

[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多囊卵巢综合征, 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 (gamma 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。

别构调节剂^[7]。

在实验模型中, P 和 AP 周期性增减可预知地改变癫痫易感性。AP 对 GABA 传导性的影响受制于 GABAA 受体反馈机制。随着内源性神经递体水平的变化和调节 GABAA 受体的药物如苯二氮䓬类的使用^[8], GABAA 受体亚基发生代偿性改变。如长期暴露于 AP, 大鼠海马区 GABAA 受体 $\alpha 4$ -亚基表达增加, 导致 GABAA 受体对苯二氮䓬类敏感性降低。

1.3 睾酮

睾酮也是神经类固醇, 有两个主要的生物学活性代谢产物: 雌二醇和 3α -雄烷二醇 (5α -androstane- 3α -diol, 3α -DIOL)。两者对神经兴奋的作用是相反的。通过细胞色素 P450 酶和芳香化酶的作用它可转化为雌二醇。同时在前列腺、肝脏、皮肤和大脑颗粒细胞合成 3α -DIOL。 3α -DIOL 与 AP 结构相似, 具有相似的还原代谢途径, 可调节 GABAA 受体活性。 3α -DIOL 对戊四氮或苦味毒诱导的癫痫发作有剂量依赖性抑制作用。雄甾酮和 5β -雄酮是男性内源性睾酮代谢产物, 也具有抗惊厥性能^[9]。

2 抗癫痫药对生殖激素的作用

诱导肝代谢酶的抗癫痫药被称为具有酶诱导作用的抗癫痫药, 能直接改变生殖激素的浓度, 也能诱导性激素结合球蛋白的合成, 降低血清中游离性激素浓度。

2.1 丙戊酸钠

丙戊酸钠 (valproate, VPA) 能诱导睾酮浓度增加, 引起卵巢相关的雄激素综合征^[10]。许多抑制性机制参与此效应: ①直接抑制细胞色素 P450 同工酶 2C9 和 2C19, 中止睾酮向雄烯二酮转化; ②抑制芳香化酶, 中止睾酮向雌二醇转化; ③抑制环氧化物水解酶, 抑制睾酮向雌激素的转化。

Morrell 等^[11]发现 VPA 诱导多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 发生的可能性与开始服用 VPA 的年龄相关。他们在比较 VPA 和拉莫三嗪 (lamotrigine, LTG) 对内分泌影响的研究中发现, 与 LTG 治疗组相比, <26 岁开始 VPA 治疗的女性癫痫患者更易发生 PCOS; 而 >26 岁开始治疗两组无明显差异。另外, 开始 VPA 治疗的年龄越小, 其血清睾丸激素水平升高越显著。这一发现显示 VPA 对卵巢雄激素分泌的直接作用导致了 PCOS 的发生, 而青年女性患者更易发生不良反应。

2.2 卡马西平

Lofgren 等^[12]报道服用卡马西平 (carmazepine, CBZ) 的女性癫痫患者具有低总睾酮浓度和游离雄激素指标 (睾酮/性激素结合球蛋白)。而无诱导代谢酶作用的抗癫痫药对雄激素基本无效。Los-sius 等^[13]证实具有酶诱导性的抗癫痫药物的作用是可逆的: 停用 CBZ 的患者总睾酮浓度和游离雄激素指标显著增加。

2.3 拉莫三嗪

目前尚无关于拉莫三嗪 (LTG) 对生殖内分泌影响研究的报道。LTG 对肝 P450 系统无任何影响, 也不会降低口服避孕药的疗效。Roste 等^[14]研究证实长期饲喂 LTG 的非癫痫大鼠卵巢形态没有发生改变, 而饲喂 VPA 则发生了病理性改变。这些研究表明 LTG 对女性癫痫患者不会导致体重、内分泌、代谢功能等的变化。

2.4 左乙拉西坦

Harden 等^[15]发现男性患者用左乙拉西坦 (levetiracetam, LEV) 治疗 1 月后总睾酮水平增加。Taubol 等^[16]在应用人卵巢细胞的基础研究中发现, LEV 对雌二醇分泌无影响, 但 LEV 和 VPA 均促进卵巢细胞的凋亡。

3 生殖激素和月经性癫痫

整个月经周期 (28 d 为例) 中, 月经来潮为第 1 天, 月经来潮前 14 d (-14 d) 为排卵日。月经周期有 2 个阶段: 卵泡期第 1~14 d, 黄体期 15~28 d。在卵泡期, 卵泡生长, 有最多卵泡受体的卵泡成为含有卵母细胞的排卵卵泡。在第 14 d, 卵母细胞被释放, 非优势卵泡退化。黄体期时优势卵泡形成分泌孕酮的黄体。

3.1 月经性癫痫

癫痫发作大部分不是杂乱无章的, 存在一定的规律。女性癫痫患者中癫痫发作主要发生于月经周期的某个时期, 称为月经性癫痫。Herzog 等^[17]认为月经周期中癫痫发作呈周期性恶化, 发作频率比基础频率增加 2 倍以上, 提示月经性癫痫可能, 并将月经性癫痫分为 3 型: 月经型、排卵型和黄体功能不足型。

月经型: 癫痫发作在经期前后 (-3 至 +3 d) 加重, 月经前期孕激素及其代谢产物的水平急剧下降, 对 GABA 的作用降低, 神经元的兴奋性升高。是最常见的形式。

排卵型: 排卵前 (+10 至 +15 d) 加重, 但月经

周期正常。排卵期,雌激素水平达到峰值,而孕激素处于相对较低的水平,雌激素/孕激素的比率最高,癫痫发作的频率和严重程度增加。

黄体功能不足型:包括整个周期的后半期(+10 d 至下周期+3 d)。黄体功能不足,无反射性排卵,患者血清孕激素水平低。由于血清孕激素缺乏,不足以维持 GABA 受体的活性,大脑皮质运动神经元的兴奋性升高。

总之,月经性癫痫与雌、孕激素周期变化有关。

3.2 月经性癫痫的治疗

40% 女性癫痫患者为月经性癫痫。目前国际上还未对月经性癫痫的治疗方案作出统一的规定,其治疗药物主要是 AEDs、乙酰唑胺和性激素。

乙酰唑胺治疗月经性癫痫已有 50 年,一般是在月经前 3~7 d 至月经 1 d,每日用 250~500 mg。

安宫黄体酮是合成的孕酮类避孕药。标准剂量是每 10~12 周,150 mg 肌肉注射。像许多抗癫痫药一样,安宫黄体酮有增加骨质疏松的风险。此外,停止使用安宫黄体酮可导致癫痫恶化和需较长时间恢复生育能力。

天然孕酮可转化为四氢孕酮(神经甾体抗惊厥药),可用来控制癫痫发作。可能的副作用为乳房疼痛、肥胖、抑郁、阴道不洁。

4 癫痫和抗癫痫药对生育功能的影响

癫痫患者合并多囊卵巢综合征、性欲低下、不孕或更年期提前的比例增加。癫痫本身可干扰内分泌水平,导致下丘脑功能紊乱,对男女性患者雄激素水平的影响不同。其中男性雄激素减少,女性则相反。由于抗癫痫药对生殖激素代谢影响,癫痫对中枢生殖激素的作用尚未知晓。

4.1 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是不孕症的一个主要原因,与普通人群相比,癫痫女性的发病率高。2003 年 5 月在荷兰鹿特丹召开的专家会议上,专家推荐 PCOS 诊断标准为:以下三项中至少有两项,并排除其他疾病时可诊断为 PCOS:①稀发排卵或不排卵;②临床和(或)生化检查有高雄激素表现;③超声检查发现 PCO。PCOS 被认为是多基因的,环境易感性的疾病,下丘脑功能紊乱引起 PCOS 发病率增加和提早绝经。癫痫和 PCOS 的相关性归结于下丘脑功能紊乱和使用 VPA 使得出现 PCOS 相关特性的危险性增加。

因此女性癫痫患者需观察是否有:月经周期紊

乱、多毛症、痤疮、秃顶和体重指数变化。如果出现了 PCOS 特征,内分泌专家,妇科专家都应参与治疗方案制定。对于可能生育的女性患者,VPA 有较高的致畸性和神经发育危险因素要避免使用,其它类药物的致畸性也应该考虑在内。

4.2 性功能障碍

部分癫痫患者具有生理上的性功能障碍。具有酶诱导作用的抗癫痫药减少雄激素水平的作用和病耻感对性功能的负面影响提示管理途径须多维化。评估如睾酮水平,抗癫痫药对激素水平的影响,评估抑郁、焦虑和一些社会因素等。

4.3 不孕不育

癫痫患者的人口出生率降低,包括社会心理因素如选择不育,还包括一些生物学因素如卵巢功能早衰,无排卵周期比率的增加和 PCOS 的频发等。对于男性癫痫患者,异常精子发生可能增加了不育症的风险。已有研究证实联合用抗癫痫药可促使女性患者不孕,具有酶诱导作用的抗癫痫药能损伤男性精子质量^[18]。尚无明确预防癫痫患者不育症的对策。如果未采取措施 6 月以上还没怀孕,就应考虑包括抗癫痫药物的癫痫相关因素。女性患者需评估月经周期,包括排卵周期的频率,PCOS 的存在,或围绝经期综合征的早发。男性患者需对精子质量评价,如发现异常,尤其是正在使用 VPA 或 CBZ 的,应考虑换药。

4.4 停经

女性癫痫患者具有绝经期提前的风险,这与下丘脑-垂体-性腺功能紊乱有关。最早报道约 14% 女性癫痫患者有卵巢功能早衰,而正常组为 4%^[19]。绝经期提早的风险似与发作频率有关。较少发作的患者绝经年龄为 50~51 岁,而经常发作的患者绝经年龄为 46~47 岁。

几乎 2/3 的围绝经期患者在围绝经期发作增加,提示月经性癫痫的病史与围绝经期发作增加显著相关。这些发现与激素敏感型女性癫痫的推测机制一直;在围绝经期,随着 FSH 高水平,雌二醇水平保持不变,稳定升高,或急剧变化直到绝经期开始。然而,随着无排卵循环的增加,孕酮高峰在围绝经期很少出现,雌二醇/孕酮比值的提高可能促进围绝经期发作频率的增加。月经前一周发作的患者可能绝经期减少发作。围绝经期患者很多采用激素替代治疗,与癫痫发作增加密切相关。有关倍美安随机、双盲、空白对照实验^[20]发现发作频

率显著增加与倍美安剂量成正相关。

因此,应该劝告女性癫痫患者在围绝经期格外警惕癫痫发作,尤其是那些有月经性癫痫的患者。而围绝经期女性患者使用激素替代疗法应仔细商榷。

月经性癫痫常伴有性激素水平异常,抗癫痫药物也可加重性激素水平异常。今后我们需进一步研究稳定激素水平类药物对月经性癫痫的治疗效果的影响,分析癫痫患者不育的风险,帮助引导计划生育。希望在不久的将来,上述相关知识的应用能给癫痫患者带来福音。

参 考 文 献

- [1] Chen DK, So YT, Fisher RS, et al. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2005, 65(5): 668-675.
- [2] Mytinger JR, Joshi S. The current evaluation and treatment of infantile spasms among members of the Child. Neurology Society. *J Child Neurol*, 2012, 27(10): 1289-1294.
- [3] Reddy DS. Pharmacology of Catamenial epilepsy. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2004, 26(7): 547-561.
- [4] MacLusky NJ, Luine V, Hajszan T, et al. The 17 α and 17 β isomers of estradiol both induce rapid spine synapse formation in the CA1 hippocampal subfield of ovariectomized female rats. *Endocrinology*, 2005, 146(1): 287-293.
- [5] Velíšková J, Velíšek L. β -Estradiol increases dentate gyrus inhibition in female rats via augmentation of hilar neuropeptide Y. *J Neurosci*, 2007, 27(22): 6054-6063.
- [6] Frye CA, Rhodes ME. Estrogen-priming can enhance progesterone's antiseizure effects in part by increasing hippocampal levels of allopregnanolone. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 81(4): 907-916.
- [7] Reddy DS. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res*, 2010, 186: 113-137.
- [8] Reddy DS, Gould J, Gangisetty O. A mouse kindling model of perimenstrual catamenial epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 341(3): 784-793.
- [9] Kaminski RM, Marini H, Kim W, et al. Anticonvulsant activity of androsterone and etiocholanolone. *Epilepsia*, 2005, 46(6): 819-827.
- [10] Nelson-De Grave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology*, 2004, 145(2): 799-808.
- [11] Morrell MJ, Hirsch LJ, Weintraub D, et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology*, 2004, 63(6): 1022-1026.
- [12] Löfgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, et al. Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1441-1446.
- [13] Lossius MI, Taubøll E, Mowinkel P, et al. Reversible effects of anti-epileptic drugs on reproductive endocrine function in men and women with epilepsy—a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsia*, 2007, 48(10): 1875-1882.
- [14] Roste LS, Taubøll E, Berner A, et al. Valproate, but not lamotrigine, induces ovarian morphological changes in Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol*, 2001, 52(6): 545-552.
- [15] Harden CL, Nikolov BG, Kandula P, et al. Effect of levetiracetam on testosterone levels in male patients. *Epilepsia*, 2010, 51(11): 2348-2351.
- [16] Taubøll E, Gregoraszczyk EL, Wojtowicz AK, et al. Effects of levetiracetam and valproate on reproductive endocrine function studied in human ovarian follicular cells. *Epilepsia*, 2009, 50(8): 1868-1874.
- [17] Herzog AG. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure*, 2008, 17(2): 151-159.
- [18] Sukumaran SC, Sarma PS, Thomas SV. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. *Neurology*, 2010, 75(15): 1351-1355.
- [19] Klein P, Serje A, Pezzullo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia*, 2001, 42(12): 1584-1589.
- [20] Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*, 2006, 47(9): 1447-1451.