



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

新型抗癫痫药物对新诊断青年男性癫痫患者性激素及性功能的影响研究

凌秀明¹, 龙海², 秦培英³, 潘明明¹, 李星虹⁴, 邓海英⁵

【摘要】 背景 癫痫患者需长期或大剂量服用抗癫痫药物(AEDs)来控制病情,既往临床多关注AEDs所致的肝肾功能损伤,忽视了对生殖功能的影响。目前关于AEDs对癫痫患者生殖功能的影响尚存在争议。**目的** 比较奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯对新诊断青年男性癫痫患者性激素及性功能的影响。**方法** 回顾性选取2016—2019年钦州市第二人民医院神经内科收治的新诊断青年男性癫痫患者200例,基于其癫痫发作类型随机给予新型AEDs治疗,将其中服用奥卡西平者分为A组,服用拉莫三嗪者分为B组,服用左乙拉西坦者分为C组,服用托吡酯者分为D组,各50例。比较四组患者治疗前及治疗后6、12个月催乳素(PRL)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、睾酮(T)、雌二醇(E₂)水平、国际勃起功能指数5(IIEF-5)评分、早泄诊断工具(PEDT)评分。**结果** 最终A组纳入42例,B组纳入43例,C组纳入46例,D组纳入40例。时间与治疗方法在LH水平上存在交互作用($P < 0.05$),在PRL、FSH、T、E₂水平上无交互作用($P > 0.05$);治疗方法在PRL、FSH、LH、T水平上主效应显著($P < 0.05$),在E₂水平上主效应不显著($P > 0.05$);时间在PRL、FSH、LH水平上主效应显著($P < 0.05$),在T、E₂水平上主效应不显著($P > 0.05$)。A组患者治疗后6、12个月FSH水平及治疗后12个月LH、T水平分别高于本组治疗前,治疗后12个月FSH水平高于本组治疗后6个月($P < 0.05$);C组患者治疗后6、12个月T水平分别高于本组治疗前,治疗后12个月T水平高于本组治疗后6个月($P < 0.05$);D组患者治疗后6、12个月PRL水平分别低于本组治疗前,LH水平分别高于本组治疗前($P < 0.05$);D组患者治疗后12个月PRL水平低于本组治疗后6个月,LH水平高于本组治疗后6个月($P < 0.05$)。B、C、D组患者治疗后12个月FSH水平低于A组($P < 0.05$);C组患者治疗后12个月T水平高于B组;D组患者治疗后6、12个月PRL水平低于A、B、C组,LH水平高于A、B、C组($P < 0.05$);D组患者治疗后12个月T水平低于A、C组($P < 0.05$)。时间与治疗方法在IIEF-5评分、PEDT评分上存在交互作用($P < 0.05$);治疗方法、时间在IIEF-5评分、PEDT评分上主效应均显著($P < 0.05$)。A、B组患者治疗后6、12个月IIEF-5评分分别高于本组治疗前,PEDT评分分别低于本组治疗前($P < 0.05$);D组患者治疗后6、12个月IIEF-5评分分别低于本组治疗前,PEDT评分分别高于本组治疗前($P < 0.05$);A、B组患者治疗后12个月IIEF-5评分分别高于本组治疗后6个月,PEDT评分分别低于本组治疗治疗后6个月($P < 0.05$);D组患者治疗后12个月IIEF-5评分低于本组治疗后6个月,PEDT评分高于本组治疗后6个月($P < 0.05$)。B、C、D组患者治疗后6、12个月IIEF-5评分低于A组,PEDT评分高于A组($P < 0.05$);C、D组患者治疗后6、12个月IIEF-5评分低于B组,PEDT评分高于B组($P < 0.05$);D组患者治疗后6、12个月IIEF-5评分低于C组,PEDT评分高于C组($P < 0.05$)。**结论** 针对新诊断青年男性癫痫患者,奥卡西平可升高其FSH、LH、T水平,进而改善性功能;拉莫三嗪对其性激素可能无影响,但对性功能有一定改善作用;左乙拉西坦可升高其T水平,但对性功能可能无影响;托吡酯可降低其PRL水平,升高LH水平,可能会引起性功能下降或性功能障碍。因此,建议有生育需求的青年男性癫痫患者优先考虑采用奥卡西平治疗。

【关键词】 癫痫; 男性; 青年; 新型抗癫痫药物; 性激素; 性功能

【中图分类号】 R 742.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.052

凌秀明, 龙海, 秦培英, 等. 新型抗癫痫药物对新诊断青年男性癫痫患者性激素及性功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(4): 98-104. [www.syxnf.net]

LING X M, LONG H, QIN P Y, et al. Impact of new novel-antiepileptic drugs on sex hormones and sexual function in young male patients with newly diagnosed epilepsy [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(4): 98-104.

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(Z2012682)

1.535000 广西壮族自治区钦州市第二人民医院神经电生理科 2.535000 广西壮族自治区钦州市第二人民医院男科 3.535000 广西壮族自治区钦州市第二人民医院神经内科 4.535000 广西壮族自治区钦州市第二人民医院儿科 5.535000 广西壮族自治区钦州市第二人民医院药学部

通信作者: 凌秀明, E-mail: wz891245@163.com

Impact of New Novel-Antiepileptic Drugs on Sex Hormones and Sexual Function in Young Male Patients with Newly Diagnosed Epilepsy

LING Xiuming¹, LONG Hai², QIN Peiying³, PAN Mingming¹, LI Xinghong⁴, DENG Haiying⁵

1.Department of Nerve Electrophysiology, the Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535000, China

2.Department of Andrology, the Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535000, China

3.Department of Neurology, the Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535000, China

4.Department of Pediatrics, the Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535000, China

5.Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535000, China

Corresponding author: LING Xiuming, E-mail: wz891245@163.com

【Abstract】 Background Patients with epilepsy need long-term or high-dose antiepileptic drugs (AEDs) to control their condition. In the past, more attention were paid to the damage of liver and kidney function caused by AEDs, while the impact of AEDs on reproductive function was ignored. At present, the impact of AEDs on reproductive function of epileptic patients is still controversial. **Objective** To compare the impact of Oxcarbazepine, Lamotrigine, Levetiracetam and Topiramate on sex hormones and sexual function in young male patients with newly diagnosed epilepsy. **Methods** Two hundred young male patients with newly diagnosed epilepsy in the Department of Neurology, the Second People's Hospital of Qinzhou from 2016 to 2019 were enrolled in this study. According to the novel AEDs used, all patients were randomly divided into four groups (group A: Oxcarbazepine, group B: Lamotrigine, group C: Levetiracetam, group D: Topiramate), with 50 cases in each group. Levels of prolactin (PRL), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone (T), estradiol (E_2), and scores of International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) and Premature Ejaculation Diagnosis Tools (PEDT) in the four groups before treatment, 6 months and 12 months after treatment were compared. **Results** Forty-two cases in group A, 43 cases in group B, 46 cases in group C and 40 cases in group D were included in the final analysis. There was an interaction between time and treatment options on the level of LH ($P < 0.05$), but no interaction existed between time and treatment options on levels of PRL, FSH, T, E_2 ($P > 0.05$). The main effect of treatment options was significant on levels of PRL, FSH, LH, T ($P < 0.05$), but not significant on the level of E_2 ($P > 0.05$). The main effect of time was significant on levels of PRL, FSH, LH ($P < 0.05$), but not significant on levels of T, E_2 ($P > 0.05$). In the group A, FSH level at 6, 12 months after treatment, LH and T level at 12 months after treatment were respectively higher than those before treatment ($P < 0.05$); FSH level at 12 months after treatment was higher than that at 6 months after treatment ($P < 0.05$). In the group C, T level at 6, 12 months after treatment was respectively higher than that before treatment, and T level at 12 months after treatment was higher than that at 6 months after treatment ($P < 0.05$). In the group D, PRL level at 6, 12 months after treatment was respectively lower than that before treatment, but LH level at 6, 12 months after treatment was higher than that before treatment ($P < 0.05$); in the group D, PRL level at 12 months after treatment was lower than that at 6 months after treatment, but LH level at 12 months after treatment was higher than that at 6 months after treatment ($P < 0.05$). FSH level in the groups B, C, D was lower than that in the group A ($P < 0.05$); T level at 12 months after treatment in the group C was higher than that in the group B ($P < 0.05$); PRL level at 6, 12 months after treatment of group D was lower than that in the groups A, B, C, but LH level at 6, 12 months after treatment was higher than that in the groups A, B, C ($P < 0.05$); T level at 12 months after treatment in the group D was lower than that in the groups A, C ($P < 0.05$). There was an interaction between time and treatment options on scores of IIEF-5, PEDT ($P < 0.05$). The main effect of treatment options and time were significant on scores of IIEF-5, PEDT ($P < 0.05$). IIEF-5 score at 6, 12 months after treatment of groups A, B was respectively higher than that before treatment, PEDT score was respectively lower than that before treatment ($P < 0.05$); IIEF-5 score at 6, 12 months after treatment of group D was respectively lower than that before treatment, PEDT score was higher than that before treatment ($P < 0.05$); IIEF-5 score at 12 months after treatment of groups A, B was respectively higher than that 6 months after treatment, PEDT score was lower than that 6 months after treatment ($P < 0.05$); IIEF-5 score at 12 months after treatment of group D was respectively lower than that 6 months after treatment, PEDT score was higher than that 6 months after treatment ($P < 0.05$). IIEF-5 score at 6, 12 months after treatment of groups B, C, D was lower than that of group A, PEDT score was higher than that of group A ($P < 0.05$). IIEF-5 score at 6, 12 months after treatment of groups C, D was lower than that of group B, PEDT score was higher than that of group B ($P < 0.05$). IIEF-5 score at 6, 12 months after treatment of group D was lower than that of group C, PEDT score was higher than that of group C ($P < 0.05$). **Conclusion** As for young male patients with newly diagnosed epilepsy, Oxcarbazepine can increase levels of FSH, LH and T, as well as

improve sexual function; Lamotrigine may have no effect on sex hormones, but it can improve sexual function; Levetiracetam can increase the level of T, while it may have no effect on the sexual function; Topiramate can reduce the level of PRL, and increase the level of LH, which may cause decreased sexual function or sexual dysfunction. Therefore, it is recommended that the young male patients with epilepsy who have childbearing needs should give priority to the treatment with Oxcarbazepine.

【Key words】 Epilepsy; Male; Youth; Newer antiepileptic drugs; Sex hormone; Sexual function

癫痫是一种大脑神经元异常放电而引起短暂性中枢神经系统功能障碍的临床综合征。我国活动性癫痫患者较多,每年新发人数不断增加,已成为社会公共问题之一^[1]。目前临床多采用抗癫痫药物(AEDs)进行对症治疗,但由于癫痫的病理生理机制较复杂,患者需长期服用AEDs,部分顽固性癫痫患者需大剂量服用AEDs,因AEDs的药代动力学复杂,其不良反应较多。既往临床多关注AEDs对肝肾功能的影响,随着人民群众健康意识的加强,研究者逐渐开始关注AEDs对生殖功能的影响^[2-5]。但相关研究的结论存在较大争议。本研究旨在探讨新型AEDs对新诊断青年男性癫痫患者性激素及性功能的影响,以为有生育需求的男性癫痫患者在选择AEDs治疗时提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2016—2019年钦州市第二人民医院神经内科收治的新诊断青年男性癫痫患者200例,均符合癫痫的诊断标准^[6]。纳入标准:(1)首次确诊,既往未服用过AEDs;(2)年龄18~44岁;(3)有正常性伴侣者。排除标准:(1)近1个月内服用激素、可能影响性激素水平、抗焦虑抑郁类、改善性功能类药物者;(2)合并肝肾功能障碍者;(3)有先天性器官功能异常者;(4)合并其他神经系统疾病者。剔除标准:(1)未能配合完成相关检查者;(2)失访者;(3)对本研究药物过敏者;(4)中途更换治疗方案者;(5)中途自行停药者。本研究经钦州市第二人民医院伦理委员会审核批准,且患者和/或家属对本研究知情并均签署知情同意书。

1.2 治疗与分组 患者入院后完善相关检查后,基于其癫痫发作类型随机给予口服奥卡西平(武汉人福药业有限责任公司生产,国药准字H20040192)600~1200 mg/d,拉莫三嗪(三金集团湖南三金制药有限责任公司生产,国药准字H20050596)100~200 mg/d,左乙拉西坦(浙江普洛康裕制药有限公司生产,国药准字H20193256)1000~4000 mg/d,托吡酯(西安杨森制药有限公司生产,国药准字H20020557)100~200 mg/d,均为单药治疗。将其中服用奥卡西平者分为A组,服用拉莫三嗪者分为B组,服用左乙拉西坦者分为C组,服用托吡酯者分为D组,各50例。

1.3 资料收集 (1)收集患者年龄、体质指数、婚姻状况、生育情况、治疗前6个月内癫痫发作次数。(2)

分别于患者治疗前及治疗后6、12个月采集其清晨空腹静脉血,应用全自动化学发光免疫分析仪检测催乳素(PRL)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、睾酮(T)、雌二醇(E₂)水平。(3)分别采用国际勃起功能指数5(IEF-5)^[7]、早泄诊断工具(PEDT)^[8]评估患者性功能,IEF-5评分越高表明勃起功能越好,PEDT评分越高表明早泄现象越严重。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK-*q*检验,重复测量数据比较采用双因素重复测量方差分析;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 A组中脱落8例,其中失访4例、更换治疗方案2例、自行停药2例,最终纳入42例;B组中脱落7例,其中失访3例、自行停药2例、更换治疗方案1例、出现皮疹1例,最终纳入43例;C组中脱落4例,其中更换治疗方案2例、失访1例、自行停药1例,最终纳入46例;D组中脱落10例,其中更换治疗方案5例、失访2例、自行停药2例、出现皮疹1例,最终纳入40例。四组患者年龄、体质指数、婚姻状况、生育状况、治疗前6个月内癫痫发作次数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 四组患者治疗前及治疗后6、12个月性激素水平比较 时间与治疗方法在LH水平上存在交互作用($P < 0.05$),在PRL、FSH、T、E₂水平上无交互作用($P > 0.05$);治疗方法在PRL、FSH、LH、T水平上主效应显著($P < 0.05$),在E₂水平上主效应不显著($P > 0.05$);时间在PRL、FSH、LH水平上主效应显著($P < 0.05$),在T、E₂水平上主效应不显著($P > 0.05$)。A组患者治疗后6、12个月FSH水平及治疗后12个月LH、T水平分别高于本组治疗前,治疗后12个月FSH水平高于本组治疗后6个月,差异有统计学意义($P < 0.05$);C组患者治疗后6、12个月T水平分别高于本组治疗前,治疗后12个月T水平高于本组治疗后6个月,差异有统计学意义($P < 0.05$);D组患者治疗后6、12个月PRL水平分别低于本组治疗前,LH水平分别高于本组治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);D组患者治疗后12个月PRL水平低于

表1 四组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data in the four groups

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	婚姻状况 [n (%)]		生育状况 [n (%)]		治疗前 6 个月内 癫痫发作次数 ($\bar{x} \pm s$, 次)
				已婚	未婚	已育	未育	
A 组	42	27.4 ± 6.9	22.5 ± 2.2	18 (42.9)	24 (57.1)	8 (19.0)	34 (81.0)	2.4 ± 0.4
B 组	43	27.0 ± 7.1	23.2 ± 2.3	21 (48.8)	22 (51.2)	11 (25.6)	32 (74.4)	2.4 ± 0.3
C 组	46	27.1 ± 7.4	22.8 ± 2.1	25 (54.3)	21 (45.7)	13 (28.3)	33 (71.7)	2.4 ± 0.3
D 组	40	27.2 ± 7.1	22.2 ± 2.2	21 (52.5)	19 (47.5)	11 (27.5)	29 (72.5)	2.4 ± 0.4
$F(\chi^2)$ 值		0.037	1.530	1.322 ^a		1.189 ^a		0.267
P 值		0.991	0.209	0.724		0.756		0.849

注: A 组指患者采用奥卡西平治疗, B 组指患者采用拉莫三嗪治疗, C 组指患者采用左乙拉西坦治疗, D 组指患者采用托吡酯治疗; ^a为 χ^2 值

本组治疗后 6 个月, LH 水平高于本组治疗前 6 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。B、C、D 组患者治疗后 12 个月 FSH 水平低于 A 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。C 组患者治疗后 12 个月 T 水平高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。D 组患者治疗后 6、12 个月 PRL 水平低于 A、B、C 组, LH 水平高于 A、B、C 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。D 组患者治疗后 12 个月 T 水平低于 A、C 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 四组患者治疗前及治疗后 6、12 个月 IIEF-5 评分、PEDT 评分比较 时间与治疗方法在 IIEF-5 评分、PEDT 评分上存在交互作用 ($P < 0.05$)。治疗方法、时间在 IIEF-5 评分、PEDT 评分上主效应均显著 ($P < 0.05$)。A、B 组患者治疗后 6、12 个月 IIEF-5 评分分别高于本组治疗前, PEDT 评分分别低于本组

治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。D 组患者治疗后 6、12 个月 IIEF-5 评分分别低于本组治疗前, PEDT 评分分别高于本组治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。A、B 组患者治疗后 12 个月 IIEF-5 评分分别高于本组治疗前 6 个月, PEDT 评分分别低于本组治疗前 6 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。D 组患者治疗后 12 个月 IIEF-5 评分低于本组治疗前 6 个月, PEDT 评分高于本组治疗前 6 个月, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。B、C、D 组患者治疗后 6、12 个月 IIEF-5 评分低于 A 组, PEDT 评分高于 A 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。C、D 组患者治疗后 6、12 个月 IIEF-5 评分低于 B 组, PEDT 评分高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。D 组患者治疗后 6、12 个月 IIEF-5 评分低于 C 组, PEDT 评分高于 C 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表2 四组患者治疗前及治疗后 6、12 个月性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of sex hormone level in the four groups before treatment and 6, 12 months after treatment

组别	例数	PRL (mU/L)			FSH (mU/ml)		
		治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
A 组	42	189.48 ± 42.63	185.14 ± 56.28	179.15 ± 67.20	2.78 ± 0.96	3.21 ± 1.01 ^a	3.66 ± 1.02 ^{ab}
B 组	43	190.52 ± 48.12	187.66 ± 53.62	180.47 ± 62.51	2.82 ± 0.85	2.79 ± 0.90	3.01 ± 1.01 ^c
C 组	46	189.24 ± 43.65	185.53 ± 53.62	178.74 ± 65.93	2.81 ± 0.96	2.78 ± 0.51	3.03 ± 0.93 ^c
D 组	40	192.03 ± 38.72	162.42 ± 31.87 ^{acde}	149.18 ± 26.42 ^{abcde}	2.84 ± 0.82	2.79 ± 0.83	3.02 ± 1.04 ^c
F 值		$F_{交互}=1.161, F_{组间}=5.569, F_{时间}=3.511$			$F_{交互}=1.549, F_{组间}=7.657, F_{时间}=4.411$		
P 值		$P_{交互}=0.326, P_{组间}=0.004, P_{时间}=0.015$			$P_{交互}=0.160, P_{组间}<0.001, P_{时间}=0.005$		

组别	LH (mU/ml)			T (nmol/L)			E ₂ (pmol/L)		
	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
A 组	2.42 ± 0.82	2.63 ± 0.88	2.86 ± 0.93 ^a	16.78 ± 3.58	17.62 ± 4.24	18.84 ± 4.72 ^a	102.15 ± 28.52	103.74 ± 31.41	103.15 ± 26.78
B 组	2.47 ± 0.79	2.51 ± 0.83	2.79 ± 0.98	16.98 ± 3.63	16.99 ± 3.95	17.92 ± 3.45	100.70 ± 31.87	104.52 ± 30.93	102.48 ± 31.32
C 组	2.48 ± 0.82	2.66 ± 0.97	2.69 ± 0.71	16.39 ± 3.66	18.03 ± 4.62 ^a	20.01 ± 5.93 ^{abd}	100.15 ± 26.47	102.10 ± 30.40	106.55 ± 27.85
D 组	2.37 ± 0.63	3.34 ± 1.02 ^{acde}	4.08 ± 1.21 ^{abcde}	16.53 ± 3.92	16.74 ± 5.37	17.69 ± 5.12 ^{ce}	103.69 ± 32.48	102.78 ± 31.28	102.12 ± 36.23
F 值	$F_{交互}=6.515, F_{组间}=24.070, F_{时间}=16.390$			$F_{交互}=0.858, F_{组间}=8.524, F_{时间}=1.704$			$F_{交互}=0.180, F_{组间}=0.193, F_{时间}=0.005$		
P 值	$P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$			$P_{交互}=0.526, P_{组间}<0.001, P_{时间}=0.165$			$P_{交互}=0.982, P_{组间}=0.825, P_{时间}=0.999$		

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与本组治疗后 6 个月比较, ^b $P < 0.05$; 与 A 组比较, ^c $P < 0.05$; 与 B 组比较, ^d $P < 0.05$; 与 C 组比较, ^e $P < 0.05$; PRL= 催乳素, FSH= 卵泡刺激素, LH= 促黄体生成素, T= 睾酮, E₂= 雌二醇

3 讨论

男性癫痫患病率高于女性,且更易出现生殖内分泌系统障碍^[9]。男性癫痫患者性功能障碍发生率高于30%,性功能减退风险是健康人群的5倍,生育率低于健康人群的30%,这与疾病本身、患者的心理生理状况、抗癫痫治疗手段等诸多因素有关^[10]。目前,临床针对癫痫仍以药物治疗为主,AEDs包括肝酶诱导型AEDs、肝酶抑制型AEDs、新型AEDs等。肝酶诱导型AEDs需要诱导肝P450酶系统,促进性激素结合球蛋白,促使T向E₂转化,降低T水平,通过负反馈调节来影响下丘脑-垂体-性腺轴功能,进而影响性激素水平及生殖功能^[11]。肝酶抑制型AEDs也被证实可通过影响促性腺激素释放激素的免疫调节系统而影响LH和FSH等性激素水平,进而影响患者的生殖功能^[12-13]。以奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯为代表的新型AEDs已逐渐应用于临床,其除可导致肝肾功能损伤等不良反应外,长期服用新型AEDs是否会影响生殖功能成为男性癫痫患者及其家属关注的重点问题,尤其是有生育需求者。

奥卡西平可通过抑制电压依赖性的钠离子通道、增加细胞钾离子通道传导性来调节高电位进而激活钙离子通道。有研究表明,奥卡西平作用于下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)神经元时可激发下丘脑释放促性腺激素释放激素,从而促进垂体分泌并释放大量的FSH、LH,LH水平升高可促使睾丸合成大量T,提高人体的兴奋性,从而改善性功能^[14]。本研究结果显示,A组患者治疗后6、12个月FSH水平及治疗后12个月LH、T水平分别高于本组治疗前,治疗后12个月FSH水平高于本组治疗后6个月,治疗后12个月IIEF-5评分分别高于本组治疗前及治疗后6个月,PEDT评分分别低于本组治疗前及治疗后6个月,与LUEF等^[15]研究结果一致,可见奥卡西平可有效改善新诊断青年男性癫痫患者的性激素水平,进而改善性功能。

本研究结果显示,B组患者治疗前及治疗后6、12

个月性激素水平比较差异无统计学意义,但B组患者治疗后12个月IIEF-5评分分别高于本组治疗前及治疗后6个月,PEDT评分分别低于本组治疗前及治疗后6个月。拉莫三嗪可通过选择性阻断神经元钠离子通道,抑制突触前膜兴奋递质(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶)释放,减少大脑异常放电,进而控制癫痫发作,还可稳定情绪^[16],这可能是本研究B组患者治疗后性激素水平无明显改变而性功能改善的原因。

左乙拉西坦是一种吡咯烷酮类衍生物AEDs,可通过与脑内突触囊泡蛋白2A结合而抑制痫性放电及高电压激活的钙离子通道,下调 γ -氨基丁酸(GABA)受体。本研究结果显示,C组患者治疗后6、12个月T水平分别高于本组治疗前,治疗后12个月T水平高于本组治疗后6个月,但C组患者治疗前与治疗后6、12个月IIEF-5评分、PEDT评分间比较无统计学差异,表明左乙拉西坦可影响新诊断青年男性癫痫患者T水平,但其对性功能的影响不大。有研究发现,长期服用左乙拉西坦可影响T水平,但对其他性激素影响不大^[17],本研究结果与之一致。另有研究表明,长期服用左乙拉西坦可影响甲状腺激素水平,诱发甲状腺功能亢进,使患者出现焦虑、脾气暴躁、兴奋、易激动等情绪,进而影响性功能^[18]。但本研究未监测新诊断青年男性癫痫患者甲状腺激素水平,且样本量较小,后续还需扩大样本量,同时监测甲状腺激素水平以获得更准确的结果。

托吡酯是一种氨基磺酸酯取代的单糖,可阻断钠离子通道,在GABA受体非苯二氮卓位点上增加 γ -GABA活性,通过下丘脑-垂体-性腺轴而影响垂体和性腺的生理功能,进而参与激素的分泌调节。GABA是垂体分泌LH的促进因子,同时是PRL分泌的抑制因子,而托吡酯可通过增加GABA活性而导致PRL水平下降、LH水平升高,PRL水平下降又可通过负反馈机制促进下丘脑对GnRH的分泌,导致FSH、LH水平升高,进而增加人体兴奋性,改善性功能^[13]。其次,AEDs改善癫痫症状后,患者心理精神状态及性激素水平也会相应改

表3 四组患者治疗前及治疗后6、12个月IIEF-5评分、PEDT评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Table 3 Comparison of scores of IIEF-5, PEDT in the four groups before treatment and 6, 12 months after treatment

组别	例数	IIEF-5 评分			PEDT 评分		
		治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月
A组	42	17.4 ± 5.7	19.2 ± 3.4 ^a	21.3 ± 2.4 ^{ab}	7.0 ± 1.9	5.7 ± 1.4 ^a	5.0 ± 1.0 ^{ab}
B组	43	17.3 ± 5.4	18.5 ± 3.3 ^{ac}	19.7 ± 2.8 ^{abc}	7.1 ± 1.1	6.1 ± 1.1 ^{ac}	5.5 ± 1.1 ^{abc}
C组	46	17.3 ± 4.1	17.7 ± 3.2 ^{cd}	18.3 ± 3.6 ^{cd}	7.0 ± 1.0	7.1 ± 2.0 ^{cd}	7.1 ± 2.4 ^{cd}
D组	40	17.5 ± 4.2	15.8 ± 2.5 ^{acde}	15.4 ± 3.8 ^{abcde}	7.0 ± 1.0	7.7 ± 1.1 ^{acd}	7.9 ± 1.2 ^{abcde}
F值		$F_{交互}=4.643, F_{组间}=5.098, F_{时间}=14.460$			$F_{交互}=9.831, F_{组间}=7.896, F_{时间}=32.650$		
P值		$P_{交互}<0.001, P_{组间}=0.006, P_{时间}<0.001$			$P_{交互}<0.001, P_{组间}<0.001, P_{时间}<0.001$		

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与本组治疗后6个月比较,^b $P<0.05$;与A组比较,^c $P<0.05$;与B组比较,^d $P<0.05$;与C组比较,^e $P<0.05$;IIEF-5=国际勃起功能指数5,PEDT=早泄诊断工具

善。本研究结果显示, D组患者治疗后6、12个月PRL水平分别低于本组治疗前, LH水平分别高于本组治疗前; D组患者治疗后12个月PRL水平低于本组治疗后6个月, LH水平高于本组治疗后6个月; D组患者治疗后12个月IIEF-5评分分别低于本组治疗前及治疗后6个月, PEDT评分分别高于本组治疗前及治疗后6个月, 与刘津毓等^[19]研究结果一致, 分析原因可能与托吡酯的药理作用有关: 一方面, 托吡酯可通过抑制碳酸酐酶活性而干扰血管活性肠肽和一氧化氮生成, 降低海绵体充血量, 进而影响性功能^[20]; 另一方面, 托吡酯可拮抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体拮抗位点, 降低神经元兴奋性, 进而导致性功能障碍^[21]。

本研究结果还显示, B、C、D组患者治疗后12个月FSH水平低于A组, C组患者治疗后12个月T水平高于B组, D组患者治疗后6、12个月PRL水平低于A、B、C组, LH水平高于A、B、C组; D组患者治疗后12个月T水平低于A、C组。B、C、D组患者治疗后6、12个月IIEF-5评分低于A组, PEDT评分高于A组; C、D组患者治疗后6、12个月IIEF-5评分低于B组, PEDT评分高于B组; D组患者治疗后6、12个月IIEF-5评分低于C组, PEDT评分高于C组。提示对有生育需求的青年男性癫痫患者可优先考虑采用奥卡西平治疗。

综上所述, 针对新诊断青年男性癫痫患者, 奥卡西平可升高其FSH、LH、T水平, 进而改善性功能; 拉莫三嗪对其性激素可能无影响, 但对性功能有一定改善作用; 左乙拉西坦可升高其T水平, 但对性功能可能无影响; 托吡酯可降低其PRL水平、升高其LH水平, 可能会引起性功能下降或性功能障碍。因此, 建议有生育需求的青年男性癫痫患者优先考虑采用奥卡西平治疗。但本研究仅随访了12个月, 且样本量较小, 结论可能存在偏倚, 后续需扩大样本量、延长随访时间来进一步明确新型AEDs对青年男性癫痫患者性激素及性功能的影响。

作者贡献: 凌秀明进行文章的构思与设计, 撰写论文, 进行论文的修订, 负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理; 凌秀明、龙海、秦培英、潘明明、李星虹、邓海英进行研究的实施与可行性分析, 数据收集、整理、分析; 凌秀明、龙海进行结果分析与解释。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 常琳, 王小珊. 中国癫痫流行病学调查研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(2): 161-164.
- [2] 杜韵华, 郭丽冰, 吴伟博, 等. 奥卡西平与丙戊酸钠对癫痫患

者甲状腺激素与性激素水平的影响探讨[J]. 中国实用医药, 2020, 15(20): 149-151. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.20.063.

- [3] 温志鹏. 拉莫三嗪对于成年男性癫痫患者精液质量与性功能以及性激素的影响分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(11): 167-168.
- [4] 王晓银, 李仕文, 陈艳. 丙戊酸对男性性激素与生殖功能影响的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(12): 1144-1145.
- [5] 陈浪, 吴冬梅, 肖小婧, 等. 奥卡西平对青年男性癫痫患者精液、性功能及性激素影响研究[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(3): 193-195. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2018.03.060.
- CHEN L, WU D M, XIAO X Q, et al. Effects of oxcarbazepine on semen, sexual function and sex hormones in newly diagnosed young male patients with epilepsy [J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2018, 15(3): 193-195. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6170.2018.03.060.
- [6] 肖波, 周罗. 癫痫最新临床诊疗指南: 机遇与挑战并存[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(2): 122-126. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2017.03.009.
- XIAO B, ZHOU L. The Latest clinical guidelines for diagnosis and treatment of epilepsy: coexistence of opportunities and challenges [J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2017, 8(2): 122-126. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2017.03.009.
- [7] ROSEN R C, CAPPELLERI J C, GENDRANO N, 3rd. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review [J]. Int J Impot Res, 2002, 14(4): 226-244. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900857.
- [8] TANG D D, LI C, PENG D W, et al. Validity of premature ejaculation diagnostic tool and its association with International Index of Erectile Function-15 in Chinese men with evidence-based-defined premature ejaculation [J]. Asian J Androl, 2017, 198(2): 237-238. DOI: 10.4103/aja.aja_9_17.
- [9] 郑霞. 拉莫三嗪联合丙戊酸对男性癫痫患者性激素水平、性功能变化的影响[J]. 中国性科学, 2013, 22(9): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2013.09.002.
- ZHENG X. Lamotrigine combining with valproic acid on sex hormones and sexual function in male epilepsy patients [J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2013, 22(9): 6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2013.09.002.
- [10] 吴冬梅, 纪法源, 孙红斌. 奥卡西平、左乙拉西坦、拉莫三嗪对新诊断成年男性癫痫患者甲状腺激素的影响[J]. 癫痫杂志, 2018, 4(5): 396-399. DOI: 10.7507/2096-0247.20180065.
- WU D M, JI F Y, SU H B. The effects of oxcarbazepine, levetiracetam, and lamotrigine on thyroid hormones in male adults with epilepsy [J]. Journal of Epilepsy, 2018, 4(5): 396-399. DOI: 10.7507/2096-0247.20180065.
- [11] KUMAR S, KAUR G. Second generation anti-epileptic drugs adversely affect reproductive functions in young non-epileptic female

- rats [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24 (10): 1709–1718. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.06.011.
- [12] 范真, 孙红斌, 黄斌. 抗癫痫药物对男性癫痫患者生殖的影响 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (3): 221–223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.03.016.
- [13] 周邑东. 托吡酯与丙戊酸钠对男性癫痫患者垂体-性腺轴影响比较 [J]. *现代实用医学*, 2015, 27 (6): 777–779. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2015.06.045.
- [14] KRSMANOVIC L Z, HU L, LEUNG P K, et al. Pulsatile GnRH secretion: roles of G protein-coupled receptors, second messengers and ion channels [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 314 (2): 158–163. DOI: 10.1016/j.mce.2009.05.015.
- [15] LUEF G, KRAMER G, STEFAN H. Oxcarbazepine treatment in male epilepsy patients improves pre-existing sexual dysfunction [J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 119 (2): 94–99. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01085.x.
- [16] 韩毅, 左津淮, 安旭光, 等. 喹硫平联合拉莫三嗪对躁狂发作患者的疗效及安全性 [J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46 (4): 666–668.
- HAN Y, ZUO J H, AN X G, et al. The efficacy and safety of quetiapine combined with lamotrigine in mania patients [J]. *Journal of International Psychiatry*, 2019, 46 (4): 666–668.
- [17] HARDEN C L, NIKOLOV B G, KANDULA P, et al. Effect of levetiracetam on testosterone levels in male patients [J]. *Epilepsia*, 2010, 51 (11): 2348–2351. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02732.x.
- [18] 李斌, 王胜泉, 周辉. 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 [J]. *中国临床医学*, 2018, 25 (4): 662–664. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180167.
- LI B, WANG S Q, ZHOU H. Effect of levetiracetam on thyroid hormone and parathyroid hormone in epileptic children [J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2018, 25 (4): 662–664. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180167.
- [19] 刘津毓, 陈晓倩, 王文杰, 等. 托吡酯致男性性功能障碍2例 [J]. *药物不良反应杂志*, 2019, 21 (1): 72–74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2019.01.019.
- LIU J Y, CHEN X Q, WENG W J, et al. Topiramate-induced male sexual dysfunction: a report of two cases [J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2019, 21 (1): 72–74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2019.01.019.
- [20] CIVARDI C, COLLINI A, GONTERO P, et al. Vasogenic erectile dysfunction Topiramate induced [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114 (1): 70–71. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.07.018.
- [21] CALABRO R S, BRAMANTI P, ITALIANO D, et al. Topiramate-induced erectile dysfunction [J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 14 (3): 560–561. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.01.004.

(收稿日期: 2021-01-03; 修回日期: 2021-03-01)

(本文编辑: 李越娜)

• 作者 • 读者 • 编者 •

《实用心脑血管肺血管病杂志》绿色通道投稿须知

为进一步满足广大医务工作者科研、工作需求,《实用心脑血管肺血管病杂志》开通了投稿绿色通道,凡符合以下条件的稿件编辑部将提供优化研究设计方案、优化统计学处理、优化参考文献等编辑深加工服务并由资深编辑负责论文的修改、润色,享受优先审稿、优先外审、优先出版及减免版面费等优惠政策,欢迎您积极踊跃投稿!

- (1) 最新权威指南/指南解读、述评、Meta分析/系统评价类型文章,其中确有重大指导作用者缴费后1~2个月优先出版;
- (2) 国家级及省级以上基金项目支持文章,其中确有重大影响力者缴费后1~2个月内优先出版;
- (3) 省级基金项目支持文章及前瞻性研究、大型临床随机对照试验、大样本量调查研究缴费后2~3个月内优先出版;
- (4) 系统阐释、深入研究某一种/一组疾病规律的专题研究(由4~6篇文章组成)缴费后2~3个月内优先出版;
- (5) 介绍自主研发/研制或具有专利号的医疗技术、仪器、设备等相关文章,缴费后2~3个月内优先出版;
- (6) 优秀或获奖博士生导师学位论文(须附导师推荐意见)缴费后2~3个月内优先出版。

凡符合上述条件的稿件请登录本刊官网(www.syxnf.net)“作者投稿系统”进行投稿,并在填写文题信息时标注“绿色通道”、提交基金项目证明文件、论文推荐函以备登记、审核,请务必保证所留信息正确、无误,不符合上述条件而标注“绿色通道”、相关证明材料不全、联系方式不完整或未提交论文推荐函者将直接退稿处理。

凡符合上述条件的稿件审稿时间将控制15~30 d以内,并可申请减免版面费、网络首发等,未尽事宜详询电话:18833006545/0310-2067168,微信号: zuozhequn, E-mail: syxnfgbzz@chinagp.net.cn。

(本刊编辑部)