

酒、咖啡、烟对癫痫的影响

方筱静 王薇薇 吴 逊

摘 要 抽搐与癫痫会导致较高的致残率及高昂的治疗费用,目前尚无有关癫痫初级预防的方案。了解酒、咖啡、烟这些潜在危险因素可能对患者的病情控制有益。本文复习相关文献,总结酒、咖啡、吸烟对癫痫的影响及其生理机制,从而为临床提供依据,对患者日常生活管理提供建议。

关键词 癫痫 饮酒 咖啡 吸烟

中图分类号 R742.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.048

吸烟、饮酒、咖啡都是常见的可控因素,医生对患者有关吸烟、饮酒以及饮用咖啡的建议大部分是根据个人经验,因此详细了解吸烟,饮酒,咖啡这些可能的潜在危险因素对癫痫患者的病情控制可能有益。

一、乙醇对癫痫的影响

目前已经明确酗酒为癫痫持续状态的诱发因素之一。Lowenstein 等^[1]回顾性分析了 9 年内治疗的 154 例癫痫持续状态患者,发现导致癫痫持续状态的主要原因有:停药(39 例),乙醇相关(39 例),药物中毒(14 例)及中枢神经系统感染(12 例)。Pike 等^[2]调查的 82 例癫痫持续状态的患者,其中 29 例在发生持续状态之前有酗酒,16 例的唯一促发因素为过量乙醇摄入,6 例为乙醇戒断后抽搐。Brathen 等^[3]选取了收住院的 142 例癫痫性抽搐的患者,对照组选取 91 例门诊随访的癫痫患者。调查他们入院前 8 天的饮酒情况,他发现门诊癫痫患者中酗酒者为 12%,而急性抽搐入院的患者中酗酒率为 35%,因此得出癫痫患者酗酒会导致抽搐增加的结论。研究证实抽搐与饮酒之间可能存在因果关系并且有剂量依赖性(表 1)^[4,5]。Ng 等^[4]调查了 308 例首次抽搐发作患者之前的饮酒情况,以及 294 例对照组,发现随着饮酒量的增加,抽搐的发生率随之提高。Leone 等^[5]在多中心病例对照研究中选取 237 例首次抽搐发作的患者(男性 158 例,女性 79 例)与 474 例相匹配的对照,发现嗜酒者发生 GTCS 的风险较不嗜酒者高(男性 OR=6.8,95% 可信区间:3.6~13.0,女性 OR=6.8,95% 可信区间:1.6~32.6)。

表 1 乙醇摄入作为首发抽搐的危险因素

不同饮酒剂量与 癫痫之间的关系	Ng 等 ^[4] 研究 [OR(95% CI)]	Leone 等 ^[5] 研究 [OR(95% CI)]
> 200g/d	19.5(6.1~62.0)	16.6(1.9~373.4)
101~200g/d	7.9(3.3~18.7)	7.9(2.9~21.9)
51~100g/d	2.8(1.3~6.3)	3.0(1.7~5.4)
禁酒者	1.0	1.0

乙醇对其他形式的癫痫发作也有影响。Pedersen 等^[6]对 43 名青少年肌阵挛癫痫(JME)患者进行了回顾性研究,发现 JME 患者中癫痫的促发因素为剥夺睡眠(84%)、压力(70%)以及饮酒(51%),JME 患者饮酒会导致第 2 天抽搐的发作。Carboni 等^[7]在有热性惊厥的危险因素的病例对照研究中调查了 472 名儿童热性惊厥的患者,他们发现母亲怀孕时饮酒会增加儿童热性惊厥的发生。孕期饮酒会使复杂性热性惊厥的发生率增加两倍(95% CI:1.3~3.8)个别研究证实小剂量饮酒对癫痫患者抽搐的发作无明显影响。Höppener 等^[8]的随机双盲试验中选取既往无饮酒的癫痫患者,于 16 周内,每周给两次,每次给 1~3 杯乙醇饮料。他发现小剂量的乙醇摄入不会增加抽搐的频率也不会明显影响血清中抗癫痫药物的浓度。因此她建议除有酗酒史及既往有乙醇相关的抽搐的患者外,成年癫痫患者可以适量摄入乙醇。Dworetzky 等^[9]对 11636 名年龄为 24~42 岁的女性护士做了健康调查,在 1989~2005 年中确诊了 151 例癫痫以及 95 例抽搐。作者发现适量饮酒(0.1~15g/天)者与完全禁酒者在抽搐及癫痫发生率方面没有明显区别,大量乙醇摄入(15~30g/天)也没有发现与抽搐及癫痫之间的明确相关性,但该研究中大量饮酒者每日饮用乙醇量仍偏低,样本数较少,有待于进一步研究。

1. 乙醇的作用机制:乙醇作为 NMDA 受体的拮

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者:王薇薇,电子信箱:wangww@medmail.com.cn

抗剂会减少兴奋性谷氨酸能神经突触的传导。长期饮酒就会导致 NMDA 受体上调,对谷氨酸能神经递质敏感度增加。同时会使 GABA_A 受体减低,导致突触 GABA 受体功能下降。因此在酗酒状态下,乙醇发挥对受体的抑制作用,戒断后会导致谷氨酸能神经元活性增加,从而提高神经元兴奋性及癫痫可能性^[10]。

长期酗酒对脑内神经递质的影响在动物试验中得到证实。长期酗酒会导致海马及小脑 NMDA 受体 NR1 亚单位增加(分别为接近 50%、95%),海马及皮质 NR2 α 亚单位也增加(分别为 25%、40%),并发现皮质及海马 NR2 β 受体也会增加(约 35%),并且在戒酒后 48h,检测到的受体蛋白水平会恢复到正常水平,从而证实了受体改变的可逆性^[11]。Leach 等^[12]也认为在酗酒阶段,NMDA 及 GABA 受体产生了慢性的变化,戒酒时会发生过度兴奋。乙醇戒断会降低癫痫的阈值,这与乙醇的剂量大小、戒酒的速度以及长期乙醇摄入有关。Samokhvalov 等^[13]在有关乙醇摄入与癫痫所做的 Meta 分析中发现饮酒者抽搐的发生机制还包括脑外伤,缺氧及点燃机制。

2. 乙醇对抗癫痫药物的作用:乙醇通过两种肝酶的代谢转变为乙醛:乙醇脱氢酶(ADH,主要途径,不可诱导)乙醇氧化系统微粒体(MESO;次要途径,可诱导)。当乙醇的代谢占用肝酶时,对药物的代谢时间会延长,尤其对 CBZ、PHT、PRM、VPA、PB 更为明显^[14]。同时乙醛可以与白蛋白结合,与抗癫痫药物形成竞争从而使血液中游离的抗癫痫药物水平增加。而长期的乙醇摄入会导致 MEOS 代谢途径增加,会导致机体对乙醇及 AEDs 的代谢排出增加,使 AEDs 的清除率升高,导致 AED 浓度下降。这种高清除率的现象持续到饮酒停止后 1~2 个月。因此长期酗酒者可能需要较大的抗癫痫药物的剂量。

3. 乙醇与 EEG 之间的关系:Coutin - Churchman 等^[15]研究了 191 例男性饮酒者戒酒期间的脑电图,42.4% 的脑电图可见低波幅 θ 波 δ 波,同时 β 波增加。他们推测慢波波幅降低可能提示脑萎缩, β 波增加可能与用药或者抽搐发作相关。在有戒断综合征的患者的脑电图中还发现了单侧的周期性癫痫样放电。石路等^[16]研究了 11 名健康男性饮用不同浓度乙醇或白酒后,30min 脑电图的变化。他们发现饮用高剂量、低剂量乙醇和白酒后 α 波的平均功率较对照组均有明显下降。

二、咖啡对癫痫的影响

咖啡因在日常饮品中有相当高的浓度,比如咖

啡、茶、功能饮料等。世界不同人口的咖啡摄入也有所不同,平均咖啡因的摄入量为每人 70~76mg/d^[17]。每天 1~3 杯咖啡摄入可能会使血中咖啡因的浓度达到产生药理作用的浓度。Kaufman 等和 Bonilha 等曾报道大量摄入咖啡后癫痫的发作次数增多的病例。他们发现癫痫患者大剂量咖啡因摄入后抽搐频率增加,停用咖啡后抽搐的发生率回到了基线。尽管临床数据比较少,但是与动物试验得出的结果是一致的。Chu 给予大鼠腹腔注射咖啡因和茶碱,会使大鼠产生急性的兴奋及抽搐,脑电图可见孤立的快波和尖波棘波的暴发。Stanislaw 在小鼠试验中也证实咖啡因是一种致痫剂,CD50 接近 400mg/kg。尽管临床数据显示癫痫患者摄入咖啡后有过抽搐频率增加的经历但是尚不能认为咖啡是抽搐的一个促发因素。Dworetzky 等^[9]的研究证实长期饮用咖啡与抽搐及癫痫没有明确相关性,研究认为咖啡摄入不是癫痫的危险因素,在癫痫患者中也不是诱发抽搐的促发因素。

咖啡因通过阻断肾上腺素 α_1 和 α_2 受体起到中枢兴奋作用,肾上腺素可以促进癫痫的终止,阻断肾上腺素受体后会导致神经元反复点燃的次数,因此抽搐频率可能会增加。许多动物试验已经证明小剂量的咖啡因可以减少经典抗癫痫药的保护作用。受咖啡因影响最敏感的是苯巴比妥,其疗效在静脉注入咖啡因 11.55mg/kg 时就显著降低。大剂量的咖啡摄入(200mg/kg)会降低苯妥英,苯巴比妥以及地西洋的抗癫痫疗效。然而丙戊酸盐的疗效保持不变。新型抗癫痫药托吡酯(TPM),加巴喷丁也对咖啡因比较敏感(表 2)。

表 2 急性或慢性咖啡因摄入对抗癫痫药物的抗癫痫作用的影响(电诱发癫痫大鼠模型)

抗癫痫药物	咖啡因摄入量 (mg/kg)		
	11.55	23.10	46.20
苯巴比妥	↓	↓↓	↓↓↓
苯妥英	↓	↓	↓↓
卡马西平	0	↓	↓↓
丙戊酸	0	↓	↓
拉莫三嗪	NT	0	0
托吡酯	0(0)	↓↓	↓↓↓
奥卡西平	NT	0	0

皮下注射咖啡因及抗癫痫药物,注射咖啡因 30min 后开始电击试验,在电击试验前苯巴比妥组提前 120min 注射,托吡酯组 60min 注射,丙戊酸组提前 30min 注射。0 代表与对照组相比实验组抗癫痫药物的 ED50 没有显著变化。↓代表抗癫痫药物作用至少减低 25%,↓↓代表抗癫痫药物作用至少减低 50%,↓↓↓代表抗癫痫药物作用至少减低 90%,NT 代表未进行检验

三、吸烟对癫痫的影响

目前有关吸烟与抽搐发生的研究发现孕期吸烟会增加婴儿热性惊厥的风险。Vestergaard 在两个大型人口队列研究中分别调查了 25196 例在医院生产的新生儿和 10400 例孕妇,他们发现怀孕期间吸烟大于 10 根/天的孕妇与不吸烟的相比,其孩子热性惊厥的发生率增加。Cassano 等在热性惊厥的危险因素的病例对照研究中调查了 472 例儿童热性惊厥的患者。他们发现怀孕期间吸烟会使婴儿热性惊厥的风险增加两倍。(95% CI: 1.2 ~ 3.4),并且有剂量依赖性。Dworetzky 等^[9]研究发现现在吸烟与从不吸烟相比,抽搐的发生率升高(RR = 2.60, 95% 可信区间: 1.53 ~ 4.42)。既往吸烟史与抽搐无明确的风险,但会使癫痫的发生率略有提高(RR = 1.46, 95% 可信区间: 1.01 ~ 2.12)。

吸烟对某些形式的癫痫发作的特殊影响仍有待于进一步研究。Groth 等调查了 116 名患 TS 的青少年,并且对他们吸烟,饮酒,吸毒的情况以及肌阵挛发作严重程度进行回顾性分析,发现与普通人群的吸烟者(16.2%)相比,TS 青少年吸烟的人数更多(28.5%)。有 1/4 的吸烟的 TS 患者认为吸烟对控制发作有效,其机制尚不清楚。

吸烟引发癫痫的一个可能的生理机制是尼古丁作为兴奋性神经递质可增加谷氨酸的释放。另外,吸烟导致的组织缺氧以及睡眠减少可能会对抽搐产生间接的影响。另外尼古丁对某些癫痫综合征可能有特殊效果。Eylert 调查了两个常染色体显性遗传夜间额叶癫痫(ADNFLE)家系中 22 例癫痫患者的吸烟史及癫痫发作形式,发现不发生抽搐与吸烟有明显的相关性($P = 0.024$),7 例不吸烟的 ADNFLE 患者全部存在顽固的癫痫发作。ADNFLE 患者中存在尼古丁乙酰胆碱受体 $\alpha 4$ 亚基的突变。吸烟减少 ADNFLE 患者癫痫发作的机制可能是通过尼古丁的摄入来脱敏突变的受体。尼古丁对 ADNFLE 患者抽搐的有效性在几个 CHRNA4 突变的家系中得到证实,但对散发的患者仍无文献报道。

乙醇作为癫痫持续状态的诱发因素之一,在癫痫患者中应严格限制。抽搐与乙醇之间可能存在剂量相关关系,乙醇摄入量越高,其发生抽搐的风险也越高。目前尚未证明咖啡是抽搐的一个促发因素,因此限制癫痫患者咖啡、茶及功能饮料的摄入无明确依据。孕期吸烟会增加婴儿热性惊厥的发生率,但吸烟对癫痫的影响仍需进一步研究证实。成功的癫痫管理可使

患者过上相对正常的生活,因此癫痫患者控制酒的摄入有助于癫痫的治疗,吸烟因对心血管系统的不良反应建议避免摄入。

参考文献

- Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s[J]. *Neurology*, 1993, 43(3 Pt 1): 483 - 488
- Pilke A, Partinen M, Kovanen J. Status epilepticus and alcohol abuse: an analysis of 82 status epilepticus admissions[J]. *Acta Neurol Scand*, 1984, 70(6): 443 - 450
- Brathen G, Brodtkorb E, Sand T, *et al.* Weekday distribution of alcohol consumption in Norway: influence on the occurrence of epileptic seizures and stroke? [J]. *Eur J Neurol*, 2000, 7(4): 413 - 421
- Ng SKC, Hauser WA, Brust JCM, *et al.* Alcohol consumption and withdrawal in new-onset seizures[J]. *N Engl J Med*, 1988, 319: 666 - 673
- Leone M, Bottacchi E, Beghi E, *et al.* Alcohol use is a riskfactor for a first generalized tonic-clonic seizure: the ALC. E. (Alcohol and Epilepsy) Study Group[J]. *Neurology*, 1997, 48: 614 - 620
- Pedersen SB, Petersen KA. Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features[J]. *Acta Neurol Scand*, 1998, 97(3): 160 - 163
- Carboni S, Isola T, Gessa GL, *et al.* Ethanol prevents the glutamate release induced by N-methyl-D-aspartate in the rat striatum[J]. *Neurosci Lett*, 1993, 152(1-2): 133 - 136
- Höppener RJ, Kuyser A, van der Lugt PJ. Epilepsy and alcohol: the influence of social alcohol intake on seizures and treatment in epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1983, 24(4): 459 - 471
- Dworetzky BA, Bromfield EB, Townsend MK, *et al.* A prospective study of smoking, caffeine, and alcohol as risk factors for seizures or epilepsy in young adult women: Data from the Nurses' Health Study II [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(2): 198 - 205
- Sanna E, Serra M, Cossu A, *et al.* Chronic ethanol intoxication induces differential effects on GABA and NMDA receptor function in the rat brain[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 1993, 17(1): 115 - 123
- Kalluri HS, Mehta AK, Ticku MR. Up-regulation of NMDA receptor subunit in rat brain following chronic ethanol treatment[J]. *Molecular Brain Research*, 1998, 58(1-2): 221 - 224
- Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: Pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(4): 48 - 57
- Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, *et al.* Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1177 - 1184
- Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(10): 1266 - 1272
- Coutin-Churchman P, Moreno R, Anez Y, *et al.* Clinical correlates of quantitative EEG alterations in alcoholic patients[J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(4): 740 - 751
- 石路, 沈才洪, 刘洪涛, 等. 低氧白酒对人体脑电图和心理功能的作用[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(5): 19
- Hoexter MQ, Rosa PS, Tufik S. Consequences of prolonged caffeine administration and its withdrawal on pilocarpine- and kainate-induced seizures in rats[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(9): 1401 - 1406

(收稿日期: 2014-12-19)

(修回日期: 2015-01-20)