

遗传和非遗传因素对癫痫患儿丙戊酸血药浓度的影响



杜兆松¹, 王 俊¹, 聂 刚¹, 刘茂昌¹, 李 英²

1. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院药学部 (武汉 430016)

2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 (武汉 430022)

【摘要】目的 分析丙戊酸血药浓度个体差异的影响因素, 为临床精准用药提供参考。**方法** 收集华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 2016 年 1 月至 2019 年 8 月使用丙戊酸的癫痫儿童临床资料, 并检测患儿 *CYP2C9* rs1057910 基因型。根据丙戊酸血药浓度是否超过 50 $\mu\text{g/mL}$ 将癫痫患儿分为 $< 50 \mu\text{g/mL}$ 组和 $\geq 50 \mu\text{g/mL}$ 组, 比较两组间年龄、性别、合并用药、*CYP2C9* 基因型及丙戊酸血药浓度的差异; 进一步分析年龄、性别、*CYP2C9* 基因型和合并用药对丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸日剂量、丙戊酸血药浓度、校正后丙戊酸血药浓度的影响。**结果** 研究共纳入 179 例癫痫患儿, 男 124 例 (69.3%), 女 55 例 (30.7%), 血药浓度 $< 50 \mu\text{g/mL}$ 组 112 例、血药浓度 $\geq 50 \mu\text{g/mL}$ 组 67 例。两组丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸血药浓度、氨基烯酸、卡马西平、苯巴比妥差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同年龄组中, 丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸血药浓度差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 合并用药与未合并用药组中, 丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸日剂量、丙戊酸血药浓度差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。多重线性回归分析显示, 年龄和丙戊酸日剂量是影响丙戊酸血药浓度的独立风险因素。**结论** 年龄和丙戊酸日剂量是影响丙戊酸血药浓度的主要影响因素, 临床应综合考虑患儿年龄和 *CYP2C9* 基因型调整丙戊酸的给药剂量。

【关键词】 丙戊酸; 血药浓度; *CYP2C9*; 影响因素; 儿童; 癫痫; 剂量

【中图分类号】 R969.4

【文献标识码】 A

Effects of genetic and non-genetic factors on valproic acid plasma concentration in children with epilepsy

DU Zhaosong¹, WANG Jun¹, NIE Gang¹, LIU Maochang¹, LI Ying²

1. Department of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China

2. Division of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: LI Ying, Email: liying200717@163.com

【Abstract】Objective To analyze the influencing factors of individualized differences in plasma concentration of valproic acid, and to provide reference for clinical precision medication. **Methods** The clinical data of children with epilepsy treated with valproic acid from Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology were collected between January 2016 and August 2019. The *CYP2C9* rs1057910 genotypes of the children were also detected. According to whether the concentration of valproic acid was more than 50 $\mu\text{g/mL}$, the children were

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202406140

其全项目: 湖北省自然科学基金项目 (2022CFB767)

通信作者: 李英, 博士, 主治医师, Email: liying200717@163.com

divided into $<50\text{ }\mu\text{g/mL}$ group and $\geq 50\text{ }\mu\text{g/mL}$ group, the differences in age, gender, concomitant medications, *CYP2C9* genotype and the concentration of valproic acid were compared between the two groups. The effects of age, sex, *CYP2C9* genotype, and concomitant medications on daily valproic acid dose, adjusted daily valproic acid dose, valproic acid concentration, and adjusted valproic acid concentration were further analyzed. **Results** A total of 179 children with epilepsy were enrolled, with 124 boys (69.3%) and 55 girls (30.7%), 112 cases in $<50\text{ }\mu\text{g/mL}$ group and 67 cases in $\geq 50\text{ }\mu\text{g/mL}$ group. There were significant differences in daily valproic acid dose, adjusted daily valproic acid dose, adjusted concentration of valproic acid, vigabatrinic acid, carbamazepine, and phenobarbital between two group. There were statistically significant differences in daily valproic acid dose, adjusted daily valproic acid dose, and adjusted concentration of valproic acid among different age groups, and there were statistically significant differences in daily valproic acid dose, adjusted daily valproic acid dose, and concentration of valproic acid between concomitant medication group and non-concomitant medication group. Multiple linear regression analysis showed that age and daily dose of valproic acid were independent risk factors for the plasma concentration of valproic acid. **Conclusion** Age and daily dose of valproic acid are the main factors affecting the plasma concentration of valproic acid. The dosage adjustment of valproic acid should be based on the comprehensive consideration of *CYP2C9* genotype and age.

【Keywords】 Valproic acid; Plasma concentration; *CYP2C9*; Influencing factor; Children; Epilepsy; Dosage

丙戊酸是临床常用的一线治疗儿童癫痫药物,其耐受性良好,不良反应相对较少。作为广谱抗癫痫药物,丙戊酸在国内外多个癫痫诊疗指南中均被列为首选治疗药物^[1-3]。然而研究显示,丙戊酸在体内的药代动力学具有较大的个体差异,影响到临床的正常使用^[4]。在临床实践中,长期服用丙戊酸的老年人、孕产妇及儿童均存在较大的药效动力学及药代动力学个体差异。尽管丙戊酸的治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)已在临床开展多年,但其治疗窗较窄,且治疗参考浓度范围是基于群体的指导性范围,并不适用于所有患者^[5]。目前关于丙戊酸血药浓度的影响因素并未得出一致结论,遗传或非遗传因素都可能影响到丙戊酸在体内的药代动力学。儿童由于生长发育的特点体内的丙戊酸代谢更为复杂,且在儿童群体中的相关临床研究、样本量较少,因此在儿童体内丙戊酸血药浓度的影响因素尚未得到充分确证。

丙戊酸在人体内主要通过3种途径代谢:I相线粒体内 β -氧化、细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)酶的代谢和II相尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT)的酸化作用。其中40%通过线粒体 β 氧化,10%左右通过CYP450代谢催化为各种衍生物,50%通过结合反应被UGT酶代谢为无活性的产物^[6]。然而,由于儿童体内其他肝药酶发育不完善,使CYP酶系介导

的丙戊酸氧化成为儿童体内丙戊酸代谢的主要方式^[7-8]。同时体内外研究均提示,CYP酶系中的CYP2C9在催化丙戊酸为不饱和及羟基化的代谢中起重要作用^[9-11]。

基于以上,本研究通过临床TDM,收集使用丙戊酸的癫痫儿童临床资料,鉴定丙戊酸在儿童体内代谢的主要肝药酶CYP2C9 rs1057910基因型,综合分析遗传和非遗传因素对儿童体内丙戊酸血药浓度的影响,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 患者资料

本研究为回顾性研究,通过医院电子病例系统,收集2016年1月至2019年8月在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院神经内科诊疗,并使用丙戊酸的患儿资料纳入标准:①诊断为癫痫,临床资料完整;②规律使用丙戊酸4周以上;③进行了丙戊酸血药浓度监测。排除标准:①伴有其他基础疾病;②肝肾功能异常。本研究经武汉儿童医院伦理委员会审核通过(伦理审批号:2015015)。

1.2 方法

收集的儿童患者基本资料,包括年龄、性别、体重、用药方案、血药浓度等数据。遗传因素主要有CYP2C9基因多态性,非遗传因素主要包括年龄、性别、体重、丙戊酸日剂量以及合并用药等。根据患儿丙戊酸血药浓度是否达到有效

治疗浓度,将患儿分为血药浓度 $<50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 组和 $\geq 50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 组。患儿血样需在清晨服药前空腹采集静脉血以测定丙戊酸稳态谷浓度。患儿清晨服药前空腹血样采集后,采用BY-160C型离心机(北京白洋医疗器械有限公司)1308 $\times g$ 离心5 min,血清用于测定丙戊酸血药浓度,分离的白细胞储存于 -80°C ,用于后续的基因型测定。

采用程序升温毛细管气相色谱法测定丙戊酸血药浓度^[12],该检测方法的相对回收率 $\geq 96\%$,日内RSD $<4.3\%$,日间RSD $<7.6\%$ 。丙戊酸日剂量采用体重进行校正,校正后丙戊酸日剂量=丙戊酸日剂量/患儿体重;丙戊酸稳态血药浓度经给药剂量进行校正,校正后丙戊酸血药浓度=丙戊酸稳态血药浓度/(丙戊酸日剂量/患儿体重)。

采用酚(成都华邑药用辅料制造有限责任公司,批号:20150301)/氯仿(国药集团化学试剂有限公司,批号:20150615)抽提法提取血样白细胞中的DNA,由上海生工生物工程技术服务有限公司采用MassArray分子量阵列技术进行CYP2C9 rs1057910基因型分型检测。检测方法:①在384孔板中分别加入1 μL DNA模板,1000 $\times g$ 离心(Eppendorf MiniSpin Plus)10 s后备用。在上述384孔板中加入配置好离心后的PCR反应液4 μL ,短暂离心后放入PCR反应仪中进行PCR反应。PCR反应结束后将384孔板短暂离心后4 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用。②每个PCR反应孔板中每孔加入配置好离心后的SAP 2 μL ,混匀,3000 $\times g$ 离心1 min(Eppendorf 5424),按说明书推荐程序进行SAP反应,反应结束后将384孔板取出,短暂离心备用。③在步骤②的384孔板中加入iPlex反应液2 μL ,混匀,2000 $\times g$ 离心1 min后放入PCR仪中反应,反应结束后将384孔板取出,短暂离心备用。④取6 mg树脂在384孔树脂刮板上,均匀覆盖,刮去多余的树脂,放置20 min。将反应结束的384孔板3000 $\times g$ 离心1 min,每孔加入25 μL 去离子水,倒置在树脂板上面,然后将树脂板扣在384孔板上,敲击使树脂落入384孔板,封膜。将带有树脂的样品板放置在翻转混匀仪中,混匀30 min后1000 $\times g$ 离心5 min,上清液待测。⑤将检测样品从384孔反应板转移到表面覆盖基质的MassARRAY SpectroCHIP芯片后放入质谱仪进行检测,使用

TYPER软件分析实验结果,获得分型数据。在5%的样品中进行两次基因分型分析,以确保准确性和重复性。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计分析,不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。哈迪-温伯格平衡检验(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)也采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入179例癫痫患儿,年龄中位数为5岁,其中,男124例,女55例。患儿体重的中位数为19.5 kg。丙戊酸日剂量中位数为400 mg/d,校正后的丙戊酸日剂量中位数为20.2 mg/(kg $\cdot$ d);丙戊酸血药浓度中位数为44.7 $\mu\text{g/mL}$;校正后的丙戊酸血药浓度中位数为2.12 ($\mu\text{g/mL}$)/(mg/kg)。CYP2C9 rs1057910基因型检测中,AA型患儿有163例,CA型患儿有16例,其基因多态性符合HWE($P>0.05$)。患儿合并用药方面,使用最多的为托吡酯41例。具体见表1。

2.2 丙戊酸血药浓度与日剂量、校正后日剂量以及校正后血药浓度的关系

丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸血药浓度、合用硝西泮例数在 $\geq 50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 组中均显著增高($P<0.05$)。两组间性别和其他合并用药指标差异无统计学意义($P>0.05$)。此外, $\geq 50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 组中患儿的年龄更高,但两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。具体见表2。

2.3 年龄、性别、CYP2C9基因型、合并用药对丙戊酸血药浓度的影响

将患儿按年龄分组后, >7 岁组丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸血药浓度均显著高于另外两组($P<0.05$)。合并使用其他药物的患儿共87例,单独使用丙戊酸的患儿92例;校正后合用药物患儿丙戊酸日剂量、丙戊酸血药浓度显著高于未合用药物患儿($P<0.05$)。

不同性别和基因型患儿丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸日剂量、丙戊酸血药浓度、校正后丙戊酸血药浓度差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。具体见表 3。

表1 纳入患儿的一般资料 ($n=179$)
Table 1. Clinical data of children with epilepsy ($n=179$)

特征	数值
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	5 (3, 9)
性别 [$n(\%)$]	
男	124 (69.27)
女	55 (30.73)
体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, kg]	19.50 (14, 30)
丙戊酸日剂量 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/d]	400.00 (280.00, 600.00)
校正后丙戊酸日剂量 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/ (kg · d)]	20.20 (15.38, 26.67)
丙戊酸浓度 [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/mL}$]	44.70 (33.50, 60.30)
校正后丙戊酸浓度 [$M(P_{25}, P_{75})$, ($\mu\text{g/mL}$) / (mg/kg)]	2.12 (1.66, 2.97)
CYP2C9 rs1057910 [$n(\%)$]	
AA	163 (91.06)
CA	16 (8.94)
合并用药 [$n(\%)$]	
氨己烯酸	1 (0.6)
卡马西平	7 (3.9)
苯巴比妥	3 (1.7)
奥卡西平	8 (4.5)
托吡酯	41 (22.9)
硝西洋	20 (11.2)
左乙拉西坦	32 (17.9)
拉莫三嗪	15 (8.4)

表2 丙戊酸血药浓度 $<50 \mu\text{g/mL}$ 和 $\geq 50 \mu\text{g/mL}$ 组间患儿资料比较
Table 2. Comparison of children data between valproic acid plasma concentration $<50 \mu\text{g/mL}$ group and $\geq 50 \mu\text{g/mL}$ group

项目	$<50 \mu\text{g/mL}$ 组 ($n=112$)	$\geq 50 \mu\text{g/mL}$ 组 ($n=67$)	χ^2/Z	P
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	4.67 (2.92, 8.00)	6.25 (3.33, 10.67)	-1.951	0.051
性别 [$n(\%)$]			0.039	0.844
男	77 (68.75)	47 (70.15)		
女	35 (31.25)	20 (19.85)		
合并用药情况 [$n(\%)$]				
氨己烯酸	1 (0.9)	0 (0.0)		1.00 ^a
卡马西平	6 (5.4)	1 (1.5)		0.259 ^a
苯巴比妥	3 (2.7)	0 (0.0)		0.293 ^a
奥卡西平	2 (1.8)	6 (9.0)	3.508	0.061
托吡酯	22 (19.6)	19 (28.4)	1.803	0.179
硝西洋	8 (7.1)	12 (17.9)	4.897	0.027
左乙拉西坦	20 (17.9)	12 (17.9)	0.000	0.993
拉莫三嗪	8 (7.1)	7 (10.4)	0.596	0.44
丙戊酸日剂量 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/d]	380.00 (240.00, 500.00)	520.00 (320.00, 750.00)	-4.904	<0.001
校正后丙戊酸日剂量 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg/ (kg · d)]	19.01 (14.46, 24.90)	23.33 (17.85, 30.00)	-3.251	0.001
校正后血药浓度 [$M(P_{25}, P_{75})$, ($\mu\text{g/mL}$) / (mg/kg)]	1.87 (1.37, 2.43)	2.97 (2.39, 3.91)	-6.844	<0.001
CYP2C9 rs1057910 基因型				
AA/CA	102/10	61/6	0.000	0.995

注：^aFisher确切概率法。

表3 年龄、性别、*CYP2C9*基因型、合并用药对丙戊酸血药浓度的影响 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 3. The effects of age, gender, *CYP2C9* genotype, and combined medication on the plasma concentration of valproic acid [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	例数	丙戊酸日剂量 (mg/d)	校正后丙戊酸日剂量 [mg/(kg·d)]	丙戊酸血药浓度 (μg/mL)	校正后丙戊酸血药浓度 [(μg/mL)/(mg/kg)]
年龄(岁)					
<1	8	240(110, 320)	23.76(17.71, 36.81)	43.15(32.03, 57.40)	1.61(1.08, 1.94)
1~7	108	320(240, 480)	22.80(17.08, 29.38)	44.55(33.33, 56.88)	1.91(1.44, 2.63)
>7	63	640(480, 840) ^{ab}	16.84(13.89, 21.43) ^{ab}	46.50(36.50, 63.60)	2.88(2.04, 4.19) ^{ab}
<i>H</i>		48.92	21.30	1.280	32.50
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.527	<0.001
性别					
男	124	400(300, 590)	20.42(16.00, 25.56)	44.70(35.15, 61.15)	2.19(1.74, 2.96)
女	55	400(240, 600)	18.69(13.91, 31.11)	44.40(31.10, 57.40)	1.94(1.42, 3.20)
<i>Z</i>		-0.909	-0.022	-0.610	-0.950
<i>P</i>		0.363	0.983	0.542	0.342
<i>CYP2C9</i> rs1057910 基因型					
AA	163	480(280, 600)	20.00(15.38, 26.67)	44.60(33.30, 60.30)	2.10(1.66, 2.96)
CA	16	340(280, 460)	21.31(14.99, 30.40)	45.95(35.15, 62.03)	2.55(1.49, 3.32)
<i>Z</i>		-1.100	-0.490	-0.235	-0.592
<i>P</i>		0.271	0.625	0.814	0.554
是否合并 用药					
是	87	480(320, 600)	21.93(16.00, 30.30)	47.50(36.30, 64.10)	2.20(1.72, 2.96)
否	92	400(240, 560)	19.76(15.38, 24.03)	41.25(32.68, 55.73)	2.00(1.52, 3.02)
<i>Z</i>		-1.709	-2.019	-2.356	-0.297
<i>P</i>		0.087	0.043	0.018	0.766

注: 与1~7岁组比较, ^a $P<0.05$; 与<1岁组比较, ^b $P<0.05$ 。

2.4 丙戊酸血药浓度的影响因素多重线性回归分析

将丙戊酸血药浓度可能的影响因素纳入协变量进行多重线性回归分析, 结果发现, 年龄

和丙戊酸日剂量两个自变量对丙戊酸血药浓度的影响有统计学意义($P<0.05$)。具体结果见表4。

表4 癫痫患儿丙戊酸血药浓度影响因素多重线性回归分析

Table 4. Multiple linear regression analysis of valproic acid plasma concentration in children with epilepsy

变量	系数	标准误	<i>P</i>
常数	18.964	6.928	0.007
性别	0.705	3.137	0.823
年龄	-1.231	0.467	0.009
合并用药	3.141	2.928	0.285
<i>CYP2C9</i> rs1057910基因型	8.382	5.021	0.097
丙戊酸日剂量	0.055	0.007	<0.001

3 讨论

本研究患儿的丙戊酸血药浓度中位数为44.7 μg/mL, 低于丙戊酸的常规推荐血药浓度50~100 μg/mL。一项纳入485例丙戊酸单药治疗的回顾性研究显示, 丙戊酸的治疗浓度范围与临床结局并无显著相关性, 同时丙戊酸血药浓度过高易引起不良反应的发生^[13]。因此, 本研究中丙

戊酸血药浓度较低可能与临床倾向在儿童群体中使用较低的剂量以降低不良反应有关。

本研究发现, 患儿性别不是丙戊酸血药浓度个体差异的影响因素, 与此前的研究结果一致^[14]。然而, 有部分研究显示, 丙戊酸血药浓度与用药人群的性别显著相关^[15-16]。丙戊酸药代动力学在性别间的差异主要是由于UGT酶活性有差异, 而在儿童群体中, 丙戊酸主要通过

CYP 酶系介导的丙戊酸氧化,这可能是本研究与部分研究结果不一致的主要原因^[17-18]。在合并用药情况分析中, $\geq 50 \mu\text{g/mL}$ 组中仅有合用硝西泮的比例显著高于 $< 50 \mu\text{g/mL}$ 组,使得丙戊酸血药浓度在合并用药组中显著高于未合用其他药物组。同时,有研究报道显示,合并用药会显著影响丙戊酸的血药浓度^[19-20]。因此,建议临床根据患儿病史症状综合评估谨慎选择联合药物,并在联合用药时定期结合临床反应及时调整药物剂量。儿童由于处在生长发育的快速阶段,体重、药物代谢酶活性亦处在快速变化时期进而容易导致药代动力学的个体间差异。已有的研究表明,儿童需要更高的日剂量才能达到与成人相同的血药浓度^[21-22]。本研究中,尽管差异并不显著,患儿年龄在 $\geq 50 \mu\text{g/mL}$ 组中要高于 $< 50 \mu\text{g/mL}$ 组,校正后丙戊酸血药浓度在 7 岁以上患儿组中显著高于 1~7 岁组和 < 1 岁组。在将性别、年龄、合用药物、CYP2C9 基因型、丙戊酸日剂量纳入多重线性回归分析中后发现,仅有年龄和丙戊酸日剂量是丙戊酸血药浓度个体差异的独立影响因素。

年龄对丙戊酸血药浓度的影响可能是由于依赖于年龄的相关因素会影响丙戊酸的吸收、代谢和消除。例如,90% 以上的丙戊酸在体内与白蛋白相结合,儿童体内血浆中白蛋白的水平会影响游离药物浓度,进而影响丙戊酸在机体内的表现分布容积^[23]。同时由于儿童体内的肝药酶发育不成熟,也会导致药物的清除率发生变化。既往研究显示,在 2 岁及以上儿童中,肝药酶活性的变化会显著影响丙戊酸的清除率^[24]。因此,对于低龄癫痫患儿,可以适当提高丙戊酸的初始给药剂量,后续再依据血药浓度监测情况进一步调整;而对于年龄较大的癫痫患儿则需要减少丙戊酸的初始剂量。一项纳入 62 名接受丙戊酸单药治疗癫痫患儿的研究显示,丙戊酸在儿童体内的清除率随着年龄的增长而降低^[25]。另一项纳入 492 名使用拉莫三嗪患者的研究表明,拉莫三嗪在儿童中的体重校正清除率比成人高 31.5%^[26]。以上研究均与本研究结果相一致。

研究表明,CYP2C9 对丙戊酸血药浓度的影响不仅与其基因表型有关,还与基因的转录表达有关。来自匈牙利的研究显示,CYP2C9*1/*1 正

常表达者中的丙戊酸浓度显著低于低表达患者,仅以基因型为依据预测丙戊酸代谢易导致错误的预测结果^[27]。另一项研究将 CYP2C9 基因表型和 CYP2C9 基因转录表达的情况结合后指导丙戊酸剂量调整能够显著减少丙戊酸血药浓度超过治疗窗的比例,并降低丙戊酸不良反应的发生率^[28]。本研究发现,CYP2C9 rs1057910 AA 型和 CA 型组间丙戊酸日剂量、校正后丙戊酸日剂量、丙戊酸血药浓度、校正后丙戊酸血药浓度均无显著性差异,即 CYP2C9 rs1057910 基因多态性对丙戊酸稳态血药浓度并无影响,因此,本研究暂不支持仅以 CYP2C9 rs1057910 基因型作为依据调整丙戊酸剂量,而应综合考虑年龄、基因型等因素。关于 CYP2C9 基因多态性对丙戊酸药动学的影响还需要进一步研究。

本研究也存在一定的局限性,由于样本量较小且为单中心回顾性分析,部分可能的影响因素(如体重指数)并未纳入分析,研究结果可能存在一定的偏倚。此外,本研究未对合并用药与丙戊酸药代动力学之间的关系进行深入的探讨,可能会削弱本文研究结论的准确性。然而,由于伦理和实际的原因,在新生儿、婴儿和儿童中进行临床药理学研究存在很多困难,限制了充分阐述儿童体内药代动力学的变化特征,因此,本文的研究结果对临床合理用药仍具有一定的参考意义。

综上所述,癫痫患儿群体中年龄、丙戊酸日剂量、合并用药与丙戊酸血药浓度有关,其中年龄和丙戊酸日剂量与丙戊酸校正后血药浓度成正相关,临床可根据其影响因素进行精准干预以提高丙戊酸血药浓度在治疗窗范围内的达标率。

参考文献

- 1 丁晶,汪昕. 癫痫诊疗指南解读[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(2): 142-144. [Ding J, Wang X. Interpretation of epilepsy diagnosis and treatment guidelines[J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2016, 33(2): 142-144.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2016.02.025.
- 2 儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识(2022)[J]. 癫痫杂志, 2022, 8(5): 383-389. [Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of status epilepticus in children (2022)[J]. Journal of Epilepsy, 2022, 8(5): 383-389] DOI: 10.7507/2096-0247.202207002.
- 3 Gonzalez-Viana E, Sen A, Bonnon A, et al. Epilepsies in children, young people, and adults: summary of updated NICE guidance[J]. BMJ, 2022, 378: o1446. DOI: 10.1136/bmj.o1446.
- 4 罗琼,那尔布力·巴合提别克,茹凉,等. 丙戊酸钠不同血药浓度

- 对癫痫病患者中毒反应发生率的影响[J]. 西部医学, 2018, 30(9): 1348–1352. [Luo Q, Naerbulio Bahetibieke, Ru L, et al. Effect of different concentrations of sodium valproate on the incidence of toxic reaction in children with epilepsy[J]. Medical Journal of West China, 2018, 30(9): 1348–1352.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3511.2018.09.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2018.09.021).
- 5 果伟, 张玲, 王刚. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版)[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(8): 601–608. [Guo W, Zhang L, Wang G. Expert consensus on clinical application of psychiatric therapeutic drug monitoring in China (2022 edition)[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2022, 22(8): 601–608.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-6574.2022.08.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6574.2022.08.013).
- 6 Silva MF, Aires CC, Luis PB, et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review[J]. J Inherit Metab Dis, 2008, 31(2): 205–216. DOI: [10.1007/s10545-008-0841-x](https://doi.org/10.1007/s10545-008-0841-x).
- 7 Monostory K, Nagy A, Tóth K, et al. Relevance of CYP2C9 function in valproate therapy[J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 17(1): 99–106. DOI: [10.2174/1570159x15666171109143654](https://doi.org/10.2174/1570159x15666171109143654).
- 8 Strassburg CP. Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults[J]. Gut, 2002, 50(2): 259–265. DOI: [10.1136/gut.50.2.259](https://doi.org/10.1136/gut.50.2.259).
- 9 Fang H, Wang X, Hou K, et al. The association of adjusted plasma valproic acid concentration with CYP2C9 gene polymorphism in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(10): 846. DOI: [10.21037/atm-21-1459](https://doi.org/10.21037/atm-21-1459).
- 10 Ho PC, Abbott FS, Zanger UM, et al. Influence of CYP2C9 genotypes on the formation of a hepatotoxic metabolite of valproic acid in human liver microsomes[J]. Pharmacogenomics J, 2003, 3(6): 335–342. DOI: [10.1038/sj.tpj.6500210](https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500210).
- 11 Wang C, Wang P, Yang LP, et al. Association of CYP2C9, CYP2A6, ACSM2A, and CPT1A gene polymorphisms with adverse effects of valproic acid in Chinese patients with epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2017, 132: 64–69. DOI: [10.1016/j.epilepsyres.2017.02.015](https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.02.015).
- 12 王俊, 李思婵, 高柳柳, 等. 丙戊酸对拉莫三嗪在癫痫患儿体内药动学及给药剂量的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(10): 605–611. [Wang J, Li SC, Gao LL, et al. Effects of valproic acid on pharmacokinetics and dosage of lamotrigine in children with epilepsy[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2022, 41(10): 605–611.] DOI: [10.14109/j.cnki.xyylc.2022.10.06](https://doi.org/10.14109/j.cnki.xyylc.2022.10.06).
- 13 Li RT, Chen ZY, Tang SY, et al. Association of Valproic acid and its main metabolites' plasma concentrations with clinical outcomes among epilepsy patients: a 10-year retrospective study based on therapeutic drug monitoring[J]. Drug Metab Dispos, 2024, 52(3): 210–217. DOI: [10.1124/dmd.123.001539](https://doi.org/10.1124/dmd.123.001539).
- 14 常钊, 李依琪, 张胜男, 等. 癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度特点及复发风险因素分析[J]. 中国药师, 2022, 25(4): 640–644. [Chang Z, Li YQ, Zhang SN, et al. Serum concentration characteristics of valproate and recurrent risk factors in children with epilepsy[J]. China Pharmacist, 2022, 25(4): 640–644.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.04.014](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.04.014).
- 15 陈宏镇, 谢焕山, 陈超端, 等. 基于治疗药物监测的丙戊酸钠缓释片血药浓度影响因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1216–1219. [Zhen HZ, Shan HS, Chen CD, et al. Influential factors of serum concentration for sodium valproate sustained release tablets: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2020, 36(10): 1216–1219.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.10.013](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.10.013).
- 16 丁靖, 蒙卓成, 张燕, 等. 2019–2021年2992例次丙戊酸治疗药物监测结果的回顾性分析[J]. 中国全科医学, 2023, 26(23): 2923–2929. [Ding J, Meng ZC, Zhang Y, et al. Retrospective analysis of 2992 times of therapeutic drug monitoring of valproic acid from 2019 to 2021[J]. Chinese General Practice, 2023, 26(23): 2923–2929.] DOI: [10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0016](https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0016).
- 17 Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, et al. Valproic acid pathway[J]. Pharmacogenet Genomics, 2013, 23(4): 236–241. DOI: [10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2](https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2).
- 18 Methaneethorn J. A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(5): 816–834. DOI: [10.1111/bcp.13510](https://doi.org/10.1111/bcp.13510).
- 19 李乾琛, 卡马西平, 拉莫三嗪和司替戊醇对丙戊酸及其代谢物药动学的影响[D]. 2021. DOI: [10.27111/d.cnki.ghyku.2021.000139](https://doi.org/10.27111/d.cnki.ghyku.2021.000139).
- 20 Lan X, Mo K, Nong L, et al. Factors influencing sodium valproate serum concentrations in patients with epilepsy based on logistic regression analysis[J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e934275. DOI: [10.12659/MSM.934275](https://doi.org/10.12659/MSM.934275).
- 21 Iapadre G, Balagura G, Zagaroli L, et al. Pharmacokinetics and drug interaction of antiepileptic drugs in children and adolescents[J]. Pediatric Drugs, 2018, 20(5): 429–453. DOI: [10.1007/s40272-018-0302-4](https://doi.org/10.1007/s40272-018-0302-4).
- 22 Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients[J]. Clin Pharmacokinetics, 1995, 29(4): 257–286. DOI: [10.2165/00003088-199529040-00005](https://doi.org/10.2165/00003088-199529040-00005).
- 23 Maglalang PD, Wen J, Hornik CP, et al. Sources of pharmacokinetic and pharmacodynamic variability and clinical pharmacology studies of antiseizure medications in the pediatric population[J]. Clin Transl Sci, 2024, 17(4): e13793. DOI: [10.1111/cts.13793](https://doi.org/10.1111/cts.13793).
- 24 Cloyd JC, Fischer JH, Kriel RL, et al. Valproic acid pharmacokinetics in children. IV. effects of age and antiepileptic drugs on protein binding and intrinsic clearance[J]. Clin Pharmacol Ther, 1993, 53(1): 22–29. DOI: [10.1038/clpt.1993.5](https://doi.org/10.1038/clpt.1993.5).
- 25 Sánchez-Alcaraz A, Quintana MB, López E, et al. Valproic acid clearance in children with epilepsy[J]. J Clin Pharm Ther, 1998, 23(1): 31–34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9756109/>.
- 26 van Dijkman SC, de Jager NCB, Rauwé WM, et al. Effect of age-related factors on the pharmacokinetics of lamotrigine and potential implications for maintenance dose optimisation in future clinical trials[J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(8): 1039–1053. DOI: [10.1007/s40262-017-0614-5](https://doi.org/10.1007/s40262-017-0614-5).
- 27 Tóth K, Büdi T, Kiss Á, et al. Phenocopy conversion of CYP2C9 in epilepsy limits the predictive value of CYP2C9 genotype in optimizing valproate therapy[J]. Personalized Med, 2015, 12(3): 199–207. DOI: [10.2217/pme.14.82](https://doi.org/10.2217/pme.14.82).
- 28 Büdi T, Tóth K, Nagy A, et al. Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children[J]. Epilepsia, 2015, 56(6): 849–855. DOI: [10.1111/epi.13011](https://doi.org/10.1111/epi.13011).

收稿日期: 2024年06月25日 修回日期: 2025年09月26日

本文编辑: 李阳 钟巧妮