

• 论 著 •

# 月经周期对妇女癫痫发作的影响

肖 嵌<sup>1</sup>, 汤明俊<sup>2</sup>, 吴琼莹<sup>3</sup>

(1. 湖北省武汉市汉口医院急诊内科 430012; 2. 湖北省蔡甸监狱医院内科, 武汉 430000;

3. 湖北省武汉市汉口医院神经内科 430012)

**摘要:**目的 探讨月经周期对癫痫妇女发作的影响。方法 选择 2010 年 1 月至 2015 年 12 月武汉市汉口医院神经内科收治的 354 例女性癫痫患者, 记录其连续 3 个月经周期的癫痫发作情况及生理特征, 对发作频率与月经周期的关系进行分析, 根据是否围月经期分为观察组与对照组, 以 45 例围月经期癫痫患者作为观察组, 以 309 例非月经期癫痫患者作为对照组, 测定比较两组患者血清激素的变化情况。结果 所有患者共记录到 1 062 个月经周期, 其中有排卵性月经周期 966 个, 无排卵性月经周期 96 个。在无排卵性月经周期中, 癫痫发作频率高于有排卵性月经周期。在月经期癫痫中, 有排卵性月经周期中围排卵期的发作频率要高于其他 3 期, 而无排卵性月经周期中非月经期的癫痫发作频率明显高于围月经期。观察组泌乳素升高率、孕激素下降率及雌激素与孕激素比值明显高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 孕激素、雌激素与孕激素比值与围月经期癫痫密切相关, 在有排卵性月经周期中, 围排卵期癫痫发作频率更高; 在无排卵性月经周期中, 非月经期癫痫发作频率更高。

**关键词:** 月经周期; 癫痫; 性激素

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 16. 016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)16-2376-03

## The influence of menstrual cycle on epileptic seizures in women

XIAO Qin<sup>1</sup>, TANG Mingjun<sup>2</sup>, WU Qiongying<sup>3</sup>

(1. Department of Emergency Internal Medicine, Hankou Hospital of Wuhan City, Wuhan, Hubei 430012, China; 2. Department of Medicine, Caidian Prison Hospital of Hubei Province, Wuhan, Hubei 430000, China; 3. Department of Medical Neurology, Hankou Hospital of Wuhan City, Wuhan, Hubei 430012, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the influence of menstrual cycle on epileptic seizures in women. **Methods** Clinical data of 354 women with epilepsy in the hospital from January 2010 to December 2015 were retrospectively analyzed. Physiological characteristics and seizure information of these patients were recorded for 3 consecutive cycles. The relationship between the attack frequency and menstrual cycle was analyzed. According to whether peri menstrual period was divided into two groups, of which 45 cases of patients with periodic epilepsy were observed group, and 309 cases of non menstrual epilepsy as the control group, the changes of serum hormones between the two groups were measured and compared. **Results** A total of 1 062 menstrual cycles were recorded in all patients, including 966 ovulatory cycles and 96 anovulatory cycles. In anovulatory cycles, the frequency of seizures was higher than that of the ovulatory cycle. During the menstrual cycle, the frequency of ovulation in the peri ovulatory cycle was higher than in the other 3 phases; the frequency of non menstrual seizures in anovulatory cycles was significantly higher than that in the peri menstrual period. The rate of prolactin increase, the rate of progesterone decrease and the ratio of estrogen/pregnancy of observed group were significantly higher than those of the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Progesterone, the ratio of estrogen/pregnancy are closely related to perimenopausal epilepsy, in the ovulatory cycle, the frequency of seizures during ovulation is higher; the frequency of seizures in the non menstrual period is higher in the absence of ovulation.

**Key words:** menstrual cycle; epilepsy; sex hormone

癫痫是一种较为常见的神经科疾病, 据最新流行病学资料显示, 国内癫痫的总体患病率约为 7.0%<sup>[1]</sup>。与健康人群相比, 癫痫患者生育力低, 严重影响患者的生活质量。国内学者研究发现, 癫痫患者体内性激素水平与癫痫发作之间存在一定的相关性<sup>[2]</sup>。由于女性生理激素水平存在周期性的变化, 使癫痫妇女在月经期与非月经期间癫痫发作状况存在明显差异, 由此可见, 女性癫痫患者存在一定的特殊性。有研究发现, 雌激素(E2)、孕激素(P)对神经兴奋性有不同的影响, E2 可以促进癫痫发作, P 可抑制癫痫发作; 月经周期中血清雌 E2、P 比值(E2/P)变化会对癫痫发作产生影响<sup>[3-4]</sup>。本研究对癫痫女性患者月经周期和癫痫发作频率进行研究, 并分析比较患者各阶段体内

血浆激素水平的变化, 以期进一步研究激素水平与癫痫发作的相关性, 以及月经周期对癫痫女性患者的影响, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2010 年 1 月至 2015 年 12 月武汉市汉口医院神经内科收治的 354 例女性癫痫患者, 所有患者均符合癫痫和癫痫综合征的诊断标准, 年龄 24~38 岁, 平均(26.5±3.2)岁, 病程 4~13 年, 平均(7.3±4.8)年。根据是否围月经期分为观察组与对照组, 以 45 例围月经期癫痫患者作为观察组, 观察组平均年龄(26.4±3.3)岁, 平均病程(7.4±4.7)年, 月经紊乱 16 例(35.6%); 以 309 例非月经期癫痫患者作为对照组, 对照组平均年龄(26.6±3.1)岁, 平均病程(7.5±4.6)

年,月经紊乱 117 例(37.9%)。排除孕妇、肿瘤患者,以及患有严重的精神疾病和其他神经系统进行性疾病及处于绝经过渡期或青春期月经不规则的患者。本研究经武汉市汉口医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

**1.2 方法** 患者入组时填写调查问卷,内容主要有患者的月经周期、持续时间、治疗用药情况及家族史等。在研究期间,患者均规律服用抗癫痫药物,且未服用口服避孕药或精神疾病类药物。连续记录所有患者 3 个月经周期的癫痫发作情况,对发作频率与月经周期的关系进行分析。将月经期癫痫分为 3 种类型:围月经期型、围排卵期型及黄体功能缺陷型。本研究中若患者在至少 2 个月经周期中出现了月经期癫痫的任意一种类型,则判定该患者患有月经期癫痫。根据是否围经期进行分组,观察组为癫痫发作在围月经期前后 3 d 加重,且占每月总发作次数的 70% 以上,无此规律则为对照组。测定比较两组患者血清激素水平变化情况。所有对象均于围月经期 20~22 d 清晨抽取静脉血,由检验科医师采用放射免疫分析法检测血清中泌乳素(PRL)、雌激素(E2)、孕激素(P)水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用差值  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 有、无排卵性月经周期患者不同月经期癫痫发作频率比较( $\bar{x} \pm s$ ,次/天)

| 组别       | <i>n</i> | 围月经期/月经期  | 卵泡期       | 围排卵期      | 黄体期       | 非月经期      |
|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 有排卵性月经周期 | 966      | 0.14±0.05 | 0.04±0.05 | 0.56±0.32 | 0.03±0.04 | —         |
| 无排卵性月经周期 | 96       | 0.12±0.01 | —         | —         | —         | 0.32±0.13 |

注:—表示无数据

表 2 两组患者血清激素水平变化比较

| 组别         | <i>n</i> | PRL( <i>n</i> ) |    | E2( <i>n</i> ) |    | P( <i>n</i> ) |    | E2/P( $\bar{x} \pm s$ ) |
|------------|----------|-----------------|----|----------------|----|---------------|----|-------------------------|
|            |          | 正常              | 升高 | 正常             | 升高 | 正常            | 升高 |                         |
| 观察组        | 45       | 29              | 16 | 37             | 8  | 25            | 20 | 2.37±0.71               |
| 对照组        | 309      | 296             | 13 | 252            | 57 | 260           | 49 | 1.63±0.56               |
| $\chi^2/t$ |          | 5.841           |    | 0.731          |    | 4.831         |    | 6.762                   |
| <i>P</i>   |          | <0.05           |    | >0.05          |    | <0.05         |    | <0.05                   |

3 讨 论

癫痫是由多种原因引起的一种脑部慢性疾病,发病率较高,且有一定的致残性<sup>[5]</sup>。既往研究证明,大多数患者癫痫发作的时间并非无序,而是倾向于成簇性发作。随着女性患者体内性激素水平的周期性变化,癫痫发作频率也会产生一定的变化。一般而言,癫痫妇女在月经来潮前 2 d 左右癫痫发作频率明显增加<sup>[6]</sup>。本研究结果发现,约 42.4% 的癫痫女性患者患有月经期癫痫,与相关文献报道称 30%~70% 的女性患者月经期有癫痫发作的结论基本相同<sup>[7]</sup>。

目前,临床关于月经期癫痫的发病机制尚未完全清楚,大多数学者认为其与患者周期性性激素分泌水平变化有关<sup>[8]</sup>。癫痫本身会对患者 E2、P 水平产生一定影响,引起 E2、P 水平异常<sup>[9]</sup>。E2、P 二者均属于脂溶性类固醇激素,能够影响人体脑组织的结构和功能,进而对神经元的活动、功能、兴奋性产生影响,引起癫痫发作。本研究发现,无排卵性月经周期中癫痫

2 结 果

**2.1** 有、无排卵性月经周期患者不同月经期癫痫发作频率比较 见表 1。记录 354 例患者共 1 062 个月经周期中 5 502 次癫痫发作,其中有排卵性月经周期 966 个,持续时间为(28.6±2.5)d;无排卵性月经周期 96 个,持续时间为(25.7±3.5)d,两种月经周期持续时间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。所有患者癫痫发作次数中有 4 518 次癫痫发生于有排卵性月经周期中,平均每个周期发作 4.68 次;984 次癫痫发生在无排卵性月经周期中,平均每个周期发作 10.25 次,无排卵性月经周期癫痫平均发作次数明显高于有排卵性月经周期,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在所有患者的 1 062 个月经周期中,月经期癫痫各种类型共出现 450 个(42.4%),其中 378 个出现在有排卵性月经周期中,围排卵期发作频率(0.56±0.32)次/天,明显高于其他 3 个时期,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );72 个发生在无排卵性月经周期中,月经期癫痫发作频率明显低于非月经期,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2** 两组患者血清激素水平变化情况比较 见表 2。两组患者基本资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),观察组 E2/P 明显高于对照组,PRL 水平和 P 水平升高例数明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

平均发作次数明显高于有排卵性月经周期,究其原因可能与患者体内 E2 对中枢神经元的兴奋性作用弱于 P 介导的抑制性作用有关。P 主要通过与受体结合影响相关基因的转录表达,进而减弱 E2 的作用,同时其代谢产物四氢孕酮能够增强  $\gamma$ -氨基丁酸合成及抑制作用,从而抑制癫痫发作。E2 可作用于胞浆内受体,进而使大脑皮质运动神经元的兴奋性升高,易诱发癫痫发作<sup>[10]</sup>。本研究结果发现,在月经期癫痫中,有排卵性月经周期中围排卵期的发作频率高于其他 3 期;而无排卵性月经周期中非月经期癫痫发作频率是围月经期的 3 倍。分析原因可能是患者在排卵期时 E2 分泌水平达最大值,而 P 水平相对较低,使 E2/P 最大,从而增加患者癫痫发作频率。在无排卵性月经周期中,激素分泌情况与排卵期时完全不同,E2/P 一直是一种上升趋势,因此无排卵性月经周期中非月经期的癫痫发作频率明显大于围月经期。

癫痫女性患者性激素的周期性变化能够对患者癫痫发作的易感性产生一定影响。为了进一步明确激素水平对癫痫发作的影响,本研究对患者血清性激素水平进行检测,结果表明,观察组 E2/P 明显高于对照组,PRL 水平和 P 水平升高例数明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),由此证实激素水平改变是癫痫发作的原因之一。因此,临床治疗癫痫时可注重研究激素治疗的方向。一项大型临床试验发现,P 治疗围月经期癫痫具有高效性,由此提示围月经期癫痫严重性与 P 水平密切相关<sup>[11]</sup>。同时国外研究表明,通过对女性癫痫患者补充孕酮,能够明显减少癫痫的发作频率<sup>[12]</sup>。

综上所述,月经周期和癫痫发作密切相(下转第 2380 页)

治疗依从性较差。因此,临床上应加强健康宣教和随访,发动患者的家庭成员共同督导,提高老年肺结核患者的依从性,改善疾病的临床疗效。另外,初治肺结核患者由于对肺结核临床症状、治疗措施、预后等相关知识了解较少,在健康宣教中应着重肺结核相关知识的讲解,以提高患者长期规范服药的依从性。复治肺结核患者则对肺结核相关知识了解较多,但是由于初治的失败,影响了患者积极治疗的信心,因此,在健康宣教中应注重对患者的激励,提高患者积极配合治疗的信心。肺结核病灶范围大,病情严重,尤其是出现大咯血、血行播散时,临床治疗难度大,影响临床疗效。因此,老年肺结核患者一旦确诊,应及早开始规范的抗结核治疗,以早期控制病情,避免耐药菌株产生,彻底治愈肺结核。合并症也是影响老年肺结核疗效的重要因素,目前临床研究较多的有糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等<sup>[10-11]</sup>。老年人群多伴有各种慢性基础疾病,糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等在老年人群中十分常见。慢性病的长期消耗均可影响老年肺结核患者的免疫功能,影响疾病转归。邝浩斌等<sup>[12]</sup>的研究证实,老年肺结核合并糖尿病患者强化治疗期末的痰菌转阴率明显低于未合并糖尿病的患者,且合并糖尿病的老年肺结核患者更容易出现空洞,影响临床治疗效果。因此,在临床治疗中应重视老年基础疾病的诊治,以提高老年肺结核的临床治疗效果。

综上所述,发生误诊、用药依从性差、中重症肺结核及有合并症是影响老年肺结核患者预后的危险因素,临床应采取针对性的干预措施,以提高临床治疗效果。

参考文献

[1] Okamura K, Nagata N, Kumazoe H, et al. Relationship between computed tomography findings and nutritional status in elderly patients with pulmonary tuberculosis [J]. Intern Med, 2011, 50(17): 1809-1814.

(上接第 2377 页)

关,在排卵性月经周期中,围排卵期癫痫发作频率更高;在无排卵性月经周期中,非月经期癫痫发作频率更高。目前对月经性癫痫的认识仍较粗浅,随着相关研究不断深入,会加深医学工作者对它的认识及理解,同时也将有利于临床治疗。

参考文献

[1] 巩俐,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.

[2] 朱葛敏,徐晓霞,江文. 女性癫痫患者血清性激素水平的调查研究 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(1): 12-15.

[3] 杨艳艳,赵磊,李攀,等. 女性癫痫患者癫痫发作与月经周期的关系 [J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(5): 517-521.

[4] 朱葛敏,徐晓霞,江文. 女性癫痫患者血清性激素水平的调查研究 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(1): 12-15.

[5] Blumenfeld H. Epilepsy and the consciousness system: transient vegetative state [J]. Neurol Clin, 2011, 29(4): 801-823.

[6] Reddy DS. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy

[2] Manosuthi W, Kawkitinarong K, Suwanpimolkul G, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes among patients with tuberculosis in Bangkok and Nonthaburi, Thailand [J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2012, 43(6): 1426-1436.

[3] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2): 7-11.

[4] 李林忠,李娜,陆兆文. 106 例肺结核合并糖尿病的疗效分析 [J]. 重庆医学, 2012, 41(17): 1755-1757.

[5] 李曙光,张修磊,朱丽,等. 三类重点老年群体中活动性肺结核患病率调查 [J]. 中华流行病学杂志, 2014, 34(6): 660-663.

[6] 王仲元,苏锐,安慧茹,等. 老年肺结核 643 例的临床特点 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(3): 213-214.

[7] 张敬华,李桂英. 老年肺结核 CT 特点及相关因素 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(11): 2778-2779.

[8] 徐建华,杜先智. 125 例老年肺结核误诊原因分析 [J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(8): 1217-1218.

[9] 孙冬梅. 影响老年肺结核患者化疗依从性相关因素及干预措施 [J]. 护理实践与研究, 2013, 10(5): 7-9.

[10] 吴文斌,程小星. 肺结核合并糖尿病的临床疗效分析 [J]. 重庆医学, 2013, 42(1): 16-18.

[11] 王亚梅,钱进. 老年慢性阻塞性肺病合并肺结核的诊治特点 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(22): 4352-4353.

[12] 邝浩斌,谭守勇,覃红娟,等. 老年糖尿病合并肺结核强化治疗期末痰菌未阴转的危险因素分析 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(1): 33-35.

(收稿日期:2017-01-30 修回日期:2017-04-07)

[J]. Horm Behav, 2013, 63(2): 254-266.

[7] Verrotti A, Egidio C, Agostinelli S, et al. Diagnosis and management of catamenial seizures: a review [J]. Int J Womens Health, 2012, 4(9): 535-541.

[8] 江洪波. 月经期癫痫的诊疗现状 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(1): 99-101.

[9] Pack AM. Implications of hormonal and neuroendocrine changes associated with seizures and antiepileptic drugs: a clinical perspective [J]. Epilepsia, 2010, 51(Suppl 3): 150-153.

[10] 刘燕,任惠. 抗癫痫药物对女性癫痫患者内分泌激素的影响 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(4): 323-326.

[11] Herzog AG, Fowler KM, Kalayjian LA, et al. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy [J]. Neurology, 2012, 78(24): 1959-1966.

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

(收稿日期:2017-01-25 修回日期:2017-04-02)