

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180167

左乙拉西坦对癫痫患儿甲状腺激素及甲状旁腺激素的影响

李 斌, 王胜泉, 周 辉*

南通大学附属医院儿内科, 南通 226600

[关键词] 癫痫; 左乙拉西坦; 甲状腺激素; 甲状旁腺激素

[中图分类号] R 742.1 [文献标志码] B

Effect of levetiracetam on thyroid hormone and parathyroid hormone in epileptic children

LI Bin, WANG Sheng-quan, ZHOU Hui*

Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226600, Jiangsu, China

[Key Words] epilepsy; levetiracetam; thyroid hormone; parathyroid hormone

癫痫是由多种病因引起,临床表现为脑神经的过度放电,导致中枢神经系统短暂、反复发作性功能紊乱。我国约有 900 万癫痫患者,患病率 4%~7%^[1]。约 60% 的癫痫患者在儿童期起病^[2]。左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)是一种新型抗癫痫药物,临床应用日益增多。但目前关于左乙拉西坦对癫痫患儿内分泌激素影响的研究鲜有报道。本研究拟通过检测 LEV 治疗过程中,癫痫患儿血清甲状腺激素及甲状旁腺激素水平的动态变化,分析 LEV 对癫痫儿童甲状腺功能的影响,进而完善对该药物的安全性评价,为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集我院 2013 年 7 月至 2016 年 12 月儿童神经专科新诊断的癫痫儿童共 40 例作为病例组,其中男性 19 例,女性 21 例,年龄 5~13 岁,平均年龄(8.6±2.2)岁。对照组 20 例,为我院征得监护人同意的儿保门诊健康体检的儿童,其中男性 10 例,女性 10 例,年龄 6~12 岁,平均年龄(8.2±2.1)岁。两组儿童在性别、年龄等方面差异无统计学意义。癫痫诊断标准参照 2001 年国际抗癫痫联盟提出的有关癫痫和癫痫综合征的诊断指南。

病例组入组患儿癫痫发作类型包括:具有中央颞区棘波的小儿良性癫痫(BECT)17 例,部分运动性发作 10 例,儿童额叶癫痫 2 例,复杂部分性发作 5 例,枕叶癫痫 1 例,部分继发全面性发作 5 例。病例组入组标准:(1)具有癫痫发作临床表现、脑电图

(EEG)有痫样放电及影像学等检查确诊为癫痫;(2)入组前出现至少有 2 次且间隔超过 24 h 的非诱发性癫痫发作,尚未服用抗癫痫药物;(3)无内分泌系统疾病,生发育正常,日常活动量正常;(4)患儿法定监护人知情并同意使用左乙拉西坦抗癫痫治疗(LEV,商品名:开浦兰,比利时 UCB 公司生产,片剂规格为 0.5 g/片,包装 30 片/盒),愿意参加本调查研究。排除标准:(1)有进行性中枢神经系统疾病或严重全身性疾病;(2)有精神或情感障碍,依从性差者;(3)有遗传代谢性疾病及家族史者;(4)正在接受激素或其他影响骨骼系统代谢药物治疗者。本研究方案经我院医学伦理委员会审核批准。

1.2 药物服用方案及观察指标 40 例患儿给予 LEV 片剂口服,单药治疗,起始治疗剂量是 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,早晚各 1 次口服。结合临床控制效果及耐受性,以每 1~2 周逐渐增加 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹速度调整口服剂量,目标剂量为 30~40 mg·kg⁻¹·d⁻¹,尽量使用最低有效剂量,平均维持剂量为(32.0±8.2) mg·kg⁻¹·d⁻¹。单药治疗后能很好地控制癫痫。服药前和服药后 3 个月、6 个月、12 个月分别检测病例组血清甲状腺激素:总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)、总甲状腺素(TT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺激素(TSH)以及甲状旁腺激素(PTH)的水平。受检者抽血前夜间禁食,于当日上午 8:00~9:00 抽取空腹静脉血约 2 mL,离心机离心后取血清,采用化学发光免疫法进行相关激素的检测。所有标本

[收稿日期] 2018-02-23

[接受日期] 2018-07-25

[作者简介] 李 斌,硕士,副主任医师. E-mail: haowan2@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0513-81168812; E-mail: nthuihui@126.com

的检测均由南通大学附属医院检验科完成,所有标本的检测者、检测仪器及检测试剂盒批次均相同,以降低批间误差,批次内和批次间均进行校正。同时采用治疗不良反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)对药物临床不良反应进行观察。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,多样本均数间比较采用单因素方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 患者基线资料的比较 结果(表 1)表明:两组儿童在性别、年龄等方面差异无统计学意义。病例组治疗前甲状腺激素水平(TT_3 、 TT_4 、 FT_3 、 FT_4 、TSH)、PTH 水平与对照组相比差异无统计学意义。

2.2 病例组各期甲状腺激素、甲状旁腺激素水平的比较 结果(表 2)表明:病例组治疗 3 个月、6 个月及 12 个月时甲状腺激素水平(TT_3 、 TT_4 、 FT_3 、

FT_4 、TSH)与本组治疗前比较均无显著变化;治疗 12 个月时的 TT_3 、 TT_4 、 FT_4 、TSH 与治疗前无显著变化,而 FT_3 与治疗前比较显著升高($P<0.05$)。且 TT_3 、 TT_4 、 FT_4 、TSH 水平在治疗 3 个月、6 个月和 12 个月, FT_3 均值水平在治疗 3 个月和 6 个月,相互间两两比较,差异均无统计学意义;但治疗 12 个月时发现 FT_3 均值水平与治疗前有显著升高($P<0.05$)。病例组用药 3 个月、6 个月、12 个月 PTH 水平与用药前相比差异均无统计学意义。

表 1 病例组与对照组患儿治疗前基线资料的比较

指标	病例组	对照组
性别(男/女)	19/21	10/10
年龄(岁)	8.6 $\pm$ 2.2	8.2 $\pm$ 2.1
$TT_3 \rho_B/(ng \cdot mL^{-1})$	2.27 $\pm$ 0.51	2.19 $\pm$ 0.55
$TT_4 \rho_B/(ng \cdot mL^{-1})$	122.36 $\pm$ 22.18	120.85 $\pm$ 30.31
$FT_3 \rho_B/(ng \cdot mL^{-1})$	6.02 $\pm$ 0.83	5.85 $\pm$ 0.65
$FT_4 \rho_B/(\mu g \cdot mL^{-1})$	122.90 $\pm$ 19.2	130.3 $\pm$ 28.4
TSH $\rho_B/(ng \cdot mL^{-1})$	2.88 $\pm$ 1.02	2.24 $\pm$ 1.50
PTH $\rho_B/(pg \cdot mL^{-1})$	43.33 $\pm$ 16.52	35.23 $\pm$ 13.75

表 2 病例组患儿不同时期甲状腺激素水平的比较

指标	治疗前	治疗后			F 值	P 值
		3 个月	6 个月	12 个月		
$TT_3 \rho_B/(ng \cdot mL^{-1})$	2.27 $\pm$ 0.51	2.33 $\pm$ 0.45	2.21 $\pm$ 0.38	2.14 $\pm$ 0.42	1.01	0.39
$TT_4 \rho_B/(ng \cdot mL^{-1})$	122.36 $\pm$ 22.18	117.67 $\pm$ 19.12	109.94 $\pm$ 20.03	118.29 $\pm$ 18.76	2.00	0.12
$FT_3 \rho_B/(ng \cdot mL^{-1})$	6.02 $\pm$ 0.83	5.91 $\pm$ 0.72	6.13 $\pm$ 0.95	6.59 $\pm$ 0.98*	3.49	0.02
$FT_4 \rho_B/(\mu g \cdot mL^{-1})$	122.90 $\pm$ 19.2	128.70 $\pm$ 14.2	123.60 $\pm$ 18.8	125.00 $\pm$ 12.3	0.75	0.53
TSH $\rho_B/(ng \cdot mL^{-1})$	2.88 $\pm$ 1.02	2.92 $\pm$ 1.35	2.68 $\pm$ 1.29	3.01 $\pm$ 1.48	0.35	0.79
PTH $\rho_B/(pg \cdot mL^{-1})$	43.33 $\pm$ 16.52	41.30 $\pm$ 13.26	39.93 $\pm$ 18.29	49.85 $\pm$ 22.55	1.32	0.27

* $P<0.05$

3 讨论

抗癫痫药物(AEDs)是目前癫痫的主要治疗手段,但是抗癫痫药多数经过肝脏代谢、肾脏排泄,长期应用可能改变体内激素稳态,对患者内分泌系统产生影响。系列研究^[3-4]结果表明传统 AEDs 治疗对癫痫患者甲状腺功能存在明显影响。作为新型抗癫痫药物 LEV 的作用机制与传统抗癫痫药物不同。其主要是与脑内独特位点突触囊泡蛋白 SV2A 结合,进而抑制 SV2A 介导的半乳糖转运来调整突触功能,从而抑制痫性放电^[5]。除与 SV2A 结合外,LEV 还可通过其他的机制来发挥其抗癫痫作用,如通过选择性抑制海马 CA1 区锥体神经元高电

压激活的 N-型钙通道,阻断大脑皮质 GABA 受体的下调^[6];或通过解除负性变构剂对 GABA 能和甘氨酸能神经元的抑制来加强中枢抑制功能等^[7],但对这些机制的研究目前尚有一定争议。LEV 较少与蛋白结合,没有肝酶抑制和肝酶诱导作用,大部分以原型从肾脏代谢,不影响肝功能,具有理想的药动学特征。LEV 口服吸收迅速,可快速通过血脑屏障,对多种类型的癫痫发作具有较好的疗效,具有良好的安全性和耐受性^[8]。

目前国内外关于新型抗癫痫药物 LEV 对内分泌激素的影响研究较少,与传统抗癫痫药相比,LEV 总体上被认为不良反应较少,对甲状腺激素影响也不大。LEV 单药治疗 20 例癫痫儿童的研究

中,测定了 TT_4 、 FT_4 、 TT_3 、 FT_3 及 TSH 等指标,仅 TSH 总体水平 12 个月与 6 个月相比呈现上升趋势,但差异并无统计学意义,而其余甲状腺激素水平均无明显改变^[4]。国外也有研究^[9]发现 LEV 单药治疗儿童 9 个月,没有发现患儿甲状腺功能受影响。

本研究中儿童癫痫患者血清 TT_3 、 TT_4 、 FT_4 、TSH 水平在 LEV 用药 3、6、12 个月时和用药前比较均无显著变化,而 FT_3 在用药 3 个月、6 个月时分别和用药前比较虽也无显著变化,但在用药 12 个月时和用药前比较却有显著升高($P < 0.05$)。目前所有病例组患儿的甲状腺激素均值都在正常水平,包括 FT_3 也始终在正常参考范围内,病例组患儿也均未出现消瘦、多汗、低热、多食等基础代谢率增加的表现,故 FT_3 的显著变化目前并不能直接说明问题。但 FT_3 的改变仍然值得关注,这是因为血清 FT_3 的水平往往在甲状腺功能亢进患者发病初期,症状尚轻微时即可升高,而血清 FT_4 的升高和典型症状的出现则有一定滞后性。血清 FT_3 则由于其不受甲状腺结合蛋白水平的影响,其对甲亢的诊断敏感性比 TT_3 更高,是很多甲状腺亢进患者早期唯一有变化的监测指标,因而对 LEV 治疗患儿血清 FT_3 的水平变化必须引起足够的重视。目前国内外尚未有 LEV 治疗后出现甲亢的报道,而且对 LEV 的众多研究也认为其对血清甲状腺激素水平没有显著影响,但 LEV 有可能引起如脾气暴躁、神经质、敌意、焦虑和易激动等精神和行为的不良反应已见相关报道,且在本研究中有类似的患儿病例。虽然此类不良反应发生率低,程度也比较轻,但仍需要考虑将此类不良反应与患儿体内 FT_3 水平的变化相关联的可能性。同时,本研究中治疗 12 个月时 FT_3 虽然呈显著性升高,但 TSH 水平并没有出现相应的下降,分析 FT_3 升高虽然有显著性,但其水平仍在实验室正常参考值上限附近,而且病例组患儿在临床上也均未出现如多汗、多食、消瘦、低热等基础代谢率增高的表现。因此,本研究推测导致这种情况的原因可能有以下两种:(1)LEV 对甲状腺轴产生抑制作用,使 TSH 对 FT_3 变化反应的敏感性下调;(2) FT_3 的变化幅度较小,不足以启动垂体-甲状腺轴的负反馈机制。

癫痫患者 PTH 的变化主要反映的是 AEDs 对骨代谢、骨密度的影响。有研究者选择 LEV 和奥卡西平(OXC)这两个新型抗癫痫药进行研究,对 96 例癫痫患儿进行单药治疗的结果表明,6 个月、12

个月患儿血 Ca、P、ALP、BAP 和 BMD 与治疗前差异无统计学意义,认为 LEV、OXC 对儿童骨代谢无明显影响^[10]。本研究结果显示 LEV 单药治疗 1 年内癫痫患儿血清甲状旁腺激素水平无显著变化。

综上所述,左乙拉西坦在癫痫患儿治疗过程中,患儿甲状腺激素、甲状旁腺激素水平未产生明显影响;左乙拉西坦治疗癫痫安全性较高,不良反应轻,患儿对其有较好的耐受性。但不足之处是,本研究周期相对较短,研究样本量较小,还需要进一步长期深入研究。

参考文献

- [1] HILL J, BULLOCK I, ALDERSON P. A summary of the methods that the National Clinical Guideline Centre uses to produce clinical guidelines for the National Institute for Health and Clinical Excellence[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(11):752-757.
- [2] HARRISON R M, TAYLOR D C. Childhood seizures: a 25-year follow up. Social and medical prognosis[J]. *Lancet*, 1976,1(7966):948-951.
- [3] WIENS S C, TRUDEAU V L. Thyroid hormone and gamma-aminobutyric acid (GABA) interactions in neuroendocrine systems[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2006,144(3):332-344.
- [4] YILMAZ U, YILMAZ T S, AKINCI G, et al. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children [J]. *Seizure*, 2014,23(1):29-35.
- [5] MADEO M, KOVÁCS A D, PEARCE D A. The human synaptic vesicle protein, SV2A, functions as a galactose transporter in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *J Biol Chem*, 2014,289(48):33066-33071.
- [6] NIESPODZIANY I, KLITGAARD H, MARGINEANU D G. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca^{2+} current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices[J]. *Neurosci Lett*, 2001,306(1-2):5-8.
- [7] RIGO J M, HANS G, NGUYEN L, et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 136(5): 659-672.
- [8] PATSALOS P N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics[J]. *Pharmacol Ther*, 2000, 85(2):77-85.
- [9] AYGÜN F, EKICI B, AYDINLI N, et al. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy [J]. *Int J Neurosci*, 2012,122(2):69-73.
- [10] EL-HAJJ FULEIHAN G, DIB L, YAMOUT B, et al. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs[J]. *Bone*, 2008,43(1):149-155.