

• 论著 •

女性癫痫患者血清性激素水平的调查研究

朱葛敏¹ 徐晓霞² 江文¹

1. 第四军医大学西京医院神经内科 陕西省西安市 710032

2. 武警陕西省总队医院神经内科 陕西省西安市 710054

摘要:目的 了解癫痫发作频率、抗癫痫单药/联合用药治疗及围经期癫痫对女性癫痫患者性激素水平的影响。方法 测定入组的87例女性癫痫患者血清泌乳素、雌激素、孕激素、睾酮水平,根据发作频率、单药/联合用药治疗及是否围经期癫痫分组,并比较不同组间性激素的变化。结果 高发作频率组泌乳素升高率及发病年龄明显高于低发作频率组和无癫痫发作组;其孕激素下降率高于低发作频率组(P 均 <0.05)。联合用药治疗组睾酮升高率明显高于单药治疗组($P<0.05$)。围经期癫痫组泌乳素升高率、孕激素下降率及雌/孕比值明显高于非围经期癫痫组(P 均 <0.05)。结论 泌乳素升高与近期癫痫发作有关;孕激素下降与癫痫发作严重性有关;抗癫痫药物影响性激素水平,尤以联合应用丙戊酸钠对睾酮作用显著。孕激素、雌/孕比与围经期癫痫密切相关,孕激素补充疗法可能是治疗围经期癫痫的一条有效途径。

关键词:性激素;发作频率;抗癫痫药;围经期癫痫

Investigation of serum sex hormone levels in women with epilepsy

ZHU Ge-Min, XU Xiao-Xia, JIANG Wen. Department of Neurology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Abstract: Objective To investigate the effects of seizure frequency, antiepileptic monotherapy/combination therapy, and perimenstrual epilepsy on serum sex hormone levels in women with epilepsy. **Methods** Eighty-seven women with epilepsy were included in the study and grouped according to seizure frequency, monotherapy or combination therapy, and presence or absence of perimenstrual epilepsy. Serum levels of prolactin (PRL), estradiol (E_2), progesterone (P), and testosterone (T) were determined and compared between the groups. **Results** The rate of elevation of PRL level and age of onset in the high-seizure frequency group were significantly higher than those in the low-seizure frequency group and control group ($P<0.05$), and the rate of decline of P level in the high-seizure frequency group was significantly higher than that in the low-seizure frequency group ($P<0.05$). The combination therapy group had a significantly higher rate of elevation of T level than the monotherapy group ($P<0.05$). Compared with the non-perimenstrual epilepsy group, the perimenstrual epilepsy group had significantly higher rate of elevation of PRL level, rate of decline of P level, and E_2/P ratio ($P<0.05$ for all). **Conclusions** Elevated PRL level is associated with recent seizures. The decline of P level is associated with the severity of seizure. The levels of sex hormones are influenced by antiepileptic drugs, especially combination therapy with sodium valproate that has a marked impact on T level. P level and E_2/P ratio are closely related to perimenstrual epilepsy, and P replacement therapy may be an effective way to treat perimenstrual epilepsy.

Key words: sex hormone; seizure frequency; antiepileptic drug; perimenstrual epilepsy

癫痫是最常见的神经科疾病之一。癫痫患者生殖内分泌功能易发生异常,明确癫痫患者体内性激素水平变化、癫痫发作与性激素相关性具有重要临床意义,但相关报道不多,结果也各异。本研究

通过比较癫痫发作频率、围经期癫痫及抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)单药/联合治疗组女性患者体内血浆激素水平的变化,了解各自对血浆激素水平的影响。

基金项目:陕西省自然科学基金(2012SF2-08-1)

收稿日期:2013-09-17;修回日期:2013-12-10

作者简介:朱葛敏(1984-),女,2011级在读硕士,主要从事癫痫和危重症的研究。

通讯作者:江文,教授,博士生导师。E-mail:jiangwen@fmmu.edu.cn。

1 对象与方法

1.1 对象

入选本研究的 87 例女性癫痫患者均为 2012 年 9 月至 2013 年 7 月就诊于本院门诊的患者, 诊断符合国际抗癫痫联盟 1989 年制定的关于癫痫和癫痫综合征的诊断标准, 正规服用抗癫痫药物 ≥ 1 年, 血药浓度在正常范围; 年龄 13 ~ 44 岁。排除孕妇、肿瘤患者及患有内分泌疾病患者, 及研究过程中出现癫痫持续状态者。

入组患者年龄 (24.0 ± 6.8) 岁, 起病年龄 (10.6 ± 6.6) 岁, 病程 (13.41 ± 5.52) 年。癫痫发作类型分类中单纯部分性发作、复杂部分性发作 14 例 (16.1%), 全面性发作、部分继发全面性发作 73 例 (83.9%)。性激素异常的患者 41 例 (47.1%), 月经紊乱的患者有 42 例 (48.3%)。患者均服药治疗, 其中 43 例采用联合治疗 (49.4%)。11 例围经期癫痫 (围经期前后癫痫发作明显增多, 且占每月发作次数的 70% 以上)。

1.2 研究方法

1.2.1 性激素测定 于围经期 20 ~ 22 d (闭经者随机时间), 清晨空腹抽肘静脉血 3 ml, 用放射免疫分析法测定泌乳素 (prolactin, PRL)、雌激素 (estradiol, E_2)、孕激素 (progesterone, P)、睾酮 (testosterone, T) 水平。女性黄体期各项参考范围为: 泌乳素 4.79 ~ 23.3 ng/ml; 雌激素 43.8 ~ 211 pg/ml; 孕激素 1.7 ~ 27 ng/ml; 睾酮 2.9 ~ 48.1 ng/ml。

1.2.2 癫痫发作分组 根据近 6 月癫痫发作频率 (seizure frequency score, SFS) 将患者分为 3 组: ①无癫痫发作组 (SFS1 组): 无癫痫发作; ②低发作频率组 (SFS2 组): 发作频率 ≤ 1 次/月; ③高发作频率组 (SFS3 组): 发作频率 > 1 次/月^[1]。

1.2.3 月经评估 月经规律定义为既往 6 个月

内月经周期 22 ~ 35 d, 且周期间相差 ≤ 4 d。反之为月经紊乱。

1.2.4 药物分组 根据癫痫患者抗癫痫药物的使用情况, 分为单药治疗组和联合药物治疗组。

1.2.5 癫痫分类 围经期癫痫: 癫痫发作在围经期前后 ($-3 \sim +3$ d) 加重, 且占每月总发作次数的 70% 以上; 无此规律则为非围经期癫痫。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 系统软件进行分析。对符合正态分布并方差齐性计量资料进行成组 t 检验或方差分析, 对方差分析有统计学意义数据进一步进行组间 LSD 检验。对计数资料采用 χ^2 检验或者 Fisher's 精确检验, 有统计学意义数据进一步行组间 χ^2 检验, 并矫正 α 值。P 值 < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癫痫患者各发作频率组血清性激素水平的比较

SFS3 组发病年龄明显小于 SFS1 组; 围经期癫痫发生率各组间差异有统计学意义; SFS3 组围经期癫痫的发生率明显高于 SFS1 及 SFS2 组; SFS3 组 PRL 升高率明显高于 SFS1 组; SFS3 组孕激素下降率高于 SFS2 组 (P 值均 < 0.05), 见表 1、表 2。

表 1 癫痫患者各发作频率组基本情况比较 [$\bar{x} \pm s; n(\%)$]

	SFS1	SFS2	SFS3	P 值
例数	32	32	23	
年龄	23.9 ± 7.34	24.0 ± 6.81	24.3 ± 6.45	0.978
发病年龄	$14.6 \pm 5.04^{\Delta}$	13.9 ± 5.34	11.0 ± 5.94	0.048
病程	9.3 ± 6.54	10.1 ± 6.70	13.2 ± 6.14	0.075
联合治疗	12(37.5)	15(46.9)	16(69.6)	0.056
月经紊乱	15(46.9)	17(53.1)	10(43.5)	0.764
围经期癫痫	2(6.2) ^{Δ}	1(3.2) ^{Δ}	8(34.8)	0.005

注: Δ 为与 SFS3 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 不同癫痫发作频率组血清性激素水平的比较 [$n(\%)$]

组别	例数	PRL		E_2		P		T	
		正常	升高	正常	升高	正常	升高	正常	升高
SFS1	32	32(100)	0 ^{Δ}	28(87.5)	4(12.5)	25(78.1)	7(21.9)	26(81.2)	6(18.8)
SFS2	32	29(90.6)	3(9.4)	25(78.1)	7(21.9)	30(93.8)	2(6.2) ^{Δ}	21(65.6)	11(34.4)
SFS3	23	19(82.6)	4(17.4)	18(78.3)	5(21.7)	15(65.2)	8(34.8)	16(69.6)	7(30.4)

注: Δ 为与 SFS3 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 单药/联合治疗组性激素水平的比较

单药治疗组睾酮升高率明显低于联合治疗组,

两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表3 单药/联合治疗组性激素水平的比较 [n(%)]

组别	例数	PRL		E ₂		P		T	
		正常	升高	正常	升高	正常	升高	正常	升高
单药治疗	44	42(95.5)	2(4.5)	37(84.1)	7(15.9)	37(84.1)	7(15.9)	39(88.6)	5(11.4) [△]
联合治疗	43	37(88.4)	5(11.6)	34(79.1)	9(20.9)	33(76.7)	10(23.3)	24(55.8)	19(44.2)

注: [△] 为与联合治疗组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 围经期/非围经期癫痫组患者血清性激素水平的比较

围经期癫痫组雌/孕比值明显高于非围经期癫痫组; 围经期癫痫组泌乳素水平升高率明显高于非围经期癫痫组, 围经期癫痫组孕激素下降率高于非围经期癫痫组 (P 值均 < 0.05), 见表4、表5。

表4 围经期/非围经期癫痫组基本情况 [$\bar{x} \pm s$; n(%)]

	围经期癫痫	非围经期癫痫	P 值
例数	11	76	
年龄	25.09 \pm 6.52	23.81 \pm 6.95	0.568
发病年龄	14.00 \pm 5.35	13.31 \pm 5.61	0.702
病程	11.09 \pm 4.66	10.51 \pm 6.93	0.788
联合用药	8(72.7)	35(46.7)	0.106
月经紊乱	6(54.5)	33(49.3)	0.747
Lg(E ₂ /P)	2.37 \pm 0.705 [△]	1.63 \pm 0.559	0.000

注: [△] 为与非围经期癫痫组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表5 围经期/非围经期癫痫组血清性激素水平的比较 (n(%))

组别	例数	PRL		E ₂		P		T	
		正常	升高	正常	升高	正常	升高	正常	升高
围经期癫痫	11	7(63.6)	4(36.4) [△]	9(81.8)	2(18.2)	6(54.5)	5(45.5) [△]	6(54.5)	5(25.0)
非围经期癫痫	76	73(96.0)	3(4.0)	62(81.6)	14(18.4)	64(84.2)	12(15.8)	57(75)	19(25)

注: [△] 为与非围经期癫痫组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

癫痫是一种常见的中枢神经系统疾病, 目前很多基础和临床研究已经表明癫痫发作、抗癫痫药 (antiepileptic drugs, AEDs) 和激素之间存在相互作用。与普通人群相比, 癫痫患者的生育能力低, 患生殖内分泌疾病的比例高。本研究发现癫痫多见于青少年和成年人, 且发作频率高者发病年龄较小, 与以前报道^[1] 结果一致。

癫痫本身对生殖内分泌系统具有很大影响。与同龄普通人群相比, 癫痫人群生殖内分泌障碍更常见, 本研究中患者存在血浆激素水平的异常: 泌乳素、雌激素和睾酮升高, 孕激素下降。而这些激素水平改变率较正常人群高, 说明这些患者可能存在相对的黄体功能不全。

癫痫发作可能与垂体激素分泌增加相关。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^[2]。我们比较了不同癫痫发作组性激素水平, 证实了近期有癫痫发作的患者泌乳素水平升高明显, 而高发作频率组患者孕激素下降率较高, 提示孕激素具有抗癫痫作用, 这些与以往研究^[3,4] 结果相吻合。

我们比较了抗癫痫药物单药治疗组和联合治疗组患者的激素水平, 证实了抗癫痫药物对激素分

泌的影响。两组患者存在激素水平的异常, 尤以联合治疗组多见。入组联合治疗组的患者所服药物中多有丙戊酸盐 (valproate, VPA), 且服用丙戊酸盐的患者多测得睾酮水平升高。VPA 能诱导睾酮浓度增加, 引起卵巢相关的雄激素综合征^[5]。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; ④VPA 刺激卵泡内膜细胞睾酮的分泌^[6,7]。

Morrell 等^[8] 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 岁开始服用 VPA 治疗的女性癫痫患者更易发生 PCOS; 而 > 26 岁开始治疗两组无显著性差异。另外, 开始 VPA 治疗的年龄越小, 其血清睾酮激素水平升高越显著。这一发现提示 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。服药后癫痫患者睾酮水平的升高与日后内分泌激素紊乱及生殖系统疾病高发的关系需进一步的长期临床观察来证实。

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^[9]。Herzog 等^[10]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:围经期型、排卵型和黄体功能不全型。围经期型:癫痫发作在围经期前后(−3—+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—+15 d)加重,但月经期正常。黄体功能不全型:包括整个周期的后半期(+10 d—下周期+3 d)。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。

本研究发现围经期癫痫患者的发作频率明显高于非月经性癫痫,且使用联合治疗的较多,提示围经期癫痫较非围经期癫痫难于控制症状。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。近期的一项大型临床实验发现孕激素治疗围经期癫痫具有高效性^[11]。该研究发现随着孕激素疗法尤以围经期癫痫患者的发作频率明显降低,提示围经期癫痫严重性与孕激素水平密切相关,孕激素补充疗法可能对围经期癫痫的治疗提供重要作用。安宫黄体酮和天然孕酮是孕激素补充疗法常用药物。安宫黄体酮是合成的孕酮类避孕药,使用它将增加骨质疏松的风险,治疗中停止使用它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),用来控制癫痫发作,可能的不良反应为乳房疼痛、肥胖、抑郁和阴道不洁。孕激素补充疗法需有多学科专家共同制定,不良反应较多,其有效使用范围尚在摸索中,未广泛普及应用。

本研究发现围经期癫痫患者孕激素降低率明显高于非围经期癫痫患者,且雌/孕明显增高,均提示孕激素补充疗法的可实施性。但口服孕激素具有潮热、阴道出血、高血压等不良反应,是否采用孕激素补充治疗还需大量临床试验证实。而对于已使用孕激素治疗的患者而言,如果在使用过程中出现高血压和子宫出血等不良反应,应在医师的指导下调整用药。

本研究发现癫痫发作频率高者发病年龄较小,证实了泌乳素升高与近期是否癫痫发作有关,睾酮升高多与丙戊酸盐的使用有关,而孕激素下降与癫痫发作严重性相关,并进一步发现孕激素、雌/孕与围经期癫痫密切相关。

总之,癫痫患者血清性激素水平受多因素影响,深入探索性激素与癫痫的关系,将有利于癫痫,尤其是围经期癫痫的治疗。

参 考 文 献

- [1] Murialdo G, Magri F, Tamagno G, et al. Seizure frequency and sex steroids in women with partial epilepsy on antiepileptic therapy. *Epilepsia*, 2009, 50(8): 1920-1929.
- [2] 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.
- [3] Herzog AG, Fowler KM, Sperling MR, et al. Variation of seizure frequency with ovulatory status of menstrual cycles. *Epilepsia*, 2011, 52(10): 1843-1848.
- [4] Murialdo G, Magri F, Tamagno G, et al. Seizure frequency and sex steroids in women with partial epilepsy on antiepileptic therapy. *Epilepsia*, 2009, 50(8): 1920-1926.
- [5] Nelson-De Grave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, et al. Valproate potentiates androgen biosyntheses in human ovarian theca cells. *Endocrinology*, 2004, 145(2): 799-808.
- [6] 刘金勇,刘嘉茵,韩素萍,等. VPA 对卵泡内膜细胞雄激素分泌及相关甾体合成酶改变的影响. *生殖与避孕*, 2005, 21(11): 655-658.
- [7] Morrell MJ, Isojarvi J, Taylor AE, et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res*, 2003, 54(2-3): 189-199.
- [8] Morrell MJ, Hirsch LJ, Weintraub D, et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology*, 2004, 63(6): 1022-1026.
- [9] Herzog AG. Catamenial epilepsy: Definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure*, 2008, 17(2): 151-159.
- [10] Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia*, 1997, 38(10): 1082-1088.
- [11] Herzog AG, Fowler KM, Kalayjian LA, et al. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy. *Neurology*, 2012, 78(24): 1959-1966.