

## ·临床研究·

### 常用抗癫痫药对癫痫患者血同型半胱氨酸的影响\*

贾瑞华 王小木 李晓伟 王莹 景芸芸 崔晓丽 江文<sup>△</sup>

(第四军医大学西京医院神经内科 陕西 西安 710032)

**摘要** 目的 观察常用抗癫痫药对癫痫患者血同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 浓度的影响。方法 比较 45 例服用单药治疗的癫痫患者(服用卡马西平 11 例,服用拉莫三嗪 12 例,服用奥卡西平 9 例,服用丙戊酸 13 例)血同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 浓度的差异。结果 癫痫患者血同型半胱氨酸均高于正常,而叶酸和维生素 B12 均在正常范围内,服用拉莫三嗪的患者其血中同型半胱氨酸低于服用丙戊酸、卡马西平和奥卡西平的患者,服用卡马西平的患者血中叶酸高于服用拉莫三嗪、丙戊酸的患者( $P<0.05$ );维生素 B12 在各用药组间无统计学差异。结论 长期服用抗癫痫药物可引起血中同型半胱氨酸的升高,而高同型半胱氨酸血症可增加心脑血管疾病的危险,故癫痫患者应常规给予补充叶酸、维生素 B12,以使血同型半胱氨酸水平恢复正常。

**关键词** 癫痫;叶酸;同型半胱氨酸;抗癫痫药物

中图分类号 R742.1 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)09-1665-03

## Hyperhomocysteinemia in Epileptic Patients on Commonly Used Antiepileptic Drugs\*

JIA Rui-hua, WANG Xiao-mu, LI Xiao-wei, WANG Ying, JING Yun-yun, CUI Xiao-li, JIANG Wen<sup>△</sup>

(Department of Neurology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**ABSTRACT Objective:** The aim of the present study was to observe the effect of commonly used antiepileptic drugs on plasma concentrations of total (t) homocysteine (Hcy) in epileptic patients. **Methods:** Patients on antiepileptic drugs monotherapy, with no other known cause of hyper-tHcy were enrolled. There are four groups tested. These groups were divided by drugs that patients used. **Results:** Plasma tHcy levels of all epileptic patients were significantly higher compared to physiological levels ( $P<0.001$ ). Normal folate and vitmineB12 concentrations were observed in all subjects. Patients treated with lamotrigine exhibited mean plasma tHcy levels lower plasma tHcy levels of patients treated with carbamazepine, oxcarbazepine and valproic acid ( $P<0.05$ ). Folate levels in patients taking carbamazepine were lower than those of patients treated with lamotrigine and valproic ( $P<0.05$ ). **Conclusions:** Long-term antiepileptic drug therapy contributes to hyperhomocysteinemic. Because hyper-tHcy is a significantly higher risk of cerebrovascular disease, patients should be administered a supplement of folate and vitmineB12 to normalize plasma tHcy.

**Key words:** Epilepsy; Folate; Homocysteine; Antiepileptic drugs

**Chinese Library Classification(CLC):** R742.1 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2012)09-1665-03

同型半胱氨酸是一种含硫非必需氨基酸,它是必需氨基酸蛋氨酸和半胱氨酸代谢的中间产物。高同型半胱氨酸血症已被证实为脑血管疾病的独立危险因素,它对脑血管损害的机制主要波及血管壁、血小板和凝血因子 3 个方面<sup>[1]</sup>。研究证实癫痫患者体内血同型半胱氨酸水平高于正常<sup>[2]</sup>,且癫痫患者心血管疾病的发病率也高于正常人<sup>[3]</sup>。本研究通过比较分别使用拉莫三嗪、丙戊酸、卡马西平、奥卡西平治疗的癫痫患者血中同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 水平的变化,探讨常用抗癫痫药对血同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 的影响,以便指导我们用药,使我们能够在控制癫痫发作的同时尽量减少药物的副作用。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

癫痫患者选取自西京医院 2011 年 3 月---11 月间的门诊或住院患者。入选标准为<sup>[4]</sup> (1) 年龄在 18-50 岁之间,此范围可以减少年龄对血同型半胱氨酸水平的影响 (2) 已确诊的癫痫患者 (3) 连续 6 个月以上使用相同的抗癫痫药治疗 (4) 没有其他影响同型半胱氨酸水平的疾病(如:心、肝、肾疾病或肿瘤、糖尿病等) (5) 连续 6 个月以上饮食没有特别的改变(如:素食主义者或特别挑食者)。

### 1.2 血同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 的检测

患者在静息空腹状态下抽取静脉血 5ml,提取血清并于 -200℃ 保存。血浆同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 均采用 SEMENS 的 ADVIA CENTAUR 化学发光免疫分析仪及其配

\* 基金项目 国家自然科学基金资助项目(30870840; 81071051)

作者简介:贾瑞华(1986) 男,硕士研究生,主要研究方向:难治性癫痫的机制研究

<sup>△</sup>通讯作者:江文,电话:029-84771319 E-mail:jiangwen@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2011-12-06 接受日期:2012-01-20)

套试剂盒测定。

1.3 统计学处理

实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。连续性数据(同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 水平) 各组两两之间比较采用单因素方差分析。用 SPSS16.0 软件包进行处理,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

各组血中同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 的浓度结果见表 1。由表 1 可见,服用抗癫痫药后癫痫患者血浆同型半胱氨

酸水平高于正常水平(5~15 $\mu\text{mol/l}$ ) ;单独服用卡马西平、丙戊酸的癫痫患者的血同型半胱氨酸水平明显高于服用拉莫三嗪的癫痫患者( $P < 0.05$ )。所有癫痫患者血维生素 B12 均在正常范围内(211~911 $\text{pg/ml}$ ) ,且各用药组间维生素 B12 水平无统计学差异。各用药组病人间叶酸水平均在正常范围内(3.1~17.5 $\text{ng/ml}$ ) ,但服用卡马西平的患者其叶酸水平低于服用拉莫三嗪和丙戊酸的患者( $P < 0.05$ ) ,服用奥卡西平的患者叶酸水平有降低趋势但与其他用药组间无统计学差异。

表 1 各药物组同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 浓度( $\bar{x} \pm s$ )  
Fig.1 Concentrations of Hcy, Floate and vitmineB12 in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	N	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	VitB12( $\text{pg/ml}$ )	Floate( $\text{ng/ml}$ )
CBZ group	11	38.05 $\pm$ 22.51*	317.35 $\pm$ 117.02	4.79 $\pm$ 2.40
LTG group	12	8.621 $\pm$ 8.25	355.36 $\pm$ 133.85	8.22 $\pm$ 3.47**
OXC group	9	20.82 $\pm$ 4.50	352.86 $\pm$ 120.58	5.20 $\pm$ 1.14
VPA group	13	32.52 $\pm$ 19.76*	429.41 $\pm$ 214.99	7.22 $\pm$ 2.59**

注: \* 与拉莫三嗪组比较, \*\* 与卡马西平组比较  
Note: \* $P < 0.05$  ,VS LTG ; \*\* $P < 0.05$  ,VS CBZ

3 讨论

体内的同型半胱氨酸主要由蛋氨酸在酶的作用下去甲基化形成,每天大约可以产生 20 $\text{mmol/l}$  以上的同型半胱氨酸。正常成人血浆中同型半胱氨酸浓度为 5~15 $\mu\text{mol/l}$ 。同型半胱氨酸的代谢主要是以维生素 B12 为辅酶,并由甲基四氢叶酸提供甲基,在蛋氨酸合成酶作用下,合成蛋氨酸<sup>[5,6]</sup>。血中同型半胱氨酸异常升高可使血管内皮细胞的选择性通透功能发生障碍,并可灭活血管舒张因子 NO,影响血小板聚集和凝血因子活性,从而促进动脉粥样硬化和血栓形成<sup>[7]</sup>,还可以通过 p38MAPK 介导的氧化应激造成心肌细胞功能障碍和凋亡<sup>[8]</sup>,最终导致心脑血管疾病的发生。叶酸和维生素 B12 是同型半胱氨酸代谢过程中重要的辅酶,它们的浓度与血中同型半胱氨酸水平呈负相关<sup>[9]</sup>,且叶酸与 RNA、DNA 及蛋白质的合成密切相关,缺乏可导致胎儿畸形还可导致贫血、智力障碍等疾病。

已有研究证明长期服用抗癫痫药的癫痫患者血同型半胱氨酸水平将升高<sup>[3,10]</sup>,本研究结果与之基本相同。有文献报道长期服用新型抗癫痫药奥卡西平可以引起血同型半胱氨酸水平升高,而长期服用拉莫三嗪和左乙拉西坦则对患者血同型半胱氨酸水平影响较小<sup>[4]</sup>。我们发现服用拉莫三嗪的癫痫患者其同型半胱氨酸水平也高于正常水平,推测可能是由于国外的患者其叶酸摄入量明显高于国内和人种不同所造成。我们同时还发现服用奥卡西平的患者和服用卡马西平的患者相比其同型半胱氨酸水平有降低趋势但无统计学差异,可能是由于奥卡西平与卡马西平相比诱导肝代谢酶的副作用相对较小所造成<sup>[11]</sup>,而服用这两种抗癫痫药的患者其血中叶酸水平均明显降低。丙戊酸具有抑制肝脏代谢的作用,且在以往研究中发现其可以引起小儿癫痫患者血同型半胱氨酸水平升高<sup>[12,13]</sup>。但是近来又有研

究发现单用丙戊酸治疗并不引起患者血同型半胱氨酸升高<sup>[14]</sup>。我们发现服用丙戊酸的患者血同型半胱氨酸水平升高但维生素 B12 和叶酸受影响较小其浓度均在正常范围内。

癫痫患者需要长期服用抗癫痫药,而目前常用的抗癫痫药均可通过不同的作用机制影响癫痫患者同型半胱氨酸的代谢而造成癫痫患者血中同型半胱氨酸水平升高<sup>[15]</sup>。因此对于癫痫患者我们应常规给予补充叶酸和维生素 B12,尽管有国外研究表明拉莫三嗪不会引起患者同型半胱氨酸水平升高,但基于我们的研究结果此类患者也应当常规给予补充叶酸和维生素 B12 以减少癫痫患者心血管病的发病率和降低畸形儿的出生率。对于使用酶诱导剂的儿童也应常规检测同型半胱氨酸、B12 及叶酸水平<sup>[16]</sup>。

参 考 文 献(References)

[1] Lentz sR. Methanisms of thrombosis in hyperhomocysteinemia [J]. Curr Opin Hematol, 1998, 5(5):343-349

[2] Sniezawska A, Dorszewska J, Rozycka A, et al. MTHFR, MTR, and MTHFD1 gene polymorphisms compared to homocysteine and asymmetric dimethylarginine concentrations and their metabolites in epileptic patients treated with antiepileptic drugs [J]. Seizure, 2011, 20 (7):533 -540

[3] Olesen JB, Abildstrom SZ, Erdal J, et al. Effects of epilepsy and selected antiepileptic drugs on risk of myocardial infarction, stroke, and death in patients with or without previous stroke: a nationwide cohort study [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011, 20(9): 964-971

[4] Vincenzo Belcastro, Pasquale Striano, Gaetano Gorgone, et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs [J]. Epilepsia, 2010, 51(2):274-279

[5] 李勇,成君,朱文丽,等. 先天性心脏病核心家庭血清同型半胱氨酸水平及相关基因多态性研究[J]. 北京大学学报(医学版) 2005, 37

- (1):75-80
- Yong LI, Jun CHENG, Wen-li ZHU, et al. Study of serum Hcy and polymorphisms of Hcy metabolic enzymes in 192 families affected by congenital heart disease[J]. Journal of Peking University(Health sciences), 2005, 37(1):75-80 (In Chinese)
- [6] Dorszewska J, Winczewska Wiktor A, Sniezawska A. Homocysteine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in epilepsy[J]. Przegl Lek, 2009,66(8): 448-452
- [7] Upchurch GR JR, Welch GN, Fabian AJ, et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase[J]. J Biol chem, 1997, 272(27):17012-17017
- [8] Wang X, Cui L, Joseph J, et al. Homocysteine induces cardiomyocyte dysfunction and apoptosis through p38 MAPK-mediated increase in oxidant stress [J]. J Mol Cell Cardiol, 2011
- [9] Linnebank M, Moskau S, Semmler A, Widman G, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels[J]. Ann Neurol, 2011, 69(2): 352-359
- [10] 王小花, 张同霞, 赵秀鹤, 等. 抗癫痫药物对血中同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 浓度的影响[J]. 山东大学学报(医学版) ,2007, 45 (4):357-359
- Wang Xiao-hua, Zhang Tong-xia, Zhao Xiu-he, et al. Effect of anti-epileptic drugs on the blood levels of homocysteine, folate and vitaminB12[J]. Journal of Shandong University(Health Sciences), 2007, 45(4):357-359 (In Chinese)
- [11] Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs [J]. Lancet Neurol, 2003 , 2(8):473-481
- [12] Attilakos A, Papakonstantinou E, Schulpis K, et al. Early effect of sodium valproate and carbamazepine monotherapy on homocysteine metabolism in children with epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2006, 71(2-3): 299-232
- [13] Verrotti A, Pascarella R, Trotta D, et al. Hyperhomocysteinemia in children treated with sodium valproate and carbamazepine [J]. Epilepsy Res, 2000, 41(3):253-257
- [14] Gidal BE, Tamura T, Hammer A, et al. Blood homocysteine, folate and vitamin B-12 concentrations in patients with epilepsy receiving lamotrigine or sodium valproate for initial monotherapy [J]. Epilepsy Res, 2005, 64(3):161-166
- [15] Khanna S, Kapoor P, Pillai KK, et al. Homocysteine in neurological disease: a marker or a cause [J].CNS Neurol Disord Drug Targets, 2011, 10(3): 361-369
- [16] Kurul S, Unalp A, Yiş U. Homocysteine levels in epileptic children receiving antiepileptic drugs [J]. J Child Neurol, 2007, 22 (12): 1389-1392

(上接第 1612 页)

- [19] Liu HW, Halayko AJ, Fernandes DJ, et al. The RhoA/Rho kinase pathway regulates nuclear localization of serum response factor[J]. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2003, 29 (1): 39-47
- [20] Angela C, Fong HP, Stephen JF, et al. Regulation of Mitogen-Activated Protein Kinases in Cardiac Myocytes through the Small G Protein Rac1[J]. Molecular and Cellular Biology, 2001, 21(4): 1173-1184
- [21] Lin FY, Chen YH, Tasi JS, et al. Endotoxin Induces Toll-Like Receptor 4 Expression in Vascular Smooth Muscle Cells via NADPH Oxidase Activation and Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathways [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26 (12): 2630-2637