

# 基于“有故无殒”理论治疗育龄期女性癫痫患者备孕的经验分享

阮丽玉<sup>1</sup>, 张雪意<sup>2</sup>, 陈延<sup>2</sup>, 郭珍立<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>湖北中医药大学, 第一临床学院, 湖北 武汉

<sup>2</sup>湖北省中西医结合医院神经内科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月21日; 发布日期: 2023年6月30日

## 摘要

本文提出有故无殒理论治疗育龄期女性癫痫患者(Women with Epilepsy, WWE)备孕阶段的临床思维, 探讨育龄期WWE常见的发病机制, 病因病机。以中西医结合疗法治疗, 标新于降低育龄期WWE的发作频率、减少毒副作用、扶助正气、固本培元, 有效保持对女性癫痫发作的稳定控制, 降低使用抗癫痫药物(Antiepileptic Drugs, AEDs)对生育能力可能产生的不良影响, 弥补常规AEDs治疗的不足之处。本文通过整理、回顾郭珍立教授治疗育龄期WWE的相关临床医案, 分析郭珍立教授对育龄期WWE的备孕阶段的学术经验, 并列举医案1则予以佐证。为今后研究学者总结不同发作类型的育龄期WWE在不同阶段的治疗思路和经验提供参考。

## 关键词

育龄期, 女性癫痫, 病因病机, 有故无殒, 定痫丸

# Experience Sharing on the Treatment of Women with Epilepsy Patients of Reproductive Age Who Are Preparing for Pregnancy Based on Theory of “You Gu Wu Yun”

Liyu Ruan<sup>1</sup>, Xueyi Zhang<sup>2</sup>, Yan Chen<sup>2</sup>, Zhenli Guo<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

<sup>2</sup>Department of Neurology, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan Hubei

\*通讯作者。

文章引用: 阮丽玉, 张雪意, 陈延, 郭珍立. 基于“有故无殒”理论治疗育龄期女性癫痫患者备孕的经验分享[J]. 中医学, 2023, 12(6): 1483-1489. DOI: 10.12677/tcm.2023.126221

## Abstract

This article puts forward the clinical thinking of theory of You Gu Wu Yun in the treatment of women with epilepsy (WWE) in reproductive age during the pregnancy preparation stage, and discusses the common pathogenesis and etiology and pathogenesis of WWE in reproductive age. In this paper, the combination of traditional Chinese and Western medicine is used to reduce the frequency of WWE seizures in childbearing age, reduce toxic and side effects, support righteousness, strengthen the root, effectively maintain stable control of female epileptic seizures, and reduce the use of antiepileptic drugs (AEDs) that may have adverse effects on fertility, and make up for the shortcomings of conventional AEDs treatment. This article sorts out and reviews Professor Guo Zhenli's relevant clinical medical records on the treatment of WWE in reproductive age, analyzes Professor Guo Zhenli's academic experience in the pregnancy preparation stage of WWE in reproductive age, and cites one medical case as evidence, to provide a reference for future researchers to summarize the treatment ideas and experience of different types of WWE in reproductive age at different stages.

## Keywords

Reproductive Age, Women with Epilepsy, Etiology and Pathogenesis, You Gu Wu Yun, Dingxian Pills

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

癫痫是全球最常见并被 WHO 列为重点防治的神经系统疾病之一，全球约有 5000 万人患有癫痫，育龄期 WWE 近约 1250 万[1]，其生育需求日渐迫切。值得关注的是，癫痫发作、癫痫波的发放，以及 AEDs 的使用不当，都能造成 WWE 激素水平异常，引起育龄期 WWE 痛经、月经紊乱，多囊卵巢综合征、生殖功能低下、过早绝经等后果。郭珍立教授分析育龄期 WWE 的临床发病特点、病因病机，认为育龄期 WWE 的病位虽在脑，但常由肝、脾、肾三脏之功能失调，夹风、火、痰、瘀上逆，壅塞脑窍，发为本病，其中因肝失疏泄，痰血随气逆乱，风痰阻于脑络临床多见，并提出基于“有故无殒”理论中西医结合治疗育龄期 WWE 备孕阶段的学术观点。

郭珍立教授为湖北省中西医结合医院神经内科主任，湖北省抗癫痫协会常务理事，中国抗癫痫协会药物治疗专业委员会委员。工作 30 余年，擅长运用中西医结合疗法治疗女性癫痫，现将其提出基于“有故无殒”理论治疗育龄期 WWE 备孕阶段的学术经验分享如下。

## 2. 育龄期 WWE 的临床特点及病因病机

### 2.1. 育龄期 WWE 的特殊性

《黄帝内经》：女子“二七而天癸至，任脉通，太冲脉盛，月事以时下，故有子；三七，肾气平均，故真牙生而长极”，育龄期是女子经、带、胎、产的必经时期，其正常生理活动依赖于“肾 - 天癸 - 冲

任-胞宫”生殖轴。《灵枢·五音五味》曰：“今妇人之生，有余于气，不足于血，以其数脱血也，冲任之脉，不荣口唇，故须不生焉”，说明妇女特殊的生理特点，其正常的生理机能经、带、孕、产、乳都会伤精耗血，如果血耗太过可导致冲任失调，发为不孕症。育龄期女性生理激素受月经影响呈周期性变化，激素水平与癫痫发作及 AEDs 之间相互影响，使育龄期 WWE 有其特殊性。大约 40% 的癫痫女性月经期癫痫发作加重，称为月经性癫痫[2]。印度尼西亚的一项研究发现育龄期 WWE 比常人出现痛经的频率更高，WWE 的痛经发生率(59.7%)高于无癫痫妇女(20%) [3]。并且癫痫发作、癫痫波发放会通过下丘脑-垂体-肾上腺轴影响生殖激素如促卵泡激素、促黄体激素、催乳素和雌二醇的释放。发现 WWE 癫痫发作频率高时催乳素和雌二醇水平较低[3]。癫痫频繁发作造成育龄期 WWE 的出现焦虑抑郁、睡眠障碍、其结婚率、生育能力明显下降，以及生活上精神不佳，疲劳乏力，悲观极端想法等。而这些癫痫共患病亦会反过来加重癫痫发作，其中疲劳、睡眠紊乱和情绪因素是癫痫最常见的诱因[4]。

## 2.2. 育龄期 WWE 中医病因病机及治法治则

郭珍立教授根据其临床经验，总结出育龄期 WWE 发病的病位虽在脑，但常由肝、脾、肾三脏之功能失调，夹风、火、痰、瘀上逆，壅塞脑窍，发为本病。李虹美通过对 138 篇近现代癫痫中医文献进行科学系统的整理，发现目前临床以肝失疏泄，痰血随气逆乱，风痰阻于脑络所致癫痫发作多见[5]。

### 2.2.1. 从肝论治痫病

叶天士在《临证指南医案》中首先提出“女子以肝为先天”理论，肝主血海，保障脑在应激、衰老等特殊状态下得以持续濡养；肝主疏泄，调控脏腑功能和气血津液的运行，强调了肝对女性的重要性。其中张子和《儒门事亲》言：“风痲病发乃肝经有热也”指出肝经有热，热极生风，使癫痫发病，治宜平肝熄风；《素问·大奇论》：“肝脉小急，痲瘦瘛挛”提出肝血不足，血虚脑失濡养、筋脉失养，虚风内动，故致癫痫发作，治当柔肝养血。《三因极一病证方论·痲痫叙论》云：“夫痲痫病，皆由惊动，使脏气不平，郁而生涎，闭塞诸经，厥而乃成。”指出肝失疏泄，气机不畅，痰浊内停，气郁痰阻致癫痫发病，治宜疏肝理气豁痰。而 WWE 心思缜密，多愁善感，易被疾病困扰，且癫痫发作、药物治疗与月经、怀孕相互影响，更增加女性患者的精神负担，导致气郁，肝失疏泄，致癫痫频繁发作。

### 2.2.2. 从肾论治痫病

《类经·藏象类》有言：“肝肾为子母，其气相通也”，并且明·李中梓在《医宗必读》提出“乙癸同源”理论。肾属水、肝属木，肾为肝之母，肝为肾之子，肾水涵养肝木，调达肝气，使木不至于过旺，相反肾阴不足，水不涵木，木旺化火，热极生风，肝风内动，可致癫痫的发作。育龄期 WWE 或由于先天肾精不足，或由于后天癫痫反复发作，久病不愈，耗伤精血，或由于药毒为害，致肾脏毒性，最终致使肾中之精亏损，难以化生和充养脑髓，脑髓失养，更易受风、火、痰、瘀侵袭，发为癫痫。并且肾气盛则天癸至，冲任调和，血海满溢，为孕育胞胎提供条件。而肾精不足，冲任失调，血海亏虚，则不易受孕。

### 2.2.3. 从脾论治痫病

《医学纲目》中载：“痲者，痰邪上逆也……，痰邪上逆，则头中气乱，头中气乱，则脉道闭塞，孔窍不通”。并有“百病皆由痰作祟”“顽痰出怪病”“怪病治痰”之说，认为痲病反复发作，缠绵不愈，正是“顽痰胶固”所致。而痰邪又多与脾相关，脾为生痰之器。若脾失健运，则水液代谢障碍，导致痰饮内生，外邪入侵，触动伏痰，引动内风，导致癫痫。并且脾胃为气机升降之枢纽，若人体气机升降失常，则易夹风、火、痰浊上逆，壅塞经络，脑窍失灵发为本病。

### 3. 基于“有故无殒”理论治疗育龄期 WWE

#### 3.1. 有故无殒理论溯源和应用

“有故无殒，亦无殒也”首见于《内经》，《素问·六元正纪大论》记载：“黄帝问曰：妇人重身，毒之何如？岐伯曰：有故无殒，亦无殒也。帝曰：愿闻其故何谓也？岐伯曰：大积大聚，其可犯也，衰其大半而止，过者死。”古人言简意赅地指出了妊娠妇女罹患它病时的用药治疗方法，认为妇人妊娠期间受积聚之邪，治疗应不拘泥于妊娠用药禁忌，强调有病治病，中病而止。医圣张仲景依据“有故无殒”治疗妊娠病流传至今的经方，使用有毒性药物干姜人参半夏汤丸治疗妊娠恶阻；用含活血药物的当归芍药散、当归贝母苦参丸治妊娠诸病。《金匮要略·妇人妊娠病脉证并治》记载使用大热有毒之品附子汤治疗妊娠病。在现代医学实践中，医家也充分遵循此原则指导妊娠妇女治疗用药，并逐渐发现该理论内涵也可以扩展和延伸至其他疾病临床治疗，可作为体虚及老幼人群使用峻猛药的理论依据[6]。如丁樱[7]基于“有故无殒”应用药“毒”及“毒”药治疗儿童风湿免疫疾病的思想理念，对儿科临床安全用药具有非常重要的指导意义。以及被用于中药毒性研究，如吴晓燕[8]等人查阅大量文献发现补骨脂具有抗菌、抗肿瘤、抗病毒等多种药理活性，可用来治疗白癜风、骨质疏松、银屑病等疾病。但在长时间、常规剂量或大剂量使用时均会导致肝脏、生殖、肾脏、光敏反应的毒性。

#### 3.2. 郭师对于“有故无殒”的认识与实践

几乎所有的 AEDs 都有潜在的致畸性，郭教授面对育龄期 WWE 秉持“有故无殒”理论并认为该理论同样适用于育龄期 WWE 备孕阶段，而非拘泥于妊娠、产后阶段。大部分 AEDs 存在致畸风险或对人体产生不良反应，但不用药物就不能稳定控痫的情况下，可适当地使用药物，稳定癫痫发作，并主张中西医结合疗法，集中西医协同优势，可减少不良反应，提升疗效。并强调育龄期 WWE 在备孕阶段同样应注重监测药物浓度，调整药物剂量，从而控制癫痫发作，降低对今后妊娠胎儿的致畸风险，改善妊娠结局。

### 4. 育龄期 WWE 备孕思考及用药原则

#### 4.1. 备孕思考及相关理论依据

现全球最大的抗癫痫妊娠登记处 EURAP (The European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) 研究发现，备孕至少 9 个月至 1 年无癫痫发作的 WWE，其妊娠期继续保持无发作状态的概率可达 74%~92% [9]；并且国外学者对 1297 名妊娠期 WWE 进行了一项前瞻性研究表明备孕前 1 个月癫痫发作的患者，妊娠期癫痫发作的风险可增加 15 倍[10]。我国目前最新颁布的《中国围妊娠期女性癫痫患者管理指南》建议育龄期 WWE 至少无发作 9 个月再计划妊娠[11]。国内研究学者任梦若[12]就孕前癫痫控制情况对孕期癫痫发作以及母婴结局的预测分析发现孕前 6 个月有发作组与孕前  $\geq 6$  个月无发作组其妊娠期癫痫发作率分别为 95.2% 和 22.2%，差异具有统计学意义。郭教授结合既往国家对女性癫痫患者管理指南以及其临床经验，建议患者至少不发作 6 个月的 WWE 可考虑妊娠。其中，对备孕无发作时限的考虑，郭教授认为，循证指南的同时，应结合我国的实际情况，注重临床经验的积累，并以此为依据为患者提供更加有效的治疗方案。

郭师结合西医角度思考认为，保证至少 6 个月无发作，能确保肝脏细胞(180 天)更稳定地新陈代谢以及体内 AEDs 的稳定，现代研究表明肝脏作为人体最大的解毒器官、代谢中心，体内几乎一切的代谢过程都需要肝脏的参与。其亦是糖、脂类及蛋白质等合成与分解、转化与运输、贮存与释放的重要场所，并与激素和维生素的代谢密切相关。



## 4.2. 基于“有故无殒”选择药物治疗

临床上,郭师对育龄期 WWE 常用 3 种 C 级 AEDs。其中奥卡西平(OXC),经肝酶 CYP3A4 代谢,通过肾脏清除随尿排出[13],作用于下丘脑 GABA 能神经元、中型多棘神经元(MSN)中的钠离子通道基因发挥抗痫作用[14]。其对胎儿致畸性小,患者容易耐受,对女性雌二醇较用药前明显降低,睾酮较用药前明显升高[15]。左乙拉西坦(LEV),主要通过水解酶水解,肾脏快速吸收后排出[16],与突触囊泡蛋白 2A (SV2A)结合干扰神经递质释放,进而有效抑制神经元异常放电及传导[16]。其对胎儿致畸性及认知功能影响较小,安全性高,是局灶性癫痫第一选择。LEV 对女性性功能障碍无明显影响,使用半年后对黄体生成素、卵泡刺激素较用药前增高[16] [17] [18] [19] [20]。拉莫三嗪(LTG),90%经 UGT1A4 代谢,最终通过肾脏排泄[21],阻断电压依赖性钠离子通道,减少兴奋性氨基酸的释放,抑制电压门控性  $Ca^{2+}$  通道,缩短病灶、皮质和海马区兴奋后的放电时间[22]。其对胎儿致畸性小,是特发性全身性癫痫和症状定位相关癫痫的首选药物,服用半年后卵泡刺激素较用药前可有显著性的减低( $P < 0.05$ ) [20] [21]。

育龄期 WWE,临床多见因肝失疏泄,痰血随气逆乱,风痰阻于脑络发为本病,郭教授常结合患者实际情况考虑使用定痫丸联合治疗,以期增加疗效,控制备孕期期间癫痫发作频次,减少 AEDs 毒副作用。并且郭教授团队成员对定痫丸已有大量的临床研究:陈延[23]发现定痫丸对风痰闭阻型耐药性癫痫患者可有效降低患者体内血清炎症因子,调节铁代谢途径,减轻神经炎症反应;王丹[24]、肖海凌[25]等人就定痫丸联合吡仑帕奈治疗研究发现对成人局灶性癫痫、成人难治性癫痫的发作能有效控制;张雪意[26]运用科学知识图谱手段分析定痫丸中主要发挥抗痫功效的中药为天麻、石菖蒲、胆南星。郭教授强调对育龄期 WWE 备孕阶段使用定痫丸,疗程 1~3 月为宜,稳定癫痫发作后即停药,并复查肝功,考虑定痫丸中含有胆南星、全蝎,有小毒,不宜长期服用。

## 5. 验案举隅

虞某,女,29岁,2020年6月初诊。主诉:反复出现意识丧失伴肢体抽搐10年余。现病史:患者自述于10年前因父亲去世过度悲伤后反复出现意识丧失,伴四肢抽搐。症见:猝然昏扑,不省人事,两目上视,牙关紧闭,两手握固,口吐白沫,发作前多有双目通红,喉中或有痰鸣。发病持续1~2 min,症状可自行缓解,醒后如常。于2018年黄石市中心医院确诊为癫痫。口服2~6种抗癫痫药(具体不详)控制不佳,每月发作4~5次,遂慕名至郭珍立教授就诊。平素不善与人沟通,情绪低落,口黏,纳呆,乏力,眠可,二便可,舌质淡红,舌胖,苔白腻,脉弦滑。辅助检查:2018年10月黄石中心医院查脑电图示:异常 EEG,睡眠状态下各导联慢波及棘波、尖波、慢复合波频繁发作。头颅 MRI 检查示:未见明显异常。西医诊断:癫痫。中医诊断:痫病,属风痰闭阻型。

现患者为进一步控制癫痫发作,并有生育需求,遂来就诊。治以涤痰息风、开窍定痫。并告知患者癫痫发作以及使用 AEDs 会引起不良反应及后果,患者具悉。方药:定痫丸口服,一次 6 g (大约为 1 瓶盖),每日两次,疗程 2 月,联合丙戊酸(VPA) 200 mg bid,卡马西平(CBZ) 400 mg bid。后 2020 年 9 月复诊,诉癫痫发作次数减少,现 1 月发作 1 次,发作时意识丧失,四肢抽搐症状较前减轻,发作时间 40 s 左右。因患者有妊娠要求,遂逐渐将 VPA 减量换药为 LEV, VBZ 逐步替换为 OXC。2021 年 6 月 16 日复诊,诉近半年癫痫未发作,目前月经 3 月未至,考虑患者怀孕。予以患者查血常规、肝肾功能电解质、丙戊酸浓度,并要求患者于妇科完善相关检查。隔天患者就诊诉妇科医生告知怀孕 3 月余。嘱患者口服药物: OXC 600 mg bid, LEV 250 mg bid,并按妇科要求口服叶酸。2021.09.01 患者复诊诉近 3 月共发作 4 次,出现短暂意识丧失,无肢体抽搐,30 s 后恢复如常。经询问得知患者私自减药,嘱患者严遵医嘱,继续口服 OXC 450mg bid, LEV 500mg bid。2021.09.29 复诊诉近 1 月发作 1 次,20 s 后恢复如常,调整药物剂量为 OXC 600mg bid, LEV 500mg bid。2021.12.13 来我院复诊诉:2021.11.13 孕 39 周因胎位不

正,行剖腹产,产下一女后于产房癫痫发作1次。嘱患者继续口服OXC、LEV剂量保持不变。并结合患者顾虑和实际情况建议患者可不予母乳喂养。2022.2.18患者复诊诉近3月癫痫无发作,欲减少药量。考虑患者产后激素水平趋于正常,药代谢浓度趋于孕前水平,剂量调整为:OXC 450 mg bid,LEV 250 mg bid。后患者多次复诊癫痫未发作。随访1年,其女儿身高、体重、头围、听力、视力、智力等生长发育指标在正常范围内,无癫痫发作,神经系统、微量元素检查未见明显异常。嘱患者坚持服药,以固其效。

按:此案例为育龄期女性,有妊娠需求,患者以反复出现意识丧失伴肢体抽搐为主,病程长达10余年,迁延不愈。结合患者病史及症状表现思考:中医认为肝主筋,其华在爪开窍于目,肝气不疏,肝风内动化火可见双目通红,肢体抽搐。患者猝然昏扑、意识丧失,发作前喉中或有痰鸣,并且发作时可见口吐白沫,考虑痰湿内盛,蒙蔽清窍。再结合患者平素习性舌脉象,最终辨证为肝风内动化火,痰湿随气逆乱,壅塞至脑窍,蒙蔽清窍,发为本病。故治以涤痰息风、开窍定痫。思考AEDs的选择,结合患者发作类型属于全面性强直阵挛发作,根据癫痫临床诊疗指南选用一线药物VPA、CBZ[27]。并联合使用定痫丸,该方中全蝎、炒僵蚕、天麻息风止痉,川贝母、胆南星苦凉性降,清热化痰,姜半夏、陈皮、茯苓温燥化痰,理气和中,石菖蒲、制远志、茯神、琥珀安神。半年内患者癫痫控制可,有妊娠需求,遂逐步换药。在VPA的大量报道中发现,高剂量的宫内暴露,可导致先天畸形的发生率高达4%~10.7%[28],以及智商受损、认知发育迟缓等风险,遂逐渐换药为致畸率低、对妊娠安全性高,且可有效控制全面性强直阵挛发作的LEV。并且欧洲专家意见提到在完成VPA替换和开始使用新的AEDs期间,至少3个月内应避免妊娠[29]。而使用CBZ有对子代语言能力减弱、易通过胎盘屏障,致神经管畸形的风险,故以1:1.5比例换药为同样致畸率低、对妊娠安全性较高,可有效控制该类癫痫发作的OXC。患者换药终末阶段意外怀孕,并自身不知晓,以及妊娠前三月叶酸补充不及时,加之妊娠中后期擅自减药行为皆可导致胎儿畸形,胎儿发育异常风险,以及自身癫痫频繁发作、缺氧、猝死等严重后果。所幸郭师发现及时,随访密切,时刻关注患者情况,监测血药浓度,得以控痫及时,妊娠过程较为顺利,顺利诞下一女,女儿各项指标如常。

## 6. 小结

随着医学界对癫痫的不断探索,治疗方法多种多样,对其彻底根治以及精准用药控制癫痫发作还有一段距离。郭珍立教授基于“有故无殒”理论治疗育龄期WWE,善从肝、肾、脾论治,辨证分析,强调中西合用,优势互补,各取其长,在精准规范用药基础上,注重发挥中医药增效有独到之处。并建议患者在病情逐渐趋于稳定后及时关心患者情况,增加患者治疗的信心,有助于提高患者的依从性。为今后研究学者总结不同发作类型的育龄期WWE在不同阶段的抗癫痫思路和经验上提供宝贵参考。

## 基金项目

湖北省卫生计生委中医药中西医结合科研面上项目(ZY2021M025)。

## 参考文献

- [1] Pennell, P.B., French, J.A., Harden, C.L., et al. (2018) Fertility and Birth Outcomes in Women with Epilepsy Seeking Pregnancy. *JAMA Neurology*, **75**, 962-969. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0646>
- [2] Dhillon, H.K., et al. (2022) Ferulic Acid Inhibits Catamenial Epilepsy through Modulation of Female Hormones. *Metabolic Brain Disease*, **37**, 2827-2838. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-01054-w>
- [3] Octaviana, F., Sumapraja, K., Wiratman, W., et al. (2022) Characteristics of Menstrual Disorders and Reproductive Hormones in Women with Epilepsy at an Indonesian National Referral Hospital. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 964761. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.964761>
- [4] 阮石爽, 高乐虹, 贾宇, 等. 门诊癫痫患者的发作诱因及管理策略研究[J]. 北京医学, 2021, 43(12): 1244-1248.

- [5] 李虹美. 近现代文献关于癫痫病因病机及用药规律的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [6] 黄玉燕, 汤尔群, 卢红蓉. “有故无殒”思想指导下的古代妊娠疫病破禁用药分析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4706-4708.
- [7] 丁樱. 从《黄帝内经》“有故无殒”谈儿童风湿免疫疾病中的药“毒”及“毒”药的应用[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(4): 445-449.
- [8] 吴晓燕, 赫俊杰, 阎星旭, 等. 基于“有故无殒”的补骨脂对不同肾虚证模型大鼠肝脏功能的影响[J]. 中草药, 2023, 54(2): 434-441.
- [9] Battino, D., Tomson, T., Bonizzoni, E., *et al.* (2013) Seizure Control and Treatment Changes in Pregnancy: Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Epilepsia*, **54**, 1621-1627. <https://doi.org/10.1111/epi.12302>
- [10] Thomas, S.V., Syam, U. and Devi, J.S. (2012) Predictors of Seizures during Pregnancy in Women with Epilepsy: Epileptic Seizures during Pregnancy. *Epilepsia*, **53**, e85-e88. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03439.x>
- [11] 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.
- [12] 任梦若. 孕前癫痫控制情况对孕期癫痫发作以及母婴结局的预测分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [13] 刘萌, 马春来, 焦正, 等. 奥卡西平在癫痫患者中的群体药动学研究[J]. 药学学报, 2018, 53(8): 1319-1324.
- [14] 徐雯, 吕玉芹, 高蕾, 等. 基于多组学数据研究奥卡西平抗痫机制[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2022, 43(5): 327-334.
- [15] 叶虹, 侯小兵, 苏绮璇, 等. 不同抗癫痫药物对首次癫痫发作女性患者体内激素代谢和月经周期的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2019(6): 806-811.
- [16] 李莹, 王鸣璐, 王成彬, 等. 左乙拉西坦群体药动学系统分析[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(7): 632-637.
- [17] 刘甫. 左乙拉西坦对女性妊娠期癫痫的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2021, 8(16): 41-43.
- [18] 黄琳, 赵京玉, 文睿婷, 等. 左乙拉西坦治疗妊娠期癫痫疗效及胎儿安全性的 Meta 分析[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1): 43-47.
- [19] Kanner, A.M., Ashman, E., Gloss, D., *et al.* (2018) Practice Guideline Update Summary: Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs I: Treatment of New-Onset Epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, **91**, 74-81. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005755>
- [20] 王珊. 三种新型抗癫痫药物对女性性功能的影响[D]: [硕士学位论文]. 桂林: 桂林医学院, 2021.
- [21] Kim, S.C. and Kim, M.G. (2019) Meta-analysis of the Influence of UGT Genetic Polymorphisms on Lamotrigine Concentration. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **124**, 163-169. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13120>
- [22] 王应谈, 卢喆, 寻广磊. 拉莫三嗪在精神科临床应用的研究进展[J]. 精神医学杂志, 2019, 32(6): 475-480.
- [23] 陈延, 郭珍立, 陈云, 等. 定痫丸对风痰闭阻型耐药性癫痫患者血清炎症因子-铁代谢途径的影响[J]. 中医学报, 2019, 47(6): 54-58.
- [24] 王丹, 李平, 陈云, 等. 定痫丸联合吡仑帕奈治疗成人局灶性癫痫临床研究[J]. 中西医结合研究, 2023, 15(1): 13-17.
- [25] 肖海凌. 定痫丸联合吡仑帕奈添加治疗成人难治性癫痫(风痰闭窍证)的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [26] 张雪意, 陈延, 黄敏, 等. 基于 CNKI 的中医药治疗癫痫的知识图谱分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(1): 122-131.
- [27] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2015 修订版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [28] Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., *et al.* (2019) Declining Malformation Rates with Changed Antiepileptic Drug Prescribing: An Observational Study. *Neurology*, **93**, e831-e840. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008001>
- [29] Toledo Manuel, Mostacci Barbara, Bosak Magdalena, 等. 基于文献回顾及临床经验的欧洲专家意见: 丙戊酸在女童和育龄期女性癫痫患者中的使用意见[J]. 癫痫杂志, 2021, 7(2): 162-172.