



癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS

2023年6月(第十七期)

本期责任编辑：邹丽萍教授

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	1-5
药物	6
芬氟拉明	6
1. 芬氟拉明：多种机制?	6
丙戊酸	7
1. 遗传性全面性癫痫的最小有效丙戊酸钠剂量	7
2. 丙戊酸相关性高氨血症性脑病伴有全面抑制的脑电图：一例病例报告。	7
3. 监管限制对育龄妇女使用丙戊酸钠的影响：一项意大利研究	8
4. 每日服用维生素 D 对接受单一丙戊酸钠治疗的癫痫患儿血清维生素 D 水平的影响：一项随机对照试验	8
托吡酯	10
1. 静脉托吡酯治疗癫痫急症——人体首例病例报告	10
吡仑帕奈	11
1. 吡仑帕奈作为罕见遗传性癫痫的精准疗法	11
拉考沙胺	12
1. 拉考沙胺在 36 个月内的疗效和不良反应调查	12
2. 怀孕期间增加使用较新的抗惊厥药物：一项特别关注拉考沙胺的观察性研究	12
3. 妊娠期越来越多地使用新型抗发作药物：一项特别关注拉考沙胺的观察性研究	13
左乙拉西坦	14
1. 左乙拉西坦对伴有节律性癫痫样放电的癫痫患者的反常作用	14
2. 左乙拉西坦作为 WHO 2 级神经胶质瘤的一线抗发作药物：无癫痫发作的时间和治疗失败率	14
布立西坦	16
1. 一项关于静脉注射布瓦西坦治疗丛集性发作有效性的回顾性多中心研究：来自意大利经验的数据	16
2. 在侵入性和非侵入性视频脑电图监测中，布瓦西坦的快速静脉负荷	16
唑尼沙胺	18
1. 唑尼沙胺诱导的远端肾小管性酸中毒和危重低钾血症	18

大麻二酚..... 19

1. 发热感染相关性癫痫综合征 (FIRES) 急性期的大麻二酚..... 19
2. 药房大麻二酚 (CBD): 无需担心! 19

基础研究..... 20

1. 功能增强 SCN1A 致病性变异: 扩展表型谱和功能研究指导选择有效的抗发作药物..... 20
2. 替加宾和唑尼沙胺在炎症的星形胶质细胞-微胶质细胞共培养模型中不同地调节胶质细胞的特性..... 21
3. 2-脱氧葡萄糖(2-DG)的抗癫痫作用不依赖突触前空泡 ATP 泵(V-ATPase)或体细胞 ATP 敏感性钾通道(KATP) 21
4. 以多种药物靶向 GABA 和谷氨酸受体治疗胆碱能诱导的癫痫状态..... 22
5. 结合基因治疗癫痫: 基因序列定位和 AAV 血清类型影响表达并发挥抗癫痫作用 22
6. E2730 的发现, 一种新型选择性非竞争性 GAT1 抑制剂, 作为抗癫痫药物的候选药物 23
7. 天麻-石菖蒲汤在小鼠癫痫中的抗惊厥作用及化学组成..... 24
8. LncRNA FTX 通过 miR-142-5p/GABPB1 轴抑制体外癫痫样放电的海马神经元的铁死亡 24
9. ROS/Electro 双反应纳米凝胶用于靶向癫痫病灶以重塑异常电路和炎症微环境..... 25
10. 鲨肌醇对戊四氮诱发的癫痫具有抗癫痫作用..... 25
11. 负载小檗碱的玉米蛋白/透明质酸复合纳米颗粒有效可被脑部有效吸收以缓解癫痫 匹鲁卡品模型中的神经变性 26
12. 磷酸钙纳米制剂选择性消除癫痫神经元中的苯妥英抵抗以停止癫痫发作..... 26
13. 牛磺酸去氧胆酸 (TUDCA) 调节癫痫发作大鼠自主神经组织中的炎症和缺氧..... 26
14. 定痫丸联合丙戊酸对戊四氮致大鼠慢性癫痫的疗效及机制..... 27

临床研究..... 28

1. 产前暴露于抗发作药物以及儿童期和青少年期发病的精神疾病发生率 28
2. 日本局灶性癫痫成人患者对拉考沙胺、吡仑帕奈、拉莫三嗪和左乙拉西坦的依从性和持久性: 一项使用索赔数据库的描述性队列研究..... 29
3. 司替戊醇用于治疗 6 月龄以上且服用氯巴占的 Dravet 综合征患者的癫痫发作..... 29
4. 改良阿特金斯饮食治疗成人耐药性癫痫的前瞻性研究: 有效性、耐受性和依从性..... 30
5. 硫噻嗪作为儿童非自限性局灶性癫痫的附加疗法..... 31
6. 成人癫痫患者长时间无发作后是否应停用抗癫痫药物? 31

7. 处方抗发作药物剂量及其与规定每日剂量的相关性, 以实现新诊断癫痫患者的无癫痫发作.....	32
8. 长期抗发作药物使用与 2 型糖尿病的发生关联.....	32
9. 视频-脑电图监测指导抗癫痫发作药物减药。.....	33
10. 癫痫持续状态和苯二氮卓类药物治疗: 使用情况, 剂量不足和结局-来自一项回顾性、多中心登记的研究.....	34
11. 依佐加滨影响 KCNQ2 发育性和癫痫性脑病患者的癫痫发作和发展.....	34
12. 怀孕期间和产后一年内癫痫发作频率和抗发作药物治疗的变化。.....	35
13. 儿童癫痫合并孤独症的临床特征和耐药性:一项回顾性比较队列研究.....	35
14. 土耳其两家三级医疗中心的癫痫儿童患者中, 家长报告的补充和替代医学使用——患病率及预测因素.....	36
15. 描述在美国成年患者中新诊断的癫痫的治疗差距.....	37
16. 韩国癫痫患者的抗发作药物处方: 一项为期七年的基于人口的回顾性队列研究.....	37
17. 扩展使用计划中苯巴那酯在局灶性发作性癫痫患者中的真实世界安全性和有效性结果.....	38
18. 加拿大癫痫患者大麻合法化后使用情况的全国研究.....	39
19. 接受手术治疗的药物难治性癫痫儿童患者抗发作药物的使用减少.....	40
20. 辅助使用苯巴那酯治疗高度活跃和超难治性局灶性癫痫: 一项真实世界回顾性研究.....	40
21. 抗发作药物对癫痫成人脂质值的影响.....	41
22. 首选抗发作药物与新诊断的老年癫痫患者受伤的关联.....	41
23. 在第一种抗发作药物失败后, 应该使用替代单药治疗还是联合治疗? 来自 30 年队列研究的观察.....	42
24. 药物难治性癫痫患者临床试验不合格的原因。.....	43
25. 母源叶酸缺乏的遗传易感性是否会增加抗发作药物相关的语言障碍和自闭症特质在癫痫患者子女中的风险?.....	43
26. 管理妊娠期抗发作药物: 早期及更频繁的监测更好吗?.....	44
27. 抗发作药物是 SUDEP 的罪魁祸首吗?.....	45
28. 新型抗发作药物和自杀倾向: 对 FDA 不良事件报告系统数据库的分析。.....	45

其他 47

1. 亚洲资源有限国家的最新抗发作药物的经济性.....	47
2. H3 受体拮抗剂中 3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的抗癫痫作用.....	47
3. 基于临床副反应的抗癫痫药物重新定位.....	48
4. 苯巴那酯治疗药物难治性局灶性癫痫患者的成本效益.....	48
5. 在英格兰生活的智力障碍成年人中, 抗发作药物的处方用于行为和精神问题.....	49
6. 大便很重要! 对便秘对癫痫的影响进行的范围评估。.....	49

7. 青少年癫痫病患者客观治疗依从性的预测因素：动机的重要作用。	50
8. 抗发作药物在子宫内暴露后产生的特定胎儿畸形。	50

综述 52

1. 晚发肌阵挛性癫痫在唐氏综合症中的诊断和治疗：一项带有个体患者数据分析的系统综述	52
2. 当前和新兴的药物治疗 Lennox-Gastaut 综合征	52
3. 有癫痫和没有癫痫的孕妇产妇结果的比较：一项系统综述和荟萃分析	53
4. 临床实践中用于评估抗发作药物疗效的预后发作间期脑电图生物标志物和模型：一项范围性综述	54
5. 儿童癫痫持续状态：早期治疗，避免延迟。	54
6. 抗发作药物对脑电图（EEG）结果的影响。	55
7. 与个体化抗发作药物相关的 KCNQ2 相关癫痫的基因型-表型关系-系统综述。	55
8. 氯胺酮作为苯二氮卓类难治性惊厥性癫痫持续状态儿童的高级二线治疗	56
9. 发育性癫痫性脑病的精准治疗进展	56
10. 了解拉莫三嗪在中枢神经系统中的作用和未来可能的演变	56
11. 停用抗癫痫药物——何人、何时以及如何停用？	57
12. 智力障碍和癫痫患者的抗发作药物处方模式： 叙述性回顾和分析	57
13. 妊娠期间抗发作药物的使用和新生儿生长结果： 一项系统评价和 Meta 分析	58
14. 左乙拉西坦，从广谱使用到精准处方：叙述性评论和专家意见	58
15. 癫痫的药物治疗	59

生酮饮食 60

1. 实施生酮饮食对于难治性癫痫成年患者存在困难	60
2. 生酮饮食疗法治疗儿童癫痫的核心结果集（CORE-KDT 研究）：国际家长和健康专家共识	60
3. 生酮饮食治疗后耐药性癫痫患儿抗发作药物的血清浓度降低	61
4. 使用基于 GC/MS 和 LC/MS 的代谢组学全面研究生酮饮食疗法引起的代谢变化	62

指南 63

1. 苯巴那酯在全面性癫痫和合并全面性和局灶性癫痫中的应用	63
-------------------------------------	----

副作用 64

1. 拉莫三嗪新用药者中诱导表皮坏死松解的剂量效应:德国严重皮肤反应注册研究结果 64

药代动力学 65

1. 健康老年参与者的布瓦西坦药代动力学、安全性和耐受性。 65
2. 在 1 期健康志愿者试验中同时给予大麻二酚和依维莫司的药代动力学药物相互作用 65
3. 一种新型的基于葡甲胺的托吡酯注射液和托吡酯制品治疗癫痫持续状态的临床前药代动力学和耐受性... 66
4. N-乙酰半胱氨酸：重新审视其对 PTZ 诱发的惊厥的影响 66

药物检测和代谢研究 68

1. 抗发作药物的药理学方面：从基本机制到药物相互作用和治疗药物监测的临床考虑 68

模型研究 69

1. 一种药代动力学模型，用于指导癫痫监测单位中的抗发作药物治疗 69
2. 对于癫痫儿童患者的左乙拉西坦治疗药物监测的临床价值 69

药物

芬氟拉明

1. 芬氟拉明：多种机制？

Fenfluramine: a plethora of mechanisms?

Front Pharmacol. 2023 May 12;14:1192022. doi: 10.3389/fphar.2023.1192022. eCollection 2023.

Sourbron J, Lagae L

发育性癫痫性脑病是罕见的难治性癫痫，患者的癫痫发作负担高，伴有非癫痫共病。抗发作药物（Antiseizure Medication, ASM）芬氟拉明是一种有效的治疗方法，可以减少癫痫发作频率，改善共病症状，并可能降低特发性癫痫性死亡（Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP）的风险，适用于 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征等罕见癫痫。芬氟拉明在 ASMs 中具有独特的作用机制。它的主要作用机制目前被描述为双重作用的 σ 1 受体和 5-羟色胺活性；然而，可能涉及其他机制。在这里，我们进行了广泛的文献综述，以确定所有先前描述的芬氟拉明机制。我们还考虑这些机制如何在非癫痫结果报告中发挥作用，包括 SUDEP 和日常执行功能。我们的综述强调了血清素和 σ 1 受体机制在维持兴奋性（谷氨酸能）和抑制性（ γ -氨基丁酸[GABA]-能）神经网络之间平衡的重要性，并暗示这些机制可能代表癫痫，非癫痫共病和 SUDEP 的主要药理学作用机制。我们还描述了 GABA 神经递质，去甲肾上腺素能神经递质和内分泌系统（特别是神经活性类固醇的孕酮衍生物）的附加作用。多巴胺活性是芬氟拉明治疗中常见的食欲减少的副作用，但在减少癫痫发作方面的任何作用仍属推测。进一步的研究正在进行中，以评估芬氟拉明的有前途的新生物学途径。更好地了解芬氟拉明在减轻癫痫发作负担和非癫痫共病症方面的药理机制，可能有助于合理的药物设计和/或在处方多种 ASM 方案时进行改进的临床决策。

丙戊酸

1.遗传性全面性癫痫的最小有效丙戊酸钠剂量

Minimum effective sodium valproate dose in genetic generalized epilepsies.

Seizure. 2023 Apr 7;108:53-59. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.04.009. Epub ahead of print..

Marques VD, Hackbart BA, Guilhoto LM, Duarte JTC, Peixoto-Santos JE, Yacubian EMT, Bittar Guaranha MS.

前言：丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)是治疗遗传性全身性癫痫(genetic generalized epilepsies, GGEs)最有效的抗发作药物 (antiseizure medications, ASMs)。然而，频繁的不良反应和对暴露后代造成的高风险使得必须寻找能够控制大多数患者癫痫发作的最低每日 VPA 剂量。在目前公布的研究中，VPA <1000 mg 被采用最多。

目的：本研究旨在提供一个 VPA 截断值，低于该值的给定日剂量可被视为 GGEs 患者的低剂量。

方法：这项回顾性、观察性队列研究纳入了根据 ILAE 标准临床和脑电图诊断为 GGEs 的患者。对患者进行了至少两年的随访，使用 VPA 进行单药或联合治疗。分析了临床数据、VPA 剂量和相关的 ASMs。不良反应也进行了评估。我们通过单因素和多因素统计分析将癫痫发作控制与 VPA 剂量联系起来。

结果：在 225 名患者中，169 名(75%)的癫痫发作控制良好，其中大多数(60%) 接受单药治疗。能够将这些患者与癫痫发作未得到控制的患者区分开来的每日 VPA 截断剂量在单因素分析中高达 1000mg ($p=0.006$)，在多因素分析中高达 700mg。对于接受联合治疗的患者，单因素和多因素分析的截断值分别高达 1750mg 和 1800mg。

结论：对于大多数 GGE 患者，单药治疗中能够控制癫痫发作的最低日 VPA 剂量高达 700mg，该值可用作评估治疗性 VPA 范围的研究中的低剂量标准。使用较高 VPA 剂量或联合治疗的患者癫痫发作控制的可能性较低。

2.丙戊酸相关性高氨血症性脑病伴有全面抑制的脑电图：一例病例报告。

Valproate-related hyperammonemic encephalopathy with generalized suppression

EEG: a case report.

Neurol Sci. 2023 May 27. doi: 10.1007/s10072-023-06865-y.

Liu X, Peng X.

背景：丙戊酸 (Valproic Acid, VPA) 是一种常用的抗发作药物 (Antiseizure medication, ASM) ，用于治疗癫痫。丙戊酸相关性高氨血症性脑病 (Valproate-related hyperammonemic encephalopathy, VHE) 是一种在神经危重情况下可能发生的脑病类型。在 VHE 中，脑电图 (Electroencephalogram, EEG) 显示出弥漫性慢波或周期性波，并且没有全面抑制模式。

病例陈述：我们报道了一例 29 岁的女性病例，有癫痫病史，因惊厥性癫痫持续状态 (Convulsive Status Epilepticus, CSE) 入院，此病情通过静脉 VPA 以及口服 VPA 和苯妥英钠得到控制。患者没有再次出现惊厥，而是出现了意

识受损。连续 EEG 监测显示全面抑制模式，患者无反应。患者的血氨水平显著升高至 386.8 $\mu\text{mol/L}$ ，提示 VHE。此外，患者的血清 VPA 水平为 58.37 $\mu\text{g/ml}$ （正常范围：50-100 $\mu\text{g/ml}$ ）。停用 VPA 和苯妥英钠，转用奥卡西平进行抗发作和症状性治疗后，患者的 EEG 逐渐恢复正常，意识完全恢复。

讨论：VHE 可以导致 EEG 显示全面抑制模式。识别这种特定情况并不根据这种 EEG 模式推断出病情恶化是至关重要的。

3. 监管限制对育龄妇女使用丙戊酸钠的影响：一项意大利研究

Impact of regulatory restrictions on the use of valproic acid in women of childbearing age: An Italian study.

Epilepsia. 2023 Apr;64 (4) : 910-918. DOI: 10.1111/epi.17526. Epub 2023 Feb 20.

Lidia Di Vito, Stefania Mazzoni, Laura Maria Beatrice Belotti, Elisabetta Poluzzi, Elisa Baldin, Corrado Zenesini, Francesca Bisulli, Paolo Tinuper, Barbara Mostacci.

目的：由于宫内暴露使后代面临重大风险，欧洲药品管理局于 2014 年和 2018 年发布了限制育龄妇女使用丙戊酸钠 (Valproic Acid, VPA) 的建议。我们旨在评估它们在意大利北部艾米利亚-罗马涅地区 (ERR) 的影响。

方法：通过使用管理数据库，我们确定了 2010 年至 2020 年所有接受抗发作药物 (Antiseizure Medications, ASMs) 处方的 ERR 居民。按性别和年龄组划分的发病率时间序列来评估所有 ASMs。以 VPA 为重点，采用中断时间序列分析评估此限制对患有癫痫的育龄妇女和患有精神疾病的育龄妇女的影响。然后，我们根据 VPA 的位置评估了 ASMs 处方的时间顺序。

结果：VPA 处方的发病率总体上随着时间的推移而下降。仅在女性中观察到显著下降。在第一次限制 (发病率比 [IRR] = 0.85, 95% 置信区间 [CI] = 0.75-0.96) 和第二次限制 (IRR = 0.67, 95% CI = 0.55-0.82) 后，这种效果在育龄妇女中更强。患有癫痫的育龄妇女 (IRR = 0.43, 95% CI = 0.27-0.68) 和患有精神疾病的育龄妇女 (IRR = 0.49, 95% CI = 0.35-0.70) 以及 VPA 作为两个人群的第一处方，在第二次限制后发病率显著下降。将 VPA 处方作为后续选择则没有显示相同趋势。

意义：在监管限制之后，在 ERR 居民中观察到育龄妇女中 VPA 的使用总体显著下降。第二次限制有效地巩固了处方趋势。然而，当其他 ASMs 失败时，VPA 似乎仍是育龄妇女中常用的药物。

4. 每日服用维生素 D 对接受单一丙戊酸钠治疗的癫痫患儿血清维生素 D 水平的影响：一项随机对照试验

Effect of Daily Vitamin D Supplementation on Serum Vitamin D Levels in Children with Epilepsy Receiving Sodium Valproate Monotherapy: A Randomized, Controlled Trial

Indian J Pediatr. 2023 May;90(5):450-456. doi: 10.1007/s12098-022-04225-w.

Mishra S, Mishra D, Mahajan B, Mantan M, Khan AM

目标: 比较补充维生素 D 和未补充维生素 D 的组别在 3 个月后血清维生素 D 水平的变化, 以及血清钙、磷、碱性磷酸酶和副甲状腺激素水平的变化。

方法: 在这个随机、平行组、非盲目、对照试验中, 40 名年龄在 2-12 岁的新诊断癫痫, 且维生素 D 充足, 并开始使用丙戊酸单一治疗的儿童, 被随机分配到干预组 (n=20), 每天口服 600 IU 的维生素 D 补充剂, 和对照组 (n=20), 后者没有任何补充。在 3 个月后, 两组的生化参数变化被测量。

结果: 与干预组所见到的增加相比, 对照组中维生素 D 水平的中位数 (四分位距) 有显著下降[-6.64 (-8.4, -2.65) vs. 5.66 (1.81, 7.12); $p < 0.001$]。在对照组中, 37.5%的儿童出现维生素 D 不足, 12.5%出现维生素 D 缺乏, 而在干预组中只有 5%出现维生素 D 不足 ($p = 0.005$)。未补充组中, 离子钙有显著下降 ($p = 0.02$), 血清磷 ($p = 0.02$) 和碱性磷酸酶水平 ($p = 0.003$) 有显著增加, 与补充组比较。

结论: 维生素 D 补充可以减少与丙戊酸相关的维生素 D 水平下降以及对其他骨矿物质代谢标志物的负面影响。

托吡酯

1. 静脉托吡酯治疗癫痫急症——人体首例病例报告

Intravenous topiramate for seizure emergencies - First in human case report

Epilepsy Behav. 2023 May;142:109158. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109158

Apostolakopoulou L, Bosque Varela P, Rossini F, O'Sullivan C, Löscher W, Kuchukhidze G, Trinka E

托吡酯 (Topiramate, TPM) 广泛用于治疗局灶性和全面性癫痫。其以片剂和颗粒胶囊的形式用于口服治疗。之前在健康成年人中比较静脉注射 (Intravenous, IV) 与口服 TPM 的研究显示, IV 给药在药效动力学效果上更迅速。尽管研究结果令人充满希望, 但还没有在人类中进行临床应用。我们介绍了一个原发性全面性癫痫的孕妇病例, 她在第三个孕期由于 TPM 水平低而经历了全面性强直-阵挛性发作, 随后出现了反复的长时间的意识丧失。我们在脑电图监测下, 应用了一种新型的甲酮胺基溶液 (1%) TPM (10 mg/ml) 以两次静脉注射 200 mg 的方式, 总计 1 小时。注射过程被很好地耐受, 并迅速提高了血浆中的 TPM 水平。在最初几小时内, 就记录到了临床和脑电图改善的情况。据我们所知, 这是首次报告在人类中将 IV TPM 用于治疗癫痫发作的病例。这也是首次在癫痫患者中使用新的甲酮胺基溶液。IV 给药的优势以及该溶液的快速准备、高耐受性和低毒性, 使其成为许多临床环境和高级护理患者的理想选择。对于之前已经在口服 TPM 上稳定的成年人患者, 如果需要快速提升血浆浓度, IV TPM 似乎是一个合理的辅助选项。尽管我们在癫痫急诊中使用可注射 TPM 的经验是成功的, 但还需要随机对照临床试验来为癫痫患者使用 IV TPM 提供建议。

吡仑帕奈

1. 吡仑帕奈作为罕见遗传性癫痫的精准疗法

Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies.

Epilepsia. 2023 Apr;64(4):866-874. DOI: 10.1111/epi.17530.

Nissenkorn A, Kluger G, Schubert-Bast S, Bayat A, Bobylova M, Bonanni P, Ceulemans B, Coppola A, Di Bonaventura C, Feucht M, Fuchs A, Gröppel G, Heimer G, Herdt B, Kulikova S, Mukhin K, Nicassio S, Orsini A, Panagiotou M, Pringsheim M, Puest B, Pylaeva O, Ramantani G, Tsekoura M, Ricciardelli P, Lerman Sagie T, Stark B, Striano P, van Baalen A, De Wachter M, Cerulli Irelli E, Cuccurullo C, von Stülpnagel C, Russo A.

目的：吡仑帕奈 (Perampanel) 是一种具有 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑烯丙酸受体拮抗剂特性的抗发作药物，可能对具有谷氨酸受体过度激活的遗传性癫痫有靶向作用。具有 γ -氨基丁酸抑制缺失 (如 SCN1A)、过度活跃的兴奋性神经元 (如 SCN2A、SCN8A) 和谷氨酸受体变异 (如 GRIN2A) 的癫痫引起特别关注。我们旨在从接受吡仑帕奈治疗的大型罕见遗传性癫痫队列中收集数据，以检测可能具有高疗效的亚组。

方法：这个多中心项目基于罕见癫痫治疗网络 (Network for Therapy in Rare Epilepsies, NETRE) 的框架，这是一个治疗罕见癫痫的儿科神经学家网络。收集了接受吡仑帕奈治疗的遗传性癫痫患者的回顾性数据。结果指标是反应率 (癫痫发作减少 50%) 和治疗 3 个月后癫痫发作减少的百分比。确定了具有高疗效亚组的病因。

结果：共有 137 例年龄在 2 个月至 61 岁 (平均年龄 = 15.48 ± 9.9 岁) 之间的 79 种不同病因的患者入组。平均剂量为 $6.45 \pm 2.47\text{mg}$ ，疗程为 2.0 ± 1.78 年 (1.5 个月-8 年)。62 例患者 (44.9%) 接受治疗超过 2 年。98 例患者 (71%) 有反应，93 例 (67.4%) 选择继续治疗。癫痫发作频率的平均减少为 $56.61\% \pm 34.36\%$ 。60 例患者 (43.5%) 的癫痫发作频率持续降低 $>75\%$ ，其中 38 例患者 (27.5%) 的癫痫发作频率降低 $>90\%$ 。以下基因显示出较好的治疗效果：SCN1A、GNAO1、PIGA、PCDH19、SYNGAP1、POLG1、POLG2 和 NEU1。17 例因 SCN1A 致病性变异而患有 Dravet 综合征的患者中有 11 例 (64.7%) 对吡仑帕奈治疗有反应；其中 35.3% 癫痫发作减少 $>90\%$ 。癫痫发作减少 $>90\%$ 的其他显著病因是 GNAO1 和 PIGA。14 例患者在睡眠脑电图模式中有连续的尖波，并且在 6 例患者中吡仑帕奈减少了癫痫样活动。

意义：吡仑帕奈在罕见遗传性癫痫患者中表现出较高的安全性和有效性，尤其是在 SCN1A、GNAO1、PIGA、PCDH19、SYNGAP1、CDKL5、NEU1 和 POLG 中，表明其具有与谷氨酸传递相关的靶向作用。

拉考沙胺

1.拉考沙胺在 36 个月内的疗效和不良反应调查

Investigation of the efficacy and adverse effects of lacosamide over 36 months

Epilepsy Behav. 2023 May 17;144:109227. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109227

Wakabayashi K, Osaka H, Yamagishi H, Kuwajima M, Ikeda T, Matsumoto A, Muramatsu K, Yamagata T

目标：基于回顾性研究，评估拉考沙胺（Lacosamide, LCM）作为治疗儿童和青少年局灶性和全面性癫痫的疗效和 36 个月的保留率。

方法：包括了在 2016 年 10 月至 2019 年 9 月期间在地母儿童医疗中心接受 LCM 单药疗法和附加疗法的所有患者。计算了响应率、保留率和不良反应。

结果：总共有 126 位（女性，n=73）年龄在 1.3 到 34.9 岁（中位年龄：12.8 岁；平均±SD 13.2±6.6 岁）的患者接受 LCM 单药疗法或附加疗法，治疗局灶性、全面性和混合局灶性和全面性癫痫。响应率在 3 个月时为 40.5%，在 6 个月时为 40.5%，在 9 个月时为 38.1%，在 12 个月时为 35.7%，在 24 个月时为 25.9%，在 36 个月时为 29.4%。对于可以观察 36 个月的 34 位患者，保留率在 3 个月时为 70.6%，但随后逐渐下降到 36 个月时的 34.8%。根据并用抗发作药物（Antiseizure medications, ASMs）的数量，接受<3 种 ASMs 的患者的保留率在所有观察点均高于接受≥3 种 ASMs 的患者。最常见的不良反应是在 21 位患者（16.7%）中出现嗜睡和在 5 位患者（39.7%）中出现眩晕。

结论：我们的响应率较低，保留率较高，与以前观察患者 36 个月的研究相比。需要进一步的儿童前瞻性研究，以确认在 36 个月内接受 LCM 治疗的患者的响应率和保留率。

2.怀孕期间增加使用较新的抗惊厥药物：一项特别关注拉考沙胺的观察性研究

Increasing use of newer antiseizure medication during pregnancy: An observational study with special focus on lacosamide.

Seizure. 2023 Apr; 107:107-113. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.02.015. Epub 2023 Feb 20.

Maria Hoeltzenbein, Sofia Slimi, Anne-Katrin Fietz, Regina Stegherr, Marlies Onken, Jan Beyersmann, Katarina Dathe, Christof Schaefer.

介绍：癫痫是一种常见的神经系统疾病，在怀孕期间也需要长期治疗。大多数关于癫痫女性妊娠结局的研究都是基于单一的抗发作药物（antiseizure medications, ASMs）。然而，约 20-30%的癫痫患者需要多药治疗，当一线 ASM 无法控制癫痫发作时，可以选择新型 ASMs。

方法：观察性研究评估了自 2005 年以来具有上市许可的新型 ASMs 的使用情况，这些情况在 2004 年至 2019 年期间报告给临床畸胎学和药物安全胎儿毒性中心。此外，还分析了妊娠期拉考沙胺暴露的过程和结局。

结果：我们的研究证实了新型 ASMs 在孕妇中得到了越来越多地使用。尤其是拉考沙胺、艾司利卡西平和布瓦西坦，在上市许可后不久，妊娠期暴露的数量不断增加。对 55 例前瞻性和 10 例回顾性的妊娠期拉考沙胺暴露的分析并未显示严重出生缺陷或自然流产的风险增加。然而，在 3 名新生儿中观察到的心动过缓可能与产前拉考沙胺暴露有关。

结论：现有数据不支持拉考沙胺是主要致畸物的假设。妊娠期间使用新型 ASMs 的增加强调了需要更多的研究来指导产前咨询，特别是拉考沙胺，艾司利卡西平和布瓦西坦。

3. 妊娠期越来越多地使用新型抗发作药物：一项特别关注拉考沙胺的观察性研究

Increasing use of newer antiseizure medication during pregnancy: An observational study with special focus on lacosamide.

Seizure. 2023 Apr;107: 107-113. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.02.015.

Hoeltzenbein M, Slimi S, Fietz AK, Stegherr R, Onken M, Beyersmann J, Dathe K, Schaefer C. Epub 2023 Feb 20.

前言：癫痫是一种常见的神经系统疾病，在怀孕期间也需要长期治疗。大多数关于癫痫女性妊娠结局的研究都是基于抗发作药物（antiseizure medication, ASMs）的单一疗法。然而，大约 20-30% 的癫痫患者需要联合治疗，当一线 ASM 无法控制癫痫发作时，新型 ASMs 是一种选择。

方法：评估自 2005 年以来获得上市许可的新型 ASM 的使用情况的观察性研究在 2004 年至 2019 年间向 Embryotox 临床畸形学和妊娠期药物安全中心报告。此外，还分析了暴露于拉考沙胺的妊娠的病程和结果。

结果：我们的研究证实，孕妇越来越多地使用新型 ASMs。对于拉考沙胺、艾司利卡西平和布瓦西坦来说尤其如此，在获得上市许可后不久，暴露于这些药物的孕妇数量就逐渐增加。对 55 例前瞻性分析和 10 例回顾性分析确定的拉考沙胺暴露妊娠的分析并未表明重大出生缺陷或自然流产的风险增加。然而，在 3 名新生儿中观察到的心动过缓可能与产前暴露于拉考沙胺有关。

结论：现有数据不支持拉考沙胺是主要致畸剂的假设。怀孕期间越来越多地使用新型 ASM 强调需要更多的研究来指导孕前咨询，尤其是拉考沙胺、艾司利卡西平和布瓦西坦。

左乙拉西坦

1.左乙拉西坦对伴有节律性癫痫样放电的癫痫患者的反常作用

Paradoxical effects of levetiracetam in people with epilepsy with rhythmic epileptiform discharges

Epilepsy Behav. 2023 Apr 30;143:109225. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109225. Online ahead of print.

Takebayashi Y, Neshige S, Shishido T, Hayashi Y, Segawa A, Nakamori M, Nezu T, Aoki S, Yamazaki Y, Ueno H, Ohshita T, Iida K, Maruyama H.

目的：阐明左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 在癫痫患者(people with epilepsy, PWE)中的反常作用（即癫痫发作频率增加、癫痫发作严重程度增加或出现新发作类型）的发生率和危险因素，并确定脑电图 (electroencephalography, EEG) 预测这些反常作用的有用性。

方法：我们检查了连续用 LEV 治疗 PWE 的数据。所有 PWE 在给药前均行脑电图和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查。我们还评估了 LEV 反常作用的发生率，并进行了多变量 logistic 回归分析以确定相关因素。

结果：我科治疗的 317 例 PWE 患者中有 210 例 (66.2%) 有 LEV 治疗史。LEV 反常作用的发生率为 5.2% (n=11)，与 LEV 高剂量(p=0.029)、发作频率多(p=0.005)、颞叶癫痫(p=0.004)、伴有意识的局灶性发作(p=0.004)、意识受损的局灶性发作(p=0.007)、尖波发放(p=0.015)、节律性癫痫样放电(rhythmic epileptiform discharges, REDs; p=0.003)，MRI 存在局灶性皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD; p<0.0001)。多变量分析显示，RED[优势比 (odds ratio, OR) =5.35, p=0.048, 95%可信区间 (confidence interval, CI) : 1.01-28.21]是 LEV 的反常作用的独立影响因素。

结论：LEV 反常作用发生在 PWE 患者，尤其是耐药性局灶性癫痫。而且，脑电图中 RED 的出现是在 PWE 中 LEV 的反常作用的独立影响因素。

2.左乙拉西坦作为 WHO 2 级神经胶质瘤的一线抗发作药物：无癫痫发作的时间和治疗失败率

Levetiracetam as a first-line antiseizure medication in WHO grade 2 glioma: Time to seizure freedom and rates of treatment failure.

Epilepsia. 2023 Apr;64(4):857-865. DOI: 10.1111/epi.17508.

Fairclough S, Goodden J, Chumas P, Mathew R, Maguire M.

目的：世界卫生组织 (World Health Association, WHO) 2 级神经胶质瘤中出现的高癫痫发作负担是有据可查的。本研究旨在明确影响 WHO 2 级神经胶质瘤患者无癫痫发作（癫痫发作缓解 12 个月）和治疗失败（抗发作药物 [antiseizure medication, ASM] 停止或引入替代药物）的可能性因素。

方法：这是对来自英国地区神经外科中心的经组织学证实 (n = 146) WHO 2 级神经胶质瘤和脑肿瘤相关癫痫患者的回顾性观察分析。使用 Kaplan-Meier 和 Cox 比例风险模型进行统计分析，特别关注常用处方 ASM 左乙拉西坦 (n = 101) 作为一线用药时的治疗结果。

结果：与使用替代 ASM 治疗相比，使用左乙拉西坦作为一线 ASM 治疗可显著增加 2 年时癫痫发作完全缓解的可能性 ($p < 0.05$)。与癫痫发作进展为双侧强直阵挛活动的个体相比，没有双侧强直阵挛进展的局灶性癫痫发作的个体在 10 年内达到癫痫发作完全缓解的可能性显著降低 39%-42% ($p < 0.05$)，并且其在 5 年内治疗失败的可能性增加 132% ($p < 0.01$)。ASM 的选择不会显著影响治疗失败率。

意义：使用左乙拉西坦作为一线治疗的 WHO 2 级神经胶质瘤相关癫痫患者中，超过三分之二在 2 年内实现了癫痫发作完全缓解，它是一种合理的首选药物。主要经历局灶性癫痫发作而没有进展意味着癫痫发作完全缓解的机会显著长期降低。需要进一步的研究来指导 ASM 的选择。

布立西坦

1.一项关于静脉注射布瓦西坦治疗丛集性发作有效性的回顾性多中心研究：来自意大利经验的数据

A retrospective multicentric study on the effectiveness of intravenous brivaracetam in seizure clusters: Data from the Italian experience.

Seizure, 2023 Apr 20;108:72-80. doi: 10.1016/j.seizure.2023.04.015.

Orlandi N, d'Orsi G, Pauletto G, Nilo A, Sicurella L, Pescini F, Giglia F, Labate A, Laganà A, Renna R, Cavalli SM, Zummo L, Coletti Moja M, Vollono C, Sabetta A, Ranzato F, Zappulla S, Audenino D, Miniello S, Nazerian P, Marino D, Lattanzi S, Piccioli M, Estraneo A, Zini A, Servo S, Giovannini G, Meletti S; on the behalf of BrivaCluster study group; Bianchini D, Contardi S, Fasolino A, Fiore GM, Foschi N, Giordano A, Laisa P, Lo Coco D, Maccora S, Magaouda A, Panebianco M, Merli E, Piccirillo G, Pugnaghi M, Ramacciotti L, Vaudano AE, Vitale G, Zaniboni A.

目的： 预计近一半的癫痫患者（Patients with epilepsy, PWE）会出现丛集性癫痫发作（Seizure clusters, SC），并有随后住院的风险。本研究的目的是评估静脉注射（IV）布瓦西坦（Brivaracetam, BRV）治疗 SC 中的用途、有效性和安全性。

方法： 接受 BRV 静脉输注的 SC（≥2 次癫痫发作/24 小时）患者的回顾性多中心研究。数据收集于 2019 年 1 月至 2022 年 4 月在 25 个意大利神经病学单位进行。主要疗效结局是 BRV 给药后 12 小时内无癫痫发作。我们还评估了治疗开始后 6、12 和 24 小时演变为癫痫持续状态（SE）的风险。Cox 回归模型用于识别结果预测因子。

结果： 纳入 97 例患者（平均年龄 62 岁），其中 74 例（76%）有癫痫病史（49%的病例为耐药性癫痫）。BRV 在 16%的发作中作为一线治疗给药，而在 49%和 35%的发作中分别用作苯二氮卓类药物失败后的一线/二线药物。一方面，58%的患者在 BRV 给药后 24 小时无癫痫发作，97 例中有 75 例（77%）没有使用其他药物。在没有癫痫既往史（HR 2.0; 95% CI 1.03 - 4.1）和将 BRV 作为二线/三线药物给药（HR 3.2; 95% CI 1.1 - 9.7）的情况下，观察到癫痫复发和/或演变为癫痫持续状态的可能性更高。未观察到严重的治疗紧急不良事件。

意义： 在我们的队列中，静脉注射 BRV 对 SC 的治疗耐受性良好，可以考虑将其作为一种治疗选择，特别是在院内发病的情况下。然而，潜在病因似乎是主要的结局预测指标。

2.在侵入性和非侵入性视频脑电图监测中，布瓦西坦的快速静脉负荷

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

Epilepsy Res. 2023 May;192:107145. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2023.107145

Chavarría B, Zucca R, Principe A, Sanabria A, Rocamora R

目的：布瓦西坦（Brivaracetam, BRV）的药代动力学特性和其快速穿透血脑屏障的能力使其成为应急药物的理想选择。在这项研究中，我们的目标是调查在对药物抗药性局灶性癫痫（Drug-Resistant Focal Epilepsy, DRFE）患者进行侵入性和非侵入性视频脑电图（EEG）监测期间，快速静脉（IV）加载 BRV 的耐受性、安全性和急性疗效。

方法：在全面撤销抗发作药物（Antiseizure Medications, ASMs）治疗后，有六名患者在立体脑电图（Stereo-EEG, SEEG）监测期间，以及五名患者在头皮视频 EEG 评估期间，接受了 10 分钟的 100 毫克 BRV IV 输液。通过视觉和频谱分析评估了静脉输注 BRV 前后的发作性和间发性 EEG 活动。患者完成了利物浦不良事件评估量表（Liverpool Adverse Events Profile, LAEP）以评估耐受性和不良事件。

结果：所有患者均能良好耐受快速 BRV IV 输液。平均 LAEP 值没有显著差异（ $p=0.40$ ）。在六名患者中，BRV 负荷后间发作活动有所减少。BRV 输注后五小时的平均发作频率明显降低（整组降低 79.2%， $p=0.027$ ）。在 BRV 输注后十分钟，观察到频谱带分析的显著变化。

结论：我们的数据显示，快速 BRV IV 输液具有良好的安全性概况，并能有效控制短期内的发作序列。在布瓦西坦负荷后十分钟观察到的电生理变化与其在血脑屏障扩散后对大脑动态的影响相关。

唑尼沙胺

1. 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.

MacMahon T, Kelly YP.

BMJ Case Rep, 2023 Apr 11;16(4):e254615. doi: 10.1136/bcr-2023-254615.

一名 20 多岁的女性出现快速进展的肌无力, 前 1 个月有疲劳、恶心和呕吐史。发现她患有严重的低钾血症 (K⁺ 1.8 mmol/L)、校正 QT 间期延长 (581 ms) 和由唑尼沙胺诱导的远端 (1 型) 肾小管性酸中毒引起的阴离子间隙正常的代谢性酸中毒 (pH 7.15)。她住进重症监护室接受补钾和碱化治疗。临床和生化改善随之而来, 她在住院 27 天后出院。

大麻二酚.

1.发热感染相关性癫痫综合征 (FIRES) 急性期的大麻二酚

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.

发热性感染相关性癫痫综合征 (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome, FIRES) 是一种在发热感染后发生于健康人群中的持续难治性癫痫持续状态。由于对抗发作药物 (Antiseizure Medications, ASMs) 和麻醉药物反应不佳, FIRES 的治疗具有挑战性。尽管关于大麻二酚 (Cannabidiol, CBD) 在急性期的作用的数据缺乏, 但已经建议将其作为辅助治疗。本报告描述了纯化 CBD 在两例儿科 FIRES 急性期的使用及其长期结果。两个孩子接受了多种 ASMs、免疫调节剂、麻醉剂和非药物治疗 (生酮饮食) 的治疗。在发病后约 30 天左右, 通过鼻胃管给予 CBD 作为辅助治疗。达到目标剂量后, 持续难治性癫痫持续状态在 3 天内消退, 1 年后均无癫痫发作。虽然很难确定先前的每种治疗对恢复的贡献程度, 但在两个病例中, CBD 治疗是一个转折点, 强化了其作为 FIRES 急性期附加治疗的潜在作用。

2.药房大麻二酚 (CBD) : 无需担心!

Dispensary Cannabidiol (CBD) : Nothing to Worry About!

Child Neurol Open. 2023 Apr 19;10: 2329048X231169395. DOI: 10.1177/2329048X231169395.

Elliott T, Gienapp AJ, Wheless JW.

简介: 尽管美国 FDA 批准了大麻二酚 (Cannabidiol, CBD) 液体 (Epidiolex®), 但癫痫患者仍然使用药房 CBD 作为处方治疗的补充。本研究旨在评估药房 CBD 的治疗效果。

方法: 我们从患者图表 (儿童、青少年、成人) (n=18) 中回顾性收集了剂量信息、CBD 血清水平、疗效和不良反应。

结果: 所有 18 名患者都没有从药房 CBD 中获得临床益处, 因为可检测的血清水平从未达到 150 ng/mL 的治疗范围 (6 名患者的检测水平低于实验室报告阈值)。在 3 名患者中发现了微量四氢大麻酚 (THC), 在 1 名患者中发现了中等水平。

结论: 药房 CBD 未能在所有这些患者中达到有效的治疗水平。THC 的存在表明目前缺乏对药房 CBD 的监管。临床有效性的个别报告应被视为伴随处方抗发作药物的作用, 而不是药房 CBD 的作用。

基础研究.

1.功能增强 SCN1A 致病性变异：扩展表型谱和功能研究指导选择有效的抗发作药物

Gain of function SCN1A disease-causing variants: Expanding the phenotypic spectrum and functional studies guiding the choice of effective antiseizure medication

Epilepsia. 2023 May;64(5):1331-1347. doi: 10.1111/epi.17509.

Sara Matricardi 1 2, Sandrine Cestèle 3 4, Marina Trivisano 5, Benedetta Kassabian 6, Nathalie Leroudier 3 4, Roberta Vittorini 7, Margherita Nosadini 8, Elisabetta Cesaroni 1, Sabrina Siliquini 1, Cristina Marinaccio 7, Francesca Longaretti 9, Barbara Podestà 9, Francesca Felicia Operto 10, Concetta Luisi 5 6, Stefano Sartori 8, Clementina Boniver 8, Nicola Specchio 5, Federico Vigevano 11, Carla Marini 1, Massimo Mantegazza 3 4 12

目标：本研究的目的是通过关联一组患者中 SCN1A 变异的表型-基因型关系和功能后果，来优化除了 Dravet 综合征 (Dravet Syndrome, DS) 和热性惊厥附加症 (Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus, GEFS+) 之外的 SCN1A 癫痫疾病谱系，并优化抗发作管理。

方法：通过全国协作网络，我们确定了 16 名携带 SCN1A 致病变异的先证者。我们还进行了文献回顾，包括那些因 SCN1A 变异引起非 DS 和非 GEFS+表型的个体，并比较了两组的特征。对三个代表性的 SCN1A 致病变异进行了全细胞贴片钳实验。

结果：16 名先证者中的 9 名 (56%) 具有导致发育和癫痫性脑病 (Developmental and Epileptic Encephalopathy, DEE) 的新发致病变异，发作的平均起始年龄为 2 个月，且存在严重的智力残疾。16 名先证者中的 7 名 (54%)，其中 5 名患者为遗传变异，2 名为新发变异，表现出轻微或无智力残疾的局灶性癫痫。钠离子通道阻滞剂从未加重过癫痫发作，而且 50% 的患者经历了长期无发作的时期。我们发现了 13 种 SCN1A 错义变异；其中 8 种是新发现且从未报告过。对三种代表性变异的功能研究表明，它们呈现出通道功能的增加。文献回顾识别了 44 名带有 SCN1A 变异和非 DS、非 GEFS+表型的个体。与我们的队列进行比较后，我们发现 DEE 表型是一个常见的特征。

重要性：SCN1A 疾病的范围广泛且仍在扩大。在我们的队列中，超过 50% 的患者表现出局灶性癫痫，因此这是 DS 和 GEFS+之外的 SCN1A 致病变异的一个常见特征。因此，对儿科、家族性和非家族性局灶性癫痫的诊断工作流程应包含 SCN1A 的检测。另一方面，非 DS/非 GEFS+表型可能与通道功能增强相关，而钠离子通道阻滞剂可以通过抵消过度的通道功能来控制癫痫发作。因此，评估致病 SCN1A 变异的后果的功能分析，对于定制适当的抗发作药物具有重要意义。

2. 替加宾和唑尼沙胺在炎症的星形胶质细胞-微胶质细胞共培养模型中不同地调节胶质细胞的特性

Tiagabine and zonisamide differentially regulate the glial properties in an astrocyte-microglia co-culture model of inflammation

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2023 May 25. doi: 10.1007/s00210-023-02538-x.

Ismail FS, Faustmann PM, Förster E, Corvace F, Faustmann TJ

药物 (Antiseizure medication, ASM) 对胶质细胞影响的研究有限, 我们研究了替加宾 (Tiagabine, TGB) 和唑尼沙胺 (Zonisamide, ZNS) 在炎症的星形胶质细胞-微胶质细胞共培养模型中的作用。在 24 小时内, 将不同浓度的 ZNS (10、20、40、100 $\mu\text{g/ml}$) 或 TGB (1、10、20、50 $\mu\text{g/ml}$) 加入到与 5-10% (M5, 生理条件) 或 30-40% (M30, 病理性炎症条件) 微胶质细胞共培养的原代大鼠星形胶质细胞中, 旨在研究胶质细胞的存活能力, 微胶质细胞的活化, 连接蛋白 43 (Connexin 43, Cx43) 的表达和间隙连接的耦合。在生理条件下, ZNS 只有在 100 $\mu\text{g/ml}$ 的浓度下才会导致胶质细胞存活能力的减少。相反, TGB 在生理和病理条件下都表现出有毒效应, 显著降低了胶质细胞的存活能力, 且呈浓度依赖性。在与 20 $\mu\text{g/ml}$ TGB 共培养 24 小时后, M30 共培养中的微胶质细胞活化显著减少, 静息微胶质细胞略有增加, 这表明 TGB 在炎症条件下可能具有抗炎特性。另一方面, ZNS 对微胶质细胞表型没有引起显著变化。在与 20 和 50 $\mu\text{g/ml}$ TGB 共培养后, M5 共培养中的间隙连接耦合显著减少, 这可能与其在非炎症条件下的抗癫痫活性有关。在与 10 $\mu\text{g/ml}$ ZNS 共培养后, 发现 M30 共培养的 Cx43 表达和细胞-细胞耦合显著减少, 这表明 ZNS 可能通过破坏炎症条件下的胶质细胞间隙连接通讯, 具有额外的抗发作效应。TGB 和 ZNS 对胶质细胞特性的调控存在差异。针对胶质细胞开发新的 ASM 可能有作为针对神经元的经典 ASM 的"附加"治疗的未来潜力。

3.2-脱氧葡萄糖(2-DG)的抗癫痫作用不依赖突触前空泡 ATP 泵(V-ATPase)或体细胞 ATP 敏感性钾通道(KATP)

Anti-seizure effect of 2-deoxyglucose (2-DG) is not dependent on the presynaptic vacuole ATP pump (V-ATPase) or the somatic ATP-sensitive K⁺ channel (KATP).

J Neurophysiol. 2023 May 24. doi: 10.1152/jn.00124.2023

Shao LR, Janicot R, Stafstrom CE

2-脱氧葡萄糖 (2-DG) 抑制糖酵解能产生抗癫痫效应, 在脑切片和动物模型中已经被证明, 然而其机制仍然不明。在这里, 我们检查了两个糖酵解衍生的与 ATP 相关的机制: 液泡型 ATP 酶 (V-ATPase) 和 ATP 敏感 K⁺ 通道 (KATP)。通过 0 Mg²⁺ 和 4-氨基吡啶在海马切片 CA3 区域产生了类癫痫样突发。在存在丙酮酸 (以维持氧化 ATP 产生的三羧酸循环) 的情况下, 2-DG 在 30-33°C 下始终能消除类癫痫样突发, 但在室温 (22°C) 下不能。在生理条件下, 2-DG 并未减小 CA3 神经元的诱发性兴奋性突触后电流 (EPSCs) 的振幅或配对脉冲比例。在重复高频 (20 Hz, 20-50 脉冲) 刺激期间, 即使预先用 8 mM K⁺ 孵育以增强 2-DG 的活性依赖性摄取, 2-DG

也不会加速 EPSCs 的下降（即，递质释放的耗竭）。此外，在 2-DG 中，四脚刺激（200 Hz, 1s）显著增加了而不是减少了刺激后立即的自发性 EPSCs 的发生（即，没有递质耗竭）。此外，V-ATPase 阻断剂，纳霉素，未能阻止随后被 2-DG 消除的类癫痫样突发。此外，2-DG 在海马神经元中并未引发可检测的 KATP 电流。最后，类癫痫样突发不受 KATP 开放剂或 KATP 阻断剂的影响，但在同一切片中被 2-DG 阻断。总的来说，这些数据表明，2-DG 的抗癫痫作用依赖于温度，并且仅通过抑制糖酵解实现，并且不太可能通过两种膜结合的 ATP 相关机制：V-ATPase 或 KATP 进行介导。

4.以多种药物靶向 GABA 和谷氨酸受体治疗胆碱能诱导的癫痫状态

Treatment of cholinergic-induced status epilepticus with polytherapy targeting GABA and glutamate receptors

Epilepsia Open. 2023 May;8 Suppl 1(Suppl 1):S117-S140. doi: 10.1002/epi4.12713

Niquet J, Nguyen D, de Araujo Furtado M, Lumley L

AMPA) 的增加有助于增强谷氨酸的激动作用（《Neurobiol Dis》2013 年 54 期第 225 页，《Epilepsia》2013 年 54 期第 78 页）。因此，Wasterlain 博士提出，针对与胆碱能诱导的 RSE 相关的抑制减少和激动增加的不适应性反应，应改善治疗效果。我们目前正在回顾在胆碱能诱导的 RSE 的几种动物模型中的研究，这些研究表明，当治疗延迟时，苯二氮草类药物的单一治疗的效力降低，而包含苯二氮草类药物（如咪达唑仑和地西洋）来对抗抑制力的丧失，同时使用 NMDA 受体拮抗剂（如氯胺酮）以降低激动性的联合治疗提供了改善的效力。与单一治疗相比，针对胆碱能诱导的癫痫发作的联合治疗效果的改善表现为：1) 降低癫痫的严重程度，2) 降低癫痫的发生，3) 减少神经退行性改变。回顾的动物模型包括大鼠的毛果苣碱诱导的癫痫发作，大鼠的有机磷神经毒素（Organophosphorus Nerve Agent, OPNA）诱导的癫痫发作，以及两种老鼠模型的 OPNA 诱导的癫痫发作：1) 类似于人类，缺乏血浆羧酸酯酶的羧酸酯酶敲除（carboxylesterase knockout, Es1-/-）小鼠，2) 人乙酰胆碱酯酶敲入羧酸酯酶敲除（human acetylcholinesterase knock-in carboxylesterase knockout, KIKO）小鼠。我们还回顾了一些研究，这些研究表明，用第三种抗发作药物（丙戊酸钠或苯巴比妥）作为补充，该药物针对非苯二氮草类药物位点，能够迅速终止 RSE，并对胆碱能诱导的 SE 提供进一步的保护。最后，我们回顾了关于同时与顺序药物治疗的优点的研究，以及导致我们预测早期联合药物治疗效果改善的临床含义。在 Wasterlain 博士的指导下，对胆碱能诱导的 RSE 的有效治疗的关键性啮齿类研究生成的数据表明，未来的临床试验应治疗 RSE 的特征中的不足的抑制和过度的兴奋，而早期的联合治疗可能比苯二氮草类药物的单一治疗提供更好的结果。

5.结合基因治疗癫痫：基因序列定位和 AAV 血清类型影响表达并发挥抗癫痫作用

Combinatorial gene therapy for epilepsy: Gene sequence positioning and AAV serotype influence expression and inhibitory effect on seizures

Gene Ther. 2023 Apr 7. doi: 10.1038/s41434-023-00399-w. Online ahead of print.

Melin E, Andersson M, Gøtzsche CR, Wickham J, Huang Y, Szczygiel JA, Boender A, Christiansen SH, Pinborg L, Woldbye DPD, Kokaia M.

携带神经肽 Y (Neuropeptide Y, NPY) 及其受体 Y2 基因的腺相关病毒 (adeno-associated viral, AAV) 载体的基因治疗在多种癫痫动物模型中已被证明可以抑制癫痫发作。然而, 目前尚不清楚 AAV 血清型或基因表达单元中这两个转基因的序列顺序如何影响实际的基因表达水平和抗癫痫作用。为了解决这些问题, 我们比较了三种病毒载体血清型 (AAV1, AAV2 和 AAV8) 和两个转基因序列顺序 (NPY-IRES-Y2 和 Y2-IRES-NPY) 在大鼠急性癫痫模型中的作用。Wistar 雄性大鼠双侧注射病毒载体, 3 周后皮下注射海人酸诱发急性癫痫发作。测量第一次运动性癫痫发作的潜伏期、运动性癫痫发作的时间和癫痫持续状态的潜伏期, 以评估这些载体与空载体对癫痫的抑制效果。在此基础上, 通过体外电生理进一步研究 AAV1-NPY-IRES-Y2 载体的作用, 并评估其在人切除的海马组织中实现转基因过表达的能力。考虑到转基因表达和抑制大鼠癫痫发作的能力, AAV1-NPY-IRES-Y2 被证明优于任何其他血清型或基因序列。该载体还显示了转基因后兴奋性神经元末梢谷氨酸释放减少, 并显著增加了耐药颞叶癫痫患者切除的海马组织中 NPY 和 Y2 的表达。这些结果表明 NPY/Y2 受体基因治疗作为局灶性癫痫的治疗的可行性。

6.E2730 的发现, 一种新型选择性非竞争性 GAT1 抑制剂, 作为抗癫痫药物的候选药物

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 1, Hiroyuki Higashiyama 2, Yuji Kazuta 1, Keisuke Hashimoto 1, 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 (Antiseizure Medications, ASM) 获批用于治疗癫痫, 但不良反应常有报道。因此, 疗效和不良反应之间有较大差距的 ASMs 优于疗效和不良反应之间有较小差距的 ASMs。E2730 是通过使用体内表型筛选发现的, 其特征是 γ -氨基丁酸 (GABA) 转运蛋白 1 (GAT1) 的选择性非竞争性抑制剂。在这里, 我们描述了 E2730 的临床前特征。

方法: 在以下几种癫痫动物模型中评估 E2730 的抗癫痫作用: 角膜激发、6 Hz-44 mA 精神运动性癫痫、杏仁体激发、脆性 X 综合征和 Dravet 综合征模型。通过加速旋转测试评估了 E2730 对运动协调的影响。通过³H]E2730 结合实验探索了 E2730 的作用机制。在稳定表达 GAT1、GAT2、GAT3 或甜菜碱/GABA 转运蛋白 1 (BGT-1) 的 HEK293 细胞中, 通过 GABA 摄取试验检查了 E2730 对其他 GABA 转运体的选择性。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 摄取试验。

结果: 在评估的动物模型中, E2730 显示出抗癫痫作用, 其疗效和运动不协调之间的差距约为>20 倍。³H]E2730 在脑突触质膜上的结合在 GAT1 缺陷小鼠中被消除, 并且 E2730 选择性地抑制 GAT1 介导的 GABA 摄取而非其他 GABA 转运体。此外, GABA 摄取试验的结果表明, E2730 介导的 GAT1 抑制与体外环境 GABA 水平呈正相关。E2730 在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 是一种新型选择性，非竞争性 GAT1 抑制剂，其在突触活性增加的条件下选择性地起作用，有助于疗效和运动不协调之间保持较大的差距。

7.天麻-石菖蒲汤在小鼠癫痫中的抗惊厥作用及化学组成

Chemical composition and anticonvulsant activities of herb pair of *Gastrodia elata* Blume-*Acorus tatarinowii* Schott decoction on experimentally induced seizures in mice

Metab Brain Dis. 2023 Apr 12. doi: 10.1007/s11011-023-01211-9. Online ahead of print.

He X, Yang Y, Yuan X, Sun Y, Li Y.

癫痫是全球严重的公共卫生问题。目前，应用现有的治疗仍有超过 30%的癫痫患者为难治性癫痫。在中国，作为药物和保健疗法的药用植物经常用于治疗癫痫已有几个世纪的历史。天麻-石菖蒲(*Gastrodia elata*-*Acorus tatarinowii*, GEAT)作为传统中医 (traditional Chinese medicine, TCM) 经典和最常用的一对中药，数千年来一直用于控制癫痫发作。然而，文献中关于其抗惊厥作用的动物实验数据有限。因此，本研究旨在揭示 GEAT 汤对小鼠癫痫发作的治疗作用。采用 UHPLC-MS/MS 对其化学成分进行分析。小鼠连续给药 7 天，末次给药 30 min 后给予最大电休克 (maximal electrical seizure, MES)、戊四氮 (Pentylentetrazol, PTZ)、3-巯基丙酸 (Trimercaptpropionic acid, 3-MP) 注射，进行视频监控并比较。此外，我们应用 PTZ 点燃癫痫模型研究小鼠癫痫发作严重程度、焦虑和认知、炎症和氧化应激反应。结果显示，GEAT 汤对 MES、3-MP 和 PTZ 诱发的急性癫痫发作具有剂量依赖性的保护作用。此外，GEAT 汤显著改善癫痫发作严重程度，降低炎症介质 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6，减轻氧化应激反应，减轻 PTZ 点燃模型中小鼠的焦虑样行为和认知缺陷。上述结果提示，GEAT 汤具有一定的抗惊厥作用，在临床上可单独作为植物疗法或作为预防和抗癫痫发作的辅助治疗。

8.LncRNA FTX 通过 miR-142-5p/GABPB1 轴抑制体外癫痫样放电的海马神经元的铁死亡

LncRNA FTX Inhibits Ferroptosis of Hippocampal Neurons Displaying Epileptiform Discharges In vitro Through the miR-142-5p/GABPB1 Axis

Neuroscience. 2023 Apr 29;S0306-4522(23)00160-4.

DOI: 10.1016/j.neuroscience.2023.04.001. Online ahead of print.

Zhang G, Gao Y, Jiang L, Zhang Y.

癫痫是一种致残和药物难治性神经系统疾病。长链非编码 RNA (Long non-coding RNAs, lncRNAs) 在神经元功能和中枢神经系统发育中起着重要作用。探讨靠近 Xist 基因的 5'端的 lncRNA (FTX)在癫痫后细胞铁死亡中的调控机制，为癫痫治疗提供理论基础。从健康雄性 SD 大鼠脑组织中分离海马神经元，采用无镁溶液 (magnesium-free, MGF)培养建立体外癫痫细胞模型。采用膜片钳技术测定神经元的动作电位。采用 CCK-8 法和流式细胞术检测神经元活力和凋亡情况。RT-qPCR 和 Western blot 分别检测 FTX、miR-142-5p 和 GABPB1 的水平。通过 RNA 免疫沉淀预测并验证 FTX 的细胞定位。双荧光素酶实验验证 FTX、miR-142-5p 和 GABPB1 的靶向

关系。采用 Western blot 及相应试剂盒检测铁死亡相关指标及铁死亡相关蛋白水平。MGF 诱发后神经元铁死亡和凋亡增加，FTX 在 MGF 诱发的神经元中弱表达。过表达 FTX 可减弱 MGF 诱发的神经元的铁死亡和凋亡。miR-142-5p 在 MGF 诱发后上调，FTX 过表达后下调，FTX 靶向 miR-142-5p。过表达 miR-142-5p 可部分逆转 FTX 过表达对 MGF 诱发的神经元铁死亡的抑制作用。FTX 通过靶向 miR-142-5p 调控 GABPB1 的表达。综上所述，FTX 过表达通过 miR-142-5p/GABPB1 轴减轻 MGF 诱发的神经元铁死亡。总之，lncRNA FTX 通过 miR-142-5p/GABPB1 轴抑制 MGF 诱发的大鼠海马神经元铁死亡。

9. ROS/Electro 双反应纳米凝胶用于靶向癫痫病灶以重塑异常电路和炎症微环境

ROS/Electro Dual-Reactive Nanogel for Targeting Epileptic Foci to Remodel Aberrant Circuits and Inflammatory Microenvironment.

ACS Nano. 2023 Apr 25;17(8):7847-7864. DOI: 10.1021/acsnano.3c01140. Epub 2023 Apr 11.

Zhou Z, Li K, Guo Y, Liu P, Chen Q, Fan H, Sun T, Jiang C.

癫痫的药物治疗面临着棘手的问题，尤其是在癫痫潜伏期，临床抗发作药物无法阻断癫痫的发生。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，导致反复发作和难治性癫痫。在本研究中，我们选择苯妥英钠(phenytoin, PHT)作为模型药物来衍生一种 ROS 反应和消耗性前药，它与电反应基团(磺酸钠, SS)和癫痫病灶识别基团(α -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，释放 PHT 以响应微环境中高浓度的活性氧(reactive oxygen species, ROS)，并抑制过度兴奋的电路。同时，随着 ROS 的清除，纳米凝胶还可以降低氧化应激，减轻微环境炎症。因此，将实现对癫痫病灶的协同调节。我们的纳米凝胶有望为抗癫痫治疗提供更全面的策略。

10. 鲨肌醇对戊四氮诱发的癫痫具有抗癫痫作用

Antiepileptic Properties of Scyllo-Inositol on Pentylentetrazol-Induced Seizures

Int J Mol Sci. 2023 Apr 20;24(8):7598. DOI: 10.3390/ijms24087598.

Wiśniewski K, Antonowski T, Juranek J, Podlasz P, Wojtkiewicz J.

癫痫是当今医学界最大的挑战之一，全世界约有 7000 万癫痫患者。据估计，约有三分之一的癫痫患者未得到最佳治疗。在许多疾病中已经证明肌醇治疗有效；因此，在本研究中，我们用戊四氮诱发的斑马鱼癫痫模型，测试鲨肌醇 (scyllo-inositol, SCI) (一种常见的商用肌醇) 潜在抗癫痫作用。首先，我们研究了 SCI 对斑马鱼运动的一般影响，然后我们测试了 SCI 在短期 (1 小时) 和长期 (120 小时) 暴露方案中的抗癫痫作用。我们的结果表明，无论何种剂量，单独应用 SCI 不会降低斑马鱼的运动能力。我们还观察到，与对照组相比，短期暴露于 SCI 组降低了 PTZ 处理后斑马鱼的运动能力 ($p < 0.05$)。相反，长期暴露没有产生类似的结果，可能是由于给予的 SCI 浓度不足。我们的结果强调了 SCI 在癫痫治疗中的应用潜力，仍需要进行肌醇作为潜在的抗癫痫药物的临床研究。

11. 负载小檗碱的玉米蛋白/透明质酸复合纳米颗粒有效可被脑部有效吸收以缓解癫痫 匹鲁卡品模型中的神经变性

Berberine-loaded zein/hyaluronic acid composite nanoparticles for efficient brain uptake to alleviate neuro-degeneration in the pilocarpine model of epilepsy.

Eur J Pharm Biopharm, 2023 Apr 15:S0939-6411(23)00088-7. doi: 10.1016/j.ejpb.2023.04.008.

El-Nahas AE, Elbedaiwy HM, Masoud IM, Aly RG, Helmy MW, El-Kamel AH.

盐酸小檗碱是一种具有多种药用价值的植物生物碱，但其使用受到诸多限制。由于小檗碱在控制癫痫发作方面公认的作用，带动了开发一种能安全有效地将其输送到大脑的纳米系统的需求。故而为此选择了玉米醇溶蛋白/透明质酸，并筛选了大约 20 种具有不同的方案。随后，选择了三种有前途的制剂载入小檗碱，并对其进行了表征，以选择最佳的制剂进行进一步的体内检验。其中 B2 配方具有粒径 297.2 纳米 \pm 1.86 和包封效率 83.75% \pm 1.39，成功提高了小檗碱在脑内的摄取。此外，与游离小檗碱悬浮液相比，皮下注射 B2 后，大鼠癫痫状态的严重程度有所减轻。接受 B2 处理的大鼠海马组织显示出神经退行性减少的迹象，COX-2 和 TNF- α 的表达水平显著降低，并且抗氧化活性增强。最后，在寻找中毒迹象或行为变化后，确定了所开发系统的相对安全性。总之，开发的小檗碱复合纳米粒子成功地安全地递送小檗碱穿越血脑屏障，改善了由匹鲁卡品诱导的癫痫所产生的恶化影响。

12. 磷酸钙纳米制剂选择性消除癫痫神经元中的苯妥英抵抗以停止癫痫发作

Nanoformulation Selectively Abolishes Phenytoin Resistance in Epileptic Neurons for Ceasing Seizures.

Small, 2023 Apr 8:e2300395. doi: 10.1002/smll.202300395.

Guan Q, Wang X, Cao D, Li M, Luo Z, Mao X.

苯妥英 (Phenytoin, PHT) 是临床上的一线抗癫痫药物，可以通过阻断钠离子的电压门控通道来减少神经元的生物电活动。然而，PHT 本身血脑屏障穿越能力较低，加之由基因 Abcb1 编码的外排转运蛋白 p-糖蛋白 (P-gp) 在癫痫神经元中的表达水平上调，两者限制了其在体内的作用。本文报道了一种克服 PHT 耐药机制以增强抗癫痫疗效的纳米集成策略。具体来说，首先通过生物矿化将 PHT 掺入磷酸钙 (CaP) 纳米颗粒中，然后对聚乙二醇化的血脑屏障穿透 TAT 肽进行表面修饰。CaP@PHT-PEG-TAT 纳米制剂可以有效地穿过血脑屏障被癫痫神经元吸收。之后，酸性溶酶体环境会触发它们完全降解，释放 Ca²⁺和 PHT 到细胞质中 Ca²⁺离子会抑制线粒体氧化磷酸化，逆转细胞缺氧，阻断缺氧诱导因子-1 α (Hif1 α) -Abcb1-轴，并破坏三磷酸腺苷的生成，从而同时抑制 P-gp 的表达和药物外排能力以增强 PHT 保留率。这项研究为针对耐药性癫痫的有效治疗干预提供了一种方法。

13. 牛磺酸去氧胆酸 (TUDCA) 调节癫痫发作大鼠自主神经组织中的炎症和缺氧

Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) Regulates Inflammation and Hypoxia in Autonomic Tissues of Rats with Seizures.

Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2023 Apr 23;68(12):104-111. doi: 10.14715/cmb/2022.68.12.19.

Üner AK, Okan A, Akyüz E, Köklü B, Eroğlu E, Yılmaz S, Ünalmiş D, Kaymak E, Aslan FŞ, Qureshi MZ, Doğanyığıt Z.

炎症和缺氧对伴随癫痫发作的心血管和呼吸系统病变的分子机制有影响。与此相反，牛磺酸去氧胆酸(TUDCA)可以通过抑制内质网(ER)应激来调节氧化应激、炎症和细胞存活。我们评估了代表自主网络的脑干、心脏和肺组织中与癫痫发作相关的NF-κB p65、TNF-α、HIF1α和Kir6.2蛋白的表达变化。此外，我们还从免疫组织化学和病理学方面检查了TUDCA给药对癫痫发作造成的损害的保护作用。实验中，选取4组雄性Wistar白化大鼠(250-300克，n=32)，包括对照组、戊四氮(PTZ)组、TUDCA组和PTZ+TUDCA组。癫痫点燃模型是通过腹腔(ip)注射PTZ化合物(35mg/kg，每2天1次)一个月来创建的。在癫痫发作前30分钟TUDCA(500mg/kg；每2天一次)腹腔注射治疗，持续1个月。分离大鼠的脑干、心脏(心房、心室)和肺组织。通过免疫组织化学染色评估所得组织中的NF-κB p65、TNF-α、HIF1α和Kir6.2蛋白。慢性PTZ给药后，大鼠脑干、心脏和肺组织中所研究蛋白的免疫反应性显著增加。反复的癫痫发作导致组织中炎症细胞的聚集、出血、血管扩张和细胞凋亡。TUDCA给药后，与对照大鼠相比，NF-κB p65，TNF-α和Kir6.2在所有组织(除心房外)中的表达显著降低。HIF-1α水平在给予TUDCA的癫痫大鼠的心室和肺组织中显著抑制。然而，TUDCA预处理改善了由于慢性癫痫发作引起的组织病理学变化并减少了一部分细胞凋亡。我们发现，随着代表自主神经网络的脑干和器官中炎症和缺氧状况的发展，癫痫发作可能会导致组织损伤。TUDCA疗法可能是治疗与癫痫发作相关的心脏和呼吸问题的有效药物。

14. 定痫丸联合丙戊酸对戊四氮致大鼠慢性癫痫的疗效及机制

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

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

Dongxiao QU, Yiqin GE, Limin Z, Liji C, Yonghua X, Jiwei C, Jie T, Guoyi LI, Yudan Z, Qian X.

目的：探讨定痫丸联合丙戊酸(VPA)对戊四氮致大鼠慢性癫痫的疗效及机制。

方法：采用戊四氮(PTZ)水溶液(35mg/kg)建立大鼠癫痫模型。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)合用，每天一次，连续28天，对照组给予等量生理盐水。基于动物行为学、脑电图、Morris水迷宫、免疫组化、转录组学和实时聚合酶链反应对各组大鼠进行比较。

结果：定痫丸和VPA的联合治疗抑制PTZ诱导的癫痫样行为和降低癫痫发作等级比单独使用VPA更显著。与对照组相比，各给药组慢性PTZ诱导癫痫大鼠的学习记忆能力均有所改善，尤其是定痫丸和VPA联合给药组。与Morris水迷宫(MWM)测试结果相似，定痫丸和/或VPA治疗后神经兴奋性标志基因c-Fos的表达降低，且联合治疗组效果最为明显。转录组学分析显示，与单独使用VPA相比，定痫丸和VPA联合治疗啮齿动物海马体中与癫痫有关的基因表达上调。

结论：本研究结果不仅突出了定痫丸联合VPA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途径。

临床研究

1. 产前暴露于抗发作药物以及儿童期和青少年期发病的精神疾病发生率

Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood-and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders.

JAMA Neurol. 2023 Apr 17; e230674. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print.

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：产前抗发作药物（antiseizure medication, ASM）暴露与早期神经发育不良有关，但尚未研究与更广泛的精神病学终点的关联。

目的：研究儿童（母亲患有癫痫）产前暴露于 ASM 与儿童期和青少年期一系列精神疾病之间的关系。

设计、设置和参与者：这项前瞻性、基于人口登记的研究评估了在 1996 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日期间在丹麦、芬兰、冰岛、挪威和瑞典出生的 4546605 名活产单胎儿童。其中，排除了 54953 名染色体异常或出生特征不确定的儿童，确定了 38661 名母亲患有癫痫的儿童。数据分析在 2021 年 8 月至 2023 年 1 月期间内进行。

暴露：ASM 的产前暴露被定义为从未次月经的第一天开始到分娩前 30 天的产妇处方配药。

主要结局和指标：主要结局指标是精神疾病的诊断（一个综合终点和 13 种个体疾病）。报告了使用 Cox 比例风险回归评估的校正风险比（adjusted hazard ratios, aHRs）和累积发病率的 95% 置信区间。

结果：在母亲患有癫痫的 38661 名儿童中（16458 名[42.6%]暴露于 ASM；19582 名[51.3%]为男性；研究结束时的平均[SD]年龄为 7.5 [4.6]岁），产前暴露于丙戊酸钠与精神疾病综合终点的风险增加有关（aHRs, 1.80 [95% CI, 1.60-2.03]；暴露于 ASM 的儿童在 18 岁时的累积风险为 42.1% [95% CI, 38.2%-45.8%]；未暴露的儿童在 18 岁时的累积风险为 31.3% [95% CI, 28.9%-33.6%]），这主要由神经发育谱系内的疾病驱动。产前暴露于拉莫三嗪、卡马西平和奥卡西平与精神疾病的风险增加无关，而产前暴露于托吡酯与注意力缺陷/多动障碍有关（aHRs, 2.38; 95% CI, 1.40-4.06），左乙拉西坦暴露与焦虑（aHRs, 2.17; 95% CI, 1.26-3.72）和注意力缺陷/多动障碍（aHRs, 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强调了不要在妊娠期使用丙戊酸钠的证据，并引起了对与托吡酯和左乙拉西坦相关的特定精神疾病风险的关注。这项研究提供了令人信服的证据，即拉莫三嗪、卡马西平和奥卡西平与长期行为或发育障碍无关，但不能排除较高剂量的风险。

2.日本局灶性癫痫成人患者对拉考沙胺、吡仑帕奈、拉莫三嗪和左乙拉西坦的依从性和持久性：一项使用索赔数据库的描述性队列研究

Adherence to and persistence with lacosamide, perampanel, lamotrigine, and levetiracetam in adult patients with focal epilepsy in Japan: A descriptive cohort study using a claims database.

Heliyon. 2023 Mar 29;9 (4) : e15017. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15017. eCollection 2023 Apr.

Chen S, Fukasawa T, Ikeda A, Takeuchi M, Shimotake A, Yoshida S, Kawakami K.

目的：我们评估了 2 种第三代抗发作药物（Antiseizure Medications, ASMs），拉考沙胺和吡仑帕奈，对局灶性癫痫成人患者的依从性和 1 年保留率，并与拉莫三嗪和左乙拉西坦进行比较。

方法：使用日本健康保险索赔数据库（JMDC Inc.）进行一项队列研究。我们选择在 2016 年 8 月 31 日至 2019 年 10 月 31 日期间开始应用 4 种 ASMs 中的任何一种的局灶性癫痫成人患者。患者被进一步分为 ASM 初治患者，即开始 4 种 ASM 中的任何一种作为一线治疗，以及已经开始 ASM 治疗的患者，即应用 4 种 ASM 中的任何一种作为二线或后期治疗。结果包括依从性（覆盖天数比例[PDC]，定义为 ASMs 覆盖的总天数除以随访期间的总天数）和应用 4 种 ASMs 的 1 年保留率。

结果：我们评估了应用拉考沙胺的 141 例、吡仑帕奈 75 例、拉莫三嗪 80 例和左乙拉西坦 530 例。其中，ASMs 初治患者中应用左乙拉西坦（60.8%）的比例最高，其次是拉莫三嗪（25.0%）、拉考沙胺（20.6%）和吡仑帕奈（1.3%）。四组的平均 PDC（标准差）相似，拉考沙胺为 0.95（0.08），吡仑帕奈为 0.93（0.12），拉莫三嗪为 0.92（0.10），左乙拉西坦为 0.94（0.11）。坚持治疗 1 年的患者比例在拉考沙胺（73.0%）中最高，其次是左乙拉西坦（58.3%）、拉莫三嗪（57.5%）和吡仑帕奈（54.7%）。在 ASMs 初治患者中，拉考沙胺、拉莫三嗪和左乙拉西坦组的依从性和应用 1 年保留率几乎相同。已经开始 ASM 治疗的结果与所有患者的结果无显著差异。

意义：关于依从性和应用 1 年保留率，拉考沙胺可能等于或优于拉莫三嗪和左乙拉西坦，尤其是在已经应用 ASMs 治疗的患者中，而吡仑帕奈在已经应用 ASMs 治疗的患者中可能与拉莫三嗪和左乙拉西坦相当。

3.司替戊醇用于治疗 6 月龄以上且服用氯巴占的 Dravet 综合征患者的癫痫发作

Stiripentol for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome in patients 6 months and older and taking clobazam.

Expert Rev Neur other. 2023 Apr;23 (4) : 297-309.

DOI: 10.1080/14737175.2023.2195550. Epub 2023 Mar 28.

Vasquez A, Wirrell EC, Youssef PE.

简介: 司替戊醇 (Stiripentol, STP) 是一种结构独特的分子, 在动物和人类研究中具有抗惊厥和神经保护特性。STP 可增强 γ -氨基丁酸 (GABA) 能神经传递, 抑制多种参与其他抗发作药物 (Antiseizure Medications, ASMs) 代谢的肝同酶 (即细胞色素 P450 系统), 增强其抗惊厥作用, 并已被证明是治疗 Dravet 综合征 (DS) 的一种有前途的方法。

涉及的领域: 作者回顾了随机临床试验和观察性研究, 表明在应用 VPA 和氯巴占治疗的 DS 患者中添加 STP 治疗具有有效性、安全性和耐受性。此外, 还包括在 2 岁以下患者中使用 STP 的证据。

专家意见: DS 患者短期和长期应用 STP 治疗中均具有临床意义。STP 除了减少惊厥发作频率外, 还显着减少了癫痫持续状态发作的次数和低龄儿童中更为常见的并发症。STP 的不良反应通常并不严重, 通常会在 STP 剂量减少或 ASMs 调整后消失。STP 已获 FDA 批准用于 6 个月龄以上且服用氯巴占的 DS 的儿童, 使其成为唯一适用于 1 岁以下 DS 儿童特定 ASMs。

4.改良阿特金斯饮食治疗成人耐药性癫痫的前瞻性研究: 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 (Engl Ed) . 2023 Apr 28: S2173-5808 (23) 00021-4. DOI: 10.1016/j.nrleng.2021.10.008. Epub ahead of print.

Alanis Guevara MI, García de Alba García JE, López Alanis AL, González Ojeda A, Fuentes Orozco C.

前言: 尽管可用的抗发作药物 (Antiseizure Medications, ASMs) 种类繁多, 但耐药性癫痫在世界范围内患病率很高, 并且难以控制。改良阿特金斯饮食 (Modified Atkins Diet, MAD) 是一种额外的治疗选择。一些研究已经解决了在患有耐药性癫痫的儿童中使用生酮饮食和 MAD 的问题, 但对患有相同病症的成年人进行的研究还不够。

目的: 评估成人耐药性癫痫患者 MAD 的有效性、耐受性和依从性。

材料和方法: 我们在参考医院进行了为期 6 个月的前后前瞻性研究。给患者开具了限制碳水化合物摄入量和不限脂肪摄入量的 MAD。我们根据相关指南进行了临床和脑电图随访, 并评估了实验室检查结果和依从性方面的不良反应变化。

结果: 32 名耐药性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降低 $> 50\%$ ($P=0.001$); 第一个月的癫痫发作控制较好, 随后下降。这些患者体重减轻 ($RR: 7.2$; $95\% CI, 1.3-39.5$; $P=0.02$), 仅在第一个月和第三个月的依从性良好至一般 ($RR: 9.4$; $95\% CI, 0.9-93.6$; $P=0.04$ 和 $RR: 0.4$; $95\% CI, 0.30-0.69$; $P=0.02$, 分别)。耐受性数据表明 MAD 是安全的: 在大多数情况下, 不良反应轻微且持续时间短, 但三分之一患者出现轻度至中度高脂血症。研究结束时的依从率为 50%。

结论：在患有耐药性局灶性癫痫的成人中，MAD 表现出足够的耐受性和中等但正在下降的有效性和依从性，可能是由于对碳水化合物为主的饮食的偏好。

5. 硫噻嗪作为儿童非自限性局灶性癫痫的附加疗法

Use of sulthiame as add-on therapy in children with non-self-limited focal epilepsies of childhood.

Epilepsy Behav. 2023 Apr 27;143: 109220. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109220. Epub ahead of print.

Caraballo R, Reyes G, Semprino M, Chacón S, Galichio S, Adi J, Gallo A, Gamboni B, Cachia P, Fortini S, Espeche A.

目的：本回顾性研究旨在评估 49 例对其他抗发作药物（ASMs）和/或非药物治疗耐药的儿童非自限性局灶性癫痫（Non-self-limited focal Epilepsies, Non-SeLFE）患者使用硫噻嗪（Sulthiame, STM）作为附加治疗的疗效和耐受性。

方法：本研究纳入了对至少 5 次单独或组合的 ASM 没有反应的非自限性儿童局灶性癫痫患者。所有患者均接受了神经系统检查、脑磁共振成像、重复长程脑电图（EEG）或视频脑电图研究以及神经代谢研究。还评估了学校成绩和/或神经心理学测试的表现。STM 的添加剂量范围为 10 至 40mg/kg/天。通过比较开始 STM 治疗前后的癫痫发作频率来衡量疗效。

结果：接受 STM 作为附加治疗的 49 名患者中有 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（3.5 ~ 6 个月）。在反应大于或小于 50% 的患者之间或局灶性癫痫发作类型（运动或非运动，有或没有意识障碍）的反应之间，均未发现差异。

结论：在我们的研究中，发现 STM 对患有非自限性局灶性癫痫的儿童和青少年有效且耐受性良好。在有反应的患者中，可以看到 EEG 有所改善。

6. 成人癫痫患者长时间无发作后是否应停用抗癫痫药物？

Should antiseizure medications be withdrawn after an extended period of seizure freedom in individuals with adult-onset epilepsy?

Epilepsy Behav. 2023 May;142: 109205. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109205. Epub 2023 Apr 7.

Mesraoua B, Perucca E, Tomson T, Asadi-Pooya AA.

不同于一些在儿童时期发作的癫痫，成人发作的癫痫通常没有一个可预见的自我缓解的时间过程。尽管如此，在使用抗发作药物（Antiseizure Medications, ASM）长时间（两年或更长时间）无癫痫发作的成人癫痫患者中，约有一半在停止药物治疗后仍会保持无发作状态。尽管已经确定了许多结果预测因素（包括与自发缓解概率低相关的特定成人起病综合征），但在大多数情况下，确定特定个体的癫痫是否无发作的唯一方法是逐渐停用 ASM。停用 ASM 可能是有益的，特别是当目前使用的治疗耐受性不佳时，或可能导致未来的不良后果（即，

如果怀孕发生在有生育能力的女性身上，则会产生致畸作用)。然而，与 ASM 撤回相关的风险是巨大的。癫痫的复发可能会产生严重的不良心理社会后果，并且还可能带来发病率和死亡率的风险。最重要的是，有证据表明，在停用 ASM 后癫痫发作复发的个体中，约有 20% 的人重新开始药物治疗可能无法轻易恢复癫痫发作控制。最终，管理决策应优先考虑受过良好知情的癫痫患者的偏好。特别是，当担心药物不良反应时，要讨论的内容不仅应包括停药或继续目前的治疗，还应包括减少剂量或用不同的 ASM 替代。

7. 处方抗发作药物剂量及其与规定每日剂量的相关性，以实现新诊断癫痫患者的无癫痫发作

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. Online ahead of print.

Hire Hersi, Jani Raitanen, Jukka T Saarinen, Jukka Peltola.

目标: 研究新诊断的 16 岁及以上癫痫患者实现无癫痫发作所需的抗癫痫药物 (Antiseizure Medications, ASMs) 剂量及其与世界卫生组织规定的每日剂量 (Defined Daily Doses, DDDs) 的相关性。

方法: 该研究纳入 459 例确诊为新发癫痫的患者。回顾性分析患者的记录，以确定随访期间有或无癫痫发作的患者的 ASMs 剂量。然后检索相关 ASMs 的每日剂量。

结果: 在随访期间，首次服用及随后服用 ASMs 达到的无癫痫发作率为 88% (404/459 名患者)。最常用的 ASMs，即奥卡西平 (Oxcarbazepine, OXC)，卡马西平 (Carbamazepine, CBZ) 和丙戊酸钠 (Valproic Acid, VPA) 的平均处方剂量 (Prescribed Daily Dose, PDD) 和 PDD / DDD 比率在无癫痫发作和有癫痫发作状态之间显著差异 (分别为 992mg 和 0.99 vs 1132mg 和 1.13; 547mg 和 0.55 vs 659mg 和 0.66; 953mg 和 0.64 vs 1260mg 和 0.84)。作为首次服用后失败的 ASMs，OXC 剂量对于达到无癫痫发作的可能性有显著影响 (Fisher 精确检验, $p = 0.002$)。在 43 名 OXC 剂量 ≤ 900 mg 的患者中，有 34 名 (79%) 未能达到无癫痫发作的状态，而在 54 名 OXC 剂量 > 900 mg 的患者中有 24 名 (44%) 未达到无癫痫发作的状态。

意义: 本研究为常用 ASMs (如 OXC, CBZ 和 VPA) 的剂量提供了新的见解，这些 ASMs 可以作为单一疗法或联合疗法实现无癫痫发作。OXC 的 PDD/DDD 比值 (0.99) 高于 CBZ 或 VPA 的 PDD/DDD 比值，这使得进行一般性的 PDD/DDD 比较变得极其困难。

8. 长期抗发作药物使用与 2 型糖尿病的发生关联

Association of Long-term Antiseizure Medication Use and Incident Type 2 Diabetes Mellitus.

Wei-En Johnny Tseng 1, Chun-Wei Chang 1, Jawl-Shan Hwang 1, Po-Chuan Ko 1, Chun-Jing Liu 1, Siew-Na Lim

Neurology. 2023 May 16; 100(20):e2071e2082. doi:10.1212/WNL.0000000000207222.

背景和目的：糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 对代谢综合征和心血管事件有重要贡献，并可能是癫痫的共病。本研究的目的是研究长期抗发作药物 (Antiseizure Medication, ASM) 使用是否与发展 2 型糖尿病的风险有关。

方法：我们分析了长庚研究数据库的数据。识别了从 2001 年 1 月至 2019 年 5 月接受 ASM 治疗的年龄 ≥ 45 岁的患者。排除了具有 DM 相关疾病和短期 ASM 使用的患者。将患者分为非酶相互作用、酶诱导、酶抑制和混合 ASM 组。进一步分析了与各个 ASM 相关的新发糖尿病的比率。进行倾向性评分加权以平衡组间差异。使用 Cox 比例回归模型和稳定的反向治疗概率加权 (Inverse Treatment Probability Weighting, IPTW) 进行分析。在指数日期后 3、4、6 和 9 年和随访结束时计算危险比 (Hazard Ratios, HR)。

结果：共分析了 5,103 名患者，其中 474 名服用非酶相互作用 ASM，1,156 名服用酶诱导 ASM，336 名服用酶抑制 ASM，3,137 名服用混合 ASM。在随访期间 (39,248 人年)，663 名患者发生新发糖尿病，患病率为 13.0%。在 ASM 开始后的 6-9 年，糖尿病的发生率稳定。酶抑制 ASM 与更高的 HR 显著相关，开始于第三年，然后在整个研究期间。随访结束时，在未调整、调整和稳定的 IPTW 模型中，HR 分别为 1.93 (95%CI 1.33-2.80)、1.85 (95%CI 1.24-2.75) 和 2.08 (95%CI 1.43-3.03)。ASM 的剂量不会增加 DM 的风险，而且没有任何个体 ASM 分析达到统计学显著性。

讨论：长期使用酶抑制 ASM 与新发 DM 的风险增加有关，随着治疗时间的延长，风险也增加。这些发现可以指导在需要长期 ASM 治疗的高风险个体中选择药物。证据分类：本研究提供了 IV 类证据，即与非酶相互作用 ASM 相比，酶抑制 ASM 与发展 DM 的风险增加有关。

9. 视频-脑电图监测指导抗癫痫发作药物减药。

Video-EEG-monitoring to guide antiseizure medication withdrawal.

Neurol Res Pract. 2023 May 18;5(1):20. doi: 10.1186/s42466-023-00248-6.

Dhaenens-Meyer LKL, Schriewer E, Weber YG, Wolking S

背景：应考虑在长期无癫痫发作的癫痫患者中停止抗发作药物 (Antiseizure Medication, ASM)。临床医生还应在一次癫痫发作没有增加复发风险的患者和疑似非癫痫性事件的患者中追求 ASM 减药。然而，ASM 减药会导致癫痫复发的风险。在癫痫监测单位 (Epilepsy Monitoring Unit, EMU) 中进行监测的 ASM 撤退可以更好地评估癫痫复发的风险。在这里，我们研究了 EMU 指导下的 ASM 撤退实践，评估了其适应证，并旨在确定成功撤退的积极和消极预测因素。

方法：我们筛查了 2019 年 11 月 1 日至 2021 年 10 月 31 日期间入住我们的 EMU 的所有患者的病历，并纳入至少 18 岁、旨在永久撤退 ASM 的患者。我们定义了四个撤退指征组：(1) 长期无癫痫发作；(2) 疑似非癫痫性事件；(3) 癫痫发作史，但不符合癫痫诊断标准；和 (4) 癫痫手术后无发作。根据以下标准定义了成功的撤退：在 VEM 期间没有 (亚) 临床癫痫活动的记录 (组 1、2 和 3)，患者未达到国际抗癫痫联盟 (ILAE)

的癫痫定义（组 2 和 3），患者出院时未接受 ASM 治疗（所有组）。我们还评估了 Lamberink 等人的（LPM）预测模型在 1 和 3 组中预测癫痫复发风险的效果。

结果：55/651（8.6%）名患者符合纳入标准。撤退指征分布如下：1 组：2/55（3.6%）；2 组：44/55（80%）；3 组：9/55（16.4%）；4 组：0/55。总体而言，ASM 撤退成功率为 90.9%。LPM 对于 2 年 50% 复发风险阈值的敏感度为 75%，特异度为 33.3%；对于 5 年复发风险，分别为 12.5% 和 33.3%，表明该模型不适用于一次性癫痫发作或急性症状性癫痫的患者的风险评估，而这些患者占大多数评估患者。

结论：我们的研究表明，EMU 指导下的 ASM 撤退可能是支持临床决策和提高患者安全的有用工具。未来应进行前瞻性、随机的试验进一步评估这种方法。

10. 癫痫持续状态和苯二氮卓类药物治疗：使用情况，剂量不足和结局-来自一项回顾性、多中心登记的研究

Status epilepticus and benzodiazepine treatment: Use, underdosing and outcome - insights from a retrospective, multicentre registry.

Seizure. 2023 Apr; 107:114-120. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.03.020. Epub 2023 Mar 31.

Felix Kohle, Marie Madlener, Emanuel F Bruno, Gereon R Fink, Volker Limmroth, Lothar Burghaus, Michael P Malter.

目的：探讨在癫痫持续状态（status epilepticus, SE）下苯二氮卓类药物（benzodiazepines, BZDs）未起到治疗作用或治疗不充分的原因和结局。

方法：我们回顾性分析了两年来科隆市区所有的 SE 患者。

结果：328 例 SE 患者符合条件，只有 72% 的患者最初接受过 BZDs 治疗。其中，只有 21.6% 的患者根据当前的指南接受了 BZDs 的充分治疗。最初未接受 BZDs 治疗的 SE 患者年龄明显较大，往往没有已知的癫痫病史，到达急诊室的时间较长，且更常表现为非广泛性惊厥的症状。关于足够的剂量，广泛性惊厥的 SE 患者似乎受益于足够的 BZD 剂量，平均持续通气时间显著缩短（从 208 小时到 37.1 小时），平均重症监护病房减少（从 5 天到 1.7 天），住院时间缩短（从 8.8 天到 4.1 天）。相反地，在非广泛性惊厥的 SE 患者中，积极的 BZDs 治疗导致住院时间延长（从 5.8 到 9.2 天），出院时有利结局率降低（从 63% 到 16%）。

结论：大多数患者违反了当前一线 BZD 治疗 SE 的指南。足够的 BZD 剂量对广泛性惊厥的 SE 有益，但对其他形式的 SE 无效。SE 的病征可能对 BZDs 的治疗决策至关重要。迫切需要进一步的治疗证据，尤其是非广泛性惊厥的 SE。

11. 依佐加滨影响 KCNQ2 发育性和癫痫性脑病患者的癫痫发作和发展

Ezogabine impacts seizures and development in patients with KCNQ2 developmental and epileptic encephalopathy.

Epilepsia. 2023 Apr 25. DOI: 10.1111/epi.17627. Epub ahead of print.

Knight D, Mahida S, Kelly M, Poduri A, Olson HE.

KCNQ2 的遗传变异与一系列癫痫有关，从自限性（家族性）新生儿-婴儿癫痫到发育性和癫痫性脑病 (developmental and epileptic encephalopathy, DEE)。我们回顾性分析了 8 名接受依佐加滨治疗的 KCNQ2 相关 DEE 患者的临床数据。治疗开始于中位年龄 8 个月（范围 7 周至 2.5 岁），中位持续时间为 2.6 年（范围 7 个月至 4.5 年）。5 人在基线时每天都有癫痫发作，并且经过治疗后癫痫发作至少减少了 50%，其中 4 人仍有发作。1 名每年发作 2~4 的患者改善为发作罕见。2 个人没有癫痫发作。治疗针对认知和发育：所有 8 名患者均报告了发育改善。停用依佐加滨与癫痫发作频率增加(N=4)、烦躁易怒(N=2)、睡眠不良(N=1)和发育倒退(N=2)相关。这些数据表明，依佐加滨治疗可有效减轻癫痫发作负担，并与改善发育相关。观察到最小的副作用。停药与癫痫发作和行为障碍的增加有关。KCNQ2 相关 DEE 患者需要一种针对钾通道功能障碍的方法，即使用依佐加滨。

12. 怀孕期间和产后一年内癫痫发作频率和抗发作药物治疗的变化。

Changes in seizure frequency and anti-seizure medication therapy during pregnancy and one year postpregnancy.

Epilepsy Behav. 2023 May 25;144:109256. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109256.

Du Y, Fang W, Huang W, Xu Q, Gong J, Xia N, Zhu Z, Wang X, Zheng R, Xu H

在孕期的女性癫痫患者 (Women with epilepsy, WWE) 中，控制癫痫发作是至关重要的问题。本研究的目标是在现实环境中，比较三个时期(怀孕前、怀孕期和产后)的癫痫发作频率和抗发作药物 (Anti-seizure medication, ASM) 治疗在 WWE 中的变化。我们从中国一家三级医院的癫痫随访登记数据库中筛选了 2010 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日期间怀孕的 WWE。我们回顾并收集了以下时期的随访数据：怀孕前 12 个月（第一时期），整个怀孕期和产后前 6 周（第二时期），以及产后 6 周至 12 个月（第三时期）。癫痫发作被分为两类：强直-阵挛性/局灶性至双侧强直-阵挛性发作和非强直-阵挛性发作。主要指标是三个时期的无发作率。以第一时期为参考，我们还比较了第二和第三时期癫痫发作频率增加的女性百分比，以及 ASM 治疗的变化。最终，纳入了 249 名女性的 271 次符合条件的怀孕。第一、第二和第三时期的无发作率分别为 38.4%、34.7%和 43.9% ($P = 0.09$)。三个时期中使用最多的前三种 ASM 是拉莫三嗪、左乙拉西坦和奥卡西平。以第一时期为参考，第二和第三时期强直-阵挛性/局灶性至双侧强直-阵挛性发作频率增加的女性百分比分别为 17.0%和 14.8%，而非强直-阵挛性发作频率增加的女性在第二和第三时期的百分比分别为 31.0%和 21.8% ($P = 0.02$)。在第二时期，ASM 剂量增加的女性百分比高于第三时期 (35.8%对比 27.3%， $P = 0.03$)。如果按照指南进行治疗，孕期的癫痫发作频率可能与怀孕前和产后期间的癫痫发作频率没有显著差异。

13. 儿童癫痫合并孤独症的临床特征和耐药性:一项回顾性比较队列研究

Clinical features and drug-resistance in pediatric epilepsy with co-occurring autism: A retrospective comparative cohort study

Epilepsy Behav. 2023 Jun;143:109228. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109228

Lob K, Hou T, Chu TC, Ibrahim N, Bartolini L, Nie DA

方法:我们比较了 156 名同时具有癫痫和自闭症的儿童与 156 名随机选定的以及 156 名人口统计学匹配的仅患有癫痫的儿童之间的临床变量、脑电图、脑部 MRI、遗传结果、医疗和非医疗治疗。我们进行了逻辑回归分析以确定抗药性癫痫 (Drug-Resistant Epilepsy, DRE) 的预测因素。

结果:与“匹配”队列相比,有更多的自闭症患者出现全面的运动性癫痫发作,尽管在 Benjamini-Hochberg 校正后这并无统计学意义 (54.5%, 对比 42.3%, $p=0.0314$); 他们的电临床综合征发生率更低 (12.8%, 对比 30.1%, $p=0.0002$)。在有自闭症的儿童中, MRI 偶然发现的病变更多, 但解释其癫痫原因的积极 MRI 发现却较少 (分别为 26.3%对比 13.8%和 14.3%对比 34.2%; $p=0.0003$)。此外, 对于有自闭症的儿童, 最常开的抗发作药物是左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV)、拉莫三嗪 (Lamotrigine, LTG) 和丙戊酸钠 (Valproic Acid, VPA), 而对于无自闭症的儿童, 最常开的抗发作药物是左乙拉西坦、奥卡西平 (Oxcarbazepine, OXC) 和拉莫三嗪。主要脑电图异常并无区别。尽管抗药性癫痫的发生率相似 (24.8%对比 26.6%, $p=0.7203$), 但我们在同时具有癫痫和自闭症的儿童中, 确定了两种临床和五种电图学与抗药性癫痫相关的因素, 以及包括脑电图检测期出现发作、癫痫发作起始点、全面运动性癫痫发作、脑电图背景异常、癫痫发病年龄和 SE 病史在内的抗药性癫痫的最终预测模型, 这些与无自闭症的儿童中的情况截然不同。

重要性: 我们的研究表明, 详细的发作史和脑电图发现是评估和预测具有癫痫和共同自闭症症状的儿童发展为抗药性癫痫的最重要工具。根据其病因和临床严重程度, 对特定自闭症亚群中的癫痫进行进一步研究是必要的

14.土耳其两家三级医疗中心的癫痫儿童患者中, 家长报告的补充和替代医学使用——患病率及预测因素

Parent-reported complementary and alternative medicine use among pediatric patients with epilepsy at two tertiary centers in Turkey - Prevalence and predictors

Epilepsy Behav. 2023 Jun;143:109226. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109226.

İnce T, İnce G, Üzüm Ö, Aydın A

背景: 补充和替代医学 (Complementary and Alternative Medicine, CAM) 包含各种未被传统医学所认可的医学实践和产品。对儿童癫痫使用的 CAM 的研究很少。我们的目标是确定儿童癫痫患者中 CAM 使用的普遍性和影响 CAM 使用的社会人口学因素。

方法: 这是一项横断面的前瞻性描述性研究。该研究包括所有同意参与并且有癫痫患儿的父母。数据使用从儿科癫痫患者使用 CAM 的文献回顾中开发的问卷收集。

结果: 本研究中共包括 219 对父母-孩子对。75 名参与者有一个或多个合并症。55.3%的参与的癫痫患儿正在服用多于一种抗发作药物 (Antiseizure Medication, ASM)。30.1%的父母报告在过去一年中为他们的孩子使用了某种形式的 CAM。只有 60.6%的父母在使用 CAM 之前与孩子的医生讨论了他们的 CAM 决定。单变量分析显

示, 患者的年龄, 合并症的存在, ASM 的持续时间, 和家族癫痫史是 CAM 使用的统计学显著预测因素。然而, 在逻辑回归中, 只有合并症的存在是 CAM 使用的显著预测因素。

结论: 尽管大多数父母认为 CAM 对他们的癫痫患儿没有影响, 他们还是经常使用。我们认为, 本研究中确定的预测因素可以帮助识别潜在的 CAM 使用者。由于大多数父母并未报告 CAM 的使用, 医生应定期询问关于 CAM 的使用情况。

15. 描述在美国成年患者中新诊断的癫痫的治疗差距

Characterizing the treatment gap in the United States among adult patients with a new diagnosis of epilepsy

Epilepsia. 2023 May 7. doi: 10.1111/epi.17641

Decker BM, Ellis CA, Schriver E, Fischbein K, Smith D, Moyer JT, Kulick-Soper CV, Mowery D, Litt B, Hill CE

目标: 癫痫主要是可以通过抗发作药物 (Antiseizure medication, ASM) 进行治疗的疾病。最近的全国行政索赔数据显示, 有三分之一的新诊断的成年癫痫患者在诊断后 3 年仍未接受治疗。我们的目标是利用电子健康记录来量化和描述这在一个大型美国学术卫生系统中的治疗差距, 并提供丰富的临床细节。

方法: 这项回顾性队列研究评估了 2012 年至 2020 年在卫生系统中的成年患者, 在初次诊断癫痫后 3 年仍未接受治疗的比例。为了确定癫痫的发生, 我们应用了经过验证的行政健康数据标准, 包括两次因癫痫/癫痫发作和/或惊厥就诊, 并要求在首次就诊前没有 ASM 处方。要求在诊断前至少 2 年和诊断后至少 3 年内至少有一次与卫生系统的接触。在符合行政数据诊断标准的受试者中, 我们人工检查了 240 个受试者的医疗记录, 以确认癫痫诊断, 确认治疗状态, 并阐明未治疗的原因。这些结果被应用于估计整个队列中未治疗癫痫的比例。

结果: 在根据纳入标准自动被分类为初发癫痫的 831 名患者中, 80 名 (10%) 在初发癫痫诊断后 3 年仍未接受治疗。对初发癫痫分类的手动病历回顾发现, 只有 33% (78/240) 是真正的初发癫痫。我们发现, 未治疗的患者更频繁地被误分类 ($p < .001$)。使用校正后的计数, 我们对整个队列 (831) 进行了推算, 并估计 <1%-3% 的患者是真正的未治疗癫痫。

重要性: 与之前的行政数据分析的估计相比, 我们发现新诊断的癫痫患者中未接受治疗的比率显著降低。手动病历回顾揭示, 患者经常被误认为是初发癫痫, 尤其是那些未接受 ASM 治疗的患者。仅使用诊断编码的行政数据分析可能会将患者误分类为初发癫痫。

16. 韩国癫痫患者的抗发作药物处方: 一项为期七年的基于人口的回顾性队列研究

Anti-seizure medication prescription in epilepsy patients

Parent-reported complementary and alternative medicine use among pediatric patients with epilepsy at two tertiary centers in Turkey - Prevalence and predictors

Seizure. 2023 May 17;109:70-76. doi: 10.1016/j.seizure.2023.05.013.

Jang Y, Lee HS, Kim MS, Lee J, Jung KY

背景与目标: 本研究旨在探讨在韩国全国范围内, 使用整体抗发作药物 (Antiseizure-medication, ASM) 治疗模式的癫痫患者的自然病史。

方法: 我们使用韩国全国范围的健康保险审查评估服务的韩国国家卫生信息数据库, 对 2009 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日间的韩国癫痫患者进行了回顾性纵向队列研究。每个患者的 ASM 处方历史从首次观察到的 ICD-10 癫痫诊断代码以及至少一个 ASM 处方的日期 (即索引日期) 开始, 跟踪时间长达 7 年。

结果: 在分析的 82,390 例新发病患者中, 有 10,059 例被跟踪了长达七年, 其中近 60% 的人停用了 ASM(s)。可能具有抗药性癫痫 (Drug-resistant epilepsy, DRE) 的患者比例 (经历三种或更多类型的 ASMs 的患者) 逐渐增加, 在第七年达到总病例数的约 8.8% (成人为 6.45%, 儿童为 21.8%)。可能的 DRE 患者进展期的中位数为 1.29 年 (儿童), 1.79 年 (成人) 和 1.62 年 (混合年龄患者)。然而, 即使在第六年, 还有 72 例病例进展为可能的 DRE, 有 6 例可能的 DRE 患者在下一年停用了 ASMs, 显示出一个动态的过程。

讨论: 我们基于人口的研究显示了在真实世界数据中, 癫痫患者抗发作药物处方的动态变化, 这些变化在癫痫首次诊断后的几年内慢慢稳定。

17. 扩展使用计划中苯巴那酯在局灶性发作性癫痫患者中的真实世界安全性和有效性

结果

Real-world safety and effectiveness of cenobamate in patients with focal onset seizures: Outcomes from an Expanded Access Program

Epilepsia Open. 2023 May 7. doi: 10.1002/epi4.12757

Villanueva V, Santos-Carrasco D, Cabezudo-García P, Gómez-Ibáñez A, Garcés M, Serrano-Castro P, Castro-Vilanova MD, Sayas D, Lopez-Gonzalez FJ, Rodríguez-Osorio X, Torres-Gaona G, Saiz-Diaz RA(9), Hampel KG, Martinez-Ferri M, Aguilar-Amat MJ, Mercedes-Alvarez B(12), García-Morales V, Del Villar-Igea A, Massot-Tarrús A, Rodríguez-Uranga JJ

目标: 最近的临床试验表明, 苯巴那酯 (cenobamate) 在抗药性局灶性癫痫 (DRE) 中显著改善了癫痫控制。然而, 关于苯巴那酯在高度活跃的 (每月 ≥ 20 次发作) 和超难治性局灶性癫痫 (≥ 6 次失败的癫痫治疗, 包括抗发作药物[ASMs]、癫痫手术和迷走神经刺激) 中的表现知之甚少。在这里, 我们研究了苯巴那酯在“现实世界”中重度 DRE 患者群体中的疗效和耐受性。

方法: 我们对 2020 年 10 月至 2022 年 9 月期间接受苯巴那酯治疗的连续成年患者进行了单中心回顾性分析。所有患者都通过早期获取计划接受苯巴那酯治疗。对苯巴那酯的保留情况、癫痫发作结果、治疗出现的不良事件和对伴用 ASMs 的调整进行了分析。

结果: 有 57 名患者至少接受了 3 个月的苯巴那酯治疗 (中位治疗时间为 11 个月)。苯巴那酯的中位剂量为每天 250 毫克 (范围 75-350 毫克)。基线人口统计数据与高度活跃 (中位癫痫发作频率为每月 60 次) 和超难治

性癫痫 (以前失败的 ASMs 的中位数为九) 相符。大多数 (87.8%) 患者曾接受过癫痫手术和/或迷走神经刺激。有 6 名患者由于疗效不足和/或不良反应停用了苯巴那酯。一名患者由于与苯巴那酯无关的因素死亡。在继续使用苯巴那酯的患者中, 三名患者达到了癫痫发作自由 (占队列的 5.3%), 24 名患者的癫痫发作减少了 75%-99% (占队列的 42.1%), 16 名患者的癫痫发作减少了 50%-74% (占队列的 28.1%)。苯巴那酯导致 55.6% (20/36) 的患者局灶性至双侧强直-阵挛性癫痫发作消失。在治疗反应者中, 67.4% (29/43) 的患者接受了每日 ≥ 250 毫克的苯巴那酯治疗。四分之三的患者报告了至少一种副作用, 最常见的是疲劳和嗜睡。不良事件最常在苯巴那酯剂量 ≥ 250 毫克/天时出现。通过减少总体 ASM 负担, 最常见的是氯巴占 (Clobazam)、司来克西酯 (Eslicarbazepine) 和吡仑帕奈 (Perampanel), 可以部分地管理副作用。

重要性: 在使用苯巴那酯的高度活跃和超难治性局灶性癫痫患者中, 观察到了有意义的癫痫发作结果。在剂量超过每日 250 毫克时出现的不良事件可能限制了在更高剂量苯巴那酯下进一步改善癫痫控制的可能性

18. 加拿大癫痫患者大麻合法化后使用情况的全国研究

Nationwide Study of Postlegalization Marijuana Use Among Patients With Epilepsy in Canada

Neurol Clin Pract. 2023 Aug;13(4):e200174. doi: 10.1212/CPJ.000000000200174

Esmonde-White C, McLachlan RS, Burneo J, Arts J, Redhead C, Suller Marti A

背景与目标: 长期以来, 癫痫患者一直在寻找替代传统抗发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 来治疗他们的癫痫, 并改善 ASMs 的重要副作用负担和并发症。在 2018 年加拿大合法化大麻之前, 就已经证实许多癫痫患者使用大麻来治疗他们的癫痫或者娱乐目的。然而, 自合法化以来, 加拿大癫痫人群中大麻使用的普遍性和习惯没有当前的数据。

方法: 我们通过医疗提供者或癫痫组织进行全国性横向调查, 研究大麻的使用习惯和看法。

结果: 通过调查获得的 395 个回答中, 221 个回答称他们在过去的一年中使用过大麻。有超过 10 年癫痫病史的患者在总体中占 50.7% (n=148), 其中最常见的类型是全面性癫痫 (n=169; 57.1%)。大多数患者 (n=154; 52.0%) 已经尝试了 3 种或更多的 ASMs, 37.2% 的患者 (n=110) 使用了各种其他治疗方法 (例如生酮饮食、迷走神经刺激或切除手术), 表明有一部分人是抗药性癫痫。这个亚组更有可能因为抗药性癫痫开始使用大麻 ($p < 0.001$)。47.5% 的患者 (n=116) 赞同现在使用大麻来管理癫痫。60.1% 的患者 (n=123) 认为大麻“有些”到“非常”有效地减少了癫痫发作频率。大麻的主要副作用是思维受损 (n=40; 17.17%)、焦虑 (n=37; 15.74%) 和食欲改变 (n=36; 15.32%)。70.3% 的患者 (n=168) 每天至少使用一次大麻, 每周的中位使用量为 5.0 克 (四分位距=1-10), 最喜欢的使用方式是吸烟 (n=83; 34.7%)。参与者表达了对财务压力 (n=108; 36.5%)、医生缺乏推荐 (n=89; 30.1%) 和缺乏关于大麻使用信息 (n=56; 18.9%) 的担忧。

讨论：这项研究揭示了在加拿大生活的癫痫患者中，特别是在癫痫对药物有抗性的情况下，大麻使用的高流行率。相当一部分患者报告使用大麻改善了癫痫症状，这与以前的研究一致。随着大麻的可获取性增加，医生必须了解癫痫患者的大麻使用习惯。

19.接受手术治疗的药物难治性癫痫儿童患者抗发作药物的使用减少

Reduction in anti-seizure medications use in pediatric patients with pharmacoresistant epilepsy submitted to surgical treatment

Childs Nerv Syst. 2023 May;39(5):1193-1200. doi: 10.1007/s00381-022-05812-0.

de Matos MMF, Batista LA, Thomé U, Sakamoto AC, Santos MV, Machado HR, Wichert-Ana L, Hamad APA

目的：我们旨在分析术后（Postoperative, PO）药物停用和减量的可能性，特别强调被动撤药。

方法：对 18 岁以下的抗药性癫痫患者进行回顾性研究，这些患者接受了手术治疗，并在 PO 的第一年内被分类为 Engel I。通过停药或减药，评估治疗管理，既包括所处方的抗发作药物（Antiseizure medications, ASM）数量，也包括每日保持剂量（以 mg/kg 计）。

结果：ASM 撤药在 PO 的第一年开始，在 1.2%的病例中发生，随访期间 ASM 数量每年显著减少（ $p < 0.001$ ）。比较手术前（Preoperative, preop）和 PO 期间最常用 ASM 的每日 mg/kg，显示在 PO 期间 ASM 保持剂量减少。尽管在手术后 5 年观察到了癫痫发作的复发，但 125 名患者（85%）仍被分类为 Engel I，尽管观察到了每名患者的 ASM 数量增多。即使在那些能够减少 ASM 的患者中，大多数患者在手术前和 PO 期间的认知和适应行为评估中都没有变化。

结论：术后每年观察到的 ASM 数量和每日保持剂量的显著减少，可能是间接测量癫痫手术有效性的方法。

20.辅助使用苯巴那酯治疗高度活跃和超难治性局灶性癫痫：一项真实世界回顾性研究

Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: A "real-world" retrospective study.

Epilepsia. 2023 May;64(5):1225-1235. doi: 10.1111/epi.17549.

Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T, Doyle M, Colleran N, Liggan B, Breen A, Murphy S, El-Naggar H, Widdess-Walsh P, Delanty N.

目标：近期的临床试验显示，苯巴那酯（cenobamate）显著改善了病灶起源的药物难治性癫痫（Drug-resistant epilepsy, DRE）的发作控制。然而，对于苯巴那酯在高活跃度（ ≥ 20 次/月的发作）和超级难治性病灶性癫痫（失败的癫痫治疗 ≥ 6 次，包括抗发作药物（Antiseizure medications, ASMs）、癫痫手术和迷走神经刺激）中的效果知之甚少。在这里，我们研究了苯巴那酯在真实世界的严重 DRE 患者队列中的有效性和耐受性。

方法:我们对 2020 年 10 月至 2022 年 9 月间接受苯巴那酯治疗的连续成年患者进行了一项单中心回顾性分析。所有患者都通过早期使用计划接受了苯巴那酯的治疗。我们分析了苯巴那酯的保持率、发作结果、治疗相关的不良事件和对并发 ASMs 的调整。

结果: 57 名患者至少接受了 3 个月的苯巴那酯治疗 (中位数持续时间为 11 个月)。苯巴那酯的中位剂量为每日 250mg (范围 75-350mg)。基线人口学特征与高活跃度 (中位发作频率为每月 60 次) 和超级难治性癫痫 (以前失败的 ASMs 的中位数为 9) 一致。大多数 (87.8%) 患者在之前接受过癫痫手术和/或迷走神经刺激。由于缺乏效果和/或不良事件, 6 名患者停止了苯巴那酯的使用。一名患者因与苯巴那酯无关的因素死亡。在继续接受苯巴那酯治疗的患者中, 3 名患者达到了发作自由 (队列的 5.3%), 24 名患者的发作减少了 75%-99% (队列的 42.1%), 16 名患者的发作减少了 50%-74% (队列的 28.1%)。在 55.6% (20/36) 的患者中, 苯巴那酯导致病灶性至双侧强直-阵挛发作的消除。

21. 抗发作药物对癫痫成人脂质值的影响

The effect of anti-seizure medications on lipid values in adults with epilepsy

Epilepsy Behav. 2023 May 25;144:109260. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109260

Muller AL, Diaz-Arias L, Cervenka MC, McDonald TJW

目的: 某些抗发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 对脂质值产生负面影响。在这里, 我们探讨了 ASMs 对癫痫成人脂质值的影响。

方法: 共有 228 名癫痫成人基于所使用的 ASMs 被划分为四组: 强效 EIASMs 组、弱效 EIASMs 组、非 EIASMs 组和无 ASMs 组。通过病历回顾获取人口信息, 癫痫特异性临床病史和脂质值。

结果: 虽然各组之间的脂质值没有显著差异, 但是参与者患有血脂异常的比例有显著差异。具体来说, 与非 EIASMs 组相比, 强效 EIASMs 组中更多的参与者显示出低密度脂蛋白 (Low-Density Lipoprotein, LDL) 水平升高 (46.7%对比 18%, $p<0.05$)。此外, 与非 EIASMs 组相比, 弱效 EIASMs 组中更多的参与者显示出 LDL 水平升高 (38%对比 18%, $p<0.05$)。强效 EIASMs 的使用者相比非 EIASMs 的使用者, LDL 水平高 (OR 5.734, $p=0.005$) 和总胆固醇水平高 (OR 4.913, $p=0.008$) 的几率更大。当我们分析了超过 15% 的队列使用的单个 ASM 对脂质水平的影响时, 使用丙戊酸 (Valproic Acid, VPA) 的参与者显示出较低的高密度脂蛋白 ($p=0.002$) 和较高的甘油三酯水平 ($p=0.002$), 相比于未使用 VPA 的参与者。

结论: 我们的研究显示了 ASM 组之间患有血脂异常的参与者比例的差异。因此, 使用 EIASMs 的癫痫成人应仔细监测脂质值, 以解决心血管疾病的风险。

22. 首选抗发作药物与新诊断的老年癫痫患者受伤的关联

Association of first anti-seizure medication choice with injuries in older adults with newly diagnosed epilepsy

Seizure. 2023 May 7;109:20-25. doi: 10.1016/j.seizure.

Blank LJ, Agarwal P, Kwon CS, Jetté N

背景：癫痫的发病率在老年人群中呈指数级增长，而这部分人群又有较高的药物不良反应风险。抗发作药物（Antiseizure medications, ASM）可能与镇静和伤害有关，但停药可能导致癫痫发作。我们试图确定是否存在非指南一致的 ASM 处方和随后的伤害之间的关系，因为这可能有助于指导治疗模式。

方法：对 2015-16 年新诊断的癫痫的 50 岁或以上的成年人进行回顾性队列研究，样本来自 MarketScan 数据库。感兴趣的结果是 ASM 处方后 1 年内的伤害（例如，烧伤，跌倒），感兴趣的暴露是 ASM 类别（按临床指南推荐与否）。描述统计学特征变量，建立多变量 Cox 回归模型，以研究 ASM 类别和随后伤害之间的关系。

结果：5931 名新诊断的癫痫患者在 1 年内被处方了 ASM。三种最常见的 ASMs 分别是：左乙拉西坦（占 62.86%），加巴喷丁（占 11.73%），和苯妥英钠（占 4.45%）。多变量 Cox 回归发现，药物类别与伤害无关；然而，老年（调整后风险比（AHR）每年 1.01），以往的伤害史（AHR 1.77），颅脑外伤（AHR 1.55）和 ASM 多药物治疗（AHR 1.32）与增加的伤害风险有关。

结论：大多数老年患者似乎在首次接受癫痫治疗时得到了适当的处方。然而，仍有相当比例的患者接受了指南建议避免的药物。此外，我们发现，ASM 的多药物治疗与 1 年内伤害风险增加相关。改善老年癫痫患者的处方的努力应考虑如何减少多药物治疗和接触到指南建议避免的药物

23.在第一种抗发作药物失败后，应该使用替代单药治疗还是联合治疗？来自 30 年队列研究的观察

Should substitution monotherapy or combination therapy be used after failure of the first antiseizure medication? Observations from a 30-year cohort study.

Epilepsia. 2023 May;64(5):1248-1258. doi: 10.1111/epi.17573.

Hakeem H, Alsfook BAA, Kwan P, Brodie MJ, Chen Z.

目标：评估第二种抗发作药物（Antiseizure Medications, ASM）治疗方案的使用趋势，并在初始单药疗法失败后，比较替代单药疗法和联合疗法的效果。

方法：这是一项在苏格兰格拉斯哥西部医院的癫痫病房进行的纵向观察性队列研究。我们纳入了在 1982 年 7 月至 2012 年 10 月期间首次用 ASM 治疗癫痫的患者。所有患者至少随访了 2 年。在最后一次随访时，如患者在未改变用药的情况下至少一年未发作，则定义为无发作。

结果：在研究期间，498 名患者在初始 ASM 单药疗法失败后接受了第二种 ASM 治疗方案，其中 346 名（69%）接受了联合疗法，152 名（31%）接受了替代单药疗法。在第二个治疗方案中接受联合疗法的患者比例在研究期间从第一阶段（1985-1994）的 46%增加到最后阶段（2005-2015）的 78%（RR=1.66, 95% CI: 1.17-2.36, 修正后 $p=.010$ ）。总的来说，21%（104/498）的患者在第二个 ASM 治疗方案中达到了无发作，这个比例不到初始 ASM 单药疗法的无发作率的一半（45%， $p<.001$ ）。接受替代单药疗法的患者与接受联合疗法的患者的无发

作率相似 (RR=1.17, 95% CI: 0.81-1.69, p=0.41)。无论是单独使用还是联合使用, 各个 ASM 的效果相似。然而, 亚组分析由于样本量小而受到限制。

重要性: 在初始单药疗法因为癫痫控制不良失败的患者中, 基于临床判断选择的第二种疗法与治疗结果无关。应该探索使用机器学习等替代方法, 以帮助个体化选择第二种 ASM 治疗方案。

24. 药物难治性癫痫患者临床试验不合格的原因。

Reasons for ineligibility for clinical trials of patients with medication-resistant epilepsy.

Epilepsia. 2023 May;64(5):e56-e60. doi: 10.1111/epi.17568.

Kerr WT, Chen H, Figuera Losada M, Cheng C, Liu T, French J.

临床试验的筛选标准用于限制变异性并确保安全性, 这些标准用于针对药物难治性癫痫。然而, 招募试验对象变得越来越具挑战性。本研究调查了每项纳入和排除标准对大型学术癫痫中心药物难治性癫痫临床试验招募的影响。我们回顾性地识别了连续三个月期间在门诊就诊的所有药物抵抗性局灶性或广泛起源癫痫患者。我们评估了每个患者对常规要求的纳入和排除标准的试验资格, 以评估符合条件的患者比例和最常见的排除原因。在 212 名药物难治性癫痫患者中, 144 名和 28 名患者分别符合局灶性或广泛起源癫痫的标准。总体来说, 9.4% (n=20) 的患者符合试验资格 (19 个局灶性起源和一个广泛起源)。大部分患者由于发作频率不足 (局灶性起源的 58%, 广泛起源的 55%) 而被排除出研究。根据常见选择标准, 只有少数药物难治性癫痫患者符合试验资格。这些符合资格的患者可能不能代表药物难治性癫痫患者的一般人群。发作频率不足是最常见的排除原因。

25. 母源叶酸缺乏的遗传易感性是否会增加抗发作药物相关的语言障碍和自闭症特质在癫痫患者子女中的风险?

Does maternal genetic liability to folate deficiency influence the risk of antiseizure medication-associated language impairment and autistic traits in children of women with epilepsy?

Am J Clin Nutr. 2023 May 20:S0002-9165(23)63922-X. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.05.023.

Husebye ESN, Romanowska J, Bjørke-Monsen AL, Gilhus NE, Selmer K,

Gervin K, Riedel B, Bjørk MH

背景: 产前暴露于抗发作药 (Antiseizure Medication, ASM) 可能导致低血浆叶酸浓度, 并与神经发育障碍相关。目的: 检查母源叶酸缺乏的遗传倾向是否与癫痫孕妇女子女的语言障碍和自闭症特征的 ASM 相关风险相互作用。

方法: 我们纳入了挪威母亲、父亲和儿童队列研究 (MoBa) 中有遗传数据的癫痫和非癫痫妇女的子女。从家长报告的问卷中获取 ASM 使用情况、叶酸补充剂使用和剂量、膳食叶酸摄入、儿童自闭症特征和语言障碍的信息。使用 logistic 回归, 我们研究了产前 ASM 暴露和母源低叶酸浓度的多基因风险评分 (Polygenic Risk Score, PRS) 或母源 rs1801133 基因型 (CC 或 CT/TT) 与语言障碍或自闭症特征风险之间的相互作用。

结果：我们纳入了 96 名接受 ASM 治疗的癫痫孕妇的子女、131 名未接受 ASM 治疗的癫痫孕妇的子女和 37,249 名没有癫痫的妇女的子女。与未接受 ASM 暴露的儿童相比，1.5-8 岁的癫痫孕妇的 ASM 暴露子女中，低叶酸浓度 PRS 或母源 rs1801133 基因型与语言障碍或自闭症特征风险没有相互作用。不论母源 rs1801133 基因型如何，接受 ASM 暴露的儿童都有神经发育不良的风险增加（调整后的 OR 值为 2.88（95% 置信区间（CI）1.00-8.26）如果是 CC 基因型，调整后的 OR 值为 2.88（CI 1.10-7.53）如果是 CT/TT 基因型）。在 3 岁的没有癫痫的妇女的子女中，母源 rs1801133 CT/TT 基因型与 CC 基因型相比，有语言障碍的风险增加（aOR 为 1.18，CI 1.05-1.34）。

结论：在这个广泛使用叶酸补充剂的孕妇队列中，母源叶酸缺乏的遗传易感性并没有显著影响 ASM 相关神经发育障碍的风险。

26.管理妊娠期抗发作药物：早期及更频繁的监测更好吗？

Managing Antiseizure Medications in Pregnancy: Is Earlier and More Frequent Monitoring Better?

Neurol Clin Pract. 2023 Aug;13(4):e200169. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200169.

Freund B, Chen B, Kaplan PW, Johnson EL

背景和目标：孕期女性患者的抗发作药物（Antiseizure medications, ASMs）管理面临挑战，理解新陈代谢变化对抗发作药物的影响在规划孕期癫痫妇女（Pregnant women with epilepsy, PWWE）的护理中非常重要。必须权衡可能的致畸效应和癫痫未能控制的风险。尽管文献中有关 ASMs 的临床管理的数据，包括药物水平对癫痫发作的影响以及预测癫痫频率的因素，但对监测的时间和频率以及剂量调整模式的研究并不充分。

方法：此项回顾性研究得到了约翰霍普金斯大学机构审查委员会的批准。我们回顾性地识别了在 2007 年 1 月 1 日至 2021 年 1 月 1 日期间在约翰霍普金斯贝维医疗中心癫痫诊所进行孕期评估的成年 PWWE。我们查阅了关于人口统计学、病史和癫痫病史、药物、血清药物水平和给药模式的信息。我们评估了癫痫发作的危险因素，重点关注实验室测试的频率和时间。我们计算了带有左乙拉西坦和拉莫三嗪的剂量标准化浓度（Dose-normalized concentration, DNC），通过评估半个孕期内 DNC 随时间的变化，并分析了 DNC 和妊娠期癫痫发作的影响。我们还比较了在妊娠期管理癫痫中预防性剂量调整与基于临床的拉莫三嗪剂量调整。

结果：本研究共包括 39 名患者的 45 次妊娠，其中 8 名为全面癫痫，28 名为局灶性癫痫，3 名未分类。31 名 PWWE（36 次妊娠）正在服用拉莫三嗪和/或左乙拉西坦，其中 14 次妊娠发生癫痫发作，77%在孕早期。在 5 名患者中，癫痫发作导致了妊娠的诊断。与妊娠前的水平相比，孕早期后半期的左乙拉西坦的 DNC 显著降低，并在整个妊娠期间表现出可变但频繁显著或接近显著的降低。拉莫三嗪的 DNC 在孕早期的前半期显著降低，并在整个妊娠期间保持显著。首次抗发作药物血清水平检测的孕周和孕期内获得的检测次数以及癫痫类型与出现/增加的癫痫发作无关。药物抵抗史（ $p = 0.038$ ）与癫痫发作的可能性较高有关。在使用拉莫三嗪的人群中，预防性剂量调整在与基于临床或基于实验室的剂量管理相比，表现出类似的癫痫控制结果（ $p = 0.531$ ）。

讨论：这项研究表明，在使用拉莫三嗪或左乙拉西坦的人群中，ASM 水平监测的频率和时间可能不会影响妊娠期间的总体癫痫结果。此外，可以考虑预防性剂量调整或基于实验室/临床的方法来管理拉莫三嗪，因为这两种方法似乎都是安全和可行的。然而，对于妊娠前有药物抵抗性癫痫的人，鉴于妊娠早期癫痫发作的风险，需要更早、更密切的监测。需要更大的前瞻性研究来确认这些结果。

27. 抗发作药物是 SUDEP 的罪魁祸首吗？

Is anti-seizure medication the culprit of SUDEP?

Neurol Sci. 2023 May 30. doi: 10.1007/s10072-023-06871-0.

Leosuthamas D, Limotai C, Unwanatham N, Rattanasiri S.

背景：心率变异性 (Heart Rate Variability, HRV) 降低是突然心源性死亡的潜在生物标志物。本研究旨在研究抗发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 对 HRV 参数的影响，考虑到与癫痫患者突然意外死亡 (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP) 相关的报告因素。

方法：我们招募了 2013 年 1 月至 2021 年 12 月在我们的癫痫监测单元中住院的患者。每个患者中选择两个 5 分钟的清醒和睡眠时期的心电图进行分析。使用 Python® 软件进行 HRV 分析。对填充的数据集进行线性回归分析，以评估每个 ASM 项目与所有 HRV 参数之间的关联。然后，分别根据显著的临床特征和其他 ASMs 的联合使用情况，调整 ASM 对 HRV 参数的影响。

结果：卡马西平 (Carbamazepine, CBZ)、左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV)、拉莫三嗪 (Lamotrigine, LTG) 和氯硝西洋 (Clonazepam, CZP) 与睡眠 HRV 参数的变化显著相关。只有 CBZ 显示出对 HRV 的负面影响，表现为 RR 间期的标准差 (Standard Deviation of RR interval, SDNN) 降低，即使在调整其他 ASMs 的共同使用后 ($p=0.045$)，并在与 β 阻滞剂药物的并用的显著临床特征调整后仍呈现出显著性趋势 ($p=0.052$)。LEV 和 CZP 在调整显著临床特征和其他 ASMs 的联合使用后，显示出与 HRV 增加的相反效应。

结论：CBZ 对 HRV 有负面影响。我们建议在已知有 SUDEP 风险的患者中谨慎使用 CBZ。此外，应在开始使用 CBZ 之前进行 HRV 评估，并在长期使用后重新进行 HRV 评估。

28. 新型抗发作药物和自杀倾向：对 FDA 不良事件报告系统数据库的分析。

Newer Antiseizure Medications and Suicidality: Analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database.

Clin Drug Investig. 2023 May 15. doi: 10.1007/s40261-023-01272-9.

Leppien EE, Doughty BJ, Hurd KL, Strong KN, Piper BJ, McCall KL

背景：抗发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 与自杀倾向之间的关系仍然存在争议。需要分析额外的数据集，以进一步阐明抗发作药物和自杀倾向之间的复杂关系。

目标：本研究的目的是通过分析美国食品和药物管理局不良事件报告系统（Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS）数据库，比较新型 ASMs 和传统 ASMs 的安全性，重点关注自杀倾向。

方法：我们查询了 2012 年至 2021 年间 FAERS 数据库中的 1700 多万份报告，并识别了涉及 ASMs 的案例。在移除不完整和重复的报告后，研究队列包括拉考沙胺（7593 例）、吡仑帕奈（1813 例）、氯巴占（3827 例）、布瓦西坦（1166 例）和氨己烯酸（5293 例），以及作为对照组的传统 ASMs（托吡酯、拉莫三嗪、丙戊酸钠、卡马西平、左乙拉西坦；71535 例）。在每个组中，我们都识别了自杀倾向的案例（完成的自杀、自杀想法、自杀尝试、自杀行为、自杀性抑郁）。我们使用逻辑回归分析，计算了每种新药与传统 ASM 药物对照组比较后的调整后（年龄和性别）的优势比（aOR）及其相关的 95% 置信区间（CI）。

结果：在 ASM 报告中，我们共识别出 6309 例自杀倾向的案例。大多数报告来自医疗专业人员（5516 例，占 87.4%）。涉及自杀倾向的报告比例为：拉考沙胺 210/7593（2.8%），吡仑帕奈 185/1813（10.2%），氯巴占 108/3827（2.8%），布瓦西坦 57/1166（4.9%），氨己烯酸 14/5293（0.3%），传统 ASMs 5735/71535（8.0%）。与传统 ASMs 相比，自杀倾向的 aOR 为：拉考沙胺 0.33（95% CI 0.28-0.38），吡仑帕奈 1.34（95% CI 1.15-1.56），氯巴占 0.35（95% CI 0.29-0.43），布瓦西坦 0.60（95% CI 0.45-0.77），氨己烯酸 0.03（95% CI 0.02-0.05）。

结论：与传统 ASMs 相比，四种新型 ASMs（拉考沙胺、氯巴占、布瓦西坦和氨己烯酸）发现其自杀倾向的概率显著较低，而吡仑帕奈则发现其自杀倾向的概率显著增加。我们发现，研究中的药物与自杀倾向相关的 FAERS 报告比例存在显著的变异性（超过 30 倍）。这项涵盖 10 年和 6309 例自杀倾向的 FDA 不良事件报告的病例对照研究的结果，扩大了我们对新型 ASMs 安全性特征的理解。

其他

1. 亚洲资源有限国家的最新抗发作药物的经济性

Affordability of newer anti-seizure medications in Asian resource-limited countries.

Epilepsia. 2023 May 27. doi: 10.1111/epi.17668. Online ahead of print.

Fong SL, Le MT, Lim KS, Khosama H, Ohnmar O, Savath S, Mogal Z, Cabral-Lim L, Hung SK, Asranna A, Hussain ME, Ng CW, Tan CT.

目标: 跨部门全球行动计划 (Intersectoral Global Action Plan, IGAP) 关于 2022 年至 2031 年的癫痫和其他神经疾病的一个目标是确保到 2031 年至少 80% 的癫痫患者 (People with Epilepsy, PWE) 能够获得适当的、经济实惠的和安全的抗发作药物 (Antiseizure Medications, ASMs)。然而, ASMs 的经济实惠性是低收入和中等收入国家的一个重大问题, 阻止了 PWE 获得最佳治疗。本研究旨在确定亚洲资源有限国家中较新 (第二代和第三代) ASMs 的经济实惠性。

方法: 我们通过联系位于马来西亚的各个国家代表 (亚洲中上和 中下收入国家, 包括印度尼西亚, 老挝, 缅甸, 菲律宾, 越南, 印度, 孟加拉国, 巴基斯坦和马来西亚), 在 2022 年 3 月至 2022 年 4 月期间进行了一项横断面调查。通过将 30 天的 ASM 费用除以最低薪资的未受过专门技术培训的劳动力的日工资, 计算了每种 ASM 的经济实惠性。对于一份 30 天的慢性病治疗, 如果治疗费用少于一天的工资, 则被认为是经济实惠的。

结果: 本研究包括了 8 个中低收入国家和一个上中收入国家。老挝没有较新的 ASM, 越南只有 3 种较新的 ASM。最常见的 ASMs 是左乙拉西坦, 托吡酯和拉莫三嗪, 而最不常见的是拉考沙胺。大多数较新的 ASMs 都是不经济实惠的, 一份 30 天供应的平均工资天数在 5.6 到 14.8 天之间。

意义: 所有新一代 ASMs, 无论是原始品牌还是仿制药, 都在大多数亚洲中低收入国家中无法承受。

2. H3 受体拮抗剂中 3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的抗癫痫作用

Antiseizure Properties of Histamine H3 Receptor Antagonists Belonging 3,4-Dihydroquinolin-2(1H)-Ones.

Molecules 2023 Apr 12;28(8):3408. doi: 10.3390/molecules28083408.

Hua Y, Song M, Guo Q, Luo Y, Deng X, Huang Y.

H₃R 正在成为癫痫治疗和发现抗癫痫药的有吸引力和有前途的目标。在这项工作中, 制备了一系列 6-氨基烷氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮化合物以筛选其 H₃R 拮抗活性和抗癫痫作用。大多数目标化合物显示出有效的 H₃R 拮抗活性。其中, 化合物 2a、2c、2h 和 4a 显示出亚微摩尔 H₃R 拮抗活性, IC₅₀ 分别为 0.52、0.47、0.12 和 0.37 μM。最大电击惊厥 (maximal electroshock seizure, MES) 模型筛选出三种具有抗癫痫活性的化合物 (2h、4a 和 4b)。同时, 戊四氮 (PTZ) 诱导的癫痫发作试验给出的结果是没有化合物可以抵抗 PTZ 诱导的癫痫发作。

此外,当化合物 4a 与 H₃R 激动剂 (RAMH) 联合给药时,其抗 MES 作用完全消失。这些结果表明,化合物 4a 的抗癫痫作用可能是通过拮抗 H₃R 受体来实现的。2h、4a 和 PIT 与 H₃R 蛋白的分子对接预测了它们可能的结合模式,并表明 2h、4a 和 PIT 与 H₃R 具有相似的结合模型。

3.基于临床副作用的抗癫痫药物重新定位

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. Online ahead of print.

Kumar P, Sheokand D, Grewal A, Saini V, Kumar A.

已经几代抗癫痫药物 (AEDs) 是可用的,但除了成功率有限外,还有一些相关的副作用。由于失败率和经济负担较低,药物重新定位策略在过去二十年中变得越来越重要。具有相似副作用的药物可能具有共同的作用机制,因此可以与治疗其他疾病联系起来。本研究基于临床副作用药物重新定位策略筛选新获批的 AED 候选药物。使用 R 中的 “dplyr” 包,根据 SIDER v4.1 数据库中可用药物的临床副作用的相似性,对 5 种主要上市 AEDs 的常见反应进行了估计。根据血脑屏障渗透性预测和 FDA 批准情况进一步筛选药物。针对先前确定的癫痫靶受体对选定的 26 种药物进行了分子对接研究:电压门控钠通道 $\alpha 2$ (Nav1.2)、GABA 受体 $\alpha 1$ - $\beta 1$ (GABA $\alpha 1$ - $\beta 1$) 和电压门控钙通道 $\alpha 1G$ (Cav3.1)。只有 2 种药物 (齐拉西酮和帕罗西汀) 对研究的癫痫受体 Nav1.2、GABA $\alpha 1$ - $\beta 1$ 和 Cav3.1 结合亲和力优于相应的标准 AED,例如卡马西平、氯硝西洋和普瑞巴林。据报道,齐拉西酮在约 3% 的患者中表现出癫痫样症状,因此被排除在进一步研究之外。帕罗西汀与选定的癫痫靶受体的对接复合物的 MDS 研究显示 RMSD 值稳定、相互作用能更好。该研究表明帕罗西汀是一种潜在的候选药物,可重新用于癫痫发作的一线药物治疗。

4.苯巴那酯治疗药物难治性局灶性癫痫患者的成本效益

Cost-effectiveness of cenobamate for focal seizures in people with drug-resistant epilepsy.

Epilepsia. 2023 Apr;64(4):843-856. DOI: 10.1111/epi.17506.

Laskier V, Agyei-Kyeremateng KK, Eddy AE, Patel D, Mulheron S, James S, Thomas RH, Sander JW.

目的:本研究旨在评估在英国使用添加的苯巴那酯治疗成人难治性局灶性癫痫发作的成本效益,这些成人至少使用两种抗发作药物 (包括至少一种辅助药物) 而不能充分控制。

方法:我们估算了英国国民健康服务体系中,在一生时间范围内,与布立西坦、艾司利卡西平、拉考沙胺和吡仑帕奈相比,苯巴那酯的每个质量调整生命年 (quality-adjusted life-year, QALY) 的成本。我们使用马尔可夫队列结构来确定对治疗的反应,使用来自苯巴那酯的三项长期研究的汇总数据。一项 Meta 分析表明了,与苯巴那酯相比,布立西坦、艾司利卡西平、拉考沙胺和吡仑帕奈对治疗有反应的可能性。一旦个体停止治疗,他们就会过渡到后续治疗的健康状态,包括其他抗发作药物、手术和迷走神经刺激。成本包括治疗、给药、常规监测、事件管理和不良事件。已发表的证据和专家意见说明了对后续治疗的反应可能性、相关不良事件和费用。

效用数据基于简式六维形式效用。根据国家健康和护理卓越研究所的指导，折扣率为每年 3.5%。通过确定性和概率敏感性分析探讨了不确定性。

结果：在基本案例中，苯巴那酯节省了 51,967 英镑（与布立西坦相比）、21,080 英镑（与艾司利卡西平相比）、33,619 英镑（与拉考沙胺相比）和 28,296 英镑（与吡仑帕奈相比）以及在一生的时间范围内，每个人的 QALYs 增加了 1.047（与布立西坦相比）、0.598（与艾司利卡西平相比）、0.776（与拉考沙胺相比）和 0.703（与吡仑帕奈相比）。在大多数敏感性分析中，苯巴那酯也主导了四种药物。差异是由于与比较剂相比，苯巴那酯减少了癫痫发作频率。

意义：苯巴那酯改善了 QALY，并且比布立西坦、艾司利卡西平、拉考沙胺和吡仑帕奈的成本更低。因此，对于难治性局灶性癫痫发作患者，苯巴那酯可被视为一种具有成本效益的辅助抗发作药物。

5.在英格兰生活的智力障碍成年人中，抗发作药物的处方用于行为和精神问题

Antiseizure medications prescribing for behavioural and psychiatric concerns in adults with an intellectual disability living in England

Br J Psychiatry. 2023 May;222(5):191-195. doi: 10.1192/bjp.2022.182

Branford D, Sun JJ, Shankar R

抗发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 是英格兰对智力障碍人群中处方量第二大的精神药物。在使用 ASMs 的智力障碍人群中，几乎有一半的人接受多种精神药物的处方。本分析发现，ASMs 在应对行为管理方面的益处证据有限，并建议需要改进以指导临床实践。

6.大便很重要！对便秘对癫痫的影响进行的范围评估。

Poo Matters! A scoping review of the impact of constipation on epilepsy.

Seizure. 2023 May;108:127-136. doi: 10.1016/j.seizure.2023.03.023.

Gabrielsson A, Tromans S, Watkins L, Burrows L, Laugharne R, Shankar R.

背景：癫痫是一种常见的神经系统疾病，常常伴有共病的身体健康问题，包括便秘。然而，这两种疾病之间的关系尚未得到很好的定义。

目标：量化便秘与癫痫及抗发作药物 (Anti-seizure medication, ASM) 的关系。

方法：我们进行了一个在 PROSPERO (CRD42022320079) 注册，并使用适当的搜索词的范围性审查，并根据 PRISMA 指南进行报告。一个信息专家搜索了 CINAHL、Embase、PsycInfo 和 MEDLINE 电子数据库。我们使用 Joanna Briggs Institute (JBI) 关键评估工具以及牛津证据基础医学中心 (OCEBM) 的证据级别来帮助评估所包含出版物的相关性、质量和结果。

结果：九篇文章被选入这次审查。易激综合症（包括便秘）在癫痫患者中的发生率被报告为正常人的五倍。功能性便秘在癫痫患者中的发生率为 36%。便秘被发现是儿童癫痫的第二大常见的共病状况。两项研究发现便秘在发作之前发生。在癫痫患者中，便秘被报告为 ASM 的常见副作用。两项研究被评为 OCEBM 的 2 级证据，其余的被评为 3 级证据。

结论：我们的发现表明，癫痫患者中便秘的患病率更高。同时出现的多重疾病和由此产生的多药物治疗为在癫痫患者中确立便秘的病因增加了进一步的复杂性。如神经发育和基因疾病、ASM 副作用以及癫痫本身等可能的便秘病因因素需要更好的理解和研究。

7.青少年癫痫病患者客观治疗依从性的预测因素：动机的重要作用。

Predictors of objective treatment adherence in adolescents with epilepsy: The important role of motivation.

Epilepsy Behav. 2023 May;142:109192. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109192.

Lang AC, Stevens J, Mara CA, Patel AD, Schmidt M, Tenney JR(6), Modi AC

目标：患有癫痫的青少年在抗发作药物（Anti-seizure medication, ASM）的依从性上面临着较高的风险；然而，针对这个年龄组的依从性干预措施却很少。本研究旨在识别出一套全面的、创新的预测青少年癫痫患者在 ASM 依从性上的目标性、电子监测的指标。

方法：参与者包括 104 名（13-17 岁；平均年龄=15.36±1.40）被诊断为癫痫的青少年及其照护者。从青少年、照护者、医疗提供者和医疗图表的复查中收集了横断面数据，包括人口统计数据（例如，年龄、种族/民族、性别、保险状态）、COVID-19 大流行（即，参与者在流行之前还是期间参与）、癫痫发作特征（例如，存在和严重程度）、ASM 副作用（儿童癫痫副作用问卷）、依从性动机（1 项 6 点 Likert 量表项）以及依从性障碍（儿童癫痫药物自我管理问卷）。通过 AdhereTech™ 药瓶或 Vaica SimpleMed™ 药盒在 30 天内收集电子监测的依从性数据。

结果：尽管 ASM 的依从性动机较高（平均=4.43±0.94）且依从性障碍较小（平均=35.64±3.78），青少年的依从性仍不理想，为 78±31.6%。包括不可修改的社会人口和医疗变量（第一部分）以及行为上可修改的心理社会变量（第二部分）的分层多元回归显著， $F(12,87)=3.69$ ， $p<0.001$ 。具体而言，拥有私人保险（与 Medicaid 或公共保险相比； $t=-2.11$ ， $p=0.038$ ）和更高的依从性动机（ $t=2.91$ ， $p=0.005$ ）预测了更高的目标 ASM 依从性。

结论：定期评估依从性预测指标对于促进患有癫痫的青少年的依从性至关重要。青少年的依从性动机可能是以提高青少年癫痫患者的 ASM 依从性为目标的多组分干预的重要元素。

8.抗发作药物在子宫内暴露后产生的特定胎儿畸形。

Specific fetal malformations following intrauterine exposure to antiseizure medication.

Epilepsy Behav. 2023 May;142:109219. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109219.

Vajda F, O'Brien T, Graham J, Hitchcock A, Perucca P, Lander C, Eadie M

目标：通过澳大利亚抗发作药物妊娠登记册，调查与癫痫女性摄入现有抗发作药物导致子宫内暴露相联系的胎儿畸形模式。

结果：有统计学显著证据 ($P < 0.05$) 显示, 丙戊酸钠 (Valproate)、卡马西平 (Carbamazepine)、托吡酯 (Topiramate)、唑尼沙胺 (Zonisamide) 的暴露以及在辅助生育后的受孕, 都与胎儿畸形的危险度增加相关。但是, 持续在妊娠期吸烟的女性的后代的畸形危险度减少。丙戊酸钠的暴露与各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, 托吡酯也与隐睾症有关, 唑尼沙胺与脊柱裂有关, 辅助生育与心脏和大血管畸形发育有关。

结论：宫内暴露丙戊酸钠似乎会干扰所有胎儿组织的发育。宫内暴露卡马西平和托吡酯, 可能还有唑尼沙胺, 以及一些与体外受精相关的过程, 可能会更有选择性地影响特定胎儿组织或器官的正常发育。

综述

1.晚发肌阵挛性癫痫在唐氏综合症中的诊断和治疗：一项带有个体患者数据分析的系统综述

Diagnosis and treatment of late-onset myoclonic epilepsy in Down syndrome (LOMEDS): A systematic review with individual patients' data analysis

Seizure. 2023 May 21;109:62-67. doi: 10.1016/j.seizure.2023.05.017

Corniello C, Dono F, Evangelista G, Consoli S, De Angelis S, Cipollone S, Liviello D, Polito G, Melchiorre S, Russo M, Granzotto A, Anzellotti F, Onofri M, Thomas A, Sensi SL

引言：唐氏综合症晚发型肌阵挛性癫痫（LOMEDS）是一种特殊的癫痫类型，以皮质肌阵挛和全身强直-阵挛性发作（GTCS）为特征，发生在患有唐氏综合症（DS）的认知衰退的人群中。在这篇回顾中，我们分析了有关LOMEDS患者诊断和治疗管理的可用数据。

方法：我们进行了系统的文献搜索，以确定LOMEDS患者的诊断和治疗管理。使用的数据库包括：PubMed、Google Scholar、EMBASE、CrossRef。该协议已在PROSPERO上注册（注册码：CRD42023390748）。

结果：包括46名患者的数据。DS根据患者的临床和遗传特征进行诊断。在所有病例中，阿尔茨海默症（AD）的诊断都在癫痫的发病之前。报告了肌阵挛性发作（MS）和全身性强直-阵挛性发作（GTCS），后者在28例病例中在MS发病前出现。在45名患者中进行了脑电图（EEG）检查，结果显示广泛的theta/delta放缓，伴有广泛的尖波和多尖波。神经影像检查在34名患者中发现了广泛的皮质萎缩。有27名患者接受了单一的抗发作药物（ASM）治疗，其中17名患者的发作频率降低。最常用的ASM是左乙拉西坦和丙戊酸。高达41%的患者对一线治疗无反应，需要辅助治疗以控制发作。

结论：大脑中与AD相关的病理变化可能在LOMEDS的发病中起作用，尽管这种现象的潜在机制仍然未知。EEG仍然是最重要的检查。有显著比例的患者发展为对一线ASM耐药的癫痫。调节谷氨酸系统的ASM可能是一个好的治疗选择。

2.当前和新兴的药物治疗 Lennox-Gastaut 综合征

Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome.

Expert Opin Pharmacother. 2023 May 22. doi: 10.1080/14656566.2023.2215924. Online ahead of print.

Expert Opin Pharmacother. 2023 May 22. doi: 10.1080/14656566.2023.2215924. Online ahead of print.

介绍：Lennox-Gastaut 综合征（Lennox-Gastaut Syndrome, LGS）是一种严重的儿童发病的癫痫脑病，其特征是多种类型的癫痫发作，脑电图上有广泛的尖-慢复合波，以及认知损害。LGS的癫痫通常对抗发作药物（Antiseizure

Medications, ASMs) 的治疗具有耐药性。由于其易引起身体损伤, 张力性/无张力性 (跌倒) 癫痫尤其令人担忧。

涵盖领域: 我们总结了用于 LGS 癫痫治疗的当前和新兴 ASMs 的证据。该综述重点关注随机、双盲、安慰剂对照试验 (RDBCTs) 的研究结果。对于未发现双盲试验的 ASMs, 将考虑较低质量的证据。目前正在研究的新型药物也被简要讨论, 用于 LGS 的治疗。

专家意见: RDBCTs 的证据支持大麻二酚、氯硝西洋、非氨酯、芬氟拉明、拉莫三嗪、卢非酰胺和托吡酯作为跌倒性癫痫的辅助治疗。跌倒性癫痫发作频率的百分比降低范围从高剂量氯硝西洋的 68.3% 到托吡酯的 14.8%。尽管没有专门针对 LGS 的 RDBCTs, 但丙戊酸盐仍被视为一线治疗。大多数 LGS 患者需要多种 ASMs 的治疗。治疗决策应个体化, 并考虑不良反应、合并症、生活质量和药物相互作用, 以及个体疗效。

3.有癫痫和没有癫痫的孕妇产妇结果的比较: 一项系统综述和荟萃分析

Comparison of Perinatal Outcomes for Women With and Without Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis
JAMA Neurol. 2023 May 1;80(5):484-494. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0148.

Mazzone PP, Hogg KM, Weir CJ, Stephen J, Bhattacharya

S, Chin RFM

MEDLINE、Embase、CINAHL 和 PsycINFO (从数据库开始到 2022 年 12 月 6 日)。搜索还包括 OpenGrey 和 Google Scholar, 以及在包括的研究的期刊和参考书目中进行手动搜索。

研究选择: 所有比较有癫痫和没有癫痫的女性的观察性研究均被纳入。

数据提取和综合: 使用 PRISMA 检查表进行数据摘录, 使用 Newcastle-Ottawa Scale 进行偏倚风险评估。数据提取和偏倚风险评估由 2 位作者独立完成, 由第三位作者独立进行调解。随机效应 (I^2 异质性统计 $> 50\%$) 或固定效应 ($I^2 < 50\%$) 的元分析报告未调整的比值比 (OR) 或平均差异, 附 95% 置信区间。

主要结果和措施: 母亲、胎儿和新生儿的并发症。

结果: 在识别的 8313 篇文章中, 76 篇被纳入元分析。有癫痫的女性流产的可能性增加 (12 篇文章, 25,478 例怀孕; OR, 1.62; 95% CI, 1.15-2.29), 死胎 (20 篇文章, 28134229 例怀孕; OR, 1.37; 95% CI, 1.29-1.47), 早产 (37 篇文章, 29268866 例怀孕; OR, 1.41; 95% CI, 1.32-1.51) 和母亲死亡 (4 篇文章, 23288083 例怀孕; OR, 5.00; 95% CI, 1.38-18.04)。癫痫女性所生的新生儿有更大的先天病条件 (29 篇文章, 24238334 例怀孕; OR, 1.88; 95% CI, 1.66-2.12), 需要进入新生儿重症监护室 (8 篇文章, 1204428 例怀孕; OR, 1.99; 95% CI, 1.58-2.51), 新生儿或婴儿死亡 (13 篇文章, 1426692 例怀孕; OR, 1.87; 95% CI, 1.56-2.24)。抗发作药物的使用越多, 结果越差的可能性越大。

结论和相关性：这个系统回顾和元分析发现，有癫痫的女性比没有癫痫的女性围产期结果更差。有癫痫的女性应在怀孕前和怀孕期间接受癫痫专家的咨询，以优化她们的抗发作药物方案。

4.临床实践中用于评估抗发作药物疗效的预后发作间期脑电图生物标志物和模型:一项范围性综述

Prognostic interictal electroencephalographic biomarkers and models to assess antiseizure medication efficacy for clinical practice: A scoping review.

Epilepsia. 2023 May;64(5):1125-1174. doi: 10.1111/epi.17548.

Reynolds A, Vranic-Peters M, Lai A, Grayden DB, Cook MJ, Peterson A

抗发作药物 (Antiseizure Medication, ASM) 是癫痫的主要治疗方法。在临床实践中, 评估 ASM 疗效 (预测无癫痫发作或癫痫发作减少) 的方法在药物治疗生命周期的任何阶段都很有有限。本文综述了与 ASM 开始、剂量调整或停药后癫痫结果相关的预后脑电图 (EEG) 生物标志物和使用 EEG 特征的预测模型, 并旨在总结这些生物标志物和模型被识别和描述的人群和背景, 以了解它们如何在临床实践中使用。在 2021 年 1 月至 2022 年 10 月期间, 系统检索了四个数据库、参考文献和引文, 以研究调查了变化的间歇期 EEG 或使用 EEG 特征和癫痫结果的预测模型的 ASM 研究。使用经修改的预后研究质量标准评估研究偏倚。结果被综合为一篇质性综述。在 875 项研究中, 包括 93 项。识别的生物标志物被分类为定性 (通过波形形态进行视觉识别) 或定量。定性生物标志物包括识别高幅度慢波、中颞峰、间歇期癫痫样放电 (Interictal Epileptiform Discharges, IED)、将 EEG 分类为正常/异常/癫痫样放电和光致癫痫反应。定量生物标志物是应用于 IED、高频活动、频率带功率、电流源密度估计、EEG 通道之间的成对统计相互依赖性和复杂度度量的统计数据。使用 EEG 特征的预测模型是 Cox 比例风险模型和机器学习模型。某些定量 EEG 生物标志物有希望可以用于评估 ASM 疗效, 但需要进一步研究。没有足够的证据来得出任何特定的生物标志物可以用于特定人群或背景来预测 ASM 疗效的结论。我们确定了一组潜在的预测性 EEG 生物标志物, 可以与预测性模型结合使用来评估 ASM 疗效。然而, 需要解决许多混淆因素才能将其转化为临床实践。

5.儿童癫痫持续状态: 早期治疗, 避免延迟。

Pediatric Status Epilepticus: Treat Early and Avoid Delays.

Paediatr Drugs. 2023 May 13. doi: 10.1007/s40272-023-00570-1.

Morgan LA, Hrachovec JB, Goodkin HP

儿童惊厥性癫痫持续状态(cSE)是一种神经系统急症, 具有潜在的发病率和死亡率。快速治疗和不断升级治疗方案以实现早期抗癫痫控制是预防并发症和提供最佳患者预后的关键。虽然指南建议尽早治疗, 但院外 SE 的停止受到治疗延迟和剂量不足的影响。转运过程中的挑战包括迅速识别癫痫发作, 一线苯二氮卓(Benzodiazepine, BZD)的可及性, 以及熟练且专业地管理 BZD, 并保证紧急救援人员的及时到达。在医院内, SE 的发生还受到一线和二线治疗的延迟和资源的可及性的影响。本综述提供了基于证据的、临床导向的小儿 cSE 的综述, 包括其

定义和治疗。文章提供了一线 BZD 治疗的及时性证据和理由，随后迅速升级到二线抗发作药物治疗 SE。文章讨论了治疗延迟和护理障碍，并针对 cSE 的初始治疗的改进机会提供了实际考虑。

6. 抗发作药物对脑电图 (EEG) 结果的影响。

The impact of anti-seizure medications on electroencephalogram (EEG) results.

Expert Rev Neurother. 2023 May 18:1-7. doi: 10.1080/14737175.2023.2214315.

Dini G, Dell'isola GB, Mencaroni E, Ferrara P, Di Cara G, Striano P, Verrotti A

引言：尽管近年来神经影像学和遗传学取得了显著进展，但脑电图 (Electroencephalography, EEG) 在癫痫的诊断和管理中仍然发挥着核心作用。EEG 的一种应用被称为药物-EEG。这项技术在检测药物对大脑功能的影响方面具有极高的敏感性，并显示出预测抗发作药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 的效能和耐受性的潜力。

涵盖领域：在这篇叙述性综述中，作者讨论了关于不同 ASMs 对 EEG 影响的最突出数据。作者旨在提供对这一领域当前研究状态的清晰、简洁的概述，同时也指出了未来研究的机会。

专家意见：迄今为止，药物-EEG 在预测癫痫治疗反应方面似乎尚未显示出临床可靠性，因为文献受限于负面结果的报道不足，许多研究缺乏对照，以及之前研究结果的直接复制不足。未来的研究应关注目前缺乏的受控干预研究。

7. 与个体化抗发作药物相关的 KCNQ2 相关癫痫的基因型-表型关系-系统综述。

KCNQ2-Related Epilepsy: Genotype-Phenotype Relationship with Tailored Antiseizure Medication (ASM)-A Systematic Review.

Neuropediatrics. 2023 May 15. doi: 10.1055/a-2060-4576.

Falsaperla R, Criscione R, Cimino C, Pisani F, Ruggieri M.

KCNQ2 基因的常染色体显性突变可引起两种癫痫疾病：良性家族性新生儿癫痫 (Benign Familial Neonatal Seizures, BFNS) 和发育性癫痫性脑病 (Developmental Epileptic Encephalopathy, DEE)。这篇系统性评价旨在确定对这些患者最好的治疗方式，涉及到表型、神经发育结果，以及表型和基因型之间可能的关系。

方法：我们使用搜索词 "KCNQ2" AND "therapy" 以及 "KCNQ2" AND "treatment" 在 PubMed 上进行搜索，找到 304 篇文章。其中，有 29 篇满足我们的标准。我们收集了 194 名患者的数据。所有 29 篇文章都是回顾性研究。

结果：总共有 104 名患者被归类为 DEE，90 名被归类为 BFNS。治疗开始后，95% 的 BFNS 患者癫痫发作得到了控制，而只有 73% 的 DEE 患者的癫痫发作得到了控制。苯巴比妥和钠通道阻滞剂是 BFNS 中最常用的治疗方法。大多数 DEE 患者 (95%) 需要多药联合治疗来控制癫痫发作，即使这样也无法防止后续的发育障碍 (77%)。在 DEE 患者中，96% 的患者发现了错义突变；在 BFNS 中，这种情况较少 (50%)，其次是大片段缺失 (16%)、截断突变 (16%)、剪接供体位点突变 (10%) 和移码突变 (7%)。

结论：苯巴比妥或卡马西平似乎是对“良性”变异的儿童最有效的抗发作药物。相反，DEE患者通常需要多药联合治疗，即使这似乎并未改善神经学结果。在DEE患者中，大多数突变位于S4和S6螺旋，这可能为未来开发更具特异性治疗提供了潜在靶点。

8. 氯胺酮作为苯二氮卓类难治性惊厥性癫痫持续状态儿童的高级二线治疗

Ketamine as advanced second-line treatment in benzodiazepine-refractory convulsive status epilepticus in children.

Epilepsia. 2023 Apr;64(4):797-810. DOI: 10.1111/epi.17550.

Buratti S, Giacheri E, Palmieri A, Tibaldi J, Brisca G, Riva A, Striano P, Mancardi MM, Nobili L, Moscatelli A.

癫痫持续状态 (status epilepticus, SE) 是儿童最常见的神经系统急症之一。迄今为止，没有明确的证据来指导苯二氮卓类药物难治性 SE 的治疗。治疗方案的主要目标是加快治疗决策并使用不会产生明显的副作用的速效和短效药物。方案因机构而异，丙戊酸钠、苯妥英钠和左乙拉西坦最常用作二线治疗。在一线和二线药物治疗失败后，通常需要住进重症监护室并持续输注麻醉剂。氯胺酮是一种非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂，已安全用于治疗成人和儿童难治性 SE。在 SE 的动物模型中，氯胺酮显示出抗癫痫和神经保护特性，以及与其他抗发作药物的协同作用。我们回顾了文献，以证明氯胺酮作为高级二线药物在治疗 SE 中的潜在作用。本文对 SE 的药理靶点、病理生理学和受体转运假说进行了综述和介绍。概述了氯胺酮的药理学及其相关特性、优点和副作用。我们总结了关于氯胺酮在 SE 中的实验和临床研究中的最新及相关的出版物。还报告了重要的专家意见。考虑到目前对 SE 病理生理学的了解，早期序贯综合疗法应包括氯胺酮，因为它具有广泛的积极作用。未来关于 SE 药物治疗的研究和临床试验应重点关注氯胺酮作为二线药物的作用。

9. 发育性癫痫性脑病的精准治疗进展

Advances toward precision therapeutics for developmental and epileptic encephalopathies

Front Neurosci. 2023 Apr 6;17:1140679. doi: 10.3389/fnins.2023.1140679. eCollection 2023.

Bertocchi I, Cambiaghi M, Hasan MT.

发育性癫痫性脑病是儿童时期与认知和行为障碍相关的严重癫痫综合征。值得注意的是，癫痫发作虽然重要，但只是临床症状的一部分。癫痫样活动本身是否会导致发育和智力障碍尚不清楚。在少数情况下，癫痫发作可以通过抗发作药物(antiseizure medication, ASM)减轻。然而，相关的合并症特征仍未解决，包括精神疾病，如孤独症和注意缺陷多动障碍样行为。已知的相关基因数量在不断增长，基因工程的啮齿动物模型是研究基因突变对脑回路影响的重要工具。尽管在不同的临床前模型的生成和验证中存在不一致和问题，但这些模型是识别新分子靶点的独特而宝贵的工具，对于提供有效治疗至关重要。

10. 了解拉莫三嗪在中枢神经系统中的作用和未来可能的演变

Understanding lamotrigine's role in the CNS and possible future evolution.

Int J Mol Sci. 2023 Mar 23;24(7):6050. DOI: 10.3390/ijms24076050.

Costa B, Vale N.

抗癫痫药物拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)已被广泛用于治疗包括癫痫和双相情感障碍在内的各种神经系统疾病。然而, 其在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的确切作用机制仍有待确定。最近的研究强调了 LTG 参与调节电压门控离子通道的活动, 特别是那些与抑制神经元兴奋性有关的活动。此外, 已发现 LTG 具有神经保护作用, 可能是通过抑制谷氨酸释放和增强 GABA 能神经传递而实现的。与其他抗癫痫药物相比, LTG 独特的作用机制导致了对其在治疗其他中枢神经系统疾病(如神经病理性疼痛、创伤后应激障碍和重度抑郁症)中的应用的研究。此外, 该药物已与其他抗癫痫药物和情绪稳定剂联合使用, 可能会增强其治疗效果。总之, LTG 调节中枢神经系统中多种神经递质和离子通道的潜力使其成为治疗各种神经系统疾病的有前景的药物。随着我们对其在中枢神经系统中的作用机制的理解不断发展, 还将探索该药物用于新适应症的潜力。

11. 停用抗癫痫药物——何人、何时以及如何停用?

Withdrawal of antiseizure medications - for whom, when, and how?

Expert Rev Neurother. 2023 Apr;23(4):311-319. DOI: 10.1080/14737175.2023.2195094. Epub 2023 Apr 6.

Brigo F, Broggi S, Lattanzi S.

简介: 癫痫是一种慢性脑部疾病, 其特征是长期易发生癫痫发作。大多数患者可以使用抗发作药物 (antiseizure medications, ASMs)完全控制癫痫发作。其中一些患者可以考虑停药。需要指导来确定可以安全地尝试停药的患者, 并告知何时以及如何进行停药。

涵盖的领域: 作者讨论了无癫痫发作的癫痫患者减停 ASMs 的证据, 并就如何在临床实践中有效减停提供了一些建议, 从而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 的决定应依赖于对癫痫发作复发风险的准确估计。只要有可能, 这种风险应根据个人情况进行评估。该决定还应考虑癫痫发作复发的社会心理和个人后果。关于最安全的减药方案, 目前还没有有力证据。

12. 智力障碍和癫痫患者的抗发作药物处方模式: 叙述性回顾和分析

Patterns of antiseizure 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 JJ, Burrows L, Shankar R.

智力障碍 (People with Intellectual Disability, PwID) 与癫痫具有双向关系。近 25%的 PwID 有癫痫发作, 30% 的癫痫患者被认为有严重的智力障碍。此外, 70%的 PwID 被认为患有难治性癫痫。在英国, 抗发作药物 (Anti Seizure Medications, ASMs) 是第二大广泛用于治疗 PwID 的精神药物。然而, 目前尚不清楚当前 ASM 处方的

证据和模式是什么，包括何时以及如何提出撤回 ASMs。对大规模 NHS 数字发布数据（2015-2020）进行了叙述性回顾和分析，这些数据涉及 PwID 一般实践的 ASMs 处方的几个方面。回顾结果和数据分析被整合并呈现为 11 个主题，以提供对研究主题的全面概述。最近的研究估计，三分之一和五分之一的 PwID 的处方药是 ASMs。癫痫病史被视为主要的处方原因；然而，它通常是后遗症，而且迹象不再明确。随着年龄的增长，接受 ASM 的比例继续上升。这种使用模式与癫痫发作没有很好的相关性。在 PwID 中取消 ASMs 处方的数据有限。概述了研究人群的异质性、相关的多药治疗、多发病和更高的癫痫突然意外死亡风险。根据现有证据提出了改进对于 PwID 和癫痫发作的处方实践的建议，并概述了在这个复杂的临床领域进一步研究的关键领域。

13. 妊娠期间抗发作药物的使用和新生儿生长结果：一项系统评价和 Meta 分析

Antiseizure Medication Use During Pregnancy and Neonatal Growth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Br J Clin Pharmacol. 2023 Apr 18. DOI: 10.1111/bcp.15752.

Lavu A, Vaccaro C, Zusman E, Aboulatta L, Aloud B, Alessi-Severini S, Haidar L, Peymani P, Ng MC, Ruth C, Falk J, Desrochers B, Valencia E, Shouman W, Rabbani R, Eltonsy S.

目的：我们旨在系统地综合当前已发表的关于妊娠期间使用抗发作药物（ASMs）相关的新生儿生长结果的文献。

方法：我们搜索了七个数据库，从开始到 2022 年 3 月 23 日。我们将小于胎龄儿 (Small for Gestational Age, SGA) 和低出生体重 (Low Birth Weight, LBW) 作为主要结局，将出生体重、出生身高、头围指数和头围作为次要结局进行研究。主要分析包括暴露于任何 ASMs 的孕妇与未暴露的孕妇的比较。亚组分析包括 ASMs 分类分析、癫痫组内分析以及单一治疗与多药治疗的比较。

结果：我们在这一综述中筛选了 15,720 条引文，并纳入了 65 项研究。暴露的孕妇的 SGA 相对风险 (RR) 1.33 (95%CI 1.18-1.50, I^2 74%)、LBW 的 RR 1.54 (95%CI 1.33-1.77, I^2 67%)，出生体重下降 (平均差 (MD) 为 -118.87 (95%CI -161.03--76.71, I^2 42%) g) 的风险显著增加。出生身高和头围呈非显著风险变化。在亚组分析中，ASMs 多药治疗、癫痫组内和 ASMs 分类分析也与 SGA 和 LBW 风险增加有关。

结论：这项 meta 分析表明，与未暴露的孕妇相比，暴露于 ASM 的孕妇其胎儿生长不良结局 (SGA 和 LBW) 的风险显著增加，并且出生体重下降。与单一治疗相比，多药治疗与更高的风险相关。需要对特定 ASM 风险进行额外研究。

14. 左乙拉西坦，从广谱使用到精准处方：叙述性评论和专家意见

Levetiracetam, from broad-spectrum use to precision prescription: A narrative review and expert opinion.

Seizure. 2023 Apr;107: 121-131. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.03.017. Epub 2023 Mar 24.

Celdran de Castro A, Nascimento FA, Beltran-Corbellini Á, Toledano R, Garcia-Morales I, Gil-Nagel A, Aledo-Serrano Á.

左乙拉西坦 (Levetiracetam, LEV) 是一种抗发作药物 (Antiseizure Medication, ASM), 其作用机制涉及通过与突触小泡糖蛋白 2A 结合来调节神经递质的释放。它是一种广谱 ASM, 显示出良好的药代动力学特征和耐受性。自 1999 年推出以来, 它已被广泛使用, 成为众多癫痫综合征和临床场景的一线治疗药物。但是, 这可能会导致过度使用。越来越多的证据, 包括最近发表的 SANAD II 试验, 表明其他 ASMs 是全面性和局灶性癫痫的合理治疗选择。与 LEV 相比, 这些 ASM 显示出更好的安全性和有效性 (部分原因是 LEV 众所周知的认知和行为不良反应, 出现在多达 20% 的患者中)。此外, 研究表明, 癫痫的潜在病因与特定情况下的 ASMs 反应显著相关, 这突出了基于病因学的 ASMs 选择的重要性。就 LEV 而言, 它已证明对阿尔茨海默病、唐氏综合症和 PCDH19 相关癫痫具有最佳疗效, 而在其他病因 (如皮质发育畸形) 中, 它可能显示出微不足道的影响。这篇叙述性综述分析了目前与使用 LEV 治疗癫痫发作有关的证据。说明性临床场景和实际决策方法也被讨论, 因此旨在定义此 ASMs 的合理使用。

15. 癫痫的药物治疗

Medical Treatment of Epilepsy.

Brain Nerve. 2023 Apr;75(4):347-351. DOI: 10.11477/mf.1416202337.

Kazutaka Jin.

药物治疗是癫痫患者的主要治疗选择。最近, 国际抗癫痫联盟 (ILAE) 建议将目前用于癫痫治疗的药物称为“抗发作药物” (antiseizure medications, ASMs), 因为其对癫痫发作产生的症状有治疗效果。本文回顾了最近的临床实践指南 (2018 年日本癫痫临床实践指南和 2022 年 4 月发布的 NICE 指南) 和专家意见 (美国、韩国和西班牙), 并据此讨论了 ASMs 的选择。在为每个癫痫患者选择 ASMs 之前, 应检查癫痫发作类型和癫痫的分类。对于局灶性癫痫, 拉莫三嗪、左乙拉西坦和拉考沙胺将作为一线 ASM; 而对于全身性癫痫, 丙戊酸钠、拉莫三嗪和左乙拉西坦将是一线 ASM。但是, 丙戊酸钠不用于育龄女性。

生酮饮食

1. 实施生酮饮食对于难治性癫痫成年患者存在困难

Difficulties in the implementation of the ketogenic diet in adult patients with refractory epilepsy

Epilepsy Behav. 2023 May 14;144:109234. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109234

Erkent I, Ilgaz F, Dericioglu N

背景：生酮饮食疗法 (Ketogenic Diet Therapies, KDT) 是儿童和成人难治性癫痫的合适治疗选项。与儿童相比，由于多种原因 (包括遵从性差等)，KDT 在难治性成人癫痫患者中的应用有限。我们在这里介绍我们的难治性成人癫痫患者对 KDT 缺乏依从性的主要原因。

方法：此项研究是对 2014 年至 2021 年间被提供并接受实施 KDT 的耐药性癫痫成人患者进行的回顾性研究。通过电子健康记录收集人口统计学和临床数据。从顾问营养师处获得了 KDT 结果的最终结果。研究了未能实施 KDT 的患者的发病率和原因。我们还获得了成功应用 KDT 的患者的详细信息。

结果：共有 33 名被提供并接受实施 KDT 的患者 (18 女；中位年龄 28 岁) 纳入研究。49% 的患者基线发作频率每周大于 4 次，超过一半的患者使用了超过 3 种抗发作药物 (Antiseizure Medications, ASM)。癫痫类型包括：10 例 (30%) 是颞叶型，10 例 (30%) 是额颞叶型，6 例 (18%) 是全面型，7 例 (22%) 未分类。只有 3 名患者 (9%) 能够长期维持 KDT，其中 1 人 (33%) 从这种疗法中受益。在其余 30 名患者中，失败的原因包括：5 人无法联系到营养师，7 人因特定原因未能应用 KDT，6 人因血液检测结果不适或有其他医疗/手术并发症，5 人因 ASM 的改变而癫痫负担改善，3 人对 KDT 知识仍然不足，1 人由于实施不正确而对饮食无反应，3 人原因不明。

结论：在我们的研究中，有相当比例的难治性癫痫成人患者未能使用 KDT (91%)。改善依从性和减少副作用的策略可能会增加能够从这种疗法中受益的药物难治性癫痫患者的数量。

2. 生酮饮食疗法治疗儿童癫痫的核心结果集 (CORE-KDT 研究)：国际家长和健康专家共识

A core outcome set for childhood epilepsy treated with ketogenic diet therapy (CORE-KDT study): International parent and health professional consensus.

Epilepsia. 2023 Apr;64(4):919-936. DOI: 10.1111/epi.17513.

Carroll JH, Cross JH, Hickson M, Williams E, Aldridge V, Collinson A.

目的：生酮饮食疗法 (ketogenic diet therapy, KDT) 可以为患有难治性癫痫的儿童带来益处 (癫痫相关和非癫痫相关)。然而，临床试验报告的结果范围很广，因此难以综合证据，并且不能充分反映父母对其孩子的重要

结局的看法。为了解决这个问题,我们建立了第一个国际家长、健康专家和研究人员共识,以制定核心结果集,并以有效性试验核心结局指标(Core Outcome Measures in Effectiveness Trials, COMET)倡议(COMET注册号#1116)为指导。

方法:获得伦理批准(London-Surrey REC19/LO/1680)。一项范围界定审查和与家长的访谈确定了一份潜在的重要结局的综合清单,随后对家长和健康专家进行了两轮在线德尔菲调查,以确定重要结局的优先顺序,以将其纳入核心结果集中。这为利益相关者共识会议和协商过程提供了信息,以最终确定核心结果集。

结果:总共确定了97个结局;90个来自范围界定审查,7个来自家长访谈。研究咨询小组将这些结果合理化为77,然后在第一轮德尔菲调查中由49名家长和96名健康专家进行评分,他们建议在第二轮中对12项新结果进行评分。66%的参与者(30名家长和66名健康专家)完成了第2轮,其中22项结局符合纳入标准。在共识会议(9名家长和13名健康专家)中,对27个未决定的结局进行了讨论和评分;另一项结局达成了纳入共识。经过协商和批准,核心结果集中包含五个领域的14项结局。

意义:已经制定了KDT治疗儿童癫痫的核心结果集,其中纳入了国际家长和健康专家的观点。在研究和临床环境中实施将使结局选择和报告标准化,促进数据合成,并最终增强结局与父母、研究人员和健康专家的相关性。

3.生酮饮食治疗后耐药性癫痫患儿抗发作药物的血清浓度降低

Decreased serum concentrations of antiseizure medications in children with drug resistant epilepsy following treatment with ketogenic diet.

Epilepsia Open. 2023 Apr 14. DOI: 10.1002/epi4.12746. Online ahead of print.

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患儿抗发作药物(Antiseizure Medications, ASMs)血清浓度的潜在影响。

方法:我们调查了25名经过12周经典生酮饮食治疗的2-13岁耐药性癫痫患儿的血清ASMs浓度。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。采用混合效应模型分析ASMs血清浓度的变化。所有比较的显著性水平均设定为 $p < 0.05$ 。

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 $2.4 (\pm SD 0.7)$ 。在干预期间,没有参与者改变ASMs的类型或剂量。在饮食治疗期间,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周后血清浓度降低幅度最大的是氯巴占(平均变化-38%)和去甲基氯巴占(平均变化-37%)。我们发现左乙拉西坦、托吡酯和丙戊酸钠的血清浓度没有显著变化。

意义：我们发现，在耐药性癫痫患儿进行为期 12 周的生酮饮食干预后，氯巴占、去甲基氯巴占和拉莫三嗪的血清浓度显著降低。非预期的 ASM_s 血清浓度降低可能使患者容易癫痫发作。ASM 血清浓度的测量可能对生酮饮食患者有用，尤其是饮食治疗缺乏疗效的患者。

4.使用基于 GC/MS 和 LC/MS 的代谢组学全面研究生酮饮食疗法引起的代谢变化

Comprehensive study of metabolic changes induced by a ketogenic diet therapy using GC/MS- and LC/MS-based metabolomics.

Seizure. 2023 Apr;107:52-59. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.03.014. Epub 2023 Mar 16.

Akiyama M, Akiyama T, Saigusa D, Hishinuma E, Matsukawa N, Shibata T, Tsuchiya H, Mori A, Fujii Y, Mogami Y, Tokorodani C, Kuwahara K, Numata-Uematsu Y, Inoue K, Kobayashi K.

目的：生酮饮食 (ketogenic diet, KD) 是一种高脂肪和低碳水化合物饮食，对部分耐药性癫痫患者有效，但其机制尚未完全阐明。这项观察性研究的目的是调查 KD 引起的全面的短期代谢变化，并为潜在的新治疗靶点探索候选代谢物或途径。

方法：研究对象包括接受过 KD 治疗（中链甘油三酯 [MCT] KD 或使用 MCT 油的改良阿特金斯饮食法）的难治性癫痫患者。分别于 KD 开始之前和之后 2-4 周获得血浆和尿液样本。使用气相色谱-串联质谱 (GC/MS/MS) 和液相色谱-串联质谱 (LC/MS/MS) 对这些样品进行靶向代谢组学分析。

结果：分别使用 GC/MS/MS 和 LC/MS/MS 分析了 10 名和 11 名患者的样本。KD 增加酮体、各种脂肪酸、脂质及其结合物。此外，乙酰辅酶 A 和丙酰辅酶 A 上游的代谢物，包括支链氨基酸的分解代谢物和 γ -氨基丁酸和乳酸的结构类似物的水平也增加了。

结论：KD 启动后发生明显变化的代谢物和相关代谢物可能是进一步研究神经元作用以开发新的抗发作药物的候选对象。

指南.

1. 苯巴那酯在全面性癫痫和合并全面性和局灶性癫痫中的应用

Cenobamate in Generalized Epilepsy and Combined Generalized and Focal Epilepsy.

Neurol Clin Pract. 2023 Apr;13 (2) : e200133. DOI: 10.1212/CPJ.000000000200133. Epub 2023 Feb 15.

Agashe S, Worrell G, Britton J, Britton J, Noe K, Ritaccio A, Wirrell E, Nickels K, Cascino G, Burkholder D.

背景和目标: 苯巴那酯 (Cenobamate, CNB) 是美国食品和药物管理局批准的用于治疗局灶性癫痫的抗发作药物 (Antiseizure Medications, ASMs) ; 然而, 其作为广谱 ASMs 的潜在临床疗效尚未明确。CNB 具有双重作用机制, 即优先阻断持续的钠电流和 γ -氨基丁酸-A (GABA-A) 受体的正变构调节。我们评估了 CNB 在药物难治性遗传性全面性癫痫 (Generalized Genetic Epilepsy, GGE) 或合并全面性局灶性癫痫 (Combined Generalized-Focal Epilepsy, CGFE) 患者 (包括发育性癫痫性脑病) 中的疗效。

方法: 我们进行了回顾性研究, 并确定了以下患者: 队列 1 (n=4) 为 GGE, 其中 2 名患者为特发性全面性癫痫, 队列 2 (n=9) 为 CGFE, 其中 4 名患者为 Lennox-Gastaut 综合征, 1 例为 Dravet 综合征。

结果: 在队列 1 中, 3 名频繁出现全面性强直阵挛性发作 (Generalized Tonic-Clonic Seizures, GTCs) 的患者的 GTCs 均减少了 50% 以上。在队列 2 中, 全面性和局灶性癫痫发作均有所减少。在这些组中, 所有癫痫发作类型的平均减少率为 58%, $\geq 50\%$ 的反应率为 70% (SD=±34.16, 中位数=50%)。两组均未出现全面性癫痫发作的恶化。77% 的患者出现了副反应, 需要通过减慢剂量、减少 CNB 剂量或停用其他 ASMs 来调整治疗。

讨论: 在我们的回顾性病例系列中, CNB 似乎是对耐药 GGE 和 CGFE 患者有效的 ASMs。正在进行的评估原发性 GTCs 疗效的 CNB 试验将提供更多全面性发作的数据。

证据分类: 本研究提供了 IV 类证据, 证明 CNB 在全面性癫痫和合并全面性和局灶性癫痫中可降低癫痫发作频率。

副作用

1.拉莫三嗪新用药者中诱导表皮坏死松解的剂量效应:德国严重皮肤反应注册研究结果

Effects of dosage in new users of lamotrigine inducing epidermal necrolysis: Results of the German Registry of Severe Skin Reactions

Epilepsia. 2023 May;64(5):1259-1265. doi: 10.1111/epi.17563

Diederich S, Hemmeter U, Paulmann M, Mockenhaupt M

目标: 本研究旨在确定拉莫三嗪 (Lamotrigine, LTG) 新用户的剂量以及丙戊酸 (Valproic Acid, VPA) 的同时摄取对表皮坏死 (Epidermal Necrolysis, EN) 的影响。

方法: 在德国严重皮肤反应登记处 (1992-2018), 我们鉴定出 102 例接触过 LTG 的 EN 病例。所有病例均由独立专家委员会进行验证。由于在相关时间段内没有接触, 排除了 6 个病例。在确定/可能的病例 (≥ 12 岁; $n=84$) 上进行了 ALDEN (药物引发 EN 的因果关系评估算法) 的因果关系评估。剂量方案的评估仅限于具有完整 LTG 剂量历史的病例 ($n=74$)。

结果: 人口统计数据平均年龄为 42.4 岁, 女性占优 (69%), 死亡率低 (7.3%)。87.5% 的病例中, 使用 LTG 的指示是癫痫。在 71.4% 的病例中, LTG 是非常可能的原因, 28.6% 的病例中可能是原因。平均来说, 每位患者都在服用一种额外的抗发作药物, 最常见的是 VPA (43/84)。联合 LTG/VPA 治疗在发病率或死亡率上没有显示出统计学显著性差异。从开始使用 LTG 到反应开始的平均时间潜伏期为 24.2 天, 初始剂量高的情况下为 21 天, 初始剂量低的情况下为 29.2 天。初始 LTG 剂量低的病例 ($n=9$) 显示出更高的死亡率 (22.2%) 和更高的严重性 (5/9) 比初始剂量高的病例 ($n=35$, 死亡率=14.3%, 14/35 严重性较高)。当起始剂量如推荐时, 没有病人死亡。在未增加剂量的患者 ($n=8$) 中, 发现最高的死亡率 (25%), 这与较高的年龄有关。尽管是推荐的或低初始剂量, 52.7% 的患者发展为 EN, 相比之下, 慢速、推荐的或无剂量升级的病例为 39.2%。

意义: 初始剂量、剂量升级、或与 VPA 的组合似乎都不影响 EN 的一般发生。然而, 在推荐起始剂量和推荐剂量升级的 EN 患者中, 就临床严重程度和死亡率而言, 结果最好。

药代动力学

1.健康老年参与者的布瓦西坦药代动力学、安全性和耐受性。

Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Brivaracetam in Healthy Elderly Participants

Clin Pharmacol Drug Dev. 2023 May 22. doi: 10.1002/cpdd.1264.

Stockis A, Nicolas JM, Sargentini-Maier ML, Krauwinkel W

抗发作药物布瓦西坦 (Brivaracetam, BRV) 的药代动力学、代谢、安全性和耐受性在 16 名健康的老年参与者中得到了描述, 这些参与者 (8 男/8 女) 年龄在 65-78 岁之间, 他们在第一天接受了 200 毫克的布瓦西坦口服剂量, 然后从第三天开始, 每天两次, 每次 200 毫克, 直到第 12 天。在血浆和尿液中确定了布瓦西坦和三种代谢物。在规定的间隔内记录了不良事件、生命体征、心电图、实验室检查、一般和神经学检查, 以及心理测量评分量表。没有检测到任何临床相关的变化或异常。不良事件与关键试验中观察到的类似。评分量表显示暂时性的嗜睡增加和警觉性降低。与较年轻的人群相比, 布瓦西坦的药代动力学和代谢没有变化。根据我们对接受口服布瓦西坦 200 毫克, 每天两次 (是最大推荐剂量的两倍) 的健康老年人群的观察, 相对于其他较年轻的人群, 不需要剂量减少。可能需要进一步研究 80 岁以上的虚弱老年人群。

2.在 1 期健康志愿者试验中同时给予大麻二酚和依维莫司的药代动力学药物相互作用

Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction With Coadministration of Cannabidiol and Everolimus in a Phase 1 Healthy Volunteer Trial

Clin Pharmacol Drug Dev. 2023 May 3. doi: 10.1002/cpdd.1262

Wray L, Berwaerts J, Critchley D, Hyland K, Chen C, Thai C, Tayo B

当高纯度的大麻二酚 (Cannabidiol, CBD; Epidiolex) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂依维莫司 (everolimus) 共同用于治疗多发性硬化症时, 有证据显示存在药代动力学 (Pharmacokinetic, PK) 交互作用, 导致依维莫司系统性暴露增加。我们在一个单中心、固定序列、开放标签、一期研究中, 评估了在健康成年参与者中, 多次临床相关 CBD 剂量后的稳态 CBD 暴露对依维莫司 PK 的影响。所有参与者在第一天接受口服依维莫司 5 毫克, 随后进行 7 天的洗脱。在第 9 至 17 天, 参与者早晚接受 CBD (100 毫克/毫升口服溶液) 12.5 毫克/千克。在第 13 天早上, 参与者还接受口服依维莫司 5 毫克的单次剂量。药物在开始标准化餐后 30 或 45 分钟 (早或晚剂量) 服用。通过非隔室分析, 使用几何平均比率和比率的 90% 置信区间, 估计了依维莫司在全血中从给药时间到最后可测浓度以及推测到无限的时间-浓度曲线下面积 (Area Under the Curve, AUC), 以及最大浓度, 并比较了与 CBD 共同服用和单独服用依维莫司的比率。当与多剂量 CBD 共同使用时, 单剂量依维莫司 5 毫克的耐受性良好。以对数转换的依维莫司最大浓度, 从给药时间到最后可测浓度的 AUC, 以及推测到无限的 AUC 值增加了约 2.5 倍, 而与单独服用依维莫司相比, 稳态 CBD 下的依维莫司半衰期基本上没有变化。应强烈建议在 CBD 共同使用时监测依维莫司的血浓度, 并适当减少剂量。

3.一种新型的基于葡甲胺的托吡酯注射液和托吡酯制品治疗癫痫持续状态的临床前药代动力学和耐受性

Preclinical pharmacokinetics and tolerability of a novel meglumine-based parenteral solution of topiramate and topiramate combinations for treatment of status epilepticus.

Epilepsia. 2023 Apr;64(4):888-899. DOI: 10.1111/epi.17520.

Rundfeldt C, Klein P, Boison D, Rotenberg A, D'Ambrosio R, Eastman C, Purnell B, Murugan M, Goodkin HP, Löscher W.

目的：要使抗发作药物（antiseizure medication, ASMs）对癫痫持续状态（status epilepticus, SE）有效，应静脉内（intravenously, iv）给药以快速进入大脑。然而，水溶解度差是开发静脉注射药物溶液的主要问题。鉴于其多种作用机制，托吡酯（topiramate, TPM）是治疗已确诊或难治性 SE 的有希望的候选药物，这得到了通过鼻胃管进行 TPM 给药的临床研究支持。然而，TPM 在临床上不能用作静脉内给药的溶液，这阻碍了它在 SE 治疗中的应用。在这里，我们描述了一种新型易于使用和易于制备的 iv TPM 配方，其使用的是美国食品和药物管理局（Food and Drug Administration, FDA）批准的赋形剂葡甲胺。

方法：在制剂开发过程中，我们比较了 TPM 在有无葡甲胺浓度范围的重蒸馏水中的溶解度。此外，测定了 TPM 和左乙拉西坦的组合以及 TPM、左乙拉西坦和阿托伐他汀在葡甲胺溶液中的溶解度。随后，在大鼠，包括液体冲击损伤或匹罗卡品诱导的 SE 动物中，评估了基于葡甲胺的 TPM 溶液和 TPM 制品的药代动力学和耐受性。

结果：氨基糖葡甲胺显著增强了 TPM 的水溶性。与使用磺丁醚-β-环糊精（Captisol）溶解 TPM 的数据进行比较，表明葡甲胺对于溶解 TPM 更为有效。此外，葡甲胺可用于制备药物鸡尾酒，其中 TPM 与另一种 ASM 共同给药以治疗 SE。基于葡甲胺的 TPM 溶液和基于葡甲胺的 TPM 制品在正常大鼠和大鼠液体冲击损伤和匹罗卡品诱导的 SE 模型中的耐受性研究证明了新型药物溶液的优异耐受性。SE 模型中的抗发作功效的临床前研究正在进行中。

意义：总而言之，这里介绍的基于葡甲胺的新型 TPM 溶液可能非常适合临床开发。

4.N-乙酰半胱氨酸：重新审视其对 PTZ 诱发的惊厥的影响

N-acetyl cysteine: A new look at its effect on PTZ-induced convulsions.

Epilepsy Res. 2023 Apr 18;193:107144. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107144. Epub ahead of print.

Bilister Egilmez C, Azak Pazarlar B, Erdogan MA, Erbas O.

目的：癫痫作为一种常见的神经系统疾病被广泛研究，需要有效的药物治疗。N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl cysteine, NAC)因其在抗氧化和谷氨酰胺能调节中的作用而成为一种有用分子。关于 NAC 在癫痫中的作用，有许多要点和过程有待揭示。

材料和方法：用戊四氮 (pentylenetetrazole, PTZ) 诱导 48 只 SD 大鼠癫痫发作。24 只动物给予 35 mg/kg PTZ 亚惊厥剂量，然后监测脑电变化，24 只动物给予 70 mg/kg PTZ 惊厥剂量，然后监测与发作相关的行为改变。在致痫前 30 分钟给予 NAC 300 mg/kg 和 600 mg/kg 作为预处理，观察其抗癫痫和抗氧化作用。观察两组的放电百分率、惊厥发作时间、首次肌阵挛发作时间，以判断其抗癫痫作用。此外，通过测定丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性来确定其对氧化应激的影响。

结果：NAC 可剂量依赖性地缩短大鼠癫痫发作阶段，延长首次肌阵挛发作的起效时间。脑电图记录导致放电百分比呈剂量依赖性下降。此外，氧化应激生物标志物也观察到了相同的剂量依赖性变化，300 mg/kg NAC 和 600 mg/kg NAC 都降低了 MDA 水平，改善了 SOD 活性。

结论：300 mg/kg 和 600 mg/kg 剂量的 NAC 具有较好的抗惊厥作用和预防氧化应激的作用。此外，NAC 也已确定这一效应具有剂量依赖性。NAC 在癫痫中的抗惊厥作用还需要详细的比较研究。

药物检测和代谢研究

1. 抗发作药物的药理学方面：从基本机制到药物相互作用和治疗药物监测的临床考虑

Pharmacological aspects of antiseizure medications: From basic mechanisms to clinical considerations of drug interactions and use of therapeutic drug monitoring

Epileptic Disord. 2023 May 10. doi: 10.1002/epd2.20069

Johannessen Landmark C, Eyal S, Burns ML, Franco V, Johannessen SI

抗发作药物 (Antiseizure medications, ASMs) 是治疗癫痫患者的基石。最近, 市场上引入了几种新的 ASMs, 使得更好地定制癫痫的治疗以及其他适应症 (精神病和疼痛疾病) 成为可能。对于这组药物, 存在众多的药理学挑战, 因此, 更新对其药效学和药代动力学性质的知识对于最佳治疗效果至关重要。本文回顾重点在教育方法, 应对以下由国际抗癫痫联盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 描述的学习结果: 展示药物动力学和药效学知识, ASMs 与其他并用药物的药物相互作用, 以及适当监测 ASM 血清水平 (治疗药物监测, TDM)。讨论了药理学的基本原则, 药物动力学的变异性, 以及管理药物相互作用的临床相关方法。此外, 描述了分析技术和采样的最近改进。未来的方向指向结合 TDM 与用于正确诊断的基因组, 相关的药物基因测试, 以及使用生化标记物, 所有这些将都有助于个性化治疗。这些方法对于在各种患者群体中用 ASMs 达到最佳治疗效果具有临床相关性

模型研究

1.一种药代动力学模型，用于指导癫痫监测单位中的抗发作药物治疗

A pharmacokinetic model of antiseizure medication load to guide care in the epilepsy monitoring unit.

Epilepsia. 2023 May;64(5):1236-1247. doi: 10.1111/epi.17558.

Ghosn NJ, Xie K, Pattnaik AR, Gugger JJ, Ellis CA, Sweeney E, Fox E, Bernabei JM, Johnson J, Boccanfuso J, Litt B, Conrad EC.

目标：对药物难治性癫痫患者的评估通常需要在癫痫监测单元（Epilepsy Monitoring Unit, EMU）中逐渐减少抗发作药物（Antiseizure Medications, ASMs）以诱发发作。ASM 减量策略、发作时间和严重性之间的关系仍不清楚。在本研究中，我们开发并验证了一个完整的 ASM 负荷的药代动力学模型，并测试了其与 EMU 中发作发生和严重性的关联。

方法：我们研究了 80 名因癫痫手术规划而接受颅内脑电图记录的患者。我们开发了一个首次的药代动力学模型，用于生成 ASMs 在 EMU 中应用的整体负荷的连续度量。然后，我们将模型化的 ASM 负荷与发作的可能性和严重性相关联。我们确定了 ASM 负荷减少速度、住院时长以及出现严重发作的概率之间的关联。最后，我们使用模型化的 ASM 负荷来预测即将发生的发作。

结果：在全队列中，发作发生在样本 ASM 负荷的最低 50 百分位 ($p < .0001$, Wilcoxon 符号秩检验)，并且需要救治的发作在 ASM 负荷较低处发生，而无需救治的发作（逻辑回归混合效应模型，优势比=0.27, $p=0.01$ ）。在 EMU 早期 ASM 的大幅度减少并未与严重发作的可能性增加或住院时长缩短相关联。

意义：药代动力学模型可以准确估计 EMU 中患者的 ASM 水平。较低的模型化 ASM 水平与增加的发作可能性和发作严重性相关。我们证明了 ASM 负荷，而非 ASM 减量速度，与严重发作相关。ASM 建模有可能帮助优化减量策略，以最大限度地减少严重发作，同时最大化诊断收益。

2.对于癫痫儿童患者的左乙拉西坦治疗药物监测的临床价值

Clinical value of therapeutic drug monitoring for levetiracetam in pediatric patients with epilepsy

Brain Dev. 2023 May;45(5):285-292. doi: 10.1016/j.braindev.2023.01.007

Yamamoto Y, Ohta A, Usui N, Imai K, Kagawa Y, Takahashi Y

目的：确定需要进行左乙拉西坦（Levetiracetam, LEV）治疗药物监测（Therapeutic Drug Monitoring, TDM）的儿童患者。

方法：我们回顾性研究了来自 1398 名儿科患者（年龄 0-15 岁）的 2413 份常规 LEV 血清浓度的治疗药物监测数据。样本按年龄分组（婴儿，<1 岁；学前儿童，1-5 岁；小学生，6-11 岁；和青少年，12-15 岁），并计算 LEV 的浓度-剂量（Concentration-to-Dose, CD）比值。

结果：平均 CD 比值在青少年中最高（方差分析， $p < 0.001$ ）；青少年中的比值比学前儿童和小学生分别高 22.5% 和 15.7%（Scheffé 检验， $p < 0.001$ ）；并且在婴儿中的比值高于学前儿童。学前儿童的比值最低，并倾向于从 2 岁到 5 岁的年龄段比值逐渐增加。使用诱导酶的抗发作药物在婴儿中将 CD 比值降低了 6.1%，在学前儿童中降低了 12.2%，在小学生中降低了 5.9%，在青少年中降低了 9.4%。患有明确的慢性肾病（Chronic Kidney Disease, CKD）的学前儿童、小学生和青少年的平均 CD 比值比同年龄组未患 CKD 的患者分别高 2.7%，26.9%和 39.3%。长期 LEV 治疗的治疗浓度范围为 11 至 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

结论：婴儿和学前儿童的 LEV 药动学显著不同，因此 LEV 的 TDM 在这些患者中具有临床应用价值。在对 CKD 风险较高的儿科患者中，应仔细监测肾小球滤过率和 LEV 水平。