

# 抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识

中华医学会神经病学分会 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组

通信作者:冯莉,中南大学湘雅医院神经内科,长沙 410008,Email: fenglihx@163.com;  
周东,四川大学华西医院神经内科,成都 610041,Email: zhoudong66@yahoo.de;朱遂强,  
华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科,武汉 430030,Email: zhusuiqiang@163.com

**【摘要】** 癫痫是中枢神经系统常见的慢性疾病之一,给予抗癫痫发作药物(ASMs)是其最重要的治疗手段,初始单药未达到癫痫缓解的治疗目标时,可选择更换单药或联合添加治疗。中国目前有超过 20 种上市的 ASMs,对于何时启动联合治疗、联合用药的方案、多药治疗的注意事项等问题常给临床决策带来困扰。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,讨论并撰写本共识,旨在为我国癫痫疾病的药物联合治疗提供更加实用、规范的治疗方案及用药指导。

**【关键词】** 癫痫; 抗癫痫发作药物; 联合用药; 共识

## Chinese consensus for the anti-seizure medications polytherapy

Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy

Corresponding authors: Feng Li, Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China, Email: fenglihx@163.com; Zhou Dong, Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: zhoudong66@yahoo.de; Zhu Suiqiang, Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: zhusuiqiang@163.com

**【Abstract】** Epilepsy is one of the common chronic diseases of the central nervous system, and the therapy of anti-seizure medications (ASMs) is the most important therapy method for epilepsy. If the treatment goal of seizure-free is not reached after the initial monotherapy, another ASMs should be selected as substitution or combination therapy. At present, there are more than 20 kinds of ASMs licensed for use in China. A series of problems, such as when to start the ASMs polytherapy, the choice of polytherapy schedules, and the precautions for polytherapy, often cause problems for clinicians to make decisions. Therefore, experts from the Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy discussed and wrote "Chinese consensus for the anti-seizure medications polytherapy", aimed to provide clinicians with practical, standardized treatment for the patients with ASMs polytherapy in China.

**【Key words】** Epilepsy; Anti-seizure medications; Combination therapy; Consensus

**Conflicts of interest:** None declared

癫痫是中枢神经系统常见的慢性疾病之一,抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs)是癫痫最重要和最基本的治疗手段,也是癫痫的治疗首选。从 20 世纪 80 年代开始,癫痫的药物治疗原

则一直强调首选单药治疗,并认为规范且足疗程地使用 2 种或 2 种以上的单药治疗失败后再考虑药物联合应用,或仅在单药治疗未达到无发作效果时才推荐联合用药<sup>[1-2]</sup>。近年来,新型 ASMs 不断问世,

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230809-00039

收稿日期 2023-08-09 本文编辑 许倩

引用本文:中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组.抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识[J].中华神经科杂志,2024,57(2):108-117. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230809-00039.



部分传统 ASM 陆续有新的适应证被批准,但临床上仍有 50% 的癫痫患者初始单药治疗无法达到无发作,需要选用另一种 ASM 继续尝试单药治疗或联合其他 ASM 添加用药。目前,越来越多的证据表明对于癫痫患者,在第一种 ASM 治疗失败后,即可考虑“合理的多药联合治疗”<sup>[2-3]</sup>。我国目前有超过 20 种 ASM 可供临床选择,对于癫痫患者何时启动 ASM 联合治疗、如何选择合适的联合用药方案、多药治疗的注意事项等一系列问题常给临床医生的决策带来困扰。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,在 2011 版中华神经科杂志发表的《抗癫痫药物应用专家共识》<sup>[4]</sup>基础上,参考国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)、美国神经病学学会/美国癫痫学会(American Academy of Neurology/American Epilepsy Society, AAN/AES)、英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)以及中国抗癫痫协会发布的最新癫痫临床诊疗指南及专家共识,结合当前国内医疗发展实际情况,讨论并撰写了《抗癫痫发作药物联合使用中国专家共识》,旨在为我国 ASM 的联合应用提供更加实用、规范的治疗方案和用药指导。

### ASMs 的疗效与现状

在新诊断为癫痫的患者中,初始单药治疗可以使大约 50% 的患者达到临床无发作。单药治疗时,由于其药代动力学单一,药物间相互作用少,不良反应少,服用方便,价格相对较低,依从性好,被多个国际、国内癫痫临床诊疗指南推荐,是癫痫药物治疗的首选模式<sup>[1-3,5]</sup>。

但在初始单药治疗失败后,是选择更换另一种单药还是联合其他 ASM 多药治疗,目前尚无判定依据。有研究结果显示,联合用药与更换另一种药物单用,其痫性发作缓解率无显著差异<sup>[3,6]</sup>。在很长一段时期内,由于缺乏循证医学的支持证据,考虑到药物间相互作用、药物不良反应叠加和治疗费用等因素,多数癫痫专科医生倾向于在癫痫首次单药治疗失败后,优先更换第 2 种或第 3 种 ASM 继续单药治疗,无效后再考虑联合用药。随着新型 ASM 药物的出现,其作为添加治疗经过严格的随机对照临床试验被证明安全有效;新的 ASM 具有更好的药理学特性,如线性药代动力学、药物间相

互作用更小、作用机制多样化以及更好的耐受性,极大地促进了癫痫药物联合治疗的进展。一项回顾性队列研究对首次单药治疗失败(即药物剂量>50% 推荐日剂量,随访 3 个月,仍未达到癫痫缓解)的患者,根据不同治疗策略分组为原单药治疗增加剂量组、多药联合治疗组、更换单药治疗组,结果提示,多药联合治疗组无癫痫发作率显著高于增加剂量组及更换单药治疗组,增加剂量组与更换单药治疗组间疗效无显著差异,提示第一种 ASM 治疗失败后,即可以考虑“合理的多药联合治疗”<sup>[7]</sup>。

首次单药治疗失败后,联合药物治疗可以进一步使 20.4% 的癫痫患者临床发作得到缓解,其中 81.3% 的癫痫患者为 2 种 ASM 联用,17.5% 为 3 种 ASM 联用,4 种及以上多药联用仅占 1.2%<sup>[8-9]</sup>。虽然,近年来新型 ASM 层出不穷,但局灶性和全面性癫痫无发作率并未显著得到改善。

经单药序贯或多药联合治疗后,仍有 30% 的癫痫患者发作无法得到有效控制,并且随着 ASM 添加数目的增多,患者的发作控制增益显著减少。有学者通过临床研究发现,更换第 3 种 ASM 单药治疗后,患者的发作缓解率仅增加 1%,提示首次单药治疗失败后,可早期尝试不同作用机制的药物联合应用,并尽量避免 4 种及其以上的药物联合<sup>[8-10]</sup>。

ASM 种类繁多,多药联合作用机制复杂,对癫痫专科医生也提出了更高的专业要求。给予患者至少 2 种适当且耐受的一线 ASM(单药或联合),足量(药物剂量>50% 推荐日剂量)、足疗程治疗后,仍不能达到癫痫缓解,即患者无癫痫发作的持续时间未达到治疗前最长发作时间间隔的 3 倍或者 1 年(两者取其长),则考虑患者为耐药性癫痫,应及时转诊至有更多诊疗经验的正规三甲医院神经内科或儿科的癫痫专科门诊或病房进行重新评估,评估内容包括:癫痫诊断、癫痫发作类型、癫痫综合征诊断、共患病、病因学分析、药物选择、服药是否规律、药物剂量等<sup>[11]</sup>。

图 1 总结了新诊断癫痫患者 ASM 的选择基本流程。

**推荐意见:**(1)新诊断癫痫患者首选单药治疗。(2)50% 的癫痫患者首次单药治疗依然无法控制发作,推荐另一种 ASM 单药治疗或联合用药。(3)第 1 种 ASM 治疗失败后,即可考虑“合理的多药联合治疗”。(4)如果使用至少 2 种单药或联合适当的 ASM 足量、足疗程治疗,癫痫发作仍未得到良好控制,考虑为耐药性癫痫,应及时转诊至有更多诊治

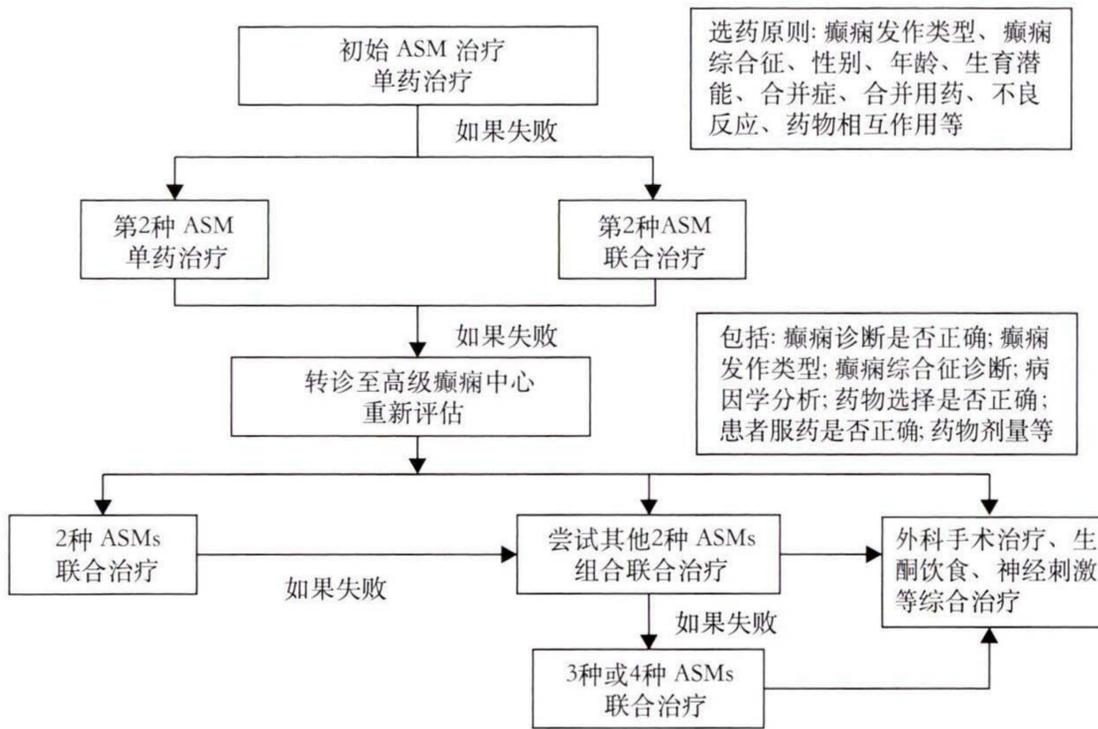


图1 抗癫痫发作药物(ASMs)的选择流程图(本图为原创)

Figure 1 Flow chart for selecting anti-seizure medications (This picture is original)

经验的正规三甲医院神经内科或儿科的癫痫专科进行重新评估。

### 何时启动 ASMs 联合治疗

#### 一、第 1 种 ASM 治疗失败后,如何调整治疗方案

当第 1 种 ASM 治疗失败后,应分析其原因,是否启用联合药物治疗应视患者具体情况而定,以下情况可考虑首选另一种 ASM 继续单药治疗:(1)第 1 种 ASM 治疗无效;(2)正在使用的药物具有特殊毒性或在低剂量时患者耐受性差;(3)单药治疗患者依从性更好;(4)存在其他疾病,患者已服用多种药物且药物间相互作用复杂;(5)妊娠或计划妊娠女性患者;(6)不能承担多药联合治疗的经济负担。

可考虑联合药物治疗的情况,包括但不限于:(1)第 1 种 ASM 部分有效;如果患者对使用的第 1 种或第 2 种药物耐受性良好,有一定效果但未达到最佳疗效时可以考虑联合用药。(2)连续 2 个单药控制不佳可以考虑联合用药。(3)痫性发作频繁可能造成无法承受的严重后果,为规避风险,可以考虑优选联合用药。(4)首选药物疗效肯定但患者耐受性差,其他单药替换治疗疗效不佳的患者可优先考虑联合用药<sup>[1-3]</sup>。

#### 二、早期识别难治性癫痫综合征及药物难治性癫痫

对具有存在潜在耐药风险、易发展为药物难治性癫痫的患者,一经确诊即可开始 ASMs 联合治疗,即

初始治疗即为联合药物治疗,但病例多来源于专家评议或系列病例报告,随访率低,证据级别较低。

易发展为难治性癫痫的癫痫综合征有:婴儿早期发育性癫痫性脑病(大田原综合征和早期新生儿及婴儿肌阵挛脑病)、婴儿癫痫性痉挛综合征(West 综合征和不符合 West 综合征的婴儿痉挛症)、Lennox-Gastaut 综合征、Rasmussen 综合征等。药物难治性癫痫的患病率约为 30%,儿童的平均患病率为 15%。尽管近 20 年来,新型 ASMs 不断推出,但新诊断的药物难治性癫痫患者的比例并未显著减少<sup>[12-14]</sup>。

多因素分析结果显示,新诊断癫痫患者预测成为难治性癫痫的高危风险因素有:癫痫家族史、热性惊厥、脑部外伤、共病精神疾病、吸食毒品、痫性发作频繁、症状性癫痫、影像学异常、智力残疾、癫痫持续状态等,提示患者可能需要联合用药控制发作<sup>[15-17]</sup>。在特发性全面性癫痫的不良预后因素分析中,发现对丙戊酸钠耐药可能是影响药物治疗预后的重要预测因素<sup>[18]</sup>。

**推荐意见:**(1)当第 1 种 ASM 治疗失败后,如果第 1 种 ASM 部分有效且耐受性好,或更换第 2 种单药仍然控制不佳,发作频繁后果严重,可以考虑 ASMs 联合治疗;(2)早期识别难治性癫痫综合征、药物难治性癫痫,对具有潜在耐药风险、易发展为药物难治的癫痫患者,可早期尝试 ASMs 联合治疗。

### ASMs 联合治疗方案选择

#### 一、ASMs 联合应用原则

ASMs 联合应用并无统一的标准方案,但需依据国内外癫痫药物治疗指南及专家共识遵循基本原则。添加治疗的 ASMs 应对目前的癫痫发作类型有效,不加重发作的同时具有良好的安全性和耐受性,选用添加药物时还需综合考虑患者的共患病、年龄、性别、经济因素等。

2023 年的修订版《临床诊疗指南:癫痫病分册》提出 ASMs 联合治疗的 4 项原则:(1)联用的 ASMs 作用机制不同;(2)药效动力学显示药物具有疗效协同增强作用;(3)药代动力学显示药物之间无相互作用或至少无不良协同作用;(4)不良反应无协同或叠加<sup>[1]</sup>。如果联合治疗未使患者获益,建

议选用其他单药治疗或者更换药物联合使用方案,以取得疗效和不良反应耐受的最佳平衡<sup>[1, 3, 19-20]</sup>。无论单药或多药联合治疗,癫痫药物治疗的最终目的是降低癫痫的发作频率和减少药物的不良反应,提高患者的生活质量。

更换药物或添加第 2 种药物联合治疗,应考虑选择作用机制不同的药物。当患者已经使用 2 种或以上的 ASM<sub>s</sub> 治疗无效时,建议更换联合用药方案或再添加另一种药物治疗,并尽可能选用与之前所用药物机制互补的 ASM<sub>s</sub>;如果患者已经使用 3 种或以上的 ASM<sub>s</sub> 治疗无效时,推荐暂不添加其他药物,建议对已有的用药方案进行调整:把联用的 ASM<sub>s</sub> 按用药先后顺序排序,根据疗效减药;多药治疗无效的患者几乎都是难治性癫痫,其发病机制复杂多样,需要添加另一种 ASM 时,更应注意药物作用机制的互补<sup>[8, 21]</sup>。使用钠离子通道阻断剂和其他广谱 ASM<sub>s</sub> 联合,无癫痫发作率可能更高<sup>[5]</sup>。

除作用机制外,药物的不良反应也是癫痫患者选药的关键因素<sup>[22]</sup>。癫痫药物治疗的主要目标不仅是希望实现患者癫痫无发作,还希望尽可能减少药物的不良反应,增加患者的药物耐受性。因此,选择 ASM<sub>s</sub> 时应综合考虑药物疗效及可能的药物不良反应。WHO 推荐优先选用药物不良反应风险小的 ASM<sub>s</sub><sup>[23]</sup>。

## 二、ASM<sub>s</sub> 联合应用常见方案

依据药物作用机制的不同对常用 ASM<sub>s</sub> 进行分类(表 1)。包括:钠离子通道阻滞剂(SC)、选择性增强电压门控钠通道的慢失活(VGSC)、 $\gamma$ -氨基丁酸类似物(G)、突触囊泡蛋白 A 结合剂(SV2)、高选择性非竞争性  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸亚型谷氨酸受体拮抗剂、其他或多种作用机制共存(M)。

一项关于局灶性癫痫联合用药情况的调查分

析结果显示,在入选的 8 615 例癫痫患者中,26.3% 采用 SC+SV2 方案治疗,21.5% 为 SC+M 联合使用,19.0% 为 G+SC 联合用药,13.9% 为 SC+SC 两类药物联合,8.6% 为 G+M,7.5% 为 G+SV2,3.3% 为 G+G 联合应用<sup>[19]</sup>。分析结果显示,将拉考沙胺与传统钠通道阻滞剂(包括卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、苯妥英钠)或非钠通道阻滞剂联合应用时,均可显著降低癫痫的发作频率;但将拉考沙胺与传统钠通道阻滞剂联用时,则可能导致更多的不良反应,需密切监测。该研究还发现,具有相同或类似作用机制的 ASM<sub>s</sub> 联用时,可能会导致更高的停药率和住院、急诊风险<sup>[24]</sup>。

2011 年中国《抗癫痫药物应用专家共识》<sup>[4]</sup>及《临床诊疗指南:癫痫病分册(2023 修订版)》<sup>[1]</sup>对于 ASM<sub>s</sub> 的联合用药进行配伍推荐,依据临床研究证据级别确定等级,当证据级别为 A/B 时加入“首选药物”;当证据级别为 C 时加入“单药替代或添加药物”;当证据级别为 D 时加入“可考虑添加药物”。

依据癫痫发作的类型,临床医生可以选择不同的联合治疗方案:(1)在全面性癫痫的药物治疗中,丙戊酸是与其他药物联合治疗的首选,如果丙戊酸不适用,则推荐拉莫三嗪或左乙拉西坦,也可考虑托吡酯、吡仑帕奈或拉考沙胺、唑尼沙胺作为添加治疗。注意拉莫三嗪可能会加重肌阵挛发作。(2)在局灶性癫痫的药物治疗中,首选药物有卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平、左乙拉西坦、吡仑帕奈、拉考沙胺、丙戊酸;添加药物有托吡酯、氯巴占、加巴喷丁、唑尼沙胺;可考虑添加药物有苯巴比妥、苯妥英钠(表 2)<sup>[1, 4]</sup>。如果首选药物无效,可选择另一种 ASM 单药治疗;如果连续 2 种 ASM<sub>s</sub> 单药治疗无效,则可考虑药物联合治疗。

表 3 为依据癫痫综合征类型推荐的 ASM<sub>s</sub> 初始单药治疗和添加治疗的建议。学龄期儿童应注意

表 1 基于药物作用机制的 ASM<sub>s</sub> 分类<sup>[20]</sup>

Table 1 Classification of anti-seizure medications (ASM<sub>s</sub>) by mechanism of action<sup>[20]</sup>

药物作用机制	ASM <sub>s</sub>
钠离子通道阻滞剂	卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、艾司利卡西平
选择性增强电压门控钠通道的慢失活	拉考沙胺
$\gamma$ -氨基丁酸类似物	氯硝西洋、苯巴比妥、氯巴占、氨己烯酸
突触囊泡蛋白 A 结合剂	左乙拉西坦、布瓦西坦
高选择性非竞争性 AMPA 亚型谷氨酸受体拮抗剂	吡仑帕奈
其他或多种作用机制共存(包括钠离子通道阻滞剂)	丙戊酸、拉莫三嗪、托吡酯、唑尼沙胺、加巴喷丁、普瑞巴林、大麻二酚、氨基甲酸酯、芬氟拉明

注:ASM<sub>s</sub>:抗癫痫发作药物;AMPA: $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸

表 2 癫痫发作的初始单药治疗和添加治疗的建议<sup>[1]</sup>

Table 2 Recommendations for initial monotherapy and add-on therapy in epileptic seizures<sup>[1]</sup>

发作类型	首选药物	单药替代或添加药物	可考虑添加药物	可能加重发作的药物及妊娠情况
全面性强直-阵挛发作	丙戊酸盐、拉莫三嗪、LEV	托吡酯、吡仑帕奈、氯巴占 <sup>a</sup>	无	卡马西平、奥卡西平可用于仅有全面强直-阵挛发作的癫痫患者,但如果患者同时存在失神或肌阵挛发作或临床怀疑 JME,则应避免使用卡马西平、奥卡西平;拉莫三嗪可能加重肌阵挛发作;孕妇/育龄妇女慎用丙戊酸盐
强直或失张力发作	丙戊酸盐	拉莫三嗪、卢非酰胺 <sup>a</sup>	托吡酯	孕妇/育龄妇女避免使用丙戊酸盐
失神发作	丙戊酸盐、拉莫三嗪、乙琥胺 <sup>a</sup>	无	氯硝西洋、氯巴占 <sup>a</sup> 、LEV、托吡酯、吡仑帕奈、唑尼沙胺	卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、加巴喷丁、普瑞巴林、替加宾 <sup>a</sup> 、氨己烯酸可能会加重失神发作,应避免使用;孕妇/育龄妇女慎用丙戊酸盐
肌阵挛发作	丙戊酸盐、LEV、托吡酯	无	氯硝西洋、氯巴占 <sup>a</sup> 、吡仑帕奈、唑尼沙胺	卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、加巴喷丁、普瑞巴林、替加宾 <sup>a</sup> 、氨己烯酸可能会加重肌阵挛发作;孕妇/育龄妇女慎用丙戊酸盐
局灶性发作(包括局灶性至双侧强直-阵挛性发作)	卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平、LEV、丙戊酸盐、吡仑帕奈、拉考沙胺	加巴喷丁、托吡酯、唑尼沙胺、氯巴占 <sup>a</sup> 、布瓦西坦 <sup>a</sup> 、CBM <sup>a</sup>	苯妥英钠、苯巴比妥	在老年癫痫患者中,拉莫三嗪和LEV因具有更好的耐受性和较低的药物相互作用风险优于卡马西平;孕妇/育龄妇女慎用丙戊酸盐

注:<sup>a</sup>国内未上市药物;LEV:左乙拉西坦;CBM:氨基甲酸酯;JME:青少年肌阵挛癫痫

认知损害以及精神行为改变。孕妇/育龄妇女应慎用丙戊酸。老年患者应尽量选择非肝酶诱导或抑制的 ASM<sub>s</sub>,以减少药物间的相互影响。长期服药需注意监测药物的不良反应及血药浓度。

在我国尚未上市的 ASM<sub>s</sub> 新药中,随机对照试验研究结果显示,布瓦西坦在局灶性癫痫添加治疗中有效,其不良反应明显低于左乙拉西坦;大麻二酚除了治疗 Dravet 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征,对其他难治性癫痫综合征患者也可能获益;芬氟拉明对 Dravet 综合征治疗有效;氨基甲酸酯在添加治疗局灶性癫痫后,患者的无发作率显著提高。这些新药丰富了 ASM<sub>s</sub> 的选择。

ASM<sub>s</sub> 联合应用临床荟萃分析结果列举了在常用的两联 ASM<sub>s</sub> 方案中,排除含有酶诱导药物的组合后,目前在临床应用中表现出具有协同作用的推荐组合方案(表 4)<sup>[25-26]</sup>,其中丙戊酸联合拉莫三嗪的推荐证据等级最高。

**推荐意见:**(1)ASM<sub>s</sub> 联合应用应尽量遵循:优选作用机制不同、可能具有疗效协同增强、药物间不良相互作用少、不良反应无协同增强或者叠加的药物联合。(2)在全面性癫痫药物治疗中,丙戊酸是与其他药物联合治疗的首选;添加药物有:拉莫三嗪、左乙拉西坦;可考虑添加药物有:托吡酯、吡仑帕奈或拉考沙胺、唑尼沙胺。(3)局灶性癫痫的药物治疗中,首选药物有卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西

平、左乙拉西坦、吡仑帕奈、拉考沙胺、丙戊酸;添加药物有:托吡酯、氯巴占、加巴喷丁、唑尼沙胺;可考虑添加药物有苯巴比妥、苯妥英钠。

### ASM<sub>s</sub> 联合治疗注意事项

一、联合使用 ASM<sub>s</sub> 时应特别关注用药相关不良反应

ASM<sub>s</sub> 常见的不良反应包括:(1)皮疹:苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪可引起严重的过敏反应。丙戊酸盐+拉莫三嗪联用可能导致皮疹风险增加,建议小剂量递增,必要时监测血药浓度。(2)肝损害:丙戊酸盐、卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、唑尼沙胺可引起肝功能损害<sup>[27]</sup>。丙戊酸盐导致肝损风险高,与丙戊酸盐联用可能增加肝损害的 ASM<sub>s</sub> 包括:卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、唑尼沙胺。有研究结果显示儿童在丙戊酸盐与卡马西平联用时可能降低丙戊酸盐的血药浓度,并增加肝损害的风险,需监测肝酶活性<sup>[28]</sup>。对于癫痫合并肝病患者,可选择疗效确切、经肝脏代谢少或者不经肝脏代谢、血浆蛋白结合率低的 ASM<sub>s</sub>。(3)神经系统毒性:包括嗜睡、头晕、头痛、共济失调等。联合用药的不良反应多见于联用作用机制相同/类似的 ASM<sub>s</sub>,其不良反应容易叠加<sup>[21-23]</sup>,有相似不良反应的 ASM<sub>s</sub> 应尽量避免联合使用<sup>[18]</sup>。常用

表 3 癫痫综合征初始单药治疗和添加治疗的建议<sup>[1]</sup>

Table 3 Recommendations for initial monotherapy and add-on therapy in epilepsy syndrome<sup>[1]</sup>

癫痫综合征	首选药物	单药替代或添加药物	可考虑添加药物	可能加重发作的药物
儿童失神癫痫、青少年失神癫痫或其他失神综合征	丙戊酸盐、乙琥胺 <sup>a</sup> 、拉莫三嗪	无	氯硝西洋、唑尼沙胺、LEV、托吡酯、吡仑帕奈、氯巴占 <sup>a</sup>	卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、加巴喷丁、普瑞巴林、替加宾 <sup>a</sup> 、氨己烯酸
JME	丙戊酸盐、拉莫三嗪	LEV、托吡酯	氯硝西洋、吡仑帕奈、唑尼沙胺、氯巴占 <sup>a</sup>	卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、加巴喷丁、普瑞巴林、替加宾 <sup>a</sup> 、氨己烯酸
仅有全面性强直-阵挛发作的癫痫	丙戊酸盐、拉莫三嗪、卡马西平、奥卡西平	LEV、托吡酯、氯巴占 <sup>a</sup>	无	无
特发性全面性癫痫	丙戊酸盐、拉莫三嗪	LEV、托吡酯	氯硝西洋、唑尼沙胺、氯巴占 <sup>a</sup>	卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、加巴喷丁、普瑞巴林、替加宾 <sup>a</sup> 、氨己烯酸
儿童良性癫痫伴中央颞区棘波、Panayiotopoulos 综合征或晚发性儿童枕叶癫痫(Gastaut 型)	LEV、丙戊酸盐、拉莫三嗪、卡马西平、奥卡西平	托吡酯、加巴喷丁、氯巴占 <sup>a</sup>	苯巴比妥、苯妥英钠、唑尼沙胺、普瑞巴林、替加宾 <sup>a</sup> 、氨己烯酸、拉考沙胺	部分患者使用卡马西平/奥卡西平可能加重发作
West 综合征(婴儿痉挛症)	类固醇	托吡酯、丙戊酸盐、氯硝西洋、拉莫三嗪	无	无
Lennox-Gastaut 综合征	丙戊酸盐、拉莫三嗪	托吡酯、卢非酰胺 <sup>a</sup> 、氯巴占 <sup>a</sup> 、大麻二酚 <sup>a</sup>	LEV	卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁、普瑞巴林、替加宾 <sup>a</sup> 、氨己烯酸
Dravet 综合征	丙戊酸盐、托吡酯	LEV、唑尼沙胺、氯硝西洋、大麻二酚 <sup>a</sup> 、芬氟拉明 <sup>a</sup>	无	卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁、普瑞巴林、替加宾 <sup>a</sup> 、氨己烯酸
CSWS	丙戊酸盐、LEV、类固醇	LEV、拉莫三嗪、托吡酯	无	卡马西平、奥卡西平
Landau-Kleffner 综合征	丙戊酸盐、氯硝西洋、类固醇	LEV、拉莫三嗪、托吡酯	无	卡马西平、奥卡西平
肌阵挛-失张力癫痫	丙戊酸盐、托吡酯、氯硝西洋、氯巴占 <sup>a</sup>	拉莫三嗪、LEV	无	卡马西平、奥卡西平、加巴喷丁、普瑞巴林、替加宾 <sup>a</sup> 、氨己烯酸

注：<sup>a</sup>国内未上市药物；JME：青少年肌阵挛癫痫；CSWS：癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波；LEV：左乙拉西坦

表 4 在临床研究中显示协同相互作用的组合方案<sup>[25-26]</sup>

Table 4 Combination regimens showing synergistic interactions in clinical studies<sup>[25-26]</sup>

药物组合	证据等级
丙戊酸+拉莫三嗪	+++
拉莫三嗪+托吡酯	+
拉考沙胺+左乙拉西坦	++
拉莫三嗪+左乙拉西坦	++
丙戊酸+左乙拉西坦	+
丙戊酸/拉莫三嗪+苯二氮草	++

注：排除含有酶诱导药物的组合；+++：来自队列研究；++：来自案例系列或观察性研究；+：来自案例报告

ASMs 的不良反应见表 5<sup>[1]</sup>。

随着不良反应更小的新型 ASMs 的不断研发上市，药物相关不良事件的发生率更取决于癫痫患者的个体易感性、选用的 ASMs 类型及癫痫专科医师

的诊疗水平，而不是简单的由单药或联合用药决定。与癫痫共病相关的 ASMs 联用推荐方案和建议避免合用的情况详见表 6<sup>[26]</sup>。

### 二、ASMs 联合治疗，应注意药物代谢动力学的相互作用

ASMs 的代谢动力学相互作用常与对肝酶的诱导或抑制有关。具有较强肝酶诱导的 ASMs 包括卡马西平、苯巴比妥、扑米酮、苯妥英。这些药物能诱导多种 P450 酶，加强经酶代谢药物的清除。肝酶抑制剂则会降低经酶代谢药物的清除率，延长药物半衰期。如丙戊酸能够抑制苯巴比妥、卡马西平、拉莫三嗪等药物的代谢<sup>[29]</sup>。

表 7 列举了添加不同 ASMs 对已有 ASMs 的影响。添加卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠会导致原 ASMs 如卡马西平、丙戊酸钠、拉莫三嗪、托吡酯、唑

**表 5** 常用抗癫痫发作药物的不良反应汇总<sup>[1]</sup>  
**Table 5** Adverse reactions of anti-seizure medications<sup>[1]</sup>

药物	剂量相关不良反应	长期治疗不良反应	特异体质不良反应
卡马西平	复视、头晕、视物模糊、恶心、困倦、中性粒细胞减少	低钠血症、心律不齐和房室传导阻滞	皮疹、再生障碍性贫血、Stevens-Johnson 综合征、肝损害
氯硝西泮	常见：镇静（成人比儿童更常见）、共济失调	易激惹、攻击行为、多动（儿童）	少见，偶见白细胞减少
苯巴比妥	疲劳、嗜睡、抑郁、注意力涣散、多动、易激惹、攻击行为、记忆力下降	少见皮肤粗糙、性欲下降、突然停药可出现戒断症状、焦虑、失眠等	皮疹、Stevens-Johnson 综合征、肝损害
苯妥英钠	眼球震颤、共济失调、厌食、恶心、呕吐、攻击行为、巨幼红细胞性贫血	痤疮、齿龈增生、面部粗糙、多毛、骨质疏松、小脑及脑干萎缩、性欲缺乏、维生素 K 和叶酸缺乏	皮疹、周围神经病、Stevens-Johnson 综合征、肝损害
丙戊酸钠	震颤、厌食、恶心、呕吐、困倦	体重增加、脱发、月经失调或闭经、多囊卵巢综合征	肝毒性、高氨血症、血小板减少、急性胰腺炎（罕见）、丙戊酸钠脑病
加巴喷丁	嗜睡、头晕、疲劳、复视、感觉异常、健忘	较少	罕见
拉莫三嗪	复视、头晕、头痛、恶心、呕吐、困倦、共济失调、嗜睡	攻击行为、易激惹、心律失常和房室传导阻滞	皮疹、Stevens-Johnson 综合征、肝损害、再生障碍性贫血
左乙拉西坦	头痛、嗜睡、易怒、乏力、类流感综合征	行为异常、精神病症状、自杀行为和意念	皮疹、血液系统异常
奥卡西平	疲劳、困倦、复视、头晕、共济失调、恶心	低钠血症、体重增加	皮疹
托吡酯	厌食、注意力障碍、语言障碍、记忆力障碍、感觉异常、无汗	肾结石、体重下降	急性闭角性青光眼（罕见）
唑尼沙胺	嗜睡、头晕、头痛、厌食、乏力、运动失调、白细胞降低	自杀行为和想法、肾结石	皮疹、复视、转氨酶异常、近视、闭角型青光眼、少汗症、高热
拉考沙胺	头晕、耳鸣、便秘、PR 间期 <sup>a</sup> 延长	自杀行为和想法、晕厥	无报道
吡仑帕奈	头晕、嗜睡、头痛、疲劳、易怒、恶心和跌倒	低钠血症（少见）	过敏，嗜酸性粒细胞增多
普瑞巴林	头晕、乏力、困倦、注意力不集中	食欲增加、体重增加	皮疹、恶心呕吐、腹痛腹泻、关节疼痛、视物模糊

注：<sup>a</sup>从心房除极到心室除极开始所需的时间，在心电图上指从 P 波开始到 QRS 波群起点的时间间隔

尼沙胺、吡仑帕奈血浆浓度下降；添加丙戊酸钠则会上调苯巴比妥、拉莫三嗪的血浆浓度。新型 ASM 如左乙拉西坦、拉莫三嗪、托吡酯、奥卡西平、拉考沙胺、吡仑帕奈、唑尼沙胺作为添加药物对原有药物的血药浓度影响较小。一般而言，联合使用 ASM 时需监测新添加 ASM 的血药浓度。老年患者应特别关注合并用药间的相互作用<sup>[30]</sup>。

**推荐意见：**(1)联合使用 ASM 时应关注联合用药的相关不良反应，应尽量避免不良反应相似的药物联用；(2)丙戊酸钠与卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、唑尼沙胺联用可能增加肝损害的风险，应特别关注；(3)ASM 联合治疗时，应注意药物代谢动力学的相互作用，注意添加 ASM 对原有 ASM 血药浓度的影响。

### 总 结

从 20 世纪 70 年代至今，初始单药治疗失败的癫痫患者换用另外一种 ASM 单用或直接采用联合

用药的治疗理念在不断变化，新型抗癫痫药物不断问世，为抗癫痫发作的药物治疗提供了更多选择。但癫痫的药物治疗仍以单药治疗为首选，对于部分有多种发作形式或难治性癫痫患者则需联合用药。ASM 的联合应用需了解药物的作用机制、药代动力学特点以及与其他药物之间的相互作用，避免具有相似药代动力学特点、同一/类似作用机制、不良反应叠加的 ASM 的联合使用。在多数情况下，合理的个体化多药联合治疗可在增加癫痫治疗疗效的同时尽可能地减少耐药的发生。

**执笔** 赵海婷（中南大学湘雅医院）、龙莉莉（中南大学湘雅医院）

**核心专家** 肖波（中南大学湘雅医院）、汪昕（复旦大学附属中山医院）、王群（首都医科大学附属北京天坛医院）、陈阳美（重庆医科大学附属第二医院）

**专家委员会成员**（按姓名拼音顺序排列） 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）、邓学军（华中科技大学同

表 6 与癫痫共病相关的 ASMs 联用方案推荐<sup>[26]</sup>

Table 6 Choice of anti-seizure medications related to comorbidities in epilepsy<sup>[26]</sup>

项目	合并症	应选择	应避免
神经精神系统	偏头痛	托吡酯、丙戊酸盐、唑尼沙胺、普瑞巴林、加巴喷丁	无
	神经性疼痛	普瑞巴林、加巴喷丁、卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠	无
	不宁腿综合征	加巴喷丁、普瑞巴林、氯硝西洋	无
	认知功能障碍	拉莫三嗪、LEV、奥卡西平	苯巴比妥、托吡酯、唑尼沙胺
	步态障碍		卡马西平、苯妥英钠、吡仑帕奈
	震颤	托吡酯、吡仑帕奈	丙戊酸盐
	帕金森综合征	唑尼沙胺	
	抑郁症±行为/心理异常	拉莫三嗪、卡马西平、奥卡西平、丙戊酸盐、普瑞巴林	LEV、苯巴比妥、扑米酮、托吡酯、唑尼沙胺、吡仑帕奈
心血管系统	动脉粥样硬化	无	肝酶诱导作用药物
	心律失常		卡马西平、拉莫三嗪、拉考沙胺、苯妥英钠
其他系统	肝病	新型 ASMs(无肝毒性,经肾排泄)	丙戊酸盐、卡马西平、苯妥英钠
	肾病	传统 ASMs(经肝脏代谢排泄)	
	肾结石	无	托吡酯、唑尼沙胺
	青光眼	无	托吡酯
	血液病	无	卡马西平、丙戊酸盐
	低钠血症	无	奥卡西平、卡马西平
	癌症	丙戊酸盐、LEV、吡仑帕奈	肝酶诱导作用药物
	中暑	无	托吡酯、唑尼沙胺
	骨质疏松症	拉莫三嗪、LEV	肝酶诱导作用药物,托吡酯、丙戊酸盐、唑尼沙胺

注:ASMs:抗癫痫发作药物;LEV:左乙拉西坦

表 7 添加不同 ASMs 对原有 ASMs 血药浓度的影响<sup>[29]</sup>

Table 7 Pharmacokinetic interactions between anti-seizure medications (ASMs)<sup>[29]</sup>

添加 ASMs	原有 ASMs										
	卡马西平	苯巴比妥	苯妥英钠	丙戊酸盐	LEV	拉莫三嗪	奥卡西平	托吡酯	拉考沙胺	唑尼沙胺	吡仑帕奈
卡马西平	/	-	C	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓
苯巴比妥	↓↓↓	/	C	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	-
苯妥英钠	↓↓↓	↑	/	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓
丙戊酸盐	C	↑↑↑	C	/	-	↑↑↑	-	↓	-	↓	-
LEV	-	-	-	-	/	-	--	--	-	--	--
拉莫三嗪	-	-	-	↓	-	/	-	-	-	--	--
奥卡西平	C	↑	↑	-	-	↓	/	↓	-	?	↓
托吡酯	-	-	↑	-	-	-	?	/	-	?	↓
拉考沙胺	?	--	--	--	-	--	?	--	/	--	-
唑尼沙胺	--	--	--	--	-	--	--	--	?	/	--
吡仑帕奈	--	--	--	--	-	--	--	--	--	-	/

注:-:无变化;--:预期无变化;/:无;↓:血浆浓度轻度至中度下降;↑:血浆浓度轻度至中度上升;↑↑↑:血浆浓度明显上升;↓↓↓:血浆浓度明显下降;?:未知;C:复杂或可变的相互作用;ASMs:抗癫痫发作药物;LEV:左乙拉西坦

济医学院附属协和医院)、邓艳春(空军军医大学西京医院)、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)、江文(空军军医大学西京医院)、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)、刘旻(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(空军军医大学西京医院)、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)、王小姗[南京脑科医院(南京医科大学附属医院)]、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)、吴洵映(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(贵州医科大学附属医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、肖争(重庆医科大学附属医院)、许贤瑞(宁夏医科大学总医院)、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)、于云莉(贵州医科大学附属医院)、毓青(天津医科大学总医院)、张琳(海军军医大学长征医院)、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 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册(2023 修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.  
China Association Against Epilepsy. Clinical diagnosis and treatment guidelines: epilepsy volume (revised 2023 edition)[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2023.
- [2] Abou-Khalil B. Selecting rational drug combinations in epilepsy[J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(10): 835-844. DOI: 10.1007/s40263-017-0471-7.
- [3] French JA, Faught E. Rational polytherapy[J]. *Epilepsia*, 2009, 50 Suppl 8: 63-68. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02238.x.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(1): 56-65. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.01.015.  
Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy. Expert consensus opinion on treatment of epilepsy[J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44(1): 56-65. DOI: 10.3760/cma.j.

- issn.1006-7876.2011.01.015.
- [5] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.
- [6] Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? [J]. *Seizure*, 2000, 9(7): 464-468. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
- [7] Chi X, Li R, Hao X, et al. Response to treatment schedules after the first antiepileptic drug failed[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(11): 2118-2124. DOI: 10.1111/epi.14565.
- [8] Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs-rational polytherapy? [J]. *Seizure*, 2011, 20(5): 369-375. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.01.004.
- [9] Stephen LJ, Forsyth M, Kelly K, et al. Antiepileptic drug combinations-have newer agents altered clinical outcomes? [J]. *Epilepsy Res*, 2012, 98(2-3): 194-198. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2011.09.008.
- [10] Verrotti A, Tambucci R, Di Francesco L, et al. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(2): 167-173. DOI: 10.1080/14737175.2020.1707668.
- [11] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- [12] 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): 279-286. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
- [13] Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy[J]. *Neurology*, 2012, 78(20): 1548-1554. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19.
- [14] Guery D, Rheims S. Clinical management of drug resistant epilepsy: a review on current strategies[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 2229-2242. DOI: 10.2147/NDTS.256699.
- [15] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503.
- [16] Brodie MJ. Outcomes in newly diagnosed epilepsy in adolescents and adults: insights across a generation in Scotland[J]. *Seizure*, 2017, 44: 206-210. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.08.010.
- [17] Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(12): 2179-2193. DOI: 10.1111/epi.14596.
- [18] Gesche J, Khanevski M, Solberg C, et al. Resistance to valproic acid as predictor of treatment resistance in genetic generalized epilepsies[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): e64-e69. DOI: 10.1111/epi.13702.
- [19] Boon P, Ferrao Santos S, Jansen AC, et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update[J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(1): 241-257. DOI: 10.1007/

- s13760-020-01488-y.
- [20] Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, et al. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(8): 985-993. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.808.
- [21] Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed[J]. Epilepsia, 2000, 41(11): 1364-1374. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00111.x.
- [22] Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, et al. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials[J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 76(5): 649-667. DOI: 10.1111/bcp.12083.
- [23] Costa J, Fareleira F, Ascensão R, et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. Epilepsia, 2011, 52(7): 1280-1291. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03047.x.
- [24] Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs[J]. CNS Drugs, 2010, 24(12): 1055-1068. DOI: 10.2165/11587550-000000000-00000.
- [25] Park KM, Kim SE, Lee BI. Antiepileptic drug therapy in patients with drug-resistant epilepsy[J]. J Epilepsy Res, 2019, 9(1): 14-26. DOI: 10.14581/jer.19002.
- [26] Lee BI, Park KM, Kim SE, et al. Clinical opinion: earlier employment of polytherapy in sequential pharmacotherapy of epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2019, 156: 106165. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2019.106165.
- [27] Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(9): 792-802. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70153-9.
- [28] Cepelak I, Zanić Grubišić T, Mandusić A, et al. Valproate and carbamazepine comedication changes hepatic enzyme activities in sera of epileptic children[J]. Clin Chim Acta, 1998, 276(2): 121-127. DOI: 10.1016/S0009-8981(98)00094-1.
- [29] Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs [J]. Epileptic Disord, 2014, 16(4): 409-431. DOI: 10.1684/epd.2014.0714.
- [30] 齐婧, 刘霄, 王群. 老年癫痫患者新型抗癫痫药物的治疗进展 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(10): 1185-1190. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220207-00076.
- Qi J, Liu X, Wang Q. Progress of new anti-seizure medications in elderly patients with epilepsy[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(10): 1185-1190. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220207-00076.

## · 启事 ·

### 本刊对文稿中参考文献书写格式的要求

本刊参考文献执行 GB/T 7714—2015《信息与文献参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用,确需引用时,可在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人全部著录;超过 3 人只著录前 3 人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”“and”等连词。题名后请标注文献类型标志。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB/T 7714—2015 附录 B《文献类型与文献载体标识代码》。中文期刊用全称;外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑出版的医学索引(Index Medicus)中的格式为准;Index Medicus 未收录者,依次选用文献自身对刊名的缩写、期刊全称。文献 DOI 号著录在该条文献最后。

具体举例如下:

[1] 杨璐萌, 程忻, 凌倚峰, 等. 华山医院急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓治疗依从性分析[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.005.

Yang LM, Cheng X, Ling YF, et al. Intravenous thrombolysis treatment compliance with alteplase in patients with acute ischemic stroke in Huashan Hospital[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(10): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.005.

专著中析出文献时需列出文献主要责任者,在文献题名和专著主要责任者之间加用“//”,并列出版本项(第 1 版不著录)。

电子文献在题名后必须标注文献类型标志、引用日期以及获取和访问路径。

以电子版优先发表的文献,著录格式为:主要责任者.题名[文献类型标识].刊名,年,卷(更新或修改日期)[引用日期].获取和访问路径.数字对象唯一标志符.[网络预发表(published online ahead of print)].

具体举例如下:

[2] Li Y, Chen SH, Guniganti R, et al. Onyx embolization for dural arteriovenous fistulas: a multi-institutional study[J]. J Neurointerv Surg, 2021(2021-02-25)[2021-05-10]. https://jnib.bmj.com/content/early/2021/02/25/neurintsurg-2020-017109. long. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-017109. [published online ahead of print].

中华神经科杂志编辑部