

儿童癫痫停用抗发作药物的临床研究进展

代焜宇^{1,2,3,4}, 李听松^{1,2,3,4*}

¹重庆医科大学附属儿童医院康复科, 重庆

²国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

³儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

⁴儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年2月5日; 录用日期: 2025年2月28日; 发布日期: 2025年3月6日

摘要

本文深入探讨了儿童癫痫停药复发的相关研究现状。文章首先概述了癫痫在儿童中的发病率以及抗发作药物(ASMs)治疗的普遍性和局限性。重点分析了停药策略, 包括无发作时间的确定、药物减量过程, 以及单一药物与多药联合治疗的考量。进一步讨论了停药后复发的多种危险因素, 如人口统计学因素、癫痫发作的严重程度、癫痫综合征、发作类型、病因、脑电图(EEG)异常、热性惊厥史和家族史, 以及其他相关疾病或并发症。此外, 综述了儿童癫痫复发预测模型的研究进展, 评估了不同模型的贡献与局限性。最后, 强调了停药后管理的重要性, 包括随访策略和复发后的治疗调整。本综述旨在为临床医生提供停药决策的参考, 并指出未来的研究方向, 以优化停药策略, 降低复发风险, 改善患儿预后。

关键词

癫痫, 儿童, 抗发作药物, 脑电图, 撤药

Clinical Research Progress on Discontinuation of Antiseizure Medications in Children with Epilepsy

Kunyu Dai^{1,2,3,4}, Tingsong Li^{1,2,3,4*}

¹Department of Rehabilitation, Children's Hospital of Chongqing Medical University (CHCMU), Chongqing

²National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing

³Ministry of Education Key Laboratory of Child Development Disease Research, Chongqing

⁴Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing

Received: Feb. 5th, 2025; accepted: Feb. 28th, 2025; published: Mar. 6th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 代焜宇, 李听松. 儿童癫痫停用抗发作药物的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 165-173.
DOI: 10.12677/acm.2025.153601

Abstract

This article explores in depth the current research status of drug withdrawal recurrence in children with epilepsy. This article first summarized the incidence rate of epilepsy in children and the universality and limitations of antiseizure medications (ASMs) treatment. The key analysis focuses on the cessation strategy, including the determination of seizure-free time, the process of drug reduction, and the consideration of single-drug and multi-drug combination therapy. Further discussion was conducted on various risk factors for relapse after discontinuation of medication, such as demographic factors, severity of seizures, epilepsy syndrome, seizure type, etiology, abnormal electroencephalogram (EEG), history of febrile seizures and family history, as well as other related diseases or complications. In addition, the research progress of predictive models for childhood epilepsy recurrence was reviewed, and the contributions and limitations of different models were evaluated. Finally, the importance of post-discontinuation management was emphasized, including follow-up strategies and treatment adjustments after relapse. This review aims to provide clinical doctors with reference for drug discontinuation decisions and point out future research directions to optimize discontinuation strategies, reduce the risk of recurrence, and improve the prognosis of pediatric patients.

Keywords

Epilepsy, Children, Antiseizure Medications, Electroencephalogram, Withdrawal of Medication

Copyright © 2025 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

流行病学研究表明, 儿童癫痫的年发病率约为 40~100 例/10 万人, 总体患病率为 0.5%~1% [1]。ASMs 治疗是儿童癫痫治疗的主要手段, 约 60%~70% 的癫痫患儿通过药物治疗方案可以有效控制发作[2]。然而, 高达 88% 的患者会出现不同程度的不良反应[3] [4]。因此, 当患者达到长期无发作状态时, 逐步减少 ASMs 剂量直至完全停药成为临床治疗的必然选择。与成人相比, 儿童癫痫发作类型多、综合征多样, 且病因更加复杂。因此, 关于何时逐渐减停 ASM 及停药后复发的相关危险因素, 目前学术界尚未形成统一共识。特别是考虑到部分癫痫患者可能面临突然意外死亡(SUDEP)等潜在风险, 这使得儿童癫痫患者的 ASM 停药决策更加复杂和困难[5]。

本文通过文献综述, 系统阐明儿童癫痫的 ASM 停药策略、停药后复发因素的临床研究进展, 为制定个体化停药方案提供参考。

2. 癫痫患儿停药策略

2.1. 停药前无发作的时间

大多数研究认为, 2 年的无发作时间可以显著降低停药后的复发率[6] [7]。对于某些特定类型的癫痫, 如儿童良性癫痫, 1~2 年的无发作时间可能已经足够, 尤其是在病程较轻且脑电图正常的情况下[8] [9]。有指南指出, 1.5 年与 2 年无发作进行停药的患儿复发率在统计学上没有显著差异[5]。对于高复发风险的患者, 例如复杂部分性发作或伴有脑部结构异常的患者, 建议延长无发作时间至 3 年以上, 以进一步降

低复发风险[10]。对于部分癫痫综合征或有新生儿惊厥史的患儿,也应适当延长撤药前的无发作时间[11][12]。这些研究结果提示不同类型癫痫患儿停药前所需无发作时间可能是不同的,这种差异提示我们在临床实践中不能一概而论,而应根据癫痫类型和个体特征进行个体化决策。

2.2. 药物减量的过程

药物逐步减量的过程是停药方案中的关键步骤。一项研究发现,癫痫患儿6周或9个月的药物减量期对停药后癫痫复发风险无显著影响[13],而在另一篇文献随机将患者分为1月或6月的减药周期,结果显示两组的癫痫复发风险没有差异[14]。此外,有Meta分析结果显示,3个月内和超过3个月撤药对复发无明显影响[15],而在另一篇研究中的多变量分析中,提到减量时间>5月对于癫痫复发是保护性因素[16]。就目前而言,对于癫痫患儿减药速度,大多数意见认为对于脑电图没有显示癫痫样放电的患儿,减药速度为10~14日减量不超过原有剂量的25% [5]。

2.3. 单一药物与多药联合治疗

对于单一药物治疗的患儿,逐步减量的过程相对简单。但对于多药联合治疗的患儿,通常需要逐一减停药物,优先停用次要药物或副作用较大的药物[17]。一般先逐渐停用次选药物,再逐渐停用首选抗癫痫药物(AEDs),每种药物撤药过程至少为4~8周[18]。这种策略有助于减少复发风险,但需要进一步研究来验证其在不同癫痫综合征中的适用性。

3. 停药后复发的危险因素

儿童癫痫停药后复发是一个复杂的过程,导致其发生的原因复杂,受多种因素的影响。目前已有多项研究汇报相关的危险因素,但得到的结论并不完全一致,以下是对主要危险因素的汇总。

3.1. 人口统计学因素

Vurucu等[19]与Lee等[20]的研究表明,起病年龄小于2岁的儿童在停药后复发的风险更高,这可能与早期癫痫对大脑发育的长期影响有关[21]。另外,Meta分析表明[22],癫痫患者撤药后癫痫的复发率随年龄变化呈“U”型曲线,即从新生儿期开始,起病年龄越小,癫痫控制后撤药复发的风险越大,而后将逐渐降低,至3~4岁时降至最低,但对于起病于10岁以后的癫痫患儿,治疗后撤药的复发率又逐渐升高,至老年时达到顶峰,而Andersson等[23]的研究也进一步说明了这一点。性别对复发风险的影响存在争议,目前尚未得到一个准确的结果。Dooley等[24]与Altunbasak等[16]的研究认为,女性患者复发风险略高,但也有Meta分析结果提示未发现显著的性别差异[22][25]。这可能与样本大小、研究设计和患者群体的异质性有关。

3.2. 癫痫发作的严重程度

评估癫痫发作的严重程度主要依据病程长短、发作频次以及是否需联合使用两种或以上ASMs来控制发作[26]。在Dooley等[24]的研究中显示,病程小于3年的患者在停药后24个月内的复发率显著低于病程超过3年的患者,病程小于3年的患者复发率约为30%~40%,而病程超过3年的患者复发率可能高达60%以上。另外,癫痫控制前达10次以上的癫痫发作是患儿ASMs停药后复发的重要预测因素[27]。在停药前需通过联合用药控制癫痫的患儿,停药后癫痫复发风险较高[19][22][28]。

3.3. 癫痫综合征、发作类型、病因

不同儿童癫痫综合征停药后的复发情况差异显著,这可能是由于不同癫痫综合征具有不同的脑电图

表现、对药物的反应和治疗效果不同[29]。如良性家族性婴儿惊厥、良性婴儿惊厥(非家族性)和伴中央颞区棘波良性癫痫等特发性癫痫停药后复发风险较低,而 West 综合征、Lennox-Gastaut 综合征、Dravet 综合征等癫痫性脑病则复发率较高,部分患者甚至需终身服药[9] [30]。不同发作类型及其数量对癫痫患者撤药后的复发风险也有显著影响[9] [31]。多篇研究[27] [32] [33]提示,部分性发作患者撤药后复发风险不同程度高于全面性发作患者,Matricardi 等[34]与 Schachter [35]的研究显示,全面性发作中的失神发作复发风险最低,强直-阵挛及肌阵挛发作的复发率显著偏高。此外,合并两种及以上发作类型的患者,其撤药后复发率高于单一发作类型患者[36]。另外,与遗传性癫痫或病因不明的癫痫相比,因先天性脑发育异常、其他器质性神经损伤、脑肿瘤、脑外伤,以及梅毒、艾滋病这类特殊感染所引发的、存在明显结构性损害的癫痫,在停药后复发风险大幅升高[9],而部分遗传性或病因不明的“良性癫痫”,在经过治疗达到长期缓解状态后,撤药时复发率相对较低[22]。Berg 等[37]分析的 25 项相关研究也表明,症状性癫痫(患者具有明确病因)相较于特发性癫痫复发风险高,撤药后更易复发。

3.4. 脑电图(EEG)异常

Lamberink 等[22]综合了纳入 61 个独立研究进行 Meta 分析,齐自娟等[38]对这 61 篇研究进行进一步的整理与分析,发现对于单纯 ASMs 治疗的患者,在任何时期(减停前、减量中和完全停药后)发生癫痫样脑电活动,均提示癫痫复发高风险,这与既往研究[23]得到的结论一致。此外,在 Matricardi 等[34]的研究中提到,EEG 的持续异常也被视为患儿停药后的复发因素,这进一步说明了评估 EEG 在整个病程中的重要性。

3.5. 热性惊厥史和家族史

Ramos-Lizana 等的研究[11]提到,热性惊厥史的患儿停药后复发的风险是没有热性惊厥史患者的 2.4 倍,在另一篇研究中[39],也指出热性惊厥史是停药后复发的危险因素。这可能与热性惊厥对大脑的潜在影响有关[40]。另外,癫痫家族史作为预测停药后癫痫复发的危险因素[22]。

3.6. 其他相关疾病或并发症

在 Tennison 等[13]的研究中,提示有智力障碍的癫痫儿童停药后复发的风险是没有智力障碍患者的 3.1 倍,而在 Shinnar 等[39]与 Ramos-Lizana 等[11]的研究中分别是 2.4 倍和 2.7 倍。这可能与智力障碍患者的大脑结构和功能异常有关,使得癫痫更难以控制。患有 ASD 或 ADHD 的儿童停药后复发的风险也显著增加,这些并发症可能与癫痫的病理生理机制有关,或可能影响患者的治疗依从性和生活质量,从而间接增加复发风险[41] [42]。

复发风险并非由单一因素决定,而是多种因素共同作用的结果。不同复发危险因素的相对重要性可能因癫痫类型和个体特征而异。例如,起病年龄小于 2 岁的儿童停药后复发风险较高,这可能与早期癫痫对大脑发育的长期影响有关。此外,伴有智力障碍或自闭症谱系障碍(ASD)的患儿复发风险显著增加,这可能与这些疾病对大脑结构和功能的潜在影响有关。未来研究应进一步探讨这些因素之间的交互作用,以便显示它们对复发风险的综合影响。

4. 儿童癫痫复发预测模型的研究进展

近年来,基于统计学和机器学习的预测模型逐渐成为评估各类风险的重要工具。而癫痫复发预测模型通过整合多种危险因素,如临床特征、脑电图表现和遗传学数据,旨在为个性化治疗决策提供依据。以下是已发表儿童复发预测模型的主要结果。

4.1. Dooley 等于 1996 年发表的预测模型

一项研究[24]为前瞻性研究, 共有 97 名儿童参与, 这些儿童需有两次或更多无热惊厥病史, 在随访时无发作 12~13 个月且接受抗癫痫药物单药治疗, 其中男孩 50 名, 女孩 47 名。通过多变量分析确定了女性($OR = 3.82$)、癫痫发作起始年龄超过 120 个月($OR = 5.64$)、部分性发作($OR = 8.92$)和神经系统异常($OR = 2.98$)是癫痫复发的重要预测因子。基于此, 构建了简单的预测方法, 不同风险因素组合对应不同的 24 个月复发风险, 例如无风险因素者的复发风险为 2%, 而具有 4 个风险因素者的复发风险高达 94%。

4.2. Braathen 等于 1997 年发表的预测模型

该研究[43]纳入 207 名 2~16 岁儿童, 161 名治疗后无发作儿童进入停药观察。将治疗时长随机分配为 1 年或 3 年, 确定年龄、发作类型、EEG 异常等为预测变量, 建立简单评分系统预后模型, 评分与复发风险紧密相关。

4.3. Gerrts 等于 2005 年发表的预测模型

该研究[44]以 161 名特定儿童为对象开展随机对照试验, 通过生存分析和多因素逻辑回归构建预测模型, 发现起病年龄小于 6 岁、特发性病因、仅有失神发作、无发作后体征和正常 EEG 等是良好预后的显著预测因子, 模型敏感性为 69.2%, 特异性为 76.3%。

4.4. Ramos-Lizana 等于 2010 年得出的预测模型

该模型[11]前瞻性连续纳入 353 名小于 14 岁的特定儿童, 216 名进入缓解期并同意停药的儿童参与后续分析。运用 Cox 比例风险模型分析发现, 远期症状性病因、多种发作类型、有新生儿惊厥或热性惊厥病史等因素会显著增加复发风险。特发性或隐源性癫痫 2 年复发风险为 17%, 远期症状性癫痫为 41%。

4.5. Strozzzi 等进行综述的预测模型

该研究[6]对 5 项研究共 924 例癫痫儿童进行系统综述和荟萃分析, 发现早期停药(癫痫缓解期少于 2 年)的患儿癫痫复发风险比为 1.34, 部分性癫痫患儿早期停药复发风险比为 1.51, EEG 异常、癫痫起病年龄在 2 岁前或 10 岁后等因素也与较高复发风险相关。

4.6. Lamberink 等于 2017 年发表的预测模型

该研究[22]利用系统评价和个体患者数据进行荟萃分析, 是近年来关于癫痫患者停药后复发预测模型涉及最多人群的研究。纳入 1769 例涵盖儿童和成人的患者, 其中包含大量儿童癫痫患者, 来自不同研究队列且涉及多种癫痫类型。确定多个与儿童癫痫复发和长期发作结局相关的独立预测因子, 如癫痫缓解前持续时间、停药前无发作间隔、起病年龄、热性惊厥病史、癫痫发作次数、自限性癫痫综合征、发育迟缓、EEG 伴有癫痫样异常及停药前抗癫痫药物数量等。基于这些构建的模型转化为列线图和网络工具可预测风险, 预测癫痫复发的校正一致性统计量为 0.65, 预测长期无癫痫发作的为 0.71。

4.7. Contento 等于 2021 年发表的预测模型

该研究[45]通过观察性回顾-前瞻性队列研究 133 名患者, 单因素分析显示儿童期有热性惊厥史、治疗期间无发作期少于 2 年和持续性运动功能障碍与复发风险相关, 多因素分析表明仅治疗期间无发作期少于 2 年与癫痫复发显著相关。

4.8. Stevelink 等于 2022 年提出的关于青少年肌阵挛癫痫患者(JME)的预测模型

该研究[25]对 2518 名青少年肌阵挛癫痫患者进行个体患者数据荟萃分析, 针对青少年肌阵挛癫痫患

者, 确定了 9 个耐药的独立预测因素, 包括三种发作类型、精神共病、经期癫痫、局灶性癫痫样活动、种族、儿童失神癫痫病史、癫痫家族史、癫痫持续状态和热性惊厥。对于停药后癫痫复发, 发现较早的停药年龄、较短的无发作间隔和较多的当前使用抗癫痫药物数量是重要预测因素。构建的多变量模型经内部 - 外部交叉验证, 预测耐药的受试者工作特征曲线下面积为 0.70 (95%CI: 0.68~0.72), 预测停药后癫痫复发的一致性统计量平均为 0.70 (95%CI: 0.68~0.73)。

总的来看, 这 8 项关于儿童癫痫停药复发的预测模型研究各有贡献, 它们识别出多种影响因素并构建模型, 为临床评估提供了参考依据, 但也存在样本局限、未考虑因素交互作用、缺乏统一标准、适用范围窄等不足, 临床应用时需依据患者癫痫类型、个体特征等综合考虑选用合适模型, 并充分考虑各模型局限性。未来研究应进一步优化这些模型, 纳入更多相关因素(如生物标志物、影像学表现等), 并验证其在不同癫痫类型和人群中的适用性。

5. 开始停药后的管理

在癫痫患儿决定进行停药进程后, 精心规划随访和处理策略对于管理潜在的复发至关重要[46]。一方面, 通过定期的监测和评估, 可以及时发现复发的早期迹象, 从而采取相应的干预措施, 避免癫痫发作对患儿的神经系统造成进一步的损害[47], 另一方面, 有效的随访和处理策略有助于提高患儿及其家庭对癫痫管理的信心, 减少因复发带来的心理压力和经济损失, 促进患儿的全面发展[48]。因此, 对于癫痫患儿的停药后管理, 精心规划的随访和处理策略具有重要的临床意义和社会价值[49]。

5.1. 随访策略

定期随访是监测儿童癫痫患者停药后状况的关键, 医生应评估患者的症状、生活质量、药物依从性以及可能的副作用。此外, 脑电图(EEG)的异常很大程度上预示了停药后的复发, 故 EEG 的监测是随访中的一个重要组成部分[49]。随访的频率可能需要根据患者的具体情况进行调整, 通常在停药后的前 6 个月每月一次, 之后每 3 个月一次, 考虑到癫痫复发主要集中在停药后前 2 年, 随访时间一般需持续至少 2 年[22] [38] [50]。

5.2. 复发后的治疗调整

治疗调整策略包括恢复或调整抗癫痫药物(ASMs)的给药方案, 必要时可考虑更换药物种类或联合用药[51]。然而, 对于复发患者是否需要立即重新使用 ASMs 仍存在争议[52]。研究表明[53], 停药后复发可能源于两种机制: 缺乏药物保护作用或戒断综合征, 其中前者需要恢复药物治疗, 而后者则无需用药干预。值得注意的是, 部分研究发现[34] [54], 在复发人群中重新使用 ASMs 并未显著降低再发风险, 这提示并非所有停药后复发的癫痫患者都需要立即恢复用药。

对于仅发生单次复发且无其他风险因素的患者, 可考虑在相对较短的时间内尝试再次停药[55]。研究建议, 在复发后维持 6 个月至 1 年的观察期后再考虑停药可能更为合理[56]。然而, 对于频繁复发的患者, 可能需要延长治疗周期, 某些情况下甚至需要终身服药[57]。因此, 临床实践中应当根据患者个体特征, 综合考虑复发频率和严重程度, 制定个性化的治疗方案。

6. 结论

综上, 儿童癫痫停药复发是一个多因素决定的过程, 涉及多种类型的危险因素, 如癫痫缓解前持续时间、停药前无发作间隔、起病年龄、热性惊厥病史、发作次数、自限性癫痫综合征、发育迟缓、EEG 癫痫样异常及停药前抗癫痫药物数量等[22]。本综述强调了个体化治疗计划的重要性, 建议临床医生在考虑停药时, 应综合考虑患者的具体情况和复发风险[58]。对于复发风险较低的患儿, 可在无发作 1~2 年后考

考虑缓慢减量停药; 而对于高复发风险的患儿, 建议延长无发作时间至 3 年以上, 并在停药过程中密切监测。停药后的随访应根据复发风险个体化调整, 高风险患儿需更频繁的监测和评估, 定期的随访和 EEG 监测对于及时发现复发和调整治疗方案至关重要[49]。对于复发的患儿, 应视复发频率和严重程度, 必要时重新调整药物治疗方案。此外, 心理社会支持对提高患儿依从性和生活质量至关重要。

未来的研究应致力于开发和验证统一的预测模型, 以提高停药后复发风险评估的准确性。同时, 探索新的治疗方法和干预措施, 如生物标志物监测、神经调控技术等, 以降低复发风险并改善患儿的生活质量[51]。此外, 利用大数据和人工智能技术来改善停药决策和复发风险预测是一个有前景的研究方向[59]。

参考文献

- [1] Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., *et al.* (2014) ILAE Official Report: A Practical Clinical Definition of Epilepsy. *Epilepsia*, **55**, 475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- [2] Shorvon, S.D. and Goodridge, D.M.G. (2013) Longitudinal Cohort Studies of the Prognosis of Epilepsy: Contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and Other Studies. *Brain*, **136**, 3497-3510. <https://doi.org/10.1093/brain/awt223>
- [3] Baker, G.A., Jacoby, A., Buck, D., Stalgis, C. and Monnet, D. (1997) Quality of Life of People with Epilepsy: A European Study. *Epilepsia*, **38**, 353-362. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01128.x>
- [4] Perucca, P., Carter, J., Vahle, V. and Gilliam, F.G. (2009) Adverse Antiepileptic Drug Effects. *Neurology*, **72**, 1223-1229. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345667.45642.61>
- [5] Gloss, D., Pargeon, K., Pack, A., Varma, J., French, J.A., Tolchin, B., *et al.* (2021) Antiseizure Medication Withdrawal in Seizure-Free Patients: Practice Advisory Update Summary. *Neurology*, **97**, 1072-1081. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012944>
- [6] Strozzi, I., Nolan, S.J., Sperling, M.R., Wingerchuk, D.M. and Sirven, J. (2015) Early versus Late Antiepileptic Drug Withdrawal for People with Epilepsy in Remission. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2015**, CD001902. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001902.pub2>
- [7] 王萍, 虞培敏, 洪震. 使用抗癫痫药患者的撤药问题[J]. 上海医药, 2015, 36(9): 16-20.
- [8] 马融, 范家应. 儿童癫痫“撤停药方案”的临床研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2019, 11(3): 185-187.
- [9] 周晓华, 林广裕. 儿童癫痫撤药的研究进展[J]. 汕头大学医学院学报, 2022, 35(1): 62-64.
- [10] 董维佳. 259 例癫痫患者药物控制 3 年无发作后复发的因素分析[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [11] Ramos-Lizana, J., Aguirre-Rodríguez, J., Aguilera-López, P. and Cassinello-García, E. (2010) Recurrence Risk after Withdrawal of Antiepileptic Drugs in Children with Epilepsy: A Prospective Study. *European Journal of Paediatric Neurology*, **14**, 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.05.006>
- [12] Incecik, F., Herguner, O., Altunbasak, S., Mert, G. and Kiris, N. (2014) Risk of Recurrence after Discontinuation of Antiepileptic Drug Therapy in Children with Epilepsy. *Journal of Pediatric Neurosciences*, **9**, 100-104. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.139262>
- [13] Tennison, M., Greenwood, R., Lewis, D. and Thorn, M. (1994) Discontinuing Antiepileptic Drugs in Children with Epilepsy: A Comparison of a Six-Week and a Nine-Month Taper Period. *New England Journal of Medicine*, **330**, 1407-1410. <https://doi.org/10.1056/nejm199405193302002>
- [14] Serra, J.G., Montenegro, M.A. and Guerreiro, M.M. (2005) Antiepileptic Drug Withdrawal in Childhood: Does the Duration of Tapering off Matter for Seizure Recurrence? *Journal of Child Neurology*, **20**, 624-626. <https://doi.org/10.1177/08830738050200071901>
- [15] Ayuga Loro, F., Gisbert Tijeras, E. and Brigo, F. (2022) Rapid versus Slow Withdrawal of Antiepileptic Drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2022**, CD005003. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005003.pub4>
- [16] Altunbasak, S., Artar, Ö., Burgut, R. and Yildiztas, D. (1999) Relapse Risk Analysis after Drug Withdrawal in Epileptic Children with Uncomplicated Seizures. *Seizure*, **8**, 384-389. <https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0330>
- [17] Smith, R.L. (2006) Withdrawing Antiepileptic Drugs from Seizure-Free Children. *Australian Prescriber*, **29**, 18-21. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2006.010>
- [18] 蒋颖, 狄晴. 癫痫患者撤药的研究现状[J]. 临床神经病学杂志, 2010, 23(3): 232-234.
- [19] Vurucu, S., Saldır, M., Unay, B. and Akin, R. (2010) Determination of Risk Factors Associated with Seizure Relapse after

- Antiepileptic Drug Withdrawal. *Open Medicine*, **5**, 251-256. <https://doi.org/10.2478/s11536-009-0049-y>
- [20] Lee, I., Li, S. and Chen, Y. (2017) Seizure Recurrence in Children after Stopping Antiepileptic Medication: 5-Year Follow-Up. *Pediatrics & Neonatology*, **58**, 338-343. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.08.005>
- [21] Holmes, G.L. (1991) The Long-Term Effects of Seizures on the Developing Brain: Clinical and Laboratory Issues. *Brain and Development*, **13**, 393-409. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(12\)80037-4](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(12)80037-4)
- [22] Lamberink, H.J., Otte, W.M., Geerts, A.T., Pavlovic, M., Ramos-Lizana, J., Marson, A.G., *et al.* (2017) 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. *The Lancet Neurology*, **16**, 523-531. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30114-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30114-x)
- [23] Andersson, T., Braathen, G., Persson, A. and Theorell, K. (1997) A Comparison between One and Three Years of Treatment in Uncomplicated Childhood Epilepsy: A Prospective Study. II. the EEG as Predictor of Outcome after Withdrawal of Treatment. *Epilepsia*, **38**, 225-232. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01101.x>
- [24] Dooley, J., Gordon, K., Camfield, P., Camfield, C. and Smith, E. (1996) Discontinuation of Anticonvulsant Therapy in Children Free of Seizures for 1 Year. *Neurology*, **46**, 969-974. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.969>
- [25] Stevelink, R., Al-Toma, D., Jansen, F.E., Lamberink, H.J., Asadi-Pooya, A.A., Farazdaghi, M., *et al.* (2022) Individualised Prediction of Drug Resistance and Seizure Recurrence after Medication Withdrawal in People with Juvenile Myoclonic Epilepsy: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *eClinicalMedicine*, **53**, Article ID: 101732. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101732>
- [26] 陈宏杏, 刘安祥, 徐祖才, 等. 癫痫患者撤药方法的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(11): 2168-2172.
- [27] Gherpelli, J.L.D., Kok, F., Forno, S.D., Elks, L.C., Lefevre, B.H.W. and Diamant, A.J. (1992) Discontinuing Medication in Epileptic Children: A Study of Risk Factors Related to Recurrence. *Epilepsia*, **33**, 681-686. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb02347.x>
- [28] Zhao, Y., Ding, H., Zhao, X., Qiu, X. and Li, B. (2023) Risk Factors of Recurrence after Drug Withdrawal in Children with Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1122827. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1122827>
- [29] Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., *et al.* (2017) ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, **58**, 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- [30] Kanner, A.M., Ashman, E., Gloss, D., Harden, C., Bourgeois, B., Bautista, J.F., *et al.* (2018) Practice Guideline Update Summary: Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs I: Treatment of New-Onset Epilepsy. *Neurology*, **91**, 74-81. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000005755>
- [31] 李亚东, 马融. 癫痫撤药的研究进展[J]. 中医儿科杂志, 2015, 11(3): 85-88.
- [32] Odero, N., Oyieke, K., Gwer, S. and Samia, P. (2023) Risk Factors for Seizure Recurrence after Initial Withdrawal of Anti-Seizure Medications in Children with Epilepsy at Aga Khan University Hospital, Nairobi, Kenya. *Epilepsy & Behavior Reports*, **22**, Article 100596. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2023.100596>
- [33] Kanmaz, S., Toprak, D.E., Olculu, C.B., Dokurel, I., Simsek, E., Serin, H.M., *et al.* (2023) What Are the Predominant Predictors of Seizure Relapse Following Discontinuation of Anti-Seizure Medication in Epileptic Children? *Epileptic Disorders*, **25**, 218-228. <https://doi.org/10.1002/epd2.20019>
- [34] Matricardi, M., Brinciotti, M. and Benedetti, P. (1989) Outcome after Discontinuation of Antiepileptic Drug Therapy in Children with Epilepsy. *Epilepsia*, **30**, 582-589. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05476.x>
- [35] Schachter, S.C. (2018) Determining When to Stop Antiepileptic Drug Treatment. *Current Opinion in Neurology*, **31**, 211-215. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000530>
- [36] Verrotti, A., Trotta, D., Salladini, C., Morgese, G. and Chiarelli, F. (2003) Risk Factors for Recurrence of Epilepsy and Withdrawal of Antiepileptic Therapy: A Practical Approach. *Annals of Medicine*, **35**, 207-215. <https://doi.org/10.1080/07853890310008260>
- [37] Berg, A.T. and Shinnar, S. (1994) Relapse Following Discontinuation of Antiepileptic Drugs. *Neurology*, **44**, 601-608. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.4.601>
- [38] 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.
- [39] Shinnar, S., Berg, A.T., Moshé, S.L., Kang, H., O'Dell, C., Alemany, M., *et al.* (1994) Discontinuing Antiepileptic Drugs in Children with Epilepsy: A Prospective Study. *Annals of Neurology*, **35**, 534-545. <https://doi.org/10.1002/ana.410350506>
- [40] Vestergaard, M., Pedersen, C.B., Sidenius, P., Olsen, J. and Christensen, J. (2007) The Long-Term Risk of Epilepsy after Febrile Seizures in Susceptible Subgroups. *American Journal of Epidemiology*, **165**, 911-918. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk086>

- [41] Rheims, S. and Auvin, S. (2021) Attention Deficit/hyperactivity Disorder and Epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, **34**, 219-225. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000903>
- [42] Strasser, L., Downes, M., Kung, J., Cross, J.H. and De Haan, M. (2017) Prevalence and Risk Factors for Autism Spectrum Disorder in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **60**, 19-29. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13598>
- [43] Braathen, G. and Melander, H. (1997) Early Discontinuation of Treatment in Children with Uncomplicated Epilepsy: A Prospective Study with a Model for Prediction of Outcome. *Epilepsia*, **38**, 561-569. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01141.x>
- [44] Geerts, A.T., Niermeijer, J.M.F., Peters, A.C.B., Arts, W.F.M., Brouwer, O.F., Stroink, H., *et al.* (2005) Four-Year Outcome after Early Withdrawal of Antiepileptic Drugs in Childhood Epilepsy. *Neurology*, **64**, 2136-2138. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000166035.26217.61>
- [45] Contento, M., Bertaccini, B., Biggi, M., Magliani, M., Failli, Y., Rosati, E., *et al.* (2021) Prediction of Seizure Recurrence Risk Following Discontinuation of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*, **62**, 2159-2170. <https://doi.org/10.1111/epi.16993>
- [46] 李娥, 王亚超, 杜文娟, 等. 优质护理对改善癫痫患儿治疗效果的研究[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(2): 358-360+363.
- [47] 屈会霞, 朱彩华. 小儿癫痫停用抗癫痫药物后复发因素分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(5): 22-24.
- [48] 王艳. 癫痫患儿的优质护理[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(60): 144.
- [49] Goh, S.L., Harding, K.E., Lewis, A.K., Taylor, N.F. and Carney, P.W. (2024) Self-Management Strategies for People with Epilepsy: An Overview of Reviews. *Epilepsy & Behavior*, **150**, Article 109569. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109569>
- [50] Sillanpää, M. and Schmidt, D. (2006) Prognosis of Seizure Recurrence after Stopping Antiepileptic Drugs in Seizure-Free Patients: A Long-Term Population-Based Study of Childhood-Onset Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **8**, 713-719. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.02.014>
- [51] Marson, A.G., Al-Kharusi, A.M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G.A., Chadwick, D.W., *et al.* (2007) The SANAD Study of Effectiveness of Valproate, Lamotrigine, or Topiramate for Generalised and Unclassifiable Epilepsy: An Unblinded Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **369**, 1016-1026. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60461-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60461-9)
- [52] 徐寿成, 狄晴. 癫痫患者撤药及撤药后复发的研究进展[J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(2): 153-157.
- [53] Armijo Simón, J.A. and Adín Ibarra, J. (2000) Bases farmacológicas de la retirada de antiepilépticos. *Revista de Neurología*, **30**, 336-350. <https://doi.org/10.33588/rn.3004.99437>
- [54] Schulze-Bonhage, A. and Elger, C.E. (1997) Reply. *Epilepsia*, **38**, 1155-1155. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01209.x>
- [55] Marson, A., Jacoby, A., Johnson, A., Kim, L., Gamble, C. and Chadwick, D. (2005) Immediate versus Deferred Antiepileptic Drug Treatment for Early Epilepsy and Single Seizures: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **365**, 2007-2013. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66694-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66694-9)
- [56] Takami, Y. and Nakagawa, T. (2021) Risk of Seizure Recurrence after a First Unprovoked Seizure in Childhood. *Brain and Development*, **43**, 843-850. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.04.005>
- [57] Kwan, P. and Brodie, M.J. (2000) Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, **342**, 314-319. <https://doi.org/10.1056/nejm200002033420503>
- [58] Camfield, C.S. and Camfield, P.R. (2007) Long-Term Social Outcomes for Children with Epilepsy. *Epilepsia*, **48**, 3-5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01390.x>
- [59] Huo, Q., Luo, X., Xu, Z. and Yang, X. (2024) Machine Learning Applied to Epilepsy: Bibliometric and Visual Analysis from 2004 to 2023. *Frontiers in Neurology*, **15**, Article 1374443. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1374443>