

抗癫痫药物对癫痫患者脂代谢影响的研究进展

杜苗, 高学军

延安大学附属医院神经内科, 陕西 延安
Email: 18717293479@163.com

收稿日期: 2021年4月21日; 录用日期: 2021年5月7日; 发布日期: 2021年5月26日

摘要

癫痫是中枢神经系统的常见疾病之一, 绝大多数的患者都需要长期AEDs治疗, 长期AEDs治疗对患者脂代谢的影响在临床上较少引起重视, 及早的监测癫痫患者血脂指标, 对于有效防治癫痫患者脂代谢异常、预防因血脂异常引起的一系列血管事件具有重要意义。本文主要以新型AEDs对体重、血脂指标的影响及其可能影响脂代谢的作用机制等方面阐述其对脂代谢的影响, 为癫痫患者预防脂代谢异常提供一些理论依据。

关键词

抗癫痫药物, 脂代谢

Research Progress on the Effect of Antiepileptic Drugs on Lipid Metabolism in Patients with Epilepsy

Miao Du, Xuejun Gao

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: 18717293479@163.com

Received: Apr. 21st, 2021; accepted: May 7th, 2021; published: May 26th, 2021

Abstract

Epilepsy is one of the common diseases of the central nervous system. The vast majority of pa-

tients require long-term AEDs treatment. The effect of long-term AEDs treatment on patients' lipid metabolism has received little clinical attention. Early monitoring of blood lipid indexes in patients with epilepsy is useful for effective prevention and treatment. It is of great significance for epilepsy patients to have abnormal lipid metabolism and prevent a series of vascular events caused by dyslipidemia. This article mainly discusses the effect of new AEDs on body weight and blood lipid indexes and the mechanism of its possible effect on lipid metabolism, and provides some theoretical basis for preventing abnormal lipid metabolism in patients with epilepsy.

Keywords

Antiepileptic Drugs, Lipid Metabolism

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

癫痫是脑部神经元异常放电引起的临床综合征。发病率呈“双峰”分布, 婴儿以及老年人群的风险最高[1]。我国大约有九百万以上的人群患有癫痫[2]。AEDs 长期使用是癫痫的主要疗法, 但在长期应用 AEDs 的过程中, 会发生各种不同程度的不良反应, 与长时间应用、药物剂量以及特异体质等有关, 常见的不良反应类型有皮肤黏膜损伤、中枢神经系统损伤, 消化系统损伤、血液系统损伤以及内分泌代谢紊乱等。因此, 癫痫患者在选用 AEDs 治疗时, 不仅要依据发作的类型选择疗效以及剂量合理的药物, 同时还必须考虑药物之间的相互作用以及不良反应。脂代谢异常是心脑血管疾病的危险因素, AEDs 对脂代谢的影响往往被忽视, 对于是否需要早期检测血脂指标, 目前尚无一致结论。传统的 AEDs 投入临床使用早, 长期使用副作用大, 已逐步被新型 AEDs 取代。近年来, 国内外学者建议以新型 AEDs 替代传统 AEDs, 现就新型 AEDs 对脂代谢影响及其可能的作用机制进行综述如下。

为了避免诱发癫痫发作以及意外发生, 大多数癫痫患者被过度保护, 体力活动受到限制, 这会导致患者体重增加, 体重指数(BMI)也会随之增加。另外有相关研究表明, 癫痫本身对 TC、TG、HDL-C、LDL-C 及 LP(a)等血脂指标未产生显著影响[3]。在一项 AEDs 对血脂影响的研究中, 通过将未服用 AEDs 的癫痫患者与性别、年龄及 BMI 相匹配的健康成年人进行血脂的比较后发现, 癫痫组较对照组血脂结果无显著差异, 提示癫痫本身对脂代谢无明显影响[4]。

2. 新型 AEDs 对体重的影响及其可能的机制

AEDs 包括传统的 AEDs 及新型的 AEDs。临床上常用的一些新型 AEDs 有奥卡西平(OXC)、托吡酯(TPM)等。

AEDs 引起患者的体重变化较为普遍, 在一项 AEDs 减肥副作用的相关研究中表明, LTG、LEV 不会引起癫痫患者体重变化, 而 TPM 可在一定程度上使癫痫患者的体重减轻[5]。体重改变是 AEDs 最常见的不良反应之一, 应用 TPM 治疗后的患儿体重明显降低, 分析可能与患儿服药后引起食欲低下、食物摄入减少等有关[6]。Ozcelik AA 等[7]研究表明, 接受 TPM 治疗的癫痫患儿的 BMI、瘦素, 胰岛素和皮质醇水平降低, 这些变化在 TPM 依赖性体重减轻中起着重要作用, 考虑 AEDs 引起体重减轻与胰岛素、瘦素等有关。目前对于 LEV、LTG 及 OXC 对体重的影响研究较少, 尚需进一步的研究。

3. 新型 AEDs 对脂代谢指标的影响

临床上常用的新型 AEDs 包括 LTG、OXC、LEV、TPM 等, 新型 AEDs 对脂代谢指标的影响研究国内外研究较少, 且多局限于儿童。

3.1. LTG 对脂代谢指标的影响

LTG 是一种钠离子通道的阻滞剂, 通过减钠离子内流, 降低细胞膜兴奋性, 控制癫痫发作[8]。Mintzer S 等[9]证实了服用 LTG 的癫痫患者 Lp(a)明显低于服用 LEV 的癫痫患者, 说明与 LEV 相比, LTG 在减少脂代谢方面更有优势。Zuberi NA 等[10]在一项横断面研究中通过对 120 例成人癫痫患者采用 CBZ、VPA 及 LTG 单一治疗后测量血脂指标, 与 40 例对照及各组间进行比较, 发现 CBZ 组及 VPA 组治疗后 TG, TC 和 LDL-c 浓度显著增加, LDL-c/HDL-c 及 TC/HDL-c 的比率显著增加, 证实经 LTG 治疗的患者的脂质分布变化较小。翟明明等[11]在一项 VPA 与 LTG 对血脂的影响研究中, 将 80 例年龄 > 18 岁的癫痫患者随机分为两组, 一组单用 VPA, 另外一组联用 VPA 与 LTG, 分别治疗 6 个月测量其血清脂质水平, 结果联用 VPA 与 LTG 组的总 TC、TG 比单用 VPA 显著降低, 说明 LTG 可发挥调节患者血脂水平的作用, 这与修成涛、朱星阳, 石莺、温玉梅等[12] [13] [14] [15]的研究是一致的。目前对于 LTG 对血脂的研究表明, 长期使用 LTG 不会引起血脂升高。

3.2. OXC 对脂代谢指标的影响

OXC 属于 CBZ 的 10-酮衍生物, 是通过电压门控的钠离子通道发挥其抗癫痫的作用。Ley M 等[16]在一项 CBZ、OXC 及 ESL (醋酸依卡西平)对血脂长期影响的回顾性研究中, 收集了 292 例患者, 对 143 例用 CBZ 处理, 对 55 例用 OXC 处理, 对 94 例用 ESL 处理, 证实 CBZ 对总 TC 和 LDL-C 平均值的影响更大, 而 OXC 与 ESL 则影响较少, 这一结果考虑是因为 CBZ 具有很强的酶诱导功能, 可加速其自身代谢, 而 OXC 及 ESL 酶诱导功能较温和, 从而对血脂影响小。Garoufi A 等[17]在前瞻性评估 OXC 单药治疗儿童脂质变化的研究中, 对 23 例门诊癫痫患儿在服药前、服药 8 个月、服药 18 个月分别检测血清脂质谱, 发现 TC 在治疗 8 个月时明显增加, 而 LDL-C 及 Lp(a)在治疗 8 个月和 18 个月时显著增加。表明 OXC 单一疗法可能导致癫痫患儿的脂质发生改变, 对于 OXC 对血脂的研究较少, 且现有的研究表明其对血脂的影响较小。

3.3. LEV 对脂代谢指标的影响

LEV 属于吡咯烷酮类的衍生物, 主要是通过抑制神经元细胞内钙离子的增多, 起到一个调节神经细胞活动的作用, 从而发挥抗癫痫的作用。Attilakos A 等人[18]在一项 LEV 单药对癫痫患儿血脂影响的前瞻性研究中, 纳入 39 例 2~15 岁的新发癫痫儿童, 采用单一 LEV 治疗, 在 LEV 治疗 6 个月和 12 个月时进行评估检测血脂水平, TG 降低、TG/HDL-C 也降低, LDL-C/HDL-C 也降低, 表明长期的 LEV 单一疗法不会对癫痫患儿的血脂产生不良影响, 且 TG、TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C 比值与 LEV 剂量无相关性, 这与 Nishiyama M 等[19]的研究结果是一致的。李静等[20]在研究 CBZ 与 LEV 对癫痫患者血脂的影响比较中, 对 84 例癫痫患者进行单药治疗, 治疗 6 个月后测量他们的血脂水平, 发现 2 组药物治疗后 6 个月 TG、LDL-C、TC 水平升高, 但组间差异无统计学意义, 表明 CBZ 和 LEV 治疗半年后血脂水平升高。El-Farahaty RM 等[21]在一项埃及的横断面研究中, 招募了 69 名接受 AEDs 单药治疗 ≥ 2 年的癫痫患者, 采用 LTG、TPM、LEV 单药治疗, 显示 LTG、TPM 和 LEV 单药治疗后 LDL-c 和 LDL/HDL 较对照组增高, HDL-c 较对照组降低, 揭示了长期 LTG、TPM、LEV 单药治疗可能与动脉粥样硬化加速有关, 而 LEV 的作用最小。周小龙等[22]证实 AEDs 对患者脂代谢有一定的影响, 但 LEV 等新型 AEDs 造成的影

响相对较小, 这与朱彩华等[23]

3.4. TPM 对脂代谢指标的影响

TPM 能够限制神经元动作电位的重复放电, 通过多种机制发挥其抗癫痫的作用[24]。卢军等[6]证实长期应用 TPM 对患儿血脂水平无显著影响, 考虑与 TPM 的减肥副作用有关, 多项研究表明 TPM 可减轻体重, 并适度降低血浆脂质和葡萄糖[25]。Kim DW 等[26]在一项新型 AEDs 对新诊断癫痫患者脂质的影响研究中, 对 109 例成人癫痫患者根据其发作类型给予 LEV、OXC 及 TPM 分别单药治疗 6 个月, 在治疗前及治疗 6 个月后分别检测血脂指标, 结果 3 种药物治疗后 LDL-C、ApoB 及 ApoB/ApoA1 均显著增加, 说明长期使用此三种 AEDs 均可以影响血脂水平, 近两年来关于 TPM 对脂代谢的影响研究较少, 尚需进一步的研究。

4. 新型 AEDs 对脂代谢影响的可能机制

LTG、OXC 及 LEV、TPM 是临床上常用的新型 AEDs, 目前国内外对于新型 AEDs 对脂代谢的机制研究较少, 其作用机制尚不清楚。有限的研究表明[27], TPM 能够对 CYP450 微粒体酶系中的 CYP3A4 产生诱导作用并且能抑制 CYP2C19, 但这些酶并未被发现参与肝脏胆固醇的生物代谢。LEV 属于吡咯烷酮衍生物, 不需要经过肝脏代谢, 对 CYP450 无明显影响[28], Mintzer S 等[29]在一项 AEDs 转化对血脂的影响研究中招募了 41 名服用酶诱导 AEDs (PHT、CBZ) 的癫痫患者, 他们被转用非酶诱导 AEDs (LTG、LEV), 在换药前、换药后 6 周以及换药后 6 月分别测量了血脂指标, 证明从诱导型 AEDs 转变为非诱导型 AEDs 可持久降低血脂。由于 CYP450 酶参与胆固醇合成途径, 抑制 CYP450 可降低胆固醇产生, OXC 和 TPM 是剂量依赖性的 CYP450 酶诱导剂, LTG、LEV 是非酶诱导剂, 对 CYP450 系统没有影响, 因此考虑非酶诱导的 AEDs 对血脂影响较轻或无明显影响。目前对于新型 AEDs 对脂代谢的作用机制有待于进一步的研究, 以便对血脂异常早期进行干预。

参考文献

- [1] Thijs, R.D., Surges, R., O'Brien, T.J. and Sander, J.W. (2019) Epilepsy in Adults. *The Lancet*, **393**, 689-701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
- [2] Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., et al. (2017) ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, **58**, 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- [3] Aynaci, F.M., Orhan, F., Orem, A., et al. (2001) Effect of Antiepileptic Drugs on Plasma Lipoprotein(a) and Other Lipid Levels in Childhood. *Journal of Child Neurology*, **16**, 367-369. <https://doi.org/10.1177/088307380101600511>
- [4] 陈夏. 卡马西平及奥卡西平对成人癫痫患者血管疾病危险因素的影响[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2012.
- [5] Antel, J. and Hebebrand, J. (2012) Weight-Reducing Side Effects of the Antiepileptic Agents Topiramate and Zonisamide. In: Joost, H.-G., Ed., *Appetite Control*, Handbook of Experimental Pharmacology Book Series (HEP), Volume 209, Springer, Berlin, 433-466. https://doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3_20
- [6] 卢军, 曾其昌, 王琴, 彭琼, 黄亚辉. 托吡酯与丙戊酸钠对癫痫患儿脑电活动及糖脂代谢的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(28): 5546-5548+5571.
- [7] Ozcelik, A.A., Serdaroglu, A., Bideci, A., et al. (2014) The Effect of Topiramate on Body Weight and Ghrelin, Leptin, and Neuropeptide-Y Levels of Prepubertal Children with Epilepsy. *Pediatric Neurology*, **51**, 220-224. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.001>
- [8] 陈亚南, 徐善森, 邱枫, 等. 钠离子通道基因与转运体基因多态性对拉莫三嗪血药浓度的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(22): 2069-2072.
- [9] Mintzer, S., Trinka, E., Kraemer, G., Chervoneva, I. and Werhahn, K.J. (2018) Impact of Carbamazepine, Lamotrigine, and Levetiracetam on Vascular Risk Markers and Lipid-Lowering Agents in the Elderly. *Epilepsia*, **59**, 1899-1907. <https://doi.org/10.1111/epi.14554>

- [10] Zuberi, N.A., Baig, M., Bano, S., *et al.* (2017) Assessment of Atherosclerotic Risk among Patients with Epilepsy on Valproic Acid, Lamotrigine, and Carbamazepine Treatment. *Neurosciences (Riyadh)*, **22**, 114-118. <https://doi.org/10.17712/nsj.2017.2.20160342>
- [11] 翟明明, 李昭盈. 拉莫三嗪对癫痫患者脂代谢与预后影响研究[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(8): 873-874.
- [12] 修成涛. 拉莫三嗪联合丙戊酸对癫痫患者脂代谢指标及认知功能的影响[J]. 河南医学研究, 2017, 26(16): 2928-2930.
- [13] 朱星阳. 拉莫三嗪联合丙戊酸治疗癫痫的临床疗效及其对患者认知功能及脂代谢的影响分析[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(12): 1818-1820.
- [14] 石莺, 彭汉芬. 拉莫三嗪联合丙戊酸治疗癫痫的临床疗效及其对患者认知功能及脂代谢的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(12): 44-46.
- [15] 温玉梅, 刘秀娟, 刘晓宇, 徐明侠. 拉莫三嗪联合丙戊酸治疗癫痫的临床疗效[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(8): 816-818.
- [16] Ley, M., Principe, A. and Rocamora, R. (2020) Efectos a largo plazo de las dibenzazepinas sobre los parámetros metabólicos: Comparación retrospectiva de carbamazepina, oxcarbazepina y acetato de eslicarbazepina en el mundo real [Long-Term Effects of Dibenzazepines on Metabolic Parameters: Retrospective Comparison of Carbamazepine, Oxcarbazepine and Eslicarbazepine Acetate in the Real World]. *Revue Neurologique*, **71**, 54-60. <https://doi.org/10.33588/rn.7102.2019207>
- [17] Garoufi, A., Koemtzidou, E., Katsarou, E., *et al.* (2014) Lipid Profile and Thyroid Hormone Concentrations in Children with Epilepsy Treated with Oxcarbazepine Monotherapy: A Prospective Long-Term Study. *European Journal of Neurology*, **21**, 118-123. <https://doi.org/10.1111/ene.12262>
- [18] Attilakos, A., Dinopoulos, A., Tsirouda, M., *et al.* (2019) Effect of Levetiracetam Monotherapy on Lipid Profiles and Thyroid Hormones in Children with Epilepsy: A Prospective Study. *Epilepsy Research*, **155**, Article ID: 106162. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106162>
- [19] Nishiyama, M., Takami, Y., Ishida, Y., *et al.* (2019) Lipid and Thyroid Hormone Levels in Children with Epilepsy Treated with Levetiracetam or Carbamazepine: A Prospective Observational Study. *Epilepsy & Behavior*, **90**, 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.003>
- [20] 李静, 刘文萍. 卡马西平与左乙拉西坦对癫痫的疗效和对血脂、骨代谢的影响比较[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(5): 260-262.
- [21] El-Farahaty, R.M., El-Mitwalli, A., Azzam, H., Wasel, Y., Elrakhawy, M.M. and Hasaneen, B.M. (2015) Atherosclerotic Effects of Long-Term Old and New Antiepileptic Drugs Monotherapy: A Cross-Sectional Comparative Study. *Journal of Child Neurology*, **30**, 451-457. <https://doi.org/10.1177/0883073814551388>
- [22] 周小龙, 张鹏. 传统抗癫痫药物与新抗癫痫药物对癫痫患者身体成分及脂代谢的影响[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(4): 419-423.
- [23] 朱彩华, 刘阳, 张淼, 等. 左乙拉西坦与卡马西平对癫痫儿童情绪行为和骨代谢脂代谢的影响[J]. 安徽医学, 2019, 40(10): 1115-1118.
- [24] 叶静萍. 托吡酯与丙戊酸钠对癫痫患儿体质量、糖代谢影响的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(6): 740-742.
- [25] Manzini, S., Busnelli, M., Parolini, C., *et al.* (2019) Topiramate Protects apoE-Deficient Mice from Kidney Damage without Affecting Plasma Lipids. *Pharmacological Research*, **141**, 189-200. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.022>
- [26] Kim, D.W., Lee, S.Y., Shon, Y.M., *et al.* (2013) Effects of New Antiepileptic Drugs on Circulatory Markers for Vascular Risk in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy. *Epilepsia*, **54**, e146-e149. <https://doi.org/10.1111/epi.12338>
- [27] Benedetti, M.S. (2000) Enzyme Induction and Inhibition by New Antiepileptic Drugs: A Review of Human Studies. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **14**, 301-319. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2000.tb00411.x>
- [28] 黄从刚, 卞红强, 罗正利, 等. 左乙拉西坦和托吡酯治疗癫痫疗效和安全性的系统评价[J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(5): 499-503.
- [29] Mintzer, S., Miller, R., Shah, K., *et al.* (2016) Long-Term Effect of Antiepileptic Drug Switch on Serum Lipids and C-Reactive Protein. *Epilepsy & Behavior*, **58**, 127-132. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.023>