

抗癫痫发作药物对脂质代谢及动脉粥样硬化的长期影响

胡雨荣, 韩登峰*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月1日; 录用日期: 2023年2月25日; 发布日期: 2023年3月2日

摘要

癫痫患者大都需要长期服药治疗甚至终生服药、联合用药。抗癫痫发作药物(ASM)已被证实对全身多系统均有一定的影响, 应受到临床医生的关注。本文从ASM对脂质代谢及心脑血管系统的影响进行综述。

关键词

癫痫, 抗癫痫发作药物, 血脂, 动脉粥样硬化

Long-Term Effects of Antiepileptic Drugs on Lipid Metabolism and Atherosclerosis

Yurong Hu, Dengfeng Han*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 1st, 2023; accepted: Feb. 25th, 2023; published: Mar. 2nd, 2023

Abstract

Epilepsy patients mostly need long-term medication or even lifelong medication, combined medication. Antiepileptic drugs (ASM) have been proved to have certain effects on multiple systems throughout the body, which should be paid more attention by clinicians. This paper reviews the effects of ASM on lipid metabolism and cardiovascular and cerebrovascular system.

*通讯作者。

Keywords

Epilepsy, Antiepileptic Drugs, Blood Lipids, Atherosclerosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癫痫是常见的中枢神经系统慢性疾病,患病率仅次于卒中,因其致残率高、病程长,成为世界卫生组织(World Health Organization, WHO)重点防治的神经精神疾病。癫痫影响全球超过 7000 万人,反复发作会给患者个人、家庭和社会带来沉重负担,它的特点是持续性、复发性、自发性癫痫发作,并具有多种神经生物学、认知和社会心理后果[1]。

癫痫患者呈双峰分布,有两个高峰:1岁以下的婴儿和超过50岁的老人。在年龄较大(>50岁)的人群中,发病率随着年龄的增长而增加,70岁以上的人群发病率最高。不明原因低收入国家的发病率高于高收入国家,这可能是由于疟疾或神经囊虫病等地方病的发病风险增加、道路交通伤害和与分娩有关的伤害发生率较高、医疗基础设施的差异,以及预防性健康计划的可用性和护理差别[2]。无论地理位置如何,活动性癫痫的患病率通常在4%到12%之间[3]。

大脑发育畸形通常存在于成年前发生的癫痫中。与头部外伤、感染和肿瘤相关的癫痫可以发生在任何年龄。脑血管疾病是老年人最常见的危险因素。

2. 抗癫痫药物(ASM)

在抗癫痫药物的研究中,由于癫痫病因的多样性,遗传异质性和发病机制不同,目前阶段尚未发现能从根本上治愈癫痫的药物,现有药物只能缓解癫痫发作,且药物治疗依然是癫痫的主要治疗手段[4]。目前,抗癫痫药物大约有二十几种。第一代抗癫痫药物都具有广泛的药代动力学变异性,因此剂量必须根据临床反应的评估和血清药物浓度的测量进行个体化(无论何时)[5]。

所有第一代抗癫痫药物都对诱导和抑制酶敏感,它们的血清浓度和由此产生的临床反应会受到许多相互作用的药物的影响。卡马西平、苯妥英钠和苯巴比妥是有效的酶诱导剂,丙戊酸抑制多种代谢途径,这是临床上这些药物通常相互作用的原因。尽管文献经常指出第二代抗癫痫药物比旧药物具有更有利的药代动力学和更低的相互作用潜力,现有证据表明这一说法不能一概而论,每个第二代药物都需要考虑其自身的优点,虽然大多数第二代抗癫痫药物很少相互作用,但它们可以受到其他药物相互作用的影响,例如,拉莫三嗪的代谢受到丙戊酸的抑制和酶诱导剂的刺激,如卡马西平,苯妥英钠,苯巴比妥,以及含有雌激素的药物,这在临床上很重要,需要调整拉莫三嗪的剂量。尽管最初声称对于第二代抗癫痫药物不需要监测血清浓度,但现在有证据表明,对接受这些药物的患者进行治疗药物监测是有价值的,尤其是在与药代动力学变化相关的情况下,例如,在治疗怀孕或联合服用类固醇避孕药的拉莫三嗪妇女时,这些情况导致血清拉莫三嗪浓度变化且通常显著降低。大多数第二代抗癫痫药物的半衰期都很短,需要每天给药两次以保持在给药间隔期间治疗覆盖。现拉莫三嗪、左乙拉西坦、奥卡西平和托吡酯设计开发了每日一次给药的缓释制剂,这些制剂的主要目的是提高便利性和促进患者依从性。大多数第二代抗癫痫药物引起代谢药物相互作用的可能性低,这对于接受其他药物治疗的患者尤其有利,如存在合并症的情况。

3. 脂质代谢及动脉粥样硬化

胆固醇和甘油三酯是体内的主要脂质, 通过脂蛋白在血浆中转运。脂蛋白由胆固醇、甘油三酯和单个载脂蛋白 B100 分子组成(apoB), 当被肝脏分泌到血浆中时, 被称为极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)。甘油三酯被脂蛋白脂酶迅速清除, 并用于能量消耗和储存。随着甘油三酯被逐渐清除, 被清除大部分后, 脂蛋白变得致密, 被称为低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL) [6]。然而, 重要的是要认识到 VLDL 颗粒、残留颗粒和 LDL 颗粒仅仅是同一循环载脂蛋白 B 在其生命周期不同阶段的不同名称, 取决于其携带的脂质含量, 在大多数情况下, 90%的循环 apoB 颗粒是 LDL 颗粒。在其生命周期的任何时候, 无论其脂质含量如何, 直径小于 70 nm 的载脂蛋白 B 脂蛋白都可以穿过内皮屏障, 在那里它可能通过淋巴系统返回循环或被困在动脉壁中。载脂蛋白 B 脂蛋白被困在动脉壁中, 随后其胆固醇含量释放到巨噬细胞中, 这是动脉粥样硬化斑块发生和发展的必要步骤[7]。随着时间的推移, 因为含有更多 apoB 的 VLDL、残留颗粒和 LDL 颗粒被困在动脉壁中, 动脉粥样硬化斑块缓慢扩大[8]。每个含 apoB 的脂蛋白都有一个 apoB 分子。因此, 血浆 apoB 浓度是循环中可被困在动脉壁中的致动脉粥样硬化 apoB 颗粒总数的直接测量值。

炎症、氧化应激和血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病发展的关键促成因素。孟德尔随机化研究对 60608 人的研究表明, 非空腹残留胆固醇升高会导致缺血性心脏病和炎症, 低密度脂蛋白胆固醇升高会导致缺血性心脏病, 血脂异常是动脉粥样硬化发展的关键因素[9]。血脂异常, 包括甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白浓度的升高及高密度脂蛋白浓度的降低, 是发生动脉粥样硬化的主要因素[10]。大多数心脑血管疾病的根本原因是动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)。动脉粥样硬化是动脉壁的一种慢性疾病, 在全球范围内是导致死亡和生存寿命损失的主要原因, 对病变的形成和并发症如心肌梗死和中风研究, 提出了许多关于动脉粥样硬化病理生理学的令人信服的假设[6], 在今天仍然认为是升高的低密度脂蛋白(LDL)水平, 起着关键作用[11]。根据动物实验和人体标本观察, 大多数动脉粥样硬化初始为动脉表面内皮细胞单层发生质变。动脉内皮细胞通常抵抗流过它们的白细胞的附着, 当受到刺激(如血脂异常、高血压)时, 会表达粘附分子, 在其表面捕获白细胞。内皮通透性的变化和内皮下细胞外基质的组成促进了动脉壁中含胆固醇的低密度脂蛋白(LDL)颗粒的进入和保留, 这些颗粒的生化修饰成分可能会诱导白细胞粘附, 完整及经过修饰的颗粒会被单核细胞衍生的巨噬细胞内吞, 导致细胞内胆固醇积累, 趋化介质引导结合的细胞迁移到动脉的最内层, 即内膜[12]。内膜中层厚度(IMT)是世界范围内广泛使用的动脉粥样硬化的评估指标[13]。在多项大型研究中, 颈动脉内膜中层厚度(CA-IMT)已被证明可以预测心脑血管病发生风险。对 CA-IMT 研究的评估揭示了评估(CA-IMT)的全面性的差异 - 评估的颈动脉段数(颈总动脉[CCA]、颈内动脉[ICA]或颈动脉球)、所进行的测量类型(平均单次测量的最大值、多次测量的最大值的平均值)、使用的成像角度的数量、斑块是否包含在内膜中层厚度(IMT)测量中、调整或未调整模型的报告, 风险关联与风险预测, 以及 CA-IMT 和斑块预测风险的任意截止点。临床上我们通常行颈动脉内膜中层厚度来评估心血管风险[14]。

4. 抗癫痫药物对脂质代谢及动脉粥样硬化的影响

有研究表明血脂浓度与癫痫类型、癫痫确诊时间、年龄及性别均无相关性, 这说明癫痫本身对血脂水平无影响[15]。

癫痫患者心脑血管死亡的风险比普通人群高 1.5~2.5 倍(Brodie 等, 2013)。血脂异常与心脑血管疾病的发展有关, 特别是, 高水平的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇(ldl-c)以及低水平高密度脂蛋白胆固醇(hdl-c)与心血管死亡率有关[16]。文献数据表明癫痫药物治疗(即特定 ASMS 的使用和治疗持续时间)与可能增加心血管疾病风险的生化参数水平(包括脂质、同型半胱氨酸或叶酸)之间存在关联。

服用肝酶诱导抗癫痫发作药物的患者血脂浓度升高, 换用非诱导抗癫痫发作药后这些血脂代谢异常是可逆的, 因此, 肝酶诱导作用可能是导致血脂异常的主要原因[17]。

Mintzer 等报道, 服用卡马西平和苯妥英钠的癫痫者, 血清中胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)浓度增加[18], 丙戊酸钠虽不诱导肝酶, 但可促进胰岛素过度分泌, 导致胰岛素抵抗及体重增加, 从而导致甘油三酯水平升高。然而先前的研究报道了 VPA 对总胆固醇的不同影响, 例如, Nikolaos 等人(2004)报告 VPA 降低了总胆固醇水平, 但是 Erminio 等人(1994)发现 VPA 升高了胆固醇。

然而迄今为止可用的数据有限, 使得新型 ASM 对血管风险的有害影响在很大程度上是未知的。有相关前瞻性纵向研究, 以评估新型 ASM 对新诊断癫痫患者血管风险的循环标志物的潜在影响, 该研究招募了开始接受一种新 ASM 单药治疗的成年癫痫患者, 包括左乙拉西坦(LEV)、奥卡西平(OXC)和托吡酯(TPM), 研究表明单独使用 LEV、OXC 或 TPM 导致动脉粥样硬化标志物总体增加, 例如 apoB、apoB/apoA1 比率、高半胱氨酸和 LDL-C。所有三组都显示出 apoB 水平和 apoB/apoA1 比率的显著增加, 这也可以提供致动脉粥样硬化的敏感指标, 并作为评估血管风险的指标[19]。血脂水平可能受到许多因素的影响, 例如年龄, 性别和体重指数(BMI), 因此需要开发包括这些因素的多变量模型进行调查。

癫痫目前主要靠药物治疗, 并且药物治疗的持续时间很长, 有时是终身的, 这可能进一步增加代谢变化相关的风险。长期服用抗癫痫发作药物可能导致癫痫患者血脂异常、同型半胱氨酸及 C-反应蛋白浓度增加、甲状腺浓度降低等改变, 这些变化均与动脉粥样硬化形成有关[20]。在积极控制癫痫发作的同时, 了解抗癫痫药物的副作用, 监测患者各项生理指标同样十分重要。若出现脂质代谢紊乱等不良反应, 尤其是对于有血管疾病风险的人以及其他患者来说, 应采取相应措施。

参考文献

- [1] Thijs, R.D., Surges, R., O'Brien, T.J. and Sander, J.W. (2019) Epilepsy in Adults. *The Lancet*, **393**, 689-701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
- [2] Singh, A. and Trevick, S. (2016) The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurologic Clinics*, **34**, 837-847. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.015>
- [3] Fiest, K.M., Sauro, K.M., Wiebe, S., et al. (2017) Prevalence and Incidence of Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of International Studies. *Neurology*, **88**, 296-303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
- [4] Ali, R., Khan, M.A. and Siddiqui, N. (2015) Past, Present and Future of Antiepileptic Drug Therapy—Finding a Place for Heterocyclics. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **15**, 1024-1050. <https://doi.org/10.2174/138955751512150731113549>
- [5] Patsalos, P.N., Spencer, E.P. and Berry, D.J. (2018) Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Therapeutic Drug Monitoring*, **40**, 526-548. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546>
- [6] Ference, B.A., Kastelein, J.J.P. and Catapano, A.L. (2020) Lipids and Lipoproteins in 2020. *JAMA*, **324**, 595-596. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5685>
- [7] Skälén, K., Gustafsson, M., Rydberg, E.K., et al. (2002) Subendothelial Retention of Atherogenic Lipoproteins in Early Atherosclerosis. *Nature*, **417**, 750-754. <https://doi.org/10.1038/nature00804>
- [8] Ference, B.A., Ginsberg, H.N., Graham, I., et al. (2017) Low-Density Lipoproteins Cause Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *European Heart Journal*, **38**, 2459-2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
- [9] Tietge, U.J. (2014) Hyperlipidemia and Cardiovascular Disease: Inflammation, Dyslipidemia, and Atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, **25**, 94-95. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000051>
- [10] 李俊, 张明, 陈夏. 抗癫痫药物与癫痫患者动脉粥样硬化关系研究进展[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(5): 836-838.
- [11] Schaftenaar, F., Frodermann, V., Kuiper, J. and Lutgens, E. (2016) Atherosclerosis: The Interplay between Lipids and Immune Cells. *Current Opinion in Lipidology*, **27**, 209-215. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000302>
- [12] Tabas, I., Williams, K.J. and Borén, J. (2007) Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis: Update and Therapeutic Implications. *Circulation*, **116**, 1832-1844. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890>
- [13] Nezu, T., Hosomi, N., Aoki, S. and Matsumoto, M. (2016) Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *Jour-*

- nal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **23**, 18-31. <https://doi.org/10.5551/jat.31989>
- [14] Naqvi, T.Z. and Lee, M.S. (2014) Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in Cardiovascular Risk Assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **7**, 1025-1038. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.11.014>
- [15] Eirís, J.M., Lojo, S., Del Río, M.C., *et al.* (1995) Effects of Long-Term Treatment with Antiepileptic Drugs on Serum Lipid Levels in Children with Epilepsy. *Neurology*, **45**, 1155-1157. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.6.1155>
- [16] Yamamoto, Y., Terada, K., Takahashi, Y., *et al.* (2016) Influence of Antiepileptic Drugs on Serum Lipid Levels in Adult Epilepsy Patients. *Epilepsy Research*, **127**, 101-106. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.08.027>
- [17] Mintzer, S., Skidmore, C.T., Rankin, S.J., *et al.* (2012) Conversion from Enzyme-Inducing Antiepileptic Drugs to Topiramate: Effects on Lipids and C-Reactive Protein. *Epilepsy Research*, **98**, 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.10.001>
- [18] Mintzer, S. and Mattson, R.T. (2009) Should Enzyme-Inducing Antiepileptic Drugs Be Considered First-Line Agents? *Epilepsia*, **50**, 42-50. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02235.x>
- [19] Kim, D.W., Lee, S.Y., Shon, Y.M., *et al.* (2013) Effects of New Antiepileptic Drugs on Circulatory Markers for Vascular Risk in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy. *Epilepsia*, **54**, e146-e149. <https://doi.org/10.1111/epi.12338>
- [20] 吴冬燕, 朱国行. 抗癫痫药物的分类、作用机制与不良反应[J]. 上海医药, 2015(9): 3-7.