

- epine and its main metabolites in human serum[J]. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 15: 153-159.
- [5] Barakat NS, Elbagory IM, Almurshedi AS. Formulation, release characteristics and bioavailability study of oral monolithic matrix tablets containing carbamazepine[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9: 931-938.
- [6] Gélisse P, Hillaire - Buys D, Halaili E, et al. Carbamazepine and clarithromycin; a clinically relevant drug interaction[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2007, 163: 1096-1099.
- [7] Brahmi N, Kouraichi N, Abderrazek H, et al. Clinical experience with carbamazepine overdose: relationship between serum concentration and neurological severity[J]. *Clin Psychopharmacol*, 2008, 28: 241-243.
- [8] Goto S, Seo T, Hagiwara T, et al. Potential relationships between transaminase abnormality and valproic acid clearance or serum carnitine concentrations in Japanese epileptic patients[J]. *Pharm Pharmacol*, 2008, 60: 267-272.
- [9] Wide K, Larsson H, Bertilsson L, et al. Time course of the increase in 4beta - hydroxycholesterol concentration during carbamazepine treatment of paediatric patients with epilepsy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 65: 708-715.
- [10] Nakazawa Y, Okura T, Shimomura K, et al. Drug - drug interaction between oxycodone and adjuvant analgesics in blood - brain barrier transport and antino ciceptive effect[J]. *J Pharm Sci*, 2009, 30: 523-527.
- [11] Birnbaum AK, Ahn JE, Brundage RC, et al. Population pharmacokinetics of valproic acid concentrations in elderly nursing home residents[J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29: 571-575.
- [12] Gawlikowski T, Hydzik P. Carbamazepine hepatotoxicity—a case report[J]. *Przegl Lek*, 2007, 64: 318-319.
- [13] Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 24: 116-122.
- [14] Mann MW, Pons G. Various pharmacogenetic aspects of antiepileptic drug therapy a review[J]. *CNS Drugs*, 2007, 21: 143-164.
- [15] Romkes M, Bueh SC. Genotyping teschnologies; application to hio-transformation enzyme genetic polymorphism screeing[J]. *Methods Mol Biol*, 2005, 291: 399-414.

文章编号: 1672-3384(2010)-04-0023-05

抗癫痫药对育龄期女性癫痫患者生殖相关激素的影响*

【作者】 鲁丛霞** 马琪林***

厦门大学附属第一医院神经内科 (厦门 361003)

【摘要】 女性癫痫患者比普通健康女性有更高的生殖内分泌障碍。这些生殖激素的改变多见于多囊卵巢综合征, 高雄性激素血症, 高泌乳素血症, 不育和停经。生殖内分泌的异常不仅与癫痫发作有关, 而且还与抗癫痫药有关。癫痫发作通过影响下丘脑-垂体系统来干扰生殖内分泌系统, 而抗癫痫药物通过影响下丘脑-垂体-性腺激素系统, 性激素的代谢以及性激素的结合蛋白, 致使生殖内分泌异常。女性癫痫患者应用丙戊酸钠有更高的多囊卵巢综合征和高雄性激素血症发生率。新型抗癫痫药物对生殖内分泌的影响还缺乏广泛研究。传统抗癫痫药会使胎儿出生缺陷增加2~3倍, 妊娠期癫痫的控制不良也会增加女性癫痫患者的死亡率。

【关键词】 癫痫; 抗癫痫药; 生殖相关激素; 女性

【中图分类号】 R742.1; R971.6

【文献标识码】 A

* 基金项目: 厦门市科技局资助项目(3502Z20094005)

** 通讯作者: 鲁丛霞(1964-), 主任医师, 主要从事癫痫, 尤其是女性癫痫、难治性癫痫的研究。E-mail: congxialu@126.com

*** 通讯作者: 马琪林(1963-), 博士, 教授

癫痫是一种常见的中枢神经系统疾病,多见于青少年和成年人。我国每年有近30万人患此病,患病人口预计有900万。应用抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)治疗癫痫的目标是控制癫痫发作,但是随着研究的深入,AEDs的不良反应也受到更多的重视。目前很多基础和临床研究已经表明癫痫发作、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^[1]。女性癫痫患者由于其特殊的生理机制,承受着比男性癫痫患者更多的生殖内分泌疾患困扰。

1 癫痫发作和生殖内分泌障碍

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,主要包括多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS),下丘脑性停经,卵巢早衰及功能性高泌乳素血症等。癫痫发作可能与垂体激素分泌增加相关。复杂部分性和全面性癫痫发作后血清泌乳素(PRL)水平升高,血清促性腺激素水平也会一过性升高。王明芳等研究发现,癫痫发作后催乳素分泌明显增加,发作后15min PRL分泌达到峰值,是基础PRL水平的5.1倍,发作后90min,89.4%的患者PRL水平下降。癫痫发作后血清PRL水平的变化与癫痫病灶位置无关,除了失神性癫痫发作后血清PRL水平不升高或升高不明显,其他类型的癫痫发作后均可引起血清PRL水平升高^[2]。功能性高泌乳素血症可导致月经失调,如多经,少经或停经,以及低生育能力,乳漏,多毛症。

PCOS是高雄激素血症导致卵巢慢性停止排卵的一种形式,是女性月经周期紊乱的常见原因。生殖-内分泌轴异常可以表现为黄体激素(LH)分泌增多,卵泡基质细胞活性增高,卵泡刺激素(FSH)减少。这些改变导致了高雄激素血症,多毛症,滤泡停止发育,卵巢结构及循环性激素周期特征性改变^[3]。

PCOS在普通人群发病率估计为4%~6%,而

在女性颞叶癫痫患者高达10%~25%^[4],同时多项研究发现PCOS在未经AEDs治疗的女性癫痫患者中同样存在。Herzog等在50例女性颞叶癫痫患者中发现10例存在PCOS,其中绝大多数未经治疗^[5]。另外,Bilo等报道特发性全面性癫痫发作患者PCOS发生率为15%,并推测癫痫本身是导致这一综合征的原因^[6]。下丘脑性停经在女性颞叶癫痫患者中的发生率为12%,而在普通女性仅约1.5%。在下丘脑性停经中,促性腺激素被扰乱,血清LH水平低,这导致了停经、少经和不育^[5]。

女性癫痫患者停经时间要早于普通人群。Herzog等研究发现,4%女性颞叶癫痫患者在<30岁易患原发性促性腺激素功能障碍,产生停经和血清FSH水平升高,而这些表现在普通人群为1%^[5]。在另一项研究中,<40岁围绝经期和停经在癫痫患者达14%,而在同龄普通女性为4%^[7]。女性癫痫患者高泌乳素血症可能也会增加。

2 抗癫痫药与生殖内分泌疾病

除了癫痫的影响,AEDs同样对内分泌功能有影响,可产生有显著临床表现的生殖内分泌异常症状。Laidlaw等在20世纪50年代中期发现大量女性癫痫患者发生月经失调,因此人们普遍认为生殖内分泌障碍是癫痫本身所导致的,而非药物。在70年代后期和80年代,众多研究发现服用肝酶诱导性AEDs(enzyme inducing antiepileptic drugs, EIAEDs)的癫痫患者血清性激素结合蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)水平升高,随后Margraf和Dreifuss首次报道了服用丙戊酸钠可导致闭经,证明AEDs对生殖内分泌有影响^[8]。

2.1 苯妥英(phenytoin, PT)和卡马西平(carbamazepine, CBZ)

1977年,Victor等发现PT可导致女性癫痫患者血清SHBG水平升高,随后的研究证实其可降低女性癫痫患者血清硫酸脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)水平。CBZ的研究也有同样的发现。血清SHBG水平升高导致了雌激

素生物活性的降低,长期使用会引起月经失调,其导致睾酮生物活性下降,理论上促进了女性雄激素增多症的发生。然而,血清雄激素浓度轻度下降的临床意义尚不明确。Svalheim 等的研究同时发现 CBZ 降低了孕酮浓度^[9]。

2.2 丙戊酸钠(valproate, VPA)

体重增加是 VPA 众所周知的不良反应之一,这提示 VPA 对代谢和内分泌功能均有影响。尽管 VPA 导致体重增加的机制尚不明确,但目前已经证实这可能与 VPA 诱发脂肪酸氧化障碍有关^[10]。

20 世纪 90 年代之前,VPA 对女性癫痫患者的生殖内分泌影响尚未系统研究。1993 年的首个研究提示其与月经异常发生率增高相关,包括肥胖、高雄激素血症和 PCOS^[11]。该研究对 273 例 18~45 岁的育龄期女性癫痫患者在门诊进行了为期 1 年的随访研究,发现 45% 服用 VPA 的患者有月经失调,其中大部分与 PCOS 和高雄激素血症相关,这一现象占 VPA 单药治疗的 60%。PCOS 和高雄激素血症在 <20 岁开始服用 VPA 的患者中更为常见。

2001 年的一项多中心大样本研究证实了上述发现^[12]。该研究发现月经失调在 VPA 治疗的女性癫痫患者中发生率为 59%,正常女性为 15%。70% 的 VPA 治疗女性患者发现有高雄激素血症、PCOS 或两者兼有,而 CBZ 仅为 20%,正常女性为 19%。肥胖和消瘦的女性 VPA 治疗患者均有很高的月经失调、PCOS 和高雄激素血症发生率,但这一情况在肥胖女性更常见。

VPA 导致女性癫痫患者发生生殖内分泌障碍的机制尚不清楚。Isojarvi 研究发现,肥胖女性癫痫 VPA 治疗患者易发生高睾酮血症、高胰岛素血症、低水平血清胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (insulinlike growth factor-binding protein 1, IGFBP-1),提示肥胖、高胰岛素血症和低水平 IGFBP-1 可能在 VPA 导致 PCOS 和高雄激素血症中具有重要作用^[13]。胰岛素可刺激卵巢雄激素合成。消瘦女性

癫痫患者发生 VPA 相关性 PCOS 或高雄激素血症,其血清睾酮激素升高,但胰岛素和 IGFBP-1 水平正常。这表明肥胖和血清胰岛素水平升高并非导致 VPA 女性治疗者发生高雄激素血症和 PCOS 的唯一因素^[12]。在一项为期 3 个月的前瞻性研究中,50% 新诊断的女性癫痫患者 VPA 开始治疗的 1~3 月内出现了血清睾酮激素和雄烯二酮水平升高,但这些内分泌改变与体重增加无关^[14]。多项研究表明 VPA 治疗与 LH 水平升高无关联^[12,14],证明 VPA 并非经 LH 分泌增多而刺激卵巢雄激素合成。因此,VPA 可能直接作用卵巢雄激素合成,或作为酶抑制剂影响激素代谢,进而使血清雄激素水平升高。高血清睾酮激素可能导致卵泡成熟停止,最终发展为 PCOS。

年龄因素在女性癫痫患者 VPA 治疗相关性高雄激素血症中的影响得到了认识。最近的研究发现 VPA 诱导 PCOS 发生的可能性与开始服用 VPA 的年龄相关。在一项比较 VPA 和拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)对内分泌影响的研究中,<26 岁开始 VPA 治疗的女性癫痫患者与 LTG 治疗组相比,更易发生 PCOS,而 >26 岁开始 VPA 治疗组与 LTG 组无明显差异。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^[15]。这与 1993 年的首个研究结果相似。

2.3 奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)

研究表明,肝酶诱导药 CBZ 所致男性癫痫患者内分泌和代谢改变在换用 OXC 后恢复正常^[16]。然而,有证据表明 OXC 在大剂量时可能有肝酶诱导作用,研究已经表明男性癫痫患者服用大剂量 OXC 可能影响类固醇激素代谢^[17]。OXC 对女性癫痫患者生殖内分泌的影响尚无系统研究,然而,一项基础研究表明 OXC 可能通过未知机制导致雌性恒河猴生育能力下降^[18]。进一步的研究证实 OXC 可抑制口服避孕药乙炔雌二醇和左旋甲基

快诺酮的生物活性,导致其疗效下降。最近 Löfgren 等的小样本临床试验证明 OXC 和 CBZ 均可导致血清睾酮水平和自由雄激素指数下降,但 OXC 组 DHEAS 和雄烯二酮浓度升高,且 PCOS 发生率增高^[19]。

2.4 拉莫三嗪

目前尚无关于 LTG 对生殖内分泌影响的研究。但是,LTG 对肝酶 P450 系统无任何影响,也不会降低口服避孕药的疗效^[20]。先前证实的 VPA 相关性生殖内分泌疾病女性癫痫患者,换用 LTG 后随访 1 年发现其生殖内分泌功能恢复正常^[21]。另外,LTG 不会导致体重增加^[22]。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。一项基础研究证实,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^[23]。

2.5 左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)

最近的研究表明,LEV 对女性癫痫患者的生殖内分泌功能无影响,同样发现对男性患者也无药物相关性激素改变,这与先前的基础研究不同^[9]。Taubol 等应用猪卵巢滤泡细胞的研究发现,在无促性腺激素存在的基础条件下,LEV 使睾丸激素水平升高,雌二醇分泌减少^[24]。而 Svalheim 等的研究表明,长期饲喂 LEV 的 Wistar 大鼠卵巢平均重量呈剂量相关性增加,卵巢滤泡囊肿数量无改变,但黄体 and 次级卵泡数量与对照组相比明显增多。饲喂 LEV 组血清睾酮水平明显升高,而雌二醇水平明显下降^[25]。最近 Taubol 等在一项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 与 VPA 均促进了卵巢细胞的凋亡^[26]。

2.6 其他抗癫痫药

其他新型 AEDs,如非氨酯、加巴喷丁、噻加宾、托吡酯、氨己烯酸等,对女性癫痫患者的生殖内分泌影响尚无研究。然而,托吡酯、非氨酯可能降低口服避孕药的疗效,其他新型制剂却没有^[3]。

3 抗癫痫药与女性生育

与其他药物不同,AEDs 一般在怀孕期间是不能停用的,因为难以控制的癫痫性发作对母亲和胎儿均有害。自从 40 多年前发现 AEDs 与出生缺陷相关以来,不同人种、不同地区的研究已经发现老一代 AEDs,如苯巴比妥、PT、CBZ 及 VPA,可以导致出生缺陷增多 2~3 倍,包括宫内生长延迟、畸胎及出生后智能低下等^[27]。英国一项大规模研究显示,怀孕期间服用 AEDs 的女性大部分可以产下健康胎儿,低出生体重儿与对照组相比并无增加,但畸胎及死胎较对照组显著增加,尤其以 VPA 单药治疗者为甚,而 LTG 及 CBZ 与对照组相似^[28]。这一研究结果与既往研究结果相似^[29]。最近一项前瞻性、大规模研究证实,怀孕期间服用 VPA 母亲的子女在 3 岁时认知功能与其他常用 AEDs 相比明显下降,提示怀孕期间 VPA 不能作为首选用药^[30]。其他新型 AEDs 对生育的影响尚无研究。

综上所述,我们可以看到癫痫本身及 AEDs 对女性生殖内分泌功能的影响,不同 AEDs 对内分泌的影响具有不同的机制,其临床意义及导致内分泌疾病发生率也不尽相同。目前较一致的认识是 EIAEDs 降低了血清中具有生物活性的性甾体类激素浓度,而 VPA 使血清雄激素浓度升高,年轻女性癫痫患者对 VPA 的此类影响更具敏感性。尽管新型 AEDs 对女性内分泌癫痫患者的内分泌影响尚未进行广泛的研究,但对女性怀孕期间 VPA 不作为首选药物,同时对临床出现生殖内分泌疾病的女性癫痫患者,新型药物似乎是一种选择。

【参考文献】

- [1] Jouko IT. Reproductive dysfunction in women with epilepsy[J]. Neurology, 2003, 61: S27- S34.
- [2] 王明芳. 癫痫过程和抗癫痫药物治疗对泌乳素分泌的影响[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22: 742- 744.
- [3] Jouko Isojarvi. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Antiepileptic drug related mechanisms[J]. Seizure, 2008, 17:

- 111-119.
- [4] Herzog AG, Schachter SC. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts [J]. *Epilepsia*, 2001, 42: 311-315.
- [5] Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin [J]. *Arch Neurol*, 1986, 43: 341-346.
- [6] Bilo L, Meo R, Nappi C, et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1988, 29: 612-619.
- [7] Klein P, Serje A, Pezzullo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2001, 42: 1584-1589.
- [8] Isoja JIT, Tauboll E, Herzog A. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy [J]. *CNS Drugs*, 2005, 19: 207-223.
- [9] Sigrid S, Erik Taubol, Gerhard L, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2009, 16: 281-287.
- [10] Gidal BE, Anderson CD, Spencer NW, et al. Valproate - associated weight gain: potential relation to energy expenditure and metabolism in patients with epilepsy [J]. *J Epilepsy*, 1996, 9: 234-241.
- [11] Isoja JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329: 1383-1388.
- [12] Isoja JIT, Tauboll E, Pakarinen AJ, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate - treated women [J]. *Am J Med*, 2001, 111: 290-296.
- [13] Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 1996, 39: 579-584.
- [14] Rattya J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo M, et al. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment; a 3 - month study [J]. *Neurology*, 2001, 57: 440-444.
- [15] Morrell M, Bhatt M, Ozkara C, et al. Higher incidence of symptoms of polycystic ovary syndrome in women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine [J]. *Neurology*, 2005, 64: 428-430.
- [16] Isoja JIT, Pakarinen AJ, Rautio A, et al. Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1995, 47: 461-464.
- [17] Rattya J, Turkka J, Pakarinen AJ, et al. Reproductive endocrine effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy [J]. *Neurology*, 2001, 56: 31-36.
- [18] Lockard JS, Burkhead - Potter TM, Phillips NK, et al. Is oxcarbazepine (OCBZ) a contraceptive? Pregnancy rate compared to carbamazepine (CBZ), synthetic CBZ 10 - 11 epoxide (CBZE), and placebo in monkey [J]. *Epilepsia*, 2000, 41: S97- S98.
- [19] Löfgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, et al. Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2006, 47: 1441-1446.
- [20] Morrell MJ. *Epilepsy in women: the science of why it is special* [J]. *Neurology*, 1999, 53: S42- S48.
- [21] Isoja JIT, Rattya J, Myllyla VV, et al. Valproate, lamotrigine and insulin - mediated risks in women with epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 1998, 43: 446-451.
- [22] Biton V, Mirza W, Montouris G, et al. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy [J]. *Neurolog*, 2001, 57: 172-177.
- [23] Roste LS, Tauboll E, Berner A, et al. Valproate, but not lamotrigine, induces ovarian morphological changes in Wistar rats [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2001, 52: 545-552.
- [24] Tauboll E, Gregoraszcuk EL, TworzydA, et al. Comparison of reproductive effects of levetiracetam and valproate studied in prepubertal porcine ovarian follicular cells [J]. *Epilepsia*, 2006, 47: 1580-1583.
- [25] Svalheim S, Taubol E, Surdova K, et al. Long - term levetiracetam treatment affects reproductive endocrine function in female Wistar rats [J]. *Seizure*, 2008, 17: 203-209.
- [26] Tauboll E, Gregoraszcuk EL, Wojtowicz AK, et al. Effects of levetiracetam and valproate on reproductive endocrine function studied in human ovarian follicular cells [J]. *Epilepsia*, 2009, 50: 1868-1874.
- [27] Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs [J]. *Seizure*, 2008, 17: 166-171.
- [28] Mawer G, Briggs M, Baker GA, et al. Pregnancy with epilepsy: Obstetric and neonatal outcome of a controlled study [J]. *Seizure*, 2010, 19: 112-119.
- [29] Sabers A, Dam M, A - Rogvi - Hansen B, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used [J]. *Acta Neurol Scand*, 2004, 109: 9-13.
- [30] Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1597-1605.