

抗癫痫药物对骨骼健康影响的研究进展

刘燕霞 综述 曹丽丽 审校

山东大学齐鲁医院神经内科, 山东省济南市 250012

摘要: 癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 目前控制癫痫发作以抗癫痫药物(AEDs)为主, 国内外大量研究表明长期应用抗癫痫药物会影响骨骼健康。本文从传统 AEDs 和新型 AEDs 对骨代谢相关血清学标志物、骨密度的影响、可能机制及 AEDs 使用者骨骼健康的监测、预防等方面进行综述。

关键词: 癫痫; 传统抗癫痫药物; 新型抗癫痫药物; 维生素 D; 骨代谢

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.020

癫痫是最常见的神经系统疾病之一, 据统计全世界约有五千万人罹患癫痫, 中国癫痫流行病学调查显示我国癫痫患病率为 0.5%, 首次发病年龄多在儿童、青少年时期^[1]。癫痫的治疗仍以药物治疗为主, 其他治疗包括饮食疗法、外科手术及电刺激等。尽管传统抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)仍在使用, 但在现代医学快速发展的背景下, 近年来各种新型 AEDs 投入使用并取得了良好的效果。一般情况下, 癫痫患者需长期服用 AEDs 治疗(至少 3~5 年), 这期间有可能出现各种不良反应。自 20 世纪 60 年代, Kruse 等^[2]首次提出了 AEDs 有可能对骨代谢有影响。此后, 国内外大量研究表明, 长期服用 AEDs 会影响骨骼健康。但大多数患者可能要持续数年甚至更长的时间, 才会出现与骨骼异常相关的临床表现, 因而早期很难引起重视。

癫痫患者中约 60% 在儿童期起病, 童年及青春期是骨骼矿化的关键时期, 研究表明青春期中骨密度峰值的高低将决定晚年病理性骨折和骨质疏松症的风险大小。因此, 在这个决定性时期, 骨密度(bone mineral density, BMD)的降低可能对晚年的骨骼健康产生不良影响, 我们对此应予以重视^[3]。癫痫患者的骨折发生率比普通人增高, 超过 50% 的癫痫患者有骨代谢异常^[4-6], 其中儿童癫痫患者的骨折发生率是健康儿童的 2~6 倍^[7]。然而, 目前缺乏癫痫患者骨骼健康管理指南, 对于是否应该在癫痫患者 AEDs 治疗的同时给予监测、预防和添加治疗骨骼问题仍存在争议。本文就传统和新型 AEDs 对骨代谢相关血清学标志物、骨密度的影响

与机制以及 AEDs 使用高危人群骨骼健康的监测、预防等方面进行综述, 以期提高对抗癫痫治疗引起的骨骼问题的重视, 减少癫痫患者尤其是老年患者的骨折风险。

1 传统 AEDs 对骨骼健康的影响

多项研究显示 AEDs 的使用可致血清骨代谢标志物异常, 如低钙血症、低磷血症、维生素 D 降低及缺乏、碱性磷酸酶升高、甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)升高等, 从而进一步导致骨密度的降低, 甚至发生骨软化症及佝偻病^[8]。传统 AEDs 以酶诱导型为主, 国内外多项研究已表明, 此类 AEDs 会对骨代谢产生不利影响。一项来自于印度的前瞻性临床研究结果表明, 与健康儿童相比, 癫痫儿童使用 AEDs 后, 维生素 D 缺乏率明显增加, 碱性磷酸酶明显升高, 血钙明显降低, 其中, 卡马西平和丙戊酸与维生素 D 缺乏显著相关。经多因素回归校正后, AEDs 与维生素 D 缺乏症呈独立相关^[9]。Sreedharan 等^[10]和 Yildiz 等^[11]的临床研究也得出了相似的结果。除此之外, Albaghdadi 等^[12]和 Sonmez 等^[13]还发现丙戊酸盐可导致骨密度的降低。研究表明癫痫患者应用 AEDs 治疗后, 检测腰椎、髌关节等部位的 BMD 显著降低, 导致骨质疏松及骨折的风险增加, 长期使用 AEDs 的患者骨折风险增加 2~3 倍, 可表现为髌关节/脊柱骨折和 Colles 骨折, 其中以酶诱导型 AEDs 致骨折风险增加为主^[14-18]。

Garip 等^[19]在动物实验中对比较了癫痫发作与 AEDs 对骨代谢的影响, 结果表明, 与正常对照组相比, 癫痫发作组和卡马西平治疗组的骨矿物质含量

收稿日期: 2018-04-25; 修回日期: 2018-11-29

作者简介: 刘燕霞(1994-), 女, 硕士研究生。

通信作者: 曹丽丽(1972-), 女, 主任医师, 博士研究生, 主要从事癫痫及运动神经元病的基础及临床研究。E-mail: qiluell@163.com。

较低,骨强度降低,其中以脊柱和骨皮质最为严重。除此之外,两组的血清维生素D水平和血钙降低,但PTH和骨转换生物标志物的显著升高仅见于药物治疗组,由此说明,癫痫发作及AEDs均可影响骨代谢。

2 新型AEDs对骨骼的影响

新型AEDs对骨代谢的影响因研究数据有限,还未得出统一的结论。最近一项来自于西班牙的横断面研究结果表明,与健康对照组相比,左乙拉西坦组的血清维生素D缺乏率和血清钙降低率明显增高,而碱性磷酸酶及甲状旁腺素无明显差异^[20]。然而,Singla等^[21]的研究却得出了不同的结论,酶诱导及非酶诱导型AEDs对血清维生素D、血清磷及腰椎和股骨BMD均无明显影响。近年来大量的临床研究证实了新型AEDs对骨代谢影响的不确定性^[11,13,20,21,27,28,40]。由此可见,仍需进一步的大规模相关研究去探讨新型AEDs对骨代谢的影响。

3 AEDs致骨代谢异常机制

维生素D对于骨骼生长和重塑必不可少,其减少或缺乏通常被认为是癫痫患者骨质流失的主要原因^[15]。AEDs致骨代谢异常及骨质疏松的机制可能有:①酶诱导型AEDs加速维生素D代谢,致其活性形式分解增加,血清维生素D水平下降^[29]。②非酶诱导型AEDs可致低钙血症,进而刺激PTH释放增加导致骨钙释放,用以升高血钙^[24,25,30]。③AEDs对生长板软骨细胞具有直接的抑制作用,导致不依赖维生素D及钙代谢的生长受限。④降钙素缺乏:研究表明,AEDs可能通过作用于细胞钙离子通道抑制甲状腺C细胞释放降钙素,进一步导致骨质流失^[26]。⑤AEDs可致高同型半胱氨酸血症,与骨微结构改变和骨脆性增加有关。⑥干扰维生素K代谢,可降低维生素K依赖蛋白与钙的结合。⑦雌激素减少。⑧对破骨细胞的直接作用等^[22]。

丙戊酸对骨代谢影响的机制主要包括减少成骨细胞增殖,影响胶原合成以及诱导维生素D分解代谢,除了上述直接作用之外,丙戊酸也可通过影响其他内分泌器官的间接作用导致骨质流失^[28]。托吡酯是一种碳酸酐酶抑制剂,可能导致慢性代谢性酸中毒,从而导致维生素D的吸收减少及甲状旁腺素的激活。体外实验表明,治疗剂量甚至较低剂量的苯妥英和卡马西平可直接降低细胞增殖速率,抑制人成骨细胞增殖^[25]。

4 维生素D在治疗癫痫中的作用

Abdel等^[31]发现在戊四唑致痫大鼠模型中维生素D本身具有抗癫痫、改善认知和抗氧化作用,并且增强了拉莫三嗪在慢性癫痫发作模型中的抗癫痫作用。另一项研究得出了相似的结论^[32]。此外,Uyanikgil等^[33]则通过动物实验证实了维生素D受体激动剂帕立骨化醇的抗癫痫作用,可能与其抗氧化特性相关。因此AEDs导致维生素D水平降低可能导致其抗癫痫作用减弱。

5 AEDs致骨代谢异常的危险因素

对于健康人,影响骨质疏松或骨折的因素有营养状况、运动状态、生活方式、体重、激素水平、遗传因素、性别、流动状态和种族等,而对于癫痫患者来说,除此之外,增加的危险因素包括AEDs的累积、治疗的持续时间延长、多药联合等。一项来自马来西亚横断面研究的多变量回归分析发现,大于2种AEDs、手腕宽度小于15百分位以及体重指数Z-评分<-2.0是低BMD的重要危险因素^[22]。Yildiz等^[11]经过多因素回归分析表明,长期使用AEDs是血清维生素D减少的危险因素,丙戊酸盐、卡马西平、左乙拉西坦和苯巴比妥单药治疗之间比较,血清25(OH)D水平的无明显差异。然而,也有相关研究表明,血清钙、维生素D水平、阳光照射不足、体重指数降低以及使用AEDs与BMD异常并无明显相关^[34]。

6 服用AEDs患者骨骼健康监测及预防策略

6.1 监测

相关研究建议,在初次AEDs治疗前测定血清维生素D水平,使用酶诱导型AEDs长期治疗的患者应定期复测血清维生素D水平;不建议在临床实践中监测骨转换的生化标志物^[35]。英国国家临床卓越研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)癫痫指南建议,癫痫患者应每2~5年进行骨代谢检测^[37]。最近的一项荟萃分析(包括1492名受试者的22项研究)表明,AEDs治疗会降低儿童的BMD,应该加强有骨骼健康高风险的癫痫患儿定期监测BMD^[36]。进一步研究新型AEDs以评估其对骨骼的长期影响至关重要,这就需要有大样本多中心临床实验为治疗和预防AEDs诱发的骨质减少提供高质量的循证医学证据。

6.2 预防

6.2.1 补充维生素D和钙 根据英国营养科学咨询委员会(Scientific Advisory Committee on Nutri-

tion, SACN) 共识, 推荐所有开始使用抗癫痫药物的患者至少补充维生素 D 400 IU/d, 及钙剂 1 000 mg/d, 维持血清维生素 D 浓度 > 50 nmol/L。对于维生素 D 水平 < 30 nmol/L 的患者, 可给予 4 000 IU/d 的剂量治疗数周, 当血清维生素 D 水平达到正常浓度后, 继续给予标准补充量 400 IU/d^[37]。癫痫患者使用酶诱导型 AEDs 治疗, 维生素 D 补充剂量可适当增加^[29]。一项荟萃分析表明, 维生素 D 添加治疗对癫痫患者的骨骼问题有一定的改善作用^[39]。Krishnamoorthy 等^[38] 学者的研究发现, 癫痫儿童给予卡马西平或丙戊酸治疗 3 个月, 血清总碱性磷酸酶及骨源性碱性磷酸酶水平升高, 血钙及维生素 D 水平下降, 给予口服钙剂及维生素 D 后, 这些指标明显改善。

6.2.2 补充二磷酸盐 二磷酸盐通常用于骨折风险高的患者的添加治疗。此外, 如果维生素 D 补充后效果不佳, 可添加二磷酸盐治疗。在最近的一项临床研究中, 69% 的患者骨密度在补充钙剂、维生素 D 及利塞磷酸钠后得到改善^[6]。

6.2.3 饮食和生活方式的改变 饮食及生活方式的改变在改善癫痫患者的骨骼健康方面发挥重要作用, 例如定期的适量活动、均衡的饮食和充足的蛋白质摄入量、戒烟和戒酒等。苏格兰校际指南网络建议, 同时使用酶及非酶诱导型 AEDs 的患者应改善饮食及生活方式, 并注意严格控制癫痫发作。

7 总结

多项研究表明, AEDs 对骨骼健康存在负面影响, 具体可表现为血清学标志物的异常、BMD 降低以及骨质疏松和骨折风险的增加等, 相关致病机制也在不断研究中。与健康人相比, 癫痫患者存在更多的危险因素, 研究 AEDs 对骨骼健康的影响有助于提高对抗癫痫治疗引起的骨骼问题的重视, 减少癫痫患者尤其是老年癫痫患者的骨折风险。目前需要更多的临床及基础研究去明确新型和传统 AEDs 之间以及酶诱导 AEDs 和非酶诱导 AEDs 之间的差异, 并因此帮助建立有关监测和预防癫痫患者骨骼异常的高质量循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] 常琳, 王小珊. 中国癫痫流行病学调查研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- [2] Kruse R. Osteopathies in antiepileptic long-term therapy (preliminary report) [J]. Monatsschr Kinderheilkd, 1968, 116(6): 378-381.
- [3] Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence [J]. J Clin Endocrinol Metabol, 1991, 73(3): 555-563.
- [4] Ali, II, Schuh L, Barkley GL, et al. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density [J]. Epilepsy Behav, 2004, 5(3): 296-300.
- [5] Farhat G, Yamout B, Mikati MA, et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients [J]. Neurology, 2002, 58(9): 1348-1353.
- [6] Lazzari AA, Dussault PM, Thakore-James M, et al. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy-antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial [J]. Epilepsia, 2013, 54(11): 1997-2004.
- [7] Gniatkowska-Nowakowska A. Fractures in epilepsy children [J]. Seizure, 2010, 19(6): 324-325.
- [8] Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs [J]. Cleveland Clin J Med, 2004, 71(Suppl 2): S42-S48.
- [9] Ray CJ, Rukmini MK, Chakralla R, et al. Association of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Pediatric Epileptic Patients [J]. Iran J Child Neurol, 2017, 11: 48-56.
- [10] Sreedharan M, Devadathan K, Mohammed Kunju PA, et al. Vitamin D Deficiency in Ambulant Children on Carbamazepine or Sodium Valproate Monotherapy [J]. Ind Pediatr, 2018, 55(4): 307-310.
- [11] Yildiz EP, Poyrazoglu S, Bektas G, et al. Potential risk factors for vitamin D levels in medium-and long-term use of antiepileptic drugs in childhood [J]. Acta Neurol Belgica, 2017, 117(2): 447-453.
- [12] Albaghdadi O, Alhalabi MS, Alourfi Z, et al. Bone health and vitamin D status in young epilepsy patients on valproate monotherapy [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 146: 52-56.
- [13] Sonmez FM, Donmez A, Namuslu M, et al. Vitamin D Deficiency in Children With Newly Diagnosed Idiopathic Epilepsy [J]. J Child Neurol, 2015, 30(11): 1428-1432.
- [14] Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications [J]. Sem Pediatr Neurol, 2007, 14(4): 196-200.
- [15] Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures [J]. Arch Neurol, 2002, 59(5): 781-786.
- [16] Jette N, Lix LM, Metge CJ, et al. Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis [J]. Arch Neurol, 2011, 68(1): 107-112.
- [17] Tsiropoulos I, Andersen M, Nymark T, et al. Exposure to antiepileptic drugs and the risk of hip fracture: a case-control study [J]. Epilepsia, 2008, 49(12): 2092-2099.

- [18] Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, et al. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study using the general practice research database [J]. *Seizure*, 2013, 22(1): 37-42.
- [19] Garip Ustaoglu S, Evis Z, Ilbay G, et al. Side-Effects of Convulsive Seizures and Anti-Seizure Therapy on Bone in a Rat Model of Epilepsy [J]. *App Spectrosc*, 2018, 72(5): 689-705.
- [20] Dura-Trave T, Gallinas-Victoriano F, Malumbres-Chacon M, et al. Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 139: 80-84.
- [21] Singla S, Kaushal S, Arora S, et al. Bone Health in Patients with Epilepsy: A Community-based Pilot Nested Case-control Study [J]. *Ann Ind Acad Neurol*, 2017, 20(4): 367-371.
- [22] Fong CY, Kong AN, Noordin M, et al. Determinants of low bone mineral density in children with epilepsy [J]. *Euro J Paediatr Neurol*, 2018, 22(1): 155-163.
- [23] Lee SH, Yu J. Risk factors of vitamin D deficiency in children with epilepsy taking anticonvulsants at initial and during follow-up [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metabol*, 2015, 20(4): 198-205.
- [24] Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy [J]. *Epilepsy Behav*, 2004, 5(Suppl 2): S3-S15.
- [25] Feldkamp J, Becker A, Witte OW, et al. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density-evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, 108(1): 37-43.
- [26] Pack AM. The Association Between Antiepileptic Drugs and Bone Disease [J]. *Epilepsy Curr*, 2003, 3(3): 91-95.
- [27] Lee RH, Lyles KW, Colon-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk [J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2010, 8(1): 34-46.
- [28] Pitetiz DA, Spilioti MG, Yovos JG, et al. The effect of VPA on bone: From clinical studies to cell cultures-The molecular mechanisms revisited [J]. *Seizure*, 2017, 48: 36-43.
- [29] Krishnamoorthy G, Karande S, Ahire N, et al. Bone metabolism alteration on antiepileptic drug therapy [J]. *Ind J Pediatr*, 2009, 76(4): 377-383.
- [30] Lee R, Lyles K, Sloane R, et al. The association of newer anticonvulsant medications and bone mineral density [J]. *Endocr Pract*, 2012, 1-22.
- [31] Abdel-Wahab AF, Afify MA, Mahfouz AM, et al. Vitamin D enhances antiepileptic and cognitive effects of lamotrigine in pentylenetetrazole-kindled rats [J]. *Brain Res*, 2017, 1673: 78-85.
- [32] Mahfouz AM, Abdel-Wahab AF, Afify MA, et al. Neuroprotective effects of vitamin D alone or in combination with lamotrigine against lithium-pilocarpine model of status epilepticus in rats [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2017, 390(10): 977-985.
- [33] Uyanikgil Y, Solmaz V, Cavusoglu T, et al. Inhibitor effect of paricalcitol in rat model of pentylenetetrazol-induced seizures [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacol*, 2016, 389(10): 1117-1122.
- [34] Tosun A, Erisen Karaca S, Unuvar T, et al. Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy [J]. *Child's Nervous System*, 2017, 33(1): 153-158.
- [35] Meier C, Seibel MJ, Kraenzlin ME. Use of bone turnover markers in the real world: are we there yet? [J]. *J Bone Mineral Res*, 2009, 24(3): 386-388.
- [36] Zhang Y, Zheng YX, Zhu JM, et al. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(7): 611-621.
- [37] Dobson R, Cock HR, Brex P, et al. Vitamin D supplementation [J]. *Pract Neurol*, 2018, 18(1): 35-42.
- [38] Krishnamoorthy G, Nair R, Sundar U, et al. Early predisposition to osteomalacia in Indian adults on phenytoin or valproate monotherapy and effective prophylaxis by simultaneous supplementation with calcium and 25-hydroxy vitamin D at recommended daily allowance dosage: a prospective study [J]. *Neurol India*, 2010, 58(2): 213-219.
- [39] Fernandez H, Mohammed HT, Patel T, Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: A systematic review [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(4): 885-896.
- [40] Fong CY, Kong AN, Poh BK, et al. Vitamin D deficiency and its risk factors in Malaysian children with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(8): 1271-1279.