

[文章编号] 1007-7669(2025)04-0283-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2025.04.08

## 银杏二萜内酯葡胺注射液对脑卒中后癫痫患者血液中炎症、氧化指标和 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白的影响

井亚萍<sup>1</sup>, 胡月丽<sup>1</sup>, 张亮<sup>2</sup>

(1. 商丘市第三人民医院 神经内科, 河南 商丘 476000; 2. 商丘市第一人民医院 神经内科, 河南 商丘 476000)

[关键词] 银杏二萜内酯葡胺; 脑卒中; 癫痫; 炎症; 氧化应激; 信号通路

[摘要] 目的 探究银杏二萜内酯葡胺注射液对脑卒中后癫痫患者血液中炎症、氧化指标和磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) / 丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 信号通路相关蛋白的影响。方法 选取 2021 年 5 月至 2023 年 4 月商丘市第三人民医院脑卒中后癫痫患者 150 例, 随机分为 2 组, 各 75 例。对照组予以丙戊酸钠治疗 3 个月, 在此基础上, 观察组予以银杏二萜内酯葡胺注射液治疗 2 周。比较 2 组临床疗效、不良反应及治疗前后癫痫发作次数、持续时间, 血清白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、超氧化物歧化酶 (SOD)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、丙二醛 (MDA) 水平和 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达。结果 观察组临床总有效率显著高于对照组 (92% vs. 72%,  $P < 0.05$ ); 治疗 3 个月, 观察组癫痫发作次数及发作持续时间较对照组少 ( $P < 0.05$ ); 治疗 2 周及 3 个月, 观察组 IL-1 $\beta$ 、MMP-9、MDA、TNF- $\alpha$  水平及 PI3K、Akt 蛋白表达均低于对照组, SOD、GSH-Px 活性均高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 2 组不良反应发生率比较无显著差异 ( $P > 0.05$ )。结论 银杏二萜内酯葡胺注射液可降低脑卒中后癫痫患者机体炎症水平及氧化应激反应, 并调控 PI3K/Akt 信号通路, 从而有效控制癫痫发作, 且效果较为显著。

[中图分类号] R967; R979

[文献标志码] A

## Effect of *Ginkgo biloba* diterpene lactone glucamine injection on inflammation and oxidative indicators and PI3K/Akt signaling pathway-related proteins in blood of patients with post-stroke epilepsy

JING Ya-ping<sup>1</sup>, HU Yue-li<sup>1</sup>, ZHANG Liang<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology, the Third People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu HE-NAN 476000, China; 2. Department of Neurology, Shangqiu First People's Hospital, Shangqiu HE-NAN 476000, China)

[KEY WORDS] *Ginkgo biloba* diterpene lactone glucamine; stroke; epilepsy; inflammation; oxidative stress; signaling pathways

[ABSTRACT] AIM To explore the effect of *Ginkgo biloba* diterpene lactone glucamine injection on inflammation and oxidative indicators and proteins related to the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) /serine-threonine protein kinase (Akt) signaling pathway in the blood of patients with post-stroke epilepsy. METHODS A total of 150 patients with post-stroke epilepsy in our hospital from May 2021 to April 2023 were randomly divided into two groups, each containing 75 cases. The control group was given sodium valproate for 3 months, and on this basis, the observation group was given *Ginkgo*

[收稿日期] 2024-07-30

[接受日期] 2025-01-14

[作者简介] 井亚萍, 女, 副主任医师, 硕士, 主要从事脑血管、免疫等神经内科的临床研究, E-mail: jiyaping6969@163.com

*biloba* diterpene lactone glucamine injection for 2 weeks. The clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were compared, as well as seizure number, duration, serum interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), superoxide dismutase (SOD), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA), and protein expression related to PI3K/Akt signaling pathway before and after the treatment. RESULTS The total clinical effective rate of the observation group was 92%, which was higher than 72% of the control group ( $P < 0.05$ ). After 3 months of treatment, the number of seizures and seizure duration in the observation group were less than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After 2 weeks and 3 months of treatment, the levels of IL-1 $\beta$ , MMP-9, MDA, TNF- $\alpha$ , and the expression of PI3K and Akt proteins in the observation group were lower than those in the control group, while the activities of SOD and GSH-Px were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSION *Ginkgo biloba* diterpene lactone glucamine injection can reduce the inflammatory level and oxidative stress response in patients with epilepsy after stroke, and regulate the PI3K/Akt signaling pathway, thereby effectively controlling seizures, with significant effects.

脑卒中后癫痫多因脑卒中后脑神经元损伤形成的局部病灶发生神经元放电异常所致,为脑卒中较为严重的并发症之一,不仅会加剧神经功能缺损程度,还可增加全身系统性疾病风险,增加治疗难度,患者致残率及致死率较高<sup>[1-3]</sup>。现阶段,临床治疗脑卒中后癫痫以抗癫痫药物为主,其中丙戊酸钠作为不含氮的广谱抗癫痫药物应用较为广泛,该药物可有效缓解症状,控制癫痫发作<sup>[4-6]</sup>,但服药疗程较长,影响治疗依从性。近年来,随着中医中药的不断推广,其在癫痫治疗中的优势逐渐凸显。脑卒中后癫痫属中医学“痫病”范畴,主要以火、痰、风、瘀为患,治疗通常采用平肝熄风、平肝泻火、祛痰开窍、活血化瘀等方法,而银杏作为传统活血化瘀中药被应用于脑卒中后癫痫治疗中,但其具体作用机制尚未阐明。有学者指出,银杏内酯可通过增强中枢神经系统胆碱能、调节神经肽 Y 表达等途径发挥抗癫痫作用<sup>[7,8]</sup>。基于此,本研究对脑卒中后癫痫患者采用银杏内酯化学单体注射液——银杏二萜内酯葡胺注射液治疗,观察治疗期间炎症反应、氧化应激反应指标及磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) / 丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 信号通路相关蛋白等变化,旨在为临床工作提供参考。

### 资料与方法

**研究对象** 选取 2021 年 5 月至 2023 年 4 月 150 例本院脑卒中后癫痫患者进行前瞻性研究。纳入标准:(1)符合脑卒中<sup>[9,10]</sup>、癫痫<sup>[11]</sup>相关诊断标准,并经颅脑 CT、MRI 及脑电图等检查确诊;(2)脑卒中为轻中度[美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分  $< 15$  分];(3)脑卒中后局灶性癫痫病程 3 个月以上,每月平均发作次数  $\geq 3$  次;(4)年龄 60~78 岁;(5)参与本研究前 1 个月内未接受过抗癫痫药物治疗;(6)患

者可配合完成本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)原发性癫痫或既往癫痫病史者;(2)颅脑手术、肿瘤、脑外伤及严重感染等其他原因所致癫痫者;(3)入组前接受其他癫痫相关治疗者;(4)对本研究药物过敏或禁忌者;(5)伴有精神类疾病者;(6)合并重要器官功能不全者;(7)伴有新冠肺炎等急慢性感染者;(8)因疫情封控等原因中断治疗者。本研究经院伦理委员会批准(医学伦理审批号:20210426)。共纳入 150 例患者,依据随机数字表法分对照组 75 例,观察组 75 例。

**用药情况** 2 组均根据患者病情,予以基础治疗,如控糖、降压、营养神经、抗凝及调脂等。在此基础上,对照组予以丙戊酸钠(信东生技股份有限公司,国药准字 HC20191001)治疗,口服,初始剂量 10~15 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>,随后递增至 20~30 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>,维持剂量,每日 2 次,早晚饭后 30 min 服用,疗程为 3 个月。观察组予以银杏二萜内酯葡胺注射液(江苏康缘药业股份有限公司,国药准字 Z20120024)联合丙戊酸钠治疗,银杏二萜内酯葡胺注射液 25 mg 混溶于氯化钠注射液 250 mL 中,静脉滴注,初始剂量 10~15 滴  $\cdot$  min<sup>-1</sup>,随后逐渐提高滴注速度,最大滴注速度不超过 30 滴  $\cdot$  min<sup>-1</sup>,每日 1 次,连续治疗 2 周;丙戊酸钠用量同对照组,疗程为 3 个月。

**资料收集** 收集患者治疗前性别、年龄、病程、体重指数、合并症等资料;治疗前、治疗 3 个月后癫痫发作次数及发作持续时间;治疗前、治疗 2 周及治疗 3 个月后实验室资料,包括炎症反应指标[血清白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )],氧化应激指标[超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、丙二醛 (MDA)]和 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白;观察 2 组不良反应。

**血清样本采集与检测** 受检者均于空腹状态下采集肘静脉血 8 mL, 其中 3 mL 离心取血清, 参数设置: 速率 3 500 r·min<sup>-1</sup>、半径 18.5 cm、时间 10 min, 取上层清液采用上海江莱生物科技有限公司提供的酶联免疫吸附双抗体夹心试验试剂盒测定 GSH-Px、SOD 活性及 IL-1 $\beta$ 、MMP-9、TNF- $\alpha$ 、MDA 水平; 另 5 mL 采用 Ficoll 密度梯度离心法提取外周血单个核细胞, 以 Western blot 法测定 PI3K 及 Akt 蛋白表达, 提取单个核细胞中总蛋白, BCA 法测定蛋白浓度。采用 10%SDS-PAGE 分离胶电泳, 转至 PVDF 膜; 常温下采用 5% 脱脂牛奶封闭 2 h, 4  $^{\circ}$ C 下加入一抗 (1:500), 孵育过夜, 洗膜后, 常温下加入二抗 (1:500), 孵育 2 h; 洗膜后在 PVDF 膜上滴入现配的 ECL 发光液, 以  $\beta$ -actin 为内参, 采用 Image J 软件分析蛋白灰度值。

**疗效判定** 治疗 3 个月后进行疗效判定。临床治愈: 无癫痫发作, 症状消失; 显效: 癫痫发作频率下降 75% 以上, 症状明显减轻; 好转: 癫痫发作频率下降 50%~75%, 症状有所缓解; 无效: 症状无明显改善或加剧, 癫痫发作频率下降程度未达到上述标准。总有效率=[(显效例数+临床治愈例数+好转例数)/总例数]  $\times$  100%。

**统计学方法** 采用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析, 计量资料经正态性检验, 符合正态分布的资料采用均数  $\pm$  标准差, 描述比较采用重复测量方差分析并采用 Bonferroni 两两比较。分类计数资料用例数 (百分比) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

**一般资料** 2 组患者治疗前性别、年龄、病程、体重指数、合并症等资料均无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 2 组患者临床资料比较

项目	对照组 (n=75)	观察组 (n=75)
男/例 (%)	45 (60)	47 (63)
女/例 (%)	30 (40)	28 (37)
年龄/岁	67.98 $\pm$ 3.12	68.41 $\pm$ 3.25
病程/个月	7.49 $\pm$ 1.25	7.57 $\pm$ 1.24
体重指数/kg $\cdot$ m <sup>-2</sup>	22.98 $\pm$ 2.50	23.45 $\pm$ 2.42
合并症/例		
高血压	22	24
冠心病	13	5
糖尿病	15	7

组间比较, 经  $\chi^2$  检验、 $t$  检验、非参数检验: 均  $P > 0.05$

**临床疗效** 观察组临床总有效率为 92%, 显著高于对照组的 72% ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 2 组患者临床疗效比较  $n=75$ , 例 (%)

组别	临床治愈	显效	好转	无效	总有效
对照	16 (21)	27 (36)	11 (15)	21 (28)	54 (72) <sup>b</sup>
观察	22 (29)	35 (47)	12 (16)	6 (8)	69 (92)

组间比较, 经  $\chi^2$  检验: <sup>b</sup> $P < 0.05$

**癫痫发作情况** 2 组治疗前癫痫发作次数及发作持续时间组间比较无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 治疗 3 个月, 观察组癫痫发作次数及发作持续时间均显著少于较对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 2 组患者癫痫发作情况比较  $n=75$ ,  $\bar{x} \pm s$

组别	发作次数/次 $\cdot$ 月 <sup>-1</sup>		发作持续时间/min $\cdot$ 次 <sup>-1</sup>	
	治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月
对照	7.1 $\pm$ 2.3	4.1 $\pm$ 0.9 <sup>b</sup>	8.4 $\pm$ 2.5	4.0 $\pm$ 1.3 <sup>b</sup>
观察	7.2 $\pm$ 2.1 <sup>d</sup>	2.8 $\pm$ 0.8 <sup>bc</sup>	8.4 $\pm$ 2.4 <sup>d</sup>	2.3 $\pm$ 1.1 <sup>bc</sup>

经  $t$  检验: 与治疗前比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , 与对照组比较, <sup>d</sup> $P > 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.05$

**炎症反应指标** 2 组治疗前、治疗 2 周及治疗 3 个月 IL-1 $\beta$ 、MMP-9 及 TNF- $\alpha$  存在组间、时间及交互效应 ( $P < 0.05$ )。治疗 2 周及 3 个月, 观察组 IL-1 $\beta$ 、MMP-9 及 TNF- $\alpha$  显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 2 组患者炎症反应指标比较  $n=75$ ,  $\bar{x} \pm s$

组别	时间	IL-1 $\beta$ /pg $\cdot$ mL <sup>-1</sup>	MMP-9/ng $\cdot$ mL <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ / $\mu$ g $\cdot$ L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	22.42 $\pm$ 2.29	109.69 $\pm$ 13.24	66.92 $\pm$ 9.14
	治疗 2 周	19.32 $\pm$ 2.05 <sup>b</sup>	102.83 $\pm$ 10.49 <sup>b</sup>	60.39 $\pm$ 8.49 <sup>b</sup>
	治疗 3 个月	17.19 $\pm$ 1.84 <sup>bc</sup>	95.27 $\pm$ 8.64 <sup>bc</sup>	54.26 $\pm$ 6.27 <sup>bc</sup>
观察	治疗前	22.47 $\pm$ 2.24 <sup>e</sup>	110.37 $\pm$ 15.41 <sup>e</sup>	67.52 $\pm$ 8.06 <sup>e</sup>
	治疗 2 周	16.78 $\pm$ 1.90 <sup>hh</sup>	92.41 $\pm$ 8.79 <sup>hh</sup>	52.87 $\pm$ 6.41 <sup>hh</sup>
	治疗 3 个月	12.83 $\pm$ 1.56 <sup>bhh</sup>	80.19 $\pm$ 8.25 <sup>bhh</sup>	43.26 $\pm$ 5.13 <sup>bhh</sup>

IL-1 $\beta$ : 白细胞介素-1 $\beta$ , MMP-9: 基质金属蛋白酶-9, TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ 。经重复测量方差分析或  $t$  检验: 与治疗前比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗 2 周后比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>e</sup> $P > 0.05$ , <sup>h</sup> $P < 0.05$

**氧化应激反应指标** 2 组治疗前、治疗 2 周及治疗 3 个月 SOD、GSH-Px 及 MDA 存在组间、时间及交互效应 ( $P < 0.05$ )。治疗 2 周及 3 个月, 观察组 SOD、GSH-Px 活性显著高于对照组, MDA 水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 2 组患者氧化应激反应指标比较  $n=75$ ,  $\bar{x} \pm s$

组别	时间	SOD/U $\cdot$ mL <sup>-1</sup>	GSH-Px/U $\cdot$ L <sup>-1</sup>	MDA/nmol $\cdot$ mL <sup>-1</sup>
对照	治疗前	80.76 $\pm$ 6.12	44.06 $\pm$ 2.34	16.25 $\pm$ 2.09
	治疗 2 周	90.25 $\pm$ 8.46 <sup>b</sup>	50.24 $\pm$ 2.80 <sup>b</sup>	12.87 $\pm$ 1.92 <sup>b</sup>
	治疗 3 个月	98.47 $\pm$ 12.31 <sup>bc</sup>	56.84 $\pm$ 3.46 <sup>bc</sup>	9.50 $\pm$ 1.58 <sup>bc</sup>
观察	治疗前	81.32 $\pm$ 5.74 <sup>f</sup>	43.52 $\pm$ 2.74 <sup>f</sup>	16.37 $\pm$ 2.18 <sup>f</sup>
	治疗 2 周	110.69 $\pm$ 10.31 <sup>hh</sup>	62.18 $\pm$ 3.89 <sup>hh</sup>	9.25 $\pm$ 1.60 <sup>hh</sup>
	治疗 3 个月	132.69 $\pm$ 15.83 <sup>bhh</sup>	74.18 $\pm$ 5.16 <sup>bhh</sup>	6.11 $\pm$ 1.05 <sup>bhh</sup>

SOD: 超氧化物歧化酶, GSH-Px: 谷胱甘肽过氧化物酶, MDA: 丙二醛。经重复测量方差分析或  $t$  检验: 与治疗前比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗 2 周后比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>f</sup> $P > 0.05$ , <sup>h</sup> $P < 0.05$

**PI3K/Akt 信号通路相关蛋白** 2 组治疗前、治疗 2 周及治疗 3 个月 PI3K 及 Akt 蛋白存在组间、时间及交互效应 ( $P<0.05$ )。治疗 2 周及 3 个月, 观察组 PI3K 及 Akt 蛋白显著低于对照组 ( $P<0.05$ )。见图 1、表 6。

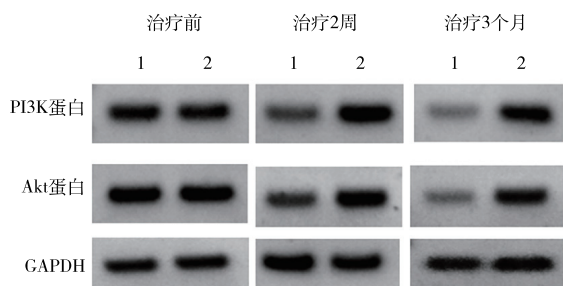


图 1 各组蛋白表达印迹图 1: 观察组, 2: 对照组

表 6 2 组患者 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白比较  $n=75, \bar{x} \pm s$

组别	时间	PI3K 蛋白	Akt 蛋白
对照	治疗前	6.12 ± 1.25	5.22 ± 1.04
	治疗 2 周	5.04 ± 1.12 <sup>b</sup>	4.54 ± 0.82 <sup>b</sup>
	治疗 3 个月	4.37 ± 0.82 <sup>bc</sup>	3.86 ± 0.69 <sup>bc</sup>
观察	治疗前	6.14 ± 1.28 <sup>e</sup>	5.27 ± 1.05 <sup>e</sup>
	治疗 2 周	4.19 ± 0.84 <sup>bh</sup>	3.78 ± 0.65 <sup>bh</sup>
	治疗 3 个月	3.29 ± 0.61 <sup>bch</sup>	2.78 ± 0.59 <sup>bch</sup>

PI3K: 磷脂酰肌醇-3 激酶, Akt: 丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶。经重复测量方差分析或 *t* 检验: 与治疗前比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 与治疗 2 周后比较, <sup>c</sup> $P<0.05$ ; 与对照组比较, <sup>e</sup> $P>0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.05$

**不良反应发生率** 2 组治疗期间均未出现严重不良反应, 治疗后肝肾功能均未见异常。其中观察组出现 5 例恶心呕吐, 3 例皮疹, 2 例头晕头昏, 不良反应发生率为 13% (10/75); 对照组出现 3 例恶心呕吐, 2 例皮疹, 1 例头晕头昏, 不良反应发生率为 8% (6/75), 但均未影响继续治疗。2 组不良反应发生率比较, 差异无显著意义 ( $\chi^2=1.119, P=0.290$ )。

### 讨 论

脑卒中是癫痫发作的常见原因之一, 癫痫也是脑卒中常见临床表现<sup>[12]</sup>。据调查显示, 我国脑卒中后癫痫发生率约为 9%, 且近年来, 随着人口老龄化趋势加剧, 脑卒中患病人数不断增长, 脑卒中后癫痫发病率随之升高<sup>[13,14]</sup>, 受到临床高度关注。

作为一种广谱抗癫痫药物, 丙戊酸钠能够加快脑组织内抑制性神经递质氨基丁酸分泌, 进而抑制神经元异常放电, 达到保护有效神经元作用, 同时还可通过对钙离子内流的抑制作用, 使得神经元细胞膜保持稳定, 从而有效控制癫痫发作<sup>[15-17]</sup>。但随着临床研究的不断深入, 发现丙戊酸钠单独用于治疗脑卒中后癫痫效果不佳, 仅可控制癫痫, 且长期使用, 不良反应

较多<sup>[18]</sup>。有学者指出, 对于大脑而言, 癫痫发作过程是一个缺氧过程, 可加剧脑卒中患者脑组织缺氧, 进而加剧炎症及氧化应激反应, 致使血脑屏障破坏, 最终影响神经功能, 增加致残、致死风险<sup>[19,20]</sup>。因此, 减轻炎症及氧化应激反应, 纠正脑组织细胞缺氧状态对改善癫痫患者预后尤为关键。

银杏叶中提取出的银杏内酯, 属于倍半萜内酯化合物, 抗炎及抗氧化作用显著, 且有研究指出, 银杏内酯可参与调控海马内缺氧诱导因子表达, 而缺氧诱导因子与脑组织细胞缺氧密切相关<sup>[21]</sup>。因此, 本研究采用银杏内酯化学单体注射液——银杏二萜内酯葡胺注射液治疗脑卒中后癫痫, 结果显示, 治疗 3 个月, 观察组临床总有效率 (92%) 高于对照组 (72%), 观察组癫痫发作次数及发作持续时间少于对照组, 且 2 组不良反应无明显差异, 充分说明银杏二萜内酯葡胺注射液治疗脑卒中后癫痫, 可有效控制癫痫发作, 安全可靠。既往研究表明, 银杏内酯可降低血脑屏障、具有脑保护作用<sup>[22]</sup>。另有学者指出, 银杏内酯可通过减轻谷氨酸造成的钙离子超载, 保护神经元<sup>[23]</sup>。由此提示, 银杏二萜内酯葡胺可通过保护神经元, 减少癫痫作用。

银杏内酯是一种具有抗炎、抗氧化等药理作用的小分子活性单体化合物, 动物实验显示, 银杏内酯可通过抑制炎症及氧化应激反应减轻大鼠缺血性脑损伤<sup>[24]</sup>。癫痫发病时, 脑组织内炎症细胞因子释放过度, 引发系列炎症反应, 进而损伤海马神经元。IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  作为炎症趋化因子, 大量释放可促使钙离子大量进入神经细胞内部, 导致神经元内钙离子浓度过高, 参与癫痫发生发展<sup>[25]</sup>; MMP-9 参与血脑屏障破坏, 可促进神经元凋亡, 可作为判定癫痫疗效的重要指标<sup>[26]</sup>。此外, 癫痫发作过程中神经元异常放电及过度兴奋促使活性氧自由基大量合成、释放, 导致抗氧化酶 SOD、GSH-Px 消耗过度, 而过剩的活性氧自由基攻击破坏蛋白质、核酸等发生氧化应激反应, 导致具有生物毒性的 MDA 大量生成<sup>[27]</sup>。为进一步探究银杏二萜内酯葡胺注射液治疗脑卒中后癫痫的可能机制, 本研究观察患者治疗期间炎症及氧化应激反应相关指标变化, 结果发现治疗 2 周及 3 个月, 观察组 SOD、GSH-Px 活性高于对照组, IL-1 $\beta$ 、MMP-9、TNF- $\alpha$ 、MDA 水平低于对照组, 充分说明银杏内酯对脑卒中后癫痫患者炎症及氧化应激反应具有明显抑制作用, 这可能是银杏二萜内酯葡胺注射液治疗脑卒中后癫痫的重要机制之一。

此外, 癫痫发作过程中, 脑组织低氧/缺氧, 在

低氧状态下缺氧诱导因子-1 参与低氧反应性基因转录的调控, 在缺氧性脑损伤中发挥至关重要作用。研究指出, PI3K/Akt 信号通路参与调控癫痫发作后大鼠海马缺氧诱导因子-1 的产生与表达<sup>[28]</sup>。而本研究中银杏二萜内酯葡胺注射液治疗 2 周及 3 个月, 观察组 PI3K 及 Akt 蛋白表达较对照组降低, 充分说明银杏内酯可有效调控脑卒中后癫痫患者 PI3K/Akt 信号通路, 进而改善脑组织缺氧环境, 这可能是银杏二萜内酯葡胺注射液治疗脑卒中后癫痫的另一机制。但本研究受限于科研人员及经费不足等情况, 未开展银杏二萜内酯葡胺注射液治疗脑卒中后癫痫的动物实验, 未观察服药前后脑组织各区域病理变化, 有待日后开展动物实验二次证实本研究结论, 并在病理方面进一步拓展思路。

综上所述, 对脑卒中后癫痫予以银杏二萜内酯葡胺注射液、丙戊酸钠联合治疗, 可降低炎症及氧化应激反应、调控 PI3K/Akt 信号通路, 有效控制癫痫发作, 效果较为显著。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] GALOVIC M, FERREIRA-ATUESTA C, ABRAIRA L, *et al.* Seizures and epilepsy after stroke: epidemiology, biomarkers and management [ J ]. *Drugs Aging*, 2021, 38 ( 4 ) : 285–299.
- [ 2 ] BESLOW LA, HELBIG I, FOX CK. Long-term risk of epilepsy after pediatric stroke and potential genetic vulnerabilities [ J ]. *Stroke*, 2021, 52 ( 11 ) : 3541–3542.
- [ 3 ] SUNDELIN HEK, TOMSON T, ZELANO J, *et al.* Pediatric ischemic stroke and epilepsy: a nationwide cohort study [ J ]. *Stroke*, 2021, 52 ( 11 ) : 3532–3540.
- [ 4 ] MARSON A, BURNSIDE G, APPLETON R, *et al.* The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial [ J ]. *Lancet*, 2021, 397 ( 10282 ) : 1375–1386.
- [ 5 ] MARSON AG, BURNSIDE G, APPLETON R, *et al.* Lamotrigine versus levetiracetam or zonisamide for focal epilepsy and valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsy: two SANAD II non-inferiority RCTs [ J ]. *Health Technol Assess*, 2021, 25 ( 75 ) : 1–134.
- [ 6 ] TOLEDO M, MOSTACCI B, BOSAK M, *et al.* Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience: a European perspective [ J ]. *J Neurol*, 2021, 268 ( 8 ) : 2735–2748.
- [ 7 ] 鲁光辉, 李新峰, 冯亮, 等. 银杏内酯 B 对癫痫模型大鼠脑保护作用及其机制研究 [ J ]. *江苏中医药*, 2021, 53 ( 11 ) : 76–80.
- [ 8 ] 梁金斌, 张志刚, 林黎. 银杏叶提取物通过 Akt/mTOR 通路抑制难治性癫痫大鼠海马组织细胞凋亡研究 [ J ]. *新中医*, 2021, 53 ( 8 ) : 1–5. LIANG JB, ZHANG ZG, LIN L. Study on extract of folium *Ginkgo* inhibiting cell apoptosis in hippocampus of rats with intractable epileps through Akt/mTOR pathway [ J ]. *New Trad Chin Med*, 2021, 53 ( 8 ) : 1–5.
- [ 9 ] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南 (2019) [ J ]. *中华神经科杂志*, 2019, 52 ( 12 ) : 994–1005. Chinese Medical Association Neurology Branch, Cerebrovascular Disease Group of Chinese Medical Association Neurology Branch. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute intracerebral hemorrhage 2019 [ J ]. *Chin J Neurol*, 2019, 52 ( 12 ) : 994–1005.
- [ 10 ] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [ J ]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 ( 9 ) : 666–682. Chinese Medical Association Neurology Branch, Cerebrovascular Disease Group of Chinese Medical Association Neurology Branch. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [ J ]. *Chin J Neurol*, 2018, 51 ( 9 ) : 666–682.
- [ 11 ] 葛均波, 徐永健. 内科学 [ M ]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013. GE JB, XU YJ. *Internal medicine* [ M ]. 8th edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2013.
- [ 12 ] YU N, SINCLAIR B, POSADA LMG, *et al.* Asymmetric distribution of enlarged perivascular spaces in centrum semiovale may be associated with epilepsy after acute ischemic stroke [ J ]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28 ( 3 ) : 343–353.
- [ 13 ] 李岚欣, 李波, 苟伟. 急性缺血性脑卒中后癫痫发作临床特点及危险因素分析 [ J ]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22 ( 19 ) : 2021–2025. LI LX, LI B, GOU W. Clinical characteristics and risk factors analysis of epileptic seizures after acute ischemic stroke [ J ]. *J Clin Exp Med*, 2023, 22 ( 19 ) : 2021–2025.
- [ 14 ] 杨逸昊, 陈诗惠, 黎宗军, 等. 急性缺血性脑卒中后癫痫危险因素因素的 meta 分析以及预测模型的建立 [ J ]. *海南医学院学报*, 2023, 29 ( 11 ) : 838–849. YANG YH, CHEN SH, LI ZJ, *et al.* A meta-analysis of risk factors for epilepsy after acute ischemic stroke and the development of a predictive model [ J ]. *J Hainan Med Univ*, 2023, 29 ( 11 ) : 838–849.
- [ 15 ] HAMED SA, OSIELY AM. Vestibular function in children with generalized epilepsy and treated with valproate [ J ]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15 ( 12 ) : 1479–1486.
- [ 16 ] VIJAYAN A, DAWMAN L, DAS G, *et al.* Hypertensive urgency in a child with focal epilepsy: is it sodium valproate induced [ J ]. *Indian J Pharmacol*, 2022, 54 ( 3 ) : 234–235.
- [ 17 ] SESHACHALA BB, JOSE M, LATHIKAKUMARI AM, *et al.* Valproate usage in pregnancy: an audit from the kerala registry of epilepsy and pregnancy [ J ]. *Epilepsia*, 2021, 62 ( 5 ) : 1141–1147.
- [ 18 ] HE J, WU XY, ZHOU D. The efficacy of lamotrigine after failure of

- the first administration of valproate in treating epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11 (1): 113–122.
- [19] ZALPOOR H, AKBARI A, NABI-AFJADI M, *et al.* Hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) stimulated and P2X7 receptor activated by COVID-19, as a potential therapeutic target and risk factor for epilepsy [J]. *Hum Cell*, 2022, 35 (5): 1338–1345.
- [20] PAN W, SONG XY, HU QB, *et al.* miR-485 inhibits histone deacetylase HDAC5, HIF1 $\alpha$  and PFKFB3 expression to alleviate epilepsy in cellular and rodent models [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13 (10): 14416–14432.
- [21] 周静怡, 刘秋, 杨昊, 等. 银杏内酯 K 调节缺氧诱导因子-1 $\alpha$  通路抑制氧糖剥离再灌注诱导的神经血管单元损伤 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37 (5): 645–652. ZHOU JY, LIU Q, YANG H, *et al.* Ginkgolide K inhibited neurovascular unit injury against oxygen-glucose deprivation and reperfusion by regulating hypoxia inducible factor-1  $\alpha$  pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2021, 37 (5): 645–652.
- [22] 高威, 方卫华, 喻声洋. 银杏内酯注射液对脑梗死患者再灌注后血脑屏障的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49 (2): 116–119. GAO W, FANG WH, YU SY. Effect of ginkgolide injection on blood-brain barrier after reperfusion in patients with cerebral infarction [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2022, 49 (2): 116–119.
- [23] 李伟艺, 刘红松, 高山瑛, 等. 银杏内酯注射液对大鼠脑中风恢复期的改善及对神经元自噬的影响 [J]. *中医药导报*, 2021, 27 (5): 18–22. LI WY, LIU HS, GAO SY, *et al.* Ginkgolide injection improves the recovery period of cerebral apoplexy in rats and its effect on neuronal autophagy [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 27 (5): 18–22.
- [24] 赵晨阳, 郭利平. 基于网络药理学方法探究银杏二萜内酯葡胺注射液治疗脑梗死的药理学机制 [J]. *西部中医药*, 2022, 35 (8): 73–79. ZHAO CY, GUO LP. Pharmacological mechanism of *Ginkgo* diterpene lactone glucosamine injection in the treatment of cerebral infarction based on network pharmacology [J]. *West J Tradit Chin Med*, 2022, 35 (8): 73–79.
- [25] 叶霖, 黄虹蜜, 吴莹, 等. 抗 NMDA 受体脑炎相关癫痫小鼠脑组织小胶质细胞及 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  表达的变化 [J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2022, 31 (3): 129–134. YE L, HUANG HM, WU Y, *et al.* Microglia and the expression levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in brain tissue of mice with anti-NMDA-receptor encephalitis-associated epilepsy [J]. *J Epil Neur*, 2022, 31 (3): 129–134.
- [26] BRONISZ E, CUDNA A, WIERZBICKA A, *et al.* Blood-brain barrier-associated proteins are elevated in serum of epilepsy patients [J]. *Cells*, 2023, 12 (3): 368–376.
- [27] 牛春甫. 清心温胆汤对卒中后继发性癫痫患者血清超氧化物歧化酶、丙二醛及谷胱甘肽过氧化物酶的影响 [J]. *亚太传统医药*, 2019, 15 (9): 136–138. NIU CF. Effect of Qingxin Wendan Decoction on serum superoxide dismutase, malondialdehyde and glutathione peroxidase in patients with secondary epilepsy after stroke [J]. *Asia Pacif Trad Med*, 2019, 15 (9): 136–138.
- [28] 孙康钦, 袁宝强, 刘娜, 等. 银杏内酯 B 对发育期癫痫大鼠海马中低氧诱导因子-1 $\alpha$  及 PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24 (3): 208–211. SUN KQ, YUAN BQ, LIU N, *et al.* Effect of ginkgolide B on the expression of HIF-1 $\alpha$  and PI3K/Akt pathway in the hippocampus of developing rats after pentylentetrazol-induced status epilepticus [J]. *Chin J Behav Med Brain Sci*, 2015, 24 (3): 208–211.