

## 卒中后早期痫性发作危险因素分析及卒中急性期治疗对早期痫性发作的影响

赵岚青<sup>1</sup>, 于航<sup>2</sup>, 赵传胜<sup>2</sup>

1. 中国医科大学附属盛京医院, 辽宁省沈阳市 110022

2. 中国医科大学附属第一医院, 辽宁省沈阳市 110001

**摘要:** **目的** 探讨卒中后早期痫性发作患者发病的影响因素及卒中急性期治疗对其发病率的影响。 **方法** 入选患者均为首次发生缺血性卒中并且无癫痫病史且于2014.9至2017.2于中国医科大学附属第一医院住院的患者。经过调取入院病志及电话随访,确定入组患者并进行临床资料的收集。Logistic回归用于评估卒中后早期痫性发作的影响因素及卒中急性期治疗对其的影响。 **结果** 共有1224例患者入组,其中28例(2.3%)患者出现卒中后早期痫性发作。经单因素分析,在TOAST分型、美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS评分)、病灶累及皮质及急性期使用药物(抗血小板药物、他汀类药物和降压药物)方面两组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经Logistic多因素回归分析,卒中后早期痫性发作与病灶累及皮质( $OR = 2.494$ , 95%  $CI$  1.094 ~ 5.686),急性期使用抗血小板药物( $OR = 0.177$ , 95%  $CI$  0.047 ~ 0.657)、他汀类药物( $OR = 0.145$ , 95%  $CI$  0.051 ~ 0.418)、降压药物( $OR = 0.337$ , 95%  $CI$  0.123 ~ 0.921)方面两组间比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。 **结论** 病灶累及皮质的缺血性卒中更容易发生卒中后早期痫性发作。缺血性卒中急性期应用抗血小板药物、他汀类药物及降压药物治疗或许可以降低卒中后早期痫性发作的发病率。

**关键词:** 卒中后早期痫性发作;缺血性脑卒中;抗血小板药物;他汀类药物;降压药物

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.05.010

## Risk factors for post-stroke early-onset epileptic seizures and the effect of treatment in the acute stage of stroke on early-onset epileptic seizures

ZHAO Lan-Qing, YU Hang, ZHAO Chuan-Sheng. Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110001, China

Corresponding author: ZHAO Chuan-Sheng, E-mail: cszhao@mail.cmu.edu.cn

**Abstract:** **Objective** To investigate the influencing factors for post-stroke early-onset epileptic seizures and the effect of treatment in the acute stage of stroke on incidence rate. **Methods** The patients hospitalized in our hospital from September 2014 to February 2017, who developed ischemic stroke for the first time and had no history of epilepsy, were selected. The patients were enrolled according to admission medical records and telephone follow-up, and related clinical data were collected. Logistic regression was used to evaluate the influencing factors for post-stroke early-onset epileptic seizures and the effect of treatment in the acute stage of stroke. **Results** A total of 1224 patients were enrolled, among whom 28 (2.3%) had post-stroke early-onset epileptic seizures. The univariate analysis showed that there were significant differences between the two groups in TOAST type, National Institutes of Health Stroke Scale score, cortex involvement, and administration of drugs during the acute stage (antiplatelet drugs, statins, and antihypertensive drugs) ( $P < 0.05$ ). The multivariate logistic regression analysis showed that cortex involvement (odds ratio [ $OR$ ] = 2.494, 95% confidence interval [ $CI$ ]: 1.094 – 5.686,  $P < 0.05$ ) and the use of antiplatelet drugs ( $OR = 0.177$ , 95%  $CI$ : 0.047 – 0.657,  $P < 0.05$ ), statins ( $OR = 0.145$ , 95%  $CI$ : 0.051 – 0.418,  $P < 0.05$ ), and antihypertensive drugs ( $OR = 0.337$ , 95%  $CI$ : 0.123 – 0.921,  $P < 0.05$ ) in the acute stage were associated with post-stroke early-onset epileptic seizures. **Conclusions** Patients with ischemic stroke with cortex involvement tend to develop post-stroke early-onset epileptic seizures. The administration of antiplatelet drugs, statins, and antihy-

收稿日期:2018-04-25;修回日期:2018-08-21

作者简介:赵岚青(1992-),女,医师,硕士学位,主要从事癫痫及脑血管病研究。

于航(1990-),女,硕士研究生,主要从事癫痫及脑血管病研究。

通信作者:赵传胜(1973-),男,教授,博士学位,主要从事癫痫及脑血管病研究。E-mail:cszhao@mail.cmu.edu.cn。

pertensive drugs in the acute stage of ischemic stroke may reduce the incidence rate of post-stroke early-onset epileptic seizures.

**Key words:** post-stroke early-onset epileptic seizure; ischemic stroke; antiplatelet drug; statin; antihypertensive drug

卒中后癫痫是指既往无癫痫病史,在卒中后一定时间内出现的痫样发作,并且该发作被认为是由于卒中造成的可逆或不可逆脑损伤引起的,同时应除外其他脑部结构异常和代谢性疾病。根据卒中后痫性发作的时间,将卒中后癫痫分为两类:早期痫性发作与晚期痫性发作。国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)建议,1周内出现的痫性发作为早期痫性发作(early-onset seizures, ES),超过1周的为晚期痫性发作(late-onset seizures, LS)<sup>[1,2]</sup>,也有部分研究将时间限定为24 h<sup>[3]</sup>和2周<sup>[4]</sup>。本研究根据国际抗癫痫联盟标准将7 d之内的痫性发作界定为卒中后早期痫性发作。本研究回顾性分析中国医科大学附属第一医院神经内科2014年9月至2017年2月的1224例首次发生缺血性卒中住院患者的临床资料,这些患者均符合纳入排除标准,分析卒中后早期痫性发作危险因素及卒中急性期治疗对其发生的影响,以便为后续的临床工作提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究人群及人口学特征

研究人群为2014年9月至2017年2月于中国医科大学附属第一医院住院且为首次诊断为急性脑梗死患者,卒中前无癫痫病史。急性脑梗死的诊断遵循世界卫生组织的定义,即突发局限性神经功能缺损且时间持续超过24 h,并通过影像学证实诊断。急性期治疗包括:溶栓、抗血小板、抗凝、他汀、降压和降糖,并通过电子病志及电话随访确定患者是否存在卒中后早期痫性发作。

纳入标准:①首次诊断为急性脑梗死患者;②卒中前无癫痫病史;③知情同意。

排除标准:①原发性蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿、脑出血(脑梗死出血转化患者可纳入)或颅内静脉血栓形成;②头部外伤造成的卒中或颅脑手术造成的医源性卒中;③可能导致癫痫发作的严重并发症史(包括恶性肿瘤、特异性自身免疫性疾病、严重电解质紊乱、终末期肾脏疾病和严重头部创伤);④拒绝配合。

### 1.2 研究方法

通过对1224例入组患者的临床资料进行统计,2名神经内科医师对以上患者中7 d之内发生痫

性发作的患者进行评估,以确定是否为卒中后早期痫性发作,并通过讨论及咨询该研究方向专家解决疑义。共确定28名患者为卒中后早期痫性发作为病例组(ES组),其余1196名为对照组(非ES组)。通过对两组患者的基本临床资料及缺血性卒中急性期用药进行统计分析,观察两组患者有统计学差异的影响因素。

1.2.1 患者的基本资料 年龄、性别、既往史(包括高血压、糖尿病和房颤等)和个人史(包括吸烟和饮酒)。以上基本资料中除年龄为连续型变量且符合正态分布,其余均为二分类变量。

1.2.2 根据病史资料、颅脑CT或颅脑磁共振评估 NIHSS评分(分为轻度<7分组和中重度>7分组),TOAST分型(分为心源性脑栓塞型和其他),病灶是否累及皮质,是否存在出血转化。

1.2.3 急性期药物治疗 是否使用溶栓、抗血小板、抗凝、他汀、降压和降糖药物。

### 1.3 统计学分析

用SPSS 24.0统计学软件处理研究中所有相关数据。计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,并应用两独立样本 $t$ 检验进行组间比较。计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验或连续性 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对经单因素分析差异有统计学意义的自变量纳入多因素Logistic回归分析。

## 2 结果

### 2.1 患者基本资料对卒中后早期痫性发作的影响

ES组患者与非ES组患者相比较,在TOAST分型、NIHSS评分和是否累及皮质方面差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );而在年龄、性别、高血压、糖尿病、房颤、吸烟和饮酒方面两组患者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 脑梗死急性期治疗对卒中后早期痫性发作的影响

ES组患者与非ES组患者相比较,在卒中急性期是否使用他汀类药物、抗血小板药物及降压药物方面差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而急性期抗凝药物、降糖药物、溶栓药物的使用在两组之间无统计学差异( $P > 0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者基本资料与急性期治疗的比较

变量	ES 组 (n = 28)	非 ES 组 (n = 1196)	$\chi^2$	P
年龄(岁)	63.8 ± 13.6	60.4 ± 12.4	1.41	0.157
性别			1.782	0.182
男	17(60.71)	859(71.82)		
女	11(39.29)	337(28.18)		
TOAST 分型			7.746	0.014
心源性脑栓塞	7(25.0)	107(9.28)		
其他	21(75.0)	1046(90.72)		
NIHSS 评分 2			4.294	0.038
<7	16(57.14)	891(74.5)		
>7	12(42.86)	305(25.5)		
病灶是否累及皮质			11.796	0.001
是	17(60.71)	345(30.32)		
否	11(39.29)	793(69.68)		
高血压			1.311	0.252
有	14(50.0)	726(60.7)		
无	14(50.0)	470(39.3)		
糖尿病			0.026	0.871
有	9(32.14)	402(33.61)		
无	19(67.86)	794(66.39)		
房颤			0.083	1
有	2(7.14)	104(8.7)		
无	26(92.86)	1092(91.3)		
吸烟			0.528	0.467
有	8(28.57)	421(35.2)		
无	20(71.43)	775(64.8)		
饮酒			1.267	0.26
有	3(10.71)	229(19.15)		
无	25(89.29)	967(80.85)		
出血转化			0.002	1
有	1(3.57)	41(3.43)		
无	27(96.43)	1155(96.57)		
溶栓治疗			2.554	0.11
是	0(0)	100(8.38)		
否	28(100)	1094(91.62)		
他汀类药物			30.913	<0.001
急性期使用	22(78.57)	1163(97.24)		
急性期未使用	6(21.43)	33(2.76)		
抗血小板药物			21.469	<0.001
急性期使用	24(85.71)	1175(98.24)		
急性期未使用	4(14.29)	21(1.76)		
降压药物			6.558	0.01
急性期使用	5(17.86)	502(41.97)		
急性期未使用	23(82.14)	694(58.03)		
降糖治疗			1.324	0.25
有	5(17.86)	331(27.86)		
无	23(82.14)	865(72.32)		
抗凝治疗			3.007	0.097
有	4(14.29)	74(6.19)		
无	24(85.71)	1122(93.81)		

注:除年龄外,其余变量均采用[n(%)]表示

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以是否发生卒中后早期痫性发作为因变量,对 TOAST 分型、NIHSS 评分、病灶累及皮质、急性期是否使用他汀类药物、抗血小板药物及降压药物治疗进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,病灶累及皮质的缺血性卒中更容易发生卒中后早期痫性发作;缺血性卒中急性期应用抗血小板药物、他汀类药物及降压药物治疗或许可以降低卒中后早期痫性发作的发病率。见表 2。

表2 卒中后早期痫性发作危险因素及急性期用药的多因素 Logistic 回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95% CI
TOAST 分型	0.308	0.540	0.325	0.569	1.360	0.472 ~ 3.916
使用他汀类药物	-1.928	0.538	12.837	0.000	0.145	0.051 ~ 0.418
使用抗血小板药物	-1.734	0.670	6.695	0.010	0.177	0.047 ~ 0.657
使用降压药物	-1.087	0.512	4.501	0.034	0.337	0.123 ~ 0.921
病灶累及皮质	0.914	0.421	4.720	0.030	2.494	1.094 ~ 5.686
NIHSS 评分	-0.415	0.423	0.963	0.326	0.660	0.288 ~ 1.513

3 讨论

皮质为神经元胞体聚集区,皮质出现异常会产生放电,表现为痫性发作,对于病灶累及皮质的患者,若在发病后得到影像学的证实,需考虑发生卒中后早期痫性发作及卒中后癫痫的风险。既往多项研究证实,病灶位于皮质为卒中后癫痫的危险因素,而针对于缺血性卒中后癫痫,亦可以得到相同的结论。也有研究证明发生于皮质的卒中仅为晚期痫性发作的危险因素<sup>[14]</sup>。因此,该结论需要更多地临床试验证实。

本研究中,97.24% 的非 ES 患者使用了他汀类药物,但只有 78.57% 的 ES 患者使用了他汀类药物,即使在调整潜在的混杂因素后也有明显差异。卒中后早期痫性发作由代谢和生化功能障碍诱导,这与由于不同的病理生理过程引起的晚期痫性发作不同<sup>[14]</sup>。因此,结果有 3 种可能的解释。首先,急性缺血导致谷氨酸的细胞外浓度增加,这导致存活神经元的痫样放电<sup>[15]</sup>。在一系列实验研究中发现他汀类药物降低谷氨酸的兴奋性作用<sup>[16; 17]</sup>。然而,这种现象所依据的机制尚未完全了解。这可能

与他汀类药物通过增加细胞活力,磷酸化蛋白激酶 B 水平和谷氨酸摄取<sup>[16]</sup>或调节 N-甲基-D-天冬氨酸受体的活性和暴露于谷氨酸兴奋性毒性的神经元培养物中细胞内钙的动力学,预防谷氨酸能毒性恶化引起的脑损伤的作用有关<sup>[17]</sup>。其次,他汀类药物可通过抗炎、抗氧化及抑制神经细胞凋亡,降低梗死体积,梗死体积与去极化事件和癫痫发作风险的数量和总持续时间有关<sup>[18]</sup>。第三,他汀类药物可以降低血脑屏障和脑部炎症的通透性<sup>[19]</sup>,延缓或预防癫痫发作<sup>[20]</sup>。在本研究中对于他汀类药物的种类和剂量没有细分。有研究表明,他汀类药物在脑中可能有不同浓度,因为其不同种类和剂量通过血脑屏障的能力不同,因此,不同种类的他汀类药物,其神经保护作用也许也是不同的。另外,实验研究已经表明,他汀类药物的剂量能够影响其神经保护作用。然而,我们的样本中使用辛伐他汀和瑞舒伐他汀的患者太少,没有足够的数据来进行恰当的亚组分析。有一项回顾性研究得出急性期使用他汀类药物可降低缺血性卒中后早期痫性发作的结论<sup>[6]</sup>。与本研究得出结论一致,缺血性卒中急性期应用他汀类药物可能会降低卒中后早期痫性发作的发病率。然而,在没有禁忌及特殊情况下,所有患者在缺血性卒中急性期均应该常规使用抗血小板药物及他汀类药物。非 ES 组中未应用他汀类药物的患者共 6 人占 21.43%,这部分患者未应用他汀类药物的原因有肝功能异常 2 人,肌酸激酶异常 2 人,脑梗死面积较大 2 人,ES 组中未应用他汀类药物的患者共 33 人占 2.76%,脑梗死面积大出血转化 1 人,肝功能异常 5 人,肝硬化 1 人,肌酸激酶异常 3 人,未成年患者不明原因脑梗死 3 人,动静脉畸形 1 人,未记录原因 19 人。因此急性期未规范治疗的患者,考虑与其病情复杂性亦相关。

本研究中,在 ES 组患者中应用抗血小板药物的患者共 24 人,其中单抗 17 人均应用阿司匹林,双抗 7 人均应用阿司匹林联合氯吡格雷,未应用抗血小板药物 4 人,未应用抗血小板的原因如下:2 人梗死面积较大有出血转化风险,1 人胃穿孔病史,1 人既往应用抗血小板药物消化道出血病史。非 ES 组患者单抗 869 人,双抗 306 人均应用阿司匹林联合氯吡格雷,未应用抗血小板药物的 21 人,其中 4 人应用抗凝药物未联合应用抗板药物,5 人由于便潜血,脑梗死出血转化 6 人,胃穿孔病史 1 人,痛风发作 1 人,胃内容物潜血阳性 1 人,血

小板计数偏低 1 人,未记载原因 2 人。由于 ES 组单抗患者中均应用阿司匹林,遂未对单抗患者进行用药种类分组。对上述三组进行  $\chi^2$  检验,结果为急性期使用单抗与双抗相比差异无统计学意义,而使用单抗或双抗分别与未应用抗血小板药物相比差异有统计学意义,遂总表 1 中对患者在急性期应用抗血小板药物的情况未进行使用单抗及双抗的分类,而是以使用及未使用抗血小板药物作为分类。抗血小板药物阿司匹林在慢性癫痫动物模型中表现出了具有抗癫痫作用的前景<sup>[7,8]</sup>。有研究证实<sup>[9]</sup>,应用抗血小板药物阿司匹林治疗的患者与对照组相比视频脑电监测中痫性放电频率明显减少,并且较高的阿司匹林剂量与监测期间收集的放电频率较少相关。除阿司匹林外,目前尚无其他抗血小板药物与痫性发作及癫痫的相关研究。然而作为一个观察性的研究,未来需要有更大样本量的试验来验证该结果。

目前尚无降压药与卒中后早期痫性发作关系的相关研究,仅有降压药物与抗癫痫药物(AEDs)相互作用的研究。目前常见的五大类降压药物,除钙离子拮抗剂及  $\beta$  受体阻滞剂外,均有基础实验证明会影响抗癫痫药物的效果。肾素-血管紧张素系统(RAS)存在于大脑中,可能参与了包括癫痫在内的神经和精神疾病的发病机制<sup>[12]</sup>,累积研究支持血管紧张素肽、血管紧张素 II、血管紧张素 III 和血管紧张素 IV 作为神经递质或神经调质在脑干、下丘脑和端脑特定神经元途径中的作用。它们涉及几种生理过程的调节,特别是在其受体高表达的可兴奋脑结构中。有基础实验证实,在实验性癫痫发作模型中脑室内给予的血管紧张素肽具有一定的抗癫痫作用<sup>[21]</sup>。其他一些研究证实,部分降压药物会对抗癫痫药物控制癫痫发作的效果有影响<sup>[10-13]</sup>。本研究中在早期痫性发作之前,根据指南推荐也没有对患者预防性应用抗癫痫药物,部分患者出现早期痫性发作后给予了抗癫痫药物治疗,通过既往研究推测,自应用抗癫痫药物起至 7 d 之内,这期间联合应用降压药物或许会降低痫性发作的频率,但本研究由于早期痫性发作人数较少未予进一步分层分析探究,待今后更大型实验验证该结果。通过本研究结果看出,降压药物的应用可降低卒中后早期痫性发作发生率,或许对今后的基础及临床试验具有一定提示作用。

既往多项研究提出,卒中的严重程度对与卒中

后早期痫性发作及卒中后癫痫的发作相关<sup>[5,18]</sup>,卒中所致的急性脑损伤使局部神经细胞出现代谢方面的障碍或者水电解质的紊乱<sup>[25]</sup>。同时也有研究指出氨基酸类神经递质的平衡失调也是早期痫性发作不可忽视的重要机制<sup>[26]</sup>。另外,卒中后机体发生应激反应,造成高肾上腺素和低多巴胺水平,影响钙调素并进一步影响钙离子水平而出现癫痫发作<sup>[27]</sup>。梗死灶周围缺血半暗带的神经元因为缺血及能量代谢障碍发生过度兴奋而造成痫样放电<sup>[28]</sup>。我们考虑卒中越严重机体代谢紊乱、酸碱平衡失调越严重,缺血半暗带也越大,这使得发生上述异常的改变也越严重。同时,对于大脑半球梗死患者来说,往往症状越严重,累及的体积越大,若有皮质受累,则皮质受累的部分也越大。因此,我们考虑脑卒中越严重,患者发生ES的可能性也越大。NIHSS评分作为卒中严重程度的评价标准,目前NIHSS评分的严重程度分级尚无统一参考指南,本研究参考既往相关文献<sup>[6]</sup>,将NIHSS评分分为<7分的轻卒中和>7分的中重卒中,单因素分析中结果证实两组在卒中严重程度方面有差异,ES组轻卒中患者占57.14%,非ES组轻卒中患者占74.5%,但在多因素分析中未得出卒中严重程度与卒中后早期痫性发作的发病具有相关性,这可能与发生卒中后早期痫性发作的患者人数较少及分析的变量较多有关。

目前关于早期痫性发作对卒中预后影响的研究结论不一,对于卒中后早期痫性发作是否会增加卒中后死亡率得出的结论也不同<sup>[22-24]</sup>,但卒中后痫性发作的较早出现可能直接或间接反映了较为严重的大脑损害。欧洲癫痫诊疗指南和美国心脏协会(American Heart Association, AHA)均不推荐预防性使用抗癫痫药,而对于出现无论是早期还是晚期痫性发作的患者均应给予抗癫痫药物辅助治疗<sup>[29,30]</sup>。目前,抗癫痫药物的种类在不断增加,但我们仍然只能治疗癫痫发作的症状,而不能阻止或逆转癫痫发生的进程,卒中后早期痫性发作的发病率也并没有改善。若能在早期痫性发作发生前阻止或逆转其发生,将使患者受益。目前他汀类药物、抗血小板药物及降压药物已广泛地应用于缺血性脑卒中的治疗以及其二级预防。与传统的抗癫痫药相比,这三类药物不良反应较小。因此,对于急性缺血性脑卒中尤其是病灶累及皮质的患者,使用他汀类药物、抗血小板药物及降压药物,可能会

减少卒中患者发展为早期痫性发作的发生率,对今后研究指引了新方向,也对缺血轻卒中急性期治疗起到一定提示意义。

综上所述,病灶累及皮质的缺血性卒中中更容易发生卒中后早期痫性发作;缺血性卒中急性期应用抗血小板药物、他汀类药物及降压药物治疗或许可以降低卒中后早期痫性发作的发病率。

## 参 考 文 献

- [1] Huttunen JM, Kurki MI, Von Und Zu Fraunberg M, et al. Epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A population-based, long-term follow-up study [J]. *Neurology*, 2015, 85(22): 1997.
- [2] Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, et al. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy [J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 127(6): 427-430.
- [3] Burn J, Dennis M, Bamford J, et al. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project [J]. *BMJ*, 1997, 315(7122): 1582-1587.
- [4] Bryndziar T, Sedova P, Kramer NM, et al. Seizures Following Ischemic Stroke: Frequency of Occurrence and Impact on Outcome in a Long-Term Population-Based Study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(1): 150-156.
- [5] Zhang C, Wang X, Wang Y, et al. Risk factors for post-stroke seizures: a systematic review and meta-analysis [J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(10): 1806-1816.
- [6] Guo J, Guo J, Li J, et al. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures [J]. *Neurology*, 2015, 85(8): 701-707.
- [7] Ma L, Cui XL, Wang Y, et al. Aspirin attenuates spontaneous recurrent seizures and inhibits hippocampal neuronal loss, mossy fiber sprouting and aberrant neurogenesis following pilocarpine-induced status epilepticus in rats [J]. *Brain Res*, 2012, 1469: 103-113.
- [8] Zhu K, Hu M, Yuan B, et al. Aspirin attenuates spontaneous recurrent seizures in the chronically epileptic mice [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(8): 744-757.
- [9] 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(1): 115-117.
- [10] Lukawski K, Raszewski G, Czuczwar SJ. Interactions of aliskiren, a direct renin inhibitor, with antiepileptic drugs in the test of maximal electroshock in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 819: 108-113.
- [11] Lukawski K, Janowska A, Jakubus T, et al. Combined treatment with gabapentin and drugs affecting the renin-angiotensin system against electroconvulsions in mice [J]. *Eur J Pharmacol*

- col, 2013, 706(1-3): 92-97.
- [12] Sarro GD, Paola ED, Gratteri S, et al. Fosinopril and zofenopril, two angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, potentiate the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice [J]. Pharmacol Res, 2012, 65(3): 285-296.
- [13] Lukawski K, Swiderska G, Czuczwar SJ. Effect of hydrochlorothiazide on the anticonvulsant action of antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice [J]. Pharmacol Rep, 2012, 64(2): 315-320.
- [14] Serafini A, Gigli GL, Gregoraci G, et al. Are Early Seizures Predictive of Epilepsy after a Stroke? Results of a Population-Based Study [J]. Neuroepidemiology, 2015, 45(1): 50-58.
- [15] DeLorenzo RJ, Sun DA, Blair RE, et al. An in vitro model of stroke-induced epilepsy: elucidation of the roles of glutamate and calcium in the induction and maintenance of stroke-induced epileptogenesis [J]. Int Rev Neurobiol, 2007, 81: 59-84.
- [16] Piermartiri TC, Vandresen-Filho S, De Araujo Herculano B, et al. Atorvastatin prevents hippocampal cell death due to quinolinic acid-induced seizures in mice by increasing Akt phosphorylation and glutamate uptake [J]. Neurotox Res, 2009, 16(2): 106-115.
- [17] Bosel J, Gandor F, Harms C, et al. Neuroprotective effects of atorvastatin against glutamate-induced excitotoxicity in primary cortical neurones [J]. J Neurochem, 2005, 92(6): 1386-1398.
- [18] Graham NS, Crichton S, Koutroumanidis M, et al. Incidence and associations of poststroke epilepsy: the prospective South London Stroke Register [J]. Stroke, 2013, 44(3): 605-611.
- [19] Ifergan I, Wosik K, Cayrol R, et al. Statins reduce human blood-brain barrier permeability and restrict leukocyte migration: relevance to multiple sclerosis [J]. Ann Neurol, 2006, 60(1): 45-55.
- [20] Marchi N, Angelov L, Masaryk T, et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption [J]. Epilepsia, 2007, 48(4): 732-742.
- [21] Tchekalarova J, Georgiev V. Angiotensin peptides modulatory system: how is it implicated in the control of seizure susceptibility? [J]. Life Sci, 2005, 76(9): 955-970.
- [22] Guekht A, Bornstein NM. Chapter 34 - Seizures after stroke [M]. Stefan H, Theodore WH, editor. Handbook of Clinical Neurology: Elsevier, 2012, 569-583.
- [23] Alberti A, Paciaroni M, Caso V, et al. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome [J]. Vasc Health Risk Manag, 2008, 4(3): 715-720.
- [24] Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study [J]. Arch Neurol, 2000, 57(11): 1617-1622.
- [25] Feleppa M, Di Iorio W, Saracino DM. Early poststroke seizures [J]. Clin Exp Hypertens, 2006, 28(3-4): 265-270.
- [26] Kulhari A, Strbian D, Sundararajan S. Early onset seizures in stroke [J]. Stroke, 2014, 45(12): e249-e251.
- [27] Battaglia D, Pasca MG, Cesarini L, et al. Epilepsy in shunted posthemorrhagic infantile hydrocephalus owing to pre- or perinatal intra- or periventricular hemorrhage [J]. J Child Neurol, 2005, 20(3): 219-225.
- [28] Hwang JY, Aromolaran KA, Zukin RS. Epigenetic mechanisms in stroke and epilepsy [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(1): 167-182.
- [29] Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2010, 41(9): 2108-2129.
- [30] Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003 [J]. Cerebrovasc Dis, 2003, 16(4): 311-337.