

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.06.023

奥卡西平和丙戊酸钠对癫痫患者血浆同型半胱氨酸和不对称二甲基精氨酸水平的影响

夏杰,郑铮,张其梅

(三峡大学第一临床医学院/湖北省宜昌市中心人民医院神经内科 443003)

摘要:目的 探讨奥卡西平(OXC)和丙戊酸钠(VPA)对癫痫患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)和不对称二甲基精氨酸(ADMA)水平的影响。方法 分别检测 OXC 组 32 例和 VPA 组 36 例单药治疗的癫痫患者血浆 Hcy 和 ADMA 水平,与对照组比较,并分析 Hcy 和 ADMA 水平与抗癫痫药物治疗时间的相关性。结果 OXC 组和 VPA 组患者血 Hcy、ADMA 水平高于对照组($P<0.05$),OXC 组和 VPA 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);抗癫痫药治疗时间与血浆 Hcy、ADMA 水平均呈正相关($r=0.274,0.256,P<0.05$)。结论 OXC 和 VPA 可引起癫痫患者血浆 Hcy、ADMA 水平升高,长期服用 OXC 和 VPA 的癫痫患者应监测血 Hcy、ADMA,及时补充 B 族维生素、叶酸有利于减少血栓事件的发生。

关键词:癫痫;奥卡西平;丙戊酸钠;同型半胱氨酸;不对称二甲基精氨酸

中图分类号:R742.1 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2015)06-0783-02

Effect of antiepileptic drugs on the level of plasma homocysteine and asymmetric dimethyl arginine in epileptic patients

Xia Jie, Zheng Zheng, Zhang Qimei

(Department of Neurology, the First Clinical Medical College of Three Gorges University/
Yichang Central People's Hospital, Yichang, Hubei 443003, China)

Abstract: Objective To investigate plasma homocysteine(Hcy) and asymmetric dimethyl arginine(ADMA) concentration in patients with epilepsy receiving oxcarbazepine(OXC) or sodium valproate(VPA) monotherapy. **Methods** Plasma were collected from 32 cases of OXC and 36 cases of VPA monotherapy. The levels of hcy and ADMA were detected and compared with healthy controls. Then the correlation of the levels and antiepileptic drug treatment duration was analyzed. **Results** The levels of hcy and ADMA in treatment groups were higher than in control groups($P<0.05$), and no difference between two treatment groups($P>0.05$). Antiepileptic drug treatment duration and plasma Hcy, ADMA levels were positively correlated ($r=0.274, P<0.05; r=0.256, P<0.05$). **Conclusion** OXC and VPA elevated hcy and ADMA plasma levels in patients with epilepsy. Routine monitoring of plasma hcy and ADMA and supplementation of B vitamins and folate acid might have help to reduce thrombotic events occurring for patients receiving long-term OXC and VPA therapy.

Key words: epilepsy; oxcarbazepine; valproate; homocysteine; asymmetric dimethyl arginine

目前,长期服用抗癫痫药物所导致的血栓事件风险增加逐渐引起关注,而高同型半胱氨酸是参与动脉粥样硬化病理生理过程及引起脑血管疾病的重要危险因素。本研究通过观察奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)和丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)这两种有代表性的抗癫痫药对癫痫患者血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)水平的影响,为癫痫患者脑血栓事件的预防和治疗提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 癫痫患者选自本院 2009 年 9 月至 2011 年 3 月的住院或门诊患者,根据临床症状和脑电图检查确诊为癫痫,无高同型半胱氨酸血症病史,并排除心、肝、肾及血液系统疾病。将患者分为 2 组,OXC 组:32 例,男 14 例,女 18 例,年龄 14~50 岁,平均(22.54±10.34)岁,病程 6 个月至 14 年,服药 6 个月至 1 年者 19 例,1 年以上者 13 例;VPA 组:36 例,男 21 例,女 15 例,年龄 24~56 岁,平均(26.23±11.87)岁,病程 4 个月至 16 年,服药 6 个月至 1 年者 24 例,1 年以上者 12 例。选择同期本院体检中心的健康体检者 30 例作为对照组,男 15

例,女 15 例,年龄 18~50 岁,平均(27.65±12.25)岁。各组间年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准并征得受试者对本研究知情同意。

1.2 方法 所有患者均抽取空腹静息状态下静脉血 5 mL,离心分离血浆,采用高效液相色谱法检测血浆 Hcy 和 ADMA 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,抗癫痫药治疗时间与血 Hcy、ADMA 水平的关系采用直线相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

OXC 组和 VPA 组血浆 Hcy、ADMA 水平均升高,其中,服药 6 个月至 1 年,OXC 组、VPA 组与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);服药超过 1 年,OXC 组、VPA 组与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);OXC 组和 VPA 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。抗癫痫药治疗时间与血浆 Hcy、ADMA 水平均呈正相关($r=0.274,0.256,P<0.05$)。

表 1 各组血浆 Hcy、ADMA 水平比较(̄x±s)

组别		Hcy(μmmol/L)	ADMA(μg/mL)
OXC 组	32		
服药 0.5~1.0 年	19	16.53±4.72△	1.03±0.32△
服药大于 1 年	13	19.64±6.87☆	1.48±0.44☆
VPA 组	36		
服药 0.5~1.0 年	24	17.35±4.21△	1.11±0.38△
服药大于 1 年	12	19.47±6.46☆	1.57±0.51☆
对照组	30	10.30±2.43	0.78±0.21

△:P<0.05,☆:P<0.01,与对照组比较。

3 讨 论

高同型半胱氨酸血症被广泛认为与动脉粥样硬化关系密切,是脑血栓事件发生的重要危险因素^[1]。ADMA 是一种内源性的一氧化氮合酶(NOS)抑制物,可使血管活性物质一氧化氮(NO)合成减少,引起内皮功能障碍,从而参与动脉粥样硬化^[2]。越来越多的研究认为,高同型半胱氨酸血症可能是心脑血管疾病的一个新的危险因素。高 Hcy 参与动脉粥样硬化发展过程的机制可能与其引起 ADMA 水平升高,进而抑制 NO 合成这一级联瀑布有关^[3]。回顾性调查发现,长期接受抗癫痫药物治疗的儿童远期患心血管疾病风险增加,原因可能与血浆 Hcy 和血脂蛋白水平升高有关^[4]。抗癫痫药物引起患者血浆 Hcy 的机制不明确,可能与其影响肝酶有关^[5]。服用卡马西平的癫痫患者血浆 ADMA 水平升高,表明服用抗癫痫药物后血浆 Hcy 和 ADMA 水平升高可能是血栓事件风险增加的重要原因^[3-6]。

ADMA 是一个比 Hcy 能更好地反映血管内皮功能障碍的指标,因为它不太受一些参数变化影响,如空腹状态,体力活动及其他因素^[7]。因此,同时检测血浆 Hcy、ADMA 水平的变化来研究抗癫痫药物对患者动脉硬化的影响比单独检测 Hcy 更为可靠。本研究发现,接受 OXC 和 VPA 治疗后,患者血浆 Hcy、ADMA 水平升高,而且接受 OXC、VPA 单药治疗超过 1 年的患者,血浆 Hcy、ADMA 水平更高,同时抗癫痫药物治疗时间与血浆 Hcy、ADMA 水平均呈正相关,表明抗癫痫药物对血浆 Hcy、ADMA 水平存在影响,且抗癫痫治疗时间越长,影响越明显。抗癫痫药物引起血叶酸和维生素 B₁₂水平降低,这是导致高 Hcy 血症的重要因素^[8]。抗癫痫药物致叶酸和维生素 B₁₂降低的原因除了与其干扰肝酶代谢有关外,也可能与抗癫痫药物干扰了饮食、吸收、血浆蛋白结合、细胞代谢及肾脏排泄等综合因素有关^[9]。本研究还发现,OXC 组和 VPA 组血浆 Hcy、ADMA 水平无差别,提示不能证明新型抗癫痫药 OXC 在降低高同型半胱氨酸血症风险上比 VPA 更安全。

综上所述,本研究发现长期服用 OXC 和 VPA 引起患者血浆 Hcy、ADMA 水平升高,认为长期接受抗癫痫药物治疗的患者常规监测血浆 Hcy、ADMA 水平并及时补充 B 族维生素、叶酸、L-精氨酸等以降低 Hcy、ADMA 水平,可能有助于降低抗癫痫药物带来血栓事件发生的风险,并有可能减少癫痫的耐药性。

参考文献:

[1] 马如华,卢星文,闫晓英. 血浆同型半胱氨酸升高与脑梗死患者颈动脉硬化的关系[J]. 实用医学杂志,2012,28(4):600-602.

[2] 崔璐华,王庸晋. 不对称二甲基精氨酸与动脉粥样硬化[J]. 国际心血管病杂志,2010,37(2):78-80.

[3] Dorszewska J, Winczewska-Wiktor A, Sniezaeska A, et al. Homocysteine and asymmetric dimethylarginine(ADMA) in epilepsy[J]. Przegl Lek, 2009, 66(8):448-452.

[4] Cheng LS, Prasad AN, Rieder MJ. Relationship between antiepileptic drugs and biological markers affecting long-term cardiovascular function in children and adolescents [J]. Can J Clin Pharmacol, 2010, 17(1):5-46.

[5] Belcastro V, Striano P, Gorgone G, et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs [J]. Epilepsia, 2010, 51(2):274-279.

[6] Oz O, Gokcil Z, Bek S, et al. Is asymmetric dimethylarginine responsible for the vascular events in patients under antiepileptic drug treatment [J]. Epilepsy Res, 2009, 87(1):54-58.

[7] Ozdemir O, Yakut A, Dinleyici EC, et al. Serum asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, vitamin B (12), folate levels, and lipid profiles in epileptic children treated with valproic acid[J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(7):873-877.

[8] Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels [J]. Ann Neurol, 2011, 69(2):352-359.

[9] Volpe SL, Schall JL, Gallagher PR, et al. Nutrient intake of children with intractable epilepsy compared with healthy children [J]. J Am Diet Assoc, 2007, 107(6):1014-1018.

(收稿日期:2014-08-18 修回日期:2014-11-20)

2015 年本刊投稿须知

尊敬的广大读者,本刊一律接受网上投稿,不再接受纸质和电子邮箱投稿!请您直接登陆网站 <http://cqyx.journalserv.com/> 进行注册投稿以及稿件查询。咨询电话:023-63604477。

来稿须将审稿费 100 元通过邮局或支付宝汇至本刊编辑部,编辑部若未收到审稿费,稿件将不予处理。

感谢您对本刊工作的支持!