

• 指南与共识 •

《中国老年癫痫患者管理专家共识》解读*

赵晨阳 陆璐 周东

(四川大学华西医院神经内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 癫痫是老年人群最常见的神经系统疾病之一,仅次于卒中和痴呆。与其它成年癫痫患者相比,老年癫痫存在共患疾病众多、病因复杂、药物耐受性差的特点,在诊断与治疗中亟需加强对老年患者的长程精细化管理。2022 年中华医学会神经病学分会脑电图和癫痫学组发表《中国老年癫痫患者管理专家共识》,该共识明确了老年癫痫患者的年龄定义、流行病学、病因和危险因素、临床特点、诊断及治疗推荐。本文将结合该共识与近期国内外研究成果,对老年癫痫患者的定义、共病、药物治疗及长程管理等进行解读,以期提高临床医师对老年癫痫患者的规范化管理认识。

【关键词】 癫痫;老年;抗癫痫发作药物;共病;专家共识;解读

【中图分类号】 R742.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 06. 001

Interpretation of consensus for the management of epilepsy in elderly patients

ZHAO Chenyang, LU Lu, ZHOU Dong

(Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Epilepsy is one of the most common neurological diseases in the elders following stroke and dementia. Compared with other adults with epilepsy, the elder with epilepsy have a higher incidence of comorbidities, more complicated etiology of epilepsy, and poorer drug tolerance. It is urgent to emphasis the specific long-term management strategies among them during diagnosis and treatment. In 2022, the electroencephalography and Epilepsy task force of the neurology branch of Chinese Medical Association published the consensus for the management of epilepsy in elderly patients in China, which clarified the age definition, epidemiology, etiology and risk factors, clinical characteristics, diagnosis and treatment of older people with epilepsy. This article will review the definition, comorbidities, drug treatment, and long-term management of elderly epilepsy patients, based on this consensus and recent published literatures. It aims to strengthen the awareness of standardized management of older people with epilepsy among physicians.

【Key words】 Epilepsy; Older people; Antiseizure medications; Comorbidity; Expert consensus; Interpretation

基金项目:国家自然科学基金区域创新发展联合基金项目(U21A20393);四川省科技厅国家国际合作计划项目(2018YFH0196);成都市科技局项目(2019-YF09-00215-SN);华西医院 135 卓越发展项目(ZYGD20011, ZYJC21001);四川大学华西护理学科发展专项基金项目(HXHL20004)

执行编委简介:周东,四川大学华西医院神经内科主任,教授,博士生导师。现任中国医师协会神经内科分会副会长、中国抗癫痫协会副会长、中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组组长、国际抗癫痫联盟(ILAE)出版理事会委员、功能/分离性发作工作组委员,《Epilepsia Open》常务副主编、《癫痫杂志》主编,《Epilepsy Research》《Seizure》《The european journal of neurology》编委等职务。主持多项自然科学基金,累计发表论文 300 余篇,其中 SCI 论文 200 余篇。E-mail:zhoudong66@yahoo.de

引用本文:赵晨阳,陆璐,周东.《中国老年癫痫患者管理专家共识》解读[J].西部医学,2023,35(6):781-786,792. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 06. 001

癫痫是世界卫生组织重点防治的五大神经精神疾病之一,我国既往流行病学调查提示我国癫痫患病率约为 7‰,且呈现“两头高中间低”的年龄分布,即好发于儿童及老年人群(年龄>65 岁)。随着社会老龄化的进展,老年癫痫人群不断扩大,与同龄老人相比,老年癫痫患者的住院率和死亡率明显升高,给患者家庭和社会带来沉重的经济和照料负担^[1]。另一方面,老年癫痫患者共患病发生率高^[2],病因复杂,常常服用多种药物,存在社会孤立等^[3],其诊断和治疗面临诸多挑战。因此,针对于老年癫痫患者这一特殊群体,中华医学会神经病学分会脑电图和癫痫学组在既往国内外指南基础上,结合我国国情和临床实践,发表《中国老年癫痫患者管理专家共识》,为老年癫痫患者提供了全面的诊疗规范^[4]。本文拟结合当前国内

外的最新研究证据,结合该专家共识进行解读。

1 老年癫痫患者的定义及分类

根据我国国情和人口普查数据,结合国家目前经济、社会生活和医疗保健等方面的迅猛发展,共识建议将老年癫痫患者年龄定义为 ≥ 65 岁(V级证据,D级推荐)^[4]。老年癫痫患者可分为两类:一类是老年慢性癫痫患者,为儿童及青中年继发病者;另一类是60岁及60岁之后起病的老年新发癫痫患者。二者的发作类型、临床特征均存在差异,既往^[5]研究显示,相较于老年慢性癫痫患者,老年新发癫痫患者的生活质量更差。老年新发癫痫患者的常见类型以局灶性癫痫为主,且常伴有非惊厥性癫痫持续状态(Noncon-

vulsive status epilepticus, NCSE),数据提示约42.0%的患者首发即为癫痫持续状态^[6],由于NCSE发作缺少运动症状,起病隐匿,其发作后长时间的意识内容及水平的改变,常被误诊为“谵妄”;而老年慢性癫痫患者中全面性和局灶性癫痫都普遍存在,其发作常有特征性的强直-阵挛性发作或运动性发作,发作后有短时间或长时间的意识模糊伴疲乏^[4]。病因方面,在病因明确的患者中,老年癫痫患者最常见的病因是卒中,在新发患者中占比高达37%,其他常见病因还包括神经退行性疾病、颅内肿瘤等^[7](见图1),因此共识推荐针对老年癫痫患者应积极寻找病因并进行相应处理(Ⅱ级推荐,B级证据)。

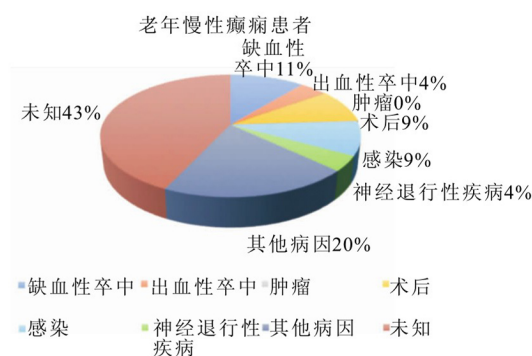
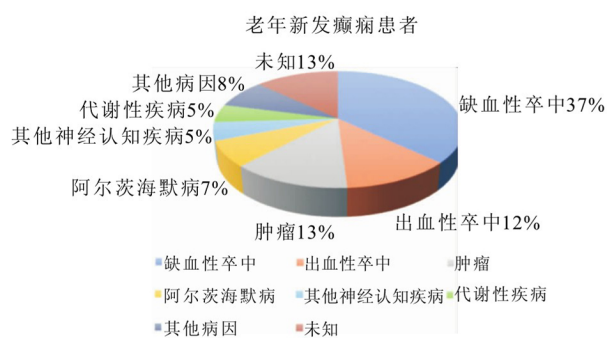


图1 老年新发癫痫患者^[7]与老年慢性癫痫患者^[6]的病因

Figure 1 The cause of old new epilepsy patients^[7] and elderly patients with chronic epilepsy^[6]

2 老年癫痫患者的共患病

老年癫痫患者常共患多种疾病,如高血压、卒中、冠心病、抑郁症和痴呆等,共识推荐在治疗癫痫的同时常需要考虑对共患病做适当的治疗(Ⅱ级推荐,B级证据)^[4]。

2.1 认知共病 多项研究^[8-13]显示认知功能障碍这一问题在老年癫痫人群中尤为突出,相较于健康老年人,老年癫痫患者几乎所有的认知域均有功能减退,尤其是短期和长期视觉和语言记忆、执行功能、注意力以及加工速度。一项纳入257例老年新发癫痫患者(平均年龄71.5岁)的认知功能研究^[12]显示,在抗癫痫发作药物(Anti-Seizure Medications, ASMs)应用之前,近一半老年癫痫患者就表现出执行功能的损害。此外,有研究^[8, 13]提示,多药治疗或焦虑与某些认知域的更大损伤相关。

癫痫与痴呆之间似乎存在着双向联系,50~75岁的癫痫患者在随后的8年中被诊断为痴呆的风险相较于对照组更高^[14],而患有阿尔茨海默病或血管性痴呆的患者也更容易发生癫痫^[15-16],这提示我们癫痫与痴呆可能存在着相同的危险因素(见图2)^[17]。目前已知一些危险因素与加速的认知衰退、大脑老化和痴

呆有关:①血管危险因素,如高血压、糖尿病、肥胖、吸烟和低运动量,这些都易导致动脉粥样硬化。②不良的生活方式,如减少社交活动和缺乏锻炼。③使用对胆固醇、叶酸和葡萄糖代谢产生不利影响的药物(包括一些ASMs)进行治疗。④升高的炎症标志物^[18-20]。这些危险因素在老年癫痫患者人群中同样存在^[21-22]。

以上证据提示,癫痫与痴呆之间或许共享着相同的病理生理机制。目前,对于老年癫痫患者与痴呆之间共同的病理机制主要包括脑小血管病和tau蛋白或淀粉样物质沉积。研究^[23]显示老年慢性癫痫患者脑血管病发病率高。对继发于局灶性皮质发育不良的老年癫痫患者脑组织的免疫组化分析发现,其脑组织中有类似阿尔茨海默病患者的tau蛋白沉积^[24]。一项淀粉样蛋白PET脑显像研究^[25]提示,癫痫患者前额叶皮质存在淀粉样物质沉积的比例高于一般人群,APOE4基因型阳性的人群中存在着相似的表现,而这类人群往往更易发展为阿尔茨海默病或血管性痴呆^[26-27]。Costa等^[28]的研究也发现,与对照组相比,没有明确病因的老年新发癫痫患者的脑脊液中淀粉样蛋白A β 1-42异常且该人群进展为阿尔茨海默病的可能性更大。

图 2 阿尔茨海默病、癫痫、血管病的关系^[17]Figure 2 The relationship among Alzheimer's disease, epilepsy, and cardiovascular disease^[17]

2.2 精神共病 老年癫痫患者相关精神共病的研究目前较少。最有代表性的研究来自 TIGER (The Treatment In Geriatric Epilepsy Research) 研究, 纳入了超 800000 例年龄 66 岁以上的退伍军人, 发现老年新发癫痫患者患精神疾病的概率相较一般老年人群增加了三倍^[29], 在癫痫发作后的第一年, 酒精依赖是与因精神疾病入院最相关的因素; 在研究期间, 只有 1% 的没有癫痫的退伍军人因精神疾病入院治疗, 而 6% 的患有癫痫的退伍军人需要住院治疗精神相关疾病。同时, 多项研究^[30-31] 也提示, 老年癫痫患者人群患抑郁、焦虑的风险也较一般老年人群高。此外, 老年癫痫患者共患精神疾病的几率高于年轻癫痫患者^[32]。以上研究表明, 精神疾病共患病在老年癫痫患者中很常见, 并可能与不良预后相关, 因此, 在筛查与治疗上不应忽视, 需要对这一人群进行具体的评估和治疗。

2.3 躯体共病 高血压与癫痫都在老年人群中发病率增高, 二者之间可能存在着直接或间接的关联。动物实验提示肾素-血管紧张素系统或许是关键, 在癫痫共患高血压的大鼠模型上, 用降压药物血管紧张素受体拮抗剂 (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) 氯沙坦治疗可延迟癫痫发作并降低癫痫发作频率, 其作用部分独立于血压改变^[33], 在停止使用降压药后, 其抗癫痫发作作用仍持续存在^[34]。进一步的临床队列研究^[35] 提示, 与其他抗高血压药物相比, 如 β 受体阻滞剂、钙离子阻滞剂, ARB 类药物治疗与高血压患者后续癫痫发病率显著降低有关 (hazard ratio, 0.77; 95% CI, 0.65~0.90)。此外, 小血管病通常与慢性高血压有关, 而动物实验和临床数据都支持小血管病在原因不明的成人癫痫发生发展中的作用^[36], 因此, 与痴呆类似, 高血压与癫痫之间可能也存在着双向关系。

癫痫患者患心脑血管疾病的风险较一般人群高, 包括缺血性心脏病、短暂性脑缺血发作、缺血性脑卒

中^[37] 和出血性中风等, 这种风险增加可能与吸烟、饮酒或体育锻炼等生活方式的选择或常见的血管危险因素如高脂血症、糖尿病或高血压无关, 而是由癫痫本身引起 (如癫痫的潜在病因、反复发作的结果 (例如反复头部损伤或癫痫持续状态发作)), 或长期暴露于 ASMs^[38], 近期一项研究^[39] 更进一步的明确了接受酶诱导性抗癫痫发作药物 (Enzyme-inducing antiseizure medications, EIASMs) 治疗的癫痫患者发生动脉粥样硬化及心血管疾病的风险更高, 并且这种关联是剂量依赖性的。

以上共患病不仅提示我们在老年癫痫人群中应注意筛查并及时治疗共病, 更提示我们在治疗上应慎重选择药物, 关注 ASMs 与其他疾病药物之间的相互作用, 并注意药物不良反应。

3 老年癫痫患者的综合管理

老年癫痫患者共患病种类多, 生理与心理问题突出, 因此共识提出老年癫痫患者的管理需要从多个维度考虑, 且由于老年人生理机能下降, 脏器损害风险增加, 需要及时调整治疗方案, 同时也需要社会和家庭的更多关爱和照护 (III 级证据, B 级推荐)^[4]。

3.1 癫痫发作的控制 与年轻癫痫患者相比, 老年癫痫患者在控制癫痫发作方面更有可能从 ASMs 中获益^[32], 因此, 药物治疗是老年癫痫最重要和最基本的治疗方式。一般来说, 在老年人中, ASMs 的初始剂量和滴定速度是年轻人的一半, 其最终所需的治疗剂量也可能是 65 岁以下患者通常所需的剂量的一半。目前, 针对仅有一次非诱发的癫痫发作的老年患者是否使用 ASMs 尚存争议, 多数学者认为应该及时使用, 原因包括: ①老年患者患痴呆、卒中的风险更高, 这些疾病与癫痫发作之间存在着联系。②老年患者可能因为癫痫发作导致较为严重的后果, 如因跌倒导致的骨折。③部分老年人存在着社会孤立现象, 因此他们的发作可能被忽视, 并可能导致癫痫猝死 (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 的发生。

基于以上原因,及时的 ASMs 的干预是必要的。

老年癫痫患者对药物的耐受性及依从性降低,药物选择应谨慎,应充分考虑药物的不良反应以及与其他药物的相互作用。例如,一些老的 ASMs 如卡马西平、苯妥英钠等,因其对骨骼、脂代谢以及平衡能力的影响,应避免在老年人群中使用,而拉莫三嗪、左乙拉西坦等药物在高质量 Meta 分析^[40-41]研究中提示其在老年人群中耐受性高且效果较好。此外,老年癫痫患者往往合并多种需要药物干预的躯体疾病,在加用 ASMs 时需要考虑药物间的相互作用,如慢性高血压合并癫痫的患者应注意避免使用酶诱导的 ASMs 包括卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥等,因为其可能增加肝脏代谢,导致抗高血压药物的血药浓度降低,尤其是在同时应用 β 受体阻滞剂(普萘洛尔)、钙拮抗剂(维拉帕米、氨氯地平、非洛地平、硝苯地平)和沙坦类(氯沙坦、厄贝沙坦)等最常参与药代动力学相互作用的药物,联用常常导致抗高血压药物的血药浓度不足^[42];此外,在某些情况下,使用钙拮抗剂可能会增加卡马西平或苯妥英钠的血浆水平,从而引起毒副作用^[43],因此,较新的、非酶诱导的 ASMs 可能是老年癫痫

合并高血压的患者的首选。一项纳入了 2577 例单药治疗卒中后癫痫患者(年龄范围 69~85 岁,中位年龄 78 岁)的队列研究^[44]显示,与接受卡马西平的患者相比,接受拉莫三嗪单药治疗的患者死亡率显著降低,接受左乙拉西坦治疗的患者心血管死亡风险降低,但总体死亡率无显著差异,拉莫三嗪与左乙拉西坦可能是卒中后癫痫患者的一线用药。老年癫痫患者常常合并肾功能的受损,一些经肾脏代谢的 ASMs,如左乙拉西坦、加巴喷丁、普瑞巴林、托吡酯、拉考沙胺等,肾脏清除率下降会导致消除半衰期延长和药物代谢物在体内的蓄积,如果未及时调整剂量,产生不良反应的可能性就会增高^[45],此外,一些个案报道^[46]提示 ASMs 可能与常用的肾脏疾病药物之间存在着相互作用,如托吡酯可能会增加锂的血药浓度,联合使用时应注意监测锂水平,左乙拉西坦可能增加甲氨蝶呤的血药浓度^[47]等。值得注意的是,针对老年癫痫患者的“理想”ASMs 并不存在,在临床实践中,往往需要结合患者本人情况,个体化用药^[48-49],常见药物的影响,见表 1。

表 1 常见药物对老年癫痫患者的影响
Table 1 Effects of common drugs on elderly patients with epilepsy

药物名称	认知影响	情绪影响	其他	慎用人群
拉莫三嗪 ¹	/	情绪稳定剂	皮疹、失眠、多梦、震颤	合并有严重心脑血管疾病
左乙拉西坦 ¹	/	可能会对情绪产生不良影响(如易怒、焦虑、情绪低落)	药物间相互作用较少	
托吡酯 ¹	会对认知产生不利影响;尤其是找词困难	可能对情绪有不良影响	肾结石、体重减轻、其他复杂的副作用	合并有泌尿系统疾病
唑尼沙胺 ¹	会对认知产生不利影响;尤其是找词困难	可能对情绪有不良影响	与托吡酯的副作用非常相似,但总体上可能耐受性更好,对合并帕金森的患者可辅助治疗运动症状 ^[50]	
丙戊酸钠 ¹	可能影响认知,导致高血氨脑病	情绪稳定剂	血小板减少,体重增加,震颤(少数患者可发展为帕金森) ^[51]	合并有严重心脑血管疾病
吡仑帕奈 ²	/	对情绪的不良影响	药物间相互作用较少	
拉考沙胺 ²	/	通常认为对情绪有稳定作用,但有时也有不利影响	可能引起心悸、PR 间期延长,很少有房颤和房扑	
奥卡西平 ³	低钠血症(谵妄、嗜睡、淡漠)	/	肝酶诱导剂(影响脂质代谢、影响骨骼健康、药物间相互作用),头晕(导致跌倒)	合并有严重心脑血管疾病
卡马西平 ³	对认知的影响可能在老年群体更为突出	情绪稳定剂	肝酶诱导剂(影响脂质代谢、影响骨骼健康、药物间相互作用),头晕(导致跌倒)	合并有严重心脑血管疾病
苯妥英钠 ³	对认知有不利影响	有时对情绪有不良影响	治疗窗窄,较多的药物间相互作用,对脂质代谢、骨骼健康影响较大,头晕	合并有严重心脑血管疾病

注:1. 共识推荐;2. 证据不足;3. 不推荐

除了药物治疗,手术治疗也是一种选择,特别是针对难治性老年癫痫患者,或因为药物相互作用较难治疗的患者,共识推荐对于部分药物难治性癫痫患者手术治疗有一定获益,但目前研究较少,结果不一,微创技术如激光消融术是老年癫痫患者未来有前景的

手术治疗方式^[4]。神经调控治疗目前数据较少^[52]。此外,因老年癫痫患者共患焦虑、抑郁的风险较高,一项小型的临床随机对照试验^[53]显示,认知行为疗法(Cognitive behavioral therapy, CBT)对老年人的癫痫发作管理是有效的,无论其是否存在抑郁。

3.2 健康宣教与自我管理 老年癫痫患者的用药依从性较差,其原因多样,包括服用药物种类较多、记忆力减退、不理解用药方案、经济原因等^[54],应对他们尽早加强癫痫的基本知识教育,特别是药物的副作用及与治疗其他慢性病的药物之间的相互作用,及时的用药指导和健康宣教将直接关系到癫痫发作控制的效果。此外,老年癫痫患者存在自我管理(Self-management)的需求,良好的自我管理意味着更好的临床结局,自我管理的癫痫患者其癫痫发作频率减低、生活质量分数提高^[55]。国外一项调查^[56]显示多数老年癫痫患者认为一经诊断为癫痫,其社会角色受到影响,比如照顾孙辈或伴侣,以及更依赖他人,而过于依赖他人往往影响到良性的社会关系。自我管理的好坏取决于其对自身疾病的了解^[57]、社会心理因素^[58]、自信、自我效能^[59]以及病耻感^[60]。因此,对患者及其家属的健康宣教利于患者认识自己的情况,减少病耻感,提高自我管理能力,改善临床结局。同时,老年癫痫患者因发作而受伤的机会增加,损伤程度也更重,家庭成员应注意患者的情绪变化,积极护理原发病和其他慢性病,通过各种设施增强患者的安全感。

4 小结

根据我国国情,老年癫痫患者的年龄界限定义为 65 岁,对于老年新发癫痫患者,脑血管病是常见病因,针对其病因应做相应处理。老年癫痫患者常共患高血压、抑郁、焦虑、痴呆、卒中等疾病,控制癫痫发作的同时,不要忽视共病的筛查与治疗。老年癫痫患者对于药物的耐受性降低,剂量与药物种类选择上应慎重,同时应注意做好健康宣教,提高自我管理能力,改善临床结局。

【参考文献】

- [1] ZISO B, DIXON P A, MARSON A G. Marson, Epilepsy management in older people: Lessons from National Audit of Seizure management in Hospitals (NASH) [J]. *Seizure*, 2017, 50: 33-37.
- [2] KEEZER M R, SISODIYA S M, SANDER J W. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(1): 106-115.
- [3] LEZAIC N, ROUSSY J, MASSON H. Epilepsy in the elderly: Unique challenges in an increasingly prevalent population[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 102: 106724.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国老年癫痫患者管理专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41(8): 885-892.
- [5] MANACHERIL R, FAHEEM U, LABINER D, *et al*. Psychosocial Impact of Epilepsy in Older Adults[J]. *Healthcare (Basel)*, 2015, 3(4): 1271-1283.
- [6] HUANG C, FENG L, LI Y H, *et al*. Clinical features and prognosis of epilepsy in the elderly in western China[J]. *Seizure*, 2016, 38: 26-31.
- [7] ASSIS T R, BACELLAR A, COSTA G, *et al*. Etiological prevalence of epilepsy and epileptic seizures in hospitalized elderly in a Brazilian tertiary center - Salvador - Brazil[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, 73(2): 83-89.
- [8] MARTIN R C, GRIFFITH H R, FAUGHT E, *et al*. Cognitive functioning in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(2): 298-303.
- [9] GRIFFITH H R, MARTIN R C, BAMBARA J K, *et al*. Cognitive functioning over 3 years in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2007, 74(2-3): 91-96.
- [10] GRIFFITH H R, MARTIN R C, BAMBARA J K, *et al*. Older adults with epilepsy demonstrate cognitive impairments compared with patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(1): 161-168.
- [11] PIAZZINI A, CANEVINI M P, TURNER K, *et al*. Elderly people and epilepsy: cognitive function[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(5): 82-84.
- [12] WITT J A, WERHAHN K J, KRÄMER G, *et al*. Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130(3): 172-177.
- [13] MILLER L A, GALIOTO R, TREMONT G, *et al*. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: Characterization and risk factor analysis[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 56: 113-117.
- [14] BRETELER M M, DE GROOT R R, VAN ROMUNDE L K, *et al*. Risk of dementia in patients with Parkinson's disease, epilepsy, and severe head trauma: a register-based follow-up study[J]. *Am J Epidemiol*, 1995, 142(12): 1300-1305.
- [15] COOK M, BAKER E, LANES S, *et al*. Incidence of stroke and seizure in Alzheimer's disease dementia[J]. *Age Ageing*, 2015, 44(4): 695-699.
- [16] CHENG C H, LIU C J, OU S M, *et al*. Incidence and risk of seizures in Alzheimer's disease: A nationwide population-based cohort study[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 115: 63-66.
- [17] SEN A, CAPELLI V, HUSAIN M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy[J]. *Brain*, 2018, 141(6): 1592-1608.
- [18] SCHWANINGER M, RINGLEB P, ANNECKE A, *et al*. Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in medicated epileptic patients[J]. *J Neurol*, 2000, 247(9): 687-690.
- [19] FRATIGLIONI L, PAILLARD-BORG S, WINBLAD B. Winblad, An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia[J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(6): 343-353.
- [20] DIK M G, JONKER C, HACK C E, *et al*. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons[J]. *Neurology*, 2005, 64(8): 1371-1377.
- [21] HAMED S A. Atherosclerosis in epilepsy: its causes and implications[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 41: 290-296.
- [22] PANDIS D, SCARMEAS N. Scarneas, Seizures in Alzheimer disease: clinical and epidemiological data[J]. *Epilepsy Curr*, 2012, 12(5): 184-187.

- [23] THOM M, LIU J Y, THOMPSON P, *et al.* Neurofibrillary tangle pathology and Braak staging in chronic epilepsy in relation to traumatic brain injury and hippocampal sclerosis: a post-mortem study[J]. *Brain*, 2011,134(Pt 10): 2969-2981.
- [24] SEN A, THOM M, MARTINIAN L, *et al.* Pathological tau tangles localize to focal cortical dysplasia in older patients[J]. *Epilepsia*, 2007,48(8): 1447-54.
- [25] JOUTSA J, RINNE J O, HERMANN B, *et al.* Association Between Childhood-Onset Epilepsy and Amyloid Burden 5 Decades Later[J]. *JAMA Neurol*, 2017,74(5): 583-590.
- [26] LIU C C, LIU C C, KANEKIYO T, *et al.* Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013,9(2): 106-118.
- [27] SUN J H, TAN L, WANG H F, *et al.* Genetics of Vascular Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015,46(3): 611-629.
- [28] COSTA C, ROMOLI M, LIGUORI C, *et al.* Alzheimer's disease and late-onset epilepsy of unknown origin: two faces of beta amyloid pathology[J]. *Neurobiol Aging*, 2019,73: 61-67.
- [29] COPELAND L A, ETtinger A B, ZEBER J E, *et al.* Psychiatric and medical admissions observed among elderly patients with new-onset epilepsy[J]. *BMC Health Serv Res*, 2011,19(11): 84.
- [30] HAUT S R, KATZ M, MASUR J, *et al.* Seizures in the elderly: impact on mental status, mood, and sleep[J]. *Epilepsy Behav*, 2009,14(3): 540-544.
- [31] ASSIS T, BACELLAR A, COSTA G, *et al.* Predictors of early seizure recurrence among elderly inpatients admitted to a tertiary center: A prospective cohort study[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 98(Pt A): 145-152.
- [32] HERNÁNDEZ-ROQUILLO L, ADAMS S, BALLENDINE S, *et al.* Epilepsy in an elderly population: Classification, etiology and drug resistance[J]. *Epilepsy Res*, 2018,140: 90-94.
- [33] PEREIRA M G, BECARI C, OLIVEIRA J A, *et al.* Inhibition of the renin-angiotensin system prevents seizures in a rat model of epilepsy[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2010,119(11): 477-482.
- [34] TCHEKALAROVA J D, IVANOVA N, ATANASOVA D, *et al.* Long-Term Treatment with Losartan Attenuates Seizure Activity and Neuronal Damage Without Affecting Behavioral Changes in a Model of Co-morbid Hypertension and Epilepsy[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016,36(6): 927-941.
- [35] DOEGE C, LUEDDE M, KOSTEV K. Association Between Angiotensin Receptor Blocker Therapy and Incidence of Epilepsy in Patients With Hypertension[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(12): 1296-1302.
- [36] GASPARINI S, FERLAZZO E, SUERI C, *et al.* Hypertension, seizures, and epilepsy: a review on pathophysiology and management[J]. *Neurol Sci*, 2019,40(9): 1775-1783.
- [37] WANNAMAKER B B, WILSON D A, MALEK A M, *et al.* Stroke after adult-onset epilepsy: a population-based retrospective cohort study[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 43: 93-99.
- [38] SILLANPÄÄ M, ANTTINEN A, RINNE JO, *et al.* Childhood-onset epilepsy five decades later. A prospective population-based cohort study[J]. *Epilepsia*, 2015,56(11): 1774-1783.
- [39] JOSEPHSON C B, WIEBE S, DELGADO-GARCIA G, *et al.* Association of Enzyme-Inducing Antiepileptic Drug Use With Long-term Cardiovascular Disease[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(11): 1367-1374.
- [40] LEZAIC N, GORE G, JOSEPHSON CB, *et al.* The medical treatment of epilepsy in the elderly: A systematic review and meta-analysis[J]. *Epilepsia*, 2019,60(7): 1325-1340.
- [41] LATTANZI S, TRINKA E, DEL GIOVANE C, *et al.* Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(11): 2245-2254.
- [42] BRODIE M J, MINTZER S, PACK A M, *et al.* Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? [J]. *Epilepsia*, 2013,54(1): 11-27.
- [43] BAHLS F H, OZUNA J, RITCHIE D E. Ritchie, Interactions between calcium channel blockers and the anticonvulsants carbamazepine and phenytoin[J]. *Neurology*, 1991, 41(5): 740-742.
- [44] LARSSON D, BAFTIU A, JOHANNESSEN LANDMARK C, *et al.* Association Between Antiepileptic Drug Monotherapy and Mortality for Patients With Poststroke Epilepsy[J]. *JAMA Neurol*, 2022,79(2): 169-175.
- [45] MAHMOUD S H, ZHOU X Y, AHMED S N. Ahmed, Managing the patient with epilepsy and renal impairment[J]. *Seizure*, 2020,76: 143-152.
- [46] KHAN A H, SHAH S Q. Shah, Topiramate-Induced Lithium Toxicity[J]. *Cureus*, 2017,9(10): e1804.
- [47] BAIN E, BIRHIRAY R E, REEVES D J. Drug-drug interaction between methotrexate and levetiracetam resulting in delayed methotrexate elimination[J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(2): 292-296.
- [48] KEREZOUZIS P, WORRELL G A, VAN GOMPEL J J. Management of epilepsy in older adults: A critical review by the IL-AE Task Force on Epilepsy in the elderly[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(3): 567-585.
- [49] SEN A, JETTE N, HUSAIN M, *et al.* Epilepsy in older people [J]. *Lancet*, 2020,395(10225): 735-748.
- [50] MATSUNAGA S, KISHI T, IWATA N. Combination Therapy with Zonisamide and Antiparkinson Drugs for Parkinson's Disease: A Meta-Analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017,56(4): 1229-1239.
- [51] RISTIĆ A J, VOJVODIĆ N, JANKOVIĆ S, *et al.* The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006,47(12): 2183-2185.
- [52] KOTLOSKI R J, DOWDING J, HERMANN B P, *et al.* Epilepsy and aging[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019,167: 455-475.
- [53] MCLAUGHLIN D P, MCFARLAND K. A randomized trial of a group based cognitive behavior therapy program for older adults with epilepsy: the impact on seizure frequency, depression and psychosocial well-being[J]. *J Behav Med*, 2011, 34(3): 201-207.

- nities and Challenges in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021,23:9929687.
- [5] HUANG Z, SI W, LI X, *et al.* Moxibustion Protects Dopaminergic Neurons in Parkinson's Disease through Antiferroptosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021,16:6668249.
- [6] 孙威,宫政,翟悦,等. 辛伐他汀对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的干预效果及作用机制[J]. *西部医学*, 2022,34(6):803-807.
- [7] WANG L, ZHANG Z, WANG H. Naringin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Transl Neurosci*, 2021,12(1):190-197.
- [8] CHEN Z, FAN T, ZHAO X, *et al.* Depleting SOX2 improves ischemic stroke via lncRNA PVT1/microRNA-24-3p/STAT3 axis[J]. *Mol Med*, 2021,27(1):107.
- [9] ZHAO F, MAREN N A, KOSENTKA P Z, *et al.* An optimized protocol for stepwise optimization of real-time RT-PCR analysis[J]. *Hortic Res*, 2021,8(1):179.
- [10] TANG D, CHEN X, KANG R, *et al.* Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021,31(2):107-125.
- [11] SHI K, TIAN D C, LI Z G, *et al.* Global brain inflammation in stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2019,18(11):1058-1066.
- [12] HENNING Y, BLIND U S, LARAFA S, *et al.* Hypoxia aggravates ferroptosis in RPE cells by promoting the Fenton reaction[J]. *Cell Death Dis*, 2022,13(7):662.
- [13] WANG P, SACHAR M, LU J, *et al.* The essential role of the transporter ABCG2 in the pathophysiology of erythropoietic protoporphyria[J]. *Sci Adv*, 2019,5(9):eaaw6127.
- [14] AITBAEV K A, MURKAMILOV I T, FOMIN V V, *et al.* MicroRNA in ischemic stroke[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2018,118:48-56.
- [15] TIAN H, ZHAO Y, DU C, *et al.* Expression of miR-210, miR-137, and miR-153 in Patients with Acute Cerebral Infarction[J]. *Biomed Res Int*, 2021,2021:4464945.
- [16] SHI F, DONG Z, LI H, *et al.* MicroRNA-137 protects neurons against ischemia/reperfusion injury through regulation of the Notch signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2017,352(1):1-8.
- [17] XUAN J, SHANG M, LI X. Serum MicroRNA-137 Serves as a Novel Biomarker for Cerebral Atherosclerosis Diagnosis and Cerebrovascular Event Prediction[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021,78(2):302-307.
- [18] ZHANG M, GE DJ, SU Z, *et al.* miR-137 alleviates focal cerebral ischemic injury in rats by regulating JAK1/STAT1 signaling pathway[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020,39(6):816-827.
- [19] LIU X L, WANG G, SONG W, *et al.* microRNA-137 promotes endothelial progenitor cell proliferation and angiogenesis in cerebral ischemic stroke mice by targeting NR4A2 through the Notch pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2018,233(7):5255-5266.
- [20] TIAN R, WU B, FU C, *et al.* miR-137 prevents inflammatory response, oxidative stress, neuronal injury and cognitive impairment via blockade of Src-mediated MAPK signaling pathway in ischemic stroke[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020,12(11):10873-10895.

(收稿日期:2022-10-02;修回日期:2023-04-20;编辑:王小菊)

(上接第 786 页)

- [54] MILLER W R, BAKAS T, BUELOW J M. Problems, needs, and useful strategies in older adults self-managing epilepsy: implications for patient education and future intervention programs [J]. *Epilepsy Behav*, 2014,31:25-30.
- [55] BARAN M, STECKER M M. Stecker, Epilepsy in a rural elderly population[J]. *Epileptic Disord*, 2007,9(3):256-270.
- [56] YENNADIU H, WOLVERSON E. The experience of epilepsy in later life: A qualitative exploration of illness representations[J]. *Epilepsy Behav*, 2017,70(Pt A):87-93.
- [57] MAY T W, PFÄFFLIN M. The efficacy of an educational treatment program for patients with epilepsy (MOSES): results of a controlled, randomized study. *Modular Service Package Epilepsy*[J]. *Epilepsia*, 2002,43(5):539-549.
- [58] ESCOFFERY C, JOHNSON L, MCGEE R, *et al.* Epilepsy self-management behaviors among African Americans with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2020,109:107098.
- [59] ROBINSON E, DIORIO C, DEPADILLA L, *et al.* Psychosocial predictors of lifestyle management in adults with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2008,13(3):523-528.
- [60] SCHULMAN-GREEN D, JASER S S, PARK C, *et al.* A metasynthesis of factors affecting self-management of chronic illness[J]. *J Adv Nurs*, 2016,72(7):1469-1489.

(收稿日期:2023-04-11;编辑:王小菊)