

丙戊酸钠对青春期癫痫女孩垂体促性腺激素影响的研究

蔡艳华 王华

(中国医科大学附属盛京医院儿科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 目的 探讨丙戊酸钠(VPA)对青春期癫痫女孩垂体促性腺激素水平及垂体促性腺轴的影响。方法 选择青春期癫痫女孩23例,年龄8~14岁,给予VPA治疗1年,观察其用药前、用药后3月、6月、12月的垂体促性腺激素水平,包括雌二醇、卵泡刺激素、黄体生成素、泌乳素及睾酮。结果 VPA治疗1年中,患儿雌二醇、卵泡刺激素、黄体生成素、泌乳素水平差异均无统计学意义;但是治疗12个月时,患儿的睾酮水平(0.4 ± 0.3 ng/mL)比未用药(0.7 ± 0.4 ng/mL)时及用药3个月时(0.7 ± 0.4 ng/mL)明显降低($P < 0.05$)。结论 青春期癫痫女孩应用VPA治疗1年后未出现雄激素增高,VPA仍是用于治疗青春期癫痫女孩的理想选择。

[中国当代儿科杂志,2011,13(9):725-727]

[关键词] 癫痫;丙戊酸钠;垂体促性腺激素;睾酮;青春期女孩

[中图分类号] R742.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)09-0725-03

Effects of valproate sodium on pituitary gonadotropin in adolescent girls with epilepsy

CAI Yan-Hua, WANG Hua. Department of Pediatrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Wang H, Email: wangh1@sj-hospital.org)

Abstract: Objective To study the effects of valproate sodium (VPA) on the level and axle of pituitary gonadotropin in adolescent girls with epilepsy. **Methods** Twenty-three adolescent girls with epilepsy aged from 8 to 14 years were treated with VPA for 1 year. The levels of serum pituitary gonadotropin including estradiol, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin and testosterone were measured before treatment and 3 months, 6 months and 1 year after treatment. **Results** The serum levels of estradiol, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and prolactin in the children with epilepsy were not significantly different during the 1 year VPA treatment compared with pretreatment. However, the serum level of testosterone was reduced 1 year after treatment (0.4 ± 0.3 ng/mL) compared with pretreatment (0.7 ± 0.4 ng/mL) and 3 months after treatment (0.7 ± 0.4 ng/mL) ($P < 0.05$). **Conclusions** VPA treatment for 1 year does not increase serum levels of androgen in adolescent girls with epilepsy, suggesting that VPA is an ideal choice of treatment for the girls. [Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13 (9):725-727]

Key words: Epilepsy; Valproate sodium; Pituitary gonadotropin; Testosterone; Adolescent girl

癫痫是一种神经系统常见病,患病率在发达国家、经济转轨国家、发展中国家和不发达国家分别为5.0%、6.1%、7.2%、11.2%^[1]。我国患病率为3.5%~4.8%,其中80%可以用药物完全控制^[2]。

近年来研究认为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、下丘脑性停经、卵巢早衰及功能性高泌乳素血症等^[3-6]。目前丙戊酸钠(VPA)是治疗原发性全面性癫痫的首

选药物,一直被认为具有不良反应少、安全性高等特点。但有报道,使用丙戊酸与多囊卵巢改变,高雄激素血症和月经紊乱疾病的频繁发生有关^[7]。还有研究发现,50%的成年女性癫痫初诊患者VPA开始治疗的1~3月内出现了血清睾酮和雄烯二酮水平升高^[8]。但VPA对青春期癫痫儿童垂体促性腺激素是否有影响?目前少见报道。因此本研究拟观察青春期癫痫女孩应用VPA后垂体促性腺激素水平的变化,以期对临床用药起到一定的作用。

[收稿日期]2011-03-06;[修回日期]2011-05-14

[作者简介]蔡艳华,女,硕士,主治医师。现工作于中国人民解放军第二〇二医院儿科,邮编110003。

[通信作者]王华,教授。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2008年2月至2009年4月在中国医科大学附属盛京医院儿科神经内科门诊确诊为癫痫的8~14岁女孩23例。部分性癫痫13例,全面性癫痫10例。均排除干扰下丘脑-垂体-卵巢轴功能的内分泌系统或其他中枢神经系统疾病;除应用VPA外没有应用激素和精神药物及其他抗癫痫药物。

1.2 诊断标准

依据《诸福棠实用儿科学》癫痫及癫痫综合征分类标准^[9]进行诊断。癫痫病程的定义为首次发作至开始用药的时间。

1.3 研究方法

8~10 am采空腹静脉血2 mL。血清中卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone),促黄体生成素

(luteinizing hormone),泌乳素(prolactin),雌二醇(estradiol),睾酮(testosterone)应用放射免疫分析法测定(潍坊三维生物工程集团有限公司放射免疫分析试剂盒)。使用GC-2016 γ 放射免疫计数器(中佳光电科大创新股份有限公司)测定上述指标。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行分析。数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)或 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同类型癫痫垂体促性腺激素水平比较

全面性癫痫和部分性癫痫患儿应用VPA治疗前,各垂体促性腺激素水平比较差异无统计学意义,见表1。

表1 不同类型癫痫患儿用药前垂体促性腺激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

癫痫类型	例数	T (ng/mL)	E ₂ (pg/mL)	PRL (μ IU/mL)	FSH (m IU/mL)	LH (m IU/mL)
部分性	13	0.8 \pm 0.4	45 \pm 9	309 \pm 175	2.6 \pm 1.4	1.0 \pm 1.3
全面性	10	0.7 \pm 0.5	45 \pm 15	294 \pm 106	2.1 \pm 1.3	0.9 \pm 0.2
t 值		0.383	0.147	0.234	0.948	0.295
P 值		0.706	0.885	0.818	0.354	0.771

注:T为睾酮,E₂为雌二醇,PRL为泌乳素,FSH为卵泡刺激素,LH为促黄体生成素。

2.2 VPA治疗后垂体促性腺激素水平动态改变

本研究发现,患儿的睾酮水平在应用VPA治疗过程中呈现逐渐降低的趋势,差异有统计学意义

($P < 0.05$),其中用药12个月时的睾酮水平明显低于用药前和用药3个月时。而雌二醇、泌乳素、卵泡刺激素、促黄体生成素等水平无明显改变。见表2。

表2 VPA治疗后垂体促性腺激素水平的动态改变 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T (ng/mL)	E ₂ (pg/mL)	PRL (μ IU/mL)	FSH (m IU/mL)	LH (m IU/mL)
用药前	23	0.7 \pm 0.4	46 \pm 10	299 \pm 185	2.3 \pm 1.4	0.7 \pm 0.8
用药3个月	15	0.7 \pm 0.4	42 \pm 11	265 \pm 117	3.8 \pm 1.6	1.3 \pm 1.1
用药6个月	15	0.6 \pm 0.3	50 \pm 21	306 \pm 159	3.5 \pm 1.9	1.6 \pm 3.0
用药12个月	14	0.4 \pm 0.3 ^{a,b}	44 \pm 14	258 \pm 69	3.6 \pm 3.3	1.3 \pm 1.7
F 值		3.307	0.649	0.356	1.913	0.682
P 值		0.026	0.587	0.785	0.139	0.568

a:与用药前比较, $P < 0.05$; b:与用药3个月比较, $P < 0.05$ 。T为睾酮,E₂为雌二醇,PRL为泌乳素,FSH为卵泡刺激素,LH为促黄体生成素。

3 讨论

国内研究证实抗癫痫药物对于性激素的影响^[10]。Herzog等^[11]认为VPA能通过抑制睾酮在肝脏的代谢而提高血清睾酮水平。此外,VPA还可抑制睾酮转化为雌二醇或诱导卵巢合成雄激素^[12-13]。

Rättyä等^[8]的研究显示癫痫妇女应用VPA治疗1个月内血清睾酮水平增加。El-Khayat等^[14]的研究发现服用VPA的青春后期癫痫女孩中会出现临床或实验室的高雄激素血症。

本研究结果显示使用VPA前不同类型的癫痫患儿的血清雌二醇、泌乳素、卵泡刺激素、促黄体生成素、睾酮等的差异无统计学意义,提示癫痫类型对

垂体促性腺激素水平没有影响。所有患儿在使用VPA后1年中的血清雌二醇、泌乳素、卵泡刺激素、促黄体生成素等水平也无明显改变。分析原因可能与儿童在此期间激素水平趋于平稳,无明显变化有关。但与文献报道^[11-14]不同的是,本研究发现,患儿经VPA治疗后12个月时睾酮水平较用药前及用药3个月时明显下降,分析原因可能为青春期女孩的睾酮水平随着年龄增长有可能逐渐下降。国内流行病学调查显示,8~9岁女童的雌激素水平明显升高,在10~11岁时接近成人水平,12岁时女童的性激素水平可以达到成人水平,而睾酮水平有所降低^[15]。

综上所述,青春期癫痫女孩应用VPA治疗1年后未出现明确的性激素水平变化,VPA仍是用于治疗青春期癫痫的理想选择。但本研究存在样本量较小,观察时间较短的不足。因此,VPA是否影响癫痫患儿的性激素水平还需做更深入的研究,为临床合理用药提供更有依据。

[参 考 文 献]

[1] International League Against Epilepsy. ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: future directions[J]. *Epilepsia*, 1997, 38(5):614-618.
[2] 谭启富. 癫痫外科治疗现状[J]. *中华神经外科杂志*, 1999, 5(6):327.
[3] 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(8):742-744.
[4] Herzog AG, Schachater SC. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(3):311-315.

[5] Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin[J]. *Arch Neurol*, 1986, 43(4):341-346.
[6] Bilo L, Meo R, Nappi C, Annunziato L, Striano S, Colao AM, et al. Reproductive endocrine disorders in women with primary generalized epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1988, 29(5):612-619.
[7] Isojärvi JI, Taubøll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy[J]. *CNS Drugs*, 2005, 19(3):207-223.
[8] Rättyä J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllylä VV, Isojärvi JI. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study[J]. *Neurology*, 2001, 57(3):440-444.
[9] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2005:1852-1853.
[10] 洪潮鑫, 杨兵. 抗癫痫药物治疗癫痫对血浆性激素水平变化的影响[J]. *临床医学研究*, 2007, 24(10):1752.
[11] Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, et al. Relationship of sexual dysfunction to epilepsy laterality and reproductive hormone levels in women[J]. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(4):407-413.
[12] Taubøll E, Gregoraszcuk EL, Kolodziej A, Kajta M, Ropstad E. Valproate inhibits the conversion of testosterone to estradiol and acts as an apoptotic agent in growing porcine ovarian follicular cells[J]. *Epilepsia*, 2003, 44(8):1014-1021.
[13] Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(2):799-808.
[14] El-Khayat HA, Abd El-Basset FZ, Tomoun HY, Tohamy SM, Zaky AA, Mohamed MS, et al. Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2004, 45(9):1106-1115.
[15] 李桂梅, 高飞, 蒋莎义, 王光彬. 实用儿科内分泌与遗传代谢病[M]. 济南:山东科学技术出版社, 2004:28-36.

(本文编辑:王庆红)