



电子、语音版

·综述·

育龄期女性癫痫患者妊娠结局的影响因素

尹思静^{1,2}, 龙定菊¹, 张赫娱¹, 陈子怡¹

1. 中山大学附属第一医院, 广东 广州 510080

2. 中山大学附属第七医院, 广东 广州 517108

摘要: 癫痫是一种常见的神经系统疾病。女性癫痫患者从出生至成年,乃至老年,每个阶段都具有特定的需求和关注点。生理激素水平与癫痫发作及抗癫痫药之间的相互影响,以及结婚、生育等方面的社会问题,造成了成年女性癫痫患者的特殊性。在女性癫痫患者中有约40%为育龄期妊娠女性,与非育龄期的患者相比,育龄期女性癫痫患者需要更多考虑妊娠和分娩问题。与非癫痫患者相比,女性癫痫患者妊娠不良结局的发生风险增加。目前,全球女性癫痫的相关队列研究的侧重点主要在于妊娠期间药物安全性的探讨,而关于女性癫痫患者妊娠结局影响因素的综合性研究相对匮乏。该文主要综述相关文献,探讨女性癫痫患者的妊娠结局以及影响妊娠结局的因素,如抗癫痫药的种类以及剂量、癫痫发作程度、发作类型等因素对妊娠结局的影响,从而能更好地指导女性癫痫患者的管理。

关键词: 癫痫; 女性癫痫患者; 育龄期; 妊娠结局; 影响因素

中图分类号: R742.1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.01.012

Influencing factors for pregnancy outcome in women with epilepsy of childbearing age

YIN Sijing^{1,2}, LONG Dingju¹, ZHANG Heyu¹, CHEN Ziyi¹

1. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China

2. The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 517108, China

Corresponding author: CHEN Ziyi, Email: chenzyi@mail.sysu.edu.cn

Abstract: Epilepsy is a common neurological disorder worldwide, and women with epilepsy have specific needs and concerns at each stage of life, from birth to adulthood and old age. The interaction of physiological hormone levels with seizures and anti-seizure medications, as well as the social issues such as marriage and childbearing, causes the particularity of women with epilepsy. Approximately 40% of women with epilepsy are of childbearing age, and they need to consider more issues of pregnancy and delivery than the patients of non-childbearing age. Compared with the women without epilepsy, women with epilepsy have an increased risk of adverse pregnancy outcomes. Currently, global cohort studies on women with epilepsy mainly focus on drug safety during pregnancy, and there is a lack of comprehensive studies on influencing factors for pregnancy outcome in women with epilepsy. This article reviews related articles and discusses the pregnancy outcome of women with epilepsy and the influencing factors for pregnancy outcome, such as the type and dose of anti-seizure medications, seizure severity, and seizure type, in order to better guide the management of women with epilepsy.

Keywords: epilepsy; female patients with epilepsy; childbearing age; pregnancy outcome; influencing factors

收稿日期: 2024-07-10; 修回日期: 2024-09-18

作者简介: 尹思静(1999—),女,住院医师,硕士,主要从事女性癫痫患者及其妊娠结局的研究。

通信作者: 陈子怡(1979—),女,主任医师,博士,主要从事癫痫药物耐受的分子生物学、神经病理及癫痫脑电数学模型的探索性研究。Email: chenzyi@mail.sysu.edu.cn。

癫痫是一组由于脑部神经元异常过度放电引起的反复、发作性和短暂性的中枢神经系统功能失常的慢性脑部疾病,是第二常见的中枢神经系统疾病。癫痫影响全世界超过5 000万人。Stephen等^[1]阐述了女性癫痫(women with epilepsy, WWE)的管理,估计WWE的患病率为6.85%,约40%的WWE处于育龄期,癫痫发作影响0.3%~0.8%的妊娠妇女。与男性癫痫患者相比,WWE面临更多的家庭和社会压力,承受着更多的身心健康负担。育龄期WWE患者面临一系列与妊娠相关的问题,如妊娠时机的选择、抗癫痫药对后代的致畸风险、妊娠期间的药物选择、妊娠结局和母乳喂养,这些问题常常困扰着患者和临床医生^[1-2]。

育龄期WWE的妊娠期治疗与管理是当前神经科和妇产科共同面临的临床难题之一。既往研究表明,与普通人群相比,WWE两大类妊娠不良事件,即妊娠并发症^[3-5]和后代不良结局^[3,4,6]风险均显著升高。影响WWE妊娠结局的因素是多方面的,包括患者的人口学因素、癫痫发作控制程度、癫痫发作类型、抗癫痫药的种类和剂量、叶酸的使用等。既往众多WWE管理指南的制定均基于国际大型癫痫妊娠登记的研究,全球WWE的队列研究对WWE妊娠结局的探讨聚焦于母体本身以及活产后代,研究的侧重点主要在于妊娠期间药物安全性的探讨,即妊娠期暴露于药物种类及剂量与后代畸形及其后代不良结局之间的相关性^[7-9],而关于综合性探讨WWE妊娠结局的影响因素的研究相对匮乏。因此,为全面地了解WWE妊娠结局的影响因素,从而更好地指导育龄期WWE的管理,本文对WWE的妊娠结局以及影响妊娠结局的因素进行综述。

1 WWE妊娠管理的研究现状

既往基于妊娠登记的队列研究、病例对照研究以及一些大型前瞻性队列研究为WWE管理指南的制定提供了重要的循证医学证据^[10]。目前国际上最大的3个癫痫妊娠登记分别为英国及爱尔兰癫痫妊娠登记、北美抗癫痫药妊娠登记和国际抗癫痫药妊娠登记。癫痫妊娠登记中心前瞻性或回顾性地收集WWE妊娠期每一种抗癫痫药使用的起始时间、剂量、频次以及药物调整情况,还记录WWE的基本人口学信息、个人史、其他药物应用情况、药物滥用史、家族史等,研究的侧重点主要在于妊娠期间药物安全性的探讨,特别是妊娠期暴露于药物种类及剂量与后代畸形及其后代不良结局之间的相关性^[7-9]。

国际癫痫学会妇女与妊娠问题工作队曾对现有WWE妊娠期管理指南的使用情况进行了一项调查,结果表明,至少20%的指南不包括认知发育可能面临的风险信息、特定抗癫痫药的具体风险信息以及抗癫痫药选择的建议,91%的人报告说建议补充叶酸,但推荐剂量为0.4~4 mg/d或更多,34%的报告没有包括关于妊娠期间

药物水平监测的建议,19%的报告没有包括母乳喂养指南^[11]。因此,目前仍缺乏最新的并且全球适用的妊娠癫痫管理建议。

国际大型的癫痫妊娠登记研究虽然在很大程度上为WWE的管理提供了循证医学证据,然而总结上述国际大型妊娠登记研究的特点,可以发现目前全球的WWE队列研究仍存在着一些局限性。首先,既往对WWE妊娠结局的探讨主要聚焦于母体本身以及活产后代,导致WWE中因各种原因而选择提前终止妊娠的部分被忽视。仅对活产结果的回顾性评估可能会低估了抗癫痫药对妊娠的有害影响,因为抗癫痫药的致畸作用可能会导致自然流产或人工流产^[12-13]。其次,目前关于WWE妊娠期间胎儿生长发育的监测以及WWE个体妊娠结局影响因素的详细而全面的相关评估研究相对缺乏。此外,目前根据全球WWE队列研究结果所制定的WWE的管理指南中,妊娠前癫痫控制目标(即妊娠前至少达到多久无发作)的管理目前尚无统一的定论;而关于叶酸的服用起始时机以及服用剂量也仍然存在争议。在数据来源方面,目前的大型妊娠登记的数据范围主要包括欧洲、美洲及大洋洲等的西方国家,缺少亚洲国家的队列。因此,目前全球的WWE队列中仍有较大的空缺。最后,随着抗癫痫药的种类的变化,越来越多的新药逐渐取代了老一代的抗癫痫药,而新型抗癫痫药的致畸风险妊娠登记研究的纳入人群数量仍较少,因此目前我们还无法确定各种新型抗癫痫药本身对妊娠的影响。

2 WWE妊娠不良结局的发生风险高

既往关于WWE的研究表明,癫痫与不良妊娠结局之间可能存在关联^[14-15]。一项比较WWE与非癫痫患者的母胎结局的荟萃分析显示,WWE的不良妊娠结局风险显著高于非癫痫患者^[4]。一项瑞典基于人群的队列研究显示,WWE在妊娠并发症的整体发生风险高于一般人群1倍以上,如WWE子痫前期的发生风险是一般人群的1.24倍,胎盘早剥的风险相对增加1.68倍,而宫内感染的风险则增加了1.85倍。同时,与普通人群相比,WWE引产的发生风险增加了1.31倍,择期剖宫产的风险增加了1.58倍,紧急剖宫产的风险增加了1.09倍。此外,WWE生育的后代比健康母亲的后代更容易出现不良结局。研究结果表明,与健康女性相比,WWE生育的后代中出现新生儿死亡和小于胎龄儿的风险增加。WWE发生早产的风险是健康人群的1.49倍,WWE生育的后代中出现重大先天畸形(major congenital malformation, MCM)的风险较健康母亲的后代增加1.61倍,新生儿感染的风险增加1.42倍,胎儿窘迫和新生儿低血糖的发生风险则分别增加1.48倍和1.53倍。WWE生育的后代在出生后5 min Apgar评分低于6分的风险较高(4~6分)^[3]。MacDonald等^[16]对美国癫痫孕妇分娩住院期间的病死率和发病率进

行分析发现,与非癫痫女性相比,WWE的死亡风险增加了10倍以上。北欧基于妊娠登记的前瞻性队列研究表明,WWE生育的后代在15岁时患癫痫的风险为2.7%~9.1%,显著高于一般人群生育的后代(15岁时癫痫的患病风险为1%)^[17]。一项丹麦的前瞻性队列研究比较了男性癫痫患者与WWE对子代结局的影响结果表明,与父亲患有癫痫的后代相比,母亲患有癫痫的后代患癫痫的风险高出1.45倍^[18]。

3 影响WWE妊娠结局的因素

3.1 妊娠期癫痫发作控制程度对妊娠结局的影响

有研究发现,WWE妊娠不良事件和后代不良结局的风险增加与妊娠期癫痫发作控制不佳有关。孕期癫痫控制不佳对母体及胎儿本身均有不良影响,孕期出现全面强直-阵挛发作容易造成胎停育、流产等不良妊娠结局的发生,也是导致WWE发生癫痫意外死亡的主要原因之一,而损害知觉的其他轻型发作对孕妇和胎儿也存在较大的风险^[19]。一项来自沙特阿拉伯的回顾性研究表明,未经治疗的WWE的总体妊娠并发症发生率(66.67%)高于使用抗癫痫药治疗的WWE(50%)。由于有15%~33%的WWE在妊娠期间癫痫发作加重,因此认为上述结果的产生与母体癫痫发作控制情况相关^[20]。一项探讨妊娠期间癫痫发作对妊娠结局影响的回顾性研究表明,孕前癫痫发作控制不佳是造成子代不良结局的独立危险因素。与妊娠期间癫痫发作得到控制的母亲相比,妊娠期间癫痫发作不受控制的母亲有更高的胎儿并发症发生率,包括早产、小于胎龄儿和低出生体重等^[21]。

研究表明,孕期癫痫发作控制程度受到患者的发病年龄、病程长短、癫痫发作类型、妊娠前无发作时间、孕期是否服用抗癫痫药、使用的抗癫痫药的种类等因素的影响^[22-24]。因此,可以推测影响WWE孕期癫痫发作控制的因素也可能是影响妊娠结局的潜在因素。既往有研究表明,妊娠期癫痫发作增加多发生在年龄较小、发病较早、有局灶性癫痫发作以及接受多药治疗的WWE身上^[24]。Voinescu等^[25]的研究发现,与全身性癫痫患者相比,局灶性癫痫患者在妊娠期间癫痫发作恶化的可能性更高。局灶性癫痫发作的WWE妊娠期更容易出现癫痫复发及癫痫发作频率的增加^[25-26]。欧洲和澳大利亚的癫痫妊娠登记的研究结果均表明,孕前无发作的持续时间是孕期是否发作的重要预测因子,孕前9~12个月无发作的WWE有82%~94%的概率在孕期保持无发作^[27-30]。妊娠前1年仍有发作的WWE则更可能存在妊娠期癫痫发作或发作频率增加的风险^[22,31]。Hosny等^[24]和Han等^[32]在探讨孕前癫痫发作控制程度对孕前发作的影响时表明,妊娠前6个月仍有发作会增加妊娠期间癫痫发作的风险。目前,关于孕前无发作时间对妊娠期发作控制以及妊娠结局的影响暂无统一论。Vajda等^[33]研究了妊娠期抗癫

痫药使用对癫痫发作的影响结果表明,无论在何种发作类型的WWE中,与使用单药治疗的患者相比,使用多药治疗的患者孕期无发作率更低。抗癫痫药的种类与妊娠期癫痫发作相关,这可能与不同种类药物在妊娠期药代动力学变化较大相关^[30,34],如左乙拉西坦、托吡酯和奥卡西平孕期的血药浓度可下降30%~50%,而拉莫三嗪的血药浓度下降幅度可超过50%^[35]。

3.2 妊娠期癫痫发作类型对妊娠结局的影响

根据2017年的国际抗癫痫联盟的癫痫发作分类,癫痫发作类型主要可分为局灶起始发作和全面起始发作^[36]。临床实践中,根据癫痫发作时有无惊厥可将发作分为惊厥性发作(阵挛性、强直性、强直-阵挛性、失张力性、局灶性至双侧强直-阵挛性)和非惊厥性发作(局灶起始或不伴意识障碍、典型/不典型失神发作、肌阵挛、肌阵挛失神)^[37]。既往探讨癫痫发作类型与妊娠结局影响的研究指出,癫痫发作的类型与WWE母体产科并发症无关,但全面性癫痫发作的WWE生下低体重婴儿的风险高^[38]。妊娠期出现全面起始强直-阵挛发作容易造成胎儿停止发育、流产等不良结局^[19]。也有研究表明,与无癫痫的妇女相比,WWE的妊娠病死率增加了10倍,癫痫意外死亡是WWE主要的死亡原因,而妊娠期间的全面起始强直-阵挛发作则被认为是导致癫痫意外死亡的主要原因^[19]。此外,癫痫发作类型影响着WWE治疗方案的选择(即抗癫痫药的种类)和妊娠期癫痫发作的控制,从而间接影响妊娠结局。既往关于癫痫发作类型对妊娠结局影响的研究存在相互矛盾的结果,而造成上述结果矛盾的原因在于既往研究中忽视了癫痫发作类型的具体类型^[39]。目前仍缺乏癫痫发作类型即惊厥性癫痫与非惊厥性癫痫或全面性癫痫与局灶性癫痫对WWE妊娠结局影响的直接证据。根据澳大利亚抗癫痫药妊娠登记处的数据分析显示,在妊娠期间,相比于局灶性癫痫,全身性癫痫能更好地得到控制,而这种差异与妊娠前的发作控制程度有关^[22,31]。

3.3 抗癫痫药对妊娠结局的影响

抗癫痫药的种类及剂量都在一定程度上影响着WWE的妊娠结局。既往研究发现,妊娠期使用抗癫痫药的WWE的后代MCM的总体发生率为4%~9%,较普通人群高2~3倍,且抗癫痫药致畸风险与其药物种类、剂量高低和是否多药治疗相关^[40]。研究表明,卡马西平(carbamazepine, CBZ)致畸率为2.6%~5.5%,而服用丙戊酸(valproic acid, VPA)的WWE后代MCM发生率高达6.7%~10.3%^[7,40-42]。国际抗癫痫药妊娠登记的前瞻性研究表明,其他抗癫痫药单药治疗时MCM的发生率如下:苯巴比妥(phenobarbital, PB)为6.5%,苯妥英(phenytoin, PHT)为6.4%,托吡酯(topiramate, TPM)约为3.9%,奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)为3.0%,拉莫三嗪

(lamotrigine, LTG)为2.9%,左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)为2.8%^[7,42]。MCM发生率的增加与抗癫痫药的剂量呈显著剂量依赖关系,即发生率随着抗癫痫药剂量的增加而增加,例如当VPA剂量 ≤ 650 mg/d时,子代MCM发生率为6.3%,而当剂量 $> 1\ 450$ mg/d时,MCM发生率上升至25.2%;CBZ剂量 > 700 mg/d时,其致畸率可高达7.2%,而 < 700 mg/d时致畸率仅为4.5%;LTG剂量 > 325 mg/d时,其致畸率从2.5%上升至4.3%^[7,40,43]。在探讨多药联合治疗对妊娠结局的影响时,研究表明抗癫痫药多药治疗时的子代发生MCM风险增高,且当用药中包含VPA时子代致畸风险增加更为显著^[44-45]。

近年来,新的抗癫痫药不断被研发,并逐渐取代了传统的抗癫痫药。因此,WWE使用新型抗癫痫药的比例也随之增加^[46-47]。随着新型抗癫痫药,即LTG(使用率从2000年的26.0%上升至2013年的41.8%)和LEV(单药使用率从1.4%上升至16.9%)等药物的使用增加,传统抗癫痫药即VPA(单药使用率从25.9%下降到6.7%)和CBZ(使用率从41.1%下降到13.5%)等的使用减少,接受单药治疗的WWE的后代MCM发生率下降27%~39%^[42,48]。在探索新型抗癫痫药对妊娠结局的影响时,既往有少量研究表明,唑尼沙胺和TPM存在一定的致畸风险^[49],孕期暴露于TPM的WWE生育的后代有明显的神经发育不良的风险,特别是在剂量 ≥ 100 mg/d时^[50]。然而,由于单药使用新型抗癫痫药在药物致畸风险妊娠登记处的采集数量有限,因此,目前仍没有充分的证据表明新型抗癫痫药对妊娠结局的影响^[51]。

抗癫痫药除了存在致畸风险外,其对胎儿大脑发育的远期影响以及其他不良妊娠结局的影响同样值得关注。探讨抗癫痫药对胎儿生长及早产的影响的回顾性研究表明,与孕期末暴露于抗癫痫药的WWE相比,在子宫内暴露于抗癫痫药的新生儿在出生时发生小于胎龄儿和早产的风险增加,且接受多种药物治疗的WWE子代发生这些不良结局的风险更高,其中服用TPM、PB和唑尼沙胺者更高^[52]。多项研究表明,孕期接触任何抗癫痫发作药物都会增加后代出生体重过轻和小于胎龄儿的风险^[52-54]。Bjork等^[50]在一项探讨产前接触抗癫痫药与孤独症和智力障碍风险的关系的研究中指出,产前暴露于TPM和VPA与后代患孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)和智力障碍(intellectual disability, ID)的风险增加相关,并且患病风险随着剂量的增加而增加,产前接触VPA的WWE生育的后代患ASD和ID的风险增加了2.4~5.0倍。然而目前还没有证据表明,其他抗癫痫药尤其是新型抗癫痫药对胎儿出生后的精神运动发育有不利影响。

3.4 叶酸对WWE妊娠结局的影响

作为人体内重要的营养素之一,叶酸参与了DNA的

合成和甲基化、有氧化损伤修复和参与蛋白质代谢,也是促进红细胞生成及成熟的重要物质,体内缺乏叶酸会造成多种发育相关基因和通路的调控异常,从而导致疾病及妊娠不良结局的发生^[55]。既往研究表明,孕期母体低水平叶酸与妊娠期高血压、神经管缺陷、流产、宫内胎儿生长受限及先天畸形等多项妊娠不良结局相关,每日补充小剂量叶酸在预防胎儿神经管畸形中起重要作用^[55-56]。WWE需长期服用抗癫痫药治疗,但由于抗癫痫药与叶酸代谢之间的相互影响,导致WWE孕期的叶酸缺乏的风险比一般人群要高,尤其当同时使用拮抗叶酸的抗癫痫药时,如VPA、PB、PHT、CBZ,因此WWE更应该补充叶酸以降低胎儿先天畸形的风险^[57-58]。目前还没有有效的证据表明,叶酸能减少抗癫痫药物相关的胎儿先天畸形,然而有证据表明,WWE服用叶酸还对胎儿出生后的精神运动发育有益^[59]。一项挪威的队列研究显示,在328名服用抗癫痫药治疗癫痫的WWE生育的后代中,孕期末服用叶酸的WWE生育的后代在出生后的18个月和36个月时出现ASD的风险是孕期服用叶酸的WWE所生育的后代的5~8倍^[60]。在一项关于抗癫痫药物对神经发育影响的研究显示,305名接受单药抗癫痫药治疗的母亲生育的后代中,孕期服用叶酸的母亲生育的后代的平均智商高于孕期末服用叶酸的母亲生育的后代^[61]。虽然,众多研究均表明,孕期补充叶酸与良好的妊娠结局有关,但妊娠期服用叶酸并不是绝对安全,服用抗癫痫药的WWE在补充叶酸时需要警惕叶酸与抗癫痫药之间的相互作用,并且高剂量的叶酸对妊娠以及后代也会造成不良影响。叶酸与某些抗癫痫药(PB、PHT、CBZ)之间存在相互作用,大剂量的叶酸可导致这些抗癫痫药在体内的代谢加快,降低血浆中的药物浓度,从而引起癫痫发作的增加,进而导致妊娠不良结局的发生^[62]。一项来自西班牙的多中心前瞻性队列研究表明,母亲在妊娠期间服用叶酸剂量高于5 mg/d的后代,其精神运动量表平均得分低于母亲孕期服用推荐剂量(0.4~1.0 mg/d)叶酸的后代,且母亲孕期服用叶酸的剂量高于5 mg/d时,后代发生心理运动发育迟缓的风险也明显增加^[63]。目前众多WWE的管理指南均建议WWE需补充叶酸以预防后代不良结局的发生,大多数公共卫生机构建议女性孕期补充叶酸不少于0.4 mg/d,而对于高危孕妇(如家族中有神经管缺陷史、既往生育过神经管缺陷胎儿、服用抗癫痫药),建议补充叶酸4~5 mg/d^[1,64-66]。然而,关于叶酸的服用剂量、开始服用时间以及维持时间目前暂无全球统一的定论。

4 结语与展望

WWE有较高的妊娠不良结局发生风险,而影响WWE妊娠结局的因素有很多,包括患者一般情况如妊娠年龄、居住地、受教育年限等,癫痫本身如癫痫病程、癫痫发作的类型、抗癫痫药的使用(如药物的种类、数量及剂

量等)。虽然探讨 WWE 妊娠结局的影响因素的研究众多,然而目前仍存在一些尚未解决的问题值得进一步探索:首先,关于综合性探讨影响 WWE 妊娠结局的因素的研究相对缺乏,尚未建立有效的 WWE 的妊娠风险预测模型;其次,在探讨抗癫痫药对 WWE 妊娠结局的影响时,目前已有众多研究明确表明,部分抗癫痫药(如 VPA、CBZ、PB 和 PHT 等)具有药物致畸性以及药物致畸性的剂量依赖效应,但关于抗癫痫药致畸作用的病理生理机制的研究相对缺乏,各种抗癫痫药的致畸剂量仍缺乏统一论,以及新型抗癫痫药(如拉考沙胺、唑尼沙胺、氯巴占和吡仑帕奈等)对妊娠结局的影响及其妊娠安全性仍需进一步探索;再次,目前妊娠时机的选择是基于孕前无发作时间与孕期癫痫发作控制程度的队列研究所得出的,且缺乏统一论,而关于孕前无发作时间对 WWE 妊娠结局的直接影响的相对缺乏,在探讨关于叶酸对 WWE 妊娠结局的影响时,目前缺乏随机对照试验以明确叶酸补充的最佳剂量和时间;最后,胎儿异常和生长受限筛查对围产期结局的影响和社会经济地位及种族等对 WWE 妊娠结局的影响也值得被重视。这些研究方向将有助于识别妊娠不良结局风险较大的孕妇,并指导做出新的、有针对性的干预措施,从而改善 WWE 围产期以及后代神经发育的结果。

参 考 文 献

- [1] STEPHEN LJ, HARDEN C, TOMSON T, et al. Management of epilepsy in women[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 481-491.
- [2] LI Y, ZHANG S, SNYDER MP, et al. Precision medicine in women with epilepsy: the challenge, systematic review, and future direction[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 118: 107928.
- [3] RAZAZ N, TOMSON T, WIKSTRÖM AK, et al. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(8): 983-991.
- [4] MAZZONE PP, HOGG KM, WEIR CJ, et al. Comparison of perinatal outcomes for women with and without epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(5): 484-494.
- [5] RAZAZ N, IGLAND J, BJØRCK MH, et al. Risk of perinatal and maternal morbidity and mortality among pregnant women with epilepsy[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(9): 985-995.
- [6] CHRISTENSEN J, ZOEAGA H, LEINONEN MK, et al. Prenatal exposure to antiseizure medications and fetal growth: a population - based cohort study from the Nordic countries[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2024, 38: 100849.
- [7] TOMSON T, BATTINO D, BONIZZONI E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(6): 530-538.
- [8] KINNEY MO, MORROW J, PATTERSON CC, et al. Changing antiepilepsy drug-prescribing trends in women with epilepsy in the UK and Ireland and the impact on major congenital malformations[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(12): 1320-1323.
- [9] HOLMES LB, QUINN M, CONANT S, et al. Ascertainment of malformations in pregnancy registries: lessons learned in the North American AED Pregnancy Registry[J]. *Birth Defects Res*, 2023, 115(14): 1274-1283.
- [10] HOPE OA, HARRIS KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation[J]. *BMJ*, 2023, 382: e074630.
- [11] TOMSON T, BATTINO D, BROMLEY R, et al. Global survey of guidelines for the management of epilepsy in pregnancy: a report from the international league against epilepsy task force on women and pregnancy[J]. *Epilepsia open*, 2020, 5(3): 366-370.
- [12] GOLDSTEIN L, SHIHMAN B, AMIEL N, et al. Termination of pregnancy in women with epilepsy: a retrospective single center study[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 87: 89-91.
- [13] FORBES H, MADLEY -DOWD P, AHLQVIST V, et al. First-trimester use of antiseizure medications and the risk of miscarriage: a population - based cohort study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(8): 693-703.
- [14] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Antiepileptic drugs in pregnancy: updated advice following comprehensive safety review[EB/OL]. (2021-01-07)[2024-01-20]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-in-pregnancy-updated-advice-following-comprehensive-safety-review>.
- [15] NICE. Epilepsies in children, young people and adults: NICE guideline [NG217][EB/OL]. (2022-04-27)[2024-02-08]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>.
- [16] MACDONALD SC, BATEMAN BT, MCEL RATH TF, et al. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(9): 981-988.
- [17] DREIER JW, CHRISTENSEN J, IGLAND J, et al. Prenatal exposure to antiseizure medications and risk of epilepsy in children of mothers with epilepsy[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(2): e2356425.
- [18] DREIER JW, ELLIS CA, BERKOVIC SF, et al. Epilepsy risk in offspring of affected parents; a cohort study of the "maternal effect" in epilepsy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(1): 153-162.
- [19] EDEY S, MORAN N, NASHEF L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(7): e72-e74.
- [20] ALSFOUK BA, ALMARZOUQI MR, ALSFOUK AA, et al. Antiseizure medications use during pregnancy and congenital malformations: a retrospective study in Saudi Arabia[J]. *Saudi Pharm J*, 2021, 29(9): 939-945.
- [21] CHEN YH, CHIOU HY, LIN HC, et al. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(8): 979-984.
- [22] VAJDA FJE, O'BRIEN TJ, GRAHAM JE, et al. Predicting

- epileptic seizure control during pregnancy[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 78: 91-95.
- [23] ALLOTEY J, FERNANDEZ - FELIX BM, ZAMORA J, et al. Predicting seizures in pregnant women with epilepsy: development and external validation of a prognostic model[J]. *PLoS Med*, 2019, 16(5): e1002802.
- [24] HOSNY H, KATTAN MMAL, ZAKI MA, et al. Seizure control during pregnancy and postpartum period in women with epilepsy: an Egyptian prospective study[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 54.
- [25] VOINESCU PE, EHLERT AN, BAY CP, et al. Variations in seizure frequency during pregnancy and postpartum by epilepsy type[J]. *Neurology*, 2022, 98(8): e802-e807.
- [26] SHAHLA M, HIJRAN B, SHARIF M. The course of epilepsy and seizure control in pregnant women[J]. *Acta Neurol Belg*, 2018, 118(3): 459-464.
- [27] VAJDA FJE, HITCHCOCK A, GRAHAM J, et al. Seizure control in antiepileptic drug - treated pregnancy[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(1): 172-176.
- [28] HARDEN CL, HOPP J, TING TY, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy --focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society[J]. *Neurology*, 2009, 73(2): 126-132.
- [29] THOMAS SV, SYAM U, DEVI JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(5): e85-e88.
- [30] BATTINO D, TOMSON T, BONIZZONI E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(9): 1621-1627.
- [31] VAJDA FJE, BRIEN TJO, GRAHAM JE, et al. The control of treated generalized and focal epilepsies during pregnancy[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 125: 108406.
- [32] HAN YN, YU Q, REN MR, et al. The efficacy of seizure control prior to pregnancy in predicting seizures during pregnancy and pregnancy outcomes[J]. *J Epilepsy*, 2021, 7(1): 12-20.
- [33] VAJDA FJE, O'BRIEN TJ, GRAHAM JE, et al. Antiepileptic drug polytherapy in pregnant women with epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138(2): 115-121.
- [34] DING Y, TAN XP, ZHANG S, et al. Pharmacokinetic changes and therapeutic drug monitoring of lamotrigine during pregnancy[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(7): e01315.
- [35] PENNELL PB, KARANAM A, MEADOR KJ, et al. Antiseizure medication concentrations during pregnancy: results from the maternal outcomes and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs(MONEAD)study[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(4): 370-379.
- [36] SCHEFFER IE, BERKOVIC S, CAPOVILLA G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- [37] FLAMINI RJ, COMI AM, BEBIN EM, et al. Efficacy of cannabidiol in convulsive and nonconvulsive seizure types associated with treatment-resistant epilepsies in the expanded access program[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(8): e156-e163.
- [38] HUANG CY, DAI YM, FENG LM, et al. Clinical characteristics and outcomes in pregnant women with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 112: 107433.
- [39] FARMEN AH, GRUNDT JH, NAKLING JO, et al. Increased rate of acute caesarean sections in women with epilepsy: results from the oppland perinatal database in Norway[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(4): 617-623.
- [40] CAMPBELL E, KENNEDY F, RUSSELL A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(9): 1029-1034.
- [41] TOMSON T, BATTINO D, PERUCCA E. Teratogenicity of antiepileptic drugs[J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(2): 246-252.
- [42] BATTINO D, TOMSON T, BONIZZONI E, et al. Risk of major congenital malformations and exposure to antiseizure medication monotherapy[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(5): 481-489.
- [43] KAPLAN YC, NULMAN I, KOREN G. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(5): 557-558.
- [44] SHI XJ, WANG YY, ZHANG YY, et al. Effects of antiepileptic drugs polytherapy on pregnancy outcomes in women with epilepsy: an observation study in northwest China[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 135: 108904.
- [45] PEKOZ MT, ASLAN-KARA K, TEKIN B, et al. Birth outcomes in pregnant women with epilepsy: a nationwide multicenter study from Türkiye[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(9): 2310-2321.
- [46] RHO JM, WHITE HS. Brief history of anti - seizure drug development[J]. *Epilepsia open*, 2018, 3(Suppl Suppl 2): 114-119.
- [47] MADLEY-DOWD P, RAST J, AHLQVIST VH, et al. Trends and patterns of antiseizure medication prescribing during pregnancy between 1995 and 2018 in the United Kingdom: a cohort study [J]. *BJOG*, 2024, 131(1): 15-25.
- [48] TOMSON T, BATTINO D, BONIZZONI E, et al. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: an observational study[J]. *Neurology*, 2019, 93(9): e831-e840.
- [49] VAJDA FJE, O'BRIEN TJ, GRAHAM JE, et al. Teratogenicity of zonisamide and other little - used antiseizure medications[J]. *Seizure*, 2024, 117: 198-201.
- [50] BJØRK MH, ZOEGA H, LEINONEN MK, et al. Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(7): 672-681.
- [51] BROMLEY R, ADAB N, BLUETT - DUNCAN M, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child[J]. *Cochrane Database Syst*

- Rev, 2023, 8(8): CD010224.
- [52] HERNÁNDEZ-DÍAZ S, MCEL RATH TF, PENNELL PB, et al. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(3): 457-465.
- [53] YEH CC, LUSSIER EC, SUN YT, et al. Antiepileptic drug use among women from the Taiwan residents registry of epilepsy and pregnancy: obstetric complications and fetal malformation outcomes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189497.
- [54] KILIC D, PEDERSEN H, KJAERGAARD MIS, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs: a population-based study[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(11): 1714-1721.
- [55] 胡浩梅, 杨华. 叶酸与不良生育的相关研究[J]. *国际妇产科学杂志*, 2021, 48(1): 89-94.
- [56] HARDEN CL, PENNELL PB, KOPPEL BS, et al. Management issues for women with epilepsy: focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1247-1255.
- [57] HERNÁNDEZ-DÍAZ S, WERLER MM, WALKER AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(22): 1608-1614.
- [58] HERNANDEZ-DIAZ S, HUYBRECHTS KF, DESAI RJ, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: a pregnancy cohort study[J]. *Neurology*, 2018, 90(4): e342-e351.
- [59] MEADOR KJ, PENNELL PB, MAY RC, et al. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy: NEAD study[J]. *Neurology*, 2020, 94(7): e729-e740.
- [60] BJØRK M, RIEDEL B, SPIGSET O, et al. Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(2): 160-168.
- [61] MEADOR KJ, BAKER GA, BROWNING N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(3): 244-252.
- [62] STEINWEG DL, BENTLEY ML. Seizures following reduction in phenytoin level after orally administered folic acid[J]. *Neurology*, 2005, 64(11): 1982.
- [63] VALERA-GRAN D, GARCÍA DE LA HERA M, NAVARRETE-MUÑOZ EM, et al. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life[J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(11): e142611.
- [64] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国围妊娠期女性癫痫患者管理指南[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(6): 539-544.
- [65] NUCERA B, BRIGO F, TRINKA E, et al. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864221101687.
- [66] PACK AM, OSKOU M, WILLIAMS ROBERSON S, et al. Teratogenesis, perinatal, and neurodevelopmental outcomes after in utero exposure to antiseizure medication: practice guideline from the AAN, AES, and SMFM[J]. *Neurology*, 2024, 102(11): e209279.

责任编辑: 龚学民