



癫痫药物时讯

ANTIEPILEPTIC DRUGS NEWS

2025年1月(第三十六期)

本期责任编辑：张黎明教授

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.....	2-4
----------------	------------

药物研究.....	5
------------------	----------

新进展	5
------------------	----------

1.耐药性癫痫药物治疗新进展：突破在望	5
---------------------------	---

大麻二酚.....	6
------------------	----------

1.用于治疗癫痫的 3D 打印大麻二酚空心栓剂.....	6
------------------------------	---

2.纳米脂质载体提高大麻二酚口服生物利用度的体内外评价研究.....	6
------------------------------------	---

3.大麻二酚和氯巴占治疗肌酸转运蛋白缺乏症难治性癫痫 1 例	7
--------------------------------------	---

苯巴那酯.....	8
------------------	----------

1.新型抗癫痫药物苯巴那酯的实验和临床研究	8
-----------------------------	---

2.苯巴那酯治疗结节性硬化症合并癫痫发作的疗效.....	8
------------------------------	---

吡仑帕奈.....	10
------------------	-----------

1.吡仑帕奈作为难治性癫痫持续状态和缺氧后脑病患者的添加治疗：一项真实世界单中心回顾性队列研究..	10
---	----

2.吡仑帕奈可长期降低发育性和癫痫性脑病患者的癫痫发作频率.....	10
------------------------------------	----

3.吡仑帕奈作为儿童癫痫初始抗发作单药治疗的临床疗效和安全性：一项单中心、前瞻性、观察性研究.....	11
---	----

4.吡仑帕奈治疗首次癫痫发作与常规治疗对临床结果和安全性产生影响的泰国经验.....	12
--	----

5.吡仑帕奈和拉考沙胺单独或联合治疗后实验性颞叶癫痫模型的 BDNF/细胞周期蛋白 D1 信号系统和认知表现	13
--	----

拉考沙胺.....	14
------------------	-----------

1.静脉注射拉考沙胺治疗危重症儿童急性反复发作和惊厥性癫痫持续状态.....	14
--	----

2.拉考沙胺作为难治性新生儿癫痫发作的辅助治疗：一项回顾性研究	14
---------------------------------------	----

3.拉考沙胺辅助治疗全面强直-挛性发作的长期安全性和有效性：一项开放标签扩展试验.....	15
---	----

4.拉考沙胺治疗伴有严重运动和智力残疾的儿童和年轻成人癫痫患者的疗效和耐受性	16
--	----

5.CYP2C19 和 CYP2C9 多态性对中国儿童癫痫患者拉考沙胺疗效及血药浓度的影响	16
---	----

丙戊酸钠.....	18
------------------	-----------

1.丙戊酸钠通过抑制赖氨酸氧化酶消除红藻酸诱导的癫痫发作中的铁死亡.....	18
--	----

2.丙戊酸减轻颞叶癫痫动物模型海马星形胶质细胞增生的严重程度	18
--------------------------------------	----

其他药物..... 19

- 1.带吗啉基团的新型杂合咪唑烷-2, 4-二酮衍生物的合成、抗惊厥、抗癫痫活性和初步安全性评价 19
- 2.吡哆醇依赖性癫痫新生儿筛查的可行性 19
- 3.在红藻酸诱导癫痫大鼠模型中, 吸入氢气可通过防止海马氧化应激和炎症发挥抗癫痫作用 20
- 4.基于一氧化氮供体的新型颞叶癫痫抗癫痫生成策略 21
- 5.在非大麻植物中发现的类大麻素化合物在耐药性癫痫的遗传小鼠模型中表现出抗癫痫活性 21
- 6.依多纳普肽马来酸盐通过平衡兴奋性和抑制性输入, 在脑损伤恢复期间预防癫痫发作 22
- 7.咪达唑仑治疗大鼠有机磷神经毒剂诱发的癫痫发作、血脑屏障完整性和神经变性的年龄差异 23
- 8.香叶醇通过调节 GABA 能通路改善戊四氮诱导的癫痫、神经炎症和氧化应激: 体外和体内研究 23
- 9.芥子酸通过调节 NLRP3 炎症小体和调控钙/钙调神经磷酸酶信号通路减轻戊四氮诱导的急性癫痫发作: 体内和体外研究方法 24
- 10.丙泊酚和咪达唑仑联合治疗睡眠中棘波激活难治性癫痫性脑病的疗效 25
- 11.己酮可可碱对戊四氮和最大电击诱导的雄性小鼠癫痫发作的抗惊厥作用: 氮能途径的作用 25
- 12.抑郁症和癫痫患者静脉输注氯胺酮: 病例系列 26

环境毒理..... 28

- 1.丰富的环境通过内嗅皮层回路增强成人神经发生降低癫痫发作易感性 28
- 2.探索气候变化对癫痫的影响: 第 15 届欧洲癫痫大会的见解 28

机制 30

- 1.HCN1 癫痫: 从遗传学和机制到精准治疗 30
- 2.低频刺激胼胝体通过 γ -氨基丁酸 B 型受体抑制皮层中的癫痫样活动, 并减缓超极化后介导的组织兴奋性降低 30
- 3.腺苷 A3 受体激活药物对癫痫组织的选择性调节 31
- 4.与抗惊厥药结合的突触小泡蛋白 2A 和 2B 的结构 32
- 5.抑制可溶性环氧化物水解酶可增加氯化锂-毛果芸香碱癫痫持续状态大鼠模型海马中 EpFAs 和 ERK1/2 的表达 32
- 6.G 蛋白门控的内向整流钾通道的选择性小分子激动剂可降低肿瘤相关和诱发性癫痫发作小鼠模型中的癫痫样活性 33
- 7.SV2A 和外消旋抗惊厥药机制的结构见解 34
- 8.SALVINORIN A 通过调节海马小胶质细胞极化改善毛果芸香碱诱导的癫痫发作 34
- 9.1-磷酸鞘氨醇信号通路 (1-磷酸鞘氨醇及其受体鞘氨醇激酶) 和癫痫 35

10.JNK 信号通路通过 ENT1 调节毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠模型中的癫痫发作.....	35
11.D2HGDH 缺乏通过 GSH/PRDX6/ROS 介导的兴奋性突触活动调节癫痫发作.....	36

临床研究..... 37

1.确定自身免疫性脑炎复发和慢性癫痫的关键预后指标：来自多中心回顾性的研究	37
2.22Q11.2 缺失综合征和全身性癫痫患者的表型特征和家族史：一项多中心病例对照研究.....	37
3.一项多中心、开放标签、随机临床试验，评估吡仑帕奈对幕上脑肿瘤癫痫初发患者开颅手术诱导的癫痫发生的预防作用：GRAMPAS 试验的研究方案.....	38
4.癫痫持续状态的预后因素和治疗策略的影响：意大利艾米利亚-罗马涅大区的 STEPPER 研究.....	39
5.在局灶性癫痫抗癫痫药物随机对照试验中与安慰剂反应率相关的因素	40
6.癫痫患者无症状菌尿的横断面研究.....	41
7.抗癫痫药物单药治疗对印度儿童维生素 D 水平的影响：一项纵向队列研究.....	41
8.埃及儿童癫痫易感性 ABCB1、ABCC2、CYP1A2 和 CYP2B6 变异的药物遗传学见解：一项回顾性病例对照研究.....	42
9.抗癫痫药物对青少年肌阵挛性癫痫静息态功能网络的影响：脑电图微观状态分析	43
10.癫痫、抗癫痫药物与血清维生素 D 和维生素 D 结合蛋白之间的因果关系：一项双向和药物靶向孟德尔随机化研究	44
11.癫痫儿童肠道微生物组谱的改变与抗癫痫药物反应谱相关	45
12.耐药性癫痫中基于视频的自动癫痫发作检测：一项前瞻性探索性研究.....	45
13.EACT 研究设计和方法：针对青少年癫痫的新型依从性干预的序贯、多分配、随机试验.....	46
14.与对照组比较儿童失神癫痫患儿发生 ADHD 的风险：一项基于人群的研究	47
15.揭示儿科癫痫患者抗癫痫药物依从性：对临床实践和患者护理的影响.....	48
16.成人创伤性脑损伤患者群体的抗癫痫用药实践.....	48
17.LENNOX-GASTAUT 综合征不同强直性癫痫发作亚型的比较分析：一项单中心回顾性队列研究.....	49

药物研究

新进展

1. 耐药性癫痫药物治疗新进展：突破在望

Recent Advances in Pharmacologic Treatments of Drug-Resistant Epilepsy: Breakthrough in Sight .

CNS Drugs.2024 Dec; 38(12): 949-960. doi: 10.1007/s40263-024-01130-y. Epub 2024 Oct 21.

Pavel Klein , Daniel Friedman , Patrick Kwan .

摘要：癫痫影响着世界上大约 1% 的人口，患者癫痫反复发作增加机体合并症，死亡率高于一般人群。在过去的 40 年里，研究发现 20 种新型抗癫痫药物(ASM)在 1990 年至 2018 年间获得批准。尽管如此，仍有高达三分之一的患者(美国约 100 万患者)患有耐药性癫痫(DRE)，在 1982 年至 2018 年期间几乎没有变化，这是一个新 ASM 发展密集的时期。少数 DRE 患者可能受益于手术治疗，但这种专业技能仍具有挑战性。因此，药物治疗是 DRE 患者治疗的最大希望。最近，发现一些新进展有望改善 DRE 患者的预后。苯巴那酯是一种具有调节钠通道电流和 GABA-A 受体双重机制的药物，可以减少 25-33% 的局灶性 DRE 患者的癫痫发作，这种反应在其他 ASM 中未观察到。芬氟拉明，一种 5-羟色胺作用的药物，可以显著降低 Dravet 综合征惊厥发作的频率，Dravet 综合征是一种严重破坏性的癫痫性脑病。以上两种药物都能降低 DRE 患者的死亡率。此外，结节性硬化症是一种相对常见的遗传性癫痫，最近在结节性硬化症患者中提出了可以预防 DRE 的可能性。近期发现在大部分局灶性 DRE 及发育性癫痫性脑病患者中癫痫发作显著减少，再加上临床开发出大量抗癫痫的新化合物，人们长期以来一直寻求的癫痫治疗突破终于有望实现。

大麻二酚

1.用于治疗癫痫的 3D 打印大麻二酚空心栓剂

3D-printed cannabidiol hollow suppositories for treatment of epilepsy .

Int J Pharm. 2024 Dec 26: 670: 125141.doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.125141.

Meng Wei , Dongdong Liu , Hua Xie , Yingbao Sun , Yubao Fang , Lina Du , Yiguang Jin .

摘要： 大麻二酚(CBD)被广泛用于治疗癫痫综合征，但是市售的口服 CBD 制剂具有显著的首过效应。近期采用 3D 打印技术开发了一种负载大麻二酚的空心栓剂(CHS)，CHS 由内部支撑弹簧和外部加载 CBD 的弯曲空心壳组装而成，弹簧是使用热塑性聚氨酯细丝的熔融沉积建模 3D 打印制备的，然后进行分裂，外壳是用 3D 打印的金属模具制备的，其中填充了 CBD、聚乙烯醇和聚乙二醇的混合物，CHS 在体外缓慢释放 CBD 5 小时，实现了 CBD 的全身递送。结果表明，CHS 具有较高的体内外安全性。采用锂-匹罗卡品制备癫痫大鼠模型。局部给药的 CHS 大大减轻了脑损伤和炎症反应。此外，CBD 显著改善了肠道微生物及有益菌(包括拉克诺梭菌和阿克曼氏菌)的丰度和组成。个体化 CHS 是治疗癫痫的一种有前途的药物。

关键词： 3D 打印； 大麻二酚； 癫痫； 栓剂

2. 纳米脂质载体提高大麻二酚口服生物利用度的体内外评价研究

Enhancement of cannabidiol oral bioavailability through the development of nanostructured lipid carriers: In vitro and in vivo evaluation studies.

Drug Deliv Transl Res. 2024 Dec 30. doi: 10.1007/s13346-024-01766-9.

Iman E Taha , Mahmoud A ElSohly , Mohamed M Radwan , Rasha M Elkanayati , Amira Wanas , Poorva H Joshi , Eman A Ashour.

摘要： 大麻二酚(CBD)是从大麻植物中分离出来的一种天然产物，经美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗耐药性癫痫。尽管 CBD 具有治疗潜力，但其水溶性差和口服生物利用度低限制了其临床应用。本研究的主要目的是利用传统的热均质方法(CHH)制备纳米结构脂质载体(NLCs)，以提高 CBD 的水溶性和口服生物利用度。本研究通过 CHH 开发了 9 种 CBD NLC 包封剂，其中 NLC5 包封率最高(99.23%)，粒径为 207nm，多分散指数为 0.19，Zeta 电位为-26mV。此外，NLC5 的药物释放试验显示，在 15 分钟内，CBD 的释放率高于 90%，与纯 CBD 相比，其溶出速率有所提高。NLC5 制剂的体内药代动力学研究显示有 27% CBD 口服生物利用度。此外，在 4°C 和 25°C 下对该配方进行了 3 个月的稳定性研究，发现了一致的参数，强调了该配方的稳定性。总之，CBD 负载 NLC 的成功制备提高了 CBD 的释放速率，增强了 CBD 的口服生物利用度，并保持了稳定性，成为有效输送 CBD 的途径。

关键词：大麻二酚；热均质；体外和体内评估；纳米结构脂质载体(NLC)；口服生物利用度

3.大麻二酚和氯巴占治疗肌酸转运蛋白缺乏症难治性癫痫 1 例

Successful management of refractory epilepsy in creatine transporter deficiency with cannabidiol and clobazam: A case report.

Epilepsia Open.2024 Dec 16.doi: 10.1002/epi4.13116.

Maria Borrell-Pichot, Carmen Fons, Susana Boronat, Alba Sierra-Marcos.

摘要：肌酸转运蛋白缺乏症(CRTR-D)是一种罕见的 X 连锁遗传性疾病，属于脑肌酸缺乏症的范畴。其主要临床特征表现为发育迟缓和癫痫发作。迄今为止，全球报告的 CRTR-D 患者数量不足 200 人，因此，关于有效治疗的证据极为有限。目前的治疗方法主要依赖于肌酸前体，它对疾病的进展只能产生轻微的影响。对于癫痫的管理，建议采用标准治疗方案，但目前尚无特定的抗癫痫药物(ASM)被证实对难治性病例有效。我们报告了一例 28 岁男性患者的 CRTR-D 和儿童发作难治性癫痫的案例。该患者平均每月经历 10-20 次意识受损的局灶性运动性发作。尽管他已经尝试了多种 ASM，但均未见明显改善。在引入大麻二酚(CBD)和氯巴占(CLB)的联合治疗后，患者从治疗的第一周起便未再出现癫痫发作，随访时间长达一年。护理人员也观察到患者行为的显著改善，并且未报告任何不良反应。CRTR-D 合并难治性癫痫的病例极为罕见，这需要更广泛的研究，并提示了 CBD 在脑肌酸代谢和运输中可能的作用，为未来的研究提供了有价值的方向。肌酸转运蛋白缺乏症(CRTR-D)是一种罕见的遗传性疾病，它会导致精神、行为和运动方面的问题。超过一半的患者也会出现癫痫发作，但由于已知病例数量不足 200 例，确定最佳治疗方案极为困难。我们报告了一位 28 岁患有 CRTR-D 的男性患者案例，尽管尝试了多种药物治疗，但他自幼便遭受严重的发育迟缓和频繁的癫痫发作。在服用大麻二酚和氯巴占后，他已经一年未再发作癫痫。分享这一成功案例可能会帮助其他 CRTR-D 患者从类似的治疗中受益。

关键词：大麻二酚治疗；肌酸缺乏症；发育性脑病；代谢性癫痫；精准医学

苯巴那酯

1.新型抗癫痫药物苯巴那酯的实验和临床研究

Cenobamate, a New Promising Antiseizure Medication: Experimental and Clinical Aspects.

Int J Mol Sci. 2024 Dec 3; 25(23): 13014. doi: 10.3390/ijms252313014.

Błaszczak B, Czuczwar SJ, Miziak B. doi: 10.3390/ijms252313014.

摘要：约有 40%-50%的耐药性癫痫患者对抗癫痫药物(ASMs)的药物治疗无效。最近，美国食品和药物管理局以及欧洲药品管理局批准苯巴那酯作为治疗局灶性癫痫发作的附加药物，苯巴那酯是一种具有两种基本作用机制的抗癫痫药物，并显示出良好的临床疗效。该药物可抑制持续钠电流并通过突触外的非苯二氮草受体激活 GABA 介导通路。因此，其抗癫痫作用依赖于减少兴奋和增强中枢神经系统的抑制作用。在实验性癫痫发作模型中，苯巴那酯表现出明显的活性并具有良好的保护指数，只有荷包牡丹碱诱导的癫痫发作不受影响。随机临床试验表明，与其他附加疗法的 ASM 相比，苯巴那酯联合用药显著降低癫痫发作频率。但是其更强的抗癫痫疗效同时也伴随着类似其他 ASM 的不良反应。此外，苯巴那酯也被证明具有神经保护活性，这可能在治疗癫痫发作病程的中起重要作用。

关键词：抗惊厥作用；抗癫痫疗效；抗癫痫药物；苯巴那酯；癫痫

2.苯巴那酯治疗结节性硬化症合并癫痫发作的疗效

Cenobamate's Efficacy for Seizure Treatment in Tuberous Sclerosis Complex.

Pediatr Neurol. 2024 Dec; 161: 201-207. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.09.023. Epub 2024 Sep 26.

Gewalin Aungaroon, Alexander Cooke, David Ritter, Darcy Krueger, Paul Horn, David N Franz.

背景：在结节性硬化症(TSC)患者中癫痫是一种常见病，而癫痫发作的控制具有挑战性，苯巴那酯(CBM)在多项研究中被证实具有疗效，但其在 TSC 人群中的益处尚不清楚。

方法：我们对接受 CBM 辅助治疗的 TSC 患者进行了回顾性研究，通过比较 CBM 前三个月(基线)和随访 3、6、12 和 18 个月时的癫痫发作频率来评估治疗效果。

结果：我们筛选出 70 名接受 CBM 治疗的 TSC 患者并排除了 16 名数据不足的患者，对 54 名患者进行了分析，他们的年龄在 2 至 39 岁之间，平均每月发作 66.1 ± 88.9 次。3、6、12 和 18 个月的治疗保持率分别为 94.4%、79.6%、66.7%和 44.4%，应答率(保持治疗且癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 的患者比例)分别为 38.1%、51.7%、53.1%和 59.1%。在这些随访中，无癫痫发作率分别为 7.1%、13.8%、6.3%和 9.1%。对于发作次数减少的

患者，平均变化百分比为 61.5%至 74.6%。药物副作用很常见(64.8%)，尤其是镇静(42.6%)、行为紊乱(24.1%)和胃肠道紊乱(22.2%)。

结论：本研究中的大多数患者癫痫发作有所减少，但总体应答率和无癫痫发作率低于文献报道，这可能是因 TSC 独特的潜在癫痫发生机制以及 CBM 的耐受性产生的影响，较低的治疗保留率在药物调整的实践中需要进一步改进。

关键词：苯巴那酯；癫痫；癫痫发作；治疗；结节性硬化症；抗癫痫药物

吡仑帕奈

1.吡仑帕奈作为难治性癫痫持续状态和缺氧后脑病患者的添加治疗：一项真实世界单中心回顾性队列研究

Perampanel as an Add-On Therapy in Patients with Refractory Status Epilepticus and Postanoxic Encephalopathy: A Real-Life Single-Center Retrospective Cohort Study.

Neurocrit Care. 2024 Dec; 41(3): 942-949. doi: 10.1007/s12028-024-02019-w. Epub 2024 Jun 13.

Cutillo G, Bonacchi R, Vabanesi M, Cecchetti G, Bellini A, Filippi M, anelli GF.

背景：吡仑帕奈治疗难治性癫痫持续状态（RSE）和缺氧后脑病（PAE）的疗效数据有限；目前，在这些情况下使用是超说明书的。

方法：我们对在我们中心接受治疗（2018 年 1 月至 2022 年 12 月）的连续成年 RSE 患者（包括 PAE）进行了一项回顾性队列研究，这些患者的脑电图提示癫痫持续状态，我们评估了患者的临床和脑电图结果。

结果：3 该研究纳入了 36 例患者，其中 29 例为非缺氧 RSE，7 例为 PAE。在非缺氧 RSE 亚组中，45%(29 人中有 13 人；95%可信区间[CI] 27-63%)的研究参与者有应答，34% (10 / 29; 95% CI 17-52%)为部分有应答，21% (6 / 29; 95% CI 6-35%)无应答。在 PAE 亚组(n = 7)中，没有患者对吡仑帕奈有完全应答；43% (3 / 7; 95% CI 6-80%)为部分有应答，57% (4 / 7; 95% CI 20-95%)无应答。应答和非应答的研究参与者显示出重叠的基线特征。在两个亚组中，有应答者和无应答者的住院时间均无显著差异。RSE 亚组中有应答者的改良 Rankin 量表评分中位值为 3(四分位差范围为 3-4)，无应答者的改良 Rankin 量表评分中位值为 5(四分位差范围为 5-6)。

结论：尽管有回顾性设计和小规模人群的限制，本研究仍表明，在非缺氧 RSE 中，适当剂量的吡仑帕奈使用似乎产生了有希望的结果，包括出院时趋向于更好的功能结局，且没有显著的不良反应。然而，在 PAE 患者中，该药物似乎表现欠佳。吡仑帕奈作为非缺氧 RSE 的一种添加治疗，似乎有很好的疗效。然而，在 PAE 患者中，其疗效似乎较低。需要进一步的研究来证实这些观察。

关键词：抗癫痫药物；神经重症监护；吡仑帕奈；回顾性队列研究；癫痫持续状态

2.吡仑帕奈可长期降低发育性和癫痫性脑病患者的癫痫发作频率

Perampanel reduces seizure frequency in patients with developmental and epileptic encephalopathy for a long term.

Sci Rep. 2024 Dec3; 14(1): 30051.doi: 10.1038/s41598-024-82014-5.

Yamagishi H, Osaka H, Muramatsu K, Kojima K, Monden Y, Mitani T, Asakura Y, Wakae K, Nagai K, Tajima T.

摘要：发育性和癫痫性脑病(DEEs)患者的癫痫发作通常对各种抗癫痫药物高度耐药。吡仑帕奈 (PER)是一种新型抗癫痫药物，可非竞争性地抑制 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑烯丙酸受体，有望降低癫痫发作频率，不仅适用于局灶性癫痫发作和全面强直-阵挛发作(GTCS)，也适用于其他类型的癫痫发作。本研究旨在阐明 PER 在 DEEs 患者中的长期疗效和耐受性。我们分析了 24 名接受 PER 治疗 60 个月的 DEE 患者的背景特征、药物保留、癫痫发作频率趋势和不良事件的数据。12 个月和 60 个月的保留率分别为 62.5%和 46.9%。在 PER 启动后 60 个月，非典型失神发作、强直发作、局灶性发作、GTCS、肌阵挛发作和失张力发作患者中癫痫发作减少>50%的患者发生率分别为 33.3%、33.3%、38.5%、54.5%、54.5%和 36.4%。不良事件发生率为 70.8%。PER 在各种癫痫类型中均有长期疗效。PER 是 DEE 患者一种很有前途的治疗选择。

关键字：功效和安全性；伴有肌阵挛性失张力发作的癫痫；Lennox-Gastaut 综合征；长期的；吡仑帕奈

3.吡仑帕奈作为儿童癫痫初始抗发作单药治疗的临床疗效和安全性：一项单中心、前瞻性、观察性研究

Clinical efficacy and safety of perampanel monotherapy as primary anti-seizure medication in the treatment of pediatric epilepsy: A single-center, prospective, observational study.

Epilepsia Open. 2024 Dec; 9(6): 2209-2218. doi: 10.1002/epi4.13043. Epub 2024 Sep 18.

Gu Y, Li Y, Li W, Chen F, Wu C, Chen J.

目的：评估吡仑帕奈(PER)作为 4-18 岁癫痫患者单药治疗的有效性和安全性。

方法：从 2021 年 10 月到 2023 年 10 月，开展了一项单中心、前瞻性、观察性研究，以评估 PER 单药治疗作为儿童癫痫初始治疗的有效性和安全性。在开始初始单药治疗后 3、6、9 和 12 个月观察癫痫发作频率、安全性和保留率的变化。

结果：共 124 名 4-15 岁的儿童(平均年龄= 8.25±2.50 岁)纳入分析集。3、6、9、12 个月的药物保留率分别为 88.71%(110/124)、84.68%(105/124)、78.26%(90/115)、71.58%(68/95)。3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月的无癫痫发作率分别为 85.45%、79.09%、76.24%和 75.31%。相同终点的应答率 ($\geq 50\%$ 但 $<100\%$) 分别为 9.09%、14.55%、12.87% 和 7.41%。PER 的无癫痫发作率与 PER 开始时的年龄、癫痫发作年龄、性别、基线频率、癫痫发作类型和癫痫家族史无关 ($p > 0.05$)，但与治疗持续时间 ($p = 0.001$) 和维持剂量 ($p = 0.022$) 相关。此外，安全性分析集中包括 124 例患者。总体不良事件发生率为 38.71% (48/124)，其中易

激惹（19 例，15.32%）和头晕（18 例，14.52%）是最常见的不良反应。1 例患者因难以忍受的皮肤瘙痒在 1 个月内停止 PER 单药治疗。

意义：PER 单药作为儿童癫痫的主要抗癫痫药物(ASM)在实际临床治疗中具有较高的有效性和安全性。对该药物应答良好并坚持长期治疗的患者可以实现良好的癫痫发作控制。此外，以相对较低剂量实现无癫痫发作的患者可以选择与维持剂量相同的剂量。

总结：本研究提供了 PER 单药作为中国儿童癫痫的主要 ASM 的有效性和安全性。共有 124 名患者参与。不同观察点(OPs)的无发作率均超过 70%，12 个月的保留率为 71.58%。观察到的不良反应多为轻至中度。

关键词：疗效；癫痫；单药治疗；小儿；吡仑帕奈（PER）；安全

4 吡仑帕奈治疗首次癫痫发作与常规治疗对临床结果和安全性产生影响的泰国经验

Impact of Perampanel for First-Episode Seizures versus Usual Care on Clinical Outcome and Safety Profile Aspects of the Thai Experience.

J Epilepsy Res. 2024 Dec 10; 14(2): 81-93. doi: 10.14581/jer.24014. eCollection 2024 Dec.

Boontoterm P, Sakoolnamarka S, Urasyanandana K, Fuengfoo P.

背景和目的：癫痫增加了创伤后脑损伤和脑肿瘤相关癫痫患者的不良预后，对这些患者而言，早期癫痫控制至关重要。吡仑帕奈 (PER) 是一种已知的第三代抗癫痫药物，用于治疗各种类型的癫痫。本研究的目的是比较 PER 单药治疗的临床结局和安全性。

方法：对 84 例接受 PER 单药治疗(PER 组，n=36)和其他一线抗癫痫药物(n=48)的患者进行前瞻性研究。临床结局的参数是通过 28 天内癫痫发作频率降低 50% 的患者的患病率来测量的。2020 年 11 月 1 日至 2024 年 4 月 30 日，将 PER 组与常规治疗组进行比较。临床结局包括 28 天和 6 个月的依从率和无癫痫发作率。两组均记录药物不良反应。结果：两组患者人口学资料及药物不良反应发生率无统计学差异。PER 中位剂量为 4 mg(范围 2-12 mg)。与其他抗癫痫药物相比，PER 组在 28 天和 6 个月时的 50% 有效率分别为 75%、81%，常规抗癫痫药物为 65% 和 51%。常见的药物不良反应有嗜睡和头晕。

结论：PER 作为单药治疗显示出良好的疗效和较少的药物不良反应。低剂量有助于减少药物不良反应并提高保留率。

关键词：药物不良反应；抗癫痫药物；癫痫；发作；创伤性脑损伤

5.吡仑帕奈和拉考沙胺单独或联合治疗后实验性颞叶癫痫模型的 BDNF/细胞周期蛋白 D1 信号系统和认知表现

BDNF/Cyclin D1 Signaling System and Cognitive Performance After Perampanel and Lacosamide Treatment Singly or in Combination in an Experimental Model of Temporal Lobe Epilepsy.

Curr Issues Mol Biol. 2024 Dec 11; 46(12): 14010-14032. doi: 10.3390/cimb46120838.

Shishmanova-Doseva M, Barbutska D.

摘要：癫痫是一种常见的脑功能障碍。本研究旨在评估吡仑帕奈(PRM)和考沙胺 (LCM)高剂量或低剂量联合使用对锂-匹罗卡品实验性颞叶癫痫模型中共病焦虑、认知障碍、BDNF 和 Cyclin D1 海马表达的长期影响。在锂-匹罗卡品诱导的成年 Wistar 大鼠癫痫持续状态 3 小时后，给予 PRM (3 mg/kg, p.o.)/LCM (30 mg/kg, p.o.)或 PRM+LCM (0.5 mg/kg + 3 mg/kg, p.o.)治疗，并持续长达 10 周。我们的研究表明，分别在高桥十字迷宫、避暗实验、Y 迷宫和物体识别测试中测量空间和认知记忆，单独给予大剂量的 PRM 和 LCM 通过改善焦虑和促进被动学习和记忆，改善癫痫相关的认知障碍。此外，与单药相比，低剂量的两种药物联合使用显示出类似的抗焦虑和改善认知的效果。三个实验组海马内脑源性神经营养因子 BDNF 表达均增强，凋亡因子 Cyclin D1 表达均减弱。这些有益的作用可能是服用抗惊厥药保持 CNS 尤其是海马神经元存活和稳态的重要机制

拉考沙胺

1. 静脉注射拉考沙胺治疗危重症儿童急性反复发作和惊厥性癫痫持续状态

Intravenous lacosamide for acute repetitive seizures and convulsive status epilepticus in critically ill children.

Epilepsia Open. 2024 Dec; 9(6): 2241-2250. doi: 10.1002/epi4.13047.

Hsiao MR, Tsai TC, Hsia SH, Chan OW, Lee EP, Lin JJ, Lin KL.

目的：急性反复发作和癫痫持续状态是危重儿童常见的神经系统急症。本研究的目的是评价静脉注射拉考沙胺（LCM）治疗急性反复发作和癫痫持续状态危重症患儿的有效性和安全性。

方法：这项回顾性研究包括 2017 年 10 月至 2022 年 9 月因急性重复发作或癫痫持续状态而接受静脉 LCM 治疗的儿童，这些儿童住在三级医疗中心的儿科重症监护室。纳入新开始静脉注射 LCM 的儿童，分为两组：(a)既往健康，(b)有癫痫病史和接受抗癫痫药物。疗效定义为给药后 72 小时内癫痫发作停止。使用预定义的标准定义不良反应，大多数在前 7 天进行评估。

结果：共纳入 67 名儿童，其中女孩 25 名(37.3%)，男孩 42 名(62.7%)，平均年龄(7.20±5.66)岁。其中急性反复发作 30 例(44.8%)，惊厥持续状态 37 例(55.2%)。发作类型为局灶性发作(34 例，50.7%)、全面性发作(27 例，40.3%)和混合型发作(6 例，9.0%)。既往健康组出现急性反复发作 9 例，癫痫持续状态 23 例，以 LCM 作为抗癫痫药物的第一至第四选择时，癫痫停止率分别为 100.0%、85.7%、40.0%、50.0%。而癫痫患者中出现急性反复发作 21 例，癫痫持续状态 14 例，癫痫停止率分别为 73.7%、54.5%、100.0%、0.0%。16 例(23.9%)患者出现心动过缓，1 例(1.5%)患者出现皮疹。

意义：早期静脉应用 LCM 治疗危重儿童(包括婴幼儿、4 岁以下儿童和不同病因儿童)的急性反复发作和癫痫持续状态是有效的，副作用可接受。急性反复发作和癫痫持续状态是儿科重症监护病房(PICUs)常见的神经系统急症，传统的静脉抗癫痫药物(ASMs)包括苯妥英钠、丙戊酸、左乙拉西坦和苯巴比妥。在这项研究中，我们根据癫痫病史和不同的病因对患者进行分类。我们观察到早期使用 LCM，即使是幼小的婴儿，也显示出良好的有效性和安全性。

关键词：急性反复发作；惊厥性癫痫持续状态；危重儿童；拉考沙胺；安全性和有效性。

2. 拉考沙胺作为难治性新生儿癫痫发作的辅助治疗：一项回顾性研究

Lacosamide as an Adjunctive Therapy in the Management of Refractory Neonatal Seizures: A Retrospective Study.

J Child Neurol. 2024 Dec 5: 8830738241299137. doi: 10.1177/08830738241299137.

Sah JP, Javarayee P, Jain S, Karia S, Karakas C.

目的：新生儿癫痫发作面临重大的治疗挑战，通常需要辅助抗癫痫药物。本研究旨在评价拉考沙胺（LCM）作为辅助抗癫痫药物治疗难治性新生儿癫痫的疗效。

方法：该研究包括 2015 年 1 月至 2023 年 12 月间在 4 级新生儿重症监护病房接受 LCM 治疗的校正胎龄不超过 44 周的新生儿。收集的数据包括人口统计学特征、出生史、围产期/产后并发症、癫痫特征和治疗细节。主要转归是对 LCM 的应答，通过脑电图(EEG)评估癫痫发作总负荷的变化。比较无应答者和有应答者的队列特征。

结果：对 18 例有脑电图数据的新生儿进行最终分析。在所有患者中，72%的患者对 LCM 治疗有良好的应答，脑电图显示癫痫发作负担减轻。新生儿的人口学和临床特征各不相同，包括一系列的癫痫病因。应答组和无应答组在临床特征上无差异。

结论：本研究提示 LCM 可能是治疗难治性新生儿癫痫发作的有效辅助抗癫痫药物。需要进一步的前瞻性研究来证实这些发现，并探讨 LCM 在这一脆弱患者群体中的长期结果和安全性。

关键词：ASM；文帕特；疗效；脑电图；拉考沙胺；新生儿癫痫发作。

3.拉考沙胺辅助治疗全面强直-阵发性发作的长期安全性和有效性：一项开放标签扩展试验

Long-term safety and efficacy of adjunctive lacosamide in the treatment of generalized onset tonic-clonic seizures: An open-label extension trial.

Epilepsia. 2024 Dec; 65(12): 3488-3500. doi: 10.1111/epi.18158.

Vossler DG, Farkas MK, Poverennova I, Watanabe M, Conrath P, Dimova S, McClung C, Roebing R, Williams P, O'Brien TJ; EP0012 Study Group.

目的：本研究旨在评估拉考沙胺(LCM)作为辅助治疗≥4 岁特发性全面性癫痫(IGE)患者全面强直-阵挛发作(GTCS)的长期安全性、耐受性和有效性。

方法：EP0012 (NCT02408549)是一项 3 期、多中心、开放标扩展 (OLE)试验。患者来自 SP0982 (NCT02408523)。试验持续时间≥2 年(成人)，≤5 年(儿童)。试验分为治疗期、≤

4 周的缓减期和 30 天的安全随访。安全性(主要)变量是治疗开始后新发生或加重的不良事件(TEAEs)的发生率，因 TEAEs 而中止治疗，失神或肌阵挛发作的发生率，以及每 28 失神或肌阵挛发作天数的增加。疗效(次要)变量是每 28 天 GTCS 频率百分比的变化。Kaplan-Meier 评估保留率，并根据终生抗癫痫药物(ASMs)的数量进行事后分析。

结果：共纳入 239 例患者(平均年龄 27.9 岁，56.1%女性，18.4%儿童)，在本次 OLE 中接受了≥1 剂 LCM(中位治疗时间= 3.2 年)；157 例(65.7%)完成试验，82 例(34.3%)中止试验。停药最常见的原因(≥10%)

是撤回同意书(30 例[12.6%])。Kaplan-Meier 估计 1 年、3 年和 5 年的保留率分别为 87%、72%和 60%。总体而言, 222 例(92.9%)患者报告了 TEAEs; 19(7.9%)例因 TEAEs 而停止使用。很少有患者出现失神或肌阵挛发作天数增加, 或新发失神或肌阵挛发作发生率增加。从联合基线开始, 每 28 天 GTCS 频率的中位数百分比变化为-88.6%(范围= -100.0 - 465.4, n = 238)。事后分析表明, 1、2 和 ≥ 3 个生命周期 ASMs 患者之间的数值差异很小。

意义: 本研究结果支持 IGE 患者长期 LCM 辅助治疗 GTCS。长期 LCM 辅助治疗是有效的, 且耐受性良好, 与 LCM 开始前使用的 ASMs 数量无关。

关键词: 抗癫痫药物; 特发性全身性癫痫; 长期保留; 3 期试验; 原发性全身性癫痫; 治疗中出现的不良事件。

4.拉考沙胺治疗伴有严重运动和智力残疾的儿童和年轻成人癫痫患者的疗效和耐受性

Efficacy and tolerability of lacosamide in pediatric and young adult epilepsy patients with severe motor and intellectual disabilities.

Neuropediatrics. 2024 Dec 30. doi: 10.1055/a-2508-5990.

Ishikawa N, Suzuki S, Komori R, Izumo H, Goda S, Tsuboi A, Jinno K.

目的: 癫痫常见于重度运动与智力残疾(SMID)患者, 通常病程较长且顽固。拉考沙胺 (LCM)广泛用于治疗成人和儿童癫痫。我们评估了 LCM 在患有顽固性癫痫发作的儿童和年轻成人癫痫患者中的疗效和耐受性。

方法: 回顾性分析接受 LCM 治疗 1 年以上的 SMID 患者的病历资料。该研究包括 24 例患者(14 名男性), 年龄 3-29 岁。局灶性癫痫 17 例, 全面性癫痫 4 例, 全面性和局灶性联合癫痫 3 例。

结果: LCM 启动后 1 年、2 年和 3 年的保留率分别为 70.8%、65%和 52.9%。LCM 治疗的 50%应答率(达到 $> 50\%$ 的癫痫发作减少)为 50%, 其中 2 例患者癫痫发作完全控制(随访前 6 个月癫痫发作消失)。在 50% 应答者中, 局灶性癫痫患者(58.8%)的比例高于全面性癫痫患者(25.0%)。治疗开始后新发生或加重的不良事件(TEAEs)包括 5 例患者的嗜睡和 2 例患者的恶心。两名患者在开始治疗后 1 个月内出现 TEAEs, 特别是恶心, 导致 LCM 停药。

结论: LCM 治疗儿童和青年 SMID 患者顽固性癫痫有较好的疗效。该药物耐受性良好, 具有良好的保留率。LCM 被认为是一种有用的 ASM, 用于治疗儿童和年轻的成人 SMID 患者的癫痫。

5. CYP2C19 和 CYP2C9 多态性对中国儿童癫痫患者拉考沙胺疗效及血药浓度的影响

Effects of CYP2C19 and CYP2C9 polymorphisms on the efficacy and plasma concentration of lacosamide in pediatric patients with epilepsy in China.

Eur J Pediatr. 2024 Dec 10; 184(1): 73. doi: 10.1007/s00431-024-05897-6.

Zhao T, Li HJ, Zhang HL, Yu J, Feng J, Cui L, Sun KF, Sun Y, Yu LH.

摘要：评估细胞色素 P450 家族 2 亚家族 C 成员 9 (CYP2C9)和细胞色素 P450 家族 2 亚家族 C 成员 19 (CYP2C19)多态性对小儿癫痫患拉考沙胺(LCM)血浆浓度、疗效和安全性的影响。这项前瞻性研究是在两个机构进行的。该研究包括 215 例接受 LCM 的儿科癫痫患者。使用经过验证的超高效液相色谱法定量 LCM 血浆浓度。在我院临床药理学研究所实验室，通过聚合酶链反应、琼脂糖凝胶电泳检测、凝胶回收等步骤，对所有患儿 CYP2C9、CYP2C19 基因多态性进行分析。在 LCM 治疗开始后 3 个月、6 个月和 12 个月记录癫痫发作频率，并与基线每月频率进行比较。收集临床资料，包括疗效、毒性和伴随药物。共有 158 名儿童患者(73.5%)对 LCM 治疗有应答。其中，77 例患者在使用 LCM 治疗报告了不良事件。LCM 血药浓度与日剂量呈线性相关($r = 0.26$, $p > 0.05$)。有不良事件的患者报告的 LCM 血浆浓度 ($7.9 \pm 4.0 \mu\text{g/mL}$) 高于无不良事件的患者 ($6.8 \pm 3.0 \mu\text{g/mL}$; $p < 0.05$)。弱代谢者 (PM) 组的浓度剂量比 ($1.7 \pm 0.7 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{kg}\cdot\text{mg}^{-1}$) 高于广泛代谢者组、中间代谢者组和超快速代谢者组 (0.8 ± 0.4 、 1.0 ± 0.5 和 $0.8 \pm 0.4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{kg}\cdot\text{mg}^{-1}$)。PM 组有效 LCM (9/11, 81.8%) 和不良事件 (7/11, 63.6%) 患者比例最高。

结论：LCM 血药浓度与其临床疗效和毒性密切相关。CYP2C19 基因多态性影响癫痫患儿血浆浓度及治疗效果。具有两个无功能等位基因的 CYP2C19 PM 可能具有较高的 LCM 血浆浓度。

已知信息：LCM 被 CYP2C19、CYP2C9 和 CYP3A4 代谢成药理上无活性的 o-去甲基 LCM；它主要经过肾脏的清除。使用推荐剂量治疗的患者血浆 LCM 浓度在个体之间和个体内部差异很大。

新的信息：CYP2C19 多态性影响中国儿童癫痫患者的血浆浓度和治疗疗效。具有两个无功能等位基因的 CYP2C19 PM 可能具有更高的血浆 LCM 浓度。

关键词：CYP2C19; CYP2C9; 疗效; 拉考沙胺; 血浆浓度; 安全。

丙戊酸钠

1.丙戊酸钠通过抑制赖氨酸氧化酶消除红藻酸诱导的癫痫发作中的铁死亡

Sodium valproate ablates ferroptosis in kainic acid-induced epileptic seizure via suppressing lysyl oxidase.

Neuroreport. 2024 Dec 4; 35(17): 1090-1097. doi: 10.1097/WNR.0000000000002103. Epub 2024 Sep 30.

Qin Li, Yu-Han Huang, Qiu-Qi Li, Ji-Ning Jia, Zhao-Qian Liu, Hong-Hao Zhou, Xin-Yu Zhou, Wei-Lin Jing, and Xiao-Yuan Mao.

摘要：本研究旨在探讨丙戊酸钠（VPA）是否通过抑制赖氨酰氧化酶（Lox）介导的铁死亡来缓解癫痫发作。通过海马内注射红藻氨酸（250ng/μl）制备癫痫发作小鼠模型。用红藻氨酸治疗后，以 250mg/kg 的剂量每天两次腹腔注射 VPA，持续 4 天。检测海马组织样本中过氧化脂质（LPO）水平和 Ptgs2 mRNA 等铁死亡相关指标。此外，分别通过定量实时 PCR 和商业试剂盒评估 VPA 对 Lox mRNA 和酶活性的影响。通过尼氏染色评估神经元存活率。在红藻氨酸诱导的癫痫发作小鼠模型中，VPA 显著抑制 LPO 和 Ptgs2 mRNA 水平，抑制铁死亡与其抗癫痫作用呈正相关。VPA 治疗后，癫痫发作小鼠海马 Lox mRNA 和酶活性降低。此外，通过腺病毒感染过表达 Lox 显著消除了 VPA 对铁死亡和神经元损伤的抑制作用及其抗癫痫作用。VPA 抑制 Lox 介导的铁死亡过程，这可以为抗癫痫特性提供解释。

2.丙戊酸减轻颞叶癫痫动物模型海马星形胶质细胞增生的严重程度

Valproic acid attenuates the severity of astrogliosis in the hippocampus of animal models of temporal lobe epilepsy.

IBRO Neurosci Rep. 2024 Nov 8; 17: 471-479. doi: 10.1016/j.ibneur.2024.11.003. eCollection 2024 Dec.

Hu Feng, Jiamin Luo, Zhiwei Li, Yuxiao Zhao, Yamei Liu, Hongyan Zhu.

摘要：反应性星形胶质细胞增生是动物模型和颞叶癫痫（TLE）患者海马区最常见的神经病理学改变之一。丙戊酸（VPA）是一种广泛使用的抗癫痫药物（AED），通过阻断离子通道和增强 GABA 能活性发挥作用。本研究探讨了 VPA 对 TLE 大鼠模型海马星形胶质细胞增生的影响。结果表明，长期给予 200mg/kg 剂量的 VPA 显著降低了星形胶质细胞增生的严重程度，改善了癫痫持续状态（SE）后早期和中期海马区的神经元丢失，同时也改善了 KA-SE 大鼠中晚期的认知障碍。长期服用 400mg/kg 的 VPA 可以减轻 SE 后中期海马的星形胶质细胞增生，但缺乏神经保护作用，并在后期加重认知障碍。这些发现表明，适当剂量的 VPA 可以减轻海马星形胶质细胞增生，为其长期使用提供了一种新的抗癫痫机制。

关键词：神经元丢失；反应性星形胶质细胞增生；颞叶癫痫；丙戊酸。

其他药物

1.带吗啉基团的新型杂合咪唑烷-2, 4-二酮衍生物的合成、抗惊厥、抗癫痫活性和初步安全性评价

Synthesis, Anticonvulsant, Antinociceptive Activity and Preliminary Safety Evaluations of Novel Hybrid Imidazolidine-2, 4-dione Derivatives with Morpholine Moiety

Chem Med Chem. 2024 Dec 31: e202400612. doi: 10.1002/cmdc.202400612.

Anna Czopek, Hanna Byrtus, Małgorzata Góra, Anna Rapacz, Kinga Sałat, Paulina Koczurkiewicz-Adamczyk, Elżbieta Pękała, Jolanta Obniska, Krzysztof Kamiński.

摘要：本研究旨在设计以咪唑烷-2, 4-二酮和吗啉环为广谱抗惊厥药物的新型杂化化合物。为了实现这一目标，在动物癫痫发作模型中评估所有化合物，即最大电休克(MES)，皮下戊四唑(scPTZ)，并且在 6Hz(32mA)测试中选择。化合物 5-异丙基-3-(吗啉甲基)-5-苯基咪唑烷-2, 4-二酮(19)表现出比苯妥英或左乙拉西坦更广泛的抗惊厥活性，ED50 为 26.3mg/kg(MES)，11.1 和 40.9 mg/kg(分别为 6Hz, 32 和 44mA)。与苯妥英相比，化合物 19 在 MES 和 6Hz(32 和 44mA)实验中均有活性。它在 6Hz(32mA 测试)中显示比左乙拉西坦高近 2 倍的功效，但与左乙拉西坦不同，它在 6Hz(44mA)测试中也有活性。此外，化合物 23(3-(吗啉甲基)-5, 5-二苯基咪唑烷-2, 4-二酮)在 6Hz(32mA)试验中显示与苯妥英类似的抗惊厥效力和略高于左乙拉西坦的活性。体外结合研究化合物 23 弱抑制钠和钙通道，而化合物 19 没有表现出这种作用。化合物 19 和 23 对 HepG2 细胞均无细胞毒性(MTT 试验)，这些化合物在奥沙利铂诱导的神经病理性疼痛模型中没有显示出抗痛活性。

关键词：抗惊厥活性；乙内酰脲；咪唑烷-2, 4-二酮；吗啉；神经性疼痛

2.吡哆醇依赖性癫痫新生儿筛查的可行性

Feasibility of newborn screening for pyridoxine-dependent epilepsy.

Mol Genet Metab. 2024 Dec 16; 144(1): 109002.doi: 10.1016/j.ymgme.2024.109002.

Kristine Pauly, Michael Woontner, Jose E Abdenur, Bimal P Chaudhari, Rachel Gosselin, Kimberly A Kripps, Janet A Thomas, Michael F Wempe, Sidney M Gospe Jr, Curtis R Coughlin 2nd.

背景：吡哆醇依赖性癫痫(PDE-ALDH7A1)是一种发育性癫痫性脑病，其显著特征是对抗癫痫药物具有耐药性，导致频繁的癫痫发作。吡哆醇治疗和赖氨酸减少治疗与癫痫发作控制和改善发育结果有关。在极少数情况下，患者在诊断和使用吡哆醇治疗之前就已经死亡，而且许多患者在 6 个月大后被诊断出来，此时赖氨酸

减少疗法的疗效有限。最近鉴定了两种新的代谢物(2S, 6S-/2S, 6R-氧代丙基哌啶-2-羧酸, 2-OPP 和 6-氧哌啶酸盐, 6-oxo-pip), 我们评估这些代谢物作为潜在的新生儿筛选生物标志物。

方法: 我们招募了确诊患有 PDE-ALDH7A1 的参与者, 并从国家资助的新生儿筛查项目中提取了他们的残留干血斑。我们利用市售的新生儿筛查试剂盒和设备对干血斑进行了 2-OPP 评估, 并利用 LC-MS/MS 开发了 6-oxo-pip 二级检测方法。

结果: 我们收集了在癫痫发作和诊断 PDE-ALDH7A1 之前收集的 8 个残留的干血斑。在新生儿筛查实验中, 8 个样品中有 7 个 2-OPP 升高, 平均值为 3.08 $\mu\text{mol/L}$ (95%CI 2.17-3.99), 而对照组的平均值为 0.09 $\mu\text{mol/L}$ (95%CI 0.09-0.10) ($p < .001$)。二级检测显示所有样品中 6-oxo-pip 升高, 平均值为 5.66 $\mu\text{mol/L}$ (95%CI 1.51-9.81), 而对照组中检测不到 ($p < 0.001$)。

结论: PDE-ALDH7A1 患者可以在症状出现之前使用新生儿干血斑来识别。市场上可获得的新生儿筛查方法的使用证明了对这种可治疗疾病进行新生儿筛查的可行性。

关键词: 6-氧代哌啶酸盐; ALDH7A1; 新生儿筛查; PDE-ALDH7A1; 吡哆醇依赖性癫痫

3.在红藻酸诱导癫痫大鼠模型中, 吸入氢气可通过防止海马氧化应激和炎症发挥抗癫痫作用

Hydrogen inhalation exerts anti-seizure effects by preventing oxidative stress and inflammation in the hippocampus in a rat model of kainic acid-induced seizures.

Neurochem Int. 2024 Dec 25; 183: 105925. doi: 10.1016/j.neuint.2024.105925.

Tzu-Kang Lin, Ming-Shang Pai, Kun-Chieh Yeh, Chi-Feng Hung, Su-Jane Wang.

摘要: 氢气(H_2)是一种抗氧化剂, 具有神经保护功效。在本研究中, 我们通过给大鼠吸入氢气来评估其对注射红藻酸(KA)诱导的癫痫发作的影响及其内在机制。动物腹腔注射 KA(15 毫克/千克)诱导癫痫发作。在注射 KA 前 5 天, 每天吸入一次 H_2 , 每次 2 小时。使用 Racine 分级量表和脑电图(EEG)评估癫痫发作活动。评估了海马中神经细胞的损失、神经胶质细胞的活化以及炎性细胞因子($\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、 CCL2 和 CCL3)、活性氧(ROS)和红细胞核因子 2 相关因子 2(Nrf2)的水平。此外, 还对大鼠的脑血流量进行了评估。结果显示, KA 处理的大鼠癫痫发作强度增加; 神经元丢失和星形胶质细胞活化增加; ROS、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、 CCL2 和 CCL3 水平增加; Nrf2 磷酸化水平降低。吸入 H_2 的预处理可显著减轻癫痫发作的强度; 防止神经元丢失; 减少小胶质细胞和星形胶质细胞的活化; 降低 ROS、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 、 CCL2 和 CCL3 的水平; 以及增加 Nrf2 的水平。吸入 H_2 还能防止 KA 引起的脑血流量减少。这些结果表明, 吸入 H_2 的预处理可改善 KA 诱导的癫痫发作, 并抑制炎症反应和氧化应激, 从而保护神经元。

关键词: 抗惊厥药概况; H_2 ; 海马体; 炎症; 红藻酸; 氧化应激。

4.基于一氧化氮供体的新型颞叶癫痫抗癫痫生成策略

A novel anti-epileptogenesis strategy of temporal lobe epilepsy based on nitric oxide donor

EMBO Mol Med. 2024 Dec 9. doi: 10.1038/s44321-024-00168-1.

Xian-Hui Zhu, Ya-Ping Zhou, Qiao Zhang, Ming-Yi Zhu, Xiao-Wei Song, Jun Li, Jiang Chen, Yun Shi, Kang-Jian Sun, Yong-Jie Zhang, Jing Zhang, Tian Xia, Bao-Sheng Huang, Fan Meng, Qi-Gang Zhou.

摘要：颞叶癫痫(TLE)中海马中间神经元变性的分子机制尚未完全明了。特别是，目前鲜有研究深入探讨含海马中间神经元的神经元一氧化氮合酶(nNOS，由 Nos1 基因编码)在颞叶癫痫中的作用。在本项研究中，我们构建了 Nos1 条件性基因敲除小鼠模型，并发现选择性地在齿状回中间神经元而非齿状回颗粒细胞(DGCs)中缺失 Nos1 基因会诱发癫痫发作。在 TLE 患者和小鼠模型中，nNOS 水平均有所下降。Nos1 基因的缺失会导致癫痫样兴奋性输入回路的过度形成以及 DGCs 的过度兴奋。在皮质类固醇诱导的 TLE 小鼠模型中，补充脑室内 nNOS 蛋白可以阻断致病性发展和记忆损伤。此外，采用缓慢释放的外源性一氧化氮(NO)供体 DETA/NONOate 进行慢性治疗，可以预防 DGCs 神经回路的异常和由此引发的癫痫发作，而不会产生急性抗癫痫效果。因此，我们认为一氧化氮供体疗法可能是一种与现有抗癫痫药物(ASMs)不同的新型抗癫痫策略，有望用于治疗 TLE。

关键词：齿状颗粒细胞；癫痫发生；中间神经元；一氧化氮合酶；毛果芸香碱

5.在非大麻植物中发现的类大麻素化合物在耐药性癫痫的遗传小鼠模型中表现出抗癫痫活性

Cannabinoid-like compounds found in non-cannabis plants exhibit antiseizure activity in genetic mouse models of drug-resistant epilepsy.

Epilepsia. 2024 Nov 12. doi: 10.1111/epi.18177.

Ka Lai Yip, Michael Udoh, Laura A Sharman, Thomas Harman, Miguel Bedoya-Pérez, Lyndsey L Anderson, Samuel D Banister, Jonathon C Arnold.

目的：大麻素大麻二酚对耐药性癫痫(例如 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征)具有抗癫痫作用。Amorfrutin 2、honokiol 和 magnolol 在化学结构上与大麻素(大麻类药物)相似，但它们源自非大麻植物。本研究的目标是探究这些化合物在多种小鼠癫痫模型中的抗癫痫潜力。同时，我们还致力于研究这些化合物在大麻素 CB1 和 CB2 受体以及 T 型钙通道(大麻素已知的作用靶点)上的分子药理学特性。

方法：测定脑部和血浆药代动力学特征。在 Scn1a^{+/-} Dravet 综合征小鼠模型中，评估该药物对高热引起的癫痫发作的抗癫痫活性。然后，详细介绍了在小鼠最大电休克(MES)试验和 Gabrb3^{+/-}D120N Lennox-Gastaut 综合征小鼠模型中最有前景的化合物。研究人员利用荧光测定法检测了哺乳动物细胞中过量表达的大麻素 CB1

和 CB2 受体以及 T 型钙通道亚型 CaV3.1、CaV3.2 和 CaV3.3 的调节活性，使用自动膜片钳电生理技术来确认对 CaV3.1、CaV3.2 和 CaV3.3 通道的抑制活性。

结果：Magnolol 和 honokiol 的脑血浆比(分别为 3.55 和 7.56)与 amorfrutin 2(0.06)存在显著差异。Amorfrutin 2 和 magnolol 能显著提升 Scn1a^{+/-}小鼠全面强直阵挛发作的体温阈值，而 honokiol 则不具备此效果。在 MES 试验中，amorfrutin 2 和 magnolol 均能显著降低小鼠后肢伸展的比例。此外，magnolol 还能减少 Gabrb3^{+/D120N} 小鼠非典型失神发作的频率和持续时间。这三种化合物均能抑制所有 T 型钙通道亚型，但对大麻素受体无特异性活性。

意义：我们首次发现，amorfrutin 2 和 magnolol 在小鼠耐药性癫痫模型中具有新型抗癫痫活性。我们的研究结果为今后围绕这些结构支架开展药物发现活动提供了依据，这些活动旨在开发治疗难治性癫痫的新型抗癫痫药物。

关键词：Dravet 综合征；Lennox–Gastaut 综合征；T 型钙通道；抗癫痫药物；大麻二酚；天然产物

6. 依多纳普肽马来酸盐通过平衡兴奋性和抑制性输入，在脑损伤恢复期间预防癫痫发作

Edonerpipic maleate prevents epileptic seizure during recovery from brain damage by balancing excitatory and inhibitory inputs.

Front Neural Circuits. 2024 Dec 6; 18: 1492043. doi: 10.3389/fncir.2024.1492043.

Katsuno Y, Jitsuki S, Ota W, Yamanoue T, Abe H, Takahashi T.

摘要：中风及其他脑损伤后的功能恢复体现了大脑的可塑性。在神经元功能中，兴奋性氨基酸谷氨酸的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)扮演着至关重要的角色，其突触运输是突触可塑性的核心机制。我们最近发现了一种与塌缩素反应介导蛋白 2(CRMP2)结合的化合物——依多纳普肽马来酸盐。该化合物通过促进经验驱动的 AMPAR 突触传递，增强了依赖康复训练的脑损伤功能恢复。在从低温脑损伤中恢复的动物中，观察到受伤区域附近存在一个潜在的代偿区域。在该区域注射 AMPAR 拮抗剂 CNQX 会显著减弱功能恢复。而在这些动物的代偿脑区，依多纳普肽马来酸盐能增强锥体神经元的兴奋性和抑制性突触输入。相比之下，未服用依多纳普肽马来酸盐的恢复期动物仅显示出兴奋性突触输入的增强。此外，未接受依多纳普肽马来酸盐治疗的恢复期动物的微毒素诱导癫痫发作阈值低于完整动物和接受依多纳普肽马来酸盐治疗的恢复期动物。因此，依多纳普肽马来酸盐通过平衡兴奋性和抑制性突触输入，增强了脑损伤后的运动功能恢复，并有助于预防恢复期癫痫发作。

关键词：AMPA 受体；脑损伤；依多纳普肽马来酸盐；癫痫发作；功能恢复；中风；突触可塑性

7.咪达唑仑治疗大鼠有机磷神经毒剂诱发的癫痫发作、血脑屏障完整性和神经变性的年龄差异

Age differences in organophosphorus nerve agent-induced seizure, blood brain barrier integrity, and neurodegeneration in midazolam-treated rats.

Exp Neurol. 2024 Dec 20; 385: 115122. doi: 10.1016/j.expneurol.2024.115122.

Nguyen DA, Niquet J, Marrero-Rosado B, Schultz CR, Stone MF, de Araujo Furtado M, Biney AK, Lumley LA.

摘要：暴露于有机磷神经毒剂会不可逆地抑制乙酰胆碱酯酶，可能导致胆碱能危象和癫痫发作。尽管苯二氮卓类药物是神经毒剂诱导的持续性癫痫状态的标准治疗，但当治疗延迟达到 30 分钟或更长时间时，可能会发展为难治性持续性癫痫状态。成年雄性啮齿动物常用于评估对神经毒剂暴露的治疗效果。然而，在毒性和治疗反应方面可能存在年龄和性别差异。我们之前报告过，幼年大鼠对梭曼的致命效应的敏感性比成年大鼠低，而幼崽是最敏感的。在这里，我们报告了延迟使用咪达唑仑治疗在不同年龄和性别上的存活率、癫痫发作和脑部病理变化的差异。雄性和雌性幼犬、幼年和成年大鼠暴露于等毒性剂量的梭曼，并在暴露后 1 分钟用硫酸阿托品和氯化羟基阿托品(HI-6 二甲磺酸盐)进行治疗，并在幼年和成年大鼠通过脑电图(EEG)确定癫痫发作开始后 40 分钟，以及在幼犬通过行为确定癫痫发作开始后，使用咪达唑仑进行治疗。评估了存活率、癫痫数据和自发性复发性癫痫。对大脑进行了处理，以评估神经元退化、神经炎症和血脑屏障(BBB)的完整性。暴露于梭曼并接受咪达唑仑治疗的幼年和成年大鼠出现了血脑屏障破坏、癫痫发作、神经退行性变、小胶质细胞激活和星形胶质细胞增生；成年大鼠的预后较差。暴露于梭曼的幼崽和幼年大鼠在咪达唑仑治疗之前存活率低，但一旦治疗后大多数存活；总体而言，在咪达唑仑治疗的幼崽中未检测到神经退行性变或血脑屏障完整性受损。我们发现年龄是梭曼诱导的毒性和对标准医疗对策反应的决定性因素。此外，我们在幼年和成年大鼠对梭曼的反应中观察到性别差异，这与体重增长曲线和幼年及成年大鼠的神经元损失有关。需要对咪达唑仑进行辅助治疗，并且在治疗反应中评估年龄和性别因素非常重要。

关键词：年龄；苯二氮卓类药物；血脑屏障；发育毒性；咪达唑仑；神经退行性变；有机磷神经毒剂；难治性癫痫持续状态；性别；梭曼。

8.香叶醇通过调节 GABA 能通路改善戊四氮诱导的癫痫、神经炎症和氧化应激：体外和体内研究

Geraniol Ameliorates Pentylenetetrazol-Induced Epilepsy, Neuroinflammation, and Oxidative Stress via Modulating the GABAergic Tract: In vitro and in vivo studies

Drug Des Devel Ther. 2024 Dec 5; 18: 5655-5672. doi: 10.2147/DDDT.S481985

Younis NS, Almostafa MM, Mohamed ME.

介绍：香叶醇(Ger)是一种单萜，是多种精油的常见成分。本研究在体外使用神经生长因子(NGF)通过谷氨酸(Glu)促发的 PC12 细胞受损模型和在体内使用戊四氮(PTZ)诱导通过 GABA 能途径的点燃模型探索 Ger 的抗惊厥作用。

材料：为了评估 Ger 对由 Glu 损伤的 NGF 诱导的 PC12 细胞的影响，使用了 25、50、100、200 和 400 μ g/mL 浓度的 Ger。在用 Ger(100 和 200 μ g/mL)处理的 NGF 诱导的 PC12 细胞中测量了 GABA、5-HT、IL-1 β 、IL-4 和 TNF- α 水平以及 GABAA-R α 1、NMDAR1、GAD 65、GAD67、GAT1 和 GAT3 的基因表达。小鼠随机分为五组。正常组和 PTZ 组，其中小鼠分别注射了生理盐水或 PTZ。PTZ+Ger100、PTZ+Ger200 和 PTZ+SV 组，其中小鼠分别口服给予 Ger 或丙戊酸钠(SV)，然后注射 PTZ。

结果：高达 400 μ g/mL 的 Ger 对 PC12 细胞没有显示出任何毒性或损伤。Ger(100 至 200 μ g/mL)减少了由 Glu 诱导的损伤，增加了 GABAA-R α 1、GAD65 和 GAD67 的基因表达，并降低了 GAT1、GAT3 和 NMDAR1 的表达，在由 Glu 损伤的 NGF 诱导的 PC12 细胞中。Ger(100 至 200 μ g/mL)增加了 GABA，并降低了由 Glu 损伤的 NGF 诱导的 PC12 细胞中的 TNF- α 、IL-4 和 IL-1 β 水平。至于体内实验结果，Ger 增加了 GABA、GAD、GAT1 和 3 的表达，并降低了 GABAT。Ger 减轻了 MDA、NO、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 、GFAP、caspase-3 和 -9 的水平以及 Bax 基因的表达，并提高了 GSH、SOD、过氧化氢酶、BDNF 和 Bcl2 基因的表达。

结论：Ger 减少了氧化应激状态、神经炎症和细胞凋亡，并激活了 GABA 能神经传递，这可能阐明了其抗癫痫作用。Ger 保护动物免受 PTZ 诱导的惊厥，这一点通过短期和长期记忆的增强建立的。Ger 减轻了 Glu 在 NGF 诱导的 PC12 细胞中引起的损伤。

关键词：GABA 能；凋亡；香叶醇；神经炎症；氧化应激；戊四氮

9.芥子酸通过调节 NLRP3 炎症小体和调控钙/钙调神经磷酸酶信号通路减轻戊四氮诱导的急性癫痫发作：体内和体外研究方法

Sinapic Acid Mitigates Pentylentetrazol-induced Acute Seizures By Modulating the NLRP3 Inflammasome and Regulating Calcium/calcineurin Signaling: *In Vivo* and *In Silico* Approaches.

Inflammation. 2024 Dec; 47(6): 1969-1986. doi: 10.1007/s10753-024-02019-0.

Ali SO, Ghaiad HR, Elmasry GF, Mehana NA.

芥子酸(SA)是一种天然存在于柑橘类水果和谷物中的羧酸。最近的研究表明，由于其抗炎、抗氧化和抗凋亡的效应，SA 具有潜在的抗癫痫特性。本研究探讨了在戊四氮(PTZ)诱导的急性癫痫模型中，两种不同剂量的 SA 的神经保护作用。小鼠被分为六组：正常对照组、PTZ 组、SA(20mg/kg)组、SA(20mg/kg)+PTZ 组、

SA(40mg/kg)组和 SA(40mg/kg)+PTZ 组。SA 口服给药 21 天后，紧接着腹腔注射致惊厥剂量的 PTZ(50mg/kg)。通过 Racine 量表评估癫痫发作，使用 Y 迷宫对动物进行行为测试。利用脑组织评估 GABA、谷氨酸、氧化应激标志物、钙、钙调神经磷酸酶、(Nod)-样受体蛋白-3(NLRP3)、白细胞介素(IL)-1 β 、与凋亡相关的斑点样蛋白(ASC)、Bcl-2 相关死亡蛋白(Bad)和 Bcl-2 的水平，还采用多步骤计算方案对 SA 进行了分子对接。结果表明，SA 能缓解氧化应激，恢复 GABA/谷氨酸平衡和钙/钙神经蛋白信号转导，下调 NLRP3 和细胞凋亡，并能提高 PTZ 治疗小鼠的识别能力和活动能力。计算机模拟结果还显示，SA 与靶蛋白 NLRP3 和 ASC 有强烈的相互作用。总之，SA 是一种很有前景的抗癫痫药，两种剂量的 SA 效果相当，其中 40 毫克/千克的 SA 在使谷胱甘肽、钙和 IL-1 β 正常化方面更有优势，此外还能使钙神经蛋白、NLRP3、ASC 和 Bad 正常化。

关键词：NLRP3；PTZ；钙调神经磷酸酶；钙；芥子酸。

10.丙泊酚和咪达唑仑联合治疗睡眠中棘波激活难治性癫痫性脑病的疗效

Efficacy of propofol and midazolam combination in managing refractory epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep.

Epilepsy Behav Rep. 2024 Dec 3: 29: 100732. doi: 10.1016/j.ebr.2024.100732. eCollection 2025 Mar.

Xiaorui Liu, Tiejia Jiang, Lu Xu, Weiran Zhang, Feng Gao.

摘要：我们介绍了一名 7 岁的男孩，他患有难治性伴睡眠棘波激活的癫痫性脑病（EE-SWAS），通过丙泊酚和咪达唑仑的联合治疗获得成功。他的癫痫发作始于 2 岁，最初通过多种抗癫痫药物（ASM）控制了近三年。5 岁时，癫痫发作复发，脑电图（EEG）显示睡眠中的癫痫持续状态（ESES）和 85% 的棘慢波指数（SWI）。大剂量甲泼尼龙冲击治疗最初将 SWI 降低至 50%，但在 6 个月内复发至 80%。尽管进行了进一步的治疗，包括甲泼尼龙、咪达唑仑输注和四种联合 ASMs，但 SWI 持续在 75% 至 85% 之间，导致认知障碍进行性恶化，随后出现嗜睡状态，几乎持续放电。在住院期间，丙泊酚和咪达唑仑的联合使用显著改善了病情，在治疗期完成后将 SWI 降低到 50%。在三年的随访中，没有报告 ESES 或癫痫发作，认知功能显著改善。目前，对 ESES 的治疗尚未达成共识，ESES 有时对药物无效，并可能导致部分不可逆的认知障碍。丙泊酚联合咪达唑仑已被证明能有效抑制 ESES 现象，为难治性 ESES 提供了一种有前景的治疗策略。

关键词：D/EE-SWAS；ESES；咪达唑仑；丙泊酚；难治性。

11.己酮可可碱对戊四氮和最大电击诱导的雄性小鼠癫痫发作的抗惊厥作用：氮能途径的作用

Anticonvulsant effects of pentoxifylline on seizures induced by pentylenetetrazole and maximal electroshock in male mice: The role of the nitrergic pathway.

IBRO Neurosci Rep. 2024 Nov 26: 17: 485-492. doi: 10.1016/j.ibneur.2024.11.013. eCollection 2024 Dec.

Mohammad Keshavarzi, Moein Ghasemi, Mohammad Amin Manavi, Ahmad Reza Dehpour, Hamed Shafaroodi.

引言：癫痫仍然是一个挑战，尽管目前有抗癫痫药物，但仍有三分之一的患者出现难治性癫痫发作。氮能系统涉及一氧化氮（NO）和一氧化氮合酶（NOS），在癫痫发作的病理生理学中起着复杂的作用。己酮可可碱（PTPh）是美国食品药品监督管理局批准的磷酸二酯酶抑制剂，具有抗惊厥作用；然而，它与该途径的关系尚不清楚。本研究主要关注氮能系统如何参与 PTPh 的抗惊厥作用。

方法：通过静脉注射戊四氮（PTZ）（失神样癫痫发作）、腹腔注射 PTZ 和最大电击（全身强直-阵挛发作）在雄性小鼠中诱导癫痫发作。PTPh 以不同剂量单独或与 NO 前体 L-精氨酸以及非选择性（L-NAME）和选择性 NOS 抑制剂（nNOS 抑制剂 7-NI 和 iNOS 抑制剂氨基胍）联合给药。评估了癫痫发作阈值、潜伏期、发病率和死亡率。此外，在下一个范式中，使用最大电击模型，我们评估了 PTPh 对全身强直-阵挛发作和随后死亡率的可能保护作用。

结果：在静脉注射 PTZ 模型中，PTPh ($\geq 150\text{mg/kg}$) 增加了癫痫发作阈值，L-精氨酸增强了癫痫发作，但 L-NAME 和 7-硝基吲唑降低了癫痫发作。在腹膜内 PTZ 模型中，150mg/kg PTPh 降低了强直性发作的频率，氨基胍可以减轻这种频率。然而，PTPh 未能延长阵挛发作潜伏期。在最大电击试验中，100mg/kg PTPh 可预防强直性癫痫发作（氨基胍可降低）。尽管 PTPh 不能降低死亡率，但与载体处理组相比，它与 L-NAME 或 7-硝基吲唑的联合使用增加了死亡率。

结论：PTPh 对失神样和全身强直-阵挛发作具有抗惊厥作用，可能是通过调节涉及神经元、内皮和诱导型 NOS 亚型的氮能系统。这些发现为 NO 信号传导与 PTPh 抗惊厥作用之间的复杂相互作用提供了新的见解，突显了靶向 NO 通路在癫痫治疗中的潜在治疗意义。关键词：剂量反应；最大电击；一氧化氮；己酮可可碱；戊四氮。

12.抑郁症和癫痫患者静脉输注氯胺酮：病例系列

Intravenous ketamine infusions in patients with depression and Epilepsy: Case series.

J Clin Neurosci. 2024 Dec: 130: 110908.doi: 10.1016/j.jocn.2024.110908. Epub 2024 Nov 7.

Mariusz Stanisław Wiglusz, Zuzanna Chmielewska, Wiesław Jerzy Cudała.

背景：情绪障碍影响大约三分之一的癫痫患者，增加了自杀的风险。毫无疑问，这类患者需要更有效的抗抑郁治疗。本研究探讨了低剂量静脉注射氯胺酮对 6 名癫痫合并抑郁症患者的安全性和耐受性。本报告仅限于对六名患者的事后观察。因此，没有因果结论，需要前瞻性的大样本研究来证明氯胺酮对癫痫发作、抑郁和副作用的影响，以及系统的结果指标评估。

方法：6 名被诊断为重度抑郁症（MDD）或双相情感障碍 I（BP-I）并伴有癫痫的患者接受了 8 次静脉注射氯胺酮，同时服用了标准的抗抑郁药、情绪稳定剂和抗癫痫药物。

结果：观察到的副作用轻微且短暂，未发现癫痫加重。未发生严重不良事件。四名患者的 Montgomery-Åsberg 抑郁量表 (MADRS) 评分显著降低，两名患者完全缓解。三名患者报告称，在 12 个月的随访期间，癫痫活动主观上有所减少。

结论：短期静脉注射氯胺酮治疗 6 例抑郁症和癫痫患者具有良好的安全性和耐受性，临床疗效良好。

关键词：病例报告；抑郁症；癫痫；静脉；氯胺酮。

环境毒理

1.丰富的环境通过内嗅皮层回路增强成人神经发生降低癫痫发作易感性

Enriched Environment Reduces Seizure Susceptibility via Entorhinal Cortex Circuit Augmented Adult Neurogenesis.

Adv Sci (Weinh). 2024 Dec; 11(46): e2410927.doi: 10.1002/advs.202410927. Epub 2024 Oct 22.

Zhongxia Li, Liying Chen, Fan Fei, Wenqi Wang, Lin Yang, Yu Wang, Heming Cheng, Yingwei Xu, Cenglin Xu, Shuang Wang, Yan Gu, Feng Han, Zhong Chen, and Yi Wang.

摘要：以多感觉刺激为特征的富集环境（EE）是缓解癫痫发作的非侵入性替代方案。然而，EE 发挥其治疗作用的机制尚不完全清楚。在这里，阐明了 EE 通过增加内嗅皮层（EC）回路内的成年神经发生来减轻癫痫发作的易感性。暴露于 EE 后，发现成年海马神经发生显著上调，同时癫痫易感性显著降低。EE 增强的成年出生齿状颗粒细胞（abDGCs）在癫痫发作事件中功能激活。重要的是，abDGCs 的选择性激活模拟了 EE 观察到的抗癫痫作用，而它们的抑制则抵消了这些作用。此外，全脑 c-Fos 图谱显示，投射 DG 的 EC-CaMKII α ⁺ 神经元对 EE 的反应活性增加。至关重要，EC CaMKII α ⁺ 神经元对 abDGCs 的增殖和成熟进行双向调节，从而激活局部 GABA 能中间神经元；因此，它们是 EE 介导的抗癫痫作用的重要组成部分。总的来说，这项研究提供了关于 EE 治疗对癫痫发作影响的回路机制的令人信服的证据，揭示了 EC-DG 回路在增强 abDGCs 功能中的作用。这可能有助于 EE 在癫痫管理中的转化应用。

关键词：EC-DG 通路；丰富的环境；癫痫；神经。

2.探索气候变化对癫痫的影响：第 15 届欧洲癫痫大会的见解

Exploring the impact of climate change on epilepsy: Insights from the 15th European Epilepsy Congress.

Epilepsia. 2024 Dec 5. doi: 10.1111/epi.18208. Online ahead of print.

James Mills, Alessia Romagnolo, Giulia Battaglia, Sara Eyal, Medine I. Gulcebi, Bernadette Macrohon, Sanjay M. Sisodiya, Annamaria Vezzani, on behalf of the Climate Change Commission of the ILAE.

摘要：这篇评论的动机是最近举行的第 15 届欧洲癫痫大会（欧洲经济共同体，罗马，2024 年 9 月 7 日至 11 日），其中有史以来第一个专门讨论气候变化对癫痫影响的海报部分。这一倡议突显了人们越来越认识到环境变化，特别是全球气温上升对人类健康的影响。气候变化是世界各地癫痫患者的一个严重问题，因为许多与气候变化相关的事件与癫痫发作频率的增加有关。高温和极端天气事件可能会加剧癫痫发作，如压力、发烧、睡眠剥夺和媒介传播感染。气候变化相关条件（如热浪）的间接后果可能包括影响抗癫痫药物（ASM；例如，由于药代动力学变化）的稳定性和有效性，加重合并症或增加癫痫猝死风险（SUDEP）。极端气候事件可能对影响大脑神经元网络温度敏感性的人类遗传变异尤为重要。例如，Dravet 综合征与编码温

度敏感离子通道 (NaV1.1) 的 SCN1A 基因中的致病性变异有关, 即使是轻微的体温升高也会引发癫痫发作。癫痫患者的体温调节可能会受到损害, 这也是由于体温调节下丘脑核团中与疾病相关的改变, 这可能会将癫痫发作恶化的风险扩展到常见的癫痫。临床前研究表明, 环境温度的变化对神经元功能和兴奋性有显著影响, 核心和大脑温度的升高会在动物模型中诱发癫痫发作。我们需要更多的临床前和临床数据来更好地了解气候变化驱动的癫痫发作和癫痫发生的风险, 并确定关键的潜在细胞和分子机制。在此背景下, 在欧洲经济共同体专门讨论气候变化对癫痫的影响的部分中展示了七张海报, 开始讨论气候变化与癫痫之间关系的各个方面, 并提供了对潜在相互作用的见解。

关键词: 抗癫痫药物; 细胞丢失; 气候变化; 合并症; Dravet 综合征; 癫痫模型; 下丘脑; 发作; 温度调节。

机制

1.HCN1 癫痫：从遗传学和机制到精准治疗

HCN1 epilepsy: From genetics and mechanisms to precision therapies.

J Neurochem. 2024 Dec; 168(12): 3891-3910. doi: 10.1111/jnc.15928. Epub 2023 Aug 11.

Lauren E. Bleakley, Christopher A. Reid.

摘要：HCN1 的致病性变异现在是癫痫和智力残疾的既定原因。HCN1 的变异会导致一系列疾病，并出现基因型-表型关系。发生在通道跨膜结构域的新发致病性变异通常会导致与严重发育和癫痫性脑病（DEE）相关的阳离子“漏出”。跨膜结构域外变异的基因型-表型关联尚不清楚，但确实包括新发或遗传的较轻形式的癫痫。HCN1 DEE 小鼠模型已经生成，它重现了人类患者的癫痫发作和学习困难。这些小鼠还充当了强大的临床前模型，与人类 HCN1 DEE 患者共享药效性。这些小鼠模型的数据支持以下结论，即在 HCN1 DEE 中应谨慎使用以钠通道阻断为主要作用机制的抗癫痫药物。HCN1 DEE 的其他并发症，包括视网膜功能障碍，也在 HCN1 DEE 小鼠中进行了建模，表明 HCN1 变体会导致对光的敏感性显著降低，处理时间信息的能力有限。我们对 HCN1 癫痫的遗传学和病理生理机制的理解已经取得了显著进展，并且已经在影响治疗。然而，需要更多的研究来充分了解 HCN1 癫痫的自然史，并开发精确的治疗方法。

关键词：氢细胞瘤（HCN）1；发育性和癫痫性脑病；癫痫；致病性变异；精准医学。

2.低频刺激胼胝体通过 γ -氨基丁酸 B 型受体抑制皮层中的癫痫样活动，并减缓超极化后介导的组织兴奋性降低

Low-frequency stimulation of corpus callosum suppresses epileptiform activity in the cortex through γ -aminobutyric acid type B receptor and slow afterhyperpolarization-mediated reduction in tissue excitability.

Epilepsia. 2024 Dec; 65(12): 3689-3702. doi: 10.1111/epi.18135. Epub 2024 Oct 19.

Nrupen Pakalapati, Chia-Chu Chiang, Dominique M. Durand.

目的：脑深部刺激，特别是针对纤维束的低频刺激（LFS），已成为耐药性癫痫（DRE）和全面性癫痫的潜在治疗方法，这两种疾病都带来了重大的治疗挑战。LFS 在应用于胼胝体（CC）等纤维束时弥漫性地抑制皮层中的癫痫发作。然而，负责抑制 LFS 诱导的皮层癫痫活动的具体过程仍不清楚。本研究探讨了啮齿动物冠状脑切片中 CC LFS 皮层抗癫痫作用的潜在机制。

方法：建立皮质癫痫发作的体外 4-氨基吡啶（4-AP）癫痫发作模型。LFS 刺激参数经过优化，当应用于 CC 时，在皮层中提供最大的抗癫痫作用。在人工脑脊液 4-AP 中以及在各种特异性和非特异性 γ -氨基丁酸 B 型

(GABAB) 和慢速后超极化 (sAHP) 拮抗剂存在的情况下, 测量了 LFS 对组织兴奋性和癫痫发作时间百分比的影响。

结果: LFS 显著抑制了皮层的癫痫发作活动, 最佳频率为 5Hz (76.5%)。LFS 期间的组织兴奋性在很宽的刺激间期内降低, 在 200 毫秒时最大程度降低。值得注意的是, 在 1000 毫秒时, 组织兴奋性仍然降低。在 GABAB 拮抗剂存在的情况下, LFS 的癫痫发作减少 (<15%) 并且在 50-400ms 范围内未能降低组织兴奋性。在 GABAB 拮抗剂存在的情况下, 用 600-1000ms 范围内的成对脉冲测量的组织兴奋性受到抑制, 表明存在不同的抗癫痫机制。应用 sAHP 拮抗剂后, 癫痫发作的减少再次减少 (<15%)。应用 sAHP 和 GABAB 拮抗剂后, LFS 未能提供任何有意义的癫痫发作减少 (<5%)。

意义: CC 的 LFS 在皮质中具有抗癫痫作用, 其机制已被充分理解, 可能是 DRE 患者手术干预的替代方案。

关键词: 脑深部刺激; 抑制电位; 持久; 药理学; 减少癫痫发作。

3.腺苷 A3 受体激活药物对癫痫组织的选择性调节

Selective modulation of epileptic tissue by an adenosine A3 receptor-activating drug.

Br J Pharmacol. 2024 Dec; 181(24): 5041-5061. doi: 10.1111/bph.17319. Epub 2024 Sep 19.

Anwesha Ghosh, Leonor Ribeiro-Rodrigues, Gabriele Ruffolo, Veronica Alfano, Cátia Domingos, Nádia Rei, Dilip K. Tosh, Diogo M. Rombo, Tatiana P. Morais, Cláudia A. Valente, Sara Xapelli, Beatriz Bordadágua, Alexandre Rainha-Campos, Carla Bentes, Eleonora Aronica, Maria José Diógenes, Sandra H. Vaz, Joaquim A. Ribeiro, Eleonora Palma, Kenneth A. Jacobson, Ana M. Sebastiao.

背景和目的: 腺苷, 作用于腺苷 A1 受体 (A1R) 是一种内源性抗惊厥药。腺苷受体激动剂作为抗癫痫药物的开发受到其心脏副作用的阻碍。据报道, 一种中度 A1R 选择性激动剂 MRS5474 可以抑制癫痫发作, 而不会产生明显的心脏作用。我们假设该药物可以通过 A1R 以外的途径和/或通过疾病特异性机制发挥作用, 因此评估了 MRS5474 对海马的影响。

实验方法: 从啮齿动物或人类海马组织中记录兴奋性突触电流、场电位、自发活动、[3H]GABA 摄取和 GABA 能电流。通过蛋白质印迹评估人体组织中腺苷 A3 受体 (A3R) 密度的变化。

关键结果: MRS5474 (50-500nM) 对海马脑片中的啮齿动物兴奋性突触信号没有影响, 除非之前在体内或体外诱导了高兴奋性。MRS5474 抑制了 GABA 转运蛋白 1 型 (GAT-1) 介导的 γ -氨基丁酸 (GABA) 摄取, 这一作用未被 A1R 拮抗剂阻断, 但被 A3R 拮抗剂阻断, 并被 A3R 激动剂模拟。A3R 在手术切除局灶性癫痫患者的人海马组织样本中过表达。MRS5474 诱导了用由癫痫海马组织而不是非癫痫组织制备的人海马膜微移植的卵母细胞中 GABA 诱发电流的浓度依赖性增强, 这种作用被 A3R 拮抗剂阻断。

结论和意义：我们鉴定了一种激活 A3R 并对癫痫海马组织具有选择性作用的药物。这强调了 A3R 是开发抗癫痫药物的有前景的靶点。

关键词：GABA 能传递；腺苷 A1 受体；腺苷 A3 受体；癫痫；海马体；神经元兴奋性。

4.与抗惊厥药结合的突触小泡蛋白 2A 和 2B 的结构

Structures of synaptic vesicle protein 2A and 2B bound to anticonvulsants.

Nat Struct Mol Biol. 2024 Dec; 31(12): 1964-1974. doi: 10.1038/s41594-024-01335-1. Epub 2024 Jun 19.

Anshumali Mittal , Matthew F. Martin , Elena J. Levin , Christopher Adams , Meng Yang , Laurent Provins , Adrian Hall , Martin Procter , Marie Ledecq , Alexander Hillisch , Christian Wolff , Michel Gillard , Peter S. Horanyi , Jonathan A. Coleman .

癫痫是一种常见的神经系统疾病，其特征是神经网络活动异常，导致癫痫发作。西坦类抗癫痫药物特异性结合神经元突触小泡中的一种膜蛋白，称为突触小泡蛋白 2 (SV2) A (SV2A)。SV2A 属于溶质载体 22 有机离子转运蛋白家族的孤儿亚家族，该家族还包括 SV2B 和 SV2C。抗癫痫药物如何作用于 SV2 的分子基础尚不清楚。在这里，我们报告了在与抗惊厥配体复合的管腔闭塞构象中捕获的 SV2A 和 SV2B 的低温电子显微镜结构。抗惊厥药结合的构象类似于具有封闭管腔和细胞内门的受抑制转运蛋白。抗惊厥药与 SV2 中高度保守的中心位点结合。这些结构为未来的药物设计提供了蓝图，并将促进未来对 SV2 生物学功能的研究。

5.抑制可溶性环氧化物水解酶可增加氯化锂-毛果芸香碱癫痫持续状态大鼠模型海马中 EpFAs 和 ERK1/2 的表达

Inhibiting the soluble epoxide hydrolase increases the EpFAs and ERK1/2 expression in the hippocampus of LiCl-pilocarpine post-status epilepticus rat model.

IBRO Neurosci Rep. 2024 Oct 11; 17: 329-336. doi: 10.1016/j.ibneur.2024.10.001. eCollection 2024 Dec.

Weifeng Peng , Zihan Hu , Yijun Shen , Xin Wang.

目的：本研究旨在研究可溶性环氧化物水解酶 (sEH) 的酶活性，并定量其代谢底物，即环氧化脂肪酸 (EpFAs)，以及在服用 sEH 抑制剂 TPPU[1-三氟甲氧基苯基-3-(1-丙酰基哌啶-4-基) 脲]后海马中 sEH 的产物。此外，本研究还探讨了细胞外信号激活蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 是否参与了氯化锂 (LiCl) -毛果芸香碱诱导的癫痫持续状态 (SE) 大鼠模型中 TPPU 的抗癫痫作用。

方法：大鼠腹腔注射氯化锂和毛果芸香碱诱导 SE，然后观察自发性复发性癫痫发作 (SRS)。将大鼠随机分为 SRS+TPPU 组 (胃内给药 0.1mg/kg/d TPPU)、SRS + 载体组 (载体替代给药) 和对照组。通过酶联免疫吸附试验、蛋白质印迹分析和超高效液相色谱/质谱 (LC/MS) 测量海马中 sEH 的酶活性、sEH 和 ERK1/2 的蛋白水平以及 TPPU 和多不饱和脂肪酸 (PUFA) 代谢的浓度。

结果：SRS+载体组 Racine 3 期或更高阶段的 SRS 事件频率为每周 0 至 19 次，而 SRS+TPPU 组为每周 0-5 次。与对照组相比，SRS+载体组的 sEH 酶活性和蛋白质水平显著升高。TPPU 给药后，海马 TPPU 浓度达到 $10.94 \pm 4.37 \text{ nmol/kg}$ 。在 LiCl-毛果芸香碱诱导的 SE 后大鼠模型中，sEH 酶活性显著降低，尽管 sEH 蛋白水平没有显著降低。海马中的区域异构体 8, 9-、11, 12-和 14, 15-EETs、总 EETs、EETs/DHETs 比值、其他 EpFA（包括 16 (17) -EpDPA 和 19 (20) -EpDPA/19, 20-DiHDPA 比值）显著增加。此外，TPPU 给药后，海马中 p-ERK1/2 与 ERK1/2 的比值显著升高。

结论：本研究表明，TPPU 抑制 sEH 可增加 LiCl-毛果芸香碱诱导的 SE 后大鼠模型海马体中 EETs、其他 EpFA 和 ERK1/2 的表达水平。这些发现表明，TPPU 的抗癫痫作用可能是通过 EETs-ERK1/2 途径介导的。

关键词：癫痫；环氧合脂肪酸（EpFAs）；细胞外信号激活蛋白激酶 1/2（ERK1/2）；可溶性环氧化物水解酶。

6.G 蛋白门控的内向整流钾通道的选择性小分子激动剂可降低肿瘤相关和诱发性癫痫发作小鼠模型中的癫痫样活性

A selective small-molecule agonist of G protein-gated inwardly-rectifying potassium channels reduces epileptiform activity in mouse models of tumor-associated and provoked seizures

Neuropharmacology. 2025 Mar 1; 265: 110259.doi: 10.1016/j.neuropharm.2024.110259. Epub 2024 Dec 9.

Robert A. Rifkin, Xiaoping Wu, Brianna Pereira, Brian JA. Gill, Edward M.

Merricks, Andrew J. Michalak, Alexander R. Goldberg, Nelson Humala, Athanassios Dovas, Ganesha Rai, Guy M. McKhann, Paul A. Slesinger, Peter

Canoll, Catherine Schevon.

摘要：肿瘤相关性癫痫是一种常见的、使人衰弱的脑肿瘤合并症，目前的治疗方法不足。此外，动物模型表明癫痫发作与肿瘤进展之间存在潜在联系。我们团队之前描述了一种弥漫性浸润性胶质瘤和相关慢性癫痫的小鼠模型。G 蛋白门控内向整流钾（GIRK）通道是神经元兴奋性的重要调节因子，但它们作为抗癫痫药物靶点的发展受到心脏中与 GIRK 通道交叉反应的阻碍。最近，一种对脑组织具有高度选择性的新型 GIRK 激动剂 GiGA1 被开发出来，并在急性化疗惊厥模型中显示出抗癫痫特性。在这里，我们在我们建立的肿瘤相关癫痫小鼠模型中对 GiGA1 进行了离体测试，证明了一种高度选择性的小分子 GIRK 激动剂可以减少肿瘤周围区域的癫痫样活动，神经元和胶质瘤细胞在该区域相互作用，并由此产生局灶性癫痫发作。

关键词：抗癫痫药物；GABA (B) 受体；吉尔克；GiGA1；神经胶质瘤。

7. SV2A 和外消旋抗惊厥药机制的结构见解

Structural insights into SV2A and the mechanism of racetam anticonvulsants.

Nat Struct Mol Biol. 2024 Dec; 31(12): 1818-1820. doi: 10.1038/s41594-024-01430-3.

Mazdak M. Bradberry, Edwin R. Chapman.

摘要：拉西坦抗惊厥药，如左乙拉西坦，被广泛用于治疗和预防癫痫发作。尽管已有数十年的临床应用，但其作用机制尚不清楚。现在，来自全球的两个研究团队通过报告首次观察到 SV2A 与拉西坦抗惊厥药物结合的分子结构，阐明了这一问题。由 Yamagata 和 Mittal 领导的两个独立研究团队纯化了 SV2A，并获得了该蛋白与拉西坦药物复合物的低温电子显微镜（cryo-EM）结构。通过不同的制备方法和不同的 SV2A 配体，这些尝试得出了非常一致的结果。至关重要的是，两组都发现 SV2A 形成了一种转运蛋白样结构，其中心结合口袋被拉西坦抗惊厥药占据，为这些药物的作用机制提供了重要依据。

8. Salvinorin A 通过调节海马小胶质细胞极化改善毛果芸香碱诱导的癫痫发作

Salvinorin A ameliorates pilocarpine-induced seizures by regulating hippocampal microglia polarization

J Ethnopharmacol. 2024 Dec 5; 335: 118697. doi: 10.1016/j.jep.2024.118697. Epub 2024 Aug 16.

Jiao Yang, Ji-Heng Cai, Tong-Xuan Wu, Zhi-Qiang Gao, Chao Zhou, Qi Wu, Miao-Jin Ji

民族药理学相关性：鼠尾草（Epling 和 Játiva）是一种精神活性植物，传统上被拉丁裔人用于各种药用目的。Salvinorin A (Sal A) 是 *S.divinorum* 的主要生物活性成分，是一种天然的高选择性 κ 阿片受体（KOR）激动剂。考虑到 *S.divinorum* 的抗炎作用和内源性海马强啡肽/ κ 阿片受体（KOR）系统发挥抗惊厥作用，我们假设 Sal A 可能是治疗癫痫的潜在候选者。在这里，我们确定了 Sal A 是否在动物模型和体外模型中改善了癫痫发作和神经元损伤，并研究了其潜在机制。

材料和方法：毛果芸香碱诱导小鼠癫痫模型，通过 Racine 分类评估癫痫发作。获取海马组织进行遗传、蛋白质和组织学研究。此外，利用脂多糖（LPS）激活的 BV2 小胶质细胞来验证 Sal A 的抗炎和小胶质细胞极化调节作用。

结果：在毛果芸香碱诱导的模型中，Sal A 治疗显著延长了癫痫持续状态（SE）的潜伏期，缩短了 SE 的持续时间。它还通过激活 AMPK/JNK/p-38 MAPK 通路和抑制海马组织中的凋亡相关蛋白来减轻神经元损伤。此外，Sal A 通过调节小胶质细胞极化，剂量依赖性地降低了 SE 小鼠和 LPS 激活的 BV2 小胶质细胞中小胶质细胞介导的促炎细胞因子的表达，并提高了抗炎因子水平。此外，Sal A 在体外的作用被 KOR 拮抗剂 nor BNI 完全阻断。

结论：Sal A 治疗通过调节小胶质细胞 M1/M2 极化抑制炎症反应，从而保护毛果芸香碱诱导的模型免受癫痫发作和神经元损伤。本研究可能为 Sal A 及其类似物的临床应用提供理论基础，并为抗癫痫药物的开发提供新的见解。

关键词：癫痫； κ 阿片受体；小胶质细胞极化；Salvinorin A.

9.1-磷酸鞘氨醇信号通路（1-磷酸鞘氨醇及其受体鞘氨醇激酶）和癫痫

The sphingosine-1-phosphate signaling pathway (sphingosine-1-phosphate and its receptor, sphingosine kinase) and epilepsy.

Epilepsia Open.2024 Dec 27.doi: 10.1002/epi4.13112. Online ahead of print.

Lin Wang, Qingxia Kong, Xinyi Leng, Howan Leung, Yang Li.

摘要：癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病，影响着全球 7000 多万人。癫痫患者的大脑表现出反复发作的病理性与持续性倾向。癫痫常与心血管疾病、认知功能障碍、抑郁症等并存，严重影响患者的生活质量。尽管我们对癫痫的理解有所进步，但导致癫痫发生、耐药性和相关并发症的病理生理机制在很大程度上仍然未知。新的抗癫痫药物的使用有所增加，但这并没有改善总体结局。我们需要深入研究癫痫的发病机制，找到既能预防癫痫发生、干扰癫痫发生过程，又能治疗癫痫合并症的药物。鞘氨醇-1-磷酸（S1P）是一种重要的脂质分子。它不仅是构成细胞膜的基础，也是一种重要的生物活性介质。它不仅可以作为细胞中的第二信使激活下游信号通路，还可以通过分泌到细胞外并与细胞膜上的 S1P 受体结合来发挥生物学作用。芬戈利莫（FTY720）是第一个开发并批准用于治疗多发性硬化症的 S1P 受体调节剂。越来越多的研究证明，S1P 信号通路与癫痫、耐药性癫痫、癫痫合并症或其他致癫痫疾病密切相关。然而，对于某些天然分子在癫痫通路和受体调节剂（如 FTY720）中的作用存在很大争议。在这里，我们总结和分析了 S1P 信号通路在癫痫中的作用，为寻找潜在的治疗靶点和/或致病生物标志物提供了依据，分析了这些争议的原因，并提出了我们的观点。简明语言概括：本文结合国内外最新研究文献，综述了鞘氨醇-1-磷酸信号通路与癫痫发生、耐药性癫痫、癫痫合并症、其他可引起癫痫的疾病，以及 1-磷酸鞘脂信号通路调节因子与癫痫，以期在鞘氨醇-1-磷酸信号通路中寻找潜在的癫痫治疗靶点和/或致病生物标志物提供一定的理论依据。

关键词：耐药性癫痫；癫痫发生；芬戈利莫；鞘氨醇-1-磷酸盐；鞘氨醇-1-磷酸受体。

10.JNK 信号通路通过 ENT1 调节毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠模型中的癫痫发作

The JNK Signaling Pathway Regulates Seizures Through ENT1 in Pilocarpine- Induced Epilepsy Rat Model.

CNS Neurosci Ther. 2024 Dec; 30(12): e70190. doi: 10.1111/cns.70190.

Liu S, Luo Z, Li F, Zhang L, Xie M, Yang J, Xu Z.

目的：本研究探讨是否可以通过抑制 JNK 信号通路来调节 ENT1 的表达和功能，从而改变神经元中细胞外腺苷和谷氨酸的水平，进而影响癫痫的进展。

方法：成年雄性 SD 大鼠随机分为 EP+SP600125 组、EP+DMSO 组、EP 组和正常对照组。采用 Western 印迹技术检测各实验组大鼠海马中 ENT1、p-JNK 和 JNK 的表达水平。通过免疫组织化学染色和免疫荧光染色检测海马 CA1、CA3 和 DG 区 ENT1 和 p-JNK 的表达和定位。采用微透析结合液相色谱-质谱法测定各实验组海马细胞外液中腺苷和谷氨酸的浓度。

结果：研究表明，JNK 特异性抑制剂 SP600125 可以降低实验大鼠的 ENT1 表达和癫痫发作强度。统计分析证实，大鼠癫痫发作后海马细胞外液中的腺苷和谷氨酸水平显著升高，JNK 特异性抑制剂 SP600125 可以增加细胞外液的腺苷水平，但降低谷氨酸水平。

意义：JNK 特异性抑制剂 SP600125 可以特异性抑制 JNK 信号通路，降低 ENT1 转运蛋白的表达。该机制与癫痫状态下 ENT1 将腺苷从细胞外转运至细胞内空间有关。抑制 ENT1 可以增加海马细胞外液中腺苷的浓度。腺苷浓度的增加阻止了谷氨酸的释放，减少了细胞外谷氨酸的量。

关键词：C-Jun N-末端激酶；腺苷；癫痫；平衡核苷转运蛋白 1；谷氨酸。

11. D2HGDH 缺乏通过 GSH/Prdx6/ROS 介导的兴奋性突触活动调节癫痫发作

D2HGDH Deficiency Regulates Seizures through GSH/Prdx6/ROS-Mediated Excitatory Synaptic Activity.

Adv Sci (Weinh). 2024 Dec 30: e2404488. doi: 10.1002/advs.202404488.

Zhang Z, Zhang H, Zhang P, Li R, Zhou J, Li J, Hu D, Huang R, Tang F, Liu J, Xu D, Zhang C, Tian X, Ma Y, Kwan P.

摘要：目前的抗癫痫药物对三分之一的癫痫患者无效；然而，识别与癫痫有关的基因可以实现精准医疗。本文证明，下调 D-2-羟基戊二酸脱氢酶（D2HGDH）会增加癫痫的易感性。此外，研究还探讨了它通过突触功能调节参与癫痫发作网络的可能性。D2HGDH 敲除会降低还原型谷胱甘肽（GSH）/氧化型谷胱甘肽（GSSG）的比率，并提高神经元内活性氧（ROS）的水平。氧化应激可能在癫痫发病机制中起着至关重要的作用。每种途径的具体作用因人而异，凸显了这种疾病的复杂性。在这项研究中，下调 D2HGDH 会影响 ROS 水平、突触传递和癫痫易感。此外，酸性钙依赖性磷脂酶 A2（aiPLA2）抑制剂 MJ33 可恢复 GSH/GSSG 平衡，逆转 D2HGDH 下调导致的 ROS 水平升高，从而缓解癫痫相关行为。研究结果表明，下调 D2HGDH 可通过调节 ROS 的产生来影响突触功能。这些发现支持使用靶向基因疗法作为难治性癫痫抗氧化剂治疗的潜在替代疗法。

临床研究

1. 确定自身免疫性脑炎复发和慢性癫痫的关键预后指标：来自多中心回顾性的研究

Identifying Key Prognostic Indicators for Relapse and Chronic Epilepsy in Autoimmune Encephalitis: Insights from a Multicenter Retrospective Study.

J Inflamm Res 2024 Dec 24; 17: 11529-11543.doi: 10.2147/JIR.S481729.

Qingwei Lai, Yue Chen, Wei Wang, Zhangxu Lian, Tengfei Liu, Chunmei Wen.

目的：本研究的目的是调查与脑炎复发和慢性癫痫发展相关的临床因素，并评价免疫治疗对脑炎复发的有效性。

方法：纳入 5 家综合医院诊断为神经元表面抗体阳性的自身免疫性脑炎患者。进行了至少 12 个月的随访期，并使用二元 logistic 回归分析来确定脑炎复发和慢性癫痫发展的预测因子。此外，采用决策曲线分析（DCA）评估预测脑炎复发和慢性癫痫的临床净获益。

结果：该研究包括 65 名自身免疫性脑炎患者。脑炎的 1 年复发率为 13.9%。CASE 评分（ $P=0.045$ ）与脑炎复发相关，随后的免疫治疗证明有利于改善结局。一年时慢性癫痫患病率为 26.2%，尤其是在 LGI1 抗体阳性的患者中更高。尽管抗癫痫药物的调整部分有效，但 41.2% 的患者发展为耐药性癫痫（DRE）。DCA 证实，预测模型在评估脑炎复发和慢性癫痫风险方面提供了显著的净临床获益。值得注意的是，弥漫性皮质萎缩、内侧颞叶萎缩或小脑半球萎缩的存在与复发性脑炎和慢性癫痫有关。

结论：大多数自身免疫性脑炎病例得到有效控制，但少数患者会出现复发或慢性癫痫。CASE 评分和 LGI1 抗体分别是脑炎复发和慢性癫痫发展的独立危险因素。免疫疗法对复发患者仍然有益，但一部分可能会进展为 DRE。复发和慢性癫痫的个体易发生皮质、颞叶和小脑萎缩。

关键词：自身免疫性脑炎；慢性癫痫；免疫治疗；预后；复发。

2.22q11.2 缺失综合征和全身性癫痫患者的表型特征和家族史：一项多中心病例对照研究

Phenotypic traits and family history in patients with 22q11.2 deletion syndrome and generalized epilepsy: A multicenter case-control study.

Epilepsia. 2024 Dec 24. doi: 10.1111/epi.18220. Online ahead of print.

Emanuele Cerulli Irelli, Martina Fanella, Boris Chaumette, Carolina Putotto, Cyril Mignot, Adolfo Mazzeo, Johannes R Lemke, Antonella Riva, Tommaso Accinni, Cecile Louveau, Agnese

Giovannetti , Flaminia Pugnali , Martine Gavaret , Fabio Di Fabio , Francesco Fortunato , Thomas Dorn , Edoardo Ferlazzo , Antonio Gambardella , Georgia Ramantani , Biagio Orlando , Anton Iftimovici , Francesca F Operto , Federica Pulvirenti , Gerhard Kluger , Viviana Caputo , Pasquale Striano , Carlo Di Bonaventura .

目的：本研究旨在描述 22q11.2 缺失综合征 (22q11.2DS) 和全面性癫痫患者与无癫痫的 22q11.2DS 个体的临床和遗传特征。

方法：这项多中心病例对照研究包括 28 例 22q11.2DS 相关全面性癫痫患者，并将他们的数据与 56 例年龄匹配的 22q11.2DS 无癫痫对照进行了比较。收集临床和脑电图特征、神经精神和全身合并症、癫痫家族史和遗传学结果。

结果：全身强直阵挛发作和肌阵挛发作是最常见的电临床表现，还记录了更广泛的癫痫发作类型组合。大多数患者使用抗癫痫药物后实现了癫痫发作缓解，只有 4% 的患者表现出耐药性。与非癫痫对照组相比，在 22q11.2DS 相关全面性癫痫患者中观察到有癫痫家族史的患病率更高，即使将分析限制在已知新发缺失的患者中也是如此。两组之间未观察到缺失大小或位置的差异。多变量 logistic 回归分析确定癫痫家族史、智力障碍和缺乏骨骼异常是与全面性癫痫相关的独立因素，而精神病史仅在单变量分析中具有显著意义。

意义：本研究提供了 22q11.2DS 个体全面性癫痫的详细特征，并强调了特定的相关合并症。病例中有癫痫家族史的患病率较高，这表明 22q11.2 缺失以外的遗传因素会影响癫痫表型的发展，为该综合征表型变异的遗传基础提供了新的见解。

关键词：遗传性全面性癫痫；智力障碍；肌阵挛；神经精神；精神病。

3.一项多中心、开放标签、随机临床试验，评估吡仑帕奈对幕上脑肿瘤癫痫初发患者开颅手术诱导的癫痫发生的预防作用：GRAMPAS 试验的研究方案

A multi-center, open-label, randomized clinical trial evaluating the preventive effect of perampanel on craniotomy-induced epileptogenesis in seizure-naïve patients with supratentorial brain tumors: study protocol for a GRAMPAS trial.

Trials.2024 Dec 24; 25(1): 849.doi: 10.1186/s13063-024-08693-7.

Junya Yamaguchi , Fumiharu Ohka , Kazuya Motomura , Tomotaka Ishizaki , Norimoto Nakahara , Shigeru Fujitani , Tetsuya Nagatani , Masasuke Ohno , Masahiko Ando , Yachiyo Kuwatsuka , Kazuki Nishida , Ryuta Saito .

背景：开颅手术后的早期癫痫发作是严重的围手术期并发症，可对患者预后产生不利影响。尽管由于疗效数据有限，目前的指南建议不要在开颅手术后常规使用抗癫痫药预防癫痫发作，但许多临床医生仍在开具这些

药物。这种差异凸显了需要强有力的证据来指导临床实践。这项多中心、随机临床试验旨在研究吡仑帕奈预防开颅术后早期癫痫发作的疗效。

方法：多中心、开放标签、随机临床试验将于 2024 年 2 月至 2026 年 12 月在日本名古屋的五家医院进行。总共招募 142 名患有幕上脑肿瘤的癫痫初发患者，并随机（1：1）分为治疗组和对照组。治疗组将在术前 2 天开始接受 2mg 吡仑帕奈，并在术后持续 28 天，而对照组将不接受抗癫痫药物。主要结果是开颅手术后 28 天内癫痫发作的发生率。次要结局是住院和重症监护病房的住院时间以及术后并发症。

讨论：本研究解决了关于使用抗癫痫药物预防开颅术后早期癫痫发作的循证建议的迫切需求。作为首个评估吡仑帕奈在这种情况下疗效的多中心、随机试验，研究结果可能会对临床指南和围手术期实践产生重大影响。

关键词：脑肿瘤；颅骨切开术后早期癫痫发作；吡仑帕奈；预防。

4. 癫痫持续状态的预后因素和治疗策略的影响：意大利艾米利亚-罗马涅大区的 STEPPER 研究

Prognostic factors and impact of management strategies for status epilepticus: The STEPPER study in the Emilia-Romagna region, Italy.

Epilepsia.2024 Dec 21.doi: 10.1111/epi.18227. Online ahead of print.

Lidia Di Vito , Eleonora Matteo , Stefano Meletti , Corrado Zenesini , Giorgia Bernabè , Chiara Bompreszi , Maria Chiara Casadio , Carlo Alberto Castioni , Edward Cesnik , Carlo Coniglio , Marco Currò-Dossi , Patrizia De Massis , Elisa Fallica , Irene Florindo , Giada Giovannini , Maria Guarino , Elena Marchesi , Andrea Marudi , Elena Merli , Giulia Monti , Niccolò Orlandi , Elena Pasini , Daniela Passarelli , Rita Rinaldi , Romana Rizzi , Michele Romoli , Mario Santangelo , Valentina Tontini , Giulia Turchi , Mirco Volpini , Andrea Zini , Lucia Zinno , Roberto Michelucci , Luca Vignatelli , Paolo Tinuper , Francesca Bisulli .

目的：STEPPER（艾米利亚-罗马涅大区癫痫持续状态）研究旨在调查意大利北部艾米利亚-罗马涅大区（ERR）成人癫痫持续状态（SE）的临床特征、预后因素和治疗方法。

方法：STEPPER 是一项观察性、前瞻性、多中心队列研究，在 ERR 的神经病学科、急诊科和重症监护病房进行了 24 个月（2019 年 10 月至 2021 年 10 月），包括 SE 事件病例。患者随访 30 天。

结果：共招募了 578 例病例（56%为女性，平均年龄=70 岁，32%既往诊断为癫痫，43%在院内发病，35%为昏睡/昏迷，46%为非惊厥性 SE）。病因已知 87%（急性 43%、远期 24%、进行性 17%、明确癫痫

综合征 3%)。平均 pre-SE Rankin 量表评分为 2 分，癫痫持续状态严重程度评分为 ≥ 4 分 (33%)，基于流行病学的癫痫持续状态死亡率评分为 ≥ 64 分 (61%)，34%为难治性。63%的治疗顺序遵循当前的临床实践指南。苯二氮卓类药物 (BDZ) 作为一线治疗未得到充分利用 (71%)，尤其是在院内发病病例中，15%接受连续静脉麻醉药物治疗。死亡率为 24%，63%的幸存者出现功能恶化。在两步多变量分析中，使用正确 BDZ 剂量的错误治疗顺序与正确治疗顺序是住院组 SE 治疗失败的最强预测因子 (比值比[OR]=4.42，95%置信区间[CI]=1.86-10.5)，院外组趋势相似 (OR=2.22，95%CI=.98-5.02)。反过来，治疗失败是 30 天死亡率的最强预测因子 (OR=11.3，95%CI=4.16-30.9，院外 SE；OR=6.42，95%CI = 2.79-14.8，院内 SE) 和功能恶化 (OR=5.83，95%CI = 2.05-16.6，院外 SE；OR = 9.30，95%CI 2.22-32.3，院内 SE)。

意义：STEPPER 研究提供了对真实世界 SE 管理的见解，强调了其显著的发病率和功能下降影响。尽管不可改变的临床因素会导致 SE 的严重程度，但可改变的因素（例如优化的一线治疗和对指南的依从性）可能会影响预后。

关键词：脑电图；抗癫痫药物；队列研究；自然病史研究；癫痫持续状态。

5.在局灶性癫痫抗癫痫药物随机对照试验中与安慰剂反应率相关的因素

Factors associated with placebo response rate in randomized controlled trials of antiseizure medications for focal epilepsy.

Epilepsia.2024 Dec 21.doi: 10.1111/epi.18197. Online ahead of print.

Wesley T Kerr, Maria Suprun, Neo Kok, Advith S Reddy, Katherine N McFarlane, Patrick Kwan, Ernest Somerville, Emilia Bagiella, Jacqueline A French.

目的：随机对照试验 (RCT) 对于评估癫痫新疗法的疗效是必要的。然而，随着时间的推移，安慰剂反应率的增加令人担忧。为了了解这些趋势，我们评估了与安慰剂反应率增加相关的特征。

方法：使用来自 7 家制药公司提供的 20 项局灶性癫痫发作试验的个体数据，我们评估了随机分配到安慰剂组的参与者与癫痫发作频率变化的关联。我们使用多变量 logistic 回归来评估与随机化前基线癫痫发作频率相比，盲法安慰剂治疗期间癫痫发作频率降低 50% 的不同比率相关的参与者和研究因素。此外，我们关注了安慰剂反应率与随机化前基线癫痫发作频率和招募国家/地区的相关性。

结果：在对 1674 名随机分配到安慰剂组的参与者的汇总分析中较高的 50% 反应率 (50RR) 与较短的癫痫持续时间 ($p = .006$)、较低的基线癫痫发作率 ($p = .002$)、较少的伴随抗癫痫药物 ($p = .004$)、无不良事件 ($p < .001$)、更多的试验组 ($p = .006$) 和地理区域 ($p < .001$) 有关。混合模型显示，保加利亚、克罗地亚、印度和加拿大的 50RR 显著性更高 (较高组为 42%，而由其他 40 个国家组成的较低组为 22%，

$p < 10^{-15}$)。此外，基线癫痫发作频率为每 28 天癫痫发作 6 次或更少的参与者的 50RR 显著性更高 (29% vs 21%, $p = .00018$)。

意义：这些结果可以帮助未来的随机对照试验估计预期的安慰剂反应率，这可能会导致更可靠的功效估计。较高的安慰剂反应率与较低的难治性癫痫相关。不同国家和地区的安慰剂反应率存在令人担忧的显著差异，基线癫痫发作频率接近最低合格标准的参与者的安慰剂反应率升高。

关键词：临床试验；癫痫；安慰剂效应；变异性。

6. 癫痫患者无症状菌尿的横断面研究

The asymptomatic bacteriuria in the patients with epilepsy: A cross-sectional study.

Heliyon.2024 Nov 19; 10(23): e40534.doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e40534.

Yu-Shiue Chen, Tzu-Ping Weng, Ming-Chi Lai, Chin-Wei Huang.

背景：癫痫是一种慢性神经系统疾病，其特征是反复癫痫发作。虽然某些抗癫痫药物与尿路感染有关，但关于癫痫患者无症状菌尿 (ASB) 的发生和危险因素的信息有限。本研究旨在调查癫痫患者 ASB 的患病率和相关因素。

方法：进行了一项横断面研究，招募癫痫患者和健康成人作为对照。所有参与者在癫痫专科门诊的随访期间都接受了尿液分析。对癫痫相关因素的数据进行了深入的收集和分析。采用描述性统计和 logistic 回归模型来确定癫痫患者 ASB 的患病率和危险因素。

结果：该研究包括 200 名癫痫患者，100 名健康对照者。癫痫组 ASB 的患病率显著高于健康对照组 (34.0 %对比 16.2 %, $p = 0.001$)。logistic 回归模型确定了与癫痫 ASB 统计相关的因素，包括性别 (女性) ($p < 0.001$)、蛋白尿 ($p = 0.021$) 和奥卡西平的使用 ($p = 0.011$)。有趣的是，在这项研究中，拉莫三嗪对 ASB ($p = 0.023$) 以及年龄 ($p = 0.015$) 显示出保护作用。此外，有无 ASB 的患者表现出相似的 12 个月无癫痫发作率。

结论：ASB 在癫痫患者中的患病率升高，已确定的危险因素包括性别 (女性)、蛋白尿和抗癫痫药物奥卡西平的使用。发现拉莫三嗪具有保护作用。这些发现强调了临床医生意识和仔细监测抗癫痫药物治疗的重要性。

关键词：抗癫痫药物；无症状菌尿；横断面研究；癫痫；风险因素。

7. 抗癫痫药物单药治疗对印度儿童维生素 D 水平的影响：一项纵向队列研究

Effect of Anti-Seizure Medication Monotherapy on Vitamin D Levels in Indian Children: A Longitudinal Cohort Study.

J Epilepsy Res.2024 Dec 10; 14(2): 73-80.doi: 10.14581/jer.24013.

Shatrishna Behera , Devendra Mishra , Bhawna Mahajan, Mukta Mantan , Shubham Bansal.

背景和目的: 接受抗癫痫药物 (ASM) 的患者维生素 D 和钙水平改变的时间表仍有待阐明。确定接受常用 ASM 单药治疗的儿童在 6 个月内维生素 D 水平的变化。

方法: 测量 32 例新诊断癫痫儿童 (中位年龄 8 岁) 的维生素 D、甲状旁腺激素 (PTH)、钙、碱性磷酸酶 (ALP)、磷的基线血清水平。开始了适当的 ASM 单药治疗。那些被发现缺乏维生素 D 的人接受了维生素 D 补充剂的治疗。在 90 天和 180 天后重新评估儿童的药物依从性和药物副作用。重复所有基线检查。

结果: 基线时, 21.9%的儿童缺乏维生素 D, 中位血清水平为 19.8 ng/mL。对于基线时未患维生素 D 缺乏 (VDD) 的儿童 (n=25), 发现使用 ASM90 天后维生素 D 水平中位数 (四分位距[IQR]) 水平显著低于基线 (23.0 [18.0 至 28.9]vs.22.0[12.0 至 24.0], $p<0.001$)。90 天后, ASM 导致基线时未患有 VDD 的儿童维生素 D 水平较基线显著下降 (n=25) (23.0[18.0 至 28.9]vs.22.0[12.0 至 24.0], $p<0.001$), 以及钙、磷、PTH 和 ALP 水平的变化。同样, 在 90 天随访未患 VDD 的儿童 (n=20) 中, 发现 180 天时的中位 (IQR) 维生素 D 水平显著低于 90 天时 (24.5 [21.0 至 28.9]对比 18.4 [13.6 至 20.6], $p<0.001$)。

结论: 该研究指出, 接受 ASM 单药治疗的儿童维生素 D 缺乏症持续 3-6 个月, 强调临床医生的定期监测。

关键词: 抗癫痫药物; 钙; 癫痫; 维生素 D。

8.埃及儿童癫痫易感性 ABCB1、ABCC2、CYP1A2 和 CYP2B6 变异的药物遗传学见解: 一项回顾性病例对照研究

Pharmacogenetic insights into ABCB1, ABCC2, CYP1A2, and CYP2B6 variants with epilepsy susceptibility among Egyptian Children: A retrospective case-control study.

Int Immunopharmacol.2024 Dec 5; 142(Pt A): 113073.doi: 10.1016/j.intimp.2024.113073.

Zeinab R Attia , Mariam E Labib , Ayda K Kelany , Rasha M Alnefaie , Hosam Abd Twab , Eman Wahsh , Rania A Abd El Azeem , Esraa Ibrahim A Shaaban , Afaf M Elsaid , Adel I Alalawy , Rami M Elshazli , Noha El Tantawi .

背景: 小儿癫痫是一种复杂的神经精神疾病, 其特征是反复发作和脑组织内异常的同步电活动。它对儿童的生活质量有重大影响, 因此了解影响癫痫易感性和对抗癫痫药物反应的遗传因素至关重要。本研究的重点是评估 ABCB1、ABCC2、CYP1A2 和 CYP2B6 基因多态性与癫痫发作易感性的相关性及其在整个病程中对抗癫痫药物的贡献。

方法：这项研究包括 134 名埃及癫痫儿童，包括 67 名药物反应患者和 67 名耐药患者，以及 124 名年龄、性别和地理区域匹配的健康对照。使用 PCR 技术对 rs2032582、rs717620、rs2273697、rs762551 和 rs3745274 变体进行基因分型，进行统计分析，包括单倍型、多变量、logistic 回归和生物信息学方法，以评估与疾病的关联。

结果：ABCC2*rs717620 (T 等位基因) 与健康对照比较，癫痫风险增加 (OR= 2.12, p 值<0.001) , rs717620 (C/T+T/T 基因型) 在药物反应患者和耐药患者之间显示显著差异 (p 值<0.05) 。此外，ABCC2*rs2273697 (A 等位基因) 与健康对照比较，癫痫发作的风险降低 (OR=0.51, p 值=0.033) , rs2273697 (G/A+A/A 基因型) 表明与耐药患者显著相关 (OR=0.21, p 值=0.002) 。rs717620*T/rs2273697*G 单倍型与药物反应患者癫痫发作风险升高显著相关 (OR = 2.26, p 值=0.019) 。此外，CYP1A2*rs762551 (A 等位基因) 代表对癫痫易感性的保护作用 (OR=0.50, p 值<0.001) , rs762551 (G/A+A/A 基因型) 揭示了与药物反应患者相比耐药患者癫痫发作风险降低的实质性关联 (OR=0.07, p 值<0.001) 。相反，与健康对照相比，ABCB1*rs2032582 (G 等位基因) 和 CYP2B6*rs3745274 (T 等位基因) 在癫痫风险方面没有显著差异 (p 值>0.05) 。

结论：我们的研究结果强调了药物遗传学筛查在癫痫研究中的重要性，特别是对于耐药患者。ABCC2*rs717620 变异与癫痫发作风险升高显著相关，而 ABCC2*rs2273697 和 CYP1A2*rs762551 变异证实它们作为预防癫痫发展的保护性标志物的贡献。相反，ABCB1*rs2032582 和 CYP2B6*rs3745274 等位基因不被认为是癫痫病程的独立危险因素。

关键词：ATP 结合转运蛋白；细胞色素 P450 超家族；癫痫发作；遗传变异。

9.抗癫痫药物对青少年肌阵挛性癫痫静息态功能网络的影响：脑电图微观状态分析

Effects of anti-seizure medications on resting-state functional networks in juvenile myoclonic epilepsy: An EEG microstate analysis.

Seizure.2024 Dec 4; 124: 48-56.doi: 10.1016/j.seizure.2024.12.004.

Ying Li , Yibo Zhao , Yanan Chen , Mingxian Meng , Zhe Ren , Zongya Zhao , Na Wang , Ting Zhao , Beijia Cui , Mingmin Li , Jin Liu , Qi Wang , Jiuyan Han , Bin Wang , Xiong Han .

目的：青少年肌阵挛性癫痫 (JME) 与大规模脑网络功能障碍有关。本研究旨在通过静息态 EEG 微观状态分析探讨抗癫痫药物 (ASM) 治疗如何改变 JME 患者的静息态功能网络。

方法：96 名受试者参与了这项研究：24 名健康对照 (HC) , 29 名未开始 ASMs 治疗的新诊断 JME 患者 (JME-NM) 和 43 名接受 ASMs 治疗并有效控制癫痫发作 (JME-M) 的 JME 患者。使用标准的 19 通道记录系统，当参与者清醒并闭眼休息时，收集 10 分钟的脑电图数据。将脑电图地形图分为 4 个微状态类别

(A、B、C、D)，计算平均持续时间、发生率、时间覆盖率和微状态之间的转换概率等参数，并在三组之间进行比较。采用先进的统计方法来确保研究结果的稳定性和有效性。

结果：与健康对照和接受治疗的患者相比，未经治疗的 JME 患者 (JME-NM) 观察到 EEG 微观状态特征的显著改变。在 JME-NM 组中，微状态 B 的平均持续时间显著缩短，而微状态 A 的发生率增加，时间覆盖率更高。特定微状态之间的转换概率，例如从 A 到 C、A 到 D 和 B 到 C，在 JME-NM 组中也存在显著差异。这些参数在 JME-M 组中的正常化表明 ASMs 有效地稳定了改变的脑网络，有可能减轻与 JME 相关的病理生理破坏。

结论：这项研究表明，ASMs 有效地使 JME 患者感觉运动和视觉网络的破坏正常化。脑电图微观状态分析提供了大脑网络改变的动态视图，并有可能作为 JME 诊断和监测以及评估治疗反应的生物标志物。这些发现促进了我们对 JME 背后的神经生理机制的理解。

关键词：抗癫痫药物；少年肌阵挛性癫痫；微状态参数；静息态功能网络。

10. 癫痫、抗癫痫药物与血清维生素 D 和维生素 D 结合蛋白之间的因果关系：一项双向和药物靶向孟德尔随机化研究

Causal Relationships Between Epilepsy, Anti-Epileptic Drugs, and Serum Vitamin D and Vitamin D Binding Protein: A Bidirectional and Drug Target Mendelian Randomization Study.

CNS Neurosci Ther. 2024 Dec; 30(12): e70183. doi: 10.1111/cns.70183.

Zizhang Cheng, Jinyi Zuo, Xintao Peng, Haoran Zhang, Wenlong Su, Guoming Luan, Yuguang Guan.

目的：先前的研究表明，癫痫、抗癫痫药物 (AED) 与维生素 D 和维生素 D 结合蛋白 (VDBP) 水平之间存在潜在关联。本研究旨在使用孟德尔随机化 (MR) 方法调查这些变量之间的因果关系。

方法：使用来自血清 25-羟基维生素 D [25(OH) D] 水平 (N = 417, 580)、VDBP 浓度 (N = 65, 589) 和各种类型癫痫 (Ncases=27, 559) 的全基因组关联研究的汇总数据，进行 MR 分析以确定这些变量之间的双向因果关系。此外，来自 eQTLGen (N = 31, 684) 的 eQTL 数据用于模拟 AED 的影响并评估它们对两种生物标志物的因果影响。

结果：未发现血清 25 (OH) D 或 VDBP 水平与癫痫之间存在因果关系。尽管遗传预测的局灶性癫痫风险可能与血清 25 (OH) D 水平升高相关 (OR 1.031, 95% CI: 1.006-1.058, p = 0.017)，并且青少年肌阵挛性癫痫的较高遗传风险与较低的 VDBP 水平有关 (OR 0.977, 95% CI: 0.961-0.993, p = 0.004)，但两次校正后两种关联都失去了意义。此外，观察到血清 25 (OH) D 水平与 AED 靶基因 SCN4A、GABBR1、CA13、ALDH5A1 和 CA8 之间存在显著关联。校正后 AED 靶基因与 VDBP 水平之间未发现显著关联。

结论：未发现遗传测定的血清 25 (OH) D 水平、VDBP 和癫痫或其亚型之间存在因果关系。此外，使用 AED，如卡马西平、奥卡西平、普罗加比和丙戊酸，可降低血清 25 (OH) D 水平，而不会影响 VDBP 水平。

关键词：孟德尔随机化；抗癫痫药物；癫痫；维生素 D；维生素 D 结合蛋白。

11. 癫痫儿童肠道微生物组谱的改变与抗癫痫药物反应谱相关

Altered gut microbiome profiles in epileptic children are associated with spectrum of anti-seizure medication responsiveness.

Brain Res.2024 Dec 1: 1849: 149367.doi: 10.1016/j.brainres.2024.149367.

Rattakarn Yuwattana, Kanokphong Suparan, Sasiwan Kerdphoo, Busarin Arunsak, Chinnuwat Sanguansermisri, Kamornwan Katanyuwong, Nipon Chattipakorn, Natrujee Wiwattanadittakul, Siriporn C Chattipakorn.

摘要：肠道微生物群在癫痫中发挥作用。然而，目前关于肠道菌群失调如何与癫痫儿童对抗癫痫药物 (ASMs) 的反应相关的知识仍然有限。我们旨在根据对 ASMs 的反应来表征癫痫儿童的肠道菌群谱。86 名年龄在 3-18 岁之间且有规律经口饮食的儿童被纳入研究，并根据 ILAE 定义分为三组：26 名健康对照者、31 名药物敏感癫痫 (DSE) 患者和 29 名耐药性癫痫 (DRE) 患者。根据 ASM 反应性，定义为在一年内癫痫发作频率降低至少 75%，DRE 个体被细分为 13 名药物反应 (DRE-DR) 和 16 名药物无反应 (DRE-DNR) 患者。在入组时收集粪便，使用 16S rRNA 测序进行肠道微生物群分析。癫痫患者表现出独特的肠道菌群失调特征。差异丰度调查显示，与对照组相比，癫痫患者的 CAG-56 显著增加。与 DRE 组相比，DSE 组的糖核糖和食梭菌显著增加。弧菌科，尤其是 Grimontia、Rhodobacteraceae 和 Enterobacter 在 DRE-DNR 组中丰度显著增加，其次在 DRE-DR 和 DSE 组中增加。PICRUSt2 分析的结果预测，与对照组相比，癫痫患者，尤其是 DRE 组的患者，具有增加导致香兰素和牛磺酸降解的代谢途径。这些发现表明肠道菌群失调可能在癫痫发生和 ASM 抵抗中发挥作用。值得注意的是，鉴定出的肠道微生物可以作为预测 DRE 的条件生物标志物。

关键词：细胞因子；耐药性；敏感性药物；癫痫；微生物群。

12. 耐药性癫痫中基于视频的自动癫痫发作检测：一项前瞻性探索性研究

Video-based automatic seizure detection in pharmacoresistant epilepsy: A prospective exploratory study.

Epilepsy Behav.2024 Dec: 161: 110118.doi: 10.1016.

Fredrik K Andersson, Helena Gauffin, Hans Lindehammar, Patrick Vigren.

目的：本研究的目的是评估基于自动 AI 视频的癫痫发作检测设备 Nelli®（SDD）在耐药性癫痫患者中的诊断率和临床效用。SDD 捕获并自动分类提示癫痫发作的夜间运动行为或具有潜在临床价值的非癫痫运动行为。

方法：前瞻性招募转诊接受住院长期视频脑电图监测的局灶性癫痫和耐药患者。参与者晚上在家中使用 SDD 进行中位监测 15.5 晚。临床专家对捕获的视频记录进行分析，并将每个 SDD 注册会话分类为诊断性或非诊断性。根据预先指定的效用指标评估每个参与者的临床效用。比较主要局灶性运动和轻微局灶性运动癫痫发作之间的结局指标。

结果：对 20 名参与者中的每一位进行一次 SDD 记录时段并进行分析。视频记录在 18 个时段中捕获。在 11 次记录时段中发现诊断阳性率（55.0%），在 8 次记录时段中发现临床效用（40.0%）。AI 算法分类与临床专家对捕获的视频记录是否为癫痫的共识评估之间未发现显著差异。对于包含被归类为癫痫发作的视频记录时段，阳性预测值为 81.8%。与细微的局灶性运动性癫痫发作相比，主要局灶性运动性癫痫发作的诊断率和临床效用（81.8%和 63.6%）显著性更高。

意义：SDD 有助于评估耐药性癫痫和主要局灶性运动性癫痫发作（多动性、强直性、阵挛性、局灶性至双侧强直阵挛性癫痫发作）患者；它可能有助于转诊进行长期住院视频脑电图评估的患者的诊断过程，并有益地改变抗癫痫治疗。SDD 将主要局灶性运动发作准确分类为癫痫性或非癫痫性，可作为区分具有突出运动成分的癫痫性和非癫痫性发作事件的有用诊断工具。

关键词：自动化癫痫检测；癫痫；癫痫诊断；癫痫监测；药物难治性癫痫；癫痫调查；视频脑电图。

13.eACT 研究设计和方法：针对青少年癫痫的新型依从性干预的序贯、多分配、随机试验

The eACT study design and methods: A sequential, multiple assignment, randomized trial of A novel adherence intervention for youth with epilepsy.

Contemp Clin Trials. 2024 Dec: 147: 107739.doi: 10.1016/j.cct.2024.107739.

Janelle L Wagner, Anup D Patel, Heather Huszti, Matthew Schmidt, Gigi Smith, Sonal Bhatia, Shanna M Guilfoyle, Amy Lang, Stacy Buschhaus, Shannon Williams, Jessica Ardo, Marie Davidian, Avani C Modi.

背景：癫痫是一种常见的慢性儿科神经系统疾病，主要使用抗癫痫药物（ASM）来控制或减少癫痫发作。大约 60% 的青少年癫痫患者表现出对 ASM 的依从性不理想。本文描述了序贯、多分配、随机试验（SMART）的方法、招募、设计和基线参与者特征，旨在测试行为健康干预对提高癫痫患儿家庭依从性的有效性。方法：使用两阶段 SMART，招募了 2-12 岁新诊断的癫痫青少年及其家人。在为期 8 周的磨合阶段之后，依从性 ≤95% 的家庭被随机分配到对照组（教育+自动数字提醒）或干预组（教育+自动数字提醒+个性化反馈）组。三个月后，干预组中仍然不依从的家庭（即 ≤95%）被重新随机分配至 1) 继续相同的干预或 2) 在接

下来的两个月里接受干预者的两次远程医疗问题解决会议。研究测量在基线、基线后 8、14 和 20 个月完成。

结果：在 n=466 名民族和种族多样化的研究参与者中，n=268 名参与者是非依从性参与者，并被随机分配。主要结局是干预后电子监测的 ASM 依从性，而次要结局包括无癫痫发作、医疗保健利用和癫痫特异性健康相关生活质量。

结论：讨论了试验设计的新方面（例如，按顺序招募不同种族和族裔的青年）、与新冠肺炎大流行和不断演变的社会政治和医学气候有关的方案修改，以及招募和保留的挑战。

关键词：行为健康治疗；药物依从性；儿童癫痫；移动健康干预。

14.与对照组比较儿童失神癫痫患儿发生 ADHD 的风险：一项基于人群的研究

Risk of ADHD in children with childhood absence epilepsy versus controls: A population-based study.

Epilepsy Behav.2024 Dec: 161: 110143.doi: 10.1016.

Saskia L Vanderwiel, Brandon Jones, Katherine C Nickels, Lily C Wong-Kisiel, Anthony Fine, Jay Mandrekar, Elaine C Wirrell.

介绍：患有儿童失神癫痫（CAE）的儿童被认为患注意力缺陷多动障碍（ADHD）的风险更高，但该风险的大小尚未在基于人群的研究中进行评估。

方法：罗切斯特流行病学项目数据库用于识别 1980 年至 2018 年间居住在明尼苏达州奥姆斯特德县期间新诊断为 CAE 的儿童。对于每个病例，确定了 4 例年龄和性别匹配的无癫痫对照。回顾了 ADHD 筛查阳性的病例记录和对照记录以确认这一诊断。进一步评估那些共病 ADHD 和 CAE 的患者，以确定 ADHD 诊断是在癫痫诊断之前还是之后，以及 ADHD 治疗对可能的癫痫发作恶化和长期癫痫病程的影响。

结果：确定了 41 例 CAE 并与 164 例对照相匹配。17 名 CAE 儿童（41.5%）和 12 名对照（7.3%）被诊断出患有 ADHD ($p<0.001$)。与没有癫痫的人相比，CAE 中 ADHD 的诊断更有可能由心理健康专业人员而不是初级保健提供者做出 ($p=0.047$)。CAE 中的 ADHD 通常在 CAE 的诊断之后（在 7/17 的病例中）癫痫缓解和停用抗癫痫药物后被诊断出来。接受 ADHD 药物治疗的病例或对照比例没有差异（16/17 例和 12/12 对照）。两组对 ADHD 药物反应良好的可能性很高，并且没有 CAE 患儿在 ADHD 治疗后出现癫痫发作加重。

结论：在我们基于人群的研究中，CAE 的 ADHD 发病率是无癫痫儿童的 5.7 倍。兴奋剂治疗非常有效，与癫痫发作恶化无关。初级保健提供者必须保持警惕，仔细筛查这一人群的 ADHD。

关键词：注意力缺陷多动障碍；儿童期失神癫痫；癫痫。

15.揭示儿科癫痫患者抗癫痫药物依从性：对临床实践和患者护理的影响

Unraveling Antiseizure Medication Adherence in Paediatric Epilepsy: Implications for Clinical Practice and Patient Care.

Epilepsy Behav. 2024 Dec; 161: 110089. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.110089.10.1016/j.

Anchu Anna Cherian, Mini Sreedharan, Priya Sreenivasan, Mary Iype, Shahanaz Ahamed, Azmi Habib, Reshmi Raveendran, Roshni R Lal.

目的：抗癫痫药物（ASM）依从性差是癫痫控制不佳的常见且可改变的危险因素，并导致住院率增加、评估治疗效果的偏倚和不准确的临床决策。该研究的目的是估计癫痫儿童抗癫痫药物不依从的比例，并确定导致抗癫痫药物不依从的临床和人口学因素。

方法：该研究包括≤18岁的癫痫患者、服用抗癫痫药物至少三个月、参加印度喀拉拉邦特里凡得琅政府医学院儿科神经病学 OPD 的连续受试者。使用药物依从性报告量表问卷测量自我报告的抗癫痫药物依从性。使用药物信念问卷评估对药物的看法、临床人口学因素和分析药物信念，以检查它们与参与儿童依从性差的关系。

结果：癫痫患儿的不依从率为 32%。68%的研究人群具有高必要性信念，60%表现出低关注信念，这表明对药物的总体积极看法。单变量分析显示，以下因素与 ASM 不依从性显著相关：ASM 副作用（OR: 3.01; 95%CI: 1.52-5.92; $p < 0.001$ ），ASM 担忧（OR: 0.84; 95%CI: 0.77-0.92; $p = 0.0003$ ）和必要性-关注差异评分（OR: 1.19; 95%CI: 1.10-1.29, $p = 0.0001$ ）。其他临床人口统计学变量与依从性没有显著关联。多变量分析显示，ASM 副作用和 ASM 信念（以 NCD 评分为代表）仍然有显著差异。

结论：对药物的看法与药物不依从性具有重要且可能可改变的关联。应为每位患者量身定制提高依从性的干预措施，包括解决患者和家人特定信念的措施，以及药物副作用等实际障碍。

关键词：依从性；抗癫痫药物（ASM）；关于药物的信念（BMQ）；用药依从性报告量表（MARS）；必要性关注框架。

16.成人创伤性脑损伤患者群体的抗癫痫用药实践

Antiseizure medication practices in the adult traumatic brain injury patient population.

Am J Emerg Med. 2024 Dec; 86: 125-128. doi: 10.1016/j.ajem.2024.10.009. Epub 2024 Oct 9.

Aubree J Houston, Charles S Wilson Jr, Brian W Gilbert.

背景：在创伤性脑损伤（TBI）中使用抗癫痫药物（ASM）可降低早期创伤后癫痫发作（PTS）的风险。美国创伤中心之间的药物选择和给药策略仍不一致。

目的：本研究的目的是确定和描述美国创伤中心成人脑损伤患者最常见的 PTS 预防方案。

方法：2023 年 3 月创建并分发了一项评估创伤中心 PTS 预防实践的调查。然后根据实践地点人口统计数据和各种亚组分析（包括学术与非学术中心、创伤中心名称、地理实践位置和每年 TBI 发生总数）对数据进行评估。

结果：共有 84 个不同的创伤中心做出了回应，其中 82 名（97.6%）受访者报告左乙拉西坦（LEV）是他们预防 PTS 的首选 ASM。报道最多的给药方案包括 1000mg 的初始剂量（n=24，46.2%），然后是 500mgBID 的维持剂量（n=39，48.8 %）。实践中的亚组分析评估没有统计学差异。

结论和相关性：这项多中心调查研究确定了美国各地脑损伤患者 PTS 预防实践的差异。有趣的是，绝大多数创伤中心都不符合脑创伤基金会指南，并使用 LEV 作为他们的首选药物。进一步的研究应评估该队列中 PTS 预防的理想患者选择、最佳药物和给药方案。

关键词：抗癫痫药物；左乙拉西坦；癫痫预防；创伤性脑损伤。

17.Lennox-Gastaut 综合征不同强直性癫痫发作亚型的比较分析：一项单中心回顾性队列研究

Comparative Analysis of Lennox-Gastaut Syndrome With Different Subtypes of Tonic Seizures: A Single-Center Retrospective Cohort Study.

Pediatr Neurol.2024 Dec: 161: 132-138.doi: 10.1016.

Shiyu Wang, Xuan Zhao, Ting Li, Yu Jia, Liping Zhang, Xiaohong Qi, Yicong Lin, Yuping Wang.

背景：Lennox-Gastaut 综合征（LGS）是最严重的儿童期发作的癫痫性脑病之一，主要以强直性癫痫发作为特征。在临床实践中，我们已经确定了 LGS 中强直性癫痫发作的各种亚型。本研究旨在分析 LGS 不同亚型的临床特征、电图特征、治疗反应和预后。

方法：这项回顾性队列研究包括 2017 年 1 月至 2020 年 1 月期间在我们中心诊断为 LGS 的 46 名患者。根据强直性癫痫发作亚型将患者分为四组：A 组（强直）、B 组（痉挛-强直）、C 组（肌阵挛-强直）和 D 组（痉挛-强直和肌阵挛-强直的组合）。收集并分析全面的临床资料。

结果：在 46 名患者中，33 名是男性。B 组的平均发病年龄（ 12.38 ± 7.85 个月）显著小于其他 3 组（ $P=0.02$ ）。各组间病因无显著差异。遗传分析确定了 SCN8A、MCCC2、STXBP1、GABRB3 和 CACNA1H 突变。至少随访 24 个月后，A 组和 C 组的治疗结果更有利，而 B 组和 D 组的精神运动发育明显较差。

结论：这项研究的结果表明，LGS 可能表现为不同的强直性癫痫发作亚型，痉挛性强直性癫痫发作出现于较早的年龄。与其他亚型患者相比，痉挛性强直性癫痫发作的 LGS 患者，伴或不伴肌阵挛性强直性癫痫发作，表现出更差的治疗反应和精神运动发育。

关键词：癫痫性痉挛；Lennox-Gastaut 综合征；肌阵挛性癫痫；癫痫亚型；强直性癫痫。



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