

·指南·

中国围妊娠期女性癫痫患者管理指南

中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组

通信作者:肖波,中南大学湘雅医院神经内科,长沙 410008, Email: xiaobo_xy@126.com;周东,四川大学华西医院神经内科,成都 610041, Email: zhoudong66@yahoo.de

【摘要】 癫痫是最常见的中枢神经系统慢性疾病之一,其中约 40% 的女性癫痫患者处于育龄期。与男性患者相比,育龄期女性癫痫患者面临更多来自家庭和社会的压力,还需承受生理和心理方面的双重负担。关于妊娠时机、抗癫痫药物的致畸风险、选药方案和母乳喂养等一系列问题也时常困扰育龄期女性患者。为此,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组组织相关专家,讨论并撰写《中国围妊娠期女性癫痫患者管理指南》,旨在为围妊娠期女性癫痫患者提供全面合理的治疗规范。

【关键词】 癫痫; 妇女; 围妊娠期; 指南

Chinese guidelines for the management of women with epilepsy during periconceptional period

Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy

Corresponding authors: Xiao Bo, Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China, Email: xiaobo_xy@126.com; Zhou Dong, Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: zhoudong66@yahoo.de

【Abstract】 Epilepsy is one of the most common chronic diseases of the central nervous system, among which 40% of women with epilepsy are of childbearing age. Compared with male patients, women with epilepsy of childbearing age are under more pressure from family and society, as well as greater physical and psychological burdens. A clinical guideline is urgently needed to guide women of childbearing age on various issues, such as the timing of pregnancy, teratogenic effects of antiepileptic drugs, drug selection, and breastfeeding. Therefore, experts from the Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy discussed and wrote “Chinese guidelines for the management of women with epilepsy during periconceptional period” to provide comprehensive and reasonable treatment standards for women with epilepsy during periconceptional period.

【Key words】 Epilepsy; Women; Periconceptional period; Guideline

Conflicts of interest: None declared

癫痫是最常见的中枢神经系统慢性疾病之一,其中约 40% 女性癫痫患者处于育龄期。与男性患者相比,育龄期女性癫痫患者面临更多来自家庭和社会的压力,生理心理方面负担也更大^[1]。育龄期女性癫痫患者面对怀孕和抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)致畸不良反应时,容易高估药物不良反应,选择放弃怀孕,或仅维持极小药物剂量,甚至自行停药,导致妊娠期频繁发作,产

生严重异常的胎儿。

近年来,随着新型 AEDs 不断面世,国际大规模癫痫妊娠登记项目的前瞻性研究结果的相继发表,育龄期女性癫痫患者有了更为丰富的药物选择,基于更高级别证据的临床决策为该群体的母胎安全提供了有力保障。极为重要的是,需建立以癫痫专科医生为主导的,产科医生、精神心理科医生、遗传科医生共同参与的多学科合作模式,以对有生育意

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201116-00879

收稿日期 2020-11-16 本文编辑 汪谋焱

引用本文: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. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201116-00879.



向的女性癫痫患者在备孕期、妊娠期、分娩期和哺乳期进行全程有效管理和科学指导^[2]。为此,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组组织相关专家,讨论并撰写《中国围妊娠期女性癫痫患者管理指南》,旨在为围妊娠期女性癫痫患者提供全面合理的治疗规范。

孕前咨询

通过孕前评估、选择最佳受孕时机,可减低胎儿畸形和儿童智力发育障碍的风险。育龄期女性有怀孕意向之前,应先向癫痫专科医生和产科医生咨询。医生说明癫痫发作本身和AEDs对女性生育的影响,告知癫痫发作相关的产科并发症。若存在癫痫家族史或怀疑为遗传性癫痫,建议向遗传科医生进行遗传咨询后再做妊娠决策。

癫痫发作本身以及AEDs均可能会对女性激素产生影响。癫痫发作通过改变下丘脑-垂体-性腺轴,导致女性癫痫患者出现性激素分泌紊乱、停经、不育的风险增高。长期服用丙戊酸可能增加高雄激素血症和多囊卵巢综合征发生的风险,甚至影响生育。

全面性强直-阵挛发作(generalized tonic-clonic seizures, GTCS)容易造成胎停、流产等严重不良胎儿事件,也是导致患癫痫孕妇发生癫痫意外死亡(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)的主要原因^[3],损害意识状态的其他轻型发作对孕妇和胎儿也存在较大的潜在风险。因此,妊娠期尽量做到无发作是对孕妇和胎儿最大的安全保障。全球最大的抗癫痫妊娠登记研究EURAP(The European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy)和澳大利亚的癫痫妊娠登记的研究结果均提示,孕前无发作的持续时间是妊娠期是否发作的重要预测因子。孕前9~12个月无癫痫发作的女性有74%~92%的几率在孕期继续保持无发作状态^[4-5](2b级证据)。在妊娠状态下,AEDs在体内的药代动力学与在正常人群体存在巨大差异^[6]。

推荐意见:(1)建议育龄期女性癫痫患者至少无发作9个月再计划妊娠(B级推荐)。(2)如果患者最近3~5年均无发作,且脑电图正常,参照癫痫减停药AEDs的一般原则,可考虑逐步停药,但应事先充分告知患者癫痫可能复发及其对患者和胎儿的影响(D级推荐)。(3)考虑到女性生育的黄金年龄较短,且大多数低剂量AEDs的致畸风险较低,对于正

在联合治疗的女性,临床上并不建议完全停药后再怀孕,而应依据患者的具体情况进行调整:a.改为低剂量单药;b.替换高致畸率药物;c.维持原方案,但减少剂量(D级推荐)。(4)建议在怀孕前检测AEDs血药浓度,建立妊娠期间药物剂量调整的参考基线值(C级推荐)。

计划妊娠和孕早期管理

充分准备下的计划妊娠对保障女性癫痫患者的母胎安全至关重要^[7]。在备孕时,为防止计划妊娠失败或配偶可能存在的问题,一般临床医师会建议妊娠前配偶检查精子活动度以保障顺利妊娠。在早孕时,为了给产科医师在围产期管理和分娩方式提供参考,患者应该在产科门诊建档时主动叙述和记录癫痫病史,以及AEDs的用药情况。妊娠期前12周为孕早期,此阶段是胚胎器官发育形成的关键时期。发生生命威胁或需要外科干预的重大先天畸形(major congenital malformations, MCMs)常发生在该期,MCMs包括心脏发育畸形、神经管缺陷、泌尿生殖道畸形、骨骼畸形和腭裂等^[8]。当胚胎宫内暴露AEDs,出现MCMs的几率为4%~9%,较普通人群高2~3倍(正常人群约1%~2%)^[9](2b级证据)。

一、AEDs致畸风险

AEDs致畸风险与其药物种类、剂量高低和是否多药治疗相关。英国一项癫痫妊娠登记研究结果显示,妊娠期间暴露于AEDs的患癫痫女性的胎儿MCMs总体发生率仅为4.2%,稍高于未暴露于AEDs的患癫痫孕妇(3.5%),但多药治疗组则显著增高,尤其当药物方案中包含丙戊酸时^[9-10](2b级证据)。EURAP最新前瞻性研究比较了8种AEDs单药治疗时MCMs的发生率,丙戊酸(10.3%)最高,其次是苯巴比妥(6.5%)和苯妥英(6.4%),卡马西平(5.5%)和托吡酯(3.9%)居中。奥卡西平(3.0%)、拉莫三嗪(2.9%)和左乙拉西坦(2.8%)显示较高安全性,MCMs发生率与未服用AEDs的患癫痫孕妇相当^[11](2b级证据)。北美和丹麦的癫痫妊娠登记项目也显示丙戊酸的致畸率明显高出其他AEDs(2b级证据)^[12-13]。此外,AEDs的致畸风险存在剂量依赖性^[11, 13],丙戊酸每日总剂量≤650 mg,MCMs发生率为6.3%,超过该剂量则致畸率显著升高,卡马西平和拉莫三嗪的日安全总剂量分别为700 mg和325 mg,但这些安全界值是否适合东亚人群还不

明确。

相较于传统 AEDs, 新型 AEDs 致畸风险妊娠登记研究的纳入人群数量仍偏小, 证据等级也相对较低^[14-15] (2c 级证据)。近年来, 随着医生处方的 AEDs 逐渐向新型 AEDs 转变, 单药治疗孕妇的胎儿 MCMs 发生率已经下降 27%^[16] (2c 级证据), 为抗癫痫新药的良好妊娠安全性提供佐证。

二、AEDs 与胎儿出生后精神运动发育

宫内暴露 AEDs 对胎儿大脑发育的远期影响同样值得关注。目前研究结果表明, 患癫痫女性孕期暴露丙戊酸, 与其子女的智商减低、学习能力下降及自闭症谱系障碍相关^[10, 17-18] (2b 级证据)。没有证据表明其他 AEDs 对胎儿出生后的精神运动发育产生不利影响。

三、低叶酸水平与致畸风险

低水平叶酸与神经管缺陷、流产和宫内胎儿生长抑制相关, 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^[8] (1b 级证据)。NEAD 研究^[19]结果显示, 患癫痫女性服用叶酸还对胎儿出生后的精神运动发育有益 (2b 级证据)。一般认为, 服用 AEDs 的患癫痫女性较大众人群需要补充更多叶酸, 尤其当同时使用拮抗叶酸的 AEDs, 如丙戊酸、苯巴比妥、苯妥英、卡马西平^[20]。

推荐意见: (1) 建议在备孕时, 优先选择新型 AEDs, 尽可能避免使用丙戊酸, 尽量保持单药治疗的最低有效剂量 (A 级推荐)。 (2) 对于已经在使用丙戊酸的女性患者, 建议重新评估, 尽量改用其他 AEDs 替代后再考虑怀孕 (C 级推荐)。 (3) 计划外怀孕且正在使用丙戊酸的女性, 若发作控制良好, 不推荐在妊娠期临时替换丙戊酸, 调整到较低剂量即可; 若发作控制不佳, 可尝试用起效较快的新型 AEDs 进行替换, 或添加新型 AEDs, 并维持较低的丙戊酸剂量 (D 级推荐)。 (4) 推荐患癫痫女性从备孕时开始每天补充叶酸, 并至少持续到孕 12 周 (A 级推荐)。若未服用 AEDs, 建议叶酸日剂量为 0.4 mg; 如正在服用叶酸拮抗药或既往有流产史、曾生产过神经管畸形儿, 建议叶酸日剂量为 5 mg (D 级推荐)。

孕中晚期管理

从孕 13 周直至分娩前为孕中晚期。怀孕 12 周以后, 药物的致畸风险降低, 而 AEDs 血药浓度下降以及睡眠不足、压力增加, 使癫痫发作和产科并发

症的风险增加, 因此, 该阶段管理的重点转为预防癫痫发作和监测胎儿生长。

一、适当增加 AEDs 剂量

在这个时期, 受循环血容量增加、药物代谢酶活性提升、药物清除率升高等因素影响, 孕妇的 AEDs 血药浓度较孕前均有不同程度降低^[6, 21], 这是妊娠期癫痫发作的最主要原因。左乙拉西坦、托吡酯和奥卡西平的血药浓度可下降 30%~50%, 拉莫三嗪的下降幅度甚至可高达 70%^[8] (4 级证据)。

二、关注精神心理症状

临床医生应高度警惕, 服用 AEDs 的患癫痫孕妇在妊娠期间发生抑郁、焦虑和精神异常的风险也较普通孕妇增高^[22], 应提前指导患者自我监控相关症状。

三、胎儿监测和产科并发症

由于胎儿畸形的风险增加, 建议在妊娠 18~20 周期间, 对胎儿进行超声检查, 可及时发现重大心脏畸形和神经管缺陷, 结合孕妇的血清甲胎蛋白测定, 神经管缺陷的检出率达到 94%~100%^[23] (1b 级证据)。与无癫痫的女性相比, 患癫痫孕妇自然流产、早产、产前产后出血、引产、剖宫产、胎儿生长受限的几率增加, 且更容易生产低胎龄儿, 因此在孕 28 周后, 建议密切监测胎儿健康状况, 定期进行胎儿生长评估。在我国, 孕产妇健康管理已经被纳入国家基本公共卫生服务项目, 管理项目和相关措施完备规范, 罹患癫痫的孕妇一般不需要额外监测。

推荐意见: (1) 建议对患癫痫孕妇每 2~3 个月进行癫痫门诊随访, 动态评估患者的癫痫发作情况, 依据孕前或孕早期 AEDs 血药浓度基线值, 及时调整药物剂量或联合治疗^[24]。对于服用拉莫三嗪的孕妇, 建议每月监测血药浓度 (C 级推荐)。 (2) 服用 AEDs 的患癫痫孕妇在妊娠期间出现抑郁、焦虑等精神心理症状, 应请精神心理科医生进行早期干预 (D 级推荐)。 (3) 建议孕期密切监测胎儿健康状况, 如果发现胎儿异常, 建议咨询产科医生和新生儿科专家, 以确定妊娠期间和产后的治疗方案 (A 级推荐)。

分娩期和哺乳期管理

一、分娩方式的选择

绝大多数女性癫痫患者可经阴道顺产, 没有产科指征且癫痫发作控制良好者一般不需要剖宫产

或提前分娩。对于癫痫发作频繁和癫痫持续状态风险高的少数孕妇,可以考虑选择性剖宫产。

二、分娩时癫痫发作的预防和处理

癫痫患者在分娩时发生癫痫发作的可能性很低,出现 GTCS 的仅占 1%~2%^[25](2b 级证据)。应最大限度地减少分娩过程中癫痫发作的诱发因素,如过度通气、睡眠缺乏、脱水、压力和疼痛。如果分娩时出现 GTCS 持续状态,应尽早终止发作,苯二氮䓬类仍是首选药物,具体处理参考癫痫持续状态相关指南。若胎心率在 5 min 内未恢复或者再次发作,应加快产程,必要时紧急剖宫产^[26]。

三、AEDs 剂量回调和维生素 K 使用

药物代谢在产后逐渐正常化,血药浓度过高的风险增加,应在分娩后 10~14 d 检测血药浓度,参考孕前药物浓度,适当减少剂量。患癫痫女性产后抑郁的发生率较普通人群高近 3 倍,要注意识别和及早干预。

如母亲孕期使用了酶诱导型 AEDs(卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、托吡酯),新生儿出血风险增加,建议新生儿出生时肌内注射维生素 K^[26]。

四、母乳喂养

母乳喂养对婴儿的巨大获益是公认事实。尽管 AEDs 都会从母乳中分泌,但暴露于 AEDs 的女性实施母乳喂养仍然总体安全。相对婴儿剂量(relative infant dose, RID)是评价药物泌乳风险的重要指标,RID 低于 10 被认为是安全的。国内现有的 AEDs 中,只有苯巴比妥和托吡酯的 RID 超过 10,分别为 24 和 24.5^[27](3b 级证据)。同时检测暴露 AEDs 产后母亲和母乳喂养婴儿的血药浓度的研究结果显示,婴儿血药浓度远低于母亲的血药浓度,且均低于血药浓度参考范围的下限^[28](2b 级证据)。此外,母亲服用 AEDs 并坚持母乳喂养,也不影响其子女的近远期精神运动发育(2b 级证据)^[29]。但母乳喂养期间,应密切观测新生儿是否存在 AEDs 相关不良反应(嗜睡、母乳喂养困难、过度易怒和哭闹),如存在则暂停母乳喂养。

推荐意见:(1)对于癫痫发作频繁和癫痫持续状态风险高的少数孕妇,可以考虑选择性剖宫产,并建议在条件完善的医疗机构实施(A 级推荐)。(2)患癫痫孕妇分娩时镇痛药物优先选择吗啡,而哌替啶可能降低癫痫发作阈值,应谨慎使用^[26](D 级推荐)。分娩期间应当继续服用 AEDs,如果经口不能耐受,则改为具备胃肠外给药途径的药物,如

丙戊酸、苯巴比妥和左乙拉西坦等(D 级推荐)。(3)建议对患癫痫孕妇在分娩后 10~14 d 检测血药浓度,并根据血药浓度调整 AEDs 剂量(D 级推荐)。(4)如果母亲孕期使用了酶诱导型 AEDs,建议新生儿出生时肌内注射 1 mg 维生素 K。对体重<1.5 kg 的早产儿,剂量可减半^[26](D 级推荐)。(5)对于单药 AEDs 治疗的癫痫患者,鼓励母乳喂养(B 级推荐)。尽量避免使用苯巴比妥、苯二氮䓬类和托吡酯;如为多药联合治疗的患者,可考虑人工喂养(D 级推荐)。

执笔 肖波、龙莉莉、冯莉

专家委员会成员名单(按姓名字母顺序排列) 陈晓红(中山大学附属第三医院)、陈阳美(重庆医科大学附属第二医院)、陈子怡(中山大学附属第一医院)、迟兆富(山东大学齐鲁医院)、邓学军(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、邓艳春(第四军医大学西京医院)、丁晶(复旦大学附属中山医院)、丁美萍(浙江大学医学院附属第二医院)、冯莉(中南大学湘雅医院)、韩雁冰(昆明医科大学第一附属医院)、洪楨(四川大学华西医院)、洪震(复旦大学附属华山医院)、黄华品(福建医科大学附属协和医院)、黄希顺(郑州大学第一附属医院)、江文(第四军医大学西京医院)、金丽日(中国医学科学院北京协和医院)、李嫚(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、李其富(海南医学院第一附属医院)、连亚军(郑州大学第一附属医院)、廖卫平(广州医科大学附属第二医院神经科学研究所)、林卫红(吉林大学第一医院)、林一聪(首都医科大学宣武医院)、刘洁(四川省医学科学院四川省人民医院)、刘献增(北京大学国际医院)、刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院)、刘学伍(山东大学齐鲁医院)、刘旸(北京大学第一医院)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院)、龙莉莉(中南大学湘雅医院)、马磊(空军军医大学第一附属医院)、孟红梅(吉林大学第一医院)、牛争平(山西医科大学第一医院)、任连坤(首都医科大学宣武医院)、宋毅军(天津医科大学总医院)、孙红斌(四川省医学科学院四川省人民医院)、孙伟(首都医科大学宣武医院)、孙妍萍(青岛大学附属医院)、谭兰(青岛市市立医院)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、王康(浙江医科大学附属第一医院)、王群(首都医科大学附属北京天坛医院)、王爽(浙江大学医学院附属第二医院)、王薇薇(北京大学第一医院)、王湘庆(解放军总医院第一医学中心)、王小珊[南京脑科医院(南京医科大学附属脑科医院)]、王学峰(重庆医科大学附属第一医院)、王玉(安徽医科大学第四附属医院)、王中原(南京大学医学院附属鼓楼医院)、吴立文(中国医学科学院北京协和医院)、吴欣桐(四川大学华西医院)、吴洵昶(复旦大学附属华山医院)、吴原(广西医科大学第一附属医院)、伍国锋(贵阳医学院附属医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、肖争(重庆医科大学第一附属医院)、许贤瑞(宁夏医科大学总医院)、

于云莉(贵州医科大学附属医院)、余璐(广西医科大学第一附属医院)、虞培敏(复旦大学附属华山医院)、毓青(天津医科大学总医院)、张琳(第二军医大学附属长征医院)、张庆(宁夏医科大学总医院)、张颖冬(南京医科大学附属南京医院)、赵秀鹤(山东大学齐鲁医院)、赵永波(上海交通大学附属第一人民医院)、赵正卿(海军军医大学附属长征医院)、周东(四川大学华西医院)、周列民(中山大学附属第一医院)、朱国行(复旦大学附属华山医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱雨岚(哈尔滨医科大学附属第二医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30495-2.
- [2] Bhatia M, Adcock J, Mackillop L. The management of pregnant women with epilepsy: a multidisciplinary collaborative approach to care[J]. *Obstet Gynaecol*, 2017, 19(4): 279-288. DOI: 10.1111/tog.12413.
- [3] Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(7): e72-e74. DOI: 10.1111/epi.12621.
- [4] Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(1): 172-176. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01412.x.
- [5] 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. DOI: 10.1111/epi.12302.
- [6] Voinescu PE, Park S, Chen LQ, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy[J]. *Neurology*, 2018, 91(13): e1228-e1236. DOI: 10.1212/WNL.00000000000006240.
- [7] Abe K, Hamada H, Yamada T, et al. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes[J]. *Seizure*, 2014, 23(2): 112-116. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.10.003.
- [8] 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 breast-feeding: 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. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02130.x.
- [9] Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(2): 193-198. DOI: 10.1136/jnnp.2005.074203.
- [10] Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts[J]. *Epilepsy Res*, 2008, 81(1): 1-13. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2008.04.022.
- [11] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30107-8.
- [12] Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy[J]. *Neurology*, 2012, 78(21): 1692-1699. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182574f39.
- [13] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(7): 609-617. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70107-7.
- [14] Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11: D10224. DOI: 10.1002/14651858.CD010224.pub2.
- [15] Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects[J]. *JAMA*, 2011, 305(19): 1996-2002. DOI: 10.1001/jama.2011.624.
- [16] 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. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008001.
- [17] Cohen MJ, Meador KJ, May R, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 92: 154-164. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.12.031.
- [18] Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(11): 1575-1583. DOI: 10.1136/jnnp.2003.029132.
- [19] 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. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008757.
- [20] Hernandez-Diaz 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. DOI: 10.1056/NEJM200011303432204.
- [21] Reisinger TL, Newman M, Loring DW, et al. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 29(1): 13-18. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.06.026.
- [22] Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy[J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10(3): 175-188. DOI: 10.3988/jcn.2014.10.3.175.
- [23] Nadel AS, Green JK, Holmes LB, et al. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(9): 557-561. DOI: 10.1056/NEJM199008303230901.
- [24] Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 405-414. DOI: 10.1111/epi.12109.

- [25] Group E. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry [J]. *Neurology*, 2006, 66(3): 354-360. DOI: 10.1212/01.wnl.0000195888.51845.80.
- [26] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Epilepsy in pregnancy[M]. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2016.
- [27] Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, et al. Antiepileptic drugs and breastfeeding[J]. *Ital J Pediatr*, 2013, 39: 50. DOI: 10.1186/1824-7288-39-50.
- [28] Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(4): 441-450. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.4443.
- [29] Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years[J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(8): 729-736. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.118.

·启事·

本刊对来稿中统计学处理的要求

1. 统计学符号:按照 GB 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用的有:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数用英文大写 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 $s_{\bar{x}}$;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希文小写 v ;(9)概率用英文大写 P 。

2. 研究设计:应交代研究设计的名称和主要做法。如调查设计分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究;实验设计应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表达呈偏态分布的定量资料。使用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;使用统计图时,统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;使用百分数时,分母不宜 < 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的

统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:当 $P \leq 0.05$ (或 $P \leq 0.01$)时,应说明对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)。统计量的具体值应明确给出,如 $t=3.45$ 、 $\chi^2=4.68$ 、 $F=6.79$ 等。 P 值亦应尽可能给出具体值(如 $P=0.0238$)。在使用不等式表示 P 值的情况下,一般选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 和 $P < 0.001$ 4 种表达方式。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间(95%CI)。

中华神经科杂志编辑部

·书讯·

《临床神经解剖学:病例解析》(第2版)新书出版

神经解剖学是关于神经系统形态结构的专门学科,对于阐明疾病的发生机制和治疗具有重要意义。《临床神经解剖学:病例解析》(第2版)由美国耶鲁大学医学院神经科学教授哈尔·布鲁门菲尔德编著,由李云庆、赵钢、汪昕和隋鸿锦教授担任主译,并邀请国内 18 所著名院校和医院的基础

和临床专业人员参加翻译。本书基于病例,以严谨分析的学习方式,帮助读者在真实的临床情景下掌握并运用所学到的解剖学知识,为基础解剖与临床之间架起了一座桥梁,可有效指导神经科医生的具体实践工作。

复旦大学附属中山医院神经内科