的 DNA 损伤效力, 以阐明与研究药物对天然 DNA 相关的潜在安全性危害。

## 9. 新型镧氧化铁纳米颗粒通过吸附和生物增强作用减轻了卡马西平对厌氧消化的抑制作用

Novel lanthanum-iron oxide nanoparticles alleviate the inhibition of anaerobic digestion by carbamazepine through adsorption and bioaugmentation

DOI: 10.1016/j.jenvman.2023.117975

Junwei Yang, Huiwen Zhang, Kexin Tian, Yun Zhang, Jishi Zhang

一些报告表明, 药品和个人护理产品(PPCPs)对厌氧消化(AD)有一些负面影响, 但没有方便和有效的策略来减轻这些不利影响。卡马西平的典型 PPCPs 对乳酸 AD 过程有较强的负面影响。因此, 本研究利用新型镧-氧化铁纳米粒子(LaFeO<sub>3</sub>)进行吸附和生物增强, 以减弱卡马西平的负面作用。随着 LaFeO<sub>3</sub> NPs 用量在 0 ~ 200 mg/L 范围内增加, 卡马西平的吸附去除率从 0 提高到 44.30%, 为生物强化提供了必要的前提条件。吸附降低了卡马西平与厌氧菌直接接触的可能性, 部分减轻了卡马西平对微生物的抑制作用。LaFeO<sub>3</sub> NPs (25 mg/L)的最高甲烷(CH<sub>4</sub>)产率为 226.09 mL/g 乳酸, 比对照组提高了 30.06%, CH<sub>4</sub> 产率恢复到正常产率的 89.09%。尽管 LaFeO<sub>3</sub> NPs 能够恢复正常的 AD 性能, 但由于其抗生物降解性, 卡马西平的生物降解率仍低于 10%。生物增强主要体现在溶解有机物的生物利用度增强, 而细胞内 LaFeO<sub>3</sub> NPs 通过与腐殖质结合促进辅酶 F420 活性。在 LaFeO<sub>3</sub> 的作

用下, 成功构建了以 Longilinea 和 Methanosaeta 为功能菌的种间直接电子传递体系, 其电子传递速率由 0.021 s<sup>-1</sup> 提高到 0.033 s<sup>-1</sup>。在卡马西平的作用下, LaFeO<sub>3</sub> NPs 最终以吸附和生物增强的方式恢复了 AD 性能。

## 10. 咪达唑仑在大鼠中的剂量依赖性药代动力学: 肝脏首过代谢的影响

Dose-dependent pharmacokinetics of midazolam in rats: influence of hepatic first-pass metabolism

DOI: 10.1080/00498254.2023.2200524.

Run Li, Qingqing Wang, Zihou Liu, Like Xie, Zhipeng Diao, Ying Peng, Guangji Wang, Jianguo Sun

为了鉴定咪达唑仑的剂量依赖性药代动力学特征并评估肠和肝脏首过效应对 Sprague-Dawley 大鼠咪达唑仑的影响, 我们用双插管法同时测定咪达唑仑在门静脉和全身血浆中的浓度-时间曲线下面积 (AUC)。结果发现, 不同口服给药剂量的门静脉血中残留约 75% 的剂量, 而 37 mg/kg 时肝脏生物利用度为 86.20%, 显著高于 9 mg/kg 时的 16.2%。肝门静脉给药后, 在全身血浆中观察到咪达唑仑 AUC 的不成比例的增加和代谢物暴露的显著降低。在体外研究中, 咪达唑仑在 300 μM 时比 100 μM 时咪达唑仑代谢产物的形成率显著降低, 这些结果表明, 不仅首过代谢的饱和度, 肝脏代谢的抑制也是咪达唑仑非线性 PK 的原因。因此, 当咪达唑仑用作药物相互作用研究中的探针时, 应选择合理的剂量, 特别是对于经历肝脏首过代谢的口服药物。

## 11. 异氟醚和氯胺酮-噶嗪改变 [18F]SynVesT-1 在小鼠脑内的药代动力学

Isoflurane and ketamine-xylazine modify pharmacokinetics of [18F]SynVesT-1 in the mouse brain

J Cereb Blood Flow Metab. 2023 Apr 27;Pages 271678X231173185.DOI:10.1177/0271678X231173185

Alan Miranda, Daniele Bertoglio, Caro De Weerd, Steven Staelens, Jeroen Verhaeghe

我们研究了异氟醚和氯胺酮-噶嗪麻醉对小鼠脑内正电子发射断层扫描(PET)示踪剂 [18F]SynVesT-1 的影响。[18F]C57BL/6J 小鼠在五种情况下进行了 synvest1 - PET 扫描: 异氟醚麻醉 (ANISO)、氯胺酮-噶嗪 (ANKX)、清醒时自由活动 (AW)、清醒后异氟醚给药 (AW/ANISO) 或氯胺酮-噶嗪 (AW/ANKX), 示踪剂注射后 20 分钟。给予左乙拉西坦 (LEV, 200 mg/kg) 后, 对小鼠进行 ANISO、ANKX 和 AW 扫描, 以评估非置换性结合反应。对 ANISO、ANKX 和 AW 小鼠进行代谢物分析。最后, 在注射后 30 分钟对 ANISO、ANKX 和 AW 小鼠进行体内放射自显影以验证。动力学建模和代谢物校正图像衍生输入函数, 共同执行计算总和不可置换的分布体积 (VT(IDIF))。ANKX 组 VT(IDIF) 低于 AW 组 (p < 0.0001), ANISO 组 VT(IDIF) 高于 AW 组 (p < 0.0001)。非移位性 VT(IDIF) 在 ANISO 和 AW 之间有显著差异, 而在 ANKX 和 AW 之间无显著差异。在给予异氟醚或氯胺酮-噶嗪后观察 TAC 冲洗的变化。观察到的示踪剂动力学和分布体积的变化可能由麻醉引起的生理变化以及诱导的细胞效应来解释。

# 模型研究

## 1. 用于药物渗透性研究的血脑屏障(BBB)的人原代内皮细胞模型的功能和靶向蛋白质组学特征

Functional and targeted proteomics characterization of a human primary endothelial cell model of the blood-brain barrier (BBB) for drug permeability studies

Toxicol Appl Pharmacol. 2023 Apr 15;Vol.465 Pages 116456. Doi: 10.1016/j.taap.2023.116456. Epub 2023 Mar 12.

David Gomez-Zepeda, Nicolas Perrière, Fabienne Glacial, Meryam Taghi, Cérina Chhuon, Jean-Michel Scherrmann, Philippe Sergent, Amélie Moreau, Claire Denizot, Yannick Parmentier, Salvatore Cisternino, Xavier Declèves, Marie-Claude Menet

血脑屏障(BBB)保护大脑免受毒素的侵害, 但会阻碍神经治疗药物的渗透。因此, 必须仔细评估化疗药物的血脑屏障通透性。在这里, 我们的目标是建立一个人类大脑微血管内皮细胞(BMVECs)原代培养的工作流程, 以研究药物的脑通透性和生物利用度。此外, 我们从连接蛋白和药物转运蛋白的定量表达以及药物渗透性方面对血脑屏障模型进行了表征的鉴定和验证。我们从胶质瘤患者活检组织中分离出脑微血管(MVs)并培养 BMVECs。然后, 我们使用靶向 LC-MS 蛋白质组学进行绝对蛋白定量和免疫染色来鉴定蛋白质定位和放射标记药物来预测药物在人血脑屏障中的行为。ABC 转运蛋白、连接蛋白和细胞标记物在培养的 BMVECs 中的丰度水平与 MVs 相似, 并正确定位于细胞膜。使用初级 BMVECs 在体外测试的渗透值(入口和出口)和流出比在体内的预期值范围内。它们正确地反映了 20 种药物(卡马西平、地西泮、丙咪嗪、酮洛芬、扑热息痛、心得安、磺胺柳嗪、特布他林、华法林、西咪替丁、环丙沙星、地高辛、茚地那韦、甲氨蝶呤、氧氟沙星、叠氮胸苷(AZT)、吲哚美辛、维拉帕米、quinidine 和哌唑嗪)的转运机制。我们建立了一个适合研究药物血脑通透性的人体外初级模型, 该模型具有典型的转运蛋白和连接蛋白的定量丰度, 以及药物通透性谱, 模拟了人血脑屏障。我们的研究结果表明, 这种方法可以用于患者特异性 BMVEC 培养, 以评估血脑屏障药物的渗透性, 并制定个性化的治疗策略。

## 2. 利用高效液相色谱建立制备液相色谱农药修复策略模型

Modeling a pesticide remediation strategy for preparative liquid chromatography using high-performance liquid chromatography

J Cannabis Res. 2023 Apr 13;Vol.5 Issue 1 Pages 13. Doi: 10.1186/s42238-023-00172-1.

Jamie Cuchiaro, James Baumgartner, Melissa M Reynolds

背景: 大麻苜蓿 L.也称为工业大麻, 主要作为大麻素大麻二酚(CBD)和 9-四氢大麻酚 (9-THC) 的原料种植。植物生长过程中的农药污染是大麻产业的一个常见问题, 它可能导致植物生物物质和由受污染材料制成的产品无法使用。确保安全合规的补救策略对该行业至关重要, 且应特别考虑到使用的补救策略应当对产品中含有的大麻

素无害。制备液相色谱 (PLC) 是一种有吸引力的策略, 它既能用于补救农药污染问题, 同时也促进了大麻生物物质中大麻素的定向分离。

方法: 本研究通过比较 11 种农药相对于 26 种大麻素的保留时间, 评价了通过液相色谱洗脱液分馏的农药修复的小规模适用性。进行保留时间评估的十种杀虫剂是: 除虫菊素、吡虫啉、胡椒基丁醚、除虫菊酯 (I/II 混合物)、敌草隆、氯菊酯、保斯利特、西维因、旋藻黄素 A 和啉氯丁胺。我们使用 Agilent Infinity II 1260 高效液相色谱-二极管阵列检测 (HPLC-DAD) 对分析物进行定量之前的分离分析。使用的检测波长为 208、220、230 和 240 nm。初步研究使用 Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 3.0×50 mm 柱, 粒径为 2.7μm, 采用二元梯度进行分析。在对 Phenomenex Luna 10μm C18 PREP 固定相的初步研究中, 我们使用了 150×4.6 mm 色谱柱。

结果: 我们评价了标准品和大麻基质的保留时间。使用的基质为生大麻花、乙醇粗提物、CO<sub>2</sub> 粗提物、蒸馏物、蒸馏母液和蒸馏塔底物。杀虫剂噻虫胺、吡虫啉、西维因、敌草隆、刺菌黄素 A 和霉丁胺在最初 3.6 分钟内洗脱, 所有大麻素 (除 7-OH-CBD 外) 在所有评估的基质的 19 分钟梯度的最后 12.6 分钟被洗脱。7-OH-CBD 和 boscalid 的洗脱时间分别为 3.44 和 3.55 分钟。

讨论: 7-OH-CBD 是 CBD 的代谢物, 而在被评估的大麻基质中未观察到。因此, 本方法适用于在试用的 6 种大麻基质中分离 11 种农药中的 7 种和 26 种大麻素中的 25 种。7-OH-CBD、除虫菊酯 I 和 II (RTA: 6.8 分钟, RTB: 10.5 分钟)、氯菊酯 (RTA: 11.9 分钟, RTB: 12.2 分钟) 和丁醚 (RTA: 8.3 分钟, RTB: 11.7 分钟) 这几种物质需要额外的分馏或纯化步骤。

结论: 该方法采用制备尺度固定相, 通过小规模试验证明了具有一致的洗脱谱线。该方法从大麻素中分离出了农药, 表明洗脱分馏是一种极具吸引力的工业解决方案, 可用于修复被农药污染的大麻材料和大麻素的靶向分离。

# 新药

## 1. 新型 7-氮杂吡啶衍生物的设计、合成、抗惊厥活性和结构-活性关系

Design, synthesis, anticonvulsant activity and structure-activity relationships of novel 7-Azaindole derivatives

Bioorg Chem. 2023 Apr; Vol.133 Pages 106430. Doi: 10.1016/j.bioorg.2023.106430. Epub 2023 Feb 17.

Qingfei Meng, Xue Ren, Rui Wang, Yu Han, Xiufen Li, Qin Zhang, Zhenpeng Li, Yuexing Wang, Longjiang Huang, Haibo Yu

为了寻找具有良好抗惊厥活性和低神经毒性的新型化合物，我们设计并合成了一系列 3-(1, 2, 3, 6-四氢吡啶)-7-氮杂吡啶衍生物。通过最大电刺激 (MES) 和戊四唑 (PTZ) 试验评估了它们的抗惊厥活性，并通过旋杆试验测定了神经毒性。在 PTZ 诱导的癫痫模型中，化合物 4i、4p 和 5k 显示出显著的抗惊厥活性，ED<sub>50</sub> 值分别为 30.55 毫克/千克、19.72 毫克/千克和 25.46 毫克/千克。然而，这些化合物在 MES 模型中没有显示任何抗惊厥活性。更重要的是，这些化合物的神经毒性较低，它们的保护指数 (PI=TD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>) 值分别为 8.58、10.29 和 7.41。为了获得更清晰的结构-活性关系，我们在 4i、4p 和 5k 的基础上合理设计了更多的化合物，并在 PTZ 模型上评估了其抗惊厥活性。结果表明，7-氮杂吡啶 7 位上的 N 原子和 1,2,3,6-四氢吡啶骨架上的双键对抗癫痫活性至关重要

## 2. GABA<sub>A</sub>受体激动剂 KRM-II-81 的结构类似物是口服生物可利用的没有镇静作用的抗惊厥药

Structural Analogs of the GABA<sub>A</sub> Receptor Agonist KRM-II-81 Are Orally Bioavailable Anticonvulsants without Sedation

J Pharmacol Exp Ther. 2023 Apr; Vol.385 Issue 1 Pages 50-61. Doi: 10.1124/jpet.122.001362. Epub 2023 Feb 6.C

Kamal P Pandey, Branka Divović, Farjana Rashid, Lalit K Golani, Rok Cerne, Nicolas M Zahn, Michelle Jean Meyer, Leggy A Arnold, Dishary Sharmin, Md Yeunus Mian, Jodi L Smith, Xingjie Ping, Xiaoming Jin, Arnold Lippa, V V N Phani Babu Tiruveedhula, James M Cook, Miroslav M Savić, Jeffrey M Witkin

为了提供备用化合物以支持一种 GABA 受体 (GABA<sub>A</sub>R) 增强剂 KRM-II-81 的开发，我们设计了三种新型类似物：用 2'-Cl-苯基 (FR-II-60) 取代吡啶基，通过添加乙基 (KPP-III-34 和 KPP-III-51) 改变噁唑环中 N 和 O 原子的位置，或用 Br 原子代替 KRM-II-81 的乙炔基 (KPP-III-34)。将这些化合物与与脑 GABA<sub>A</sub>Rs 相结合。腹腔内使用 FR-II-60 和 KPP-III-34 在小鼠中产生抗惊厥活性[最大电休克 (MES) 诱导的癫痫发作或 6Hz 诱导的癫痫发作]，而 KPP-III-51 则没有。尽管所有化合物都是口服生物可利用的，但相对于 KRM-II-60，(FR-II-51 和 KPP-III-81) 结构变化减少了血浆和大脑暴露。口服每种化合物在小鼠中导致阵挛性和强直性癫痫发作的潜伏期以及戊四唑 (PTZ) 诱导的致死性剂量呈依赖性增加。由于 KPP-III-34 产生的脑暴露曲线下面积 (AUC) 最高，因此选择它进行进一步分析。口服 KPP-III-34 抑制角膜点燃小鼠的癫痫发作、内侧颞叶癫痫小鼠的海马阵发性放电和 PTZ 诱导的大鼠惊厥。在小鼠中仅观察到短暂的感觉运动障碍，而 34mg / kg 剂量的 KPP-III-500 在大鼠中未产生损

害。分子对接研究表明，与镇静化合物阿普唑仑相比，所有化合物与 $\alpha 1\text{His}102$ 的结合倾向都降低；其中，溴取代的 KPP-III-34 表现出最少的相互作用。总体而言，这些发现记录了三种新型 KRM-II-81 类似物的口服生物利用度和抗惊厥功效，其镇静作用均降低。

重要性陈述：一种新的低耐受倾向的非镇静化合物 KRM-II-81 正在进入临床开发阶段。三种新的类似物具有口服生物利用度，在啮齿动物中产生抗惊厥作用，并显示出低感觉运动障碍。KPP-III-34 在耐药性癫痫模型中显示出疗效。对接研究表明，化合物与镇静相关的 $\alpha 1\text{His}102$ 残基结合的倾向较低。因此，非镇静类咪唑二氮卓类抗惊厥药列表中增加了三种额外的结构，可作为 KRM-II-81 临床开发的候补。

### 3. E2730，一种新型选择性非竞争性 GAT1 抑制剂，可作为抗癫痫发作的候选药物

Discovery of E2730, a novel selective uncompetitive GAT1 inhibitor, as a candidate for anti-seizure medication.

Epilepsia Open. 2023 Apr 13. Doi: 10.1002/epi4.12741. Online ahead of print.

Kazuyuki Fukushima, Hiroyuki Higashiyama, Yuji Kazuta, Keisuke Hashimoto, Naoto Watanabe, Yoshiaki Furuya, Yoshimasa Ito, Ting Wu, Takashi Kosasa, Delia M Talos, Yeri Song, Nicholas S Roberts, Frances E Jensen, Takahisa Hanada, Katsutoshi Ido

目的：截至 2022 年，已有 36 种抗癫痫药物 (ASM) 获得治疗癫痫的许可，但不良反应 (AE) 仍时有报道。因此，比起疗效和 AE 风险之间差距较小的 ASM，疗效和 AE 之间差距较大的 ASM 更受欢迎。E2730 是通过体内表型筛选发现的，其是 $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 转运蛋白 1 (GAT1) 的一种非竞争性的选择性抑制剂。在这里，我们描述了 E2730 的临床前特征。

方法：我们在几种癫痫动物模型中评估 E2730 的抗癫痫作用：角膜点燃、6 Hz-44 mA 精神运动性癫痫发作、杏仁核点燃、脆性 X 综合征和 Dravet 综合征模型。在加速旋杆试验中评估了 E2730 对运动协调性的影响。通过 [ $^3\text{H}$ ]E2730 结合试验探讨了 E2730 的作用机制。通过稳定表达 GAT1、GAT2、GAT3 或甜菜碱/GABA 转运蛋白 1 (BGT-1) 的 HEK293 细胞的 GABA 摄取测定来检测 GAT1 对其他 GABA 转运蛋白的选择性。为了进一步研究 E2730 介导的 GAT1 抑制机制，在不同 GABA 浓度的条件下进行了体内微透析和体外 GABA 摄取测定。

结果：E2730 在评估的动物模型中显示出抗癫痫作用，且在治疗效果和运动不协调中表现出约大于 20 倍的差距。 [ $^3\text{H}$ ]E2730 与脑突触体膜的结合在 GAT1 缺陷小鼠中消失，并且 E2730 选择性地抑制 GAT1 介导的 GABA 摄取，而不是其他 GABA 转运蛋白。此外，GABA 摄取测定的结果显示，E2730 介导的 GAT1 抑制与体外环境 GABA 水平呈正相关。E2730 在突触过度活化条件下也增加了细胞外 GABA 浓度，但在体内基础水平下没有增加。

意义：E2730 是一种新的、选择性的、非竞争性的 GAT1 抑制剂，它在突触活性增加的条件下选择性地发挥作用，因而在治疗效果和运动不协调之间表现出很大的差距。

#### 4. 靶向癫痫病灶的 ROS/电双反应纳米凝胶能够重塑异常回路和炎症微环境

ROS/Electro Dual-Reactive Nanogel for Targeting Epileptic Foci to Remodel Aberrant Circuits and Inflammatory Microenvironment

ACS Nano. 2023 Apr 25;Vol.17 Issue 8 Pages 7847-7864. Doi: 10.1021/acsnano.3c01140. Epub 2023 Apr 11.

Zheng Zhou, Keying Li, Yun Guo, Peixin Liu, Qinjun Chen, Hongrui Fan, Tao Sun, Chen Jiang

针对癫痫的药物治疗面临着棘手的问题，特别是在癫痫潜伏期，临床抗癫痫药物（AEDs）无法阻止癫痫发生。神经元的异常回路与癫痫病灶中神经胶质细胞的炎症微环境相互作用，导致复发性癫痫发作和难治性癫痫。本文选择苯妥英（PHT）作为模型药物，衍生出 ROS 反应性和消耗性的前药，其与电反应基团（磺酸盐钠，SS）和癫痫焦点识别基团（ $\alpha$ -甲基-L-色氨酸，AMT）结合形成水凝胶纳米颗粒（即纳米凝胶）。纳米凝胶将靶向癫痫病灶，响应微环境中高浓度的活性氧（ROS）释放 PHT，并抑制过激电路。同时，随着 ROS 的清除，纳米凝胶还可以减少氧化应激，缓解微环境炎症。因此，这种纳米凝胶将实现癫痫病变的协同调节。我们的纳米凝胶有望为抗癫痫治疗提供更全面的策略。

#### 5. Inflachromene 通过抑制 HMGB1 易位减轻小鼠癫痫模型的痫性发作严重程度

Inflachromene attenuates seizure severity in mouse epilepsy models via inhibiting HMGB1 translocation

Acta Pharmacol Sin. 2023 Apr 19. Doi: 10.1038/s41401-023-01087-6. Online ahead of print.

Si-Jie Dai, Yu-Ying Shao, Yang Zheng, Jin-Yi Sun, Zhi-Sheng Li, Jia-Ying Shi, Meng-Qi Yan, Xiao-Yun Qiu, Ceng-Lin Xu, Wan-Sang Cho, Masahiro Nishibori, Sihyeong Yi, Seung Bum Park, Yi Wang, Zhong Chen

背景：目前的抗癫痫药物（ASD）还不能很好地控制癫痫。高迁移率族盒 1（HMGB1）是细胞核中的 DNA 结合蛋白，可调节转录活性并维持染色质结构和 DNA 修复。在癫痫患者的大脑中，HMGB1 由激活的胶质细胞和神经元释放，其可与 Toll 样受体 4（TLR4）和下游谷氨酸能 NMDA 受体等多种受体相互作用，从而增强神经兴奋性。但目前缺乏针对 HMGB1 相关通路的小分子药物。

方法：在这项研究中，我们评估了 inflachromene（ICM）（一种靶向 HMGB 的小分子抑制剂）在小鼠癫痫模型中的治疗潜力。我们在小鼠中建立了戊四唑、红藻氨酸和点燃诱导的癫痫模型并用 ICM（3、10 mg/kg，ip）预处理。

结果：实验结果表明，ICM 预处理显著降低了所有三种癫痫模型中癫痫发作的严重程度。ICM（10 mg/kg）在红藻氨酸诱导的癫痫状态（SE）模型中发挥了最明显的抗癫痫作用。通过对红藻氨酸诱导的 SE 小鼠的脑切片进行免疫组织化学分析，我们发现红藻氨酸极大地增强了海马体中的 HMGB1 易位，这种改变以亚区域和细胞类型依赖性方式被 ICM 预处理减弱。值得注意的是，在癫痫病灶 CA1 区域，ICM 预处理主要抑制小胶质细胞中的 HMGB1 易位。此外，ICM 的抗癫痫作用与 HMGB1 靶向相关，因为预注射抗 HMGB1 单克隆抗体（5 mg/kg，ip）阻断了 ICM 在红藻氨酸诱导的 SE 模型中的癫痫抑制作用。此外，ICM 预处理显著减轻了红藻氨

酸诱导的 SE 模型中的锥体神经元丢失和颗粒细胞分散。这些结果表明 ICM 是一种具有抗癫痫发作潜力的靶向 HMGB 的小分子，这可能有助于开发治疗癫痫的潜在药物。

## 6. 在原代皮质培养细胞中用波形分析进行同步钙振荡的表型筛选

Phenotypic screening using waveform analysis of synchronized calcium oscillations in primary cortical cultures

PLoS One. 2023 Apr 28 Vol.18 Issue 4 Pages e0271782. Doi: 10.1371/journal.pone.0271782. eCollection 2023.

Richi Sakaguchi, Saki Nakamura, Hiroyuki Iha, Masaki Tanaka

目前，体外表型筛选方法被广泛用于药物开发。在癫痫研究领域，神经元活动的测量已经用于预测抗癫痫药物的疗效。神经元中钙振荡的荧光测量通常用于测量神经元的活动，并且一些抗癫痫药物已经使用了这种分析技术进行评估。然而，在先前的报告中，波形的变化并未得到量化。在此，我们开发了一个包含新的波形量化分析方法的高通量筛选系统，此外，我们的方法成功地实现了 96 孔板中钙振荡的同步测量。我们的方法能自动提取波形特征，并能够通过主成分分析来确定一些抗癫痫药物的特征。此外，我们还证明了主成分分析散点图中与化合物浓度一致的轨迹图是抗癫痫药物所独特的机制。我们相信，这一研究钙离子振荡的特性的方法能够帮助更好地理解现有抗癫痫药物的特性，并预测新的候选药物的作用机制。

# 环境毒理

## 1. 过氧化氢/磷酸修饰水对磺胺甲恶唑和卡马西平吸附的影响：含氧官能团的作用

Hydrogen Peroxide/Phosphoric Acid Modification of Hydrochars for Sulfamethoxazole and Carbamazepine Adsorption: The Role of Oxygen-Containing Functional Groups

Langmuir. 2023 Apr 25;Vol.39 Issue 16 Pages 5679-5688. Doi: 10.1021/acs.langmuir.2c03353. Epub 2023 Apr 11.

Yifan Niu, Peng Gao, Shaohua Ju, Fangfang Li, Siyao Wang, Zhimin Xu, Junjian Lin, Jun Yang, Hongbo Peng

磺酰胺类抗生素和药物等新出现的污染物已在水和土壤中被广泛检测到, 对环境和人类健康方面产生了严重问题。因此, 迫切需要开发一种去除它们的技术。本工作采用水热碳化法, 以不同温度的松木屑为原料制备水炭。为了改善 HC<sub>s</sub> 的物理化学产物, 使用磷酸 (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) 和过氧化氢 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 对这些 HC<sub>s</sub> 进行改性, 它们分别被称为 PHC<sub>s</sub> 和 HHC<sub>s</sub>。我们系统研究了原始和改性盐酸对磺胺甲恶唑 (SMX) 和卡马西平 (CBZ) 的吸附。扫描电子显微镜 (SEM) 和 X 射线衍射 (XRD) 结果表明, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 改性导致形成无序的碳结构和丰富的孔隙。X 射线光电子能谱 (XPS) 和傅里叶变换红外光谱 (FTIR) 结果表明, 改性后 HC<sub>s</sub> 的羧基 (-COOH) 和羟基 (-OH) 官能基团增加, 这是 SMX 和 CBZ 在 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 改性的 HC<sub>s</sub> 上比原始 HC<sub>s</sub> 更高吸附的主要原因。此外, 这两种化学物质的-COOH/C=O 和 logK<sub>d</sub> 之间的正相关关系也表明, 含氧官能团在 SMX 和 CBZ 的吸附中起着至关重要的作用。与 SMX 相比, CBZ 与原始/改性的 HC 之间的强疏水相互作用和π-π相互作用导致其更高的吸附率。本研究的结果为研究原始和改性 HC<sub>s</sub> 对有机污染物的吸附机理和环境行为提供了一个新的视角。

## 2. 地中海沿岸泻湖中药物的生物积累和命运:一次山洪事件的时间变化和影响

Bioaccumulation and fate of pharmaceuticals in a Mediterranean coastal lagoon: Temporal variation and impact of a flash flood event

Environ Res. 2023 Jul 1;Vol.228 Pages 115887. Doi: 10.1016/j.envres.2023.115887. Epub 2023 Apr 11.

J M Castaño-Ortiz, R Gil-Solsona, N Ospina-Alvarez, M M García-Pimentel, V M León, L H M L M Santos, D Barceló, S Rodríguez-Mozaz

沿海生态系统特别容易受到来自人类影响地区的陆地输入污染物的影响。污水处理厂无法去除的药物等污染物 (PhACs) 普遍存在, 导致它们不断进入海洋环境。本文通过评估 PhACs 在海水和沉积物中的存在以及它们在水生生物中的生物积累, 研究了 2018 年和 2019 年半封闭沿海泻湖 (西班牙东南部 Mar Menor) PhACs 的季节性发生。我们还通过将上述数据与 2010 年至 2011 年期间在停止向泻湖永久排放处理过的废水之前进行的一项研究进行比较, 评估了污染水平的变化。我们还评估了山洪事件 (2019 年 9 月) 对 PhACs 污染的影响。在 2018-2019 年期间, 海水中共发现了 7 种化合物 (在所分析的 69 种 phac 中), 检测频率 (<33%) 和浓度 (克拉霉素高达 11 ng/L) 有限。在所有的化合物中, 仅在沉积物中发现的卡马西平 (ND-1.2 ng/g dw), 表明与 2010-2011 年 (海水和沉积物中分别检测到 24 种和 13 种化合物) 相比, 环境质量有所改善。然而, 对鱼类和软体动物的生物监测显示,

尽管没有高于 2010 年的水平，镇痛/抗炎药物、脂质调节剂、精神药物和β阻断剂的积累仍显著。与 2018-2019 年的采样活动相比，2019 年的山洪事件增加了泻湖中 phac 的数量，特别是在上层水中。在山洪暴发后，抗生素克拉霉素和磺胺吡啶在泻湖中产生了有史以来最高的浓度(分别为 297 和 145 ng/L)，2011 年阿奇霉素的浓度为 155 ng/L。在评估药品对沿海地区脆弱的水生生态系统构成的风险时，应考虑到与下水道溢流和土壤动员有关的山洪暴发事件，在气候变化情景下这些事件的发生率预计会增加。

### 3. 绿色分析化学与实验设计：唑尼沙胺的联合分析方法

Green analytical chemistry and experimental design: a combined approach for the analysis of zonisamide

BMC Chem. 2023 Apr 17;Vol.17 Issue 1 Pages 38. Doi: 10.1186/s13065-023-00942-1.

Soha G Elsheikh, Abeer M E Hassan, Yasmin M Fayez, Sally S El-Mosallamy

我们采用绿色分析化学原理和实验设计相结合的方法，开发了灵敏、重现性好、稳定性好的高效液相色谱法来测定唑尼沙胺 (ZNS)。我们采用响应面中心组合设计法确定了三个色谱参数的最佳条件。Kromasil C18 柱 (150mm × 4.6 mm, 5μm)，乙醇、H<sub>2</sub>O (30:70v/v) 作为流动相，流速为 1mL/min, 35°C，浓度范围 0.5-10μg/mL。相比之下，TLC-密度测定法在用硅胶 60 F254 作为固定相和氯仿预涂覆的铝板上进行：甲醇：乙酸 (8:1.5:0.5 体积) 作为显影体系。在 2-10μg/条带范围内获得了可重复的结果。HPLC 和 TLC 色谱图分别在 280nm 和 240nm 处扫描。已按照 ICH 指导原则对建议的方法进行了验证，并且在当前研究的结果与官方 USP 方法之间未检测到统计学显著性差异。我们还发现，使用这一实验设计通过减少对环境的影响实现了绿色概念。最后，我们使用生态尺度，GAPI 和 AGREE 来评估所建议的方法的环境影响。

### 4. 用于识别低渗透性土壤地区化粪池系统污染河流的来源和传输途径的化学和生物示踪剂。

Chemical and biological tracers to identify source and transport pathways of septic system contamination to streams in areas with low permeability soils.

Sci Total Environ. 2023 Apr 20; Vol.870 Pages 161866. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.161866. Epub 2023 Jan 26.

Maria Digaletos, Carol J Ptacek, Janis Thomas, YingYing Liu

化粪池系统广泛应用于缺乏集中式污水处理系统的农村地区。化粪池系统中生活废水污染物的不完全去除会导致营养物 (P 和 N)、细菌/病毒和痕量污染物浸出到周围的地下水和地表水中。本研究的重点是描述化粪池系统安装在中等至细粒度覆盖材料的地方的污水污染物去向，以评估上述指标在这些环境中对地下水和地表水质量的潜在影响。我们选择了营养素和一系列人为示踪剂，包括宿主特异性粪便指示菌 (牛和人类特异性拟杆菌)、药物化合物 (咖啡因、卡马西平、吉非贝齐、布洛芬、萘普生和磺胺甲恶唑) 和人造甜味剂 (乙酰磺胺酸钾)，来评估传输特性的差异。我们从三个农村小村庄的上游 (US) 和下游 (DS) 溪流采集地表水样本 (n = 103)，一年内每月采集两次。结果表明溪流中存在废水标志物，下游出现了化学和生物人为示踪剂的浓度显著

升高。人类特异性拟杆菌、咖啡因和乙酰磺胺酸钾在所有下游位点均观察到持续的浓度升高。在三个研究地点，上游和下游之间的营养物质浓度不同。地表水样本中人类特异性拟杆菌的出现表明在淤泥/粘土覆盖层中存在优先流动路径。这些结果表明了使用联合示踪法的优势，包括保守示踪剂，如乙酰磺胺酸钾，与人类特异性生物指示剂拟杆菌（BacHum）相结合，这种方法不仅能够了解水质影响的来源，而且能够了解污染物从化粪池系统到附近河流的潜在运输途径。化粪池系统可能是使用细粒覆盖材料的农村小村庄中的一个未被充分认识的污染源；尽管如此，区分特定的营养来源（化粪池系统与农业）仍然具有挑战性。

## 5. 过氧乙酸基 UVA 光- fenton 反应:高价铁在高效选择性降解新出现的微污染物中的主导作用

Peracetic acid-based UVA photo-Fenton reaction: Dominant role of high-valent iron species toward efficient selective degradation of emerging micropollutants

J Hazard Mater. 2023 Jul 15;Vol.454 Pages 131448. Doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.131448. Epub 2023 Apr 19.

Xinyue Li, Wen Zhu, Sheng-Peng Sun

Fe<sup>2+</sup>/活化过氧乙酸(PAA)已被用于降解水中新出现的微污染物，但 Fe<sup>3+</sup>/Fe<sup>2+</sup>的缓慢循环限制了工艺效率，关于主要反应物质的争论仍在进行中。我们研究了紫外- a (UVA)照射下 Fe<sup>2+</sup>催化 PAA 对卡马西平、双氯芬酸、萘普生、磺胺甲恶唑和甲氧苄啶等 5 种典型微污染物的降解作用。结果表明:痕量 Fe<sup>2+</sup>(≤10 μM)在 UVA 的协同作用下对 PAA 有较好的催化作用，其对萘普生的降解效果优于无机过氧化物(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/过硫酸盐)光- fenton 工艺。值得注意的是，在 Fe<sup>2+</sup>/PAA/UVA 过程中，高价铁(IV)-氧配合物(FeIVO<sub>2</sub><sup>+</sup>)被确定为主要的反应物质，而有机自由基和羟基自由基的产生则非常少。因此，萘普生和双氯芬酸对多种微污染物的降解具有显著的选择性，其降解速度远快于卡马西平、磺胺甲恶唑和甲氧苄啶。我们基于萘普生的降解动力学，优化了关键操作参数，并通过实际水样萘普生的高效降解，揭示了萘普生的应用潜力。研究表明，在 Fe<sup>2+</sup>/PAA 体系中引入 UVA 不仅解决了 Fe<sup>2+</sup>再生速度慢的问题，而且大大减少了利用痕量 Fe<sup>2+</sup>产生的铁泥，具有实际应用价值。

# 影像学研究

## 1. 珍珠和牡蛎:盐和胡椒征, 耐药癫痫中的 PLNTY

Pearls & Oysters: Salt and Pepper Sign, PLNTY for Drug-Resistant Epilepsy

Neurology. 2023 Apr 18;Vol.100 Issue 16 Pages 791-795. Doi: 10.1212/WNL.0000000000206782. Epub 2022 Dec 23.

Elma M Paredes-Aragón, Norah A AlKhalidi, Jorge G Burneo, Donald Lee, Lee C Ang, David Steven, Maria MacDonald, Manuel Herrera-Aramburú, Seyed M Mirsattari

耐药性癫痫, 定义为 2 种或更多种抗癫痫药物治疗未能实现癫痫无发作, 占癫痫病例的 2/3。肿瘤在所有成人癫痫发作中占病因的 15%, 而在儿童期癫痫发作中占病因 6%。在这些肿瘤中, 疑诊的常见的亚型包括 DNET、神经节胶质瘤和低级别星形细胞瘤。肿瘤的分类有了新的进展, 而遗传学在其中起着关键作用。多形性低级别神经上皮肿瘤(PLNTY)是一种高度致病性的肿瘤亚型, 它可能与低级别胶质瘤很类似, 但病理和遗传学能提供线索:包括少突胶质细胞瘤样细胞成分、浸润模式以及强 cd34 免疫阳性染色。此外, 也有一个放射学上的关键发现:一种单灶性异常, 其在 MRI 脑 FLAIR 序列上最明显, 表现为“盐和胡椒征象”, 而在脑部 CT 显示为钙化。