

# 脑卒中后癫痫药物修饰治疗进展

徐莹 齐婧 王群

**【摘要】** 脑卒中后癫痫患者对低剂量抗癫痫发作药物治疗反应良好,但仍有部分患者进展为耐药性癫痫,因此亟待研发有效预防或逆转癫痫发生和发展且具备疾病修饰治疗作用的药物。业已证实,左乙拉西坦、拉莫三嗪、唑尼沙胺等新型抗癫痫发作药物,大麻二酚、多酚类化合物等天然化合物,线粒体抗氧化药、非甾体抗炎药等药物不仅能控制癫痫发作,甚至能够阻止脑卒中后癫痫的发生,以此发挥抗癫痫发生及疾病修饰治疗作用。本文对具有疾病修饰治疗作用的药物进行归纳,以为脑卒中后癫痫的疾病修饰治疗提供新的研究思路。

**【关键词】** 癫痫; 卒中; 抗惊厥药; 疾病修饰治疗(非 *MeSH* 词); 神经保护; 综述

## Advances on disease modifying drugs for post-stroke epilepsy

XU Ying<sup>1</sup>, QI Jing<sup>1</sup>, WANG Qun<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Epilepsy, Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University; China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China

<sup>2</sup>Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100069, China

Corresponding author: WANG Qun (Email: wangq@ccmu.edu.cn)

**【Abstract】** Post-stroke epilepsy (PSE) patients generally respond well to low-dose antiepileptic seizure medicine (ASM), but some patients still develop drug-resistant epilepsy (DRE). Thus, the development of effective drugs that can prevent or reverse epilepsy and disease modifying therapy (DMT) drugs are urgently needed. It was proved that new ASM such as levetiracetam (LVT), lamotrigine (LTG) and zonisamide, natural compounds such as cannabidiol and polyphenolic compounds, mitochondrial antioxidants and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) can not only control seizure but also intervene the occurrence of PSE, playing anti-epileptogenic and DMT role. This article intends to further summarize DMT drugs for PSE, providing new research ideas for PSE modifying therapy.

**【Key words】** Epilepsy; Stroke; Anticonvulsants; Disease modifying therapy (not in *MeSH*); Neuroprotection; Review

The study was supported by National Key Research and Development Program of China "Common Disease Prevention and Control Research" Key Project (No. 2022YFC2503800), Natural Science Foundation of Beijing (No. 7232045, Z200024), and Capital Health Research and Development of Special Project (No. 2020-1-2013).

**Conflicts of interest:** none declared

根据流行病学调查,约有7%脑卒中后患者病程中出现癫痫发作,称为脑卒中后癫痫(PSE)<sup>[1]</sup>。

虽然大多数患者对低剂量抗癫痫发作药物(ASM)反应良好,但仍有约30%患者进展为耐药性癫痫<sup>[2]</sup>。提示抗癫痫发作治疗仅能控制发作症状、减少发作频率和(或)减轻发作程度,并无持久性抗癫痫作用,亦不具备预防和延缓病情进展功效,以及共患病的产生。相比较而言,若于癫痫发生之前即施行预防性治疗对改善患者预后更具临床意义,这一理念的提出,极大地促进了抗癫痫发作药物由抗癫痫发作向抗癫痫发生(AEG)的重大转变<sup>[3]</sup>。癫痫的疾病修饰治疗(DMT)是一种通过医学干预达到改变疾病临床进展轨迹的治疗方法,主要目的是阻止或

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.03.004

基金项目:国家重点研发计划“常见多发病防治研究”重点专项(项目编号:2022YFC2503800);北京市自然科学基金资助项目(项目编号:7232045);北京市自然科学基金资助项目(项目编号:Z200024);首都卫生发展科研专项(项目编号:2020-1-2013)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科中心癫痫科 国家神经系统疾病临床医学研究中心(徐莹,齐婧,王群);100069 北京脑重大疾病研究院(王群)

通讯作者:王群,Email:wangq@ccmu.edu.cn

逆转疾病进展,或阻止易感人群发病。业已证实,一些新型抗癫痫发作药物、天然化合物及线粒体抗氧化剂等均可通过干预癫痫发生机制而发挥抗癫痫发生和疾病修饰治疗作用,但至今尚未见与其相关的系统性文献报道。本文在文献检索的基础上,拟对具有疾病修饰治疗作用的药物进行归纳,并通过动物实验及临床研究分析不同类型药物的药理作用和功效,以期为脑卒中后癫痫的疾病修饰治疗提供新的研究思路。

### 一、脑卒中后癫痫发病机制

脑卒中后癫痫系指排除其他脑部疾病和代谢性疾病的前提下,既往无癫痫发作病史,于脑卒中后发生一次及以上的癫痫发作。根据脑卒中后癫痫发作时间,可将其分为早发性癫痫(ES)和迟发性癫痫(LS)两类<sup>[1]</sup>:(1)早发性癫痫亦称为早期癫痫发作,主要发生在脑卒中后1周内,由神经兴奋性毒性引起<sup>[4]</sup>。目前认为,离子通道功能障碍和谷氨酸神经兴奋性毒性增加是其发病机制,即脑卒中后缺血缺氧致钙离子通道激活,钙离子快速内流使神经元超同步放电,从而诱发癫痫<sup>[5]</sup>;此外,神经兴奋性递质谷氨酸大量增加、神经网络功能失衡亦可能是诱发脑卒中后早发性癫痫的病因机制之一<sup>[6]</sup>。(2)迟发性癫痫亦称晚期癫痫发作,是发生在脑卒中1周以后的非诱发性癫痫<sup>[7]</sup>。脑卒中诱导的急性神经元损伤触发神经炎症级联反应,释放多种炎症介质损伤神经元和星形胶质细胞,从而导致突触传递障碍、神经元过度兴奋、神经元丢失、神经胶质细胞增生<sup>[8]</sup>。可能的发病机制为,脑卒中后期血脑屏障通透性增加,血液代谢产物浸润脑组织使神经兴奋性毒性增加<sup>[9]</sup>;至脑卒中后期星形胶质细胞局部增殖,因炎症因子释放和谷氨酸稳态失衡,使神经元去极化敏感性增加,导致癫痫发作<sup>[10]</sup>。上述脑卒中后癫痫的可能发病机制为后续癫痫药物修饰治疗提供了可能的干预靶点。

### 二、疾病修饰治疗及抗癫痫发生

目前临床常用抗癫痫发作药物主要以降低神经元过度兴奋为目标,无法避免对正常神经传导造成干扰,且不能预防癫痫发生或阻止病情进展<sup>[11]</sup>。而癫痫的疾病修饰治疗是指药物可以降低自发性癫痫发作频率及严重程度,或随着时间的推移,在服药或停药期间减少甚至终止发作,或对获得性癫痫的行为或认知合并症具有改善作用<sup>[12]</sup>。长期以来,疾病修饰治疗的相关研究颇受关注并且已经取

得了一定的成果<sup>[13]</sup>,例如,反义寡核苷酸(ASO)疗法可以绕过遗传性癫痫性脑病的无义突变而终止癫痫发作,基因治疗可以降低 Dravet 综合征癫痫发作频率和病死率,除此之外,雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制药及炎症靶向治疗也具有疾病修饰治疗作用。当前有关癫痫的治疗理念正在由抗癫痫发作向抗癫痫发生转变<sup>[3]</sup>,即在颅脑创伤、外科手术、脑卒中等原因引起脑损伤后尚未出现癫痫时通过药物作用阻止疾病进展,降低癫痫自发性发作频率或严重程度,甚至阻止其发生,因此抗癫痫发作药物也可发挥疾病修饰治疗作用。目前尚未获得有关脑损伤后预防性应用疾病修饰治疗药物的证据,需通过动物实验和临床研究进一步明确适应证和应用时机,最终阐明预防性疾病修饰治疗药物的机制及临床意义。

一般而言,脑卒中后癫痫患者年龄较大、共患病多,在选择抗癫痫发作药物时需考虑药物不良反应、老年人药代动力学改变、对潜在血管并发症的影响,以及药物相互作用等问题。相较于苯妥英钠、苯巴比妥等传统抗癫痫发作药物,左乙拉西坦、拉莫三嗪、唑尼沙胺等新型抗癫痫发作药物不仅能够控制癫痫发作,还可以通过减少神经元损伤而发挥神经保护作用,从而降低自发性癫痫发作频率及严重程度,甚至阻断脑卒中后癫痫的发生<sup>[14]</sup>,发挥抗癫痫发生及疾病修饰治疗作用;其药理作用机制是调节钠离子、钙离子、钾离子通道,以及谷氨酸和 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)介导的神经元兴奋性。虽然,动物实验和临床研究已为上述新型药物的研发提供了证据<sup>[15-16]</sup>,但仍需进一步的临床研究明确其疗效。此外,大麻二酚、多酚类化合物等天然化合物、线粒体抗氧化剂及非甾体类抗炎药<sup>[17]</sup>也可通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NADPH)和激活核因子E2相关因子2(Nrf2)等干预癫痫的发生,发挥疾病修饰治疗作用,但仍需进一步临床评估这些药物应用于人体的疗效及安全性。

### 三、新型抗癫痫发作药物的疾病修饰治疗作用

1. 左乙拉西坦 左乙拉西坦可通过多种机制控制癫痫发作并改善癫痫导致的神经功能缺陷,如调节突触囊泡蛋白2A(SV2A)功能、选择性阻断钙离子通道、减少细胞外钾离子内流、干扰GABA转换和 $\gamma$ -氨基丁酸A型受体(GABA<sub>A</sub>R)阻断药与受体结合、抑制组蛋白去乙酰化酶(HDACs)调节凋亡关键基因的表达等<sup>[18]</sup>。动物模型观察显示,左乙拉西坦可

有效降低 *hAPP* 转基因小鼠异常棘波活动, 长期服药可逆转海马结构异常、突触功能障碍、行为异常和学习记忆障碍<sup>[19]</sup>。Litvinova 等<sup>[18]</sup>利用大鼠全脑缺血模型研究左乙拉西坦对大鼠缺血后行为学和大脑生物电活动的影响, 结果显示, 左乙拉西坦可终止急性缺血后的痫样放电, 缺血后第 1 天  $\delta$  波活动即恢复正常, 神经功能缺损症状明显改善, 证实该药存在疾病修饰治疗作用。一项针对大鼠大脑中动脉闭塞(MCAO)模型的研究表明, 在控制体温变量的前提下, 左乙拉西坦可使梗死灶体积缩小, 其效果优于非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体阻断药<sup>[20]</sup>, 提示左乙拉西坦具有较好的神经保护作用。新近报告的急性期脑出血患者预防性应用左乙拉西坦药物安全性和有效性试验(PEACH)显示, 左乙拉西坦组(24/50 例)出现早发性癫痫和脑电图痫样放电患者仅 3 例, 而安慰剂组(26 例)则有 10 例发生早发性癫痫和脑电图痫样放电( $P = 0.043$ ), 提示左乙拉西坦可有效预防急性脑出血患者早发性癫痫; 而且左乙拉西坦组治疗期间无一例患者神经功能缺损症状加重, 或并发重症肺炎、死亡等不良事件, 证实该药具有较高的安全性<sup>[21]</sup>。然而, 鉴于样本量较小及认知功能部分数据缺失, 上述研究结论尚无法推广, 未来需进一步扩大样本量进行随机对照试验以验证其疗效。

2. 布瓦西坦 布瓦西坦系左乙拉西坦的结构衍生物, 是治疗部分性发作的新型药物, 主要通过 SV2A 结合或抑制钠离子通道激活维持 GABA<sub>A</sub>R 抑制性功能, 从而发挥抗癫痫发生作用。与左乙拉西坦相似, 布瓦西坦同样具有改善或逆转突触功能障碍的作用, 有研究评估布瓦西坦治疗匹罗卡品诱导的颞叶癫痫模型大鼠突触功能缺陷的疗效, 发现持续治疗超过 30 天不仅可减少 SV2A 的过表达且可逆转大鼠突触功能障碍, 提示布瓦西坦可以通过改善突触的可塑性, 而缓解发作严重程度、降低发作频率, 具有疾病修饰治疗作用<sup>[22]</sup>。

3. 拉莫三嗪 拉莫三嗪可减少海马 CA1 区和 CA3 区神经元丢失, 对改善癫痫患者认知及记忆功能具有潜在疗效。动物实验观察显示, 拉莫三嗪对匹罗卡品诱导的颞叶癫痫模型大鼠具有神经保护作用 and 疾病修饰治疗作用, 可降低癫痫发作频率、限制海马 CA1 区和 CA3 区神经元丢失以及海马星形胶质细胞增生<sup>[23]</sup>; 注射拉莫三嗪后, 永久性大脑中动脉闭塞模型大鼠海马 CA1 区和 CA3 区神经元

损伤明显改善、CA3 区神经元丢失减少, 缺血性认知功能损伤减轻<sup>[24]</sup>。拉莫三嗪还可通过抑制短暂性大脑中动脉闭塞诱导的 CA1 区锥体神经元突触兴奋性增加, 以减轻沙鼠海马 CA1 区神经元选择性丢失<sup>[25]</sup>。上述针对拉莫三嗪的疾病修饰治疗作用主要基于动物实验, 未来可在临床研究中进一步证实其对脑卒中后癫痫患者的疾病修饰治疗作用。

4. 唑尼沙胺 Kumar 等<sup>[26]</sup>发现, 经唑尼沙胺注射治疗后, 电击诱导的癫痫模型大鼠发作程度减轻, 发病后升高的活性氧(ROS, 氧化应激标志物)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ , 炎性因子)以及 Caspase-9 (细胞凋亡标志物)等标志物表达下降, 证明唑尼沙胺可显著减少癫痫诱发的氧自由基和神经炎症反应, 进而避免神经元凋亡, 缓解癫痫发作严重程度。大脑中动脉闭塞模型小鼠注射唑尼沙胺后, 与空白对照组相比, 其神经功能缺损症状明显改善且梗死灶体积明显缩小, 证实唑尼沙胺具有抑制脑缺血后神经元凋亡的作用<sup>[15]</sup>。上述动物实验证实, 唑尼沙胺可抑制氧化应激和炎症反应, 抑制细胞凋亡、降低癫痫发作频率与严重程度, 具有疾病修饰治疗作用, 但该结论尚未经过临床研究验证。

5. 拉科酰胺 拉科酰胺是第三代抗癫痫发作药物, 其神经保护作用已经动物实验证实<sup>[27-29]</sup>; 临床研究显示该药可改善局灶性耐药性癫痫患者的认知功能、减轻精神症状严重程度<sup>[30]</sup>。一项多中心临床试验分别观察拉科酰胺、拉莫三嗪、左乙拉西坦和艾司利卡西平等抗癫痫发作药物单药治疗脑卒中后癫痫患者的疗效, 结果显示, 接受拉科酰胺治疗的患者(42/207 例)癫痫发作控制良好, 且疗效明显优于其他药物治疗组( $P < 0.05$ )<sup>[31]</sup>。动物实验表明, 拉科酰胺具有降低氧自由基生成和戊四唑点燃癫痫模型小鼠引起的基因毒性损伤 DNA 的不良作用, 并通过提高线粒体呼吸链酶活性<sup>[27]</sup>减轻氧化应激损伤、改善线粒体功能障碍、减少细胞凋亡, 从而缓解癫痫发作严重程度。Gall 等<sup>[28]</sup>也观察到类似现象, 经拉科酰胺治疗后的戊四唑点燃癫痫模型小鼠癫痫发作严重程度明显减轻。对短暂性脑缺血沙鼠模型的观察发现, 与空白对照组相比, 经拉科酰胺预处理的沙鼠海马 CA1 区受损锥体神经元数目较少, 提示其对短暂性脑缺血有神经保护作用<sup>[29]</sup>。拉科酰胺在动物实验和临床研究中均展现出对脑卒中后癫痫的疾病修饰治疗作用, 与其他抗癫痫发作药物相比具有较大的潜力, 期待未来临床转化获



得成功。

6. 吡仑帕奈 吡仑帕奈为  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 (AMPA) 非竞争性受体阻断药, 不仅可以改善脑卒中患者海马突触传递和神经元损伤, 还可减轻脑损伤、抑制神经炎症反应、增加线粒体去乙酰化酶的表达并保留血脑屏障功能, 具有干预迟发性癫痫的潜在作用<sup>[32-33]</sup>。目前一项关于吡仑帕奈预防脑卒中后癫痫 (共纳入 328 例患者) 的 II 期临床试验 (HREC No44366) 正在进行中<sup>[32]</sup>, 结果尚未公布。

#### 四、其他具有疾病修饰治疗作用药物或化合物

目前开展的动物实验或临床研究已不单纯局限于对已有新型抗癫痫发作药物的改良, 正在尝试探索适用于其他适应证的药物或化合物在脑卒中后癫痫疾病修饰治疗中的应用价值。

1. 神经类固醇 神经类固醇是一类脑组织中的天然分子, 包括雌激素、孕酮、异丙孕酮或脱氢表雄酮和维生素 D 等, 可通过改善血脑屏障通透性、限制出血性转化和炎症反应, 以及缓解线粒体功能障碍和减少细胞凋亡<sup>[33]</sup>等, 干预脑卒中后癫痫的发生。于毛果芸香碱诱导的成年大鼠癫痫持续状态模型中可观察到其海马神经胶质细胞神经类固醇合成限速酶 P450<sub>scc</sub> 表达上调, 神经类固醇合成增加<sup>[34]</sup>, 证实神经类固醇对脑卒中后癫痫具有抑制作用, 可作为疾病修饰治疗药物。

2. 大麻二酚 植物大麻素中的大麻二酚是目前癫痫相关研究最多的药物, 美国食品与药品管理局 (FDA) 批准其用于治疗 2 岁及以上 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 和 Dravet 综合征 (DS) 相关癫痫发作。该化合物具有减轻炎症反应、减少神经元丢失等作用<sup>[35]</sup>, 可作为内源性大麻素受体激动药, 并可通过大麻素受体间接介导的不同信号转导通路实现神经保护作用<sup>[36]</sup>; 动物实验证实, 大麻二酚能够降低匹罗卡品诱导的癫痫模型大鼠癫痫发作频率、缩短发作时间, 甚至终止发作, 且可有效改善模型大鼠认知功能, 发挥疾病修饰治疗作用<sup>[37]</sup>。

3.  $\alpha$ -细辛脑  $\alpha$ -细辛脑是从菖蒲中分离获得的主要活性成分, 可通过降低细胞外钙离子内流、降低谷氨酸兴奋性等多种机制影响神经功能和行为。 $\alpha$ -细辛脑具有良好的神经保护作用, 可以抑制氧糖剥夺/复糖复氧 (OGD/R) 诱导的细胞凋亡, 通过改善胶质层活化和自噬, 减轻脑卒中后神经元损伤; 对大脑中动脉闭塞大鼠模型的观察发现, 与空白对照

组相比, 经  $\alpha$ -细辛脑预处理的大鼠梗死灶体积明显缩小 ( $P < 0.05$ ), 癫痫发生率显著降低 ( $P < 0.05$ )<sup>[38]</sup>。目前的动物实验证明,  $\alpha$ -细辛脑可以改善脑卒中后神经功能缺损并减少癫痫发作, 但目前尚无相关临床证据, 有待进一步临床研究证实该化合物对脑卒中后癫痫的疾病修饰治疗作用。

4. 线粒体抗氧化剂 氧化应激在癫痫发生过程中起关键作用, 经线粒体抗氧化剂 (丝氨酸蛋白酶抑制剂) 预处理的大鼠癫痫发生率较空白对照组减少、程度减轻<sup>[39]</sup>; 线粒体抗氧化剂主要通过抑制 NADPH 和激活 Nrf2 预防癫痫发生, 并可长期降低癫痫发作频率并减轻发作严重程度<sup>[39]</sup>。目前应用于实验研究的线粒体抗氧化剂主要包括维生素米汀 (SKQ1)、SS-31 肽、米托蒽醌甲磺酸盐 (MitoQ) 等, 其中以 MitoQ 的报道较多。大量动物实验表明, MitoQ 通过激活 cAMP 应答元件结合蛋白 (CREB) 改善匹罗卡品诱导的颞叶癫痫模型小鼠的学习和记忆缺陷<sup>[40]</sup>; 或减少超氧化物生成和抑制神经元凋亡、降低小鼠海马 CA1 区细胞内 ROS 水平, 改善模型小鼠认知功能和情绪<sup>[41]</sup>, 提示 MitoQ 在脑卒中后癫痫疾病修饰治疗领域颇具应用前景。

5. 多酚类化合物 多酚类化合物系芳环上连有多个酚羟基的化合物, 包括姜黄素、白藜芦醇、番茄红素和香草乙酮 (apocynin) 等, 其可通过消除线粒体衍生的氧化应激而避免发生癫痫性脑损伤<sup>[42-44]</sup>。姜黄素可以保护线粒体免受松香诱导的脂质过氧化和细胞凋亡, 并通过降低癫痫发作频率和严重程度、改善认知功能, 进而发挥疾病修饰治疗作用<sup>[42]</sup>; 白藜芦醇可以通过降低氧离子和脂质过氧化水平显著减少癫痫发作引起的脑损伤<sup>[43]</sup>; 番茄红素具有减少氧化损伤、降低丙二醛 (MDA) 水平, 以及增强 NADPH、琥珀酸脱氢酶 (SDH) 和细胞色素 C 氧化酶 (COX) 活性的作用, 从而减轻匹罗卡品诱导的癫痫模型大鼠癫痫发作严重程度<sup>[44]</sup>。上述各项研究结果提示, 多酚类化合物具有较强的抗氧化作用, 其在预防脑卒中后癫痫发生和疾病修饰治疗方面颇具潜力。

6. 非甾体类抗炎药 研究显示, 阿司匹林、吲哚布芬等非甾体类抗炎药可减少匹罗卡品诱导的癫痫模型大鼠苔藓纤维出芽、海马 CA1 区和 CA3 区神经元损伤, 经非甾体类抗炎药预处理的模型大鼠癫痫发作频率减少、发作程度减轻<sup>[45]</sup>。此外, 非选择性非甾体类抗炎药如阿司匹林在长期低剂量治疗

过程中,可通过促进海马区神经元再生、减少苔藓纤维出芽等方式降低癫痫发作频率,缓解脑卒中后神经元损伤<sup>[46]</sup>。但现有研究样本量较少,未来需进一步扩大样本量,证实其在脑卒中后癫痫中的疾病修饰治疗作用。

7. 金丝桃苷 金丝桃苷是一种从贯叶连翘中提取的天然化合物,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡等多种生物活性<sup>[47]</sup>。Cao 等<sup>[48]</sup>发现,金丝桃苷可通过提高抗氧化水平和减少自噬来减少癫痫模型小鼠海马 CA3 区神经元损伤,改善认知功能,发挥疾病修饰治疗作用,其作用机制可能与其激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K-AKT) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 维持抗氧化水平以及抑制自噬作用有关。

### 五、小结与展望

综上所述,动物实验和刚起步的临床研究为脑卒中后癫痫新型疾病修饰治疗药物的选择提供了大量与干预靶点相关的依据,但仍需进一步探索这些药物在大样本脑卒中后癫痫患者中的应用效果,并通过严谨的试验设计进一步评估药物安全性和有效性,及其发挥疾病修饰治疗作用的相关机制。此外,寻找新的治疗靶点和最优预测生物学标志物也是动物实验亟待探索的方向,同时还需建立并合理选择治疗时间窗和治疗持续时间。未来抗癫痫发作药物的研发重点将会转向探索新的靶向驱动,以发现真正可以治疗及预防脑卒中后癫痫的药物,实现疾病修饰治疗。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Krueger H, Koot J, Hall RE, O'Callaghan C, Bayley M, Corbett D. Prevalence of individuals experiencing the effects of stroke in Canada: trends and projections [J]. *Stroke*, 2015, 46:2226-2231.
- [2] Siebenbrodt K, Strzelczyk A, Rosenow F. Epilepsy in old age [J]. *Nervenarzt*, 2020, 91:353-361.
- [3] Łukasiuk K, Lasoń W. Emerging molecular targets for anti-epileptogenic and epilepsy modifying drugs [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24:2928.
- [4] Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26:18-e3.
- [5] Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abraira L, Döhler N, Sinka L, Brigo F, Bentes C, Zelano J, Koepf MJ. Seizures and epilepsy after stroke: epidemiology, biomarkers and management [J]. *Drugs Aging*, 2021, 38:285-299.
- [6] Nicolo JP, O'Brien TJ, Kwan P. Role of cerebral glutamate in post-stroke epileptogenesis [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24:102069.
- [7] Yoshimura H, Tanaka T, Fukuma K, Matsubara S, Motoyama R, Mizobuchi M, Matsuki T, Manabe Y, Suzuki J, Kobayashi K, Shimotake A, Nishimura K, Onozuka D, Kawamoto M, Koga M, Toyoda K, Murayama S, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A, Ihara M; PROPOSE Study Investigators. Impact of seizure recurrence on 1-year functional outcome and mortality in patients with poststroke epilepsy [J]. *Neurology*, 2022, 99:e376-384.
- [8] Falco-Walter J. Epilepsy definition, classification, pathophysiology, and epidemiology [J]. *Semin Neurol*, 2020, 40:617-623.
- [9] Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities [J]. *Stroke*, 2022, 53:1473-1486.
- [10] Verhoog QP, Holtman L, Aronica E, van Vliet EA. Astrocytes as guardians of neuronal excitability: mechanisms underlying epileptogenesis [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:591690.
- [11] Shi XS, Song SM, Xu JY. The past, present and future of drug therapy for epilepsy [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2023, 23:78-88. [史向松, 宋苏蒙, 徐建洋. 癫痫药物治疗的过去、现在与未来 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2023, 23:78-88.]
- [12] Müller T, Mueller BK, Riederer P. Perspective: treatment for disease modification in chronic neurodegeneration [J]. *Cells*, 2021, 10:873.
- [13] Steriade C, French J, Devinsky O. Epilepsy: key experimental therapeutics in early clinical development [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29:373-383.
- [14] Calabresi P, Cupini LM, Centonze D, Pisani F, Bernardi G. Antiepileptic drugs as a possible neuroprotective strategy in brain ischemia [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53:693-702.
- [15] He J, Zhang X, He W, Xie Y, Chen Y, Yang Y, Chen R. Neuroprotective effects of zonisamide on cerebral ischemia injury via inhibition of neuronal apoptosis [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54:e10498.
- [16] Polat İ, Gilaker Mıdı S, Çalısır M, Bayram E, Yiş U, Ayanoğlu M, Okur D, Edem P, Paketçi C, Tuğyan K, Yılmaz O, Hız Kurul S. Neuroprotective effects of lacosamide and memantine on hyperoxic brain injury in rats [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45:1920-1929.
- [17] Schidlitzki A, Bascuñana P, Srivastava PK, Welzel L, Twele F, Töllner K, Käufer C, Gericke B, Feleke R, Meier M, Polyak A, Ross TL, Gerhauser I, Bankstahl JP, Johnson MR, Bankstahl M, Löscher W. Proof-of-concept that network pharmacology is effective to modify development of acquired temporal lobe epilepsy [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134:104664.
- [18] Litvinova SA, Kutepova IS, Voronina TA, Petrunina AA. Levetiracetam effect on behavioral and electrophysiological parameters in rat model of global brain ischemia [J]. *Epilepsy Res*, 2020, 167:106466.
- [19] Sanchez PE, Zhu L, Verret L, Vossel KA, Orr AG, Cirrito JR, Devidze N, Ho K, Yu GQ, Palop JJ, Mucke L. Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109:E2895-2903.
- [20] Hanon E, Klitgaard H. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia [J]. *Seizure*, 2001, 10:287-293.
- [21] Peter-Derex L, Philippeau F, Garnier P, André-Obadia N, Boulogne S, Catenox H, Convers P, Mazzola L, Gouttard M, Esteban M, Fontaine J, Mechtouff L, Ong E, Cho TH, Nighoghossian N, Perret N, Termoz A, Haesebaert J, Schott AM, Rabilloud M, Pivot C, Dhelens C, Filip A, Berthezene Y, Rheims S, Boutitie F, Derex L. Safety and efficacy of prophylactic levetiracetam for prevention of epileptic seizures in the acute phase of intracerebral haemorrhage (PEACH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21:781-791.
- [22] Ge YX, Lin YY, Bi QQ, Chen YJ. Brivaracetam prevents the

- over-expression of synaptic vesicle protein 2A and rescues the deficits of hippocampal long-term potentiation in vivo in chronic temporal lobe epilepsy rats[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17: 354-360.
- [23] Wang J, Chen Y, Wang Q, van Luijckelaar G, Sun M. The effects of lamotrigine and ethosuximide on seizure frequency, neuronal loss, and astrogliosis in a model of temporal-lobe epilepsy[J]. *Brain Res*, 2019, 1712:1-6.
- [24] Sendrowski K, Sobaniec W. Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy[J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65:555-565.
- [25] Caccamo D, Pisani LR, Mazzocchetti P, Ientile R, Calabresi P, Pisani F, Costa C. Neuroprotection as a potential therapeutic perspective in neurodegenerative diseases: focus on antiepileptic drugs[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41:340-352.
- [26] Kumar B, Medhi B, Modi M, Saikia B, Attri SV, Patial A. A mechanistic approach to explore the neuroprotective potential of zonisamide in seizures [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26: 1125-1131.
- [27] Lazzarotto L, Pflüger P, Regner GG, Santos FM, Aguirre DG, Brito VB, Moura DJ, Dos Santos NM, Picada JN, Parmeggiani B, Frusciante MR, Leipnitz G, Pereira P. Lacosamide improves biochemical, genotoxic, and mitochondrial parameters after PTZ-kindling model in mice[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2021, 35: 351-363.
- [28] Gáll Z, Kelemen K, Mihály I, Salamon P, Miklóssy I, Zsigmond B, Kolcsár M. Role of lacosamide in preventing pentylenetetrazole kindling-induced alterations in the expression of the gamma-2 subunit of the GABAA receptor in rats[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2020, 13:251-260.
- [29] Choi HY, Park JH, Chen BH, Shin BN, Lee YL, Kim IH, Cho JH, Lee TK, Lee JC, Won MH, Ahn JH, Tae HJ, Yan BC, Hwang IK, Cho JH, Kim YM, Kim SK. Increases of catalase and glutathione peroxidase expressions by lacosamide pretreatment contributes to neuroprotection against experimentally induced transient cerebral ischemia [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41:2380-2390.
- [30] Gul A, Mehreen S. Effectiveness of Lacosamide on everyday cognitive deficits, psychiatric symptoms and resilience in patients with epilepsy[J]. *J Pak Med Assoc*, 2020, 70:1611-1615.
- [31] Winter Y, Uphaus T, Sandner K, Klimpe S, Stuckrad-Barre SV, Groppa S. Efficacy and safety of antiseizure medication in post-stroke epilepsy[J]. *Seizure*, 2022, 100:109-114.
- [32] Nicolo JP, Chen Z, Moffat B, Wright DK, Sinclair B, Glarin R, Neal A, Thijs V, Seneviratne U, Yan B, Cloud G, O'Brien TJ, Kwan P. Study protocol for a phase II randomised, double-blind, placebo-controlled trial of perampanel as an antiepileptogenic treatment following acute stroke[J]. *BMJ Open*, 2021, 11:e043488.
- [33] Guennoun R. Progesterone in the brain: hormone, neurosteroid and neuroprotectant[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:5271.
- [34] Biagini G, Baldelli E, Longo D, Pradelli L, Zini I, Rogawski MA, Avoli M. Endogenous neurosteroids modulate epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy[J]. *Exp Neurol*, 2006, 201:519-524.
- [35] Golub V, Reddy DS. Cannabidiol therapy for refractory epilepsy and seizure disorders [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1264:93-110.
- [36] Li H, Liu Y, Tian D, Tian L, Ju X, Qi L, Wang Y, Liang C. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 192:112163.
- [37] Gaston TE, Martin RC, Szaflarski JP. Cannabidiol (CBD) and cognition in epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 124:108316.
- [38] Zhang K, Liu Q, Luo L, Feng X, Hu Q, Fan X, Mao S. Neuroprotective effect of alpha-asarone on the rats model of cerebral ischemia - reperfusion stroke via ameliorating glial activation and autophagy[J]. *Neuroscience*, 2021, 473:130-141.
- [39] Shekh-Ahmad T, Lieb A, Kovac S, Gola L, Christian Wigley W, Abramov AY, Walker MC. Combination antioxidant therapy prevents epileptogenesis and modifies chronic epilepsy[J]. *Redox Biol*, 2019, 26:101278.
- [40] Xing J, Han D, Xu D, Li X, Sun L. CREB protects against temporal lobe epilepsy associated with cognitive impairment by controlling oxidative neuronal damage [J]. *Neurodegener Dis*, 2019, 19:225-237.
- [41] Santini E, Turner KL, Ramaraj AB, Murphy MP, Klann E, Kaphzan H. Mitochondrial superoxide contributes to hippocampal synaptic dysfunction and memory deficits in angelman syndrome model mice [J]. *J Neurosci*, 2015, 35:16213-16220.
- [42] Huang R, Zhu Y, Lin L, Song S, Cheng L, Zhu R. Solid lipid nanoparticles enhanced the neuroprotective role of curcumin against epilepsy through activation of Bcl-2 family and P38 MAPK pathways[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11:1985-1995.
- [43] Dhir A. Natural polyphenols in preclinical models of epilepsy[J]. *Phytother Res*, 2020, 34:1268-1281.
- [44] Taskiran AS, Tastemur Y. The role of nitric oxide in anticonvulsant effects of lycopene supplementation on pentylenetetrazole - induced epileptic seizures in rats [J]. *Exp Brain Res*, 2021, 239:591-599.
- [45] Radu BM, Epureanu FB, Radu M, Fabene PF, Bertini G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical and experimental epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 131:15-27.
- [46] Zhao T, Ding Y, Feng X, Zhou C, Lin W. Effects of atorvastatin and aspirin on post-stroke epilepsy and usage of levetiracetam[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99:e23577.
- [47] Wang Q, Wei HC, Zhou SJ, Li Y, Zheng TT, Zhou CZ, Wan XH. Hyperoside: a review on its sources, biological activities, and molecular mechanisms [J]. *Phytother Res*, 2022, 36:2779-2802.
- [48] Cao J, Tang C, Gao M, Rui Y, Zhang J, Wang L, Wang Y, Xu B, Yan BC. Hyperoside alleviates epilepsy-induced neuronal damage by enhancing antioxidant levels and reducing autophagy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257:112884.

(收稿日期:2023-03-04)

(本文编辑:袁云)

**下期内容预告** 本刊 2023 年第 4 期报道专题为痴呆, 重点内容包括: 应重视朊病毒扩增技术在散发性克-雅病诊断中的应用; 阿尔茨海默病与心脏结构和功能损害; 主观认知功能减退的临床识别及研究进展; 癫痫患者认知功能障碍相关危险因素研究进展; 天津市城市社区 60 岁及以上人群认知功能障碍及其影响因素调查研究; 老年轻度认知损害患者抑郁情绪与认知功能交互关系研究; 认知功能障碍患者激越行为及其影响因素分析; 血浆促食欲素 A 与路易体痴呆核心临床症状相关性分析; 快速眼动睡眠期行为障碍患者认知功能特点及其与睡眠结构相关性研究; 后部皮质萎缩临床及影像学特征; 以进行性记忆力减退为主要表现的后部皮质萎缩一例; 克-雅病合并副肿瘤综合征一例