癫痫患儿丙戊酸钠治疗后体重指数和血浆甘丙肽的变化

王克玲 施荣富 唐红霞 孙素真 王丽辉

(河北省儿童医院,河北 石家庄 050031)

[中图分类号] R748;R971+.6 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)06-0488-02

癫痫是小儿神经系统的常见病,当前抗癫痫治疗的主要目标不只局限于控制发作,而是要全面提高癫痫患儿的生活质量。因此,抗癫痫药物副作用的研究受到了高度关注。丙戊酸钠是一线抗癫痫药,具有疗效高、适应证广的优点,在临床上得到广泛的应用,体重增加是其常见副作用,影响癫痫患者的生活质量。甘丙肽是一个具有广泛生物学活性的多肽,是体内增进食欲的主要调节因子之一^[1]。丙戊酸钠是否通过调节甘丙肽的浓度影响食欲和增加体重,目前尚未见研究报道。本研究观察了51例癫痫患儿服用丙戊酸钠后体重指数和血浆甘丙肽浓度的变化,探讨丙戊酸钠引起体重变化的可能机制。

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集2007年1月至2007年12月河北省儿童医院门诊和住院新诊断的特发性癫痫患儿51例,年龄6个月至14岁,男29例,女22例。平均年龄 4.82 ± 4.25 岁。简单部分性发作11例,复杂部分性发作3例,部分性发作泛化为全身发作13例,强直性发作6例,阵挛性发作4例,婴儿痉挛7例,肌阵挛发作5例,失神发作2例。剔除患有贫血、营养不良等有可能明显影响食欲和生长发育的患儿。癫痫组服药前测身高、体重、血常规、查肝功能,并于早晨空腹抽取2 mL静脉血测甘丙肽。健康体检儿童34名为对照组,男19名,女15名,平均年龄 5.23 ± 5.44 岁,与癫痫组比较差异无统计学意义。检测癫痫组患儿治疗前、治疗4个月后的身高、体重及血浆甘丙肽浓度,对照组与癫痫组同时检测以上指标。

1.2 方法

癫痫组丙戊酸钠(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司)的服用方法:开始剂量为每天10 mg/kg,渐增加,1周达到治疗剂量每天20~30 mg/kg,平均治疗剂量为每天 (28 ± 7) mg/kg。每个月测身高、体重,询问家长有关患儿食欲情况及其他服药后的不良事件。达到治疗剂量4个月后再查血常规、肝功能、血浆甘丙肽浓度。甘丙肽采用放射免疫测定法,标本的试管内加抑肽酶30 U和10%枸橼酸二钠6 μ L,立即放置4℃冰箱,30 min内离心,2 000转/min,4℃,15 min,取血浆于-70℃冰箱贮存,6个月内测定。甘丙肽试剂由北京华英生物技术有限公司提供,美国凤凰公司生产。甘丙肽测定结果由自动 γ 计数器直接读出。

1.3 统计学处理

所有数据均采用SPSS 13.0统计分析软件进行处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验进行统计学分析,非正态分布采用秩和检验方法。

2 结果

2.1 甘丙肽浓度的变化

癫痫组治疗4个月后甘丙肽浓度较治疗前有所增高,但差异无统计学意义($t = 1.87, P > 0.05$);对照组在观察前后甘丙肽浓度亦无明显变化,差异无统计学意义($t = 1.68, P > 0.05$)。见表1。

2.2 体重指数(BMI)的变化

癫痫组治疗4个月后BMI较治疗前明显增加,差异有统计学意义($t = 2.73, P < 0.01$)。对照组BMI 4个月后亦有明显增加,差异有统计学意义($t = 2.43, P < 0.05$)。见表1。

表1 血浆甘丙肽浓度及和 BMI 结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血浆甘丙肽 (pg/mL)		BMI (kg/m ²)	
		4个月前	4个月后	4个月前	4个月后
对照组	34	23.3 ± 8.3	23.5 ± 7.5	15.8 ± 6.3	16.5 ± 6.1 ^a
癫痫组	51	18.2 ± 6.9	20.2 ± 7.6	16.7 ± 2.5	17.3 ± 2.1 ^b

a: 与4个月前比较, $P < 0.05$; b: 与4个月前比较, $P < 0.01$

2.3 BMI 与血浆甘丙肽浓度的关系

甘丙肽浓度降低的患儿 BMI 没有明显变化, $t = 0.162, P > 0.05$ 。而甘丙肽浓度增高的患儿 BMI 有显著增加, 差异有统计学意义 ($t = 4.78, P < 0.01$)。提示 BMI 增加可能与血浆甘丙肽浓度的增高有关。见表 2。

表2 BMI 与血浆甘丙肽浓度的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m ²)		体重增长 (%)
		4个月前	4个月后	
甘丙肽浓度降低	18	16.5 ± 2.7	16.4 ± 1.8	0.3 ± 8.1
甘丙肽浓度增高	33	16.8 ± 2.4	17.7 ± 2.2 ^a	5.6 ± 5.8 ^b

a: 与4个月前比较, $P < 0.05$; b: 与甘丙肽降低患儿比较, $P < 0.01$

3 讨论

甘丙肽是作用于摄食中枢的食欲促进因子之一。根据其在 N 端为甘氨酸, C 端为丙氨酸残基的结构特点, 故称为甘丙肽。甘丙肽作为一种神经递质, 在内分泌、神经传递和学习记忆上都有重要的作用^[2-3]。在目前所发现的神经肽中, 甘丙肽增进摄食的作用最为显著^[4]。还有研究发现在中枢推注甘丙肽受体拮抗剂, 导致的中枢甘丙肽水平的下降, 可引起进食减少^[5], 说明甘丙肽对食欲有调节作用。甘丙肽增进摄食的机制, 可能是通过影响脑干部位神经肽 Y 神经元来对食欲进行调节的^[6]。目前, 有关抗癫痫药物对甘丙肽的影响研究报道极少, Husum 等^[7]报道了托吡酯治疗癫痫大鼠后海马部位的甘丙肽浓度降低, 提示托吡酯引起的体重下降与甘丙肽有关, 而丙戊酸钠引起的体重增加是否与甘丙肽有关未见研究报道。

丙戊酸、卡马西平、加巴喷丁等抗癫痫药都会引起体重增加, 其中以丙戊酸钠增加体重最为显著。丙戊酸治疗后在成人平均增加 6.9 ~ 21 kg^[8]。体重增加不仅影响患者的自信心、而且还有潜在的医学危害, 如肥胖症、多囊卵巢综合征、糖尿病等^[9]。丙戊酸钠对人体内分泌的影响是多方面的, 如丙戊酸钠还可引起血脂升高^[10]。丙戊酸钠治疗的肥胖和非肥胖患者均有空腹血糖的升高, 而前者比一般肥胖者有

更高的胰岛素水平, 表明丙戊酸钠治疗的肥胖者有更严重的胰岛素抵抗^[11]。有人发现丙戊酸钠治疗的癫痫患者 BMI 增加, 主要表现为腹部肥胖 (腰臀比例明显增大)^[12]。体重增加及过度肥胖还可增加患心血管疾病的危险^[13]。对处于生长发育期儿童来讲, 肥胖的不利影响会一直延续到成年之后。既往抗癫痫药引起体重变化的机制研究报道很少, 探明体重变化的机制有利于提高癫痫患者的生活质量。

本研究结果显示, 癫痫患儿在服用丙戊酸钠治疗后, 血浆甘丙肽浓度增高的部分患儿 (33/51) BMI 明显增加, 提示服用丙戊酸钠后体重增加可能与丙戊酸钠诱导甘丙肽分泌增加有关。部分患儿服用丙戊酸钠后甘丙肽没有明显变化, 其机制有待进一步探讨, 可能与其他食欲调节因子变化有关。总之, 食欲调节是一个复杂的过程, 甘丙肽的研究可能为预防抗癫痫药引起的肥胖提供一个新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Nagase H, Nakajima A, Sekihara H, York DA, Bray GA. Regulation of feeding behavior, gastric emptying, and sympathetic nerve activity to interscapular brown adipose tissue by galanin and enterostatin: the involvement of vagal-central nervous system interactions [J]. *J Gastroenterol*, 2002, 37 (Suppl 14): 118-127.
- [2] Jung SJ, Chang JW, Won R, Cha MH, Nam TS, Lee HJ. Modulation of neuropathic pain by galanin and neuropeptide Y at the level of the medulla in rats [J]. *Int J Neurosci*, 2009, 119(10): 1941-1955.
- [3] 郭丽丽, 史明仪, 江雷, 何标, 蔡伶伶, 吕婷. 甘丙肽和运动对糖尿病的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2006, (12) 1149-1151.
- [4] 郝悦, 黄裕新, 王景杰. 甘丙肽对消化的作用 [J]. *世界华人消化杂志*, 2001, 9(10): 1169-1173.
- [5] 李秋平. 神经肽、细胞因子与癌性厌食恶病质综合征 [J]. *国外医学肿瘤学分册*, 2004, 29(2): 107-111.
- [6] 王克玲, 施荣富. 甘丙肽与食欲研究进展 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(3): 268-270.
- [7] Husum H, Van Kammen D, Termeer E, Bolwig G, Mathe A. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28 (7): 1292-1299.
- [8] 陈阳美, 沈鼎烈. 癫痫的药物治疗 [M] // 沈鼎烈, 王学锋. 临床癫痫病学. 第 2 版. 上海: 科学技术出版社, 2007: 614.
- [9] 温兆春, 王如明. 丙戊酸钠诱发癫痫患儿肥胖的原因及对策 [J]. *山东医药*, 2005, 45(2): 7-9.
- [10] 赵春霞. 癫痫患儿服用丙戊酸钠后血脂的变化 [J]. *中国实用医药*, 2009, 4(1): 72-73.
- [11] 丁美萍, 包颖颖, 陈忠, 刘志蓉, 徐珑珑. 丙戊酸钠治疗与胰岛素抵抗 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2004, 33(3): 216-218.
- [12] Pylvänen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turka J, Zsojaärvi JI. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity [J]. *Epilepsia*, 2002, 43(5): 514-517.
- [13] 温兆春, 王如明. 丙戊酸钠对癫痫患儿内分泌影响的研究 [J]. *山东医药*, 2004, 44(7): 18-20.

(本文编辑: 黄 榕)