

# 丙戊酸药物基因组学的研究进展

毛盼盼<sup>1,2\*</sup>, 宋沧桑<sup>1,2#</sup>, 杜一民<sup>2</sup>, 张阳<sup>1</sup>, 陆维<sup>1</sup>, 包金颖<sup>1,2</sup>(1.昆明市第一人民医院药学部, 昆明 650011; 2.大理大学药学与化学学院, 云南大理 671003)

中图分类号 R971.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3730-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.37

**摘要** 目的:了解丙戊酸(VPA)药物基因组学的研究进展,以期为其临床个体化用药提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,就VPA的代谢、转运和效应通路相关基因多态性对其药效影响的研究进行归纳和总结。结果:VPA的药效受药物代谢相关基因、转运基因和效应通路相关基因的影响。药物代谢酶中葡糖醛酸的代谢途径中的尿苷二磷酸葡糖醛酸基转移酶(UGT)1A6和UGT2B7基因多态性对VPA药效学的影响尚存在争议,线粒体内的 $\beta$ -氧化途径和细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)(主要为CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6和CYP2B6)介导的氧化途径是引起患者给予VPA后发生不良反应的主要原因。转运基因和效应通路相关基因对VPA药效的影响研究具有十分重要的指导意义,但尚缺乏临床对照试验和临床终点数据为VPA相关基因组学指导个体化给药提供可靠依据。结论:随着VPA药物基因组学的不断发展和完善,其更多的功能基因和特性的明确将推动VPA个体化给药的实现,提高患者用药的安全性和有效性。

**关键词** 丙戊酸;药物基因组学;基因多态性;药效;代谢;转运;效应通路

癫痫是一种由脑部异常放电引起的突发性、短暂性和反复性发作的中枢神经系统疾病,其有效的治疗药物以抗癫痫药物(AEDs)为主,大部分癫痫患者用药疗程长甚至需要终生服药。丙戊酸(VPA)作为临床应用广泛的AEDs,常用于治疗癫痫失神发作、强直阵挛性发作和肌阵挛发作等。VPA药动学个体化差异大,临床常采用血药浓度监测方法保证其治疗的安全性和有效性,但仍有少部分患者处于治疗失败或发生不良反应的风险中。VPA体内代谢受多种因素影响,药物基因多态性是VPA疗效和毒副作用存在显著的个体差异的重要原因之一<sup>[1]</sup>。随着药物基因组学的不断发展,VPA代谢相关基因已成为一项研究热点。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就VPA的代谢、转运和效应通路相关基因多态性对其药效影响的研究进行归纳和总结,以期为其临床个体化用药提供参考。

## 1 代谢相关基因多态性

VPA在体内的药动学过程复杂,其主要经肝代谢,包括3条途径:葡糖醛酸代谢途径(占50%)、线粒体内的 $\beta$ -氧化途径(占40%)和细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)介导的氧化途径(占10%)<sup>[2-4]</sup>。

### 1.1 葡糖醛酸代谢途径

尿苷二磷酸葡糖醛酸基转移酶(UGT)是外源性物质在生物体内进行Ⅱ相生物转化最重要的代谢酶,某些基因的突变会导致该酶的活性和功能改变,从而导致严重的药品不良反应甚至致命性的副作用<sup>[5]</sup>。UGT特定亚家族基因表达水平的调节影响着UGT催化的葡糖醛酸化反应,从而决定药物的代谢水平。人类编码的UGT基

因分为UGT1和UGT2两大家族,包括1A、2A和2B共3个亚家族。涉及VPA葡糖醛酸化反应的UGT亚家族主要是1A和2B,包括UGT1A6和UGT2B7。

金蕾等<sup>[6]</sup>的研究探讨了UGT1A6 541A>G基因多态性与VPA血药浓度的相关性,结果显示AA野生纯合型患者的VPA血药浓度显著高于AC杂合型。谭喜莹等<sup>[7]</sup>对UGT1A6另一同工酶552A>C的研究显示,AA野生纯合型患者的VPA血药浓度显著高于AC、CC型。可见,UGT1A6基因多态性与VPA的血药浓度之间存在相关性,且野生纯合型的癫痫患者VPA的血药浓度较高。但也有学者认为,癫痫患者UGT1A6基因多态性与VPA的药效学并没有相关性<sup>[7]</sup>。UGT2B7基因的编码区和启动子区域也存在高度的遗传多态性,影响VPA药效的基因主要包括UGT2B7 C802T和UGT2B7 A268G<sup>[8]</sup>。但是,国内外学者对UGT2B7 C802T基因多态性与VPA药效的相关性的观点不一。部分学者认为,UGT2B7 [UGT2B7\*2(802C>T)]野生型的癫痫患者的酶活性增强,会使VPA的代谢能力增加<sup>[9]</sup>。另一部分学者认为,UGT2B7 [UGT2B7\*2(802C>T)]基因多态性对VPA的药动学影响较小,甚至没有相关性<sup>[10]</sup>。张芹等<sup>[11]</sup>对UGT2B7同工酶UGT2B7 A268G的研究显示,AA野生纯合型癫痫患者的VPA血药浓度高于AG/GG型。另外,UGT1A3、UGT1A4、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10和UGT2B15也参与了VPA的体内代谢过程,其中UGT1A3基因可能与信使RNA(mRNA)和蛋白质功能状态有关<sup>[12-13]</sup>。

### 1.2 线粒体内的 $\beta$ -氧化途径

VPA是一种脂肪酸,可通过线粒体内源性途径进行代谢,而 $\beta$ -氧化是VPA代谢中最主要的氧化途径。VPA经 $\beta$ -氧化代谢的同时,其毒性代谢产物又反作用地影响

\* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0871-67397651。E-mail:1120880019@qq.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药物基因组学、药事管理与临床药学。电话:0871-67390680。E-mail:songcs163@163.com

该过程,从而可能使VPA在机体内蓄积,产生更严重的毒副作用<sup>[14]</sup>。Saruwatari J等<sup>[15]</sup>在超氧化物歧化酶(SOD) 2 rs4880基因多态性与VPA肝损伤的相关性研究中发现,野生纯合型癫痫患者给予VPA时,丙氨酸转氨酶(ALT)和 $\gamma$ -谷氨酰胺转移酶( $\gamma$ -GT)升高的风险将显著高于其他基因型患者[比值比(OR)分别为3.5、3.1]。提示野生纯合型癫痫患者在使用VPA时,应适当降低VPA的给药剂量,避免发生不良反应。

### 1.3 CYP介导的氧化途径

CYP广泛存在于细菌、真菌、植物和动物(肝和小肠)体内。CYP超家族中主要包括CYP1、CYP2和CYP3等3个家族,且各家族中包括了8~10个同工酶。其中,CYP2家族是目前已知的最大、最复杂的CYP家族,包含着CYP2A、CYP2B、CYP2C和CYP2D等亚族,其中影响VPA药效的基因主要包括CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6和CYP2B6。

1.3.1 CYP2C9和CYP2C19的基因多态性 编码人类CYP2C9和CYP2C19酶的基因均位于染色体10q24上,均存在显著的种族差异。CYP2C19\*2在我国人群中的基因频率为30%,在美国黑种人群和白种人群中分别为17%和15%;CYP2C19\*3在我国人群中的基因频率比美国黑种人群和白种人群高(分别为5%、0.4%、4%)<sup>[16]</sup>。韩瑞玲等<sup>[17]</sup>的研究发现,CYP2C19\*1/\*1野生型基因携带者的VPA血药浓度显著低于CYP2C19突变基因型(CYP2C19\*1/\*2、CYP2C19\*1/\*3、CYP2C19\*2/\*2和CYP2C19\*3/\*3)患者。涉及CYP2C9等位基因最多的是CYP2C9\*2和CYP2C9\*3。CYP2C9\*2仅在高加索白种人群中出现,其基因频率为20%;CYP2C9\*3在白种人群和亚洲人群的基因频率分别为3%和10%<sup>[17]</sup>。Ho PC等<sup>[18]</sup>的研究表明,CYP2C9与VPA钠的代谢有关,且不同基因型的携带者代谢VPA钠的能力存在差异,野生型CYP2C9\*1代谢VPA的能力明显强于突变型CYP2C9\*2和CYP2C9\*3。谭喜莹等<sup>[19]</sup>的研究根据携带CYP2C19和CYP2C9突变等位基因的数量,将患者分为基因型CYP2C9\*1\*1合并CYP2C19\*1\*1的野生型纯合子强代谢组(EM)、基因型CYP2C9\*1\*3或CYP2C19\*1\*2或CYP2C19\*1\*3的杂合中间代谢组(IM)和基因型CYP2C9\*3\*3或CYP2C9\*1\*3合并CYP2C19\*1\*3或CYP2C19\*2\*2的突变型纯合子弱代谢组(PM),3组患者的基因频率分别为47.5%、25.0%和27.5%,并且突变基因携带数量与VPA血药浓度呈正相关。PM组患者服用等剂量的VPA时,其血药浓度高于EM组患者。

此外,VPA通过CYP2C9基因进行代谢,其代谢产物4-ene-VPA、4-OH-VPA和5-OH-VPA会导致机体发生严重的不良反应。在体外研究中,CYP2C9产生的上述3种毒性代谢产物占全部代谢产物的75%~80%<sup>[20]</sup>。同时,CYP2C9基因多态性与VPA肝毒性存在一定的相关性。若CYP2C9杂合突变,VPA的代谢产物4-ene-VPA、4-OH-VPA和5-OH-VPA分别减少29%、28%和31%;若

CYP2C9纯合突变,则分别减少61%、73%和58%<sup>[21]</sup>。提示CYP2C9野生型基因对肝损伤较大。其次,CYP2C19基因多态性可能诱导癫痫患者体质量增加和高胰岛素血症,从而增加癫痫患者的心血管疾病发生风险。

1.3.2 CYP2A6和CYP2B6的基因多态性 Aly RH等<sup>[22]</sup>的研究表明,CYP2A6和CYP2B6酶活性的降低是由于CYP2A6\*4和CYP2B6\*6等位基因突变导致的,且CYP2A6\*4和CYP2B6\*6分别为CYP2A6和CYP2B6基因频率最高的基因突变。Guan S等<sup>[23]</sup>的研究统计了CYP2A6和CYP2B6基因多态性在我国人群、高加索人群和日本人群中突变的基因频率,结果显示我国人群的CYP2A6\*4等位基因频率为15.1%,而高加索人群只有0.5%~1.0%。Hiratsuka M等<sup>[24]</sup>的研究表明,我国CYP2A6和CYP2B6基因突变的癫痫患者给予VPA钠时,其剂量应低于常规剂量,避免药物过量引起不良反应。VPA通过CYP2A6和CYP2B6基因代谢也可产生4-ene-VPA、4-OH-VPA和5-OH-VPA等3种毒性代谢产物致肝毒性,但仅占全部代谢产物的20%~25%<sup>[21]</sup>。

## 2 转运相关基因多态性

P糖蛋白(P-gp)由多药耐药基因1(MDR1)编码,位于人类三磷酸腺苷结合盒转运体超家族B1(ABCB1)基因7号染色体长臂上,是一种由ABCB1编码的跨膜转运蛋白,其分子质量为170 kDa。谭兰等<sup>[25]</sup>的研究发现,P-gp在血管内皮细胞和实质细胞上表达,并通过改变AEDs透过血脑屏障的渗透性来改变中枢神经药物的血药浓度。提示MDR1/ABCB1基因多态性在AEDs治疗过程中扮演了一个重要的角色。然而,国内外关于MDR1/ABCB1基因多态性的研究主要集中在难治性癫痫耐药上,未见MDR1/ABCB1基因多态性与VPA药效相关性的报道。学者们在探讨ABCB1 3435C>T基因多态性与难治性癫痫耐药性相关性的研究中发现,ABCB1 3435CC基因型患者发生耐药的风险较其他基因型高<sup>[26]</sup>。

另一转运体ABCC2 rs2273697(1249G>A)是417位缬氨酸转变为异亮氨酸的错义突变。郑义珍等<sup>[27]</sup>的研究表明,ABCC2 rs2273697AA型患者的VPA钠血药浓度显著高于GA型和GG型( $P<0.05$ ),这可能与ABCC2 rs2273697外排转运活性降低有关。该项研究在一定程度上为转运相关基因与VPA药效学和药动学方面的研究奠定了基础。

## 3 效应通路相关基因多态性

癫痫是一种离子通道疾病, $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的浓度对癫痫患者有着重要影响。VPA可改变GABA在大脑中的浓度而发挥抗癫痫作用,其主要途径由 $\alpha$ -酮戊二酸通过三羧酸循环(TCA)生成,随后通过GABA转氨酶(ABAT)转化为琥珀酸半醛,再由琥珀酸半脱氢酶(ALDH5A1)代谢生成琥珀酸<sup>[28]</sup>。2010年,陈娟等<sup>[29]</sup>的研究在斑马鱼自发性癫痫模型中发现了GABA信号通路必需的基因表达下调。编码GABA的基因主要包括ABAT和ALDH5A1。同时,VPA的部分药物作用可通过

阻滞神经钠通道实现。*SCN*基因编码钠离子通道型受体,其表达对AEDs临床应用具有非常重要的影响<sup>[90]</sup>。

Lakhan R等<sup>[91]</sup>的研究表明,*ABAT* rs1731017 TT基因型患者给予VPA治疗的有效率显著低于CC基因型;在针对*SCN2A* rs2304016基因的研究时发现,其可能影响了VPA的离子型受体数量而影响VPA的药效,AG基因型患者的有效率高于AA型;在针对*ALDH5A1*基因多态性的研究时并未发现其与VPA药效的相关性。这一研究结果提示,VPA通路相关基因多态性在VPA治疗疗效发挥中起着重要作用,但现有研究尚不够深入。

#### 4 结论

综上所述,VPA的药效受药物代谢相关基因、转运基因和效应通路相关基因共同影响。药物代谢酶中葡萄糖醛酸的代谢途径中的*UGT1A6*和*UGT2B7*基因多态性对VPA药效学的影响尚存在争议,线粒体内的 $\beta$ -氧化途径和CYP(主要为CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6和CYP2B6)介导的氧化途径是引起患者给予VPA后发生不良反应的主要原因。转运基因和效应通路相关基因对VPA药效的影响的研究具有十分重要的指导意义,但尚缺乏临床对照试验和临床终点数据为VPA相关基因组学指导个体化给药提供可靠依据。随着VPA相关药物基因组学的不断发展和完善,其更多的功能基因和特性的明确将推动VPA个体化给药的实现,提高患者用药的安全性和有效性。

#### 参考文献

[1] Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(4): 271-279.

[2] Argikar UA, Rimmel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10[J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(1): 229-236.

[3] Ferraro TN, Buono RJ. The relationship between the pharmacology of antiepileptic drugs and human gene variation: an overview[J]. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(1): 18-36.

[4] Tan L, Yu JT, Sun YP, et al. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(4): 320-323.

[5] 谭喜莹, 张小萍, 邱召娟. UGT1A6基因多态性与癫痫患者丙戊酸血药浓度相关性研究[J]. *药学与临床研究*, 2014, 22(4): 299-301.

[6] 金蕾, 杨丽杰, 马满玲. 汉族癫痫患者UGT1A6基因多态性对丙戊酸血药浓度的影响[J]. *中国药师*, 2013, 16(6): 802-804.

[7] Chu XM, Zhang LF, Wang GJ, et al. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients[J]. *Eur J*

*Clin Pharmacol*, 2012, 68(10): 1395-1401.

[8] Congiu M, Mashford ML, Slavin JL, et al. UDP-glucuronosyltransferase mRNA levels in human liver disease[J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30(2): 129-134.

[9] 孙银香, 卓文燕, 林虹, 等. UGT2B7 C802T和G211T基因多态性对癫痫患者丙戊酸代谢的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(3): 216-219.

[10] Guo Y, Hu C, He X, et al. Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27(5): 536-542.

[11] 张芹, 唐辉, 吕霄峰, 等. 葡萄糖醛酸转移酶UGT2B7 A268G基因多态性对癫痫儿童丙戊酸血药浓度的影响[J]. *儿科药学杂志*, 2016, 22(3): 33-36.

[12] Argikar UA, Rimmel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10[J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(1): 229-236.

[13] Riedmaier S, Klein K, Hofmann U, et al. UDPglucuronosyltransferase (UGT) polymorphisms affect atorvastatin lactonization in vitro and in vivo[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(1): 65-73.

[14] Lee MS, Lee YJ, Kin BJ, et al. The relationship between glucuronide conjugate level and hepato toxicity after oral administration of valproic acid[J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(7): 1029-1035.

[15] Saruwatari J, Deguchi M, Yoshimori Y, et al. Superoxide dismutase 2 Val16Ala polymorphism is a risk factor for the valproic acid-related elevation of serum aminotransferases[J]. *Epilepsy Res*, 2012, 99(1/2): 183-186.

[16] Desta Z, Zhao X, Shin JG. Clinical significance of the cytochrome P<sub>450</sub>2C19 genetic polymorphism[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(12): 913-958.

[17] 韩瑞玲, 李艳, 吴薇. 癫痫患者CYP2C19基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10(4): 295-297.

[18] 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.

[19] 谭喜莹, 张宇, 王淑云, 等. CYP2C9与CYP2C19基因多态性与癫痫患者丙戊酸血药浓度关系研究[J]. *药学与临床研究*, 2011, 19(2): 123-126.

[20] Kiang TK, Ho PC, Anari MR, et al. Contribution of CYP2C9, CYP2A6, and CYP2B6 to valproic acid metabolism in hepatic microsomes from individuals with the CYP2C9\*1/\*1 genotype[J]. *Toxicol Sci*, 2006, 94(2): 261-271.

[21] Neuman MG, Shear NH, Jacobson PM, et al. CYP2E1-mediated modulation of valproic acid-induced hepatocytotoxicity[J]. *Clin Biochem*, 2001, 34(3): 211-218.

# 2010—2015年美国FDA批准上市的孤儿药研究

王丽\*,皮婷,刘艳秋,古曦,赵方允\*(昆明市延安医院药学部,昆明 650051)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3733-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.38

**摘要** 目的:了解2010—2015年美国FDA批准的孤儿药的情况,为我国孤儿药的相关立法和新药研发提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对2010—2015年美国FDA批准的孤儿药进行统计和分析。结果与结论:2010—2015年美国FDA批准上市的孤儿药共77种,仅2015年就有21种,占该年获批新药的46.67%。获批孤儿药主要是治疗肿瘤、内分泌及代谢系统疾病、心血管疾病、感染性疾病、神经及精神疾病和血液系统疾病等全球高发疾病的药物,其中以抗肿瘤药物为主(38种,占49.35%),主要用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌和白白血病。美国FDA批准的孤儿药的研发企业以美国为主。我国尚无明确的罕见病和孤儿药的定义及相关立法,亟需加快相关立法进程,结合国情开展孤儿药的研发与审批。

**关键词** 孤儿药;罕见药;罕见病;美国食品药品监督管理局

孤儿药又称罕见药,是用于有效预防、治疗和诊断罕见病的药物,由于罕见病患者人数少(仅占总人口数的0.65%~1%),其治疗药物市场需求小、研发难度和成本高,制药企业较少关注其相关治疗药物的研发,因此这类药被形象地称为“孤儿药”<sup>[1-4]</sup>。药物创新是全球医药行业和医药市场快速发展的推动力,带来了巨大的社会效益和经济效益<sup>[5-8]</sup>。美国FDA是世界公认的食品、药品、化妆品和医疗器械等产品品质和效果的最高标准证明机构<sup>[9-11]</sup>。为了解孤儿药的发展情况及重点研发领域,笔者查阅近年来国内外相关文献,对2010—2015年美国FDA批准上市的孤儿药进行统计和分析,以期为我国孤儿药的相关立法和新药研

发提供参考。

## 1 孤儿药的批准上市情况

自1983年美国国会通过《孤儿药法案》以来,美国FDA已经批准了近400种孤儿药上市<sup>[12-15]</sup>。其中,2010—2015年美国FDA批准上市的新药共203种,孤儿药77种,占新药种类的37.93%,该占比整体呈增长趋势,于2015年达到46.67%<sup>[16]</sup>,详见表1。

## 2 获批孤儿药的治疗领域

2010—2015年美国FDA批准上市的孤儿药以抗肿瘤药物为主,共38种(占49.35%),其次为内分泌及代谢系统紊乱药物(8种,占10.39%)、心血管系统疾病药物(5种,占6.49%)、抗感染药物(4种,占5.19%)、神经及

- [22] Aly RH, Amr NH, Saad WE, *et al.* Insulin resistance in patients on valproic acid: relation to adiponectin[J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(3): 169-175.
- [23] Guan S, Huang M, Li X, *et al.* Intra- and inter-ethnic differences in the allele frequencies of cytochrome P<sub>450</sub>2B6 gene in Chinese[J]. *Pharm Res*, 2006, 23(9): 1983-1990.
- [24] Hiratsuka M, Takekuma Y, Endo N, *et al.* Allele and genotype frequencies of CYP2B6 and CYP3A5 in the Japanese population[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 58(56): 417-421.
- [25] 谭兰, 郁金泰, 欧江荣, 等. 细胞色素P<sub>450</sub>等位基因多态性与丙戊酸钠血药浓度的相关性[J]. *临床神经病学杂志*, 2009, 22(3): 168-171.
- [26] Kabota H, Ishihara H, Langmann T, *et al.* Distribution and functional activity of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated proteins in human brain microvascular endothelial cells in hippocampal sclerosis[J]. *Epilepsy*

*Res*, 2006, 68(3): 213-228.

- [27] 郑兴珍, 武士京, 夏敏, 等. 难治性癫痫的耐药性与多药耐药基因MDR1 C3435T多态性的相关研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2009, 26(1): 44-46.
- [28] 武熹. 代谢、转运及效应通路相关基因多态性与丙戊酸钠治疗癫痫疗效的关联性研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [29] 陈娟, 王雪丁, 周列民, 等. 转运体基因多态性对癫痫患者丙戊酸钠血药浓度及临床疗效的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 3(32): 215-217.
- [30] Hortopan GA, Dinday MT, Baraban SC. Spontaneous seizures and altered gene expression in GABA signaling pathways in a mind bomb mutant zebrafish[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(41): 13718-13728.
- [31] Lakhan R, Kumari R, Misra UK, *et al.* Differential role of sodium channels SCN1A and SCN2A gene polymorphisms with epilepsy and multiple drug resistance in the north Indian population[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(2): 214-220.

\* 主管药师。研究方向: 医院药学与临床药学。电话: 0871-63211154。E-mail: wangli530520@126.com

# 通信作者: 主管药师, 硕士。研究方向: 药理学, 医院药学。电话: 0871-63211205。E-mail: zhaofangyun@126.com

(收稿日期: 2016-08-22 修回日期: 2017-02-15)

(编辑: 陶婷婷)