

不同抗癫痫药对骨密度影响

陈治卿

本文讨论苯妥英钠,卡马西平,丙戊酸钠三种常用抗癫痫药对骨密度的影响。有文献报导服抗癫痫药会导致骨质疏松,但对以上这三种常用的抗癫痫药那种对骨密度代谢影响最大,还未见报告过。自1997年3月至1998年7月,我院采用美国 LUNAR 双能 X 线骨密度仪,对21例门诊长期服抗癫痫药的癫痫病人进行骨密度检测,发现它们对骨密度代谢影响不是均等。影响骨质疏松最明显的是苯妥英钠,其次为卡马西平,丙戊酸钠影响很少。现选几个病例报告如下:

病例报告:1. 陈××,男,33岁,体重80kg,身高170cm。因癫痫长期服苯妥英钠已10年以上,腰椎骨密度检查与健康青年人相比,各椎体 $-1.43 \sim -1.92$ 标准差。与健康同龄人相比, $-2.42 \sim -2.91$ 标准差。

2. 曾××,男,50岁,体重55kg,身高169cm。因癫痫病长期服卡马西平已10年以上,腰椎骨密度检查与健康青年人相比,各椎体 $-0.44 \sim -1.06$ 标准差,与健康同年龄人相比, $-0.18 \sim -0.44$ 标准差。

3. 林××,女,40岁,体重72kg,身高163cm。因癫痫病长期服丙戊酸钠已10年以上,腰椎骨密度检查,与健康青年人相比,各椎体 $2.34 \sim 3.17$ 标准差,与健康同年龄人相比, $1.06 \sim 2.01$ 标准差。

以上患者除患癫痫病外,都没患骨病,肾病,醛固酮症;甲亢,甲旁亢,闭经等病。

方法:采用美国 LUNAR 双能 X 线骨密度仪,是目前较先进的仪器,能检测全身各部位,有专用软件,可用于临床及科研。有相应检测部位的图象,可用于定位及辅助诊断。有各部位骨

密度(克/平方厘米)含量,可定量分析。有不同种族的骨峰值,标准测定结果,可全世界交流。本仪器精确度,准确度和敏感性高,达1%以内准确度,受光量小,受检查时间短。我们仪器是由受过训练的专门医师操作。

讨论:1. 癫痫病人长期服用抗癫痫药致骨矿含量降低,骨密度下降。1968年 KRUSE 首次在德国报告了抗癫痫药治疗的病儿中,15%出现佝偻病的骨 X 射线改变。1982年 SCHMIDT 报告,长期服用抗癫痫药者出现明显临床骨软化,以儿童多见,常发生在几种抗癫痫药联合治疗,缺乏光照,营养不良及活动受限等情况下^[1]。本文检查发现服抗癫痫药在2~3年以内,对骨密度没影响。5年以上者骨密度稍影响,10年以后即有明显影响,说明服抗癫痫药对骨密度的影响与时间呈正相关。

2. 抗癫痫药兴奋肝酶,影响维生素 D 的生物转化。1970年 RICHENS 首先提出抗癫痫药对肝酶的诱导,加速维生素 D 及其活性代谢产物灭活与排泄。使临床医生开始重视这个问题,有报导抗癫痫药可引起低血钙,低血磷,高碱性磷酸酶血症及血清胆固醇降低。本文检查的癫痫病患者,除血钙在正常低限外,血磷、血碱性磷酸酶及血清胆红素都在正常范围。所以要了解服癫痫药,有没有引起骨矿物质代谢改变,有没有骨质疏松,还要做骨密度测定才能早期诊断。WHO 提出,要诊断有否骨质疏松,必须用骨密度仪测定,才有统一标准。而且骨矿物质开始流失三个月即可诊断出来。

3. 苯妥英钠特别容易引起骨矿物质代谢改变,它是一种混合功能氧化酶的诱导剂,可使肝

25羟化过程紊乱,使肾 1α 羟化维生素D产生减少,其结果是使肠钙吸收减少,骨矿物质含量减少。骨骼未闭合的儿童和青年患者长期服用此类药物会引起佝偻病,成年人可致骨质软化或骨质疏松。苯妥英钠主要在肝脏降解,是一种强力的混合功能氧化酶的诱导剂,诱导存在于肝微粒体的混合功能氧化酶,使维生素D在肝脏迅速代谢为无活性的代谢物,使肝生成的 $25-(OH)D_3$ 减少,肾生成的 $1,25(OH)_2D_3$ 也减少,继而出现肠钙吸收减少和骨矿含量,骨密度也减少。同时苯妥英钠还可直接动员骨钙释出的作用及直接对抗甲状旁腺激素促进骨吸收钙的作用,所以苯妥英钠对骨密度影响比较明显。

4. 关于骨质疏松症的诊断,世界卫生组织制定了妇女骨质疏松症的诊断标准。(一)正常:骨密度BMD(Bone Mineral Density)或骨矿盐含量BMC(Bone Mineral Content)与正常同性

别青年人比,相差一个标准差之内。(二)低骨量:BMD或BMC与正常同性别青年人比,相差 $-1 \sim -2.0$ 标准差。(三)骨质疏松症:BMD或BMC与正常同性别青年人比,相差 -2.5 标准差以上。(四)严重骨质疏松:BMD或BMC与正常同性别青年人比,相差 -2.5 标准差以上,同时有 ≥ 1 个部位的骨折。男性骨质疏松症的标准尚未完全建立。国内现有提出按百分比计算评估骨质疏松程度。国际上已确认BMD检查可预测骨折危险度,任何部位的测定对预测身体各部位骨折都是有效的指标。

5. 本文通过骨密度仪测定,发现这三种常用抗癫痫药,苯妥英钠对骨密度影响最大,可使骨质疏松,其次是卡马西平,丙戊酸钠没什么影响。所以长期服苯妥英钠时,应配合定量维生素D₃,多做户外活动,补充适量钙、磷。定期检查骨密度,对及早防治骨质疏松很有意义。

(上接第5页)

- 6 Uebelhart D, Gineyts E, Chapuy MC, et al. Urinary excretion of pyridinium cross-links: a new marks of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner*, 1990, 21: 310.
- 7 Turner RT, Evans GL, Wakley GK. Reduced chondroblast differentiation results in increased cancellous bone volume in estrogen-treated growing rats. *Endocrinology*, 1994, 22: 83.
- 8 Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, et al. Urinary excre-

tion of pyridinoline crosslink correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1991, 6: 639.

- 9 孟迅吾. 原发性骨质疏松症. *中华内分泌代谢杂志*, 1992, 1: 48.
- 10 Christensen C. Prevention and treatment of osteoporosis: a review of current modalities. *Bone*, 1992, 13: 535.
- 11 李文君, 吴增常. 雌激素替代治疗对绝经后妇女骨代谢方面的影响. *中华内分泌代谢杂志*, 1992, 1: 45.

中国骨质疏松网站开始启动

<http://WWW.chinaosteo.com>

中文名称: 中国欧恩特

电子邮件 Email: Osteo @ Chinaosteo.com 欢迎所有关心骨质疏松医学事业的医务人员、患者、生产骨质疏松诊疗设备、治疗药物的厂家来站访问, 并望同行们共同扶植网站使之发展壮大, 以提高我们全民族的身体素质。

中国骨质疏松杂志社的 E-mail: magazine @ chinaosteo.com