

## 抗癫痫药物减停及停药后癫痫复发风险的研究进展

齐自娟, 黎振声, 董李, 彭凯润, 高曲文

中国人民解放军南部战区总医院 神经内科, 广东广州 510010

**摘要:** 抗癫痫药物 (anti-epileptic drug, AED) 是目前控制和治疗癫痫发作的主要手段。研究 AED 停用后癫痫复发风险因素对制定科学的 AED 减停方案和改善癫痫患者的生存质量有重要作用。本文针对 AED 停用后癫痫复发的人群分布特征、AED 停用后癫痫复发相关因素、癫痫复发风险的预测、AED 减停方案的制定、特殊人群的 AED 减停和停用后的干预措施等问题展开文献调研和讨论, 旨在为 AED 减停的临床实践提供有针对性的可行的参考性意见。

**关键词:** 癫痫; 抗癫痫药物; 减药; 停药; 癫痫复发

**中图分类号:** R 742.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2021)09-0983-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.09.018

**网络出版时间:** 2021-09-03 15:30 **网络出版地址:** http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20210903.1122.006.html

**引用本文:** 齐自娟, 黎振声, 董李, 等. 抗癫痫药物减停及停药后癫痫复发风险的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (9): 983-987.

### Research advances in antiepileptic drug withdrawal and risk factors of epilepsy relapse after drug withdrawal

QI Zijuan, LI Zhensheng, DONG Li, PENG Kairun, GAO Quwen

Department of Neurology, General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China

Corresponding author: GAO Quwen. Email: laogaotz@163.com

**Abstract:** Anti-epileptic drugs (AED) are the mainstay of current treatment to control epileptic seizures. Studying the risk factors of seizure recurrence after drug withdrawal plays an important role in formulating scientific drug reduction and discontinuation plans and improving the quality of life of patients with epilepsy. Based on extensive literature search, this review summarizes and discusses some questions mainly related to epidemiological characteristics, the potential risk factors, and the prediction of recurrence of epilepsy after drug withdrawal, the strategy of AED reduction/withdrawal in special populations, and practical intervention after drug withdrawal, aiming to provide targeted and practical reference for the clinical decision-making of AED drug withdrawal.

**Keywords:** epilepsy; anti-epileptic drug; drug reduction; drug withdrawal; epilepsy recurrence

**Cited as:** Qi ZJ, Li ZHSH, Dong L, et al. Research advances in antiepileptic drug withdrawal and risk factors of epilepsy relapse after drug withdrawal [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42 (9): 983-987.

癫痫是一类慢性中枢神经系统疾病, 主要表现为癫痫发作 (epileptic seizures), 可于各年龄段发病。最新研究表明, 截至 2016 年全球范围内约有 4 600 万原发性和继发性癫痫患者<sup>[1]</sup>。除少量患者可通过外科手术<sup>[2]</sup>、神经刺激疗法<sup>[3]</sup>或饮食疗法<sup>[4]</sup>治疗, 抗癫痫药物 (anti-epileptic drug, AED) 是目前控制和治疗癫痫疾病和癫痫发作的主要手段<sup>[5]</sup>。约 2/3 的患者在接受 AED 治疗后, 癫痫发作得到有效控制或完全无发作<sup>[6]</sup>。通常, AED 治疗需坚持至少两年, 少数患者需长期服药。但长期药物

治疗给患者、家庭和社会带来一定经济负担; AED 还可导致精神、心理、行为、认知功能和疲劳等多种不良反应<sup>[7-9]</sup>。此外, AED 不良反应可能具有累加效应, 多药联用的癫痫患者发生不良反应的风险显著增加<sup>[10]</sup>。AED 在特殊人群中 (如老人<sup>[11]</sup>、儿童<sup>[12]</sup>、孕妇<sup>[13]</sup>和脑部肿瘤患者<sup>[14]</sup>等) 的使用和减停更需要谨慎对待。一般来说, 当癫痫患者发生严重不良反应或癫痫发作得到有效控制的情况下, 对癫痫患者减药或停药是值得考虑的, 且对患者生存质量的改善具有一定帮助。比如, AED 减停对癫痫患者的神经生理功能的改善具有促进作用<sup>[15]</sup>。但在临床实践中, AED 减停是个复杂且尚无明确解决方案的临床问题。约 1/3 的患者在停药后复发癫痫; 且癫痫复发的风险因素较多, 包括人口学特征差异、癫痫发作类型及家族史等<sup>[16]</sup>。因此, AED 减停前需要充分评估停药

收稿日期: 2021-01-21

基金项目: 广东省医学科研基金 (A2019137)

Supported by Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province, China (A2019137)

作者简介: 齐自娟, 女, 硕士, 医师。研究方向: 癫痫和神经内科常见疾病的诊治。Email: qzjuan1026@163.com

通信作者: 高曲文, 男, 博士, 副主任医师。Email: laogaotz@163.com

后患者复发风险及生存质量的收益。但基于不同临床样本的研究结论会有不同,使得这些研究发现对临床决策的指导意义存疑。本文汇总、分析了近年来针对癫痫患者减药、停药及癫痫复发的临床研究及主要结论,旨在为 AED 减停在临床中的决策提供有针对性的、有操作性的参考意见。

### 1 AED 停用后癫痫复发的人群分布特征

有项 Meta 分析发现,患者在 AED 停用后癫痫复发的总比例为 46%<sup>[16]</sup>。但癫痫复发比例在不同年龄人群中显著不同。何汝茜等<sup>[17]</sup>通过温州癫痫随访队列研究发现,局灶性癫痫成人患者在无癫痫发作超过两年后停药的复发比例约为 49.5%。而一项包含了症状性癫痫、原发性癫痫和隐源性癫痫的研究发现,儿童癫痫患者在停药后复发的比例约为 23.7%<sup>[16]</sup>。癫痫相关手术术后的儿童患者停药后癫痫复发比例更低,约为 12.4%<sup>[9]</sup>。考虑到不同亚人群在行为习惯和生理指标等方面均不同,临床研究人员应针对不同人群分别寻找相关风险因素,以期达到对癫痫患者在 AED 临床用药方面的精准干预。

### 2 AED 停用后癫痫复发相关因素

AED 停用后癫痫复发相关因素众多。Lamberink 等<sup>[18]</sup>综合了 61 个独立研究进行 Meta 分析发现,与单纯药物治疗患者癫痫复发相关的风险因素有 25 个,与手术治疗结合药物治疗患者癫痫复发相关的风险因素有 12 个;但 Meta 分析没有发现在所有独立研究中具有相同结论的相关因素。通过进一步整理 Lamberink 等纳入的独立研究,我们发现在单纯药物治疗的患者中,至少有 5 项独立研究中有相同结论的相关风险因素,如下:1) 癫痫发病年龄:青少年和成年时期发病患者较儿童时期发病患者容易复发。2) 脑电图 (EEG) 异常:采用药物治疗的癫痫患者,在任何时期 (减停前、减停中和停药后) 发生癫痫样脑电活动,均提示癫痫复发高风险。3) 癫痫类型:具有多种发作类型 (如局灶性发作、失神性发作和肌阵挛性发作等) 的患者癫痫复发风险更高。4) AED 减停前癫痫无发作时间 (seizure-free period, SFP): 总体来说, SFP 越长,长期复发风险越低。5) 药物种类及药物相互作用:相对于单药治疗, AED 多药联用的患者停药后更容易复发<sup>[19]</sup>;服用丙戊酸钠和左乙拉西坦的癫痫患者复发风险较高<sup>[20]</sup>。6) 其他疾病或病史:如发育迟缓和神经功能缺损等与高复发风险相关。

对于接受手术治疗和药物治疗的患者,至少

有 3 项研究且至少其中 2 项研究具有相同结论的癫痫复发相关因素,主要包括手术后到癫痫缓解的时间、术前癫痫持续时间、EEG 异常和术后停药前的癫痫发作。

不同研究间出现不一致的结论,原因可能包括:不同因素间复杂的交互作用;相关因素较多或变量的效应值较小对样本量要求较高。但我们通过文献调研发现,大多数单项研究的样本量都偏小,并且大多数研究没有事先对所研究问题需要的样本量和统计效能进行评估,提示将来的研究应考虑这些问题。

### 3 AED 停用后癫痫复发的预测

结合癫痫复发相关因素对 AED 停用后癫痫复发风险进行预测,可帮助患者和医生进行 AED 减停决策。截至目前,共有 9 个多因素回归模型可用于预测癫痫复发风险。Lamberink 等<sup>[18]</sup>和 Yang 等<sup>[21]</sup>先后对这些模型进行了比较分析。这些模型适用的患病人群不同,纳入的相关变量也有所不同。比如, Lamberink 等<sup>[16]</sup>使用癫痫发作减轻前患病时间、SFP、发病年龄、热性惊厥史、癫痫发作频率、无自限性癫痫综合征、发育迟缓和停药前 EEG 异常 8 个变量预测成人和儿童患者在 AED 停用 2 年、5 年和 10 年后癫痫复发风险;而 Rathore 等<sup>[22]</sup>使用热性惊厥史、术后 1 年 EEG 和癫痫患病时长 (<20 年) 预测颞叶癫痫患者在颞叶切除术后癫痫复发的风险。值得注意的是,癫痫复发相关因素较多,因此预测模型的建立和使用都应针对特异性人群。但这些模型基于的研究样本量偏小,模型的准确性还有待考证。

### 4 AED 减停方案的制定

AED 停用后癫痫复发和继续用药可能发生的不良反应,是进行 AED 管理的主要问题。一旦做出 AED 减停决策,停药时间和停药速度是主要考虑问题;对于多药联用的患者,还要考虑停药顺序问题。

在无严重不良反应的患者中, SFP 是确定 AED 减停时间的主要参考。目前临床上多采取 SFP 2~3 年开始逐渐减停的经验性治疗。但有研究发现,癫痫症状缓解  $\geq 2$  年的成人患者停药后癫痫复发的风险比继续用药的患者高近 2 倍;对于成人局灶性癫痫患者, SFP  $\geq 5$  年后停药,癫痫复发风险与不停药组差异无统计学意义<sup>[23]</sup>。因此对于成人局灶性癫痫患者,在条件许可时,可将 SFP  $\geq 5$  年作为 AED 减停时间起点。对于发生严重不良反应的患者,在确定 AED 为诱因后,一般考虑立

即减停 AED。

确定减停时间后,需考虑停药速度。停药速度是指药物以怎样的剂量梯度减少和在多长时间内完全停用。AED 停药过快可导致停药性发作,且停药后发作频率和严重程度较治疗前更高<sup>[24]</sup>。因此临床上通常采用缓慢减药方案。但关于停药速度至今未达成统一的参考标准。如杨山和王青银<sup>[25]</sup>在成人患者中发现,减药时间<6个月的患者癫痫复发风险显著升高。但一项针对 57 名 16 岁以下儿童患者的随机对照研究发现,1 个月内停药和 6 个月内停药的癫痫患者的复发风险比较,差异无统计学意义<sup>[26]</sup>。另一项针对 149 名儿童患者的随机对照研究发现,9 个月停药和 6 周内停药在随访期间癫痫复发比例比较,差异无统计学意义<sup>[27]</sup>。这些研究多基于单中心和小样本量开展,目前仍缺乏对于此问题的多中心前瞻性的大型随机对照研究。

采用多药治疗的癫痫患者的停药过程相对复杂。现阶段针对多药联用患者减停药的研究仍相对较少。一般认为,针对这类患者的减药问题需要考虑各药减药的顺序以及各自减药的速度,同时多药治疗患者的停药过程持续时间更长。

## 5 特殊人群的 AED 减停

大多数关于 AED 停用后癫痫复发风险的临床研究会避开特殊人群,如老年人、怀孕或准备怀孕的女性、患有其他疾病(如脑部肿瘤、免疫性脑炎等)的患者等。但这一类患者由于其生理条件的改变导致器官功能及药效学、药代动力学的变化,AED 的使用和减停都有所不同,应格外谨慎。

老年人由于器官功能减退、血浆蛋白结合能力的下降导致药效学的改变,使得老年人在相同剂量的 AED 下更易发生药物不良反应,且预后较差<sup>[28]</sup>。一般建议,老年癫痫患者的给药应优先考虑不良反应小的单药治疗方案,比如拉莫三嗪<sup>[29]</sup>、低剂量托吡酯<sup>[30]</sup>等。考虑 AED 减停时,在无严重不良反应的前提下,可适当延长 SFP,同时对减药速度进行相应调整。

AED 停用会导致孕妇的癫痫病情得不到有效控制<sup>[31]</sup>。孕期癫痫发作的暴力性肢体动作可能导致胎儿窘迫、流产等严重后果。一项新西兰妊娠期 AED 使用的相关研究发现,服用过 AED 的孕妇发生自然流产的风险较高<sup>[32]</sup>。某些 AED 具有明确致畸风险,比如丙戊酸钠<sup>[33]</sup>。尽管有研究报道,新型 AED(如拉莫三嗪和左乙拉西坦)不会增加胎儿先天性畸形的风险<sup>[33]</sup>,但宫内接触 AED 的

胎儿可能面临发育迟缓,出现早产、出生体质量较轻等问题<sup>[34-35]</sup>。因此,对于孕妇或准备怀孕女性的 AED 的使用和减停要极其谨慎。对于已经怀孕的女性,避免使用具有明确致畸作用的 AED,如果有多药联用,建议在监测药物血清浓度前提下,可考虑调整为单药治疗。对于准备怀孕的女性,可告知相关风险,建议推迟或取消怀孕计划。

某些疾病,如脑部肿瘤或自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE),会累及特定脑区,导致癫痫症状。比如,位于大脑皮质的肿瘤更易发生癫痫<sup>[36]</sup>。AE 多在急性发作期使用 AED 控制癫痫发作,AE 总体预后良好<sup>[37]</sup>。AE 中 AED 早期停用患者与延迟停用患者癫痫复发比例差异无统计学意义<sup>[38]</sup>,提示伴发癫痫的 AE 患者无需长期服用 AED。80% 的脑部肿瘤(如脑胶质瘤)患者会伴发癫痫,一般需要长期使用 AED 治疗。AED 剂量建议为控制癫痫发作的最小剂量,以避免不良反应和减少药物相互作用;AED 的选择建议使用左乙拉西坦,相比于其他 AED,该药不良反应最少,因此被认为是相对安全的<sup>[39]</sup>。在 AED 的预防性使用中,对于术后及术前无癫痫发作史的患者,建议第 1 次手术 1 周后减停 AED<sup>[40-41]</sup>。

## 6 AED 减停后的干预和指导

AED 的管理要求患者具有较高的依从性。在考虑 AED 减停时,医生应充分评估继续药物治疗的风险和益处,告知患者或监护人在停药后可能出现的复发风险以及可采取的干预手段。除药物控制外,在减药中或停药后,医生应做好可促进癫痫控制的宣教。研究表明,不良生活方式(如饮酒)可能会破坏癫痫控制的效果,甚至直接诱发癫痫发作<sup>[42]</sup>。因此,应建议患者长期保持良好的生活习惯、营养均衡、忌烟酒、适度运动、可有效促进癫痫控制<sup>[43-44]</sup>。

如果患者在停药前已发生不良反应,停药后应定期复诊,做好药物不良反应的观察和控制等。AED 会导致营养相关不良反应,如骨骼问题、糖代谢和脂质代谢问题、维生素失衡等,医生应给出预防性或治疗性建议。此外,由于 AED 停药后的前两年是癫痫复发的高峰期,建议对于 AED 完全停药患者的随访应至少两年。随访期间,监测具有临床提示意义的生理指标对于患者的病情控制和治疗效果的评估具有促进意义。比如,AED 减停过程中异常 EEG 信号对癫痫复发具有很好的预测作用<sup>[45]</sup>。因此定期门诊脑电图检查是临床上可行的监测癫痫复发风险的方案。

## 7 结语与展望

癫痫发作及癫痫相关疾病是全球范围内常见的慢性神经系统疾病,病情和病因复杂。总的来说,AED能有效控制癫痫发作,但AED停用后癫痫复发是癫痫治疗的主要问题。癫痫复发的相关风险因素较多,现阶段比较明确的风险因素包括青少年或成年时期发病、EEG异常、多种癫痫发作类型、停药过早(停药前癫痫无发作时间<5年)、多药联用和神经功能发育不全或缺损等。临床医生应格外注意AED在特殊患者中的使用和管理,对AED减停患者应做好全方位的宣教以促进癫痫控制。

通过文献调研,我们也发现诸多问题,对临床实践和将来的临床研究具有一定提示意义。1)由于癫痫复发风险因素众多,在研究设计阶段,研究者应充分考虑可能涉及的变量,尽量剔除混杂因素,如药物种类、癫痫类型、性别等;并根据可获得的先验数据,对样本量和统计效能进行评估,以提高研究结论的质量和可信度。此外,各种癫痫复发相关因素的交互作用有待深入分析,如癫痫发作类型、年龄、联合用药及不同药物种类等因素之间的联合分析。2)癫痫病因复杂,包括创伤、感染、肿瘤、脑卒中、发育异常和部分遗传因素<sup>[46]</sup>。但当前针对AED停用后癫痫复发风险的相关研究仍未考虑遗传因素,对其他病因也未作细致划分。3)现阶段,临床上可供选择的AED种类繁多(>15种),主要分为传统药物(如卡马西平、苯巴比妥和丙戊酸钠等)和新型药物(如左乙拉西坦、拉莫三嗪和奥卡西平等)。Powell等<sup>[47]</sup>通过回顾性分析4388例癫痫患者的AED使用情况发现2003-2016年卡马西平和苯妥英的使用显著减少,而左乙拉西坦和拉莫三嗪的使用显著增多。这说明了随着新型药物的出现,不同AED的临床使用情况发生显著变化。因此随着临床用药种类的变化,癫痫患者停药后复发风险有待更新研究。4)随着对该类疾病研究的深入,ILAE制定并多次更新癫痫诊断的临床指南和分类标准,我国抗癫痫协会也发布了《临床诊疗指南·癫痫病分册》(2015修订版)。临床指南和分类标准的修改对癫痫的临床工作具有重要指导意义,但对循证医学提出了挑战。这是由于不同时间段的临床队列研究采用了不同版本的临床指南和分类标准,使得研究结论难以直接比较和循证。在Meta分析研究中,应该注意到临床指南的变化,对所纳入研究中的患者的原始诊断进行分

析,以保证所有入选患者的诊断结果和疾病分型基于相同的诊断标准。5)以上这些问题提示了临床医生在临床循证时应认真研读文献的具体研究方法和内容,判断研究结论的可靠性和指导意义。

## 参考文献

- GBD Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (4): 357-375.
- West S, Nevitt SJ, Cotton J, et al. Surgery for epilepsy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 6 (6): CD010541.
- Starnes K, Miller K, Wong-Kisiel L, et al. A Review of Neurostimulation for Epilepsy in Pediatrics [J]. *Brain Sci*, 2019, 9 (10): 283.
- Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, et al. Ketogenic Diet and Epilepsy [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (10): 2510.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75 (3): 384.
- Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults [J]. *Med J Aust*, 2018, 208 (5): 226-233.
- Sarkis RA, Goksen Y, Mu Y, et al. Cognitive and fatigue side effects of anti-epileptic drugs: an analysis of phase III add-on trials [J]. *J Neurol*, 2018, 265 (9): 2137-2142.
- Chen B, Choi H, Hirsch LJ, et al. Cross-sensitivity of psychiatric and behavioral side effects with antiepileptic drug use [J]. *Seizure*, 2018, 62: 38-42.
- 张义鹏, 马晓东, 许百男, 等. 癫痫发作对颅内肿瘤患者心理的影响 [J]. *军医进修学院学报*, 2010, 31 (6): 573-574.
- Verrotti A, Lattanzi S, Brigo F, et al. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: From bench to clinical practice [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 104 (Pt A): 106939.
- Sen A, Jette N, Husain M, et al. Epilepsy in older people [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10225): 735-748.
- Moosa ANV. Antiepileptic drug treatment of epilepsy in children [J]. *Continuum Minneap Minn*, 2019, 25 (2): 381-407.
- Stephen LJ, Harden C, Tomson T, et al. Management of epilepsy in women [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (5): 481-491.
- Maschio M, Aguglia U, Avanzini G, et al. Management of epilepsy in brain tumors [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40 (10): 2217-2234.
- Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study) [J]. *Epilepsia*, 2008, 49 (3): 455-463.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16 (7): 523-531.
- He RQ, Zeng QY, Zhu P, et al. Risk of seizure relapse after antiepileptic drug withdrawal in adult patients with focal epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 64 (Pt A): 232-238.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geleijns K, et al. Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors [J]. *Epileptic Disord*, 2015, 17 (3): 211-228.
- Tang X, Yu P, Ding D, et al. Risk factors for seizure reoccurrence after withdrawal from antiepileptic drugs in individuals who have been seizure-free for over 2 years [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (8): e0181710.
- Kumar S, Sarangi SC, Tripathi M, et al. Seizure recurrence risk

- in persons with epilepsy undergoing antiepileptic drug tapering [J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141 (1): 65-76.
- 21 Yang W, Zhang X, Long J, et al. Prediction of the recurrence risk in patients with epilepsy after the withdrawal of antiepileptic drugs [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 110: 107156.
- 22 Rathore C, Jeyaraj MK, Dash GK, et al. Outcome after seizure recurrence on antiepileptic drug withdrawal following temporal lobectomy [J]. *Neurology*, 2018, 91 (3): e208-e216.
- 23 Wang X, He R, Zheng R, et al. Relative Seizure Relapse Risks Associated with Antiepileptic Drug Withdrawal After Different Seizure-Free Periods in Adults with Focal Epilepsy: A Prospective, Controlled Follow-Up Study [J]. *CNS Drugs*, 2019, 33 (11): 1121-1132.
- 24 Hartl E, Seethaler M, Lauseker M, et al. Impact of withdrawal of antiepileptic medication on the duration of focal onset seizures [J]. *Seizure*, 2019, 67: 40-44.
- 25 杨山, 王青银. 单药治疗癫痫患者停药后复发的高危因素分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42 (2): 198-200.
- 26 Serra JG, Montenegro MA, Guerreiro MM. Antiepileptic drug withdrawal in childhood: does the duration of tapering off matter for seizure recurrence? [J]. *J Child Neurol*, 2005, 20 (7): 624-626.
- 27 Tennison M, Greenwood R, Lewis D, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330 (20): 1407-1410.
- 28 Kaur U, Chauhan I, Gambhir IS, et al. Antiepileptic drug therapy in the elderly: a clinical pharmacological review [J]. *Acta Neurol Belg*, 2019, 119 (2): 163-173.
- 29 Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine [J]. *Neurology*, 2005, 64 (11): 1868-1873.
- 30 Ramsay RE, Uthman B, Pryor FM, et al. Topiramate in older patients with partial-onset seizures: a pilot double-blind, dose-comparison study [J]. *Epilepsia*, 2008, 49 (7): 1180-1185.
- 31 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP [J]. *Epilepsia*, 2016, 57 (8): e173-e177.
- 32 Richards N, Reith D, Stitely M, et al. Antiepileptic drug exposure in pregnancy and pregnancy outcome from national drug usage data [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18 (1): 84.
- 33 Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes [J]. *BMC Med*, 2017, 15 (1): 95.
- 34 Pennell PB, Klein AM, Browning N, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes [J]. *Epilepsy Behav*, 2012, 24 (4): 449-456.
- 35 Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2009, 50 (9): 2130-2139.
- 36 Pilotto C, Liu JF, Walker DA, et al. Seizure characteristics and the use of anti-epileptic drugs in children and young people with brain tumours and epileptic seizures: Analysis of regional paediatric cancer service population [J]. *Seizure*, 2018, 58: 17-21.
- 37 关鸿志, 王佳伟. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50 (2): 91-98.
- 38 Huang Q, Ma M, Wei X, et al. Characteristics of Seizure and Antiepileptic Drug Utilization in Outpatients With Autoimmune Encephalitis [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 1136.
- 39 Tan AC, Ashley DM, López GY, et al. Management of glioblastoma: State of the art and future directions [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70 (4): 299-312.
- 40 Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10145): 432-446.
- 41 Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2000, 54 (10): 1886-1893.
- 42 Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention [J]. *Epilepsia*, 2012, 53 (Suppl 4): 48-57.
- 43 Bertinat A, Kerr M, Cramer JA, et al. Living safely with epilepsy: a key learning review [J]. *Epileptic Disord*, 2020, 22 (4): 364-380.
- 44 Carter JM, McGrew C. Seizure disorders and exercise/sports participation [J]. *Curr Sports Med Rep*, 2021, 20 (1): 26-30.
- 45 Yao J, Wang H, Xiao Z. Correlation between EEG during AED withdrawal and epilepsy recurrence: a meta-analysis [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40 (8): 1637-1644.
- 46 沈雁文, 石秀玉, 邹丽萍. 癫痫治疗的机制研究新进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2020, 41 (12): 1240-1246.
- 47 Powell G, Logan J, Kiri V, et al. Trends in antiepileptic drug treatment and effectiveness in clinical practice in England from 2003 to 2016: a retrospective cohort study using electronic medical records [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (12): e032551.

(上接 973 页)

- 38 Folman Y, Shabat S, Gepstein R. B-twin expandable spinal spacer for posterior lumbar interbody stabilization: mechanical testing [J]. *J Surg Orthop Adv*, 2006, 15 (4): 203-208.
- 39 Xiao L, Xiong D, Zhang Q, et al. Percutaneous posterior-lateral lumbar interbody fusion for degenerative disc disease using a B-Twin expandable spinal spacer [J]. *Eur Spine J*, 2010, 19 (2): 325-330.
- 40 Bhatia NN, Lee KH, Bui CN, et al. Biomechanical evaluation of an expandable cage in single-segment posterior lumbar interbody fusion [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37 (2): E79-85.
- 41 Gonzalez-Blohm SA, Doulgeris JJ, Aghayev K, et al. In vitro evaluation of a lateral expandable cage and its comparison with a static device for lumbar interbody fusion: a biomechanical investigation [J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 20 (4): 387-395.
- 42 Gonzalez-Blohm SA, Doulgeris JJ, Aghayev K, et al. Biomechanical analysis of an interspinous fusion device as a stand-alone and as supplemental fixation to posterior expandable interbody cages in the lumbar spine [J]. *J Neurosurg Spine*, 2014, 20 (2): 209-219.
- 43 Mantell M, Cyriac M, Haines CM, et al. Biomechanical analysis of an expandable lateral cage and a static transforaminal lumbar interbody fusion cage with posterior instrumentation in an in vitro spondylolisthesis model [J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 24 (1): 32-38.