

中青年卒中后癫痫的危险因素及首次抗癫痫药物选择的分析

于跃, 王雁*

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月27日; 录用日期: 2023年3月22日; 发布日期: 2023年3月29日

摘要

目的: 评估中青年患者脑卒中后癫痫发作的危险因素及首选抗癫痫药物情况。方法: 回顾性收集青岛大学附属医院2018年1月~2019年12月中青年(年龄18~65岁)脑卒中患者的临床及影像学资料, 将病人分为卒中后癫痫组和非卒中后癫痫组。计数资料采用卡方检验进行组间比较, 计量资料采用 t 检验或非参数检验进行组间比较。采用二元Logistic分析卒中后癫痫的危险因素。结果: 最终纳入1278例中青年急性缺血性卒中患者, 其中早发性痫性发作发病率为1.4%, 晚发性痫性发作即卒中后癫痫发病率3.8%。2组在NIHSS评分、房颤、恶性肿瘤、TOAST分型及住院期间应用抗生素药物、皮层受累、多脑叶受累、大脑中动脉供血区受累、出血转化及早发性痫性发作比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 多因素Logistic分析显示, NIHSS评分、住院期间应用抗生素药物、皮层受累及早发性痫性发作是中青年卒中后癫痫的独立危险因素($P < 0.05$)。在癫痫发作类型方面, 单纯部分性发作和全面性发作为卒中后癫痫的常见发作类型。在癫痫治疗方面, 丙戊酸钠为最常用的AED药物, 其次为左乙拉西坦。结论: 在中青年卒中患者中, 卒中严重程度(NIHSS评分)、住院期间应用抗生素药物、皮层受累及早发性痫性发作为卒中后癫痫的危险因素, 可作为筛选高风险发病人群的依据并制定癫痫预防方案。

关键词

中青年, 卒中后癫痫, 危险因素, 抗癫痫药物

Risk Factors for Post-Stroke Epilepsy in Young and Middle-Aged Adults and Analysis of First Antiepileptic Drug Selection

Yue Yu, Yan Wang*

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者 Email: drwangyanqd@126.com

文章引用: 于跃, 王雁. 中青年卒中后癫痫的危险因素及首次抗癫痫药物选择的分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4811-4819. DOI: 10.12677/acm.2023.133688

Abstract

Objective: To assess risk factors for post-stroke epilepsy in young and middle-aged adults and first antiepileptic drug selection. **Method:** The clinical and imaging materials of young and middle-aged AIS patients from the Affiliated Hospital of Qingdao University which were collected from January 2018 to December 2019 were analyzed retrospectively, and the patients were assigned into a post-stroke epilepsy group and a non-post-stroke epilepsy group. The chi-square test was used for comparison between groups for count data, and the *t*-test or non-parametric test was used for comparison between groups for measurement data. Binary logistic regression was used to analyze the risk factors for post-stroke epilepsy. **Results:** A total of 1278 young and middle-aged AIS patients were enrolled. Among them, the incidence of early seizure after stroke was 1.4%, while 3.8% was late seizure (*i.e.*, post-stroke epilepsy). Compared the two groups, the differences of NIHSS score, atrial fibrillation, cancer, TOAST, cortical involvement, two or more lobes were involved, the territory of MCA, hemorrhagic transformation, and early seizure were statistically significant ($P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that the factors independently associated with post-stroke epilepsy were NIHSS score, the use of antibiotics during the hospitalization, cortical involvement, and early seizure ($P < 0.05$). Simple partial seizures and generalized seizures were the most common type of post-stroke epilepsy. Sodium valproate was the most commonly used AED of the first choice, followed by levetiracetam. **Conclusions:** Stroke severity, the use of antibiotics during hospitalization, cortical involvement, and early seizure are the high risk factors for post-stroke epilepsy in young and middle-aged patients, which can be used as screening high-risk patients group basis and development of epilepsy prevention programs.

Keywords

Young and Middle-Aged, Post-Stroke Epilepsy, Risk Factor, Antiepileptic Drugs

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2019 年全球疾病负担(Global Burden of Disease Study 2019, GBD)研究显示, 卒中仍是全球范围内第二位死亡原因, 是我国成人致死、致残的首要病因。当前卒中发病呈现出年轻化趋势。在 70 岁以下人群中, 年龄特异性卒中患病率增加 22.0%, 卒中发病率增加 15.0% [1]。卒中后癫痫(Post-Stroke Epilepsy, PSE)作为卒中的严重并发症, 其与较高的死亡率、较差的神经功能预后以及较低的生活质量相关[2]。Sara 等人对 PubMed, Google Scholar 和 Scopus 数据库中 1987~2019 年共 26,045 例患者进行 Meta 分析, 结果显示较小的卒中发病年龄存在更高的 PSE 发病风险[3]。来自伦敦的一项基于人群的前瞻性队列研究显示 65 岁及以下患者发生卒中后癫痫的风险是 85 岁及以上患者的 10 倍[4]。对于尚在工作时期的中青年卒中患者而言, 癫痫发作将更进一步对其个人、家庭乃至社会造成严重负担[5] [6] [7]。然而, 目前国内对中青年患者卒中后癫痫发病相关危险因素及抗癫痫药物(Antiepileptic Drug, AED)选择的研究鲜有报道。本研究通过分析中青年人群卒中后癫痫的危险因素及分析该年龄段首次 AED 选择的特征, 旨在为此年龄段人群的临床预防及治疗提供帮助及参考。

2. 对象与方法

2.1. 对象

2.1.1. 回顾性分析

2018年1月~2019年12月因急性缺血性卒中在青岛大学附属医院神经内科住院治疗的中青年患者的临床和影像学资料。该研究已通过青岛大学附属医院伦理委员会批准。

2.1.2. 纳入标准

1) 符合《急性缺血性卒中急诊急救中国专家共识(2018)》中的卒中诊断标准[8], 且均经 CT 或 MR 证实; 2) 年龄 18~65 岁; 3) 卒中事件与入院间隔时长 ≤ 14 天; 4) 患者或家属均已签署与研究相关的知情同意书。

2.1.3. 排除标准

1) 既往存在癫痫或癫痫发作病史者; 2) 既往颅内出血、蛛网膜下腔出血病史; 3) 脑外伤、脑肿瘤、脑积水等脑结构异常疾病; 4) 临床资料不完善; 5) 住院期间死亡。

2.2. 方法

2.2.1. 一般资料收集

回顾性收集患者入院时的临床资料, 包括人口学特征、既往病史(高血压、糖尿病、高脂血症、房颤、冠心病、恶性肿瘤、既往脑卒中病史)、个人史(吸烟、饮酒史)、卒中病因分型、神经功能缺损严重程度以及常规头颅 CT 或 MR 等资料。根据颅脑 CT 或 MR 确定是否累及大脑中动脉(Middle Cerebral Artery, MCA)供血区以及存在皮层受累。根据临床上常用的缺血性卒中病因分型系统 TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)分型标准, 将缺血性卒中分为 5 种类型: 大动脉粥样硬化型(Large Artery Atherosclerosis, LAA), 心源性卒中型(Cardio-genic Stroke, CS), 小动脉闭塞型(Small-Artery Occlusion Lacunar, SAA), 其他病因型(Stroke of Other Determined Etiology, SOE), 原因不明型(Stroke of Undetermined Etiology, SUE)。此外, 使用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评估卒中严重程度。

2.2.2. 随访

对所有符合纳入标准的急性缺血性脑卒中患者进行电话随访。采用的随访问卷已在之前的研究中证实了其有效性。随访时主要记录患者有无癫痫发作、首次癫痫发作时间、发作类型以及首次抗癫痫药物的应用情况。

2.2.3. 诊断标准

1) 卒中后痫性发作(Post Stroke Seizure, PSS)指卒中发病前无癫痫病史, 在卒中后一定时间发生的痫性发作, 并且不伴有其他原因导致的脑结构异常或全身系统性疾病[9]。按照卒中发病后首次痫性发作是否出现在卒中发病 7 天内将其分为早发性痫性发作(Early Seizure, ES)和晚发性痫性发作(Late Seizure, LS)。由于晚发性痫性发作在未来 10 年内出现再次发作的风险 $> 60\%$, 因此根据 2017 年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)对癫痫的最新修订标准, 晚发性痫性发作即可诊为卒中后癫痫[10]。2) 皮层受累: 绝大多数患者在卒中急性期内完善颅脑 MR 检查, 根据 DWI 确定是否存在皮层受累。关于仅行 CT 检查的患者可根据 NIHSS 评分中的失语、忽视症状以及出现全前循环梗死表现(大脑及高级神经活动障碍、同向偏盲或同向偏视、对侧面部和上下肢的运动和/或感觉障碍)认为其存在皮层梗死。3) 出血转化: 符合《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019》中的诊断标准[11]。

2.2.4. 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验; 非正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验, 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, 采用 Logistic 回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 卒中患者的临床特征分析

本研究回顾性收集中青年急性缺血性卒中患者 1278 例, 男性 899 例, 女性 379 例, 患者平均年龄为 (55.23 ± 7.72) 岁, 中位随访时间 3.6 年 (IQR 3.2~4.1 年); 其中 ES 18 例, 发生率为 1.4%, LS 49 例, 发生率为 3.8%。

3.2. PSE 危险因素的单因素分析

两组患者的年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症、脑梗死病史、吸烟史、饮酒史、住院期间他汀类药物的应用, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组的 NIHSS 评分、房颤、恶性肿瘤、TOAST 分型、住院期间应用抗生素药物、皮层受累、多脑叶受累、MCA 供血区受累、出血转化以及 ES, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

Table 1. Univariate analysis of epilepsy after acute ischemic stroke

表 1. 急性缺血性卒中后癫痫发作的单因素分析

因素	癫痫组 (n = 49)	无癫痫组 (n = 1229)	Z/ χ^2 值	P 值
性别[例(%)]			0.022	0.881
男	34 (69.4%)	865 (70.4%)		
女	15 (30.6%)	364 (29.6%)		
年龄[分 $M(Q_1, Q_3)$]	55.32 \pm 5.90	55.26 \pm 7.73	0.170	0.865
既往史[例(%)]				
高血压	32 (65.3%)	870 (70.8%)	0.682	0.409
糖尿病	16 (32.7%)	416 (33.8%)	0.030	0.862
房颤	5 (10.2%)	51 (4.1%)	4.122	0.042
恶性肿瘤	4 (8.2%)	34 (2.8%)	4.757	0.029
脑梗死	6 (12.2%)	150 (12.2%)	0.000	0.993
吸烟史[例(%)]	21 (42.9%)	516 (42%)	0.015	0.903
饮酒史[例(%)]	16 (32.7%)	426 (34.7%)	0.084	0.772
TOAST 分型[例(%)]			17.276	0.004
LAA	31 (63.3%)	661 (53.8%)		
CS	6 (12.2%)	47 (3.8%)		
SAA	6 (12.2%)	361 (29.4%)		

Continued

SOE	4 (8.2%)	51 (4.1%)		
SUE	1 (2%)	89 (7.2%)		
NIHSS 评分[分 $M(Q_1, Q_3)$]	5 (2, 7.5)	2 (1, 4)	4.856	<0.001
静脉溶栓[例(%)]	2 (4.1%)	95 (7.7%)	0.894	0.344
他汀[例(%)]	48 (98%)	121 (98.6%)	0.147	0.702
降压类药物[例(%)]	23 (46.9%)	545 (44.3%)	0.128	0.720
抗生素类药物[例(%)]	12 (24.5%)	49 (4.0%)	43.580	<0.001
皮层受累[例(%)]	36 (73.5%)	95 (24%)	60.130	<0.001
多脑叶受累[例(%)]	33 (67.3%)	265 (21.6%)	58.304	<0.001
MCA 供血区[例(%)]	41 (83.7%)	616 (50.1%)	12.714	<0.001
出血转化[例(%)]	6 (12.2%)	33 (2.7%)	14.556	<0.001
ES [例(%)]	10 (20.4%)	8 (0.6%)	141.324	<0.001

注: LAA 为大动脉粥样硬化型; CS 心源性卒中型; SAA 小动脉闭塞型; SOE 其他病因型; SUE 原因不明型; NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表; MCA 为大脑中动脉; ES 为早发性痫性发作。

3.3. PSE 危险因素的 Logistic 回归分析

将急性缺血性卒中后是否出现 LS 作为因变量(否 = 0, 是 = 1), 将单因素分析中差异具有统计学意义的因素作为自变量, 纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示 NIHSS 评分($B = 0.07, P = 0.03, OR = 1.073, 95\% CI = 1.006 \sim 1.144$)、住院期间抗生素药物的应用($B = 1.343, P = 0.005, OR = 3.830, 95\% CI = 1.489 \sim 9.852$)、皮层受累($B = 1.238, P = 0.035, OR = 3.447, 95\% CI = 1.089 \sim 10.912$)以及 ES ($B = 3.493, P < 0.001, OR = 32.872, 95\% CI = 9.713 \sim 111.248$)是 PSE 的独立危险因素。见表 2。

Table 2. Multifactorial logistic analysis of post ischemic stroke epilepsy
表 2. 急性缺血性卒中后癫痫发作的多因素 Logistic 分析

变量	B 值	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
房颤	-0.766	0.970	0.623	0.430	0.465	0.069~3.113
恶性肿瘤	0.441	0.725	0.370	0.543	1.554	0.375~6.437
TOAST 分型			2.190	0.701		
LAA						1.000 (参考)
CS	0.302	0.887	0.116	0.733	1.353	0.238~7.703
SAA	0.423	0.628	0.454	0.500	1.527	0.446~5.224
SOE	0.076	0.643	0.014	0.906	1.079	0.306~3.805
SUE	-1.405	1.197	1.378	0.241	0.245	0.024~2.563
NIHSS 评分	0.070	0.033	4.546	0.033	1.073	1.006~1.144
抗生素类药物	1.343	0.482	7.764	0.005	3.830	1.489~9.852
皮层受累	1.238	0.588	4.432	0.035	3.447	1.089~10.912

Continued

多脑叶受累	0.743	0.564	1.735	0.188	2.101	0.696~6.344
MCA 供血区	1.129	0.507	4.959	0.026	3.092	1.145~8.349
出血转化	0.792	0.586	1.829	0.176	2.209	0.701~6.964
ES	3.493	0.622	31.527	<0.001	32.872	9.713~111.248

注: LAA 为大动脉粥样硬化型; CS 心源性卒中型; SAA 小动脉闭塞型; SOE 其他病因型; SUE 原因不明型; NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表; MCA 为大脑中动脉; ES 为早发性痫性发作。

3.4. PSE 的发作类型

58 例急性缺血性卒中患者发病后出现痫性发作, 其中 18 例患者出现 ES, 49 例患者出现 LS。在 ES 患者中, 单纯部分性发作 7 例(38.9%), 复杂部分性发作 4 例(22.2%), 全面性发作 6 例(33.3%), 癫痫持续状态者 1 例(5.6%)。在 LS 患者中, 单纯部分性发作 18 例(36.7%), 复杂部分性发作 6 例(12.2%), 全面性发作 24 例(49%), 癫痫持续状态者 1 例(2%)。见表 3。

Table 3. Comparison of post ischemic stroke epilepsy in the form of early-onset and late-onset

表 3. 早发性痫性发作和晚发性痫性发作的类型比较

发作形式	早发性痫性发作(n = 18)	晚发性痫性发作(n = 49)
单纯部分性发作	7 (38.9%)	18 (36.7%)
复杂部分性发作	4 (22.2%)	6 (12.2%)
全面性发作	6 (33.3%)	24 (49%)
癫痫持续状态	1 (5.6%)	1 (2%)

3.5. PSE 首次抗癫痫药物的选择

在 49 例卒中后癫痫患者中, 38 例患者应用抗癫痫药物。收集到明确首选抗癫痫药物用药记录的患者 35 例, 其中丙戊酸钠(42.8%)为最常见的首选抗癫痫用药, 其次为左乙拉西坦(20%)、奥卡西平(17.1%)、卡马西平(11.4%)、托吡酯(4.1%)和拉考沙胺(2.8%), 见表 4。

Table 4. Initial antiepileptic drugs in young and middle-aged patients with post ischemic stroke epilepsy

表 4. 中青年急性缺血性卒中后癫痫患者首选的抗癫痫药物

首选的抗癫痫药	例数
丙戊酸钠	15 (42.8%)
左乙拉西坦	7 (20%)
奥卡西平	6 (17.1%)
卡马西平	4 (11.4%)
托吡酯	2 (4.1%)
拉考沙胺	1 (2.8%)

4. 讨论

PSE 是急性脑血管事件后的常见并发症, 其与较高的致残率及死亡率相关[12]。由于在研究设计、卒

中亚型、随访时间和卒中后痫性发作的分类定义等方面存在差异, 不同流行病学研究对 PSE 发病率的报道差异较大, 约在 2%~20% 之间[10]。Petra 等人对 1066 例年龄在 18~70 岁的急性缺血性卒中患者的长期随访(IQR 4.1~10.9)研究显示, ES 患者 26 例, 发病率为 2.4%, LS 即 PSE 患者 84 例, 发病率为 7.9% [7]。在本研究的 1278 例中青年(18~65 岁)卒中患者中, ES 发病率约为 1.4%, PSE 发病率为 3.8%。

目前, 多数研究一致认为 ES 是卒中后癫痫的独立危险因素, 同时在公认度最高的卒中后癫痫风险模型 SeLECT 评分中占据较大比重[3] [13]。在本研究中也得到了相同结果并且显示出 ES 患者面临着较高的 PSE 发病风险(OR 值 = 32.872)。ES 的发病机制被认为是急性脑缺血缺氧损伤后引起的短暂性细胞生化功能障碍, 因此属于急性症状性癫痫发作。但 Lin 等人认为, ES 增加了未来患 PSE 的易感性, 可能代表 PSE 的早期阶段, 但目前尚不清楚 ES 发展为 LS 的病理机制[14]。

本研究显示卒中严重程度(NIHSS 评分)是 PSE 的独立危险因素。Carolina 等人在对 8 个国家队列的 4229 名缺血性卒中患者的回顾性研究中得到相同结果[15]。Julian 等人认为 NIHSS 评分与 PSE 的发病风险可能与更广泛的皮层受累相关[16]。此外, 皮层受累在本研究中也显示出较高的致病性, 这一结果同样得到了动物实验和临床研究的证实。Karhunen 等人 and Kelly 等人分别在大脑皮层光血栓形成和大脑中动脉闭塞卒中大鼠模型中发现了皮层损伤后出现 PSE [17] [18]。近期台湾一项基于 6512 例青年(19~44 岁)卒中患者的回顾性研究表明, 失语与卒中后癫痫发病相关, 这一研究也间接表明了皮层损伤后的高致痫风险[19]。此外, 我们未在多因素分析中发现 MCA 供血区及多脑叶受累及大动脉粥样硬化型脑卒中等具有显著统计学差异, 考虑可能与纳入人群、研究设计及样本量差异有关。

在本组中青年卒中患者的队列中发现住院期间抗生素药物的应用是 PSE 相关的独立危险因素, 考虑可能与细菌感染和抗生素药物本身相关。在 PSE 与细菌感染相关性方面, Keller 等人对 302 例缺血性卒中患者进行回顾性分析, 发现住院期间感染是 PSE 的独立危险因素[20]。在抗生素药物相关癫痫发作方面, Raoul 等人的一项关于抗生素药物与癫痫发作关系的系统评价显示两者之间的关联证据极低(证据类别 III~IV)。尽管如此, 有研究报道在应用 β 内酰胺、第四代头孢菌素、环丙沙星和亚胺培南同时合并脑损伤、肾功能异常时癫痫发作的风险增加[21]。然而, 抗生素应用与 PSE 相关性的结论需要在未来多中心大样本研究中验证并探索其作用机制, 指导临床合理用药。

PSE 同其他所致癫痫的病因一样可表现为多种发作形式, 其中单纯部分性发作和全面性发作较为常见。在我们的研究中, ES 以单纯部分性发作为主(38.9%), 而 LS 主要为全面性发作(49%)。这一结果与 Kathryn 等人的研究相一致[22]。因 ES 被定义为卒中发病 7 天内出现的症状性癫痫, 因此多数患者的发作特别是单纯部分性发作可在住院期间被临床医师察觉, 而在卒中患者出院后这种短暂性发作事件(细微的面部抽搐、眼球偏斜、眼球震颤)易被忽视。这一结论提示临床医师在临床实践中对 PSE 高风险人群进行适当科普教育, 提高患者及家属的自我识别能力。

在卒中后癫痫的治疗方面, 欧洲及中国专家指南均不推荐在卒中后预防性使用 AED, 但对于出现卒中后癫痫复发的患者应启动抗癫痫治疗[9] [23]。同时抗癫痫药物选择需结合患者年龄、性别、卒中二级预防用药及合并症等因素综合考虑。目前, PSE 药物治疗的选择依据多来自于老年人群中的不同病因所致局灶性癫痫的随机对照试验结果, 而关于中青年人群的研究则相对缺乏[24]。本研究显示, 最常应用的 AED 为丙戊酸钠, 与来自英国的 Stephen 等人研究结果一致[25]。根据 Gilad 等人对 72 名自发性脑出血患者的一项随机对照试验发现丙戊酸钠组患者具有更好的神经功能预后, 考虑丙戊酸钠可能具有神经保护或神经重塑作用, 但该假设是否同样在缺血性卒中及蛛网膜下腔出血中成立尚不明确[26]。此外, 左乙拉西坦是本研究队列中仅次于丙戊酸钠的抗癫痫类药物。研究显示, 左乙拉西坦与传统 AED 虽在癫痫控制方面未见显著差异, 但其具有更好的药物保留率和耐受性, 同时副作用发生率低, 与抗血小板、抗凝类药物无显著相互作用, 有望成为卒中后癫痫的首选用药[27] [28]。

本研究存在以下局限性: 1) 本研究为回顾性研究, 存在一定的选择偏倚; 2) 采用电话问卷的方式确定卒中后癫痫患者可能会忽视亚临床型癫痫发作的情况, 从而导致卒中后癫痫的发病率被低估; 3) 样本量较少, 需更大样本的多中心研究进一步验证结果。

5. 总结

综上所述, 本研究显示 NIHSS 评分、皮层受累及 ES 为中青年人群的卒中后癫痫独立危险因素, 而与以往研究不同的是本研究发现了住院期间抗生素药物与卒中后癫痫的相关性。卒中后癫痫的发作类型与老年人群卒中后癫痫研究报道相一致, 以单纯性发作和全面性发作为主。在癫痫治疗方面, 丙戊酸钠为最常用的首选 AED。本研究揭示了中青年人群卒中后癫痫的危险因素, 旨在指导临床医师更好地识别高风险人群及制定更个体化的癫痫预防和治疗方案。

参考文献

- [1] (2021) Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, **20**, 795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- [2] Zelano, J. (2020) Prognosis of Poststroke Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **104**, Article ID: 106273. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.026>
- [3] Gasparini, S., Ascoli, M., Brigo, F., et al. (2020) Younger Age at Stroke Onset but Not Thrombolytic Treatment Predicts Poststroke Epilepsy: An Updated Meta-Analysis. *Epilepsy & Behavior*, **104**, Article ID: 106540. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106540>
- [4] Graham, N.S., Crichton, S., Koutroumanidis, M., et al. (2013) Incidence and Associations of Poststroke Epilepsy: The Prospective South London Stroke Register. *Stroke*, **44**, 605-611. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000220>
- [5] Arntz, R.M., Maaijwee, N.A., Rutten-Jacobs, L.C., et al. (2013) Epilepsy after TIA or Stroke in Young Patients Impairs Long-Term Functional Outcome: The FUTURE Study. *Neurology*, **81**, 1907-1913. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436619.25532.f3>
- [6] Huang, C.W., Saposnik, G., Fang, J., et al. (2014) Influence of Seizures on Stroke Outcomes: A Large Multicenter Study. *Neurology*, **82**, 768-776. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000166>
- [7] Redfors, P., Holmegaard, L., Pedersen, A., et al. (2020) Long-Term Follow-Up of Post-Stroke Epilepsy after Ischemic Stroke: Room for Improved Epilepsy Treatment. *Seizure*, **76**, 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.01.009>
- [8] 中国老年医学学会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会卒中组, 中国卒中学会急救医学分会. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识 2018[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(9): 56-67.
- [9] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 卒中后癫痫诊治的中国专家共识[J]. 中华脑血管病杂志, 2022, 16(2): 80-83.
- [10] Doria, J.W. and Forgacs, P.B. (2019) Incidence, Implications, and Management of Seizures Following Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **19**, 37. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0957-4>
- [11] 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(4): 252-265.
- [12] Tanaka, T. and Ihara, M. (2017) Post-Stroke Epilepsy. *Neurochemistry International*, **107**, 219-228. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.002>
- [13] Galovic, M., Döhler, N., Erdélyi-Canavese, B., et al. (2018) Prediction of Late Seizures after Ischaemic Stroke with a Novel Prognostic Model (the SeLECT Score): A Multivariable Prediction Model Development and Validation Study. *The Lancet Neurology*, **17**, 143-152. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30404-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30404-0)
- [14] Lin, R., Yu, Y., Wang, Y., et al. (2021) Risk of Post-Stroke Epilepsy Following Stroke-Associated Acute Symptomatic Seizures. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 707732. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.707732>
- [15] Ferreira-Atuesta, C., Döhler, N., Erdélyi-Canavese, B., et al. (2021) Seizures after Ischemic Stroke: A Matched Multi-center Study. *Annals of Neurology*, **90**, 808-820. <https://doi.org/10.1002/ana.26212>
- [16] Conrad, J., Pawlowski, M., Dogan, M., et al. (2013) Seizures after Cerebrovascular Events: Risk Factors and Clinical Features. *Seizure*, **22**, 275-282. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.01.014>
- [17] Karhunen, H., Bezvenyuk, Z., Nissinen, J., et al. (2007) Epileptogenesis after Cortical Photothrombotic Brain Lesion

- in Rats. *Neuroscience*, **148**, 314-324. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.05.047>
- [18] Kelly, K.M., Jukkola, P.I., Yin, G., *et al.* (2018) Poststroke Epilepsy Following Transient Unilateral Middle Cerebral and Common Carotid Artery Occlusion in Young Adult and Aged F344 Rats. *Epilepsy Research*, **141**, 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.02.002>
- [19] Do, P.T., Chen, L.Y., Chan, L., *et al.* (2022) Risk Factors for Postischemic Stroke Epilepsy in Young Adults: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 880661. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.02.002>
- [20] Keller, L., Hobohm, C., Zeynalova, S., *et al.* (2015) Does Treatment with t-PA Increase the Risk of Developing Epilepsy after Stroke? *Journal of Neurology*, **262**, 2364-2372. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7850-0>
- [21] Sutter, R., Rüegg, S. and Tschudin-Sutter, S. (2015) Seizures as Adverse Events of Antibiotic Drugs: A Systematic Review. *Neurology*, **85**, 1332-1341. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002023>
- [22] O'Connor, K.L., Westover, M.B., Phillips, M.T., *et al.* (2014) High Risk for Seizures Following Subarachnoid Hemorrhage Regardless of Referral Bias. *Neurocritical Care*, **21**, 476-482. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-9974-y>
- [23] Holtkamp, M., Beghi, E., Benninger, F., *et al.* (2017) European Stroke Organisation Guidelines for the Management of Post-Stroke Seizures and Epilepsy. *European Stroke Journal*, **2**, 103-115. <https://doi.org/10.1177/2396987317705536>
- [24] Chang, R.S., Leung, W.C., Vassallo, M., *et al.* (2022) Antiepileptic Drugs for the Primary and Secondary Prevention of Seizures after Stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, Cd005398. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005398.pub4>
- [25] Stephen, L.J. (2003) Drug Treatment of Epilepsy in Elderly People: Focus on Valproic Acid. *Drugs Aging*, **20**, 141-152. <https://doi.org/10.2165/00002512-200320020-00005>
- [26] Gilad, R., Boaz, M., Dabby, R., *et al.* (2011) Are Post Intracerebral Hemorrhage Seizures Prevented by Anti-Epileptic Treatment? *Epilepsy Research*, **95**, 227-231. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.002>
- [27] Tanaka, T., Fukuma, K., Abe, S., *et al.* (2021) Antiseizure Medications for Post-Stroke Epilepsy: A Real-World Prospective Cohort Study. *Brain and Behavior*, **11**, e2330. <https://doi.org/10.1002/brb3.2330>
- [28] Loikas, D., Linnér, L., Sundström, A., *et al.* (2021) Post-Stroke Epilepsy and Antiepileptic Drug Use in Men and Women. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **129**, 148-157. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13617>