

分类号: R741

学校代码: 10601

密 级: 公开

编 号: 18207031093



桂林医学院

GUILIN MEDICAL UNIVERSITY

## 硕 士 学 位 论 文

### 三种新型抗癫痫药物对女性性功能的影响

学 科 专 业 : 神经内科

研 究 方 向 : 癫痫

研究生姓名 : 王 珊

学 号 : 18207031093

学 位 类 型 : 专业学位

导 师 姓 名 : 俸 军 林 教授

二 0 二 一 年 六 月

## 独 创 声 明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含未获得或其他教育机构的学位或证书使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

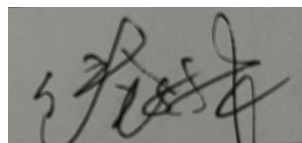
学位论文作者签名：王珊 签字日期：2021 年 06 月 09 日

---

## 学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解桂林医学院有关保留、使用学位论文的规定，有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权桂林医学院可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。同时授权中国学术期刊（光盘版）电子杂志社、中国科学技术信息研究所将本学位论文收录到《中国优秀博硕士学位论文全文数据库》、《中国学位论文全文数据库》，并通过网络向社会公众提供信息服务。（保密的学位论文在解密后适用本授权书）

学位论文作者签名：王珊 导师签字：



签字日期：2021 年 06 月 09 日

签字日期：2021 年 06 月 09 日

## 目 录

三种新型抗癫痫药物对女性性功能的影响 ... ..	1
中文摘要 .....	1
ABSTRACT .....	2
英汉缩略词对照表 .....	5
前言 .....	6
正文 .....	9
1 研究内容与方法 .....	9
1.1 研究对象及一般资料 .....	10
1.2 研究方法 .....	10
1.3 统计学方法 .....	13
2 结果 .....	13
2.1 用药前后 FSFI 评分的对比 .....	13
2.2 用药前后性激素水平的对比 .....	15
3 讨论 .....	16
4 结论 .....	19
参考文献 .....	20
附录（综述） .....	22
攻读学位期间发表的学术论文目录 .....	33
致谢 .....	34

# 三种新型抗癫痫药物对女性性功能的影响

## 中 文 摘 要

**目的：**对比研究三种新型抗癫痫药物（Antiepileptic drugs, AEDs）左乙拉西坦（Levoethylacetam, LEV）、托吡酯（Topiramate, TPA）、拉莫三嗪（Lamotrigine, LTG）与传统抗癫痫药物丙戊酸镁缓释片（Valproate magnesium, VPM）对女性性功能的影响，旨在为女性癫痫患者的临床用药提供指导。**方法：**入组女性癫痫患者的诊断符合国际抗癫痫联盟癫痫 2017 分类标准，年龄 20-50 岁，月经正常，已有性行为，共 51 例。入组患者根据其发作类型给予相应药物治疗，共 4 组，分别给予 LEV 1000-1500mg / d、TPA 100-400mg/d、LTG 100-200mg/d、VPM 500-1000mg/d，每组单药治疗  $\geq 6$  月。采用中文版女性性功能量表（CllinCSC Version of Female Sexual Function Index, CvFSFI）量表评估女性患者性功能，通过电化学发光法检测患者六项血清性激素水平。**结果：**1、4 种药物用药前后性功能量表对比分析显示：①丙戊酸镁组患者与半年前未服药时相比，性欲望、性唤起、性高潮、满意度及疼痛情况均无明显改变，而阴道湿润评分较前显著降低（ $P < 0.01$ ），FSFI 评分总分较用药前明显降低（ $P < 0.01$ ）；②左乙拉西坦组与拉莫三嗪组用药半年后与用药前进行评分量表的比较，其性欲望、性唤起、阴道湿润、性高潮、满意度、疼痛情况均无明显改变，FSFI 评分总分也未见明显改变；③托吡酯组用药半年后与用药前进行评分量表的比较，其与半年前为服药时相比，性欲望、性唤起、阴道湿润度及疼痛情况均无明显改变，而性高潮、满意度评分较前显著降低（ $P < 0.05$ ），FSFI 评分总分用药后较前无明显改变。2、4 种药物用药前后性激素比较：①丙戊酸镁组患者服用半年后卵泡刺激素（Follicle-Stimulating Hormone, FSH）较用药

前有显著性的减低 ( $P<0.01$ ), 雌激素(Estrogen, E2)用药前后也有显著性的增高 ( $P<0.01$ ); ②左乙拉西坦组用药后 LH/FSH 较用药前增高 ( $P<0.05$ ); ③托吡酯组用药后 LH/FSH 较用药前增高 ( $P<0.05$ ), E2 较用药前明显增高 ( $P<0.05$ ); ④拉莫三嗪组服用半年后卵泡刺激素 (FSH) 较用药前有显著性的减低 ( $P<0.05$ )。结论: ①新型抗癫痫药物 LEV、LTG 对女性性功能障碍无明显影响, TPA 及传统抗癫痫药物 VPM 会加重女性性功能障碍; ②新型抗癫痫药物 LEV、TPA、LTG 与传统抗癫痫药物 VPM 均对女性性激素有一定的影响, 但 LEV、LTG 对性激素影响相对 VPM、TPA 更小。总之, 4 种 AEDs 对女性性功能均有不同程度的影响, 三种新型 AEDs 对女性性功能的影响相对较小。

**关键词:** 抗癫痫药物, 女性, 性功能, 性激素

# **The effects of three new type antiepileptic drugs on sexual function of women with epilepsy**

## **ABSTRACT**

**Objective:** To investigate the effects of new antiepileptic drugs: Levetiracetam (LEV), Lamotrigine(LTG), Topiramate(TPA), on sexual function of women with epilepsy.

**Methods:** Fifty-one newly diagnosed women with epilepsy were enrolled. The diagnosis was in line with the classification of epilepsy defined by the International league against epilepsy (ILAE, 2017). Only patients with the age of 20-50 years, normal menstruation, normal sexual behaviors were recruited into the present study. Individual treatment with LEV, TPA, LTG, or VPM was assigned to 51 newly diagnosed women with epilepsy. CvFSFI, sex hormones were measured before treatment and 6 months after taking the medicine.

**Result :** 1. There were relevant differences when the incidence of any type of sexual dysfunction was compared among different drugs: ① At the end of the sixth month, patients in the VPM group had experienced significant influences in their total FSFI ( $P < 0.01$ ) and lubrication ( $P < 0.01$ ), and had no significant changes in satisfaction, pain, desire, orgasm and arousal domains of FSFI. ② At the end of the sixth month, patients in the LEV group and LTG group, had experienced no significant changes in their total FSFI, desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction and pain domains of FSFI. ③ At the end of the

sixth month, patients in the TPA group had experienced significant influences in their satisfaction ( $P < 0.05$ ) and orgasm ( $P < 0.05$ ), and had no significant changes in pain, desire, arousal, lubrication and total FSFI. 2. There were significant differences in sex hormone levels after treatment with the four different AEDs: ① When compared with those before treatment, E2 and FSH levels were chiefly impaired after VPM treatment ( $p < 0.01$ ). ② When compared with those before treatment, LH/FSH levels were chiefly impaired after LEV treatment ( $p < 0.05$ ). ③ After TPA treatment LH/FSH and E2 levels were chiefly impaired ( $p < 0.05$ ). ④ After LTG treatment FSH levels were chiefly impaired ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion :** (1) The new antiepileptic drugs LEV and LTG had no significant effect on female sexual dysfunction. TPA and the traditional antiepileptic drug VPM had aggravated female sexual dysfunction. (2) The new antiepileptic drugs LEV, TPA, LTG and the traditional antiepileptic drug VPM all had certain effects on female sex hormones, but the effects of LEV and LTG on sex hormones are smaller than those who used VPM and TPA. To sum up, the four AEDs had certain effects on female sexual function, but the three new AEDs had showed less effects on female sexual function.

**Keywords:** antiepileptic drugs; women; sexual dysfunction; sex hormones

## 英汉缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
LEV	Levoethylacetam	左乙拉西坦
VPA	Valproate	丙戊酸钠
WWE	Women with epilepsy	女性癫痫患者
AEDs	Antiepileptic drugs	抗癫痫药物
CvFSFI	ClinCSC Version of Female Sexual Function Index	中国版女性性功能 量表
FSD	Female sexual dysfunction	女性性功能障碍
OXC	Oxcarbazepine	奥卡西平
LTG	Lamotrigine	拉莫三嗪
PCOS	Polycystic ovarian syndrome	多囊卵巢综合征
TPA	Topiramate	托吡酯
VPM	Valproate magnesium	丙戊酸镁
FSH	Follicle-Stimulating Hormone	卵泡刺激素
E2	Estrogen	雌激素



## 前 言

癫痫是神经内科最常见的一大神经系统疾病之一。癫痫是一组以反复发作的癫痫发作为特征的神经系统疾病。而癫痫发作具有短暂性、发作性、刻板性、反复性的特点。全世界约有五千万人患有癫痫病。在大多数国家，男女受到的影响几乎相等。约有一半的癫痫妇女处于 15-49 岁的生殖年龄组<sup>[1]</sup>。我国有高达 900 万以上人群受累，并以每年 60 万例的速度持续递增<sup>[2]</sup>，约 450 万为女性癫痫患者，而育龄期女性约有 200 万人，而育龄期女性最受关注的问题就是性功能及生育能力，因此女性癫痫患者的生育能力受到了更多的关注。与普通人群相比，癫痫患者的生育率更低<sup>[3]</sup>，1989~2011 年期间进行的一项大规模人群研究亦提示在 25 岁以上的女性癫痫患者中，出生率显著低于没有癫痫的同一年龄组<sup>[4]</sup>。而在女性癫痫患者中，目前研究认为癫痫发作及服用抗癫痫药物均会影响患者的生殖内分泌系统，因而由此也会影响到患者的性功能<sup>[5]</sup>。而同时由于情绪、心理状态、疾病带来的心理改变、丈夫对疾病的不当认识等，也会影响到患者体内激素水平及性功能影响<sup>[6]</sup>。女性癫痫患者性功能障碍发生率高达 20%~60%，然而无论在科学实验还是在临床研究中，受传统观念的影响，癫痫女性性医学领域常常被忽略<sup>[7]</sup>。

在癫痫的临床治疗中，应用 AEDs 治疗癫痫的目标是控制癫痫发作，但是随着研究的深入，AEDs 的不良反应也受到越来越多的重视。目前很多基础和临床研究已经表明癫痫发作、AEDs 对女性内分泌、性功能均有不同程度的影响<sup>[8]</sup>。

癫痫发作本身会对患者造成内分泌方面的影响，有许多动物实验在不断的探究这方面的影响。Scharfman 等<sup>[9]</sup>通过使用毛果芸香碱诱发雌性大鼠

的癫痫持续状态的发作，得到的结果是癫痫的大鼠卵巢囊肿和睾丸激素水平升高，并且数据表明，这些不良反应均为反复发作导致，与抗癫痫药无关。Alvarenga 等<sup>[10]</sup>的研究提示癫痫持续状态的大鼠其对性行为的接受能力较对照组减低，而排斥能力增加，但其研究显示所有组之间的孕酮，睾丸激素和皮质酮浓度均无显著差异。

临床研究也在不断的进行研究。既往的研究认为，颞叶边缘（杏仁核）系统参与调节人体的性行为。而癫痫中有许多为颞叶癫痫，研究认为颞叶局灶性癫痫放电可能通过影响下丘脑-垂体轴的功能，从而改变性类固醇激素的释放，而影响人体的性行为<sup>[11]</sup>。起自颞叶-边缘叶的神经元异常放电扩展至下丘脑，从而影响下丘脑促性腺释放激素细胞群，进而导致整个下丘脑-垂体-卵巢轴发生改变<sup>[12]</sup>，最终导致癫痫患者的激素水平发生改变出现内分泌功能紊乱。而主要表现的生殖内分泌系统疾病，在女性中，多为多囊卵巢综合征、下丘脑闭经、功能性催乳激素过多和更年期提前等。在男性患者中多为性腺功能减退、精子功能减退等。并且认为这些生殖内分泌疾病不仅可能导致性功能障碍和不育，而且可能对癫痫发作的治疗有不利的影响<sup>[13]</sup>。

而目前对抗癫痫药物的研究也在受到广泛关注。Herzog 等<sup>[14]</sup>的研究结果表明癫痫药物中肝酶诱导药物和非肝酶诱导药物之间存在着显著的差异，其中肝酶诱导药物的影响认为是由于与用药后对卵巢和肾上腺类固醇激素（如雌二醇，硫酸脱氢表雄酮和睾丸激素）的血清水平降低有关，因而影响 WWE 的性功能。而肝酶诱导药物（如苯巴比妥，卡马西平等）认为可能是由于降低具有生物活性的睾酮，而加速性激素代谢并导致激素紊乱从而引起性功能障碍。尽管 VPA 不是酶诱导剂，许多研究已经证实它具有重要的内分泌作用<sup>[15]</sup>。目前研究认为，新型 AEDs 也可能导致性功能障碍，但是

其机制目前还不可知，目前的研究认为可能是是由于神经传递和大脑 5-羟色胺与多巴胺比率的不平衡所致<sup>[16]</sup>。

目前，中国关于女性癫痫患者性功能障碍的相关报道较少，一方面与中国传统的观念许多人不愿提及性行为、性功能等有关；一方面也与性功能障碍、性激素受许多因素的影响<sup>[19]</sup>，因此难于研究有关。为了提高更多的认识，促进社会对女性癫痫患者的关注，我们设计并进行了本次随访性研究，旨在探讨本地区女性癫痫患者使用不同抗癫痫药物对其生育能力的影响，为女性癫痫患者性功能障碍的及早防治提供理论依据，提高女性癫痫患者的药物依从性及生活质量。

## 正 文

### 1 研究对象与方法

#### 1. 1 研究对象及一般资料

研究患者系 2018 年 10 月至 2020 年 10 月于桂林医学院附属医院神经内科门诊就诊、连续登记的新诊断的符合入组标准的女性癫痫患者。

入组标准：

- (1) 年龄 20—50 岁月经正常、已有性行为的女性；
- (2) 可分类的癫痫(符合国际抗癫痫联盟癫痫 2017 分类标准)；
- (3) 新诊断未经治疗的癫痫患者；
- (4) 入组前未服用过任何抗癫痫药物(包括中成药)；
- (5) 没有焦虑、抑郁影响的并且用药依从性良好的患者；中文版 Zung 焦虑自评量表(Zung Self-Rating Anxiety Scale, SAS)、中文版 Zung 抑郁自评量表(Zung Self-Rating Depression Scale, SDS)，评分低于 50 分；修订的 8

条目 Morisky 依从性量表 (8-Item Morisky Medication Adherence Scale, MMAS. 8) 评分大于 6 分。

- (6) 病情稳定，近期无癫痫持续状态；
- (7) 患者自愿参加本研究，并签署知情同意书，按照要求完成随访相应指标的检测。

排除标准：

- (1) 患有其他可导致性功能障碍的慢性疾病；
- (2) 怀孕包括备孕期女性；
- (3) 哺乳；
- (4) 有严重精神疾病史和正在服用抗焦虑、抑郁及精神方面药物；
- (5) 头颅磁共振检查 (MRI) 或头颅 CT 检查发现有明显病灶的；
- (6) 丧偶、分居或因配偶的原因无性生活的患者。

## 1.2 研究方法

### 1.2.1 治疗用药

入组患者随机分为 4 组，分别给予 LEV 1000—1500mg / d、TPA 100-400mg/d、LTG 100-200mg/d、VPM 500-1000mg/d，每组单药治疗 ≥6 月。

### 1.2.2 性功能的评定

对所有患者参照同为亚洲女性的土耳其女性性功能评分标准<sup>[14]</sup>，使用的评分表为 FSFI 是由 Rosen. R 等于 2000 年根据对性功能障碍的共识分类制定。共 19 项问题，涵盖 FSD 的 6 个维度，包括性欲低下 (desire disorder)、阴道湿润障碍 (lubrication disorder)、性唤起障碍 (arousal edisorder)、性高潮障碍 (orgasmic disorder)、满意度障碍 (satisfaction disorder) 和性交疼痛

(ain disorder)，而诊断性功能障碍标准认为为 FSFI 总分<25 分。性欲望评分<3.6 分表明性欲低下，性唤起评分<3.6 分表明性唤起障碍，阴道湿润评分<3.9 分认为为阴道湿润障碍；性高潮评分<4.0 分表明性高潮障碍，性满意度评分<4 分表明性满意度下降，性交疼痛评分<4 分表明性交疼痛障碍。同时既往有许多研究证明由孙晓光教授进行跨语言验证的中文版 FSFI 具有高度的一致性和重测可靠性<sup>[17]</sup>。FSFI 评分表中其中有 14 道题有 6 个备选答案，得分跨度为 0~5,而第 1、2、15、16 题均为 5 个备选答案，得分跨度为 1~5。表 1 中可以看到 FSFI 评分表涵盖的 6 个维度及各个维度对应的题号、分值及权重。所有题目均为单选题，总分为 36 分，而最低 2 分。同一维度内题目得分相加，乘以该维度对应的权重，即为该维度的最后得分，所有维度得分相加即为总分。某维度得分越低，说明该维度的障碍程度越严重。（表 1）拿性交痛这一项来举例子，若研究对象的得分为最高分 6.0 分，说明研究对象就频率而言在性活动过程中几乎从未感受到疼痛，而得分为 0 分，表明研究对象每一次都感受到疼痛。

表 1 FSFI 的内容与分值  
Table 1 FSFI content and score

维度	题号	内容	得分跨度	权重	最低分	最高分
性欲望	1	频率	1~5	0.6	1.2	6.0
	2	程度	1~5			
性唤起	3	频率-	0~5	0.3	0	6.0
	4	程度	0~5			
	5	信心	0~5			
	6	-满意度	0~5			
阴道湿润度	7	频率	0~5	0.3	0	6.0

	8	困难程度	0~5			
	9	维持频率	0~5			
	10	维持难度	0~5			
性高潮	11	频率	0~5	0.4	0	6.0
	12	困难程度	0~5			
	13	满意度	0~5			
满意度	14	亲密程度	0~5	0.4	0.8	6.0
	15	与伴侣关系	1~5			
	16	整体性生活	1~5			
疼痛	17	阴茎插入时疼痛频率	0~5	0.4	0	6.0
	18	阴茎插入后疼痛频率	0~5			
	19	阴茎插入时疼痛程度	0~5			

### 1.2.2 性激素检测

所有研究对象于月经第 2-5 天，治疗前、治疗后 6 个月抽取静脉血采用电化学发光法检测雌二醇（E2）、泌乳素（PRL）、孕酮（PG）、总睾酮（TTes）水平，观察抗癫痫药物治疗前后女性患者血浆性激素水平变化。使用离心机对标本进行 5 min 的离心，频率为 3300r / min，收集上层血清。采用化学发光分析法测定血清标本中性激素的水平[雌二醇(E2)、睾酮(T)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、催乳素(PRL)]。化学发光分析仪(机身编号 cobas e 801) 及试剂盒均购自美国罗氏公司，严格按照说明书进行测定。

参考区间为：

卵泡刺激素 FSH（mIU/ml）：卵泡期 3.5-12.5；排卵期 4.7-22；黄体期：1.7-7.7；绝经期：26-135；

黄体生成素 LH (mIU/ml) : 卵泡期: 2.4-12.6; 排卵期: 14-95.6; 黄体期: 1.0-11.4; 绝经期: 7.7-59;

雌二醇 E2 (pmol/l) : 卵泡期: 45.4-854; 排卵期: 151-1461; 黄体期: 81.9-1251; 绝经期: 18.4-505;

催乳素 PRL (uIU/ml) : 127-637;

睾酮 TESTO (nmol/l) : 0.29-1.67。

### 1.3 统计学方法

#### 1.3.1 数据录入

所有数据均双遍录入、核对, 若发现问题, 查对原始记录进行校正。

#### 1.3.2 统计分析

我们采用 SPSS Statistics 21 软件包进行统计学分析。将数据进行正态分布检验, 对于非正态分布的两组间资料比较采用非参数检验。对于正态分布的组间进行单因素方差分析。正态分布计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

通过寻找符合纳入标准的女性癫痫患者, 并去除符合排除标准的患者, 最后我们对 19 名患者使用丙戊酸镁缓释片用药半年、对 11 名患者使用左乙拉西坦用药半年、11 名患者使用托吡酯半年、11 名患者使用拉莫三嗪半年, 已排除由于病情未能得到控制而联合用药的患者。最终我们对上述患者进行 FSFI 评分的比较以及性激素六项的对比。得到结果如下:

### 2.1 用药前后 FSFI 评分对比

从上述表中可以看出, 服用传统抗癫痫药物丙戊酸镁缓释片后半年重新进行 FSFI 评分, 与半年前为服药时相比, 性欲望、性唤起、性高潮、满

意度及疼痛情况均无明显改变，而阴道湿润评分较前显著降低（ $P<0.01$ ），提示阴道湿润障碍较前加重。而最后 FSFI 评分总分，丙戊酸镁缓释片组用药后较前明显降低（ $P<0.01$ ）。

对于左乙拉西坦组用药半年后与用药前进行评分量表的比较，其性欲、性唤起、阴道湿润、性高潮、满意度、疼痛情况均无明显改变，而 FSFI 评分总分也未见明显改变。（表 2）

对于托吡酯组用药半年后与用药前进行评分量表的比较，其与半年前为服药时相比，性欲、性唤起、阴道湿润度及疼痛情况均无明显改变，而性高潮、满意度评分较前显著降低（ $P<0.05$ ），提示患者服用托吡酯后性高潮障碍较前加重、性满意度较前减退较前加重。而最后 FSFI 评分总分，用药后较前无明显改变。（表 2）

对于拉莫三嗪组用药半年后与用药前进行评分量表的比较，其性欲、性唤起、阴道湿润、性高潮、满意度、疼痛情况均无明显改变，而 FSFI 评分总分也未见明显改变。（表 2）

表 2 WWE 用药前后 FSFI 评分

Table 2 WWE FSFI scores before and after medication

组别	年龄	时间	性欲	性唤起	阴道湿润	性高潮	满意度	疼痛	总分
丙戊酸镁缓释片	36.96±10.14	用药前	3.5±0.9029	3.033±0.5811	3.933±0.7412	4.022±0.3993	4.311±0.5411	4.6±0.6894	23.4±1.765
		用药后	3±1.1642	3±0.6088	3.2±0.6343	3.867±0.5657	4.067±0.5698	4.378±0.4223	21.511±1.6648
		-	0.18	0.89	<0.01	0.34	0.17	0.24	<0.01
		p							
左乙拉西坦	33.43±8.46	用药前	3±0.4648	2.836±0.7632	3.6±0.7589	3.709±0.5394	4.182±0.4854	4.655±0.863	21.982±1.2789
		用药后	3.082±0.4665	3.273±1.2109	3.245±0.8779	4±0.4382	4.291±0.4036	4.327±0.615	22.218±1.2867
		-	0.71	0.32	0.31	0.23	0.54	0.29	0.51
		p							



托吡酯	34.64±8.71	用药前	2.755±0.6409	3.327±0.6769	3.6±0.7348	4.073±0.5002	4.327±0.4671	4.509±0.8408	22.591±1.0959
		用药后	3.027±0.6635	3.545±1.0885	3.3±0.4837	3.273±0.615	3.6±0.5657	4.145±0.7647	20.891±2.5614
		p	0.27	0.58	0.18	<0.05	<0.01	0.37	0.07
		-							
拉莫三嗪	33.18±5.90	用药前	3.136±0.5749	4.145±1.2715	3.436±0.8524	4.145±0.5447	4.255±0.5447	4.109±0.7609	23.227±2.3031
		用药后	3.245±0.3751	3.436±0.5427	3.355±0.7802	3.6±0.8944	3.673±0.665	4.036±0.55	21.345±2.6901
		p	0.62	0.12	0.83	0.17	0.08	0.72	0.1
		-							

## 2.2 用药前后性激素的结果比较

癫痫患者用药后半年复查性激素与用药前新诊断癫痫时性激素的对比发现，丙戊酸镁缓释片服用半年后卵泡刺激素（FSH）较用药前有显著性的减低（ $P<0.01$ ），雌激素（E2）用药前后也有显著性的增高（ $P<0.01$ ）（图 1、2），而其他激素指标 LH、LH/FSH、PRL、T 均未见明显改变。

左乙拉西坦组用药后 LH/FSH 较用药前增高（ $P<0.05$ ），余性激素 FSH、E2、LH、PRL、T 用药前后未见明显改变。见表 2。

托吡酯组用药后 LH/FSH 较用药前增高（ $P<0.05$ ），E2 较用药前明显增高（ $P<0.05$ ），余性激素 FSH、LH、PRL、T 用药前后未见明显改变。见表 3。

拉莫三嗪组服用半年后卵泡刺激素（FSH）较用药前有显著性的减低（ $P<0.05$ ），而其他激素指标 LH、LH/FSH、E2、PRL、T 均未见明显改变。

表 3 WWE 用药前后的性激素对比

Table 3 WWE Comparison of sex hormones before and after medication

组别	例数	时间	FSH	LH	LH/FSH	E2	PRL	T
丙戊酸镁缓释片	18	用药前	6.43±3.16	7.17±2.93	1.35±0.77	378.41±394.36	383.33±229.07	1.12±0.50
		用药后	4.14±2.40	7.87±8.93	1.78±1.22	759.23±455.61	372.04±182.02	1.14±0.69

p			<0.05	0.71	0.18	<0.05	0.89	0.89
左乙拉西坦	11	用药前	5.07±2.37	5.69±4.85	1.15±0.61	395.56±346.14	331.36±130.18	0.79±0.59
		用药后	4.14±1.96	8.37±4.85	2.30±1.31	482.53±346.14	464.52±374.14	0.85±0.45
p			0.41	0.21	<0.05	0.56	0.22	0.77
托吡酯	11	用药前	5.78±1.43	6.07±2.19	1.16±0.62	305.93±229.91	428.09±289.01	0.93±0.26
		用药后	5.57±3.44	11.09±9.74	2.33±1.59	712.65±495.62	533.09±362.05	0.89±0.59
p			0.86	0.13	<0.05	<0.05	0.53	0.82
拉莫三嗪	11	用药前	6.01±1.81	7.55±5.86	1.20±0.76	366.97±361.96	297.21±107.97	1.00±0.44
		用药后	4.01±2.35	8.16±5.48	2.13±1.07	494.91±305.90	429.855±200.29	1.00±0.44
p			<0.05	0.85	0.07	0.34	0.08	0.97

### 3 讨论

随着社会的不断进步、研究的逐渐深入，性功能水平一直是备受关注的女性指标，它受许多因素的影响，与教育程度、自身状态、社会地位、社会关注度、家庭氛围等密切相关。女性癫痫患者由于其本身的特殊性，癫痫发作本身、社会影响等会对女性癫痫患者造成一定的性功能方面的影响。

许多研究都报道了癫痫患者患有性功能障碍的情况<sup>[18, 19, 20]</sup>。RH Mattson 等<sup>[20]</sup>人最早的对性功能障碍的研究中表明有 22% 的患者服用普利米农，16% 的患者服用苯巴比妥，13% 的卡马西平和 11% 的苯妥英钠可降低性欲。

研究表明 AEDS 特别是肝酶诱导型的 AEDS，会影响性激素水平并可能导致性功能障碍<sup>[21]</sup>。肝酶诱导型 AEDS 会引起性激素结合球蛋白(SHBG)的水平增加，从而降低未结合的活性睾丸激素的水平。抗癫痫药还可以增强性腺和肾上腺性类固醇的肝代谢。此外，也有研究认为 AEDS 可抑制垂体-下丘脑轴从而导致性腺功能减退性腺功能减退。还有研究认为，AEDs 可以通过其对 5-羟色胺能途径的作用来影响性功能。

在发现 VPA 的一个多世纪之后，VPA 仍然是最有效的 AEDs 之一。Glister 等<sup>[22]</sup>研究发现，VPA 通过剂量依赖性的抑制卵巢激素的水平，从而

抑制卵泡细胞及受 LH 调节的雄激素水平，同时抑制卵泡刺激素（FSH）及胰岛素样生长因子（IGF）诱导的雌激素水平。也就是说，VPA 通过引起激素代谢异常而影响内分泌功能。既往研究发现，女性癫痫患者服用 VPA 后 PCOS 和高雄性激素血症发生率较高。Isojarvi 等<sup>[23]</sup>研究表明，服用 VPA 后的女性癫痫患者出现 PCOS，并且也有出现月经过少甚至闭经等情况，相对于对月经周期的影响，VPA 延长比例近 50%，而卡马西平及其他 AEDs 所致月经周期延长的比例仅为 19%。有研究发现，既往服用 VPA 的 PCOS 患者改服用 LTG 一年后，其血清睾酮水平及体重指数（Body mass index, BMI）明显下降，PCOS 患者总数由 20 例降为 11 例，提示临床中服用 VPA 患者相较于服用 LTG 的患者更易发代谢综合征、PCOS、高雄激素血症等<sup>[24]</sup>。然而也有研究表明 VPA 对生殖内分泌功能无明显影响。Goldberg-Stern 等<sup>[25]</sup>的前瞻性研究发现，VPA 对于女性癫痫患者生殖内分泌功能无显著影响。Ayyagari 等<sup>[26]</sup>研究发现，癫痫患者分别使用 PHT、VPA、CBZ 等单药治疗后，PCOS 的发生率并无显著意义的差异。而我们的研究结果也表明丙戊酸镁缓释片对女性性激素和性功能都有着显著的影响，因此不推荐育龄期癫痫女性使用 VPM 控制癫痫。

对于新型抗癫痫药物对性功能的影响，目前的研究还较为有限。普遍动物研究认为 LEV 对内分泌功能的影响较少。动物实验发现，长期服用 LEV 治疗后小鼠卵巢功能受到影响、激素水平发生变化如睾酮增多而 E2 减少等<sup>[27]</sup>。同时对于 LEV 是否对人体生殖内分泌功能产生影响，目前也有了越来越多的临床研究。吴冬梅等<sup>[28]</sup>人对癫痫药物对性激素研究的结果表明，AEDs（OXC, LEV 和 LTG）对性功能和性激素无明显影响。Svalheim 等<sup>[29]</sup>人的研究表明 LEV 对女性没有内分泌方面的副作用。Rauchenzauner 等<sup>[30]</sup>临床研究认为，LEV 不会诱导青春期前儿童生殖内分泌功能的变化以

及临床相关的内分泌副作用。而我们的研究结果也显示，LEV 对女性性功能没有明显的影响，虽对女性性激素有一定的影响，但无论是和新型抗癫痫药物 LTG、TPA，还是传统抗癫痫药物丙戊酸镁缓释片，LEV 都有着明显的优势。因此，育龄期女性应优先考虑 LEV 控制癫痫发作。

关于抗癫痫药 TPA 实验研究显示，TPA 会导致小鼠的性激素含量降低及性功能障碍<sup>[31]</sup>。同时有研究认为，TPA 是通过破坏完整丘脑-垂体-性腺轴从而影响 GnRH 和激素水平导致性激素含量改变<sup>[32]</sup>。VPA 与服用 LTG 的女性相比，接受 VPA 治疗的女性的 T2 和 TG 含量更高。但是，只有少数肥胖女性表现出提示 PCOS 的生化特征<sup>[33]</sup>。在接受 LTG 治疗的女性中，硫酸脱氢表雄酮的水平较高，而雄烯二酮的水平较低。使用亚利桑那州性经验量表得分评估结果显示，使用 LTG 或 LEV 的女性明显较低，表明他们比 CBZ 使用者和对照组具有更好的性功能<sup>[34]</sup>。我们的研究结果也显示 TPA 对女性性功能障碍有一定的影响且与 STEPHEN L J 等人研究有一致结果，认为与 VPA 相比，其性功能影响明显较小，但对性激素水平影响与动物实验有一致结果。我们的结果表明，TPA 会升高女性的 T2 水平，对女性性激素有一定的影响。总之，TPA 与 VPM 相比，对女性性激素影响较小，与 VPM 相比，更建议女性患者使用 TPA。

LTG 是一种新型的抗惊厥药，通过抑制电压敏感的钠通道来降低谷氨酸的释放，从而发挥抗癫痫作用<sup>[35]</sup>。有研究表明，由 LTG 取代 VPA 后可使内分泌失调（高雄激素血症和体重增加等）的女性内分泌功能正常化。VPA 替代后 2 个月，血清胰岛素和性激素水平恢复正常，此后保持正常<sup>[36]</sup>。据报道，服用 LTG 的女性的血清性激素水平和排卵功能障碍的发生率均低于服用 VPA 的女性<sup>[37]</sup>。Najafi 等<sup>[38]</sup>人的研究表明，与卡马西平和丙戊酸盐相比，LTG 对性激素水平的负面影响最小。这与 Svalheim 等<sup>[27]</sup>人的研究不谋而合，这项研

究中发现，与接受卡马西平的男性和女性相比，接受 LTG 和 LEV 的患者的性功能和性激素水平更高。大多研究认为目前 LTG 是对女性性激素及性功能影响较小的一种新型 AEDs，推荐用于育龄期女性癫痫患者。我们的研究结果认为 LTG 对女性性功能无明显影响，但对女性性激素有一定的影响，但其影响略小于 VPM。这和 ISOJärvi 等人的研究有一定不一致，但是我们的研究是新发癫痫病人使用 LTG 单药治疗，而 ISOJärvi 等人是由 VPM 替换为 LTG 的研究，有一定的区别，因此我们认为我们的研究结果更有意义，但也不能排除由于我们的研究的人数较少引起的误差。

关于新型 AEDs 对女性性功能的影响至目前研究较为有限。但其中大多数研究均认为新型 AEDs 不会或很少引起性功能障碍。总之，目前大多数的研究都认为肝酶诱导型的 AEDs 可通过影响性类固醇的代谢而引起性功能障碍，而新型 AEDs 的性功能障碍的风险较低，我们的研究结果与上述观点基本一致，支持上述观点。

由于我们的研究存在研究时间短、样本人数少等不足，因此仍需要更多的研究来关注抗癫痫药物对女性癫痫患者的影响。女性癫痫患者较普通人群更容易受生殖内分泌系统疾病困扰，癫痫本身及 AEDs 均影响女性生殖内分泌功能，因此育龄期女性癫痫患者首先应保证在控制好癫痫发作的条件下，长期随诊癫痫门诊，以最小剂量控制癫痫发作为主要目标。由于受传统观念的影响，我国女性多羞于提及自己性功能方面的问题，因此需要有更多的研究来指导女性癫痫患者用药，需要对女性癫痫患者投入更多的关注，提高其用药依从性，改善其生活质量。

## 4 结论

(1) 新型抗癫痫药物 LEV、LTG 对女性性功能障碍无明显影响，VPA 及传统抗癫痫药物 VPM 会加重女性性功能障碍；

(2) 新型抗癫痫药物 LEV、TPA、LTG 与传统抗癫痫药物 VPM 均对女性性激素有一定的影响，但 LEV、LEG 对性激素影响相对 VPM、TPA 更小。

(3) 总之，4 种 AEDs 对女性性功能均有不同程度的影响，三种新型 AEDs 对女性性功能的影响相对较小。

## 参考文献

- [1] THOMAS S V. Controversies in contraception for women with epilepsy [J]. Annals of Indian Academy of Neurology, 2015, 18(3): 278-83.
- [2] 唐颖莹, 陆璐, 周东. 中国癫痫诊断治疗现状 [J]. 癫痫杂志, 2019, 5(03): 161-4.
- [3] ISOJäRVI J I. Reproductive dysfunction in women with epilepsy [J]. Neurology, 2003, 61(6 Suppl 2): S27-34.
- [4] FARMEN A H, GRUNDT J H, TOMSON T, et al. Age-specific birth rates in women with epilepsy: a population-based study [J]. Brain and behavior, 2016, 6(8): e00492
- [5] LUEF G. Female issues in epilepsy: a critical review [J]. Epilepsy & behavior : E&B, 2009, 15(1): 78-82.
- [6] LIN C Y, BURRI A, FRIDLUND B, et al. Female sexual function mediates the effects of medication adherence on quality of life in people with epilepsy [J]. Epilepsy & behavior : E&B, 2017, 67(60-5).
- [7] BANGAR S, SHASTRI A, EL-SAYEH H, et al. Women with epilepsy: clinically relevant issues [J]. Functional neurology, 2016, 31(3): 127-34.
- [8] TOMSON T, BATTINO D, PERUCCA E. Teratogenicity of antiepileptic drugs [J]. Current opinion in neurology, 2019, 32(2): 246-52.
- [9] SCHARFMAN H E, KIM M, HINTZ T M, et al. Seizures and reproductive function: insights from female rats with epilepsy [J]. Annals of neurology, 2008, 64(6): 687-97.

- [10] ALVARENGA T A, MATOS G, SCORZA F A, et al. Sexual response in female rats with status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(4): 644-8.
- [11] VERROTTI A, D'EGIDIO C, MOHN A, et al. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(2): 199-211.
- [12] KOPPEL B S, HARDEN C L. Gender issues in the neurobiology of epilepsy: a clinical perspective [J]. *Neurobiology of disease*, 2014, 72 Pt B(193-7.
- [13] HERZOG A G. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms [J]. *Seizure*, 2008, 17(2): 101-10.
- [14] HERZOG A G, COLEMAN A E, JACOBS A R, et al. Interictal EEG discharges, reproductive hormones, and menstrual disorders in epilepsy [J]. *Annals of neurology*, 2003, 54(5): 625-37.
- [15] TAO L, ZHANG X, DUAN Z, et al. Sexual dysfunction and associated factors in Chinese Han women with epilepsy [J]. *Epilepsy & behavior : E&B*, 2018, 85(150-6.
- [16] CALABRÒ R S. Sexual disorders related to new antiepileptic drugs: a need for more studies! [J]. *Epilepsy & behavior : E&B*, 2011, 20(4): 734-5.
- [17] SUN X, LI C, JIN L, et al. Development and validation of Chinese version of female sexual function index in a Chinese population-a pilot study [J]. *The journal of sexual medicine*, 2011, 8(4): 1101-11.
- [18] JENSEN P, JENSEN S B, SØRENSEN P S, et al. Sexual dysfunction in male and female patients with epilepsy: a study of 86 outpatients [J]. *Archives of sexual behavior*, 1990, 19(1): 1-14.



- [19] HENNING O, JOHANNESSEN LANDMARK C, TRAEEN B, et al. Sexual function in people with epilepsy: Similarities and differences with the general population [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(9): 1984-92.
- [20] HENNING O J, NAKKEN K O, TRÆEN B, et al. Sexual problems in people with refractory epilepsy [J]. *Epilepsy & behavior : E&B*, 2016, 64(Pt A): 293.
- [21] CALABRÒ R S, MARINO S, BRAMANTI P. Sexual and reproductive dysfunction associated with antiepileptic drug use in men with epilepsy [J]. *Expert review of neurotherapeutics*, 2011, 11(6): 887-95.
- [22] ISOJÄRVI J I, LAATIKAINEN T J, PAKARINEN A J, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy [J]. *The New England journal of medicine*, 1993, 329(19): 1383-8.
- [23] GLISTER C, SATCHELL L, MICHAEL A E, et al. The anti-epileptic drug valproic acid (VPA) inhibits steroidogenesis in bovine theca and granulosa cells in vitro [J]. *PloS one*, 2012, 7(11): e49553.
- [24] ISOJÄRVI J I, RÄTTYÄ J, MYLLYLÄ V V, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy [J]. *Annals of neurology*, 1998, 43(4): 446-51.
- [25] GOLDBERG-STERN H, YAACOBI E, PHILLIP M, et al. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: a prospective study [J]. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 2014, 18(6): 759-65.

- [26] AYYAGARI M, CHITELA S R, KOLACHANA V. Obesity, polycystic ovarian syndrome and thyroid dysfunction in women with epilepsy [J]. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2012, 15(2): 101-5.
- [27] SVALHEIM S, TAUBØLL E, SURDOVA K, et al. Long-term levetiracetam treatment affects reproductive endocrine function in female Wistar rats [J]. *Seizure*, 2008, 17(2): 203-9.
- [28] WU D, CHEN L, JI F, et al. The effects of oxcarbazepine, levetiracetam, and lamotrigine on semen quality, sexual function, and sex hormones in male adults with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(7): 1344-50.
- [29] SVALHEIM S, TAUBØLL E, LUEF G, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults [J]. *Epilepsy & behavior : E&B*, 2009, 16(2): 281-7.
- [30] RAUCHENZAUNER M, BITSCHKE G, SVALHEIM S, et al. Effects of levetiracetam and valproic acid monotherapy on sex-steroid hormones in prepubertal children--results from a pilot study [J]. *Epilepsy research*, 2010, 88(2-3): 264-8.
- [31] EL MAKAWY A I, IBRAHIM F M, MABROUK D M, et al. Effect of antiepileptic drug (Topiramate) and cold pressed ginger oil on testicular genes expression, sexual hormones and histopathological alterations in mice [J]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2019, 110(409-19).
- [32] KUMAR S, KAUR G. Second generation anti-epileptic drugs adversely affect reproductive functions in young non-epileptic female rats [J]. *European*

neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 2014, 24(10): 1709-18.

[33] STEPHEN L J, KWAN P, SHAPIRO D, et al. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy [J]. *Epilepsia*, 2001, 42(8): 1002-6.

[34] SVALHEIM S, TAUBØLL E, LUEF G, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults [J]. *Epilepsy & behavior : E&B*, 2009, 16(2): 281-7.

[35] LEACH M J, MARDEN C M, MILLER A A. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug: II. Neurochemical studies on the mechanism of action [J]. *Epilepsia*, 1986, 27(5): 490-7.

[36] ISOJÄRVI J I, RÄTTYÄ J, MYLLYLÄ V V, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy [J]. *Annals of neurology*, 1998, 43(4): 446-51.

[37] ISOJÄRVI J I, TAUBØLL E, HERZOG A G. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy [J]. *CNS drugs*, 2005, 19(3): 207-23.

[38] NAJAFI M R, ANSARI B, ZARE M, et al. Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients [J]. *Iranian journal of neurology*, 2012, 11(2): 37-41.

## 综 述

### 癫痫及抗癫痫药物对男性生殖内分泌的影响

**摘要** 癫痫 (Epilepsy) 是神经系统最常见的慢性疾病之一。男性癫痫患者易出现生殖内分泌紊乱、性功能及生育障碍, 而这些影响可能与癫痫本身或抗癫痫药物的使用均相关。目前对于癫痫对男性生殖内分泌的影响研究较多, 已逐渐为人熟知, 但抗癫痫药 (AEDs) 对男性生殖内分泌的影响受各种代谢因素的影响, 研究相对滞后。就目前研究表明, 新型抗癫痫药物在治疗剂量下总体较传统抗癫痫药物对男性癫痫患者性激素影响较小, 但进一步明确的研究仍有待进行。

**关键词** 癫痫; 抗癫痫药; 男性患者; 生殖内分泌

**Abstract** Epilepsy is one of the most common chronic diseases of the nervous system. Male epilepsy patients are prone to reproductive endocrine disorders, sexual function and fertility disorders, and these effects may be related to epilepsy itself or the use of antiepileptic drugs. At present, there are many studies on the effect of epilepsy on male reproductive endocrine, but the effect of antiepileptic drugs (AEDs) on male reproductive endocrine is affected by various metabolic factors, and the research is relatively lagging behind. The present study shows that the new antiepileptic drugs have little effect on sex hormones in male epileptic patients than the traditional antiepileptic drugs at the therapeutic dose, but further studies are still to be carried out.

**Keywords** Epilepsy, Antiepileptic Drugs, Male, Reproductive endocrine

据WHO 2018 年发布的实况报道, 全球有超过 5000 万人口患有癫痫, 并

以每年 60 万例的速度持续递增<sup>[1]</sup>。在癫痫患者中生殖疾病比普通人群更为普遍<sup>[2][3]</sup>。这些影响似乎具有不同的起源。患有癫痫的患者报告出现性高潮，性交困难，勃起功能障碍和性行为异常的频率更高。而由于性别的差异，大家普遍对女性的生殖内分泌影响更为关注，对男性的关注则较少<sup>[4]</sup>。既往研究表明抗癫痫药物在男性和女性癫痫患者的治疗中都有或多或少的内分泌副作用，而性激素的水平与生殖功能密切相关，需要引起临床医生的高度重视。

## 1 癫痫对生殖内分泌的影响

### 1.1 动物实验研究

既往有研究表明，动物诱发颞下颌癫痫发作可引起生殖激素水平和生殖功能的改变。局灶性边缘性癫痫发作以及全面性癫痫发作会破坏雄性大鼠的正常性腺结构，生理学和血清雄激素水平<sup>[5]</sup>。此外，局灶性边缘性发作对生殖功能的不同参数有不同的影响，而全面性癫痫发作会诱发短暂性腺功能减退状态。这些结果表明，癫痫患者的生殖内分泌影响可能是由于癫痫发作相关干扰下丘脑-垂体-睾丸轴正常功能所致<sup>[6]</sup>。

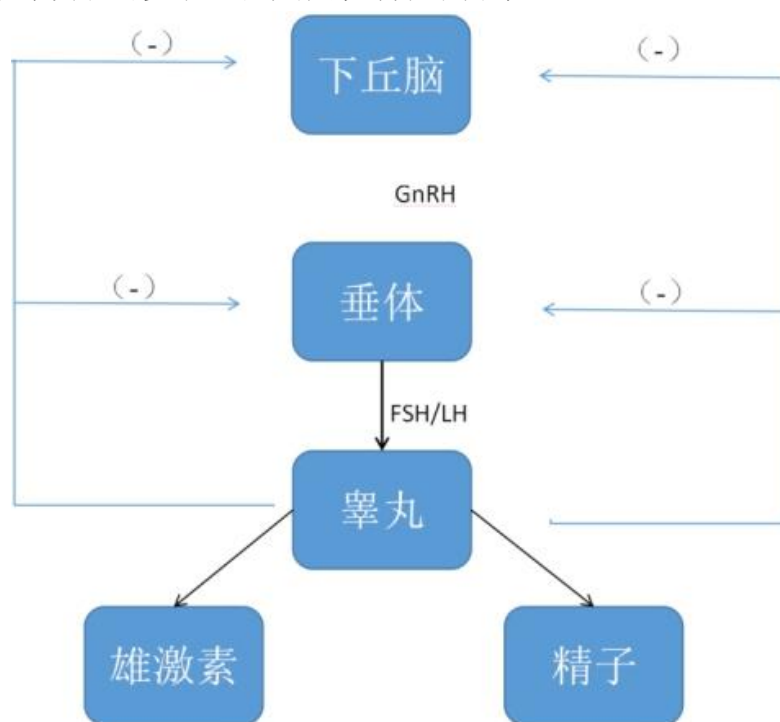
### 1.2 临床研究

从临床研究的证据表明癫痫发作和某些生殖内分泌失调之间有着显著关联<sup>[7]</sup>。颞叶系统是成人癫痫最常见的起源或受累部位之一<sup>[8]</sup>。它还在生殖内分泌的调节和反馈以及性和生殖功能中具有不可或缺的作用<sup>[9]</sup>。癫痫样放电影响下丘脑-垂体功能的颞脂质调节，并受到催乳素（PRL）和促黄体激素（LH）分泌异常的支持。PRL的异常升高和LH的抑制与随后的高程脉冲LH分泌已在男性癫痫发作中得到证明。而所有这些变化导致性腺功能低下，这是由血清睾丸激素水平低和/或精子生成减少或异常所决定的<sup>[9]</sup>。（图 1）

癫痫患者的男性睾丸激素水平低于对照组健康男性<sup>[10]</sup>。如果从儿童期

开始出现癫痫发作，性发育也会较同龄人有所延迟。内分泌变化以总睾丸激素的增加形式出现，但游离睾丸激素较低，雌二醇增加，睾丸激素/促黄体激素（T/LH）水平较低<sup>[11]</sup>。且癫痫患者性功能障碍的发生率也明显高于控制率（20%）<sup>[7]</sup>。

并且有研究认为癫痫本身被认为是内分泌干扰物，并导致下丘脑功能障碍，进而对男性和女性的雄激素浓度产生相反的影响，即男性的雄激素活性降低而女性的雄激素活性升高<sup>[12]</sup>。



GnRH: 促性腺激素释放激素

FSH: 卵泡刺激素 LH: 促黄体生成素

图 1 下丘脑-垂体-性腺轴的反馈调节

## 2 抗癫痫药物对生殖内分泌的影响

抗癫痫药物可能会对男性性功能产生不良影响。接受多药治疗的患者，

尤其是那些年龄超过 16 岁的患者，更容易出现性腺延迟和荷尔蒙紊乱。由于癫痫及抗癫痫药物均可对生殖内分泌产生影响，因此对抗癫痫药物的研究较为困难，近几年对抗癫痫药物的研究也逐渐增多，且单药治疗的研究尤为重要。

## 2.1 传统抗癫痫药物

### 2.1.1 肝酶诱导剂

AEDs 苯巴比妥（PB），苯妥英钠（PHT）和卡马西平（CBZ）都是肝酶的诱导剂，因此可加速其他药物的代谢，并加速性激素结合球蛋白（SHBG）的分解和产生。这会增加 SHBG 的浓度并降低游离，循环的雄激素和雌激素的浓度，从而导致生物活性性激素水平降低<sup>[13]</sup>。

有研究认为服用 CBZ 的男性的 DHAES 浓度较低<sup>[14]</sup>，但也有研究认为与 LTG 相比，酶诱导的 AED（CBZ，PHT）更有利于神经活性类固醇平衡（DHEAS 较低，BAL / BAE 较高），但以降低血清可利用的睾丸激素水平和性功能为代价<sup>[15]</sup>。DHAES 是一种从肾上腺皮质分泌的弱雄激素，但低 DHAES 水平的临床意义尚不清楚。

一些研究表明，CBZ 的使用与 SHBG 血清水平的逐步升高有关，这反过来导致 FAI 比率降低，并反映了男性患者血清中游离，生物活性 T 的水平降低<sup>[16]</sup>。

### 2.1.2 丙戊酸（VPA）

VPA 不会诱导肝酶。与其他 AED 相比，酶抑制剂 AED 丙戊酸（VPA）导致女性生殖和性异常风险增加。然而，在男性和年轻男孩中，很少分析 VPA 可能产生的不良内分泌作用。在一项综述（8 项研究，444 例患者，398 例对照，B 级证据）中，VPA 对激素功能的影响小于诱导酶的抗癫痫药（AED；苯巴比妥，苯妥英钠和卡马西平）<sup>[17]</sup>。而一项对 81 位新诊断为 VPA 癫痫病的

男性进行的前瞻性研究报告说，性腺功效发生了变化，而生殖激素却没有显著变化<sup>[18]</sup>。最近的meta分析表明，与健康对照组相比，丙戊酸可导致男性癫痫患者睾丸激素和FSH水平显著降低。在VPA治疗后，LH，FSH和DHEAS的水平也显示出变化的趋势<sup>[19]</sup>。VPA改变癫痫男性生殖内分泌功能的机制尚不清楚，还需要进一步研究。

## 2.2 新型抗癫痫药物

### 2.2.1 奥卡西平（OXC）

奥卡西平（OXC）的代谢途径与CBZ不同。OXC不是氧化而是通过还原为活性代谢物 10, 11-dihydro-10-hydroxy-carbamazepine进行代谢，仅在高剂量时诱导肝脏P450 酶系统<sup>[20]</sup>。有研究表明，OXC的内分泌作用似乎是剂量依赖性的，因为低OXC剂量（<900 mg / day）的患者血清激素水平正常，而每天OXC（≥900 mg / day）的患者血清睾丸激素，促性腺激素和SHBG的浓度较高<sup>[21]</sup>。也有研究认为，服用OXC性激素水平与对照组无差异，表明可能不会影响男性患者的生殖内分泌功能<sup>[22]</sup>。

### 2.2.2 左乙拉西坦（LEV）

有动物实验证明LEV影响猪卵巢滤泡细胞的基础分泌，但不影响促性腺激素刺激的睾丸激素和雌激素分泌<sup>[23]</sup>。有研究认为LEV治疗不会改变部分和广泛性癫痫患者的性激素水平<sup>[24] [25]</sup>。但也有研究认为左乙拉西坦会增加睾丸激素水平，且用药前的睾丸激素水平可能预示增加的幅度<sup>[26]</sup>。

### 2.2.3 拉莫三嗪（LTG）

目前的研究认为，拉莫三嗪对男性对性功能和性激素没有明显影响<sup>[27]</sup>。

其他新型 AEDs，如非氨酯、噻加宾、托吡酯（TPM）、氨己烯酸、拉科酰胺等对生殖内分泌的作用尚未见报道。



### 3 结语

目前对抗癫痫药物对男性癫痫患者生殖内分泌的影响的研究仍较为缺乏，不同的研究也有不一样的结论，这和生殖内分泌与患者多个方面密切相关有关，因此仍需要更多的研究来明确抗癫痫药物的影响。男性的生殖内分泌同样需要得到临床医生的重视，我们应根据患者的不同情况采用不同的药物进行癫痫的治疗。

#### 参考文献：

- [1] 唐颖莹, 陆璐, 周东. 中国癫痫诊治疗现状[J]. 癫痫杂志, 2019, 5 (03) :161-164.
- [2] H.A. El-Khayat, H.M. Shatla, G.K. Ali, M.O. Abdulgani, H.Y. Tomoum, H.A. AttyaPhysical and hormonal profile of male sexual development in epilepsy. *Epilepsia*, 44 (2003), pp. 447-452.
- [3] J.I. Isojärvi, T.J. Laatikainen, A.J. Pakarinen, K.T. Juntunen, V.V. MyllyläPolycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy.*N Engl J Med*, 329 (1993), pp. 1383-1388.
- [4] G. Sare, M. Rawnsley, A. Stoneman, S. Duncan. Men with epilepsy—the lost tribe?: results of a nationwide survey of men with epilepsy living in the UK.*Seizure.*, 16 (5) (2007), pp. 384-396.
- [5] D.M. Feeney, F.P. Gullotta, W. Gilmore. Hyposexuality produced by temporal lobe epilepsy in the cat.*Epilepsia*, 39 (1998), pp. 140-149.
- [6] H.E. Edwards, W. McIntyre Burnham, N.J. MacLusky. Partial and generalized seizures affect reproductive physiology differentially in the male rat.*Epilepsia*, 40 (1999), pp. 1490-1498.

- [7] A.G. Herzog, A.E. Coleman, A.R. Jacobs, P. Klein, M.N. Friedman, F.W. Drislane, et al. Interictal EEG discharges, reproductive hormones and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol*, 54 (2003), pp. 625-637.
- [8] A.G. Herzog, Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure*, 17 (2008), pp. 101-110.
- [9] A.G. Herzog, Reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: effects on reproductive function and neuronal excitability. *Ann Neurol*, 51 (2002), pp. 539-542.
- [10] Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen KS, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Rautakorpi I, Tuomivaara L. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):247-53.
- [11] H.A. El-Khayat, H.M. Shatla, G.K. Ali, et al. Physical and hormonal profile of male sexual development in epilepsy. *Epilepsia*, 44 (3) (2003), pp. 447-452.
- [12] Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2013 Feb;12(2):128. Dosage error in article text]. *Lancet Neurol*. 2013;12(1):72-83.
- [13] G. Murialdo, C.A. Galimberti, M.V. Gianelli, A. Rollero, A. Polleri, F. Copello, et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 21 (1998), pp. 52-58.
- [14] Najafi MR, Ansari B, Zare M, Fatehi F, Sonbolestan A. Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients. *Iran J Neurol*. 2012;11(2):37-41.

- [15] Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, Farina EL, Frye CA. Differential effects of antiepileptic drugs on neuroactive steroids in men with epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Nov;47(11):1945-8.
- [16] Isojarvi JI, Repo M, Pakarinen AJ, et al. Carbamazepine, phenytoin, sex hormones, and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia*. 1995;36(4):366–70.
- [17] M.V. Lambert. Seizures, hormones and sexuality. *Seizure.*, 10 (5) (2001), pp. 319-340.
- [18] P. Kharbanda, M. Suryawanshi, N. Sachdeva, M. Goyal, V. Lal Effect of antiepileptic drugs on sexual and reproductive endocrine function in men with epilepsy. *Nat Rev*, 90 (15) (2018), p. 6.
- [19] Zhao S, Wang X, Wang Y, Xu J, Zhu G, Zhao C, Teng W. Effects of valproate on reproductive endocrine function in male patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2018 Aug;85:120-128.
- [20] E. Löfgren, J.S. Tapanainen, R. Koivunen, A. Pakarinen, J.I.T. Isojärvi Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia*, 47 (2006), pp. 1441-1446.
- [21] Rättyä J, Turkka J, Pakarinen AJ, Knip M, Kotila MA, Lukkarinen O, Myllylä VV, Isojärvi JI. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):31-6.

- [22] Mikkonen K, Tapanainen P, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Isojärvi JI, Vainionpää LK. Serum androgen levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy. *Epilepsia*. 2004 Jul;45(7):769-76.
- [23] E. Taubøll, E.L. Gregoraszczuk, A. Tworzydło, A.K. Wójtowicz, E. Ropstad. Comparison of reproductive effects of levetiracetam and valproate studied in prepubertal porcine ovarian follicular cells. *Epilepsia*, 47 (2006), pp. 1580-1583.
- [24] Ceylan M, Yalcin A, Bayraktutan OF, Karabulut I, Sonkaya AR. Effects of levetiracetam monotherapy on sperm parameters and sex hormones: Data from newly diagnosed patients with epilepsy. *Seizure*. 2016 Oct;41:70-4.
- [25] Svalheim S, Taubøll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, Sandvand F, Bertelsen M, Mørkrid L, Gjerstad L. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav*. 2009 Oct;16(2):281-7.
- [26] Harden CL, Nikolov BG, Kandula P, Labar DR, Pannullo S. Effect of levetiracetam on testosterone levels in male patients. *Epilepsia*. 2010 Nov;51(11):2348-51.
- [27] Wu D, Chen L, Ji F, Si Y, Sun H. The effects of oxcarbazepine, levetiracetam, and lamotrigine on semen quality, sexual function, and sex hormones in male adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2018 Jul;59(7):1344-1350.

## 攻读学位期间发表的学术论文目录

1. 王珊, 俸军林. 癫痫及抗癫痫药物对男性生殖内分泌的影响[J]. 医药卫生, 2020, 12(10):267-269.

## 致 谢

三年的研究生生活转瞬即逝，仍记得三年前我怀着无比激动的心情踏上了这条通往求学的道路，这三年来的学习、生活中，有过困难、有过悲伤，但更多的是这个城市及学校、规培医院带给我的幸福，无比感谢这一路上给予我关心、热心帮助和支持的每一位恩师、朋友和亲人。

首先我怀着无比尊敬的心情向我的导师俸军林老师表示衷心的感谢！他如父亲般的照顾，让我身处异乡仍感受到了深深的亲切，这三年来，我认为我最幸运的事情就是遇到了我的导师，这点我常常会和我的同学、朋友提及。谢谢他在三年来在学习、工作、生活上对我的悉心教诲、关怀和帮助。俸老师严谨的治学态度、敏锐的科研思路、求真务实的工作作风、与人为善的生活品格都是我学习的榜样，是我受益终生的财富。无论是选择课题，实验设计，还是论文的撰写，以及临床工作中遇到的每一个问题，他都给予了我细致耐心的指导。在他的启迪点拨和大力支持下，我最终选择了两个学科交叉的课题进行研究，极大的拓宽我的临床思维。

还要感谢桂林医学院附属医院神经内科的全体老师、护士及同学，感谢他们在我临床工作中对我的支持与鼓励，感谢检验科的乔老师对我血液标本的检测上的帮助使得我可以顺利的收集数据，感谢我的同门、师妹对我数据收集上的帮助和指导，感谢我的研究生同学小伙伴对我统计学上的指导以及生活上的帮助和支持，是你们给予我力量，也是你们的陪伴让我一路前行到现在。

最后还要感谢我的家人，感谢我的父母对我一直以来学习上的支持，他们是我坚强的后盾，正是由于他们的默默支持和无私付出、不求回报，让我克服困难不断前行，最终顺利完成学业。感谢所有伴我成长，助我前

行，促我进步的人！感恩我这三年遇到的每一位老师同学，感谢你们的一路同行。我一定会不忘初衷，牢记梦想，不断在医学道路上挥洒汗水，努力攻克医学难题，帮助更多被疾病困扰的人们。