

本文引用:张俊华,于明,祁英杰,等.醒脑静注射液联合丙戊酸钠治疗脑卒中后癫痫疗效观察[J].新乡医学院学报,2020,37(9):852-855,858. DOI:10.7683/xxxyxb.2020.09.010.

【临床研究】

醒脑静注射液联合丙戊酸钠治疗脑卒中后癫痫疗效观察

张俊华¹,于明²,祁英杰¹,耿瑜睿¹,孙亚云¹,苏建华¹

(1. 江苏大学附属金坛医院神经内科,江苏 金坛 213200;2. 江苏大学附属医院神经内科,江苏 镇江 212001)

摘要: 目的 观察醒脑静注射液联合丙戊酸钠治疗脑卒中后癫痫的疗效和安全性。方法 选择2017年10月至2019年10月江苏大学附属金坛医院收治的86例脑卒中后癫痫患者为研究对象,采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组43例,剔除中途终止和随访脱落者,最终纳入疗效评估者对照组42例、观察组41例。2组患者均给予丙戊酸钠缓释片500 mg,口服,每日2次,治疗4周;在此基础上,观察组患者给予醒脑静注射液20 mL,静脉滴注,每日1次,治疗4周。比较2组患者总有效率、治疗期间不良反应发生率及治疗前后累及导联数和痫样放电情况;分别于治疗前后采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测2组患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平,采用酶联免疫吸附法检测血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平。**结果** 观察组和对照组患者总有效率分别为95.12% (39/41)、73.81% (31/42),观察组患者总有效率显著高于对照组($\chi^2 = 8.765$, $P < 0.05$)。治疗前2组患者累及导联数和痫样放电次数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组患者治疗后累及导联数和痫样放电次数均低于治疗前($P < 0.01$);治疗后,观察组患者累及导联数和痫样放电次数均低于对照组($P < 0.01$)。治疗前2组患者血清NSE、TNF- α 、IL-6、ICAM-1水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组患者治疗后血清NSE、TNF- α 、IL-6、ICAM-1水平均低于治疗前($P < 0.01$);治疗后,观察组患者血清NSE、TNF- α 、IL-6、ICAM-1水平低于对照组($P < 0.01$)。对照组和观察组患者不良反应发生率分别为9.52% (4/42)、12.20% (5/41),2组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.037$, $P > 0.05$)。**结论** 醒脑静注射液联合丙戊酸钠治疗能降低脑卒中后癫痫患者血清NSE、TNF- α 、IL-6和ICAM-1水平,治疗效果优于单用丙戊酸钠,且不增加不良反应发生率。

关键词: 卒中后癫痫;醒脑静注射液;丙戊酸钠;安全性

中图分类号: R742.1 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2020)09-0852-05

Effect of Xingnaojing injection combined with sodium valproate in the treatment of post-stroke epilepsy

ZHANG Junhua¹, YU Ming², QI Yingjie, GENG Yurui¹, SUN Yayun¹, SU Jianhua¹

(1. Department of Neurology, Jintan Hospital Affiliated to Jiangsu University, Jintan 213200, Jiangsu Province, China; 2. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu Province, China)

Abstract: **Objective** To observe the efficacy and safety of Xingnaojing injection combined with sodium valproate in the treatment of post-stroke epilepsy. **Methods** Eighty-six post-stroke epilepsy patients in Jintan Hospital Affiliated to Jiangsu University from October 2017 to October 2019 were selected as the research objects. The patients were divided into control group ($n = 43$) and observation group ($n = 43$) by using the random number table. The patients who withdrawal from the study or loss of follow-up were eliminated. Finally, 42 patients were assigned to the control group and 41 patients were assigned to the observation group. All patients took orally sustained-release tablets 500 mg, twice a day for 4 weeks; on this basis, the patients in the observation group were given Xingnaojing injection 20 mL for 4 weeks. The total effective rate and adverse reactions of patients were compared between the two groups. The number of involved lead and epileptiform discharge of patients were compared between the two groups before and after treatment. The serum levels of neuron specific enolase (NSE), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) of patients were detected by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the serum levels of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) of patients were detected by ELISA. **Results** The total effective rate of patients in the observation group and control group was 95.12% (39/41), 73.81% (31/42), respectively; the total effective rate of patients in the observation group was significantly higher than that in

DOI:10.7683/xxxyxb.2020.09.010

收稿日期:2020-02-22

作者简介:张俊华(1977-),男,江苏金坛人,硕士,主任医师,研究方向:脑血管病和癫痫。

通信作者:苏建华(1969-),男,江苏金坛人,学士,主任医师,研究方向:脑血管病和癫痫;E-mail:sjh2385225@163.com。

the control group ($\chi^2 = 8.765, P < 0.05$). There was no significant difference in the number of involved lead and epileptiform discharge of patients between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The number of involved lead and epileptiform discharge of patients after treatment was significantly lower than that before treatment in the two groups ($P < 0.01$) ; after treatment, the number of involved lead and epileptiform discharge of patients in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). There was no significant difference in serum NSE, TNF- α , IL-6 and ICAM-1 levels of patients between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The serum NSE, TNF- α , IL-6 and ICAM-1 levels of patients in the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$) ; the serum NSE, TNF- α , IL-6 and ICAM-1 levels of patients in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment ($P < 0.01$). The incidence of adverse reactions in the control group and observation group was 9.52% (4/42), 12.20% (5/41), respectively; there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2 = 1.037, P > 0.05$). **Conclusion** Xingnaojing injection combined with sodium valproate can reduce the serum levels of NSE, TNF- α , IL-6 and ICAM-1 of patients with post-stroke epilepsy. The therapeutic effect is better than sodium valproate alone, and does not increase the occurrence of adverse reactions.

Key words: post-stroke epilepsy; Xingnaojing injection; sodium valproate; safety

脑卒中是神经内科常见疾病,具有患病率高、致残率高和病死率高等特点^[1-3]。癫痫是脑卒中的严重并发症,调查显示,脑卒中后癫痫(post-stroke epilepsy, PSE)约占癫痫患者的10%,60岁以上的癫痫患者中,约40%为PSE^[4]。PSE可加重患者神经功能缺损,影响患者的生存质量,导致患者的致残率与病死率增加。目前,临幊上主要采用抗癫痫药物治疗PSE。本研究旨在探讨醒脑静注射液联合丙戊酸钠治疗PSE的疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年10月至2019年10月于江苏大学附属金坛医院神经内科就诊的86例PSE患者为研究对象。病例纳入标准:(1)符合第5届全国脑血管病学术会议制定的诊断标准,并经CT或磁共振成像检查证实为脑卒中^[5];(2)符合国际抗癫痫联盟制定的癫痫诊断标准,脑电图检查呈典型癫痫表现^[6]。排除标准:(1)原发性癫痫和既往有癫痫病史者;(2)颅内感染、颅内肿瘤、脑外伤、颅脑手术等所致的继发性癫痫;(3)认知功能障碍者及随访不合作者;(4)肝肾功能异常者;(5)妊娠期和哺乳期妇女;(6)对本研究所用药物过敏者。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:2017016)。所有研究对象及其家属签署知情同意书。按随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组43例。研究过程中,对照组有1例患者未能完成随访自行脱落,观察组有2例患者未能完成随访自行脱落。研究结束时,对照组42例、观察组41例完成全部治疗及评估。对照组:男24例,女18例;年龄54~80(65.9±6.8)岁;卒中类型:脑血栓形成7例,脑栓塞19例,脑出血16例;癫痫发作类型:单纯发作15例,全身强直阵挛发作19例,复杂发作4例,混合性发作4例;癫痫发病时间:早发型癫痫17例,迟发型癫痫25例。观察组:男22例,女19例;年龄52~82(66.5±8.2)岁;卒中类型:脑血栓形成8例,脑栓塞18例,脑出血15例;癫痫发作类型:单纯发作13例,全身强直阵挛发作22例,复杂发作2例,混合性发作4例;癫痫发病时间:早发型癫痫19例,迟发型癫痫22例。2组患者的性别、年龄、卒中类型、癫痫发作类型及癫痫发病时间等比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 2组患者均根据基础疾病给予降血糖、控制血压、降血脂、抗血小板聚集、抗凝、降低颅内压、脑保护等相关治疗。在此基础上,对照组患者给予丙戊酸钠缓释片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字H20010595]500 mg,口服,每日2次;观察组患者在对照组的基础上予以醒脑静注射液(大理药业股份有限公司,国药准字Z53021639)20 mL,加入生理盐水或50 g·L⁻¹葡萄糖注射液250 mL中静脉滴注,每日1次,2组均持续用药4周。

1.3 观察指标 (1)临床疗效:治疗后评估2组患者的治疗效果。控制:患者治疗后未再发作癫痫;显效:治疗后癫痫发作频率减少75%~90%;有效:治疗后癫痫发作频率减少50%~74%;无效:治疗后癫痫发作频率减少<50%。总有效率=控制率+显效率+有效率^[7]。(2)2组患者于治疗前后进行脑电图检查,记录脑电图上痫样放电最显著区域180 s内累及导联数和痫样放电数。(3)血液指标检测:分别于治疗前后抽取2组患者空腹静脉血5 mL,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清神经元特异

性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平(试剂盒购自上海拜力生物科技有限公司);应用酶联免疫吸附法检测血清细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)水平(试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司)。(4)不良反应:记录 2 组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后指标比较采用配对 t 检验,2 组之间比较采用独立样本 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 结果见表 1。观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组患者临床疗效比较

Tab. 1 Comparison of the curative effect of patients between the two groups

组别	n	控制/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
对照组	42	16(38.10)	10(23.81)	5(11.90)	11(26.19)	73.81
观察组	41	26(63.41)	9(21.95)	4(9.76)	2(4.88)	95.12
χ^2					8.765	
P					0.033	

2.2 2 组患者累及导联数和痫样放电比较 结果见表 2。治疗前 2 组患者累及导联数和痫样放电次数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者治疗后累及导联数和痫样放电次数均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后,观察组患者累及导联数和痫样放电次数均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 2 组患者累及导联数和痫样放电次数比较

Tab. 2 Comparison of the involved lead number and the epileptiform discharges number of patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	累及导联数/个	痫样放电次数
对照组			
治疗前	43	7.40 \pm 1.29	15.05 \pm 2.49
治疗后	42	4.60 \pm 1.29 ^a	9.98 \pm 2.57 ^a
观察组			
治疗前	43	7.27 \pm 1.34	14.68 \pm 2.32
治疗后	41	3.39 \pm 1.32 ^{ab}	7.95 \pm 1.87 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.01$;与对照组比较^b $P < 0.01$ 。

2.3 2 组患者血液指标比较 结果见表 3。治疗前 2 组患者血清 NSE、TNF- α 、IL-6、ICAM-1 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者治疗后血

清 NSE、TNF- α 、IL-6、ICAM-1 水平均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后,观察组患者血清 NSE、TNF- α 、IL-6、ICAM-1 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 3 2 组患者血清 NSE、TNF- α 、IL-6、ICAM-1 水平比较

Tab. 3 Comparison of serum levels of NSE, TNF- α , IL-6 and ICAM-1 of patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NSE/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	ICAM-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组					
治疗前	43	65.3 \pm 7.8	68.5 \pm 7.8	49.0 \pm 6.1	350.0 \pm 36.2
治疗后	42	58.7 \pm 7.8 ^a	60.7 \pm 6.7 ^a	42.5 \pm 5.7 ^a	288.6 \pm 37.7 ^a
观察组					
治疗前	43	66.5 \pm 7.7	69.2 \pm 7.9	49.4 \pm 6.8	343.2 \pm 38.7
治疗后	41	54.8 \pm 7.4 ^{ab}	57.0 \pm 6.3 ^{ab}	38.8 \pm 5.2 ^{ab}	261.5 \pm 32.7 ^{ab}

注:与治疗前比较^a $P < 0.01$;与对照组比较^b $P < 0.01$ 。

2.4 2 组患者治疗期间不良反应比较 对照组患者治疗期间发生胃肠道反应 1 例,皮疹 1 例,肝功能异常 2 例,不良反应发生率为 9.52% (4/42);观察组患者治疗期间发生胃肠道反应 2 例,肝功能异常 3 例,不良反应发生率为 12.20% (5/41);经对症处理后均好转。2 组患者未发生严重的不良反应。2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.037, P > 0.05$)。

3 讨论

随着生活方式的改变及人口老龄化的加剧,脑卒中的发病率在逐年升高,且呈年轻化趋势^[8-9]。PSE 是发生在脑卒中后一定时间内的癫痫发作^[10],根据不同的癫痫初次发作时间将 PSE 分为早发性癫痫(early seizure, ES)和迟发性癫痫(late seizure, LS)。国际抗癫痫联盟认为,脑卒中后 1 周内发生的癫痫为 ES,脑卒中后 1 周后发生的癫痫为 LS^[11];而国内专家认为脑卒中后 2 周内发生的癫痫为 ES;脑卒中后 2 周后发生的癫痫为 LS^[10]。

PSE 的发病机制可能有以下几个方面:(1)脑组织缺血缺氧后释放大量的谷氨酸,进而导致局部脑细胞代谢障碍、 γ -氨基丁酸受体变性、大脑皮层和海马的兴奋性增高,促使癫痫的发生^[12];(2)卒中病灶处脑血流减少,脑组织灌注不足,神经元受损及代谢障碍,机体出现过度兴奋引发癫痫^[13];(3)脑卒中后脑部神经免疫系统活化,炎症反应增强,炎症因子增加,促进局部神经组织异常放电引发癫痫^[14];(4)卒中发病的早期,下丘脑-垂体-肾上腺轴被激活,血浆皮质醇水平增高,引起神经细胞异常放电,导致癫痫的发生^[15];(5)脑出血急性期,含铁血黄素沉积在大脑皮质,神经细胞的兴奋性增加,从而导致癫痫的发生;(6)脑卒中发病 2 周后,病灶处神经胶质细胞

增生和瘢痕形成,大多于2个月后形成“中风囊”,对脑组织的机械性压迫和刺激作用引起癫痫^[16]。

脑卒中可引起癫痫的发生,而脑卒中后癫痫又会进一步增加脑组织的损害,加重患者的病情,因此,寻求安全有效的治疗方法至关重要。丙戊酸钠是临床治疗癫痫的传统常用药物,其能够促进γ-氨基丁酸的释放,增加脑组织中γ-氨基丁酸的浓度,增强抑制性氨基酸的作用;另外,还可抑制钙离子内流,起到稳定细胞膜、抑制癫痫发作的作用^[17-18]。但抗癫痫药物的不良反应较大,尤其是联合使用抗癫痫药物,会加重不良反应的发生。本研究中,作者使用醒脑静注射液联合丙戊酸钠缓释片治疗PSE。醒脑静注射液的主要成分为麝香、栀子、郁金和冰片,能改善脑部微循环,减轻脑水肿,清除自由基,抑制脑神经元凋亡,减少内源性致热源,起到保护脑细胞的作用^[19]。有研究发现,醒脑静能增强γ-氨基丁酸的活性,减弱谷氨酸兴奋性毒性,同时可通过阻断电压依赖性通道,减轻突触的兴奋冲动,从而起抗癫痫作用^[20]。

本研究中,观察组患者的临床疗效显著优于对照组,且治疗后观察组患者累及导联数和痫样放电次数低于对照组,说明醒脑静注射液联合丙戊酸钠缓释片治疗脑卒中后癫痫的效果优于单用丙戊酸钠缓释片。NSE是生物体内的糖酵解代谢酶,主要存在于神经元和神经内分泌细胞中,在脑组织受损时,神经元细胞膜通透性增加,此时NSE透过细胞膜进入细胞间隙进而到达脑脊液或通过血脑屏障进入外周血,因此,脑脊液或外周血NSE水平可反映神经元受损程度^[21]。研究表明,在癫痫发作过程中释放的谷氨酸产生兴奋性毒性作用,产生大量自由基,破坏血脑屏障,使NSE和炎症因子进入体内^[22]。因此,有学者提出可通过监测血清NSE和炎症因子水平来评估癫痫患者的疗效和预后^[23]。本研究发现,对照组和观察组患者治疗后血清NSE、TNF-α、IL-6水平均较治疗前明显降低,且观察组患者治疗后血清NSE、TNF-α、IL-6水平低于对照组,说明单用丙戊酸钠和联合用药均能通过降低血清NSE和炎症因子水平起到控制癫痫的作用,且联合用药较单用丙戊酸钠效果更显著。ICAM-1是一种由5个功能区组成的免疫球蛋白,相对分子质量为76 000~114 000^[24]。正常人体血管内皮细胞表面ICAM-1呈低表达或不表达,当机体出现缺氧缺血、应激反应和炎症反应时,ICAM-1浓度会明显升高。癫痫发作时外周血白细胞表面ICAM-1升高,促使白细胞及血管内皮细胞黏附,发生一系列级联反应,增强炎症反应,从而损伤神经细胞^[25]。本研究中,对照组和

观察组患者治疗后血清ICAM-1水平均低于治疗前,且观察组患者治疗后血清ICAM-1水平低于对照组,提示联合用药效果优于单用丙戊酸钠治疗。2组患者治疗后胃肠道反应、皮疹和肝功能异常等不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示联合治疗不增加其不良反应发生率,具有良好的安全性。

综上所述,醒脑静注射液联合丙戊酸钠治疗PSE能降低血清NSE、TNF-α、IL-6和ICAM-1水平,治疗效果优于单用丙戊酸钠,且不增加不良反应。但本研究的样本量较小,随访时间较短,未观察2组患者的长期疗效,有待今后进一步研究。

参考文献:

- 孙海欣,王文志.中国脑卒中患病率、发病率和死亡率调查结果发表[J].中华神经科杂志,2017,50(5):337.
- 陈巧风.艾灸联合护理程序干预对脑卒中患者吞咽困难症状康复的影响[J].新乡医学院学报,2020,37(3):291-295.
- 刘晓蔓,王军,李诗梦,等.针刺配合语言训练治疗脑卒中后构音障碍患者的临床效果[J].世界中医药,2020,15(15):2312-2316.
- HSIEH C Y, LAI E C, YANG Y H, et al. Comparative stroke risk of antiepileptic drugs in patients with epilepsy [J]. Epilepsia, 2013, 54(1):172-180.
- 魏兴海.第五届全国脑血管病学术会议简介[J].现代康复,2000,4(3):357.
- LAFRANCE W C J R, BAKER G A, DUNCAN R, et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures:a staged approach:a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force[J]. Epilepsia, 2013,54(11):2005-2018.
- 梁晓霞.醒脑静辅助卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫的临床疗效与安全性分析[J].临床合理用药,2016,9(11C):45-47.
- 刘丹青,杨文明,董文,等.脑卒中后癫痫的研究概况[J].中医药临床杂志,2015,27(2):155-157.
- 李梦雪,张之毓,王倩.通督调神针法治疗脑卒中后失眠的疗效及其对神经递质水平的影响[J].世界中医药,2020,15(1):112-115.
- 左菁,宋慧杰,郑乃智.卒中后癫痫研究及治疗进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2019,46(2):198-202.
- RHONEY D H, TIPPS L B, MURRY K R, et al. Anticonvulsant-prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurology, 2000,55(2):258-265.
- KOSHAL P, KUMAR P. Effect of liraglutide on corneal kindlingepilepsy induced depression and cognitive impairment in mice[J]. Neurochem Res, 2016,41(7):1-10.
- 王艳,赵新利,吴新艳,等.奥卡西平与卡马西平治疗脑卒中后继发性癫痫疗效比较[J].新乡医学院学报,2014,31(4):312-314.
- 王艳,张晓鑫,杨清成.脑卒中后癫痫的临床治疗及效果研究[J].北方药学,2018,15(4):38-39.

导致难治性大出血^[11-14]。因此,明确慢性丙型病毒性肝炎患者血小板水平与肝纤维化的相关性,是临床评估慢性丙型病毒性肝炎肝纤维化程度及制定治疗方案的重要环节。

本研究结果显示,血小板减少组患者 BPC 显著低于血小板正常组,血小板减少组患者血清 HA、LN、PC III 及 COL IV 水平均显著高于血小板正常组,且慢性丙型病毒性肝炎患者 BPC 与血清 HA、LN、PC III 及 COL IV 水平均呈负相关,提示慢性丙型病毒性肝炎患者的血小板减少程度与肝纤维化密切相关,也进一步证实了慢性丙型病毒性肝炎肝纤维化后存在血小板减少的风险。慢性丙型病毒性肝炎患者血小板减少可能与以下机制有关:(1)丙型肝炎病毒感染肝细胞后引起保护性免疫反应,过度免疫应答引起血小板生成抑制;(2)长期慢性肝细胞损伤使脾功能亢进,导致血小板破坏增多,引起循环中血小板减少;(3)骨髓造血功能下降致血液循环中血细胞减少,包括血小板减少;(4)肝纤维化后血小板生成素减少,使血小板生成素调控的血小板的生成、成熟及释放减少^[1,3,12]。

综上所述,慢性丙型病毒性肝炎患者血小板减少与肝纤维化有关,检测患者的血小板水平有助于评估患者肝纤维化程度,为临床医师选择合适的治疗方案及判断疾病预后提供帮助。

参考文献:

- [1] 赵西平.慢性肝病患者血小板减少发生机制及治疗[J].临床血液学杂志,2016,29(1):11-14.
- [2] 杨宁,李妍,申艳,等.丙型病毒性肝炎肝损害患者血小板减少

(上接第 855 页)

- [15] XIE W J, DONG M, LIU Q, et al. Early predictors and prevention for post-stroke epilepsy: changes in neurotransmitter levels [J]. *Transl Neurosci*, 2016, 7(1): 1-5.
- [16] MYINT P K, STAUFENBERG E F, SABANATHAN K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy [J]. *Postgrad Med J*, 2006, 82(971): 568-572.
- [17] 王智,田博,黄渝侃,等.丙戊酸钠对体外培养的人晶状体上皮细胞增生的抑制作用[J].眼科新进展,2009,29(5):345-347.
- [18] 王静,马瑞莲,邓长林.小剂量丙戊酸联合拉莫三嗪治疗癫痫的疗效及安全性[J].中国老年学杂志,2016,36(10):2486-2488.
- [19] 汪顺贵,刁丽梅,玉倩,等.醒脑静注射液治疗癫痫的研究进展[J].广西医学,2019,41(2):100-102.
- [20] 刘梅.醒脑静联合拉莫三嗪、丙戊酸钠治疗老年脑卒中继发性癫痫患者的疗效观察[J].辽宁中医杂志,2017(3):109-111.

机制的探讨[J].中国病毒病杂志,2017,7(1):38-42.

- [3] 孙晶,王静云,李青泉,等.成功治疗慢性乙型和丙型肝炎伴血小板减少症 2 例报告[J].临床肝胆病杂志,2015,31(2):275-277.
- [4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会传染病和寄生虫病学分会.丙型肝炎防治指南:2015 年更新版[J].中国肝脏病杂志:电子版,2015,7(3):19-35. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.03.002.
- [5] 万学红,卢雪峰.诊断学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2013:136-143.
- [6] 粟理礼,李冬妮,刘雪琴,等.慢性丙型肝炎治疗方案的研究进展[J].中国现代医生,2019,57(4):153-156.
- [7] 杨金枝,谌建军,贾艳萍,等.慢性丙型病毒性肝炎的药物治疗研究[J].世界最新医药信息文摘,2014,14(28):146.
- [8] 史晓燕,许小凡,宋亮,等.柔木丹颗粒对四氯化碳诱导小鼠肝纤维化的治疗作用[J].新乡医学院学报,2019,36(1):1-6.
- [9] 蒋云霞,罗伟生.中药复方胶囊制剂治疗肝纤维化研究近况[J].湖南中医杂志,2020,36(7):165-166.
- [10] KURODA T, WADA Y, KOBAYASHI D, et al. Effect of etanercept and entecavir in a patient with rheumatoid arthritis who is a hepatitis B carrier: a review of the literature[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32 (4): 1059-1063.
- [11] 孔文丽.M2BPGi 评估慢性丙型肝炎患者肝纤维化的临床研究[D].长春:吉林大学,2016.
- [12] 童永喜,汪明珊,黄海军,等.慢性丙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化的临床分析[J].国际流行病学传染病学杂志,2016,43(3):173-176.
- [13] 邵林楠,张树婷,周世航,等.慢性丙型肝炎患者血清丙型肝炎病毒载量与肝纤维化的关系研究[J].中国医药导报,2020,17(1):116-119.
- [14] 张婷,张航,郝峥,等.慢性丙型肝炎患者发生重度肝纤维化相关因素分析[J].实用肝脏病杂志,2017,20(5):602-603.

(本文编辑:徐自超)

- [21] 陈芳,崔亚杰,宋春兰,等.左卡尼汀对肠道病毒 71 型感染重症手足口病的神经保护作用[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(10):753-758.
- [22] MORAIS N M, RANZAN J, RIESGO R S. Predictors of epilepsy in children with cerebrovascular disease[J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(11): 1387.
- [23] 林岚,王晓燕,杨淑,等.丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的临床观察[J].临床合理用药杂志,2016,27(33):4634-4637.
- [24] NOVOTNY L A, BAKALETZ L O. Intercellular adhesion molecule 1 serves as a primary cognate receptor for the type IV pilus of nontypeable *Haemophilus influenzae*[J]. *Cell Microbiol*, 2016, 18(8):1043-1055.
- [25] 郭留芹.醒脑静注射液联合奥卡西平对癫痫患者 T 淋巴细胞亚群及血清 ALP ICAM-I 水平变化影响[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(12):88-90.

(本文编辑:孟月)