

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.09.006

癫痫及相关疾病专题

· 述评 ·

## 丙戊酸钠对癫痫患儿骨骼代谢的影响

吴春风

(南京医科大学附属儿童医院神经内科, 江苏 南京 210008)

丙戊酸钠(VPA)因其对全面性癫痫及许多难治性癫痫均有良好的疗效,且价格适宜,一直用来作为控制小儿癫痫发作的传统药物之一。癫痫儿童是个特殊的人群,伴随着用药周期的是患儿自身动态的发育过程,其中身高、体重、营养及认知状况是家长密切关注的,而骨骼代谢是身高的物质基础。早在2003年有学者对影响癫痫患儿骨代谢的因素进行了分析,提出了长期使用抗癫痫药物对骨骼系统的损害<sup>[1]</sup>。随后学者们围绕这一话题展开了多领域的研究。Oner等<sup>[2]</sup>随访33例使用大剂量VPA单药治疗的癫痫儿童6个月,发现药物治疗6个月后癫痫儿童较相同环境下健康儿童骨密度减低。Lee等<sup>[3]</sup>总结了1990~2009年10年内有关抗癫痫药物对骨骼代谢影响的文献,结果表明对于长期使用抗癫痫药物有可能降低骨密度,增加骨折的风险,所以进行骨骼代谢监测和预防处理是必要的。本文所述评文章(梁英武等撰写的丙戊酸钠对癫痫患儿骨代谢的损害和钙D合剂的预防作用)采用随机分组的方法,前瞻性研究了68例癫痫门诊患儿单独使用VPA及VPA联合钙D治疗前后血钙、血磷、碱性磷酸酶(ALP)、总维生素D和骨密度的变化,结果表明VPA对癫痫患儿骨代谢可造成损害,同时服用钙D合剂对这种损害有预防作用。

### 1 VPA对骨骼系统的影响

长期使用VPA是否会带来骨损害,学者们进行了多层面的研究,Serin等<sup>[4]</sup>随访了59名单药治疗癫痫患者2年,动态监测血钙、血磷、ALP、

维生素D和骨密度,发现与对照组比较无明显差异。然而更多的学者无论在动物实验或临床数据的分析中均得出VPA对骨骼系统有影响的结论。Anwar等<sup>[5]</sup>给雌性老鼠喂服4个月VPA后,骨转化标志物ALP增高,X线扫描发现其腰椎骨密度降低。Yaghini等<sup>[6]</sup>收集了急救中心2~15岁癫痫儿童120例,随机分为苯巴比妥(PB)组、VPA组和未治疗组,检查其血钙、血磷、ALP水平并进行腰椎和股骨颈扫描,发现无论肝酶诱导药物PB或非肝酶诱导药物VPA使用者均出现骨密度降低,但VPA使用者ALP值与未治疗组比较无明显差异。考虑癫痫发作有可能影响实验结果,Miziak等<sup>[7]</sup>对癫痫发作已经控制的患者进行研究,并将多种抗癫痫药进行两两比较,发现传统抗癫痫药较新型抗癫痫药更易出现骨损害,长期使用抗癫痫药物会造成骨密度降低,且骨损害与药物使用的剂量及时间相关。

究竟VPA使用多久会出现骨损害,Bauer等<sup>[8]</sup>对31名使用VPA和奥卡西平(OXC)成人癫痫患者进行了为期3个月的前瞻性研究,VPA出现骨转化指标改变迟于OXC,连续使用VPA3个月,患者骨保护素增高,组织蛋白激酶K下降,说明VPA使用早期,患者体内骨转化标志物已经发生改变。Shiek等<sup>[9]</sup>用双能X线吸收测量法测定股骨颈骨密度,对比了单药使用VPA治疗癫痫患者和未用药物患者1年内与1年后骨密度的变化,发现药物使用早期两者无明显差别,1年后用药者出现股骨颈骨密度下降。Dimić等<sup>[10]</sup>在2013年对34例接受单药治疗的癫痫患儿的研究也得出类似的结论,使用VPA等治疗1年以上患者易出现腰

[收稿日期] 2017-07-22; [接受日期] 2017-08-01  
[作者简介] 吴春风,女,硕士,副主任医师。

椎骨密度降低。而对于使用时间更长的儿童癫痫患者,研究者发现,使用抗癫痫药物 >2 年者体内维生素 D 水平明显低于使用时间 <2 年者,而维生素 D 下降可能是体格发育迟缓的重要因素<sup>[11]</sup>。以上结果说明 VPA 使用早期可能会出现骨转化指标的变化,如果不加以重视并给予一定干预,随着时间的推移患者可能会出现骨密度的下降,对于儿童癫痫患者则有可能影响其生长发育<sup>[12]</sup>。

## 2 骨损害发生的可能机制

长期使用 VPA 会造成骨损害,但其作用机制不明。人们通过骨髓干细胞研究发现,VPA 是组蛋白去乙酰化酶(HDAC)的选择性抑制剂,它作用于成骨细胞分化,但它并不促进晚期成骨细胞分化,相反刺激大量未成熟成骨细胞形成,从而影响了骨骼的成熟<sup>[13]</sup>。Humphrey 等<sup>[14]</sup>在研究 VPA 对皮肤成纤维细胞作用时意外发现,长期暴露于 VPA 的成纤维细胞中骨胶原蛋白和骨结合素明显下降,而这两种蛋白对骨代谢起重要作用,它们的减少会带来骨质缺失。Wilson 等<sup>[15]</sup>在体外培养的破骨细胞中也找到同样的答案。儿童期维生素 D<sub>3</sub> 对维持体内血钙水平有重要作用,维生素 D<sub>3</sub> 进入人体肝脏后在线粒体维生素 D-25-羟化酶和细胞色素 P450 酶作用下转化为骨化二醇,然后经肾脏转化为有活性的骨化三醇,后者促进钙吸收,维持血钙及血磷水平。Fan 等<sup>[16]</sup>发现,VPA 会降低细胞色素 P450 酶活性,导致维生素 D 缺乏,影响钙吸收。Villegas-Martínez 等<sup>[17]</sup>通过研究 64 例单药使用 VPA 治疗患者,其基因 COL1A1 的 SP1 多肽性与用药后患者的骨密度下降密切相关,这一研究表明那些长期使用 VPA 出现骨损害的患者可能有一定遗传特异性,这为进一步研究 VPA 骨损害机制提供了新的方向。

## 3 骨损害的临床监测及预防

为了减少长期使用 VPA 造成的骨损害,建议动态监测血钙、血磷、ALP、维生素 D、骨密度,其中血钙和维生素 D 尤其重要,如果出现降低应给予外源性补充<sup>[18]</sup>。血钙及维生素 D 已成为部分癫痫中心早期预防骨损害的常规监测指标<sup>[19]</sup>。

NF- $\kappa$ B 活性受体、骨保护素、骨钙蛋白组织蛋白激酶 K 等骨转化相关蛋白也可在抗癫痫药使用早期发生改变,它们可作为早期骨损害的预警标志物<sup>[8]</sup>。当临床上血钙、血磷、身高和维生素 D 均未发生改变时,骨定量超声技术也可早期发现骨密度的改变,从而为及时补充钙剂提供依据<sup>[20]</sup>。对于那些使用 VPA 时间达 1 年以上患者,应测定血浆中骨吸收标志物耐酒石酸磷脂酶 5b (TRACP5b) 和骨形成标志物骨特异性碱性磷酸酶 (BAP),两者与儿童癫痫患者生长速度密切相关<sup>[12]</sup>。Albaghdadi 等<sup>[21]</sup>研究了 50 例成人 VPA 单药治疗癫痫患者,90% 伴随维生素 D 缺乏,部分患者出现骨质疏松症,给予钙剂和维生素 D 能有效预防骨损害发生。儿童骨骼发育较成人更为重要,长期使用抗癫痫药物有可能引起维生素 D 水平下降、骨密度下降以及骨生长破坏,早期给予钙剂和维生素 D 能预防骨损害的发生<sup>[22]</sup>。除此之外,Lazzari 等<sup>[23]</sup>提出,在补充维生素 D 及钙剂基础上添加利塞磷酸盐能更好地阻止由于长期使用抗癫痫药导致的椎骨骨折。Anwar 等<sup>[24]</sup>通过动物实验发现雷洛昔芬能降低雌鼠体内骨雌二醇和 TGF- $\beta$ 3 水平,较钙剂和维生素 D 更好地阻止 VPA 给药带来的骨质丢失。

## 4 小结

骨骼系统的代谢除受药物影响外,还受患者本身基础疾病、营养状态、户外运动时间等多重因素的影响。本文所述评文章选择入组对象时充分考虑了基础疾病对研究结果的影响,将有精神疾病及骨骼系统本身代谢异常疾病排除在外,但缺少癫痫发作频率、治疗前认知状态、平均户外运动时间等数据,而这些基础数据的不平衡可能会带来结果的混杂干扰。

综上所述,长期使用 VPA 的患者存在骨损害风险,从 VPA 治疗开始就应进行骨代谢相关指标的测定,早期给予钙剂和维生素 D 对预防骨损害有一定帮助,但需要多中心、大样本数据来寻找早期骨损害的特异性标志物,需要更多的学者共同努力制定癫痫药物治疗所致骨损害的预防共识。随着基因研究在儿童神经系统疾病的广泛应用,越来越多的药物不良反应展现出一定遗传特异性,如能找到抗癫痫药物致骨损害相应的突变位点,

对高风险患者在使用抗癫痫药物的早期及时给予预防用药, 这将给长期使用抗癫痫药物的儿童带来更多的安全保障。

[参 考 文 献]

- [1] Sheth RD. Bone health in pediatric epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2004, 5(Suppl 2): S30-S35.
- [2] Oner N, Kaya M, Karasalihoğlu S, et al. Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid[J]. *J Paediatr Child Health*, 2004, 40(8): 470-473.
- [3] Lee RH, Lyles KW, Colón-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.
- [4] Serin HM, Koç ZP, Temelli B, et al. The bone mineral content alterations in pediatric patients medicated with levetiracetam, valproic acid, and carbamazepine[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 51: 221-224.
- [5] Anwar MJ, Radhakrishna KV, Vohora D. Phenytoin and sodium valproate but not levetiracetam induce bone alterations in female mice [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(6): 507-511.
- [6] Yaghini O, Tonekaboni SH, Amir Shahkarami SM, et al. Bone mineral density in ambulatory children with epilepsy[J]. *Indian J Pediatr*, 2015, 82(3): 225-229.
- [7] Miziak B, Błaszczak B, Chrościńska-Krawczyk M, et al. The problem of osteoporosis in epileptic patients taking antiepileptic drugs[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(7): 935-946.
- [8] Bauer S, Hofbauer LC, Rauner M, et al. Early detection of bone metabolism changes under different antiepileptic drugs (ED-BoM-AED)—a prospective multicenter study[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 106(3): 417-422.
- [9] Shiek Ahmad B, O'Brien TJ, Gorelik A, et al. Bone mineral changes in epilepsy patients during initial years of antiepileptic drug therapy[J]. *J Clin Densitom*, 2016, 19(4): 450-456.
- [10] Dimić M, Dimić A, Milosević Z, et al. Bone mineral density in children with long-term antiepileptic therapy[J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2013, 141(5-6): 329-332.
- [11] Baek JH, Seo YH, Kim GH, et al. Vitamin D levels in children and adolescents with antiepileptic drug treatment[J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(2): 417-421.
- [12] Lin CM, Fan HC, Chao TY, et al. Potential effects of valproate and oxcarbazepine on growth velocity and bone metabolism in epileptic children—a medical center experience[J]. *BMC Pediatr*, 2016, 16: 61.
- [13] Paino F, La Noce M, Tirino V, et al. Histone deacetylase inhibition with valproic acid downregulates osteocalcin gene expression in human dental pulp stem cells and osteoblasts: evidence for HDAC2 involvement[J]. *Stem Cells*, 2014, 32(1): 279-289.
- [14] Humphrey EL, Morris GE, Fuller HR. Valproate reduces collagen and osteonectin in cultured bone cells[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 106(3): 446-450.
- [15] Wilson EL, Garton M, Fuller HR, et al. Anti-epileptic drugs and bone loss: Phenytoin reduces pro-collagen I and alters the electrophoretic mobility of osteonectin in cultured bone cells[J]. *Epilepsy Res*, 2016, 122: 97-101.
- [16] Fan HC, Lee HS, Chang KP, et al. The impact of anti-epileptic drugs on growth and bone metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): pii: E1242.
- [17] Villegas-Martínez I, de-Miguel-Elizaga I, Carrasco-Torres R, et al. The COL1A1 SP1 polymorphism is associated with lower bone mineral density in patients treated with valproic acid[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2016, 26(3): 126-132.
- [18] Hamed SA. Markers of bone turnover in patients with epilepsy and their relationship to management of bone diseases induced by antiepileptic drugs[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(2): 267-286.
- [19] 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.
- [20] Vera V, Moran JM, Barros P, et al. Greater calcium intake is associated with better bone health measured by quantitative ultrasound of the phalanges in pediatric patients treated with anticonvulsant drugs[J]. *Nutrients*, 2015, 7(12): 9908-9917.
- [21] 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.
- [22] Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy[J]. *Paediatr Drugs*, 2015, 17(2): 141-150.
- [23] 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.
- [24] Anwar MJ, Radhakrishna KV, Sharma A, et al. Raloxifene preserves phenytoin and sodium valproate induced bone loss by modulating serum estradiol and TGF-β3 content in bone of female mice [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 62: 219-226.

( 本文编辑: 邓芳明 )