

• 综述 •

抗癫痫药物对女性癫痫患者内分泌激素的影响

刘燕 综述 任惠 审校

昆明医科大学第一附属医院神经内科, 云南省昆明市 650032

摘 要: 女性具有的生理特点及在社会中所承担的特殊角色给女性癫痫患者带来了更多需要特别关注的问题, 尤其是内分泌问题。与正常女性相比癫痫患者更容易出现内分泌紊乱。现在的研究认为癫痫患者内分泌的变化与患者的癫痫发作类型、抗癫痫药物(AEDs)的使用均有密切联系。本文主要阐述 AEDs 对女性癫痫患者内分泌激素的影响, 为临床上诊治女性癫痫患者和药物选择提供理论基础。

关键词: 女性癫痫患者; 内分泌激素; 抗癫痫药物

癫痫(epilepsy)是由多种原因引起的一种脑部慢性疾病。癫痫的发病机制目前尚不完全清楚, 但其是由神经元异常放电所致的理论得到了广泛认同。癫痫的发病率较高, 且有一定的致残性^[1]。世界范围内有 5000 万人受到癫痫的困扰, 其中一半是女性患者^[2]。与正常同龄女性相比女性癫痫患者更容易出现生殖内分泌紊乱和性功能障碍, 如多囊卵巢综合征、高雄激素血症、下丘脑性闭经、高泌乳素血症^[3]。癫痫患者中除一部分能针对病因进行治疗外, 其余均需长期使用 AEDs 治疗。相对于男性患者女性患者面临更多的社会歧视, 其中, 生育问题是患者及家属关注的主要问题之一。因此, 女性癫痫患者的内分泌变化受到了广泛关注, 癫痫本身及抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)对生殖内分泌均有影响^[4]。

1 癫痫对内分泌激素的影响

与正常人相比生殖内分泌紊乱常发生在癫痫患者, 无论是部分性发作、全身性发作还是发作间期都会使各种垂体激素水平增高(如促性腺激素和催乳素), 并且这能够永久性的改变下丘脑-垂体-性腺轴, 对于女性患者会出现月经周期及排卵紊乱, 对于男性患者会降低性欲及生育力。据报道月经紊乱常发生在复杂部分性发作的患者, 而且这增加了患者发生骨质疏松和心血管疾病的危险^[5]。也有研究证明生殖内分泌紊乱更容易发生在特发性

全身性癫痫的女性患者^[6]。有关癫痫发作的类型及痫样放电的频率对内分泌的影响需进一步研究。

2 抗癫痫药物对女性内分泌激素的影响

抗癫痫药物能改变血浆性激素浓度, 这些药物通过影响下丘脑-垂体-性腺轴、诱导肝酶及增加血浆性激素结合球蛋白的浓度等, 使雄性激素和脱氢表雄酮的血浆浓度降低, 从而造成内分泌功能的紊乱^[5]。

2.1 丙戊酸钠

丙戊酸钠是一个广谱的抗癫痫药, 对成人及儿童的部分性发作、全身性发作均有效。但是它的使用被其严重的不良反应限制, 尤其对于女性患者, 服用丙戊酸钠的女性患者经常会发生高雄激素血症、肥胖、多囊卵巢, 特别是开始服药的年龄在 20 岁以前^[7]。

丙戊酸钠对肝 P450 氧化酶系统有抑制作用, 该肝酶能诱导睾酮素转化为雌二醇^[8], 大约 2/3 服用丙戊酸钠的女性患者会发生高雄激素血症, 在很多患者高雄激素血症与多囊卵巢和月经紊乱有关, 高雄激素血症经常发生在服用丙戊酸钠会引起体重增加的患者, 并且这些妇女存在高胰岛素血症和低类胰岛素生长因子结合蛋白 1, 体重增加可能是由于长期使用丙戊酸钠治疗引起脂肪酸的 β 氧化减低, 但是具体的机制仍然不清楚^[7]。月经紊乱在停用丙戊酸钠 1 年后开始恢复正常, 血浆睾酮水平同样有

收稿日期: 2013-05-22; 修回日期: 2013-07-29

作者简介: 刘燕(1986-), 女, 硕士研究生在读, 主要从事癫痫的研究。

通讯作者: 任惠(1963-), 女, 教授, 硕士生导师, 主要从事帕金森病、癫痫研究。

改善,但是身体质量指数和多囊卵巢的形态没有改变^[9]。由于使用丙戊酸钠的女性患者并未都发生高雄激素血症,所以为避免多囊卵巢及月经紊乱,在使用丙戊酸钠的过程中监测睾酮的浓度有重要意义。

超过60%的青春女性癫痫患者在药物治疗大约6年后都停药了,这些患者的生殖内分泌功能与正常人相似。但是,如果抗癫痫药物治疗,特别是丙戊酸钠治疗持续到成人期,生殖内分泌紊乱出现的可能性就大,如循环的雄性激素浓度升高和多囊卵巢综合征。一半以上的多囊卵巢综合征患者其血浆雄烯二酮浓度升高,这说明高水平的雄性激素诱导了多囊卵巢综合征的形成,而血浆雄烯二酮浓度升高仅仅发生在继续服用丙戊酸钠的患者^[10]。

曾有研究报道小剂量的丙戊酸钠不会影响体重,但是当剂量超过30 mg/kg时会出现体重增加,在女孩长期的丙戊酸钠治疗如果剂量小于等于25 mg/kg时不会出现生长干扰、肥胖或多囊卵巢综合征,而对于青春期后的患者会引起睾酮水平的增高,但不会出现高雄激素血症和月经紊乱^[11]。所以丙戊酸钠对女童和青少年女性患者是一个很好的选择,当一个年轻的女性癫痫患者在开始使用丙戊酸钠治疗之前,需要考虑该药对生殖内分泌的影响,尤其是对有生育需要的女性患者。

2.2 苯巴比妥

苯巴比妥治疗癫痫的作用已被广泛确认,由于苯巴比妥较其他抗癫痫药有更多的不良反应,在发达国家已列为二线抗癫痫药,但因为其价格低廉,故至今在发展中国家仍保留一线抗癫痫药的地位。女性癫痫患者服用苯巴比妥其胎儿的畸形危险性增加,但其致畸率较苯妥英低^[12]。苯巴比妥刺激T4的周围代谢,但这可由甲状腺增加T4的分泌所代偿,故大多数患者甲状腺功能仍然正常。

2.3 卡马西平

卡马西平的抗癫痫机制与它对神经元细胞膜的作用有关。据报道在使用卡马西平或苯妥英的女性患者中血浆的性激素结合球蛋白浓度升高。高水平的性激素结合球蛋白使血浆游离雌二醇的水平降低,低水平的雌二醇干扰了反馈调节系统对黄体生成素的调节,最终发生月经紊乱^[5]。另外,有报道在怀孕期使用卡马西平有引起脊柱裂的风险,但是这种风险低于丙戊酸钠^[13]。

2.4 托吡酯

托吡酯主要用于治疗难治性部分性发作、部分

性发作继发全身性强直-阵挛发作、Lennox-Gastaut综合征、婴儿痉挛及全身性发作的加用治疗,现已有用它作为单药治疗,但用量宜大。在托吡酯的不良不良反应中,目前较为关注的是其造成的认知损害。认知是人类的一个核心特点,因此,认知功能受损是一个重要的不良反应^[14]。有研究发现,托吡酯治疗儿童癫痫可引起甲状腺激素T3水平下降,患儿如果在生长发育阶段长期处于低甲状腺素水平可能影响神经元结构和功能,这可能是出现认知功能受损的原因^[15]。有报道,起始剂量从25 mg开始,每周增加25 mg,且最大剂量不超过300 mg时,造成的认知损害最小^[16]。

2.5 拉莫三嗪

从1998年拉莫三嗪用来作为部分性发作、全身性发作的单药治疗或辅助用药。有报道拉莫三嗪能够逆转成年女性因使用丙戊酸钠而引起的激素改变,如减轻体重,降低身体质量指数、雄性激素水平以及可视的卵巢滤泡数量,并且改善空腹胰岛素及血脂水平,对于想怀孕的特发性全身性癫痫的女性患者,拉莫三嗪可以用来替代丙戊酸钠进行治疗^[5]。但是近几年来对拉莫三嗪不良反应的报道也逐渐增多,如头昏、头痛、共济失调、复视、变态反应性皮炎等。

2.6 左乙拉西坦

左乙拉西坦适用于部分性发作、肌阵挛发作及全身性强直-阵挛发作的辅助治疗或单药治疗。到现在为止没有报道过左乙拉西坦对人类生殖内分泌有影响,如果能被证实,对于很多患者左乙拉西坦可以替代丙戊酸钠,尤其是生育期的女性患者,丙戊酸钠可能引起生殖内分泌紊乱和有致畸性。但是最近动物实验已经报道左乙拉西坦会影响生殖内分泌功能。一个研究青春期前的猪的卵巢滤泡分泌类固醇激素的实验表明,左乙拉西坦能够增加睾酮和减少雌二醇的分泌,尽管缺乏有力证据证明左乙拉西坦会对人类卵巢细胞生殖内分泌功能造成影响,但是不能就此认为该药对人类内分泌没有影响^[17]。

2.7 其他抗癫痫药

其他新型抗癫痫药,如非氨酯、噻加宾、唑尼沙胺、司替戊醇等,目前尚缺乏对女性癫痫患者内分泌有影响的研究。

3 小结

女性癫痫患者较普通人群更容易发生多囊卵巢综合征、月经紊乱、高催乳素血症、肥胖等内分泌

泌障碍相关疾病。这些疾病与癫痫本身及抗癫痫药物的使用有关。

癫痫发作可对女性患者的激素水平产生影响。复杂部分性发作是最常见的癫痫发作类型,其异常放电通常开始于中央颞叶结构,这种痫性放电常扩展到下丘脑,改变正常的垂体促性腺激素的释放,进而影响性激素分泌,导致无排卵性月经、不孕及月经紊乱。在部分性发作或全身性发作的女性癫痫患者中,均可观察到在癫痫发作间期黄体生成素的释放发生了变化。在部分性发作时,循环血中催乳素水平及性激素结合球蛋白的水平均有增高。

抗癫痫药物也可影响女性患者的内分泌功能。在女性癫痫患者中,促甲状腺素、黄体生成素、雌激素和脱氢表雄酮的水平下降并受到所选择 AEDs 的影响。服用抗癫痫药物的女性患者较未服药者更容易出现内分泌功能紊乱,尤其是经细胞色素 P450 肝酶代谢的 AEDs。卡马西平可导致女性癫痫患者性激素结合蛋白水平升高、脱氢表雄酮水平降低。丙戊酸可导致患者出现高雄激素血症、高胰岛素血症及低胰岛素生长因子结合蛋白 1 血症。目前,对于一些新型 AEDs 与患者内分泌相关性的研究仍然较少。

4 应对措施

对于出现生殖功能障碍的癫痫患者,首先应查找病因,应对患者的病史进行全面的了解,实行必要的相关检查,然后针对不同的病因采取相应的处理。癫痫患者生殖功能障碍的防治可按以下几点进行:①病因治疗,对于颞叶病灶,可在准确定位的前提下实行外科治疗。②及时、正确治疗癫痫,控制痫性发作,缓解病情。对于新诊断的癫痫患者抗癫痫治疗需制定个体化方案,其中,癫痫发作类型是最重要的因素,另外,性别、年龄、体重、合并药物、药物不良反应及药代动力学等因素均需考虑^[18]。对一些经一线正规 AEDs 治疗而发作仍未得到良好控制的患者,可尝试使用一些新型 AEDs。③使用或换用非肝酶诱导活性 AEDs 治疗。无肝酶诱导活性的 AEDs 有:丙戊酸钠、加巴喷丁、左乙拉西坦等。④调节心理障碍。⑤到妇科等相关科室进行专科治疗。

参 考 文 献

- [1] Blumenfeld H. Epilepsy and the consciousness system: Transient Vegetative State? *Neurol Clin*, 2011, 29: 801-823.
- [2] Sanjeev V. Managing epilepsy in pregnancy. *Neurology India*, 2011, 59: 59-65.
- [3] Prabhakar S, Sahota P, Kharbanda PS, et al. Sodium Valproate, Hyperandrogenism and Altered Ovarian Function in Woman with Epilepsy: A Prospective Study. *Epilepsia*, 2007, 48: 1371-1337.
- [4] Tan H, Orbak Z, Kantarci M, et al. Valproate-induced Insulin resistance in Prepubertal Girls with Epilepsy. *J Pediatr Endocrinol Metabol*, 2005, 18: 985-989.
- [5] Ciampani M, Verrotti A, Chiarelli F. Sex Hormones in Patients with Epilepsy Hormonal Changes in Epileptic Men and Woman Taking Antiepileptics. *Horm Metab Res*, 2005, 37: 184-188.
- [6] Lofgren E, Mikkonen K, Tolonen U, et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav*, 2007, 10: 77-83.
- [7] Vainionpää LK, Rattya J, Knip M, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol*, 1999, 45: 444-450.
- [8] Lossius MI, Mowinckel P. Reversible Effects of Antiepileptic Drugs on Reproductive Endocrine Function in Men and Women with Epilepsy-A Prospective Randomized Double-blind Withdrawal Study. *Epilepsia*, 2007, 48: 1875-1882.
- [9] Joffe H, Cohen L, Suppes T, et al. Longitudinal Follow-up of Reproductive and Metabolic Features of Valproate-Associated Polycystic Ovarian Syndrome Features: A Preliminary Report. *Biol Psychiatry*, 2006, 60: 1378-1381.
- [10] Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology*, 2004, 62: 445-450.
- [11] de Vries L, Karasik A, Landau Z, et al. Endocrine Effects of Valproate in Adolescent Girls with Epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48: 470-477.
- [12] 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. *Epilepsy Res*, 2008, 81(1): 1-13.
- [13] 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: 65-81.
- [14] Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, et al. Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2011, 77: 1005-1012.
- [15] Aygun F, Ekici N, Neurosc I, et al. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy. *Int J Neurosci*, 2012, 122: 69-73.
- [16] Dove Medical Press Ltd. Review of topiramate for the treatment of epilepsy in elderly patients. *Clin Interv Aging*, 2010, 5: 89-99.

[17] Tauboll E, Gregoraszczuk E, Anna K. Effects of levetiracetam and valproate on reproductive endocrine function studied in human ovarian follicular cells. *Epilepsia*, 2009, 50: 1868-1874.

[18] Stephen LJ, Sills GJ, Leach JP, et al. Sodium valproate versus lamotrigine: A randomized comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*, 2007, 75: 122-129.

癫痫与生殖内分泌

朱葛敏 综述 江文 审校

第四军医大学西京医院神经内科 陕西省西安市 710032

摘要: 癫痫与生殖激素之间关系复杂,给临床治疗带来一定的挑战。许多生殖激素作为神经甾体能通过靶点调节大脑兴奋性,影响癫痫发作。而癫痫发作和抗癫痫药能损伤下丘脑-垂体系统,干扰生殖内分泌系统。几种不同的性激素治疗方法尚无确切的治疗效果,关于性激素在女性癫痫治疗中的作用的研究仍在进行。经证实癫痫患者多伴有卵巢综合征、高泌乳素血症、高雄激素血症、不孕不育等,因此抗癫痫药物的选择需综合考虑。

关键词: 癫痫; 抗癫痫药物; 生殖相关激素; 生育

生殖激素与癫痫密切相关,如泌乳素水平提高是癫痫样事件后诊断是否是癫痫发作的方法^[1];使用促肾上腺皮质激素治疗婴儿痉挛^[2]。目前的基础和临床研究表明癫痫发作、抗癫痫药和激素之间存在着相互作用。癫痫患者较普通人群生育力低,女性患者较男性患者承受更多的生殖内分泌问题的困扰。本文就癫痫与生殖内分泌相互影响及其作用机制等方面进行综述。

1 生殖激素与癫痫

生殖类固醇激素可调节大脑兴奋性,影响癫痫发作。其中通过细胞膜受体介导其快速作用,为膜效应;通过结合核内DNA受体,调节基因转录和蛋白质合成来缓慢发挥作用,为基因效应。

1.1 雌激素

雌激素包括雌酮、雌二醇、雌三醇,其中以雌二醇为主。雌二醇又分为 17α -雌二醇和 17β -雌二醇。 17α -雌二醇在大脑内合成,在中枢神经系统具有更重要的生物学活性^[3]。雌激素通过两条途径起作用。第一种是膜效应,暴露于 17β -雌二醇的神经元记录到钾电流快速、可逆的增强。第二种是基因效应。同其他类固醇激素一样,雌激素能被

动进入细胞内,结合并激活雌激素受体,受体是二聚体核蛋白,结合后受体复合物形成转录因子,与基因上激素受体元件结合从而改变细胞反应性。通过对小鼠海马CA1区的研究发现,雌激素可以增强谷氨酸的转化,减弱 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的抑制作用,从而增加神经元的异常放电^[4]。雌激素也可通过延长抑制性突触后电流而减弱GABA的抑制作用。

雌激素长期被认为具有促惊厥的作用,但事实上由于剂量、给药途径、急/慢性管理,自身激素环境和雌激素种类不同,雌激素效应更为复杂^[5]。生理剂量下雌激素没有明显的促惊厥作用。而在与排卵相关的雌激素高峰出现期间,癫痫女性似易受其促惊厥效应的影响。Frye等^[6]指出雌激素可以通过增加孕激素代谢产物别孕烯醇酮的生成来加强孕激素的抗癫痫作用。

1.2 孕激素

孕激素包括孕酮(progesterone, P)和孕酮的衍生物 5α -二氢孕酮及 3α -羟基- 5α -孕酮(allopregnanolone, AP)。孕酮习惯上被称为孕激素。发挥抗癫痫作用的主要是AP,它是GABA传导性正性

收稿日期: 2013-04-11; 修回日期: 2013-05-31

作者简介: 朱葛敏(1984-),女,在读硕士,主要从事癫痫及危重症的研究。

通讯作者: 江文(1969-),男,科室副主任,教授,博士,博/硕士生导师,主要从事癫痫、危重症的研究。E-mail: jiangwen@fmmu.edu.cn。