

神经疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.2014.02.014

癫痫患者血浆同型半胱氨酸水平及多维维生素补充疗法的干预效果研究

单 峤¹, 王世勋², 李培栋¹, 吴建珩¹, 王新军¹

(1. 郑州大学第五附属医院神经外科, 郑州 450000; 2. 项城市第一人民医院神经外科, 项城 466000)

【摘要】目的:探讨常用抗癫痫药物(antiepilepsy drugs, AEDs)对癫痫患者血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的影响,以及多维维生素补充疗法对癫痫患者高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)、癫痫发作状态的干预效果。**方法:**依据服药种类,将 105 例患者分为卡马西平(carbamazepine, CMZ)组 25 例、丙戊酸(valproic acid, VPA)组 23 例,苯妥英钠(phenytoin, PHT)组 30 例、托吡酯(topiramate, TPM)组 12 例,拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)组 15 例,选择同期门诊健康体检者 30 例为健康对照组;并选择同期就诊的未口服 AEDs 的癫痫患者 30 例为癫痫对照组,分别对各组患者进行 Hcy、叶酸(folic acid, Fol)、维生素 B12(vitamin B12, VitB12)水平测定,比较各 AEDs 药物组与健康对照组、癫痫对照组患者间各指标的差异;从 HHcy 患者中随机选取 32 例进行叶酸和 VitB12 补充治疗,随访观察 6 月,比较患者治疗前、治疗后 4 周、治疗后 6 月的 Hcy、Fol 及 VitB12 水平;比较维生素辅助治疗患者和单一 AEDs 治疗患者间癫痫发作改善情况。**结果:**CMZ 组、PHT 组、TPM 组 Hcy 水平高于健康对照组和癫痫对照组($F_{Hcy}=31.581, P=0.000$),VPA 组、LTG 组 Hcy 水平与健康对照组和癫痫对照组间均无统计学差异($\chi^2=0.077, P=0.782$);癫痫对照组、VPA 组、LTG 组发生 HHcy 症患者均为 2 例,分别占 6.67%、8.70%和 13.33%,3 组间无统计学差异($P>0.05$);CMZ 组、PHT 组、TPM 组 HHcy 患者分别为 20 例(占 80.00%)、20 例(占 66.67%)、8 例(占 66.67%),发生比例均高于癫痫对照组($\chi^2=30.556, P=0.000$);30 例接受 AEDs 药物治疗的 HHcy 患者服用维生素干预后不同时间点 Hcy、Fol 和 VitB12 水平有统计学差异($F_{Hcy}=482.541, P=0.000; F_{Fol}=48.123, P=0.000; F_{VitB12}=26.286, P=0.000$),服药后血浆 Hcy 明显下降, Folic acid 和 VitB12 则明显升高;给予维生素干预治疗的 30 例 HHcy 患者中,12 例完全控制癫痫的发作,13 例显效,3 例有效,总有效率为 93.33%,1 例无效,1 例恶化;仅给予 AEDs 治疗的 22 例患者中,7 例完全控制发作,9 例显效,3 例有效,总有效率 84.34%,2 例无效,1 例恶化,2 组间疗效经非参数检验,差异有统计学意义($Z=-4.426, P=0.001$)。**结论:**服用 AEDs 可引起 HHcy,维生素补充疗法可有效减低癫痫患者 Hcy 水平,减少患者癫痫发作次数。

【关键词】癫痫;同型半胱氨酸;维生素;治疗效果**【中图分类号】**R742.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-06-28

Effects of multi-vitamin supplement therapy on plasma homocysteine level in patients with epilepsy

Shan Qiao¹, Wang Shixun², Li Peidong¹, Wu Jianhang¹, Wang Xinjun¹

(1. Department of Neurosurgery, the Fifth Affiliated Hospital, Zhengzhou University;

2. Department of Neurosurgery, the First People's Hospital of Xiangcheng)

【Abstract】Objective: To investigate the plasma homocysteine(Hcy) level in epilepsy patients with common antiepileptic drugs(AEDs) therapy and the intervention effect of multi-vitamin supplement therapy on high homocysteine(HHcy) and seizure status of patients with epilepsy. **Methods:** According to medication types, 105 epileptic patients taking single AEDs were divided into carbamazepine group (CMZ group, $n=25$), valproate group (VPA group, $n=23$), phenytoin group (PHT group, $n=30$), topiramate group (TPM group, $n=12$), lamotrigine group (LTG group, $n=15$) and 30 healthy people were selected as healthy control group while 30 epileptic patients not taking AEDs as epileptic control group. The Hcy, folic acid (Fol), vitamin B12 (VitB12) levels were measured. Comparison on indicators was made among treatment group, healthy control group and epileptic control group. Thirty-two patients with HHcy were randomly selected for Fol and VitB12 replacement therapy and Hcy, Fol and VitB12 levels in patients among different time points before treat-

作者介绍:单 峤, Email: 2232445332@qq.com,

研究方向:神经外科学。

基金项目:河南省科技计划资助项目(编号:92102310090);郑州市 2012 年度技术与开发资助项目(编号:121PLJRC536)。

ment, at 4 weeks after treatment and at 6 weeks after treatment were followed-up for 6 months and compared. Improvement between patients with multi-vitamin supplement therapy and single AEDs therapy was compared. **Results:** Hcy levels were higher

in CMZ group, PHT group, TPM group than in healthy control group and epileptic control group ($F_{Hcy}=31.581, P<0.001$). There were 2 cases of HHcy in epileptic control group, VPA group and LTG group respectively, accounting for 6.67%, 8.70% and 13.33% respectively, without differences ($P<0.05$). There were 20 cases (80.00%) of HHcy in CMZ group, 20 cases (66.67%) in PHT group and 8 cases (66.67%) in TPM group, higher than those in epileptic control group ($\chi^2=30.556, P=0.000$). There were differences in Hcy, Fol and VitB12 levels of 30 HHcy patients taking vitamin intervention treatment at different time points after the treatment ($F_{Hcy}=482.541, P=0.000; F_{Fol}=48.123, P=0.000; F_{VitB12}=26.286, P=0.000$); Hcy levels were decreased and Fol and VitB12 levels were increased after the treatment. Among 30 HHcy patients receiving vitamin intervention, 12 patients completely controlled seizures, 13 patients improved markedly, three patients were effective, with total effective rate of 93.33%; one patient was invalid and one patient was deteriorated. Among 22 patients only took AEDs treatment, seven patients completely controlled seizures, nine patients improved markedly, three cases were effective with total efficiency of 84.34%; two patients ineffective and one patient was deteriorated, with statistically significant difference ($Z=-4.426, P<0.01$). **Conclusions:** Taking AEDs can cause HHcy while vitamin supplement therapy can be effective in reducing Hcy levels in patients with epilepsy and number of patients with seizures.

【Key words】epilepsy; homocysteine; vitamin; treatment effect

癫痫是由多种原因导致大脑神经元突发性异常放电,致短暂的大脑功能障碍的一种临床综合征。癫痫患者需长期或终身口服抗癫痫药物(antiepilepsy drugs, AEDs)对抗癫痫发作,但近年来有大量文献报道,长期应用 AEDs 可导致肝肾功能损害、认知障碍、畸形、代谢性机能障碍等多系统毒副作用,甚至可加重癫痫的发作^[1-4]。目前癫痫患者心血管事件的增加逐渐引起重视,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是其独立诱发因素,研究指出 HHcy 参与了动脉粥样硬化的病理生理过程^[5]。但国内神经科医生对癫痫患者的 HHcy 关注尚不足,文献报道较少。本研究对口服不同类型 AEDs 患者的血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、叶酸(folic acid, Fol)及维生素 B12(vitamin B12, VitB12)的水平变化进行分析,并对 HHcy 患者进行多维维生素补充疗法干预,评价疗效,为癫痫患者心脑血管事件的预防和治疗提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008 年 1 月至 2012 年 12 月我院门诊或住院治疗,且长期持续口服单药 AEDs 的癫痫患者 105 例,其中男 63 例,女 42 例,年龄 16~59 岁,平均(25.16 ± 10.12)岁,病程 6 月~14 年,口服卡马西平(carbamazepine, CMZ)25 例、丙戊酸(valproic acid, VPA)23 例、苯妥英钠(phenytoin, PHT)30 例、托吡酯(topiramate, TPM)12 例、拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)15 例。所有患者根据临床症状和脑电图或动态脑电图检查予以确诊,并至少规律服药 1 个月,并排除肾功能衰竭、甲状腺功能减退、严重贫血、严重硬皮病、恶性肿瘤等疾病以及应用氨甲

喋呤、一氧化氮、利尿药等药物的患者。

1.2 研究方法

选择同期门诊健康体检者 30 例为健康对照组,其中男 18 例,女 12 例,年龄 17~56 岁,平均(23.98 ± 11.47)岁;并选择同期就诊的未口服 AEDs 的癫痫患者 30 例为癫痫对照组,其中男 19 例,女 11 例,年龄 16~60 岁,平均(24.51 ± 9.49)岁,3 组对象年龄间无差异($F_{\text{年龄}}=0.593, P=0.646$);性别保持均衡($\chi^2=0.114, P=0.944$)。入选对象于 2012 年 3 月收集血标本待测,测定血浆 Hcy、Fol、VitB12 浓度,比较健康对照组、癫痫对照组和各药物观察组血浆 Hcy、Fol、VitB12 水平,分析 Hcy 与 Fol、VitB12 水平的相关性;对 HHcy(Hcy>15 $\mu\text{mol/L}$)患者进行癫痫发作状态的基线调查,随机选取其中 30 例接受维生素干预治疗,给予口服 Fol 5 mg 及 VitB12 500 μg ,每日 1 次,每月复查血浆 Hcy、Fol、VitB12 浓度,依结果调整维生素用量,比较治疗前、治疗后 4 周、6 月血浆 Hcy、Fol、VitB12 浓度的变化情况,未接受维生素干预治疗的患者维持原药物治疗方案不变,6 月后比较癫痫发作状态的改善情况和脑电图变化情况。本研究经医院伦理道德委员会批准实施,所有患者对研究知情同意。

1.3 血浆 Hcy、Fol、VitB12 浓度测定方法

研究对象于清晨空腹抽取静脉血 4 ml,置于普通干燥管中,保存于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱,1 h 内离心(3 000 r/min, 10 min),分离出血细胞和血浆,取上层血浆-20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。用荧光偏振免疫分析法(fluorescence polarization immunoassay, FPIA)检测血浆 Hcy 浓度、微粒子酶免疫分析法(microparticle enzyme immunoassay, MEIA)测定血浆 Fol、VitB12 浓度。

1.4 疗效判定

考虑到发作频率、形式及程度对患者生活状态的影响,参照国际抗癫痫联盟对癫痫发作结局的修订评分标准综合判定疗效,对观察对象在观察终点进行评分:1 分,无任何形式抽搐及先兆发作;2 分,仅先兆发作无抽搐;3 分,抽搐发作小于 1~3 d/年,有(或)无先兆发作;4 分,抽搐发作 4 d/年或

表 1 健康对照组、癫痫对照组和 AEDs 药物观察组 Hcy、Fol、VitB12 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.1 Comparison of Hcy, Fol and VitB12 levels among healthy control group, epilepsy control group and AEDs drug group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	Fol (ng/ml)	VitB12 (pg/ml)
健康对照组	30	10.47 $\pm$ 2.43	10.82 $\pm$ 2.56	617 $\pm$ 109
癫痫对照组	30	11.28 $\pm$ 2.57	9.82 $\pm$ 2.05	591 $\pm$ 126
药物观察组				
VPA	23	12.27 $\pm$ 2.63	9.35 $\pm$ 2.54 ^a	563 $\pm$ 120
CMZ	25	20.77 $\pm$ 5.23 ^{ab}	7.04 $\pm$ 1.88 ^{ab}	455 $\pm$ 116 ^{ab}
PHT	30	21.39 $\pm$ 7.24 ^{ab}	6.83 $\pm$ 1.76 ^{ab}	486 $\pm$ 100 ^{ab}
TPM	12	19.53 $\pm$ 5.43 ^{ab}	7.67 $\pm$ 1.71 ^{ab}	501 $\pm$ 97 ^a
LTG	15	11.52 $\pm$ 2.51	10.05 $\pm$ 2.94	550 $\pm$ 146
F 值		31.581	13.362	6.945
P 值		0.000	0.000	0.001

注: a, 与健康对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), b, 与癫痫对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)

Hcy 值: 与健康对照组比, $P_{\text{VPA}}=0.517$, $P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.000$, $P_{\text{TPM}}=0.000$, $P_{\text{LTG}}=0.953$; 与癫痫对照组比, $P_{\text{VPA}}=0.934$, $P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.000$, $P_{\text{TPM}}=0.000$, $P_{\text{LTG}}=1.000$; Fol 值: 与健康对照组比, $P_{\text{VPA}}=0.086$, $P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.000$, $P_{\text{TPM}}=0.000$, $P_{\text{LTG}}=0.780$; 与癫痫对照组比, $P_{\text{VPA}}=0.950$, $P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.000$, $P_{\text{TPM}}=0.028$, $P_{\text{LTG}}=0.999$; VitB12: 与健康对照组比, $P_{\text{VPA}}=0.371$, $P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.000$, $P_{\text{TPM}}=0.021$, $P_{\text{LTG}}=0.294$; 与癫痫对照组比, $P_{\text{VPA}}=0.905$, $P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.003$, $P_{\text{TPM}}=0.118$, $P_{\text{LTG}}=0.774$

抽搐发作频率较基线发作天数减少 50%, 有 (或) 无先兆发作; 5 分, 抽搐发作减少天数低于基线水平的 50% 或抽搐发作天数较基线增加 100%, 有 (或) 无先兆; 6 分, 抽搐发作天数较基线增加 100% 以上, 有 (或) 无先兆发作^[6]。定义发作情况: 1 分, 发作完全控制; 2 分, 显效; 3~4 分, 有效; 5, 无效; 6 分, 恶化。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。各指标组间比较采用单因素方差分析, 应用 Dunnett- t 检验比较各药物组与对照组间差异; 药物治疗前后 Hcy 水平比较采用重复测量方差分析; 计数资料以频数及构成比、率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析比较指标间相关关系; 疗效评估采用 Mann-Whiney U 非参数检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同组间 Hcy、Fol、VitB12 水平比较

健康对照组、癫痫对照组及不同药物观察组间 Hcy、Fol、VitB12 水平比较, 组间比较差异均有统计学意义 ($F_{\text{Hcy}}=31.581$, $P=0.000$; $F_{\text{Fol}}=13.362$, $P=0.000$; $F_{\text{VitB12}}=6.945$, $P=0.001$), CMZ 组、PHT 组、TPM 组 Hcy 水平高于健康对照组 ($P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.000$, $P_{\text{TPM}}=0.000$) 和癫痫对照组 ($P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.000$, $P_{\text{TPM}}=0.000$), VPA 组、LTG 组 Hcy 与健康对照组 ($P_{\text{VPA}}=0.517$, $P_{\text{LTG}}=0.953$) 和癫痫对照组 ($P_{\text{VPA}}=0.934$, $P_{\text{LTG}}=1.000$) 间均无统计学差异; CMZ 组、PHT 组和 TPM 组 Fol 低于健康对照组 ($P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.000$, $P_{\text{TPM}}=0.000$) 和癫痫对照组 ($P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.000$, $P_{\text{TPM}}=0.028$), VPA 组和 LTG 组 Fol 值与健康对照组 ($P_{\text{VPA}}=0.086$, $P_{\text{LTG}}=0.780$) 和癫痫对照组 ($P_{\text{VPA}}=0.950$, $P_{\text{LTG}}=0.999$) 均无统计学差异; CMZ 组、PHT 组、TPM 组 VitB12 水平低于

健康对照组 ($P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.000$, $P_{\text{TPM}}=0.021$), CMZ 组、PHT 组 VitB12 水平低于癫痫对照组 ($P_{\text{CMZ}}=0.000$, $P_{\text{PHT}}=0.003$)。

2.2 Hcy 与 Fol、VitB12 相关性

对 Hcy 与 Fol、VitB12 进行相关性分析, Hcy 与 Fol 呈负相关 ($r=-0.668$, $P=0.000$), Hcy 与 VitB12 呈负相关 ($r=-0.519$, $P=0.000$), 散点图见图 1、2。

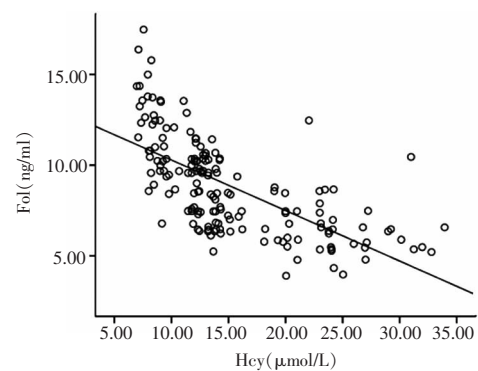


图 1 Hcy 与 Fol 散点图

Fig.1 Scatter diagram between Hcy and Fol

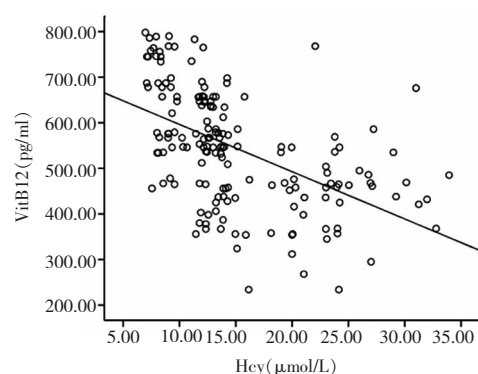


图 2 Hcy 与 VitB12 散点图

Fig.2 Scatter diagram between Hcy and VitB12

表 2 不同 AEDs 药物观察组与癫痫对照组间 HHcy 患者比例[n (%)]

Tab.2 Proportion of patients with HHcy in different AEDs drug groups and epilepsy control group[n (%)]

组别	例数(n)	Hcy<15(μmol/L)	Hcy>15(μmol/L)	OR(95%CI)	χ ² 值	P 值
癫痫对照组	30	28 (93.33)	2 (6.67)			
药物观察组						
VPA	23	21 (91.30)	2 (8.70)	1.333 (0.173 ~ 10.254)	0.077	0.782
CMZ	25	5 (20.00)	20 (80.00)	56.000 (9.855 ~ 318.198)	30.556	0.000
PHT	30	10 (33.33)	20 (66.67)	28.000 (5.525 ~ 141.912)	23.254	0.000
TPM	12	4 (33.33)	8 (66.67)	28.000 (4.314 ~ 181.749)	17.010	0.000
LTG	15	13 (86.67)	2 (13.33)	2.154 (0.272 ~ 17.025)	0.549	0.459

2.3 不同药物观察组与癫痫对照组间 HHcy 患者比例比较

癫痫对照组发生 HHcy 症患者有 2 例(占 6.67%),VPA 组 HHcy 患者 2 例(占 8.70%),与癫痫对照组间无统计学差异($P=0.782$);LTG 组 HHcy 患者 2 例(占 13.33%),与癫痫对照组间无统计学差异($P=0.459$);CMZ 组、PHT 组、TPM 组 HHcy 患者分别为 20 例(占 80.00%)、20 例(占 66.67%)、8 例(占 66.67%),发生比例均高于癫痫对照组($P=0.000$)。

2.4 HHcy 患者多维生素补充疗法干预治疗

随机选取 30 例接受 AEDs 药物治疗的 HHcy 患者接受 Fol 及 VitB12 干预治疗,即同时口服 Fol 5 mg、VitB12 500 μg,每日 1 次,共治疗 6 月。服药 6 月时复查患者血浆 Hcy、Fol 和 VitB12 水平,经重复测量资料方差分析,结果显示,服用维生素干预治疗后不同时间点 Hcy、Fol 和 VitB12 水平有差异($F_{Hcy}=482.541, P=0.000; F_{Fol}=48.123, P=0.000; F_{VitB12}=26.286, P=0.000$),服药 4 周后,血浆 Hcy 明显下降,Fol 和 VitB12 则明显升高;治疗后 6 月血浆 Hcy 水平进一步下降,血浆 Fol、VitB12 水平进一步上升,结果见表 3,图 4~6。

表 3 HHcy 症患者多维生素补充疗法前后 Hcy、Fol、VitB12 水平比较($\bar{x} \pm s$)Tab.3 Comparison of Hcy, Fol and VitB12 levels of patients with HHcy before and after multi-vitamin supplement ($\bar{x} \pm s$)

时间	Hcy (μmol/L)	Fol (ng/ml)	VitB12 (pg/ml)
治疗前	23.83 ± 4.32	6.04 ± 1.23	436.00 ± 73.00
治疗后 4 周	13.31 ± 1.76	8.22 ± 1.67	528.00 ± 87.00
治疗后 6 月	9.60 ± 1.48	10.67 ± 2.31	609.00 ± 117.00
F 值	482.541	48.123	26.286
P 值	0.000	0.000	0.000

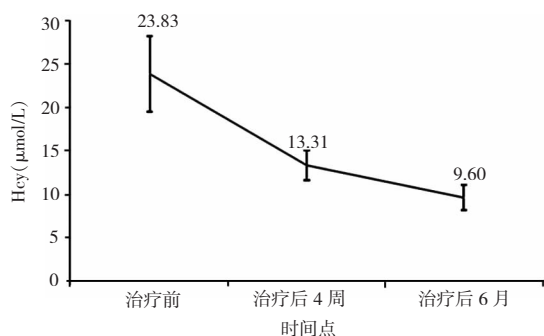


图 3 HHcy 患者治疗前后不同时相点 Hcy 水平

Fig.3 Hcy levels in patients with HHcy before and after the treatment

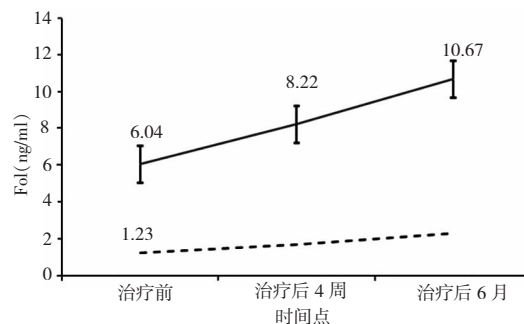


图 4 HHcy 患者治疗前后不同时相点 Fol 水平

Fig.4 Fol levels in patients with HHcy before and after the treatment

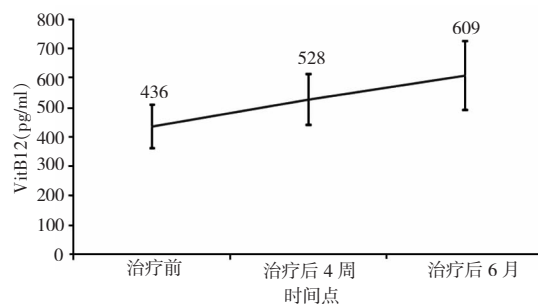


图 5 HHcy 患者治疗前后不同时相点 VitB12 水平

Fig.5 VitB12 levels in patients with HHcy before and after the treatment

2.5 疗效评估

52 例 HHcy 患者中,30 例给予维生素干预治疗,12 例完全控制癫痫的发作,13 例显效,3 例有效,总有效率为 93.33%,1 例无效,1 例恶化;仅给予 AEDs 治疗的 22 例患者中,7 例完全控制发作,9 例显效,3 例有效,总有效率 84.34%,2 例无效,1 例恶化。2 组间疗效经非参数检验,差异有统计学意义($Z=-4.426, P<0.01$)。

3 讨论

Hcy 是一种含硫氨基酸,作为蛋氨酸和半胱氨酸的中间代谢产物,其可在亚甲基四氢叶酸还原酶和蛋氨酸合成酶的催化作用下,以甲基四氢叶酸为

供体,Fol 和 VitB12 为辅酶生成蛋氨酸。Fol 和 VitB12 缺乏可导致 Hcy 代谢障碍,使血浆 Hcy 水平升高。本研究显示,AEDs 药物治疗患者血浆中 Hcy 与 Fol、VitB12 水平呈负相关,说明应用 AEDs 药物是通过干扰甲基化代谢途径致 Hcy 代谢障碍。CMZ、PHT 和 TPM 等药物单药应用后,Fol 和 VitB12 水平下降,相应 Hcy 水平升高,说明该类药物有干扰 Fol 代谢的作用,并且三者降低血清 Fol 水平的效应上无明显差异,而 VPA、LTG 对 Fol 浓度影响不明显。可能与 VPA、LTG 影响 Fol 代谢环节和机制与其他抗癫痫药物不同有关^[7]。

目前大量研究表明,高 Hcy 可通过多种途径诱发动脉粥样硬化的发生和血栓形成,癫痫患者心脏病及中风的高发与 HHcy 有直接关系^[5,8-10],氧化应激以及兴奋性的神经毒性作用导致的细胞壁功能障碍增加,引起 Hcy、脂类、脂蛋白等代谢异常,促进动脉粥样硬化性血栓形成^[11-12]。对于长期接受 AEDs 治疗的患者,预防 HHcy 的发生对防治癫痫患者心脑血管事件的发生有重要的意义。本次研究结果显示,接受 CMZ、PHT、TPM 治疗的患者发生 HHcy 的比例分别为 80.00%、66.67%、66.67%,远远高于癫痫对照组,而 VPA 组、LTG 组患者发生 HHcy 血症的比例与癫痫对照组相当,与国内研究结果相似^[13-15],可能与 VPA 与 LTG 对肝酶代谢的影响小,从而对血浆 Hcy 差异的影响不明显有关。从 Hcy 的病理生理机制和代谢过程分析,减少癫痫患者 HHcy 的发生应该是抑制其产生,或促进其代谢,使其生成减少或代谢增多,亦或是拮抗 Hcy 的致病途径。抑制 Hcy 生成必然要采取低蛋氨酸饮食或使用 S-腺苷-L-高半胱氨酸水解酶抑制剂,但是,蛋氨酸为机体必需氨基酸,长期限制摄入必然会导致蛋氨酸的代谢紊乱,Fol 循环障碍,因此该措施收益或小于其弊端。采取拮抗 Hcy 致病机理的措施仅能针对某一途径独立作用,而 HHcy 的致病机制复杂,任何独立的拮抗措施均不可能完全阻断 Hcy 的所有致病途径。因此补充 Fol、VitB12 等 Hcy 代谢的辅助因子,促进 Hcy 的代谢是目前较为合理的纠正 HHcy 血症的方法。1 项随机安慰剂对照双盲试验研究显示,多种维生素补充可有效地降低 Hcy 水平^[16]。本研究也证实,在补充 Fol、VitB12 治疗 6 月后,Hcy 水平逐渐增高。

HHcy 血症除引起多系统的代谢毒作用致多种合并症外,还可加重癫痫的发作^[17]。动物实验证实

Hcy 可以活化致痫灶,产生局灶性的癫痫发作,而高水平的 Hcy 可诱发皮层脑电图的改变,甚至导致全身性的抽搐发作^[18]。由于实验条件所限,本研究并没有比较癫痫患者在服用 AEDs 药物后出现的 HHcy 是否加重了患者癫痫发作,但本研究结果表明,在控制患者血浆 Hcy 水平后,患者癫痫发现的频率、持续时间、发作状态等有所好转,且比未服用多维维生素干预治疗的患者疗效好。

本研究提示癫痫患者在接受长期的 AEDs 治疗后会出现 Hcy 水平增高,HHcy 的风险与 AEDs 的种类有关,多维维生素补充疗法可有效降低 Hcy 水平,并可改善患者癫痫发作状态。但由于试验条件所限,本研究并未对采用多药治疗的癫痫患者 Hcy 水平进行研究,同时由于样本量过小,针对不同的 AEDs 单一药物在辅以维生素辅助治疗后,患者的 Hcy 水平并未进行分析,这是本次研究的局限性。在后期的研究中,将在该方面上进行加强,完善研究结果,为临床提供更为可靠的依据。

参 考 文 献

- [1] Rath A, Naryanan TJ, Chowdhary GV, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy with normal liver function[J]. *Neurol India*, 2005, 53(2): 226-228.
- [2] 宿英英, 田 飞, 陈卫碧, 等. 静脉应用负荷剂量抗癫痫药物的安全性[J]. *药物不良反应杂志*, 2013, 15(1): 27-32.
- [3] Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57(2): 252-257.
- [4] 焦凤有. 拉莫三嗪治疗脑血管病后继发癫痫的疗效及不良反应观察[J]. *医学综述*, 2013, 19(1): 187-188.
- [5] Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2007, 76(2-3): 113-123.
- [6] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies; report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676-685.
- [7] Belcastro V, Striano P, Gorgone G, et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(2): 274-279.
- [8] Hamed SA, Nabeshima T. The high atherosclerotic risk among epileptics; the atheroprotective role of multivitamins[J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 98(4): 340-353.
- [9] Unal O, Deda G, Teber S, et al. Thrombophilic risk factors in epileptic children treated with valproic acid[J]. *Pediatr Neurol*, 2009, 40(2): 102-106.
- [10] Oz O, Gokcil Z, Bek S, et al. Is asymmetric dimethylarginine re-

神经疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.2014.02.015

5-羟色胺 2A 受体基因多态性 T102C 与抑郁症关系的 Meta 分析研究

周婵娟, 钟家菊, 李 丹, 房 亮, 杨 柳, 谢 鹏
(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

【摘 要】目的:综合评价 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)2A 受体基因多态性 T102C 与抑郁症的关系。**方法:**检索中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc)和 PubMed(2000 年 1 月至 2012 年 11 月)。根据纳入标准收集 5-HT2A 受体基因多态性与抑郁症研究的国内外文献。应用 RevMan 5.0 软件对符合条件的研究结果进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 9 篇符合条件的文献, 累计疾病组 1 717 例、对照组 2 037 例。数据合并结果显示 5-HT2A 受体基因多态性纯合子突变 CC 型、杂合子突变 TC 型与抑郁症并无明显关联。**结论:**5-HT2A 受体基因多态性与 T102C 抑郁症并无明显关联, 可能并不是抑郁症的易感因素。

【关键词】抑郁症; 5-羟色胺 2A 受体基因; T102C; Meta 分析

【中图分类号】R749.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-04-17

Meta analysis on the relationship between 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene polymorphism T102C and depression

Zhou Chanjuan, Zhong Jiaju, Li Dan, Fang Liang, Yang Liu, Xie Peng

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the association of 5-hydroxytryptamine(5-HT)2A receptor gene polymorphism with depression by Meta analysis. **Methods:** Literatures on the relationship between 5-HT2A receptor gene polymorphism T102C and depression in CBMdisc and PubMed from January 2000 to December 2012 were taken as research objects. Software of RevMan 5.0 was employed to do Meta analysis. **Results:** Nine literatures were included, enrolling 1 717 for depression and 2 037 for healthy controls. The results showed that there was no significant association between 5-HT2A receptor gene polymorphism and depression including the allele contrast model, homozygote model and heterozygotes genotypes. **Conclusions:** There is no significant association between 5-HT2A receptor gene polymorphism and depression, 5-HT2A receptor single nucleotide polymorphism T102C may not confer the risk of depression as an independent risk factor.

【Key words】depression; 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene; T102C; Meta analysis

作者介绍:周婵娟, Email: veromcachou@gmail.com,

研究方向: 抑郁症。

通信作者:谢 鹏, Email: xiepeng@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家重大科学研究计划(973)资助项目(编号:2009CB918300)。

sponsible for the vascular events in patients under antiepileptic drug treatment? [J]. Epilepsy Res, 2009, 87(1): 54-58.

[11] 居春阳, 王琳晶, 朱雨岚. 高同型半胱氨酸血症在癫痫患者中的研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(4): 428-430.

[12] 许杰华, 胡海海. 硒和谷胱甘肽过氧化物酶在癫痫病因中扮演重要角色 [J]. 国外医学(医学地理分册), 2008, 29(3): 108-110.

[13] 李守华, 张其梅. 丙戊酸钠对癫痫患者血同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2013, 21(2): 94-95.

[14] 张其梅, 夏 杰, 张建宇. 卡马西平对癫痫患者血同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平的影响 [J]. 海南医学, 2013, 24(1): 11-12.

[15] 江 志, 张 洁, 杨理明, 等. 癫痫儿童服用丙戊酸钠或卡马西

平后血同型半胱氨酸的变化 [J]. 儿科科学杂志, 2012, 18(2): 1-4.

[16] Wolters C, Hickstein M, Flintermann A, et al. Cognitive performance in relation to vitamin status in healthy elderly German women—the effect of 6-month multivitamin supplementation [J]. Preventive Medicine, 2005, 41(1): 253-259.

[17] Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs [J]. Pediatr Neurol, 2005, 33(4): 227-234.

[18] Miller J, Nielsen GM, Tvedegaard KC, et al. A meta-analysis of cerebrovascular disease and hyperhomocysteinemia [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2000, 60(6): 491-499.

(责任编辑: 冉明会)