

老年全面惊厥性癫痫持续状态的临床研究

沈丛萍¹ 宁金环¹ 刘肇绩² 郑维红² 刘赞华¹▲

1.南京市高淳人民医院神经内科,江苏南京 211300;2.厦门大学附属中山医院神经内科,福建厦门 361004

[摘要] 目的 确定老年全面惊厥性癫痫持续状态患者的临床特点、病因、治疗效果以及预后。方法 收集2007年10月至2020年12月在南京市高淳人民医院和厦门大学附属中山医院神经内科住院治疗的全面惊厥性癫痫持续状态患者共231例。根据年龄60岁为界,≥60岁为老年组;<60岁为中青少年组(以下简称对照组)。分析和比较全面惊厥性癫痫持续状态的老年组和对照组的临床特征(全面惊厥性癫痫持续状态的病因、发病诱因、脑电图、磁共振检查)、临床疗效和不良反应。结果 全面惊厥性癫痫持续状态的老年患者在70~79岁之间人群中发病率最高,老年患者容易在首次癫痫发作时就出现全面惊厥性癫痫持续状态($\chi^2=4.111, P=0.029$),老年组最常见的原因是脑血管病($\chi^2=4.589, P=0.032$)和痴呆($\chi^2=7.632, P=0.006$),感染诱发比较常见($\chi^2=10.157, P=0.001$)。老年患者在苯二氮草类治疗组和丙戊酸钠治疗组的疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与对照组比较差异也无统计学意义($P>0.05$)。但老年组出院时的mRS评分(0.67 ± 0.14)分,明显高于对照组的(0.28 ± 0.09)分,差异有统计学意义($t=2.074, P=0.039$),出院时老年组的死亡率明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.074, P=0.046$)。结论 在老年人群中,没有癫痫病的患者更容易发生全面惊厥性癫痫持续状态,老年患者最常见的病因是由脑血管疾病和痴呆引起的。各年龄组之间采用苯二氮草类和丙戊酸钠治疗的疗效无明显差异。全面惊厥性癫痫持续状态的老年患者预后较差和有较高的死亡率。

[关键词] 老年;全面惊厥性癫痫持续状态;病因;预后

[中图分类号] R742.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)27-0110-04

Clinical study of generalized convulsive status epilepticus in the elderly

SHEN Congping¹ NING Jinhuan¹ LIU Zhaoji² ZHENG Weihong² LIU Zanhua¹

1.Department of Neurology, Gaochun People's Hospital of Nanjing City, Nanjing 211300, China; 2.Department of Neurology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361004, China

[Abstract] **Objective** To determine the clinical characteristics, etiology, therapeutic effects and prognosis of elderly patients with generalized convulsive status epilepticus. **Methods** A total of 231 patients with generalized convulsive status epilepticus admitted to the Neurology Department in Gaochun People's Hospital of Nanjing city and Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University from October 2007 to December 2020 were selected. Taking the age of 60 years old as the boundary, ≥60 years old were the elderly group; <60 years old were the middle adolescent group(hereinafter referred to as the control group). The clinical features (etiology, predisposing factors, EEG, MRI examination), clinical efficacy and adverse reactions of the elderly group and the control group with generalized convulsive status epilepticus were analyzed and compared. **Results** Elderly patients with generalized convulsive status epilepticus had the highest incidence among the population between the ages of 70 to 79. Elderly patients were more prone to develop the generalized convulsive status epilepticus at the first seizure ($\chi^2=4.111, P=0.029$). The most common cause in the elderly group was cerebrovascular disease ($\chi^2=4.589, P=0.026$) and dementia ($\chi^2=7.632, P=0.006$), and it was relatively common induced by infection ($\chi^2=10.157, P=0.001$). There was no significant difference in the efficacy of elderly patients between the benzodiazepines treatment group and the sodium valproate treatment group ($P>0.05$), and there was also no significant difference compared with the control group($P>0.05$). However, the mRS score (0.67 ± 0.14) points at discharge in the elderly group was higher than that of (0.28 ± 0.09) points in the control group, with significant difference ($t=2.074, P=0.039$). The death rate in the elderly group at discharge was higher than that in the control group, with statistically significant difference ($\chi^2=4.074, P=0.046$). **Conclusion** In the elderly population, patients without epilepticus are more likely to develop generalized convulsive status epilepticus, and the most common etiology in elderly patients is caused by cerebrovascular disease and dementia. There is no difference in the efficacy of treatment with benzodiazepines and sodium valproate among all age groups. Elderly patients with generalized convulsive status epilepticus have a poor prognosis and a higher mortality rate.

[Key words] Elderly; Generalized convulsive status epilepticus; Etiology; Prognosis

▲通讯作者

随着全球人口老龄化,老年人口进行性增长,结合老年人群容易合并痴呆、大脑疾病和脑血管病等,其增长的同时伴随着癫痫的发病率上升^[1]。全面惊厥性癫痫持续状态(Generalized convulsive status epilepticus, GCSE)是神经内科最常见的急症之一。高龄和疾病特殊性使得老年患者的治疗更复杂,预后更差^[2]。但目前关于老年全面惊厥性癫痫持续状态的相关临床研究较少。本研究系统性回顾分析 2007 年 10 月至 2020 年 12 月在南京市高淳人民医院和厦门大学附属中山医院神经内科住院治疗的 231 例老年性全面惊厥性癫痫持续状态患者的病因、临床特点、治疗效果以及预后,比较老年患者和中青少年患者两组之间的临床差异,有助于了解全面惊厥性癫痫持续状态老年患者的临床特异性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2007 年 10 月至 2020 年 12 月在南京市高淳人民医院和厦门大学附属中山医院神经内科住院治疗的全面惊厥性癫痫持续状态患者共 231 例。以年龄 60 岁为界,≥60 岁为老年组;<60 岁为中青少年组(以下统一称为对照组);其中老年组患者共 134 例,对照组共 97 例。癫痫持续状态根据采用苯二氮草类或丙戊酸钠治疗分为苯二氮草类治疗组和丙戊酸钠治疗组;其中老年组中苯二氮草类治疗 56 例,丙戊酸钠治疗 78 例;对照组中苯二氮草类治疗 45 例,丙戊酸钠治疗 52 例。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合全面惊厥性癫痫持续状态的诊断标准^[3-4];②发病年龄大于 14 岁;③癫痫持续状态首选安定 10~20 mg 静脉推注后症状不缓解,根据后续治疗续用苯二氮草类药物或丙戊酸钠治疗分为苯二氮草类治疗组和丙戊酸钠治疗组;④获得南京市高淳人民医院和厦门大学附属中山医院医学伦理委员会批准支持。

1.2.2 排除标准 妊娠期及生命征不稳定、脑病者。

1.3 方法

1.3.1 一般资料 收集和分析全面惊厥性癫痫持续状态老年组和对照组的一般资料(性别、年龄)、临床特征(病因、发病诱因、脑电图、磁共振检查),比较两组患者的临床疗效和不良反应。明确老年全面惊厥性癫痫持续状态患者的临床特点、病因、治疗效果以及预后。

1.3.2 观察指标及评价标准 ①诱因。不规则用药、过度劳累、感染和饮酒。②临床疗效判定标准。患者癫痫药物治疗 1 h 内癫痫症状完全消失且 24 h 内未再发作为

为治疗有效;在干预 24 h 后患者仍有抽搐状态或 24 h 内仍有痫性发作为无效。③不良反应。主要收集苯二氮草类常见的低血压、呼吸抑制和丙戊酸钠常见的肝功能异常的不良反应。④预后评估指标。平均住院时间和死亡率,采用改良的兰金量表(modified Rankin Scale, mRS)评估患者在入院前和出院时功能性残疾(常规分 0~5 级,功能残疾与评分高低密切相关)。入院前 mRS 评分主要是医师通过询问病史及咨询家属时评定。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 GraphPad Prism 6 软件做图。

2 结果

2.1 全面惊厥性癫痫持续状态的患者年龄分布

2007 年 10 月至 2020 年 12 月在南京市高淳人民医院和厦门大学附属中山医院神经内科确诊为全面惊厥性癫痫持续状态的患者共 231 例,其中男 124 例,女 107 例;年龄 15~94 岁,平均(67.8±12.8)岁。老年组患者共 134 例,高淳人民医院 33 例,厦门中山医院 101 例;对照组共 97 例,高淳人民医院 22 例,厦门大学附属中山医院 75 例。全面惊厥性癫痫持续状态患者在 70~79 岁之间人群中发病率最高,而对照组在 40 岁以上人群占多数。见表 1。

表 1 全面惊厥性癫痫持续状态的患者年龄分布[n(%)]

组别	n	年龄段 (岁)	n	高淳医院神经 内科(n=55)	中山医院神经 内科(n=176)
对照组	97	14~19	4	1(0.4)	3(1.3)
		20~29	17	5(2.2)	12(5.2)
		30~39	14	2(0.8)	12(5.2)
		40~49	28	6(2.6)	22(9.5)
		50~59	34	8(3.5)	26(11.2)
老年组	134	60~69	42	9(3.9)	33(14.3)
		70~79	48	12(5.2)	36(15.6)
		80~89	32	7(3.0)	25(10.9)
		90~99	12	5(2.2)	7(3.0)

2.2 两组患者的病因比较

癫痫持续状态发作在有无癫痫病史的患者均可发生。本研究中有首次发生全面惊厥性癫痫持续状态的患者共 94 例,其中对照组 32 例,老年组 62 例,老年组与对照组间首次发生全面惊厥性癫痫持续状态比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.111, P=0.042$)。

所有患者均完善头颅磁共振或 CT、脑电图等检查。部分患者完善腰穿等检查明确诊断。老年组患者

表2 两组患者的病因比较[n(%)]

组别	n	首次发作	脑血管病	中枢神经系统感染	痴呆	颅内占位	颅内血管畸形	脑外伤史
老年组	134	62(46.2)	35(25.9)	7(5.2)	15(11.1)	6(4.4)	4(3.0)	2(1.5)
对照组	97	32(33.0)	14(14.4)	17(12.5)	1(1.0)	5(5.2)	4(4.1)	5(5.2)
χ^2 值		4.111	4.589	9.146	7.632	0.058	0.018	1.554
P值		0.042	0.032	0.002	0.006	0.811	0.875	0.232

表3 两组患者的发病诱因比较[n(%)]

组别	n	不规则用药	过度劳累	外周感染	饮酒	其他原因	不明原因
老年组	134	16(11.9)	6(4.5)	21(15.7)	5(3.7)	6(4.5)	80(59.7)
对照组	97	14(14.4)	6(6.2)	2(2.1)	6(6.2)	6(6.2)	63(64.9)
χ^2 值		0.309	0.333	10.157	0.304	0.333	0.657
P值		0.578	0.563	0.001	0.592	0.563	0.417

表4 两组患者的疗效和不良反应比较[n(%)]

组别	n	苯二氮䓬类治疗组		丙戊酸钠组		总有效	苯二氮䓬类治疗组	丙戊酸钠组肝
		总例数	有效	总例数	有效		呼吸抑制和低血压	功能异常
老年组	134	56	45(80.4)	78	62(79.5)	107(79.9)	7(12.5)	4(5.1)
对照组	97	45	38(84.4)	52	40(76.9)	78(80.4)	1(2.2)	5(9.6)
χ^2 值			0.285		0.121	0.011	3.342	0.403
P值			0.593		0.728	0.916	0.126	0.517

中最常见病因是脑血管病($\chi^2=4.589, P=0.032$)和痴呆($\chi^2=7.632, P=0.006$),而对照组的中枢神经系统感染病因较老年组常见($\chi^2=9.146, P=0.002$),组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。但两组在颅内占位、颅内血管畸形、脑外伤史比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 两组患者的发病诱因比较

癫痫持续状态常见的诱因有不规则用药、过度劳累、外周感染和饮酒等。在本研究中明确的发病诱因有88例(38.10%)。感染诱发的全面惊厥性癫痫持续状态在老年患者中较常见,与对照组比较,差异有统计学意义($\chi^2=10.157, P=0.001$),但两组患者在不规则用药、过度劳累、饮酒、其他原因及不明原因方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 两组患者的疗效和不良反应比较

全面惊厥性癫痫持续状态病因主要与癫痫发作的终止机制失效或诱导的癫痫发作机制异常激活有关,需紧急对症治疗延缓病情的恶化。目前在全面性惊厥性癫痫持续状态治疗上很少有针对老年患者选择不同治疗药物的研究评估。回顾性分析老年组和对照组采用苯二氮䓬类或丙戊酸钠治疗的疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。但老年组选用苯二氮䓬类治疗后出现呼吸抑制5例,低血压2例;而对照组发现呼吸抑制0例,低血压1例,虽然组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),但有下降的趋势。两组选择用丙戊酸钠后出现的肝功能异常比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.5 两组患者的预后差异比较

采用mRS评分评估两组的预后情况,结果显示老年组出院时的mRS评分明显高于对照组($t=2.074, P=0.039$),且老年组的住院时间更长($t=2.915, P=0.004$),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

两组患者共死亡18例,总死亡率为7.79%。老年组死亡15例,对照组为3例;老年组的死亡率为11.2%(15/134),高于对照组的3.1%(3/97),差异有统计学意义($\chi^2=4.074, P=0.046$)。

表5 两组患者的预后差异比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	入院前 mRS 评分 (分)	出院时 mRS 评分 (分)	住院时间(d)
老年组	134	0.15±0.09	0.67±0.14	13.70±0.91
对照组	97	0.16±0.04	0.28±0.09	9.07±0.80
t值		0.205	2.074	2.915
P值		0.873	0.039	0.004

3 讨论

癫痫是一种神经内科常见病,癫痫持续状态特别是全面惊厥性癫痫持续状态因高致残率和高死亡率成为神经内科重要的急症。若不及时处理,会损害重要器官甚至危及生命^[9]。随着全球人口老龄化,痴呆、脑血管病、肿瘤等发病率急剧上升,伴随着癫痫的人数明确增加^[1]。但目前对老年全面惊厥性癫痫持续状态的相关研究较少。

本研究结果显示,老年患者发生全面惊厥性癫痫持续状态的高峰年龄在70~79岁之间,与国外80~89

岁之间有差异^[2]；一方面考虑与我国预期寿命较国外低有关，另一方面，传统思想导致部分患者未及时治疗到院救治也有影响。此外，全面惊厥性癫痫持续状态在老年组的主要病因是脑血管病和痴呆，主要诱因是外周感染，与其他相关的国内外研究无明显差异^[2,6-8]。因此，针对老年全面惊厥性癫痫持续状态患者的病例特点，一方面要对脑血管病早期预防、早期干预，加强脑卒中相关知识的宣教，减少脑血管病的发生，从而降低老年癫痫患者的患病率，此外，要重视老年痴呆，加强老年患者的健康指导，加强癫痫患者的宣教，尽量减少机会性感染，避免出现不规则用药和饮酒、熬夜等诱发癫痫持续状态的不良生活方式。

全面惊厥性癫痫持续状态是神经内科的急症，不早期控制会促进脑缺氧，损害多脏器功能^[5,9-11]。目前国内关于老年全面惊厥性癫痫持续状态的早期控制如何选用癫痫药物的相关研究甚少。结合老年患者基础疾病多、合并用药等特殊性和需要更好的针对老年全面惊厥性癫痫持续状态的早期控制和明确何种药物能为老年人提供最佳的疗效和安全性的研究。本研究回顾性分析比较全面惊厥性癫痫持续状态的老年组与对照组选用苯二氮草类和丙戊酸钠的疗效后发现，丙戊酸钠与苯二氮草类等传统一线药的疗效相当，与既往国内外相关的不同种类之间抗癫痫药物控制癫痫持续状态的结果较一致^[12-13]。但老年组采用丙戊酸钠治疗导致的肝功能损害与对照组比较，差异并无统计学意义($P>0.05$)，与既往研究使用丙戊酸钠的肝功能损害增加结论不一致^[14-15]。考虑与对照组首次发病少、用药时间长有关。老年组应用苯二氮草类治疗后出现抑制呼吸和血压下降副作用的病例数明显较对照组多，考虑与患者入组例数和基础疾病、癫痫持续状态的早期干预相影响。因此，若老年患者合并肺部疾病，且无明确肝功能损害，建议首选丙戊酸钠抑制钠离子通道和调节 γ -氨基丁酸信号通路，从而减少对呼吸及心血管系统的影响及其对网状激活系统的抑制^[16]。

全面惊厥性癫痫持续状态的老年患者由于心肺功能储备下降以及大脑功能退化，预后差，整体死亡率高。本研究结果显示，与对照组比较，老年组出院时的 mRS 评分更高($t=2.074, P=0.039$)，且老年组的住院时间更长($t=2.915, P=0.004$)。老年组的死亡率为 11.2%，高于对照组的 3.1%，差异有统计学意义($\chi^2=4.074, P=0.046$)。与既往相关的研究结果类似^[7]。本研究全面惊厥性癫痫持续状态的死亡率为 7.79%，其中老年组的死亡率为 11.2%，与相关研究^[2,17]的死亡率基本一致，

但在不同研究中心的死亡率差异性大，可能与各研究中心的研究群体年龄、入组患者例数、病因差异、医院设有神经内科急诊能够第一时间规范抗癫痫治疗、各地区医院分级诊疗制度相关。

综上所述，老年出现全面惊厥性癫痫持续状态的主要病因是脑血管病和痴呆，老年患者采用丙戊酸钠治疗或地西洋治疗疗效无差异，全面惊厥性癫痫持续状态的老年患者预后较对照组差。但本研究存在主要局限性包括回顾性设计和样本量小。今后需要大样本多中心的前瞻性研究，此外还需针对全面惊厥性癫痫持续状态老年患者的背后因素的作用机制、与老年人可能使用的药物相互作用、多模式监测设备等各方面进行综合研究，从而真正降低癫痫的发病率和死亡率。

[参考文献]

- [1] Sen A, Jette N, Husain M, et al. Epilepsy in older people[J]. Lancet, 2020, 395(10 225): 735-748.
- [2] Yoshimura H, Matsumoto R, Ueda H, et al. Status epilepticus in the elderly: Comparison with younger adults in a comprehensive community hospital [J]. Seizure, 2018, 61(7): 23-29.
- [3] Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus[J]. Neurocrit Care, 2012, 17(1): 3-23.
- [4] Paul B, Susana F, Anna C, et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update[J]. Acta Neurologica Belgica, 2021, 121(1): 241-257.
- [5] Sánchez Fernández I, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus [J]. Seizure, 2019, 68: 16-21.
- [6] Tiamkao S, Pranboon S, Thepsuthammarat K, et al. Status epilepticus in the elderly patients: A national data study in Thailand[J]. J Neurol Sci, 2017, 372(11): 501-505.
- [7] Rohrer A, Reiter DP, Brigo F, et al. Status epilepticus in the elderly - A retrospective study on 120 patients[J]. Epilepsy Res, 2016, 127(11): 317-323.
- [8] Vu LC, Piccenna L, Kwan P, et al. New-onset epilepsy in the elderly[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(10): 2208-2217.
- [9] Atmaca MM, Bebek N, Baykan B, et al. Predictors of outcomes and refractoriness in status epilepticus: A prospective study[J]. Epilepsy Behav, 2017, 75(8): 158-164.
- [10] Manford M. Recent advances in epilepsy[J]. J Neurol, 2017, 264(8): 1811-1824.

(下转第 117 页)

总之,为冻结肩患者实行关节镜引导下关节囊松解术可有效恢复肩关节功能,提升关节的具体活动度,且不会升高并发症几率,具有较高的可行性。

[参考文献]

- [1] 兰剑,白永权,覃东亮,等.关节镜下关节囊松解术治疗冻结期原发性冻结肩临床疗效评估[J].中外医疗,2019,38(13):8-11.
- [2] 马亮,许永涛,余远举.关节镜下松解术治疗冻结肩疗效观察[J].生物骨科材料与临床研究,2017,14(5):26-28.
- [3] 王守立,朱虹,周晓波,韩大伟,江玲军.关节镜下松解治疗冻结肩的临床疗效观察[J].中国现代医生,2018,56(17):21-23+27+169.
- [4] 魏弘,周昭辉.功能锻炼联合当归四逆汤加减治疗肩周炎风寒湿证30例临床观察[J].中国民族民间医药,2020,29(3):105-107.
- [5] 丁春劲,王宇峰,陆锦贵,等.关节镜下关节囊松解术治疗冻结期原发性冻结肩临床疗效评估[J].实用骨科杂志,2018,24(10):881-884.
- [6] 郑小龙,李焱,穆米多,等.麻醉下手法松解联合关节镜下关节囊松解和肩峰下滑囊清理治疗原发性冻结肩的中期疗效[J].中国修复重建外科杂志,2020,34(6):737-743.
- [7] 蒋攀峰,王云峰,付新生.关节镜下关节囊松解术治疗冻结肩[J].牡丹江医学院学报,2018,39(5):72-74.
- [8] 苑博,李玉民,张绍龙,等.关节镜下粘连松解术治疗原发性冻结肩患者的临床效果分析[J].国际外科学杂志,2020,47(7):441-445.
- [9] 束昊,袁滨,黄瑶,等.关节镜下双后入路结合前方入路盂肱关节囊松解治疗重度原发性冻结肩[J].中华肩肘外科电子杂志,2020,8(1):21-25.
- [10] 戴寿旺,骆国钢,张鸿振,等.麻醉下单纯肩关节松解与联合肩关节镜囊内松解治疗骨质疏松合并冻结肩患者的早期疗效比较[J].中国现代医生,2020,58(18):89-92,97.
- [11] 徐得贵,包瑞,郭昊,等.关节镜下肩关节松解术治疗冻结肩的术后疗效与患者术前病程的相关性分析[J].中国骨与关节杂志,2020,9(6):457-464.
- [12] 丁黎明.关节镜下关节囊松解治疗原发性冻结肩的效果观察[J].中医临床研究,2018,10(12):118-119.
- [13] 梁军.关节镜下直接松解再行肩袖修复术式治疗合并肩周炎的老年肩袖的临床疗效[J].当代医学,2016,22(35):90-91.
- [14] 鲁昕,钱军,杨波,等.关节镜下关节囊松解联合术后早期封闭治疗冻结肩的疗效研究[J].中华骨与关节外科杂志,2020,13(4):309-311,318.
- [15] 王玉舫,柳尧花,王英杰.手法松解配合超短波治疗冻结肩的护理分析[J].中国现代医生,2017,55(23):143-145.

(收稿日期:2021-01-09)

(上接第113页)

- [11] Nelson SE, Varelas PN. Status Epilepticus, Refractory status epilepticus, and super-refractory status epilepticus[J]. Continuum (Minneapolis), 2018, 24(6): 1683-1707.
- [12] David G, Jacquelyn L, Jane G et al. Treatment of refractory convulsive status epilepticus: A comprehensive review by the American Epilepsy Society Treatments Committee[J]. Epilepsy, 2020, 20(5): 245-264.
- [13] Li J, Yang D, Zhao D, et al. Efficacy of phenobarbital and sodium valproate in treating convulsive epilepsy in rural northeast China[J]. Seizure, 2019, 71: 207-213.
- [14] Ioannis L, Vasileios S, Alexandros B, et al. Intravenous sodium valproate in status epilepticus: Review and meta-analysis[J]. Int J Neurosci, 2021, 131(1): 70-84.
- [15] Romoli M, Mazzocchetti PD, et al. Valproic acid and epilepsy: From molecular mechanisms to clinical evidences[J]. Curr Neuropharmacol, 2019, 17(10): 926-946.
- [16] Zhu MM, Li HL, Shi LH, et al. The pharmacogenomics of valproic acid[J]. J Hum Genet, 2017, 62(12): 1009-1014.
- [17] Malek AM, Wilson DA, Martz GU, et al. Mortality following status epilepticus in persons with and without epilepsy[J]. Seizure, 2016, 42: 7-13.

(收稿日期:2021-04-06)