

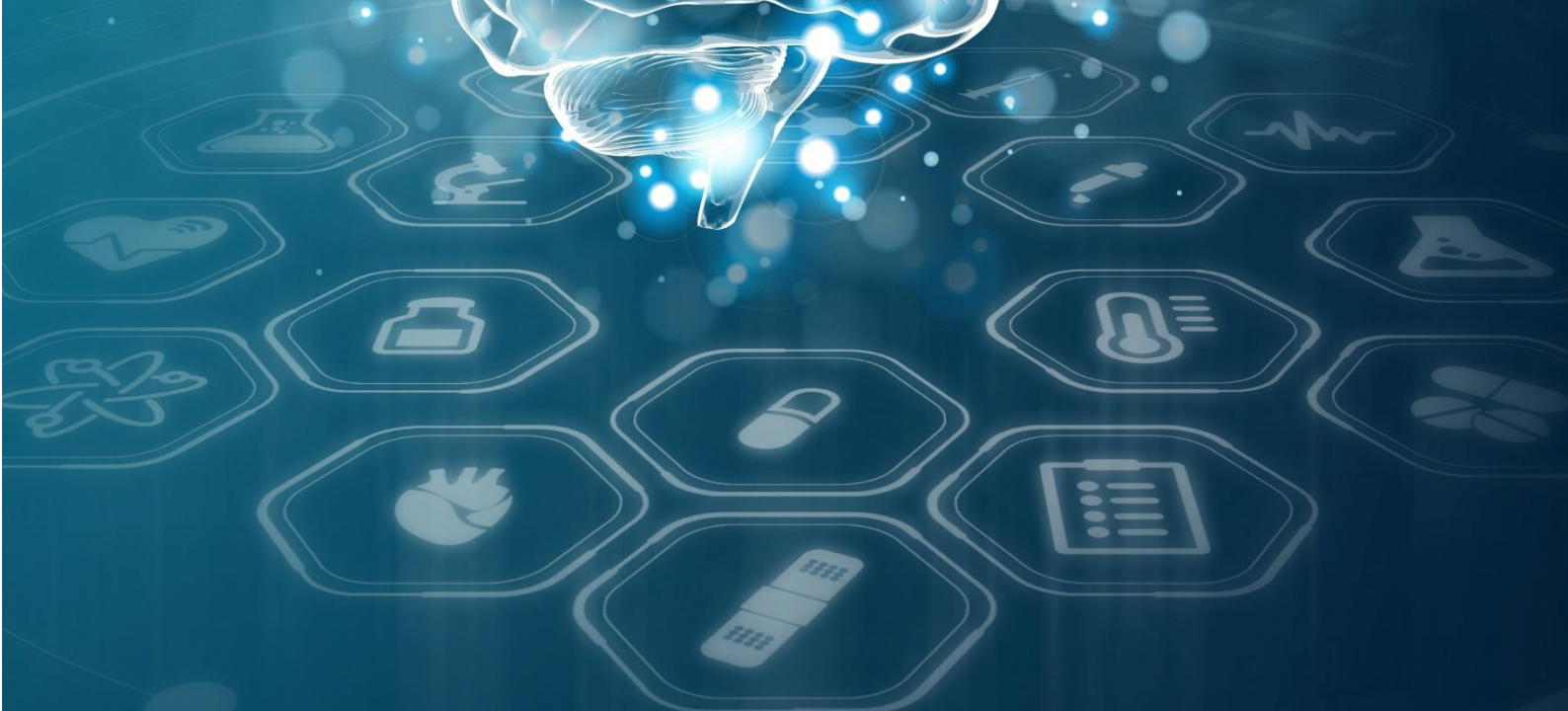


癫痫药物时讯

ANTIEPILEPTIC DRUGS NEWS

2023年11月(第二十二期)

本期责任编辑：刘学伍教授
时讯总编辑：景玮



中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会
卫材(中国)药业有限公司协助排版

目录	2-8
药物研究	7
阿那白滞素	7
1. 阿那白滞素、拉莫三嗪及其联用对大鼠锂-匹罗卡品颞叶癫痫模型的抗癫痫作用。	7
左乙拉西坦	8
1.左乙拉西坦经鼻及口服给药对 KA 诱导的 SE 大鼠模型 SV2A 时空分布的影响。	8
2. 基于同位素稀释-液相色谱-串联质谱 (ID-LC-MS/MS) 的候选参考测量程序, 用于测定人血清和血浆中左乙拉西坦的定量.....	8
丙戊酸	10
1.慢性下丘脑内对流增强丙戊酸递送的长效抗癫痫作用。	10
大麻二酚	11
1. 大麻二酚对人外周血单核细胞和 CD4+ T 细胞的影响。	11
2. 大麻二酚辅助治疗 51 只耐药特发性癫痫犬的疗效和安全性: 一项双盲交叉研究.....	11
3.癫痫和癫痫发作的大麻素治疗	12
4.大麻二酚治疗儿童癫痫.....	12
5.使用大麻二酚(CBD)治疗精神和神经疾病的认知障碍: 一项叙述性综述	12
苯妥英	14
1. HLA-B*53:01: 非洲裔美国人由于苯妥英和其他抗癫痫药物而导致肝损伤的显著风险因子.....	14
奥卡西平	15
1. 中国癫痫患儿奥卡西平活性代谢产物的种群药物动力学	15
依奥利马斯	16
1. GATOR1 相关癫痫的依奥利马斯精准治疗: 病例系列	16
托吡酯	17
1. 一种同位素稀释-液相色谱-串联质谱 (ID-LC-MS/MS) 法的候选参考测量程序, 用于定量分析人血清和血浆中的托吡酯.....	17
2. UGT1A 多态性 RS4148324 与癫痫患儿托吡酯血药浓度比相关	17
吡仑帕奈	19
1.对于难治性癫痫儿童的吡仑帕奈药物监测: 关注对血游离吡仑帕奈浓度的影响因素	19

唑尼沙胺.....	20
1. 唑尼沙胺的放射标记诊断性应用.....	20
拉考沙胺.....	21
1. 拉考沙胺在帕金森病大鼠模型中表现出神经保护作用.....	21
布瓦西坦.....	22
1. 治疗癫痫的 SV2A 型配体的研究进展：左乙拉西坦、布瓦西坦和帕西伏尼的研究进展.....	22
2.4-AP 挑战显示早期用布瓦西坦干预可预防大鼠创伤后癫痫的发生.....	22
苯巴那酯.....	24
1. 苯巴那酯开始应用后伴随的抗癫痫药物的剂量减少和停药：一项回顾性评价.....	24
临床研究.....	25
1. 高纯度大麻二醇对成人不同类型耐药癫痫患者的疗效和安全性.....	25
2. 药物治疗 DRAVET 综合征的随机对照试验的系统评价和网络 META 分析.....	25
3. 高纯度大麻二醇治疗耐药癫痫：意大利一家中心对癫痫发作频率、生活质量、行为和睡眠模式的真实影响研究.....	26
4. 应用处方大麻二醇 12 个月的治疗结果.....	27
5. 加用大麻二醇治疗难治性癫痫的真实经验.....	27
6. 孕期癫痫妇女的真实护理实践：一项加拿大回顾性研究.....	28
7. 静脉注射布瓦西坦作为癫痫持续状态二线治疗的真实世界疗效研究.....	28
8. 第三代抗癫痫药物治疗卒中后癫痫苯二氮类药物难治性癫痫持续状态：一项基于回顾性观察的登记研究..	29
9. 静脉注射布瓦西坦用于紧急癫痫发作的真实证据：BRIV-IV 研究.....	30
10. 迷走神经刺激与抗癫痫药物的协同作用.....	30
11. 苯巴那酯治疗高度难治性局灶性癫痫的临床研究.....	31
12. 使用辅助性苯巴那酯减少癫痫发作和控制癫痫发作的可持续性：3 期开放标签研究的随机后分析.....	32
13. 335 开放标签扩展研究中亚太地区难治性局灶性癫痫发作患者应用吡仑帕奈的长期疗效和安全性.....	32
14. 吡仑帕奈用于临床治疗局灶性和全身性癫痫的有效性、安全性和耐受性：许可延期研究.....	33
15. 癫痫患者中吡仑帕奈与卡马西平之间的药物相互作用的药代动力学人群分析：基于酶诱导模型的研究....	34
16. 接受生酮饮食的癫痫儿童肾结石：频率和危险因素.....	34
17. 如何在分析妊娠结局数据中考虑早期风险集过小的情况？-对稳定 AALEN-JOHANSEN 估计量的不同方法进行比较.....	35
18. 癫痫患者拉考沙胺从品牌名转换为仿制药的安全性-一项前瞻性单中心观察性研究.....	36
19. 急诊室设置中使用静脉给药的二线抗癫痫药物的适应症.....	36
20. 中国儿童局灶性癫痫首次联合使用拉考沙胺治疗：多中心实际队列研究.....	37

21.拉考沙胺对新诊断的儿童局灶性癫痫患者间期性癫痫放电的影响	37
22.辅助醋酸艾司利卡西平治疗局灶性癫痫患者的长期生活质量.....	38
23.在拉丁裔患者的家庭护理中进行皮下左乙拉西坦给药	39
24.清醒开颅术后早期癫痫发作及病灶切除术的脑功能测绘.....	39
25.左乙拉西坦可能不适合 PRRT2 相关的自限性婴儿癫痫患者	40
26.在怀孕的第一季度使用左乙拉西坦进行抗癫痫治疗和怀孕结局：一项观察性研究.....	41
27.P-糖蛋白和 CYP3A4 相互作用药物对使用非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物的房颤患者临床结果的影响：一项全国性队列研究.....	41
28.左乙拉西坦与拉莫三嗪在特发性全身性癫痫女性患者中作为首选抗癫痫药物的比较研究.....	42
左乙拉西坦 vs 拉莫三嗪	42
29.癫痫和抗癫痫药物都会影响中颞部棘波型自限癫痫患儿的骨代谢	43
30.丙戊酸相关的脑和小脑假性萎缩：三例儿科病例报告	44
31.伴有眼睑肌阵挛癫痫患者的神经精神合并症和认知功能障碍：一项回顾性儿科病例系列研究。	44
32.缺氧后肌阵挛：我们所知道的和知识上的空白.....	45
33.24 年癫痫患者妊娠期间抗癫痫药物治疗胎儿畸形调查	45
34.10 岁男孩的慢性多虑平中毒假性癫痫	46
35.亚硒酸钠作为慢性耐药颞叶癫痫的疾病修正治疗的第二阶段随机安慰剂对照试验：SELECT 研究方案。 ..	47
36.发作≤48 小时内使用抗癫痫药物预示着新发癫痫更好的预后	47
37.迷走神经刺激控制难治性癫痫持续状态	48
38.单发全身性强直-阵挛性癫痫:电临床特征和预后模式.....	48
39.在现实世界的临床实践中，加用司替戊醇的疗效和耐受性:一项针对德拉维特综合征和非德拉维特发育性癫痫性脑病的观察性研究。	49
40.癫痫和抗癫痫药物对睡眠的影响:来自欧洲一项针对成人癫痫患者和匹配对照组的大型调查的结果。	50
41.SLC6A8 突变引起的肌酸转运蛋白缺乏患者的癫痫发作特征和脑电图结果.....	50
42.癫痫持续状态结果排序的合意性:一种设计和分析 SE 临床试验的获益-风险方法。	51
43.局灶性癫痫的免疫调节干预.....	51
44.癫痫儿童结构连接体效率与认知的关系	52
45.癫痫和抗癫痫药物对妊娠和新生儿结局的影响:一项全国性队列研究	53
46.24 年来妊娠记录的变化——致畸性和癫痫发作控制	54
47.ENCORE 专家中心中安吉尔曼综合征儿童的骨骼健康。	54
48.局灶性癫痫患者的抗癫痫药物反应与淋巴系统。	55
49.脑膜瘤切除后患者长期使用抗癫痫药物：识别成功减药和失败的预测因素	55
50.特发性全身性癫痫的抗癫痫药物：系统综述和网络荟萃分析。	56
51.新生儿癫痫的抗癫痫药物。	57
52.《人类癫痫项目》中抗癫痫药物利用的模式.....	58
53.急性症状性癫痫持续状态：分割还是合并？基于实际数据的分类提案。	59
54.随着时间的推移，临床试验招募和执行面临越来越大的挑战.....	60
55.5 种广谱抗癫痫药物辅助治疗难治性癫痫的疗效和安全性：一项系统评价和网络 META 分析	60

56.成人抗癫痫药物治疗选择的演变:人工智能辅助选择抗癫痫药物准备迎来黄金时段了吗?..... 61

机制研究..... 63

1.大麻二醇(CBD)在神经系统疾病中的新治疗潜力: 综述 63

2.抗癫痫药拉莫三嗪对 Na_v 通道的双口袋抑制作用 63

3.大麻二醇、B-石竹烯及其联合应用对 DRAVET 综合征临床前模型小鼠的治疗作用 64

4. 药物聚类预测药物安全性的新方面:加巴喷丁类药物和其他电压门控钙通道配体药物的应用 64

5. 缺氧诱导的神经活动在胶质瘤患者通过增强 RNA M6A 去甲基化极化小胶质细胞 65

6.远红外 BODIPY 基胍酯: 光解禁和药物传递 66

7.通过激活 G 蛋白耦联受体 55 (GPR55) 来调节 PI3K/AKT/GSK3B 信号级联: 产前溶磷脂酰肌醇减轻丙戊酸诱导的突触异常和线粒体功能障碍 66

8.LPS/TLR4 和 FXR 受体在吲哚-3-乙酸和陈酚脱氧胆酸肝脏保护作用中的影响 67

9.UGT1A6 和 UGT2B7 基因多态性的分布模式及其对丙戊酸和卡马西平药代动力学的影响: 在巴基斯坦癫痫患者中进行的前瞻性遗传关联研究 67

10.儿童癫痫丙戊酸人群药代动力学模型中非线性蛋白结合的建模: 一个系统评价研究 68

11.地高辛、丙戊酸钠和塞来昔布对戊四氮诱导的小鼠癫痫样激发过程中大脑环氧合酶通路和神经元特异性烯醇化酶的影响 69

12.蜂毒在持续性癫痫状态期间改善海马、肝脏和睾丸的氧化应激和组织病理学变化 69

13.利用非参数模型研究托吡酯在癫痫患者中的群体药代动力学。 70

14.儿童癫痫中托吡酯的群体药代动力学研究 70

15.大麻二酚及其主要代谢物诱导人类睾丸细胞凋亡 71

16.抗 PD-1 治疗通过抑制钠通道功能来防止癫痫发作 71

17.大麻二酚调节中年雌性大鼠暴露于社会隔离时的情绪功能和脑源性神经营养因子表达 72

18. 快速研究:胆固醇缺乏作为自闭症的机制:丙戊酸模型。 73

19. 人类 KCNQ2 通道的配体激活机制。 73

20. 神经活素通过与 GABA A 型受体 A1 亚基结合抑制受体内化发挥抗癫痫作用。 73

21. 机械门控钾通道在脑膜瘤相关癫痫发作中的潜在作用。 74

22. 光遗传刺激上丘抑制遗失神发作。 74

23.体外研究是否可以促进抗癫痫治疗的发展和应用? ILAE/AES 联合转化任务力量报告 75

24.E2730, 一种非竞争性 γ -氨基丁酸转运体-1 抑制剂, 在慢性中颞叶癫痫大鼠模型中抑制癫痫发作 76

25. 患者来源的 SLC6A1 变异 S295L 导致癫痫表型类似于半等位缺失小鼠的癫痫模型 76

26. 脑血管病白质病变的致病性:一项系统综述和荟萃分析。 77

27.GLUK2 是药物耐药性颞叶癫痫基因治疗的靶点 77

28.BCRP 对 PTZ 诱发的小鼠癫痫的影响: Ko143 和二甲双胍作为拉莫三嗪的辅助用药的作用 78

副作用 80

- 1.肝酶诱导抗惊厥药物的使用与普遍的椎体骨折有关。 80
- 2.接受丙戊酸胚胎期暴露的斑马鱼出现视网膜发育受损和睡眠行为异常 80
- 3.一名 10 岁男孩伪装成癫痫的慢性多塞平中毒 81
- 4.使用抗癫痫药物的谵妄风险：基于日本不良药物事件报告数据库的研究..... 81
- 5.静脉推注拉考沙胺和左乙拉西坦的安全性和耐受性 82
- 6.丙戊酸三十年:自闭症谱系障碍研究的当前模型。 83
- 7.巴西大麻二醇产品的司法化：2019 年至 2022 年分析..... 83
- 8.欧洲国家对无牌大麻二醇的药物警戒..... 84
- 9.将左乙拉西坦品牌药物更换为通用药物后，药物赋形剂引起的严重皮肤不良反应 84
- 10.癫痫患者使用丙戊酸治疗时高氨血症的风险因素 84
- 11.与丙戊酸相关的高氨血症性脑病伴有广泛抑制性脑电图：一例病例报告 85

药物新载体 87

- 1.在小鼠强直-阵挛性癫痫模型中异茴芹内酯的抗惊厥作用及其与经典抗癫痫药物和冰片的相互作用:一个等效剂量转换。 87
- 2.新型钾通道开启剂 XEN1101 治疗局灶性癫痫的疗效和安全性:一项 2B 期随机临床试验。 87

指南 89

- 1.新生儿癫痫发作的治疗:指南和基于共识的建议-ILAE 新生儿惊厥工作组的特别报告..... 89
- 2.癫痫患者接种新冠肺炎疫苗:中国专家共识..... 89
- 3.评估和管理儿童心因性非癫痫(功能性)发作(PNES)的范围审查和基于专家的共识建议:国际抗癫痫联盟儿科精神病学问题工作组的一份报告。 90

药物研究

阿那白滞素

1. 阿那白滞素、拉莫三嗪及其联用对大鼠锂-匹罗卡品颞叶癫痫模型的抗癫痫作用。

Antiepileptogenic Effects of Anakinra, Lamotrigine and Their Combination in a Lithium-Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy in Rats.

Int J Mol Sci. 2023 Oct 20;24(20):15400.

Zubareva OE, Sinyak DS, Kalita AD, Griflyuk AV, Diespirov GP, Postnikova TY, Zaitsev AV.

颞叶癫痫是一种常见的慢性疾病，伴有自发发作，通常对药物治疗难治。颞叶癫痫的一个潜在原因是原发性脑损伤，使预防初始事件之后的癫痫发生成为最佳治疗方法。尽管如此，目前尚无针对癫痫的预防性治疗方法。本研究采用大鼠颞叶癫痫锂-匹罗卡品模型，评价阿那白滞素、拉莫三嗪及其联合用药对癫痫发生的影响。研究表明，在接受治疗和未接受治疗的动物之间，癫痫发作的次数和持续时间没有显著差异。然而，治疗后癫痫发作的严重程度明显降低。与对照组相比，阿那白滞素和拉莫三嗪单独或联合使用可显著减少 CA1 海马区的神经元损失。然而，与联合治疗相比，单独给药在预防海马 CA3 区神经元丢失方面更有效。治疗减轻了活动水平、探索行为和焦虑方面的障碍，但对 TLE 引起的社交行为和记忆障碍的影响相对较弱。联合治疗的疗效与阿那白滞素与拉莫三嗪单药治疗无明显差异。这些发现表明，阿那白滞素和拉莫三嗪，无论是单独使用还是联合使用，在预防与癫痫相关的组织病理学和行为异常的发展方面可能在临床上有用。

左乙拉西坦

1. 左乙拉西坦经鼻及口服给药对 KA 诱导的 SE 大鼠模型 SV2A 时空分布的影响。

Effect of intranasal and oral administration of levetiracetam on the temporal and spatial distributions of SV2A in the KA-induced rat model of SE.

J Cell Mol Med. 2023 Oct 16. Online ahead of print.

Zhao W, Li Y, Sun H, Zhang W, Li J, Jiang T, Jiang L, Meng H.

目的是探讨对杏仁核注射海人藻酸(KA)癫痫大鼠经鼻施用左乙拉西坦(LEV)后对突触囊泡蛋白 2 异构体 A (SV2A)分布的影响。将 138 只大鼠随机分为 4 组, 分别为假手术组、癫痫组(EP)、LEV 口服给药组(LPO)和鼻腔给药组(LND)。建立大鼠癫痫杏仁核内 KA 模型。采用苏木精和伊红染色检测大鼠癫痫持续状态(SE)后脑组织的病理变化。Western blotting 分析大鼠 SE 后海马组织中 SV2A 的表达。免疫荧光染色检测 SE 后大鼠海马组织中 SV2A 的表达和分布。EP 组海马 CA3 区出现明显的细胞丢失和组织坏死, 而 LPO 组和 LND 组海马 CA3 区组织损伤明显减轻。Western blotting 分析显示, EP 组和 LND 组海马 SV2A 表达在 SE 后 1 周均显著降低, 在 2 周升高至 Sham 组相近水平, 在 SE 后 4 周持续升高至显著高于 Sham 组水平。免疫荧光结果显示, SV2A 在海马 CA3 区的表达模式与整个海马区的表达模式基本相同。我们的研究显示, 鼻腔和口服 LEV 具有相同的抗癫痫和神经元保护作用, 而不改变 SV2A 的表达水平。

2. 基于同位素稀释-液相色谱-串联质谱 (ID-LC-MS/MS) 的候选参考测量程序, 用于测定人血清和血浆中左乙拉西坦的定量

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

Clin Chem Lab Med. 2023 Apr 4;61(11):1967-1977.

Anja Kobel, Tobias Schierscher, Neeraj Singh, Linda Salzmann, Franziska Liesch, Friederike Bauland, Andrea Geistanger, Lorenz Risch, Christian Geletneky, Christoph Seger, Judith Taibon.

目的: 开发一种基于同位素稀释-液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 的候选参考测量程序 (RMP), 用于测定人血清和血浆中的左乙拉西坦。

方法: 使用定量核磁共振光谱 (qNMR) 对 RMP 材料进行表征, 以确保其可追溯到国际单位制。为了测定左乙拉西坦, 使用 C8 柱进行色谱分离, 采用基于蛋白质沉淀的样品制备方法进行优化的 LC-MS/MS 方法。使用经过加标的血清和血浆基质样本来测试选择性和特异性。通过进行柱后注入实验并比较标准线斜率来确定基质效应。在 5 天内评估了精密度和准确度。根据《测量不确定度表达指南》(GUM), 评估了测量不确定度。

结果：RMP 被证明具有高度选择性和特异性，没有基质效应的证据，可以在 1.53-90.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的范围内测定左乙拉西坦。所有浓度下，中间精密度 <2.2 ，重复性在 1.1-1.7% 之间。在测量范围内，不同水平和基质中的相对平均偏差范围为 -2.5% 至 -0.3%。稀释样本的平均偏差范围为 -0.1% 至 2.9%。测量不确定度的预定义接受标准是满足的，独立于浓度水平和样本类型，测量不确定度 $\leq 4.0\%$ ($k=2$)。

结论：我们提出了一种新颖的用于测定人血清和血浆中左乙拉西坦的 LC-MS/MS 基的候选 RMP。其扩展测量不确定度 $\leq 4.0\%$ 满足左乙拉西坦监测的临床需求。利用 qNMR 对左乙拉西坦参考材料进行表征，实现了测量学可追溯性到国际单位制。

丙戊酸

1.慢性下丘脑内对流增强丙戊酸递送的长效抗癫痫作用。

Long-lasting antiseizure effects of chronic intrasubthalamic convection-enhanced delivery of valproate.

Neurobiol Dis. 2023 Oct 15;187:106321.

MacKeigan D, Feja M, Meller S, Deking L, Javadova A, Veenhuis A, Felmy F, Gernert M.

脑内给药是治疗耐药癫痫的一种实验性方法，允许在目标脑区域进行药物干预。先前的研究表明，通过 GABA 能系统的调节剂对丘脑下核(STN)进行靶向药物抑制可产生抗癫痫作用。然而，在长期治疗中，抗癫痫效果随着耐受性的发展而消失。在这里，我们报道慢性下丘脑内微量注射丙戊酸钠(VPA)，一种以其广泛的作用机制而闻名的抗癫痫药物，可以在大鼠中产生持续超过三周的抗癫痫作用。在静脉注射戊四唑癫痫发作阈值试验中，测定双侧 STN 慢性静脉注射 VPA (480 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、720 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、960 $\mu\text{g}/\text{d}$)前后的癫痫发作阈值。结果表明，VPA 诱导的抗癫痫效应呈剂量依赖性变化，癫痫发作阈值平均升高 33%，个体升高 150%。最低 VPA 剂量显示完全缺乏耐受性发展，具有持久的抗癫痫作用。所有剂量的行为测试显示几乎没有可接受的副作用。STN 中 VPA 浓度高，血浆和肝脏中 VPA 浓度低。体外电生理实验显示，VPA 可降低 STN 神经元的自发放电率，增加背景膜电位，降低输入电阻，显著降低 NMDA 峰值，但没有降低 AMPA 受体电流。我们的研究表明，在预防慢性下丘脑内药物递送产生耐受性方面，VPA 优于纯 GABA 能调节剂，并首次为针对 STN 的脑内药物治疗提供了机制见解。

大麻二酚

1. 大麻二酚对人外周血单核细胞和 CD4+T 细胞的影响。

Effect of Cannabidiol on Human Peripheral Blood Mononuclear Cells and CD4+ T Cells.

Int J Mol Sci. 2023 Oct 4;24(19):14880.

Furguele A, Marino F, Rasini E, Legnaro M, Luini A, Albizzati MG, di Flora A, Pacchetti B, Cosentino M.

大麻二酚(Cannabidiol, CBD)是大麻的主要非精神活性成分, 广泛应用于各种疾病的治疗和辅助用药。我们的目的是评估 CBD 对人外周血单核细胞(PBMCs)中促炎细胞因子产生和细胞增殖的影响, 以及对 CD4+T 淋巴细胞分化的影响, 此外, 测试 CBD 影响调节性 T 细胞(Treg)功能特性的能力。实验采用分离的 PBMCs 和纯化的 CD4+T 淋巴细胞, 这些细胞来自健康受试者的灰褐色皮毛。采用流式细胞术和细胞内细胞因子染色技术评价 CD4+T 细胞产生的细胞因子。采用 ELISA 法检测 PBMC 细胞因子的产生。Real-time PCR 检测 CD4+T 细胞细胞因子 mRNA 表达及关键转录因子(TFs)表达。最后, 通过流式细胞术评估 PBMC 和 CD4+T 效应细胞(Teff)在单独和 Treg 存在下的增殖情况。结果显示, CBD 可影响产生 il-4 的 CD4+T 和产生 IFN- γ /il-17 细胞的频率, 并显著降低所有 tf 的 mRNA 水平。刺激诱导的细胞因子 mRNA 表达降低, 而蛋白质产量不受影响。CBD 不能影响 Treg 阻止 Teff 细胞增殖的能力, 但可以轻微增加 PBMC 的增殖。综上所述, CBD 可能抑制促炎细胞因子的表达;然而, CBD 对细胞增殖的影响表明, 这种大麻素对人 PBMCs 和 CD4+T 细胞具有复杂的活性, 值得进一步研究。

2. 大麻二酚辅助治疗 51 只耐药特发性癫痫犬的疗效和安全性: 一项双盲交叉研究

The efficacy and safety of cannabidiol as adjunct treatment for drug-resistant idiopathic epilepsy in 51 dogs: A double-blinded crossover study

J Vet Intern Med. 2023 Oct 27.

Rozental AJ, Weisbeck BG, Corsato Alvarenga I, Gustafson DL, Kusick BR, Rao S, Bartner LR, McGrath S.

背景: 大约 30%的患有特发性癫痫(Idiopathic Epilepsy,IE)的狗具有脑药性。最近的研究表明, 大麻二酚(Cannabidiol, CBD)可能是 IE 犬的一种有效的抗惊厥药物。

目的: 评价在抗癫痫药物(Antiseizure Drugs, ASD)中加入 CBD 对耐药 IE 犬癫痫发作频率的影响, 并报告不良事件。

动物: 51 只狗。每月至少有两次癫痫发作, 同时至少接受过一次 ASD 的狗被纳入试验范围。

方法: 双盲安慰剂对照交叉研究。12 只狗在 5 mg/kg/d 剂量后达到无效要求, 其他的 39 只狗使用了 9 mg/kg/d 剂量。狗被随机分配接受 CBD 或安慰剂 3 个月, 两种油之间有 1 个月的洗涤期。记录发作总数和发作天数。在整个试验过程中定期进行诊断测试。

结果：在每日剂量为 9 mg/kg 情况下，与安慰剂相比，总癫痫发作频率显著降低。服用 CBD 的狗癫痫发作天数减少 24.1%，而服用安慰剂的狗癫痫发作天数增加 5.8% ($p \leq 0.05$)。应答者的数量没有显著差异 (\geq 在总发作或发作天数上减少了 50%)。肝酶活性在两个剂量下均升高。食欲减退和呕吐在胆总管病变期更为常见 ($p \leq 0.05$)。

结论和临床重要性：与安慰剂相比，当给狗 PO 每天 9 mg/kg 时，大麻二醇减少了总癫痫发作和癫痫发作天数。应通过给狗服用 CBD 来监测肝酶。

3. 癫痫和癫痫发作的大麻素治疗

Cannabinoid treatments in epilepsy and seizure disorders

Physiol Rev. 2023 Oct 26.

Devinsky O, Jones NA, Cunningham MO, Jayaskera BAP, Devore S, Whalley BJ.

自古以来，大麻就被用来治疗抽搐和其他疾病。在过去的几十年里，临床前的动物研究和临床研究已经确定了大麻二醇(CBD)在治疗癫痫和癫痫发作中的作用，并支持大麻类药物在其他神经和精神疾病中的潜在治疗益处。本文中我们全面回顾大麻素在癫痫中的作用。我们简要回顾了调节中枢神经系统对大麻素反应的不同生理过程，包括 D9-THC、大麻二酚和萜类。接下来，我们从急性癫痫和慢性癫痫的动物研究中鉴定了大麻素的抗惊厥和促眠作用。然后，我们回顾了使用大麻类药物治疗癫痫的临床文献，包括病例证据和案例研究，以及最近 FDA 批准 CBD 用于某些类型癫痫的随机对照临床试验。总体而言，本文评估我们目前对大麻类药物在癫痫中的理解，并将未来的研究重点放在尚未回答的问题上。

4. 大麻二醇治疗儿童癫痫

Cannabidiol for the Treatment of Pediatric Epilepsy

Pediatr Ann. 2023 Oct;52(10):e369-e372.

Daniel J.

癫痫儿童是一类弱势疾病群，比成人癫痫研究要少得多。由于大约 30% 的儿童癫痫患者经历难治性癫痫发作，有时需要新的治疗方式来提供益处。与儿科患者相比，在癫痫患者中使用大麻，更具体地说是大麻二醇，在成人中的研究要广泛得多，尽管最近发表了几篇综述文章。本文旨在提供大麻二醇治疗癫痫的病理生理学基础，讨论商业上可用的产品和非药用大麻，并综述儿童癫痫治疗的最新证据。

5. 使用大麻二醇(CBD)治疗精神和神经疾病的认知障碍：一项叙述性综述

Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of cognitive impairment in psychiatric and neurological illness: A narrative review

Exp Clin Psychopharmacol. 2023 Oct;31(5):978-988.

Ortiz R, Rueda S, Di Ciano P.

大麻二酚(CBD)是大麻植物中存在的主要植物大麻类化合物之一, 没有急性精神影响, 具有良好的安全性和滥用责任。有限的动物和人类对照研究已经证明 CBD 具有止痛、抗焦虑、抗炎、抗精神病和抗惊厥作用, 仅举几个可能的适应症。越来越多的证据表明, CBD 用于治疗癫痫、多发性硬化症、帕金森病和阿尔茨海默病等神经系统疾病。已有研究表明, CBD 可改善认知和神经发生。认知障碍与许多疾病有关, 可能涉及学习、记忆、执行功能和注意力方面的缺陷。本综述的目的将是评估现有的 CBD 临床前和临床数据, 用于治疗与几种疾病相关的认知障碍, 包括精神分裂症、癫痫、阿尔茨海默病等。临床前研究, 但不是临床研究, 发现了 CBD 治疗后认知能力改善的证据。还需要更多的研究来确定 CBD 是否可以有效地用作治疗认知功能障碍的单一疗法。

苯妥英

1. HLA-B*53:01：非洲裔美国人由于苯妥英和其他抗癫痫药物而导致肝损伤的显著风险因子

HLA-B*53:01 Is a Significant Risk Factor of Liver Injury due to Phenytoin and Other Antiepileptic Drugs in African Americans.

Am J Gastroenterol. 2023 Oct 2.

Nicoletti P, Dellinger A, Li YJ, Barnhart H, Phillips E, Chalasani N; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN) investigators.

介绍：本研究旨在调查与非洲裔美国人（AA）使用抗癫痫药物（AEDs）引起的肝损伤相关的人类白细胞抗原基因（HLA 基因）。

方法：在这项研究中，包括 21 名患有 AED 药物诱导的肝损伤的 AA 患者，176 名患有非 AEDs 引起的肝损伤的 AA 患者以及 5816 名 AA 人群对照。

结果：HLA-B*53:01 与芳香族 AED-DILI（比值比：4.52，95%置信区间：2.42-8.44， $P=1.46\times 10^{-5}$ ）显著相关。苯妥英引起的 DILI 与 HLA-B*53:01 之间的关联最为显著（比值比：9.17；95%置信区间：3.61-23.28， $P=1.1\times 10^{-5}$ ）。HLA-B*53:01 等位基因在 9 名苯妥英引起的 DILI 患者中的 8 名患者携带。

讨论：HLA-B*53:01 是非洲裔美国人使用抗癫痫药物，尤其是苯妥英引起的肝损伤的显著风险因子。

奥卡西平

1. 中国癫痫患儿奥卡西平活性代谢产物的种群药动力学

Population pharmacokinetics of oxcarbazepine active metabolite in Chinese children with epilepsy.

Eur J Pediatr. 2023 Oct;182(10):4509-4521.

Li X, Wei S, Wu H, Zhang Q, Zhao Z, Mei S, Feng W, Wu Y.

奥卡西平 (OXC) 是一种抗癫痫药物, 其疗效主要归因于其单羟基衍生物代谢产物 (MHD)。然而, 这种药物在药代动力学和治疗反应方面存在显著的个体间变异。本研究的目标是探讨患者特征和遗传变异对中国癫痫儿童 MHD 清除的影响, 建立种群药动力学 (PPK) 模型。使用非线性混合效应建模方法, 基于 185 名癫痫患儿获得的 231 个 MHD 血浆浓度, 建立了 PPK 模型。采用一室模型和联合残差模型来描述 MHD 的药代动力学。采用前向添加和后向删除来评估影响模型参数的协变量。采用拟合度检验、自举法、视觉预测检查和标准化预测分布误差来评估模型。在最终的两个 PPK 模型中, 年龄、估算的肾小球滤过率 (eGFR) 以及六个变异体 (rs1045642、rs2032582、rs7668282、rs2396185、rs2304016、rs1128503) 的联合基因型明显减小了 MHD 清除的个体间变异。包括基因变异模型的个体间清除率等于 $1.38 \times (\text{年龄}/4.74)^{0.29} \times (\text{eGFR}/128.66)^{0.25} \times e^{\theta_{\text{ABCB-UGT-SCN-INSR}}}$, 而不包括基因变异的模型为 $1.30 \times (\text{年龄}/4.74)^{0.30} \times (\text{eGFR}/128.66)^{0.23}$ 。所有参数的精度被认为是可接受的, 模型在保持稳定和有效的情况下表现出良好的可预测性。结论: 年龄、eGFR 和基因型可能在癫痫患儿的 MHD 清除中起重要作用。开发的 PPK 模型有望在儿科患者中促进奥卡西平的剂量调整。已知: 由于奥卡西平的药代动力学存在显著的个体和内部变异, 因此很难调整奥卡西平的用药方案。体重和与诱导酶抗癫痫药物的联合使用是影响 MHD 药代动力学的最重要因素。新知: 在癫痫患儿中, eGFR 与 MHD 清除之间存在正相关关系。我们探讨了遗传多态对 MHD 清除的影响, 并发现一个联合基因型 (ABCB-UGT-SCN-INSR) 与 MHD 浓度存在显著关联。

依奥利马斯

1. GATOR1 相关癫痫的依奥利马斯精准治疗：病例系列

Everolimus precision therapy for the GATOR1-related epilepsies: A case series.

Eur J Neurol. 2023 Oct;30(10):3341-3346.

Moloney PB, Kearney H, Benson KA, Costello DJ, Cavalleri GL, Gorman KM, Lynch BJ, Delanty N.

背景：GAP 活性向 RAGs 1 (GATOR1) 复合物基因 (DEPDC5、NPRL2、NPRL3) 中的病原性变异通过过度激活雷帕霉素靶向机制来引起局灶性癫痫。我们报告了使用依奥利马斯治疗顽固性 GATOR1 相关癫痫的病患的经验。

方法：我们进行了一项针对由 DEPDC5、NPRL2 和 NPRL3 变异引起的药物顽固性癫痫的开放标签观察性研究。依奥利马斯的剂量逐渐升高以达到目标血清浓度 (5-15 ng/mL)。主要的研究结果衡量是与基线相比的每月平均癫痫发作频率的变化。

结果：有五名患者接受了依奥利马斯治疗。所有患者均有高度活跃（基线癫痫发作频率的中位数为每月 18 次）和顽固性局灶性癫痫（曾失败于 5-16 种抗癫痫药物）。其中四名患者携带 DEPDC5 变异（三个是功能丧失型，一个是错义型），另一名患者携带 NPRL3 剪接位点变异。所有患者中，携带 DEPDC5 功能丧失型变异的癫痫发作明显减少（74.3% - 86.1%），尽管其中一名患者在 12 个月后因出现精神症状停止使用依奥利马斯。携带 DEPDC5 错义型变异的患者依奥利马斯效果较差（减少 43.9% 的癫痫发作频率）。携带 NPRL3 相关癫痫的患者的癫痫症状加重。最常见的不良事件是口腔炎。

结论：我们的研究提供了有关依奥利马斯精准治疗 DEPDC5 功能丧失型变异引起的癫痫潜在益处的首批人体数据。需要进一步的研究来支持我们的发现。

托吡酯

1. 一种同位素稀释-液相色谱-串联质谱 (ID-LC-MS/MS) 法的候选参考测量程序, 用于定量分析人血清和血浆中的托吡酯

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

2023 Jul 19;61(11):1942-1954.

Salzmann L, Spescha T, Singh N, Kobel A, Fischer V, Schierscher T, Bauland F, Geistanger A, Risch L, Geletneky C, Seger C, Taibon J. Clin Chem Lab Med.

目标: 托吡酯是一种抗癫痫药物 (AED), 用于单独或辅助治疗癫痫以及预防偏头痛。它具有多种药效学特性, 这些特性既有利于其临床应用, 也会导致观察到的不良效应。因此, 准确测量其浓度对于调整/优化 AED 治疗剂量至关重要。我们的目标是开发并验证一种新的参考测量程序 (RMP), 用于定量人血清和血浆中的托吡酯。

方法: 结合基于蛋白质沉淀的样本制备的同位素稀释-液相色谱-串联质谱 (ID-LC-MS/MS) 方法, 可以定量人血清和血浆中的托吡酯。为确保追溯到国际单位制 (SI), 应用定量核磁共振 (qNMR) 来表征用作该 RMP 的初级校准器的参考物质。通过进行柱后注入实验并比较标准线斜率来确定基质效应。通过进行为期五天的广泛精密度实验评估准确性和精密度, 并根据《测量中不确定性表达指南》(GUM) 评估测量不确定性。

结果: 该方法可以在 1.20-36.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的范围内定量托吡酯, 没有来自结构相关化合物的干扰, 也没有基质效应的证据。中间精度 $\leq 3.2\%$, 重复性在所有浓度水平下为 1.4-2.5%。相对平均偏差为 -0.3 到 3.5%。目标值分配的扩展测量不确定性 ($n=6$) 被发现为 $\leq 2.9\%$ ($k=2$), 与浓度水平和样品性质无关。

结论: 在人血清和血浆中, RMP 对于托吡酯定量展示了高分析性能, 并满足了测量不确定性的要求。通过用于直接校准 RMP 的托吡酯的 qNMR 含量测定建立了追溯到 SI 单位的途径。因此, 这个 RMP 非常适合常规分析标准化和临床样本评估。

2. UGT1A 多态性 rs4148324 与癫痫患儿托吡酯血药浓度比相关

UGT1A polymorphism rs4148324 associated with topiramate plasma concentration to dose ratio in children with epilepsy.

2023 Oct 6;S1059-1311(23)00269-8.

Wei S, Li X, Wu H, Zhang Q, Wu Y, Zhao Z, Mei S, Feng W. Seizure.

目的：本研究的目的是评估遗传多态性与儿童癫痫患者托吡酯的浓度剂量比之间的关联。方法：共有 163 名接受托吡酯治疗的儿童癫痫患者入选。采用超高效液相色谱-串联质谱法测量稳态时托吡酯的槽底血浆浓度。这些浓度通过将其除以每日总剂量与体重的比值来标准化，得到托吡酯的浓度剂量比（CDR）。MassArray 系统鉴定了 30 个与托吡酯的药代动力学和药效学相关的单核苷酸多态性。CDR 值进行对数转换（lnCDR）以符合正态分布。使用 PLINK 软件评估了所鉴定的遗传多态性与 lnCDR 之间的关联，采用线性回归分析进行调整，调整因素包括癫痫类型、估计肾小球滤过率、丙氨酸氨基转移酶、丙戊酸、苯巴比妥和奥卡西平。

结果：变异位点 rs4148324 (UGT1A1/3/4/5/6/7/8/9/10, BETA=0.182, P=0.010) 与托吡酯的 lnCDR 显著相关。携带 G 等位基因的患者显示出更高的标准化托吡酯血浆浓度。未发现其他显著关联。

结论：在接受托吡酯治疗的儿童患者中，rs4148324 与标准化的托吡酯血浆浓度相关。需要进一步的研究来验证和确认这些发现。

吡仑帕奈

1.对于难治性癫痫儿童的吡仑帕奈药物监测：关注对血游离吡仑帕奈浓度的影响因素

Therapeutic Drug Monitoring of Perampanel in Children With Refractory Epilepsy: Focus on Influencing Factors on the Free-Perampanel Concentration

Ther Drug Monit. 2023 Oct 1;45(5):660-667.

Rui Qu, Yuanyuan Dai, Zengyan Zhu, Xiaoyun Lu, Rui Zhou, Xiangju Qu, Xuqin Chen

背景：本研究旨在评估吡仑帕奈剂量、年龄、性别和抗癫痫药物联合治疗对难治性癫痫儿童稳态游离吡仑帕奈浓度的影响，以及炎症与吡仑帕奈药代动力学之间的关系。

方法：这项中国的前瞻性研究纳入了 87 名接受辅助吡仑帕奈治疗的难治性癫痫儿童。采用液相色谱串联质谱法确定了血浆中的游离和总吡仑帕奈浓度。比较了潜在影响因素不同的患者之间的游离吡仑帕奈浓度。

结果：共有 87 名儿童患者（其中 44 名女童），年龄在 2-14 岁之间。血浆中的平均游离吡仑帕奈浓度和游离浓度与剂量（CD）比值分别为 5.7 ± 2.7 ng/mL (16.3 ± 7.7 nmol/L) 和 45.3 ± 21.0 (ng/mL) / (mg/kg) [129.6 ± 60.1 (nmol/L) / (mg/kg)]。吡仑帕奈在血浆中的蛋白结合率为 97.98%。观察到吡仑帕奈剂量和血浆中的游离浓度之间存在线性关系，总吡仑帕奈浓度和游离浓度之间存在正相关关系。同时使用奥卡贝嗪会使游离 CD 比降低 37%。同时使用丙戊酸会使游离 CD 比增加 52%。五名患者的高敏 C-反应蛋白（Hs-CRP）水平超过 5.0 mg/L（Hs-CRP 阳性）。在具有炎症的患者中，吡仑帕奈的总 CD 比和游离 CD 比都增加。两名患有炎症的患者出现了不良事件，但随着 Hs-CRP 水平恢复正常，这些不良事件消失，两者均不需要减少吡仑帕奈剂量。年龄和性别对游离吡仑帕奈浓度没有影响。

结论：本研究发现吡仑帕奈与其他联合抗癫痫药物之间存在复杂的药物相互作用，为临床医生合理应用吡仑帕奈提供了有价值的信息。此外，定量评估吡仑帕奈的总浓度和游离浓度以评估复杂的药代动力学相互作用可能非常重要。

唑尼沙胺

1. 唑尼沙胺的放射标记诊断性应用

Radiolabeling of Zonisamide for a Diagnostic Perspective

Curr Radiopharm 2023 Oct 10.

Emine Dervis, Kadriye Busra Karatay, Kubra Durkan, Ayfer Yurt Kilcar.

目的：癫痫是最古老和最常见慢性神经系统疾病之一。抗癫痫药物（AEDs）是癫痫治疗的基础。然而，癫痫发生机制尚未完全阐明。其中一个关键原因是缺乏可靠的生物标志物。神经影像学提供了一种非侵入性的检查和研究工具，可以检测与癫痫发生相关的重要病理生理变化，并监测疾病进展。在本研究中，通过标记唑尼沙胺（ZNS）（第二代 AED）与锝-99m（^{99m}Tc）的潜力，以神经影像的方式研究癫痫发生过程，有助于开发潜在的放射示踪剂。

方法：使用 ^{99m}Tc 对 ZNS 进行了标记，并通过薄层液相放射色谱法和高效液相放射色谱法确定了 [^{99m}Tc]Tc-ZNS 的放射化学产率。通过 SHSY5Y 人类神经母细胞瘤细胞上 [^{99m}Tc]Tc-ZNS 的时间依赖性摄取来确定 [^{99m}Tc]Tc-ZNS 的体外行为。

结果：根据放射色谱研究结果，[^{99m}Tc]Tc-ZNS 的放射化学产率确定为 $98.03 \pm 1.24\%$ (n=6)。[^{99m}Tc]Tc-ZNS 在人类神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞系上表现出比对照组分别高出 5.38 倍和 6.18 倍的摄取值，分别为 120 分钟和 240 分钟。

结论：本研究显示，当前的放射性标记抗癫痫药物具有在成像神经过程中使用的诊断潜力。

拉考沙胺

1.拉考沙胺在帕金森病大鼠模型中表现出神经保护作用

Lacosamide exhibits neuroprotective effects in a rat model of Parkinson's disease

J Chem Neuroanat. 2023 Oct;132:102311.

Burcin Bilal, Mehmet Kirazlar, Mumin Alper Erdogan, Gurkan Yigitturk, Oytun Erbas

背景：帕金森病（PD）是一种慢性进行性神经退行性疾病，主要影响运动系统。尽管有几种治疗方法可以缓解 PD 症状，但目前尚无治愈该疾病的方法。拉考沙胺（Lacosamide）是一种抗癫痫药物，在临床前研究中显示出作为 PD 潜在神经保护剂的有希望结果。在本研究中，我们旨在调查拉考沙胺在 PD 小鼠模型中的神经保护作用。

方法：将 21 只成年雄性大鼠随机分为三组（n=7）：1 组接受二甲基亚砜（溶剂，第 1 组）的立体定向注射，其他组接受罗滕酮（第 2 组和第 3 组）的立体定向注射。在 10 天后，对大鼠进行吗啡诱导的旋转测试。然后，第 2 组接受等渗盐水，而第 3 组接受拉考沙胺（20mg/kg, i.p.）治疗 28 天。进行吗啡诱导的旋转测试以评估拉考沙胺对运动功能的影响。此外，使用免疫组织化学和生物化学方法评估黑质多巴胺神经元的丧失以及丙二醛（MDA）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）和 3,4-二羟基苯乙酸（HVA）水平。

结果：通过罗滕酮诱导的帕金森病大鼠，丙二醛和 TNF- α 水平显著升高，HVA 水平下降，而用拉考沙胺治疗的大鼠中，丙二醛和 TNF- α 水平显著下降，HVA 水平上升。拉考沙胺治疗的大鼠吗啡诱导的旋转测试分数较未治疗组低。此外，拉考沙胺治疗明显减轻了从黑质起源到纹状体内的多巴胺投射物的退化，并增加了酪氨酸羟化酶（TH）免疫荧光，表明多巴胺神经元功能得到保留。

结论：总之，我们的研究提供了拉考沙胺对 PD 大鼠模型具有神经保护作用的证据。需要进一步研究其潜在机制并评估拉考沙胺作为 PD 神经保护剂的临床潜力。

布瓦西坦

1.治疗癫痫的 SV2A 型配体的研究进展：左乙拉西坦、布瓦西坦和帕西伏尼的研究进展

Development of SV2A Ligands for Epilepsy Treatment: A Review of Levetiracetam, Brivaracetam, and Padsevonil

Neurosci Bull. 2023 Oct 28.

Wu PP, Cao BR, Tian FY, Gao ZB.

癫痫是一种常见的神经系统疾病，主要用抗癫痫药物(ASM)治疗。虽然临床上有几十种 ASM 可用，但大约 30%的癫痫患者为难治性癫痫；大多数传统 ASM 的其他局限性包括耐受性差和药物-药物相互作用。因此，迫切需要开发可替代的 ASM。左乙拉西坦(LEV)是一种耐受性好、疗效好、药物相互作用小的一线 ASM。虽然 LEV 通过一种独特的治疗靶点突触囊泡蛋白(SV)2A 发挥作用，但其作用的分子基础仍不清楚。尽管如此，基于 LEV 结构的新一代抗癫痫药物 SV2A 已经取得了临床成功。本文重点介绍了左乙拉西坦及其类似物布瓦西坦和帕西伏尼的研发过程，以期为新型抗癫痫发作药物的研发提供思路和经验。

2.4-AP 挑战显示早期用布瓦西坦干预可预防大鼠创伤后癫痫的发生

4-AP challenge reveals that early intervention with brivaracetam prevents posttraumatic epileptogenesis in rats

Epilepsy Res. 2023 Oct;196:107217.

Mejia-Bautista A, Michelson HB, Sanjana A, Famuyiwa O, Goodman JH, Ling DSF.

目的：目前尚无预防创伤性癫痫(PTE)的临床方法。最近，我们小组已经证明，在大脑皮层神经损伤后不久给予左乙拉西坦(LEV)或布瓦西坦(BRV)可防止大鼠癫痫样活动的发展，在新皮质脑片上进行了体外测量。由于在以啮齿动物为基础的创伤性脑损伤(TBI)模型中自发性癫痫的发生率很低，化学惊厥药物已被用于测试受伤动物的癫痫敏感性。我们使用小剂量的电压门控性钾通道阻滞剂 4-氨基吡啶(4-AP)来评估控制性皮质撞击(CCI)损伤后创伤性癫痫的发生。然后，我们利用这一评估进一步研究了 BRV 作为抗癫痫治疗的有效性。

方法：SD 大鼠，年龄 P24~35，造成严重的 CCI 模型。创伤后，一组于伤后 0~2min 给予 BRV-21 mg/kg(IP)，另一组于伤后 30min 给予 BRV-100 mg/kg(IP)。损伤后 4~8 周，动物单次注射小剂量 4-AP(3.0-3.5mg/kg, ip)，然后监测持续 90min 的 4/5 期癫痫发作。

结果：化学惊厥实验显示，在 4~8 周内，CCI 损伤导致 4-AP 诱导的 4-5 级癫痫大鼠的比例是假损伤对照组的两倍。在创伤后 30 分钟内单次注射 BRV 可显著降低损伤诱发癫痫的敏感性，使 CCI 大鼠出现诱发癫痫的比例降至对照水平。

结论：本研究首次使用小剂量 4-AP 作为化学惊厥刺激，在大鼠 CCI 损伤后的头两个月内测试致病作用。我们的研究表明，在颅脑损伤后 30 分钟内单次注射 BRV 可防止损伤引起的癫痫敏感性的增加。这支持了我们的假设，即对 BRV 的早期干预可能会预防 PTE。

苯巴那酯

1. 苯巴那酯开始应用后伴随的抗癫痫药物的剂量减少和停药：一项回顾性评价

Dose reduction and discontinuation of concomitant antiseizure medications after initiating cenobamate: A retrospective review

Epilepsy Res. 2023 Nov;197:107242.

Becker DA, Demko SA.

这项回顾评价回顾了在美国俄亥俄州克利夫兰的 MetroHealth 于 2020 年 9 月 1 日至 2022 年 9 月 26 日期间在 MetroHealth 治疗的癫痫患者开始和维持苯巴那酯后，伴随的抗癫痫药物(ASM)的剂量减少和停药情况。随之而来的 ASM 剂量调整和治疗紧急不良事件(TEAE)被评估。在数据截止时，对接受 ≥ 3 个月的患者进行疗效(100%癫痫减少)的检测。截至 2022 年 9 月 26 日，95 名患者接受苯巴那酯治疗(平均年龄 45.9 岁；女性 48.4%，中位暴露时间 7.5 个月)。5 例患者(5.3%)停药(1 例患者停药；1 例不依从性；3 例不良事件)。在数据截止点的 90 名患者中，50%(45/90)的患者停止了 ≥ 1 种伴随的 ASM，最常见的是氯巴占($n=18$)、左乙拉西坦($n=10$)和苯妥英钠($n=7$)；21 名患者(23.3%)有额外的伴随 ASM 剂量减少，最常见的是苯妥英钠($n=6$)和氯巴占($n=4$)。16 名患者接受了苯巴那酯的单一治疗。在 79 例在数据截止时接受 ≥ 3 个月的患者中，51.9%(41/79)的患者在 ≥ 3 个月内没有癫痫发作。在 41 例无癫痫发作的患者中，58.5%(24/41)的患者每天服用 100 mg 苯巴那酯。在 95 名接受苯巴那酯治疗的患者中，有 16 名(16.8%)报告了 22 次 TEAE。最常见的 TEAE 是疲劳($n=7$)。这些数据表明，苯巴那酯治疗可以减少或取消某些患者的综合治疗。

临床研究

1.高纯度大麻二醇对成人不同类型耐药癫痫患者的疗效和安全性

High-purified cannabidiol efficacy and safety in a cohort of adult patients with various types of drug-resistant epilepsies

Rev Neurol (Paris). 2023 Oct 6:S0035-3787(23)01044-5.

Perriguet M, Succar ME, Clément A, Lagarde S, Ribes O, Dode X, Rheims S, Bartolomei F.

约 30%的癫痫患者具有耐药性。Lennox-Gastaut 综合征(LGS)、Drave 综合征(DS)和结节性硬化症(TSC)这类疾病在出现耐药性的情况下，可以在其他药物的添加中使用高纯度大麻二醇(CBD)，即 Epidiolex®(GW Phara)。目前，关于 CBD 治疗其他形式的难治性癫痫，特别是成人局灶性癫痫的有效性和安全性的文献资料很少。我们回顾了两个在法国癫痫医学中心使用高纯度 CBD 治疗各种形式的抗药性癫痫的经验。我们将患者分为两组：A 组为癫痫性脑病，B 组为局灶性或多灶性癫痫。对安全性和有效性(有效患者百分比)进行评估。最后，73 名患者(A 组 51 例，B 组 22 例)使用高纯度的 CBD 作为其耐药癫痫的附加治疗。A 组患者年龄较小($p=0.0155$)，治疗时间较长($p=0.0497$)，剂量较高($p=0.0300$)。随访期有效者分别为 15 例(29.4%)和 5 例(22.7%)($p=0.552$)。在有反应的患者中，与氯巴西坦的关联比在无反应的患者中更常见(16 名患者 [80%]对 4 名[20%])。最常见的副作用是嗜睡。随访结束时，A 组有 15 例(29.4%)和 B 组有 9 例(40.1%)因癫痫加重、无积极反应或不良事件而停用高纯度 CBD 治疗。这项研究表明，耐药癫痫的类型没有显著差异，并表明这种治疗方法可能对所有类型的耐药癫痫都有意义。

2.药物治疗 Dravet 综合征的随机对照试验的系统评价和网络 Meta 分析

Pharmacotherapy for Dravet Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Drugs. 2023 Oct;83(15):1409-1424.

Lattanzi S, Trinka E, Russo E, Del Giovane C, Matricardi S, Meletti S, Striano P, Damavandi PT, Silvestrini M, Brigo F.

背景：Dravet 综合征(DS)是一种以耐药、终生癫痫发作为特征的严重发育性和癫痫性脑病。近年来，随着新的抗癫痫发作药物(ASM)的批准，DS 的癫痫治疗已经发生了变化。

目的：本研究的目的是用网络荟萃分析(NMA)评估 ASMs 治疗 DS 相关癫痫发作的疗效和耐受性。

方法：通过系统检索 MEDLINE(PubMed)、EMBASE、Cochrane 中央对照试验注册中心(CENTRAL)和美国国立卫生研究院临床试验注册中心(<https://www.clinicaltrials.gov/>)(2023 年 1 月第 4 周)来确定研究。

临床试验: GOV)数据库。在被诊断为 DS 的参与者中,任何随机、对照、双盲或单盲、平行分组研究将至少一种 ASM 疗法与安慰剂、另一种 ASM 或相同 ASM 的不同剂量进行比较。疗效结果是在维持期间, $\geq 50\%$ (癫痫反应)和 100% 减少(癫痫缓解)基线惊厥发作频率的参与者的比例。耐受性结果包括因任何原因退出治疗和经历至少一次不良事件(AE)的患者的比例。效应大小通过频数框架内的网络荟萃分析来估计。

结果: 共纳入 8 个安慰剂对照试验, 其中有效的附加治疗药物分别为司替戊醇($n=2$)、药用级大麻二醇($n=3$)、芬氟拉明($n=2$)和索替司他($n=1$)。这项研究招募了 680 名参与者, 其中 409 人被随机分配到积极治疗组(司替戊醇=33, 药用级大麻二醇=228, 芬氟拉明=122, 索替司他=26), 271 人接受安慰剂治疗。药剂级大麻二醇的癫痫发作反应率低于芬氟拉明(优势比[OR]0.20, 95%可信区间[CI]0.07~0.54), 而司替戊醇的癫痫发作反应率高于药剂级大麻二醇(OR 14.07, 95%CI 2.57~76.87)。在不同的 ASM 中, 癫痫发作缓解的结果没有统计上的显著差异。与药剂级大麻二醇相比, 司替戊醇因任何原因停药的概率更低(OR 0.45, 95%CI 0.04-5.69), 而药剂级大麻二醇与发生任何 AE 的参与者比例比芬氟拉明低(OR 0.22, 95%CI 0.06-0.78)。与药用级大麻二醇相比, 司替戊醇发生 AE 的风险更高(OR 75.72, 95%CI 3.59-1598.58)。这项研究发现了这四种 ASM 治疗 DS 惊厥发作的有效性和耐受性的高质量证据。

结论: 有一流的证据证明了司替戊醇、药用级大麻二醇、芬氟拉明和索替司他治疗 DS 相关癫痫发作的有效性和耐受性, 并讨论有关减少癫痫发作频率和耐受性的预期结果。

3.高纯度大麻二醇治疗耐药癫痫: 意大利一家中心对癫痫发作频率、生活质量、行为和睡眠模式的真实影响研究

Highly purified cannabidiol in the treatment of drug-resistant epilepsies: A real-life impact on seizure frequency, quality of life, behavior, and sleep patterns from a single Italian center

Epilepsy Behav. 2023 Oct;147:109409.

Ferrera G, Ricci E, Vignoli A, Savini MN, Viganò I, Chiesa V, Caputo D, Zambrelli E, La Briola F, Turner K, Canevini MP.

大麻二醇(CBD)似乎可以减少难治性癫痫的发作频率, 但关于其对睡眠、行为和睡眠质量(QoL)的影响却有对比数据, 并且没有关于其对癫痫患者(PWE)父母压力的影响的数据报道。因此, 我们对接受高纯度药物级 CBD 治疗的儿童和成人耐药癫痫(DRE)进行了一项回顾性研究, 以评估其对癫痫发作频率、生活质量、行为、父母压力和睡眠的影响。18 名患者(12 名成人和 6 名儿童)包括在队列中, 并平均随访 9 个月。在最后一次随访(TN)时, 9 名患者(50%)被认为是 CBD 应答者, 癫痫发作频率至少减少了 50%。未发现严重不良反应。在睡眠方面没有发现统计上的显著差异, 包括白天嗜睡, 也没有在 TN 发现对父母压力的统计上的显著影响。所有患者的社交生活质量均有改善($p < 0.05$)。结果表明, CBD 是一种安全有效的抗癫痫药物。CBD 似乎不会影响成人和儿童的睡眠指标, 也不会加剧白天的嗜睡。然而, CBD 改善了具体的生活质量测量, 这可能表明 CBD 可能用于其他儿童残疾。没有观察到 CBD 对父母压力的影响, 这可能是由于有限的后续行动, 或者可能意味着父母的压力不依赖于癫痫发作频率。

4.应用处方大麻二醇 12 个月的治疗结果

Therapy outcomes associated with prescription cannabidiol use at 12 months post-initiation

Epilepsy Behav. 2023 Oct;147:109412.

Johnson K, Barnes JP, Dial H, DeClercq J, Choi L, Shah NB, Reddy S, Zuckerman AD.

目的：评价处方大麻二醇(CBD)在治疗 12 个月的疗效。

方法：采用单中心前瞻性队列研究，包括 2019 年 1 月至 2020 年 4 月期间服用 CBD 的患者，不包括临床试验患者和使用外部专业药房服务的患者。主要结果是癫痫相关的紧急医疗服务(EHS)在发病 12 个月内使用。次要结果包括处方 CBD 的停用率和原因，以及伴随的抗癫痫药物(ASM)的使用。一个多元 Logistic 回归模型评估了使用 EHS 的几率，调整了最初伴随的 ASM 计数、年龄和保险类型。

结果：136 名患者中 85%是白人，50%是女性，68%是儿童。EHS 使用率为 37%(n=50)；29 例(21%，n=20 儿童，n=9 成人)至少一次急诊，9 例(7%)至少两次或两次以上急诊；30 例(22%，n=22 儿童，n=8 成人)至少住院一次。首次勃起功能障碍和住院的中位时间分别为 69 天(IQR 31-196)和 104 天(IQR 38-179)。31 名患者(23%，18 名儿童，13 名成人)停用了 CBD 处方，原因是主要副作用(n=12，39%)、常见副作用(n=11，36%)和不良反应(n=11，36%)。

结论：尽管处方 CBD 有潜在的好处，但许多患者在治疗的前 12 个月使用 EHS，同时 ASM 的使用变化很小。

5.加用大麻二醇治疗难治性癫痫的真实经验

Real-world experience with cannabidiol as add-on treatment in drug-resistant epilepsy

Seizure. 2023 Oct;111:39-41.

Vicino W, Muccioli L, Pondrelli F, Licchetta L, Stipa C, Mostacci B, Vito LD, Ferri L, Cancellorini C, Sold M, Tinuper P, Bisulli F.

目的：在真实环境中评价大麻二醇(CBD)治疗癫痫的有效性和安全性。

方法：在这项回顾性观察研究中，我们纳入了 2019 年 3 月 0 日至 2022 年 11 月 30 日期间接受药物治疗的癫痫患者，并进行了≥3 个月的随访期。参与者在基线、3 个月、6 个月和 12 个月后进行评估。“应答者”是指癫痫发作频率较基线减少>30%但<80%的个体，而“超级应答者”是指≥降低 80%的个体。记录不良事件以评估安全性。

结果：入选 PWE 患者 42 例，平均年龄 36.1±10.9 岁，女性 14 例。在 24 例患者中，CBD 被标签上开出 (Lennox-Gastaut 综合征，n=18；Dravet 综合征，n=5；结节性硬化症，n=1)，而 18 例患者被标签外治疗(环状染色体 20 综合征，n=1；环状染色体 17 综合征，n=1；拉福拉病，n=3；Unverricht-Lundborg

病, n=1; 多小脑回, n=2; 发热性感染相关癫痫综合征, n=1; 非损伤性局灶性癫痫, n=2; 发育性和/或癫痫性脑病, 原因不明)。同时服用抗癫痫药物的平均数量为 3.4 次(所有患者的均 \geq 2)。3 个月时, 10 名受试者(23%)为“应答者”, 12 名(29%)为“超级应答者”。在 6 个月和 12 个月的随访中保持疗效。发生不良反应 22 例(52.3%), 以嗜睡(36.5%)、腹泻(9.8%)最常见。术后 3、6、12 个月保留率分别为 85.7%、78.6%、71.4%。

结论: 在这项单中心的真实世界研究中, CBD 对于高度耐药的患者是一种安全有效的治疗选择, 导致超过四分之一的患者癫痫发作频率大幅减少, 包括标签外的适应症。

6. 孕期癫痫妇女的真实护理实践: 一项加拿大回顾性研究

Real-world practices for the care of women with epilepsy during pregnancy: A Canadian perspective

Epilepsy Behav. 2023 Oct 17;148:109468.

Fantaneanu TA, Thornton HF, Zhang T, Bercovici E, Hrazdil C, Ikeda KM, Kassiri J, Suller Marti A, Pana R, Rezazadeh A, Kobayashi E, Bui E

目标: 大约有 150,000 名加拿大妇女患有癫痫, 这一群体面临着独特的挑战。我们的目标是获得加拿大为癫痫妇女(WWE)提供护理的医疗专业人员的人口统计和现实世界实践特征, 特别关注生殖方面的考虑, 以确定知识和护理方面的潜在差距。

方法: 2021 年 2 月至 2022 年 10 月, 由加拿大抗癫痫联盟 WWE 工作组开发的调查问卷分发给加拿大医疗专业人员, 以获取 WWE 生殖周期关键领域的参与者人口统计特征和实践模式。

结果: 共有 156 人完成了问卷调查, 其中以内科医生(81.4%)、癫痫专科医生(69.0%)和成人患者护理人员(86.5%)居多, 其中以学术中心为主(65.4%)。大多数参与者建议补充叶酸(89.7%), 68.0%的受访者经常进行怀孕前的基线药物水平检测。受试者在妊娠期最常选择拉莫三嗪和左乙拉西坦治疗局灶性或全面性癫痫。此外, 85.9%的人在孕期进行了治疗药物监测。几乎所有从业者总是或经常向 WWE 咨询丙戊酸, 以了解改用致畸作用较小的药物的好处(96.2%)。人们注意到实践模式的一些地域差异, 丙戊酸是西部地区全面性癫痫患者首选的三种药物之一, 尽管东部地区的参与者更常见地将布瓦西坦列为这一人群的三大药物之一。

意义: 这是加拿大在真实世界中怀孕妇女进行癫痫护理的第一份报告。总体而言, 我们的研究报告称, 加拿大的实践模式很好地符合当前的证据和最佳实践指南。不同地区在抗癫痫药物选择上的重要差异被确定。

7. 静脉注射布瓦西坦作为癫痫持续状态二线治疗的真实世界疗效研究

The real-world effectiveness of intravenous brivaracetam as a second-line treatment in status epilepticus

Epilepsy Behav. 2023 Oct 13;148:109464.

Martellino C, Laganà A, Atanasio G, Lamanna F, Attardo S, Cascino S, De Luca M, Pardeo O, Giacobbe G, Tripepi G, Roberti R, Granata F, Morace C, Russo E, Labate A.

目的：癫痫持续状态(SE)是指癫痫发作持续时间过长，可能导致脑损伤和死亡。我们的目的是评估静脉注射布瓦西坦(BRV)作为二线治疗的有效性和耐受性。

方法：前瞻性纳入 2019 年 6 月至 2022 年 12 月的 21 例患者，中位年龄 68 岁±17.28 岁。患者接受 BRV(50-200 mg)治疗，作为 SE 的二线补充治疗。我们在 6、12 和 24 小时评估 SE 对 BRV 给药的反应，包括 SE 终止和癫痫发作复发，并监测安全性。一线治疗以静脉注射苯二氮类药物(主要是安定)为代表。

结果：近四分之一的患者有全面性发作，而绝大多数(76.2%)患者出现局灶性发作。在 52.4%的患者中，潜在原因是脑血管疾病。14 例(66.7%)患者在随后的 6h 内表现出良好的早期反应，在 12 h 和 24 h 时分别有 8 例(38%)和 11 例(52.4%)患者未出现癫痫发作。

结论：本研究强调了 BRV 作为 SE 的早期补充治疗的潜力，进一步证实了其良好的安全性。

8.第三代抗癫痫药物治疗卒中后癫痫苯二氮类药物难治性癫痫持续状态：一项基于回顾性观察的登记研究

Third-Generation Antiseizure Medication in the Treatment of Benzodiazepine-Refractory Status Epilepticus in Poststroke Epilepsy: A Retrospective Observational Register-Based Study

CNS Drugs. 2023 Oct;37(10):929-936.

Winter Y, Sandner K, Vieth T, Gonzalez-Escamilla G, Stuckrad-Barre SV, Groppa S.

背景和目的：卒中后癫痫患者的癫痫持续状态是一种具有挑战性的状态，其原因是多血管并存和患者年龄增大。关于第三代抗癫痫药物(ASM)在这种情况下数据有限。本研究的目的是评价第三代 ASM 在二线或三线治疗苯二氮类药物难治性癫痫持续状态中对急性缺血性中风后癫痫的疗效。

方法：从两个德国卒中登记处和美因茨癫痫登记处收集有关第三代 ASM 在卒中后癫痫持续状态患者中的有效性的数据。我们只包括排除缺血事件的癫痫患者。没有有急性症状性癫痫发作的患者包括在内。包括以下第三代 ASM：布瓦西坦、拉考沙胺、艾司利卡西平、吡仑帕奈、托吡酯和唑尼沙胺。疗效的评估是基于各自 ASM 开始治疗后 48 小时内癫痫发作的自由程度。通过临床评估(临床评估每天至少三次)和每日脑电记录来评估癫痫发作的缓解程度。

结果：138 例 70.8±8.1 岁的缺血性卒中后癫痫持续状态患者中，拉考沙胺治疗 33 例(23.9%)，布瓦西坦治疗 24 例(17.4%)，艾司利卡西平治疗 23 例(16.7%)，吡仑帕奈治疗 21 例(15.2%)，托吡酯治疗 20 例(14.5%)，唑尼沙胺治疗 17 例(12.3%)。48h 内发作缓解率分别为 66.7%、65.2%、38.1%、37.5%、35.0% 和 35.3%($P < 0.05$)。

结论：基于这些数据，拉考沙胺和艾司利卡西平在治疗卒中后癫痫持续状态时，在麻醉前以二线或三线 ASM 给药可能更有利。由于这些 ASM 具有相同的作用机制(钠通道缓慢失活)，我们的发现可能会推动对这种药物作用机制在治疗中风后癫痫中所起作用的进一步研究。

9.静脉注射布瓦西坦用于紧急癫痫发作的真实证据：BRIV-IV 研究

Real-life evidence about the use of intravenous brivaracetam in urgent seizures: The BRIV-IV study

Epilepsy Behav. 2023 Oct;147:109384.

Villanueva V, Rodriguez-Osorio X, Juiz-Fernández Á, Sayas D, Hampel K, Castillo A, Montoya J, Garcés M, Campos D, Rubio-Nazábal E, Fernández-Cabrera A, Gifreu A, Santamarina E, Hernández Pérez G, Falip M, Parejo-Carbonell B, García-Morales I, Martínez AB, Massot M, Asensio M, Giménez J, Guillén V, Ruiz-Giménez J, Chavarria B, Rocamora R, Escalza I.

目的：紧急发作是一种医学紧急情况，仍需要新的治疗方法。这项研究评估了静脉注射布瓦西坦(IV-BRV)在临床实践中的急诊应用。

方法：BRIV-IV 是一项回顾性、多中心、观察性研究。研究对象包括≥18 岁的患者，他们被诊断为紧急发作(包括癫痫持续状态(SE)、急性反复发作和高危发作)，并根据 14 个医院中心的临床实践进行了静脉-BRV 治疗。信息从临床图表中提取并包括在电子数据库中。主要有效终点包括 IV-BRV 应答率、持续应答率、12h 内无癫痫复发的持续应答率、IV-BRV 给药至临床有效的的时间。主要安全终点包括有不良事件的患者和不良事件导致停药的患者百分比。

结果：本研究共纳入 156 例患者。平均年龄(57.7 ± 21.5)岁，57.1%的患者有癫痫病史。最常见的病因是脑肿瘤相关性癫痫(18.1%)和血管性癫痫(11.2%)。55.3%的患者诊断为 SE。急性期发作至静脉用药的中位时间为 60.0min(15.0~360.0)，静脉用药至静脉曲张的中位时间为 90.0min(30.0~2400.0)。剂量方面，平均推注剂量为 163.0 ± 73.0 mg，日剂量为 195.0 ± 87.0 mg。77.6%的患者对 IV-BRV 有反应(66.3%为 SE，91%为其他紧急发作)，中位反应时间为 30.0min(范围 10.0-60.0)。持续有效率为 62.8%。然而，14.7%的人报告了不良事件，主要是嗜睡和疲劳，4.5%的人停药。86%的患者服用布瓦西坦后出院。

结论：急诊静脉-BRV 是有效的，大多数患者耐受性良好。然而，需要一个更大的研究来确认结果。

10.迷走神经刺激与抗癫痫药物的协同作用

Synergistic effects of vagus nerve stimulation and antiseizure medication

J Neurol. 2023 Oct;270(10):4978-4984.

Winter Y, Sandner K, Glaser M, Ciolac D, Sauer V, Ziebart A, Karakoyun A, Chiosa V, Saryyeva A, Krauss J, Ringel F, Groppa S.

介绍：迷走神经刺激(VNS)是治疗癫痫发作的一种有效的非药物疗法。到目前为止，不同的抗癫痫药物(ASM)和 VNS 的有利组合还没有得到充分的解决。本研究的目的是确定 VNS 与不同 ASM 之间的协同效应。

方法：我们对植入 VNS 的癫痫患者进行了观察性研究，并在植入 VNS 后的头 2 年内进行了稳定的 ASM 治疗。数据收集自美国茨癫痫登记处。通过量化反应率(与植入 VNS 时相比， \geq 发作减少 50%)和发作缓解(在观察期的最后 6 个月内没有癫痫发作)来评估 VNS 的疗效，这取决于同时使用的 ASM 组/单个 ASM。

结果：入选患者 151 例，平均年龄(45.2 \pm 17.0)岁，女性 78 例。在不考虑使用 ASM 的情况下，整个队列的应答率为 50.3%，发作缓解为 13.9%。多元回归分析显示，VNS 与突触囊泡糖蛋白(SV2A)调节剂(应答率 64.0%，癫痫缓解 19.8%)或慢钠通道抑制剂(应答率 61.8%，癫痫缓解 19.7%)的联合应用显著优于 VNS 和 ASM 与其他作用机制的联合应用。在这些 ASM 组中，布瓦西坦的疗效优于左乙拉西坦，而拉考沙胺和艾司利卡西平的疗效相当。

结论：我们的数据表明，VNS 与属于 SV2A 型调节剂或慢钠通道抑制剂的 ASM 相结合可能是实现 VNS 后更好的癫痫控制的更佳选择。然而，这些初步数据需要在受控条件下进一步验证。

11. 苯巴那酯治疗高度难治性局灶性癫痫的临床研究

Cenobamate in patients with highly refractory focal epilepsy: A retrospective real-world study

Seizure. 2023 Oct;111:71-77.

Beltrán-Corbellini Á, Romeral-Jiménez M, Mayo P, Sánchez-Miranda Román I, Iruzubieta P, Chico-García JL, Parra-Díaz P, García-Morales I, Toledano R, Aledo-Serrano Á, Gil-Nagel A.

目的：在常规临床实践中，确定苯巴那酯对高度难治性局灶性癫痫患者的有效性和安全性。

方法：对西班牙三个中心接受苯巴那酯治疗的受试者进行观察性、回顾性、4 期研究。主要终点是最后一次随访时的保留率。主要的次要终点是 3 个月和最后一次随访时的 50%应答率和无癫痫发作率。其他次要终点是全球临床印象-改善(CGI-I)评分和治疗-紧急不良事件(TEAE)。

结果：51 例高度难治性局灶性癫痫患者有 24.7 年的疾病史，10 例既往尝试过 ASM，既往癫痫手术的 23.5%。最后一次随访时保留率为 80.4%。局灶性发作 3 个月的有效率为 56.5%(中位数减少 51%，0~74.6； $p<0.0001$)，局灶性至双侧强直阵挛发作的有效率为 63.6%(中位数每月减少 89%，0~100； $p=0.022$)。共有 54.3%的参与者报告局灶性癫痫发作强度降低，66%的参与者表现出显著的临床疗效。苯巴那酯显著减少了伴随的 ASM，尤其是钠通道阻滞剂。据报道，43.1%的患者发生了 TEAEs，其中 85%的人得到了缓解或改善，无新发安全性问题。

结论：在这项分析中，根据标准的临床实践，使用苯巴那酯治疗的高度难治性局灶性癫痫患者，发作频率和发作强度均有较高的降低，且安全性可控。

12.使用辅助性苯巴那酯减少癫痫发作和控制癫痫发作的可持续性：3期开放标签研究的随机后分析

Sustainability of seizure reduction and seizure control with adjunctive cenobamate: Post hoc analysis of a phase 3, open-label study

Epilepsia. 2023 Oct;64(10):2644-2652.

Vossler DG, Rosenfeld WE, Stern S, Wade CT, Ferrari L, Kerr WT, Wechsler R.

目的：在对一项长期开放标签第三阶段研究的患者进行的后处理分析中，我们使用事件发生时间分析方法评估了 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 和 100% 癫痫发作减少和这些反应的可持续性。

方法：在240例有充分发作资料的未控制的局灶性癫痫患者中，214例完成了12周的滴定阶段，并在维持期接受 ≥ 1 剂量的苯巴那酯(最大剂量为400 mg/d)，纳入后分析。在达到初始给药癫痫减少水平($\geq 50\%$ ， $\geq 75\%$ ， $\geq 90\%$ 或 100%)的患者中，使用事件发生时间方法来衡量这种反应的可持续性。事件被定义为研究访问的发生，在此期间，自上一次研究访问以来，癫痫发作频率超过了最初达到的减少水平。维护阶段的研究访问每隔3个月进行一次。

结果：在分析的214例患者中，188例(88%)、177例(83%)、160例(75%)和145例(68%)在维持阶段的至少一个研究访问间隔内分别达到了 $\geq 50\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 和 100% 的癫痫缓解反应。在30个月的随访中，首次就诊的时间中位数(95%可信区间[CI])没有达到 \geq 发作减少50%的情况(53%的患者保持了最初的 \geq 发作减少50%)。首次就诊未持续 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 或 100% 发作减退的中位时间(95%CI)分别为13.0(7.5~21.9)个月、7.5(5.4~11.6)个月和7.0(5.3~10.4)个月。在至少一次研究访问期间癫痫发作减少 100% 的145名患者中，22%的患者至少30个月没有癫痫发作，63%的患者进行了 ≤ 3 次的研究访问并伴有癫痫发作。

意义：在第三阶段安全性研究的维持阶段，使用苯巴那酯的辅助治疗可持续减少癫痫发作。

13.335 开放标签扩展研究中亚太地区难治性局灶性癫痫发作患者应用吡仑帕奈的长期疗效和安全性

Long-Term Efficacy and Safety of Adjunctive Perampanel in Patients From the Asia-Pacific Region With Refractory Focal-Onset Seizures in Study 335 Open-Label Extension

Epilepsia Open. 2023 Oct 23.

Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Malhotra M, Patten A, Kaneko S.

目的：评价辅助性吡仑帕奈治疗亚太地区难治性局灶性发作(FOS)伴或不伴双侧强直阵挛发作(FBTCS)的远期疗效、安全性和耐受性。

方法：研究 335(NCT01618695)是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期研究。完成核心研究的 ≥ 12 岁难治性 FOS 患者可以进入开放标签扩展(OLEX)阶段(6 周转换和 ≥ 46 周维持期)。终点包括每 28 天癫痫发作频率减少的中位数百分比，50%的应答率和癫痫缓解率，以及治疗紧急不良事件(TEAE)。

结果：意向治疗分析集包括 704 名患者(529 名患者在核心研究期间接受吡仑帕奈治疗，175 名患者在核心研究期间接受安慰剂治疗；所有患者在 OLEX 期间都接受吡仑帕奈治疗)。在核心研究期间接受吡仑帕奈治疗的患者的癫痫发作频率减少的中位数百分比和 50%的应答率在整个 OLEX 阶段(第 64-75 周：分别为 55.9% 和 54.3%)保持不变。在治疗期间，4.1%的 FOS 患者和 14.2%的 FBTCS 患者可以在任何时间连续 12 个月获得癫痫发作缓解。在接受 4 mg/d 吡仑帕奈治疗的患者中($n=83$)，接受伴随酶诱导抗癫痫药物(EIASM)治疗的患者癫痫发作频率的中位数减少程度低于接受非 EIASM 治疗的患者。最常见的 TEAE 是头晕($n=318$ ；46.8%)；141 例(20.8%)患者有 TEAE 导致研究/停药。

意义：总体而言，在亚太地区人群中，无论是否有 FBTCS，在难治性 FOS 患者中使用辅助吡仑帕奈治疗实现了长期癫痫发作控制。

14.吡仑帕奈用于临床治疗局灶性和全身性癫痫的有效性、安全性和耐受性：许可延期研究

Effectiveness, safety and tolerability of perampanel by age group when used to treat people with focal and generalized epilepsy in clinical practice: The PERMIT Extension study

Epilepsy Behav. 2023 Oct;147:109369.

Wheless J, Wechsler RT, Penovich P, Segal E, Chez M, Coppola A, Datta A, D'Souza W, Najm I, Cappucci S, Sainz-Fuertes R, Villanueva V.

目的：评价吡仑帕奈(perampanel, PER)治疗癫痫(PWE)的有效性和安全性/耐受性。

方法：许可延期研究是对先前两项大型临床实践研究(许可和证明)中包括的 PWE 数据的综合分析。保留率评估超过 12 个月。根据每次治疗后 3、6 和 12 个月以及最后一次随访(最后一次观察；最后一次随访)的发作总数和发作类型(局灶性和全身性)来评估疗效；评估包括应答率(\geq 发作频率比基线减少 50%)和发作缓解率(至少自上次访问以来没有发作)。通过评估不良事件(AEs)，在整个治疗过程中评估安全性/耐受性。所有评估都是针对总人口和年龄类别(基线为 <12 岁、 ≥ 12 至 <18 岁、 ≥ 18 至 <65 岁、 ≥ 65 岁)进行的。

结果：完整分析集包括 6822 例 PWE(女性占 51.1%；平均年龄 36.9 岁；平均癫痫病程 21.4 年)，分别评估了 6,433、4,648 和 6,233 例 PWE 的保留、有效性和安全性/耐受性。基线年龄 18-64 岁者占 81.1%，其中 <12 岁占 4.5%，12-17 岁占 8.4%， ≥ 18 岁占 5.9%。在总体人群中，3、6 和 12 个月的保留率分别为 88.0%、77.6%和 61.4%，12 个月的应答率为 58.5%、54.6%和 77.7%，相应的发作缓解率分别为 23.6%、19.0%

和 51.3%。PER 无论年龄大小均有效，尽管对于局灶性发作和全身性发作 ≥ 65 岁的患者的疗效最好。在总体人群中，不良反应发生率为 49.2%，最常见的不良反应($\geq 5\%$)是头晕/眩晕(13.4%)、嗜睡(8.8%)、易怒(7.3%)和行为障碍(5.3%)，18.3%的不良反导致持续治疗超过 12 个月。随着年龄的增长，不良反应发生率和因不良反应所致的停用率均呈上升趋势(≥ 65 岁组分别为 55.0%和 23.9%)。

结论：这项研究是迄今为止对 PER 临床实践数据进行的最大规模的合并分析，在日常临床实践中用于治疗局灶性或全面性癫痫患者时，无论年龄类别，PER 都是有效的，总体耐受性良好。在真实世界中长期使用后，没有出现新的或意想不到的副作用。

15. 癫痫患者中吡仑帕奈与卡马西平之间的药物相互作用的药代动力学人群分析：基于酶诱导模型的研究

Population Pharmacokinetic Analysis of Drug-Drug Interactions Between Perampanel and Carbamazepine Using Enzyme Induction Model in Epileptic Patients

Ther Drug Monit. 2023 Oct 1;45(5):653-659.

Yuito Fujita, Mariko Murai, Shota Muraki, Kimitaka Suetsugu, Yuichi Tsuchiya, Takeshi Hirota, Naoya Matsunaga, Ichiro Ieiri.

背景：吡仑帕奈 (PER) 是一种口服抗癫痫药物，与卡马西平 (CBZ) 联合使用会导致 PER 浓度降低。然而，其影响程度可能因 CBZ 的酶诱导特性动态而异。本研究旨在开发一种基于药代动力学 (PPK) 模型，考虑酶诱导的动态，并评估 CBZ 对 PER 药代动力学的影响。

方法：我们回顾性收集了来自电子病历的患者背景、实验室检测和处方药物的数据。我们开发了两个 PPK 模型，包括 CBZ 介导的酶诱导效应，以描述 PER 的时间-浓度曲线，使用以下不同的方法：(1) 将 CBZ 的同时使用作为分类协变量处理 (经验 PPK 模型) 和 (2) 将 CBZ 介导的酶诱导对酶量的变化过程纳入模型中 (半机械 PPK 模型)。通过计算平均误差、平均绝对误差和均方根误差，研究了预测的偏差和精确度。

结果：共有 64 名患者提供了 133 个 PER 浓度用于 PPK 建模。PPK 分析显示 CBZ 的共同使用增加了 PER 的清除。拟合质量图表表明了对观察数据的良好描述和低偏差。根据半机械模型得出的平均误差、平均绝对误差和均方根误差值小于使用经验 PPK 模型预测 CBZ 患者的 PER 浓度。

结论：我们基于电子病历数据开发了两个不同方法的 PPK 模型，以描述 PER 的药代动力学。我们的 PPK 模型支持在临床实践中使用 PER。

16. 接受生酮饮食的癫痫儿童肾结石：频率和危险因素

Kidney Stones in Epileptic Children Receiving Ketogenic Diet: Frequency and Risk Factors

Neuropediatrics. 2023 Oct;54(5):308-314.

Yiğithan Güzin, Ünsal Yılmaz, Fatma Devrim, Nida Dinçel, Aycan Ünalp

背景：尽管对于药物难治性癫痫的儿童而言是一种有价值的选择，但生酮饮食（KD）疗法与多种副作用相关。接受 KD 的癫痫儿童中肾结石的发生频率和危险因素尚不清楚。本研究旨在确定接受 KD 治疗的儿童中肾结石的发生频率和危险因素。

方法：共识别了 95 名接受 KD 治疗的患者。其中，有 7 名患者由于接受 KD 治疗时间不足 12 个月而被排除在研究之外。剩下的 88 名儿童被纳入研究。

结果：在 15 名患者（17%）中检测到肾结石，其中 12 名（73.3%）接受了柠檬酸钾治疗。尽管接受了柠檬酸钾治疗，但有 2 名（13.3%）患者需要碎石术，其中一名患者接受了 5 个月的柠檬酸钾治疗后发生急性膀胱尿道反流并接受手术治疗。没有因肾结石而中止 KD 治疗。在 24 个月的随访期内，血清尿酸浓度和尿液中的钙/肌酐比值没有显著变化。年龄、性别、病因、发作开始年龄、KD 持续时间、运动状态、是否使用托吡酮或唑尼沙胺以及抗癫痫药物使用的数量在有和没有肾结石的患者之间没有显著差异。

结论：肾结石似乎是 KD 治疗的常见不良反应。尽管对大多数患者来说，充分的水合和柠檬酸钾治疗是有效的，但在少数患者中可能需要碎石术和手术治疗。

17.如何在分析妊娠结局数据中考虑早期风险集过小的情况？-对稳定 Aalen-Johansen 估计量的不同方法进行比较

How to account for early overly small risk sets in the analysis of pregnancy outcome data?-Comparison of different methods for stabilizing the Aalen-Johansen estimator

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2023 Oct 18.

Regina Stegherr, Anne-Katrin Fietz, Maria Hoeltzenbein, Katarina Dathe, Jan Beyersmann.

目的：在分析涉及孕妇首季度药物暴露的妊娠数据时，对自发流产的风险是主要关注点。通常使用 Aalen-Johansen 估计量来估计累积发生率函数，并考虑了诱导流产和活产等竞争风险。然而，延迟的研究入组可能导致首次事件的风险集过小。这会导致使用 Aalen-Johansen 估计器估计的自发流产或诱发流产的累积发生率函数出现大幅跳跃，进而导致概率被高估。

方法：有几种方法可以考虑早期风险集过小的情况。第一种方法是在事件时间大于引起大幅跳跃的事件时间时进行条件处理。第二，可以通过对它们进行截尾来忽略事件。第三，可以推迟事件，直到有足够多的人处于风险之中。比较了这三种方法。

结果：使用 54 个接受拉考萘酮暴露的妊娠数据应用了所有方法。自发流产的 Aalen-Johansen 估计概率为 22.64%，尽管数据集中只有三起自发流产。条件方法和忽略方法的估计概率为 7.17%。相比之下，推迟方法的估计概率为 16.45%。在这个小样本中，自举法置信区间似乎更准确。

结论：在分析罕见事件的妊娠数据时，推迟方法是有利的，因为没有排除任何事件。然而，忽略早期事件的方法具有最窄的置信区间。

18. 癫痫患者拉考沙胺从品牌名转换为仿制药的安全性-一项前瞻性单中心观察性研究

Safety of brand name to generic substitution of lacosamide in patients with epilepsy - A prospective single-center observational study

Seizure. 2023 Oct;111:203-205.

Magdalena Bosak, Martyna Woźniak, Maciej Kasprzycki, Agnieszka Słowik.

目的：拉考沙胺是广泛使用的第三代抗癫痫药物。然而，关于用仿制药替代品牌名拉考沙胺的安全性缺乏证据。本研究旨在确定癫痫患者从品牌名拉考沙胺切换到其仿制药形式（LCM）与临床结果相关的情况。

方法：这项前瞻性观察性研究涉及在大学癫痫诊所接受 LCM 治疗的患者。2018 年，波兰品牌名拉考沙胺的价格与仿制品相比增加了 110 倍。考虑到大多数患者可能会因财务限制而选择切换到仿制品，我们选择了前瞻性地随访他们，以评估从品牌名切换到 LCM 的仿制药形式的安全性。

结果：共有 81 名年龄在 18-62 岁之间，被诊断为癫痫并在我们机构接受 LCM 治疗的患者，决定从品牌名（Vimpat）切换到仿制品（Lacosamide TEVA、Lacosamide Glenmark 和 Lacosamide Accord）。切换后，在癫痫发作频率方面，没有观察到显著差异（ $P=0.55$ ，Wilcoxon 符号秩检验）。随后，在切换后的初次随访中，记录了 4 名患者（4.9%）的不良事件，包括嗜睡（2 名患者）和头晕（2 名患者）。值得注意的是，所有不良事件在第二次随访时都得到解决，无需修改治疗。重要的是，没有患者切换回品牌名药物。

结论：在我们的研究中，拉考沙胺的仿制药替代一般是安全的。然而，为了证实我们的发现，需要进行更大规模的前瞻性研究。

19. 急诊室设置中使用静脉给药的二线抗癫痫药物的适应症

Indications for the use of intravenous second-line antiseizure medications in an emergency room setting

Epilepsy Res. 2023 Oct;196:107218.

Teemu Pöytäkanas, Jukka T Saarinen, Pabitra Basnyat, Sirpa Rainesalo, Jukka Peltola

背景：二线静脉给药的抗癫痫药物（ASM）用于治疗癫痫持续状态（SE），但在急诊室设置中，可能存在其他预期和非预期的给药适应症。我们希望探讨这些不同的适应症，并评估第一线和二线 ASM 用于 SE 的实际用途，包括用于 SE 模拟病例等其他用途。

方法：在这项回顾性研究中，我们搜索了 2015 年电子病历登记簿，使用以下术语：“癫痫”、“SE”和“癫痫发作”。对于年龄至少 16 岁且接受静脉给药的二线 ASM 治疗的患者进行了进一步分析。我们重新评估了静脉 ASM 使用的适应症，基于临床特征和进行的检查。

结果：总共评估了来自 136 名患者的 166 个发作，中位年龄为 66 岁，包括以下适应症类别：癫痫持续状态（48.2%），复发性癫痫发作（19.3%），发作后状态（12.1%），癫痫模拟病例（10.2%）和 ASM 的预防性使用（10.2%）。持续 SE 包括以下亚组：强直性 SE、局灶知觉性 SE、非强直性 SE（NCSE）和昏迷伴 NCSE。发作模拟组中，预先存在癫痫诊断的患者比持续 SE 组更多（73%对 44%， $P = 0.039$ ）。缺血性卒中是最常见的癫痫模拟病例。住院期间 78% 的患者进行了脑电图（EEG），复发性癫痫的患者占 50%，发作后状态患者占 75%，模拟癫痫发作的患者占 53%，预防组患者占 12%。在 NCSE 和伴有昏迷的 NCSE 中，诊断和治疗仅在 52%和 30%的病例中经过 EEG 后进行。在我们的研究人群中，新型第二线 ASM（左乙拉西坦和拉考酰胺）的使用频繁。单剂后 ASM 的即时副作用很少。

结论：尽管 ASM 的使用大多是有正当理由的，并用于 SE，但这是一个诊断上的挑战，在这种情况下，先前的癫痫诊断可能是一个误导因素，当临床特征经常与其他急性癫痫疾病有重叠时，EEG 是一种必不可少的工具。新型第二线 ASM 单剂后的副作用很少。

20.中国儿童局灶性癫痫首次联合使用拉考沙胺治疗：多中心实际队列研究

First add-on lacosamide treatment in children with focal epilepsy in China: A multi-centre real-life cohort study
Seizure. 2023 Oct;111:158-163.

Wenyu Liu, Hesheng Zhang, Peiyu Wang, Enhui Zhang, Xintong Wu, Dong Zhou

目的：在中国多个中心评估拉考沙胺（LCM）作为儿童局灶性癫痫首次联合治疗的有效性和安全性。

方法：纳入了 13 个癫痫中心的 4-16 岁儿童，患有局灶性癫痫。所有患者均接受 LCM 作为首次联合治疗，并进行了为期 26 周的随访。分析了添加 LCM 后的发作频率、无发作率、 $\geq 50\%$ 的反应率、保留率和不良药物反应的发生率。

结果：共纳入了 99 名儿童（男性 58 名；年龄 4-16 岁；平均年龄 8.51 ± 2.95 岁）。首次发作的平均年龄为 5.74 ± 3.12 岁。所有患者均接受 LCM 作为局灶性癫痫的首次联合治疗。在随访期间，28 名患者（28/99，28.28%）没有出现癫痫发作。 $\geq 50\%$ 的反应率分别为 80.81%（80/99）、93.88%（92/98）、98.98%（97/98）和 100.0%（98/98）在 6 周（第二次随访）、10 周（第三次随访）、18 周（第四次随访）和 26 周（第五次随访）与基线（第一次随访）相比。12 名参与者的智商得分下降，64 名保持不变，16 名增加。在试验期间，有 3 名参与者出现了不良事件，均为轻度。

结论：在这个涵盖多个实际中心的儿童局灶性癫痫人群的多中心研究中，LCM 作为首次联合治疗是有效的。需要进一步的前瞻性研究，以确认 LCM 的有效性和耐受性，包括长期随访期。

21.拉考沙胺对新诊断的儿童局灶性癫痫患者间期性癫痫放电的影响

Effect of Lacosamide on Interictal Epileptiform Discharges in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Focal Epilepsy

Pediatr Neurol. 2023 Oct:147:1-8.

Hiroki Hoshino, Yoshihiro Miyasato, Takayuki Handa, Yutaro Tomi, Hideaki Kanemura

背景：本研究的目的是确定拉考沙胺（LCM）对儿童局灶性癫痫患者间期性癫痫放电（IEDs）的疗效，并评估 IEDs 与癫痫发作结果之间的关系。

方法：患者的纳入标准包括（1）新诊断的原因不明的局灶性癫痫；以及（2）在相同条件下记录两次脑电图（在开始 LCM 之前和之后）。确定 IEDs/5 分钟的最高数量差异以及 IEDs 的位置。在达到 LCM 维持剂量一年后评估癫痫结果。反应者被定义为癫痫发作前频率减少 $\geq 50\%$ 的患者。

结果：在 22 名患者中，有 10 名患者在开始 LCM 后出现 IEDs/5 分钟的增加。在开始 LCM 之前和之后，IEDs/5 分钟的中位数没有显著差异，分别为 1.5（四分位数范围：0, 31.75）和 10.5（0, 80.5）。未发现 IEDs/5 分钟差异与癫痫结果之间的关系。具有多个区域性或弥漫性 IEDs 的患者与没有这些 IEDs 的患者相比，癫痫结果明显较差（ $P = 0.036$ 和 $P = 0.039$ ，分别）。在具有单一区域性 IEDs 的 10 名患者中，观察到前额和非前额 IEDs 的患者之间 IEDs 消失的趋势。

结论：LCM 对 IEDs 数量的影响可能与癫痫结果无关。LCM 可能无法改善具有多个区域性或弥漫性 IEDs 的患者的癫痫结果。

22. 辅助醋酸艾司利卡西平治疗局灶性癫痫患者的长期生活质量

Long-term quality of life in patients with focal seizures treated with adjunctive eslicarbazepine acetate

Epilepsy Behav. 2023 Oct 13:148:109466.

Suparna R Krishnaiengar, David Cantu, Diane Hall, Helena Gama, Ana Pereira, Todd Grinnell

通过控制癫痫发作，抗癫痫药物可以改善与健康相关的生活质量（HRQOL）。利用辅助艾司利卡西平（ESL）的后期汇总分析数据，描述了长达一年的时间内的 HRQOL 测量指标，包括整体生活质量、癫痫担忧、情感幸福感、精力/疲劳、认知功能、药物影响、社交功能和总体评分。完成了这些试验的双盲治疗阶段（第 1 部分）的患者有资格进入开放标签延长期（OLE；第 2 部分）。继续进入 OLE 的患者在研究者可以根据疗效和耐受性来逐渐调整剂量之前，初始的辅助 ESL 剂量为每天 800 毫克。使用癫痫生活质量评定量表（QOLIE-31）在所有进入 1 年 OLE 的患者以及完成 1 年 OLE 的患者中，在基线和最后一次评估时测量 HRQOL。使用配对 t 检验分析了 QOLIE-31 的平均分数和分数变化的平均值。描述了从基线到 1 年 OLE 结束的 QOLIE-31 得分改善超过最小重要变化（MIC）阈值的患者的百分比。在意向治疗人群中的 1410 名患者中，有 1120 名患者继续第 2 部分，795 名患者完成了 OLE。进入 OLE 的患者中，癫痫担忧、整体生活质量、情感幸福感、药物副作用、社交功能和总体得分的平均分数改善在统计学上显著。完成 OLE 的患者中，所有 QOLIE 类别的平均变化到最后评估都在统计学上显著改善。进入 OLE 并进行最后评估的患者中，社交功能达到 MIC 的患者比例最高（46.9%），其次是药物效应（44.9%），癫痫担忧（42.9%）。完成 OLE 并

进行最后评估的患者与进入 OLE 并进行最后评估的患者相比，QOLIE 量表改善的排名顺序相似。对于这两组患者，符合精力/疲劳 QOLIE 类别的 MIC 标准的受试者最少。在患有局限性癫痫的患者中，辅助 ESL 的治疗剂量与 HRQOL 的改善相关，持续长达一年。

23.在拉丁裔患者的家庭护理中进行皮下左乙拉西坦给药

Subcutaneous Levetiracetam Administration in Latino Patients on Home Care

Am J Hosp Palliat Care. 2023 Oct 31:10499091231212450.

Laura Cuellar-Valencia, Angelica Claros-Hulbert, Adriana Ortegon, Juliana Pino, Laura Velandia, Juan Esteban Correa-Morales

背景：左乙拉西坦具有有利的药理学特点，可用于皮下给药。然而，其皮下使用仍被视为远离其授权范围，即超出了其授权范围。关于其安全性、耐受性和疗效的证据基础仅限于观察性研究。

目的：报告在家庭护理中使用皮下左乙拉西坦的拉丁裔患者的安全性和疗效。

设计：观察性回顾性病例系列研究。

受试者：具有寿命受限制疾病的拉丁裔成年患者的连续样本。

方法：使用包括选择、确定、因果关系和报告在内的 4 个领域的病例系列框架来确保报告质量。此外，收集并报告了先前全面审查中确定的 8 个相关结果。使用《不良事件通用术语标准》来记录不良反应。

结果：在家庭护理中，15 名患有肿瘤和非肿瘤诊断的拉丁裔患者接受了平均 21 天的皮下左乙拉西坦治疗。由于失去口服途径，最常选择皮下给药。皮下左乙拉西坦的平均剂量为 1200 毫克。只有 1 名患者需要剂量调整，仅有 2 名患者在治疗试验期间出现 5 次癫痫发作。未报告不良反应。

结论：皮下左乙拉西坦似乎是有效和安全的。这项针对家庭护理中的拉丁裔患者的病例系列扩展了其在家庭护理环境中的使用证据。迄今为止多个病例系列报告的初步数据需要进行大规模试验以进一步验证。

24.清醒开颅术后早期癫痫发作及病灶切除术的脑功能测绘

Early Postoperative Seizures Following Awake Craniotomy and Functional Brain Mapping for Lesionectomy

World Neurosurg. 2023 Oct 26:S1878-8750(23)01525-5.

Brin E Freund, Anteneh M Feyissa, Aafreen Khan, Erik H Middlebrooks, Sanjeet S Grewal, David Sabsevitz, Wendy Sherman, Alfredo Quiñones-Hinojosa, William O Tatum.

目的：清醒颅内手术与皮层脑电图 (ECoG) 和直接电刺激 (DES) 结合，有助于进行病变切除手术，同时避免不良反应。早期术后癫痫发作 (EPS)，即手术后 7 天内发生的癫痫发作，可能导致患者发病率增加。然而，有关清醒颅内手术后 EPS 的风险因素，包括临床和 ECoG 数据，尚未明确定义。

方法：我们回顾性研究了在 2020 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日期间进行的清醒颅内手术切除病变的术后 EPS 的发生率和风险因素，并报告了短期结果。

结果：我们纳入了 138 名患者（56 名女性），共进行了 142 例清醒颅内手术，平均年龄为 50.78 岁，标准差为 15.97。八十八名（63.7%）患者在术前有肿瘤相关癫痫的病史，并接受抗癫痫药物（ASM）治疗，其中 12 名（13.6%）患者具有药物耐药性。其他所有患者（37.3%）在围手术期接受左乙拉西坦的 ASM 预防，并持续使用 14 天。同样数量的病例（71 例）使用新型圆圈网格或带电极进行 ECoG。术中发作的病例共 31 例（21.8%），其中 16 例出现了 EPS（11.3%）。术后早期神经影像学检查的急性异常（ $P=0.01$ ）、蛛网膜下腔出血（SAH）（ $P=0.01$ ）、年龄较小（ $P=0.01$ ）和术后持续的神经功能缺陷（ $P=0.013$ ）与 EPS 相关。神经影像学检查的急性异常在多变量分析中仍然具有显著性。EPS 患者在住院期间和术后早期门诊随访时的结果较差。

结论：我们报告了使用 ECoG 和临床特征预测 EPS 的新发现，包括围手术期脑损伤、术后持续神经功能缺陷和年龄较小。鉴于 EPS 的不良结果，EPS 的临床指标应引起临床医生对术后早期脑电图监测和围手术期 ASM 调整的潜在需求的警觉。

25.左乙拉西坦可能不适合 PRRT2 相关的自限性婴儿癫痫患者

Levetiracetam may be an unsuitable choice for patients with PRRT2-associated self-limited infantile epilepsy

BMC Pediatr. 2023 Oct 25;23(1):529.

Yang Tian, Zhen Shi, Jiahao Cai, Chi Hou, Xiuying Wang, Haixia Zhu, Binwei Peng, Kaili Shi, Xiaojing Li, Sitang Gong, Wen-Xiong Chen.

介绍：自限性婴儿癫痫（SeLIE）是一种良性癫痫。先前的研究表明，大多数抗癫痫药物的单药治疗可以有效缓解 SeLIE 患者的癫痫发作，但左乙拉西坦的疗效尚未得到研究。

目的：本研究旨在调查左乙拉西坦治疗携带 PRRT2 突变的 SeLIE 患者的疗效。

方法：回顾性分析了 39 名 SeLIE 患者（21 名男性和 18 名女性，年龄为 4.79 ± 1.60 个月）的临床数据，这些患者在 PRRT2 或 16p11.2 微小缺失中具有致病性变异。根据初始抗癫痫药物（ASM）的使用，将患者分为两组：左乙拉西坦组（LEG）和其他 ASM 组（OAG）。比较了两组之间的疗效差异。

结果：在 39 名 SeLIE 患者中，有 16 名是 LEG（10 名男性和 6 名女性，年龄为 5.25 ± 2.07 个月），其中有两名达到了癫痫发作的无癫痫状态（12.50%），而 14 名无效甚至恶化（87.50%）。在这 14 例无效或恶化的病例中，有 13 例在用其他 ASM 替代左乙拉西坦，包括托吡酮、奥卡贝嗪、拉莫三嗪和丙戊酸盐后癫痫得到控制，剩下的一例最终在 3 岁时获得了缓解。在 39 名患者中，有 23 名是 OAG（11 名男性和 12 名女性；年龄为 4.48 ± 1.12 个月），其中 22 名达到了癫痫缓解，只有一名患者最初用托吡酮无效，后来用奥卡

贝嗒缓解。尽管两组之间在性别和发病年龄上没有显著差异，但有效率显著不同（LEG 为 12.50%，OAG 为 95.65%）（ $P < 0.01$ ）。

结论：研究结果显示，由 PRRT2 突变引起的 SeLIE 患者不受益于使用左乙拉西坦，但可以从其他 ASM 中受益。

26.在怀孕的第一季度使用左乙拉西坦进行抗癫痫治疗和怀孕结局：一项观察性研究

Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: an observational study
Epilepsia. 2023 Oct 19.

Maria Hoeltzenbein, Insa Bartz, Anne-Katrin Fietz, Lukas Lohse, Marlies Onken, Katarina Dathe, Christof Schaefer.

目的：左乙拉西坦越来越多地用于怀孕的癫痫妇女。尽管迄今为止尚未观察到致畸效应，但关于自发流产和严重先天缺陷的风险的数据仍然有限，特别是对于频繁使用的左乙拉西坦和拉莫三嗪的联合治疗。我们的主要目标是分析母亲左乙拉西坦治疗后严重先天缺陷和自发流产的发病率。

方法：基于 Embytox 中心记录的 2000 年至 2017 年的怀孕的队列研究。前瞻性确定的怀孕结果，其中有第一季度左乙拉西坦单药治疗（ $n=221$ ）的怀孕与用于癫痫的拉莫三嗪单药治疗的怀孕（ $n=469$ ）进行了比较。此外，分析了在第一季度接触左乙拉西坦的所有怀孕（ $n=364$ ），并与未接触的队列（ $n=729$ ）进行了比较。评估了包括左乙拉西坦和拉莫三嗪的最常用的联合治疗的怀孕（ $n=80$ ）。

结果：在经历第一季度接触左乙拉西坦后，严重先天缺陷或自发流产的风险没有显著增加。与拉莫三嗪单药治疗相比，左乙拉西坦单药治疗的新生男婴的出生体重明显较低。左乙拉西坦和拉莫三嗪的联合治疗导致自发流产的风险明显增加（HRadj 3.01, 95% CI 1.43 - 6.33），与未接触的队列相比，对于严重先天缺陷的风险估计值没有显著效果（7.7%, $n=5/65$; ORadj 1.47, 95% CI 0.48 - 4.47）。

意义：我们的研究证实了在怀孕期间使用左乙拉西坦作为合适的抗癫痫药物。母亲左乙拉西坦单药治疗后男婴的出生体重较低，联合使用左乙拉西坦和拉莫三嗪后自发流产和先天缺陷的风险出乎意料地高，需要进一步调查。

27.P-糖蛋白和 CYP3A4 相互作用药物对使用非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物的房颤患者临床结果的影响：一项全国性队列研究

Impact of P-glycoprotein and CYP3A4-interacting drugs on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2023 Oct 3:pvad070.

Maxim Grymonprez, Laura Carnoy, Andreas Capiou, Koen Boussery, Els Mehuys Tine L De Backer, Stephane Steurbaut, Lies Lahousse.

目的：非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药物（NOACs）与一些普遍的药代动力学相互作用的临床相关性通常不清楚。因此，研究了 P-糖蛋白（P-gp）和 CYP3A4 抑制剂和诱导剂对房颤患者使用 NOAC 治疗的临床结果的影响。

方法和结果：使用比利时全国数据，于 2013 年至 2019 年间纳入房颤患者。鉴定了 NOAC 开始时与 P-gp/CYP3A4 相互作用药物的共同使用。在 193,072 名接受 NOAC 治疗的房颤患者中，有 46,194 名（23.9%）与 P-gp/CYP3A4 抑制剂或诱导剂同时使用，而有 2,903 名（1.5%）的患者与 P-gp/CYP3A4 诱导剂同时使用。经多变量调整后，与 NOAC 治疗的房颤患者相比，与 P-gp/CYP3A4 抑制剂的同时使用显著增加了主要出血（调整风险比（aHR）1.24，95%置信区间（CI）（1.18-1.30））和全因死亡风险（aHR 1.07，95%CI（1.02-1.11）），但未增加血栓栓塞的风险。在 NOAC 治疗的房颤患者中，使用阿米奥达鲁（aHR 1.27，95%CI（1.21-1.34））、地尔硫卓（aHR 1.28，95%CI（1.13-1.46））、维拉帕米（aHR 1.36，95%CI（1.03-1.80））、替卡贝噪（aHR 1.50，95%CI（1.20-1.87））和克拉霉素（aHR 1.55，95%CI（1.14-2.11））与主要出血风险显著增加；而在依多沙班（aHR 1.24，95%CI（1.06-1.45））、利伐沙班（aHR 1.25，95%CI（1.16-1.34））和阿比西班（aHR 1.27，95%CI（1.16-1.39））患者中，但在达比加特兰使用者中（aHR 1.07，95%CI（0.94-1.23））没有增加主要出血的风险。与 P-gp/CYP3A4 诱导剂（如左乙拉西坦等抗癫痫药物）的共同使用与中风风险显著增加（aHR 1.31，95%CI（1.03-1.68）），但未增加出血或全因死亡的风险。

结论：NOAC 使用者与 P-gp/CYP3A4 抑制剂的同时使用与较高的出血和全因死亡风险相关，而与 P-gp/CYP3A4 诱导剂的使用与较高的中风风险相关。

28.左乙拉西坦与拉莫三嗪在特发性全身性癫痫女性患者中作为首选抗癫痫药物的比较研究 左乙拉西坦 vs 拉莫三嗪

as First-Line Antiseizure Medication in Female Patients With Idiopathic Generalized Epilepsy

JAMA Neurol. 2023 Oct 2:e233400.

Emanuele Cerulli Irelli, Enrico Cocchi, Alessandra Morano, Joanna Gesche, Roberto H Caraballo, Simona Lattanzi, Gionata Strigaro, Cecilia Catania, Edoardo Ferlazzo, Angelo Pascarella, Sara Casciato, Pierpaolo Quarato, Chiara Pizzanelli, Patrizia Pulitano, Loretta Giuliano, Veronica Viola, Barbara Mostacci, Francesco Fortunato, Carla Marini, Giancarlo Di Gennaro, Antonio Gambardella, Angelo Labate, Francesca F Operto, Anna T Giallonardo, Betul Baykan, Christoph P Beier, Carlo Di Bonaventura; Women With Epilepsy Treatment Options and Research (WETOR) Study Group

重要性：在最近对方丙戊酸钠的限制之后，许多研究强调了对生育年龄女性特发性全身性癫痫（IGE）患者的复杂管理。然而，据作者所知，没有一项研究探讨了这些患者中替代抗癫痫药物（ASMs）的比较疗效。

目的：比较生育年龄女性 IGE 患者中的首选单药疗法左乙拉西坦和拉莫三嗪的效果和安全性。

设计、环境和参与者：这是一项多中心、回顾性的比较疗效队列研究，分析了 1994 年至 2022 年从 22 家四个国家的初级、次级和三级成人和儿童癫痫中心的患者的数据。符合条件的患者是生育年龄的女性，根据国际抗癫痫联盟（2022）的标准被诊断为 IGE，并且首次使用左乙拉西坦或拉莫三嗪作为单药疗法。由于处方后随访不足，患者被排除在外。

干预：作为首选单药疗法的左乙拉西坦或拉莫三嗪。

主要结果和措施：对接受左乙拉西坦或拉莫三嗪作为首选单药疗法的患者进行了逆概率治疗加权（IPTW）调整的 Cox 比例风险回归，比较了这两种治疗方法的失败风险。

结果：共有 543 名患者参加了该研究，年龄中位数（四分位距，IQR）在 ASM 处方时为 17（15-21）岁，随访年限的年龄中位数（IQR）为 60（24-108）个月。研究人群中，312 名患者（57.5%）处方了左乙拉西坦，231 名患者（42.5%）处方了拉莫三嗪。IPTW 调整的 Cox 模型显示，左乙拉西坦在对所有基线变量进行调整后，与治疗失败的风险降低有关（IPTW 调整的风险比[HR]，0.77；95% CI，0.59-0.99；P = 0.04）。然而，根据不同的 IGE 综合征分层后，左乙拉西坦的更高效性仅在癫痫肌阵挛性癫痫（JME）患者中得以证实（IPTW 调整的 HR，0.47；95% CI，0.32-0.68；P < 0.001），而在其他综合征中没有发现显著差异。与拉莫三嗪治疗相比，接受左乙拉西坦治疗的患者更频繁地出现不良反应（312 名中的 88 名 [28.2%]对 231 名中的 42 名[18.1%]），而这两种 ASM 在随访期间的保留率相似（IPTW 调整的 HR，0.91；95% CI，0.65-1.23；P = 0.60）。

结论和相关性：这项比较疗效研究的结果表明，在女性 JME 患者中，左乙拉西坦可用作替代性单药疗法。需要进一步研究，以确定其他 IGE 综合征中最有效的 ASM 替代疗法。

29. 癫痫和抗癫痫药物都会影响中颞部棘波型自限癫痫患儿的骨代谢

Both epilepsy and anti-seizure medications affect bone metabolism in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes

Epilepsia. 2023 Oct;64(10):2667-2678.

Xiu-Yu Shi, Jun Ju, Qian Lu, Lin-Yan Hu, Ya-Ping Tian Guang-Hong Guo, Zhi-Sheng Liu, Ge-Fei Wu, Hong-Min Zhu, Yu-Qin Zhang, Dong Li, Li Gao, Liu Yang, Chun-Yu Wang, Jian-Xiang Liao, Ji-Wen Wang, Shui-Zhen Zhou, Hua Wang, Xiao-Jing Li, Jing-Yun Gao, Li Zhang, Xiao-Mei Shu, Dan Li, Yan Li, Chun-Hong Chen, Xiu-Ju Zhang, Jian-Min Zhong, Qiong-Xiang Zhai, Yan-Hong Sun, Xue-Feng Lin, Rong-Na Ren, Fei Yin, Yan-Hui Chen, Fei-Yong Jia, Zhi-Xian Yang, Ju-Li Wang, Zhe-Zhi Xia, Li-Wen Wang, Rong Luo, Li-Ping Zou.

目的：骨代谢可能会受到一系列因素的影响。我们选择了与健康儿童生活方式相似的中颞部棘波型自限性癫痫患儿（SeLECTS），以控制可能影响骨代谢的混杂因素，从而确定癫痫和/或抗癫痫药物（ASMs）对骨代谢的具体影响。

方法：SeLECTS 患者被分为未接受治疗组和单药治疗组，第三组是健康对照组。我们测定了各种骨代谢生化标志物的水平，包括前胶原 I 型氮末前体 (PINP)、碱性磷酸酶 (ALP)、骨钙蛋白 (OC)、胶原 I 型交联 C-端肽 (CTX)、钙、镁、磷、甲状旁腺激素 (PTH) 和维生素 D3 (VD3)。

结果：共有 1487 名患有 SeLECTS 的患者 (来自 19 个中心)；共分析了 1032 名患者，其中 117 名未接受任何 ASMs 治疗 (未接受治疗组)，643 名患者仅接受一种 ASMs 治疗 (单药治疗组)，272 名儿童为健康对照组。除 VD3 外，三组的其他骨代谢均不同 ($P < 0.001$)。未接受治疗组的骨代谢显著低于健康对照组 ($P < 0.05$)。在许多标志物水平上，单药治疗组与健康对照组之间存在显著差异。但是，当比较单药治疗组和未接受治疗组时，结果不同；奥卡贝嗪，左乙拉西坦和托吡酯对骨代谢没有显著影响。磷和镁在丙戊酸组中显著低于未接受治疗组 (调整后 $P < 0.05$, Cliff's delta 为 0.282-0.768)。拉莫三嗪组的 CTX 显著高于未接受治疗组 (经过调整的 $p = 0.012$, Cliff's delta = 0.316)。

意义：癫痫可能会影响骨代谢的许多方面。在控制癫痫和其他影响骨代谢的混杂因素后，我们发现 ASMs 对骨代谢的影响是不同的。奥卡西平、左乙拉西坦和托吡酯不影响骨代谢，拉莫三嗪纠正了癫痫患者骨代谢的一些异常指标。

30. 丙戊酸相关的脑和小脑假性萎缩：三例儿科病例报告

Cerebral and cerebellar pseudoatrophy associated with valproic acid. Report of three pediatric cases

Rev Neurol, 2023 Oct 16;77(8):197-201.

Ordoño-Saiz MV, Púa-Torrejón RC, Justel-Rodríguez M, Arias-Vivas E, Hepe-Montero M, González-Alguacil E, Duat-Rodríguez A, Ruiz-Falcó-Rojas ML, García-Peñas JJ, Gutiérrez-Delicado E, Soto-Insuga V.

介绍：脑和小脑的假性萎缩是丙戊酸 (VPA) 的一种罕见的不良反应，我们需要注意它，因为它对诊断和治疗有重要影响。

病例报告：我们报告了三例年龄在 5 至 9 岁之间的儿童，他们患有癫痫，之前的脑磁共振成像正常，正以正确的剂量服用该药。假性萎缩表现为亚急性起病，伴有脑和/或小脑萎缩的症状和影像学表现，在停药后可逆转。

讨论与结论：这是一种与 VPA 相关的脑病，不同于剂量依赖性的毒性脑病、高氨脑病或与肝功能衰竭相关的脑病。在儿童中，它会导致认知、运动、情绪和行为恶化，并可能伴随癫痫性恶化。停用药物可导致完全的临床-影像学恢复，减少剂量可改善。

31. 伴有眼睑肌阵挛癫痫患者的神经精神合并症和认知功能障碍：一项回顾性儿科病例系列研究。

Neuropsychiatric comorbidities and cognition in epilepsy with eyelid myoclonia: A retrospective pediatric case series

Epileptic Disord, 2023 Oct; 25(5): 758-768.

Ballarà Petitbò M, González Alguacil E, Gutiérrez Delicado E, Ortiz Cabrera NV, Duat Rodríguez A, García Peñas JJ, Soto Insuga V.

目的：伴有眼睑肌阵挛的癫痫（EEM）是一种罕见的癫痫综合征，被归类于儿童期的遗传性全面性癫痫。它以高药物抵抗性为特点，关于预后因素和神经发育合并症的信息很少。本研究旨在描述 EEM 患儿的临床特征、认知影响和预后因素。

方法：这是一项针对 2012 至 2022 年在一所三级儿科医院诊断为 EEM 的患者进行的回顾性观察研究。

结果：分析了 17 名患者（平均发病年龄 5.8 岁）。76.4% 的患者存在神经精神合并症（注意力缺陷多动障碍 58.8%，行为障碍 11.8%，自闭症谱系障碍 11.8% 和精神病 11.8%）。75% 的患者进行了神经认知评估，发现 66.6% 的患者存在认知障碍（62.5% 的患者智力功能处于边界水平，37.5% 的患者智商低于 70），主要困难在于执行功能、综合语言和运动技能。在一名患者中观察到认知功能恶化，与精神病症状的同时发作相对应。观察到对抗癫痫药物（ASM）的高度抵抗性，平均随访 7 年后只有 23.5% 的患者无发作。最有效的 ASM 是丙戊酸，其中两名患者接受了生酮饮食并反应良好。关于预后因素，精神病症状与更多的抗癫痫药物使用相关（ $p < 0.05$ ），这意味着癫痫更难治疗。

意义：在我们的研究中，我们发现了高比率的认知和精神病合并症以及高度的抵抗性。这些数据支持 EEM 作为特发性全面性癫痫与癫痫和/或神经发育性脑病之间的中间体的概念。正确诊断和处理这些合并症是改善 EEM 患者的预后和生活质量所必需的。

32. 缺氧后肌阵挛：我们所知道的和知识上的空白

Post-hypoxic myoclonus; what we know and gaps in knowledge

Trop Doct. 2023 Oct; 53(4): 460-463.

Ahmed HS.

缺氧后肌阵挛（PHM）是一种罕见的神经系统并发症，根据心肺复苏后心脏骤停后急性或慢性发病的不同，有两种不同类型：分别为肌阵挛状态癫痫（MSE）和 Lance-Adams 综合症（LAS）。临床症状及脑电图（EEG）和肌电图（EMG）监测可将两者区分。已尝试使用苯二氮卓类药物和麻醉剂（在 MSE 的情况下）进行治疗。尽管证据有限，但已显示丙戊酸、氯硝西洋和左乙拉西坦，无论是与其他药物联用还是单独使用，都能有效控制 LAS 相关的癫痫。深部脑刺激是 LAS 治疗中一种新颖且有前景的进展。

33.24 年癫痫患者妊娠期间抗癫痫药物治疗胎儿畸形调查

Changes over 24 years in a pregnancy register - Teratogenicity and epileptic seizure control.

Epilepsy Behav. 2023 Oct 13; 148: 109482.

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

目的：追踪 (i) 澳大利亚怀孕登记册 (APR) 记录关于为患有癫痫的女性 (WWE) 开具的抗癫痫药物 (ASMs) 在 24 年间的变化，并将这些变化与 (ii) 涉及胎儿畸形的妊娠发生率、(iii) 涉及畸形的身体器官以及 (iv) 癫痫发作的缓解度。

结果：丙戊酸和卡马西平的使用逐渐减少，拉莫三嗪的使用相对稳定，左乙拉西坦的使用逐渐增加，而托吡酯的使用先增加然后又降低，均与畸形相关的妊娠率暂时增加相关。更严重的畸形，如脊柱裂，变得不再常见，而更轻微的畸形倾向于增加，而癫痫发作的缓解率有所提高。

结论：本文显示了在孕妇中更多的使用新型 ASMs 对于胎儿畸形的频率和严重程度的整体优势以及与癫痫发作缓解的优势关联性。

34.10 岁男孩的慢性多虑平中毒假性癫痫

Chronic Doxepin Toxicity Masquerading as Epilepsy in a 10-Year-Old Boy.

J Med Toxicol. 2023 Oct;19(4):405-410.

Whitledge JD, Watson CJ, Burns MM.

介绍：慢性三环类抗抑郁药物毒性在儿童中很少见。症状包括混乱、共济失调和癫痫发作。毒性可能是由于给药剂量错误、CYP2C19 和 CYP2D6 的遗传变异性，以及药物间相互作用造成的。儿童中慢性多虑平中毒之前尚未被报道。多虑平被用于失眠和抑郁症的治疗，儿童的最大非标签剂量为 3 毫克/公斤。我们报告了一个由于三个潜在因素导致的假性癫痫的慢性多虑平毒性病例：超治疗剂量、药物基因组变异性，以及药物间相互作用。

病例报告：一名 10 岁患有失眠症的男孩，在被诊断出患有癫痫 6 个月后，因混乱、共济失调和癫痫发作频率增加，前往急诊科。他因失眠被开了多虑平，另外四种抗癫痫药物用于治疗癫痫。住院后，他发生了两次癫痫发作并持续处于混乱状态。心电图显示 QRS 波延长，暗示多虑平毒性。多虑平-去甲多虑平联合血清浓度为 1419ng/ml (治疗范围 100-300ng/ml)，证实了多虑平毒性。门诊记录显示，随着多虑平剂量逐渐增至每晚 300mg (4.41 毫克/公斤)，混乱和癫痫发作开始出现。在加入氯巴占 (CYP2D6 抑制剂) 和托吡酯 (CYP2C19 抑制剂) 后，症状恶化。停用多虑平后，所有症状均消失。CYP2D6 检测显示中等代谢者表型 (CYP2D6*1/*4; 活性评分=1.0; 拷贝数=2.0)。自停用多虑平以来一年多，未发生癫痫发作。

讨论：在开具多虑平时必须谨慎。应考虑药物基因组学、剂量、药物相互作用以及年龄。在未急性过量但表现出持续神经异常包括癫痫发作的患者中，应考虑慢性毒性。

35.亚硒酸钠作为慢性耐药颞叶癫痫的疾病修正治疗的第二阶段随机安慰剂对照试验：

SeLECT 研究方案。

Phase II randomised placebo-controlled trial of sodium selenate as a disease-modifying treatment in chronic drug-resistant temporal lobe epilepsy: the SeLECT study protocol.

BMJ Open. 2023 Oct 27;13(10):e075888.

Vivash L, Johns H, Churilov L, MacPhail S, Casillas-Espinosa P, Malpas C, Shultz SR, Tailby C, Wijayath M, Reutens D, Gillinder L, Perucca P, Carney P, Nicolo JP, Lawn N, Kwan P, Velakoulis D, Hovens CM, O'Brien TJ.

介绍：癫痫是全世界最常见的神经系统疾病之一。尽管有许多抗癫痫发作药物(ASM)可用，但多达三分之一的患者无法实现癫痫控制。临床前研究表明，在慢性颞叶癫痫(TLE)大鼠模型中，亚硒酸钠治疗具有改善疾病的效果。

目的：这项随机的安慰剂对照试验旨在评估亚硒酸钠对耐药的 TLE 患者的抗癫痫和改善疾病的效果。

方法：这是一项亚硒酸钠的随机安慰剂对照试验。将招募 124 名具有耐药性 TLE 和 ≥ 4 可计数癫痫发作/月的成年人。所需结果将在基线、第 26 周和第 52 周进行检测，包括 8 周的癫痫日记、24 小时脑电以及认知、神经精神和生活质量检测。然后，参与者将被随机接受亚硒酸钠的缓释制剂(最初为每天 3 次，最初为 10 毫克，如果耐受，在第 4 周增加到每天 3 次 15 毫克)或匹配的安慰剂，为期 26 周。

结果：主要结果将是癫痫-转归排列期望(DOORT)，将癫痫发作频率、不良事件、生活质量和 ASM 负担措施的变化结合到一个单一的结果衡量标准中，比较整个 52 周期间治疗组之间的差异。次要结果将比较基线措施与第 26 周(抗癫痫)和第 52 周(疾病调整)。探索性措施将包括治疗反应的生物标记物。

伦理和宣传：这项研究已获得牵头网站 Alfred 医院伦理委员会的批准(594/20)。每个参与者在任何试验程序之前都应提供书面知情同意。这项研究的结果将在国内和国际会议上公布，发表在同行评议的期刊上。

结论：这项研究将是首个针对耐药 TLE 患者的疾病调整随机对照试验。

36.发作 ≤ 48 小时内使用抗癫痫药物预示着新发癫痫更好的预后

Antiseizure medication ≤ 48 hours portends better prognosis in new-onset epilepsy.

Eur J Neurol. 2023 Oct 27.

Ménétré E, De Stefano P, Megevand P, Sarasin FP, Vargas MI, Kleinschmidt A, Vulliemoz S, Picard F, Seeck M.

背景：多项研究发现，新发癫痫(NOE)患者如果既有癫痫发作史，其癫痫复发率较高。这些观察表明，抗癫痫药物(ASM)应用的时机是至关重要的，应该在首次癫痫发作后立即给予。在这里，我们想评估即刻的 ASM 是否与改善的结果相关。

方法：对 2010 年 3 月 1 日至 2017 年 3 月 1 日在急诊科首次出现癫痫发作的 1010 名患者进行单中心研究 (≥ 16 岁)。对参与者进行全面的检查，包括常规脑电检查、脑计算机断层扫描/磁共振成像、长时程脑电监测检查和专门会诊。我们对患者进行了 5 年的随访，比较了 48 小时内治疗的患者和治疗 > 48 小时的患者的复发率。

结果：共有 487 例患者被诊断为 NOE。在开始治疗可恢复的 416 例患者(女性 162 例，年龄 54.6 ± 21.1 岁)中，80%(333/416)的患者在 48h 内治疗，即刻治疗后复发率(32%；107/333)显著低于晚期治疗(56.6%；47/83； $P < 0.001$)。对于获得 5 年随访的患者($N = 297, 123$ 名女性)，接受 ≤ 48 小时治疗的患者($N = 228$ ；76.8%)与随后接受治疗的患者($N = 69$ ；23.2%； $P < 0.001$)相比，无癫痫发作的几率显著增加。

结论：在这项回顾性研究中，即时 ASM 治疗(即在 48 小时内)与指标事件发生后 5 年内预后较好相关。需要进行前瞻性研究，以确定 NOE 患者立即体检和药物治疗的价值。

37. 迷走神经刺激控制难治性癫痫持续状态

Refractory status epilepticus arrested by vagus nerve stimulation.

2023 Oct 24;pn-2023-003896.

Mehboob S, Sureshkumar SM, Fernandes L, Wright E, Ray M, Goodden J, Maguire M. Pract Neurol.

一名 54 岁男性在出现上呼吸道症状和腹泻 1 周后，出现了意识改变和全身强直-阵挛性癫痫发作，此前他一直身体健康。他的脑部磁共振扫描显示多灶性进行性 T2 皮层信号变化。他被诊断为新发难治性持续状态癫痫 (NORSE)，最初被认为是继发于自身免疫/副肿瘤性边缘脑炎，但后续检查结果为阴性。尽管不断增加抗癫痫药物剂量、使用皮质类固醇、免疫球蛋白、血浆置换和利妥昔单抗进行免疫抑制治疗，以及随后使用麻醉剂，他的癫痫发作和脑电图癫痫样活动仍在持续。入院 6 周后植入了迷走神经刺激器 (VNS)，其电压在 4 天内迅速增加；在 VNS 植入后的第三周，他的癫痫活动得到解决。这个病例突出了 VNS 在 NORSE 早期管理中的作用。

38. 单发全身性强直-阵挛性癫痫:电临床特征和预后模式

Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone: electroclinical features and prognostic patterns.

Epilepsia. 2023 Oct 23. Online ahead of print.

Cerulli Irelli E, Gesche J, Schlabit S, Fortunato F, Catania C, Morano A, Labate A, Vorderwülbecke BJ, Gambardella A, Baykan B, Holtkamp M, Di Bonaventura C, Beier CP.

目的：癫痫伴全身性强直-阵挛发作(GTCA)是一种常见但特征较差的特发性全身性癫痫(IGE)综合征。因此，我们研究了大量 GTCA 患者的电临床特征、癫痫发作结果和抗癫痫药物(ASM)戒断。

方法：在这项多中心回顾性研究中，纳入了根据国际抗癫痫联盟(2022)诊断标准定义的 GTCA 患者。我们调查了预后模式，最后一次就诊时的耐药性和 ASM 停药，以及他们的预后因素。

结果：我们纳入了 247 例患者，发病年龄中位数(四分位间距[IQR])为 17 岁(13-22 岁)，中位随访时间为 10 年(5-20 年)。40 例(16.3%)患者在最后一次就诊时出现耐药性，而达到 2 年缓解的中位潜伏期为 24 个月(24-46.5)，中位潜伏期为 1 (IQR 1-2) ASM。在长期随访期间(即，202 例患者在首次 ASM 试验后随访≥5 年)，69 例(34.3%)患者表现出早期缓解模式，36 例(17.9%)患者表现出晚期缓解模式，而 16 例(8%)和 73 例(36.3%)患者分别为无缓解和复发缓解模式。多变量 logistic 回归分析表明，晚睡性发作和晨间性全身性强直-阵挛性发作(GTCS)对末次访视耐药有独立预测作用。63 例(25.5%)患者尝试停药，其中 59 例(93.7%)患者停药后随访至少 12 个月。在最后一次访问时，49 例(83%)患者经历了 GTCS 复发。根据多变量 Cox 回归，较长的癫痫发作自由持续时间是预测 ASM 成功戒断几率较高的唯一因素。

意义：GTCA 可被认为是一种相对容易控制的 IGE 综合征，耐药率低，早期治疗反应率高。然而，相当比例的患者经历发作控制的复发模式，强调需要适当的咨询和生活方式建议。

39. 在现实世界的临床实践中，加用司替戊醇的疗效和耐受性:一项针对德拉维特综合征和非德拉维特发育性癫痫性脑病的观察性研究。

Efficacy and tolerability of add-on stiripentol in real-world clinical practice: An observational study in dravet syndrome and non-dravet developmental and epileptic encephalopathies.

Epilepsia Open. 2023 Oct 23. Online ahead of print.

Gil-Nagel A, Aledo-Serrano A, Beltrán A, Martínez-Vicente L, Jimenez-Huete A, Toledano-Delgado R, Gacía-Morales I, Valls A.

目的：评估司替戊醇(STP)作为辅助治疗 Dravet 综合征和非 Dravet 难治性发育性和癫痫性脑病(DREEs)的疗效和耐受性。

方法：回顾性观察研究 2000 年 1 月至 2023 年 2 月在 Ruber 国际医院所有患有 DREE 并处方辅助 STP 的儿童和成人。结果为保留率;应答率(总发作频率相对于基线降低≥50%的患者比例);癫痫发作自由率;癫痫持续状态的应答率;不良事件发生率和个人不良事件发生率;于 3、6、12 个月及最后一次就诊时报告。癫痫发作的结果报告总体，并为 Dravet 和非 Dravet 亚组。结果:共纳入 82 例患者，其中 55 例为 Dravet 综合征，27 例为非 Dravet DREE。中位年龄为 5 岁(范围 1-59 岁)，Dravet 组癫痫发作起始的中位年龄(4.9[3.6-6]个月)低于非 Dravet 组(17.9 [6-42.3]， $p < 0.001$)。中位随访时间 STP 为 24.1 个月(2 年;范围 0.3-164 个月)，Dravet 组 (35.9 个月;范围 0.8-164)比非 Dravet 组(17 个月，范围 0.3-62.3, $p < 0.001$)更长。12 个月时，留置率为 68.3%(56/82)，应答率为 65%(48-77%)，无癫痫发作率为 18%(5.7-29%)。在这些癫痫发作结果上，两组之间没有统计学上的显著差异。46.3%的患者报告了不良事件(38/82)，组间无差异。

意义：在这组癫痫性发育性脑病患者中，非 Dravet DREE 患者与 Dravet 综合征患者的辅助 STP 结局相似。

40. 癫痫和抗癫痫药物对睡眠的影响:来自欧洲一项针对成人癫痫患者和匹配对照组的大型调查的结果。

The impact of epilepsy and antiseizure medications on sleep: Findings from a large European survey in adults with epilepsy and matched controls.

Epilepsy Behav. 2023 Oct 18;148:109481.

Lawthom C, Didelot A, Coppola A, Aledo-Serrano Á, Fazekas B, Sainz-Fuertes R, Strzelczyk A.

目的：评估癫痫和抗癫痫药物(ASMs)对癫痫患者(PWE)睡眠质量的影响。

方法：在法国、德国、意大利、西班牙和英国的 PWE 中进行在线调查，调查对象为服用 > 1 ASM 的 PWE 和匹配的对照组。采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估睡眠质量。也评估了睡眠质量(全面 PSQI)与整体生活质量(QoL; 使用 12 项简短表格调查[SF-12]评估)的关系、睡眠质量和抑郁症状(使用癫痫神经障碍抑郁量表[NDDI-E]评估)之间的关系。

结果：总共纳入 500 名 PWE 和 500 名匹配的对照组。PWE 患者的 PSQI 平均分显著高于对照组(9.32 vs 7.56; $p < 0.0001$)，80% 报告得分为 > 5，而对照组为 66% ($p < 0.001$)。PWE 在大多数 PSQI 组件上遇到的问题明显多于对照组。接受 2 种 ASM 和 ≥ 3 种 ASM 的 PWE 患者的全面 PSQI 平均评分分别为 9.03 和 10.18 ($p < 0.004$)；全面 PSQI 评分 > 5 的患者占比分别为 76% 和 90% ($p = 0.001$)。含有拉莫三嗪或苯巴比妥的治疗方案的患者与不含这些 ASMs 的患者相比，睡眠质量更差。在 PWE 中，总体 PSQI 得分与 SF-12 身体和心理成分之间存在负相关(Pearson 相关系数[PCC]分别为 -0.61 和 -0.40)；NDDI-E 与 PSQI 总分呈正相关(PCC, 0.6)。

结论：PWE 患者的睡眠质量明显差于非癫痫患者，一些 ASM 导致睡眠质量更差。PWE 患者的生活质量和身心健康均受睡眠质量的影响。

41. SLC6A8 突变引起的肌酸转运蛋白缺乏患者的癫痫发作特征和脑电图结果

Characterization of seizures and EEG findings in creatine transporter deficiency due to SLC6A8 mutation.

Am J Med Genet A. 2023 Oct 18. Online ahead of print.

Abdennadher M, Inati SK, Rahhal S, Khan O, Bartolini L, Thurm A, Theodore W, Miller JS, Porter FD, Bianconi S.

高达 59% 的患有肌酸转运蛋白缺乏症(CTD)的男孩发生癫痫。虽然癫痫表型以前已经描述过，但脑电图(EEG)的结果仅在几例病例报告中报道过。在这项前瞻性观察研究中，我们报告了 20 例男性 CTD 患者的癫痫发作特征和脑电图结果，以及神经行为和 SLC6A8 致病变异。18 名研究参与者(SP)进行了视频脑电图，7 名进行了随访脑电图记录。癫痫发作通常发生在 2 岁左右。13 例(65%)有非热性癫痫发作，9 例需要抗癫痫药物。

其中 4 人有发热性惊厥。7 例为双侧强直-阵挛性发作，5 例为局灶性意识受损；通常对 1 到 2 种抗癫痫药物有效。脑电图显示 5 个 SP 减慢，6 个 SP 有 β 活性，9 个 SP 有局灶/多灶和/或全局性癫痫样活动。7 个 SP 的随访脑电图显示 1 个 SP 出现癫痫样活动，2 个 SP 活动增加。总之，我们的队列中癫痫发作频繁，但往往对抗癫痫药物有反应。纵向随访为癫痫发作和脑电图异常的出现提供了进一步的见解，为未来的长期随访研究提供了线索。需要 CTD 患者的致病性生物标志物来预测这一人群的癫痫发作。

42. 癫痫持续状态结果排序的合意性:一种设计和分析 SE 临床试验的获益-风险方法。

Desirability of Outcome Ranking for Status Epilepticus: A Benefit-Risk Approach to Design and Analyses of Clinical SE Trials.

Neurology. 2023 Oct 17;101(16):e1633-e1639.

Chamberlain JM, Kapur J, Silbergleit RS, Elm JJ, Rosenthal ES, Bleck TP, Shinnar S, Zetabchi S, Evans SR.

大多数治疗效果的临床试验分别评估益处和危害。研究人员通常用二元结果方法来评价试验的主要结果，并将危害作为不良事件单独考虑。这种方法无法识别患者反应的精细分级，益处和危害之间的相关性，以及对个体患者的总体影响。例如，在癫痫持续状态试验中，疗效通常定义为没有明显的临床癫痫发作并恢复意识。这样的疗效结果没有认识到一些癫痫持续状态的原因，如蛛网膜下腔出血或中风，可能不伴有意识的恢复，并且即使成功地终止了状态，需要插管的患者也可能被归类为治疗失败。结果排序的合意性 (Desirability of Outcome Ranking, DOOR)方法采用了一种不同的方法。DOOR 方法通过对患者总体预后的期望来比较不同治疗组试验参与者的经验。以癫痫持续状态治疗为例，成功终止癫痫持续状态但有严重副作用的结果不如治疗成功但副作用较小的患者，后者的结果又不如治疗成功但没有副作用的患者。这是一种以患者为中心的方法，因为它在患者承担费用的背景下考虑治疗效果，例如在达到疗效时的毒性。因此，DOOR 在评估临床试验的结果时考虑了对个体患者的益处和危害。在这篇文章中，我们描述了使用 DOOR 的基本原理、顺序结果的发展和统计分析中涉及到的问题和 DOOR 方法潜在应用于抽搐癫痫持续状态的临床试验的一个举例。

43. 局灶性癫痫的免疫调节干预

Immunomodulatory interventions for focal epilepsy.

Cochrane Database Syst Rev. 2023 Oct 16;10(10):CD009945.

Panebianco M, Walker L, Marson AG.

背景：这是 2013 年发表的 Cochrane 综述(Walker 2013)的更新版本。癫痫是一种常见的神经系统疾病，影响 0.5%至 1%的人口。药物治疗仍然是控制癫痫的首选。然而，高达 30%的人对药物治疗没有反应，因此没有达到癫痫缓解。实验和临床证据支持炎症通路激活在癫痫发病机制中的作用，如果免疫调节干预有效靶向，则突出了一种潜在的新型治疗策略。

目的：评估与安慰剂对照相比，免疫调节干预作为儿童和成人局灶性癫痫的附加治疗时，对癫痫发作、不良反应、认知和生活质量的疗效和耐受性。

检索方法：对于最新的更新，我们于 2021 年 11 月 11 日检索了以下数据库:Cochrane Register of Studies (CRS Web)和 Medline (Ovid)，自 1946 年至 2021 年 11 月 10 日。CRS 网包括随机或准随机对照试验，来自 PubMed、EMBASE、ClinicalTrials.gov、世界卫生组织国际临床试验注册平台(ICTRP)、Cochrane 对照试验中央注册库(Central)和包括癫痫在内的 Cochrane 综述组专业注册库。我们没有设置语言限制。我们回顾了检索到的研究的参考书目，以寻找相关研究的其他报告。

选择标准：附加免疫调节药物干预的随机安慰剂对照试验，其中使用了适当的隐藏随机化的方法。这些研究有双盲、单盲或非盲法。符合条件的参与者是局灶性癫痫的儿童(2 岁以上)和成人。

资料收集和分析：我们使用 Cochrane 协作网期望的标准方法程序。我们评估了以下结果。1. 癫痫发作频率降低 50%或以上。2. 癫痫的自由。3.因任何原因停止治疗。4. 生活质量。5. 不良反应:我们使用意向治疗 (ITT)人群进行所有主要分析，我们以 95%置信区间(95% CI)的风险比(rr)来呈现结果。

主要结果：我们纳入了 3 项随机、双盲、安慰剂对照试验，共 172 名受试者。所有的试验包括局灶性癫痫的儿童和 2 岁以上的成人。治疗期为 6 周，随访期为 6 周到 6 个月。三个纳入的试验中有一个描述了适当的隐藏随机化的方法，而另外两个试验由于缺乏有关研究设计的报告信息而被评为具有不明确的偏倚风险。在所有三个试验中都报告了有效的盲法研究。所有分析均由 ITT 进行。一项试验由一种免疫调节剂的制造商赞助，因此有很高的资助偏倚风险。免疫调节干预在降低癫痫发作频率方面明显比安慰剂更有效(风险比(RR) 2.30, 95%可信区间(CI) 1.15 ~ 4.60;3 项研究, 172 名参与者;中等确信证据)。对于治疗停药，没有足够的证据表明人们比停止安慰剂治疗更有可能停止免疫调节干预(RR 1.04, 95% CI 0.28 至 3.80;3 项研究, 172 名参与者;低确信证据)。不良反应的 RR 为 1.16 (95% CI 0.84 ~ 1.59;1 项研究, 66 名参与者;低确信证据)。某些不良反应，如头晕、头痛、疲劳和胃肠道紊乱更常与免疫调节干预有关。几乎没有关于认知影响和生活质量的数据。研究结果之间没有发现重要的异质性。我们判断证据的总体确定性(使用 GRADE 方法)为低至中等，这是由于缺少结果数据和具有宽置信区间的不精确结果所导致的潜在损耗偏倚。

作者的结论：免疫调节干预作为局灶性癫痫儿童和成人的附加治疗似乎对降低癫痫发作频率有效。对于这些药物在儿童和成人癫痫患者中的耐受性，尚不能得出任何结论。需要进一步的随机对照试验。

4.4.癫痫儿童结构连接体效率与认知的关系

The association of structural connectome efficiency with cognition in children with epilepsy.

Epilepsy Behav. 2023 Oct 14;148:109462. Online ahead of print.

Woodfield J, Chin RFM, van Schooneveld MMJ, van den Heuvel M, Bastin ME, Braun KPJ.

目的：认知障碍在儿童癫痫(CWE)中很常见，但了解其潜在的病理过程具有挑战性。我们的目的是研究大脑结构网络组织与认知的关系。

方法：这是一项无脑结构异常的 CWE 回顾性队列研究，比较认知功能障碍患者和认知功能完整患者的全脑网络特征。我们利用流线数量和束平均分数各向异性，从解剖和扩散张量磁共振成像中创建了结构全脑连接体。我们评估了有认知障碍的儿童和没有认知障碍的儿童在平均路径长度和全球网络效率方面的差异，使用多变量分析来解释可能的临床组差异。

结果：28 例 CWE 和认知障碍患儿的全脑网络整体效率低于 34 例认知完整患儿(0.54, 标准差(SD):0.003 比 0.56,SD:0.002, $p < 0.001$)，相当于更长的归一化网络平均路径长度(1.14,SD:0.05 vs. 1.10, SD:0.02, $p = 0.003$)。在多变量 logistic 回归中，认知障碍与发病年龄、癫痫持续时间或抗癫痫药物的数量没有显著相关性，但与每日癫痫发作($p = 0.04$)和标准化平均路径长度($p = 0.007$)独立相关。

结论：较高的结构网络平均路径长度和较低的整体网络效率可能是癫痫认知功能障碍的成像生物标志物。了解导致结构连通性变化的原因可以帮助识别认知障碍的可改变风险因素。这些发现仅适用于所研究的特定队列，需要在其他队列中进一步证实。

4.5. 癫痫和抗癫痫药物对妊娠和新生儿结局的影响:一项全国性队列研究

The impact of epilepsy and antiseizure medications on pregnancy and neonatal outcomes: A nationwide cohort study.

Brain Behav. 2023 Oct 14:e3287. Online ahead of print.

Kuo CY, Kuo CF, See LC, Chiou MJ, Hung PC, Lin JJ, Lin KL, Wang HS, Chou JJ.

目的：我们的目的是评估癫痫妇女在妊娠期间以及对胎儿和新生儿的不良后果，无论是否使用抗癫痫药物(ASMs)。

方法：选取 2004 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日期间的单胎妊娠队列，使用台湾国家卫生数据库。这些孕妇被分为 ASM 暴露组、非 ASM 暴露组和对照组(由没有癫痫诊断的妇女组成)。我们记录了新生儿的不良结局并记录了妊娠并发症。采用带 logit 链接的广义估计方程估计调整后的优势比。

结果：ASM 暴露组有 629 例单胎妊娠，未 ASM 暴露癫痫组有 771 例，对照组有 2004479 例。癫痫妇女发生产褥期脑血管疾病(暴露组和非暴露组的校正优势比分别为 54.46 和 20.37)、呼吸窘迫综合征(5.1 和 2.99)、死亡率(3.15 和 3.22)、败血症(2.67 和 2.54)、妊娠相关高血压(1.71 和 1.8)、先兆子痫(1.87 和 1.79)、剖宫产(1.72 和 2.15)和早产(1.38 和 1.56)的风险明显更高。使用 ASM 可能增加子痫的风险(校正优势比= 12.27)。与对照组相比，癫痫妇女所生的胎儿/新生儿发生不明原因死产(暴露组和非暴露组的校正优势比分别为 2.51 和 2.37)、先天性异常(1.37 和 1.33)、中枢神经系统畸形(3.57 和 2.25)、低出生体重(1.90

和 1.97)和低 5 分钟 Apgar 评分(2.63 和 1.3) 的风险更高。使用 ASM 可能会带来额外的胎龄小的风险;调整后的优势比为 1.51。

结论: 患有癫痫的女性, 无论是否暴露于 ASM, 其妊娠和围产期并发症的风险都略有升高。产后脑血管疾病可能是女性癫痫患者的潜在危险。

46. 24 年来妊娠记录的变化——致畸性和癫痫发作控制

Changes over 24 years in a pregnancy register - Teratogenicity and epileptic seizure control.

Epilepsy Behav. 2023 Oct 13;148:109482. Online ahead of print.

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

目的: 追踪(i) 24 年来澳大利亚妊娠登记(APR)记录中有关癫痫女性(WWE)抗癫痫药物(ASM)的变化, 并将这些变化与(ii)涉及胎儿畸形的妊娠发生率、(iii)涉及畸形的身体器官、(iv)免于癫痫发作的情况联系起来。

结果: 丙戊酸和卡马西平的使用逐渐减少, 拉莫三嗪的使用保持相对稳定, 左乙拉西坦的使用逐渐增加, 而托吡酯的使用先增加后下降, 与畸形相关妊娠率暂时增加有关。更严重的畸形, 如脊柱裂, 变得不那么频繁, 而更轻微的畸形倾向于增加, 而癫痫发作的自由率提高了。

结论: 孕妇越来越多地使用新型抗癫痫药物, 与胎儿畸形的频率和严重程度以及与癫痫发作自由相关的总体优势有关。

47. ENCORE 专家中心安吉尔曼综合征儿童的骨骼健康。

Bone health in children with Angelman syndrome at the ENCORE Expertise Center.

Eur J Pediatr. 2023 Oct 13. Online ahead of print.

Bindels-de Heus KGCB, Hagenaar DA, Mous SE, Dekker I, van der Kaay DCM, Kerkhof GF, Elgersma Y, Moll HA, de Wit MY.

Angelman 综合征(AS)是一种罕见的遗传性疾病, 由于染色体 15q11.2q13 上的 UBE3A 基因缺失、单亲父亲二体(UPD)、印记中心障碍(ICD)或 UBE3A 基因的病理变异而导致 UBE3A 功能缺失。AS 的特点是发育迟缓、癫痫和语言障碍。尽管在我们的临床实践中经常观察到骨折, 但对 AS 骨骼健康的研究很少。本研究的目的是调查 AS 儿童的骨骼健康状况。在这项前瞻性队列研究中, 我们描述了 2010 年 4 月至 2021 年 12 月期间访问 ENCORE AS 专家中心的 91 名 AS 儿童的骨骼健康状况。采用 BoneXpert 软件进行左手数字放射测量, 用标准偏差评分(SDS)中的骨健康指数(BHI)评估骨健康。分析的危险因素包括年龄、性别、遗传亚型、癫痫、抗癫痫药物使用、活动能力、身体质量指数(BMI)和青春期开始。AS 患儿的平均 BHI 为-1.77 SDS (SD 1.4)。与非缺失(-1.02 SDS)相比, 缺失(-2.24 SDS)儿童的 BHI 显著降低。与 BHI-SDS 降低相关的其他因素是无法行走和青春期延迟。有一次或多次骨折史的儿童(22%)的 BHI 明显低于无骨折儿童(-2.60 vs

-1.56 SDS)。纵向分析显示，在所有遗传亚型中，BHI-SDS 随年龄的增长显著下降。结论:AS 患儿骨骼健康水平降低。危险因素是缺失基因型、不能独立行走和青春期晚发。随着年龄的增长，骨骼健康明显下降。

已知：
•患有神经系统疾病的儿童通常骨骼健康状况较差，骨折风险较高。
•Angelman 综合征(AS)儿童的骨骼健康知之甚少。

最新进展：
•患有 AS 的儿童表现出骨骼健康状况下降，这与缺失、不能独立行走和青春期延迟有显著关系。
•纵向分析显示，随着儿童年龄的增长，骨骼健康状况显著下降。

48. 局灶性癫痫患者的抗癫痫药物反应与淋巴系统。

Anti-seizure medication response and the glymphatic system in patients with focal epilepsy.

Eur J Neurol. 2023 Oct 12. Online ahead of print.

Kim ST, Kim SE, Lee DA, Lee HJ, Park KM.

背景与目的：我们旨在通过沿血管周围间隙扩散张量图像分析(DTI-ALPS)评估局灶性癫痫患者的淋巴系统功能，以及抗癫痫药物(ASM)反应与淋巴系统功能之间的关系。

方法：我们回顾性地招募了 100 例脑磁共振成像(MRI)表现正常的局灶性癫痫患者，并根据他们在脑 MRI 时的癫痫控制情况将他们分为“差”或“好”的 ASM 反应者。我们还纳入了 79 名年龄和性别匹配的健康对照。所有患者和健康对照者均行常规脑 MRI 和弥散张量成像。使用 DSI studio 程序计算 DTI-ALPS 指数。

结果：100 例局灶性癫痫患者中，ASM 不良反应 38 例，良好反应 62 例。局灶性癫痫患者的 DTI-ALPS 指数与健康对照差异显著，局灶性癫痫患者的 DTI-ALPS 指数显著低于健康对照(1.55 vs 1.70; $p < 0.001$)。根据 ASM 反应，DTI-ALPS 指数也有显著差异，ASM 反应差者的 DTI-ALPS 指数较低(1.48 vs 1.59; $p = 0.047$)。局灶性癫痫患者 DTI-ALPS 指数与年龄($r = -0.234$, $p = 0.019$)、癫痫持续时间($r = -0.240$, $p = 0.016$)呈负相关。

结论：我们的研究首次在局灶性癫痫患者中发现，与良好反应者相比，不良 ASM 反应者的淋巴系统功能下降更大。为了证实我们的结果，需要进一步的大样本量的前瞻性多中心研究。

49. 脑膜瘤切除后患者长期使用抗癫痫药物：识别成功减药和失败的预测因素

Long-term antiseizure medication use in patients after meningioma resection: identifying predictors for successful weaning and failures.

J Neurooncol. 2023 Oct 24.

Ellis EM, Drumm MR, Rai SM, Huang J, Tate MC, Magill ST, Templer JW.

目的：明确脑膜瘤相关癫痫的危险因素和脑膜瘤切除术后成功撤除抗癫痫药物的预测因素。

方法：对在一家医疗机构接受脑膜瘤切除术的 95 名患者进行回顾性研究。分析的主要结果是在 6 个月、1 年和最后已知的随访中，在没有使用抗癫痫药物的情况下实现控制癫痫发作的能力。次要结果是术后癫痫发作得到控制。

结果：术前癫痫发作(OR: 11.63, 95%CI[3.64, 37.17], $p < 0.0001$)、非颅底肿瘤部位(OR: 3.01, 95%CI[1.29, 7.02], $p = 0.0128$)和改良 Stampe 评分 3~5 分(OR: 5.42, 95%CI[2.18, 13.52], $p = 0.0003$)与 6 个月后继续接受抗癫痫药物治疗的可能性增加。术前癫痫发作(OR: 4.93, 95%CI: [2.00, 12.16], $p = 0.0008$)，瘤内钙化(OR: 4.19, 95%CI: [1.61, 14.46], $p = 0.0055$)，改良 Stampe 评分 3-5(OR: 5.42, CI[2.18, 13.52], $p = 0.0003$)，Ki67 大于 7%(OR: 5.68, CI[1.61, 20.10], $P = 0.0060$)是不能在最后一次随访时停止 ASM 的显著危险因素。术前癫痫发作(OR: 4.33, 95%CI[1.59, 11.85], $p = 0.0050$)和改良 Stampe 评分 3~5 分(OR: 6.09, 95%CI[2.16, 17.20], $p = 0.0007$)是术后癫痫发作的重要危险因素。

结论：术前癫痫发作、改良 STAMPE2 评分 3~5 分、非颅底肿瘤部位、瘤内钙化、Ki67>7%是未应用 ASM 时无法解除癫痫发作的重要危险因素。此外，改良的 STAMPE2 评分成功地预测了 3 分或更高分的脑膜瘤切除后癫痫风险的增加。

50.特发性全身性癫痫的抗癫痫药物：系统综述和网络荟萃分析。

Antiseizure medications for idiopathic generalized epilepsies: a systematic review and network meta-analysis

J Neurol 2023 Oct;270(10):4713-4728.

Hongyuan Chu, Xinyu Zhang, Jie Shi, Zhirui Zhou, Xu Yang

目的：比较抗癫痫药物 (ASMs) 在特发性全身性癫痫 (IGEs) 及相关疾病中的疗效和安全性，包括作为单药疗法和辅助疗法。

方法：两名审阅者从 2022 年 12 月至 2023 年 2 月独立搜索了 PubMed、Embase 和 Cochrane 图书馆，寻找相关的随机对照试验。纳入了关于特发性全身性癫痫及相关疾病（包括青少年肌阵挛性癫痫、儿童失踪癫痫 (CAE)、青少年失踪癫痫或仅有全身性强直阵挛性癫痫 (GTCA)) 的 ASMs 单药或辅助疗法的疗效和安全性研究。疗效结果包括患者在 1、3、6 和 12 个月内保持无癫痫发作的比例；安全性结果包括任何与治疗有关的不良事件 (TEAE) 和因 TEAE 而终止治疗的比例。采用随机效应模型进行网络荟萃分析，获得几率比和 95%置信区间。ASMs 的排名是基于累积排名曲线下面积 (SUCRA)。该研究已在 PROSPERO 注册 (编号 CRD42022372358)。

结果：共纳入了 28 个随机对照试验，涉及 4282 名患者。作为单药疗法，所有 ASMs 均比安慰剂更有效，丙戊酸和乙噻嗪明显优于拉莫三嗪。根据疗效的 SUCRA，乙噻嗪在 CAE 中排名第一，而丙戊酸在其他类型

的 IGEs 中排名第一。作为辅助疗法，托吡酯在 GTCA 中表现最佳，同时也在总体 IGEs 中排名第一，而左乙拉西坦在肌阵挛性癫痫中排名最高。在安全性方面，吡仑帕奈表现最佳（根据任何 TEAE 来衡量）。

结论：所有研究中的 ASMs 均比安慰剂更有效。丙戊酸单药疗法在总体 IGEs 中排名最高，而乙琥胺在 CAE 中排名最高。辅助疗法中，托吡酯和左乙拉西坦分别对 GTCA 和肌阵挛性癫痫最有效。此外，吡仑帕奈具有最佳的耐受性。

51. 新生儿癫痫的抗癫痫药物。

Anti-seizure medications for neonates with seizures

Review. 2023 Oct 24;10(10):CD014967.

Thangaraj Abiramalatha, Sivam Thanigainathan, Viraraghavan Vadakkencherry Ramaswamy, Ronit Pressler, Francesco Brigo, Hans Hartmann

背景：新生儿比较容易出现癫痫发作，而不像较大的儿童和成人那样。新生儿癫痫引起的神经元损伤通常会导致长期的神经发育后遗症。新生儿有几种抗癫痫药物 (ASMs) 的选择。然而，首选、第二选择和第三选择 ASMs 的理想选择仍不清楚。此外，癫痫的许多其他方面，如是否只应用脑电图证实的癫痫发作来启动 ASMs，以及一旦控制了癫痫，ASMs 应该继续使用多长时间，都不清楚。

目的：1. 评估在新生儿癫痫患者中，任何 ASMs 是否比替代 ASMs（两者均用作首选、第二或第三线治疗）在控制癫痫和改善神经发育结局方面更或更少有效。我们分别分析脑电图确诊的癫痫发作和临床诊断的癫痫发作。2. 评估 ASMs 控制癫痫后维持治疗与不维持治疗之间的区别。3. 评估新生儿中治疗临床和脑电图癫痫与仅治疗临床癫痫之间的区别。

搜索方法：我们于 2022 年 5 月和 2023 年 6 月在 MEDLINE、Embase、CENTRAL、和 Epistemonikos 三个数据库中进行搜索。这些搜索没有限制，只限于试验设计。

选择标准：我们包括了脑电图确认或临床诊断的癫痫的新生儿的随机对照试验 (RCTs)，并比较 (1) 任何 ASMs 与替代 ASMs，(2) 在住院期间维持治疗与不维持治疗的 ASMs，和 (3) 治疗临床或脑电图发作与单独治疗临床发作。。

数据收集与分析：两名评审作者评估了试验的符合标准、偏倚风险，并独立提取了数据。我们在各个试验中分析了治疗效果，并报告了二元数据的风险比 (RR) 和连续数据的均值差 (MD)，带有相应的 95% 置信区间 (CI)。我们使用 GRADE 来评估证据的确定性。

主要结果：本次回顾中包括 18 个试验 (1342 名婴儿)。在脑电图确认的新生儿癫痫中，苯巴比妥与左乙拉西坦作为首选 ASMs 的比较 (一项试验)：苯巴比妥可能比左乙拉西坦更有效，在首次加载剂后 (RR 2.32, 95% CI 1.63-3.30; 106 名参与者; 中度确定性证据) 和在最大加载剂后 (RR 2.83, 95% CI 1.78-

4.50; 106 名参与者; 中度确定性证据) 控制癫痫。然而, 我们不确定苯巴比妥与左乙拉西坦在出院前死亡 (RR 0.30, 95% CI 0.04-2.52; 106 名参与者; 非常低确定性证据)、机械通气需求 (RR 1.21, 95% CI 0.76-1.91; 106 名参与者; 非常低确定性证据)、嗜睡/昏睡 (RR 1.74, 95% CI 0.68-4.44; 106 名参与者; 非常低确定性证据) 和出院后癫痫 (RR 0.92, 95% CI 0.48-1.76; 106 名参与者; 非常低确定性证据) 方面的效应。该试验未报告 18 至 24 个月时的死亡率或神经发育残疾。苯巴比妥与苯妥英作为首选 ASM 的比较 (一项试验): 我们不确定苯巴比妥与苯妥英在 ASM 的最大加载剂后控制癫痫的效应 (RR 0.97, 95% CI 0.54-1.72; 59 名参与者; 非常低确定性证据)。该试验未报告 18 至 24 个月时的死亡率或神经发育残疾。临床诊断的新生儿癫痫中的维持治疗与不维持治疗的比较 (两个试验): 我们不确定在住院期间进行短期维持治疗与不维持治疗 (但在出院前停止) 对出院前重复癫痫发作风险的效应 (RR 0.76, 95% CI 0.56-1.01; 373 名参与者; 非常低确定性证据)。与不维持治疗相比, ASM 的维持治疗可能对出院前的总死亡率没有或几乎没有影响 (RR 0.69, 95% CI 0.39-1.22; 373 名参与者; 低确定性证据)、18 至 24 个月时的死亡率 (RR 0.94, 95% CI 0.34-2.61; 111 名参与者; 低确定性证据)、18 至 24 个月时的神经发育残疾 (RR 0.89, 95% CI 0.13-6.12; 108 名参与者; 低确定性证据) 和出院后癫痫 (RR 3.18, 95% CI 0.69-14.72; 126 名参与者; 低确定性证据)。治疗临床和脑电图癫痫与治疗临床癫痫的新生儿的比较 (两个试验): 与仅治疗临床癫痫相比, 治疗临床和脑电图癫痫可能对住院期间的癫痫负担、出院前的总死亡率和出院后的癫痫没有或几乎没有影响 (低确定性证据)。这些试验未报告 18 至 24 个月时的死亡率或神经发育残疾。我们在这里报告了最重要的比较的数据; 读者可以参考结果和总结表以获取所有比较的信息。

作者的结论: 首选 ASM 的苯巴比妥可能比左乙拉西坦更有效, 可以在首次加载剂和最大加载剂后控制癫痫 (中度确定性证据)。苯巴比妥+吠塞米与仅使用苯巴比妥相比可能对控制癫痫没有或几乎没有差异 (低确定性证据)。由于有限的数据和非常低确定性证据, 我们无法得出关于使用一种 ASM 与另一种 ASM 对其其他短期和长期结果的合理结论。在新生儿在首次苯巴比妥加载剂后控制了癫痫的情况下, 与不维持治疗的 ASM 相比, 维持治疗可能对出院前的全因死亡、18 至 24 个月时的死亡率、18 至 24 个月时的神经发育残疾和出院后的癫痫没有或几乎没有影响 (低确定性证据)。在新生儿中, 治疗临床和脑电图癫痫与仅治疗临床癫痫相比, 可能对住院期间的癫痫负担、出院前的全因死亡和出院后的癫痫没有或几乎没有影响 (低确定性证据)。本回顾的所有发现仅适用于足月和晚期早产婴儿。我们需要为本次回顾的三个目标之一进行良好设计的 RCTs, 以提高结果的精确性。这些 RCTs 应使用 EEG 诊断癫痫, 并应具备评估长期神经发育结果的足够能力。我们需要单独的 RCTs 来评估早产婴儿 ASM 的选择。

52. 《人类癫痫项目》中抗癫痫药物利用的模式

Patterns of antiseizure medication utilization in the Human Epilepsy Project

Epilepsia. 2023 Oct 17.

Jonah Fox, Sarah Barnard, Shruti H Agashe, Manisha G Holmes, Barry Gidal, Pavel Klein, Bassel W Abou-Khalil, Jacqueline French; Human Epilepsy Project Investigators.

目的：本研究旨在了解新近诊断的局灶性癫痫患者在最初单药治疗时的自然病程和抗癫痫药物（ASM）使用模式。

方法：数据来自“人类癫痫项目”。使用 Cox 比例风险模型评估了最常规的首次开具的 ASM 单药疗程间的差异。受试者分为三组：单药疗法、顺序单药疗法和多药疗法。

结果：分析了 443 名患者的数据，其中年龄中位数为 32 岁（四分位距[IQR] = 20-44），随访时间中位数为 3.2 年（IQR = 2.4-4.2）；其中有 161 名（36.3%）患者在最后一次随访时仍在单药疗法下服用最初开具的 ASM。患者在最初 ASM 的单药疗程中停留的平均（SEM）和中位（IQR）时间分别为 2.1（2.0-2.2）年和 1.9（.3-3.5）年。最常规的首次开具的 ASM 是左乙拉西坦（254 例，57.3%），其次是拉莫三嗪（77 例，17.4%）、奥卡西平（38 例，8.6%）和卡马西平（24 例，5.4%）。在那些未继续使用初始单药疗法的患者中，有 167 名（59.2%）转为使用另一种 ASM 作为单药疗法（顺序单药疗法），而 115 名（40.8%）最终使用多药疗法。与左乙拉西坦相比，患者在第一次开具药物时停留在拉莫三嗪上的时间更长（平均=2.8 年，中位=3.1 年），而在左乙拉西坦上停留的时间更短（平均=2.0 年，中位=1.5 年）（危险比=1.5，95%置信区间=1.0-2.2）。随着研究的进行，处方药物中拉莫三嗪、卡马西平和奥卡西平以及其他钠通道药物的患者比例从略高于三分之一（154 例，34.8%）增加到超过三分之二（303 例，68.4%）。

意义：略多于三分之一的局灶性癫痫患者继续使用他们首次开具的单药疗法。约三分之五的患者过渡到使用另一种 ASM 的单药疗程，而约三分之二的患者最终采用多药疗法。患者在首次开具的药物为拉莫三嗪时比左乙拉西坦服用的时间更长。

53.急性症状性癫痫持续状态：分割还是合并？基于实际数据的分类提案。

Acute symptomatic status epilepticus: Splitting or lumping? A proposal of classification based on real-world data
Epilepsia. 2023 Oct;64(10):e200-e206

Lattanzi S, Giovannini G, Brigo F, Orlandi N, Trinka E, Meletti S.

本研究旨在将连续发作的癫痫持续状态（SE）急性症状性病因分为不同的亚类别，并探讨它们与临床结果的关联。首先，将病因分为“急性”、“远程”、“进行性”、“已定义的电临床综合症中的 SE”和“未知”。然后定义了四个急性病因的亚类别：（1）抗癫痫药物撤退、低水平或不适当的处方，或者已有癫痫患者的睡眠剥夺；（2）中枢神经系统（CNS）的急性损伤（“急性-原发性 CNS”）；（3）代谢紊乱、全身感染或发热引起的 CNS 病变（“急性-继发性 CNS”）；（4）药物/酒精中毒或戒断。出院时的不良结局，定义为临床情况恶化（出院时的修改 Rankin 评分高于基线 Rankin 评分），在 55.6%的病例中报道。急性-原发性 CNS（比值比[OR] = 3.61，95%可信区间[CI] = 2.11-6.18）、急性-继发性 CNS（OR = 1.80，95% CI = 1.11-

2.91)、进行性 SE (OR=2.65, 95% CI=1.57-4.47)、年龄 (OR=1.05, 95% CI=1.04-1.06)、昏迷合并非抽搐症状 (OR=3.06, 95% CI=1.52-6.17) 以及难治性 (OR=4.31, 95% CI=2.39-7.77) 和对治疗超难治性 (OR=8.24, 95% CI=3.51-19.36) 增加了不良结果的几率。急性症状性 SE 的病因谱内存在异质性, 不同的病因亚类别可能有助于了解临床结果。

54. 随着时间的推移, 临床试验招募和执行面临越来越大的挑战

Increasing challenges to trial recruitment and conduct over time.

Epilepsia. 2023 Oct;64(10):2625-2634

Kerr WT, Reddy AS, Seo SH, Kok N, Stacey WC, Stern JM, Pennell PB, French JA

研究目的: 本研究旨在评估随着时间的推移, 难治性局灶性癫痫的临床试验中受试者招募和保留方面的挑战如何发生变化。

方法: 在这项关于难治性局灶性癫痫的辅助抗癫痫药物随机临床试验的系统分析中, 我们评估了自 1990 年第一次此类试验以来, 参与者数量、试验地点和涵盖国家的变化。我们还评估了每个试验阶段完成的参与者比例以及他们提前退出试验的原因。我们使用混合效应广义线性模型分析这些趋势, 考虑了试验地点数量和试验特定变异性的影响。

结果: 多年来, 每个试验地点的参与者数量稳步减少, 最近的试验每个地点招募不到五名参与者 (每年减少 0.16 名参与者/地点, $p < 0.0001$)。随着时间的推移, 从招募进展到随机分组的参与者数量也在减少 (每年 odds ratio=0.94, $p=0.014$)。与此同时, 安慰剂反应随时间增加 (每年中位数百分比减少 0.4%, $p=0.02$; 50% 反应率增加的几率为 1.03/年, $p=0.02$), 这与每个试验的试验地点数量无直接关联 ($p > 0.20$)。

意义: 这项历史分析突出显示了受试者招募和保留以及安慰剂反应不断增加的挑战。它呼吁改变临床试验设计以解决这些挑战。

55.5 种广谱抗癫痫药物辅助治疗难治性癫痫的疗效和安全性: 一项系统评价和网络 Meta 分析

Efficacy and Safety of Five Broad-Spectrum Antiseizure Medications for Adjunctive Treatment of Refractory Epilepsy: A Systematic Review and Network Meta-analysis

CNS Drugs. 2023 Oct;37(10):883-913.

Wang H, Wang H, Liu Y, Zhao J, Niu X, Zhu L, Ma X, Zong Y, Huang Y, Zhang W, Han Y.

背景: 总体而言, 多达三分之一的癫痫患者为耐药性。然而, 以前没有荟萃分析支持用于难治性癫痫辅助治疗的广谱抗癫痫药物选择指南。在目前的荟萃分析中, 我们评估了三种第二代广谱抗癫痫药物拉莫三嗪

(LTG)、左乙拉西坦(LEV)和托吡酯(TPM)以及两种第三代广谱抗癫痫药物吡仑帕奈(PER)和拉考沙胺(LCM)辅助治疗难治性癫痫的有效性和安全性。

方法：应用计算机检索 PubMed、Embase、Central 数据库，检索时间为 2022 年 7 月 15 日。纳入 Meta 分析的研究要求符合以下标准：(1)随机双盲临床试验；(2)包括临床诊断为耐药癫痫的年龄>2 岁的患者；(3)不包括滴定阶段的治疗期至少 8 周；(4)报告癫痫发作反应、发作缓解和因治疗出现的不良反应而导致的戒断率的结果。提取数据，并由两位作者使用 RoB2 工具独立评估每项研究的偏倚风险。我们通过 mvmeta 中的一组程序和 STATA 中的网络包对每个结果进行网络荟萃分析。作为分析的结果，计算了具有 95%可信区间的相对优势比。使用累积排序曲线下的曲面(SUCRA)和平均排序来对这些处理进行排序。

结果：纳入随机对照试验 42 个(LTG-安慰剂 6 个，LEV-安慰剂 13 个，TPM-安慰剂 9 个，每个安慰剂 6 个，LCM-安慰剂 7 个，LEV-TPM: 1 个)，共 10257 人(LTG=569，LEV=1626，TPM=701，PER=1734，LCM=1908，安慰剂=3719)。左乙拉西坦较 LCM 发作频率≥50%发生率高[优势比(OR)1.00，95%可信区间(CI)0.73~1.38]，LEV 组较 TPM 发作频率≥50%发生率高(OR 1.49，95%CI 1.11~2.01)，LEV 组较 PER 发作频率≥50%发生率高(OR 1.68，95%CI 1.24~2.29)，差异无统计学意义($p>0.05$)。左乙拉西坦与 TPM(OR 1.87，95%CI 1.20~2.89)、PER(OR 2.23，95%CI 1.12~4.43)和 LCM(OR 2.97，95%CI 1.46~6.05)相比也有较高的相关性。此外，与 PER(OR 0.63，95%CI 0.46~0.85)和 TPM(OR 0.51，95%CI 0.36~0.72)相比，LEV 患者发生至少一次治疗紧急不良事件(TEAE)的风险更低，并且发生 TEAE 导致停药的患者比例也低于 PER(OR 0.51，95%CI 0.27~0.97)和 TPM(OR 0.50，95%CI 0.27~0.93)。

结论：第三代药物(PER 和 LCM)在辅助治疗难治性癫痫方面与几种第二代药物(LEV 和 LTG)相比，在有效性和安全性方面没有优势。左乙拉西坦是难治性癫痫辅助治疗的首选方案。在 5 种药物中，吡仑帕奈和 LCM 在疗效和安全性方面没有优势。

56.成人抗癫痫药物治疗选择的演变:人工智能辅助选择抗癫痫药物准备迎来黄金时段了吗?

The evolution of antiseizure medication therapy selection in adults: Is artificial intelligence -assisted antiseizure medication selection ready for prime time?

J Cent Nerv Syst Dis. 2023 Oct 18

Gunasekera CL, Sirven JI, Feyissa AM.

抗癫痫药物(ASM)是治疗症状性癫痫的主要方法。抗痉挛药物治疗癫痫的主要目标是实现完全的癫痫发作缓解，同时尽量减少治疗相关的不良事件。多年来，ASM 的数量不断增加，目前大约有 30 种 ASM 在日常使用中。由于种类繁多，在选择 ASM 作为初始治疗、后续替代单一治疗或辅助治疗时，需要很多指导。具体的 ASM 通常根据患者的相关因素进行定制，包括癫痫综合征、年龄、性别、合并症和 ASM 特征，包括疗效谱、药代动力学特性、安全性和耐受性。衡量这些关键的临床变量需要的经验和专业知识可能有限。此外，

采用这种方法，在找到最合适的 ASM 之前，患者可能要忍受多次无效治疗的试验。需要一种更可靠的方法来预测对不同 ASM 的反应，以便选择最有效和最耐受的 ASM。很快，深度机器学习(ML)等替代方法将有助于首次和后续 ASM 的个性化选择。将癫痫视为一种网络障碍，并在未来的 ML 平台中整合个性化癫痫网络，也有助于 ASM 反应的预测。用人工智能(AI)增强传统方法为癫痫的个性化药物治疗打开了大门。然而，在这些模型准备好用于临床实践之前，还需要做更多的工作。

机制研究

1.大麻二酚(CBD)在神经系统疾病中的新治疗潜力：综述

Emerging Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) in Neurological Disorders: A Comprehensive Review

Behav Neurol. 2023 Oct 12;2023:8825358.

Singh K, Bhushan B, Chanchal DK, Sharma SK, Rani K, Yadav MK, Porwal P, Kumar S, Sharma A, Virmani T, Kumar G, Noman AA.

大麻二酚(CBD)是从大麻中提取的化合物，因其潜在的治疗应用而备受关注。此透彻分析探索了 CBD 在治疗包括癫痫、多发性硬化症、帕金森病和阿尔茨海默病在内的神经系统疾病方面日益重要的意义，这些疾病在全球范围内构成了主要的医疗保健问题。尽管缺乏可用的治疗方法，但 CBD 在临床前和临床研究中已被证明具有多种药理作用，使其成为一个耐人寻味的竞争对手。这篇综述汇集了关于内源性大麻素和神经递质系统的最新发现，以及作为 CBD 作用模式基础的抗炎途径。包括对一系列神经疾病的综合疗效和安全性评估，包括人体试验、体外研究和动物模型。这项研究包括 CBD 如何保护神经元，控制神经炎症，抵御氧化应激，以及管理神经元的兴奋性。这项研究强调了 CBD 研究中现有的临床研究和未来的可能性，解决了调节性并发症和相互矛盾的结果等研究问题，并倡导进一步研究治疗效果和理想剂量方法学。通过强调 CBD 改善患者健康的潜力，这项研究对其作为神经疾病的治疗干预的适宜性提出了修正的观点。

2.抗癫痫药拉莫三嗪对 Na_v 通道的双口袋抑制作用

Dual-pocket inhibition of Na_v channels by the antiepileptic drug lamotrigine

Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Oct 10;120(41):e2309773120.

Huang J, Fan X, Jin X, Teng L, Yan N.

电压门控钠(Na_v)通道控制膜的兴奋性为各种生理和神经过程奠定基础。 Na_v 通道是几类广泛使用和研究的药物的主要靶点，包括局麻药、抗癫痫药、抗心律失常药和止痛药。在这项研究中，我们提出了两种临床药物利鲁唑(RLZ)和拉莫三嗪(LTG)结合的人 $Na_v1.7$ 的低温电子显微镜(CRYO-EM)结构，分辨率分别为 2.9Å 和 2.7Å 还获得了无配体的 $Na_v1.7$ 的三维 EM 重建，分辨率为 2.1Å。RLZ 位于孔区的中央空腔，与重复序列 III 和 IV 的残基配位。一个 LTG 分子也与中央空腔结合，另一个位于细胞内门下方，称为 BIG 位点。因此，LTG 类似于乳糖胺和大麻二酚，通过双口袋机制阻断 Na_v 通道。这些结构，加上对接和突变分析，也解释了 LTG 相关的线性 6, 6 系列的结构-活性关系，这些系列是为提高对不同 Na_v 通道的疗效和亚型特异性而开发的。我们的发现揭示了这些药物作用机制的分子基础，并将有助于开发新的抗癫痫和止痛药物。

3.大麻二醇、 β -石竹烯及其联合应用对 Dravet 综合征临床前模型小鼠的治疗作用

Disease-modifying effects of cannabidiol, β -caryophyllene and their combination in Syn1-Cre/Scn1aWT/A1783V mice, a preclinical model of Dravet syndrome

Neuropharmacology. 2023 Oct 1;237:109602.

Alonso C, Satta V, Hernández-Fisac I, Fernández-Ruiz J, Sagredo O.

大麻二醇(CBD)最近被批准作为一种抗癫痫药用于治疗儿童癫痫脑病 Dravet 综合征(DS), 但 CBD 也可以有效地对抗相关的并发症。倍半萜 β -石竹烯(BCP)也能减轻这种伴随的合并症。在这里, 我们比较了两种化合物的疗效, 并进一步使用两种实验方法分析了两种化合物之间可能的相加效应与这些共病的关系。第一个实验旨在比较 CBD 和 BCP 的益处, 包括它们在条件敲入 Scn1a-A1783V 小鼠 (DS 的实验模型) 中的组合, 从出生后第 10 天到第 24 天开始治疗。正如预期的那样, DS 小鼠在握肢方面出现了障碍, 后肢抓握反射出现延迟, 并出现了额外的行为障碍(例如, 多动症、认知能力下降、社交障碍)。这种行为损害与前额叶皮质和海马齿状回中显著的星形胶质细胞和小胶质细胞反应有关。BCP 和 CBD 单独给药均能部分减轻行为障碍和神经胶质细胞的反应性, 对 BCP 所致的神经胶质细胞反应性的抑制作用明显更强, 但两者合用时在一些特定参数上的效果更好。在第二个实验中, 我们研究了用 BCP 和/或 CBD 处理培养的 BV2 细胞和内毒素刺激的这种相加效应。正如预期的那样, 内毒素诱导了几种炎症相关标志物(如 TLR4、COX-2、iNOS、过氧化氢酶、肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β)的显著增加, 以及 Iba-1 免疫染色的增加。使用 BCP 或 CBD 治疗可减弱这些升高, 但总的来说, 当两种大麻素联合使用时, 效果更好。总之, 我们的结果支持继续研究 BCP 和 CBD 的结合以改善 DS 的治疗管理与它们的疾病改善特性的兴趣。

4. 药物聚类预测药物安全性的新方面: 加巴喷丁类药物和其他电压门控钙通道配体药物的应用

Drug clustering to anticipate new aspects of drug safety profile: application to gabapentinoids and other voltage-gated calcium channel ligand drugs

Br J Clin Pharmacol. 2023 Oct 23.

Thibault Viguier, Marie-Sara Agier, Annie-Pierre Jonville-Béra, Bruno Giraudeau, Bérenger Largeau.

目的: 加巴喷丁和普瑞巴林结合到电压门控钙通道 (Cav) 的 $\alpha 2$ - δ 亚单位上。其他针对 Cav 的药物包括心血管钙通道拮抗剂 (CCBs) 和抗癫痫药物 (左乙拉西坦、依托咪酮、唑尼沙胺)。除了药理学之外, 加巴喷丁类药物的安全性似乎与心血管 CCBs (水肿) 和 Cav 拮抗抗癫痫药物 (自杀、共济失调) 的安全性重叠。本研究的目标是通过关注加巴喷丁类药物是否具有与心血管 CCBs 和抗癫痫药物不同的不良药物反应 (ADR) 特征, 来对不同 Cav-配体药物的安全性进行聚类。

方法：我们从 Vigibase 数据库中提取了所有至少与加巴喷丁类药物、CCBs 或抗癫痫药物之一相关的具有显著不成比例报告 (ROR) 的 ADR。在进行主成分分析预处理后，进行了分层升序分类，以对具有相似 ADR 特征的加巴喷丁类药物和其他 Cav-配体药物进行聚类。通过四种敏感性分析进行了结果的稳健性检验，其中数据集或聚类方法发生变化。

结果：共包括 16 种药物和 65 种 ADR。加巴喷丁类药物位于聚类#1 中，包括其他 8 种药物（伊斯拉地平、尼卡地平、拉西地平、勒卡地平、左乙拉西坦、依托酰胺、唑尼沙胺和尼莫地平）。聚类#2 包含两种药物（地尔硫卓、维拉帕米），聚类#3 包含四种药物（阿莫地平、非洛地平、尼非地平和尼替地平）。所有敏感性分析中的聚类结果一致。

结论：加巴喷丁类药物的安全性与某些二氢吡啶 CCBs 和 Cav 拮抗抗癫痫药物的安全性重叠。这些结果可用于根据与较早的药物累积的信息以及共同的分子靶点和 ADR 特征来预测加巴喷丁类药物的一些未知 ADR。

5. 缺氧诱导的神经活动在胶质瘤患者通过增强 RNA m6A 去甲基化极化小胶质细胞

Hypoxia-induced neuronal activity in glioma patients polarizes microglia by potentiating RNA m6A demethylation
Clin Cancer Res. 2023 Oct 19.

Xiaofan Guo, Wei Qiu, Boyan Li, Yanhua Qi, Shaobo Wang, Rongrong Zhao, Bo Cheng, Xiao Han, Hao Du, Ziwen Pan, Shulin Zhao, Jiawei Qiu, Gang Li, Hao Xue.

目的：已报道大脑中的神经元活动通过非突触的旁分泌机制和电突触整合机制促进胶质瘤细胞的恶性进展。然而，神经元活动与胶质母细胞瘤 (GBM) 中的免疫微环境之间的相互作用仍然不太清楚。

实验设计：通过应用化学遗传学技术，我们在体外和小鼠模型中增强和抑制神经元活动，以研究神经元活动如何调节小胶质细胞极化并影响 GBM 的进展。

结果：我们证明，缺氧导致胶质干细胞 (GSCs) 产生更高水平的谷氨酸，激活了局部神经元。神经元活动通过丰富神经元来源的外泌体 (NDEs) 中的 miR-200c-3p，促进了小胶质细胞 M2 极化，从而通过减少小胶质细胞中 m6A 写入者锌指 CCCH 型含 13 (ZC3H13) 的表达，损害了双特异性磷酸酯酶 9 (DUSP9) mRNA 的甲基化。DUSP9 的下调促进了 ERK 通路的激活，随后诱导了小胶质细胞的 M2 极化。在小鼠模型中，皮层神经元活化促进了小胶质细胞的 M2 极化，而皮层神经元的抑制降低了 GBM 移植瘤中小胶质细胞的 M2 极化。在小鼠模型中，皮层神经元活化促进了小胶质细胞的 M2 极化，而皮层神经元的抑制降低了 GBM 移植瘤中小胶质细胞的 M2 极化。miR-200c-3p 敲除皮层神经元影响了小胶质细胞的 M2 极化和 GBM 移植瘤的生长，即使在激活皮层神经元时也是如此。抗癫痫药物左乙拉西坦治疗降低了神经元介导的小胶质细胞 M2 极化。

结论：这些发现表明，缺氧性 GSC 诱导的神经元激活通过外泌体 miR-200c-3p/ZC3H13/DUSP9/p-ERK 通路促进 GBM 的进展。抗癫痫药物左乙拉西坦阻断了 GBM 中神经元的异常活化，损害了活动相关的 GBM 进展。

6.远红外 BODIPY 基肟酯酯：光解禁和药物传递

Far-red BODIPY-based oxime esters: photo-uncaging and drug delivery

J Mater Chem B. 2023 Oct 25;11(41):9889-9893.

Zhaoxiong Wan 1, Shupeiyu 1, Qi Wang 1, Karthik Sambath 1, Roshena Harty 1, Xiangshan Liu 1, Hao Chen 1, Chen Wang 2, Xuan Liu 3, Yuanwei Zhang

介绍：本研究设计了基于远红外 BODIPY 的肟酯酯，用于通过羧酸释放分子。低功率红色 LED 光断裂了 N-O 肟酯酯键，释放被囚禁的分子。我们使用 ¹H NMR 光谱仪研究了解禁过程的机制和动力学。此外，使用这种远红外 BODIPY 光解禁策略在体外测试了释放丙戊酸（VPA）的药物传递策略，以诱导肿瘤细胞凋亡。

7.通过激活 G 蛋白耦联受体 55（GPR55）来调节 PI3K/Akt/GSK3β信号级联：产前溶磷脂酰肌醇减轻丙戊酸诱导的突触异常和线粒体功能障碍

Modulation of PI3K/Akt/GSK3β signaling cascade through G protein-coupled receptor 55 (GPR55) activation: Prenatal lysophosphatidylinositol attenuates valproic acid-induced synaptic abnormalities and mitochondrial dysfunction

Life Sci. 2023 Oct 21;334:122195.

Shamim Ahmed, Ariful Haque Abir, Ozayra Sharmin, Neda Khurshid, Amana Akter, Nafisa Tajneen Nakshy, Md Mahmudul Hasan, Saquiba Yesmine, Mahbubur Rahman

目的：PI3K/Akt/GSK3β信号通路的失调已被认为与多种神经系统疾病有关，包括自闭症谱系障碍（ASD）。G 蛋白耦联受体 55（GPR55）最近被认为可能是该信号级联的调节因子。本研究探讨了通过 GPR55 激活对 PI3K/Akt/GSK3β信号级联的复杂调控，以及在自闭症相关的神经细胞损伤背景下的潜在治疗意义。

主要方法：在胚胎第 12 天（E12）给予丙戊酸（VPA）以诱导 ASD，采用溶磷脂酰肌醇（LPI），一种 GPR55 激动剂，进行产前调节受体活性。进行高尔基染色以观察神经元形态，进行苏木精和伊红染色以量化受损神经元。采用酶联免疫吸附法（ELISA）来识别参与神经保护的分子介质。

主要发现：产前 VPA 暴露导致突触发育方面的明显异常，这进一步表现为社交互动和认知功能障碍。当使用 LPI 时，大部分突触异常得到缓解，如通过较高的神经元和树突脊数量所反映。LPI 处理还降低了细胞色素 c 浓度和相关的神经细胞死亡。从机制上看，LPI 通过激活 GPR55 增加了磷酸化 Akt 和磷酸化 GSK3β的表达，导致在拯救突触异常和线粒体介导的神经元凋亡过程中的信号级联的激活。

意义：GPR55 激活的观察到的治疗效果为其作为改善线粒体功能障碍和树突脊丢失的潜在靶标的重要性提供了启示，为开发有针对性的干预措施以减轻 ASD 的神经病理原因提供了新的前景。

8.LPS/TLR4 和 FXR 受体在吲哚-3-乙酸和陈酚脱氧胆酸肝脏保护作用中的影响

The implication of LPS/TLR4 and FXR receptors in hepatoprotective efficacy of indole-3-acetic acid and chenodeoxycholic acid

Life Sci. 2023 Oct 18:122182.

Amjad S Aljarboa, Ahlam M Alhusaini, Wedad S Sarawi, Raeesa Mohammed, Rehab A Ali, Iman H Hasan

目的：丙戊酸（VPA）属于第一代抗癫痫药物，然而长期使用可能导致危及生命的肝脏损伤。我们的研究的重要性在于调查吲哚-3-乙酸（IAA）、陈酚脱氧胆酸（CDCA）及其联合对 VPA 引起的肝脏损伤的保护作用，重点关注脂多糖（LPS）/Toll 样受体 4（TLR4）途径和法尼素受体 X（FXR）。

方法：将 30 只大鼠随机分为五组，正常对照组、腹腔注射 500 mg/kg VPA 的 VPA 组。其余组分别口服 40 mg/kg 的 IAA、90 mg/kg 的 CDCA 或 IAA 和 CDCA 的组合，连同 VPA 一起使用。所有治疗均在 VPA 给药后一小时开始，持续三周。

主要发现：VPA 组显示肝重/体重比、血清氨基转移酶、甘油三酯和总胆固醇水平显著升高。肝脏还显示谷胱甘肽（GSH）水平和超氧化物歧化酶（SOD）活性显著降低，丙二醛（MDA）水平、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白介素-1 β （IL-1 β ）、脂多糖（LPS）和半胱氨酸蛋白酶 3 显著升高。同样，免疫组化分析显示 TLR4 的表达上调，而肝细胞中 FXR 的表达下调。IAA 显著改善了先前改变的所有参数，而 CDCA 治疗与 IAA 相比仅显示了部分改善。令人惊讶的是，IAA 与 CDCA 的联合疗法仅在 TLR4 和 FXR 蛋白的肝脏表达中显示出协同作用。

意义：IAA 可能是一种有希望的保护剂，可用于对抗 VPA 引起的肝脏损伤。

9.UGT1A6 和 UGT2B7 基因多态性的分布模式及其对丙戊酸和卡马西平药代动力学的影响

响：在巴基斯坦癫痫患者中进行的前瞻性遗传关联研究

Distribution pattern of UGT1A6 and UGT2B7 gene polymorphism and its impact on the pharmacokinetics of valproic acid and carbamazepine: Prospective genetic association study conducted in Pakistani patients with epilepsy

Gene. 2023 Oct 10:892:147886.

Muhammad Saleh Faisal, Ayesha Jamil, Niaz Ali, Abdulrahman M Alshahrani, Feras Almarshad

背景：种族差异是临床实践中可能影响药物药代动力学的重要因素之一。本研究旨在确定巴基斯坦开伯帕赫图恩克瓦地区癫痫患者中 UGT1A6 和 UGT2B7 基因多态性的分布模式以及其对丙戊酸（VPA）和卡马西平（CBZ）代谢的影响。

方法：在选定患者入组后，通过 Sanger 测序收集血液进行基因型分析。通过反相高效液相色谱法（HPLC）在治疗开始后的第三个月的随访中测定 VPA 和 CBZ 的血浆浓度。将药物血浆水平与 UGT1A6 和 UGT2B7 的不同基因型相关，以确定基因多态性对药物代谢的影响。

结果：共有 178 名癫痫患者，其中 120 名患者接受 VPA 单药治疗，而 58 名患者接受 CBZ 单药治疗。受试者的平均年龄为 26.1 ± 13.5 岁，以男性为主。广义强直-阵挛（GTC）是最常见的癫痫类型（82%），其次是部分性癫痫。基因型分析显示，在 Khyber Pakhtunkhwa 地区的人群中，UGT 基因的靶向等位基因的频率异常高。在 UGT1A6-A552C 和 UGT1A6-A541G 中，AC 和 AG 是最常见的基因型，分别为 43.2% 和 41.1%，而在 UGT2B7-T161C 和 UGT2B7-G211T 中，TC 和 GG 是最常见的基因型，分别为 42.7% 和 99.4%。在接受 VPA 治疗的组中，UGT1A6-A552C 和 UGT1A6-A541G 的纯合子和杂合子变体明显与较低的药物血浆浓度相关 ($P < 0.05$)。然而，UGT2B7-T161C 的任何基因型都未显示与 VPA 血浆浓度有显著关联 ($P > 0.05$)。在接受 CBZ 治疗的组中，UGT 基因多态性没有被认为会导致药物血浆浓度的变化 ($P > 0.05$)。

结论：UGT1A6 的遗传多态性，但不包括 UGT2B7，在很大程度上影响了丙戊酸的血浆水平。所选的 SNPs 没有在确定卡马西平的血浆水平中发挥作用。

10. 儿童癫痫丙戊酸人群药代动力学模型中非线性蛋白结合的建模：一个系统评价研究

Modeling the protein binding non-linearity in population pharmacokinetic model of valproic acid in children with epilepsy: a systematic evaluation study

Front Pharmacol. 2023 Oct 6;14:1228641.

Lina Zhang, Maochang Liu, Weiwei Qin, Dandan Shi Junjun Mao, Zeyun Li

背景：已有几项研究调查了儿童癫痫患者中丙戊酸（VPA）的群体药代动力学（popPK）。然而，这些模型在外推到其他临床环境的预测性能尚未被研究。因此，本研究评估了 VPA 在儿科 popPK 模型的预测能力，并识别了蛋白结合建模策略的潜在影响。

方法：分析了 202 名癫痫儿童中 255 个谷浓度数据，以评估经文献回顾后确认合格的模型的预测性能。通过基于预测和模拟的诊断以及贝叶斯预测来进行外部预测能力的评估。此外，为了调查在模型预测能力上单结合位点模型、朗格缪尔方程、剂量依赖性最大效应模型、线性非饱和结合方程以及简单指数模型之间的差异，开发了五个具有不同蛋白结合建模方案的 popPK 模型。

结果：文献中识别了十个丙戊酸（VPA）的群体药代动力学模型。联合用药、体重、每日剂量和年龄是四个最常影响 VPA 清除率的共变量。Serrano 等人提出的模型表现最佳，中位预测误差（MDPE）为 1.40%，中位绝对预测误差（MAPE）为 17.38%，预测误差在 20% 以内（F20）的比例为 55.69%，在 30% 以内（F30）的比例为 76.47%。然而，所有模型在基于模拟的标准化预测分布误差方面的表现都不足，表明正态

性不满意。贝叶斯预测在有先前观察数据时增强了预测性能。需要更多的先前观察数据，以使模型可预测性达到稳定状态。线性非饱和结合方程比其他蛋白结合模型有更高的预测价值。

结论：大多数 VPA 的儿童群体药代动力学模型的预测能力不令人满意。线性非饱和结合方程更适合模拟非线性。此外，使用先前观察数据的贝叶斯预测改善了模型的适应度。

11.地高辛、丙戊酸钠和塞来昔布对戊四氮诱导的小鼠癫痫样激发过程中大脑环氧合酶通路和神经元特异性烯醇化酶的影响

Effect of digoxin, sodium valproate, and celecoxib on the cerebral cyclooxygenase pathway and neuron-specific enolase under the pentylenetetrazole-induced kindling in mice

Ceska Slov Farm. 2023 Fall;72(4):172-183.

Vadim Tsyvunin, Sergiy Shtrygol, Mariia Mishchenko, Dmytro Lytkin, Andriy Taran, Diana Shtrygol, Tatiana Gorbach

神经炎症在癫痫发病机制中扮演重要角色，因此有必要明确抗癫痫药物以及辅助药物（例如，之前显示出有抗癫痫潜力的药物地高辛）对慢性癫痫发生过程中环氧合酶通路和神经元特异性烯醇化酶的影响。本文的目的是确定地高辛、丙戊酸钠和塞来昔布本身，以及地高辛与丙戊酸钠的联合对戊四氮诱导的小鼠癫痫样激发模型中大脑内环氧合酶 1 和 2 型、前列腺素 E₂、F₂α、I₂、血栓素 B₂、8-异前列腺素和神经元特异性烯醇化酶含量的影响。研究发现，只有丙戊酸钠与地高辛的联合提效果最佳（无发作），并且相比于单药治疗（包括地高辛和塞来昔布）显示对神经炎症标志物和神经元损伤的影响更大，而塞来昔布作为抗癫痫药物似乎是无效的。所获得的结果表明，在癫痫治疗中，地高辛是对经典抗癫痫药物（主要是丙戊酸钠）的有希望的辅助药物。

12.蜂毒在持续性癫痫状态期间改善海马、肝脏和睾丸的氧化应激和组织病理学变化

Bee venom ameliorates oxidative stress and histopathological changes of hippocampus, liver and testis during status epilepticus

Neuropeptides. 2023 Oct;101:102368.

Esraa K Aly, Hanan S Mahmoud, Dalal Hussien M Alkhalifah, Gaber M G Shehab, Abdelaziz S A Abuelsaad, Eman S Abdel-Rehiem, Manal Abdul-Hamid

神经退行性疾病的持续进展对患者、其家庭和社会产生负面影响。反复的癫痫发作是癫痫的标志，而有效治疗仍然具有难度。本研究旨在通过比较接受丙戊酸（VPA）和蜂毒（BV）治疗在大鼠上的治疗效果，来阐明和理解抗癫痫药物（AEDs）在癫痫中的作用。包括四组雄性 Wistar 大鼠：对照组，接受毛果芸香碱（PILO）的癫痫组，分别用 VPA 和 BV 治疗的癫痫组。通过在热板上评估潜伏时间、绝望游泳测试、梳理、在开放场地中的直立和步行频率来评估认知功能。BV 对电解质平衡有改善作用，通过降低脂质过氧化作用、一氧化氮和增加过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性得到保证。BV 通过丙氨酸转氨酶（ALT）和天冬氨酸转氨酶（AST）、总蛋白和白蛋白增强了肝脏功能的恢复；BV 保护了激素参数总睾酮和

游离睾酮、促卵泡激素 (FSH) 和促黄体生成激素 (LH) , 与癫痫大鼠相比, 极大地恢复了海马、肝脏和睾丸的组织病理学和超微结构。目前的研究结果表明, 蜂毒 (BV) 及其活性成分为癫痫的控制和通过最小剂量或不良反应的管理的前瞻性方法提供了新的选择。

13.利用非参数模型研究托吡酯在癫痫患者中的群体药代动力学。

Population Pharmacokinetics of Topiramate in Patients with Epilepsy Using Nonparametric Modeling.

Ther Drug Monit. 2023 Oct 4.

Elewa M, Alghanem SS, Al-Hashel J, Thussu A, Al-Lanqawi Y, Matar K. Ther Drug Monit.

背景: 托吡酯 (TPM) 用于治疗各种癫痫发作和预防偏头痛。本研究旨在开发一个人群药代动力学模型, 并识别影响科威特癫痫患者 TPM 行为的协变量。

方法: 从 2009 年到 2016 年, 在科威特 3 家医院收集了 108 名 (2 岁及以上) 接受口服 TPM 治疗的癫痫患者和 174 个 TPM 血样的回顾性数据。数据被随机分为两组进行模型开发和验证。人群药代动力学模型是使用非参数建模算法 (Pmetrics) 构建的。模型通过视觉预测检查方法进行内部评估, 并使用新的数据集进行外部评估。

结果: 一个具有一级消除的单室模型很好地拟合了数据。对消除速率常数有显著影响的协变量是肾功能、卡马西平 (CBZ) 的联合用药。平均估计清除率为 2.11 L/h; 对于与 CBZ 共同给药的患者, 这一值高出 50%。年龄和性别是分布容积 (V) 的重要协变量。最终模型的视觉预测检查能预测测量浓度。外部验证进一步证实了模型在特定人群中预测浓度的有利预测性能, 偏差和不准确度低。

结论: TPM 的消除在与 CBZ 共同给药时增加, 并受肾功能的影响。同时, 年龄和性别是 V 的主要预测因子。最终模型的预测性能在内部和外部被证实是有效的。

14.儿童癫痫中托吡酯的群体药代动力学研究

Population pharmacokinetics of topiramate in Chinese children with epilepsy.

Eur J Clin Pharmacol. 2023 Oct;79(10):1401-1415.

Wei S, Li X, Zhang Q, Wu H, Wu Y, Zhao Z, Mei S, Feng W. Eur J Clin Pharmacol.

目的: 托吡酯是一种广谱抗癫痫药物, 其药代动力学和治疗反应在个体之间存在显著的差异。本研究旨在通过人群药代动力学 (PPK) 模型, 调查患者特征和遗传变异对中国小儿癫痫患者群体中托吡酯清除率的影响。

方法: 利用非线性混合效应建模方法构建 PPK 模型, 使用包含来自 181 名小儿癫痫患者的 236 个托吡酯血浆浓度的数据集。采用一个室模型结合比例残差模型来描述托吡酯的药代动力学。通过前向添加和后向消除

进行协变量分析，评估协变量对模型参数的影响。模型通过适合度分析、自举法、视觉预测检验和标准化预测分布误差进行了全面评估。蒙特卡洛模拟被用来设计托吡酯的给药策略。

结果：在最终的托吡酯 PPK 模型中，体重、联合使用奥卡西平以及 GKIR1-UGT 的联合基因型（GRIK1 rs2832407, UGT2B7 rs7439366 和 UGT1A1 rs4148324）被识别为影响清除率（CL）的显著协变量。清除率使用公式 $CL (L/h) = 0.44 \times (BW/11.7)^{0.82} \times e^{OXC}$ 来估计，不包含遗传变异的模型；而包含遗传变异的模型则使用 $CL (L/h) = 0.49 \times (BW/11.7)^{0.81} \times e^{OXC} \times e^{GRIK1-UGT}$ 。分布体积（Vd）使用公式 $Vd (L) = 6.6 \times (BW/11.7)$ 来估计。所有估计参数的精确性是可以接受的。此外，模型展示了良好的预测性，显示出在描述托吡酯药代动力学方面的稳定性和有效性。

结论：小儿癫痫患者的托吡酯清除率可能受到体重、联合使用奥卡西平和遗传多态性等因素的影响。在这项研究中，开发了 PPK 模型以更好地理解并考虑这些因素，从而提高了小儿癫痫治疗中托吡酯治疗的精确性和个体化。

15.大麻二酚及其主要代谢物诱导人类睾丸细胞凋亡

Induction of apoptosis by cannabidiol and its main metabolites in human Leydig cells.

Arch Toxicol. 2023 Dec;97(12):3227-3241.

Li Y, Li X, Cournoyer P, Choudhuri S, Guo L, Chen S. Arch Toxicol.

介绍：大麻二酚（CBD）是从大麻植物 *Cannabis sativa* 中提取的最常见和最丰富的大麻素之一。有研究报告 CBD 在动物模型中会引起男性生殖毒性。在本研究中，我们检查了 CBD 及其主要代谢产物 7-羧基-CBD 和 7-羟基-CBD 对人类初级睾丸细胞的影响，这些细胞在男性生殖健康中扮演着至关重要的角色。我们的结果显示，CBD 在低于贝叶斯基准剂量（BMD）50 的浓度下，通过阻断 G1/S 转换期的细胞周期、扰乱细胞周期调节器，并减少 DNA 合成来抑制人类睾丸细胞的生长。浓度-反应转录组分析鉴定出，经过 24 小时 CBD 处理后，细胞凋亡是受影响的顶级生物过程之一。通过增加半胱天冬酶-3/7 的活化和增加阳性的 annexin V 和碘化丙啶（PI）细胞比例，证实了细胞凋亡的发生。与 CBD 类似，7-羧基-CBD 和 7-羟基-CBD 在 24 小时治疗后也降低了细胞活性并诱发细胞凋亡。7-羟基-CBD 和 7-羧基-CBD 显示出比 CBD 低的细胞毒性，而 7-羧基-CBD 在三种化合物中具有最低的细胞毒性。我们的发现揭示了 CBD 及其主要代谢产物可能对人类初级睾丸细胞造成不良影响。

16.抗 PD-1 治疗通过抑制钠通道功能来防止癫痫发作

Anti-PD-1 treatment protects against seizure by suppressing sodium channel function.

Arch Toxicol. 2023 Oct 30.

Yang Y, Chen Z, Zhou J, Jiang S, Wang G, Wan L, Yu J, Jiang M, Wang Y, Hu J, Liu X, Wang Y. CNS Neurosci Ther.

目的：虽然程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 通常作为免疫治疗的靶点，但最近的几项研究发现 PD-1 在神经系统中也有表达，并且神经元 PD-1 可能在调节神经元兴奋性中起着至关重要的作用。然而，大脑局部的 PD-1 是否参与癫痫发作和癫痫形成仍然未知，值得深入探索。

方法：通过免疫组化证实了人类神经元中 PD-1 的存在，并通过实时定量 PCR (RT-qPCR) 和蛋白质印迹法测量了 PD-1 表达水平。化学诱导剂戊四氮 (PTZ) 和环硫脲 (CTZ) 分别用于建立体内 (啮齿类动物) 和体外 (原代海马神经元) 的癫痫模型。给予 SHR-1210 (一种 PD-1 单克隆抗体) 和硫酸锶钠 (SSG, 一种经验证的含 SH2 蛋白酪氨酸磷酸酶-1 [SHP-1] 抑制剂) 来研究 PD-1 通路阻断对啮齿类动物癫痫行为和神经元癫痫样放电的影响。应用 miRNA 策略来确定 PD-1 敲低对神经元兴奋性的影响。通过全细胞膜片钳技术确定了神经元的电活动和钠通道功能。通过共免疫染色和共免疫沉淀 (co-IP) 实验验证了 PD-1 与人类电压门控钠通道 (Nav1.6) α -6 亚单位的相互作用。

结果：我们的结果显示，与难治性癫痫患者手术切除标本的周围组织相比，病变核心中 PD-1 蛋白和 mRNA 水平上调。此外，我们证明了抗 PD-1 治疗在体内外都有抗癫痫效果。然后，我们发现 PD-1 阻断可以改变钠通道的电生理特性。此外，我们发现 PD-1 与下游 SHP-1 一起作用，调节钠通道功能，从而影响神经元兴奋性。进一步研究表明，神经元 PD-1 与 Nav1.6 之间存在直接相互作用。

结论：我们的研究揭示了神经元 PD-1 在癫痫中的重要作用，抗 PD-1 治疗通过抑制钠通道功能保护免受癫痫发作，确定了抗 PD-1 治疗作为癫痫新的治疗策略。

17.大麻二酚调节中年雌性大鼠暴露于社会隔离时的情绪功能和脑源性神经营养因子表达

Cannabidiol Modulates Emotional Function and Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in Middle-Aged Female Rats Exposed to Social Isolation.

Int J Mol Sci. 2023 Oct 23;24(20):15492.

Saad N, Raviv D, Mizrahi Zer-Aviv T, Akirav I. Int J Mol Sci.

衰老与认知和情感功能的变化有关。大麻二酚 (CBD) 在人类和动物研究中已被报告能减轻压力和焦虑。在这项研究中，我们旨在评估 CBD 对中年雌性大鼠暴露于社会隔离 (SI) 状况下的治疗潜力，以及脑源性神经营养因子 (BDNF) 在这些效应中的潜在作用。13 个月大的雌性大鼠被分为群体饲养 (GH) 或暴露于社会隔离 (SI) 状态，并用载体或 CBD (10 mg/kg) 进行处理。CBD 恢复了 SI 引起的强迫游泳测试中的不动性和伏隔核 (NAc) 中 BDNF 蛋白水平表达的 SI 引起的下降。CBD 还增加了大鼠在开放场中心区域停留的时间，改善了空间训练，并增加了内侧前额叶皮质 (mPFC) 和外侧杏仁核 (BLA) 中 BDNF 的表达。BDNF 表达与抗抑郁 (在 NAc 中) 和抗焦虑 (在 mPFC、BLA、NAc 中) 表型以及在前额叶皮质 (PFC) 的学习改善相关。总之，我们的结果表明 CBD 可能作为老年福祉的有益因素，并可能帮助改善与年龄相关的认知下降。

18. 快速研究:胆固醇缺乏作为自闭症的机制:丙戊酸模型。

EXPRESS: Cholesterol Deficiency as a Mechanism for Autism: A Valproic Acid Model.

J Investig Med. 2023 Oct 21 Online ahead of print.

Peltier MR, Behbodikhah J, Renna HA, Ahmed S, Srivastava A, Arita Y, Kasselmann LJ, Pinkhasov A, Wisniewski T, De Leon J, Reiss AB.

胆固醇代谢失调是自闭症谱系障碍(ASD)的一个日益被认识的特征。由于产前暴露于抗癫痫和情绪稳定药物丙戊酸(VPA)而导致的胎儿丙戊酸综合征患儿发展为 ASD 的发生率较高。然而, VPA 在神经元和小胶质细胞胆固醇稳态中的作用尚不清楚。因此, 我们研究了 VPA 暴露对人小胶质细胞克隆 3 (HMC3)细胞系和人神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 中胆固醇稳态调节的影响。HMC3 和 SH-SY5Y 细胞分别在增加 VPA 浓度的条件下孵育, 然后定量检测胆固醇转运体和胆固醇代谢酶的 mRNA 和蛋白表达。用比色法测定胆固醇外排。我们发现 VPA 处理在 HMC3 细胞中显著降低 ABCA1 mRNA, 但以剂量依赖性方式增加 ABCG1 和 CD36 mRNA 水平。然而, VPA 降低了 HMC3 的 ABCA1 和 ABCG1 蛋白水平。此外, 在 SH-SY5Y 细胞中进行的类似实验显示, VPA 处理增加了 ABCA1、ABCG1、CD36 和 27-羟化酶的 mRNA 水平。VPA 暴露在 SH-SY5Y 细胞中以剂量依赖的方式显著降低 ABCA1 蛋白水平, 但在最高剂量时增加 ABCG1 蛋白水平。此外, VPA 治疗显著增加 SH-SY5Y 的胆固醇外排, 但对 HMC3 的外排没有影响。VPA 对 ABCA1 和 ABCG1 的表达有差异控制, 但在转录和翻译水平上的调控并不一致, 这些基因的表达变化与体外胆固醇外排无关。

19. 人类 KCNQ2 通道的配体激活机制。

Ligand activation mechanisms of human KCNQ2 channel.

Nat Commun. 2023 Oct 19;14(1):6632.

Ma D, Zheng Y, Li X, Zhou X, Yang Z, Zhang Y, Wang L, Zhang W, Fang J, Zhao G, Hou P, Nan F, Yang W, Su N, Gao Z, Guo J.

人体电压门控钾通道 KCNQ2/KCNQ3 介导神经元 m 电流, 有助于稳定膜电位。KCNQ2 可被镇痛药和抗癫痫药物激活, 但其激活机制尚不清楚。在这里, 我们以封闭或开放的构象报告了人类 KCNQ2-CaM 与三种激活剂组成的复合物的冷冻电镜(cryo - EM)结构, 三种激活剂即抗癫痫药物大麻二酚(CBD), 脂质磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP2)和 HN37 (pynegabine, 一种临床试验中的抗癫痫药物)。激活剂结合结构以及电生理分析揭示了每个 KCNQ2 亚基中两个 CBD、一个 PIP2 和两个 HN37 分子的结合模式, 并阐明了它们在 KCNQ2 通道上的激活机制。这些结构可能指导针对 KCNQ2 的抗癫痫药物和镇痛药的开发。

20. 神经活素通过与 GABA A 型受体 $\alpha 1$ 亚基结合抑制受体内化发挥抗癫痫作用。

Neuroplastin exerts antiepileptic effects through binding to the $\alpha 1$ subunit of GABA type A receptors to inhibit the internalization of the receptors.

J Transl Med. 2023 Oct 9;21(1):707.

Li S, Wei X, Huang H, Ye L, Ma M, Sun L, Lu Y, Wu Y.

背景：癫痫发作与神经元表面 γ -氨基丁基 a 型酸受体(GABAaRs)的减少有关，这可能受 GABAaRs 内化增强的调节。当 GABAaR 亚基 α -1 (GABRA1)与突触后支架蛋白之间的相互作用减弱时，含有 α 1 的 GABAaRs 离开突触后膜并被内化。先前的证据表明，神经活素(NPTN)促进 GABRA1 在突触后膜上的定位。然而，NPTN 与 GABRA1 在癫痫发作中的关联及其对神经元表面含有 α 1 的 GABAaRs 内化的影响尚未得到研究。

方法：用无镁细胞外液建立体外癫痫模型，用戊四唑(PTZ)建立体内癫痫持续状态(SE)模型。此外，还建立了体外和体内 NPTN 过表达模型。通过电生理记录和内化实验，观察神经元的动作电位和突触后微抑制电流，以及含 α 1 GABAaRs 在神经元细胞内的蓄积比。Western blot 检测 GABRA1 和 NPTN 在体外和体内的表达。采用免疫荧光共定位分析和共免疫沉淀法评价 GABRA1 与 NPTN 的相互作用。

结果：在体内和体外癫痫模型中，GABRA1 在神经元表面的表达均降低。在体外发作模型中，含 α 1 的 GABAaRs 内化增加。在体内和体外癫痫模型中均发现 NPTN 表达与神经元表面 GABRA1 表达呈正相关。此外，在体内和体外模型中，NPTN 过表达减轻了癫痫发作，并且 NPTN 与 GABRA1 结合形成蛋白复合物，可在癫痫发作期间被破坏。此外，在体外癫痫模型中发现 NPTN 抑制含有 α 1 的 GABAaRs 的内化。

结论：NPTN 可能通过与 GABRA1 结合抑制含 α 1 GABAaRs 的内化，从而发挥抗癫痫作用。

21. 机械门控钾通道在脑膜瘤相关癫痫发作中的潜在作用。

A potential role of mechano-gated potassium channels in meningioma-related seizures.

Heliyon. 2023 Oct 7;9(10):e20761.

Bogdanović I, Opačić M, Bašćarević V, Raičević S, Ilić R, Grujičić D, Spasojević I, Ristić AJ.

三分之一的颅内脑膜瘤患者发病原因不明。肿瘤和肿瘤周围水肿可能对皮质施加机械压力，从而影响机械门控钾通道 KCNK2 和 KCNK4。这些通道调节神经元的兴奋性，并与其他一些疾病的癫痫发作有关。本研究的目的是探索肿瘤组织和邻近皮层中这些蛋白水平与癫痫发作发展之间的潜在关系。该研究包括 19 例脑膜瘤患者，术前出现一次或多次癫痫发作，24 例患者无癫痫发作。在手术切除脑膜瘤的过程中收集组织样本。19 例患者中有 11 例术后癫痫发作自由。在术前癫痫发作的患者中，皮质组织中 KCNK2 的相对水平较低。另一方面，术后无癫痫发作患者的皮质组织中 KCNK4 水平较高。此外，皮质和肿瘤组织中 KCNK4 的相对水平似乎因抗癫痫药物左乙拉西坦的治疗而降低。这些结果表明 KCNK2 和 KCNK4 可能参与脑膜瘤相关癫痫发作的发展，并可能代表有希望的治疗靶点。

22. 光遗传刺激上丘抑制遗传性失神发作。

Optogenetic stimulation of the superior colliculus suppresses genetic absence seizures.

Brain. 2023 Oct 3;146(10):4320-4335.

Campos-Rodriguez C, Palmer D, Forcelli PA.

虽然抗癫痫药物对许多患者有效，但近三分之一的患者癫痫发作对药物治疗无效。先前使用诱发的临床前癫痫模型的研究表明，药物激活或兴奋性光遗传刺激上丘(DLSC)的深层和中间层显示出多能的抗癫痫作用。在缺失性癫痫的 WAG/Rij 遗传模型中，我们监测并调节 DLSC 活性以抑制自发性癫痫发作。采用雄性和雌性 WAG/Rij 成年大鼠作为研究对象。在电生理学研究中，我们记录了放置在 DLSC 内的微线阵列的单个单元活动。在光遗传学实验中，我们给动物注射了编码通道视紫红质-2 的病毒或对照载体，并比较了连续神经调节模式和闭环神经调节模式的效果。对于每一个，我们在受试者内部比较了三种刺激频率(5,20,100 Hz)。对于闭环刺激，我们基于在峰波放电(SWDs)特征频带内的脑电图功率实时检测癫痫发作。我们量化了每 2h 观测期内每个 SWD 的数量和持续时间。实验完成后，对病毒表达和光纤放置进行了确认。我们发现，在 SWD 发作前几秒钟，DLSC 内的单单位活动下降，在癫痫发作期间和发作后增加。近 40%的神经元在 SWDs 开始时表现出抑制放电的反应。连续光遗传刺激 DLSC(在三个频率中的每一个)导致雄性的 SWDs 显著降低，而对雌性没有影响。相比之下，闭环神经调节在所有三个频率下对女性和男性都有效。这些数据表明，在 SWD 发作前，DLSC 内的活动受到抑制，而在 SWD 发作时，活动增加，并且兴奋性光遗传刺激 DLSC 对失神发作具有抗癫痫作用。开环和闭环神经调节方法之间的显著差异强调了刺激范式在确定治疗效果方面的重要性。

23.体外研究是否可以促进抗癫痫治疗的发展和应用? ILAE/AES 联合转化任务力量报告

Can in vitro studies aid in the development and use of antiseizure therapies? A report of the ILAE/AES Joint Translational Task Force.

Epilepsia. 2023 Oct;64(10):2571-2585.

Morris G, Avoli M, Bernard C, Connor K, de Curtis M, Dulla CG, Jefferys JGR, Psarropoulou C, Staley KJ, Cunningham MO.

体外制备（在这里定义为培养细胞、脑片和孤立的完整大脑）提供了多种方法来模拟癫痫发作和癫痫的各个方面。这些模型特别适合应用于抗癫痫化合物的研究，因此它们是筛选癫痫活动机制、已知抗癫痫药物（ASMs）的作用方式以及潜在新抗癫痫化合物的潜在疗效的有价值工具。尽管具有这些应用，但所有疾病模型都是对现实的简化，因此受到局限性的限制。在本综述中，我们总结了可以在癫痫研究中使用的主要类型的体外模型，描述了各种关键方法以及每种方法的显著优点和缺点。我们认为，一套精心设计的体外模型可以形成一种有效且可能高通量的筛选平台，用于预测 ASMs 的临床实用性，而体外模型特别适用于探讨 ASMs 的机制。最后，我们提出了几项关键建议，以最大程度地发挥体外模型在 ASM 筛选中的潜在价值。这包括使用多种相互补充的体外测试，与体内研究精心结合，使用来自慢性癫痫（而不是天然野生型）动物的组织，以及整合人类细胞/组织衍生的制备。

24.E2730, 一种非竞争性 γ -氨基丁酸转运体-1 抑制剂, 在慢性中颞叶癫痫大鼠模型中抑制癫痫发作

E2730, an uncompetitive γ -aminobutyric acid transporter-1 inhibitor, suppresses epileptic seizures in a rat model of chronic mesial temporal lobe epilepsy

Epilepsia 2023 Oct;64(10):2806-2817

Idrish Ali, Juliana Silva, Pablo M Casillas-Espinosa, Emma Braine, Glenn R Yamakawa, Matthew R Hudson, Rhys D Brady, Brendan Major, Peravina Thergarajan, Mohammad B Haskali, David K Wright, Bianca Jupp, Lucy Vivash, Sandy R Shultz, Richelle Mychasiuk, Patrick Kwan, Nigel C Jones, Kazuyuki Fukushima, Pallavi Sachdev, Jocelyn Y Cheng, Terence J O'Brien

研究目的: 超过三分之一的中颞叶癫痫 (MTLE) 患者对当前的抗癫痫药物 (ASMs) 没有反应, 有一半的患者会经历 ASMs 的轻度到中度不良反应。因此, 迫切需要开发和测试新的 ASMs。本研究的目的是评估 E2730 的药代动力学和神经毒性, E2730 是一种新型 γ -氨基丁酸转运体-1 的非竞争性抑制剂, 并测试其对慢性 MTLE 大鼠模型的癫痫抑制效果。

方法: 首先, 我们在健康的 Wistar 大鼠中检测了 E2730 的血浆水平和不良神经效应。成年雄性大鼠植入植入泵, 连续皮下输送 E2730 的剂量为 10、20 或 100 mg/kg/天, 持续 1 周。在多个时间点进行了血液采样和行为评估。接下来, 我们检查了 E2730 是否抑制了患有慢性 MTLE 的大鼠的癫痫发作。这些大鼠暴露于硫酸诱导的癫痫持续状态后, 9 周后, 当慢性癫痫确立时, 按随机交叉设计分配接受 E2730 的三个剂量之一或车辆治疗 1 周。在治疗期间进行了持续视频脑电图监测以评估癫痫发作。

结果: 连续输注 E2730 后, 血浆浓度明显呈剂量相关性增加。各个剂量下, 该药物都能很好地耐受, 任何镇静或神经运动障碍都很轻微且是短暂的, 于治疗开始后 48 小时内恢复。值得注意的是, 慢性癫痫大鼠中的 E2730 治疗以剂量依赖性方式导致了癫痫发作的抑制, 最高剂量下的大鼠中 65% 的大鼠癫痫发作被抑制。各治疗组之间的平均癫痫等级没有差异。

意义: 这项研究表明, E2730 的连续皮下输注 7 天可以明显、剂量依赖性地抑制慢性 MTLE 大鼠模型中的自发复发性癫痫发作, 且几乎没有不良神经效应。E2730 显示出作为有效的新型 ASM 并进行临床试验的强烈前景。

25. 患者来源的 SLC6A1 变异 S295L 导致癫痫表型类似于半等位缺失小鼠的癫痫模型

Patient-derived SLC6A1 variant S295L results in an epileptic phenotype similar to haploinsufficient mice.

Epilepsia. 2023 Oct;64(10):e214-e221.

Lindquist BE, Voskobiynyk Y, Goodspeed K, Paz JT.

SLC6A1 基因编码 GAT-1，这是一种在星形胶质细胞和抑制性神经元上表达的 γ -氨基丁酸转运体。SLC6A1 基因突变与癫痫和发育障碍相关，包括运动和社交功能障碍，但需要特定变体的动物模型来阐明机制。在这里，我们报告了一个患有 SLC6A1 基因中的变异（编码 GAT-1，在氨基酸 295 处有丝氨酸到亮氨酸的替代）的患者的皮层脑电图（ECoG）记录和临床数据，该患者被诊断患有儿童失神癫痫。接下来，我们展示了携带 S295L 突变的小鼠（GAT-1S295L/+）具有与失神癫痫一致的尖-波放电和运动停顿，与 GAT-1+/- 小鼠类似。GAT-1S295L/+ 和 GAT-1+/- 小鼠具有相同的药物敏感性模式，可以双向调节乙酰硫胺（200 mg/kg ip）和 GAT-1 拮抗剂 NO-711（10 mg/kg ip）。相比之下，GAT-1-/- 小鼠对所测试的乙酰硫胺和 NO-711 都不敏感。总之，GAT-1S295L/+ 小鼠的 ECoG 结果与 GAT-1 半数等位基因缺失表现相符，为药物筛选和基因治疗研究提供了有用的临床前模型。

26. 脑血管病白质病变的致病性:一项系统综述和荟萃分析。

Epileptogenicity of white matter lesions in cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis.

J Neurol. 2023 Oct;270(10):4890-4902.

Doerrfuss JI, Hebel JM, Holtkamp M.

白质病变（WML）在脑小血管疾病（CSVD）中的癫痫性质尚不清楚。我们的系统综述和荟萃分析的目的是估算 CSVD 中 WML 的程度与癫痫之间的关联，分析这些 WML 是否与癫痫复发的风险增加有关，并评估在 WML 和无皮层病变的首次癫痫患者中是否有理由使用抗癫痫药物（ASM）治疗。根据预先注册的研究方案（PROSPERO-ID CRD42023390665），我们系统地搜索了 Pubmed 和 Embase，以查找比较癫痫患者和对照组之间的 WML 负荷以及关于有无 WML 时癫痫复发风险和 ASM 治疗的相关文献。我们使用随机效应模型计算了汇总估计值。研究包括了 2983 名患者的 11 项研究。WML 的存在（OR 2.14，95% CI 1.38-3.33）以及通过视觉评分尺度评估的相关 WML 的存在（OR 3.96，95% CI 2.55-6.16），但不是 WML 体积（OR 1.30，95% CI 0.91-1.85），与癫痫显著相关。这些结果在限制为晚发性癫痫/癫痫患者的研究的敏感性分析中保持稳健。目前只有两项研究评估了 WML 与癫痫复发风险之间的关联，结果相互矛盾。目前尚无关于在 CSVD 中存在 WML 时 ASM 治疗的研究。这一荟萃分析表明 CSVD 中存在 WML 与癫痫之间存在关联。需要开展更多研究，以探讨 WML 与癫痫复发风险以及针对首次无诱发癫痫发作患者群体的 ASM 治疗的关联。

27. GluK2 是药物耐药性颞叶癫痫基因治疗的靶点

GluK2 Is a Target for Gene Therapy in Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy.

Ann Neurol. 2023 Oct;94(4):745-761

Boileau C, Deforges S, Peret A, Scavarda D, Bartolomei F, Giles A, Partouche N, Gautron J, Viotti J, Janowitz H, Penchet G, Marchal C, Lagarde S, Trebuchon A, Villeneuve N, Rumi J, Marissal T, Khazipov R, Khalilov I, Martineau F,

Maréchal M, Lepine A, Milh M, Figarella-Branger D, Dougy E, Tong S, Appay R, Baudouin S, Mercer A, Smith JB, Danos O, Porter R, Mulle C, Crépel V.

目的：颞叶癫痫（TLE）以在边缘系统，尤其是在海马中产生的癫痫发作为特征。在 TLE 中，海马颗粒细胞（DGCs）的苔藓纤维再生导致 DGC 之间的异常癫痫发生网络，通过异位表达的 GluK2/GluK5 含有的煤矿酸受体（KARs）运行。TLE 患者通常对抗癫痫药物具有抵抗性，并伴有重要的合并症；因此，迫切需要新疗法。以前，我们已经表明 GluK2 敲除小鼠对癫痫有保护作用。本研究旨在提供证据，通过基因治疗在 TLE 中降低海马中的 KARs 可以减少慢性癫痫发作。

方法：我们在 TLE 的啮齿动物模型和从对抗癫痫药物具有抵抗性的 TLE 患者手术切除的海马切片中结合分子生物学和电生理学。

结果：在 TLE 患者来源的海马切片中，我们确认了通过非选择性 KAR 拮抗剂抑制 KARs 的转化潜力，该药剂明显减弱了癫痫患者来源的海马切片中的癫痫样间发症放电（IEDs）。我们构建了一个表达抗 grik2 miRNA 的腺相关病毒（AAV）9 型载体，以特异性地降低 GluK2 表达。直接将 AAV9-anti grik2 miRNA 传递到 TLE 小鼠的海马中，显著减少了癫痫活动。传递 TLE 患者海马切片降低了 GluK2 蛋白的水平，最重要的是显著减少了 IEDs。

28.BCRP 对 PTZ 诱发的小鼠癫痫的影响：Ko143 和二甲双胍作为拉莫三嗪的辅助用药的作用

Implications of BCRP modulation on PTZ-induced seizures in mice: Role of ko143 and metformin as adjuvants to lamotrigine.

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2023 Oct;396(10):2627-2636.

Harby SA, Khalil NA, El-Sayed NS, Thabet EH, Saleh SR, Fathelbab MH.

血脑屏障（BBB）外流转运体的过度表达阻碍了抗癫痫药物进入大脑。乳腺癌耐药蛋白（BCRP）是一种重要的 BBB 外流转运体。在这项研究中，通过进一步评估 ko143 和二甲双胍（MET）对拉莫三嗪（LTG）生物利用度和疗效的影响，研究了 BCRP 在急性癫痫小鼠模型中可能有助于药物耐药性癫痫（DRE）的机制。研究涉及 42 只雄性小鼠，分成 6 组：G1：正常对照组，G2：注射 LTG 的健康小鼠，LTG 20 毫克/千克体重 i.p.（腹腔注射），G3：急性癫痫（A.S）小鼠，对苯巴比妥（PTZ）50 毫克/千克体重 i.p.，G4：LTG 治疗的 A.S 小鼠，LTG 20 毫克/千克体重+ PTZ 50 毫克/千克体重 i.p.，G5：Ko143+LTG 治疗的 A.S 小鼠，Ko143 15 毫克/千克体重 i.p.，然后 LTG+ PTZ，G6：MET+LTG 治疗的 A.S 小鼠，MET 200 毫克/千克体重 i.p.，然后 LTG+ PTZ。评估了癫痫发作的严重程度、血清、大脑 LTG 和大脑 BCRP。PTZ 组经历了最高的癫痫发作频率和大脑 BCRP 表达。Ko143 组和 MET 组显示出大脑 BCRP 显著减少，随后大脑 LTG 水平提

高，癫痫得到更好的控制。BCRP 在癫痫耐药性中发挥了重要作用，其通过 ko143 或 MET 的抑制对 DRE 管理增添了价值。

副作用

1.肝酶诱导抗惊厥药物的使用与普遍的椎体骨折有关。

Liver enzyme inducing anticonvulsant drug use is associated with prevalent vertebral fracture

Epub 2023 Oct;34(10):1793-1798.

John T Schousboe, Neil Binkley, William D Leslie

在使用诱导肝酶的抗癫痫药物超过 2 年的人群中，有 27% 的人在椎体骨折评估 (VFA) 侧脊柱成像中发现了普遍性椎体骨折。对于长期使用这些药物的老年人，骨密度测定时进行 VFA 成像可能是适当的。

目的：目前尚不清楚普遍性椎体骨折是否与使用抗癫痫药物有关，特别是那些诱导肝酶 (LEI) 代谢药物和维生素 D 的药物。我们的目的是根据之前使用抗癫痫药物的时间长短来估计椎体骨折在密度测量侧脊柱影像上的患病率。

方法：我们的研究对象是在 2010 至 2018 年间进行了带 VFA 的骨密度测定的 11,822 名个体 (平均[标准差]年龄 76.1[6.8]岁，94%为女性)。使用联合药房记录确定了 LEI 抗癫痫药物 (卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸, n=538)、非 LEI 抗癫痫药物 (氯硝西洋、加巴喷丁、左乙拉西坦等, n=2786) 以及其他非氯硝西洋苯二氮卓类药物 (n=5082) 的累积先前暴露。普遍性椎体骨折在 VFA 影像上使用修改后的 ABQ 方法识别。使用逻辑回归模型来估计抗癫痫药物暴露与普遍性椎体骨折之间的关联。

结果：整个分析队列中一个或多个椎体骨折的患病率为 16.1%，而在先前使用 ≥ 2 年的 LEI 抗癫痫药物、非 LEI 抗癫痫药物和其他苯二氮卓类药物的人群中分别为 27.0%、19.0% 和 18.5%。在多个协变量调整后，先前使用 LEI 抗癫痫药物 ≥ 2 年与 VFA 上的普遍性骨折有关 (OR 1.48 [95% CI 1.04, 2.10])。

结论：使用 LEI 抗癫痫药物 ≥ 2 年与较高的椎体骨折患病率有关。对于使用过 LEI 抗癫痫药物的老年人，骨密度测定时进行侧脊柱 VFA 成像可能是适当的；癫痫；椎体骨折评估。

2.接受丙戊酸胚胎期暴露的斑马鱼出现视网膜发育受损和睡眠行为异常

Zebrafish embryonically exposed to valproic acid present impaired retinal development and sleep behavior

Epub 2023 Oct;16(10):1877-1890.

Laura DeOliveira-Mello, Diego Baronio, Pertti Panula

丙戊酸 (VPA) 是一种广泛用于治疗癫痫和双相情感障碍的药物，其产前暴露是自闭症谱系障碍 (ASD) 的环境风险因素。VPA 已被用于复制动物模型生物中 ASD 的核心症状，包括斑马鱼。视觉系统功能在社会条件的解释中至关重要，并在多种行为反应中发挥重要作用。我们假设 ASD 患者显示的行为缺陷可能涉及视觉

处理受损。我们使用斑马鱼作为模型生物来研究胚胎期暴露于 VPA 后的视觉系统，使用组织学、行为和基因表达分析。我们分析了斑马鱼的松果体和类似睡眠的行为，以研究 VPA 暴露如何改变斑马鱼的光敏感性。

VPA 暴露的斑马鱼显示出视网膜和视神经发育延迟，在受精后五天恢复正常。在幼虫阶段，VPA 暴露的斑马鱼显示出与松果体产 5-羟色胺细胞数量减少相关的睡眠障碍。此外，在受精后 6 天和 14 天，位于前脑下部的下丘脑素/欧瑞克辛 (hcrt) 表达神经元的数量减少。总之，我们证明了尽管 VPA 暴露导致视觉系统发展延迟，但不影响幼虫的视觉功能。VPA 显著改变参与睡眠调节的细胞和类似睡眠状态本身的新发现，可能与理解 ASD 患者的睡眠障碍相关。

3.一名 10 岁男孩伪装成癫痫的慢性多塞平中毒

Chronic Doxepin Toxicity Masquerading as Epilepsy in a 10-Year-Old Boy.

Epub 2023 Oct;19(4):405-410.

Whitledge JD, Watson CJ, Burns MM. J Med Toxicol.

引言：慢性三环类抗抑郁药物毒性在儿童中很少见。症状包括混乱、共济失调和癫痫发作。毒性可能是由于给药剂量错误、CYP2C19 和 CYP2D6 的遗传变异性，以及药物间相互作用造成的。儿童中慢性多塞平毒性之前尚未被报道。多塞平被用于失眠和抑郁症的治疗，儿童的最大非标签剂量为 3 毫克/公斤。我们报告了一个由于三个潜在因素导致的模仿癫痫的慢性多塞平毒性病例：超治疗剂量、药物基因组变异性，以及药物间相互作用。

病例报告：一名 10 岁患有失眠症的男孩，在被诊断出患有癫痫 6 个月后，因混乱、共济失调和癫痫发作频率增加，前往急诊科。他因失眠被开了多塞平，另外四种抗癫痫药物用于治疗癫痫。住院后，他发生了两次癫痫发作并持续处于混乱状态。心电图显示 QRS 波延长，暗示多塞平毒性。多塞平-诺多塞平联合血清浓度为 1419 纳克/毫升（治疗范围 100-300 纳克/毫升），证实了多塞平毒性。门诊记录显示，随着多塞平剂量逐渐增至每晚 300 毫克（4.41 毫克/公斤），混乱和癫痫发作开始出现。在加入可乐定（CYP2D6 抑制剂）和托吡酯（CYP2C19 抑制剂）后，症状恶化。停用多塞平后，所有症状均消失。CYP2D6 检测显示中等代谢者表型（CYP2D6*1/*4；活性评分=1.0；拷贝数=2.0）。自停用多塞平以来一年多，未发生癫痫发作。

讨论：在开具多塞平时必须谨慎。应考虑药物基因组学、剂量、药物相互作用以及年龄。在未急性过量但表现出持续神经异常包括癫痫发作的患者中，应考虑慢性毒性。

4.使用抗癫痫药物的谵妄风险：基于日本不良药物事件报告数据库的研究

Risk of delirium with antiepileptic drug use: a study based on the Japanese Adverse Drug Event Report database

Int J Clin Pharm. 2023 Oct;45(5):1260-1266.

Toshiki Kubo, Rintaro Sogawa, Satoko Tsuruhashi, Toru Murakawa-Hirachi, Ayaka Matsuoka, Yoshito Mizoguchi, Akira Monji, Chisato Shimanoe

背景：抗癫痫药物可能引发谵妄，并且每种药物的风险可能各不相同。然而，相关研究结果存在不一致性。

目的：本研究旨在调查抗癫痫药物的使用是否是谵妄发展的危险因素。

方法：利用日本不良药物事件报告数据库，我们分析了 2004 年至 2020 年间的 573,316 份报告。在调整潜在混杂因素后，计算了与抗癫痫药物使用相关的谵妄的报告比值和 95% 置信区间。此外，对每种抗癫痫药物，我们进行了一项根据年龄较大和苯二氮平受体激动剂使用情况分层分析。

结果：有 27,439 份与抗癫痫药物相关的不良事件报告。其中，有 191 份报告与抗癫痫药物和谵妄有关（原始报告比值 [cROR], 1.66; 95% 置信区间 [CI], 1.43-1.93）。拉考沙胺（经过调整的报告比值 [aROR], 2.44; 95% CI, 1.24-4.80）、拉莫三嗪（aROR, 1.54; 95% CI, 1.05-2.26）、左乙拉西坦（aROR, 1.91; 95% CI, 1.35-2.71）和丙戊酸（aROR, 1.49; 95% CI, 1.16-1.91）的使用与谵妄的报告比值明显较高，即使在可能的混杂因素调整后仍然如此。然而，在与苯二氮卓类受体激动剂一同使用时，没有发现任何抗癫痫药物与谵妄有关。

结论：我们的研究结果表明，抗癫痫药物的使用可能与谵妄的发展有关。

5. 静脉推注拉考沙胺和左乙拉西坦的安全性和耐受性

Safety and Tolerability of Intravenous Push Lacosamide and Levetiracetam

Observational Study. 2023 Oct;36(5):1056-1060.

David Ragoonanan, Nicolas Tran, Melissa Levesque.

背景：拉考沙胺和左乙拉西坦是常用于治疗和预防癫痫发作的抗癫痫药物（ASMs）。历史上，这些药物经进一步稀释后以缓慢的静脉输注形式给予。最近的文献建议，通过未经稀释的静脉注射快速给药可能是安全的，同时也可以提高给药效率。

目的：本研究旨在评估未经稀释的拉考沙胺和左乙拉西坦静脉注射（5 分钟内）的安全性和耐受性。

方法：这项研究作为一个单中心、回顾性、观察性队列进行，分析了未经稀释的拉考沙胺和左乙拉西坦的快速给药。评估了 2019 年 9 月 1 日至 2020 年 5 月 31 日入院的成年患者，其中至少接受了一次任何剂量的拉考沙胺或剂量 ≤ 1500 毫克的左乙拉西坦的静脉注射。主要的安全性结果是低血压和心动过缓的发生率。

结果：共评估了 86 名受试者；36 名患者接受了拉考沙胺，50 名患者接受了左乙拉西坦。拉考沙胺组中有 6 名患者（16.6%）出现低血压或心动过缓，左乙拉西坦组中有 6 名患者（12.0%）出现这些症状。未报告输液部位反应。在接受拉考沙胺并进行 12 导联心电图（EKG）检查的受试者中，没有报告出现 PR 间期延长的情况。

结论：在这个安全性分析队列中，未经稀释的拉考沙胺和左乙拉西坦在 5 分钟内通过静脉注射给药时未出现显著的不良事件。这似乎是一种安全的替代给药方法，用于间断性输液。需要更大规模的前瞻性队列研究来确认这些发现。

6. 丙戊酸三十年:自闭症谱系障碍研究的当前模型。

Three Decades of Valproate: A Current Model for Studying Autism Spectrum Disorder.

Curr Neuropharmacol. 2023 Oct 16. Online ahead of print.

Zarate-Lopez D, Torres-Chávez AL, Gálvez-Contreras AY, Gonzalez-Perez O.

自闭症谱系障碍(ASD)是一种神经发育障碍，近几十年来患病率和发病率都在增加。其病因尚不清楚，但它似乎涉及强大的遗传成分和环境因素，进而诱导胚胎和出生后大脑发育过程中的表观遗传变化。近几十年来，临床研究表明，宫内暴露于丙戊酸(VPA，一种常用的处方抗癫痫药物)，是与 ASD 风险增加相关的环境因素。随后，啮齿动物的产前 VPA 暴露已被建立为研究 ASD 病理生理的可靠转化模型，这有助于证明啮齿动物、非人灵长类动物和人类多能干细胞在脑类器官中的神经生物学变化。这一证据支持了这样一种观点，即产前 VPA 暴露是在实验动物中复制特发性 ASD 样障碍的有效的、当前的模型。本文综述和描述了目前报道的自闭症动物模型的特征，以及有助于阐明 ASD 病理生理的主要神经生物学发现和相关因素。最后，我们讨论了 VPA 模型与其他环境和遗传 ASD 模型的一般框架。

7.巴西大麻二醇产品的司法化：2019 年至 2022 年分析

Judicialization of cannabidiol-based products in Brazil: an analysis from 2019 to 2022

Cad Saude Publica.

2023 Oct 9;39(8):e00024723.

Portela R, Mota DM, Ferreira PJG, Lula MD, Reis BB, Oliveira HN, Ruas CM.

这项研究分析了 2019 年至 2022 年期间从巴西统一国家卫生系统要求大麻二醇(CBD)产品的患者的诉讼，描述了社会人口、临床和法律特征。这是一项由司法机构技术支持中心发布的技术说明的评估组成的横断面研究，该中心支持司法裁决。这些数据是使用网络抓取技术从巴西司法部的 e-NatJus 系统中获得的。用 Logistic 回归估计优势比，可信区间为 95%。我们分析了 1115 例 CBD 患者的记录，其中 54.7%的男性患者，平均年龄 18.4 岁，主要来自国家南方地区(38.8%)，49.6%的患者应用癫痫治疗。对于赞成 CBD 患者中，28.8%的人没有科学证据，26.5%的人恳求没有在巴西卫生管理署注册的产品，25.3%的人没有注册的产品不符合治疗适应症。来自东北地区的患者获得好评的机会增加了 3.0 倍，诊断为癫痫的患者增加了 2.3 倍。支持地方法官就巴西患者对大麻二醇产品的需求作出司法裁决的专家意见大多符合科学证据，表明 NatJus 在该国获得医疗产品的资格方面的重要性。

8.欧洲国家对无牌大麻二醇的药物警戒

Pharmacovigilance of unlicensed cannabidiol in European countries

Phytother Res. 2023 Oct 6.

Calapai F, Esposito E, Ammendolia I, Mannucci C, Calapai G, Currò M, Cardia L, Chinou I.

大麻二酚(CBD)是一种具有抗炎和抗氧化作用的多靶点制剂。无证 CBD 在给予一般健康和幸福感以及从炎症主诉、疼痛、焦虑、情绪和睡眠障碍中获得安慰方面获得了公众的青睐。无证 CBD 的安全概况还没有得到充分的描述。为此,对 CBD 非许可产品的疑似不良反应(SARS)进行了分析。对欧洲药品管理局(European Medicines Agency)购买的 EudraVigilance 系统中未经许可的 CBD 产品的严重 SARS 进行了年龄、患者性别、不良反应、使用适应症和伴随药物的分析。严重 SARS 占所有无证 CBD 不良事件的 18.9%;男性和成年人更常见,儿童(3-11岁)较少。在性方面,在 EudraVigilance 严重个案中,向 CBD 提交的 SARS 安全报告中男性最多(58.8%)。38.8%的病例使用未经许可的 CBD 治疗癫痫;更常见的不良反应是:精神障碍、肝功能障碍和既往癫痫加重。更常见的与 SARS 有关的药物或物质是抗癫痫药氯巴占和丙戊酸,其次是大麻。结果表明,当使用未经许可的 CBD 时,应采取预防措施并适当监测不良反应。

9.将左乙拉西坦品牌药物更换为通用药物后,药物赋形剂引起的严重皮肤不良反应

Severe cutaneous adverse reaction to drug excipient following brand-to-generic switch of levetiracetam

Am J Health Syst Pharm. 2023 Oct 21:zxad264.

Lim Jo Anne, Adawiyah Binti Jamil, Nur Amalina Bt Ramli, Fatimah Mat Johar, Mokhtar B Nor

目的:左乙拉西坦是一种以其高耐受性而闻名的抗癫痫药物,严重的药物不良反应很少见。我们报告了一例患者在从品牌药物更换为通用左乙拉西坦后出现严重的皮肤不良药物反应的病例。

总结:一名 29 岁的妇女在接受增强型计算机断层扫描后,从影像开始 6 小时后,在她的躯干上出现病变。尽管最初被诊断为对造影剂的过敏反应,但尽管适当的补液和治疗,情况逐渐恶化为毒性表皮坏死症。对患者的药物调查发现,她在症状发作前一周已经从品牌左乙拉西坦更换为通用左乙拉西坦。左乙拉西坦立即停用,患者在重症监护治疗 2 周后康复。不良药物反应分析确定通用左乙拉西坦中的赋形剂可能是严重反应的主要原因。

结论:这是首例报道的在从品牌左乙拉西坦切换到通用左乙拉西坦后出现严重的皮肤药物过敏反应的病例。药物的品牌到通用的切换可能会由于赋形剂的不同而导致过敏反应。

10.癫痫患者使用丙戊酸治疗时高氨血症的风险因素

Risk factors of hyperammonemia in epilepsy patients with valproic acid therapy

Clin Neurol Neurosurg 2023 Oct:233:107962.

Dong Won Kwack , Dong Wook Kim

背景：急性过量或长期使用丙戊酸（VPA）后可能出现高氨血症。尽管与 VPA 相关的高氨血症性脑病（VHE）是 VPA 治疗的一种罕见并发症，但早期识别 VHE 及其风险因素非常重要，因为 VHE 可能导致意识丧失和癫痫发作频率增加。

目的：我们研究的目的是评估癫痫患者在 VPA 治疗期间高氨血症的风险因素。

方法：我们回顾了 1084 名成人癫痫患者的病历，并在 3 年内入选了 116 名接受 VPA 治疗且进行了血氨水平检测的患者。定义血氨水平超过 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 为高氨血症。评估了血氨水平与 VPA 剂量和血药浓度的相关性。我们进一步进行了单变量和多变量线性回归分析，以确定接受 VPA 治疗的癫痫患者高氨血症的风险因素。

结果：血氨水平与 VPA 剂量有很好的相关性 ($p=0.036$)，但与血 VPA 水平无关 ($p=0.463$)。高氨血症在 VPA 剂量更高和同时使用的抗癫痫药物（ASMs）总药物负荷更高的患者中更为常见。高氨血症还与使用托吡酯和苯巴比妥有关。在多变量分析中，我们确定了 ASMs 总药物负荷 ($p=0.003$) 和使用托吡酯 ($p=0.007$) 是高氨血症的独立预测因素。有四名患者 (4/116, 3.4%) 有 VHE 的临床症状。其中三人出现高氨血症，而另一名患者血氨水平正常但 VPA 血药浓度高。

结论：我们的研究显示，在接受 VPA 治疗的癫痫患者中，ASMs 的总药物负荷更高和使用托吡酯是高氨血症的独立风险因素。尽管我们的研究中 VHE 的发生率不高，但临床医生应注意 VPA 治疗的这一潜在不良效应，尤其是在包括托吡酯在内的 ASMs 多药治疗的患者中。

11.与丙戊酸相关的高氨血症性脑病伴有广泛抑制性脑电图：一例病例报告

Valproate-related hyperammonemic encephalopathy with generalized suppression EEG: a case report

Neurol Sci 2023 Oct;44(10):3669-3673.

Xianyun Liu , Xi Peng

背景：丙戊酸（VPA）是一种常用的抗癫痫药物（ASM），用于治疗癫痫。与丙戊酸相关的高氨血症性脑病（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（EEG）显示弥漫性慢波或周期性波，没有广泛抑制模式。

病例报告：我们报告了一例 29 岁女性癫痫病史患者的病例，她因为惊厥状态癫痫（CSE）入院，通过静脉注射 VPA 以及口服 VPA 和苯妥英控制住了。患者没有再次发生抽搐，但出现了意识障碍。连续 EEG 监测显示了一个广泛抑制模式，患者没有反应。患者的血氨水平显著升高至 386.8 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ，表明 VHE。此外，患者的血清 VPA 水平为 58.37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （正常范围：50-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）。停用 VPA 和苯妥英，转为使用奥卡西平进行抗癫痫和症状治疗后，患者的 EEG 逐渐恢复正常，她的意识完全恢复。

讨论：VHE 可以导致 EEG 显示广泛抑制模式。识别这种特定情况至关重要，不应仅根据这种 EEG 模式推断预后不良。

药物新载体

1. 在小鼠强直-阵挛性癫痫模型中异茴芹内酯的抗惊厥作用及其与经典抗癫痫药物和冰片的相互作用:一个等效剂量转换。

Anticonvulsant effects of isopimpinellin and its interactions with classic antiseizure medications and borneol in the mouse tonic-clonic seizure model: an isobolographic transformation.

Pharmacol Rep. 2023 Oct 11. Online ahead of print.

Łuszczki JJ, Bojar H, Jankiewicz K, Florek-Łuszczki M, Chmielewski J, Skalicka-Woźniak K.

背景：大量证据表明，一些天然存在的香豆素和萜烯因其对大脑的各种治疗作用而被广泛应用于民间医学。抗癫痫药物(ASM)是癫痫患者的主要治疗选择，尽管一些基于天然物质的新策略正在深入研究。本研究旨在确定异茴芹内酯(ISOP-香豆素)单独或与冰片(BOR-单萜)联合给药时，对最大电刺激(MES)强直阵挛发作小鼠模型中四种经典抗癫痫药(卡马西平(CBZ)，苯妥英(PHT)，苯巴比妥(PB)和丙戊酸(VPA))的抗癫痫效力的影响。

材料：小鼠在全身(ip)给予相应剂量的 ISOP、BOR 和经典 ASM 后，实验性地诱发强直-阵挛性癫痫发作。在小鼠 MES 模型中，对两种药物(ISOP + 经典 ASM)和三种药物(ISOP + BOR + 经典 ASM)混合物的相互作用进行等效剂量分析。

结果：单用 ISOP 对 4 种经典 asm 的抗惊厥作用无影响。在小鼠 MES 模型中，ISOP + VPA 联合用药产生拮抗相互作用，而 ISOP + CBZ、ISOP + PHT 和 ISOP + PB 两种药物混合用药产生加性相互作用。在小鼠 MES 模型中，ISOP + BOR 与 CBZ、PHT 三药联合产生相加性相互作用，而 ISOP + BOR 与 PB、VPA 三药联合产生协同作用。

结论：最有趣的相互作用是 ISOP + VPA，在小鼠 MES 模型中，BOR 的加入引起了从拮抗到协同的转变。

2. 新型钾通道开启剂 XEN1101 治疗局灶性癫痫的疗效和安全性:一项 2b 期随机临床试验。

Efficacy and Safety of XEN1101, a Novel Potassium Channel Opener, in Adults With Focal Epilepsy: A Phase 2b Randomized Clinical Trial.

JAMA Neurol. 2023 Oct 9:e233542. Online ahead of print.

French JA, Porter RJ, Perucca E, Brodie MJ, Rogawski MA, Pimstone S, Aycardi E, Harden C, Qian J, Luzon Rosenblut C, Kenney C, Beatch GN.

重要性：许多局灶性癫痫患者尽管接受了目前可用的抗癫痫药物(asm)治疗，但仍会出现癫痫发作，这可能会从新的治疗方法中受益。

目的：评价新型小分子选择性 Kv7.2/Kv7.3 钾通道开启剂 XEN1101 治疗局灶性癫痫(FOSs)的疗效和安全性。

设计、环境和参与者：这项 2b 期、随机、双盲、安慰剂对照、平行组、剂量范围辅助试验从 2019 年 1 月 30 日至 2021 年 9 月 2 日为期 8 周的治疗期研究了 XEN1101，并包括 6 周的安全性随访。在北美和欧洲的 97 个地点，在接受稳定治疗(1-3 次 asm)的同时，每月经历 4 次或更多 FOSs 的成年人被纳入研究。

干预措施：患者以 2:1:1:2 随机分组，接受 XEN1101、25、20 或 10 mg，或安慰剂伴食物，每天 1 次，持续 8 周。未采用剂量滴定法。在完成双盲期后，患者可选择进入开放标签延长期(OLE)。未参加 OLE 的患者进行了安全随访(最终剂量后 1 周和 6 周)。

主要结局和测量：主要疗效终点是每月 FOS 频率从基线变化的中位数百分比。记录治疗中出现的不良事件 (TEAEs)并进行综合实验室评估。进行改良意向治疗分析。

结果：共有 325 名随机接受治疗的患者被纳入安全性分析;285 名患者完成了为期 8 周的双盲期。在纳入的 325 例患者中，平均(SD)年龄为 40.8(13.3)岁，168 例(51.7%)为女性，298 例(91.7%)为白人。用 XEN1101 治疗与癫痫发作减少相关，且剂量-反应方式稳健。25 mg、20mg 和 10mg 时每月 FOS 频率的中位(IQR)百分比比较基线分别降低了 52.8% (P <0.001 vs 安慰剂;IQR 为-80.4%至-16.9%)，46.4% (P <0.001 vs 安慰剂; IQR 为-76.7%至-14.0%)，33.2% (P =0.04 vs 安慰剂;IQR， -61.8%至 0.0%)，而安慰剂组为 18.2% (IQR， -37.3%至 7.0%)。一般来说，XEN1101 耐受性良好，TEAEs 与常用的 ASM 相似，没有 TEAEs 导致死亡的报道。结论和相关性:该临床试验的有效性和安全性结果支持 XEN1101 治疗 FOSs 的进一步临床开发。

指南

1.新生儿癫痫发作的治疗:指南和基于共识的建议-ILAE 新生儿惊厥工作组的特别报告

Treatment of seizures in the neonate: Guidelines and consensus-based recommendations-Special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures

Meta-Analysis. 2023 Oct;64(10):2550-2570.

Ronit M Pressler, Nicholas S Abend, Stéphan Auvin, Geraldine Boylan, Francesco Brigo, Maria Roberta Cilio, Linda S De Vries, Maurizio Elia, Alberto Espeche, Cecil D Hahn, Terrie Inder, Nathalie Jette, Angelina Kakooza-Mwesige, Silke Mader, Eli M Mizrahi, Solomon L Moshé, Lakshmi Nagarajan, Iris Noyman, Magda L Nunes, Pauline Samia, Eilon Shany, Renée A Shellhaas, Ann Subota, Chahnez Charfi Triki, Tammy Tsuchida, Kollencheri Puthenveetil Vinayan, Jo M Wilmshurst, Elissa G Yozawitz, Hans Hartmann

摘要：新生儿癫痫发作在新生儿中很常见，但管理方法存在很大的差异。国际抗癫痫联盟（ILAE）的新生儿工作组根据 ILAE 的标准，制定了有关新生儿抗癫痫药物（ASM）管理的基于证据的建议。工作组提出了六个优先问题，进行了系统文献综述和荟萃分析，并按照 PRISMA（2020 年偏好报告系统综述和荟萃分析）标准进行了结果报告。使用 Cochrane 工具和干预非随机研究的偏倚风险评估（ROBINS-I）评估了偏倚风险，使用建议、评估、开发和评估（GRADE）方法评估了证据质量。如果没有足够的证据，就会使用 Delphi 共识方法寻求专家意见。根据 ILAE 临床实践指南开发工具的定义，建议的强度已经确定。共有六个主要建议。首先，苯巴比妥应该是首选的抗癫痫药物（基于证据的建议），无论原因如何（专家共识），除非通道病可能是癫痫的原因（例如，由于家族史），在这种情况下，应使用苯妥因或卡马西平。其次，在对首选抗癫痫药物无反应的新生儿中，苯妥因、左乙拉西坦、米达唑仑或利多卡因可以作为第二选择的抗癫痫药物（专家共识）。在有心脏疾病的新生儿中，左乙拉西坦可能是首选的第二选择抗癫痫药物（专家共识）。第三，在没有新生儿起病性癫痫证据的情况下，急性诱发性癫痫停止后，无论核磁共振成像或脑电图发现如何，应在出院前停用抗癫痫药物（专家共识）。第四，降温疗法可以减少缺血性缺氧性脑病的新生儿的癫痫发作（基于证据的建议）。第五，为了减少癫痫发作，治疗新生儿癫痫（包括仅电图上发现的癫痫）可能与改善预后相关（专家共识）。第六，对于出现维生素 B6 依赖性癫痫的临床特征和对第二选择抗癫痫药物无反应的新生儿，可以尝试维生素 B6 的治疗（专家共识）。额外的考虑因素包括在每个新生儿单位中制定管理新生儿癫痫的标准化路径，并告知父母/监护人有关癫痫的诊断和初始治疗选择。

2.癫痫患者接种新冠肺炎疫苗:中国专家共识

COVID-19 vaccination for patients with epilepsy: A Chinese expert consensus

Epilepsy Behav. 2023 Oct;147:109387.

Liu X, Wang Q, Ren L, Fang X, He Z, Ding J, Wang K, Xu H, Zhang H, Song Y, Lu Q, Sun M, Han X, Cao L, Lin W, Li X, Zhang Q, Ding Y, Wang F, Wang T, Wang J, Liu X, Wu Y, Chen Y, Feng Z, Wang S, Wang X, Guan Y, Xie X, Huang H, Zhang M, Wang X, Hong Z, Jiang W, Han Y, Deng Y, Zhao J, Liao J, Wang Y, Lian Y.

2019 冠状病毒病(COVID-19)于 2019 年底首次出现, 此后在全球蔓延。6 亿多人被诊断出患有 COVID-19, 600 多万人死亡。接种 COVID-19 疫苗是保护人类的最佳方式之一。癫痫是一种常见病, 中国约有 1000 万癫痫患者(PWE)。然而, 中国将“未控制癫痫”列为新冠疫苗禁忌症, 这使得许多 PWE 不愿接种新冠疫苗, 在新冠疫情中极大地影响了这些患者的健康。然而, 最近的临床实践表明, 尽管一小部分 PWE 在接种 COVID-19 疫苗后癫痫发作频率可能会增加, 但接种 COVID-19 疫苗对 PWE 的益处远大于风险, 这表明接种 COVID-19 疫苗是安全的, 建议用于 PWE。尽管如此, 不同 PWE 的疫苗接种策略有所不同, 这一共识为 PWE 接种 COVID-19 疫苗提供了具体建议。

3.评估和管理儿童心因性非癫痫(功能性)发作(PNES)的范围审查和基于专家的共识建议:国际抗癫痫联盟儿科精神病学问题工作组的一份报告。

Scoping review and expert-based consensus recommendations for assessment and management of psychogenic non-epileptic (functional) seizures (PNES) in children: A report from the Pediatric Psychiatric Issues Task Force of the International League Against Epilepsy.

Epilepsia. 2023 Oct 7. Online ahead of print.

Reilly C, Jette N, Johnson EC, Kariuki SM, Meredith F, Wirrell E, Mula M, Smith ML, Walsh S, Fong CY, Wilmschurst JM, Kerr M, Valente K, Auvin S.

关于儿童心因性非癫痫发作(PNES)的评估和管理的指导有限。我们的目的是制定基于协商一致意见的建议来填补这一空白。国际抗癫痫联盟(ILAE)儿童精神病学问题工作组的成员根据系统评价和荟萃分析扩展范围评价(PRISMA-SR)标准的首选报告项目进行了范围评价。此外, 还向儿科 PNES 专家发送了德尔福程序。 $\geq 80\%$ 同意的被定义为共识。系统检索确定了 77 项研究, 其中大多数(55%)是回顾性的(只有一项随机临床试验)。在 84%的研究中, PNES 识别的主要手段是视频脑电图(vEEG)。更好的结果与获得咨询/心理干预有关。患有 PNES 的儿童比对照组更容易出现精神疾病。德尔菲得出了 22 条建议:评估——有以下共识: (1)获取全面的发育史; (2)取得事件的描述;(3)询问潜在压力源; (4)如果父母、自己和学校的报告和视频记录有助于“可能的”诊断, 则需要使用 vEEG; (5)不应采用侵入性挑衅技术或欺骗手段。管理——有以下共识: (1)在 PNES 诊断后的一段时间内, 需要一名具有癫痫专业知识的专业人员继续参与; (2)向儿童及其照料者提供适当的教育材料; (3)儿童 PNES 的治疗方式应考虑儿童的年龄、认知能力和家庭因素。合并症——共识认为, 所有患有 PNES 的儿童都应该接受心理健康和神经发育障碍筛查。提出了促进评估和管理儿童 PNES 的建议。提出了今后填补知识空白的方向。