

·信息研究·

育龄女性癫痫患者的生殖内分泌紊乱相关危险因素分析

陈柳静, 周列民, 周珏倩*, 王倩, 方子妍, 陈子怡, 陈树达, 杨丽白, 戴启鳞
(中山大学附属第一医院神经科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】了解中国育龄女性癫痫患者发生生殖内分泌紊乱的相关危险因素,为临床决策提供依据。【方法】收集符合研究标准的102例女性癫痫患者的临床资料,将癫痫起病年龄、发作类型、发作频率、癫痫病程、抗癫痫药物(AED)种类、开始服用AED的年龄、用药持续时间7个因素分组,分析各因素与月经稀发/闭经、多囊卵巢(PCO)、高雄激素血症(HA)、多囊卵巢综合征(PCOS)的关系。【结果】癫痫起病年龄 ≤ 14 岁者较起病年龄 > 14 岁者HA高发并具统计学意义;服用丙戊酸钠的患者月经稀发/闭经、PCO、HA、PCOS发生率分别达40.63%、50.00%、15.65%和34.38%,显著高于未用药组及其他用药组。Logistics回归分析结果表明:服用丙戊酸钠是发生生殖内分泌紊乱及PCOS的危险因素。癫痫起病年龄 ≤ 14 岁是HA的危险因素。【结论】服用丙戊酸钠是中国育龄女性癫痫患者发生生殖内分泌紊乱乃至PCOS的危险因素,癫痫起病年龄 ≤ 14 岁是HA的危险因素。

关键词: 癫痫; 女性; 生殖内分泌紊乱; 危险因素; 育龄; 抗癫痫药物; 丙戊酸钠

中图分类号: R742.1; R711.75 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2010)02-0302-04

Risk Factors Related with Reproductive Endocrinology Disorder in Chinese Women of Child-bearing Age with Epilepsy

CHEN Liu-jing, ZHOU Lie-min, ZHOU Jue-qian*, WANG Qian, FANG Zi-yan,
CHEN Zi-yi, CHEN Shu-da, YANG Li-bai, DAI Qi-ling

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 This study was designed to identify the risk factors related with reproductive endocrinology disorder in Chinese women of child-bearing age with epilepsy. 【Methods】 The clinical data of 102 women with epilepsy were collected. The patient were grouped according to seven aspects (seizure onset age, seizure type, seizure frequency, duration of epilepsy, AED type, age of start AED therapy and duration of therapy) and the contribution of these factors in development of PCOS and its components were analyzed. 【Results】 The incidence of hyperandrogenemia in the patients with an early onset age (≤ 14 years old) was higher than the ones with an onset age > 14 years old. Onset age ≤ 14 was the risk factor of hyperandrogenemia in logistic regression analysis. The incidence of a/oligomenorrhea, polycystic ovaries, hyperandrogenemia and PCOS in the valproate-treated women were 40.63%, 50.00%, 15.65%, and 34.38%, respectively, which were higher than the no-therapy group and non-valproate treated group. Valproate therapy was the risk factor of PCOS and its components. 【Conclusion】 Valproate therapy was the risk factor of PCOS and its components in Chinese women of child-bearing age with epilepsy. Onset age ≤ 14 was the risk factor of hyperandrogenemia.

Key words: epilepsy; female; reproductive endocrinology disorder; risk factor; child-bearing age; antiepilepsy drugs; valproate

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2010, 31(2): 302-305]

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是雄激素生成过多造成月经紊乱、持续排

卵障碍、高雄激素血症(hyperinsulinemia, HA)、卵巢多囊样改变(polycystic ovaries, PCO)等一系列

收稿日期: 2009-12-01

基金项目: 广东省科技计划项目(2007B0315102004); 广东省科技计划项目(2009B060700108)

作者简介: 陈柳静, 硕士, E-mail: Chenliujing2008@Gmail.Com; * 通信作者: 周珏倩, 研究方向: 癫痫, E-mail: zhoujq0215@163.com

生殖内分泌紊乱的综合表现,它不仅是无排卵性不孕症的重要原因之一,还与糖脂代谢失调及雌激素相关性肿瘤有关。目前国外大多数研究显示 PCOS 在女性癫痫患者中高发,其原因可能与癫痫和抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AED)均有关^[1-2]。国外既往对 PCOS 危险因素的探讨多数是针对可能的单个因素进行分析,所得结论也不尽相同,而国内对癫痫患者合并 PCOS 的报道仅见个案。因此,为了全面了解中国育龄女性癫痫患者出现生殖内分泌紊乱的危险因素,我们对癫痫和抗癫痫药物等多种相关因素进行了综合分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2007 年 9 月-2009 年 4 月在中山大学附属第一医院神经内科就诊的女性癫痫患者,具有 1 年或 1 年以上月经史,未绝经,半年内无服用抗癫痫药或已规律服用抗癫痫药治疗。排除神经系统进行性疾病、合并严重的肝肾疾病或结核病、影响下丘脑-垂体功能的疾患如垂体瘤。排除怀孕、哺乳或近半年有受孕计划或作过人流、曾行卵巢或子宫切除术、近 3 个月服用口服避孕药。共 102 例符合入组条件,年龄范围 12~45 岁,平均 22.6 ($S = 7.0$) 岁,其中已开始服用 AED 药物者 72 例,未开始者 30 例。

1.2 研究方法

采用横断面研究的方法,对入组患者进行临床评估、盆腔超声检查、性激素检测后,对结果进行统计分析。

1.2.1 临床评估 由癫痫专科医生根据临床和/或脑电图确定癫痫的诊断,癫痫发作类型依照国际抗癫痫联盟 1981 年提出的癫痫发作国际分类标准。按照既往 6 个月的情况将月经分为:闭经(停经时间超过 3 个以往月经周期或月经周期 ≥ 6 个月)、月经稀发(周期 ≥ 35 d)^[3]。

1.2.2 卵巢超声 于非黄体期由超声专科医生行经阴道超声检查(无性生活者则行经腹超声),如卵巢内出现直径 2~9 mm 的卵泡数量 ≥ 12 个和(或)卵巢容积增大(≥ 10 mL),即诊断为“卵巢多囊样改变”^[4]。

1.2.3 性激素测定 月经周期第 2~6 天(闭经者选用随机血)测定血清睾酮。以睾酮 ≥ 1.08 ng/mL 为高雄激素血症诊断标准。

1.2.4 多囊卵巢综合征诊断标准 出现下列 3 条中的 2 条,即诊断为 PCOS:①月经稀发或闭经;②高雄激素血症;③卵巢多囊样改变,并临床排除其他可能引起高雄激素表现的疾病^[4]。

1.3 统计分析

采用 SPSS 11.0 系统软件进行分析。率的比较用卡方检验。进行多元逐步 Logistic 回归分析时各种因素的量化赋值将在表 1 中标注。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 癫痫与 PCOS

癫痫起病年龄以 14 岁为分界,比较两组间的 PCOS 及其组分发生率,其中 ≤ 14 岁起病组 HA 发生率 15.38%, > 14 岁起病组 HA 发生率 1.59%,两者比较差异具统计学意义($P = 0.012$);按照癫痫发作类型分为 3 组,比较组间 PCOS 及其组分发生率,各组间无统计学差异;按照入组前 3 个月的发作情况分为无发作组和有发作组,比较两组间的 PCOS 及其组分发生率,两组间无统计学差异;癫痫病程以 5 年分界,比较两组间的 PCOS 及其组分发生率,其中病程 > 5 年组 HA 发生率 12.77%,病程 ≤ 5 年组 HA 发生率 1.82%,两者卡方检验比较具统计学差异($P = 0.046$)。将上述癫痫相关因素应用 Logistics 逐步回归分析,结果发现仅癫痫起病年龄 ≤ 14 岁是 HA 的危险因素($P = 0.042$),其余均不是生殖内分泌紊乱的危险因素(表 1)。

2.2 AED 与 PCOS

将 72 例已用药患者按开始服药的年龄分为 > 14 岁组和 ≤ 14 岁组,比较两组间 PCOS 及其组分发生率,两组间无统计学差异;已用药患者按照服用的 AED 中是否含有丙戊酸钠分为非丙戊酸钠组和丙戊酸钠组,丙戊酸钠组的各种生殖内分泌紊乱发生率较高,分别为月经稀发/闭经 40.63%、PCO 50.0%、HA 15.6%、PCOS 34.4%,与未用药组及非丙戊酸钠组的比较均有统计学差异($P < 0.05$);已用药患者按照用药持续时间 2 年为分界,比较两组间 PCOS 及其组分发生率,两组间无统计学差异。将上述 3 个 AED 相关因素进行 Logistics 逐步回归分析,结果发现,服用丙戊酸钠是 PCOS 及其组分的危险因素(表 1)。

表 1 育龄女性癫痫患者 PCOS 及其组分的危险因素分析

Table 1 Risk factors related with PCOS and its component in women of child-bearing age with epilepsy *n* (%)

Independent variable	<i>n</i>	Given value	A/oligomenorrhea	PCO	HA	PCOS
Seizure onset age						
>14 years old	63	0	12(19.0)	15(23.8)	1(1.6)	5(7.9)
≤14 years old	39	1	8(20.5)	14(35.9)	6(15.4) ¹⁾	8(20.5)
Seizure type						
Partial seizures	17	0	2(11.8)	6(35.3)	1(5.9)	1(5.9)
Generalized seizure	60	1	12(20.0)	14(23.3)	5(8.3)	8(13.3)
Combined	25	2	6(24.0)	9(36.0)	1(4.0)	4(16.0)
Seizure frequency						
no within 3 months	52	0	12(23.1)	16(30.8)	6(11.5)	9(17.3)
yes within 3 months	50	1	8(16.0)	13(26.0)	1(2.0)	4(8.0)
Duration of epilepsy						
≤5 years	55	0	9(16.4)	14(25.4)	1(1.8)	4(7.3)
> 5 years	47	1	11(23.4)	15(31.9)	6(12.8) ²⁾	9(19.2)
AED type						
No-therapy	30	0	3(10.0)	5(4.2)	0	0
Non-valproate treated	40	1	4(10.0)	8(20.0)	2(5.0)	2(5.0)
Valproate treated	32	2	13(40.6) ³⁾	16(50.0) ⁴⁾	5(15.6) ⁵⁾	11(34.4) ⁶⁾
Age of start AED therapy						
No-therapy group	30	0	3(10.0)	5(16.7)	0(0)	0(0)
> 14 years old	51	1	12(23.5)	15(29.4)	5(9.8)	9(17.6)
≤ 14years old	21	2	5(23.8)	9(42.9)	2(9.5)	4(19.0)
Duration of therapy						
No-therapy group	30	0	3(10.0)	5(4.2)	0	0
≤ 2 years	26	1	6(23.1)	8(30.8)	2(7.7)	4(15.4)
> 2 years	46	2	11(23.9)	16(34.8)	5(10.9)	9(19.6)

PCO: polycystic ovaries; HA: hyperinsulinemia; PCOS: polycystic ovary syndrome; 1) Variable regression $P = 0.042$, compare with > 14 years old group, $P = 0.012$; 2) Variable regression $P > 0.05$, compare with duration of epilepsy ≤ 5 years, $P = 0.046$; 3) Variable regression $P = 0.004$, compare with no-therapy group and non-valproate treated group, $P = 0.006, 0.002$, respectively; 4) Variable regression $P = 0.005$, compare with no-therapy group and non-valproate treated group, $P = 0.006, 0.007$ respectively; 5) Variable regression $P = 0.050$, compare with no-therapy group, $P = 0.031$; 6) Variable regression $P = 0.001$, compared with no-therapy group and non-valproate treated group, $P < 0.001$, respectively

3 讨论

本研究对 4 个癫痫相关因素进行了分析,结果显示癫痫起病年龄 ≤ 14 岁是 HA 的危险因素。在既往的大多数研究中,癫痫起病年龄与生殖内分泌紊乱的关系并未受到重视。有报道显示女性癫痫患者的年龄越小 PCOS 的发生率越高^[8],还有报道显示年龄较小时开始服用 AED 可能与 PCOS 有关^[2,9]。由此看来,虽然本文及各报道中关注的因素不尽相同,但不论是起病年龄、用药年龄,均提示年龄是 PCOS 或生殖内分泌紊乱的一个负相

关因素。我们推测,可能年幼的机体对各种导致生殖内分泌紊乱的不良刺激(包括癫痫或药物等)容易产生应答,从而影响今后的生殖内分泌功能^[3,6]。研究发现癫痫发作期及发作间期的放电可影响下丘脑-垂体-性腺轴造成黄体生成素、泌乳素释放的改变,因此推测这种临床下生殖性腺轴功能的改变,很可能引起临床上明显的内分泌紊乱例如 PCOS^[1-5]。然而,本研究结果表明癫痫发作频率及发作类型并非 PCOS 的危险因素。推测可能原因是发作频率只反映某段时间的临床发作多寡,并不能体现长期以来放电的情况(例如初诊患者往往发作频繁,但随着治疗的有效,发作逐渐

减少直至完全无发作。因此,患者在病程后期入组时 3 个月无发作,并不能体现整个病程的放电稀少),也不能反映临床上放电情况。同样的,发作类型只能反映发作瞬间的放电形式,因此,我们认为,对发作频率的观察时间应该延长至半年或 1 年更好。本研究还发现癫痫病程也不是 PCOS 的独立危险因素,但从表 1 可以看出癫痫病程 5 年以上的患者 PCOS 及其组分的发生率均较病程较短者要高,其中 HA 发生率的差异具有统计学意义。说明癫痫病程虽然不是独立危险因素,但病程长者容易发生生殖内分泌紊乱的趋势是存在的,究其原因,可能由于病程长者意味着患者长期暴露于 AED 而发作控制不佳,患者多数存在潜在的发病原因、心理及经济负担较重等等。这些均是生殖内分泌功能的负面因素。

在本研究的各个因素中,丙戊酸钠组月经稀发/闭经、PCO、HA 和 PCOS 的发生率分别高达 40.63%、50.00%、15.65%和 34.38%,较未用药组及非丙戊酸钠组的发生率明显增高,在多因素分析中丙戊酸钠组也出现阳性结果,说明在中国育龄女性癫痫患者中,服用丙戊酸钠是发生生殖内分泌紊乱及 PCOS 的危险因素。国外大多数学者的研究显示丙戊酸钠治疗的女性癫痫患者较其他 AED 治疗的患者 PCOS 或其组分的发生率高^[2, 8, 10]。对双向情感障碍女性患者的研究结果显示,服用丙戊酸钠比服用其他药物更容易出现月经稀发及高雄激素血症,因此,作者推论出丙戊酸钠才是 PCOS 发病率增加的最重要原因,而不是癫痫本身^[11]。丙戊酸钠引起 PCOS 的可能机制有多个:丙戊酸钠是脂肪酸的衍生物,它与血清脂肪酸竞争白蛋白的结合位点,导致血清脂肪酸增加,而脂肪酸是胰岛素释放的促进剂^[12]。还有认为丙戊酸钠通过减少热量消耗,抑制游离脂肪酸 β 氧化和糖生成,加重 γ -氨基丁酸介导的对下丘脑中部饱中枢的抑制等因素,引起患者肥胖,导致细胞膜胰岛素受体相对减少,使得胰岛素转入细胞内减少,高胰岛素血症形成^[13-14],随后高胰岛素血症增加 LH 刺激下卵泡膜细胞雄激素的合成,雄激素增多即为 PCOS 的核心。

从表 1 中的数据可以看出,开始用药年龄小、用药时间长的研究组,发生各种生殖内分泌紊乱的比例较高。虽然统计结果并没有显示它们是生殖内分泌紊乱及 PCOS 的危险因素,不能排除例

数少的可能,但是开始用药的年龄、用药的时间两大临床因素对生殖内分泌紊乱产生的影响仍然不容忽视,有待我们扩大样本量对开始用药年龄、用药时间、用药剂量等因素进一步深入研究。

本研究首次发现癫痫起病年龄 ≤ 14 岁是 HA 的危险因素,同时证实了服用丙戊酸钠是中国女性癫痫患者发生生殖内分泌紊乱及 PCOS 的危险因素。

参考文献:

- [1] Herzog AG, Seibel MM, Schomer D, et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin [J]. Arch Neurol, 1986, 43(4): 341-346.
- [2] Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy[J]. N Engl J Med, 1993, 329(19): 1383-1388.
- [3] Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1990, 32(2): 213-230.
- [4] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. Hum Reprod, 2004, 19(1): 41-47.
- [5] Skierska E, Leszczyńska-Bystrzanowska J, Gajewski AK. Risk analysis of menstrual disorders in young women from urban population[J]. Przegl Epidemiol, 1996, 50(4): 467-474.
- [6] 郝翠芳. 山东汉族育龄妇女 PCOS 发病和临床特点的相关性研究[D]. 山东大学, 2006: 19-29.
- [7] Taylor AE. Polycystic ovary syndrome [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1998, 27(4): 877-902.
- [8] Löfgren E, Mikkonen K, Tolonen U, et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: the role of epilepsy type and medication[J]. Epilepsy Behav, 2007, 10(1): 77-83.
- [9] Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine [J]. Ann Neurol, 2008, 64(2): 200-211.
- [10] Isojärvi J, Tauboll E, Herzog A. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals