DOI:10.16016/j.1000-5404.201507075

女性癫痫患者癫痫发作与月经周期的关系

杨艳艳[1],赵 磊[2],李 攀[2],代聪伟[1],梁传栋[2],褚兆萍[3] (050051 石家庄,河北省人民医院:妇二科[1],神经外二科[2],妇一科[3])

[**摘要**] **目的** 分析女性癫痫患者癫痫发作频率与月经周期的关系,鉴别不同类型的月经期癫痫,评价其与癫痫发作和癫痫综合征的关系。**方法** 选取2012-2014年在我院神经外二科(癫痫中心)就诊的16~45岁女性癫痫患者59例,记录其连续3个月经周期的癫痫发作情况及生理特征,按照围月经期型、围排卵期型和黄体功能缺陷型将月经期癫痫进行分类分析。**结果** 共记录59例患者总计177个月经周期,其中排卵性周期161个,无排卵月经周期16个。在无排卵周期中,癫痫发作频率为(0.34±0.96)次/d,高于排卵性周期[(0.17±0.48)次/d]。在所有月经周期中共记录到42.4%(75/177)月经期癫痫,(28/59)47.5%患者被诊断患有月经期癫痫。在排卵性周期中,月经期癫痫主要出现在围月经期(27/63,42.9%)和围排卵期(28/63,44.4%);而在无排卵周期中,主要出现在非月经期(8/12,66.7%)。在75次月经期癫痫中,排卵性周期中围排卵期的发作频率(0.57±0.31)次/d要高于其他三期;而无排卵周期中非月经期的癫痫发作频率(0.33±0.12)次/d是围月经期(0.11±0.02)次/d的3倍。在月经期癫痫中,肌阵挛发作频率增加常表现为排卵性周期中的围月经期型。**结论** 月经期癫痫出现在47.7%的青春期和生育期女性癫痫患者中,在排卵性周期中,围排卵期癫痫发作频率更高;在无排卵周期中,非月经期癫痫发作频率更高。

[**关键词**] 月经;癫痫;排卵性周期;无排卵周期

[**中图法分类号**] R339.22; R711.51; R742.1 [**文献标志码**] A

Correlation of epileptic seizure with menstrual cycles in epileptic women

Yang Yanyan[1], Zhao Lei[2], Li Pan[2], Dai Congwei[1], Liang Chuandong[2], Chu Zhaoping[3] ([1]Second Department of Gynecology, [2]Second Pepartment of Neurosurgery, [3]First Department of Gynecology, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei Province, 050051, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation of seizure frequency with menstrual cycles in women with epilepsy, identify different catamenial epilepsy patterns, and to assess the relationships between seizure and epileptic syndrome. **Methods** Fifty-nine women with epilepsy aged from 16 to 45 admitted in the epilepsy center of our hospital (the second neurosurgery department) from 2012 to 2014 were enrolled in this study. Menstrual and seizure information of these patients were recorded for 3 consecutive cycles. Catamenial epilepsy was classified into 3 patterns, perimenstrual, periovulatory and non-menstrual phase. **Results** In the total obtained 177 menstrual cycles, 161 ovulatory and 16 anovulatory cycles were registered in 59 patients. Average seizure frequency was 0.34±0.96 per day during the anovulatory cycles, more than which was 0.17±0.48 per day during the ovulatory cycles. Catamenial epilepsy was observed in 28/59 (47.5%) patients and 75/177 (42.4%) cycles. During ovulatory cycles, catamenial epilepsy was primarily perimenstrual pattern (27/63, 42.9%) and periovulatory pattern (28/63, 44.4%), which was non-

[**通信作者**] 赵 磊,E-mail:434652678@qq.com

[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151204.1355.031.html(2015-12-04)

menstrual pattern (8/12, 66.7%) during anovulatory cycles. In 75 catamenial epilepsy, seizure frequency for the ovulatory phase (0.57 ± 0.31 per day) was higher than the other 3 phases, and during anovulatory cycles, seizure frequency for non-menstrual (0.33 ± 0.12 per day) was 3 times more than for menstrual phases (0.11 ± 0.02 per day). Myoclonic seizures were more frequently associated with perimenstrual pattern during vulatory cycles. **Conclusion** Catamenial epilepsy is found in 47.7% premenopausal women. The highest seizure frequency is in ovulatory phase during ovulatory cycles or in non-menstrual phase during vulatory cycles.

[**Key words**] menstruation; epilepsy; ovulatory cycles; anovulatory cycles

Corresponding author: Zhao Lei, E-mail: 434652678@qq.com

月经期癫痫(catamenial epilepsy)是指癫痫发作在月经周期(menstrual cycle)的某一时期内频率增加或程度恶化[1]。既往研究发现,超过30%的女性癫痫患者患有月经期癫痫[2]。根据月经期癫痫与月经周期不同时期的关系,Herzog等[3]将月经期癫痫分为三种类型:围月经期型、围排卵期型和黄体功能缺陷型。月经期癫痫的发病机制较为复杂,一般认为与月经周期中性激素分泌水平变化有关。孕激素具有明确的抗癫痫作用,癫痫发作在排卵性月经周期的黄体期最少,因为此时孕酮水平最高[4]。雌激素可以提高神经元兴奋性,降低γ-氨基丁酸(GABA)介导的神经抑制作用,从而促使癫痫发作[5]。但也有与此相反的报道[6]。本研究对女性癫痫患者月经周期和癫痫发作频率进行前瞻性研究,记录其连续3个月经周期的生理特征和癫痫发作情况,并对每位患者的每个月经周期数据进行独立分析,鉴别不同类型的月经期癫痫,初步评价其与癫痫发作和癫痫综合征的关系,以期进一步研究激素治疗如黄体酮补充在不同类型癫痫治疗中的应用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2012-2014年在河北省人民医院神经外二科(癫痫中心)就诊的59例16~45岁的青春期和生育期女性癫痫患者。入组时对所有患者进行详细的临床评估,包括询问病史、记录抗癫痫药物(antiepileptic drugs,AEDs)及激素类药物的使用情况,明确癫痫发作类型和综合征的诊断,进行视频脑电图和头颅核磁共振检查、神经系统体格检查,了解既往病史及治疗史。

纳入标准:患者目前均服用至少1种一线抗癫痫药物治疗且每个月至少有2次癫痫发作。可以为部分性癫痫或全面性癫痫,发作可为简单部分性发作、复杂部分性发作(特指其后并未继发全面强直阵挛发作)或全面性发作(肌阵挛发作)。记录所有患者连续3个月经周期的生理特征和癫痫发作情况,监测月经周期中黄体期的孕酮水平确定是否有无排卵月经周期。在研究期间,患者均规律服用抗癫痫药物,且没有服用口服避孕药或精神疾病类药品。本研究经我院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:①患有内分泌或其他内科疾病(如心血管疾病),②入组前6个月内有怀孕或者哺乳史,③处于绝经过渡期或青春期月经不规则期,④近3个月有服用激素类药物或影响激素代谢的药物史,⑤患有除癫痫之外的其他神经系统进行性疾病。

1.2 方法

1.2.1 记录月经周期和发作情况 患者入组时填写调查问卷,包括通常的月经周期、月经持续时间、是否有闭经史,以及其他疾病和家族史。患者填写连续3个月经周期的生理特征和癫痫发作情况调查卡片,包括每次月经的时间、每天的基础体温(要求受试者晨起一醒来就在床上测量)、每次癫痫发作的日期和表现。为了明确是否有无排卵周期,所有患者在月经周期的第20天测量血清孕酮水平,如果没有明显上升,则在第23、26天再次复查,如3次均无明显上升,考虑此次月经周期为无排卵周期。

1.2.2 月经周期的分类和分期 月经周期可以分为排卵性周期(ovulatory cycle)和无排卵周期(anovulatory cycle)两大类。无排卵周期标准:基础体温呈单相型,或基础体温升高小于0.5℃;黄体期孕酮水平<5 ng/mL。无排卵周期可以分为2个时期:月经期(menstrual phase,P期)和非月经期(non-menstrual phase,N期)。在排卵性周期中,月经周期可分为4个时期,其持续时间在不同患者是可变的。为了便于对不同患者的数据进行统计学分析,我们将月经开始定义为第1天,由于排卵日固定地发生在下次月经开始

前的第14天,所以我们将排卵当天定义为第-14天;而从月经开始到排卵前的卵泡成熟期则是可变的,这个时间决定了月经周期的持续时间。因此,月经周期的4个时期可以定义为:围月经期(menstrual,M期)第-3~3天,卵泡期(follicular,F期)第4天至排卵前第4天,围排卵期(ovulatory,O期)排卵前第3~-13天,黄体期(luteal,L期)第-12~-4天。

1.2.3 月经期癫痫的分类 根据文献[3]将月经期癫痫分为3种类型:①围月经期型(C1型),在排卵性周期中,M期与F、L期平均每天发作频率比≥2或在无排卵周期中,P期与N期之比≥2;②围排卵期型(C2型),在排卵性周期中,O期与F、L期平均每天发作频率比≥2;③黄体功能缺陷型(C3型),在无排卵周期中,N期与P期平均每天发作频率比≥2。本研究纳入患者在至少2个月经周期中出现了某种类型的月经期癫痫,则认为该患者患有月经期癫痫。使用"2/3"作为标准,是因为即使是同一个患者,也可以在不同的月经周期中表现不同的生理特征和癫痫发作频率。

1.3 统计学分析

通过分析调查卡片,计算每位患者每个时期(无排卵周期的2个时期或排卵性周期的4个时期)的日均发作频率。在排卵性周期与无排卵周期之间,癫痫发作频率的比较采用两样本t检验,各类型月经期癫痫发生率的比较采用χ^2检验。在排卵性周期中,各时期癫痫发作频率间的比较采用方差分析;在无排卵周期中,各时期癫痫发作频率间的比较采用两样本t检验。癫痫发作类型及癫痫综合征与月经期癫痫的关系采用χ^2检验。

2 结果

2.1 一般资料

共记录59例患者177个月经周期(26.0±5.1)中917次癫痫发作,其中排卵性月经周期161个(91%,28.6±2.7),无排卵月经周期16个(9%,23.5±3.4)。患者病程(3.5±2.1)年,年龄(29.5±7.5)岁,其中16~25岁患者20例(33.9%),>25~35岁患者22例(37.3%),36~45岁患者17例(28.8%)。9例患者表现为全面性癫痫(15.3%),50例患者为局灶性癫痫(84.7%);同一患者在月经周期各阶段癫痫发作类型无明显改变。59例患者中单药治疗17例(28.8%,其中卡马西平6例,拉莫三嗪1例,左乙拉西坦1例,奥卡西平2例,丙戊酸7例),2种药物联合治疗29例(49.2%),多药物联合治疗13例(22.0%)。

2.2 排卵性周期和无排卵周期中月经期癫痫的比较

177个月经周期中,月经期癫痫各种类型共出现75次(42.4%)。按照"2/3"的标准,28例(47.5%)患者诊断为患有月经期癫痫。其中63次(39.1%)月经期癫痫出现在排卵性月经周期中,12次(75%)月经期癫痫出现在非排卵周期中,两者相比差异有统计学意义($P<0.05$)。在排卵性月经周期中,月经期癫痫的类型分别为C1(27/63,42.9%)、C2(28/63,44.4%)和C1+C2(8/63,12.7%)。在无排卵周期中,月经期癫痫的类型分别为C3(8/12,66.7%)和C1(4/12,33.3%)。

2.3 月经周期不同时期癫痫发作频率的分析

177个月经周期中,排卵性周期的持续时间为(28.6±2.7)d,无排卵周期为(25.5±3.4)d。917次癫痫发作中753次发生于161次排卵周期中,平均发作频率为4.68次/周期,或为(0.17±0.48)次/d;164次发生在16次无排卵周期中,平均发作频率10.25次/周期,或为(0.34±0.96)次/d。两者相比差异无统计学意义($P>0.05$)。

如果不考虑是否为月经期癫痫,从整体上看,在排卵性周期中,M期的发作频率为(0.14±0.22)次/d,F期为(0.15±0.24)次/d,O期为(0.18±0.51)次/d,L期为(0.17±0.23)次/d,3个周期间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在无排卵周期中,非月经期的发作频率是(0.40±0.45)次/d,月经期是(0.28±0.35)次/d,差异无统计学意义($P>0.05$)。

单独对已经被确定的月经期癫痫(共75次)进行分析,发现在排卵性周期中,围排卵期的发作频率(0.57±0.31)次/d,超过其他时期($P<0.05$)。而在无排卵周期中,非月经期的癫痫发作频率为(0.33±0.12)次/d,3倍于围月经期[(0.11±0.02)次/d,$P<0.01$,表1]。

表1 75次月经期癫痫中月经周期各阶段癫痫发作频率

($\bar{x}\pm s$,次/d)

月经周期	M期/P期	F期	O期	L期	N期
排卵性周期	0.13±0.05	0.04±0.05	0.57±0.31	0.03±0.04	-
无排卵周期	0.11±0.02	-	-	-	0.33±0.12

2.4 月经期癫痫与癫痫发作及综合征的关系

在排卵性周期中,肌阵挛发作的频率增多更常表现为C1型,即发生在围月经期($P<0.01$)。其他类型

的癫痫发作和癫痫综合征在各种月经期癫痫间并没有表现出明显的不同(表2、3)。

表2 75次月经期癫痫与不同类型癫痫发作的关系(次)

月经周期	SPS	CPS	sGTCS	pGTCS
排卵性周期				
C1	6	6	9	7
C2	7	7	12	1
C1+C2	3	2	3	0
无排卵周期				
C1	3	1	0	0
C3	2	2	3	1
合计	21	18	27	9

SPS:简单部分性发作;CPS:复杂部分性发作;sGTCS:部分继发性全面强直阵挛发作;pGTCS:原发性全面性发作

表3 28例月经期癫痫与不同类型癫痫综合征的关系(例)

月经周期	颞叶癫痫	颞叶外癫痫	多灶性癫痫	肌阵挛癫痫
排卵性周期				
C1	2	2	1	2
C2	3	3	3	1
C1+C2	1	0	1	0
无排卵周期				
C1	2	1	0	1
C3	3	1	1	0
合计	11	7	6	4

3 讨论

既往对于癫痫发作周期性的研究证明,大部分癫痫患者癫痫发作的时间并不是随机的,而是倾向于成簇性发作[1]。女性癫痫患者这种成簇性的发作往往与月经周期有关,因此被称为月经期癫痫。由于对于发作频率增加或程度恶化的定义不同,研究显示30%~70%女性癫痫患者患有月经期癫痫[7]。本组病例中47.5%的患者患有某种类型的月经期癫痫,共出现在42.4%的月经周期中。

女性月经周期可以分为排卵性和无排卵性。在排卵性周期中,癫痫发作次数在围月经期和围排卵期体内雌激素水平明显升高时增多,而在黄体期体内孕酮水平大幅度增高时减少。在无排卵周期中,由于没有出现排卵,也就没有黄体期,因此,激素活动与前者不同,其中雌激素和孕激素的比例从月经期到非月经期是维持在一个上升的水平[1],所以在非月经期癫痫发作增加比月经期更常见。从整体上看,无排卵性周期的癫痫发作频率要高于排卵性周期,这可能是因为孕激素介导的中枢神经元抑制性作用较雌激素的兴奋性作用更重要。本研究从发作频率的数值上看确实符合上述观点,但差异并无统计学意义,可能与以下因素有关:①本研究中无排卵性周期较少。②既往研究显示,无排卵性周期中癫痫发作较排卵性周期多主要体现在继发性全面强直阵挛发作这种类型上,而简单部分性发作和复杂部分性发作并无明显差异[8],可能是因为孕激素对非致痫灶区域的神经元继发性过度同步化有较强的抑制作用。本研究比较排卵性周期和无排卵周期时并未对部分性发作是否继发全面强直阵挛发作进行分类处理,可能影响了统计结果。

对于无排卵周期的癫痫发作,既往研究报道月经期发作频率增加比非月经期更明显[9];也有研究报道癫痫发作频率的增加较为弥散地分布在月经周期的不同阶段。这种结果的不一致,可能与以下因素有关:①在无排卵周期中,癫痫发作增加最为大家公认的原因是血清孕酮和四氢孕酮水平不足以维持脑内抑制性GABA受体的必要活性[10]。但实际上,GABA受体的活性受多种因素的影响,而不能简单地归因于黄体酮水平的不足[11]。②AEDs与激素之间的相互作用。众所周知,AEDs会影响肝酶系统从而引起药物浓度的变化和类固醇激素的合成,其实这种作用是双向的[12],不同的AEDs在月经周期激素动态变化过程中到底能够产生多大的影响,目前并不十分清楚。我们还发现了一些AEDs的药物浓度在月经周期的不同阶段有较大的变化,但由于实验设计上的原因,并不能够进行分组分析,这可能需要进一步的研究。

本研究中观察癫痫的发作类型和综合征与月经期癫痫的关系,从整体上看,局灶性癫痫和全面性癫痫与月经期癫痫的各种类型间并未见关联,但也发现肌阵挛发作在月经周期中的频率增加更多地表现为C1型,即更多地出现在排卵性周期中的围月经期。既往研究报道月经期癫痫的发生率与不同类型的癫痫发作和综合征有关,更常出现在局灶性发作,特别是难治性颞叶癫痫中,并且左侧颞叶起始的癫痫发作较右侧常表现为月经期癫痫[13]。因此,近年研究提出结合月经期癫痫来协助定侧和定位的方法,但本研究的数据并没有显示出月经期癫痫在这方面有明确的指导意义,这可能与样本量较小有关,需要进一步的大样本临床研究。

综上所述,本研究发现47.5%的女性癫痫患者患

有月经期癫痫,在排卵性周期中主要表现为围排卵期和围月经期发作频率增加,在无排卵周期中主要出现在非月经期。提示我们可以进一步关注和研究激素治疗在癫痫药物治疗方面的作用,例如国外已经有Ⅱ期和Ⅲ期临床试验证明,相对于安慰剂对照组,补充孕酮可以有效降低某些类型癫痫患者的发作频率[14]。

参考文献:

[1] Herzog A G. Catamenial epilepsy: definition, prevalence pathophysiology and treatment[J]. Seizure, 2008, 17(2): 151-159.

[2] Herzog A G, Harden C L, Liporace J, *et al*. Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy[J]. Ann Neurol, 2004, 56(3): 431-434.

[3] Herzog A G, Klein P, Ransil B J. Three patterns of catamenial epilepsy[J]. Epilepsia, 1997, 38(10): 1082-1088. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2014.10.034.

[4] 巩俪, 刘爱华. 月经期癫痫的发病机制及治疗研究进展[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(10): 1087-1089.

[5] Murphy D D, Cole N B, Greenberger V, *et al*. Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons[J]. J Neurosci, 1998, 18(7): 2550-2559.

[6] Ledoux V A, Smejkalova T, May R M, *et al*. Estradiol facilitates the release of neuropeptide Y to suppress hippocampus-dependent seizures[J]. J Neurosci, 2009, 29(5): 1457-1468. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4688-08.2009

[7] 郭曦, 汪昕. 经期癫痫发病机制及治疗进展[J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(10): 1076-1078. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2007.10.033.

[8] Herzog A G, Fowler K M, Sperling M R, *et al*. Variation of seizure frequency with ovulatory status of menstrual cycles[J]. Epilepsia, 2011, 52(10): 1843-1848. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03194.x

[9] Bauer J, Burr W, Elger C E. Seizure occurrence during ovulatory and anovulatory cycles in patients with temporal lobe epilepsy: a prospective study[J]. Eur J Neurol, 1998, 5(1): 83-88.

[10] Scharfman H E, MacLusky N J. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female[J]. Epilepsy, 2006, 47(9): 1423-1440. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00672.x

[11] Bauer J. Interactions between hormones and epilepsy in female patients[J]. Epilepsia 2001, 42(Suppl 3): 20-22.

[12] Pennell P B. Hormone aspects of epilepsy[J]. Neurol Clin, 2009, 27(4): 941-965. DOI: 10.1016/j.ncl.2009.08.005

[13] Quigg M, Fowler K M, Herzog A G, *et al*. Circalunar and ultralunar periodicities in women with partial seizures[J]. Epilepsia 2008, 49(6): 1081-1085. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01537.x

[14] Motta E, Golba A, Ostrowska Z, *et al*. Progesterone therapy in women with epilepsy[J]. Pharmacol Rep, 2013, 65(1): 89-98.

(**收稿**:2015-07-13;**修回**:2015-08-03)

(编辑 龙 亮)