

癫痫妇女生殖健康的影响因素研究

陈榆 综述 毕桂南 审校

广西医科大学第一附属医院神经内科,广西南宁市 530021

摘要: 癫痫是最常见的神经科疾病之一,主要是使用抗癫痫药物(AEDs)治疗。癫痫发作频率、类型和使用AEDs均对生育期女性生殖健康有影响。因此,癫痫妇女发生不孕、流产、早产、胎儿先天性畸形、产后大出血等风险比非癫痫妇女增加。同时,AEDs可干扰女性病人体内性激素代谢,影响受孕、宫内胚胎发育、新生儿以及产后哺乳等,应该减少或者避免这些影响。本文主要对这些问题的进行研究综述。

关键词: 癫痫;妇女;生殖健康;影响因素

癫痫是最常见的神经科疾病之一,年发病率在24/10万到53/10万之间,多数发病年龄在15~49岁。美国研究发现,全美国15~44岁育龄妇女的年妊娠率为6.26%,癫痫妇女则为4.71%^[1],女性癫痫患者的生殖率低于正常女性。全球约有1800万癫痫妇女,大约有40%发病是处于生育期间^[2]。生殖问题是癫痫妇女和其家属所关心的重大问题之一。

1 癫痫对生育期女性的影响

1.1 妊娠对癫痫发作频率的影响

大约有2/3患者在妊娠期间癫痫发作次数减少或者不变。欧洲超过1900名癫痫妇女妊娠登记发现,接近60%的癫痫妇女妊娠期间保持癫痫不发作^[3]。局灶性癫痫或联合用药者妊娠期间癫痫发作风险较高。分娩时最高,有不到1%的患者在分娩期间可能会导致癫痫持续状态^[4]。

1.2 癫痫对妊娠的影响

癫痫的某些发作类型,如部分发作、失神发作或肌阵挛发作对妊娠、胎儿并无不利影响。而另一些发作类型,如全身强直-阵挛性发作和癫痫持续状态因发作时致女性病人缺氧和惊厥对妊娠和胎儿影响较大,可导致早期胚胎流产、晚期胎儿宫内缺氧、围生期窒息、胎粪吸入、早产或出生低体重儿等。挪威开展人口数据调查表明癫痫妊娠妇女暴露于抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)会导致引产术、剖宫产或者产后大出血的风险增高^[2]。对于不服用AEDs的癫痫妊娠妇女,剖宫产的风险

轻度增高^[5]。

2 抗癫痫药物对生育期妇女的影响

2.1 对女性生殖功能影响

最近有一项有关于癫痫与妊娠前瞻性研究发现癫痫妇女发生不孕的风险增高,联合用药治疗者更加明显。暴露于AEDs的癫痫妇女不孕率(单药治疗为31.8%,两种药联合治疗为40.7%,多药联合治疗为60.3%)明显高于非癫痫妇女(7.1%)^[6]。AEDs主要影响到丘脑下部-垂体-性腺轴的功能,干扰性激素代谢,酶诱导AEDs可能增加雌孕激素的新陈代谢,还会把性激素从性激素结合球蛋白中置换出来。因此,性功能失调和生殖功能紊乱在癫痫女性中是常见的。

长期服用丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)可导致女性体内性激素代谢障碍,并易于发生多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)而致不孕。国外某研究表明,正常女性PCOS发病率为4.0%~6.79%,癫痫妇女中可高达为10%~25%^[7]。Sharf^[8]研究无排卵女性的脑电图发现约有56%患者存在阵发性癫痫样放电异常。某些研究推论认为VPA是PCOS发病率增加的重要原因之一。服用VPA组的PCOS发生率为34.4%,明显高于未用药组及非VPA组^[9]。故认为,在PCOS的发病原因至今未明的情况下,生育期的癫痫妇女应避免使用这一类的AEDs。

2.2 对宫内胚胎的影响

癫痫妇女后代发生先天性畸形的因素有多种:

基金项目:广西自然科学基金(桂科自0832133)

收稿日期:2011-08-24;修回日期:2011-11-18

作者简介:陈榆(1982-),女,住院医师,在读硕士,主要研究方向为癫痫病。

通讯作者:毕桂南,E-mail:biguinan@sina.com。

包括遗传易感性、癫痫发作直接或间接作用(如跌倒和意外伤害)、缺少产前保健和服用有致畸作用的AEDs等。妊娠期间使用AEDs会使后代发生先天性畸形的风险增高。妊娠期无癫痫发作者,胎儿先天性畸形的发生率为4.2%~7.6%;妊娠期无暴露于AEDs者胎儿的致畸率为3.5%;AEDs联合用药致畸率(6.0%~10.9%)高于单独用药致畸率(3.7%~6.9%)^[10,11]。癫痫发作可引起胎盘血液循环减少而使宫内胎儿二次缺血缺氧,导致后来的再灌注时产生中间代谢产物,这些物质可能有致畸作用^[12]。然而,最重要的致畸物还是AEDs。有研究发现先天性畸形与苯巴比妥(phenobarbital, PB)、苯妥英钠(phenytoin, PHT)、卡马西平(carbamazepine, CBZ)、VPA等药物有关。不同的AEDs其致畸作用也有明显差异,Canger等^[13]发现AEDs致畸作用由强到弱依次为VPA(15.9%)、扑米酮(8.6%)、CBZ(7.1%)、PB(4.8%)、PHT(3.2%),仅VPA和其它药物间有显著性差异,PHT不致严重畸形。欧洲学者在《英国医学杂志》电子文献中指出,妊娠早期应用CBZ可增加胎儿先天畸形风险,总发生率约3.3%,与不用AEDs妊娠妇女相比,新生儿脊柱裂与CBZ治疗显著相关(OR为2.6,95%CI为1.2~5.3)^[14]。

目前认为,AEDs的致畸作用有几种可能机制。其一,AEDs在肝脏里经P450细胞色素氧化酶代谢作用产生一些芳香化合物,而这些代谢副产物是强力致畸剂^[15]。其二,AEDs的使用可以导致叶酸(folic acid, FA)吸收障碍,易导致神经管发育畸形。妊娠期间服用AEDs具有拮抗FA作用,使母体及胎儿体内的FA水平降低,影响胚胎外胚层分化,使神经管、心血管、唇裂及尿道等畸形的发生率上升。国内有学者实验研究CBZ对癫痫患者的外周血淋巴细胞配对染色单体交换频率的影响及其与FA的关系,结果显示,服用CBZ的癫痫患者血清FA水平下降,提示CBZ诱导染色体损害可能与其干扰FA代谢。因此,补充FA有助于修复CBZ引起的DNA损伤,从而有效地缓解CBZ引起的DNA损伤^[15]。

VPA会降低环氧化物水解酶的作用,这种酶能清除致畸性中间代谢产物。所以,VPA与神经管畸形、颅面畸形以及心血管和其他畸形有关。服用VPA治疗癫痫妊娠妇女发生胎儿先天性畸形的概率较服用其他AEDs治疗者高近4倍。

PB对出生前胎儿脑发育不良影响早有报道,长期服用PB控制癫痫发作的妊娠妇女,其子代小头围发生率高达31%,伴有认知功能异常^[16]。国内某动物对照实验研究表明,幼年大鼠在脑发育时期对外界环境因素影响敏感,AEDs在脑快速生长发育期通过N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂(非尔氨脂)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体功能增强剂(巴比妥类、苯二氮䓬类)及钠通道阻滞剂(如PHT),引起广泛的神经细胞凋亡,并对神经细胞迁移与分化、突触形成及可塑性、髓鞘形成均有影响^[17]。

此外,传统AEDs的作用机制还包括:增强GABA的作用或干扰 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等离子通道致神经元变性等。新型AEDs与传统AEDs相比抗癫痫谱广,药物相互作用和不良反应少,耐受性和安全性较传统AEDs好。但是这些药物上市时间相对短,在妊娠期间使用的安全性尚未确定,有待更进一步的研究。

2.3 对新生儿的影响

有报道称癫痫妇女易生育低体重儿以及小于胎龄儿。挪威开展大范围人口研究发现,暴露于AEDs的胎儿发生早产、低出生体重、宫内生长迟缓和出生小头围的风险增加^[18]。国外研究认为AEDs容易使新生儿维生素K缺乏,引起新生儿出血症,其中颅内出血发生率占50%,死亡率是20%^[19]。美国神经病学学会推荐癫痫妇女从妊娠36周开始每天口服维生素K 10 mg直至分娩,以预防新生儿24 h出血症^[20]。

2.4 对哺乳的影响

母乳喂养有利于婴儿生长发育,癫痫妇女服药治疗期间是否提倡母乳喂养目前尚未有定论。AEDs一般以简单扩散的方式扩散到乳汁,并与药物分子量、蛋白结合率、脂溶性都有关。AEDs在母乳中的浓度与其血液中浓度的比值各异:VPA为3%、PHT为20%、PB为40%、CBZ为45%、奥卡西平为50%、扑米酮为80%、乙琥胺可达90%。母亲哺乳期使用PB、PHT、扑米酮等,新生儿可表现为镇静、肌张力降低、吸吮无力及喂食困难。有研究报告推算乳汁中CBZ的浓度大约是血浆浓度的23%,若以每天哺乳1000 ml计算,那么婴儿每日从乳汁中摄入的CBZ量约为0.34~0.86 mg,远远小于药品说明书上所允许的治疗剂量(1岁以下

婴幼儿每天可给予 CBZ 100 ~ 200 mg/l), 相对是比较安全^[21]。当然,这只是个例报告。也有文献报道,母亲哺乳期间服用 CBZ,而婴儿发生了胆汁性淤积性肝炎,在停止母乳喂养后,胆汁淤积缓解,肝功能恢复^[22]。所以对于癫痫妇女,应慎重考虑哺乳。如果确实需要母乳喂养,应综合权衡母乳喂养的好处和药物可能对婴儿产生的不良影响,并监测婴儿可能发生的不良反应,如黄疸、嗜睡和体重增长等情况。

3 癫痫与妊娠的管理

癫痫妇女妊娠可使癫痫发作的危险性增加,其次是体内 AEDs 药物代动力学的改变^[23]。据调查发现癫痫孕产妇的死亡率是正常人群的 10 倍。因此,要重视生育期癫痫女性的生育问题。

3.1 计划怀孕的癫痫妇女应合理选用 AEDs

癫痫女性患者比男性患者要承受更大的压力,经常有患者因为社会的歧视和担心药物对妊娠的不利影响而在婚前停用了抗癫痫药物,导致癫痫发作频率增多、胎儿流产等。癫痫妇女在受孕前应主动咨询癫痫病专科医师,医生应该重新评估患者的诊断和治疗用药。大多数患者经 AEDs 治疗后病情会获得好转,发作趋于稳定。部分患者在结婚期间压力大,癫痫再发作风险高,在此期间停药应谨慎评估病情。

医生应该告知癫痫妇女:①继续使用 AEDs 目的是防止癫痫发作;②癫痫妇女所生育的后代超过 90% 婴儿是健康的;③发生先天性畸形的几率仅 6% ~ 8%,多数发生在大剂量或者联合用药治疗的患者。减少用药剂量或者种类和妊娠前后 3 个月服用叶酸片可以降低这种风险;④妊娠后突然中止治疗是不安全的。

癫痫妇女妊娠期间应遵循上述指导。如果病情未完全缓解,需继续服用 AEDs,妊娠前应调整好用药方案和剂量。尽量选择最低有效剂量的单药治疗以降低致畸性风险。单药优点在于依从性好,无药物间的相互作用;如果证实单药治疗无效,则换用第二种单药治疗,仍无效时才考虑联合药物治疗,但不应超过三种以上药物联合使用。因多种 AEDs 相互作用后产生的一种或多种中间产物,这些中间产物与胚胎的核酸结合,影响胚胎分化和发育,并通过增加淋巴细胞毒性与肝微粒体酶结合影响胚胎的发育^[24, 25]。有神经管畸形家族的患者,应避免使用 VPA 和 CBZ;有先天性心脏病家族病

史,应避免使用 PHT。此外,还应监测药物的浓度。美国神经学会提出建议,在妊娠前、妊娠后每隔 12 周、妊娠期最后 4 周及分娩后 8 ~ 12 周,每 4 周监测一次 AEDs 的游离血药浓度^[26]。如果在此期间癫痫发作、出现药物不良反应或对患者的服药依从性有质疑,还应该增加监测频次。妊娠前 6 个月调整药量,妊娠期间突然停药或改量可能会发生癫痫持续状态。

3.2 补充叶酸与维生素 K

国外学者认为妊娠期补充 FA 有助于防止胎儿先天畸形^[27]。动物实验以及临床研究均表明部分传统的一线 AEDs (如 PB、CBZ、PHT) 都与 FA 吸收障碍有关系。VPA 则可抑制甲硫氨酸合成酶,后者是一种促进同型半胱氨酸转换成甲硫氨酸的酶,这个步骤需要 FA 为辅酶。同型半胱氨酸增多与神经管畸形的风险增高相关。服用 FA 有助于预防酶抑制以及使同型半胱氨酸水平下降^[28]。故推荐妊娠前、后三个月每天服用 FA 2.5 ~ 5 mg 以减少或避免胎儿畸形。

对具有肝酶诱导剂的 AEDs 是否会提高新生儿出血疾病的概率尚存在不同意见,对妊娠期是否应补充维生素 K 争议较大。但大多数观点认为妊娠 36 周以上的孕产妇应补充维生素 K,推荐在妊娠期最后 1 个月妊娠妇女口服维生素 K 10 mg/d;新生儿出生后应立即皮下注射维生素 K 10 mg/kg^[26],预防发生新生儿颅内出血。

3.3 妊娠期对胎儿监测

对于妊娠期妇女,特别是癫痫妊娠妇女,在胎儿出生前进行先天性畸形筛查是很重要的一项工作。胚胎的大部分器官形成是在怀孕前 10 周。常用的检查方法有以下三种:①血清标记物检查;②超声检查;③羊水分析。现代的超声波可以检查出仅 12 周出现的先天性畸形,可以通过 B 超发现有神经管畸形的存在。但常规的 B 超声检查检出的胎儿畸形均为比较严重的类型,而在对高危妊娠妇女应用超声检查筛选神经管畸形时还须结合 α -甲胎蛋白 (α fetoprotein, α -AFP) 检测。胎儿超声心动图可筛选检查胎儿先天性心脏病。超声检查还可以发现颜面、四肢及其他躯体畸形等。癫痫妊娠妇女服用 AEDs 后 95% 以上可控制发作,在妊娠期进行检查和对胎儿进行定时医学观察和干预能够降低先天性畸形胎儿的出生率。

正确认识癫痫病,关爱癫痫病患者,能够减轻

疾病给患者带来的生活、就业、婚育等各种压力。通过目前的检查、治疗手段对癫痫妊娠妇女的生育可以进行必要的医学干预。

参 考 文 献

[1] Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2, 052, 922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet*, 1998, 352 (9145): 1970-1973.

[2] Thomas SV, Sindhu K, Ajaykumar B, et al. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure*, 2009, 18(3): 163-166.

[3] EURA Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*, 2006, 66(3): 354-360.

[4] Thomas SV, Devi CC, Radhakrishnan K, et al. Seizure pattern during pregnancy and puerperium among women with epilepsy. *Epilepsia*, 2000, 41: 198-199.

[5] Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, et al. Delivery outcome of women with epilepsy: a population-based cohort study. *BJOG*, 2010, 117(12): 1537-1543.

[6] Thomas SV. Managing epilepsy in pregnancy. *Neurol India*, 2011, 59(1): 59-65.

[7] Joffe H, Hall JE, Cohen LS, et al. A putative relationship between valproic acid and polycystic ovarian syndrome: implications for treatment of women with seizure and bipolar disorders. *Harv Rev Psychiatry*, 2003, 11(2): 99-108.

[8] Verrotti A, Greco R, Latini G, et al. Endocrine and metabolic changes in epileptic patients receiving valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2005, 18(5): 423-430.

[9] 陈柳静, 周列民, 周珏倩, 等. 育龄女性癫痫患者的生殖内分泌紊乱相关危险因素分析. *中山大学学报(医学科学版)*, 2010, 31(2): 304-308.

[10] Kretz R, Coban I, Gaus V, et al. EURAP: the European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy. *Nervenarzt*, 2006, 77(6): 722, 724-728.

[11] 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 Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(2): 193-198.

[12] Thomas SV, Nair RR, Jose M, et al. Risk of major congenital malformations in the offsprings of women with epilepsy is not related to family history. *Epilepsy Res*, 2009, 83(1): 52-57.

[13] Canger R, Battino D, Canevini MP, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*, 1999, 40(9): 1231-1236.

[14] Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*, 2010, 341: c6581.

[15] Wells PG, McCallum GP, Chen CS, et al. Oxidative stress in developmental origins of disease: teratogenesis, neurodevelopmental deficits, and cancer. *Toxicol Sci*, 2009, 108(1): 4-18.

[16] Berlin E, Bhatena SJ, McClure D, et al. Dietary menhaden and corn oils and the red blood cell membrane lipid composition and fluidity in hyper- and normocholesterolemic miniature swine. *J Nutr*, 1998, 128(9): 1421-1428.

[17] 徐颖, 蒋莉. 抗癫痫药对脑发育影响的实验研究. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2007, 34(2): 144-146.

[18] Wide K, Winbladh B, Tomson T, et al. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years. *Epilepsia*, 2000, 41(7): 854-861.

[19] Autret-Leca E, Jonville-Bera AP. Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. *Paediatr Drugs*, 2001, 3(1): 1-8.

[20] Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): 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 American Epilepsy Society. *Neurology*, 2009, 73(2): 142-1429.

[21] 赵敏, 杨丽, 魏媛, 等. 1例哺乳期女性应用卡马西平的治疗药物监测. *北京大学学报(医学版)*, 2010, 42(5): 602-603.

[22] Sheth RD. Adolescent issues in epilepsy. *J Child Neurol*, 2002, 17(Suppl 2): 2S23-2S27.

[23] Paolicchi JM. Epilepsy in adolescents: diagnosis and treatment. *Adolesc Med*, 2002, 13(3): 443-459.

[24] El-Sayed YY. Obstetric and gynecologic care of women with epilepsy. *Epilepsia*, 1998, 39(Suppl 8): S17-25.

[25] Azarbayjani F, Danielsson BR. Embryonic arrhythmia by inhibition of HERG channels: a common hypoxia-related teratogenic mechanism for antiepileptic drugs? *Epilepsia*, 2002, 43(5): 457-468.

[26] Kaaja E, Kaaja R, Matila R, et al. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology*, 2002, 58(4): 549-553.

[27] Nulman I. Carbamazepine in pregnancy. *BMJ*, 2010, 341: c6582.

[28] 周列民. 女性癫痫研究进展. *零金碎玉, 集腋成裘——癫痫十年诊治荟萃*, 2009, 2: 88.