

托吡酯和卡马西平对癫痫患儿骨代谢的影响

张静 王凯旋 韦翊 徐敏慧 苏金媚 包云光 赵仕勇

(浙江省金华市中心医院儿一科,浙江 金华 321000)

[摘要] 目的 探讨抗癫痫药托吡酯(topiramate, TPM)和卡马西平(carbamazepine, CBZ)对癫痫患儿骨代谢的影响。方法 对63例单独服用TPM和CBZ的癫痫患儿及36例未用药物治疗的癫痫患儿(对照组)进行血钙、磷、碱性磷酸酶和骨密度的测定。结果 TPM组血钙浓度 2.41 ± 0.17 mmol/L,较对照组的 2.26 ± 0.11 mmol/L高,CBZ组 2.15 ± 0.26 mmol/L,较对照组低(均 $P < 0.05$)。TPM组与CBZ组血磷浓度分别为 1.55 ± 0.17 和 1.52 ± 0.26 mmol/L,对照组为 1.70 ± 0.30 mmol/L,TPM组与CBZ组均较对照组低($P < 0.05$)。血碱性磷酸酶各组间差异无显著性($P > 0.05$)。与对照组比较,TPM和CBZ组患儿均有不同程度的骨密度降低($P < 0.05$)。结论 托吡酯和卡马西平均可引起血钙、磷的异常变化和骨密度的降低。 [中国当代儿科杂志,2010,12(2):96-98]

[关键词] 抗癫痫药;托吡酯;卡马西平;骨代谢;儿童

[中图分类号] R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)02-0096-03

Effect of topiramate and carbamazepine on bone metabolism in children with epilepsy

ZHANG Jing, WANG Kai-Xuan, WEI Yi, XU Min-Hui, SU Jin-Mei, BAO Yun-Guang, ZHAO Shi-Yong. Department of Pediatrics, Jinhua Central Hospital, Jinhua, Zhejiang 321000, China (Email:kaixuan10268@126.com)

Abstract: Objective To assess bone health in epileptic children who have been treated with topiramate (TPM) or carbamazepine (CBZ). **Methods** Sixty-three epileptic children who received TPM or CBZ treatment and 36 epileptic children who did not receive any drug treatment (control group) were enrolled. Bone mineral density (BMD) at lumbar vertebrae (L1-L4) and radius-ulna was evaluated by the dual-energy X-ray absorptiometry method. Biochemical indices of bone metabolism, including serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase contents were measured. **Results** The serum calcium content was higher in the TPM group (2.41 ± 0.17 mmol/L), but it was lower in the CBZ group (2.15 ± 0.26 mmol/L) than that (2.26 ± 0.11 mmol/L) in the control group ($P < 0.05$). The serum phosphorus content in both the TPM (1.55 ± 0.17 mmol/L) and the CBZ groups (1.52 ± 0.26 mmol/L) was significantly lower than that in the control group (1.70 ± 0.30 mmol/L) ($P < 0.05$). There were no significant differences in the serum content of alkaline phosphatase between three groups. BMD was significantly reduced in both the TPM and the CBZ groups when compared to the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** TPM and CBZ may result in alterations in serum contents of calcium, phosphorus and alkaline phosphatase as well as BMD reduction. [Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (2):96-98]

Key words: Antiepileptics; Topiramate; Carbamazepine; Bone metabolism; Child

癫痫是小儿神经系统常见疾病之一,发生率约为7%^[1],长期应用抗癫痫药物可影响骨代谢及骨骼生长发育,因其发生过程缓慢,临床表现轻重不一,极少引起重视。早在四十年前 Kruse 就指出长期服用抗癫痫药物会导致骨病,之后国外学者相继以不同方式研究了抗癫痫药物与骨代谢的关系。TPM 作为新型抗癫痫药,其对骨代谢的报道国内外较少。本研究调查了单独服用 TPM 和单独服用 CBZ 的癫痫患儿骨密度及血清碱性磷酸酶、血钙、血磷变化,探讨抗癫痫药对癫痫患儿骨代谢的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2004年1月至2007年12月来我院就诊的金华地区癫痫患儿,癫痫类型明确。排除条件:①其他神经精神疾病患儿;②生活地区相差较大者;③其他影响骨代谢的疾病,如骨发育不全、成骨不全、佝偻病、甲状腺疾病、甲状旁腺功能异常、巨人症、严重肝肾疾患等;④服用其他影响骨代谢的药物,如肾上腺皮质激素类、性激素类。按所服用药物进行分

[收稿日期]2009-06-12;[修回日期]2009-09-02
[作者简介]张静,女,硕士,主治医师。

组:单用TPM组32例,其中男18例,女14例,年龄5~16岁,TPM起始剂量每天0.5~1 mg/kg,1~2周增加0.5~1 mg/kg,维持量每天3~5 mg/kg;单用CBZ组31例,其中男15例,女16例,年龄5~16岁,CBZ用量每天10~20 mg/kg。均在服用抗癫痫药6个月至1年半时测定血钙、磷、碱性磷酸酶及腰椎和桡骨-尺骨近端骨密度;对照组为我院同时期年龄和性别与实验组匹配、除原发性癫痫外,无其他疾病且发作不频繁,家长有顾虑未治疗的患儿36例(男22例,女24例),年龄5~16岁。

1.2 方法

1.2.1 骨密度测定 采用法国挑战者号双能X线骨密度仪(DEXA)测定腰椎(L1~L4)骨密度平均值和桡骨-尺骨近端的骨密度值^[2]。

1.2.2 血生化测定 患儿于发作间歇期8am空腹采取静脉血,血钙测定采用偶氮胂比色法,血磷测定采用磷钼酸直接比色法,血碱性磷酸酶(ALP)测定采用速率法,均采用美国Beckman公司全自动生化分析仪测定。

1.3 统计学分析

数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,结果采用SPSS 11.0件进行分析,组间比较用单因素方差分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组儿童一般资料的比较

3组儿童的年龄、体重、身高的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 3组年龄、体重、身高比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	身高(cm)
对照组	36	9.1 ± 3.0	27.6 ± 12.0	131.0 ± 17.6
TPM	32	10.1 ± 2.4	30.8 ± 7.7	137.0 ± 11.8
CBZ	31	9.6 ± 2.5	29.5 ± 8.8	134.3 ± 15.4

2.2 3组儿童血钙、血磷、碱性磷酸酶和骨密度的比较

血钙浓度TPM组较对照组高,CBZ组则较对照组低,TPM和CBZ之间差异有统计学意义。血磷浓度TPM组与CBZ组均较对照组低,差异有统计学意义,而CBZ组又较TPM组低,但差异无统计学意义。血ALP水平各组间差异无统计学意义。对TPM和CBZ组的患儿进行骨密度测定,发现TPM和CBZ组患儿均有不同程度的骨密度降低,与对照组比较,差异有统计学意义,同时CBZ组降低比TPM组明显,但差异无统计学意义(表2)。

表2 3组间骨密度、血清钙、磷、碱性磷酸酶比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	ALP(U/L)	骨密度值(g/cm ²)	
					腰椎	桡骨-尺骨近端
对照组	36	2.26 ± 0.11	1.70 ± 0.30	216.4 ± 51.4	0.66 ± 0.12	0.48 ± 0.12
TPM	32	2.41 ± 0.17 ^a	1.55 ± 0.17 ^a	233.4 ± 59.3	0.60 ± 0.08 ^a	0.42 ± 0.07 ^a
CBZ	31	2.15 ± 0.26 ^{a,b}	1.52 ± 0.26 ^a	251.9 ± 58.4	0.60 ± 0.06 ^a	0.40 ± 0.07 ^a

a:与对照组比较, $P < 0.05$; b:与TPM组比较, $P < 0.05$

3 讨论

钙稳态和体内磷酸盐浓度是骨骼代谢的重要组成部分,因此通过测定血、尿中矿物质含量可以间接了解骨代谢的情况。本研究结果显示血钙浓度TPM组较对照组高,CBZ组则较对照组低,分析原因可能为:①作为肝酶诱导剂的CBZ可使肝微粒体酶代谢旺盛,刺激肝脏细胞色素酶P450上调,抑制线粒体维生素D3-25羟化酶活性,使25-羟维生素D(25-OHD)含量降低,小肠钙吸收减少,导致血钙降低,磷重吸收减少^[2]。②TPM组血钙增高,其原因除25-(OH)D的作用外,还可能由于继发性甲状旁腺机能亢进(iPTH水平升高),骨吸收、骨转换增加,

大量骨钙释放入血引起。这种“内源性”钙输注,又继发引起降钙素分泌增加抑制骨吸收,降低骨转换。同时也由于TPM是肝酶抑制剂,抑制活性维生素D酶分解作用,使活性维生素D浓度升高,人体对钙的有效吸收增多,故可使血钙增高。血清ALP是最常用的成骨作用或成骨细胞活性的生化指标,用常规测定的ALP是多种来源的汇总(主要是骨和肝,还有小肠、肾、白细胞等),其缺乏敏感性和特异性。本组资料各组患儿血ALP水平比较差异无统计学意义,考虑和以上原因密切相关,所以血清ALP的测定仅能作为骨代谢的参考指标,而不能作为敏感性指标。

对于肝酶诱导剂诸如苯妥英钠、苯巴比妥、CBZ等药物引起骨质疏松、骨软化,已有很多报道^[3-5]。

而非肝酶诱导剂 TPM 作为新型抗癫痫药对骨密度的影响各家报道不一。Stephen 等^[6]对 78 名中老年患者进行了一项回顾性研究,发现长期使用拉莫三嗪及 TPM 的男性患者腰椎及股骨颈骨密度均降低,而女性则表现为在股骨颈骨密度降低明显;董必能等^[7]和张双等^[8]分别对用 TPM 治疗的成人和儿童进行骨密度测定,发现这二者和对照组比较差异均无统计学意义。而黄铃沂等^[9]发现服用高剂量 TPM 之幼鼠骨密度明显下降,低剂量时影响较小,考虑骨密度改变与药物剂量有关,但仍推断如果按低剂量继续长期服用亦可能导致血药浓度增加而使骨密度逐渐降低。本研究发现 TPM 和 CBZ 组患儿均有不同程度的骨密度降低,与对照组比较差异有统计学意义,同时 CBZ 组降低比 TPM 组明显,但差异无统计学意义。说明抗癫痫药如新药 TPM 可引起癫痫患儿骨代谢异常,建议儿科医生对长期服用抗癫痫药物的患儿,应定期监测其骨代谢生化指标,如 CBZ 引起的骨密度降低可使用钙剂和补充维生素 D,而对 TPM 引起的骨密度降低在使用钙剂和补充维生素 D 时需慎重。

[参 考 文 献]

- [1] 胡亚美,江毅芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:1850-1863.
- [2] Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density[J]. *Pediatr Neurol*, 2006, 35(3):177-181.
- [3] Kim SH, Lee JW, Choi KG, Chung HW, Lee HW. A 6-month longitudinal study of bone mineral density with antiepileptic drug monotherapy[J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(2):291-295.
- [4] Bartl R. Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007, 132(27):1475-1479.
- [5] 宋小青,王治平,鲍克容,张建明,吴洁,颜崇淮,等. 卡马西平和丙戊酸钠对癫痫患儿骨代谢的影响[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(10):13-17.
- [6] Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH, Sills GJ, et al. Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study[J]. *Seizure*, 1999, 8(6):339-342.
- [7] 董必能,廖卫平,潘英,何小诗,杨少青. 抗癫痫药对成人骨密度的影响[J]. *广州医学院学报*, 2003, (03):36-38.
- [8] 张双,庞保东,曹丽华,刘寅,董琰. 托吡酯对 3~12 岁癫痫儿童骨代谢影响的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2008, (35):5007-5008.
- [9] 黄铃沂,任榕娜,陈新民,叶礼燕. 抗癫痫药妥泰对幼年 Wistar 大鼠骨骼发育影响的实验研究[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(5):519-521.

(本文编辑:黄 榕)

· 消息 ·

全国第八届儿童发育和早产儿优化发展临床学术研讨会 暨学习班征文通知

儿童早期发展和早产儿等高危新生儿早期干预涉及多学科合作,为了把这些交叉学科及专业的科研成果让大家共享,由中国优生优育协会、中华预防医学会主办的全国第八届儿童发育和早产儿优化发展临床学术研讨会暨学习班定于 2010 年 7 月 16 日至 20 日在北京召开。会间将邀请国内外著名的围产医学、儿童早期干预、儿科临床、儿童保健、小儿眼科、康复医学等方面的专家做专题报告,并授予国家级医学继续教育学分。会议征文可为涉及儿童早期发展、高危儿早期干预基础、临床、营养、保健、管理、康复、心理、教育等各方面内容的论文。稿件寄至北京市宣武区清芷园 11 号楼 B 座 105 号宝篮贝贝儿童早期发展中心,鲍秀兰、孙淑英收。邮编:100054。联系电话:01063528545;或投稿至 baoxl@163bj.com。截稿日期:2010 年 5 月 15 日。