

# 女性与青少年癫痫

肖波

**【摘要】** 癫痫是常见的神经系统疾病,全球发病率和患病率呈逐渐上升趋势。女性和青少年癫痫患者是占相当患病比例的特殊群体,具有性别或年龄相关的疾病特点及诊断与治疗要点,如女性患者面临的生育问题、青少年患者面临的发育问题,均导致二者在抗癫痫药物选择、治疗策略制定、疾病预后评价等方面存在特殊性,准确把握女性和青少年癫痫的诊断与治疗要点,对有效控制癫痫发作、降低癫痫相关并发症风险和减少药物不良反应具有重要意义。

**【关键词】** 癫痫; 女(雌)性; 青少年; 综述

## Female and juvenile epilepsy

XIAO Bo

Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hu'nan, China  
(Email: xiaobo\_xy@126.com)

**【Abstract】** Epilepsy is a common disease of the nervous system with an increasing trend of incidence and morbidity rate worldwide. Female and juvenile epilepsy have occupied a certain part of the whole patients, and they possess special diagnostic and treatment points concerning their sex and age characteristics, for example, the pregnancy faced by women and the growth problem confronted by juvenile, which lead to differences in choosing antiepileptic drugs (AEDs), drawing up treatment strategy and evaluating prognosis. It is of great importance to correctly grasp the key points in the diagnosis and treatment of female and juvenile epilepsy so as to keep control of epileptic attacks, lower down the complications and decrease drug-related adverse effects.

**【Key words】** Epilepsy; Female; Adolescent; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671299), Key Research Project of Ministry of Science and Technology of China (No. 2016YFC0904402), and Key Research and Development Program of Hu'nan Province, China (No. 2016JC2057).

流行病学调查显示,目前全球有  $500 \times 10^6$  例癫痫患者,业已成为第 2 位神经系统疾病<sup>[1]</sup>。根据性别来源的患病率统计,全球约有女性癫痫患者  $200 \times 10^6$  例<sup>[2]</sup>,约占全部癫痫的 40%;根据年龄的患病率统计,全球癫痫患者中约有  $100 \times 10^6$  例儿童和青少年患者、 $350 \times 10^6$  例成年患者和  $50 \times 10^6$  例老年患者,由此可见,儿童和青少年癫痫约占 20%<sup>[3-5]</sup>。由于女性和青少年是两个特殊群体,具有某些特殊群

体特征,如女性面临妊娠、避孕、分娩、哺乳等,青少年面临生理和智力发育等,更加突出深入探讨女性和青少年癫痫诊断与治疗的必要性。本文拟就女性和青少年癫痫患者的疾病特点和常见问题进行归纳和综述。

## 女性癫痫

一、女性癫痫患者生育及其影响因素和治疗建议

1. 女性癫痫患者的生育 正常女性的生育率明显高于女性癫痫患者,活动性癫痫在降低男性患者生育能力的同时,也显著降低女性患者的生育率。有 0.3%~0.5% 的妊娠女性是癫痫患者,其妊娠和生育风险显著高于正常女性<sup>[2]</sup>。研究显示,女性癫痫患者妊娠期高血压、子痫前期、剖宫产风险均增加;

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.05.005

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671299);  
国家重点研发计划课题(项目编号:2016YFC0904402);湖南省重点  
研发计划项目(项目编号:2016JC2057)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院神经内科,  
Email: xiaobo\_xy@126.com

进一步研究显示,妊娠期和产后42天女性癫痫患者的死亡率约是正常女性的10倍,因此应接受更多的医学指导,特别是存在死亡风险的女性患者<sup>[6]</sup>。女性癫痫患者分娩时发生各种产科并发症的风险显著高于正常女性,尤其是死亡风险增加10倍以上,同时易罹患先兆子痫、早产、产后出血和绒毛膜羊膜炎等。与正常妊娠女性相比,妊娠的女性癫痫患者住院时间更长、剖宫产风险和比例更高、引产比例更高,研究显示,其平均住院时间延长5~8天,剖宫产风险增加40%,剖宫产率增加7400/10万,早产率增加3700/10万,死产风险增加27%<sup>[6]</sup>。究其原因,主要是由于危及生命的产科并发症如先兆子痫和产后出血发生率较高,也可能与癫痫发作直接相关并发症导致死亡风险增加有关。女性癫痫患者在妊娠和分娩、胎儿健康方面遇到的诸多问题,均直接或间接导致其生育率较正常女性明显下降。

2. 女性癫痫患者生育相关影响因素 女性癫痫患者生育相关影响因素包括社会心理学因素,对癫痫患者的社会隔阂和歧视,是女性患者结婚率和生育率较低的重要原因;担心癫痫发作和抗癫痫药物(AEDs)可能对胎儿产生不良影响,使女性患者不敢生育。同时也包括疾病本身因素,(1)癫痫伴发的其他疾病直接影响生育能力。(2)频繁癫痫发作可以导致内分泌功能紊乱,进而影响生育能力;颞叶和边缘系统痫样放电可以影响女性下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)的调节功能,导致女性全面性和部分性癫痫患者内分泌功能紊乱<sup>[7-8]</sup>;无论是否治疗的女性癫痫患者均存在黄体生成素(LH)表达变化,其峰值与脑电频率改变相一致,对女性患者生殖和内分泌功能紊乱发挥重要作用。(3)多囊卵巢综合征(PCOS)相关生殖功能障碍,抗癫痫药物可以增加多囊卵巢综合征的发生率,后者是女性患者生殖和内分泌功能紊乱的最常见并发症,系指雄激素水平升高或高雄激素血症导致的卵巢功能障碍,但肾上腺素和促性腺激素释放激素水平无明显变化<sup>[9]</sup>。多囊卵巢综合征缺乏典型临床表现,常见症状有肥胖、高血压、高胆固醇血症、多毛症、痤疮、月经周期紊乱和不孕等,但这些症状并非绝对的诊断标准,存在无排卵性月经周期和血清雄激素水平升高时更倾向于诊断。正常女性多囊卵巢综合征发病率为4%~7%,女性癫痫患者高于正常女性2~3倍,颞叶病变致复杂部分性发作(CPS)的女性患者其发病率高达25%,未经抗癫痫药物治疗的女性患者其发病

率较予抗癫痫药物治疗的女性更高<sup>[10]</sup>,其在原发性或继发性癫痫患者中具有相近的发病率。由此可见,社会心理学因素和疾病本身因素均不同程度影响女性癫痫患者的生育意愿、生育能力和生育前景。

3. 育龄期女性癫痫患者的治疗建议 正常女性未计划妊娠的比例较高,且首次行妊娠期体检的时间较晚,女性癫痫患者同样存在此种情况,然而,对于女性癫痫患者而言,未计划或意外妊娠可以直接导致癫痫发作控制的改变,可能增加发作频率和发作强度,甚至诱发癫痫持续状态(SE)等。因此,育龄期女性癫痫患者应制定最佳妊娠策略,根据癫痫发作控制情况仔细考虑是否适合妊娠、能否耐受妊娠相关疾病及其可能增加妊娠并发症风险,不应因未计划妊娠甚至意外妊娠而显著增加妊娠风险。计划妊娠前应明确癫痫发作控制情况、是否可以减少抗癫痫药物剂量;对于可能需要先经癫痫外科手术控制发作的女性患者,应合理进行术前评估,必要时及时实施癫痫外科手术;对于正在服用抗癫痫药物而又计划妊娠的女性患者,妊娠期相关治疗措施相当关键。抗癫痫药物可能对育龄期女性患者产生以下几方面影响:抗癫痫药物对生育能力的影响,抗癫痫药物之间的相互作用,口服避孕药(OCP)的影响,抗癫痫药物对妊娠女性和胎儿的毒性作用或致畸作用。抗癫痫药物的应用应充分权衡利弊后,选择最适宜的治疗时机和最合理的治疗方式。如果抗癫痫药物适应证不充分或存在模棱两可的情况,原则上则应停药。选择抗癫痫药物时应注意,(1)考虑药物对生殖功能的影响,选择对癫痫发作类型或癫痫综合征最适宜的药物。(2)密切监测应用抗癫痫药物后可能出现的生殖功能障碍和不良反应,并及时评价药物疗效。抗癫痫药物的治疗原则是最小有效剂量单药治疗。同时应关注药物潜在不良反应及其对生殖和内分泌功能以及妊娠的影响。除强调有计划妊娠的重要性外,所有计划妊娠并正在服用抗癫痫药物的女性患者应常规补充叶酸(0.40 mg/d)<sup>[11-12]</sup>,并有规律地进行妊娠前咨询。关于女性患者抗癫痫药物的选择,目前尚缺乏大规模临床试验,未明确各种抗癫痫药物的优劣。女性患者多囊卵巢综合征的发生与高雄激素血症、抗癫痫药物种类尤其是丙戊酸有关<sup>[13-16]</sup>,将存在多囊卵巢综合征和高雄激素血症的女性患者的抗癫痫药物由丙戊酸改为拉莫三嗪并随访1年后,部分患者内分泌功能明显好转<sup>[15]</sup>。尽管丙戊酸是青年女性特发

性全面性癫痫的首选药物,但治疗期间应密切监测,如果发生药物不良反应如体重增加或月经周期紊乱,又具备合理的妊娠意愿、条件和计划,应考虑调整抗癫痫药物方案,选择拉莫三嗪作为妊娠或计划妊娠的首选药物,这也是诸多国内专家在女性患者抗癫痫药物选择上达成的共识。

## 二、抗癫痫药物对避孕的影响及避孕策略

1. 抗癫痫药物与激素类避孕药的相互作用 大部分传统抗癫痫药物(如苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平)和新型抗癫痫药物(如奥卡西平、托吡酯、非尔氨酯)均存在明显的肝酶诱导作用,可以诱导细胞色素 P450(CYP450)和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGT),促进性激素代谢。肝酶诱导型抗癫痫药物可以导致避孕失败,这是由于抗癫痫药物可能影响口服和非口服激素类避孕药的疗效<sup>[17-18]</sup>,而后者主要通过 CYP3A4 酶代谢,UGT 酶的结合也发挥重要作用。激素类避孕药与卡马西平或其他肝酶诱导型抗癫痫药物联合应用可以导致避孕失败,此类避孕药包括乙炔雌二醇、口服诺孕酮、左炔诺孕酮和皮下注射依托孕烯。只要某种抗癫痫药物可以诱导特定黄体酮新陈代谢,就有理由认为其他孕激素代谢也受到影响。此外,肝酶诱导型抗癫痫药物不仅可以通过影响雌二醇和孕激素代谢,还可以通过增加性激素结合球蛋白(SHBG)水平、减少游离孕激素水平,从而影响激素类口服避孕药疗效。服用避孕药的女性患者应用抗癫痫药物后,避孕失败的概率较正常女性高数倍<sup>[19-21]</sup>,常规口服避孕药包含 50~100 pg/ml 的雌二醇,为减少药物不良反应,药物剂量逐渐减少,而避孕失败的概率也随之增加,避孕失败可以导致应用抗癫痫药物的女性患者生育畸形婴儿以及产生其他生育相关并发症等一系列严重后果。因此,有效的生育计划对女性癫痫患者尤为重要。

2. 避孕与抗癫痫药物的选择策略 服用避孕药的女性患者在选择抗癫痫药物时,在药物选择策略上应充分考虑肝酶诱导作用,尽可能选择不影响口服避孕药代谢的药物。应用肝酶诱导型抗癫痫药物时,口服避孕药应至少包含 50 pg/ml 的雌二醇。如果患者出现非月经期出血,其避孕失败的风险增加。正在应用抗癫痫药物的女性患者,一方面应强调其他避孕方法,如事后避孕、改变避孕方式或宫内节育器避孕,这些非药物方法较单纯药物避孕更加有效;另一方面应考虑改为其他非肝酶诱导型抗

癫痫药物,包括丙戊酸、拉莫三嗪、左乙拉西坦、苯二氮草类、氨己烯酸、加巴喷丁、普瑞巴林、噻加宾、唑尼沙胺等,不影响联合应用激素类避孕药的疗效。此外,对于正在应用 CYP450 酶诱导型抗癫痫药物的女性患者,应考虑高剂量(50~100 mg/d)雌激素避孕,以减少意外妊娠的风险。高剂量孕激素紧急避孕可以在无保护性行为后进行,目前尚无理想剂量的有意义研究,但临床医师建议,性行为后立即予孕激素 1.50 mg、12 小时后予 0.75 mg。

## 三、女性癫痫患者的妊娠风险和治疗建议

1. 抗癫痫药物的致畸作用 传统抗癫痫药物如苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸和卡马西平等,均具有致畸作用。抗癫痫药物对胎儿的不良反应包括严重先天性畸形、较轻微的先天性畸形和同质异形、生长迟缓、精神发育迟缓。虽然致畸原因多样,包括基因缺陷、社会经济环境因素、癫痫发作和疾病本身因素等,但现有研究一致表明,抗癫痫药物是胎儿畸形的主要原因。例如,苯妥英钠和巴比妥类药物易导致胎儿口面裂、先天性心脏畸形和肢端缺陷;丙戊酸易导致神经管畸形和骨骼发育异常<sup>[22-24]</sup>。研究显示,抗癫痫药物联合治疗较单药治疗具有更严重的致畸作用<sup>[25-30]</sup>。联合应用某些抗癫痫药物与胎儿畸形的高发生率相关,尤其是卡马西平、苯巴比妥和丙戊酸<sup>[31]</sup>,因此,为减少胎儿严重先天性畸形的发生率,妊娠期应尽量单药治疗<sup>[32]</sup>。此外,现有临床试验并不能确定新型抗癫痫药物是否具有致畸作用,其与传统药物在致畸作用方面的比较也十分有限,尚待深入研究和探讨。

2. 妊娠期抗癫痫药物的选择 首先,计划妊娠的女性患者应首先考虑能否停用抗癫痫药物,但要求患者已经控制癫痫发作至少 2 年,还应对癫痫复发风险及潜在后果进行个体化评估;其次,妊娠期必须应用抗癫痫药物时,为减少致畸风险,将妊娠前药物联合治疗改为单药治疗,并尝试逐渐过渡至最小有效剂量。应强调的是,上述抗癫痫药物的改变应于妊娠前数月内完成,以确保妊娠前有充分的观察期,同时,妊娠前可以确定适宜的血药浓度,从而有利于妊娠期血药浓度的调整。妊娠期进行抗癫痫药物调整的风险远大于获益,女性患者不应为降低致畸风险而在妊娠期尝试药物联合治疗改为单药治疗或调整药物剂量。因此,妊娠期应选择最小有效剂量或血药浓度的单药治疗,并观察临床表现和测定血药浓度,每 3 个月进行血药浓度测定,对癫痫



发作控制不良的患者应根据临床适应证调整药物剂量,同时与妊娠前最佳血药浓度比较,以了解血药浓度变化对癫痫发作控制的影响。女性癫痫患者应于妊娠34~36周进行最后一次随访,有条件者应同时进行临床评估和血药浓度测定。应用苯妥英钠和丙戊酸的女性患者,应首选监测游离血药浓度,这是由于单纯血药浓度下降并非增加药物剂量的标准,应结合临床评估进行判断。如果妊娠期增加药物剂量,可于分娩后4~6周减至妊娠前水平。尤其强调遵医嘱服药的重要性,应规范服药并实现癫痫发作完全控制,特别是全面性强直-阵挛发作(GCTS),但也可增加全面性强直-阵挛发作的风险。女性癫痫患者应尽可能避免应用丙戊酸,对有家族性神经管缺陷病史的患者应避免应用丙戊酸和卡马西平。

#### 四、女性癫痫患者的分娩建议

1. 分娩中的癫痫发作 有1%~2%的女性癫痫患者在分娩过程中出现全面性强直-阵挛发作,有1%~2%的患者分娩后短期出现发作,这一时期的全面性强直-阵挛发作发生率是妊娠期的9倍,亦有5%的患者产褥期出现发作<sup>[33]</sup>。分娩过程中全面性强直-阵挛发作可导致胎儿窒息,复杂部分性发作可引起胎儿心率减慢和宫缩时间延长,伴意识障碍的部分性发作可以使分娩中的女性患者丧失配合能力<sup>[34]</sup>,此时应考虑剖宫产术。妊娠期癫痫发作控制良好的女性患者较发作控制不良的患者出现分娩中癫痫发作的概率更低。

2. 分娩的治疗建议 通常女性癫痫患者的分娩无需特殊的产科措施或处理,但是如果将分娩中的癫痫发作、新生儿死亡率增加等因素合理考虑在内,建议选择设备完善的医院产科进行分娩。女性癫痫患者因分娩风险导致剖宫产率增加,常见癫痫相关剖宫产术的适应证包括<sup>[35-36]</sup>:(1)器质性神经或精神缺陷导致分娩配合不良。(2)妊娠后期癫痫发作控制欠佳,如每日出现复杂部分性发作或每周出现全面性强直-阵挛发作。(3)对癫痫发作的经历有沉重的生理或精神压力。分娩过程中如果出现癫痫发作导致的新生儿窒息或分娩配合不良时,应紧急行剖宫产术。

#### 五、女性癫痫患者的哺乳建议

仅少量苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平和丙戊酸可以通过哺乳进入婴儿体内,且婴儿血药浓度通常较低;而母亲服用乙琥胺和拉莫三嗪的婴儿血药

浓度可能达到一定水平而产生药理和毒理作用,但目前尚无证据证实其在婴儿中有不良反应;苯巴妥、苯二氮草类(如地西泮、氯硝西泮)、氯巴占可以在婴儿体内积聚,从而产生镇静作用,业已见诸文献报道<sup>[37]</sup>;如果女性癫痫患者哺乳期应用苯巴妥、扑米酮、苯二氮草类、乙琥胺或新型抗癫痫药物,应注意观察婴儿有无镇静或哺乳不良反应,可以通过测定婴儿血药浓度作出正确判断,不应盲目建议停止哺乳<sup>[38-39]</sup>。以乳汁为途径导致药物不良反应的风险在大多数情况下可以忽略不计,故应权衡哺乳风险和利弊后,尽可能鼓励女性癫痫患者哺乳。

### 青少年癫痫

生长发育的不同阶段由于脑成熟度的不同而存在差异,从而导致儿童和青少年癫痫易感性和发作类型各异,例如,新生儿和婴儿无典型失神发作,亦少见全面性强直-阵挛发作;强直性痉挛主要见于2岁以下婴幼儿,故发作类型与年龄和生长发育密切相关。儿童或青少年癫痫与成人癫痫的重要区别在于,癫痫综合征类型较多且多数癫痫综合征具有年龄依赖性特点。最常见的青少年癫痫综合征包括青少年失神癫痫(JAE)、青少年肌阵挛癫痫(JME)、仅有全面性强直-阵挛发作的癫痫综合征,其中,后者的临床表现、诊断与治疗与成人全面性强直-阵挛发作基本相同,而前两种在临床表现、脑电图特征、抗癫痫药物选择和预后等方面有所差异。

#### 一、青少年失神癫痫

青少年失神癫痫的发病年龄为10~17岁、青春期或青春期后,均表现有失神发作。青少年失神癫痫的失神发作相对不频繁,一天仅发作一次或数次,与儿童失神癫痫(CAE)有所不同;青少年失神癫痫的全面性强直-阵挛发作较儿童失神癫痫多见(约占80%),约15%的患者出现肌阵挛发作;与大多数儿童失神癫痫患儿可以痊愈不同,青少年失神癫痫患者的预后具有不确定性。

关于青少年失神癫痫抗癫痫药物的选择,具有失神发作和强直性发作的患者首选丙戊酸,其对仅有失神发作的患者也快速有效,还可以预防疾病后期出现强直-阵挛发作。难治性青少年失神癫痫相对少见,首选丙戊酸,再考虑药物联合治疗。拉莫三嗪可以作为二线药物,小剂量拉莫三嗪联合丙戊酸可能有较好疗效。氯硝西泮对有肌阵挛性失神发作的癫痫有效,其与乙酰唑胺联合应用亦有效。

唑尼沙胺也可以用于青少年失神癫痫的治疗。而卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、巴比妥和氨己烯酸对青少年失神癫痫禁用,因其可以加重失神发作;噻加宾也禁用,因其可以诱发失神持续状态<sup>[40-42]</sup>。青少年失神癫痫患者应定期监测脑电图,即使是亚临床持续广泛性棘慢复合波,也可能导致注意力和学习能力下降,应予以控制和治疗。对于发作缓解的患者,至少 2 年未再发作方可以考虑逐渐减停药。脑电图监测对是否减停药具有指导意义,但偶发的短暂性痫样放电,不能排除减停药。

## 二、青少年肌阵挛癫痫

青少年肌阵挛癫痫是遗传性癫痫综合征,是常见的特发性全面性癫痫综合征之一,严重影响青少年生长发育,临床主要表现为觉醒后节律性阵挛性发作,如双侧肩部和手臂突发性轻至中度阵挛性发作,约 90% 患者合并强直-阵挛发作或阵挛-强直-阵挛发作,约 1/3 患者合并失神发作,常见诱因包括闪光刺激、睡眠剥夺(SD)、饮酒、过度疲劳等。典型发作开始于 14 岁,但 8~23 岁均可以发病。约 50% 患者阵挛性发作通常早于强直-阵挛发作。未经治疗的患者发作间期脑电图呈现广泛性对称、同步的 3.50~6.00 Hz 多棘慢复合波,约 30% 患者存在光过敏反应。

青少年肌阵挛癫痫的治疗,首先控制诱因,包括避免睡眠剥夺、饮酒和过度疲劳,光过敏者应避免闪光刺激。其次合理选择抗癫痫药物,丙戊酸是目前公认的青少年肌阵挛癫痫的首选药物,有效率达 90% 以上,可以持续控制阵挛性发作、强直-阵挛发作和失神发作,且无明显药物不良反应;拉莫三嗪虽然可以用于全面性强直-阵挛发作和失神发作的治疗,但是由于其可能加重肌阵挛发作而不推荐作为首选药物。多项研究证实丙戊酸治疗特发性青少年肌阵挛癫痫的有效性,低剂量( $\leq 1000$  mg/d)丙戊酸即可以有效控制发作,约 73% 的患者丙戊酸平均剂量为 1000 mg/d(400~2500 mg/d),约 80.6% 的患者在丙戊酸单药治疗中保持长达 15 年的无发作<sup>[43-48]</sup>。抗癫痫药物可以控制绝大多数青少年肌阵挛癫痫的发作,但需终身服药,停药后复发率高达 90%。女性青少年肌阵挛癫痫患者的临床预后较男性更差,可能是由于丙戊酸具有诱发畸形和体重增加的不良副反应,是育龄期女性患者普遍不能接受的,因此,这一特殊群体不愿意接受丙戊酸作为首选药物,而将其作为其他药物治疗无效后的最后选

择,其他可能的替代药物包括拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯、唑尼沙胺、苯巴比妥、乙酰唑胺和氯硝西泮等。临床实践中应用托吡酯单药治疗的青少年肌阵挛癫痫比例增加,多数患者可以接受托吡酯带来的体重减轻,但是由于药物潜在不良反应以及青少年肌阵挛性癫痫单药治疗缺乏相关临床试验,其用于女性患者的安全性尚待进一步验证;唑尼沙胺在部分青少年肌阵挛癫痫患者中有潜在价值;苯妥英钠、卡马西平或奥卡西平单药治疗可能加重肌阵挛发作和失神发作,但其可以作为丙戊酸或拉莫三嗪的辅助药物,尤其是全面性强直-阵挛发作无法控制时;苯巴比妥和扑米酮也有辅助治疗作用,但通常存在难以耐受的药物不良反应;氯硝西泮可作为难治性肌阵挛发作的辅助药物,但其对全面性强直-阵挛发作无效,单药治疗可抑制全面性强直-阵挛发作的先兆抽搐;左乙拉西坦单药治疗可能作为新诊断的青少年肌阵挛癫痫的选择<sup>[49-52]</sup>。最后,药物难治性或治疗无效的青少年肌阵挛癫痫患者可以考虑迷走神经刺激术(VNS),部分患者症状减轻或缓解。

青少年肌阵挛癫痫患者的人格常受疾病的影响。研究显示,青少年肌阵挛癫痫患者的人格改变(如易受环境影响、情绪不稳)高度提示可能额叶功能障碍<sup>[53-54]</sup>,并获得病理学、功能神经影像学和结构性影像学的支持,证实此类患者存在丘脑-皮质环路异常和前额叶背外侧皮质(DLPFC)异常<sup>[55]</sup>。青少年肌阵挛癫痫患者存在智力灵活性、清醒记忆、语言流畅性、精神运动速度、观察计划等认知功能障碍,多数患者可能进展为或已罹患精神病,使预后恶化。因此,应加强对青少年肌阵挛癫痫患者的日常生活管理,增加心理疏导,避免睡眠不足、闪光刺激、酗酒、药物滥用等,预防癫痫持续状态和癫痫猝死(SUDEP)的发生。

综上所述,由于特殊群体的诊断与治疗需求,女性和青少年癫痫患者必将面临更多、更棘手的问题,合理选择抗癫痫药物、制定治疗策略和实施治疗方案,有助于提高女性患者的妊娠、避孕和分娩成功率,降低癫痫相关并发症风险和死亡率,同时也通过有效控制癫痫发作,促进青少年患者的智力发育和身心健康。

## 参 考 文 献

- [1] Carrizosa MJ, Kakooza MA, Tan CT. Epilepsy in the tropics:

- emerging etiologies[J]. *Seizure*, 2017, 44:108-112.
- [2] Babbitt FA. Management of women with epilepsy: practical issues faced when dealing with women with epilepsy [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2012, 17:115-120.
- [3] Covanis A, Guekht A, Li S, Secco M, Shakir R, Perucca E. From global campaign to global commitment: the World Health Assembly's Resolution on epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2015, 56:1651-1657.
- [4] Gavvala JR, Schuele SU. New-onset seizure in adults and adolescents: a review[J]. *JAMA*, 2016, 316:2657-2668.
- [5] Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children[J]. *Epileptic Disord*, 2015, 17: 117-123.
- [6] MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72:981-988.
- [7] Bilo L, Meo R, Nappi C, Annunziato L, Striano S, Colao AM, Merola B, Buscaino GA. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1988, 29:612-619.
- [8] Chen T, Zhang WW, Chen D, Liu L. Evaluation of clinical evidences for progesterone therapy in catamenial epilepsy [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:1057-1060. [陈涛, 张文武, 陈邓, 刘凌. 孕激素治疗月经期癫痫的临床证据评价[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:1057-1060.]
- [9] Duncan S. Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy: a review[J]. *Epilepsia*, 2001, 42:60-65.
- [10] Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin [J]. *Arch Neurol*, 1986, 43:341-346.
- [11] Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid [J]? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2010, 19:803-807.
- [12] Moura LM, Mendez DY, De Jesus J, Andrade RA, Hoch DB. Quality care in epilepsy: women's counseling and its association with folic acid prescription or recommendation [J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 44:151-154.
- [13] Isojärvi JI, Rättä J, Myllylä VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, Tekay A, Tapanainen JS. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 1998, 43:446-451.
- [14] Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 1996, 39:579-584.
- [15] Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329:1383-1388.
- [16] Zhou LM. Effects of antiepileptic drugs on endocrine function and woman reproduction [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:392-396. [周列民. 抗癫痫药物对内分系统及妊娠的影响[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:392-396.]
- [17] Schindlbeck C, Janni W, Friese K. Failure of implanon contraception in a patient taking carbamazepin for epilepsy [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2006, 273:255-256.
- [18] Lange J, Teal S, Tocce K. Decreased efficacy of an etonogestrel implant in a woman on antiepileptic medications: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2014, 8:43.
- [19] Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy [J]. *Contraception*, 2011, 83:16-29.
- [20] Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2008, 83:113-134.
- [21] Schwenkhaugen AM, Stodieck SR. Which contraception for women with epilepsy [J]? *Seizure*, 2008, 17:145-150.
- [22] Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE, Lander CM, Eadie MJ. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate [J]. *Neurology*, 2013, 81:999-1003.
- [23] Ozkan H, Cetinkaya M, Köksal N, Yapici S. Severe fetal valproate syndrome: combination of complex cardiac defect, multicystic dysplastic kidney, and trigonocephaly [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24:521-524.
- [24] Smith J, Whitehall J. Sodium valproate and the fetus: a case study and review of the literature [J]. *Neonatal Netw*, 2009, 28: 363-367.
- [25] Velez-Ruiz NJ, Meador KJ. Neurodevelopmental effects of fetal antiepileptic drug exposure [J]. *Drug Saf*, 2015, 38:271-278.
- [26] Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs: an update [J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 130:234-238.
- [27] Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, Mannagetta GB, Deichl AW, Gaily E, Granström ML, Meinardi H, Grobbee DE, Hofman A, Janz D, Lindhout D. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1997, 38:981-990.
- [28] Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring [J]. *Ann Neurol*, 1999, 46:739-746.
- [29] Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendes I, Sherwin A, Andermann F, Seni MH, Okada M, Teranishi T. Congenital malformations due to antiepileptic drugs [J]. *Epilepsy Res*, 1999, 33:145-158.
- [30] Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344:1132-1138.
- [31] Lindhout D, Höppener RJ, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine) [J]. *Epilepsia*, 1984, 25:77-83.
- [32] Lindhout D, Meinardi H, Meijer JW, Nau H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations [J]. *Neurology*, 1992, 42:94-110.
- [33] Tomson T. Seizure control during pregnancy and delivery [M]// Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI. *Epilepsy and pregnancy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1997: 113-123.
- [34] Nei M, Daly S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate [J]. *Neurology*, 1998, 51:904-906.
- [35] Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Delivery outcome of women with epilepsy: a population-based cohort study [J]. *BJOG*, 2010, 117:1537-1543.
- [36] Hiilesmaa VK. Pregnancy and birth in women with epilepsy [J]. *Neurology*, 1992, 42:8-11.
- [37] Amigoni A, Vettore E, Brugnolaro V, Brugnaro L, Gaffo D, Masola M, Marzollo A, Pettenazzo A. High doses of benzodiazepine predict analgesic and sedative drug withdrawal



- syndrome in paediatric intensive care patients [J]. *Acta Paediatr*, 2014, 103:E538-543.
- [38] Hägg S, Spigset O. Anticonvulsant use during lactation [J]. *Drug Saf*, 2000, 22:425-440.
- [39] Nordeng H, Havnen GC, Spigset O. Drug use and breastfeeding [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2012, 132:1089-1093.
- [40] Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes [J]. *Paediatr Drugs*, 2001, 3:379-403.
- [41] Panayiotopoulos CP. Typical absence seizures and related epileptic syndromes: assessment of current state and directions for future research [J]. *Epilepsia*, 2008, 49:2131-2139.
- [42] Murphy K, Delanty N. Primary generalized epilepsies [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2000, 2:527-542.
- [43] Iqbal N, Caswell H, Muir R, Cadden A, Ferguson S, Mackenzie H, Watson P, Duncan S. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: an extended study [J]. *Epilepsia*, 2015, 56:1301-1308.
- [44] Valente KD, Rzezak P, Moschetta SP, de Vincentiis S, Coan AC, Guerreiro CA. Delineating behavioural and cognitive phenotypes in juvenile myoclonic epilepsy: are we missing the forest for the trees [J]? *Epilepsy Behav*, 2016, 54:95-99.
- [45] Calleja S, Salas-Puig J, Ribacoba R, Lahoz CH. Evaluation of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate [J]. *Seizure*, 2001, 10:424-427.
- [46] Hitiris N, Brodie MJ. Evidence based treatment of idiopathic generalized epilepsies with older antiepileptic drugs [J]. *Epilepsia*, 2005, 4:149-153.
- [47] Sundqvist A, Nilsson BY, Tomson T. Valproate monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy: dose - related effects on electroencephalographic and neurophysiologic tests [J]. *Therap Drug Monit*, 1999, 21:91-96.
- [48] Mendiratta MM, Aggarwal P. Clinical expression and EEG features of patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) from North India [J]. *Seizure*, 2002, 11:431-436.
- [49] Specchio LM, Gambardella A, Giallonardo AT, Michelucci R, Specchio N, Boero G, La Neve A. Open label, long - term pragmatic study of levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2006, 17:32-39.
- [50] Shi D, Chen W, Liu ZG. Study on the effect of quality of life with levetiracetam in the therapy for young epileptic patients [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:632-636. [施德, 陈伟, 刘振国. 左乙拉西坦添加治疗对青年癫痫患者生活质量影响的研究 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:632-636.]
- [51] Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Levetiracetam monotherapy: outcomes from an epilepsy clinic [J]. *Seizure*, 2011, 20:554-557.
- [52] Ma XJ, Wang XF. The application of new antiepileptic drugs in China [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:374-379. [马晓娟, 王学峰. 新型抗癫痫药物在我国的应用 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:374-379.]
- [53] Karachristianou S, Katsarov Z, Postantjopoulov S, Economou A, Garyfallos G, Delinikopoulou E. Personality profile in patient with juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2008, 13: 654-657.
- [54] Piazzini A, Turner K, Vignoci A, Canger R, Canevini MP. Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2008, 49:657-662.
- [55] Koepp MJ, Woermann P, Savic I, Wandschneider B. Juvenile myoclonic epilepsy: neuroimaging findings [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28:40-44.

(收稿日期:2018-04-27)

## 中华医学会第六届全国小儿神经外科学术会议通知

由中华医学会、中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组主办,中国儿童医学中心(复旦大学附属儿科医院、上海儿童医学中心)承办的中华医学会第六届全国小儿神经外科学术会议拟定于2018年6月22-24日在上海市举行。

小儿神经外科学是神经外科学的重要组成部分,近年来发展迅速,许多医院神经外科相继成立儿童专科或许多儿童专科医院相继成立神经外科专科,越来越多的神经外科和小儿外科医师涉足这一领域并积累大量经验,新理念、新技术应运而生。大会将邀请多位国内外神经外科领域知名专家、学者进行专题报告,并通过专题交流、病例讨论等形式交流国内外小儿神经外科先进技术、科研成果和临床经验,以促进小儿神经外科专科医师整体水平的提高,增进国内外小儿神经外科同仁之间的团结、合作和友谊,为我国小儿神经外科事业的发展出力!

1. 征文内容 小儿神经外科疾病,包括先天性畸形、颅脑创伤、中枢神经系统肿瘤、脑血管病、功能性病变等。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要1份,要求内容科学性强、重点突出、统计数据准确可靠、结论恰当、文字通顺精炼,字数800字左右,请按照目的、方法、结果和结论四部分格式书写,并于文题下注明作者姓名(第一作者和通讯作者)、工作单位(精确到科室)、邮政编码、联系方式 and Email 地址。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录会议网站 [pedi2018.medmeeting.org](http://pedi2018.medmeeting.org),在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街42号中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系电话:18612976547。Email:[cnsmeeting@126.com](mailto:cnsmeeting@126.com)。详情请登录会议官方网址 <http://pedi2018.medmeeting.org>。