

左乙拉西坦对癫痫患儿性激素和甲状腺激素的影响

王胜泉^{1*}, 周辉^{2#}(1. 无锡市儿童医院儿科, 江苏无锡 214000; 2. 南通大学附属医院儿科, 江苏南通 226001)

中图分类号 R742.1; R971⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4970-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.20

摘要 目的: 考察左乙拉西坦对癫痫患儿性激素和甲状腺激素的影响, 并评价其安全性。方法: 选择2013年7月—2015年2月南通大学附属医院(以下简称“我院”)初诊为癫痫的患儿22例, 设为观察组; 选择同期于我院行健康体检的儿童17例, 设为对照组。观察组患儿给予左乙拉西坦片, 起始剂量为10 mg/kg, 每1~2周增加10 mg/(kg·d)[目标剂量为30~40 mg/(kg·d)], 疗程为12个月。观察对照组儿童用药前和观察组患儿用药前以及用药后3、6、12个月的性激素[促卵泡生成素、促黄体生成素、垂体泌乳素、孕酮、睾酮、雌二醇]和甲状腺激素[总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)]水平, 记录观察组患儿不良反应发生情况。结果: 用药前, 两组受试者的性激素、甲状腺激素水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。用药后3、6、12个月, 观察组患儿性激素水平与用药前比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 用药后3、6个月, 观察组患儿甲状腺激素水平与用药前比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 用药后12个月, TT3、TT4、FT4、TSH水平与用药前比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 而FT3水平较用药前显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患儿中有2例发生不良反应(9.1%), 未经特殊处理, 其症状均于发生1~2周后消失。结论: 左乙拉西坦用于治疗儿童癫痫, 对患儿的性激素水平无明显影响, 但可升高其FT3水平。

关键词 癫痫; 左乙拉西坦; 性激素; 甲状腺激素; 儿童

Effects of Levetiracetam on Sex Hormone and Thyroid Hormone of Epileptic Children

WANG Shengquan¹, ZHOU Hui²(1. Dept. of Pediatrics, Wuxi Children's Hospital, Jiangsu Wuxi 214000, China; 2. Dept. of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of levetiracetam on sex hormone and thyroid hormone of epileptic children and to evaluate its safety. METHODS: A total of 22 newly diagnosed epileptic children were selected from the Affiliated Hospital of Nantong University (hereinafter referred as our hospital) during Jul. 2013-Feb. 2015 as observation group. During same period, 17 children underwent physical examination in our hospital were selected as control group. Observation group was given Levetiracetam tablets with initial dose of 10 mg/kg, increasing by 10 mg/(kg·d) every week or every two weeks [target dose of 30-40 mg/(kg·d)] for 12 months. The levels of sex hormone (follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, progesterone) and thyroid hormone (total triiodothyronine (TT3), total thyroxine (TT4), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH)) were measured before and after 3, 6, 12 months of treatment. The adverse reactions of the observation group were recorded. Results: Before treatment, there was no significant difference in sex hormone and thyroid hormone levels between the two groups ($P>0.05$). After 3, 6, 12 months of treatment, the sex hormone levels of the observation group compared with before treatment, there was no significant difference ($P>0.05$); after 3, 6 months of treatment, the thyroid hormone levels of the observation group compared with before treatment, there was no significant difference ($P>0.05$); after 12 months of treatment, TT3, TT4, FT4, TSH levels compared with before treatment, there was no significant difference ($P>0.05$), while FT3 levels were significantly higher than before treatment, with statistical significance ($P<0.05$). Two cases of adverse reactions (9.1%) occurred in the observation group, which disappeared after 1-2 weeks without special treatment. Conclusion: Levetiracetam used for the treatment of childhood epilepsy, has no obvious effect on the sex hormone levels of children, but can increase their FT3 levels.

- 31(9):1997-2000.
- [9] 孟公平. 复方醋酸环孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢功能的影响[J]. 中国药房, 2014, 25(48):4553-4555.
- [10] 张艳丽, 吴霍曼, 胡淑玲. 石英毓麟汤辅助治疗PCOS的疗效及对患者血清瘦素水平的影响[J]. 中药材, 2016, 39(2):422-424.
- [11] 丁建国. 启宫丸增味配合西药治疗多囊卵巢综合征致不孕症25例疗效观察[J]. 四川中医, 2011, 29(11):93-94.
- [12] Li J, Ng EH, Stener-Victorin E, et al. Comparison of acupuncture pretreatment followed by letrozole versus letrozole alone on live birth in anovulatory infertile women with polycystic ovary syndrome: a study protocol for a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(10):e010955.
- [13] 许华云, 付金荣. 蔡氏调周法对多囊卵巢综合征不孕患者子宫及卵巢动脉血流动力学的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(2):129-131.
- [14] Reyes-Munoz E, Ortega-Gonzalez C, Martinez-Cruz N, et al. Association of obesity and overweight with the prevalence of insulin resistance, pre-diabetes and clinical-biochemical characteristics among infertile Mexican women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(7): e012107.
- [15] 顾方乐. 整合素 $\alpha\beta_3$ 、骨桥蛋白对子宫内膜容受性的影响[J]. 中国生育健康杂志, 2013, 24(2):174-176.
- [16] 王慧颖, 林暄. 加减苍附导痰汤调控痰湿阻滞型多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(6):31-34.

* 主治医师, 硕士。研究方向: 儿科神经系统疾病。电话: 0510-85350511。E-mail: wangsq1017@163.com

通信作者: 主任医师, 硕士。研究方向: 小儿神经系统疾病。E-mail: nthuihui@126.com

(收稿日期: 2017-01-02 修回日期: 2017-07-10)

(编辑: 胡晓霖)

terone, testosterone and estradiol) and thyroid hormone (TT3, TT4, FT3, FT4, TSH) were observed before medication in control group and before and 3, 6, 12 months after medication in observation group. The occurrence of ADR was recorded in observation group. RESULTS: Before medication, there was no statistical significance in the levels of sex hormone or thyroid hormone between 2 groups ($P>0.05$). Three, six, twelve months after medication, there was no statistical significance in the levels of sex hormone in observation group compared to before medication ($P>0.05$). Three, six months after medication, there was no statistical significance in the levels of thyroid hormone in observation group compared to before medication ($P>0.05$). Twelve months after medication, there was no statistical significance in the levels of TT3, TT4, FT4 or TSH compared to before medication ($P>0.05$); the level of FT3 was increased significantly, with statistical significance ($P<0.05$). Two cases of observation group suffered from ADR (9.1%). Without special treatment, the symptoms all disappeared 1-2 weeks later. CONCLUSIONS: Levetiracetam can be used for pediatric epilepsy and has no significant effects on the level of sex hormone, but increases the level of FT3.

KEYWORDS Epilepsy; Levetiracetam; Sex hormones; Thyroid hormone; Children

癫痫是由多种病因导致的脑功能障碍所引发的一种慢性、反复出现的发作性疾病。目前,我国约有900万癫痫患者,约60%的患者在儿童期起病,发病率为4%~9%^[1]。由于癫痫在儿童中的发病率较高,患病后儿童的生长发育受到较大影响,故广大医疗工作者对该病的临床治疗非常重视。抗癫痫药(AEDs)是目前治疗癫痫的主要手段,但传统AEDs对患者的生殖系统及激素分泌有一定影响^[2-3]。新型AEDs左乙拉西坦对癫痫患儿性激素、甲状腺激素的影响的相关报道并不多见,且结论也并不统一^[4-5]。鉴于此,本研究初步探讨了左乙拉西坦对癫痫患儿性激素、甲状腺激素水平的影响,并对其安全性作出评价,以期对癫痫的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)诊断标准:符合国际抗癫痫联盟(ILAE)于1989年提出的有关癫痫和癫痫综合征的分类标准及临床表现^[6];(2)脑电图(EEG)和影像学等检查确诊为癫痫;(3)年龄4~14岁;(4)体质量 ≤ 50 kg;(5)入组前至少出现2次且间隔超过24 h的痫性发作;(6)未使用过AEDs;(7)无内分泌系统疾病,生长发育及日常活动正常;(8)患儿法定监护人知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)进行性中枢神经系统疾病患儿;(2)严重全身性疾病患儿;(3)精神或情感障碍者;(4)正在接受激素或其他影响骨骼系统代谢的药物治疗者;(5)有遗传代谢性疾病等家族史者;(6)治疗依从性差者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取2013年7月—2015年2月南通大学附属医院(以下简称“我院”)儿科门诊和病房初诊为癫痫的患儿22例,设为观察组。其中,男性10例,女性12例;年龄5~13岁,平均年龄(8.6 \pm 2.2)岁;发作频率为2~20次/月;发作类型:失神发作1例,部分运动性发作6例,复杂部分性发作5例,中央颞区棘波的小儿良性癫痫(BECT)10例。另选取同期于我院门诊行健康体检的儿童17例,设为对照组。其中,男性6例,女性11例;年龄6~12岁,平均年龄(8.2 \pm 2.1)岁。两组患儿的性别、年龄比较,差异均无

统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

观察组患儿给予左乙拉西坦片(比利时UCB Pharma S.A.,注册证号:H20110410,批号:166649,规格:0.5 g)口服,bid。起始剂量为10 mg/kg,根据临床控制效果及患儿耐受性,每1~2周逐渐增加剂量10 mg/(kg·d),治疗目标剂量为30~40 mg/(kg·d),疗程为12个月。

1.4 观察指标

(1)观察对照组儿童用药前和观察组患儿用药前以及用药后3、6、12个月的性激素[促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、垂体泌乳素(PRL)、孕酮(P)、睾酮(T)、雌二醇(E₂)]和甲状腺激素[总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)]水平。所有受试者夜间禁食后,于次日晨起空腹抽取静脉血2 mL,分离血清后,采用ADVIA Centaur XP型全自动微粒化学发光免疫分析仪(德国西门子公司)进行测定。测定工作由我院检验科同一组检验师完成。(2)观察对照组患儿不良反应发生情况,采用治疗副反应量表(TESS)^[7]进行评价。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。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,两组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者用药前性激素水平比较

用药前,两组受试者的性激素水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

2.2 观察组患儿用药后不同时期性激素水平比较

观察组患儿左乙拉西坦的平均维持剂量为(32.0 \pm 8.2)mg/(kg·d)。用药后3、6、12个月,其性激素水平与用药前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.3 两组受试者用药前甲状腺激素水平比较

用药前,两组受试者的甲状腺激素水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表1 两组受试者用药前性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of sex hormone levels between 2 groups before medication ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FSH, mIU/mL	LH, mIU/mL	PRL, mIU/mL	P, ng/mL	T, ng/mL	E ₂ , pg/mL
对照组	17	2.25 ± 1.91	0.24 ± 0.81	173.56 ± 88.31	0.38 ± 0.18	0.26 ± 0.31	31.86 ± 19.88
观察组	22	2.30 ± 2.08	0.45 ± 1.00	185.69 ± 90.92	0.31 ± 0.16	0.29 ± 0.45	28.07 ± 13.45
t		0.08	0.71	0.42	-1.26	0.27	-0.71
P		0.93	0.48	0.68	0.22	0.79	0.48

表2 观察组患儿用药后不同时期性激素水平比较($\bar{x} \pm s, n=22$)

Tab 2 Comparison of sex hormone levels in observation group during different periods after medication ($\bar{x} \pm s, n=22$)

时期	FSH, mIU/mL	LH, mIU/mL	PRL, mIU/mL	P, ng/mL	T, ng/mL	E ₂ , pg/mL
用药前	2.30 ± 2.08	0.45 ± 1.00	185.69 ± 90.92	0.31 ± 0.16	0.29 ± 0.45	28.07 ± 13.45
用药后3个月	3.35 ± 2.98	1.60 ± 6.24	164.58 ± 36.20	0.32 ± 0.20	0.46 ± 0.51	29.78 ± 20.71
用药后6个月	2.51 ± 1.52	0.82 ± 2.41	170.77 ± 54.39	0.22 ± 0.10	0.60 ± 0.81	31.49 ± 12.46
用药后12个月	2.69 ± 1.01	0.48 ± 1.05	156.21 ± 24.08	0.34 ± 0.21	0.61 ± 0.66	28.80 ± 9.39
F	1.09	0.55	1.10	1.99	1.27	0.30
P	0.35	0.65	0.36	0.12	0.29	0.82

表3 两组受试者用药前甲状腺激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of thyroid hormone levels between 2 groups before medication ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TT3, ng/mL	TT4, ng/mL	FT3, ng/mL	FT4, μg/dL	TSH, ng/mL
对照组	17	2.10 ± 0.39	112.04 ± 35.76	5.77 ± 0.62	13.97 ± 3.59	1.98 ± 1.07
观察组	22	2.10 ± 0.44	113.60 ± 15.74	5.57 ± 0.69	12.84 ± 1.44	2.53 ± 1.17
t		0.28	0.18	-0.93	-0.23	1.52
P		0.98	0.86	0.36	0.23	0.14

2.4 观察组患儿用药后不同时期甲状腺激素水平比较

用药后3、6个月,观察组患儿甲状腺激素水平与用药前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。用药后12个月,TT3、TT4、FT4、TSH水平与用药前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);而FT3水平较用药前显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

表4 观察组患儿用药后不同时期甲状腺激素水平比较($\bar{x} \pm s, n=22$)

Tab 4 Comparison of thyroid hormone levels in observation group during different periods after medication ($\bar{x} \pm s, n=22$)

时期	TT3, ng/mL	TT4, ng/mL	FT3, ng/mL	FT4, μg/dL	TSH, ng/mL
用药前	2.10 ± 0.44	113.60 ± 15.74	5.57 ± 0.69	12.84 ± 1.44	2.53 ± 1.17
用药后3个月	2.15 ± 0.18	105.32 ± 14.51	5.79 ± 0.48	12.53 ± 1.05	2.71 ± 1.56
用药后6个月	2.12 ± 0.31	106.54 ± 12.30	5.54 ± 0.91	12.83 ± 1.36	2.56 ± 1.37
用药后12个月	2.18 ± 0.24	113.35 ± 12.68	6.28 ± 0.15*	12.66 ± 0.63	3.32 ± 1.65
F	0.25	2.15	4.95	0.32	1.43
P	0.86	0.11	<0.001	0.81	0.24

注:与用药前比较, * $P < 0.05$

Note: vs. before medication, * $P < 0.05$

2.5 安全性评价

观察组中有2例患儿出现不良反应,发生率为9.1% (2/22),其中轻度兴奋、冲动1例,轻度头晕1例。不良反应均在服用左乙拉西坦后2~4周内发生;未经特殊处理,症状均在发生1~2周后自然消失。没有患儿因为不

能耐受不良反应而停药。服用左乙拉西坦后,观察组患儿的血、尿常规及肝肾功能、电解质等实验室指标均未出现明显异常,亦未发生过过敏性皮疹。

3 讨论

AEDs是目前治疗癫痫的主要手段,若正确选择AEDs,新诊断癫痫患者的无发作率可达到60%~70%^[8],故选择合适的AEDs可使多数患者的病情得到有效控制。但是很多基础和临床研究已经表明,传统AEDs与患者的激素水平相关^[9-10]。目前,传统AEDs影响性激素的机制,主要认为与肝酶诱导作用相关,这些具有肝酶诱导作用的AEDs可加速血浆性激素的代谢,增加结合蛋白的合成,进而改变体内有生物活性的性激素的水平^[11];同时,AEDs还可能直接或通过神经递质间接影响下丘脑-垂体-性腺轴,增加或者抑制性激素的分泌^[12]。另外在甲状腺激素方面,目前普遍认为传统AEDs可通过多种机制来影响该激素的生成、释放、转运、代谢和分泌,研究较多的是肝微粒体酶系统,包括细胞色素P₄₅₀(CYP)酶和葡萄糖醛酸转移酶(UGT),可加快甲状腺激素的清除;此外,AEDs可能通过产生类似的神经化学递质类似物来干扰下丘脑-垂体轴的功能,使促甲状腺激素释放激素(TRH)的释放受到影响,从而影响患者的甲状腺激素水平^[13]。

左乙拉西坦是一种新型的AEDs,属于吡咯烷酮类衍生物。虽然其确切的抗癫痫作用机制尚未完全阐明,但与传统AEDs比较,左乙拉西坦具有全新、独特的作用机制,目前认为主要是与脑内具有高亲和力的突触囊泡蛋白SV2A结合,可能通过抑制SV2A介导的半乳糖转运来调整突触功能,进而发挥抑制痫性放电的作用^[14]。该药具有理想的药动学特征,口服吸收迅速,可快速通过血脑屏障,用药后48 h内即可达稳态浓度;同时,该药不经肝代谢,没有肝酶抑制或诱导作用,且不容易跟血浆蛋白结合,与其他AEDs无相互作用,疗效显著、安全性高,对患者的认知功能没有负面影响,甚至有研究者认为其可改善癫痫患儿的认知功能^[15]。

目前,关于左乙拉西坦对性激素、甲状腺激素水平的影响的研究结果并不完全一致。故本研究在已有文献的基础上,初步探讨了左乙拉西坦对上述2种激素水平的影响。结果显示,经左乙拉西坦单药治疗后3、6、12个月,癫痫患儿的性激素水平并未发生显著变化($P > 0.05$)。但在研究过程中,笔者发现观察组患儿的T水平呈进行性上升趋势,此趋势与文献[16]报道基本相符。T水平的升高被认为可以降低脑组织中兴奋性氨基酸的浓度,故而更有利于癫痫的控制^[17],临床应予以长期关注。同时在本研究中还发现,LH水平并没有出现同样升高的趋势。LH由腺垂体分泌,主要是作用于睾丸间质细胞受体,促进睾丸间质细胞合成释放T。由此可推断,观察组患儿T水平的升高可能并非受LH的影响,故推测左乙拉西坦对患儿的下丘脑-垂体轴未产生明显作用,但有可能直接对性腺产生轻微的影响,使得T水平

发生变化,但仍有待于后续研究去证实。本研究并未同步对对照组儿童的性激素水平进行监测,是因为两组受试者的平均年龄均在8岁左右,该年龄段儿童的性腺轴尚未启动,性激素水平处于相对稳定的阶段,故其变化趋势受到年龄因素的影响极小;加之受试患儿并非难治性癫痫,左乙拉西坦控制癫痫发作的效果较好,患儿依从性佳,故T水平变化受癫痫的影响甚为微小。

同传统AEDs相比,左乙拉西坦对甲状腺激素的影响也不大^[18-19]。本研究结果显示,用药后3、6个月,观察组患儿甲状腺激素水平均未发生显著变化($P>0.05$);用药后12个月,TT3、TT4、FT4、TSH水平亦无显著变化($P>0.05$),而FT3水平较用药前显著升高($P<0.05$)。用药后TT3、TT4、FT4、TSH水平均在正常范围内,FT3水平虽明显上升,接近或稍超过正常范围(3.28~6.47 ng/mL)上限,但患儿并未出现消瘦、多汗、低热、多食等基础代谢率增加的症状,笔者认为可能与FT3变化幅度较小,不足以启动垂体-甲状腺轴的负反馈机制或者左乙拉西坦对甲状腺轴产生抑制作用,使TSH对FT3变化的敏感性下调等因素有关。但是,笔者认为FT3水平的改变仍值得临床关注。因为甲状腺功能亢进(以下简称“甲亢”)发病初期,临床症状轻微时,常先出现三碘甲状腺原氨酸(T3)升高,随后再出现甲状腺素(T4)增高以及典型临床症状;甲亢复发早期亦常见T3先升高,T4后升高的情况;甲亢症状尚未完全控制时,也只可见T3升高。而FT3由于不受血中甲状腺素结合蛋白变化的影响,所以对甲亢的诊断要比TT3更敏感,甚至往往早期甲亢仅有FT3增高^[20]。因此,应警惕患者经左乙拉西坦治疗后是否有甲亢发生。

目前,国内外尚未有左乙拉西坦致甲亢的相关报道,且大部分研究也认为该药对血清甲状腺激素水平没有显著影响,但是左乙拉西坦有可能引起如脾气暴躁、神经质、敌意、焦虑、兴奋和易激动等不良反应^[21]。笔者在本研究过程中也发现了类似的患儿,虽然发生率较低,程度也较轻,但临床仍应判断该不良反应是否与患儿体内甲状腺激素水平的变化有所关联。

综上所述,左乙拉西坦用于治疗儿童癫痫,对患儿性激素水平无明显影响,但可升高FT3水平。同时,临床应重视T水平的升高趋势,应注意观察并定期复查性激素,以判断其长期使用左乙拉西坦是否会对性激素水平产生显著影响;FT3水平虽接近或稍超过正常范围上限,患儿也并未出现甲亢等不良反应,但临床仍应动态监测甲状腺激素的变化情况,以进一步判断左乙拉西坦的安全性。本研究样本量较小、研究周期相对较短,故仍有待进行长期的随访及进一步的研究。

参考文献

[1] 全凤英,杨小翠. 癫痫患者生活质量的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(6): 1023-1024.
[2] Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syn-

drome with valproate versus lamotrigine[J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(2): 200-211.

- [3] Leśkiewicz M, Budziszewska B, Lason W. Endocrine effects of antiepileptic drugs[J]. *Przegl Lek*, 2008, 65(11): 795-798.
[4] 黄一苇. 左乙拉西坦对癫痫儿童甲状腺激素的影响[D]. 郑州:河南大学, 2012.
[5] Xiaotian X, Hengzhong Z, Yao X, et al. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(11): 1492-1497.
[6] 王维治. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:1002.
[7] 陈桃,郭渠莲,杨义玲,等. 左乙拉西坦与奥卡西平对儿童癫痫的疗效比较[J]. *重庆医学*, 2013, 42(16): 1826-1827.
[8] 朱国行,吴洵映,虞培敏,等. 新诊断癫痫患者的规范化药物治疗[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(1): 6-9.
[9] Najafi MR, Ansari B, Zare M, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in male epileptic patients[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(18): 185.
[10] Zhang YX, Shen CH, Lai QL, et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: a meta-analysis[J]. *Seizure*, 2016, doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.010.
[11] Ni G, Qin J, Li H, et al. Effects of antiepileptic drug monotherapy on one-carbon metabolism and DNA methylation in patients with epilepsy[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125656.
[12] 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.
[13] Wiens SC, Trudeau VL. Thyroid hormone and gamma-aminobutyric acid (GABA) interactions in neuroendocrine systems[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2006, 144(3): 332-344.
[14] Madeo M, Kovács AD, Pearce DA. The human synaptic vesicle protein, SV2A, functions as a galactose transporter in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(48): 33066-33071.
[15] Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors[J]. *CNS Drugs*, 2009, 23(2): 121-137.
[16] Svalheim S, Taubøll E, Luef G, et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(2): 281-287.
[17] 张宇浩,汪昕. 探讨睾酮对大鼠癫痫发作的影响机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2008, 17(6): 326-329.
[18] Aygün F, Ekici B, Aydinli N, et al. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy[J]. *Int J Neurosci*, 2012, 122(2): 69-73.

伊托必利联合艾司奥美拉唑镁治疗食管运动功能障碍致胃食管反流病的临床观察

张颖慧*,李良平#(四川省医学科学院/四川省人民医院消化内科,成都 610072)

中图分类号 R571 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4974-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.21

摘要 目的:探讨伊托必利联合艾司奥美拉唑镁治疗食管运动功能障碍致胃食管反流病(GERD)的临床疗效。方法:选取我院2015年9月—2016年9月就诊的食管运动功能障碍致GERD患者100例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组患者给予艾司奥美拉唑镁肠溶片40 mg,po,qd;观察组患者在对照组基础上给予盐酸伊托必利片50 mg,po,tid。两组患者均连续治疗6周。观察两组患者临床疗效及治疗前后的症状积分、食管下括约肌(LES)静息压、液体/固体吞咽情况和食管体部蠕动压力,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率达94.0%,显著高于对照组的78.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者症状积分、LES静息压、液体/固体吞咽情况和食管体部蠕动压力比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者症状积分显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者LES静息压较治疗前显著升高,且显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者液体吞咽成功率均显著增加,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组患者固体吞咽成功率和液体/固体食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力虽高于治疗前,但差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者固体吞咽成功率和液体/固体食管体部(近段、中段和远段)蠕动压力均显著高于治疗前,且显著高于对照组同期水平,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗过程中均未见明显的不良反应发生。结论:伊托必利联合艾司奥美拉唑镁治疗食管运动功能障碍致GERD患者,能够显著改善其临床症状,有效提高食管LES静息压,增强食管体部运动功能,提高食管吞咽成功率,增强抗反流能力,且安全性较高。

关键词 伊托必利;艾司奥美拉唑镁;食管运动功能障碍;胃食管反流病;食管下括约肌

Clinical Observation of Itopride Combined with Esomeprazole Magnesium in the Treatment of Esophageal Motility Dysfunction-induced Gastroesophageal Reflux Disease

ZHANG Yinghui, LI Liangping (Dept. of Gastroenterology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical efficacy of itopride combined with esomeprazole magnesium in the treatment of esophageal motility dysfunction-induced gastroesophageal reflux disease (GERD). **METHODS:** A total of 100 patients with esophageal motility dysfunction-induced GERD were selected from our hospital during Sept. 2015-Sept. 2016, and then divided into control group and observation group according to random number table, with 50 cases in each group. Control group was given Esomeprazole magnesium enteric-coated tablets 40 mg, po, qd. Observation group was additionally given Itopride hydrochloride tablets 50 mg, po, tid, on the basis of control group. Both groups received treatment for consecutive 6 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and symptom scores, LES resting pressure, liquid and solid swallowing and peristaltic pressure of esophageal body were observed before and after treatment. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** Total response rate of observation group was 94.0%, which was significantly higher than 78.0% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in symptom scores, LES resting pressure, liquid and solid swallowing or peristaltic pressure of esophageal body between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, symptom scores of 2 groups were decreased significantly, and observation group was significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). Compared with before treatment, LES resting pressure of observation group was increased significantly, and significantly higher than that of

[19] Yilmaz U, Yilmaz TS, Akinci G, *et al.* The effect of anti-epileptic drugs on thyroid function in children[J]. *Seizure*, 2014, doi: 10.1016/j.seizure.2013.09.006.

[20] 苏俊平,张博,陈云霞,等. 甲状腺功能亢进者治疗前后

* 主治医师,硕士研究生。研究方向:胃肠动力。电话:028-87393999。E-mail:22950786@qq.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:胃肠动力。电话:028-87393999。E-mail:llp0131@medmail.com.cn

甲状腺激素和血清骨钙素的变化[J]. 宁夏医科大学学报,2017,39(3):303-305.

[21] Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, *et al.* Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(1):105-110.

(收稿日期:2017-01-18 修回日期:2017-03-27)

(编辑:张元媛)