

癫痫的治疗和药物发现现状

刘颖^{1,2}, 于海波^{2*}, 孔庆飞^{1*}

(1. 哈尔滨医科大学神经生物学教研室, 黑龙江 哈尔滨 150086; 2. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

摘要: 癫痫是常见的神经系统疾病之一, 以神经元异常放电导致短暂的脑功能障碍为特征, 主要以药物治疗为主。尽管近年来抗癫痫药物开发有卓越的进展, 但是对于难治性癫痫患者仍存在疗效差现状。本综述主要阐述癫痫的发病机制、临床常用的经典抗癫痫药物 (靶向钠离子通道、钙通道阻断剂、钾通道, 以及调节 γ -氨基丁酸/谷氨酸系统平衡), 以及作用于新靶点的抗癫痫药物 (突触囊泡糖蛋白 2 调节剂、雷帕霉素靶蛋白信号通路阻滞剂、碳酸酐酶抑制剂、大麻二酚或腺苷抑制剂的药物) 的作用和机制等。

关键词: 癫痫; 抗癫痫药物; 耐药性癫痫; 离子通道; G 蛋白偶联受体

中图分类号: R964

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2021)04-0924-15

Current status of treatment and drug discovery for epilepsy

LIU Ying^{1,2}, YU Hai-bo^{2*}, KONG Qing-fei^{1*}

(1. Department of Neurobiology, Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 2. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Epilepsy is one of the most common neurological conditions, which is characterized by recurrent unprovoked seizures. Drug treatment is still the main method for the disease. Although remarkable progress has been made in the development of antiepileptic drugs in recent years, there is still a poor curative effect on patients with refractory epilepsy. This review will focus on the current status and pathogenesis of epilepsy, as well as the antiepileptic drugs (targeting sodium channels, calcium channels, potassium channels, and the balance of γ -aminobutyric acid /glutamate system, respectively) that have been developed based on classical epileptogenic mechanisms. Further the antiepileptic drugs acting on new targets (epigenetic interferers, synaptic vesicle glycoprotein 2A modulators, mammalian target of rapamycin signal pathway blockers, carbonic anhydrase inhibitors, cannabidiol and adenosine inhibitors) have also been discussed.

Key words: epilepsy; antiepileptic drug; drug resistant epilepsy; ion channel; G-protein coupled receptor

癫痫是一种由多病因引起的反复发作的神经系统疾病^[1]。据统计, 全球癫痫的患病率大约在 0.5%~1%, 在不同地区亦有差异, 可能与环境和遗传因素有关^[2]。根据发病机制不同, 可将癫痫发作分为: 局灶性

发作、全面性发作、局灶性、全身性联合发作以及不明原因的发作。许多癫痫综合征包括不止一种类型的癫痫发作, 主要临床表现有抽搐、意识丧失数秒、肌阵挛、肌张力丧失以及肌肉收缩持续时间延长等^[3]。虽然抗癫痫药物对大多数癫痫患者有效, 但是仍有大约 30% 的癫痫患者对目前药物及手术治疗等反应差, 这类癫痫被称为“难治性癫痫”^[4]。

1 癫痫的发病机制

癫痫的发病机制复杂多样, 包括结构异常 (头部

收稿日期: 2020-10-08; 修回日期: 2020-12-01.

基金项目: 重大新药创制科技重大专项 (2018ZX09711001-004-001); 新药作用机制研究与药效评价北京市重点实验室 (BZ0150).

*通讯作者 Tel: 86-10-83165742,

E-mail: kqfangel@163.com; haiboyu@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-1578

1.1 离子通道功能异常

电压门控性钾通道对神经元兴奋性调节至关重要,包括维持静息膜电位、调节动作电位放电以及释放神经递质等功能。研究表明,编码钾通道的基因变异会引起不同的癫痫发作。迄今为止,已发现多种癫痫相关的钾通道突变基因^[6,8],如Kv1通道基因*LGII*、*KCNA1*

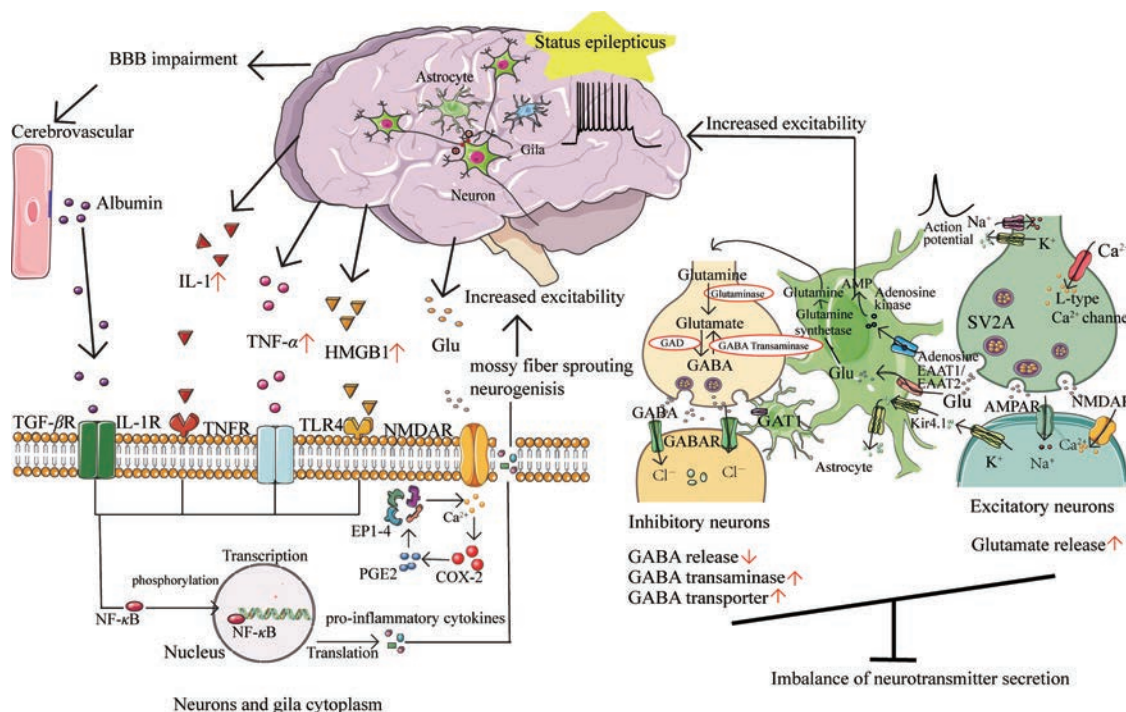


Figure 1 Diagram for the pathogenesis of epilepsy, including imbalance of neurotransmitter secretion, abnormal ion channel function, neuroinflammation, and neurogenesis, et al., which increased neuronal excitability and induced status epilepticus. GAD: Glutamic acid decarboxylation; AMPAR: α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor; NMDAR: *N*-Methyl-*D*-aspartic acid receptor; GAT1: GABA transporter 1; GABA: γ -Aminobutyric acid; GABAR: γ -Aminobutyric acid receptor; Glu: Glutamate; SV2A: Synaptic vesicle glycoprotein 2A; BBB: Blood brain barrier; IL-1 β : Interleukin-1 β ; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; NF- κ B: Nuclear factor-kappa B; PGE2: Prostaglandin E2; COX-2: Cyclooxygenase enzyme-2; TLR4: Toll-like receptor 4; HMGB1: High mobility group box 1; TGF- β R: Transforming growth factor- β receptor

和 *KCNA2* 功能丢失性突变, 会导致不同类型的癫痫发作^[8]。*KCNT1* 基因错义突变与常染色体显性遗传性夜间额叶癫痫 (autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE) 和婴儿期恶性迁移性灶性癫痫 (malignant migrating focal seizures of infancy, MMFSI) 有关^[9]。*KCNQ2* 和 *KCNQ3* 基因分别编码 Kv7.2 和 Kv7.3 通道, Kv7.2/Kv7.3 异构体组装形成的 M 电流是神经元兴奋性的主要调节因子, M 电流具有稳定静息膜电位以及限制神经元重复放电的作用。实验证实, 突变诱导的 Kv7.2 亚基的稳定性降低或者 M 电流门控的改变可能会导致新生儿癫痫的发生^[10,11]。

Ca²⁺ 通过电压门控性钙通道进入细胞, 作为第二信使启动细胞内事件, 如收缩、分泌、突触传递和基因表达等^[12]。电压依赖性钙通道是最早被发现与失神癫痫相关的离子通道。根据通道激活的膜电位范围, 钙通道主要分为两种类型, 高电压激活的钙通道 (L 型、P/Q 型和 N 型) 以及低电压激活的钙通道 (T 型钙通道)^[12]。在癫痫领域, 低压激活的 T 型钙通道被研究的最多, 包括 3 种不同的亚型: Cav3.1、Cav3.2 和 Cav3.3, 分别由 *CACNA1G*、*CACNA1H* 和 *CACNA1I* 基因编码^[13]。目前, 已明确钙离子通道致病性突变基因主要发生在 *CACNA1A* (Cav2.1) 和 *CACNA1H* (Cav3.2) 两种基因, 与之相关的疾病是儿童失神性癫痫和遗传性全面性癫痫。失神发作是皮质-丘脑-皮质环路异常所致, *CACNA1A* (Cav2.1) 是失神癫痫的易感基因, 通道异常会影响膜兴奋性及依赖钙内流的神经递质释放, 环路发生异常震荡节律最终导致失神发作^[14]。T 型钙通道基因表达异常, 在动作电位过程中可以观察到显著的钙内流, 导致神经元兴奋升高。如编码 Cav3.2 的 *CACNA1H* 基因突变, 导致皮质-丘脑突触的兴奋性神经传递减少, 但是, 如何导致网络兴奋性增加的机制尚不清楚^[6]。

1.2 中枢神经系统兴奋性/抑制性神经递质失衡

癫痫与中枢神经系统突触间兴奋性和抑制性神经递质的分泌不平衡有关, 神经递质识别膜上的特定受体蛋白, 这些蛋白将信息转化为细胞可以整合和传递的新信号。主要的神经递质涉及两大系统, 促离子型受体 [也称为配体门控离子通道 (ligand-gated ion channel, LGIC)] 和代谢型受体 [G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptor, GPCR)]^[15]。

GABA 和谷氨酸分别作为中枢神经系统中最主要的抑制性和兴奋性神经递质, 维持着膜的稳定性。GABA 作用于神经元的 A 型 γ -氨基丁酸 (type-A γ -aminobutyric, GABA_A) 受体可引起快速的跨膜氯电流反应, 使突触后膜产生超极化。研究发现, GABA_A 基

因突变削弱了 GABA 能抑制反应, 导致癫痫发作^[6]。离子型谷氨酸受体 (ionotropic glutamate receptors, iGluRs) 主要位于神经元的突触部位, 当突触前释放的谷氨酸作用于突触后膜的 iGluRs 时, 可诱发突触的兴奋反应, 这对神经元之间的通信及突触可塑性调节等过程具有极为重要的作用。根据 iGluRs 对不同激动剂的相对选择性及其氨基酸序列的同源程度, 可将其分为 α -氨基-3-羟基-4-恶唑-丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor, AMPA)、海人藻酸受体 (kainite receptor, KA) 和 *N*-甲基-D-天冬氨酸受体 (*N*-methyl-D-aspartate receptor, NMDA)^[16]。AMPA 受体的 GluA2 亚基组成的通道仅对 Na⁺ 离子选择性通透, 同时阻止 Ca²⁺ 内流, AMPA 受体阻断剂可抑制癫痫的发生。相反, NMDA 受体主要对 Ca²⁺ 通透, 受体激活后会增加突触可塑性以及促进电点燃的诱导。同时, 研究报道参与编码 NMDA 受体的基因错义突变可导致早发型癫痫和智力障碍^[17]。

1.3 神经炎症和胶质系统异常

正常情况下, 神经胶质细胞可以通过摄取多余的神经递质来调节神经元的兴奋稳定性。研究发现, 癫痫的标志性病理特征是星形胶质细胞增生, 提示癫痫的发生与神经胶质细胞功能异常有关。另外, 正常的星形胶质细胞能摄取胞外钾离子以维持神经元周围电解质的平衡, 同时也是谷氨酸和 GABA 的代谢场所。而功能异常的星形胶质细胞会导致钾离子缓冲能力下降, 以及摄取谷氨酸和合成 GABA 的功能下降, 神经元的兴奋性升高, 引起癫痫的发作^[18]。

此外, 癫痫发作后, 小胶质细胞过度激活, 已有多种炎症因子在神经胶质细胞中被检测到, 如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-6 (interleukin-6, IL-6) 含量增加, 会募集大量免疫细胞攻击自身血脑屏障 (blood brain barrier, BBB), 增加 BBB 的通透性。同时, 炎症因子上调, 影响神经递质吸收与释放和神经元功能, 降低癫痫发作阈值, 导致神经元兴奋性升高, 以促进癫痫的发生^[19], 提示癫痫与免疫系统相关。

癫痫发作后, 脑神经元或活化的血管会释放炎症介质, 进而促进炎症基因的自分泌和/或旁分泌的转录激活。值得注意的是, 炎症介质也能直接激活表达在致病组织神经元上的同源受体, 后者诱导谷氨酸和 GABA 受体及其他离子通道等的转录活性改变, 使神经元兴奋性增加^[20-22]。如胶质细胞和神经元上表达的 Toll 样受体是一类固有免疫受体, 在癫痫发作后或反复发作期间, 内源性 IL-1 β 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 释放增多, 它们作为

TLR4 (Toll-like receptor 4) 的配体, 与 TLR4 结合后使下游的胞内信号分子活化, 后者可以诱导核转录因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 调节的炎症基因转录。同时, 有研究者提出 IL-1 β 不仅能改变 GABA 能神经传递, 调节电压门控离子通道, 促进离子通道病变, 而且它能抑制星形胶质细胞突出间隙谷氨酸再摄取, 这些特性都决定它能调节神经元兴奋性^[23,24]。在癫痫患者和动物模型惊厥发作时, 脑组织内环氧化酶 2 (cyclooxygenase enzyme-2, COX-2) 的水平上调, COX-2 在炎症早期有神经保护作用, 但在后期则有持续的神经毒性^[25]。COX-2 亦能诱导花生四烯酸转化为前列腺素 (prostaglandins, PG)。前列腺素 E2 在脑内作用于 4 种 G 蛋白偶联受体 (EP1~4), 其中 EP1 与 BBB 损伤密切相关, EP2 受体间接参与神经毒性的机制^[26]。研究发现, 抑制 COX-2 或阻断前列腺素 E2 受体均能保护神经元及抑制惊厥发生^[25,26]。最近研究表明, 神经元兴奋会导致星形胶质细胞的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路改变, 破坏钾离子缓冲能力和谷氨酸代谢, 上调促炎因子水平, 导致自发性惊厥发作^[27]。活性氧自由基和氮自由基 (reactive oxygen species/reactive nitrogen species, ROS/RNS) 的合成和代谢失衡能够引起脑内氧化应激反应, 损害大脑神经元, 在脑内炎症和神经变性过程中起重要作用^[28]。癫痫发作引起神经炎症反应, 而神经炎症反应可以促进或导致癫痫发生, 彼此相互促进形成恶性循环。

1.4 神经环路异常

癫痫的形成与大脑神经元间突触联系异常和病理性神经环路的建立而导致的神经网络兴奋性增强有关。近年研究发现, 长时程增强 (long term potentiation, LTP)、NF- κ B 基因调控蛋白、苔藓纤维出芽 (mossy fiber sprouting, MFS)、神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、神经细胞黏附分子 (neural cell adhesion molecule, NCAM) 以及代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors, mGluRs) 等多种因素均参与癫痫的发生发展和神经元突触的可塑性过程。在癫痫动物模型或者患者的海马组织中发现, 癫痫发作可诱导致癫痫区的谷氨酸能突触产生 LTP, 并且该突触间联系发生持久性的重构^[29]。NF- κ B 存在于神经元胞体附近的突触末端, 被活化后参与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路, 以调控神经元自身状态。有研究者^[30]提出在癫痫持续状态中, NF- κ B 与其他转录因子共同作用, 上调海马组织的转录活性, 从而增加癫痫的易感性。MFS 是颞叶癫痫最主要的病理改变, 多项研究表明, 癫痫发作时,

semaphorins^[31]、ephrins^[32]等多种轴突导向分子和 MFS 表达异常。正常情况下, 这些导向分子参与轴突的生长, 与相应的膜受体结合后, 引起膜内信号传导和细胞骨架重排, 使轴突向正确的方向生长, 然而, 在病理状态下, 轴突的生长方向受影响, 最终导致异常神经网络的形成和 MFS 的改变。正常大脑的齿状回结构作为一种过滤器, 阻滞癫痫发作从内嗅皮质向海马的传导, 齿状回的这种滤过功能在某种程度上依赖于颗粒细胞之间近乎却如的单突触联系^[33]。在癫痫的动物模型中发现, MFS 会投射到齿状回颗粒细胞中谷氨酸能中间神经元上, 导致齿状回兴奋性增加并传递给海马区^[34]。同时, 颞叶癫痫患者具有海马硬化的特征, 海马的 CA3 和 CA4 区已有 MFS 及 GCs 的轴突重组, 极可能与神经元细胞丢失后代偿作用有关^[35]。此外, 在癫痫发作时, 海马中释放大量的 NPY 与颗粒细胞中的受体结合, 具有促进苔藓纤维出芽及突触重建的作用^[36]。NMDA 受体可诱导 LTP 的形成, 调节神经元树突、轴突的发育及突触的可塑性, 影响神经元回路的形成及学习、记忆过程^[37]。

1.5 耐药性癫痫

目前, 临床上治疗耐药性癫痫的药物选择范围很小, 针对此情况, 学者们提出了多种难治性癫痫的耐药机制假说, 包括基因变异假说、多药耐药蛋白假说、脱靶假说和神经网络异常假说, 希望通过加深认识癫痫的耐药机制来研究针对耐药性癫痫的治疗方法^[38]。基因变异假说认为, 与抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AEDs) 药代动力学和药效动力学相关的基因变异会引起内在的药物抗性。换句话说, 就是编码 AEDs 代谢酶或 AEDs 靶向离子通道和神经递质受体的基因变异可能与耐药性有关, 有研究表明苯妥英钠代谢酶 CYP2C9 的基因多态性与苯妥英钠剂量存在关联性^[39]。亦有学者发现编码钠通道基因 SCN1A 和 SCN2A 之间的多态性, 也与 AEDs 剂量存在关联性^[40]。然而, 该假说受限于研究结果的差异及可重复性差, 希望在改进癫痫基因组学技术基础上, 进一步发现基因变异与癫痫耐药性的相关性。多药耐药相关蛋白假说认为多药耐药蛋白 (multidrug-resistance-associated proteins, MRPs) 在药物难治性癫痫的脑组织中高表达, 该类蛋白表达/功能增强会促进脑内对抗癫痫药物的外排, 导致药物治疗的反应性降低^[41]。在啮齿动物模型中, 与 AEDs 治疗有效的模型相比, 观察到耐药性模型的脑组织中 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 高表达, 而且发现 P-gp 抑制剂能减弱 AEDs 的抗性^[42]。但是, 该假说仅在动物模型上被验证, 尚不清楚其研究结果是否与难治性癫痫患者一致, 同时, 癫痫诱发的血脑屏障上 P-gp 的

表达上调是否影响脑内致病区的药物浓度或者说 P-gp 过表达是否只是癫痫发作的偶发现象仍存在争议。药物对靶点(如离子通道或受体)的反应性降低也是潜在的耐药机制,比如实验观察到卡马西平在耐药性癫痫中对钠通道的阻断作用减弱^[43]。癫痫发作诱导的神经网络的退化和重构会抑制内源性癫痫发作系统,从而抑制 AEDs 进入神经靶点,这也被认为与癫痫耐药性有关。有研究观察到丙戊酸(valproic acid, VPA)在点燃大鼠模型中有不同反应,即对药物治疗有反应和对药物治疗有抗性。进一步研究发现,黑质网状带(substantia nigra pars reticulata, SNr)可能是导致癫痫耐药性的靶点,VPA 的抗癫痫作用可能是与 SNr 神经元上的 GABA 能神经元有关,并且它能调节 SNr 的放电模型,使 SNr 达到生理状态下的规律性^[44]。另外,有研究者^[45]提出在癫痫模型中选择性增强海马沟回锥体神经元兴奋性会增加对苯妥英的抗性,认为该区域的神经元异常活动与癫痫耐药性有关。然而,并没有实验证明在对药物治疗反应良好和具有抗性的癫痫患者之间是否存在神经网络异常,因此,需要更多的实验来验证这一假说。

2 现有治疗癫痫药物及作用机制

在抗癫痫药物的研究中,由于癫痫病因的多样性,遗传异质性和发病机制不同,目前阶段尚未发现能从根本上治愈癫痫的药物,现有药物只能缓解癫痫发作,但是药物治疗依然是癫痫的主要治疗手段^[46]。对于癫痫的治疗,理想的情况是应用一种抗癫痫药物就能控制癫痫的发作,然而针对耐药性癫痫患者,还需要其他的药物辅助治疗或者通过手术等非药物治疗方式进行联合治疗^[47]。目前,抗癫痫药物大约有二十几种,大多数药物是靶向离子通道靶点而发挥抗癫痫作用的,下文将详述代表性的抗癫痫药物及其作用机制。关于抗癫痫药物常见的靶点和作用机制,如表 1^[48–52]所示。

2.1 以电压门控离子通道为靶点的药物

2.1.1 以钠离子通道为靶点的药物

电压门控钠离子通道(VGSCs)对动作电位的产生和传递至关重要, VGSCs 基因表达异常和遗传性癫痫密切相关^[53]。传统钠离子通道阻断剂[苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)及奥卡西平]等一直是局限性和全身强直-阵挛发作治疗的中流砥柱^[54]。西诺氨酯是一种作用于钠通道的新型抗癫痫药物,可以显著减少局灶性癫痫发作的频率^[49]。最近一项研究证明,辣椒素具有抗癫痫的潜力,其作用机制可能与阻断钠离子通道有关,并且在辣椒素存在的情况下,静息状态的钠通道失活程度更高^[50]。

众所周知, *SCN1A* 基因突变会导致严重的癫痫发

作,其中研究最多的是 DS。DS 是一种儿童癫痫性脑病,在生命早期发病,随后会伴随认知和行为功能发育迟缓,最终导致突发性死亡^[7,85],其发病机制与 *SCN1A* 基因功能丢失性突变有关。因为 DS 严重影响患者的生活质量,研究者一直致力于寻找更加安全有效的药物来治疗该病。研究证明,使用钠通道阻断剂会使患者病情恶化,而增强 GABA 能中间神经元传递的化合物则能有效治疗 DS。同时,研究发现针对 DS 患者最有效的方法是补偿 Nav1.1 单倍体功能不足的精确疗法,其中,蜘蛛毒肽 Hm1a 能够选择性增强 Nav1.1 的活性,进而恢复小鼠模型中抑制性中间神经元的功能^[7,86]。

SCN2A 基因突变导致通道功能获得性突变,钠通道活性增加,易产生一系列癫痫综合征和新生儿癫痫的发作,该类癫痫对钠通道阻断剂[苯妥英钠、卡马西平、LTG 和拉考沙胺]有良好的反应^[6,51]。*SCN3A* 基因突变与早期婴儿癫痫性脑病有关,与 *SCN2A* 相似,通道功能获得性活性增加,该疾病对钠离子通道阻断剂有效^[8]。*SCN8A* 基因功能获得性突变会引起严重的癫痫性脑病,新型钠通道调节剂 GS967 对持续性钠电流升高有治疗效果,另一种钠通道抑制剂 Prax330 在 *SCN8A*-N1768D 突变 [*SCN8A*(D/+)] 敲入小鼠中,可以降低持续性和复苏性钠电流,并且抑制动作电位爆发,降低神经元兴奋性^[87,88]。

除了与这 4 种钠离子通道基因突变有关的癫痫发作类型,还有其他与钠通道异常有关的疾病。Lennox-Gastaut 综合征(Lennox-Gastaut syndrome, LGS)是一种严重的儿童期发育性癫痫性脑病,以耐药性癫痫、智力障碍和脑电图异常为特征,具有认知和运动障碍。VPA 是治疗 LGS 的一线药物之一,卢非酰胺(rufinamide, RFN)主要限制钠离子依赖的动作电位,已被证实对 LGS 相关的癫痫发作有效^[52,89]。

2.1.2 以钾通道为靶点的药物

电压门控性钾通道是种类最多的离子通道,有大约 40 余个基因编码,这些通道对神经元兴奋性调节至关重要^[6,90]。迄今为止,仅有两种以钾通道为靶点的药物被证实具有抗癫痫作用,即氟哌啶和瑞替加宾,瑞替加宾是氟哌啶的结构类似物,这两种化合物均作用于 Kv7.2/Kv7.3 钾通道^[91]。作为 Kv7.2/Kv7.3 的激动剂,主要稳定 Kv7.2 的开放通道构象,并将激活曲线左移到更负的膜电位^[91]。瑞替加宾已于 2011 年被批准用于癫痫患者的辅助治疗药物。虽然氟哌啶对治疗新生儿癫痫有效,但是长期应用会引起药源性肝损伤,因此,不建议使用氟哌啶进行癫痫的治疗。而长期使用瑞替加宾的患者会出现色素沉着以及视力损伤等不良反应。因瑞替加宾的药理作用和不良反应的作用机制不

Table 1 Molecular targets of clinically used antiepileptic drugs. GABA: γ -Aminobutyric acid; AMPA: α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor; NMDA: *N*-Methyl-*D*-aspartate receptor; SV2A: Synaptic vesicle glycoprotein 2A; mTOR: Mammalian target of rapamycin; COX: Cyclooxygenase; CB1R: Cannabinoid type 1 receptor; TRP: Transient receptor potential cation; VDACC1: Voltage-dependent anion channel 1; Nav: Voltage-activated sodium channel; Cav: Voltage-activated calcium channel; Kv: Voltage-activated potassium channel

Mechanism of action		Drug name	Clinical phase	Reference
Category	Target			
Modulators of voltage-gated ion channels	Nav	Phenytoin sodium	Approved	[48]
		Carbamazepine	Approved	[48]
		Oxcarbazepine	Approved	[48]
		Cenobamate	Approved	[49]
		Capsaicin	Approved	[50]
		Lacosamide	Approved	[51]
		Rufinamide	Approved	[52]
		Retigabine	Approved	[53]
		Dehydroepiandrosterone	Approved	[54]
		Ethosuximide	Approved	[55]
Enhancers of GABAergic transmission	GABA PAM	Benzodiazepines	Approved	[56]
		Barbiturates	Approved	[56]
		Ganaxolone	Approved	[57]
		Cenobamate	Approved	[58]
		Stiripentol	Approved	[59]
		Inhibitor of GABA transporter	Approved	[60,61]
		Inhibitor of GABA transaminase	Approved	[60-62]
		Non-competitive AMPA receptor antagonist	Approved	[63]
		NMDA receptor antagonist	Approved	[64]
		SV2 modulators	Approved	[65,66]
Modulators of presynaptic machinery	SV2 modulators	Levetiracetam	Approved	[65,66]
		Brivaracetam	Approved	[67]
		Padsevonil	Phase 2/3	[68]
		Acetazolamide	Approved	[69]
		Sulthiame	Approved	[70]
		GP-3269	Approved	[71]
		Everolimus	Approved	[72]
		Sirolimus	Approved	[73]
		Vigabatrin	Approved	[62]
		Anakinra	Approved	[74]
Other targets	Carbonic anhydrase	Aspirin	Approved	[75]
		Valproic acid	Approved	[76,77]
		Topiramate	Approved	[78,79]
		Lamotrigine	Approved	[80,81]
		Epidiolex	Approved	[82]
		IL-1 receptors	Approved	[74]
		COX-1 and COX-2	Approved	[75]
		Nav	Approved	[76,77]
		GABA and glutamate receptors	Approved	[78,79]
		Nav; Cav2.3; 5-HT ₃	Approved	[80,81]
Multiple modes of action	CB1R and CB2R; TRPA1, TRPV1-3, TRPV4, VDACC1, Nav, and Kv	Valproic acid	Approved	[76,77]
		Topiramate	Approved	[78,79]
		Lamotrigine	Approved	[80,81]
		Epidiolex	Approved	[82]
		IL-1 receptors	Approved	[74]
		COX-1 and COX-2	Approved	[75]
		Nav	Approved	[76,77]
		GABA and glutamate receptors	Approved	[78,79]
		Nav; Cav2.3; 5-HT ₃	Approved	[80,81]
		CB1R and CB2R; TRPA1, TRPV1-3, TRPV4, VDACC1, Nav, and Kv	Approved	[82]

同, 故研究者一直致力于寻找既能稳定 Kv7.2/Kv7.3 活性又能降低不良反应的化合物^[92]。此外, 研究发现通过钾通道以外的机制也可以缓解钾通道相关癫痫的发作, 如阻断持续性钠通道和 NMDA 受体拮抗剂均能有效治疗 Kv1 通道有关的癫痫^[93]。

2.1.3 以钙离子通道为靶点的药物

目前, 关于高电压激活钙通道与癫痫发生有关系的报道较少, 研究表明, 神经类固醇脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 能调控 CaV2.1 α 亚型而发挥抗癫痫作用^[54]。CaV2.3 通道抑制剂可能对癫痫有潜在的治疗效果, 但目前仍缺乏选择性的小分子抑制剂^[94]。

与高压激活钙通道不同, 调节神经元 T 型钙通道是非常有前景的癫痫治疗策略。实验证实, 敲除 *CACNA1H* 基因可以治疗 T 型钙通道基因突变相关的

癫痫^[6]。乙琥胺是最早用于治疗失神癫痫的抗癫痫药, 作为 T 型钙通道的有机小分子阻断剂, 该化合物对失活通道有较高的亲和力, 可状态依赖性阻断 T 型钙通道^[55,95]。有文章报道以 T 型钙通道为靶点, 用来治疗全身性癫痫的化合物 ACT-709478 正在进行 II 期临床试验。另外, 临床上应用的抗癫痫药物唑尼沙胺和丙戊酸也被证实对 T 型钙通道有调节作用。虽然 T 型钙通道阻断剂是治疗癫痫的潜在药物靶点, 但是由于该通道广泛分布于多种组织中, 且与其他电压门控通道同源性较近, 对设计选择性 T 型钙通道阻断剂挑战性非常大, 因此还需突破这一限制, 寻找更加有效的化合物^[13]。

2.2 以神经突触为靶点的药物

与 GPCR 不同, LGIC 是兼具受体和通道两种功能于一身的膜蛋白, 它的受体结合位点被激活后不需经

由胞内信号传导,该蛋白本身的构象改变就可以达到控制通道活性的效果。目前,虽然很多证据证明GPCR在癫痫相关的神经兴奋性调节中起着重要的作用,但是目前被批准的抗癫痫药物中没有一种作用于GPCR靶点^[96]。因此,本文将重点介绍与配体门控离子通道功能障碍有关的癫痫治疗药物及作用机制。

2.2.1 调节GABA能系统的药物

神经递质GABA与其突触靶点GABA_A受体结合产生快速抑制性神经传递,该类受体功能障碍会导致相应的神经精神功能紊乱,包括癫痫、焦虑和失眠等。目前作用于GABA_A受体的抗癫痫药物主要包括苯二氮卓和巴比妥酸盐^[56],两者都是第一代抗癫痫药物,其激活GABA_A受体,超极化神经元膜电位,使其不能产生动作电位。它们的区别是前者结合苯二氮卓类药物高亲和位点,而后者结合在非苯二氮卓类药物高亲和位点。

除了增强GABA受体活性的药物,还有其他选择性作用于GABA能系统的新型抗癫痫药物正在研究中,如噻加宾和维卡他林。前者通过选择性抑制 γ -氨基丁酸转运体1(γ -aminobutyric acid transporter-1, GAT1)引起神经元和胶质细胞减少GABA的摄取,后者通过抑制GABA氨基转移酶而增加突触中GABA的浓度。噻加宾开启了对GABA转运体研究的进程,随后GABA类似物EF1502(*N*-[4,4-bis(3-methyl-2-thienyl)-3-butenyl]-4-(methylanino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol-3-ol)通过抑制GABA转运体GAT1显示出抗惊厥特性。加巴喷丁为GABA的前体,容易通透血脑屏障进入脑内,可以增加脑内突触GABA浓度^[60,61]。噻吩戊醇(stiripentol, STP)作为辅助治疗药物,在临床治疗浓度下,通过与巴比妥盐相似的作用方式增强中枢GABA传递^[59]。西诺氨酯是一种新型抗癫痫药物,可作为高亲和力和GABA受体的正变构调节剂,不依赖苯二氮卓类药物结合位点而激活GABA受体活性,并有效地增强海马神经元的抑制作用,这可能是稳定癫痫海马回路的潜在机制^[58]。神经类固醇加奈索酮具有抗惊厥作用,其作用机制通过与GABA_A受体结合,增加氯通道通透性从而增强GABA的神经元抑制作用^[57]。

2.2.2 以谷氨酸受体为靶点的药物

谷氨酸是哺乳动物中枢神经系统内最主要的兴奋性神经递质,谷氨酸受体可分为离子型和代谢型两大类,前者属于LGIC,后者属于GPCR^[97]。谷氨酸受体的表达和/或功能上调与癫痫发作有关^[98]。AMPA受体介导了大多数兴奋性神经递质传递,当AMPA受体被阻断时,癫痫同步不能发生,而阻断KA受体对癫痫的产生没有影响,NMDA阻断剂只是部分消除癫

痫样活动^[99]。因此,AMPA受体已经成为引人注目的抗癫痫药物靶点,目前更多的关注在于开发更有效、耐受性更好的非竞争性AMPA受体拮抗剂。有研究认为非竞争性拮抗剂通过充当跨膜片段之间的楔子来稳定AMPA受体的关闭状态,从而抑制离子通道开放所必需的膜重排^[100,101]。吡仑帕奈作为临床唯一被批准的非竞争性AMPA受体拮抗剂,用于辅助治疗12岁以上癫痫患者的部分发作和原发性全身性强直-阵挛发作^[63]。AMPA受体的竞争性拮抗剂NBQX(2,3-dioxo-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[f]quinoxaline-7-sulfonamide)主要用于治疗难治性局灶性癫痫^[102]。LTG也能抑制AMPA受体,减少谷氨酸释放^[103]。此外,早期发现的几种NMDA受体拮抗剂均能抑制谷氨酸释放,包括托吡酯(topiramate, TPM)和唑尼沙胺。NMDA拮抗剂氯胺酮在癫痫持续状态动物模型中单独使用,没有显示出稳定的效果,但与其他药物联合使用却具有协同作用。尽管这几种NMDA受体拮抗剂能够控制癫痫,但是目前尚无足够的证据证明其疗效和安全性^[60,64]。

mGluRs与G蛋白偶联,一般将其分为3组,第一组包括mGluR1和mGluR5,第二组包括mGluR2和mGluR3,第三组包括mGluR4、mGluR6、mGluR7和mGluR8。多项研究显示,在颞叶癫痫患者和动物模型中第一组mGluRs表达上调会增加神经网络的兴奋性,并且mGlu5受体的负变构调节剂似乎是有望用于治疗痉挛性癫痫综合征的候选药物。而第二和第三组mGluRs对癫痫有抑制作用^[17]。目前,市场上还没有发现以mGluRs为靶点的抗癫痫药物。但是,研究者仍致力于这类药物的开发。因为mGluRs的特性,针对mGluRs的药物治疗可以在不干扰iGluRs信号传递的基础上控制中枢神经系统谷氨酸能信号的获取,减少因阻断离子型谷氨酸受体而引起的不良反应^[104]。

2.2.3 突触囊泡糖蛋白2 (synaptic vesicle glycoprotein 2, SV2)

神经元间信号传递依赖突触前神经递质的释放,而这些神经递质的释放涉及数十种蛋白质。其中就包含SV2家族。SV2家族由3个成员组成:SV2A、SV2B和SV2C。SV2存在于分泌小泡(包括突触小泡),具有促进突触囊泡功能的作用^[105]。纯合子SV2A基因敲除小鼠会导致癫痫发生,甚至死亡^[65]。

左拉西坦作为一种新型抗癫痫药物,其特殊的作用机制就是与SV2A结合位点结合,发挥抗癫痫作用。研究证明,突触囊泡中编码左拉西坦结合位点的SV2A基因变异与癫痫易感性有关。虽然不清楚左拉西坦与SV2A结合后的具体机制,但是研究发现,SV2A构象

变化可能是其发挥癫痫保护作用的主要原因^[65,66,106]。Brivaracam (BRV) 是一种选择性的高亲和力 SV2A 配体, 最近已被批准用于治疗难治性癫痫的部分发作^[67]。抗癫痫候选药物 padsevonil 同时作用于突触前 SV2 和突触后 GABA 受体靶点, 与地西洋相比, 该药物的这种组合作用方式提供了较强的神经元保护作用^[68,107]。这些药物的发现说明开发针对 SV2A 靶点的抗癫痫药物具有无限潜能。

2.3 作用于其他靶点的药物

2.3.1 碳酸酐酶 (carbonic anhydrase, CA) 抑制剂

CA 是一种金属酶, 目前共发现有 15 种亚型, 其中与神经元兴奋性有关的亚型包括 VII、XII 和 XIV^[108]。CA 能催化 $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ 的可逆水合/脱水反应^[109]。CA 在癫痫模型中活性较高, 导致 HCO_3^- 内流增加, 使突触后 GABA_A 受体去极化, 从而启动和维持发作性放电^[69]。因此, CA 抑制剂已成为治疗癫痫的一个间接途径。

乙酰唑胺主要用于治疗女性月经性癫痫及部分和全身性癫痫发作。研究发现, 乙酰唑胺可缩短发作时间和发作间隔, 并降低 GABA 能神经传递的持续时间和间隔, 这些药理作用可能主要依赖于 GABA_A 受体介导的 HCO_3^- 生成减少, 导致神经元去极化减弱, 但因研究有限和不良反应严重, 已经很少被使用^[69,70,109]。而其他 CA 抑制剂, 如硫唑嘌呤也被证明能减少动作电位和癫痫样发作频率, 唑尼沙胺用于成人部分癫痫的辅助治疗, 而吡唑酮酰胺类药物也作用于 CA 靶点, 表现出良好的抗惊厥活性^[70,110]。TPM 是一种新型抗癫痫药, 可用于治疗不同的癫痫类型, 作用于多种靶点, 其中就包括抑制血液及大脑中的 CA, 导致 CO_2 滞留而发挥抗癫痫的作用^[108,109]。

2.3.2 腺苷激酶抑制剂

腺苷是一种内源性神经调节剂, 能恢复损伤的神经组织, 从而达到神经保护的作用^[111]。腺苷的抗癫痫和神经保护作用主要是通过神经元和胶质细胞表达的腺苷 A1 受体介导, 与腺苷 A1 受体结合, 通过调节神经递质释放来影响神经元兴奋性, 抑制突触前兴奋性神经递质释放, 阻断突触后膜腺苷的感觉传递并引起膜电位超极化^[112]。腺苷激酶是腺苷的上游调节因子, 通过磷酸化 AMP 来清除腺苷^[113]。癫痫标志性的病理特征是星形胶质细胞增生, 而后者通常与腺苷激酶的过度表达有关, 腺苷激酶抑制剂被认为是能更有效提高突触腺苷水平的药物, 因此, 腺苷激酶是一种很有潜力的癫痫治疗靶点, 其中 GP-3269 是目前较为理想的候选药物^[71]。

2.3.3 雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂

结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC)

最常见的神经系统症状是癫痫, 通常在出生后第一年开始发病, 同时还伴有神经发育不良以及认知问题^[114]。TSC 是由 *TSC1* 和 *TSC2* 基因突变引起的, 在正常情况下, *TSC1* 和 *TSC2* 整合生长信号和营养输入, 使哺乳动物中 mTOR 信号下调。mTOR 是一种进化上保守的丝氨酸-苏氨酸激酶, 控制着细胞生长和存活^[72]。研究发现, 由于 *TSC* 基因突变, 哺乳动物 mTOR 信号通路的靶点过度激活引起巨细胞神经元细胞形态改变, 异常的突触发生以及兴奋/抑制神经传递失衡^[115]。因此, 开发 mTOR 抑制剂对治疗 TSC 至关重要。依维莫司是选择性 mTOR 抑制剂, 具有良好的抗惊厥作用, 其治疗安全性和耐受性良好, 被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 TSC 伴发的癫痫发作^[72,116]。西罗莫司与依维莫司的分子机制相似, 对 TSC 所致的癫痫发作也有显著的疗效^[73]。

2.3.4 抗炎药

在神经炎症所致的获得性癫痫的发作过程中, 发现在疾病早期抗炎药能有效治疗急性癫痫, 并且抗炎药具有改善癫痫的神经并发症和神经保护作用。目前, 临床上已经使用针对以下几种神经炎症通路为靶点的抗炎药来治疗癫痫。阿那白滞素是一种 IL-1 受体拮抗剂, 有报道称该药在治疗儿童癫痫综合征中, 能减少癫痫发作次数和复发风险^[74]。选择性 COX-2 抑制剂, 如罗非昔布和塞来昔布, 能增加急性癫痫模型中癫痫发作阈值, 但似乎不能用于治疗癫痫持续状态, 而且研究证实, 该类药需要合适的给药时间窗, 否则将导致更严重的后果^[25]。非选择性 COX-1 和 COX-2 抑制剂, 如在匹罗卡品诱导的慢性癫痫模型中, 阿司匹林能降低癫痫发作频率, 具有神经保护作用且减少病灶中苔藓纤维出芽。而且局灶性癫痫患者在服用阿司匹林后, 脑电图上显示减少发作频率^[75]。最近发现多种以神经炎症通路为靶点的重组人源化单克隆抗体用于治疗癫痫患者, 如阿达木单抗、托西珠单抗和那他珠单抗, 它们分别以 TNF、IL-6 和淋巴细胞为靶点, 有效降低癫痫发作频率^[117]。由此可知, 若这些药物对预后不良或耐药性癫痫患者疗效显著, 可以用抗炎疗法来干预治疗更多癫痫患者。

2.3.5 作用多种靶点的抗癫痫药物

2.3.5.1 VPA VPA 是一种有效的广谱抗癫痫药物, 对多种类型的癫痫和癫痫综合征治疗有效^[77]。此外, VPA 也用于治疗双相情感障碍和偏头痛^[118,119]。在过去 50 年, 该药一直被作为治疗儿童癫痫的金标准^[120]。VPA 可能通过如下几种机制发挥广谱抗癫痫作用, 如 VPA 可调节谷氨酸和 GABA 能传递的平衡, 还可诱导 M 通道电流保护, 另外 VPA 的长期效应可能与中枢表

观遗传机制有关^[76]。但是,要注意的是VPA会有婴儿致畸的风险,对女童和育龄妇女来说,应该遵从临床医嘱。

2.3.5.2 TPM TPM是一种新型广谱抗癫痫药物,对部分性癫痫和全身性癫痫有显著疗效,同时也被证明在偏头痛伴有癫痫患者治疗上发挥至关重要的作用^[121,122]。TPM可能通过如下机制发挥抗癫痫作用,阻断钠通道和L型钙通道,增强GABA依赖的Cl⁻内流及拮抗AMPA/KAR受体,降低神经元兴奋性。另外,TPM也可作为碳酸酐酶抑制剂,选择性抑制CA II和CA IV^[78,79,122]。与VPA相似,TPM因其作用机制广泛也有比较严重的不良反应,如成人使用TPM可能会发展为肾结石等。

2.3.5.3 LTG LTG是一种多靶点的抗惊厥药,具有与局麻药重叠的钠通道结合位点,通过阻滞钠通道而达到控制癫痫发作的作用^[123]。另外,在癫痫模型中发现,LTG不但能抑制Cav2.3钙通道电流,而且还观察到LTG能增加Cav2.3敲除小鼠高频率发作的突发性活动,导致海马CA1区神经元兴奋性增加,这种现象可能是临床上LTG引起癫痫加重的机制之一^[80]。LTG不仅是抗惊厥药,而且可治疗与双相情感障碍有关的抑郁症,实验表明,LTG可能通过抑制NMDA受体来发挥它的抗抑郁作用^[81]。

2.3.5.4 大麻二酚 (cannabidiol, CBD) 迄今为止,已鉴别出大约100多种大麻素。其中,四氢大麻酚(9-tetrahydrocannabinol, THC)是精神活性化合物,为大麻致幻效果的主要成分。THC是一种对1型大麻素受体(cannabinoid type 1 receptor, CB1R)有高亲和力的部分激动剂,有人提出THC可能会增加大脑局部区域中神经递质的释放,参与癫痫发作^[124]。相反,CBD则是非精神活性化合物,不仅可以消除THC对人体产生的致幻作用,而且还具有镇痛、抗焦虑、治疗难治性癫痫和精神分裂等潜在的医疗价值。虽然CBD的抗癫痫活性的确切机制尚不清楚,但是它在多种癫痫模型上表现出良好的疗效。研究表明,CBD是一种非选择性钠通道阻断剂,具有维持钠通道失活态的作用^[125]。另外,有研究在颞叶癫痫模型上证实,CBD在癫痫发作时能恢复海马区局部神经环路的兴奋性^[126]。因此,认为CBD的神经保护功能可能还与以下靶点有关,包括5-HT_{1A}、CB₁R、CB₂R、TRP通道家族(A1、V1~3和V4)、电压依赖性阴离子通道1(voltage-dependent anion channel 1, VDACC1)以及钾通道等^[127]。值得注意的是,表达在突触前的G蛋白偶联受体55(GPR55)能调节突触前膜Ca²⁺释放,从而使神经元兴奋。研究发现,CBD可通过拮抗GPR55来调节神经元的兴奋性和突

触可塑性^[128]。目前,临床上具有抗癫痫作用的大麻素类药物主要是大麻二酚(商品名为Epidiolex),该药是美国食品药品监督管理局批准的首个含有大麻成分的药物,是一种高纯度的CBD提取物,可用于LGS和DS的治疗^[82]。

3 药物发现现状

尽管近年来抗癫痫药物发现已得到快速提升,但是依然无法预防和根治癫痫,亦不能缓解癫痫耐药性的困境。目前,筛选具有抗癫痫活性化合物主要基于以下3种不同的策略:① 优化现有的抗癫痫药,寻找更安全、疗效更好的类似物或衍生物;② 致力于加深对癫痫病理机制的认识,寻找新的靶点来开发新合成化合物,如下几种新型抗癫痫药物已得到开发者的青睐,包括CA抑制剂、缝隙连接阻滞剂、腺苷激酶抑制剂、mTOR抑制剂、大麻二酚和生酮饮食等^[46,109,116,129-131];③ 通过癫痫模型来筛选已被FDA批准的药物,即“老药新用”,这些药物包括抗癫痫药物及治疗其他疾病的药物^[131]。

临床前筛选抗癫痫药物主要依赖于癫痫模型的建立,其中包括体外模型和体内模型。体外模型(动物脑切片和人体脑部异常放电组织等)是一种在体外条件下诱导脑组织癫痫样活动,并且模拟人类耐药性相关机制的模型,具有简化实验和节约资源的优点。然而,由于它们不能完全复制复杂神经元活动,通常还是选择体内模型来做药物筛选。目前,应用最广泛的是最大电休克(maximal electroshock seizure, MES)和皮下戊四唑(subcutaneous pentylenetetrazole, SCPTZ)等急性癫痫模型。该类模型用于初步筛选具有抗惊厥活性的药物。然而,随着耐药性患者比重加大,研究发现这些急性癫痫模型不能检测治疗耐药性癫痫及慢性自发性癫痫的药物,因此需要其他实验模型来验证活性化合物在治疗耐药性方面的潜力^[132]。随后便发现了病因相关模型,希望通过这些模型来进一步阐明癫痫的发病机制以及评估药物对癫痫患者的药理机制,它们分别为:① 点燃模型:点燃模型分为化学点燃、光或电点燃及脑组织片点燃,其中化学点燃模型因其具有较高敏感性且可以观察到与人类颞叶癫痫相似的脑部病理改变,被广泛应用于癫痫耐药性研究中,LTG耐药点燃模型和苯妥英钠耐药点燃模型都已经被用于测试药物。而60 Hz角膜点燃小鼠模型是一种中或高通量的继发性全身性癫痫发作模型,通常用于早期识别新药,为后续化合物的评价提供保障;② 颞叶癫痫动物模型:颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)动物模型是化学或电刺激诱导持续性癫痫(sustained epilepsy, SE)后出现的耐药性癫痫模型,该模型能在海

马区短时间内出现自发性反复发作,通常用于开发治疗耐药性癫痫的新药。尽管有多种方式可以诱导建立该模型,但较理想的主要是海人藻酸和毛果芸香碱诱导的动物模型,这两种模型在阐明TLE的发病和耐药机制以及评价化合物的疗效方面有很大优势;③ 遗传性癫痫模型:大部分儿童遗传性癫痫具有严重的耐药性,近些年研究者也致力于开发遗传性癫痫模型。除了在齧齿动物体内诱导致痫基因突变外,还可在斑马鱼中诱导突变。研究发现,斑马鱼模型具有与德拉韦综合征相似的Nav1.1突变体以及相同的临床表现,因此,该模型可以用于中到高通量筛选化合物库^[133];④ 小鼠脑脊髓炎病毒癫痫模型:中枢神经系统感染可能会产生急性炎症反应,从而导致癫痫的发生。可以使用该模型筛选抗药性的化合物,以及验证抗炎药物是否对癫痫有疗效。此外,该模型可用于评估急性发作控制和慢性疾病的改善效果^[131,132]。相对于急性癫痫模型来说,这几种模型具有与人类耐药性癫痫相似的病理特征,除了用于筛选治疗耐药性癫痫患者的化合物,也需要通过它们来探究耐药的靶点和相关机制。癫痫的耐药机制有很多假说(靶点假说和多药转运体假说等),虽然仅凭某一种假说的变化不足以解释药物的耐药性,但是也希望通过这些靶点来寻找单一治疗或辅助治疗的药物。如转运体假说认为血脑屏障转运蛋白的过度表达会使脑内相关靶点的抗癫痫药物含量低,研究发现P-gp表达升高会引起癫痫多药耐药,尤其是对钠通道阻断剂卡马西平和苯妥英钠等药物产生耐药性。作为治疗癫痫的潜在靶点,有希望通过使用抑制P-gp上调的药物来治疗耐药性癫痫患者。研究发现,癸二酸作为新型抗癫痫候选药物,具有抑制P-gp的作用^[134]。此外,针对耐药性癫痫患者的药物开发,美国国家神经系统疾病和卒中研究所提出了癫痫治疗筛选计划,其中包括急性癫痫模型、慢性自发性癫痫模型和颞叶癫痫模型在内的一组模型,这将为早期评估待开发的药物提供更加有效的药效平台^[135]。

另外,精准医学治疗癫痫也是研究热点。靶向特殊脑区给药已经被证实比全身性给药更加有针对性。针对部分药效显著,但是不良反应严重以至于不能应用到临床上的药物,可以考虑靶向给药。靶向给药有以下几种策略,包括药物修饰、血脑屏障修饰和直接给药。药物修饰是基于聚合物和脂质的纳米载体,将药物输送到特定部位,增加脑内药物浓度。血脑屏障修饰可以通过抑制外排泵或者添加高渗性物质以改变血脑屏障的通透性,但是血脑屏障的损坏与癫痫有联系,不建议使用这种方法。直接给药是药物发挥作用最快捷的方式^[136]。有研究在癫痫模型的黑质网状体上直

接注射氨基烯酸,发现与腹腔注射相比,该药不仅增加癫痫发作阈值,而且相对减少外周的不良反应^[62]。此外,靶向给药方法已经常规用于抗肿瘤治疗^[137]。因此,靶向给药在癫痫治疗领域的广泛应用也指日可待。

4 总结和展望

尽管癫痫发病机制复杂,但是研究者正在逐步揭开谜团,在认识癫痫相关靶点和药物开发方面已取得很大的进步。本文根据最近研究进展,总结了传统抗癫痫药物以及有潜力的靶点。其中,内源性神经调节剂(大麻二酚类药物和腺苷激酶抑制剂),因对难治性癫痫患者疗效显著,已然成为研究焦点。由于癫痫患者病因多样性及个体化差异加大了药物开发的难度,因此药物的开发不能仅局限在抗癫痫药物,应该也将目光转向非抗癫痫药物(抗肿瘤药、抗炎药和免疫调节剂等),进而改善癫痫患者的疾病处境。最近,研究结合生物信息学对致病组织进行系统分析,从各方面识别新的生物标志物和潜在的靶点,随着对癫痫病理机制及耐药机制加深了解,癫痫抗药性治疗的新时代即将到来。总之,为了满足预防和治疗癫痫的临床需求,在现有治疗手段的基础上,开发具有显著疗效、耐受性和安全性更好的抗癫痫药物已经成为重要的目标。同时,在大数据时代下,基因编辑技术有望成为抗癫痫药物发现中的重要组成部分。

作者贡献: 刘颖、于海波和孔庆飞共同参与了文章的撰写以及修改。

利益冲突: 本文作者声明没有利益冲突。

References

- [1] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, 55: 475-482.
- [2] Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited [J]. *Curr Opin Neurol*, 2003, 16: 165-170.
- [3] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for classification and terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58: 512-521.
- [4] Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Epilepsia*, 2018, 59: 2179-2193.
- [5] Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, et al. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? [J]. *Epileptic Disord*, 2018, 20: 77-87.
- [6] Oyler J, Maljevic S, Scheffer IE, et al. Ion channels in genetic epilepsy: from genes and mechanisms to disease-targeted therapies [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70: 142-173.

- [7] Chow CY, Chin YKY, Ma L, et al. A selective Na(V) 1.1 activator with potential for treatment of dravet syndrome epilepsy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 181: 113991.
- [8] Brunklaus A, Lal D. Sodium channel epilepsies and neurodevelopmental disorders: from disease mechanisms to clinical application [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2020, 62: 784-792.
- [9] Lim CX, Ricos MG, Dibbens LM, et al. KCNT1 mutations in seizure disorders: the phenotypic spectrum and functional effects [J]. *J Med Genet*, 2016, 53: 217-225.
- [10] Castaldo P, del Giudice EM, Coppola G, et al. Benign familial neonatal convulsions caused by altered gating of KCNQ2/KCNQ3 potassium channels [J]. *J Neurosci*, 2002, 22: Rc199.
- [11] Soldovieri MV, Castaldo P, Iodice L, et al. Decreased subunit stability as a novel mechanism for potassium current impairment by a KCNQ2 C terminus mutation causing benign familial neonatal convulsions [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 418-428.
- [12] Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca^{2+} channels [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2000, 16: 521-555.
- [13] Weiss N, Zamponi GW. T-type channel druggability at a crossroads [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10: 1124-1126.
- [14] Rajakulendran S, Graves TD, Labrum RW, et al. Genetic and functional characterisation of the P/Q calcium channel in episodic ataxia with epilepsy [J]. *J Physiol*, 2010, 588: 1905-1913.
- [15] Valbuena S, Lerma J. Non-canonical signaling, the hidden life of ligand-gated ion channels [J]. *Neuron*, 2016, 92: 316-329.
- [16] Mihály A. The reactive plasticity of hippocampal ionotropic glutamate receptors in animal epilepsies [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 1030.
- [17] Celli R, Santolini I, Van Luijcklaar G, et al. Targeting metabotropic glutamate receptors in the treatment of epilepsy: rationale and current status [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23: 341-351.
- [18] David Y, Cacheaux LP, Ivens S, et al. Astrocytic dysfunction in epileptogenesis: consequence of altered potassium and glutamate homeostasis? [J]. *J Neurosci*, 2009, 29: 10588-10599.
- [19] Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 69: 16-24.
- [20] Varvel NH, Neher JJ, Bosch A, et al. Infiltrating monocytes promote brain inflammation and exacerbate neuronal damage after status epilepticus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113: E5665-E5674.
- [21] Roseti C, van Vliet EA, Cifelli P, et al. GABAA currents are decreased by IL-1 β in epileptogenic tissue of patients with temporal lobe epilepsy: implications for ictogenesis [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 311-320.
- [22] Vezzani A, Viviani B. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 96: 70-82.
- [23] Ravizza T, Terrone G, Salamone A, et al. High mobility group box 1 is a novel pathogenic factor and a mechanistic biomarker for epilepsy [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 72: 14-21.
- [24] Vezzani A, Maroso M, Balosso S, et al. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25: 1281-1289.
- [25] Rojas A, Jiang J, Ganesh T, et al. Cyclooxygenase-2 in epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, 55: 17-25.
- [26] Jiang J, Yang MS, Quan Y, et al. Therapeutic window for cyclooxygenase-2 related anti-inflammatory therapy after status epilepticus [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 76: 126-136.
- [27] Ivens S, Kaufer D, Flores LP, et al. TGF- β receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis [J]. *Brain*, 2007, 130: 535-547.
- [28] Panday A, Sahoo MK, Osorio D, et al. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12: 5-23.
- [29] Debanne D, Thompson SM, Gähwiler BH. A brief period of epileptiform activity strengthens excitatory synapses in the rat hippocampus *in vitro* [J]. *Epilepsia*, 2006, 47: 247-256.
- [30] Lubin FD, Ren Y, Xu X, et al. Nuclear factor-kappa B regulates seizure threshold and gene transcription following convulsant stimulation [J]. *J Neurochem*, 2007, 103: 1381-1395.
- [31] Raper JA. Semaphorins and their receptors in vertebrates and invertebrates [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2000, 10: 88-94.
- [32] Lai KO, Ip NY. Synapse development and plasticity: roles of ephrin/Eph receptor signaling [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2009, 19: 275-283.
- [33] Nadler JV. The recurrent mossy fiber pathway of the epileptic brain [J]. *Neurochem Res*, 2003, 28: 1649-1658.
- [34] Botterill JJ, Lu YL, LaFrancois JJ, et al. An excitatory and epileptogenic effect of dentate gyrus mossy cells in a mouse model of epilepsy [J]. *Cell Rep*, 2019, 29: 2875-2889.e6.
- [35] Schmeiser B, Zentner J, Prinz M, et al. Extent of mossy fiber sprouting in patients with mesiotemporal lobe epilepsy correlates with neuronal cell loss and granule cell dispersion [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 129: 51-58.
- [36] Richichi C, Lin EJ, Stefanin D, et al. Anticonvulsant and antiepileptogenic effects mediated by adeno-associated virus vector neurotrophin Y expression in the rat hippocampus [J]. *J Neurosci*, 2004, 24: 3051-3059.
- [37] Nateri AS, Raivich G, Gebhardt C, et al. ERK activation causes epilepsy by stimulating NMDA receptor activity [J]. *EMBO J*, 2007, 26: 4891-4901.
- [38] Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 301.
- [39] Ufer M, Mosyagin I, Muhle H, et al. Non-response to antiepileptic pharmacotherapy is associated with the ABCC2 -24C>T polymorphism in young and adult patients with epilepsy [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19: 353-362.
- [40] Kwan P, Poon WS, Ng HK, et al. Multidrug resistance in epilepsy

- and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18: 989-998.
- [41] Lazarowski A, Czornyj L, Lubienieki F, et al. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2007, 48 Suppl 5: 140-149.
- [42] Volk HA, Löscher W. Multidrug resistance in epilepsy: rats with drug-resistant seizures exhibit enhanced brain expression of P-glycoprotein compared with rats with drug-responsive seizures [J]. *Brain*, 2005, 128: 1358-1368.
- [43] Remy S, Gabriel S, Urban BW, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53: 469-479.
- [44] Töller K, Wolf S, Löscher W, et al. The anticonvulsant response to valproate in kindled rats is correlated with its effect on neuronal firing in the substantia nigra pars reticulata: a new mechanism of pharmacoresistance [J]. *J Neurosci*, 2011, 31: 16423-16434.
- [45] Xu C, Wang Y, Zhang S, et al. Subicular pyramidal neurons gate drug resistance in temporal lobe epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86: 626-640.
- [46] Ali R, Khan MA, Siddiqui N. Past, present and future of antiepileptic drug therapy - finding a place for heterocyclics [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015, 15: 1024-1050.
- [47] Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs--a review [J]. *Pediatr Ann*, 2015, 44: e36-e42.
- [48] Lu Y, Xiao Z, Yu W, et al. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31: 221-229.
- [49] Nakamura M, Cho JH, Shin H, et al. Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 175-182.
- [50] Pasierski M, Szulczyk B. Capsaicin inhibits sodium currents and epileptiform activity in prefrontal cortex pyramidal neurons [J]. *Neurochem Int*, 2020, 135: 104709.
- [51] Flor-Hirsch H, Heyman E, Livneh A, et al. Lacosamide for SCN2A-related intractable neonatal and infantile seizures [J]. *Epileptic Disord*, 2018, 20: 440-446.
- [52] Balagura G, Riva A, Marchese F, et al. Adjunctive rufinamide in children with Lennox-Gastaut syndrome: a literature review [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 369-379.
- [53] Grunnet M, Strobaek D, Hougaard C, et al. Kv7 channels as targets for anti-epileptic and psychiatric drug-development [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 726: 133-137.
- [54] Prakash C, Mishra M, Kumar P, et al. Response of voltage-gated sodium and calcium channels subtypes on dehydroepiandrosterone treatment in iron-induced epilepsy [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020. DOI: 10.1007/s10571-020-00851-0.
- [55] Gomora JC, Daud AN, Weiergräber M, et al. Block of cloned human T-type calcium channels by succinimide antiepileptic drugs [J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 60: 1121-1132.
- [56] Zhu S, Noviello CM, Teng J, et al. Structure of a human synaptic GABA(A) receptor [J]. *Nature*, 2018, 559: 67-72.
- [57] Zolkowska D, Wu CY, Rogawski MA. Intramuscular allopregnanolone and ganaxolone in a mouse model of treatment-resistant status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 2018, 59 Suppl 2: 220-227.
- [58] Sharma R, Nakamura M, Neupane C, et al. Positive allosteric modulation of GABA(A) receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 879: 173117.
- [59] Quilichini PP, Chiron C, Ben-Ari Y, et al. Stiripentol, a putative antiepileptic drug, enhances the duration of opening of GABA-A receptor channels [J]. *Epilepsia*, 2006, 47: 704-716.
- [60] Czapiński P, Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs [J]. *Curr Top Med Chem*, 2005, 5: 3-14.
- [61] Madsen KK, White HS, Schousboe A. Neuronal and non-neuronal GABA transporters as targets for antiepileptic drugs [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125: 394-401.
- [62] Bröer S, Backofen-Wehrhahn B, Bankstahl M, et al. Vigabatrin for focal drug delivery in epilepsy: bilateral microinfusion into the subthalamic nucleus is more effective than intranigral or systemic administration in a rat seizure model [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46: 362-376.
- [63] de Grazia U, D'Urso A, Ranzato F, et al. A liquid chromatography-mass spectrometry assay for determination of perampanel and concomitant antiepileptic drugs in the plasma of patients with epilepsy compared with a fluorescent HPLC assay [J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40: 477-485.
- [64] Prüss H, Holtkamp M. Ketamine successfully terminates malignant status epilepticus [J]. *Epilepsy Res*, 2008, 82: 219-222.
- [65] Lynch JM, Tate SK, Kinirons P, et al. No major role of common SV2A variation for predisposition or levetiracetam response in epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2009, 83: 44-51.
- [66] Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 9861-9866.
- [67] Niespodziany I, Rigo JM, Moonen G, et al. Brivaracetam does not modulate ionotropic channels activated by glutamate, γ -aminobutyric acid, and glycine in hippocampal neurons [J]. *Epilepsia*, 2017, 58: e157-e161.
- [68] Wood M, Daniels V, Provins L, et al. Pharmacological profile of the novel antiepileptic drug candidate padsevonil: interactions with synaptic vesicle 2 proteins and the GABA(A) receptor [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 372: 1-10.
- [69] Hamidi S, Avoli M. Carbonic anhydrase inhibition by acetazolamide reduces *in vitro* epileptiform synchronization [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 95: 377-387.
- [70] Leniger T, Wiemann M, Bingmann D, et al. Carbonic anhydrase inhibitor sulthiame reduces intracellular pH and epileptiform

- activity of hippocampal CA3 neurons [J]. *Epilepsia*, 2002, 43: 469-474.
- [71] Wang X, Li T. Role of adenosine kinase inhibitor in adenosine augmentation therapy for epilepsy: a potential novel drug for epilepsy [J]. *Curr Drug Targets*, 2020, 21: 252-257.
- [72] MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17: 1550-1559.
- [73] He W, Chen J, Wang YY, et al. Sirolimus improves seizure control in pediatric patients with tuberous sclerosis: a prospective cohort study [J]. *Seizure*, 2020, 79: 20-26.
- [74] Dilella R, Mauri E, Aronica E, et al. Therapeutic effect of anakinra in the relapsing chronic phase of febrile infection-related epilepsy syndrome [J]. *Epilepsia Open*, 2019, 4: 344-350.
- [75] Godfred RM, Parikh MS, Haltiner AM, et al. Does aspirin use make it harder to collect seizures during elective video-EEG telemetry? [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 27: 115-117.
- [76] Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, et al. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17: 926-946.
- [77] Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy [J]. *Paediatr Drugs*, 2006, 8: 113-129.
- [78] Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes [J]. *Epilepsia*, 2000, 41 Suppl 1: S35-S39.
- [79] Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action [J]. *Epilepsia*, 2000, 41 Suppl 1: S3-S9.
- [80] Dibué-Adjei M, Kamp MA, Alpdogan S, et al. Cav2.3 (R-type) calcium channels are critical for mediating anticonvulsive and neuroprotective properties of lamotrigine *in vivo* [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44: 935-947.
- [81] Abelaira HM, Réus GZ, Ribeiro KF, et al. Lamotrigine treatment reverses depressive-like behavior and alters BDNF levels in the brains of maternally deprived adult rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 101: 348-353.
- [82] Billakota S, Devinsky O, Marsh E. Cannabinoid therapy in epilepsy [J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32: 220-226.
- [83] Kaplan DI, Isom LL, Petrou S. Role of sodium channels in epilepsy [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6: a022814.
- [84] Brodie MJ. Sodium channel blockers in the treatment of epilepsy [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31: 527-534.
- [85] Kuo FS, Cleary CM, LoTurco JJ, et al. Disordered breathing in a mouse model of Dravet syndrome [J]. *Elife*, 2019, 26: 43387.
- [86] Richards KL, Milligan CJ, Richardson RJ, et al. Selective NaV1.1 activation rescues Dravet syndrome mice from seizures and premature death [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E8077-E8085.
- [87] Baker EM, Thompson CH, Hawkins NA, et al. The novel sodium channel modulator GS-458967 (GS967) is an effective treatment in a mouse model of SCN8A encephalopathy [J]. *Epilepsia*, 2018, 59: 1166-1176.
- [88] Wengert ER, Saga AU, Panchal PS, et al. Prax330 reduces persistent and resurgent sodium channel currents and neuronal hyperexcitability of subiculum neurons in a mouse model of SCN8A epileptic encephalopathy [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 158: 107699.
- [89] Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39: 403-414.
- [90] Coetzee WA, Amarillo Y, Chiu J, et al. Molecular diversity of K⁺ channels [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 868: 233-285.
- [91] Grunnet M, Strøbæk D, Hougaard C, et al. Kv7 channels as targets for anti-epileptic and psychiatric drug-development [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 726: 133-137.
- [92] Surur AS, Bock C, Beirrow K, et al. Flupirtine and retigabine as templates for ligand-based drug design of KV7.2/3 activators [J]. *Org Biomol Chem*, 2019, 17: 4512-4522.
- [93] Du J, Vegh V, Reutens DC. Persistent sodium current blockers can suppress seizures caused by loss of low-threshold D-type potassium currents: predictions from an *in silico* study of Kv1 channel disorders [J]. *Epilepsia Open*, 2020, 5: 86-96.
- [94] Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, et al. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential [J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67: 821-870.
- [95] Huguenard JR. Block of T-type Ca²⁺ channels is an important action of succinimide antiabsence drugs [J]. *Epilepsy Curr*, 2002, 2: 49-52.
- [96] Yu Y, Nguyen DT, Jiang J. G protein-coupled receptors in acquired epilepsy: druggability and translatability [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 183: 101682.
- [97] Kew JN, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, 179: 4-29.
- [98] Hanada T. Ionotropic glutamate receptors in epilepsy: a review focusing on AMPA and NMDA receptors [J]. *Biomolecules*, 2020, 10: 464.
- [99] Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6: a022780.
- [100] Duan ML, Tan LL, Du J, et al. Structure based virtual screening of novel noncompetitive antagonist of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor [J]. *J Biotechnol*, 2019, 295: 9-18.
- [101] Yelshanskaya MV, Singh AK, Sampson JM, et al. Structural bases of noncompetitive inhibition of AMPA-subtype ionotropic glutamate receptors by antiepileptic drugs [J]. *Neuron*, 2016, 91: 1305-1315.
- [102] Twele F, Bankstahl M, Klein S, et al. The AMPA receptor antago-

- nist NBQX exerts anti-seizure but not antiepileptogenic effects in the intrahippocampal kainate mouse model of mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 95: 234-242.
- [103] Lee CY, Fu WM, Chen CC, et al. Lamotrigine inhibits postsynaptic AMPA receptor and glutamate release in the dentate gyrus [J]. *Epilepsia*, 2008, 49: 888-897.
- [104] Alexander GM, Godwin DW. Metabotropic glutamate receptors as a strategic target for the treatment of epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2006, 71: 1-22.
- [105] Stout KA, Dunn AR, Hoffman C, et al. The synaptic vesicle glycoprotein 2: structure, function, and disease relevance [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10: 3927-3938.
- [106] Löscher W, Gillard M, Sands ZA, et al. Synaptic vesicle glycoprotein 2A ligands in the treatment of epilepsy and beyond [J]. *CNS Drugs*, 2016, 30: 1055-1077.
- [107] Niespodziany I, Ghisdal P, Mullier B, et al. Functional characterization of the antiepileptic drug candidate, padsevonil, on GABA(A) receptors [J]. *Epilepsia*, 2020, 61: 914-923.
- [108] Thiry A, Rolin S, Vullo D, et al. Indanesulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors and anticonvulsant agents: structure-activity relationship and pharmacological evaluation [J]. *Eur J Med Chem*, 2008, 43: 2853-2860.
- [109] Aggarwal M, Kondeti B, McKenna R. Anticonvulsant/antiepileptic carbonic anhydrase inhibitors: a patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2013, 23: 717-724.
- [110] Dupont S, Stefan H. Zonisamide in clinical practice [J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2012, (194): 29-35.
- [111] Boison D. Adenosine as a modulator of brain activity [J]. *Drug News Perspect*, 2007, 20: 607-611.
- [112] Paul S, Elsinga PH, Ishiwata K, et al. Adenosine A(1) receptors in the central nervous system: their functions in health and disease, and possible elucidation by PET imaging [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18: 4820-4835.
- [113] Boison D. Adenosine kinase, epilepsy and stroke: mechanisms and therapies [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2006, 27: 652-658.
- [114] Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16: 582-586.
- [115] Curatolo P, Aronica E, Jansen A, et al. Early onset epileptic encephalopathy or genetically determined encephalopathy with early onset epilepsy? Lessons learned from TSC [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20: 203-211.
- [116] Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74: 679-687.
- [117] Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 459-472.
- [118] Hoffmann J, Akerman S, Goadsby PJ. Efficacy and mechanism of anticonvulsant drugs in migraine [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, 7: 191-201.
- [119] Musetti L, Tundo A, Benedetti A, et al. Lithium, valproate, and carbamazepine prescribing patterns for long-term treatment of bipolar I and II disorders: a prospective study [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2018, 33: e2676.
- [120] Balagura G, Iapadre G, Verrotti A, et al. Moving beyond sodium valproate: choosing the right anti-epileptic drug in children [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20: 1449-1456.
- [121] Khalil NY, AlRabiah HK, Al Rashoud SS, et al. Topiramate: comprehensive profile [J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2019, 44: 333-378.
- [122] Spritzer SD, Bravo TP, Drazkowski JF. Topiramate for treatment in patients with migraine and epilepsy [J]. *Headache*, 2016, 56: 1081-1085.
- [123] Lipkind GM, Fozzard HA. Molecular modeling of local anesthetic drug binding by voltage-gated sodium channels [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68: 1611-1622.
- [124] Sekar K, Pack A. Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects [J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000Faculty Rev-234.
- [125] Ghovanloo MR, Shuart NG, Mezeyova J, et al. Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293: 16546-16558.
- [126] Khan AA, Shekh-Ahmad T, Khalil A, et al. Cannabidiol exerts antiepileptic effects by restoring hippocampal interneuron functions in a temporal lobe epilepsy model [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175: 2097-2115.
- [127] Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, et al. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders [J]. *Neurotherapeutics*, 2015, 12: 699-730.
- [128] Sylantsev S, Jensen TP, Ross RA, et al. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: 5193-5198.
- [129] Manjarrez-Marmolejo J, Franco-Pérez J. Gap junction blockers: an overview of their effects on induced seizures in animal models [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14: 759-771.
- [130] Mehta P, Malik R. Discovery and identification of putative adenosine kinase inhibitors as potential anti-epileptic agents from structural insights [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2020, 38: 5320-5337.
- [131] Campos G, Fortuna A, Falcão A, et al. *In vitro* and *in vivo* experimental models employed in the discovery and development of antiepileptic drugs for pharmacoresistant epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 146: 63-86.
- [132] Löscher W. Animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42: 1873-1888.
- [133] Grone BP, Baraban SC. Animal models in epilepsy research: legacies and new directions [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 339-

- 343.
- [134] Wilcox KS, West PJ, Metcalf CS. The current approach of the epilepsy therapy screening program contract site for identifying improved therapies for the treatment of pharmacoresistant seizures in epilepsy [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 166: 107811.
- [135] Barker-Haliski ML, Johnson K, Billingsley P, et al. Validation of a preclinical drug screening platform for pharmacoresistant epilepsy [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42: 1904-1918.
- [136] Bennewitz MF, Saltzman WM. Nanotechnology for delivery of drugs to the brain for epilepsy [J]. *Neurotherapeutics*, 2009, 6: 323-336.
- [137] Shah V, Kochar P. Brain cancer: implication to disease, therapeutic strategies and tumor targeted drug delivery approaches [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2018, 13: 70-85.