



# 癫痫药物时讯

ANTIPILEPTIC DRUGS NEWS  
2025年12月(第四十七期)

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.....2-6**

**药物 ..... 7**

**大麻二酚..... 7**

1. 大麻与大麻素的治疗用途：综述..... 7

2. 医用大麻与癫痫：证据..... 8

3. 大麻二酚增强苯巴比妥在控制戊四氮 (PTZ) 诱导的新生大鼠癫痫发作中的作用..... 8

4. 大麻二酚作为两岁以上伴有癫痫痉挛的耐药性癫痫的辅助治疗..... 9

5. 长效注射用大麻二酚制剂 (IVL5005) 在戊四氮诱导的惊厥中的抗惊厥疗效及其药代动力学表征..... 9

6. WADA 测试中大麻使用者的依托咪酯给药与恢复：一项回顾性队列研究..... 10

**布瓦西坦..... 11**

1. 布瓦西坦与奥卡西平治疗儿童自限性局灶性癫痫 (BRAVO-SELFES)：一项试点随机对照试验..... 11

2. JNJ-40411813 联合左乙拉西坦或布瓦西坦治疗局灶性起始发作患者的疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、事件发生时间研究..... 11

3. 布瓦西坦在约旦辅助治疗局灶性起始发作患者的经济学评估..... 12

**拉考沙胺..... 14**

1. 20 号环状染色体综合征中表现为长期精神症状的非惊厥性癫痫持续状态..... 14

2. 尽管疗效相似，拉考沙胺在 12 个月时的治疗持久性优于布瓦西坦和吡仑帕奈..... 14

3. 拉考沙胺在 2 岁以下癫痫婴儿中的有效性和安全性：一项前瞻性研究..... 15

4. 拉考沙胺和吡仑帕奈在儿童中的真实世界安全性：FDA 不良事件报告系统的不成比例分析..... 16

5. 拉考沙胺对比左乙拉西坦作为癫痫持续状态早期辅助治疗的院内结局：一项全国性日本回顾性队列研究..... 17

**拉莫三嗪..... 18**

1. 拉莫三嗪修复受损的 THETA 节律和 LTP，作为 AB1-42 诱导的海马网络功能障碍的早期生物标志物..... 18

**森巴考特..... 19**

1. 森巴考特在发育性癫痫性脑病中的疗效和安全性：系统综述和荟萃分析..... 19

2. 森巴考特对耐药性局灶性癫痫患者认知的长期影响：一项探索性真实世界研究的结局..... 19

3. 森巴考特辅助治疗未控制局灶性发作的早期应答率：一项针对多国亚洲人群的随机、双盲、安慰剂对照研究的前瞻性分析..... 20

4. 森巴考特长期治疗对抗癫痫药物伴随使用的影响：一项在西班牙进行的真实世界回顾性研究..... 21

5. 森巴考特作用机制的探索..... 22

6. 森巴考特用于难治性癫痫——精选病例..... 23

## 左乙拉西坦 ..... 24

1. 比较静脉推注与静脉滴注左乙拉西坦给药对急性癫痫发作治疗中苯二氮卓类药物使用的影响 ..... 24
2. 左乙拉西坦对比丙戊酸治疗卒中后癫痫发作的有效性：一项使用目标试验模拟框架的基于人群的研究 ..... 24
3. 给予褪黑素改善了接受左乙拉西坦治疗后的最大电休克惊厥易感和非惊厥小鼠的抑郁行为 ..... 25
4. 神经外科患者中静脉注射左乙拉西坦的群体药代动力学：基于 CrCL 和甘露醇使用的剂量优化 ..... 26

## 吡仑帕奈 ..... 28

1. 吡仑帕奈在 60 岁及以上局灶性发作患者中的长期疗效和安全性：按酶诱导型抗癫痫药物使用分层的 III 期开放标签扩展研究的事后分析 ..... 28
2. 两种吡仑帕奈口服混悬液制剂在健康受试者中的生物等效性：一项随机交叉研究 ..... 28
3. 吡仑帕奈单药治疗中国新诊断局灶性癫痫儿童的疗效和安全性：一项单中心前瞻性研究 ..... 29
4. 吡仑帕奈作为首个辅助治疗在局灶性起始发作或全面性强直-阵挛发作患者中的疗效和安全性：跨地区的四项上市后研究 ..... 30
5. 与吡仑帕奈保留率、应答、无癫痫发作和耐受性相关的临床因素：来自 PERMIT 扩展研究的真实世界证据 ..... 31

## 醋酸艾司利卡西平 ..... 33

1. 醋酸艾司利卡西平治疗诊断为局灶性癫痫障碍儿童的安全性和疗效：系统综述和荟萃分析 ..... 33

## 丙戊酸 ..... 34

1. 抗癫痫药物多药联合治疗中的丙戊酸钠相关血小板减少症：一例病例报告及文献综述 ..... 34
2. 丙戊酸诱导的胎盘毒性：机制探究与生物活性叶酸的治疗潜力 ..... 34
3. 父亲使用丙戊酸及其共享遗传易感性对子代神经发育的影响 ..... 35
4. 维生素 E-丙戊酸联合治疗减轻了氯氟菊酯加剧的癫痫发作中的氧化应激、神经炎症、相关认知缺陷和神经元损伤 ..... 35
5. 促进重症监护室丙戊酸钠合理使用的研究 ..... 36

## 其他药物： ..... 37

1. 芬氟拉明治疗伴睡眠期棘慢波激活的发育性癫痫性脑病 (DEE-SWAS)：一项探索性研究 ..... 37
2. 羟基羧酸受体 2 介导 B-羟基丁酸在小鼠中的抗癫痫作用 ..... 37
3. 姜黄素对癫痫发作的治疗作用及其作用机制 ..... 38
4. 长期给予 EQU-001 (伊维菌素) 抑制婴儿癫痫性痉挛综合征大鼠模型中的痉挛 ..... 39
5. 病例报告：使用阿那白滞素、生酮饮食和诱导低温对一例儿科 FIRES 患者进行成功的多模式管理 ..... 39
6. 针对 ALDH7A1 缺乏导致的吡哆醇依赖性癫痫的新疗法：在小鼠中进行上游酶抑制的首个原理论证 ..... 40
7. 生酮饮食改变肠道菌群作为耐药性癫痫的替代治疗靶点 ..... 41
8. 肌醇对红藻氨酸诱导的癫痫的剂量依赖性效应：电生理学、行为学、转录组学及 DNA 甲基化组研究 ..... 41

9. 用于癫痫治疗的脂质体：迈向更好的脑靶向和降低的毒性..... 42

## 药物监测： ..... 43

1. 将测量不确定度纳入游离丙戊酸监测：治疗药物监测的估算及临床影响..... 43

2. 使用蛋白结合模型对癫痫儿童游离和总丙戊酸进行群体药代动力学建模与模拟 ..... 43

3. 通过群体药代动力学建模与模拟优化围妊娠期癫痫中的拉莫三嗪给药 ..... 44

4. DRAVET 综合征中氯巴占和司替戊醇联合治疗的生理药代动力学建模..... 45

5. 随时间推移的癫痫治疗：选择、调整和添加抗癫痫药物的国际象棋博弈类比..... 45

6. 用于评估拉莫三嗪在妊娠期、胎儿期、产后及母乳喂养新生儿中药物暴露并优化剂量的生理药代动力学整合模型 ..... 46

## 药物相关基因： ..... 47

1. KCTD7 相关进行性肌阵挛癫痫..... 47

2. NPRL3 相关癫痫中的危象样癫痫发作加重：表型特征与治疗结局 ..... 48

3. FBRSL1 基因中的新发截短变异导致神经发育障碍、癫痫、先天性心脏病和面部畸形..... 48

4. 结节性硬化症儿童的诊断与管理..... 49

5. GABA-A 受体的多态性变异及其与癫痫和耐药性的关联：一项北印度队列研究..... 49

6. 病例报告：中国一例新生儿由新型复合杂合 *HSD17B4* 变异引起的 D-双功能蛋白缺乏症 ..... 50

7. 变革难治性癫痫管理：TRIO-WES 用于增强儿童的遗传诊断和预后 ..... 51

8. 引起伴有严重小头畸形的发育性癫痫性脑病的复合杂合 *PNKP* 变异：两个新病例的自然史及文献综述 ..... 51

9. 沃尔夫-赫希霍恩综合征中的癫痫：来自儿科队列的临床见解及文献综述..... 52

10. TBC1D24 相关癫痫的临床轨迹和药物反应 ..... 53

## 副作用 ..... 54

1. 丙戊酸钠相关性急性胰腺炎：一例病例报告及 FAERS 中抗癫痫药物不良事件的系统分析..... 54

2. 病例报告：唑尼沙胺诱发的 DRESS 综合征伴向 SJS 进展：中国首例病例及 ZNS 相关 SCARs 文献综述..... 54

3. 丙戊酸钠诱导的二系减少：一例病例报告 ..... 55

4. 强制性专家批准要求减少了丙戊酸的处方：一项国家患者安全警示的基于人群的评估..... 55

5. 与癫痫或抗癫痫药物相关的胼胝体细胞毒性病变：系统综述..... 56

6. 美金刚会加剧癫痫患者的癫痫发作吗？一项前瞻性队列研究..... 57

7. 抗癫痫药物对癫痫患者骨代谢的时间依赖性影响：一项横断面研究 ..... 57

8. 表现为卒中溶栓呼叫的患者在唑吡坦戒断后发生的癫痫发作：一例病例报告 ..... 58

9. 精神疾病患者脑出血后的癫痫预防：一例病例报告 .....	59
10. 长期抗癫痫治疗患者血清钙、总碱性磷酸酶、维生素 D 水平和生活质量的评估：一项横断面研究 .....	59
11. 妊娠晚期抗癫痫药物暴露与子代神经发育风险：一项多儿童队列研究 .....	60
12. 癫痫、抗癫痫药物和辅助治疗对亚临床动脉粥样硬化的影响：一项系统综述和荟萃分析 .....	61
13. 癫痫中的心脏异常和复极变异性：抗癫痫药物和治疗反应的影响 .....	61

## 指南 ..... 63

1. 第三代抗癫痫药物应用临床实践指南 .....	63
2. 婴儿癫痫性痉挛综合征的治疗实践：主要儿科癫痫中心的共识与差异 .....	63
3. 用于治疗耐药性癫痫的非侵入性神经调控：一项调查疗效、安全性和最佳刺激参数的系统综述和荟萃分析 方案 .....	64

## 临床研究 ..... 66

1. 耐药性局灶性癫痫中癫痫猝死 (SUDEP) 的发作相关生物标志物 (REPO2MSE)：一项前瞻性、多中心病例对 照研究 .....	66
2. 激光间质热疗 (LITT) 治疗耐药性颞外癫痫的癫痫发作结局 .....	67
3. 抗癫痫药物停药决策中的挑战：一项针对诊治癫痫患者临床医生的定性研究 .....	67
4. 英国抗癫痫药物短缺期间癫痫患者报告的经历：一项横断面调查 .....	68
5. 不同抗癫痫药物对颈动脉内中膜厚度的作用：一项系统综述和荟萃分析 .....	69
6. 儿童屏气发作共患癫痫发作：视频脑电图与临床结局 .....	69
7. 卒中后癫痫患者中的抗癫痫药物：一项生存分析研究 .....	70
8. 儿童和青少年中的青少年肌阵挛癫痫：抗癫痫药物对认知功能的影响 .....	71
9. 评估度洛西汀、加巴喷丁和拉考沙胺对奥沙利铂诱导的周围神经病变疗效的对比研究 .....	72
10. 开颅术后新发癫痫预防的抗癫痫药物：当前证据的系统综述和网状荟萃分析 .....	72
11. 新型抗癫痫药物在脑肿瘤相关性癫痫中使用的真实世界证据 .....	73

## 机制研究 ..... 75

1. 癫痫中的 GPR39 和 GPR40：合理药物设计、病理生理学、当前理解和挑战的潜在治疗靶点 .....	75
2. 托吡酯，一种氨基磺酸盐取代的单糖，对电压门控钠电流和超极化激活阳离子电流双重阻滞效应的证据 .....	75
3. 颞叶癫痫中神经类固醇的分子机制：当前见解与治疗前景 .....	76
4. 甘草甜素在通过抑制 HMGB1 改善线粒体耐药性癫痫中的作用 .....	77
5. KCNQ2 发育性癫痫性脑病中的神经发育特征可能与 KV7.2 功能障碍关联有限 .....	77

6. 癫痫中代谢与神经炎症的相互作用：机制与治疗前景 .....	78
7. 一种新型 H <sub>2</sub> S 供体通过 TREM2 信号传导抑制匹罗卡品诱导的癫痫发作 .....	78
8. 阿米芹果实水醇提取物在 PTZ 诱导的癫痫小鼠模型中的神经保护作用：侧重于神经炎症通路 .....	79
9. CCK3R 上调导致慢性癫痫发作的抑制 .....	80

# 药物

## 大麻二酚

### 1. 大麻与大麻素的治疗用途：综述

Therapeutic Use of Cannabis and Cannabinoids: A Review

JAMA. 2025 Nov 26. doi: 10.1001/jama.2025.19433. Epub ahead of print. PMID: 41296368.

Hsu M, Shah A, Jordan A, Gold MS, Hill KP.

中文摘要：

重要性：约 27% 的美国和加拿大成年人报告曾经为了医疗目的使用过大麻。估计 10.5% 的美国人口报告为了治疗目的使用大麻二酚（CBD），这是一种从大麻中提取的、不具有精神活性效应的化合物。

观察结果：大麻素获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准的病症包括 HIV/艾滋病相关的厌食症、化疗引起的恶心和呕吐，以及某些儿科癫痫障碍。一项随机临床试验的荟萃分析报告称，在将处方大麻素（如屈大麻酚、大麻隆）与安慰剂或活性对照药（如阿利扎必利、氯丙嗪）进行比较时，各种原因（如化疗、癌症）引起的恶心和呕吐有小幅但显著的减少（标准化均数差 [SMD]，-0.29 [95% CI, -0.39 至 -0.18]）。一项针对 HIV/艾滋病患者的随机临床试验的荟萃分析报告称，与安慰剂相比，大麻素在增加体重方面具有中等效应（SMD, 0.57 [95% CI, 0.22 至 0.92]）。循证指南不推荐为了医疗目的使用吸入式或高浓度大麻（≥10% 或 10 mg Δ9-四氢大麻酚 [Δ9-THC]）。与低浓度大麻相比，使用高浓度大麻与精神病症状（12.4% 对比 7.1%）和广泛性焦虑障碍（19.1% 对比 11.6%）的风险增加相关。一项观察性研究的荟萃分析报告称，为了医疗目的使用大麻的个体中，有 29% 符合大麻使用障碍的标准。与非每日使用相比，每日使用吸入式大麻与冠心病（2.0% 对比 0.9%）、心肌梗死（1.7% 对比 1.3%）和卒中（2.6% 对比 1.0%）的风险增加相关。来自随机临床试验的证据并不支持将大麻或大麻素用于其被推崇的大多数病症，例如急性疼痛和失眠。

在考虑将大麻或大麻素用于医疗用途之前，临床医生应查阅适用的机构、州和国家法规；评估药物相互作用；并评估禁忌症（如妊娠）或风险可能超过获益的病症（如精神分裂症或缺血性心脏病）。对于使用大麻或大麻素治疗疾病的患者，临床医生应讨论减害策略，包括避免与酒精或其他中枢神经系统抑制剂（如苯二氮卓类药物）同时使用，使用最低有效剂量，以及避免在驾驶或操作机械时使用。

结论与相关性：对于大多数医疗适应症，支持使用大麻或大麻素的证据不足。来自临床医生的明确指导对于支持安全的、基于证据的决策至关重要。在与患者进行关于大麻或大麻素使用的知情讨论时，临床医生应权衡获益与风险。

## 2. 医用大麻与癫痫：证据

Medical Cannabis and Epilepsy: The Evidence

Br J Hosp Med (Lond). 2025 Nov 25;86(11):1-20. doi: 10.12968/hmed.2024.0903. PMID: 41284246.

Kaur V, Deacon H, Barnes MP, Nutt DJ.

中文摘要：

癫痫是一种严重的神经系统疾病，可影响各年龄段的个体。目前的治疗现状远非完美，约 30% 的患者会经历对抗癫痫药物具有耐药性的癫痫发作。有趣的是，大麻植物，特别是植物大麻素——大麻二酚（CBD）和  $\delta$ 9-四氢大麻酚（ $\delta$ 9-THC），已被证实具有抗惊厥特性，并且在治疗癫痫发作方面有效。在过去几十年中，关于大麻用于癫痫病症的临床证据基础不断增长，相关研究旨在确立该植物的临床疗效和安全性特征。尽管正在取得进展，临床医生和医疗监管机构对于让癫痫患者使用大麻仍持勉强态度。因此，至关重要，要对个体进行关于大麻的治疗特性及临床证据基础的教育，以帮助患者获得大麻药物。

## 3. 大麻二酚增强苯巴比妥在控制戊四氮 (PTZ) 诱导的新生大鼠癫痫发作中的作用

Cannabidiol potentiates phenobarbital effects in the control of pentylentetrazole (PTZ)-induced epileptic seizures in neonate rats

Front Pediatr. 2025 Nov 10;13:1673345. doi: 10.3389/fped.2025.167334. PMID: 41293208; PMCID: PMC12640954.

Pinto LS, de Oliveira MS, Borges GB, de Castro OW, Moreira FA, Santos VR.

中文摘要：

癫痫的特征是由于神经元过度兴奋性和过度同步化导致的癫痫发作易感性。癫痫发作的管理主要包括长期使用抗癫痫药物，例如苯巴比妥 (PB)。然而，许多患者，特别是新生儿，对 PB 表现出耐药性，并可能遭受不良反应，包括异常神经元凋亡。大麻二酚 (CBD) 是一种无致精神病作用的植物大麻素，已显示出减轻癫痫发作的疗效。然而，其与 PB 的相互作用在很大程度上仍未被探索。本研究在新生期戊四氮 (PTZ) 诱导的癫痫发作模型中，调查了 CBD 对 PB 的增强效应。10 日龄 (P10) Wistar 大鼠接受 PB (3, 10, 30, 50, 或 75 mg/kg) 和/或 CBD (3, 30, 100, 或 200 mg/kg) 的腹腔注射预处理。60 分钟后，通过皮下注射 PTZ (100 mg/kg) 诱导癫痫发作，并随后评估癫痫发作的潜伏期、持续时间和严重程度。低剂量 CBD (3 和 30 mg/kg) 单独给药时显示出有限的疗效，而较高剂量 (100 和 200 mg/kg) 则适度减轻了 PTZ 诱导的癫痫发作。然而，CBD (30, 100, 或 200 mg/kg) 显著增强了次有效剂量 PB (10 mg/kg) 的疗效。这些结果表明 CBD 对 PB 效应存在剂量依赖性的增强作用，支持了 CBD 作为新生儿癫痫发作辅助治疗的潜力。

#### 4. 大麻二酚作为两岁以上伴有癫痫痉挛的耐药性癫痫的辅助治疗

Cannabidiol as Adjunctive Treatment in Drug-Resistant Epilepsy With Epileptic Spasms Beyond Two Years of Age  
Pediatr Neurol. 2025 Oct 24;174:81-85. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.10.013. Epub ahead of print. PMID: 41197417.

González-Alguacil E, García Peñas JJ, Lamagrande Casanova N, Santana Cabrera EM, Duat Rodríguez A, Soto Insuga V.

中文摘要:

背景: 旨在评估辅助性大麻二酚 (CBD) 在两岁以上患有耐药性癫痫痉挛 (ES) 的儿童中的疗效和安全性。

方法: 我们对 2020 年至 2024 年期间在西班牙马德里 Niño Jesus 医院接受纯化 CBD (Epidyolex) 治疗的儿童期癫痫痉挛 (CESs) 患者进行了一项回顾性纵向研究。所有患者年龄均大于 2 岁, 患有耐药性癫痫, 且 ES 为主要癫痫发作类型。通过比较 CBD 治疗前后的 ES 频率来评估疗效, 良好反应定义为 ES 减少  $\geq 50\%$ 。记录不良反应 (AEs) 以评估安全性和耐受性。

结果: 在纳入的 53 名患者中, 58.5% 实现了 ES 频率减少  $\geq 50\%$ , 其中 15% 达到了 ES 完全无发作。患有皮质发育畸形和唐氏综合征的患者显示出最高的反应率。氯巴占是最常联用的药物 (77.3%), 表明存在潜在的协同作用。62.2% 的患者报告了 AEs, 其中嗜睡、高氨血症和行为障碍最为常见。17% 的患者因缺乏疗效而停用 CBD, 11.3% 因 AEs 而停用。

结论: CBD 似乎是治疗 2 岁以上儿童耐药性 ES 的一种有效且耐受性良好的辅助疗法。发现了显著的反应率, 特别是在唐氏综合征和皮质发育畸形的患者中。未来需要更大队列和更长随访时间的研究来验证这些发现, 并探索在难治性癫痫中更早使用 CBD 的潜力。

#### 5. 长效注射用大麻二酚制剂 (IVL5005) 在戊四氮诱导的惊厥中的抗惊厥疗效及其药代动力学表征

Front Pharmacol. 2025 Oct 23;16:1692123. doi: 10.3389/fphar.2025.1692123. PMID: 41208858; PMCID: PMC12589995.

Youm S, Cha JY, Lee S, Seo YD, Park KH, Song A, Park HJ, Chan Son W, Kim J.

中文摘要:

引言: 大麻二酚 (CBD) 在神经系统疾病, 特别是癫痫中已显示出治疗潜力。Epidiolex® 是一种经 FDA 批准的口服 CBD 溶液, 适用于罕见的癫痫障碍, 如 Lennox-Gastaut 综合征和 Dravet 综合征。然而, 其临床实用性受到代谢迅速、作用持续时间短和口服生物利用度低的限制。

方法: 为了解决这些局限性, 我们利用 IVL-DrugFluidic® 技术开发了一种长效注射 (LAI) CBD 制剂 (IVL5005), 以实现持续和受控的药物释放。制备了负载 CBD 的微球, 并通过理化分析和体外释放特性分析

进行了表征。进行了一项体内药代动力学研究，以评估单次皮下注射后的全身暴露量。选择了优化后的制剂在戊四氮 (PTZ) 诱导的惊厥模型中进行疗效评估。

结果：所有候选制剂均提供了长达 4 周的持续全身暴露。优化的 IVL5005 制剂表现出延长释放，且初始突释极小。在 PTZ 诱导的惊厥模型中，IVL5005 单次给药即显示出显著且持久的抗惊厥疗效，而口服 CBD 溶液仅产生短暂的效应。与口服 CBD 溶液相比，IVL5005 达到了较低的最大血浆浓度，可能减少与峰浓度相关的不良反应。IVL5005 组未观察到肝毒性，而口服 CBD 组检测到肝脏变化，这可能是由于广泛的首过代谢所致。

讨论：这些结果表明，IVL5005 可能克服口服 CBD 的关键局限性，并支持其作为癫痫长效治疗选择的进一步开发。

## 6. Wada 测试中大麻使用者的依托咪酯给药与恢复：一项回顾性队列研究

Etomidate Dosing and Recovery in Cannabis Users in Wada Test: A Retrospective Cohort Study

J Neurosurg Anesthesiol. 2025 Nov 26. doi: 10.1097/ANA.0000000000001074. Epub ahead of print. PMID: 41292229.

Chui J, Alsaaran A, Hayman-Abello S, Sharma M, Lau JC, Hayman-Abello B.

中文摘要：

引言：Wada 测试涉及颈动脉内注射麻醉剂——通常是依托咪酯——以短暂麻醉一个大脑半球，用于在术前评估期间评估语言和记忆优势。然而，关于指导颈动脉内依托咪酯用药的证据仍然有限。这项回顾性研究旨在调查大麻使用以及体重等其他可能影响颈动脉内依托咪酯给药方案的因素。

方法：我们纳入了 2012 年 2 月至 2024 年 1 月期间在我们机构接受 Wada 测试的所有成年人。主要暴露因素是大麻使用。主要结局是依托咪酯总剂量，定义为在每次注射期间实现并维持半球麻醉所需的累积量 (mg)。进行了多变量线性回归分析，以评估活跃大麻使用与依托咪酯总剂量之间的关联。我们还比较了大麻使用者和非使用者之间的药效学特征。

结果：共纳入了接受 98 次颈动脉内依托咪酯注射的 47 名患者。活跃大麻使用与每次注射的依托咪酯总剂量增加显著相关 (调整后  $\beta=0.99$ , 95% CI: 0.03-1.9,  $P=0.04$ )。年龄、性别、体重以及酗酒或其他药物滥用史等因素与剂量无显著关联。大麻使用者的恢复速度更快，从初始推注到肌力恢复的时间更短 (624 秒 [441 至 808] 对比 750 秒 [564 至 908],  $P=0.01$ )。

讨论：我们的发现表明，大麻使用与颈动脉内依托咪酯的较高剂量需求以及依托咪酯输注停止后更快的恢复时间相关。

## 布瓦西坦

### 1. 布瓦西坦与奥卡西平治疗儿童自限性局灶性癫痫 (BRAVO-SeLFEs): 一项试点随机对照试验

Brivaracetam vs. Oxcarbazepine in childhood self-limited focal epilepsies (BRAVO-SeLFEs): A pilot randomized controlled trial

Seizure. 2025 Nov 9;134:1-5. doi: 10.1016/j.seizure.2025.11.011. Epub ahead of print. PMID: 41265228.

Fasin F, Meena AK, Agarwal S, Saini L, Manjunathan S, Gupta T, Gupta R, Chityala A, Goyal JP, Nebhinani N, Singh K.

中文摘要:

目的: 旨在比较布瓦西坦与奥卡西平在患有自限性局灶性癫痫 (SeLFEs) 的儿童中的疗效、安全性和行为结局。

方法: 这是一项在印度某三级转诊中心进行的开放标签试点随机对照试验。招募了 50 名年龄在 2-18 岁患有 SeLFEs 的儿童。他们按 1:1 随机分配接受布瓦西坦 (干预组) 或奥卡西平 (对照组) 治疗 6 个月。主要终点是 6 个月时的无癫痫发作。次要终点包括使用早期儿童癫痫严重程度量表 (E-Chess) 进行的癫痫严重程度评估、使用儿童行为核查表 (CBCL) 进行的行为评估, 以及通过 Vineland 社会成熟度量表 (VSMS) 进行的功能评估。记录了安全性结局和可行性参数。

结果: 在 6 个月时, 干预组 (92%) 和对照组 (86%) 的无癫痫发作率相似, 中位累积癫痫发作次数也相似 (16 对比 22,  $p = 0.37$ )。两组均显示出中位 E-Chess 评分的组内降低 [基线, 5 (IQR 5-7); 6 个月时, 3 (IQR 3-3)], 但在 6 个月时无组间差异。分组与时间的交互作用不显著 ( $\beta = 0.44, p = 0.26$ )。中位 VSMS 评分在对照组 [95 (IQR 91.5-97) 至 96 (IQR 93-97)] 和干预组 [96 (IQR 93.5-98) 至 97 (IQR 95-99.5)] 相当。未在任何参与者中发现行为异常 (CBCL,  $T < 60$ )。奥卡西平组有一名儿童出现皮疹, 需要停药; 布瓦西坦组未报告不良反应。保留率很高 (96%), 且安全性和可行性相当。

结论: 布瓦西坦和奥卡西平在 6 个月时实现了相似的无癫痫发作率, 且未在任一组中引起任何临床显著的行为异常。

### 2. JNJ-40411813 联合左乙拉西坦或布瓦西坦治疗局灶性起始发作患者的疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、事件发生时间研究

A randomized, double-blind, placebo-controlled, time-to-event study of the efficacy and safety of JNJ-40411813 in combination with levetiracetam or brivaracetam in patients with focal onset seizures

Epilepsia. 2025 Nov 1. doi: 10.1111/epi.18707. Epub ahead of print. PMID: 41175011.

French J, Bosak M, Kerr WT, Smekens P, Mistry D, Van Der Geyten S, Ford L.

## 中文摘要:

目的: 高达 30% 的癫痫患者对当前的抗癫痫药物 (ASMs) 具有难治性。JNJ-40411813 是一种代谢型谷氨酸受体 2 的正向变构调节剂, 也是一种突触前谷氨酸释放抑制剂, 被假设为通过抑制癫痫发作期间过度的谷氨酸释放来减少谷氨酸介导的神经元毒性。

方法: 这项为期 12 周的双盲、安慰剂对照 2a 期研究, 采用了一种针对癫痫临床试验的新型事件发生时间终点的合理多药联合治疗方法, 评估了 JNJ-40411813 (队列 1: 50/100 mg; 队列 2: 100/200 mg) 作为辅助治疗, 用于接受左乙拉西坦或布瓦西坦且合并  $\leq 3$  种其他 ASMs 治疗的 18-64 岁局灶性发作参与者。根据是否接受细胞色素 P450 3A4 酶诱导型 ASM 治疗, 参与者被分层为诱导型或非诱导型。主要终点是达到基线月癫痫发作计数的时间 (time-to-baseline monthly seizure count)。

结果: 队列 1 和队列 2 分别随机分配了 60 名和 50 名患者。在队列 1 (JNJ-40411813: 34 天 [27-48], 安慰剂 32 天 [28-37], 风险比 [HR] = .75 [.41-1.38],  $p = .36$ ) 或队列 2 (JNJ-40411813: 38 天 [28-48], 安慰剂: 29 天 [22-69], HR = .83 [.40-1.75],  $p = .63$ ) 中, 在达到基线月癫痫发作计数的中位时间 (95% 置信区间 [CI]) 方面未观察到显著的临床获益。同样, 在任何次要终点方面也未观察到 JNJ-40411813 的临床获益。JNJ-40411813 显示出可接受的安全性特征; 治疗期间出现的不良事件严重程度为轻度至中度, 且未限制治疗。

意义: JNJ-40411813 辅助左乙拉西坦或布瓦西坦治疗在减少局灶性起始发作患者达到基线月癫痫发作计数的时间或改善其他关键指标方面, 未显示出优于安慰剂的显著临床获益。该事件发生时间研究设计成功减少了参与者对无效治疗的暴露。尽管安全性特征可接受, 但 JNJ-40411813 的总体疗效和获益-风险评估并不支持其用于局灶性发作患者。

## 3. 布瓦西坦在约旦辅助治疗局灶性起始发作患者的经济学评估

Economic evaluation of brivaracetam in the adjunctive treatment of patients with focal-onset seizure in Jordan

Medicine (Baltimore). 2025 Oct 31;104(44):e45347. doi:10.1097/MD.0000000000045347. PMID: 41261639; PMCID: PMC12582735.

Halloush S, Alkhatib NS, Alfayez OM, Alkhezi OS, Al Froukh R, Radaideh F, Naser AY.

## 中文摘要:

本研究针对约旦地区耐药性局灶性起始发作的治疗, 对布瓦西坦 (BRV) 与其他第三代抗癫痫药物 (AEDs) 进行了成本-效果分析。针对一个假设的局灶性起始发作患者队列, 构建了一个时间跨度为 2 年的马尔可夫模型。我们的经济学评估采用了 3 个月的周期 (共 8 个周期)。定义了四种健康状态: 无发作、部分应答者 (发作频率减少  $\geq 50\%$ )、无应答者和停药。除 BRV 外, 本经济学评估还纳入了 3 种治疗对照药: 艾司利卡西平 (ESL)、拉考沙胺 (LCM) 和吡仑帕奈 (PER)。临床数据来源于一项先前发表的包含 65 项随机对照试验

的网状荟萃分析。成本输入数据从约旦食品药品监督管理局和当地医疗服务提供者处获得。使用完全缓解 (CR) 的百分比作为分母计算了增量成本-效果比 (ICER)。进行了概率敏感性分析以评估研究结果的稳健性。在本经济学评估纳入的所有 AEDs 中, BRV 与最高的 CR 收益相关。ESL 的 2 年成本为 4139 JOD; LCM 为 3078 JOD; PER 为 5541 JOD; BRV 为 3925 JOD。与 ESL、LCM 和 PER 相比, BRV 的 CR 增量收益分别高出 29.0%、30.9% 和 26.4%。尽管在本经济学评估中, BRV 与所有其他 AEDs 相比具有更高的 CR 收益, 但在与 ESL 和 PER 相比时, 其成本更低, 每实现 1% CR 的节省 ICER 分别为 -737 JOD 和 -6113 JOD。然而, 与 LCM 相比, BRV 的 ICER 为每实现 1% CR 2744 JOD。这些估算得到了概率敏感性分析的证实。与 ESL 和 PER 相比, BRV 与成本节约相关。与 LCM 相比, 在世界卫生组织推荐的人均约旦国内生产总值 3 倍的支付意愿阈值下, BRV 具有成本效益。

## 拉考沙胺

### 1. 20 号环状染色体综合征中表现为长期精神症状的非惊厥性癫痫持续状态

Prolonged psychiatric symptoms revealed as nonconvulsive status epilepticus in ring chromosome 20 syndrome

Epilepsy Behav Rep. 2025 Oct 19;32:100834. doi: 10.1016/j.ebr.2025.100834. PMID: 41210661; PMCID: PMC12590429.

Kawai M, Nakamura K, Aratake R, Ota M, Sakurai K, Kanemoto K.

中文摘要:

20 号环状染色体 (r[20]) 综合征是一种罕见的癫痫相关染色体疾病，常伴有智力障碍和精神症状。它缺乏独特的躯体特征，且脑部影像学通常表现正常；因此，其诊断常被延误，特别是当临床医生对其不熟悉时。非惊厥性癫痫持续状态 (NCSE) 是该综合征的一个标志性特征，甚至可能被癫痫专家忽视，进而将其解读为精神症状，特别是在表达能力受限的患者中。

一名有长期耐药性癫痫和行为症状病史的 42 岁女性最终被诊断为 r(20) 综合征。她在 6 岁时出现强直性发作和恐惧发作，并被诊断为癫痫。11 岁后，出现了耐药性 NCSE，且未被明确识别为癫痫持续状态；它被认为涉及意识受损性发作和精神症状。41 岁时，开始使用吡仑帕奈 (PER)，引发了攻击性行为和新的向后跌倒发作，使其临床表现进一步复杂化。视频脑电图 (EEG) 证实了 NCSE，染色体分析确认了 r(20)。

停用 PER 后，攻击性和向后跌倒发作缓解。引入拉考沙胺后，NCSE 的频率从每天数次发作减少到每周 2-3 次。该病例强调了 r(20) 综合征的诊断挑战以及将 NCSE 误诊为精神疾病的风险。此外，PER 可能会加重伴有智力障碍的 r(20) 病例的精神症状。精确的癫痫发作分类和发作期 EEG 确认，以及综合的神经精神护理，对于准确诊断和有效管理至关重要。

### 2. 尽管疗效相似，拉考沙胺在 12 个月时的治疗持久性优于布瓦西坦和吡仑帕奈

Lacosamide is Associated with a Higher Treatment Persistence at 12 Months than Brivaracetam and Perampanel Despite Similar Efficacy

Neurol Ther. 2025 Nov 20. doi: 10.1007/s40120-025-00860-5. Epub ahead of print. PMID: 41264217.

Roberti R, Politi C, Anzellotti F, Belcastro V, Beretta S, Boero G, Bonanni P, Canafoglia L, D'Aniello A, Dainese F, De Caro C, Di Gennaro G, Di Giacomo R, DiFrancesco JC, Dono F, Falcicchio G, Ferlazzo E, Foschi N, Gambardella A, Giordano A, Labate A, La Neve A, Lattanzi S, Leggio U, Liguori C, Maschio M, Mattioli P, Nilo A, Operto FF, Pascarella A, Pauletto G, Pellegrino L, Renna R, Strigaro G; COMPARE Study Group; Russo E, Di Gennaro G.

中文摘要:

引言：直接比较新型抗癫痫药物 (ASMs) 的证据有限，但对于指导治疗决策至关重要。本研究应用 COMPARE 研究的因果推断扩展，比较了布瓦西坦 (BRV)、拉考沙胺 (LCM) 和吡仑帕奈 (PER) 作为成人癫痫辅助治疗的真实世界有效性和耐受性。该方法的目的是克服标准多变量分析的局限性，更好地近似因果效应，并增强结果的可信度。

方法：数据是在意大利多中心 COMPARE 研究中回顾性收集的。为了模拟随机化环境，我们估算了多项倾向评分并应用了稳定逆概率加权。主要分析使用了对数逻辑加速失效时间模型来估算治疗中断时间 (time-to-treatment discontinuation)，并校正了不良事件 (AEs)、临床反应和随访时间。次要分析评估了总药物负荷和伴随药物负荷以及耐受性随时间的变化。

结果：在纳入本分析的 850 名受试者中 (分别有 259、240 和 351 名接受 LCM、BRV 和 PER 治疗；53.4% 为女性；中位年龄 43 岁)，LCM 的 12 个月保留率估算概率最高 (86.1%)，其次是 BRV (79.1%) 和 PER (75.4%)。长期趋势表明 PER 和 LCM 的保留率趋于收敛，而 BRV 的中断率保持较高。在校正分析中，与 LCM 相比，BRV 和 PER 与较短的治疗中断时间相关，但这种负面效应随时间减弱，而临床反应的有益效应则增强。总药物负荷在所有组中均增加，但 LCM 组保持最低；伴随 ASM 负荷下降，特别是在应答者中。AEs 大多为轻度，头晕、易怒和嗜睡是最常见的 AEs。PER 和 BRV 的 AE 发生率最初较高，但差异随时间推移而缩小。

结论：癫痫的治疗中断表现为一个受耐受性和临床反应共同影响的动态过程。LCM 的早期持久性较高，而 BRV 和 PER 的长期保留率有所改善。这些结果支持采用整合早期耐受性与持续有效性的个体化 ASM 选择方法。

### 3. 拉考沙胺在 2 岁以下癫痫婴儿中的有效性和安全性：一项前瞻性研究

The effectiveness and safety of lacosamide in infants with epilepsy aged under 2 years: A prospective study

Epilepsy Res. 2025 Nov 14;219:107696. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2025.107696. Epub ahead of print. PMID: 41260192.

Liu Tailin, Xiong Li, Liu Jing, Wang Jiayi, Xiao Nong

中文摘要：

目的：评估拉考沙胺 (LCM) 在 1 个月至 2 岁癫痫儿童 (包括患有发育性癫痫性脑病 [DEE] 的儿童) 中的有效性和安全性，并确定影响有效性的危险因素。

方法：这项单中心前瞻性队列研究纳入了 2020 年 6 月至 2023 年 3 月期间在重庆医科大学附属儿童医院接受 LCM 单药或辅助治疗的儿童，随访至 2024 年 3 月。主要结局是治疗失败 (TF) 时间，定义为因疗效不足和/或治疗期间出现的不良事件 (TEAEs) 而停用 LCM 或添加其他抗癫痫治疗。次要结局包括保留时间、应答率和无发作率。通过 TEAEs 发生率评估安全性。使用了 Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 回归。

结果：共 98 名患者（25 名患有 DEE）被纳入最终分析。中位随访时间为 20.7 个月；治疗开始时的平均年龄为 10.9 个月。在 12、24 和 36 个月时，未发生 LCM TF 的概率分别为 63.2%、54.1% 和 54.1%；保留的概率分别为 86.2%、81.3% 和 81.3%。在 12 个月时，总体应答率和无发作率分别为 76.6% 和 50.6%。在 DEE 亚组中，12 个月未发生 TF 的概率为 37.9%，保留率为 75.8%。较高的基线癫痫发作频率、神经影像学异常和癫痫持续状态病史是 TF 的独立危险因素。TEAEs 发生率为 18.4%，其中嗜睡最常见。

结论：LCM 在癫痫婴儿（包括 DEE 患儿）中有效且耐受性良好，支持其作为该人群的一种可行治疗选择。

#### 4. 拉考沙胺和吡仑帕奈在儿童中的真实世界安全性：FDA 不良事件报告系统的不成比例分析

The real-world safety of lacosamide and perampanel in children: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System

Ther Adv Drug Saf. 2025 Nov 12;16:20420986251389805. doi: 10.1177/20420986251389805. PMID: 41245096; PMCID: PMC12612533.

Yani Tan, Cuilin Li, Qin Yi, Xin Liu, Yuping Yang, Lian Zheng, Long Wei, Li Huang

中文摘要：

背景：拉考沙胺和吡仑帕奈是两种具有独特作用机制的新型抗癫痫药物。然而，关于这些药物在儿童中不良事件 (AEs) 的真实世界证据是有限的。

目的：本研究旨在通过挖掘 FDA 不良事件报告系统 (FAERS)，探索拉考沙胺和吡仑帕奈在儿童中的 AE 概况。

设计：对 FAERS 数据库进行了一项回顾性不成比例分析。

方法：收集并分析了 2009 年第一季度至 2024 年第三季度的报告。在数据挖掘过程中采用了四种不成比例分析方法以检测儿童中的信号，包括报告比值比、比例报告比、贝叶斯置信传播神经网络和多项伽马泊松收缩器算法。

结果：共检索到在儿童中被视为“首要怀疑”药物的 1017 份拉考沙胺 AE 报告和 349 份吡仑帕奈 AE 报告。按系统器官分类的报告数量进行归类 and 总结后，拉考沙胺的前 3 位是神经系统疾病，全身性疾病及给药部位各种反应，以及损伤、中毒和操作并发症；吡仑帕奈的前 3 位是精神病类，神经系统疾病，以及感染和侵染。拉考沙胺和吡仑帕奈对神经系统均有显著影响。拉考沙胺更倾向于多药耐药和心脏疾病，而吡仑帕奈更可能影响精神系统。

结论：我们的研究发现了拉考沙胺和吡仑帕奈潜在的新的 AE 信号。这些发现警示在妊娠期间需要谨慎的治疗决策，并强调了合理用药和正确药物教育的重要性。这项上市后研究为拉考沙胺和吡仑帕奈在儿童中的临

床监测和治疗提供了参考数据。我们的研究仅证明了统计学相关性；需要进一步研究来阐明药物与 AEs 之间的因果关系。

## 5. 拉考沙胺对比左乙拉西坦作为癫痫持续状态早期辅助治疗的院内结局：一项全国性日本回顾性队列研究

In-hospital outcomes of lacosamide versus levetiracetam for early adjunctive treatment of status epilepticus: A Nationwide Japanese retrospective cohort study

Epilepsia Open. 2025 Nov 12. doi: 10.1002/epi4.70182. Epub ahead of print. PMID: 41222404.

Nakamura Y, Aso S, Yasunaga H, Matsui H, Shirota Y, Hamada M, Fushimi K, Toda T, Kodama S.

中文摘要：

目的：癫痫持续状态 (SE) 是一种需要立即治疗的神经科急症。尽管静脉注射拉考沙胺 (LCM) 用于癫痫的管理，但其治疗 SE 的有效性仍不清楚。我们旨在利用全国性日本住院患者数据库，比较静脉注射 LCM 和左乙拉西坦 (LEV) 作为 SE 早期辅助治疗的院内结局。

方法：我们利用从日本诊断程序组合 (DPC) 数据库中提取的数据进行了一项观察性研究。纳入了在 2019 年 4 月至 2023 年 3 月期间因 SE 入院、在入院当天接受静脉注射地西洋或劳拉西洋并出院的患者。患者被归类为在入院当天接受静脉注射 LCM 组或 LEV 组。我们使用倾向评分重叠加权法比较了两组间的院内结局 (院内死亡率、住院时长、总住院费用以及出院时格拉斯哥昏迷量表 [GCS] 评分  $\leq 9$  的患者比例)。

结果：在 4605 名符合条件的患者中，227 名接受了 LCM，4378 名接受了 LEV。在倾向评分重叠加权队列中，LCM 组和 LEV 组之间的院内死亡率 (4.0% 对比 4.6%，调整后风险差 [aRD]，-0.28%；95% 置信区间 [CI]，-3.3% 至 2.7%)、住院时长 (22.4 对比 22.3 天；差异 0.011；95% CI，-3.9 至 3.9) 和总住院费用 (1,167,798 日元 对比 1,177,497 日元；差异 9699 日元；95% CI，-196,269 至 176,872 日元) 无显著差异。LCM 组出院时 GCS 评分  $\leq 9$  的患者比例低于 LEV 组 (0.6% 和 2.4%；aRD，-2.1%；95% CI，-3.3% 至 -0.9%)。

意义：当用于 SE 的早期辅助治疗时，LCM 和 LEV 未产生显著不同的院内死亡率。然而，LCM 可能会减少出院时的不良神经功能状态。这些结果凸显了 LCM 在 SE 早期管理中的潜在效用。

通俗摘要：本研究利用来自大型日本住院患者数据库的数据，比较了两种静脉注射抗癫痫药物——左乙拉西坦 (LEV) 和拉考沙胺 (LCM)——作为癫痫持续状态 (SE) 早期添加治疗的效果。两组间的院内死亡率、住院时长或总医疗费用没有显著差异。然而，接受 LCM 治疗的患者出院时出现不良神经功能状态的几率较低。虽然 LEV 是一种成熟的 SE 治疗方法，但本研究表明 LCM 可能同样有效，并可能提供某种优势，尽管还需要更多的研究。

## 拉莫三嗪

### 1. 拉莫三嗪修复受损的 Theta 节律和 LTP，作为 A $\beta$ 1-42 诱导的海马网络功能障碍的早期生物标志物

Lamotrigine Restores Impairments in Theta Rhythms and LTP as Early Biomarkers of A $\beta$ 1-42-Induced Hippocampal Network Dysfunction

Aging Dis. 2025 Oct 25. doi: 10.14336/AD.2025.0796. Epub ahead of print. PMID: 41213085.

Studzian M, Bobula B, Maclver MB, Bocian R, Kobrzycka A, Caban B, Kowalczyk T, Grebowski J, Michlewska S, Jankowski MM, Tokarski K, Kazmierska-Grebowska P.

中文摘要:

即使在早期阶段，被诊断为痴呆（包括散发性阿尔茨海默病 [sAD]）的个体中也存在神经元兴奋/抑制 (E/I) 失衡、癫痫样活动和突触功能障碍。如在 sAD 患者和转基因啮齿动物的 EEG 记录中所见，这些异常与神经元振荡活动的改变有关。海马 Theta 振荡对于感觉运动整合、记忆巩固和网络协调至关重要，并且依赖于突触和离子机制，包括由超极化激活环核苷酸门控 (HCN) 通道介导的 I<sub>h</sub> 电流。拉莫三嗪 (LTG) 是一种 HCN 通道调节剂，可影响神经元兴奋性和振荡。 $\beta$ -淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 肽，特别是 A $\beta$ 1-42 形式，在 AD 病理学中起关键作用，促进过度兴奋性、突触功能障碍和神经退行性变，特别是在海马 (HPC) 和联络皮层中。然而，仅有少数电生理学研究在 sAD 动物模型中考察了 HPC Theta 与早期认知缺陷的关系。

我们的首要目标是在体内和体外研究大鼠经重复单侧脑室内 (ICV) A $\beta$ 1-42 输注后第 7、14 和 21 天，Theta 振荡损伤的时间进展。其次，我们评估了局部 LTG 给药是否能恢复该模型中的 Theta 振荡和长时程增强 (LTP)。

我们发现：i) A $\beta$ 1-42 ICV 输注导致第 7 天和第 14 天 Theta 幅度和功率显著降低，并在第 21 天完全丧失；ii) 在 ICV 输注后 14 天的 A $\beta$ 1-42 处理动物获得的 HPC 中，LTG 在功率和幅度方面恢复了 LTP 和 Theta 节律；iii) 组织学分析证实，在 ICV 输注后 14 天的 A $\beta$ 1-42 处理动物的 HPC 中，存在神经退行性变、Tau 蛋白过度磷酸化、星形胶质细胞增生、小清蛋白阳性 (PV+) 中间神经元数量增加以及 GluN2B 受体上调。

这些发现表明，海马 Theta 破坏可作为 sAD 网络功能障碍的早期生物标志物，并且 LTG 介导的 Theta 和 LTP 的部分恢复提供了一种潜在的早期治疗策略。

## 森巴考特

### 1. 森巴考特在发育性癫痫性脑病中的疗效和安全性：系统综述和荟萃分析

Efficacy and safety of cenobamate in developmental and epileptic encephalopathies: A systematic review and meta-analysis

Seizure. 2025 Nov 23;134:86-96. doi: 10.1016/j.seizure.2025.11.016. Epub ahead of print. PMID: 41297143.

Samanta D, Naik S.

中文摘要：

目的：旨在通过系统综述和荟萃分析评估森巴考特 (Cenobamate) 在发育性癫痫性脑病 (DEE) 中的疗效和安全性。

方法：我们系统地搜索了电子数据库，寻找报告森巴考特在 DEE 中结局的研究。主要结局是实现  $\geq 50\%$  癫痫发作减少的患者比例。次要结局包括无癫痫发作、治疗保留率和治疗期间出现的不良事件 (TEAEs)。使用非随机干预研究偏倚风险 (ROBINS-I) 工具评估研究质量。进行了带有 Logit 变换的广义线性混合模型 (GLMM) 荟萃分析。使用  $I^2$  统计量评估研究间异质性。留一法敏感性分析识别了有影响力的研究。Meta 回归探索了研究特征与结局之间的关联。使用 GRADE 标准评估了证据质量。

结果：纳入了涉及 368 名 DEE 患者的 14 项研究；单项研究报告的平均年龄范围为 8.7 至 42 岁，随访持续时间为 3 至 24 个月。患者具有广泛的治疗史（既往使用了 8-15 种抗癫痫药物）。合并的  $\geq 50\%$  应答率为 56.8% (95% CI: 41.9-70.6%;  $I^2 = 74.9\%$ )。排除四项有影响力研究的敏感性分析得出了相似的估算值 (63.4%, 95% CI: 46.5-77.6%)，且无异质性。10.3% 的患者实现了无癫痫发作 (95% CI: 6.6-15.7%;  $I^2 = 21.3\%$ )。治疗保留率很高，为 88.6% (95% CI: 66.9-96.7%)，尽管纵向数据显示随时间推移有所下降。TEAEs 发生率为 60.3% (95% CI: 53.5-66.7%)，最常见的是嗜睡、头晕和共济失调，通常可通过剂量调整进行管理。未报告 DRESS 病例。Meta 回归发现年龄、随访时间或既往/当前抗癫痫药物负担与治疗反应之间无显著关联。

意义：森巴考特在高度难治性 DEE 中显示出有前景的疗效，尽管既往存在广泛的治疗失败，仍有超过一半的患者实现  $\geq 50\%$  的癫痫发作减少，约 10% 达到无癫痫发作。高保留率和可管理的安全特征支持其作为这一难治人群中有一价值的治疗选择。

### 2. 森巴考特对耐药性局灶性癫痫患者认知的长期影响：一项探索性真实世界研究的结局

Long-term Impact of Cenobamate on Cognition in Patients with Drug-Resistant Focal Epilepsy: Outcomes from an Exploratory Real-World Study

Neurol Ther. 2025 Nov 20. doi: 10.1007/s40120-025-00859-y. Epub ahead of print. PMID: 41264216.

Ramirez-Garcia T, Cabezudo-Garcia P, Garcia-Martin G, Lopez-Moreno Y, Sanchez-Guijo A, De La Parra J, Serrano-Castro PJ.

中文摘要:

引言: 认知不良事件是接受后代抗癫痫药物 (ASMs) 治疗的患者中的常见问题。在本研究中, 我们评估了森巴考特 (Cenobamate) 对耐药性局灶性癫痫患者认知终点的长期影响。

方法: 在这项回顾性观察研究中, 我们回顾了作为西班牙扩展可及性项目 (Expanded Access Program) 一部分接受森巴考特治疗的成年患者的临床记录。在森巴考特起始治疗后的 6 个月和 18 个月, 收集了癫痫发作频率、伴随 ASM 使用情况以及来自 20 项神经心理学测试的数据。

结果: 在纳入研究的 14 名患者中, 8 名 (57%) 在基线时每日均有癫痫发作, 3 名 (21%) 至少每周有发作, 3 名 (21%) 至少每月有发作。既往使用 ASM 的中位数为 10; 伴随使用 ASM 的中位数为 3。森巴考特的中位剂量在基线时为 12.5 mg/天, 第 6 个月为 200 mg/天, 第 18 个月为 250 mg/天。在第 18 个月, 10 名患者 (71%) 的癫痫发作频率减少至少 50%, 7 名 (50%) 减少至少 90%, 2 名 (14%) 实现了无癫痫发作。观察到从基线到第 18 个月, 认知评分有显著改善, 具体包括言语情景记忆 (两项指标;  $p = 0.016$  和  $p = 0.0013$ )、视觉空间情景记忆 ( $p = 0.014$ ) 和处理速度 ( $p = 0.0018$ )。伴随 ASM 的平均数量 ( $p = 0.0018$ ) 和伴随 ASM 药物负荷 ( $p = 0.0001$ ) 在基线和第 18 个月之间显著下降。所有伴随 ASM ( $p < 0.0001$ )、吡仑帕奈 ( $p = 0.017$ ) 和钠通道阻滞剂 ( $p = 0.0003$ ) 的处方日剂量/限定日剂量比值之和 (限定日剂量总比值) 在基线和第 18 个月之间也出现下降。

结论: 在这项探索性真实世界研究中, 我们在耐药性局灶性癫痫患者接受长达 18 个月的森巴考特治疗中, 观察到癫痫发作频率、伴随 ASM 使用和认知方面的显著改善。

### 3. 森巴考特辅助治疗未控制局灶性发作的早期应答率: 一项针对多国亚洲人群的随机、双盲、安慰剂对照研究的前瞻性分析

Early response rates with adjunctive cenobamate in uncontrolled focal seizures: Prospective analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in a multinational Asian population

Epilepsia. 2025 Nov 13. doi: 10.1111/epi.70012. Epub ahead of print. PMID: 41230998.

Kawai K, Choe E, Ferrari L, Heo K, Hong SB, Huang H, Iida K, Jeon YH, Jung J, Kamin M, Kim JH, Kim MW, Lee SK, Pan S, Park J, Pradhan P, Rosenfeld WE, Xu H, Yamamoto T, Misra SN.

中文摘要:

目的: 旨在利用一项在亚洲局灶性发作患者中进行的剂量-反应研究 (YKP3089C035, C035) 的前瞻性数据, 考察森巴考特治疗的早期应答, 该研究采用起始剂量为 12.5 mg/天的滴定方案。

方法：在 C035 研究中，尽管接受了 1-3 种抗癫痫药物治疗但仍有未控制局灶性发作的 18-70 岁成年人按 1:1:1:1 随机分配接受安慰剂或辅助性森巴考特 100、200 或 400 mg/天。这项为期 24 周的双盲研究包括 18 周的滴定期和 6 周的维持期。在滴定的前 8 周（“早期滴定期”），所有森巴考特患者接受相同的给药方案：12.5 mg/天 2 周，25 mg/天 2 周，50 mg/天 2 周，以及 100 mg/天 2 周。在这些 2 周的时间间隔内，评估了合并森巴考特剂量组与安慰剂组相比，癫痫发作频率较基线的变化以及应答率。分析是在改良意向治疗维持 (MITT-M) 人群（≥1 次研究药物给药且有维持期的癫痫发作数据）中进行的；所有患者均完成了早期滴定。

结果：在随机分组的 519 名患者中，446 名被纳入 MITT-M 人群（安慰剂 n = 117，森巴考特 n = 329）。在滴定的第 1-2、3-4、5-6 和 7-8 周期间，森巴考特患者的 28 天癫痫发作频率中位减少率分别为 16.0%（对比安慰剂 20.0%，p = .81）、27.3%（对比安慰剂 22.2%，p = .42）、42.9%（对比安慰剂 15.4%，p = .002）和 55.6%（对比安慰剂 20.0%，p < .001）。在第 5-6 周和第 7-8 周期间，森巴考特 50 和 100 mg/天的 100% 应答率分别为 17.0%（对比安慰剂 12.8%，p = .29）和 26.7%（对比安慰剂 8.5%，p < .001）。

意义：对森巴考特治疗的统计学显著应答发生在滴定的前 8 周内，包括 28 天癫痫发作频率中位减少 42.9%（第 5-6 周）和 26.7% 的无癫痫发作率（第 7-8 周）。这些数据表明，许多患者在森巴考特滴定早期即出现了大幅度的癫痫发作减少。

#### 4. 森巴考特长期治疗对抗癫痫药物伴随使用的影响：一项在西班牙进行的真实世界回顾性研究

Impact of long-term treatment with cenobamate on concomitant usage of antiseizure medications: A real-world retrospective study in Spain

Epilepsia. 2025 Nov 12. doi: 10.1111/epi.70006. Epub ahead of print. PMID: 41222492.

Sánchez-Caro JM, Hariramani Ramchandani R, Maestro Saiz I, Rodríguez Uranga JJ.

中文摘要：

目的：本研究在真实世界环境中，探讨了辅助性森巴考特 (CNB) 在不同程度耐药性癫痫 (DRE) 患者中的安全性和有效性，包括其对伴随抗癫痫药物 (co-ASM) 使用的影响。

方法：这是一项单中心、回顾性、观察性研究。纳入了接受过 ≥2 种既往 ASM 且接受森巴考特治疗至少一年的难治性癫痫发作成年患者。在森巴考特起始治疗后的 3、6、12 和 24 个月评估了有效性和安全性终点。在每次访视时评估了 co-ASM 的使用情况。

结果：纳入了 94 名患者；94 名中有 23 名 (24.5%) 既往接受过  $\leq 4$  种 ASM，70 名 (74.5%) 既往接受过  $\geq 5$  种 ASM。与既往接受  $\leq 4$  种 ASM 的患者相比，既往接受  $\geq 5$  种 ASM 的患者起病年龄更小（平均 12 岁对比 25.9 岁），癫痫持续时间更长（平均 28.1 年对比 16.7 年）。2 年时的平均森巴考特日剂量为  $310 \pm 76.7$  mg。患者接受的 co-ASM 平均数量在基线与所有时间点之间显著减少 ( $p \leq .01$ )。每位患者的平均限定日剂量 (DDD)（不包括森巴考特）在所有时间点也显著减少 ( $p < .01$ )，从基线时的  $3.2 \pm 2.3$  降至 2 年随访时的  $1.2 \pm 1.9$ 。在森巴考特起始治疗后 1 年和 2 年，分别有 79.6% 和 80% 的患者癫痫发作频率减少  $\geq 50\%$ ，且分别有 36.6% 和 30.9% 的患者无癫痫发作。在 2 年时，与基线相比，73.2% 的患者报告其状况为“好转极多”或“好转很多”；37.5% 的患者在 2 年时报告了与治疗相关的药物不良反应。

意义：在 DRE 患者中，森巴考特治疗实现了长期的无癫痫发作率并显著减少了 co-ASM 的使用，同时也实现了良好的耐受性和较高的患者满意度评分。

## 5. 森巴考特作用机制的探索

Exploration of the mechanism of action of cenobamate

Seizure. 2025 Nov 7;134:79-85. doi: 10.1016/j.seizure.2025.11.010. Epub ahead of print. PMID: 41285102.

Sankar R, Ferrari L, Kamin M.

中文摘要：

抗癫痫药物对脑内的神经递质受体和离子通道具有不同的影响，然而这些作用机制 (MoAs) 如何转化为临床疗效尚不完全清楚。森巴考特是一种四唑烷基氨基甲酸酯类抗癫痫药物 (ASM)，具有双重 MoA：优先抑制持续性钠电流 (INaP) 同时保留瞬态钠电流 (INaT)，并结合由  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型 (GABAA) 受体的正向变构调节介导的突触外强直抑制。

在临床前研究中，森巴考特在各种局灶性和全身性发作的动物模型中展示了广谱活性。在临床试验中，森巴考特展示了其他电压门控钠通道阻滞剂 (SCBs) 未观察到的无癫痫发作率，后者的主要 MoA 涉及调节 INaT 或 GABAA。此外，真实世界证据表明，森巴考特可能对成人 Dravet 综合征有效，这是一种通常会被 SCBs 加重的功能缺失型钠通道病。

森巴考特对 INaP 的选择性出现在治疗浓度下，这是 ASM 中似乎独有的特征。此外，森巴考特优先调节强直性（突触外）电流，而非相位性（突触）GABAA 电流。这些组合的机制效应可能代表了一类新兴的 ASMs，并可能解释森巴考特在动物癫痫模型中的广谱效应及其在人类局灶性发作中的疗效。

在本综述中，我们考察了森巴考特如何与钠电流和 GABA 受体生理学相互作用，并回顾了森巴考特在人类中的疗效概况。最后，我们将推测与具有相似 MoA 的其他 ASMs 相比，森巴考特双重 MoA 的特定方面如何促成其疗效。

## 6. 森巴考特用于难治性癫痫——精选病例

Cenobamate for Difficult-to-Treat Epilepsy - Selected Case Vignettes

Neuropsychiatr Dis Treat. 2025 Nov 5;21:2437-2448. doi: 10.2147/NDT.S529751. PMID: 41220849; PMCID: PMC12597835.

Villani F, Dono F, Operto FF, Pignatta P, Puligheddu M, Stipa C, Zanoni T.

中文摘要:

引言: 癫痫影响着全球数百万人, 在特定人群(如老年人、儿童以及患有合并症或耐药形式的患者)中呈现出独特的挑战。解决这些亚群中未满足需求的量身定制方法对于改善结局至关重要。

涵盖领域: 本研究独特地整合了来自 EPI CONNECT 项目的真实世界证据和详细的病例摘要, 以评估森巴考特在管理这些复杂病例中的作用, 提供了超越传统临床试验的实践见解。本文探讨了森巴考特——一种具有双重作用机制的新型抗癫痫药物——在各种亚人群中改善癫痫控制、简化多药联合治疗和增强耐受性方面的潜力。基于病例的叙述说明了其在具有挑战性的场景中的实际应用。

专家意见: 森巴考特为服务不足的癫痫人群提供了重要的优势, 包括改善癫痫发作、减少多重用药以及提高依从性和生活质量。本综述旨在桥接当前的临床实践与正在进行的研究工作, 促进改进的个体化治疗方法, 并推进对森巴考特在管理难治性癫痫人群中长期作用的理解。它旨在为临床医生提供实践指导并强调未来的研究方向, 鼓励对长期疗效、安全性和个体化护理策略进行持续调查。

## 左乙拉西坦

### 1. 比较静脉推注与静脉滴注左乙拉西坦给药对急性癫痫发作治疗中苯二氮卓类药物使用的影 响

Intravenous Push Levetiracetam Administration Compared With Intravenous Piggyback on Benzodiazepine Use for Acute Seizure Treatment

Pharmacotherapy. 2025 Nov 25. doi: 10.1002/phar.70078. Epub ahead of print. PMID: 41288267.

Markovich SC, Miller J, Lucarelli R, Wilkinson BA, Kavelak HL.

中文摘要:

引言: 左乙拉西坦 (LEV) 适用于苯二氮卓类 (BZD) 难治性癫痫持续状态 (SE), 传统上作为静脉滴注 (IVPB) 在 15 分钟内输注, 尽管在 2 至 5 分钟内快速静脉推注 (IVP) 给药已受到欢迎。目前关于 IVP LEV 给药的文献支持与 IVPB 相比, IVP 具有更高的效率和同等的安全性, 尽管关于疗效 (如癫痫发作持续时间) 的比较有限。本研究的目的是评估 IVP LEV 对癫痫发作持续时间和 BZD 需求量的影响。

方法: 这项回顾性队列研究评估了因急性或疑似癫痫发作在使用 BZD 后接受 IVP 或 IVPB LEV 的成年患者。主要结局是在 LEV 医嘱下达和给药之间需要额外 BZD 剂量的患者数量。次要结局包括 LEV 给药后 6 小时内额外的 BZD 需求、从 LEV 医嘱下达到给药的时间、气管插管需求以及重症监护病房 (ICU) 入住。评估的安全性结局包括心动过缓、低血压和输液部位反应。

结果: 共纳入 299 名患者, IVP 组 144 名, IVPB 组 155 名。IVP 组在 LEV 医嘱下达和给药之间需要额外 BZD 剂量的患者少于 IVPB 组 (8 名患者 [5.6%] 对比 27 名患者 [17.4%];  $p = 0.002$ )。此外, IVP 组从 LEV 医嘱下达到给药的中位时间短于 IVPB 组 (14.5 分钟对比 29.0 分钟;  $p < 0.001$ )。与 IVP 组相比, IVPB 组发生心动过缓的频率更高 (8.8% 对比 2.3%;  $p = 0.03$ )。

结论: 与 IVPB 相比, IVP LEV 与治疗急性或疑似癫痫发作时较少需要额外 BZD 剂量相关, 同时也与更快的给药时间以及可能较低的心动过缓风险相关。

### 2. 左乙拉西坦对比丙戊酸治疗卒中后癫痫发作的有效性: 一项使用目标试验模拟框架的基于人群的研究

Effectiveness of Levetiracetam vs Valproic Acid for Poststroke Seizure: A Population-Based Study Using a Target Trial Emulation Framework

Neurology. 2025 Nov 25;105(10):e214319. doi: 10.1212/WNL.0000000000214319. Epub 2025 Nov 3. PMID: 41183250.

Huang HY, Wang CC.

中文摘要:

背景与目的: 关于左乙拉西坦用于卒中后癫痫发作的证据有限。了解左乙拉西坦是否能有效管理卒中后癫痫发作, 对于改善卒中患者的预后和预防进一步并发症具有重要意义。本研究旨在评估卒中后癫痫发作患者在使用左乙拉西坦和丙戊酸之间癫痫再住院的风险。

方法: 利用台湾全民健康保险研究数据库的数据, 这项观察性回顾性队列研究遵循目标试验模拟框架, 模拟了一项旨在估算左乙拉西坦管理卒中后癫痫发作效应的假设性随机试验。符合条件的患者为在 2012 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日期间因首次癫痫发作事件(索引发作)住院, 且在出院前新处方了左乙拉西坦或丙戊酸单药治疗的患者。患者在癫痫发作前 2 年内应有卒中相关的住院经历。根据索引发作后的首次处方, 处方左乙拉西坦的患者被分配到暴露组, 而处方丙戊酸的患者被分配到参照组。使用逆概率加权边际结构模型来评估左乙拉西坦和丙戊酸之间的结局, 包括作为主要结局的癫痫再住院。次要结局包括全因死亡率以及癫痫再住院和全因死亡率的复合结局。模型中调整了基线和时变混杂因素。

结果: 最终样本包括 740 名左乙拉西坦使用者(48.5%)和 786 名丙戊酸使用者, 两组的平均年龄均为 67.2 岁, 男性比例相似(左乙拉西坦为 59.9%; 丙戊酸为 61.3%)。在主要结局分析中, 与丙戊酸相比, 左乙拉西坦的使用与较低的癫痫再住院风险相关(风险比 0.78; 95% CI 0.64-0.95)。在次要结局分析中, 在全因死亡率或癫痫再住院与全因死亡率的复合结局方面未观察到显著差异。

讨论: 左乙拉西坦与较低的癫痫再住院风险相关, 而在全因死亡率风险方面无显著差异。这些发现支持左乙拉西坦作为卒中后癫痫发作患者一种潜在合适的治疗选择。由于本研究侧重于单药治疗, 未来的调查应进一步探索涉及左乙拉西坦的抗癫痫药物联合治疗方案。

证据分类: 本研究提供了 II 类证据, 表明在卒中后癫痫发作患者中, 与丙戊酸相比, 左乙拉西坦与较低的癫痫再住院风险相关。

### 3. 给予褪黑素改善了接受左乙拉西坦治疗后的最大电休克惊厥易感和非惊厥小鼠的抑郁行为

The Administration of Melatonin Improved Depressive Behavior in Both Maximal Electroshock Seizure-Prone and Non-Seizure Mice After Undergoing Levetiracetam Treatment

Turk J Pharm Sci. 2025 Nov 18;22(5):321-327. doi: 10.4274/tjps.galenos.2025.36156. PMID: 41251337; PMCID: PMC12628027.

Mesripour A, Mobarakshahi A, Rabbani M.

中文摘要:

目的：共患精神障碍，特别是抑郁症，在癫痫中构成了挑战。抗癫痫药物，包括左乙拉西坦，也可能产生精神不良反应，因此需要制定应对情绪调节的策略。本研究旨在评估给予褪黑素对癫痫和非癫痫小鼠抑郁行为的影响。

材料与方法：将雄性白化小鼠分配到不同的治疗组。注射左乙拉西坦 (20 mg/kg, ip) 14 天；注射褪黑素 (25 mg/kg, ip) 7 天。为癫痫小鼠设立了额外的组别。使用最大电休克诱导癫痫发作：测量了自主活动、强迫游泳实验 (FST) 中的不动时间，以及新奇抑制摄食实验 (NSFT) 中的潜伏期和食物消耗量。

结果：组间自主活动无显著差异。在 FST 中，与对照组相比，给予左乙拉西坦显著增加了癫痫和非癫痫小鼠的不动持续时间 ( $p < 0.05$ )。与左乙拉西坦单药组相比，癫痫和非癫痫小鼠的左乙拉西坦-褪黑素组的不动持续时间均显著减少 ( $p < 0.01$ )。在 NSFT 中，与对照组相比，左乙拉西坦组表现出显著更长的潜伏期 ( $p < 0.01$ ) 和更少的摄食量 ( $p < 0.05$ )；当给予左乙拉西坦-褪黑素时，这些变化被逆转。在癫痫组中，潜伏期的差异不显著，而与左乙拉西坦单药组相比，左乙拉西坦-褪黑素组的食物消耗量显著增加 ( $p < 0.05$ )。观察到的褪黑素结果与丙咪嗪的结果相似。

结论：发现褪黑素可减少非癫痫组和癫痫组的抑郁行为。这些结果表明，褪黑素可能是对抗左乙拉西坦抑郁效应的潜在治疗药物。

#### 4. 神经外科患者中静脉注射左乙拉西坦的群体药代动力学：基于 CrCl 和甘露醇使用的剂量优化

Population Pharmacokinetics of Intravenous Levetiracetam in Neurosurgical Patients: Dosage Optimization Based on CrCl and Mannitol Use

Pharm Res. 2025 Nov 5. doi: 10.1007/s11095-025-03958-5. Epub ahead of print. PMID: 41188684.

Jinwei Fan, Jinhui Xu, Xianglong Chen, Peng Deng, Chunmeng Xue, Shenjia Huang, Hanzhen Zhao, Tongtong Li, Lijuan Yang, Yanxia Yu, Jinhong Qian, Mian Ma, Lian Tang

中文摘要：

目的：用于神经外科术后癫痫预防的常规低剂量左乙拉西坦 (LEV) 常导致血清水平低于治疗浓度。本研究表征了静脉注射 LEV 的群体药代动力学 (PPK)，以优化神经外科患者的给药。

方法：我们对 87 名神经外科患者 (131 个浓度数据) 进行了回顾性 PPK 分析。使用了非线性混合效应建模。通过蒙特卡洛模拟确定了针对 12-46  $\mu\text{g/mL}$  的谷浓度 ( $C_{\text{min}}$ ) 实现  $\geq 90\%$  达标概率 (PTA) 的给药方案。

结果：LEV 的中位日剂量为 15.4 (7.7-43.5) mg/kg。每位患者采集的中位浓度样本数为 1.5 (1-6) 个。LEV 浓度为 9.11 (1.39-33.79)  $\mu\text{g/mL}$ 。重要的是，78 个随机浓度和 10 名患者的  $C_{\text{min}}$  均处于次治疗水平。13

名患者 (14.9%) 发生了癫痫发作; 所有患者均对剂量递增/丙戊酸有反应。一房室模型描述了其 PK。估算的清除率 (CL) 和分布容积分别为 3.73 L/h 和 28.10 L。协变量分析确定肌酐清除率 (CrCl) 和甘露醇联用是显著的 CL 决定因素。蒙特卡洛模拟表明, 在未使用甘露醇的情况下, 1 g q8h (CrCl 为 20-89 mL/min 时输注 0.5h; CrCl 为 90-129 mL/min 时输注 4h) 或 1.5 g q8h (CrCl 为 130-180 mL/min 时输注 0.5h) 实现了 > 90% 的 PTA。在使用甘露醇的情况下, 需要更高的剂量: 1 g q8h (CrCl 为 20-49 mL/min 时输注 4h) 或 1.5 g q8h (CrCl 为 50-89 mL/min 时输注 0.5h; CrCl 为 90-180 mL/min 时输注 4h)。

结论: 标准的 LEV 预防性给药常导致神经外科患者的暴露不足。LEV 清除率受 CrCl 和甘露醇使用的影响, 对于同时进行甘露醇治疗的患者需要更高的剂量。

## 吡仑帕奈

### 1. 吡仑帕奈在 60 岁及以上局灶性发作患者中的长期疗效和安全性：按酶诱导型抗癫痫药物使用分层的 III 期开放标签扩展研究的事后分析

Long-term efficacy and safety of perampanel in patients aged 60 years and older with focal seizures: Post hoc analysis of phase III open-label extension studies stratified by enzyme-inducing anti-seizure medication use

Epilepsy Behav Rep. 2025 Oct 10;32:100833. doi: 10.1016/j.ebr.2025.100833. PMID: 41179986; PMCID: PMC12573446.

Marawar R, Leppik IE, Wechsler RT, Patten A, Ngo LY.

中文摘要：

目的：考察辅助性吡仑帕奈在  $\geq 60$  岁经历局灶性发作 (FS) (伴或不伴局灶至双侧强直-阵挛发作 [FBTCS], 伴或不伴酶诱导型抗癫痫药物 [EIASMs]) 患者中的两项 III 期开放标签扩展 (OLEx) 研究的长期发现。

方法：研究 307 (NCT00735397) 包括转换期 (16 周; 盲法) 和维持期 (256 周)。研究 335 OLEx (NCT01618695) 包括转换前期 (4 周)、转换期 (6 周) 和维持期 ( $\geq 46$  周)。吡仑帕奈 (2-12 mg/天) 与 1-3 种伴随 ASMs 联用, 其中  $\leq 2$  种 (研究 307) 和  $\leq 1$  种 (研究 335) 为 EIASMs。分析了疗效和安全性结局。

结果：全分析集和安全性分析集纳入了 71 名年龄  $\geq 60$  岁的患者。在 4 年期间, 无论 EIASM 使用情况如何, 癫痫发作频率均下降; FS 的无癫痫发作率为: 第 1 年 0.0% ( $n = 0/71$ ), 第 2 年 2.6% ( $n = 1/38$ ), 第 3 年 5.3% ( $n = 1/19$ ), 第 4 年 0.0% ( $n = 0/14$ )。对于 FBTCS, 这些比率分别为: 第 1 年 26.3% ( $n = 5/19$ ), 第 2 年 22.2% ( $n = 2/9$ ), 第 3 年 40.0% ( $n = 2/5$ ), 第 4 年 0.0% ( $n = 0/4$ )。FS 的 90% 应答率  $\geq 14.0\%$ , FBTCS 的 90% 应答率  $\geq 40.0\%$ 。治疗期间出现的不良事件 (TEAEs) 发生率在第 1 年最高 (87.3% [ $n = 62/71$ ]), 但在第 2-4 年下降 (47.4%-60.4%)。第 1/2 年期间报告最常见的 TEAE 是头晕 (分别为 47.9% [ $n = 34/71$ ] 和 12.5% [ $n = 6/48$ ]), 第 3/4 年期间是跌倒 (分别为 15.8% [ $n = 3/19$ ] 和 14.3% [ $n = 2/14$ ])。

意义：辅助性吡仑帕奈赋予了老年癫痫患者长期的癫痫控制; 安全性与既定的吡仑帕奈安全性特征一致。

### 2. 两种吡仑帕奈口服混悬液制剂在健康受试者中的生物等效性：一项随机交叉研究

Bioequivalence of Two Perampanel Oral Suspension Formulations in Healthy Subjects: A Randomized Crossover Study

Drugs R D. 2025 Nov 18. doi: 10.1007/s40268-025-00526-5. Epub ahead of print. PMID: 41249688.

AbdelMagid AM, Badr KA, Rezk MR.

## 中文摘要:

**背景与目的:** 吡仑帕奈已被批准用于辅助治疗部分性起始发作和原发性全面性强直-阵挛发作。口服混悬液剂型使吞咽片剂困难的患者受益。由于缺乏负担得起的吡仑帕奈口服混悬液仿制药，增加了对市售参比制剂的廉价生物等效替代品的需求。本研究旨在评估空腹条件下给药的两种吡仑帕奈口服混悬液 (0.5 mg/mL) 的生物等效性，重点是当前制剂提供一种具有成本效益且可及的替代品。

**方法:** 这是一项在空腹条件下进行的开放标签、两周期、两序列、交叉、生物等效性研究。健康受试者被随机分配接受单剂量吡仑帕奈口服混悬液 (12 mg)、Lepsiramp (受试制剂) 和 Fycompa® (参比制剂)，中间间隔 6 周的清洗期。72 小时内的最大浓度和浓度-时间曲线下面积是用于评估生物等效性的主要药代动力学参数。

**结果:** 受试制剂与参比制剂的最大浓度的几何均值比及 90% 置信区间为 109.55 (99.49-120.64)，72 小时内浓度-时间曲线下面积的几何均值比及 90% 置信区间为 98.15 (90.68-106.23)，均在 80-125% 的生物等效性范围内。不良事件为轻度头痛和头晕。

**结论:** 这两种口服混悬液制剂具有生物等效性，安全且耐受性良好。这为需要非片剂口服制剂的患者提供了一种有益的、负担得起的替代品。

**临床试验注册:** ClinicalTrials.gov 注册号为 NCT06969963，于 2025 年 5 月 13 日回顾性注册。

### 3. 吡仑帕奈单药治疗中国新诊断局灶性癫痫儿童的疗效和安全性：一项单中心前瞻性研究

Efficacy and safety of perampanel monotherapy in Chinese children with newly diagnosed focal epilepsy: a single-center prospective study

Transl Pediatr. 2025 Oct 31;14(10):2758-2764. doi: 10.21037/tp-2025-396. Epub 2025 Oct 29. PMID: 41216460; PMCID: PMC12597179.

Yitao Hong, Yanyun Lu, Hongling Chen, Zhanli Liu

## 中文摘要:

**背景:** 局灶性癫痫是儿童中最常见的癫痫类型。目前，抗癫痫药物 (ASMs) 是局灶性癫痫的主要治疗方法。吡仑帕奈 (PER) 作为谷氨酸受体  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (AMPA) 的竞争性拮抗剂，在西方国家已被用于治疗儿童局灶性癫痫。我们研究的目的是评估 PER 单药治疗中国新诊断局灶性癫痫儿童 (2-12 岁) 的疗效和安全性。

**方法:** 在这项单中心前瞻性研究中，纳入了新诊断癫痫的中国儿童 (范围 2 至 12 岁)。在 4 至 8 周的滴定期后，患者在 24 周的治疗期内接受 PER 单药治疗。主要终点是维持期 (2 至 8 mg/d) 内的无癫痫发作率和  $\geq 50\%$  应答率。在治疗期间监测了不良事件 (AEs)。

结果：92.2% (95/103) 的新诊断局灶性癫痫儿童完成了 24 周的 PER 单药治疗。该人群的平均维持剂量为  $4.23 \pm 1.38$  mg。12 周和 24 周时的无癫痫发作率分别为 64.2% [61/95, 95% 置信区间 (CI): 54.6% 至 73.8%] 和 53.7% (51/95, 95% CI: 43.7% 至 63.7%)。12 周和 24 周时的应答率分别为 82.1% (78/95, 95% CI: 74.4% 至 89.8%) 和 77.9% (74/95, 95% CI: 69.6% 至 86.2%)。25.3% (24/95, 95% CI: 16.6% 至 34.0%) 的患者报告了治疗期间出现的不良事件 (TEAEs)。PER 总体耐受性良好，本研究中最常见的 AEs 为头晕 (12.6%) 和易怒 (11.6%)。当 PER 血浆浓度高于 500 ng/mL 时，可能导致 AEs 发生率升高。

结论：在安全血浆浓度范围内，PER 单药治疗对中国局灶性癫痫儿童具有良好的疗效和安全性，特别是在患有伴中央颞区棘波的自限性癫痫儿童中。PER 还能显著减少脑电图放电的频率。PER 单药治疗在儿童局灶性癫痫的治疗中总体耐受性良好。

#### 4. 吡仑帕奈作为首个辅助治疗在局灶性起始发作或全面性强直-阵挛发作患者中的疗效和安全性：跨地区的四项上市后研究

Efficacy and safety of perampanel as first adjunctive therapy in patients with focal-onset seizures or generalized tonic-clonic seizures in four post-marketing studies across regions

Epilepsia Open. 2025 Nov 15. doi: 10.1002/epi4.70183. Epub ahead of print. PMID: 41239949.

Meletti S, Punia V, Dash A, Gentile AL, Sáinz-Fuertes R, Goldman S, Goldmann T, Patten A, Kumar D, Ngo LY, Steinhoff BJ.

中文摘要：

目的：对抗癫痫药物 (ASM) 的早期应答与癫痫患者的良好预后相关。需要研究来证实关于吡仑帕奈在不同患者群体和不同地区作为首个辅助治疗的临床使用的现有数据。在此，我们提出了对四项上市后研究的事后分析，以并行考察在不同地理背景下给予吡仑帕奈作为首个辅助 ASM 的疗效和安全性。

方法：接受吡仑帕奈作为首个辅助治疗的患者数据被纳入本项事后分析，数据来自研究 412

(NCT02726074, 韩国)、研究 410 (NCT03288129, 美国)、研究 509 (NCT04202159, 德国) 和研究 501 (NCT04257604, 意大利)。评估内容包括癫痫发作频率较基线/筛选期的中位减少百分比、无癫痫发作率、保留率和安全性。

结果：本研究共纳入 170 名接受吡仑帕奈作为首个辅助治疗的患者，包括来自研究 412 的 102 名，研究 410 的 44 名，研究 509 的 13 名，以及研究 501 的 11 名。在每项研究的最晚时间点，跨发作类型的 50% 应答率均  $\geq 62.5\%$  (范围 62.5%-100.0%)，而无癫痫发作率范围为 25.0% 至 100.0% (中位数 51.6%)。在所有研究中，第 6 个月的保留率均  $\geq 61.8\%$ ，在有数据可用的研究 410 和 501 中，第 12 个月的保留率均  $\geq 54.5\%$ 。总体而言，46.2%-90.9% 的患者经历了  $\geq 1$  次治疗期间出现的不良事件 (TEAE)，13.7%-27.3%

的患者因 TEAE(s) 而停用吡仑帕奈。各项研究报告最常见的 TEAEs 是头晕 ( $\leq 50.0\%$ )、嗜睡 ( $\leq 36.4\%$ ) 和疲劳 ( $\leq 13.6\%$ )。

意义：这项事后分析的结果表明，吡仑帕奈作为首个辅助治疗具有良好的治疗反应，且未观察到新的安全性信号。局限性包括分析的事后性质以及由于研究设计差异而无法合并数据。总体而言，这些数据支持将吡仑帕奈用作癫痫患者的早期治疗。

通俗摘要：本分析考察了一种名为吡仑帕奈的药物，以及当它作为首批添加到常规癫痫治疗中的药物之一时，对癫痫患者的效果如何。数据收集自韩国、美国、德国和意大利进行的四项独立研究。在所有四项研究中，大多数患者在治疗 6 个月后癫痫发作减少。患者报告最常见的副作用包括头晕和嗜睡。吡仑帕奈在治疗早期使用时效果良好，大多数人能够继续服用吡仑帕奈而没有重大困难。

## 5. 与吡仑帕奈保留率、应答、无癫痫发作和耐受性相关的临床因素：来自 PERMIT 扩展研究的真实世界证据

Clinical factors associated with perampanel retention, response, seizure freedom and tolerability: real-world evidence from the PERMIT Extension study

Ther Adv Neurol Disord. 2025 Nov 8;18:17562864251387912. doi: 10.1177/17562864251387912. PMID: 41230120; PMCID: PMC12602949.

Alsaadi T, Penovich P, Auvin S, López-Gonzalez J, Gennaro GD, Wheless J, Yamamoto T, Takahashi S, Maehara T, Trinka E, Cappucci S, Sainz-Fuertes R, Villanueva V.

中文摘要：

背景：吡仑帕奈 (PER) 在治疗局灶性和全面性发作方面有效。吡仑帕奈有效性和耐受性汇总分析 (PERMIT) 扩展研究是一项大型的 PER 临床实践研究的汇总分析，评估了 PER 在超过 6800 名癫痫患者中的有效性和安全性/耐受性。

目的：旨在确定在临床实践中使用 PER 时，与保留率、应答、无癫痫发作和耐受性相关的临床因素。

设计：对 PERMIT 扩展研究中纳入的所有个体数据进行的探索性事后分析。

方法：进行了单变量和多变量逻辑回归分析，以识别与保留率、应答率（癫痫发作频率减少  $\geq 50\%$ ）、无癫痫发作率（至少自上次访视以来无发作）和不良事件 (AEs) 发生率相关的基线因素。

结果：共纳入了 6822 名接受 PER 治疗的癫痫患者。与保留率相关的基线因素为无精神共病（优势比 [95% 置信区间], 1.99 [1.403-2.825];  $p < 0.001$ ）、较少的局灶性发作 (1.01 [1.004-1.014];  $p < 0.001$ ) 和较少的既往抗癫痫药物 (ASMs; 1.06 [1.013-1.119];  $p = 0.013$ )。与应答相关的因素为无局灶性发作 (2.12 [1.532-2.924];  $p < 0.001$ )、较少的既往 ASMs (1.19 [1.136-1.250];  $p < 0.001$ ) 和不伴随使用钠通道阻滞剂 (SCB)

类 ASM(s) (1.96 [1.455-2.628];  $p < 0.001$ )。与无癫痫发作相关的因素为较少的发作总数 (1.04 [1.020-1.061];  $p < 0.001$ )、无局灶性发作 (3.45 [2.387-4.979];  $p < 0.001$ )、较少的既往 ASM(s) (1.11 [1.028-1.205];  $p = 0.008$ )、不伴随使用 SCB 类 ASM(s) (1.46 [1.051-2.028];  $p = 0.024$ ) 和不伴随使用  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 能 ASM(s) (2.08 [1.266-3.412];  $p = 0.004$ )。与 AEs 发生相关的因素为年龄较大 (1.01 [1.006-1.015];  $p < 0.001$ )、癫痫病程较长 (1.01 [1.010-1.012];  $p = 0.04$ )、存在精神共病 (1.74 [1.469-2.062];  $p < 0.001$ ) 和既往 ASM(s) 数量较多 (1.09 [1.069-1.119];  $p < 0.001$ )。

结论：本研究确定了与 PER 真实世界有效性和耐受性相关的临床因素，这可能有助于为临床实践中的治疗决策提供参考。

## 醋酸艾司利卡西平

### 1. 醋酸艾司利卡西平治疗诊断为局灶性癫痫障碍儿童的安全性和疗效：系统综述和荟萃分析

Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate in Children Diagnosed With a Focal Seizure Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis

Brain Behav. 2025 Dec;15(12):e71036. doi: 10.1002/brb3.71036. PMID: 41287184; PMCID: PMC12643949.

Das NB, Haq MZU, Anwar E, Das M, Asif A, Naeem U, Khan MM, Arshad M, Javed S, Akilimali A.

中文摘要：

背景：癫痫可能对认知和社会功能产生负面影响。醋酸艾司利卡西平 (ESL) 用于治疗局灶性发作，尽管其安全性与疗效，特别是作为添加治疗时，值得更多研究。本研究旨在通过分析相关临床试验的数据，评估 ESL 在局灶性发作儿童中的安全性和疗效。

方法：本研究遵循 PRISMA 指南进行，并已在 PROSPERO 2024 登记册上注册 (CRD42024569119)。通过 Cochrane CENTRAL、PubMed/MEDLINE 和 Google Scholar 对截至 2024 年 7 月的比较 ESL 与安慰剂的研究进行了详细检索。对于荟萃分析，应用了 Mantel-Haenszel 随机效应模型，并使用  $I^2$  指数测量异质性。

结果：本研究共纳入来自随机对照试验的 742 名儿童；其中，414 名给予 ESL，而 328 名给予安慰剂。与安慰剂相比，ESL 显著降低了癫痫发作频率 (标准化均数差 [SMD] = -0.29; 95% CI [-0.57, -0.02])。尽管如此，它与较高的副作用风险相关，包括头痛、嗜睡、恶心、呕吐、复视和头晕。测量不良事件以评估临床意义。52.2% 的 ESL 治疗参与者发生治疗期间出现的相关不良事件 (TEAEs)，而安慰剂组为 49.1% (RR = 1.08; 95% CI [0.96-1.20];  $p = 0.20$ )，表明总体上无统计学显著增加。然而，特定的不良事件在 ESL 组中显著更常见，包括嗜睡：RR = 1.95; 95% CI (1.11-3.43);  $p = 0.02$  和复视：RR = 4.34; 95% CI (1.60-11.78);  $p = 0.004$ 。其他常见但无显著差异的不良事件包括头痛 (11.49%)、呕吐 (6.15%)、恶心 (3.34%) 和头晕 (3.2%)。据报道，5.2%-5.9% 的 ESL 患者因不良事件中断治疗，而安慰剂患者为 2.3%-2.5%。大多数不良事件为轻度至重度，尽管严重不良事件 (如癫痫持续状态、器械相关问题) 在 ESL 组中更常见。

结论：虽然 ESL 增加了不良反应的风险，但它大幅降低了局灶性癫痫儿童的癫痫发作频率。这些风险需要定期监测。后续研究应集中于长期有效性、安全性以及减轻 ESL 负面影响的方法。

## 丙戊酸

### 1. 抗癫痫药物多药联合治疗中的丙戊酸钠相关血小板减少症：一例病例报告及文献综述

Sodium Valproate-Associated Thrombocytopenia in Antiepileptic Drug Polypharmacy: A Case Report and Review of the Literature

Am J Case Rep. 2025 Nov 22;26:e949595. doi: 10.12659/AJCR.949595. PMID: 41272959.

Xuehua Deng, Xinyi Tu, Shiwen Yang, Jianghong Xiong, Yuanjian Yang, Shuzhen Jiang

中文摘要：

背景：药源性血小板减少症 (DITP) 是一种潜在危及生命的不良药物反应，约占获得性血小板减少症病例的 20% 至 25%。丙戊酸钠 (VPA) 和左乙拉西坦是广泛使用的抗癫痫药物；据报道，VPA 相关血小板减少症的发生率在 5% 至 32% 之间，具体取决于血清浓度。尽管这两种药物经常在难治性癫痫的管理中联合使用，但关于它们协同血液学风险的信息有限。

病例报告：我们遇到了一例 31 岁患有癫痫性精神障碍的男性 DITP 病例，该患者正在接受 VPA 和左乙拉西坦联合治疗。患者此前曾接受过 VPA 或左乙拉西坦单药治疗，未出现血小板减少症。然而，在开始联合治疗后，患者出现了进行性血小板减少症，血小板计数最低值为  $47 \times 10^9/L$ 。实验室检测显示血清 VPA 浓度为  $112.4 \mu g/mL$ ，超过了治疗范围 ( $50-100 \mu g/mL$ )。停用 VPA 后，血小板计数逐渐恢复至  $93 \times 10^9/L$ ，接近正常水平。

结论：该病例凸显了左乙拉西坦与 VPA 之间潜在的药代动力学相互作用，表明左乙拉西坦可能影响 VPA 的代谢。它强调了在联合治疗期间对 VPA 浓度进行密切治疗药物监测的重要性，并强调需要进一步调查新型与传统抗癫痫药物之间的代谢相互作用。

### 2. 丙戊酸诱导的胎盘毒性：机制探究与生物活性叶酸的治疗潜力

Valproic acid-induced placental toxicity: mechanistic insights and the therapeutic potential of bioactive folates

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025 Nov 18. doi: 10.1007/s00210-025-04798-1. Epub ahead of print. PMID: 41251752.

Shehzadi N, Ahmad M, Baqir F, Asif T, Naz N.

中文摘要：

丙戊酸 (VPA) 是一种抗癫痫药物，具有致畸作用。本研究在大鼠模型中探索了生物活性叶酸衍生物——5-甲基四氢叶酸 (5-MTHF) 和亚叶酸——对抗 VPA 诱导的胎盘损伤的保护潜力。妊娠 Sprague-Dawley 大鼠被分为三组：对照组、VPA 处理组 ( $1200 \text{ mg/kg}$ , E10) 和 VPA 联合每日补充生物活性叶酸组。组织病理学表明，VPA 暴露导致所有胎盘层显著变薄和排列紊乱，同时伴有蜕膜细胞缺失、连接区糖原细胞耗竭以及迷路

区胎儿脉管系统破坏。这些形态学异常与促炎细胞因子标志物 TNF- $\alpha$  和 IL-6 以及氧化应激标志物 HO-1 的显著上调相关。计算机模拟 (In silico) 研究发现, VPA 与 MTR 弱结合 ( $\Delta G = -4.5$  kcal/mol), 这可能会影响甲基化过程。补充生物活性叶酸保留了胎盘结构, 恢复了糖原和蜕膜细胞密度, 减少了血管损伤, 并显著减轻了炎症和氧化标志物。这种保护作用最可能与 5-MTHF 和亚叶酸的代谢易用性有关, 它们能够绕过受损的叶酸代谢通路。我们的发现指出, 在对抗 VPA 诱导的胎盘毒性方面, 生物活性叶酸优于合成叶酸。本研究强调了使用生物活性叶酸疗法在保障需要 VPA 治疗的妊娠中的胎盘健康和胎儿发育方面的转化潜力, 以及将其纳入临床风险管理策略的重要性。

### 3. 父亲使用丙戊酸及其共享遗传易感性对子代神经发育的影响

Paternal valproate use and impact of shared genetic susceptibility on child neurodevelopment

Sci Rep. 2025 Nov 7;15(1):39033. doi: 10.1038/s41598-025-23377-1. PMID: 41203668; PMCID: PMC12595016.

Olstad EW, Nordeng HME, Bjørk MH, Selmer K, Gervin K.

中文摘要:

在精子发生期间父亲使用丙戊酸与子代神经发育障碍 (NDDs) 风险增加有关, 但遗传混杂因素的作用尚不清楚。利用来自挪威母父子队列研究 (MoBa) 的数据, 我们评估了接受丙戊酸 ( $n = 41$ )、拉莫三嗪或左乙拉西坦 ( $n = 37$ )、其他抗癫痫药物 (ASMs;  $n = 80$ ) 治疗的癫痫父亲以及健康对照 ( $n = 54,752$ ) 对癫痫、注意缺陷多动障碍 (ADHD) 和自闭症谱系障碍 (ASD) 的遗传易感性。

与使用拉莫三嗪或左乙拉西坦 (平均差异: 0.66, 95% CI: 0.21-1.11,  $p \approx 0.005$ )、其他 ASMs (0.41, 95% CI: 0.02-0.81,  $p \approx 0.04$ ) 和对照组 (0.85, 95% CI: 0.54-1.15,  $p = 5.8 \times 10^{-8}$ ) 相比, 使用丙戊酸的父亲具有显著更高的癫痫多基因风险评分 (PRSs)。在父亲 ASM 使用或癫痫 PRS 与子代神经发育结局之间未发现稳健的关联。在癫痫、ADHD 和 ASD 的 PRSs 中权重前 1% 的单核苷酸多态性 (SNPs) 之间发现了显著的遗传重叠 (428 个基因,  $p \approx 0.0001$ ), 且在神经发育通路中富集。这些结果强调了在评估父亲丙戊酸暴露风险时, 考虑共享遗传易感性的重要性。

### 4. 维生素 E-丙戊酸联合治疗减轻了氯氰菊酯加剧的癫痫发作中的氧化应激、神经炎症、相关认知缺陷和神经元损伤

Vitamin E-valproate co-therapy attenuated oxidative stress, neuroinflammation, related cognitive deficits and neuronal damage in Cypermethrin exacerbated seizure

BMC Pharmacol Toxicol. 2025 Nov 5;26(1):184. doi: 10.1186/s40360-025-01027-6. PMID: 41194302; PMCID: PMC12587595.

Imam A, Tunde AM, Amin A, Abdulmajeed WI, Attai AG, Akorede AA, Ijomone OM, Ajao MS.

中文摘要:

背景：癫痫以反复发作的癫痫和相关的认知障碍为特征，常被环境神经毒素（如氯氰菊酯）加剧。本研究调查了氯氰菊酯 (CPM) 对戊四氮 (PTZ) 诱导的癫痫发作的影响，以及维生素 E (VIT E) 和丙戊酸 (VAP) 单独及联合使用的潜在神经保护特性。

方法：进行了行为学测试、生化测定和免疫组化分析，以评估癫痫发作严重程度、认知表现、神经元完整性以及神经炎症和氧化应激的标志物。

结果：PTZ 诱导的癫痫发作显著增加了癫痫严重程度，并损害了 T 迷宫、Y 迷宫和 Morris 水迷宫测试中的认知表现，CPM 加剧了这些缺陷。免疫组化染色显示海马体中有大量神经元和中间神经元缺失，伴随着小胶质细胞激活增强。生化分析显示促炎细胞因子 (TNF- $\alpha$ ) 和氧化应激标志物 (MDA) 水平升高，同时抗氧化酶活性 (SOD) 降低。VAP 或 VIT E 的治疗干预在不同程度上减轻了这些影响，展示了癫痫发作评分、认知表现、神经元完整性的改善，以及神经炎症和氧化应激标志物的减少。这些发现强调了联合使用 VAP 和 VIT E 在管理癫痫发作及相关神经病理改变方面的潜在协同益处。

结论：本研究强调了环境毒素对癫痫相关认知和神经元损伤的加剧作用，同时为基于抗氧化剂的联合疗法作为减轻这些影响的有前景的方法提供了证据。

## 5. 促进重症监护室丙戊酸钠合理使用的研究

The study of promoting the rational use of sodium valproate in the intensive care unit

Sci Rep. 2025 Nov 17;15(1):40168. doi: 10.1038/s41598-025-23980-2. PMID: 41249333; PMCID: PMC12623800.

Yi Xu, Jinmeng Chen, Kailang Li, Jia Liu, Jun Su, Meiling Yu

中文摘要：

丙戊酸钠 (VPA) 是临床实践中常用的一线抗癫痫药物，许多因素会影响 VPA 的血药浓度。本研究旨在确定我院重症监护室 (ICU) 患者丙戊酸钠 (VPA) 血清水平偏低的原因，以促进 ICU 中 VPA 的更合理使用。回顾性分析了 2019 年至 2020 年期间 57 名患者测定的 VPA 谷浓度。评估了这些患者的处方药物是否存在潜在的药物相互作用，并评估了护理人员采用的 VPA 片剂经肠饲管给药的操作程序。VPA 的平均谷浓度为  $33.11 \pm 19.14 \mu\text{g/mL}$ ，57 名患者中仅有 22.8% 达到了 50-100  $\mu\text{g/mL}$  的治疗范围。在 57 名使用 VPA 的患者中，发现 6 名联用了碳青霉烯类抗生素，这导致了血 VPA 浓度降低。此外，护士使用的错误的肠饲管给药程序导致了显著的药物损失。在临床药师对医务人员进行教育和培训后，这两个主要不利因素得以消除。此外，医院药事管理委员会采纳了建议并引进了 VPA 注射剂作为一种剂型。干预后，收集了 2021 年 4 月至 2024 年 10 月 ICU 病房共 88 名使用 VPA 的患者数据。这些患者的平均 VPA 谷浓度为  $67.69 \pm 21.70 \mu\text{g/mL}$ ，显著高于干预前。达到 50-100  $\mu\text{g/mL}$  血 VPA 浓度的患者百分比增加至 80.7%，癫痫控制率从干预前的 22.2% 上升至干预后的 65.4%，在重症患者中倾向于使用 VPA 注射液以减少鼻饲给药的使用。总之，临床药师促进了 ICU 病房 VPA 的合理使用，导致 VPA 平均谷浓度显著增加。

# 其他药物：

## 1. 芬氟拉明治疗伴睡眠期棘慢波激活的发育性癫痫性脑病 (DEE-SWAS)：一项探索性研究

Fenfluramine for developmental and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep (DEE-SWAS): An exploratory study

Epilepsy Res. 2025 Dec;218:107687. doi: 10.1016/j.eplesyres.2025.107687. Epub 2025 Oct 17. PMID: 41175602.

Parra-Díaz P, Gil-Nagel A, Román IS, Pascual-Zapatero I, Valls-Carbó A, Aledo-Serrano Á, Beltrán-Corbellini Á.

中文摘要：

目的：旨在评估芬氟拉明 (FFA) 在伴睡眠期棘慢波激活的发育性癫痫性脑病 (DEE-SWAS) 患者中的安全性和潜在疗效。

方法：我们在 DEE-SWAS 儿科患者中进行了一项 FFA 的开放标签、干预性、探索性研究。我们评估了癫痫发作频率、强度和棘慢波指数 (SWI) 的变化，以及非癫痫发作结局，包括使用 BRIEF®-2 和 Vineland-3 问卷进行的神经心理学评估、睡眠习惯评估，以及照护者报告的认知、行为和运动症状的变化。记录了不良反应和伴随抗癫痫药物 (ASMs) 的变化。

结果：纳入了 6 名患者 (2 名女性，中位年龄 10 岁，范围 4-11 岁)，中位随访时间为 12 个月 (9-13 个月)。FFA 耐受性良好；仅 2 名患者经历了轻度、一过性的不良事件，所有参与者在整个研究期间均继续治疗。4/6 (66.7%) 的患者 SWI 改善，其中 2 名减少  $\geq 50\%$  (1 名接近消失)。据报告癫痫发作严重程度减轻，尽管其频率保持不变。66.7% 的患者减少了伴随皮质类固醇和 ASMs 的总剂量。基于 BRIEF®-2 评分，4/6 (66.7%) 的患者执行功能显示出改善趋势，尽管 Vineland-3 评分保持稳定。照护者还报告了感知到的行为、认知和睡眠方面的改善。

结论：在我们的 DEE-SWAS 患者队列中，FFA 是一种安全且潜在有效的治疗方法。我们观察到大多数患者 SWI 降低，以及执行功能的适度改善。这些初步发现支持需要更大规模的研究来证实疗效并探索长期结局。

## 2. 羟基羧酸受体 2 介导 $\beta$ -羟基丁酸在小鼠中的抗癫痫作用

Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2 Mediates  $\beta$ -hydroxybutyrate's Antiseizure Effect in Mice

Ann Neurol. 2025 Nov 26. doi: 10.1002/ana.78098. Epub ahead of print. PMID: 41305866.

Naderi S, Williamson J, Sun H, Joshi S, Spera RJ, Zaib S, Sharma S, Sun C, Brodovskiy A, Zawar I, Kapur J.

中文摘要：

目的：生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物的饮食方案，常用于治疗耐药性癫痫发作，并正在针对阿尔茨海默病和其他神经精神疾病进行研究。然而，其作用机制仍不清楚。 $\beta$ -羟基丁酸是生酮饮食产生的主要循环酮体，可能通过结合一种最近鉴定出的  $G_i$  偶联受体——羟基羧酸受体 2 (HCAR2)——来介导其对癫痫发作的作用。

方法：使用 RNAscope 原位杂交测定和实时定量聚合酶链反应评估了小鼠脑内 HCAR2 的表达。我们在 S129 小鼠背景上利用 CRISPR-Cas 技术生成了 HCAR2<sup>-/-</sup> 小鼠。进行全细胞电流钳记录以测量海马齿状回颗粒细胞的被动和主动膜特性。进行电压钳记录以记录突触电流。使用了两种互补的体内小鼠模型——诱导癫痫持续状态 (SE) 的持续海马刺激模型和点燃模型——来诱导癫痫发作。

结果：HCAR2 定位于齿状回颗粒细胞和小胶质细胞。在具有 HCAR2 的小鼠中， $\beta$ -羟基丁酸通过使静息膜电位超极化、提高动作电位阈值以及降低齿状回颗粒细胞的发放频率来降低神经元兴奋性。 $\beta$ -羟基丁酸抑制了兴奋性突触传递。这些效应在 HCAR2<sup>-/-</sup> 小鼠中失效。HCAR2<sup>-/-</sup> 小鼠未显示出认知障碍。此外， $\beta$ -羟基丁酸不影响 HCAR2<sup>-/-</sup> 小鼠的癫痫发作。然而，它减少了 HCAR2<sup>+/+</sup> 小鼠癫痫发作的持续时间和严重程度。

解释：这些发现表明，HCAR2 通过调节神经元兴奋性和突触传递来介导  $\beta$ -羟基丁酸的抗癫痫作用。这些研究提出了生酮饮食抗癫痫作用的一种新机制。

### 3. 姜黄素对癫痫发作的治疗作用及其作用机制

Therapeutic effects of curcumin on seizure and its mechanisms of action

Inflammopharmacology. 2025 Nov 24. doi: 10.1007/s10787-025-02053-w. Epub ahead of print. PMID: 41276749.

Razavi SM, Najafi Arab Z, Hosseini Y, Niknejad A, Mavaddat H, Momtaz S, Jamialahmadi T, Kesharwani P, Abdolghaffari AH, Sahebkar A.

中文摘要：

癫痫是一种显著降低确诊个体生活质量的神经系统疾病。鉴于脑内突触能量释放失衡，癫痫发作是癫痫障碍的主要标志。传统治疗在管理症状和预防癫痫复发方面往往存在不足。由于其抗炎、抗氧化、抗凋亡和神经保护特性，姜黄素在癫痫管理中显示出潜力。旨在收集关于姜黄素治疗和预防癫痫发作作用的最新证据，重点关注其作用机制和治疗潜力。截至 2024 年 8 月，从包括 PubMed、Google Scholar、Cochrane Library 和 ScienceDirect 在内的有效搜索引擎收集了临床、体内和体外原始研究。姜黄素显著降低促炎细胞因子 (IL-6、IL-1 $\beta$ 、MCP、TNF- $\alpha$ )，同时增加抗炎细胞因子 (IL-10)。它抑制炎症基因和信号通路 (如 COX-2 和 NLRP3) 的表达。其抗氧化作用通过 SOD、CAT、GPx 和 GSH 的升高，以及氧化应激标志物 (NO、MDA、iNOS、MLK、RIP-1、GFAP) 的降低得到证实。Caspase-3 水平降低和 CA1 神经元存活增加确保了其抗凋亡特性。此外，姜黄素调节关键的病理生理通路，包括 AP-1、JNK、c-fos 和 c-jun。这

些作用共同导致癫痫发作严重程度、持续时间和频率的减少，以及癫痫发作潜伏期的增加。姜黄素通过其抗炎、抗氧化和抗凋亡作用，在癫痫发作管理中展示了显著的治疗特性。然而，其临床应用受到生物利用度问题的限制，需要进一步研究以优化递送方法，并通过广泛的临床试验确认疗效和安全性。

#### 4. 长期给予 EQU-001 (伊维菌素) 抑制婴儿癫痫性痉挛综合征大鼠模型中的痉挛

Long-term administration of EQU-001 (ivermectin) suppresses spasms in a rat model of infantile epileptic spasms syndrome

Epilepsy Res. 2025 Nov 21;219:107712. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2025.107712. Epub ahead of print. PMID: 41275582.

Chern CR, Schonwald A, Vieira K, Velíšková J, Velíšek L.

中文摘要:

我们研究了长期和急性给予 EQU-001 (伊维菌素) 对产前暴露于倍他米松的未成熟大鼠以及婴儿癫痫性痉挛综合征 (IESS) 模型中 NMDA 诱发的痉挛的影响。孕鼠在妊娠第 15 天注射倍他米松 (2 × 0.4 mg/kg, i.p.)。子代从出生后第 10 天 (P) 到 P15 每日注射伊维菌素一次 (1-4 mg/kg, i.p.)。在 P15 用 NMDA (17 mg/kg, i.p.) 触发痉挛。其他大鼠在 P15 NMDA 之前接受单剂伊维菌素 (1-8 mg/kg, i.p.)，以测试急性抗惊厥活性。此外，使用了一个随机模型：在 P12 触发痉挛，并在 P12 这次痉挛发作后启动伊维菌素治疗 (4 mg/kg)，在 P12、P13 和 P14 给药，并在 P13 和 P15 引发额外的痉挛。使用烟碱型胆碱能 α7 激动剂来模拟伊维菌素的作用，并使用 α7 拮抗剂与伊维菌素联用以阻止其作用。P10-P15 给予 4 mg/kg 伊维菌素显著抑制了 P15 痉挛的发生，该效果与 ACTH (阳性对照) 相当。相反，P15 急性给予伊维菌素对痉挛无影响。在随机试验中，伊维菌素抑制了痉挛的发生以及 P15/P12 痉挛比率。伊维菌素还降低了这些动物的体重增加。烟碱型胆碱能 α7 药物均未能模拟或阻止伊维菌素的作用。我们的数据表明，伊维菌素可能成为治疗 IESS 武器库中的有力工具，然而该作用的机制仍有待确定。

#### 5. 病例报告：使用阿那白滞素、生酮饮食和诱导低温对一例儿科 FIRES 患者进行成功的多模式管理

Case Report: Successful multimodal management of FIRES in a pediatric patient using anakinra, ketogenic diet, and induced hypothermia

Front Pediatr. 2025 Nov 10;13:1621719. doi: 10.3389/fped.2025.1621719. PMID: 41293210; PMCID: PMC12641022.

Caporale M, Lais G, Gulli' A, Caporale C, Piastra M, Conti G.

中文摘要:

热性感染相关癫痫综合征 (FIRES) 是一种破坏性的、难治性癫痫性脑病，通常发生于既往健康的学龄儿童，在经历短暂、非特异性的发热性疾病之后。在本研究中，我们讨论了一例患有 FIRES 的既往健康的 10 岁女

孩病例，在使用高剂量传统和非传统抗癫痫药物治疗难治性癫痫持续状态无效后，采用了涉及静脉注射皮质类固醇、免疫球蛋白、生酮饮食和诱导低温的治疗方案。我们进行了包括腰椎穿刺、血液检测、连续脑电图监测、脑部 MRI 以及自身免疫和传染病组合检测在内的诊断检查，以阐明该疾病的病因。我们的患者对免疫抑制疗法和生酮饮食有反应，病情逐渐改善至完全康复，仅伴有轻微的神经认知后遗症。尽管文献中已有关于 FIRES 患者的描述，但最佳管理方案尚未明确，因此需要进行前瞻性队列研究。该病例凸显了结合免疫调节、代谢支持和神经保护的及时、多模式治疗方法的潜在益处。早期给予阿那白滞素和启动生酮饮食可能有助于控制癫痫发作并缩短 ICU 住院时间。迅速诊断和跨学科护理对于改善这种危及生命的儿科疾病患者的结局至关重要。

## 6. 针对 ALDH7A1 缺乏导致的吡哆醇依赖性癫痫的新疗法：在小鼠中进行上游酶抑制的首个原理论证

New treatment for pyridoxine-dependent epilepsy due to ALDH7A1 deficiency: first proof-of-principle of upstream enzyme inhibition in the mouse

Brain Commun. 2025 Oct 14;7(6):fcf397. doi: 10.1093/braincomms/fcaf397. PMID: 41221123; PMCID: PMC12598649.

van Karnebeek CDM, Gailus-Durner V, Engelke UF, Seisenberger C, Marschall S, Dragano NRV, da Silva-Buttkus P, Leuchtenberger S, Fuchs H, Hrabě de Angelis M, Wevers RA, Coughlin CR, Lefeber DJ.

中文摘要：

由隐性 ALDH7A1 突变引起的吡哆醇依赖性癫痫 (PDE) 以难治性癫痫为特征，通常对抗癫痫药物无反应。无论是否补充吡哆醇（维生素 B6）和进行赖氨酸限制疗法，患者仍表现出严重的残留神经认知缺陷。我们评估了抑制上游的 2-氨基己二酸半醛合酶 (AASS) 作为一种新型治疗策略，以减少被认为具有神经毒性的累积代谢物（ $\alpha$ -氨基己二酸半醛、 $\Delta 1$ -哌啶-6-羧酸、哌啶酸、6-氧代-哌啶酸和 2S,6S-/2s,6R-氧丙基哌啶-2-羧酸）。我们利用现有的高赖氨酸血症小鼠敲除模型 (Aass-knockout)，并通过 CRISPR/Cas（成簇的规律间隔的短回文重复序列及 CRISPR 相关蛋白）生成了 PDE 模型，即 Aldh7a1 单敲除模型，并生成了双敲除 Aass/Aldh7a1 小鼠。进行了下一代代谢组学筛查，以测量野生型和突变型小鼠脑、肝脏和血浆中的所有已知生物标志物。代谢组学在所有样本中证实了 Aldh7a1 敲除和 Aass 敲除小鼠的已知代谢标志物。与 Aldh7a1 敲除小鼠相比，双敲除 Aass/Aldh7a1 小鼠脑和肝脏组织中潜在的神经毒性代谢物（ $\Delta 1$ -哌啶-6-羧酸、哌啶酸、6-氧代-哌啶酸和 2S,6S-/2s,6R-氧丙基哌啶-2-羧酸）显著减少。血浆分析显示已知生物标志物显著减少，表明这是人类患者中一种可靠的监测选项。我们展示了首个哺乳动物证据，表明 AASS 抑制是挽救与 PDE 相关的异常脑代谢的可行策略。这可能针对尽管补充了充足的维生素 B6，但仍由持续的赖氨酸分解代谢相关神经毒性引起的智力障碍和神经功能缺损。

## 7. 生酮饮食改变肠道菌群作为耐药性癫痫的替代治疗靶点

Alteration of Gut Microbiota by Ketogenic Diet as an Alternative Therapeutic Target for Drug-Resistant Epilepsy

Microorganisms. 2025 Nov 6;13(11):2539. doi: 10.3390/microorganisms13112539. PMID: 41304225; PMCID: PMC12654696.

Mi Tang, Wei Wang, Jiwen Wang, Yingyan Wang

中文摘要:

作为最严重和最广泛的神经系统疾病之一，癫痫影响着全球近 7000 万人。在该疾病的发展过程中，经常在患者中观察到肠道菌群的显著改变。在占病例约 20-30% 的耐药性癫痫的治疗期间，生酮饮食 (KD)——一种包含高脂肪、适量蛋白质和低碳水化合物的饮食——已被广泛使用并显示出有前景的治疗效果。近期研究表明，KD 神经保护作用的潜在机制与肠道菌群有关，而肠道菌群的组成受该治疗的显著影响。在本综述中，我们总结了 KD、肠道菌群和癫痫之间关系的最新进展，重点是 KD 治疗下的肠道细菌变化，希望能将肠道菌群确定为癫痫的潜在治疗靶点。

## 8. 肌醇对红藻氨酸诱导的癫痫的剂量依赖性效应：电生理学、行为学、转录组学及 DNA 甲基化组研究

Dose-Dependent Effects of Myo-Inositol on Kainic Acid-Induced Epilepsy: Electrophysiological, Behavioral, Transcriptomic, and DNA Methylation Studies

Int J Mol Sci. 2025 Nov 17;26(22):11102. doi: 10.3390/ijms262211102. PMID: 41303586; PMCID: PMC12652981.

Kharkhelauri L, Gamkrelidze G, Bokuchava V, Tsverava L, Lepsveridze E, Lagani V, Kokaia M, Solomon R.

中文摘要:

癫痫是一种常见的神经系统疾病，其特征为自发性反复发作 (SRS)。癫痫发生是一个多层面的病理生理过程，它将正常的大脑转变为易发生慢性癫痫发作的大脑。靶向癫痫发生是癫痫治疗的一个引人注目的方向。因此，发现能够对抗、减轻或修饰癫痫发生的新药是现代神经科学面临的一项重大挑战。我们先前的工作表明，在红藻氨酸 (KA) 诱导的癫痫持续状态后模型中，28 天的肌醇 (MI) 治疗减少了运动性和脑电图 SRS 的频率和持续时间，甚至在停止治疗后的接下来的 4 周内也是如此，并将 MI 鉴定为一种有前景的抗癫痫发生化合物。为了进一步评估 MI 的剂量依赖性疗效，我们应用相同的实验模型，使用 30 mg/kg (早期研究中使用的剂量)、60 mg/kg 和 120 mg/kg，以评估其对海马脑电图和运动性 SRS 以及在 Morris 水迷宫测试中对 KA 诱导的空间学习和记忆损害的影响。我们发现，MI 对癫痫发生的行为学和脑电图表现具有持久的、剂量依赖性的抑制作用，并改善了由癫痫持续状态 (SE) 诱导的空间学习和记忆缺陷，其中 60 mg/kg 显示为最有效剂量。此外，我们调查了与最佳 MI 剂量相关的转录组学和表观遗传改变，并在海马中鉴定了多个受影响的通路。有趣的是，MI 治疗导致几个离子通道亚基的转录组上调并防止其下调，包括 GRIK3 和

GRIN3A (红藻氨酸和 NMDA 受体亚基) 以及钠通道亚基 SCN4。获得的数据突出了癫痫治疗的新分子靶点, 并支持 MI 的转化潜力。

## 9. 用于癫痫治疗的脂质体: 迈向更好的脑靶向和降低的毒性

Liposomes for epilepsy treatment: Toward better brain targeting and reduced toxicity

Nanomedicine. 2025 Nov;70:102874. doi: 10.1016/j.nano.2025.102874. Epub 2025 Nov 3. PMID: 41192805.

Lafi Z, Asha S, Asha N.

中文摘要:

癫痫是一种慢性神经系统疾病, 其特征为反复、无诱因的癫痫发作, 可能导致认知障碍、精神共病和生活质量下降。虽然癫痫控制对于最大限度地减少长期神经损伤至关重要, 但传统的抗癫痫药物 (ASMs) 常受到脑渗透性有限、全身毒性和耐药性的阻碍。脂质体药物递送系统提供了一种有前景的方法, 通过增强中枢神经系统靶向性、改善药物溶解度和稳定性以及减少脱靶效应来克服这些局限性。表面功能化脂质体和免疫脂质体的最新进展支持向致痫区域和神经炎症靶点进行位点特异性递送, 从而有助于实现更精准和耐受性更好的治疗。尽管取得了令人鼓舞的进展, 但在制剂优化、靶向特异性和临床转化方面仍存在重要挑战。脂质体平台的持续改进可能会显著推进个体化和有效的癫痫管理。

# 药物监测：

## 1. 将测量不确定度纳入游离丙戊酸监测：治疗药物监测的估算及临床影响

Incorporating measurement uncertainty into free valproic acid monitoring: estimation and clinical impact for therapeutic drug monitoring

Clin Chim Acta. 2026 Jan 15;579:120679. doi: 10.1016/j.cca.2025.120679. Epub 2025 Oct 30. PMID: 41176049.

Rigo-Bonnin R, Mas-Bosch V, Blanco-Font A.

中文摘要：

**背景** 丙戊酸 (VPA) 被广泛处方用于癫痫和其他神经系统疾病。由于非线性药代动力学、广泛的蛋白结合和狭窄的治疗区间，其临床管理具有挑战性。由于仅未结合（“游离”）部分具有药理活性，监测血清中游离 VPA 浓度比总水平更具信息量。直接测量和预测方程均受测量不确定度 (MU) 的影响，这可能会影响治疗解释。

**目的** 旨在利用直接测量和已发表的预测方程估算游离 VPA 浓度的 MU，并评估相对于 (5-15) mg/L 治疗区间，具有 MU 意识的报告如何影响治疗分类。

**材料与方** 游离和总 VPA 浓度通过平衡透析结合 LC-MS/MS 测定，并与十个已发表的预测方程进行比较。依据 ISO/TS 20914:2019 和 GUM（测量不确定度表示指南）估算 MU，符合 ISO 15189:2022 要求。构建了不确定度预算，并分析了九个患者病例，比较了考虑与不考虑 MU 时的治疗分类。

**结果** 直接测量显示相对 MU 范围为 5% 至 8%。预测方程显示出更宽且更多变的不确定度，特别是在低白蛋白血症和 ICU 患者中。纳入 MU 改变了 9 名患者中 4 名 (44%) 的治疗分类，主要是在下限决策值 (5 mg/L) 附近，导致更多结果被报告为“不确定”。

**结论** 报告带有 MU 的游离 VPA 浓度可以降低错误分类的风险并增强透明度，符合 ISO 15189:2022 认可要求。在治疗药物监测中明确考虑 MU 代表着向更安全、基于证据的临床实践迈进了一步。

## 2. 使用蛋白结合模型对癫痫儿童游离和总丙戊酸进行群体药代动力学建模与模拟

Population Pharmacokinetics Model and Simulation of Unbound and Total Valproic Acid in Epileptic Children Using a Protein Binding Model

Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2025 Dec;137(6):e70142. doi: 10.1111/bcpt.70142. PMID: 41243208.

Tingting Yue, Limei Zhao, Ya'nan Chen, Shansen Xu

中文摘要：

丙戊酸 (VPA) 是一种经典的抗癫痫药物，具有狭窄的治疗窗，广泛用于儿科癫痫治疗。由于仅药物的游离部分是具有药理活性的成分，我们建立了癫痫儿童游离和总 VPA 的群体药代动力学 (PopPK) 模型，以提供临床优化策略。共纳入 450 名癫痫儿童提供的 620 个样本用于模型开发。此外，模拟了典型患者的游离和总 VPA 谷浓度，以提出给药方案。开发了一个具有一级吸收和消除的一房室模型来描述游离 VPA 的药代动力学特征，并使用 Langmuir 方程探索蛋白结合参数。最终模型表明，游离 VPA 的  $CL_u/F$  显著受体重、基于年龄的成熟度以及日剂量的影响。使用蒙特卡洛方法模拟的针对 0 至 12 岁儿童的建议给药方案推荐为 10-30 mg/kg/天，随年龄增长而减少。该 VPA PopPK 模型有助于提出推荐的给药方案，以在临床实践中达到目标治疗浓度窗。

### 3. 通过群体药代动力学建模与模拟优化围妊娠期癫痫中的拉莫三嗪给药

Dosing Optimization of Lamotrigine in Peripregnancy Epilepsy Through PopPK Modelling and Simulation

Drug Des Devel Ther. 2025 Nov 20;19:10243-10258. doi: 10.2147/DDDT.S541597. PMID: 41306944; PMCID: PMC12645405.

Jiping Huo, Yilin Liu, Jiayu Yang, Meng Chen, Li Yang, Lijun Wang, Dongjie Zhang, Tongtong Liu, Wanli Gao, Haibin Dai, Shenghui Mei, Zhigang Zhao

中文摘要:

目的：尽管潜在机制仍未完全明了，拉莫三嗪在妊娠期间显示出巨大的个体间药代动力学变异。本研究旨在建立中国癫痫患者围妊娠期的拉莫三嗪群体药代动力学模型，以确定关键影响因素，从而协助提供拉莫三嗪个体化给药的解决方案。

方法：纳入了 2015 年 1 月 1 日至 2024 年 5 月 31 日期间来自两家中国医院的 128 名围孕期癫痫患者 (293 个血浆浓度数据)。使用 Phoenix NLME™ (v8.3) 通过逐步协变量选择建立了非线性混合效应模型。模型验证包括拟合优度分析、自举法分析 ( $n = 1000$ )、预测校正视觉预测检验以及正态化预测分布误差评估。通过考虑妊娠期/产后生理变化的蒙特卡洛模拟得出了最佳给药方案。

结果：采用结合加法和比例误差模型的一房室模型来表征拉莫三嗪的药代动力学。使用逐步法系统检查了各因素对  $CL/F$  的影响，从而建立了最终模型：[公式：见正文]。 $CL/F$  被确定为主要的药代动力学参数，作为主要结局指标和给药建议的基础依据。该模型显示出令人满意的准确性和值得称道的预测性。LTG  $CL/F$  从妊娠 5 周起显著增加，第 2、3、4 阶段的  $CL/F$  分别为第 1 阶段 (<5 周) 的 131%、193% 和 199%，产后急剧下降至第 1 阶段的 68%。

结论：发现拉莫三嗪的  $CL/F$  从妊娠 5 周起显著增加，并在产后急剧下降。体重、妊娠阶段和联用丙戊酸被确定为显著的影响因素。模型的内部验证结果总体令人满意，然而，必须通过纳入更大规模外部数据集的前瞻性多中心队列来建立稳健的普遍适用性，最终实现针对围妊娠期癫痫患者的精准个体化剂量优化策略。

#### 4. Dravet 综合征中氯巴占和司替戊醇联合治疗的生理药代动力学建模

Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Clobazam and Stiripentol Co-Therapy in Dravet Syndrome

J Pers Med. 2025 Nov 11;15(11):549. doi: 10.3390/jpm15110549. PMID: 41295251; PMCID: PMC12653854.

Eltanmeli B, Al Sahlawi S, Cristofolletti R.

中文摘要:

背景: Dravet 综合征是一种严重的早发性癫痫性脑病, 使用多种抗癫痫药物如氯巴占 (CLB) 和司替戊醇 (STP) 进行治疗, 增加了药物相互作用 (DDIs) 的风险。鉴于儿科药代动力学数据有限, 本研究开发了 CLB 和 STP 的生理药代动力学 (PBPK) 模型, 以优化给药并在各儿科年龄组中评估 DDI 风险。1

方法: 我们在健康成人和 2 岁及以上的 Dravet 综合征儿科患者中, 开发了 CLB、其活性代谢物 N-去甲基氯巴占 (N-CLB) 和 STP 的 PBPK 模型。我们评估了 STP 对 CLB 和 N-CLB 代谢的抑制作用, 并考虑了 CYP2C19 表型。该模型被外推以预测 2 岁以下儿科患者的药物暴露量。

结果: CLB、N-CLB 和 STP 的 PBPK 模型成功再现了在健康成人和 2 岁以上儿科患者中观察到的药代动力学。针对临床 DDI 数据进行的模型验证显示, STP 与 CLB 联用导致 CLB 暴露量出现临床上不显著的增加 (Cmin 比值 = 1.77)。相比之下, 在 CYP2C19 快代谢者中, N-CLB 暴露量增加了约 7 倍 (Cmin 比值  $\approx$  7), 而在慢代谢者中略有下降 (Cmin 比值 = 0.9), 这与 N-CLB 的 CYP2C19 依赖性代谢一致。外推至 2 岁以下儿科患者预测出的 CLB、N-CLB 和 STP 暴露量与较大儿童相当, 且保持在其报告的疗效和安全性范围内, 表明不存在主要的发育相关暴露效应。

结论: 该 PBPK 模型支持将 CLB 和 STP 联合给药安全外推至小至 6 个月大的 Dravet 综合征儿科患者。

#### 5. 随时间推移的癫痫治疗: 选择、调整和添加抗癫痫药物的国际象棋博弈类比

Epilepsy treatment over time: The chess game analogy for choosing, adjusting, and adding antiseizure medications

Epilepsia. 2025 Nov 7. doi: 10.1111/epi.70005. Epub ahead of print. PMID: 41201207.

Palmini A, Gus A, Pinto LF.

中文摘要:

反复癫痫发作对癫痫患者的生活产生如此负面的影响, 以至于预防发作是神经科医生持续关注的问题。尽管目前有大量可用的抗癫痫药物 (ASMs) 以及关于其推定的疗效、不良反应和开始治疗的优先顺序的出版物, 但关于如何随时间推移管理治疗的信息却很少。在此, 我们提出国际象棋博弈的类比, 以鼓励神经科医生在每个时间点制定战略决策, 从而正确管理 ASMs 以实现尽可能最佳程度的癫痫控制。我们利用国际象棋棋手的策略必须适应对手每一步棋这一特点, 来强调根据随时间推移对 ASMs 反应的变化来个体化治疗癫痫发作的必要性。国际象棋棋手在棋局的每个时间点计算最佳招法, 就像神经科医生利用他们的知识和经验为特定

患者选择最佳 ASM 方案，并根据他们对患者对每次治疗变更反应的“完形” (gestalt) 进行调整一样。然而，这种完形认知牢固地建立在对 ASM 治疗方案的理性、灵活调整之上。文中给出了几种癫痫情景中的战略决策，以说明国际象棋类比的效用。

## 6. 用于评估拉莫三嗪在妊娠期、胎儿期、产后及母乳喂养新生儿中药物暴露并优化剂量的生理药代动力学整合模型

Physiologically based pharmacokinetic integrated models for lamotrigine to evaluate drug exposure and optimize dosage during pregnancy, foetal period, postpartum period, and in breastfed neonates

Br J Clin Pharmacol. 2025 Nov 3. doi: 10.1002/bcp.70323. Epub ahead of print. PMID: 41183527.

Zhiwei Liu, Yiming Li, Youjun Chen, Saiya Li, Yating Wu, Haitang Xie.

中文摘要:

目的 本研究旨在开发拉莫三嗪 (LTG) 的整合生理药代动力学 (PBPK) 模型，以评估妊娠期、产后及母乳喂养新生儿期间的药物暴露，并优化给药方案。本研究还旨在维持母体癫痫控制，同时最大限度地减少新生儿风险。

方法 使用 PK-Sim® 和 MoBi® 构建了整合 PBPK 模型。将已发表的血浆浓度-时间曲线数字化，并通过蒙特卡洛算法优化参数。使用倍数误差 (0.5-2)、平均倍数误差 ( $AFE \approx 1$ ) 和绝对平均倍数误差 ( $AAFE < 1.5$ ) 作为模型稳定性和可接受性的指标，针对临床 PK 数据验证了每个模型的准确性。

结果 整合 PBPK 模型显示出良好的准确性和稳定性 (非妊娠期:  $AFE$  0.99,  $AAFE$  1.19; 妊娠期:  $AFE$  1.12,  $AAFE$  1.34; 产后:  $AFE$  1.05,  $AAFE$  1.15; 哺乳期:  $AFE$  1.08,  $AAFE$  1.24; 新生儿:  $AFE$  0.95,  $AAFE$  1.33)。模拟表明，在妊娠期间，为了达到目标浓度比，原始 LTG 剂量在妊娠早期、中期和晚期分别需要增加 1.3、2.4 和 2.7 倍，而为了达到孕前水平，则需分别增加 2、4 和 4.2 倍。产后，每周减少 25% 剂量并持续 3 周，能够稳定恢复至孕前暴露水平。当产后 LTG 剂量超过 300 mg/day 时，需密切关注 0-4 周龄的新生儿。

结论 开发的 PBPK 模型成功模拟了整个妊娠期、产后及哺乳期的 LTG 暴露。它还提供了关于剂量优化和安全性的建议。

# 药物相关基因：

## 1. KCTD7 相关进行性肌阵挛癫痫

KCTD7-Related Progressive Myoclonic Epilepsy

2025 Nov 20. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 41264762.

Yoganathan S, Jain P, Costain G, Whitney R.

中文摘要：

**临床特征：** KCTD7 相关进行性肌阵挛癫痫 (KCTD7-PME) 的特征为早发性肌阵挛发作（通常为耐药性）和进行性神经功能恶化。除肌阵挛发作外，个体可能经历其他全身性发作类型，如全身强直-阵挛发作、失张力发作、强直发作、不典型失神发作、肌阵挛-失张力发作、伴眼睑肌阵挛的全身发作、阵挛发作、局灶性发作和痉挛。部分个体也有热性惊厥的报道。其他神经系统表现包括运动障碍（即共济失调、震颤、肌张力障碍、舞蹈手足徐动症）、肌张力异常（即痉挛状态和/或肌张力减退）、小头畸形、视力受损和神经行为问题。其他全身合并症包括频繁感染、喂养困难和脊柱侧凸。

**诊断/检测：** KCTD7-PME 的诊断建立在具有肌阵挛发作和其他神经系统表现的先证者中，并通过分子遗传学检测鉴定出 KCTD7 的双等位基因致病变异。

**管理：**

**临床表现的治疗：** KCTD7-PME 通常对标准抗癫痫药物 (ASMs) 难治。已在 KCTD7-PME 个体中使用了各种 ASMs 组合；目前无法确定每种 ASM 的有效性。已发现氯硝西洋、丙戊酸、左乙拉西坦和拉莫三嗪作为单药或多药联合治疗在部分个体中有效。ASMs 可能有益于减轻癫痫发作负荷并改善受影响个体的生活质量。在少数病例中，生酮饮食导致了癫痫发作减少。

**监测：** 监测新发的癫痫发作、发育里程碑的倒退、评估肌张力异常、运动障碍和神经行为问题以及生长发育是重要的。当临床怀疑视力受损时，应完成眼科评估。应根据癫痫发作的频率、进展情况以及对 ASMs 的反应考虑进行脑电图检查。

**应避免的药物/情况：** 避免可能加重肌阵挛发作的药物，例如苯妥英、卡马西平、奥卡西平、艾司利卡西平、替加宾、氨己烯酸、普瑞巴林、加巴喷丁和拉考沙胺。

**遗传咨询：** KCTD7-PME 以常染色体隐性方式遗传。如果已知父母双方均为 KCTD7 致病变异的杂合子，则受影响个体的每个同胞在受孕时有 25% 的几率受累，50% 的几率成为无症状携带者，25% 的几率未受累且

非携带者。一旦在受影响的家庭成员中鉴定出 KCTD7 致病变异，即可对高危亲属进行携带者检测以及进行产前/植入前遗传学检测。

## 2. NPRL3 相关癫痫中的危象样癫痫发作加重：表型特征与治疗结局

Crisis-like Seizure Exacerbations in NPRL3-related Epilepsy: Phenotypic Features and Treatment Outcomes

Neuropediatrics. 2025 Nov 19. doi: 10.1055/a-2731-4858. Epub ahead of print. PMID: 41260400.

Thormeyer V, Meyer Z, Polster T, Borggraefe I, Wallacher B, Korenke GC, Catenox H, Panagiotakaki E, Wolff M, Kluger G, Hartlieb T, Anke B, Leiz S, Abou Jamra R, Lesca G, Kaindl A, Schwarz JM, Strehlow V, Stoeva R, Garde A, Faivre L, Racine C, Schlump JU, Zacher P, Latour P, Panzer A.

中文摘要：

NPRL3 (氮通透酶调节因子样蛋白 3) 变异与局灶性癫痫综合征相关，包括伴或不伴局灶性皮质发育不良 (FCD) 的睡眠相关过度运动癫痫 (SHE) 和家族性伴多变灶的局灶性癫痫 (FFEVF)。NPRL3 基因编码一种形成 GATOR1 复合物的蛋白，该复合物调节 mTOR 信号通路。旨在表征与 NPRL3 相关的癫痫表型，评估治疗策略，并评价患者预后。

我们利用在线问卷进行了一项多中心回顾性研究，收集关于癫痫起病、危象样癫痫发作加重、MRI 发现、神经心理学评估、治疗和遗传变异的临床数据。变异根据 ACMG 指南进行分类。该研究是罕见癫痫治疗网络 (NETRE) 的一部分。

分析了 37 名 NPRL3 相关癫痫患者的数据。癫痫起病的平均年龄为 3.7 岁 (中位数及四分位间距 [IQR] 1.3-4.9)。在 1 至 45 年的随访中 (平均 13.6, IQR 5.4-18)，21/37 (57%) 经历了危象样癫痫发作加重。10/36 (28%) 的病例存在 MRI 异常：8 例 FCD，1 例海马硬化，1 例海马不对称。20/37 名患者 (54%) 的系列 EEG 显示持续性局灶性痫样放电。拉考沙胺的药物反应率最高，其次是氯巴占、卡马西平/奥卡西平及拉莫三嗪。癫痫手术 (n = 8) 使 4 例达到无发作，1 例显著减少。

危象样癫痫发作加重在 NPRL3 相关癫痫中很常见。钠通道阻滞剂显示出显著疗效。即使在 MRI 阴性病例中，癫痫手术也是有益的。未发现明显的基因型-表型相关性。

## 3. FBRSL1 基因中的新发截短变异导致神经发育障碍、癫痫、先天性心脏病和面部畸形

De novo truncating variant in the FBRSL1 gene caused neurodevelopmental disorders, epilepsy, congenital heart disease, and facial dysmorphism

Exp Neurol. 2026 Feb;396:115549. doi: 10.1016/j.expneurol.2025.115549. Epub 2025 Nov 11. PMID: 41232796.

Dan Xu, Xiao-Li Zhang, Peng-Yu Wang, Man-Man Chu, Jia-Yang Xie, Meng-Yue Wang, Xiao-Li Li, Yun-Fei Xu, Jin Liu, Qian-Ru Wen, Yang Fang, Jin-Shuang Gao, Fa-Lin Xu, Sheng Luo

中文摘要：

目的：本研究旨在调查 FBRSL1（已确立的神经发育障碍 [NDD] 基因 AUTS2 的旁系同源物）在发育障碍中的致病作用。

方法：进行了全外显子组测序以鉴定可能的致病变异。在 *fbrsl1* 敲低的斑马鱼模型中进行了功能研究，以调查基因-疾病关联。通过单细胞 RNA 测序和时空表达研究了 FBRSL1 在发育中的作用。

结果：我们在一名患有神经发育迟缓、癫痫、先天性心脏病和面部畸形的患者中鉴定了一个新发 FBRSL1 变异 p.Ala128Cysfs\*5。对 4 名携带 FBRSL1 变异的患者的进一步分析揭示了一种新兴的综合征性 NDD，其特征为小头畸形、全面发育迟缓、孤独症、面部畸形和骨骼挛缩。斑马鱼敲低模型再现了神经发育异常、痫样放电和心脏功能障碍，与患者的表型一致。FBRSL1 在发育中的大脑和心脏中高表达，可能解释了其多系统表型。单细胞 RNA 测序显示 FBRSL1 在 1 个月大类器官的神经祖细胞中高表达，表明其在神经发育中的重要作用。

解释：本研究表明 FBRSL1 是累及多系统的综合征性发育障碍的致病基因，弥合了理解多系统发育病理学背后共享遗传机制的差距，并为精准医学方法提供了新的途径。

#### 4. 结节性硬化症儿童的诊断与管理

Diagnosis and Management of Children With Tuberous Sclerosis Complex

J Paediatr Child Health. 2025 Nov 21. doi: 10.1111/jpc.70243. Epub ahead of print. PMID: 41273003.

Dewell C, Chan DL, Sarkozy V, Farley E, Russell J, Mowat D, Kennedy SE, Chung CWT.

中文摘要：

结节性硬化症 (TSC) 是一种多系统常染色体显性遗传病，与 TSC1 或 TSC2 基因中的致病变异相关。它可能与不同器官（最明显的是脑、肾、皮肤和心脏）中具有不同发病年龄的多变良性肿瘤（错构瘤）有关。受累儿童可能患有早发性癫痫、难治性癫痫、不同程度的发育障碍（范围从认知正常和学习困难到中重度智力障碍）、神经发育障碍和心理健康障碍。推荐进行针对 TSC 的多学科临床护理。旨在早期治疗癫痫的精准药物（雷帕霉素机制靶点 [mTOR] 抑制剂）和针对肿瘤的 TSC 特异性疗法可以减轻疾病负担并改善临床结局。我们描述了一种 TSC 的多学科诊疗模式，重点在于 TSC 的早期检测和诊断，以及对电发作和临床发作的主动监测/管理。本综述文章将涵盖以下内容：TSC 的临床表现和诊断、其遗传基础、遗传咨询的作用、婴儿的癫痫发作前监测以及终身的 TSC 特异性（神经学、神经发育、肾脏、皮肤学和肺部）管理指南

#### 5. GABA-A 受体的多态性变异及其与癫痫和耐药性的关联：一项北印度队列研究

Polymorphic variants in GABA-A receptor and their association with epilepsy and drug resistance: A North Indian cohort study

World J Psychiatry. 2025 Nov 19;15(11):108964. doi: 10.5498/wjp.v15.i11.108964. PMID: 41281537; PMCID: PMC12635683.

Dabla PK, Singh S, Viswas A, Gupta S, Yadav M, Sonkar SC, Koner BC, Serdarevic N.

中文摘要:

背景: A 型  $\gamma$ -氨基丁酸受体 (GABA-A receptor) 长期以来被公认为癫痫病理生理学中的一个关键靶点。GABRA1 和 GABRG2 基因分别编码 A 型  $\gamma$ -氨基丁酸受体的  $\alpha 1$  和  $\gamma 2$  亚基, 这是一种与癫痫发生有关的关键蛋白。然而, 关于 GABRA1 IVS11+15 A>G rs2279020 和 GABRG2 G3145A rs211013 多态性与抗癫痫药物耐药性具体关联的研究数量有限。

目的: 旨在阐明癫痫患者中 GABRA1 IVS11+15 A>G rs2279020 和 GABRG2 G3145A rs211013 基因突变与耐药性之间的关联。

方法: 共招募了 100 名癫痫患者 (50 名药物敏感及 50 名耐药受试者), 并通过限制性片段长度多态性-聚合酶链反应 (RFLP-PCR) 技术分析了 rs2279020 和 rs211013 多态性。

结果: 对于 GABRA1 rs2279020 多态性, AG 基因型表现出风险关联, 优势比 (OR) 为 0.966 (95% 置信区间 = 0.346-2.698), P 值 = 0.948; 然而, 这种关联未达到统计学显著性 (P = 0.948)。此外, 发现 GG 基因型具有较高的风险关联, 优势比为 1.808 (P = 0.382)。GABRG2 rs211013 多态性显示与耐药性无显著关联。

结论: GABRA1 rs2279020 遗传变异与 AG 和 GG 变体的风险增加相关, 尽管这种关联在统计学上不显著。探讨遗传变异在癫痫和耐药性中相关性的研究仍然有限。需要进行纵向研究以更好地理解其在癫痫管理中的意义并优化治疗策略。

## 6. 病例报告: 中国一例新生儿由新型复合杂合 *HSD17B4* 变异引起的 D-双功能蛋白缺乏症

Case Report: D-bifunctional protein deficiency caused by novel compound heterozygote *HSD17B4* variants in a neonate in China

Front Genet. 2025 Nov 6;16:1631767. doi: 10.3389/fgene.2025.1631767. PMID: 41282484; PMCID: PMC12631431.

Hui Liu, Gaojie Liu, Lianjun Gao, Hui Wang, Yizhong Wang, Hongfang Ding

中文摘要:

背景: D-双功能蛋白缺乏症 (D-BPD) 是一种罕见的致死性常染色体隐性遗传过氧化物酶体病, 由羟类固醇 17- $\beta$  脱氢酶 4 (*HSD17B4*) 基因的双等位基因致病突变引起; 其特征为新生儿期的肌张力减退、癫痫发作和面部畸形。

病例介绍: 在本报告中, 我们描述了一例来自中国的诊断为 D-BPD 的女性新生儿。患者出生后表现为新生儿窒息、肌张力减退、反射减弱和喂养困难。出生第 5 天出现癫痫发作, 最初用苯巴比妥治疗。然而, 癫痫发作复发, 且由于频率增加、持续时间延长和抗惊厥药物耐药而变得更难控制。全基因组测序 (WGS) 揭示

了 HSD17B4 基因第 13 外显子上的新型复合杂合突变

c.1145G>A(p.Gly382Asp)/c.1193C>G(p.Ser398\*), 并通过父母 Sanger 测序得到确认。这两个变异此前均未见报道。极长链脂肪酸 (VLCFA) 检测显示二十六烷酸 (C26:0)、二十四烷酸/二十二烷酸 (C24:0/C22:0) 和 C26:0/C22:0 水平显著升高。患者接受了配方奶鼻饲和抗癫痫治疗。7 月龄时, 她表现出严重的精神运动发育迟滞, 无法抓握和操纵物体, 无语言发育, 听力丧失, 且视觉反应差。

结论: 我们描述了一例由 HSD17B4 新型双等位基因致病变异引起的中国新生儿 D-BPD 病例, 这扩展了其突变谱。

## 7. 变革难治性癫痫管理: Trio-WES 用于增强儿童的遗传诊断和预后

Transforming refractory epilepsy management: Trio-WES for enhanced genetic diagnosis and prognosis in children

Seizure. 2025 Oct 29;133:224-231. doi: 10.1016/j.seizure.2025.10.022. Epub ahead of print. PMID: 41197259.

Yinhui Chen, Cizheng Zeng, Chengzhu Luo, Binglong Huang, Siqi Chen, Wenhao Deng, Shaocong Lan, Chengyan Li

中文摘要:

目的: 旨在利用核心家系全外显子组测序 (trio-WES) 调查儿童难治性癫痫中的遗传因素, 并评估遗传诊断对治疗优化的影响。

方法: 招募了 2021 年 9 月至 2024 年 6 月期间诊断为难治性癫痫的参与者。系统评估了临床表型, 并进行了 trio-WES 以促进精准医学方法。

结果: 在 42.9% (36/84) 的参与者中鉴定出致病性 (P) 或可能致病性 (LP) 变异。单核苷酸变异 (SNVs) 占 36.9% (31/84) 的诊断率, 拷贝数变异 (CNVs) 占 7.1% (6/84), 其中一名参与者 (1.2%, 1/84) 同时携带两种变异类型。该队列的关键临床特征包括婴儿期癫痫起病 (42.9%)、发育迟缓 (70.2%)、面部畸形 (10.7%) 和肌张力减退 (38.1%)。基于癫痫起病年龄和神经发育状态, 遗传诊断率存在显著差异。在 22 个基因中共鉴定出 33 个 P/LP SNVs, 其中 27.3% (9/33) 发生在离子通道基因中。在遗传诊断后, 19.0% 的参与者显示出对靶向治疗的良好反应, 伴随着这些参与者年度医疗支出的显著减少。

结论: Trio-WES 是难治性癫痫的一种有价值的诊断工具, 实现了 42.9% 的诊断率。我们的发现支持遗传检测在实现精准诊断、指导治疗选择、改善结局和降低医疗成本方面的临床效用。

## 8. 引起伴有严重小头畸形的发育性癫痫性脑病的复合杂合 *PNKP* 变异: 两个新病例的自然史及文献综述

Compound Heterozygous *PNKP* Variants Causing Developmental and Epileptic Encephalopathy with Severe Microcephaly: Natural History of Two New Cases and Literature Review

NeuroSci. 2025 Nov 3;6(4):110. doi: 10.3390/neurosci6040110. PMID: 41283299; PMCID: PMC12641809.

Ragona F, Messina G, Magri S, Doniselli FM, Freri E, Canafoglia L, Solazzi R, Gellera C, Granata T, DiFrancesco JC, Castellotti B.

中文摘要:

小头畸形伴早发性、难治性癫痫发作和发育迟缓 (MCSZ) 是一种罕见的遗传性神经系统疾病, 由多核苷酸激酶/磷酸酶 (PNKP) 基因的双等位基因功能缺失性变异引起, 该基因编码一种对 DNA 修复至关重要的酶。在此, 我们描述了两名新患者的临床病史, 表现为小头畸形、癫痫、生长缺陷、语言障碍和严重智力障碍。两例患者的脑部 MRI 均显示复杂的脑畸形, 包括无脑回畸形、脑室扩大、海马形态异常和小脑萎缩。二代测序 (NGS) 分析在两名患者中均鉴定出复合杂合 PNKP 变异。在病例 #1 中, 我们在第 2 外显子中检测到错义变异 p.Gln50Glu (c.148C>G) (rs756746191), 并在第 7 外显子中检测到一个导致过早终止密码子的新型无义变异 p.Gln248Ter (c.742C>T)。在病例 #2 中, 我们在第 14 外显子中鉴定出移码变异 p.Thr424GlyfsTer49, 由 17 个核苷酸重复 (c.1253\_1269dupGGGTCGCCATCGACAAC) 引起 (rs587784365), 同时第 15 内含子中鉴定出 15 个核苷酸缺失 (c.1386+49\_1387-33delCCTCCTCCCCTGACCCC) (rs752902474)。在长期随访 (病例 #1 和病例 #2 分别为 20 年和 36 年) 中, 第一例患者癫痫发作持续存在, 而第二例患者通过丙戊酸和氯巴占联合治疗实现了完全控制。结合文献综述, 这两个新病例证实了 PNKP 相关疾病的广泛表型谱, 并强调了将 PNKP 纳入表现为发育性癫痫性脑病 (DEE) 和小头畸形患者的遗传筛查中的重要性。

## 9. 沃尔夫-赫希霍恩综合征中的癫痫: 来自儿科队列的临床见解及文献综述

Epilepsy in Wolf-Hirschhorn Syndrome: Clinical Insights from a Pediatric Cohort and a Review of the Literature

J Clin Med. 2025 Nov 13;14(22):8044. doi: 10.3390/jcm14228044. PMID: 41303083; PMCID: PMC12653090.

Blanco-Lago R, Málaga I, Tenorio-Castaño JA, Álvarez-Álvarez N, Lapunzina P, Nevado J.

中文摘要:

背景: 沃尔夫-赫希霍恩综合征 (WHS) 是一种罕见的邻接基因缺失障碍, 与早发性癫痫的高发生率相关。尽管癫痫发作在该人群中具有临床相关性, 但很少有大规模研究提供关于癫痫表型和治疗结局的详细数据。

方法: 我们分析了一个来自西班牙和拉丁美洲的 140 名 WHS 个体的队列。使用经过验证的照护者报告问卷, 我们收集了关于癫痫发作类型、抗癫痫药物 (ASM) 使用以及相关合并症的详细信息。进行了统计学比较以识别癫痫严重程度、缺失大小和功能结局之间的相关性。

结果: 92% 的患者中观察到癫痫, 通常在 12 月龄前起病。多种癫痫发作类型常见, 特别是全面性强直-阵挛发作和不典型失神发作。58% 的病例发生了癫痫持续状态, 且很大比例需要多种 ASMs。丙戊酸和左乙拉西坦是最常用的治疗药物。癫痫更严重的患者倾向于具有更大的缺失 (>9 Mb) 和更差的发育结局。ASM 停药与评估时较大的年龄显著相关, 支持随着时间推移癫痫控制有所改善。

结论：WHS 中的癫痫是频繁的，在儿童早期通常较严重，并与神经发育受损和治疗负担增加相关。虽然部分患者随着年龄增长显示出改善，但使用适当 ASMs 进行早期积极管理对于改善神经学预后可能至关重要。诊断、早期干预和靶向治疗方面的进展为这一弱势群体的长期结局改善带来了希望。

## 10. TBC1D24 相关癫痫的临床轨迹和药物反应

Clinical trajectories and medication response in TBC1D24-related epilepsies

Epilepsia. 2025 Nov 10. doi: 10.1111/epi.70013. Epub ahead of print. PMID: 41215607.

Mondragon E, Magielski JH, Bane B, Nolan J, Ruggiero SM, Armstrong D, Arnold S, Sirsi D, Helbig I, McKee JL.

中文摘要：

目的：TBC1D24 基因的双等位基因变异代表了癫痫和神经发育障碍的一种罕见病因，其中包括严重的发育性癫痫性脑病。在此，我们首次尝试描绘 TBC1D24 相关疾病的纵向疾病史和抗癫痫药物 (ASMs) 的有效性。

方法：我们对 15 名 TBC1D24 相关疾病个体的电子病历数据进行了分析。利用人类表型本体论 (Human Phenotype Ontology)，我们记录了跨越 197 个患者-年的神经学病史和药物反应信息。

结果：患有 TBC1D24 相关疾病的个体表现出多种癫痫发作类型，癫痫起病的中位年龄为 3 个月——最常见 (73%) 的是伴或不伴意识障碍的局灶性肌阵挛发作。我们报告了各种特征的最大患病率 (MP)，即在该时间点报告给定表型的个体占该时间点所有可用数据个体的百分比。局灶性发作的 MP 出现在 6.25 岁和 7.75 岁 (88%)，肌阵挛发作 (局灶性和全面性) 出现在 9 至 10 岁之间 (80%)，癫痫持续状态出现在 9 个月和 11 个月大时 (90%)。个体还表现出一系列运动障碍。非癫痫性肌阵挛的 MP 在 1 个月和 17 个月大时为 100%，震颤在 14 个月大时 (67%)，共济失调在 7.25 岁时 (45%)，发作性偏瘫在 3.25 岁时 (20%)。与其他 ASMs 相比，苯巴比妥、奥卡西平和托吡酯的使用在癫痫发作管理中显示出最大的前景。与其他 ASMs 相比，依维莫司、苯巴比妥和奥卡西平在维持局灶性和肌阵挛发作的无发作状态或减少发作频率方面被证明更有效。

意义：TBC1D24 相关疾病的特征是严重且耐药的癫痫，生命早期出现癫痫持续状态、局灶性发作和肌阵挛发作。本研究提供了关于 TBC1D24 相关疾病的纵向病程和治疗反应的新见解，这是迈向临床试验准备就绪的关键第一步。

# 副作用

## 1. 丙戊酸钠相关性急性胰腺炎：一例病例报告及 FAERS 中抗癫痫药物不良事件的系统分析

Valproate sodium-associated acute pancreatitis: a case report and systematic analysis of antiepileptic drug adverse events in FAERS

Am J Transl Res. 2025 Oct 15;17(10):7858-7867. doi: 10.62347/EDNS9849. PMID: 41268229; PMCID: PMC12628235.

Lujing Wang, Shuyang Yu, Xiaochun Zhang, Zhiwei Jiang, Heiying Jin, Guanwen Gong

中文摘要：

背景：由于药物治疗使用的增加，药源性胰腺炎 (DIP) 已日益被认识到；然而，丙戊酸钠 (VPA) 相关的 DIP 仍然不常见，特别是在青少年中，尽管在这一人群中已记录了严重且危及生命的病例。我们报告了一例在长期 VPA 治疗后发生 DIP 的青少年癫痫患者，并通过分析 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库，进一步调查了抗癫痫药物 (AED) 相关胰腺炎的风险。

方法：我们介绍了一例在 VPA 治疗后发生 DIP 的青少年男性癫痫病例。使用 OpenVigil 2.1 对截至 2024 年 6 月向 FAERS 报告的所有 AED 相关不良事件 (AEs) 进行了药物警戒分析。使用报告比值比 (ROR) 和比例报告比 (PRR) 进行信号检测。

结果：在来自 104 个国家的 136,681 例病例中，2237 例 (1.64%) 与急性胰腺炎 (AP) 相关，包括 918 例严重病例。除布瓦西坦外，所有被评估的 AEDs 的 ROR 和 PRR 值均 >1，表明存在潜在的胰腺炎风险。风险最高的 AEDs 为异戊巴比妥、奎硫平、VPA 和卡马西平。

结论：本研究加强了 VPA 与 AP 之间的关联，同时提供了对 AED 诱导的胰腺炎的更广泛的药物警戒评估。鉴于潜在的严重胰腺毒性，临床医生在开具 AEDs 时，特别是对高危患者，应保持警惕。

## 2. 病例报告：唑尼沙胺诱发的 DRESS 综合征伴向 SJS 进展：中国首例病例及 ZNS 相关 SCARs 文献综述

Case Report: Zonisamide-induced DRESS syndrome with progression toward SJS: the first Chinese case and review of the literature on ZNS-associated SCARs

Front Med (Lausanne). 2025 Nov 12;12:1708376. doi: 10.3389/fmed.2025.1708376. PMID: 41312458; PMCID: PMC12646873.

Juan Wen, Kang Du, Difang Shi, Yue Wang, Ruohong Xue, Baogang Huang, Xi Liang, Huijuan Fan, Fengming Xu, Haohao Wu

中文摘要：

唑尼沙胺 (ZNS) 是一种磺胺类衍生的抗惊厥药, 越来越多地用于癫痫, 但其作为严重皮肤不良反应 (SCARs) 的原因仍未被充分认识。本研究报告了中国首例记录在案的 ZNS 诱发的伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药疹 (DRESS), 其最初表现为腰部、腹部和面部区域的疼痛性丘疹和疱疹样皮损。在急性肝衰竭的背景下, 该患者还表现出进展为 Stevens-Johnson 综合征 (SJS) 的潜在风险。值得注意的是, 该患者的潜伏期为 57 天, 是文献报道中第二长的间隔时间。此外, 我们提供了关于 ZNS 诱发的超敏反应的全面综述, 包括临床表现、并发症、管理和预后。我们对 30 例 ZNS-SCARs 病例的系统综述揭示了关键特征, 包括日本人占主导 (80%)、中位潜伏期为 23 天、以及频繁的肝脏受累 (26.7%), 在接受检测的病例中有 66.7% 确认了人类疱疹病毒 6 型再激活。总体而言, 75% 的患者在接受基于糖皮质激素的治疗后好转。本研究旨在增强对 ZNS 相关 SCARs (包括 DRESS、SJS 和中毒性表皮坏死松解症 [TEN]) 的认识, 以支持早期识别和及时的临床干预。

### 3. 丙戊酸钠诱导的二系减少: 一例病例报告

Sodium Valproate-Induced Bicytopenia: A Case Report

Cureus. 2025 Oct 12;17(10):e94378. doi: 10.7759/cureus.94378. PMID: 41230317; PMCID: PMC12603665.

Skingle AJ, Bin G.

中文摘要:

丙戊酸钠被广泛处方用于癫痫和心境障碍, 但与显著的不良反应相关, 包括血液学异常。我们报告了一例年轻男性患者, 他在因癫痫持续状态入院后增加了丙戊酸剂量, 随后发展为二系减少。尽管逐渐减少了剂量, 血红蛋白和血小板水平仍恶化, 最终需要输血。进一步的病史采集揭示了患者在家的依从性差, 这意味着医院管理的给药无意中导致了相对的过度暴露。降低维持剂量稳定了血清丙戊酸水平, 使血细胞计数回复向基线水平, 并维持了充分的癫痫控制。该病例说明了在评估治疗并发症时, 同时考虑药物毒性和药物依从性的重要性。剂量调整后的警惕监测、早期的多学科参与以及准确的用药史对于改善接受丙戊酸钠治疗患者的结局至关重要。

### 4. 强制性专家批准要求减少了丙戊酸的处方: 一项国家患者安全警示的基于人群的评估

Mandatory specialist approval requirements reduce valproate prescribing: population-based evaluation of a National Patient Safety Alert

BMJ Qual Saf. 2025 Nov 25;bmjqs-2025-019415. doi: 10.1136/bmjqs-2025-019415. Epub ahead of print. PMID: 41290398.

Galloway J, Jones M, Gibson M, Song K, Bechman K, Mohanraj R, Norton S, Russell MD.

中文摘要:

背景：妊娠期丙戊酸暴露导致 11% 的暴露儿童发生主要先天性畸形，30-40% 发生神经发育障碍。尽管有监管干预措施，包括欧洲 2018 年妊娠预防计划，妊娠期暴露仍在继续。我们评估了药品和保健产品监管局 (MHRA) 国家患者安全警示 (NPSA) 的影响，该警示强制要求对 55 岁以下患者的丙戊酸处方进行两名专家的批准。

方法：我们利用 2022 年 1 月至 2025 年 4 月的英格兰国家医疗服务体系 (NHS) 处方数据，进行了一项基于人群的中断时间序列分析。我们总共分析了约 8000 家全科诊所的 4,879,978 份丙戊酸处方——包括新处方和续方。主要结局是每月被处方丙戊酸的患者人数。次要分析考察了区域差异、可能的处方转移至医院的情况，以及以拉莫三嗪和左乙拉西坦作为对照药物的等效时间序列设计，以区分丙戊酸特有的效应与更广泛的趋势。

结果：NPSA 警示发布后，英格兰初级保健中被处方丙戊酸的人数显著减少。与干预前趋势（处方人数每月增加 +12.6 人）相比，干预后处方人数每月减少 -72.6 人，产生的趋势总变化为每月 -85.2 人（95% CI -122.9 至 -47.5,  $p < 0.001$ ）。未出现即时的阶跃变化。所有七个 NHS 区域均显示出显著下降。医院处方也观察到了干预后的减少。拉莫三嗪和左乙拉西坦未显示出干预效应。

结论：2023 年 NPSA 警示通过强制性程序要求，实现了英格兰全境丙戊酸处方的减少。事实证明，在既往教育干预失败的情况下，双专家批准是有效的。然而，鉴于这限制了对一种高效抗癫痫药物的获取（特别是对于全面性癫痫），需要进行前瞻性研究来评估丙戊酸停药后的癫痫控制结局，以评价这些监管限制的影响。

## 5. 与癫痫或抗癫痫药物相关的胼胝体细胞毒性病变：系统综述

Cytotoxic lesions of the corpus callosum related to epilepsy or anti-seizure medications: a systematic review  
*Seizure*. 2025 Nov 6;133:261-267. doi: 10.1016/j.seizure.2025.11.008. Epub ahead of print. PMID: 41237482.

Cutillo G, Bonelli G, Rubin M, Cecchetti G, Lanzone J, Curti DG, Bellini A, Fanelli GF, Filippi M.

中文摘要：

背景：胼胝体细胞毒性病变 (CLOCCs) 是癫痫患者中不常见的 MRI 发现，通常与抗癫痫药物 (ASM) 的突然停药或癫痫发作有关。我们回顾了患有癫痫和/或正在接受 ASM 治疗并发生 CLOCCs 的患者数据，描述了其临床病程，重点关注治疗和期间的癫痫发作。

方法：进行了一项系统综述，纳入了报告在 ASM 调整后和/或与癫痫相关的发生 CLOCC 的成人和儿童患者的文章。

结果：纳入了来自 45 项研究的 80 名患者（44 名女性），包括 19 名 (24%) 儿童患者和 61 名 (76%) 成人。86% 的病变被分类为 Starkey A 型。在 27 例 (34%) 患者中，CLOCCs 与 ASM 撤药相关；23 例

(29%) 与癫痫发作活动相关；18 例 (23%) 与癫痫发作活动伴随 ASM 变动相关；5 例 (6%) 与 ASM 起始治疗相关；3 例 (4%) 与 ASM 转换相关。样本中最常使用的 ASM 为卡马西平 (30)、苯妥英 (14) 和拉莫三嗪 (13)，然而，非钠通道阻滞剂，如左乙拉西坦 (9) 和丙戊酸 (8) 也有报道。CLOCCs 消退的中位时间在儿童患者中为 15 天 (四分位间距 [IQR]=14-25)，在成人中为 42 天 (IQR=28-120) ( $p<0.01$ )。

结论：CLOCCs 与突然的 ASM 调整或癫痫发作相关。消退时间可能差异很大，且在儿童中似乎更快；此外，非钠通道阻滞剂是日益被认识到的关联因素。

## 6. 美金刚会加剧癫痫患者的癫痫发作吗？一项前瞻性队列研究

Will Memantine Exacerbate Seizures in People With Epilepsy? A Prospective Cohort Study

Ann Clin Transl Neurol. 2025 Nov 25. doi: 10.1002/acn3.70262. Epub ahead of print. PMID: 41288262.

Peiyu Wang, Lu Lu, Hui Gao, Qi Zhang, Jing Xiao, Josemir W Sander, Weixi Xiong, Dong Zhou

中文摘要：

目的：旨在评估添加美金刚 (Memantine) 是否会加剧癫痫患者的癫痫发作。

方法：这是一项前瞻性队列研究。连续邀请被诊断为认知障碍的癫痫患者参与。同意参加者被随访至少 24 周。要求参与者对其抗癫痫药物方案保持依从，且该方案在招募前至少 24 周内保持不变。参与者被处方美金刚，并根据其治疗决定进行分类 (美金刚组与非美金刚组)。主要结局指标是新发双侧强直-阵挛发作、新发癫痫持续状态和癫痫发作频率增加 ( $\geq 25\%$ ) 的发生情况。其他不良事件 (AEs) 的发生率和 24 周保留率是次要结局指标。

结果：共纳入 211 名参与者 (中位年龄 63 岁；男性占 65%)。其中，101 名 (48%) 开始使用美金刚。两组的基线癫痫特征相当。在随访期间，未记录到新发双侧强直-阵挛发作；非美金刚组发生了一例癫痫持续状态。12 名 (6%) 参与者报告癫痫发作频率增加 (美金刚组 7 例，非美金刚组 5 例)。美金刚组的其他 AEs 包括头痛 (7%)、头晕 (5%)、疲劳 (4%)、嗜睡 (2%) 和厌食 (2%)。24 周保留率为 91%。

解释：就癫痫控制和其他 AEs 而言，辅助性美金刚在癫痫患者中耐受性良好。先前的警告可能是不成比例的。需要大规模、随机试验来证实这一点，并进一步阐明其在癫痫中的疗效特征。

## 7. 抗癫痫药物对癫痫患者骨代谢的时间依赖性影响：一项横断面研究

Time-Dependent Effect of Anti-seizure Medications on Bone Metabolism in Patients with Epilepsy: A Cross-Sectional Study

Neurol Ther. 2025 Nov 11. doi: 10.1007/s40120-025-00853-4. Epub ahead of print. PMID: 41214385.

Bofei Chen, Jiahui Guo, Zhiruo Qiu, Beibei Shen, Yi Shi, Huali Luo, Lina Jiang, Yi Wang, Lei Chen, Ping Su, Xiuying Chen, Jiajia Fang

中文摘要:

引言: 癫痫患者 (PWE) 面临骨质疏松和骨折的风险升高。本研究旨在阐明 PWE 的骨代谢改变, 并鉴定早期检测生物标志物及促成因素。

方法: 本横断面研究分析了来自癫痫临床数据库的 PWE, 按抗癫痫药物 (ASM) 暴露持续时间进行分层。我们分析了骨转换标志物 (BTMs), 包括 25-羟基维生素 D、骨钙素 (OC)、I 型前胶原 N 端前肽 (P1NP)、 $\beta$ -胶原降解产物 ( $\beta$ -CTX) 和  $\beta$ -CTX/OC 比值。通过 XGBoost 模型和 SHapley 加法解释 (SHAP) 分析了癫痫和 ASMs 对骨代谢的影响。最后, 我们进行了评估炎症通路贡献的中介效应分析。

结果: 共纳入 476 名 PWE。与未接受 ASM 治疗的 PWE 相比, 接受 > 2 年 ASM 治疗的患者表现出  $\beta$ -CTX/OC 比值降低 ( $p = 0.002$ ), 而 P1NP 水平仅在治疗 > 10 年后才出现下降 ( $p < 0.001$ )。纵向数据显示, 在 2 年的随访期内,  $\beta$ -CTX/OC 比值持续呈现年度下降。在校正混杂因素后, 较长的 ASM 暴露持续时间与 P1NP、 $\beta$ -CTX 和  $\beta$ -CTX/OC 比值水平降低显著相关 ( $\beta = -1.74$ , 95% CI - 2.56 至 - 0.92;  $p < 0.001$ )。XGBoost-SHAP 分析鉴定出丙戊酸 (VPA)、奥卡西平 (OXC) 和癫痫持续状态病史是  $\beta$ -CTX/OC 比值变异的关键贡献者。多药联合治疗的影响比单药治疗更显著, 特别是当左乙拉西坦与 VPA 或 OXC 联用时。中介分析表明, 血小板与淋巴细胞比值和中性粒细胞与淋巴细胞比值介导了癫痫/ASM 相关的骨代谢改变。

结论: PWE 表现出动态的骨代谢改变。在 > 2 年的 ASM 治疗后, 破骨细胞抑制先于成骨细胞功能障碍发生。延长的 ASM 暴露最终减少骨形成标志物, 表明成骨细胞功能进行性受损及骨形成能力伴随下降。因此,  $\beta$ -CTX/OC 比值代表了监测骨健康恶化的关键早期生物标志物, 显示出显著的临床效用。

## 8. 表现为卒中溶栓呼叫的患者在唑吡坦戒断后发生的癫痫发作: 一例病例报告

Seizure Following Zolpidem Withdrawal in a Patient Presenting as a Stroke Lysis Call: A Case Report

Cureus. 2025 Oct 15;17(10):e94684. doi: 10.7759/cureus.94684. PMID: 41246724; PMCID: PMC12618947.

Chishti H, Melby E, Mansoor Z.

中文摘要:

卒中溶栓, 或称血栓溶解, 是急性缺血性卒中一项时间敏感的干预措施, 但仔细区分卒中模拟病对于避免不当治疗至关重要。唑吡坦是一种非苯二氮卓类催眠药, 通常被认为依赖潜力较低; 然而, 长期或高剂量使用可能导致戒断综合征, 包括癫痫发作。我们报告了一例 46 岁女性的病例, 她表现为急性左上肢无力和面部感觉改变, 最初作为卒中溶栓呼叫进行管理。她处于溶栓时间窗外, 且初始神经影像学检查为阴性。在 24 小时内, 她出现了反复的全面性癫痫发作, 需要静脉注射劳拉西洋。随后的旁证病史揭示了长期高剂量唑吡坦使用 (每日 50-200 毫克), 且突然停药, 确诊为唑吡坦戒断性癫痫发作。患者接受了苯二氮卓类药物递

减治疗并成功，随后出院并接受社区心理健康和物质滥用随访。该病例强调了在卒中评估中彻底采集用药史的重要性，因为戒断综合征可能极似急性脑血管事件。同样值得注意的是，唑吡坦可能会增加卒中风险。

## 9. 精神疾病患者脑出血后的癫痫预防：一例病例报告

Seizure Prophylaxis After Intracerebral Hemorrhage in a Patient With Psychiatric Illness: A Case Report

Cureus. 2025 Oct 9;17(10):e94185. doi: 10.7759/cureus.94185. PMID: 41209956; PMCID: PMC12595601.

Newman D, Mouskas K, Datta R, Miller D, Suarez Chiriboga C, Lazarescu R.

中文摘要：

精神共病在癫痫患者中非常普遍。这可能会使癫痫的管理复杂化，因为抗癫痫药物 (ASMs) 可能与精神药物发生相互作用或加重精神症状。我们报告了一例患有精神分裂症和双相情感障碍的 70 岁女性病例，她因急性意识模糊就诊，被发现血清锂水平升高以及急性右侧颞叶脑实质内出血。启动了左乙拉西坦用于癫痫预防，但因担心精神副作用而停用。随后开始使用奥卡西平，其提供了癫痫保护且具有更好的精神耐受性。该病例阐明了在患有精神共病的患者中进行癫痫预防的独特挑战。

## 10. 长期抗癫痫治疗患者血清钙、总碱性磷酸酶、维生素 D 水平和生活质量的评估：一项横断面研究

Assessment of Serum Calcium, Total Alkaline Phosphatase, Vitamin D Levels, and Quality of Life in Patients on Prolonged Antiepileptic Therapy: A Cross-Sectional Study

Cureus. 2025 Oct 7;17(10):e94024. doi: 10.7759/cureus.94024. PMID: 41210018; PMCID: PMC12590903.

Nallaperumal S, V P, M C V, Pusapati LCV, M I.

中文摘要：

引言：癫痫通常需要长期使用抗癫痫药物 (AEDs)，特别是酶诱导剂，这与骨代谢紊乱和生活质量 (QoL) 下降相关。这些药物可能改变血清钙、维生素 D、碱性磷酸酶 (ALP) 和甲状旁腺激素 (PTH) 水平，使患者易患骨量减少、骨质疏松和骨折。本研究旨在利用癫痫生活质量量表-31 (QOLIE-31) 评估长期 AED 治疗对骨代谢生化标志物和患者报告 QoL 的影响，并比较接受单药治疗和多药联合治疗患者之间的这些结局。

方法：这项基于医院的横断面观察性研究于 2023 年 7 月至 2024 年 12 月在钦奈 Sree Balaji 医学院和医院普通内科进行。通过便利抽样招募了 120 名接受 AED 治疗至少一年的 18-65 岁成年癫痫患者。排除了患有影响骨健康的合并症或正在补充钙/维生素 D 的患者。测定血清钙、维生素 D、ALP 和 PTH 以评估骨代谢。使用经过验证的 QOLIE-31 问卷评估 QoL，领域评分转换为 0-100 量表 (评分越高 = QoL 越好)。使用 IBM SPSS Statistics 软件 25.0 版分析数据。连续变量表示为均数 ± 标准差 (SD)，分类变量表示为频数/百

分比，单药治疗组和多药联合治疗组之间的比较视情况采用 t 检验/卡方检验。应用逻辑回归确定骨密度降低的独立预测因子， $p < 0.05$  认为具有统计学显著性。

结果：在单药治疗患者中，30 名 (41.7%) 骨矿物质密度 (BMD) 正常，28 名 (38.9%) 骨量减少，14 名 (19.4%) 骨质疏松。在多药联合治疗组中，13 名 (27.1%) BMD 正常，25 名 (52.1%) 骨量减少，23 名 (20.8%) 骨质疏松。与单药治疗相比，多药联合治疗患者的钙和维生素 D 水平显著更低，ALP 和 PTH 更高，且 QoL 评分更差。BMD 降低在多药联合治疗组中更为常见。在多变量逻辑回归中，女性、肥胖、饮酒、低钙血症、维生素 D 缺乏、ALP 升高、多药联合治疗和较长的治疗持续时间是低 BMD 的独立预测因子。完整的效应量及 95% 置信区间 (CIs) 详见结果部分。

结论：总之，长期 AED 治疗，特别是涉及多种药物时，对癫痫患者的骨健康和整体生活质量产生有害影响。这些发现强调了需要定期生化监测，及时补充钙和维生素 D，改变生活方式（如体育活动和避免饮酒），并仔细调整 AED 方案，以在维持癫痫控制的同时最大限度地减少不良结局。

## 11. 妊娠晚期抗癫痫药物暴露与子代神经发育风险：一项多儿童队列研究

Late Pregnancy Antiseizure Medication Exposure and Offspring Neurodevelopmental Risk: A Multi-Child Cohort Study

Ann Neurol. 2025 Nov 28. doi: 10.1002/ana.78084. Epub ahead of print. PMID: 41311311.

Sheehy O, Tchuente V, Eltonsy S, Hawken S, Kaul P, Walker M, Pugliese M, Dragan R, Savu A, Leal L, Morin L, Malhamé I, Pana R, Bérard A.

中文摘要：

目的：过去十年中，妊娠期间抗癫痫药物 (ASM) 的使用有所增加。然而，关于产前 ASM 暴露与子代神经发育障碍 (NDDs) 之间关联的证据仍然不一致。本研究评估了产前 ASM 暴露是否会增加儿童 NDDs 的风险。

方法：我们分析了来自加拿大（阿尔伯塔、马尼托巴、安大略、魁北克；加拿大母子队列 [CAMCCO]）和美国（AM-PREGNANT 队列）的 5 个基于人群的活产儿童队列的数据。ASM 暴露定义为在出生前 60 天内有重叠的母亲处方配药。使用基于住院和门诊记录中国际疾病分类-9/10 代码的验证算法来识别 NDDs。在每个队列中，应用 Cox 比例风险模型，并分别使用 (1) 协变量和 (2) 倾向评分进行调整。使用随机效应荟萃分析获得合并估算值。

结果：在 2,910,206 名儿童中，0.47% 在出生前 60 天内暴露于 ASMs。产前 ASM 暴露与 NDDs 风险增加 29% 相关（合并调整后风险比 [p-aHR], 1.29; 95% CI: 1.22-1.37; 1,805 例暴露病例）。在加拿大队列中，合并 NDDs 的风险因药物而异：卡马西平 (p-aHR: 1.50; 95% CI: 1.20-1.87; 262 例暴露病例)、氯硝西泮 (p-aHR 1.22; 95% CI: 1.12-1.33; 585 例暴露病例)、托吡酯 (p-aHR 1.56; 95% CI: 1.04-2.34; 69 例暴露病

例) 和丙戊酸 (p-aHR 1.38; 95% CI: 1.16-1.65; 134 例暴露病例)。尽管多药联合治疗的点估计值高于单药治疗, 但差异无统计学显著性。

解释: 产前暴露于某些 ASMs 始终与子代 NDDs 风险增加相关。这些发现支持关于产前 ASM 使用的谨慎、个体化决策, 以最大限度地降低神经发育风险。

## 12. 癫痫、抗癫痫药物和辅助治疗对亚临床动脉粥样硬化的影响: 一项系统综述和荟萃分析

The Impact of Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Adjuvant Treatments on Subclinical Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Angiology. 2025 Nov 6:33197251384353. doi: 10.1177/00033197251384353. Epub ahead of print. PMID: 41194708.

Yupeng Wu, Liu Yang, Xiaojiao Zhang, Zaihan Zhu, Peizhuo Zang, Dandan Sun

中文摘要:

癫痫、抗癫痫药物 (AEDs) 和辅助治疗可能与亚临床动脉粥样硬化的发展相关。我们进行了一项系统综述和荟萃分析, 以评估癫痫、AEDs 和辅助治疗对以颈动脉内中膜厚度 (cIMT)、心外膜脂肪组织厚度 (EATT) 和血流介导的血管舒张功能 (FMD) 为代表的亚临床动脉粥样硬化结构和功能标志物的影响。分析了加权均数差 (WMD) 和相应的 95% 置信区间 (CIs)。纳入了 31 项研究, 包含 9 种不同的结局。与对照组相比, 癫痫患者表现出显著更厚的 cIMT (WMD [95% CI] = 0.063 [0.045-0.080],  $p < .001$ ) 和 EATT (WMD [95% CI] = 1.985 [1.630-2.341],  $p < .001$ )。FMD 无显著差异 ( $p > .050$ )。此外, 在使用老一代 AEDs 的癫痫患者中, cIMT 仍比使用新一代 AEDs 的患者更厚 (WMD [95% CI] = 0.038 [0.000-0.076],  $p = .050$ ); 在使用多药联合 AEDs 的患者中比单药 AEDs 的患者更厚 (WMD [95% CI] = 0.025 [0.021-0.029],  $p < .001$ ); 在使用酶诱导型 AEDs 的患者中比非酶诱导型 AEDs 的患者更厚 (WMD [95% CI] = 0.027 [0.006-0.047],  $p = .011$ )。在辅助治疗 (生酮饮食、阿特金斯饮食和叶酸补充剂; 均  $p > .050$ ) 的任何比较中均未检测到 cIMT 的显著差异。癫痫和 AEDs, 特别是老一代 AEDs、多药联合 AEDs 和酶诱导型 AEDs, 可能会加剧亚临床动脉粥样硬化的发展。对于这些患者, 应考虑进行亚临床动脉粥样硬化的早期预防以及及时干预。

## 13. 癫痫中的心脏异常和复极变异性: 抗癫痫药物和治疗反应的影响

Cardiac abnormalities and repolarization variability in epilepsy: influence of antiseizure medications and treatment response

Front Cardiovasc Med. 2025 Oct 16;12:1617114. doi: 10.3389/fcvm.2025.1617114. PMID: 41179561; PMCID: PMC12571716.

Kaynak C, Ertekin A, Erkuzu MA.

中文摘要:

目的：本研究旨在调查不同抗癫痫药物 (ASMs) 和临床治疗反应对癫痫患者发作间期心电图 (ECG) 复极指标以及超声心动图结构和功能心脏参数的影响。

方法：这项单中心、前瞻性、横断面研究于 2024 年 8 月至 2025 年 2 月在 Siirt 培训和研究医院的神经科和心脏科进行。研究纳入了 97 名癫痫患者和 57 名年龄和性别匹配的健康对照。根据国际抗癫痫联盟 (ILAE) 标准将患者分为药物敏感或耐药。虽然临床比较中纳入了单药治疗和多药联合治疗使用者，但按 ASM 类型的亚组分析仅涉及单药治疗患者。评估了 ECG 和超声心动图参数。使用方差分析 (ANOVA)、卡方检验和皮尔逊相关性进行组间比较和相关性分析。

结果：在药物敏感组、耐药组和对照组之间，未发现人口统计学或发作间期 ECG 复极指标存在显著差异 ( $p > 0.05$ )。与对照组相比，两个癫痫组的左心房容积指数 (LAVi) 均显著较高 ( $p < 0.001$ )，而 A 波速度和侧壁 E' 显著较低。卡马西平 (CBZ) 组显示出最高的 LAVi，尽管与治疗持续时间无相关性。相比之下，丙戊酸 (VPA) 和左乙拉西坦 (LEV) 组显示治疗持续时间与 LAVi 之间存在显著正相关 (分别为  $r = 0.776, p = 0.002$ ;  $r = 0.571, p = 0.002$ )。

结论：癫痫中的 ASM 治疗与左心房扩大相关，特别是 CBZ。发作间期 ECG 复极差异的缺乏表明孤立的评价可能不足，支持在癫痫管理中进行长期心脏监测。

# 指南

## 1. 第三代抗癫痫药物应用临床实践指南

Clinical practice guidelines for the administration of third-generation anti-seizure medications

Seizure. 2025 Nov 3;134:13-26. doi: 10.1016/j.seizure.2025.11.002. Epub ahead of print. PMID: 41270420.

Xintong Wu, Yangmei Chen, Li Feng, Xiong Han, Yanbing Han, Huapin Huang, Qifu Li, Xiaorong Liu, Liankun Ren, Yanping Sun, Qun Wang, Tiancheng Wang, Xiangqing Wang, Bo Xiao, Huiqin Xu, Peimin Yu, Hong Zhang, Guoxing Zhu, Suiqiang Zhu, Dong Zhou

中文摘要:

目的: 本指南评估了既往考察使用第三代抗癫痫药物 (ASMs) 治疗癫痫的临床研究, 旨在从临床实践角度提供治疗建议, 从而旨在加深临床医生对这些药物的理解并提高临床治疗的规范化。

方法: 进行了系统文献检索以识别考察第三代 ASMs 的研究。使用 2011 年牛津循证医学中心 (OCEBM) 证据等级对纳入的文献进行评级, 并制定了建议。推荐强度是根据证据等级和药物安全性特征确定的。

结果: 本指南考察了 10 种第三代 ASMs: 普瑞巴林 (PGB)、鲁芬酰胺 (RFN)、拉考沙胺 (LCM)、吡仑帕奈 (PER)、艾司利卡西平 (ESL)、布瓦西坦 (BRV)、司替戊醇 (STP)、大麻二酚 (CBD)、塞诺巴酯 (CNB) 和芬氟拉明 (FFA)。针对 13 个临床问题制定了建议。

结论: 本指南提供了关于第三代 ASMs 的当前证据和治疗建议的详细评估。本指南将帮助临床医生更好地理解这些药物, 并为临床实践提供指导。

## 2. 婴儿癫痫性痉挛综合征的治疗实践: 主要儿科癫痫中心的共识与差异

Treatment Practices for Infantile Epileptic Spasms Syndrome: Consensus and Variation in Major Pediatric Epilepsy Centers

Pediatr Neurol. 2025 Oct 30;174:46-53. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.10.005. Epub ahead of print. PMID: 41172580.

Briscoe C, Katyayan A, Harini C, Hussain SA, Bhalla S, Singh A, Donatelli S, Sandoval Karamian AG, Samanta D, Sirsi D, Catenaccio E, Planchart Ferretto MA, Thio LL, Hunter SE, Spriha P, Rao CK, Bhatia S, Erdemir G, Shrey DW, Numis AL.

中文摘要:

背景: 婴儿癫痫性痉挛综合征 (IESS) 是一种发育性癫痫性脑病, 需要迅速、有效的治疗以优化结局。虽然使用促肾上腺皮质激素、泼尼松龙或氨己烯酸作为 IESS 的首选疗法已被广泛确立为标准, 但我们假设各医疗中心实施这些疗法的治疗方案存在差异。

方法：儿科癫痫研究联盟婴儿痉挛特别兴趣小组向 75 个美国癫痫中心分发了一份 REDCap 调查。提取并比较了预定义的治疗路径特征。在数据收集前定义了标准治疗方案。

结果：36 个中心参与了调查（完成率 48%）。大多数 (89%, n = 32) 拥有 IESS 治疗路径，其中 72% (n = 23) 受到保险障碍（如事先授权）的影响。其中，75% (n = 24) 提供了路径用于分析。大多数方案 (88%, n = 21) 推荐了针对新发 IESS 的标准治疗疗程。其中，63% (n = 15) 支持采用激素疗法和氨己烯酸的序贯方法，而 17% (n = 4) 建议对所有儿童采用两者的联合治疗。13 个中心 (54%) 提供了治疗持续性癫痫性痉挛的建议。缓解副作用的方法差异很大，胃肠道预防措施和血压控制最为常见 (79%, n = 19)。半数路径提到了生酮饮食 (58%) 或癫痫手术 (46%)。

结论：尽管关于 IESS 的一线 and 二线治疗存在广泛共识，但在使用序贯治疗还是联合治疗、三线疗法以及不良事件监测方面存在变异。这些发现将指导下一步的研究，以明确关于序贯与联合治疗、三线疗法和不良事件监测的关键问题，从而在未来制定标准化的、基于共识的 IESS 治疗方案。

### 3. 用于治疗耐药性癫痫的非侵入性神经调控：一项调查疗效、安全性和最佳刺激参数的系统综述和荟萃分析方案

Non-invasive neuromodulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: Protocol for a systematic review and meta-analysis investigating efficacy, safety, and optimal stimulation parameters

Syst Rev. 2025 Nov 6;14(1):214. doi: 10.1186/s13643-025-02981-2. PMID: 41199344; PMCID: PMC12593945.

Premaratne S, Zoghi M, Antonic-Baker A, Chen Z, Chen L, Hamer R, Major B, H X Thomas E, Kwan P, J O'Brien T, N Lundstrom B, D Simpson H.

中文摘要：

背景：非侵入性神经调控作为一种令人兴奋的潜在辅助疗法，呈现给耐药性癫痫 (DRE) 患者。这种方法的一个主要优势是缺乏通常与抗癫痫药物 (ASM) 相关的神经认知和全身性不良事件，以及缺乏伴随切除性癫痫手术和侵入性神经调控技术的显著风险。拟议的系统综述和荟萃分析将调查重复经颅磁刺激 (rTMS)、经颅直流电刺激 (tDCS)、经颅交流电刺激 (tACS)、低强度聚焦超声 (LI-FUS)、经皮迷走神经刺激 (tVNS) 和三叉神经刺激 (TNS) 在诊断为 DRE 的患者中减少癫痫发作的疗效，并在适用情况下对干预类型进行比较。还将讨论即刻和长期不良事件，以对其作为一种安全、可行和可靠的癫痫控制方法的使用提供更深入的见解。本研究的次要目的是确定最佳刺激参数，以更好地为未来的临床试验方案提供信息，并在临床应用中最大化治疗疗效。

方法：将检索 PubMed、OVID Embase、OVID Medline 和 Web of Science，寻找调查非侵入性神经和脑刺激技术管理 DRE 的疗效和安全性的研究。两名作者将在 Covidence 中独立筛选相关研究、提取数据并评估偏倚风险，分歧将由第三名审稿人解决。主要结局将是癫痫发作减少，通过癫痫发作频率的平均/中位变

化和应答率来衡量。次要结局将包括报告特定不良事件的患者百分比。荟萃分析将评估主要结局。将进行亚组分析以调查异质性的潜在来源以及每种干预的最佳方案设置。还将进行敏感性分析以评估结果的稳健性。

讨论：本研究将使用一致的方案分析所有相关的非侵入性脑和神经刺激方法，独特地允许进行严格的比较和结果合并，以评估每种刺激方法的总体疗效和安全性。此外，如果在可能的情况下，它将确定最佳刺激参数，以促进这些方法在未来试验和临床应用中的使用。

# 临床研究

## 1. 耐药性局灶性癫痫中癫痫猝死 (SUDEP) 的发作相关生物标志物 (REPO2MSE): 一项前瞻性、多中心病例对照研究

Seizure-related biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in drug-resistant focal epilepsy (REPO2MSE): a prospective, multicentre case-control study

Lancet Neurol. 2025 Nov 21:S1474-4422(25)00379-5. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00379-5. Epub ahead of print. PMID: 41285145.

Ryvlin P, Huot M, Valton L, Maillard L, Bartolomei F, Derambure P, Hirsch E, Michel V, Chassoux F, Petit J, Crespel A, Biraben A, Navarro V, Kahane P, De Toffol B, Thomas P, Rosenberg S, Bernini A, Charlois AL, Craciun L, Chorfa F, Ducouret P, Ferreira A, Leclercq M, Marty M, Mercedes Alvarez B, Sampaio M, Spahr A, Timestit-Kurland N, Touya M, Roy P, Rheims S; REPO2MSE study group.

中文摘要:

背景: 需要癫痫猝死 (SUDEP) 风险的新型生物标志物, 以便更好地告知癫痫患者其个体风险并识别高危人群。本研究旨在鉴定此类生物标志物, 特别是通过探索以前未被调查过的发作特征, 包括发作期外周血氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>) 和发作起始部位。

方法: 我们在一个专门的全国性前瞻性队列中进行了一项 SUDEP 的巢式病例对照研究。符合条件的参与者是在法国 16 个癫痫监测单元接受住院癫痫监测的患有耐药性局灶性癫痫的成年人。收集临床数据、术前评估结果以及来自视频 EEG、心电图 (ECG) 和 SpO<sub>2</sub> 的原始记录, 直至招募期结束。每年查询法国国家自然人识别名录以确定死亡情况。根据医疗记录和记录死亡情况的访谈对 SUDEP 病例进行裁定。每个 SUDEP 病例根据研究中心和入组日期与四个对照进行匹配。使用 LASSO 惩罚条件逻辑回归识别 SUDEP 危险因素。

结果: 从 2010 年 5 月 18 日至 2015 年 8 月 23 日, 我们共招募了 1074 名参与者, 并追踪其生存状态至 2018 年底, 共产生 6828 患者-年的随访数据。42 名参与者在随访期间死亡, 包括 18 例确诊或可能的 SUDEP, 导致 SUDEP 发生率为 2.64/1000 患者-年 (95% CI 1.36-3.92)。四个危险因素与 SUDEP 风险显著相关: 颞外致痫区 (OR 37.8, 95% CI 3.21-446.2, p=0.0039)、BMI 为 30 或更高 (26.0, 2.0-339.6, p=0.013)、男性 (12.6, 1.5-106.8, p=0.0201) 和主要为夜间发作 (6.0, 1.2-28.7, p=0.026)。相比之下, 局灶性发作期间发作期 SpO<sub>2</sub> 低于 80%、局灶至双侧强直-阵挛发作的频率、心率变异性、癫痫起病年龄、抗癫痫药物数量和抑郁病史与 SUDEP 无显著相关性。

解释: 累及侧裂周区或额叶的颞外癫痫似乎与 SUDEP 风险增加相关。这一发现需要在更大的队列中确认, 并强调了改善颞外癫痫的诊断和手术管理的必要性, 这可能有助于改善 SUDEP 风险分层和预防。

## 2. 激光间质热疗 (LITT) 治疗耐药性颞外癫痫的癫痫发作结局

Seizure outcomes of laser interstitial thermal therapy (LITT) for drug-resistant extratemporal epilepsy

Epileptic Disord. 2025 Nov 15. doi: 10.1002/epd2.70129. Epub ahead of print. PMID: 41239947.

Touponse GC, Wang AR, Buch VP, Purger DA, Halpern CH, Henderson JM, Falco-Walter J, Le S.

中文摘要:

目的: 磁共振图像引导的激光间质热疗 (LITT) 是治疗耐药性癫痫 (DRE) 的一种替代手术切除的微创方法。由于解剖位置和潜在病理的异质性, 起源于颞叶以外的癫痫发作可能难以治疗。LITT 消融治疗颞外癫痫 (ETLE) 的有效性尚未确立。

方法: 我们回顾性审查了 2015 年至 2021 年在单一机构接受颞外 LITT 治疗的 DRE 受试者。我们的主要结局是末次随访时的 Engel 分级和较基线癫痫发作频率的减少。我们的次要结局是术后并发症。

结果: 纳入了 9 名受试者。LITT 时的平均年龄为 29.6 岁, 66% (n = 6) 为男性。平均随访时间为 35 个月。78% (n = 7) 达到了 Engel I 级结局, 其中 66% (n = 6) 实现了完全无癫痫发作 (IA 级)。其余 22% (n = 2) 达到了 Engel III 级结局, 癫痫活动有值得的改善。消融后两年, 78% (n = 7) 的受试者癫痫发作较基线减少 >90%, 而 11% (n = 1) 的受试者较基线减少 >50%。此外, 33% (n = 3) 减少了抗癫痫药物 (ASMs)。22% (n = 2) 的患者经历了术后并发症, 且均为一过性的。

意义: 在我们对因 DRE 接受 LITT 治疗的 ETLE 受试者的研究中, 在平均随访 35 个月后, 78% 的患者癫痫发作频率较基线减少 >90%, 78% 的患者实现了成功的 Engel I 级结局。我们证明了 LITT 消融是治疗耐药性 ETLE 的一种安全有效的方法, 即使存在异质性病因或既往手术史, 也可以考虑使用。

## 3. 抗癫痫药物停药决策中的挑战: 一项针对诊治癫痫患者临床医生的定性研究

Challenges in antiseizure medication discontinuation decisions: A qualitative study of clinicians who see patients with epilepsy

Clin Neurol Neurosurg. 2025 Nov 14;260:109242. doi: 10.1016/j.clineuro.2025.109242. Epub ahead of print. PMID: 41252903.

Terman SW, Kalia N, Dugan M, Silva JM, van Asch C, Burke JF, Smith SN, O'Kula SS, Hill CE.

中文摘要:

背景: 对于癫痫患者, 在经历一段时间的无癫痫发作后, 可以考虑抗癫痫药物 (ASM) 撤药。我们采访了治疗癫痫患者的临床医生, 了解关于 ASM 撤药决策的挑战和现存的信息缺口。

方法: 我们进行了 6 个焦点小组访谈, 每组 3-5 名临床医生 (N = 25)。我们采用目的性抽样来接触在地域、专业和资格认证方面具有多样性的关键知情人, 重点关注可能对这些情况经验最丰富的癫痫专家, 同时

也寻求非专科神经科医生的意见。我们要求受访者描述在与患者讨论 ASM 撤药及制定治疗决策时面临的最大挑战。随后我们进行了主题定性分析。

结果：20 名 (80%) 参与者是癫痫学家或临床神经生理学家，3 名 (12%) 是医师扩展人员 (Physician extenders, 如助理医师或执业护士)。受访者确定了与患者讨论 ASM 撤药时的许多挑战。估算个体患者的癫痫发作风险是最大的挑战之一，这归因于病因、电临床综合征和其他患者特征的异质性。其他挑战包括权衡 ASM 停药的净获益与危害、即使能准确估算再次发作的几率也要应对不确定性，以及关于 EEG 最佳使用的问题。受访者还指出了当患者偏好与医生建议不一致时的挑战，以及如果患者在撤药后发生癫痫发作所产生的个人责任感。

结论：在无发作一段时间后的 ASM 停药决策中仍存在许多挑战。我们的结果鼓励未来致力于改善个体化癫痫发作风险预测，并将预测模型开发为癫痫发作风险计算器。

#### 4. 英国抗癫痫药物短缺期间癫痫患者报告的经历：一项横断面调查

Experiences Reported by People with Epilepsy During Antiseizure Medication Shortages in the UK: A Cross-Sectional Survey

Pharmacy (Basel). 2025 Nov 10;13(6):166. doi: 10.3390/pharmacy13060166. PMID: 41283627; PMCID: PMC12641818.

Abrefa Kyeremaa EA, Shillito T, Smith C, Lawthom C, Scott S, Wright D.

中文摘要：

背景：药物短缺在英国已变得日益普遍。然而，关于癫痫患者及其照护者在这些短缺期间经历的证据有限。本研究旨在探索抗癫痫药物 (ASM) 短缺对英国各地癫痫患者及其照护者的影响程度和冲击。

方法：由癫痫慈善机构在 2024 年 1 月至 4 月期间分发了一项横断面在线调查。参与者包括癫痫患者和照护者。调查收集了人口统计学信息、受访者被处方的 ASM 类型、短缺经历以及短缺的影响。对数据进行了描述性分析，并按药物类型进行了亚组分析。

结果：共有 1549 人回应，其中 1312 名癫痫患者及其照护者被纳入分析，平均年龄为 43 岁。共有 941 名受访者 (71.7%) 报告在过去一年中难以获得其处方的 ASM。报告短缺最频繁的药物为丙戊酸钠 (60.8%)、拉莫三嗪 (65.2%)、卡马西平 (92.6%)、氯巴占 (82.6%)、托吡酯 (81.5%)、唑尼沙胺 (74.0%)、左乙拉西坦 (62.8%)、拉考沙胺 (71.0%) 和布瓦西坦 (70.5%)。共有 529 名 (40.4%) 参与者报告，由药物短缺引起的压力和/或焦虑与癫痫复发相关。我们未询问患者是否因这些困难而漏服药物。

结论：ASM 短缺是英国癫痫患者面临的一个普遍问题，导致治疗中断和心理困扰。解决供应链限制并确定防止临床医生替换 ASM 品牌的有效方法可能有助于减轻这一问题。

## 5. 不同抗癫痫药物对颈动脉内中膜厚度的作用：一项系统综述和荟萃分析

Role of different anti-seizure medications on carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis  
Medicine (Baltimore). 2025 Nov 7;104(45):e45792. doi: 10.1097/MD.00000000000045792. PMID: 41204548; PMCID: PMC12599644.

Davari A, Bahadori AR, Mohammadi-Asl A, Zafari R, Sheikhvatan M, Ranji S, Shafiee S, Tafakhori A.

中文摘要:

背景：多种类型的抗癫痫药物 (ASMs) 可能对癫痫患者的心脏健康产生影响。与心血管疾病相关的最重要的无创预测因子之一是颈动脉内中膜厚度 (CIMT)。本系统综述和荟萃分析的目的是确定 ASMs 的单药和多药联合治疗对 CIMT 的影响。

方法：检索了四个数据库 (PubMed、Scopus、Web of Science 和 Embase) 中的记录。测量 ASMs 对 CIMT 影响的研究符合纳入标准。提取了研究的病例组和对照组数据。此外，通过非随机干预研究偏倚风险 (ROBINS-I) 核查表评估了每项纳入研究的质量。另外，使用 Comprehensive Meta-Analysis Software (CMA) 3.0 版本进行了随机效应模型分析。

结果：系统综述纳入了 29 项研究，其中 15 项研究符合进行荟萃分析的条件。在多药联合治疗以及丙戊酸钠、卡马西平、左乙拉西坦和苯妥英单药治疗中，与对照组相比，CIMT 的厚度均显著更高 (SMD 分别为 1.82、1.18、1.33、1.83 和 1.15，95% CI 分别为：[0.34, 3.3]、[0.67, 1.7]、[0.38, 2.27]、[0.1, 3.56] 和 [-0.49, 2.8]) (P 值分别为：.001、.001、.001、.001 和 .007)。

结论：使用丙戊酸钠、卡马西平、左乙拉西坦和苯妥英的单药及多药联合治疗，可能会升高与 CIMT 相关的心血管疾病的潜在风险。

## 6. 儿童屏气发作共患癫痫发作：视频脑电图与临床结局

Breath-holding spells comorbidity with epileptic seizures in children: VEEG and clinical outcomes

Medicine (Baltimore). 2025 Nov 7;104(45):e45741. doi: 10.1097/MD.00000000000045741. PMID: 41204502; PMCID: PMC12599755.

Bo Chen, Hongjun Fang, Xiaojun Kuang, Zeshu Ning, Lijun Wang.

中文摘要:

本研究旨在探讨儿童屏气发作共患癫痫发作的脑电图和临床特征，为该类患儿的合理诊断和预后评估提供参考。我们对 2017 年 4 月至 2023 年 11 月入住湖南省儿童医院的屏气发作共患癫痫发作患者的临床数据进行了前瞻性总结，分析了他们的脑电图和临床特征。

共有 7 名屏气发作共患癫痫发作的患者。屏气发作和癫痫发作在病程中先后或同时出现。在 7 例患者共 13 次屏气发作的发作期脑电图中，有 8 次“慢波”模式和 5 次“慢波-平坦-慢波”模式。癫痫发作的类型包括强直-阵挛发作、癫痫性痉挛、肌阵挛、局灶性发作等。

在屏气发作方面，经心理和行为治疗后，5 例得到控制，2 例未控制。在癫痫发作方面，5 例实现无发作，1 例肌阵挛和癫痫性痉挛患者在使用丙戊酸和氨己烯酸治疗后发作减少，1 例多种发作类型患者在接受多种抗癫痫药物治疗后仍未控制。

单纯屏气发作组的屏气发作起病年龄早于屏气发作+癫痫组。单纯屏气发作组的头部磁共振成像和脑电图异常率低于屏气发作+癫痫组。单纯屏气发作组的发作间期脑电图正常，而屏气发作+癫痫组的 7 名患者中有 5 名在发作间期脑电图中出现癫痫波。屏气发作+癫痫组共患其他疾病的发生率高于单纯屏气发作组。屏气发作+癫痫组的发育迟缓率高于单纯屏气发作组。两者差异均具有统计学意义 ( $p < .05$ )。

儿童中可能存在屏气发作合并癫痫发作，特别是对于有头部磁共振成像异常、脑电图异常和发育迟缓的患者。诊断需基于临床表现和视频脑电图。如果屏气发作患者出现新的发作形式，应及时完成脑电图检查，以正确识别癫痫发作的发生。必要时应给予抗癫痫药物。

## 7. 卒中后癫痫患者中的抗癫痫药物：一项生存分析研究

Anti-seizure medications in patients with post-stroke epilepsy: A survival analysis study

Epilepsia. 2025 Nov 7. doi: 10.1111/epi.18706. Epub ahead of print. PMID: 41200822.

Antonazzo IC, Fornari C, Buongarzone G, Ferrara P, Crotti G, Zucchi A, Cortesi PA, Rozza D, Mantovani LG, Mazzaglia G.

中文摘要：

目的：抗癫痫药物 (ASMs) 在卒中后癫痫 (PSE) 患者中的作用仍有争议。尽管有少数研究比较了不同 ASMs 对 PSE 患者死亡率的疗效，但关于 ASM 使用对生存影响的总体证据有限。本研究旨在评估 PSE 患者中 ASM 使用与全因死亡率之间的关联。

方法：利用意大利贝加莫健康保护局的医疗保健行政数据库进行了一项队列研究。纳入了 2014 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日期间诊断为卒中并随后发作癫痫的个体。癫痫日期被视为索引日期 (ID)。患者从 ID 开始随访，直至死亡、退保或随访结束，以先发生者为准。ASMs 暴露定义为在 ID 30 天内至少有一次配药；在此期间无 ASM 配药的患者被视为非暴露。使用 Cox 比例风险模型分析全因死亡率，以非暴露作为参照。采用了两种分析方法：意向治疗分析和时间依赖性分析。

结果：共有 145 名患者符合纳入标准：107 名 ASM 使用者和 38 名非使用者。在意向治疗分析中，ASM 使用与较低的全因死亡率风险相关（调整后风险比 [HR]: 0.56; 95% 置信区间 [CI]: 0.33-0.95）。在时间依

赖性分析中观察到了一致的发现（调整后 HR: 0.39; 95% CI: 0.23-0.65）。敏感性分析证实了结果的稳健性。

意义：在这项基于人群的队列研究中，与不使用相比，PSE 患者使用 ASM 与全因死亡率风险显著降低相关。这些发现支持了以下假设：即 ASM 治疗可能与该高危人群的积极效应相关。

## 8. 儿童和青少年中的青少年肌阵挛癫痫：抗癫痫药物对认知功能的影响

Juvenile Myoclonic Epilepsy in Children and Adolescents: The Effect of Antiseizure Medications on Cognitive Functions

J Child Neurol. 2025 Nov 6:8830738251389081. doi: 10.1177/08830738251389081. Epub ahead of print. PMID: 41197155.

Mertoglu S, Kafadar I.

中文摘要：

目的：研究旨在调查抗癫痫药物对新诊断为青少年肌阵挛癫痫的儿童和青少年患者认知能力的影响。此外，该研究比较了新诊断青少年肌阵挛癫痫患者与健康对照组之间的认知能力。

方法：入了 38 名基于临床病史和脑电图发现新诊断为青少年肌阵挛癫痫的患者（平均年龄  $14.85 \pm 1.80$ ）和 30 名健康对照参与者（平均年龄  $14.07 \pm 1.86$ ）。在青少年肌阵挛癫痫组中，女性占 71.1%，男性占 28.9%，而在对照组中，女性占 60%，男性占 40%。进行了布尔顿注意力测试和韦克斯勒儿童智力量表修订版以测量患者组和对照组的认知能力。在青少年肌阵挛癫痫组中，测试在抗癫痫药物开始前和开始后 12 个月进行。通过门诊就诊期间的医院数据库系统记录并收集了患者的临床、实验室、放射学和脑电图数据，以及他们的抗癫痫药物使用和治疗依从性。

结果：显示患者组的韦克斯勒儿童智力量表修订版-治疗前和韦克斯勒儿童智力量表修订版-治疗后测试评分之间存在非常高且正向的相关性，且具有统计学显著性 ( $p = 0.001$ )。尽管韦克斯勒儿童智力量表修订版-治疗前平均分为  $89.89 \pm 20.28$ ，韦克斯勒儿童智力量表修订版-治疗后平均分为  $92.66 \pm 21.79$ 。发现这一增加具有统计学显著性 ( $p = 0.023$ )。尽管布尔顿-治疗前测试平均分为  $310.84 \pm 104.84$ ，布尔顿-治疗后评分被发现为  $272.79 \pm 75.616$ 。未发现这一减少具有统计学显著性 ( $p = 0.063$ )。尽管治疗前每年的平均癫痫发作次数为 6.78 次，治疗后减少至 2.52 次。发现这一差异具有统计学显著性 ( $p = 0.001$ )。在左乙拉西坦组观察到了  $p$  值最低 (0.003) 的最强显著性。在患者组中，发现癫痫发作次数与韦克斯勒儿童智力量表修订版-治疗后测试评分之间存在正相关，且具有统计学显著性 ( $p = 0.05$ )。

结论：新诊断青少年肌阵挛癫痫患者和健康对照组之间，在智力水平和注意力表现方面未发现显著差异。然而，得出的结论是，在患者组中启动的抗癫痫药物对认知功能具有积极影响。此外，检测到药物治疗后癫痫

发作次数的减少与韦克斯勒儿童智力量表修订版-治疗后测试之间存在统计学显著的正相关，证明了药物治疗对认知功能的积极作用。

## 9. 评估度洛西汀、加巴喷丁和拉考沙胺对奥沙利铂诱导的周围神经病变疗效的对比研究

Comparative study evaluating the efficacy of duloxetine, gabapentin, and lacosamide on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy

Pain Rep. 2025 Nov 14;10(6):e1366. doi: 10.1097/PR9.0000000000001366. PMID: 41255847; PMCID: PMC12622614.

Tantawy SS, Ibrahim OM, El-Haggar SM, Shehata MA.

中文摘要:

引言: 神经病理性疼痛限制了奥沙利铂的使用, 并对患者的生活质量产生负面影响。

目的: 研究旨在评估与度洛西汀相比, 加巴喷丁和拉考沙胺对奥沙利铂诱导的周围神经病变的影响。

方法: 这项随机、双盲研究中, 93 名接受基于奥沙利铂化疗 (FOLFOX-4 方案: 亚叶酸、氟尿嘧啶和奥沙利铂) 的患者被分配到 3 个组中的 1 个。第 1 组接受度洛西汀 30 mg/d, 第 2 组接受加巴喷丁 300 mg/d, 第 3 组接受拉考沙胺 50 mg/d, 贯穿 12 个化疗周期。使用 McGill 疼痛问卷、12 项神经毒性问卷 (NTX-12)、欧洲癌症研究与治疗组织生活质量问卷以及根据不良事件通用术语标准进行的分级来评估神经病变。还评估了血清神经炎症生物标志物, 包括核因子 kappa B、神经降压素、神经丝轻链和血红素加氧酶-1, 以及药物不良反应。

结果: 第 10 和 12 周期, 与加巴喷丁相比, 度洛西汀和拉考沙胺的 2 至 3 级神经病变发生率显著较低 (分别为 45.2% 和 32.2% 对比 70.9%,  $p = 0.005$ ; 51.6% 和 38.8% 对比 80.7%,  $p = 0.002$ )。接受加巴喷丁的患者在第 8、10 和 12 周期显示出较低的 12 项神经毒性问卷评分 (均  $p < 0.01$ ), 表明其神经毒性高于度洛西汀和拉考沙胺, 因为该量表为反向评分。一致地, 相对于加巴喷丁组, 度洛西汀和拉考沙胺组的核因子 kappa B、神经降压素和神经丝轻链血清水平降低。

结论: 考沙胺展示了与度洛西汀相当的神经保护疗效, 可能代表了奥沙利铂诱导的周围神经病变的一种有前景的治疗选择。

## 10. 开颅术后新发癫痫预防的抗癫痫药物: 当前证据的系统综述和网状荟萃分析

Antiepileptic Drugs for De Novo Seizure Prevention After Craniotomy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Current Evidence

J Clin Med. 2025 Nov 5;14(21):7854. doi: 10.3390/jcm14217854. PMID: 41227252; PMCID: PMC12608386.

Tsaousi G, Nikolakopoulou A, Tsitsopoulos PP, Pourzitaki C, Mavridis D, Haidich AB.

中文摘要:

目的：我们旨在系统评估现有的临床证据，关于目前使用的抗癫痫药物 (AEDs) 在接受脑肿瘤切除开颅术患者中用于癫痫预防的可比疗效和安全性，并通过网状荟萃分析 (NMA) 进行综合。

方法：进行了一项系统文献综述，以确定与接受脑肿瘤切除术的无癫痫发作史 (seizure-naïve) 患者预防性使用 AEDs 相关的随机对照试验 (RCTs)。开颅术后总、早期或晚期癫痫发作构成了主要结局指标，而死亡率和治疗相关不良反应作为次要终点。对每对干预措施进行了成对和网状荟萃分析以获得“直接”治疗效应估计值，同时采用 NMA 评估脑肿瘤病例开颅术后癫痫管理中预防性使用 AEDs 的相对疗效和安全性。

结果：检索到涉及 10 种干预措施的 12 项符合条件的 RCTs。在早期癫痫控制方面，左乙拉西坦 (OR 0.08; 95%CI 0.02-0.43) 和苯妥英 (OR 0.43; 95%CI 0.20-0.91) 显示出优于安慰剂的疗效，而没有任何应用干预措施显示出对晚期癫痫发作优于安慰剂的显著效果。除卡马西平 (OR 3.29; 95%CI 1.21-8.91) 这一例外，没有任何实施的 AEDs 对死亡率产生显著影响。与其他治疗方案相比，苯妥英表现出较高的导致停药的治疗相关 AEs 发生率，但这一效应未达到统计学显著性。

结论：我们的 NMA 表明，在接受脑肿瘤切除术的无癫痫发作史个体中，左乙拉西坦和苯妥英有效地预防了术后短期癫痫活动。尽管左乙拉西坦呈现出优于其他 AEDs 的安全性特征，但未能证实统计学上的优越。

## 11. 新型抗癫痫药物在脑肿瘤相关性癫痫中使用的真实世界证据

Real-world evidence on the use of new antiseizure medications in brain tumor-related epilepsy

Epilepsy Res. 2025 Nov 22;219:107709. doi: 10.1016/j.eplesyres.2025.107709. Epub ahead of print. PMID: 41289958.

Tabrizi N, Frouzian M, Shafiee S, Alizadeh-Navaei R.

中文摘要：

目的：脑肿瘤相关性癫痫 (BTRE) 是原发性脑肿瘤常见且致残的并发症。虽然老一代抗癫痫药物 (ASMs) 受限于不良反应和药物相互作用，但新型 ASMs 如左乙拉西坦 (LEV)、拉莫三嗪 (LTG) 和拉考沙胺 (LCS) 可能提供更好的耐受性和癫痫控制。本研究旨在评估这些新型 ASMs 在 BTRE 患者中的疗效和安全性。

方法：对 2018 年至 2023 年期间在一家大学医院和私人神经科诊所接受治疗的 BTRE 患者进行了一项回顾性观察研究。若患有原发性脑肿瘤且至少有一次癫痫发作的成年患者接受了 LEV、LTG 或 LCS 单药治疗或多药联合治疗，则被纳入研究。收集了关于人口统计学、肿瘤特征、治疗策略、癫痫结局和不良事件的数据。主要结局是 12 个月无癫痫发作率和保留率。

结果：共分析了 106 名患者 (平均年龄  $55.3 \pm 15.3$  岁; 52.8% 为男性)。74 名患者使用了 LEV、LTG 或 LCS 单药治疗，实现了 64.9% 的总体 12 个月无癫痫发作率和 79.7% 的保留率。三种单药疗法在无癫痫发作率方面未发现显著差异 ( $p = 0.258$ )。

结论：新型 ASMs 在 BTRE 中显示出良好的癫痫控制和耐受性。LEV 仍然是最常用的药物，尽管 LTG 和 LCS 显示出相当的疗效。肿瘤和治疗相关因素对结局的影响大于 ASM 的选择。

# 机制研究

## 1. 癫痫中的 GPR39 和 GPR40：合理药物设计、病理生理学、当前理解和挑战的潜在治疗

### 靶点

GPR39 and GPR40 in epilepsy: a potential therapeutic target for rational drug design, pathophysiology, current understanding and challenges

Biochem Pharmacol. 2025 Nov 8;243(Pt 2):117531. doi: 10.1016/j.bcp.2025.117531. Epub ahead of print. PMID: 41213408.

Okwuofu EO, Chiroma SM, Sura S, Chee Hui AY, Ajogun A.

中文摘要：

G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 是最丰富的跨膜蛋白家族，调节多种生理功能，并且是目前超过 35% 已获批药物的分子靶点。近期结构生物学的进展显著提高了我们对 GPCRs 激活机制及其与 G 蛋白和  $\beta$ -抑制蛋白 ( $\beta$ -arrestin) 信号通路相互作用的理解，它们通过激活异源三聚体 G 蛋白 ( $G\alpha\beta\gamma$ ) 在突触处调节神经传递并维持神经元稳态。来自临床前研究的证据表明，GPCRs 增强了神经元兴奋性，特别是在癫痫中，这是一种影响全球约 1-2% 人口的疾病。目前获批的抗癫痫药物 (AEDs) 主要靶向离子通道，但未能解决关键的病理机制，如神经炎症、突触重塑和兴奋性/抑制性神经传递失衡。这些未解决的机制，结合 AEDs 的副作用，在癫痫发作治疗和耐药性发作方面呈现出巨大的治疗缺口。这一治疗缺口凸显了持续研究新型分子靶点以获得更有效癫痫治疗方法的必要性。使用关键词 GPR39、GPR40、癫痫、癫痫发作、惊厥和 GPCRs 检索了 PubMed、Scopus 和 Web of Science。

本综述探讨了关于特定 GPCR 家族在起始、传播或减弱癫痫发作中作用的最新见解。它还讨论了开发 GPCR 靶向疗法面临的挑战，并提出了克服这些障碍的策略。重点关注 GPR39 和 GPR40，强调了它们在癫痫发作调节中的作用及其在预防癫痫发生和神经炎症方面的潜力。然而，需要更多的研究来阐明关于配体与 GPCRs 的相互作用如何影响生理和治疗结局的不确定性。

## 2. 托吡酯，一种氨基磺酸盐取代的单糖，对电压门控钠电流和超极化激活阳离子电流双重阻滞效应的证据

Dual block evidence of the effects of topiramate, a sulfamate-substituted monosaccharide, on voltage-gated sodium current and hyperpolarization-activated cation current

BMC Pharmacol Toxicol. 2025 Nov 29. doi: 10.1186/s40360-025-01043-6. Epub ahead of print. PMID: 41318467.

Ray-Chang Tzeng, Ming-Chi Lai, Sheng-Nan Wu, Chin-Wei Huang

中文摘要：

背景：托吡酯 (TPM) 是一种氨基磺酸盐取代的单糖，以其对癫痫、神经性疼痛和偏头痛的广泛作用而闻名。然而，其对质膜离子电流（包括其幅度和门控动力学）的确切影响仍然不确定。因此，有必要重新评估 TPM 对电兴奋性细胞中离子电流的调节作用。

方法：借助膜片钳技术，我们研究了 TPM 对来自 GH3 泌乳滋养细胞的质膜离子电流的幅度、门控和滞后现象的影响。

结果：我们观察到 TPM 对由短暂去极化刺激激活的 INa 的瞬态 (INa(T)) 和晚期 (INa(L)) 成分均表现出浓度依赖性抑制。在低浓度下，TPM 对 INa(T) 未显示出任何显著影响；然而，它能有效降低 INa(L) 幅度。TPM 导致 INa(T) 稳态失活曲线的中点向左偏移，而不改变门控电荷。重要的是，在 TPM 暴露期间，INa(T) 的总体电流密度与电压关系保持不变。有趣的是，TPM 诱导的 INa(T) 减少无法通过随后添加氟马西尼或氯毒素来逆转。此外，TPM 抑制了超极化激活阳离子电流 (I<sub>h</sub>) 的密度。同时，在 TPM 存在下，I<sub>h</sub> 的激活时间进程减慢。此外，TPM 暴露降低了由双三角斜坡电压激活的滞后强度，这一变化可被奥沙利铂部分逆转。在电流钳电位记录中，自发动作电位在 TPM 存在下易受抑制。

结论：总而言之，这些发现强烈表明 TPM 对 INa 和 I<sub>h</sub> 的影响具有影响兴奋性细胞功能活动和电学行为的潜力。

### 3. 颞叶癫痫中神经类固醇的分子机制：当前见解与治疗前景

Molecular mechanisms of neurosteroids in temporal lobe epilepsy: current insights and therapeutic perspectives

Mol Biol Rep. 2025 Nov 26;53(1):124. doi: 10.1007/s11033-025-11238-z. PMID: 41296082.

Al-Qahtani Z, Al-Kuraishy HM, Hussain NR, Waheed HJ, Al-Gareeb AI, Albuhadily AK, Mustafa AM, Alruwaili M, Alexiu A, Papadakis M, El-Saber Batiha G.

中文摘要：

神经类固醇 (NSs) 是内源性孕酮衍生物，作为 GABAA 受体的天然变构调节剂，发挥着与传统受体激动剂不同的作用。它们在调节神经元兴奋性、认知功能和应激反应中发挥关键作用，并显示出减轻癫痫发作严重程度和频率的潜力，特别是在颞叶癫痫 (TLE) 中。TLE 是一种常见的耐药性局灶性癫痫，其特征为复杂的病理生理学，涉及海马硬化、神经炎症、突触功能障碍以及 GABAA 受体亚基的改变。累积的证据表明，包括别孕烯醇酮 (Allopregnanolone)、布瑞 anolone (Brexanolone) 和加奈索隆 (Ganaxolone) 在内的 NSs，可能通过直接的 GABA 能调节以及对 mTORC1、AMPK 和 BDNF 信号通路及自噬激活的间接调节，发挥神经保护和抗癫痫发生作用。实验研究表明，NSs 可以延长癫痫发作前的潜伏期，减少癫痫复发，并可能改善认知结局。然而，临床发现仍然不一致，且长期的 NS 暴露可能导致受体敏感性降低。本综述综合了关于 NSs 在 TLE 中机制作用的当前知识，强调了它们作为抗癫痫药物辅助疗法的潜力。需要进一步的转化研究来阐明最佳给药策略，确定最可能获益的患者亚组，并开发用于难治性 TLE 管理的靶向 NS 类似物。

#### 4. 甘草甜素在通过抑制 HMGB1 改善线粒体耐药性癫痫中的作用

Ameliorative effect of glycyrrhizin in mitochondrial drug-resistant epilepsy: role of HMGB1 inhibition

Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025 Nov 18. doi: 10.1007/s00210-025-04793-6. Epub ahead of print. PMID: 41251749.

Kaur A, Anshu T, Goel RK.

中文摘要:

癫痫影响着全球数百万人，尽管有抗癫痫药物 (ASDs) 可用，但仍有相当一部分人患有耐药性癫痫 (DRE)。高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 是一种参与炎症和免疫反应的核蛋白，在癫痫发病机制中起着重要作用。甘草甜素是从甘草根中提取的一种三萜皂苷，通过抑制 HMGB1 的释放而显示出抗炎和神经保护特性。然而，它作为 HMGB1 抑制剂在 DRE 中的潜力仍有待探索。瑞士白化小鼠接受了为期 15 天的鱼藤酮角膜点燃，以诱导 DRE。使用标准 ASD 进行治疗前抗药性验证，然后使用甘草甜素 (10、20 和 40 mg/kg) 治疗 15 天。治疗后进行进一步抗药性验证，并在第 40 天将动物处死。结果表明，TBARS、HMGB1、IL6 和谷氨酸水平升高；相反，RCK 组的 GSH 水平与空白对照组相比有所降低。在使用甘草甜素治疗前，标准 ASDs 在 RCK 组显示出明显的抗药性。此外，甘草甜素还具有抗氧化和抗炎作用，氧化应激、HMGB1 和 IL6 水平的降低证明了这一点。此外，在使用相同标准的 ASDs 进行治疗后抗药性验证后，观察到癫痫发作严重程度评分降低。甘草甜素通过抑制鱼藤酮-角膜点燃模型中的 HMGB1-TLR4 信号通路，显著降低了癫痫发作的严重程度，突出表明抑制 HMGB1 是治疗耐药性癫痫的一个很有前景的靶点。

#### 5. KCNQ2 发育性癫痫性脑病中的神经发育特征可能与 KV7.2 功能障碍关联有限

Neurodevelopmental features in KCNQ2 developmental and epileptic encephalopathy may have limited associations with KV7.2 dysfunction

Epilepsia Open. 2025 Nov 18. doi: 10.1002/epi4.70192. Epub ahead of print. PMID: 41250984.

Bidwell JS, Vanoye CG, Desai RR, Berg AT, George AL Jr.

中文摘要:

目的：编码电压门控钾通道 KV7.2 的 KCNQ2 变异与不同严重程度的发育性癫痫性脑病 (DEE) 相关。本研究考察了 KCNQ2 变异功能障碍与 KCNQ2-DEE 个体神经发育表型之间的关系。

方法：一项家长报告的调查收集了 KCNQ2-DEE 个体的临床和遗传数据。分析了数个临床特征，并计算了针对六个特征 (活动能力、沟通、手部使用、进食、脊柱侧凸、脑性视觉障碍) 的复合非癫痫表型严重程度评分 (PSS)。变异对 KV7.2 通道功能的影响通过在共表达 KV7.3 的异源细胞中进行的电压钳记录来确定。功能效应被分类为严重功能缺失 (SLOF)、功能缺失 (LOF)、类野生型 (WTL) 和功能获得 (GOF)。

结果：该研究纳入了 48 名个体，每名个体均为 38 种独特变异之一的杂合子。癫痫起病的中位年龄为 1 天。报告完全或显著癫痫发作减少的情况为：卡马西平 7/13，奥卡西平 13/17，苯妥英 10/13，以及瑞替加滨 (retigabine) 3/4。中位 PSS 为 1（四分位间距 1-3）。在参与者层面，29 人具有 SLOF 变异，13 人具有 LOF 变异，其余参与者具有 GOF (3) 或表现出 WTL (2) 功能的变异。变异功能与 PSS 中的单个表型无显著关联；然而，PSS 本身在 SLOF 变异者中高于 LOF 变异者 ( $p = 0.02$ )。在具有 SLOF 或 LOF 变异的个体中，显性负效应变异个体中癫痫性痉挛的患病率较低，这一发现耐人寻味。

意义：多重且严重的神经发育受损在 KCNQ2-DEE 中很常见。在该队列中，KV7.2 通道功能障碍与总体非癫痫表型严重程度之间存在适度相关性。这些发现表明，除通道功能障碍差异以外的其他因素也促成了 KCNQ2-DEE 临床严重程度的变异。

通俗摘要：我们考察了 KCNQ2 基因的变化（其影响大脑钾通道的功能）如何与 KCNQ2 相关癫痫儿童的发育和癫痫发作特征相关联。利用家长调查和基因变异的实验室研究，我们发现导致通道丧失大部分功能的变异与总体发育稍差有关。我们的结果表明，虽然通道功能障碍起了一定作用，但其他生物学或环境因素可能会影响儿童受累的严重程度。

## 6. 癫痫中代谢与神经炎症的相互作用：机制与治疗前景

The interplay between metabolism and neuroinflammation in epilepsy: mechanisms and therapeutic perspectives

J Neuroinflammation. 2025 Nov 11;22(1):265. doi: 10.1186/s12974-025-03553-w. PMID: 41220033; PMCID: PMC12604179.

Leqing Xu, Zhao Zhao, Yufei Zhang, Chunlai Ma

中文摘要：

新出现的证据强调了神经炎症和代谢在癫痫病理生理学中的关键作用。代谢失调和神经炎症相互加剧，形成恶性循环。尽管这种相互作用为神经系统疾病的潜在机制和潜在治疗方法提供了新的见解，但其在癫痫中的作用仍不清楚。在本研究中，我们综述了代谢与神经炎症之间的相互作用，重点关注葡萄糖、谷氨酸/ $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA)、色氨酸-犬尿氨酸、腺苷和脂质代谢，旨在为癫痫创新治疗策略的开发做出贡献。我们还讨论了代谢疗法潜在的抗神经炎症和抗癫痫作用。

## 7. 一种新型 H2S 供体通过 TREM2 信号传导抑制匹罗卡品诱导的癫痫发作

A Novel H2S Donor Suppresses Pilocarpine-Induced Seizures Through TREM2 Signaling

Neurochem Res. 2025 Nov 10;50(6):350. doi: 10.1007/s11064-025-04602-9. PMID: 41212272.

Yan He, Xiao Wang, Yanqi Wu, Honghao Xu, Xutao Wang, TianTian Wang, Lian Liu, Shuisheng Lei, Xiaoqin Zhu

中文摘要：

位于小胶质细胞膜上的髓系细胞触发受体 2 (TREM2) 及其下游 PI3K/PKB 信号通路参与了癫痫过程。我们合成了一种新型咪唑类 H<sub>2</sub>S 供体 (HS-D2023)，该供体由 N-乙基-3-咪唑甲醛合成，具有理想的安全性且能稳定释放 H<sub>2</sub>S。该 H<sub>2</sub>S 供体已被证实能在小鼠匹罗卡品诱导的癫痫持续状态模型中抑制癫痫发作。然而，其机制仍有待探索。本研究旨在调查该新型 H<sub>2</sub>S 供体的抗癫痫作用是否涉及 TREM2 和 PI3K/PKB 信号传导。我们发现，在匹罗卡品诱导的癫痫小鼠中，H<sub>2</sub>S 供体预处理阻止了海马体中 TREM2 表达水平的下调。与野生型 (WT) 癫痫小鼠相比，在 TREM2 敲除 (TREM2-KO) 癫痫小鼠中，H<sub>2</sub>S 供体对癫痫发作潜伏期、持续时间和严重程度以及 EEG 癫痫波的影响显著减弱，表明 H<sub>2</sub>S 供体通过 TREM2 依赖性信号传导发挥抗癫痫作用。PI3K 抑制剂 LY294002 阻止了 H<sub>2</sub>S 供体对癫痫发作和 EEG 癫痫波的作用。H<sub>2</sub>S 供体可以显著挽救 WT 癫痫小鼠中减弱的 p-PI3K 和 p-PKB 表达水平，但在 TREM2-KO 癫痫小鼠中则不能。H<sub>2</sub>S 供体也未能恢复 TREM2-KO 癫痫小鼠中促炎和抗炎因子之间的平衡。这些结果表明，H<sub>2</sub>S 供体可以上调 TREM2 表达并随后激活 PI3K/PKB 信号通路以抑制癫痫发作。这一发现可能为癫痫治疗提供一个有前景的靶点。

## 8. 阿米芹果实水醇提取物在 PTZ 诱导的癫痫小鼠模型中的神经保护作用：侧重于神经炎症通路

Neuroprotective Effects of Ammi visnaga Fruit Hydroalcoholic Extract in a PTZ-Induced Seizure Mouse Model: Emphasis on Neuroinflammatory Pathways

Neurochem Res. 2025 Nov 3;50(6):346. doi: 10.1007/s11064-025-04600-x. PMID: 41182468.

Masroor A, Darani AN, Korrani MS, Amini-Khoei H, Farsani FA, Asgharzadeh N.

中文摘要：

癫痫影响全球超过 6500 万个体，约 30% 的患者对传统抗癫痫药物 (AEDs) 耐药。神经炎症和氧化应激是公认的促成癫痫发生和癫痫发作严重程度的因素。阿米芹 (牙签草)，传统上因其抗炎和抗氧化特性而被使用，但在癫痫发作相关神经炎症的背景下仍未得到充分研究。本研究旨在调查阿米芹果实水醇提取物在戊四氮 (PTZ) 诱导的小鼠癫痫发作模型中的神经保护、抗惊厥、抗炎和抗氧化特性，特别关注海马氧化应激和细胞因子调节。40 只成年雄性 NMRI 小鼠被随机分为六组，包括：健康阴性对照组、PTZ + 生理盐水对照组、PTZ 单独组、苯巴比妥治疗组以及阿米芹治疗组 (25、50 和 100 mg/kg)。评估了癫痫发作潜伏期、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的海马表达 (通过 qPCR) 以及氧化应激生物标志物 (MDA、亚硝酸盐、TAC)。阿米芹治疗以剂量依赖性方式显著增加了癫痫发作潜伏期 ( $p < 0.0001$ )，其中 100 mg/kg 组与 PTZ 组相比显示出显著的延迟。所有提取物治疗组的细胞因子 mRNA 表达 (IL-6 和 TNF- $\alpha$ ，通过 qPCR 测定) 均显著下调，达到与健康对照组相当的水平 ( $p < 0.001$ )。氧化应激标志物显示出明显的调节；在 100 mg/kg 剂量下，海马和血清中的 MDA 和亚硝酸盐水平显著降低 (分别为  $p < 0.01$  和  $p < 0.05$ )。血清和海马组织中的总抗氧化能力 (TAC) 均大幅增强，特别是在 50 和 100 mg/kg 组中 ( $p < 0.0001$ )。相比之下，苯巴比妥提高了癫痫发作阈值，但对氧化应激生物标志物的影响极小。阿米芹果实水醇提取物通过双重抗炎和抗氧化机制，在

PTZ 诱导的癫痫发作模型中展示了强效的、剂量依赖性的神经保护作用。其抑制 IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达并恢复氧化还原平衡的能力，使其定位为一种有前景的癫痫管理辅助治疗候选药物，特别是对于由神经炎症和氧化应激驱动的耐药病例。

## 9. CCK3R 上调导致慢性癫痫发作的抑制

Upregulation of CCK3R leading to the suppression of chronic seizures

Transl Psychiatry. 2025 Oct 31;15(1):457. doi: 10.1038/s41398-025-03680-1. PMID: 41173849; PMCID: PMC12578901.

Ling He, Liyang Zhang, Yujie Yang, Junming Ren, Zhoujian Xiao, Yihao Li, Yuandi Zhao, Feixu Jiang, Dingxuan Zeng, Xin Yan, Yanyan Sun, Jufang He

中文摘要:

癫痫是一种慢性神经系统疾病，其特征为反复发作的癫痫，影响着全球数百万人。尽管有多种抗癫痫药物可用，但 30-40% 的患者仍为耐药性，并持续经历癫痫发作。这一未满足的需求推动了对包括基因疗法在内的新型疗法的探索。本研究旨在探索 G 蛋白偶联受体 173 (GPR173)，也称为胆囊收缩素受体 3 (CCK3R)，作为癫痫的基因治疗策略。先前的研究表明，GPR173 的上调可能通过调节涉及诱导抑制性长时程增强的  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 胆囊收缩素信号通路，从而有益于癫痫治疗。在红藻氨酸诱导的癫痫小鼠模型中，由巨细胞病毒 (CMV) 或钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII) 启动子控制的 GPR173 过表达，显著减少了慢性癫痫小鼠的自发性癫痫发作。值得注意的是，在兴奋性神经元中特异性上调 GPR173 导致了比对照组更显著的癫痫发作减少。重要的是，这种基因疗法似乎并未对生理功能（如自主活动、焦虑和空间记忆）造成严重的不良影响。然而，GPR173 的过表达可能会影响动物的食欲，从而减缓正常的体重增加。总体而言，这些发现凸显了 GPR173 在抑制癫痫发作方面的治疗潜力，并表明它是癫痫治疗的一个有前景的新候选靶点。



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