

2016—2018年我院856例患者的丙戊酸钠血药浓度监测结果分析[△]

刘春河^{1*}, 邓莉¹, 赵瑛¹, 谭璐², 朱芮芮², 黄运林³, 黄伟青⁴, 陈文瑛^{2#}(1. 武汉科技大学附属天佑医院药学部, 武汉 430064; 2. 南方医科大学第三附属医院药学部, 广州 510631; 3. 广州增城新塘医院急诊科, 广州 511340; 4. 广州医科大学附属第一医院急诊科, 广州 510000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)03-0344-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.03.18

摘要 目的:为临床合理使用丙戊酸钠提供参考。方法:采用回顾性分析方法,收集2016年1月—2018年12月在武汉科技大学附属天佑医院行丙戊酸钠治疗药物监测的856例患者的监测结果及相关病例资料,统计患者使用丙戊酸钠的剂型、治疗药物监测次数、丙戊酸钠稳态血药浓度监测结果达标情况、给药剂量调整情况以及与卡马西平、氟康唑、碳青霉烯类药物的联用情况等。采用Fisher精确检验分析影响丙戊酸钠稳态血药浓度达标的因素。结果:856例患者共行1 270例次丙戊酸钠治疗药物监测,其中男性407例、女性449例,年龄(38.2±13.8)岁,体质量(52.3±10.0) kg。1 270例次监测中,有554例次的丙戊酸钠稳态血药浓度在50~100 μg/mL范围内,达标率为43.6%。多次监测的患者达标率高于单次监测患者,末次监测达标患者的给药剂量高于首次监测达标患者的给药剂量。丙戊酸钠缓释片组患者的达标率高于丙戊酸钠普通片组,未合用卡马西平/氟康唑组患者的达标率高于合用卡马西平组和合用氟康唑组,未合用碳青霉烯类药物组患者的达标率高于合用碳青霉烯类药物组(*P*均小于0.05)。结论:临床药师应重视丙戊酸钠治疗药物监测,加强患者及其家属相关知识的宣教,尽量使用丙戊酸钠缓释片;当患者合用碳青霉烯类药物或卡马西平、氟康唑时会降低丙戊酸钠的达标水平,需对丙戊酸钠剂量作相应调整。

关键词 丙戊酸钠;稳态血药浓度;治疗药物监测;合理用药;影响因素

Analysis of Blood Concentration Monitoring Results of Sodium Valproate in 856 Patients of Our Hospital from 2016 to 2018

LIU Chunhe¹, DENG Li¹, ZHAO Ying¹, TAN Lu², ZHU Ruirui², HUANG Yunlin³, HUANG Weiqing⁴, CHEN Wenying² (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Tianyou Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510631, China; 3. Dept. of Emergency, Guangzhou Zengcheng Xintang Hospital, Guangzhou 511340, China; 4. Dept. of Emergency, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To reference for the rational use of sodium valproate in clinic. **METHODS:** By retrospective analysis, blood concentration monitoring results of sodium valproate and medical record data in 856 patients were collected from the Affiliated Tianyou Hospital of Wuhan University of Science and Technology during Jan. 2016-Dec. 2018. The dosage form of sodium valproate, monitoring times of therapeutic drugs, monitoring results of steady-state blood concentration of sodium valproate up to the standard, dosage adjustment and the combination with carbamazepin, fluconazol and carbapenem drugs were analyzed. Fisher exact test was used to analyze the factors influencing the steady-state blood concentration of sodium valproate up to the standard. **RESULTS:** A total of 1 270 cases of sodium valproate were monitored in 856 patients, involving 407 males and 449 females, with age of (38.2±13.8) years and body mass of (52.3±10.0) kg. Among 1 270 cases of monitoring, steady-state blood concentration of sodium valproate in 554 cases were in the range of 50-100 μg/mL, and 43.6% of which reached the standard. The rate of reaching the standard in patients with multiple monitoring was higher than patients with single monitoring; the dosage of patients with last monitoring reaching the standard was higher than that of patients with the first monitoring reaching the standard. The rate of reaching the standard in Sodium valproate sustained-release tablet group was higher than general Sodium valproate tablet group; the carbamazepin/fluconazol free group was higher than the carbamazepin combination group and fluconazol combination group; the carbapenem free group was higher than the carbapenem combination group (all *P*<0.05). **CONCLUSIONS:** Clinical

[△] 基金项目:广东省省级科技计划项目(No.2014A020212561)

* 主管药师。研究方向:药理学。电话:027-51228426。E-mail: 3551851542@qq.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话: 020-62784827。E-mail: chenwenying2016@163.com

pharmacists should pay attention to the monitoring of sodium valproate treatment drugs, strengthen the publicity and education of patients and their families, and try to use Sodium valproate sustained-release tablets. When patients additionally receive carbapenem drugs like carbamazepin or fluconazol,

the standard level of sodium valproate will be reduced, then the dosage of sodium valproate should be adjusted.

KEYWORDS Sodium valproate; Steady-state blood concentration; Treatment drug monitoring; Rational drug use; Influential factors

癫痫是常见的神经系统疾病之一,在中国人群的患病率约为0.4%~0.7%,被世界卫生组织(WHO)列入全世界五个主要防治的神经精神疾患之一^[1]。长期癫痫可导致患者智力减退、精神异常、记忆力低下,进而致使患者独立生活和工作能力下降,给患者家庭和社会造成较大的负担。丙戊酸钠是常用的一线广谱抗癫痫药物,临床用于治疗全面性癫痫,包括失神发作、肌阵挛发作、强直阵挛发作、失张力发作及混合型发作、特殊类型综合征(West综合征、Lennox-Gastaut综合征)等,以及用于部分性癫痫的治疗如局部癫痫发作、伴有或不伴有全面性发作。有研究表明,丙戊酸钠既可作为单药治疗也可作为辅助用药治疗各种类型的癫痫发作^[2]。但由于丙戊酸钠在人体内的药动学个体差异较大,造成其血药浓度波动大、剂量与血药浓度成非线性关系^[3]。当丙戊酸钠血药浓度偏低时,可能导致患者癫痫等症状得不到有效控制;当丙戊酸钠血药浓度过高时,可能会引发患者出现神经系统、血液系统等严重不良反应,以及肝毒性和肥胖为代表的常见不良反应^[4]。因此,需要个体化地对丙戊酸钠进行血药浓度监测,将其稳态血药浓度控制在50~100 μg/mL范围内,以最大程度确保癫痫患者长期使用丙戊酸钠的安全性及有效性^[1,5]。通过监测血药浓度仍然是目前临床较为简便和直观判断药物疗效与不良反应的常用手段。武汉科技大学附属天佑医院(以下简称“我院”)自2016年起开展丙戊酸钠的治疗药物监测项目,本文通过对2016年1月—2018年12月我院856例患者的丙戊酸钠治疗药物监测结果进行统计,分析导致丙戊酸血药浓度超标的常见因素,为进一步促进丙戊酸钠合理应用及制订相关应用规范提供参考。

1 资料来源

回顾性收集2016年1月—2018年12月在我院行丙戊酸钠治疗药物监测的患者信息,共纳入856例患者,涉及1 270例次监测,其中部分患者由于出现丙戊酸钠治疗无效、出现疑似相关不良发应、调整丙戊酸钠剂量等状况,进行了多次丙戊酸钠治疗药物监测。在检验管理信息系统中调取上述患者的丙戊酸钠监测结果,通过电子病历系统查阅患者的姓名、性别、年龄、体质量、使用丙戊酸钠前1周内肝功能指标[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、总胆红素(TBIL)]水平、住院天数、基础疾病、临床诊断、丙戊酸钠的剂型、丙戊酸钠的给药方式及合并用药信息等。

2 方法

2.1 丙戊酸钠的剂型与给药方式统计

856例患者在我院使用的丙戊酸钠药品剂型分为缓释片及普通片,分别为丙戊酸钠缓释片[商品名:德巴金,赛诺菲安万特(杭州)制药有限公司,批准文号:国药

准字H20010595,规格:500 mg]和丙戊酸钠片(山东仁和堂药业有限公司,批准文号:国药准字H19983059,规格:200 mg)。丙戊酸钠缓释片的成年患者用量为每日口服1次,每次剂量按20~30 mg/kg计算;6岁以上儿童患者用量为每日口服1次,每次剂量按30 mg/kg计算。丙戊酸钠片的成人患者用量为每日口服3次,每次1~2片;6岁以上儿童患者用量为每日口服3次,每次0.5~1片。

2.2 丙戊酸钠的治疗药物监测

丙戊酸钠的疗效与不良反应均与其稳态血药浓度相关。由于丙戊酸钠的半衰期为8~20 h,由此推算使用丙戊酸钠后约5 d可达稳态。亦有研究报道,丙戊酸钠约5 d达稳态,建议在给药后第5天行稳态血药谷浓度的监测^[6]。因此,我院丙戊酸钠治疗药物监测指导建议连续服用丙戊酸钠5 d后,在下一剂给药前30 min,采集患者空腹静脉血3~4 mL,置于促凝血管中,常温下5 000 r/min离心5 min,收集上清液300 μL,采用雅培AxSYM全自动免疫分析系统进行丙戊酸钠的定量分析,检测丙戊酸钠的稳态血药浓度,检测过程控制在室温4 h内完成。若怀疑患者中毒或必要时,可随时抽静脉血进行丙戊酸钠的稳态血药浓度检测。

2.3 数据处理

根据文献研究结果,我院规定丙戊酸钠的稳态血药浓度在50~100 μg/mL范围内为达标^[7-8],据此统计1 270例次丙戊酸钠治疗药物监测结果的达标率和856例患者首次、末次丙戊酸钠治疗药物监测结果的达标率及丙戊酸钠给药剂量。根据使用的丙戊酸钠剂型将856例患者分为丙戊酸钠缓释片组与丙戊酸钠普通片组,根据合并用药中是否存在卡马西平、氟康唑分为合用卡马西平组、合用氟康唑组、未合用卡马西平/氟康唑组;根据合并用药中是否存在碳青霉烯类药物(美罗培南、亚胺培南),分为合用碳青霉烯组与未合用碳青霉烯组,比较对应两组患者的丙戊酸钠达标率。分类变量以构成比表示,正态分布的连续变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布连续变量以中位数(M)[第1四分位数(Q_1),第3四分位数(Q_3)]表示。构成比采用 χ^2 检验,组间两两比较采用Fisher精确检验。数据采用SPSS 17.0软件进行统计学处理, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者基本情况

共纳入856例患者,涉及1 270例次丙戊酸钠治疗药物监测。856例患者中,男性407例(占47.53%)、女性449例(占52.45%);年龄(38.2 ± 13.8)岁;体质量(52.3 ± 10.0) kg;肝功能指标ALT、AST、TBIL检测值落在正常范围5.0~40.0 U/L、8.0~40.0 U/L、1.7~17.1 μmol/mL

以外的患者占比分别为22.9% (196/856)、25.7% (220/856)、34.8% (298/856);出院临床诊断主要集中在各种类型的癫痫,其中有37.6% (322/856)的患者合并感染;有40% (514/856)的患者存在基础疾病,包括高血压、脑梗塞或脑出血等;有166例患者因无法自主饮食,临床采用鼻腔给药的方式进行给药。患者的基本情况见表1。

表1 患者的基本情况(n=856)

项目	结果
年龄($\bar{x} \pm s$),岁	38.2 ± 13.8
性别(男性/女性),例	407/449
体质量($\bar{x} \pm s$),kg	52.3 ± 10.0
民族(汉族/其他),例	782/74
丙戊酸钠给药方式(口服/鼻腔给药),例	690/166
丙戊酸钠稳态血药浓度($\bar{x} \pm s$), $\mu\text{g/mL}$	49.7 ± 10.0
住院天数($\bar{x} \pm s$)	17.3 ± 7.6
死亡,例(占比)	68(7.9%)
肝功能指标[M(Q ₁ ,Q ₃)]	
ALT,U/L	36.4(18.7,44.5)
AST,U/L	38.2(22.5,48.5)
TBIL, $\mu\text{mol/mL}$	25.1(15.6,25.7)
合并用药,例	
卡马西平	151
氟康唑	188
碳青霉烯类药物	176
出院临床诊断,例(占比)	
各种类型癫痫	511(59.7%)
各种类型癫痫+感染	279(32.6%)
脑外伤	23(2.7%)
脑外伤+感染	43(5.0%)
基础疾病,例(占比)	
无	514(60.0%)
高血压	219(25.6%)
脑梗塞或脑出血	67(7.8%)
高血压合并脑出血	22(2.6%)
尿路结石或感染	20(2.3%)
糖尿病	14(1.6%)

3.2 丙戊酸钠的达标率和给药剂量

1 270例次丙戊酸钠治疗药物监测中,稳态血药浓度在 $<50 \mu\text{g/mL}$ 、 $50 \sim 100 \mu\text{g/mL}$ 、 $>100 \mu\text{g/mL}$ 范围内的结果分别为633、554、83例次,达标率为43.6%。

856例患者住院期间进行丙戊酸钠治疗药物监测1、2、3、4、5、 >5 次者分别为686、58、43、35、19、15例;其首次稳态血药浓度监测结果达标者分别为230、22、16、12、5、6例,占比分别为33.5% (230/686)、37.9% (22/58)、37.2% (16/43)、34.2% (12/35)、26.3% (5/19)、33.3% (5/15)。在实际临床工作中,由于每个患者对丙戊酸钠敏感程度具有个体差异性,所以存在即使患者丙戊酸钠稳态血药浓度在达标范围内但仍然会出现癫痫症状没有得到有效控制或出现不良反应的情况。针对此类患者,仍然需要进行丙戊酸钠的给药剂量调整。686例只监测1次的患者中,有543例进行了丙戊酸钠给药剂量调整,但由于患者因临床症状缓解或不良反应得到控制、出院等原因未再次复查丙戊酸钠血药浓度,因此无法判断剂

量调整对丙戊酸钠血药浓度的影响。比较单次监测和多次监测患者的达标率,发现多次监测患者的达标率高于单次监测患者。从监测多次的患者结果中可以看出,进行给药剂量调整的患者比例较高,末次监测的稳态血药浓度达标率也高于其首次监测的达标率。分析稳态血药浓度达标患者的给药剂量发现,末次监测达标患者的给药剂量高于首次监测达标患者的给药剂量。856例患者住院期间丙戊酸钠治疗药物监测情况见表2。

表2 856例患者住院期间丙戊酸钠治疗药物监测情况
Tab 2 Results of sodium valproate monitoring in 856 patients during hospitalization

监测次数	例数	首次监测		给药剂量调整例数(占比)	末次监测	
		达标率,%(达标例数/总例数)	达标患者给药剂量($\bar{x} \pm s$),mg/kg		达标例数(占比)	达标患者给药剂量($\bar{x} \pm s$),mg/kg
1	686	33.5(230/686)	28.3 ± 6.7	543(74.2%)		
2	58	37.9(22/58)	35.6 ± 7.9	35(60.3%)	65.7(23/35)	39.9 ± 11.2
3	43	37.2(16/43)	44.3 ± 12.8	23(53.5%)	73.9(17/23)	46.4 ± 9.7
4	35	34.2(12/35)	38.5 ± 4.6	27(77.1%)	81.5(22/27)	49.1 ± 13.0
5	19	26.3(5/19)	35.5 ± 6.9	17(89.5%)	82.4(14/17)	43.6 ± 12.7
>5	15	33.3(5/15)	41.7 ± 8.6	15(100.0%)	80.0(12/15)	48.6 ± 10.1

3.3 影响丙戊酸钠稳态血药浓度的单因素分析

Fisher精确检验单因素分析结果显示,丙戊酸钠缓释片组患者的达标率高于丙戊酸钠片组,未合用卡马西平/氟康唑组患者的达标率高于合用卡马西平组和合用氟康唑组,未合用碳青霉烯类药物组患者的达标率高于合用碳青霉烯类药物组。丙戊酸钠给药剂型以及其与卡马西平、氟康唑、碳青霉烯类药物合用均对丙戊酸钠稳态血药浓度的达标率有显著影响($P < 0.05$),具体结果见表3。

表3 给药剂型及合并用药对丙戊酸钠稳态血药浓度达标率的影响结果

Tab 3 Effects of dosage form and drug combination on the rate of steady-state blood concentration of sodium valproate reaching the standard

影响因素	分组	达标例数/总例数	达标率,%	P
剂型	丙戊酸钠缓释片组	388/608	63.8	<0.05
	丙戊酸钠普通片组	68/248	27.4	
合用卡马西平	合用卡马西平组	30/151	19.9	<0.05
	未合用卡马西平/氟康唑组	275/517	53.2	
合用氟康唑	合用氟康唑组	51/188	27.1	<0.05
	未合用卡马西平/氟康唑组	275/517	53.2	
合用碳青霉烯类药物	合用碳青霉烯类药物组	13/176	7.4	<0.05
	未合用碳青霉烯类药物组	368/680	54.1	

4 讨论

4.1 我院丙戊酸治疗药物监测情况分析

分析我院2016年1月—2018年12月1 270例次丙戊酸钠治疗药物检测数据发现,仅43.6%的标本检测结果落在了目标治疗范围之内,提示我院丙戊酸钠治疗药物检测达标率较低。不达标的标本检测结果中有633例次的稳态血药浓度 $<50 \mu\text{g/mL}$,提示我院丙戊酸钠治疗药物浓度水平整体偏低。针对此问题进行分析,发现可能由于以下原因导致:(1)我院使用丙戊酸钠的患者中,癫痫

合并感染、脑出血、脑梗塞等的患者较多,存在较多合并用药;同时,约有近20%的患者因无法自主饮食而采取鼻腔给药,可能造成药物吸收下降、代谢清除加快导致血药浓度降低。(2)医师习惯从小剂量开始使用丙戊酸钠,这与部分文献报道丙戊酸钠治疗药物监测结果偏低的原因^[9]类似。(3)患者存在掰开或嚼服丙戊酸钠缓释片等服药错误的情况。(4)部分医师对丙戊酸钠治疗药物监测时机不清楚,在药物浓度未达稳态前即进行了抽血。(5)医师对丙戊酸钠治疗药物监测结果的临床意义了解不深入,调整给药剂量后,对血药浓度复查没有及时跟进。

4.2 剂型对丙戊酸钠血药浓度的影响

我院使用的丙戊酸钠主要有普通片和缓释片两种剂型。由表3数据显示,我院使用丙戊酸钠缓释片的患者丙戊酸钠稳态血药浓度达标率显著高于使用丙戊酸钠片的患者(63.8% vs. 27.4%, $P < 0.05$)。这与文献报道的结果类似,如He XS、Liu LL等^[10-11]研究发现,单用丙戊酸钠缓释片组患者平均血药浓度明显高于单用普通片患者,且疗效更好。丙戊酸钠普通片在体内代谢快,同样给药方式下,其稳态血药谷浓度偏低。由于我院部分重症患者无法自主饮食多采用鼻腔给药,其主要给药方式为普通片研磨加水后,推注入鼻饲管,这过程中可能存在药粉残留于研钵和注射器中,另外鼻腔给药患者存在胃食管反流等^[12-13],均可能是造成使用丙戊酸钠普通片患者稳态血药浓度达标率低的原因。

4.3 肝功能对丙戊酸钠血药浓度的影响

丙戊酸钠在人体内经肝代谢,因此患者的肝功能可影响丙戊酸钠的稳态血药浓度。由表1数据可知,本研究纳入的856例患者的ALT、AST、TBIL均值均处于正常范围内,但标准差较大,说明部分患者肝功能可能异常。这部分肝功能异常的患者很有可能是导致我院丙戊酸钠稳态血药浓度达标率低的因素之一。针对肝功能异常人群,药师应当加强丙戊酸钠治疗药物监测力度,以保障特殊人群使用丙戊酸钠的有效性与安全性。

4.4 合并用药对丙戊酸钠血药浓度的影响

由于大部分药物均经肝代谢,因此丙戊酸钠在体内的代谢过程不可避免地会受到合并用药的影响。有研究报道,在临床抗癫痫治疗时,合并使用卡马西平可诱导肝药酶活性,加速丙戊酸钠经肝代谢,缩短代谢半衰期,降低血药浓度^[14-15]。由表3数据可知,151例合用卡马西平的患者中,仅30例患者的丙戊酸钠稳态血药浓度达标,其达标率显著低于未合用卡马西平/氟康唑的患者(19.9% vs. 53.2%, $P < 0.05$)。我院使用丙戊酸钠的患者中,37.6%的患者合并有感染,其中存在真菌感染的癫痫患者在我院使用的抗真菌药物为三唑类抗真菌药氟康唑。氟康唑是一种肝药酶抑制剂,能抑制肝药酶活性,减慢丙戊酸钠经肝代谢,延长其代谢半衰期,可导致丙戊酸钠稳态血药浓度偏高^[9,16]。由表3数据亦可以看到,188例合用氟康唑的患者的丙戊酸钠稳态血药浓度

达标率显著低于未合用卡马西平/氟康唑的患者(27.1% vs. 53.2%, $P < 0.05$)。此外,176例合用碳青霉烯类药物的患者中,仅13例患者的丙戊酸钠稳态血药浓度达标,其达标率显著低于未合用碳青霉烯类药物的患者(7.4% vs. 54.1%, $P < 0.05$),与文献^[17-19]报道的使用美罗培南前后丙戊酸钠的稳态血药浓度有显著差异,合用美罗培南显著降低了丙戊酸钠血药浓度的结论一致。碳青霉烯类药物丙影响戊酸钠稳态血药浓度的可能机制包括:(1)抑制丙戊酸钠在小肠绒毛上皮细胞的吸收;(2)通过阻碍多药耐药相关蛋白(MRPs)载体,改变丙戊酸钠的血浆蛋白结合率,抑制丙戊酸钠进入血浆,影响丙戊酸钠的分布;(3)尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶可将丙戊酸钠葡萄糖苷化,碳青霉烯类药物可上调尿苷二磷酸葡萄糖醛酸,增加丙戊酸钠的葡萄糖苷化,降低游离丙戊酸钠的血药浓度^[20-21]。

5 结语

针对我院使用丙戊酸钠的患者,应推广使用丙戊酸钠缓释片,制订鼻腔给药相关临床操作的用药补充策略,加强临床药师在丙戊酸钠给药方式及对肝功能障碍、合并用药较多的患者的服务与干预。针对丙戊酸钠与碳青霉烯类药物或卡马西平、氟康唑的联用问题,一方面,药师应当加强患者及其家属相关知识的宣教,避免临床联合使用这两类药物;另一方面,我院已启用合理用药系统,如遇到上述联合用药会弹出提示,由于患者合用碳青霉烯类药物或卡马西平、氟康唑时会降低丙戊酸钠的达标水平,所以需对丙戊酸钠剂量作相应调整。

参考文献

- [1] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南: 癫痫病分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 11.
- [2] 陈亚楠, 张媿, 徐善森, 等. 丙戊酸钠联用新型抗癫痫药对癫痫患儿血氨的影响[J]. 中国临床药理学, 2016, 32(15): 1378-1380.
- [3] 李烈权. 丙戊酸钠治疗癫痫的血药浓度监测与分析[J]. 中国临床药理学, 2013, 29(8): 631-632.
- [4] ZHANG ZQ, DONG WC, YANG XL, et al. The influence of plasma albumin concentration on the analysis methodology of free valproic acid by ultrafiltration and its application to therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(6): 776-782.
- [5] PATSALOS PN, BERRY DJ, BOURGEOIS BF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(7): 1239-1276.
- [6] 郭雪芬. 丙戊酸钠的血药浓度监测和合理用药分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(26): 101-102.
- [7] 蒋艳, 钱爱而, 邹素兰, 等. 丙戊酸血药浓度监测的临床评

GRIN2B 基因多态性与闽南地区汉族人群癫痫的相关性研究[△]

连霞*,郑丽群,钱小容,赵佳丽,费燕[#](中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药学科,福建漳州 363000)

中图分类号 Q343.1²;R742.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)03-0348-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.03.19

摘要 目的:探讨N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体亚基基因GRIN2B多态性与闽南地区汉族人群癫痫的相关性。方法:采用回顾性研究方法,选取2017年1月—2018年5月在厦门大学附属东南医院进行体检的167例健康人员为对照组,监测过丙戊酸钠血药浓度的163例癫痫患者为癫痫组,采集两组受试者的临床资料及外周血。对受试者GRIN2B基因rs11055514、rs11055515、rs12814951、rs74816802、rs2160517、rs2193149、rs966664、rs1805476、rs1806201、rs1805522、rs3764030、rs1019385等12个位点进行基因分型。采用Haploview 4.2软件进行连锁不平衡(LD)分析;采用Pearson相关性分析进行单倍型分析;采用基因型检验(GE-NO)、趋势 χ^2 检验(TREND)、显性基因检验(DOM)和隐性基因检验(REC)统计两组受试者GRIN2B基因12个位点的野生纯合子(AA)、突变杂合子(Aa)及突变纯合子(aa)基因型的分布差异;采用Logistic回归模型分析GRIN2B基因12个位点的致癫痫相关性。结果:两组受试者GRIN2B基因12个位点均符合Hardy-Weinberg平衡定律($P>0.05$);由rs11055514、rs11055515、rs12814951、rs74816802、rs2160517、rs2193149、rs966664组成的结构域1(Block1)和由rs3764030、rs1019385组成的Block2各位点之间存在明显LD现象($D'>0.9, r^2>1/3$);block1中的CGGACAG单倍体与癫痫的发生存在相关性($P<0.05$);rs74816802、rs2193149位点在两组间分布的差异具有统计学意义($P<0.05$);rs2193149位点突变可能有致癫痫作用(等位基因的加和作用:OR=1.529, L95=1.017, P=0.041)。结论:GRIN2B基因rs2193149位点突变可能是闽南地区汉族人群癫痫致病的相关危险因素之一。

关键词 N-甲基-D-天冬氨酸;GRIN2B;基因多态性;癫痫;相关性

- 价[J].中国药房,2007,18(23):1839-1840.
- [8] SHAIKH AS, LIU H, LI Y, et al. Therapeutic drug monitoring of valproic acid[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018, 31(4): 1773-1776.
- [9] 潘雯,左成淳,潘坤明,等.影响住院患者丙戊酸钠血药浓度达标因素的回顾性研究[J].中国医院药学杂志,2018,38(21):2213-2217.
- [10] HE XS, LIAO WP, DENG YH, et al. Comparison of the valproate plasma levels and clinical efficacy in patients with epilepsy between conventional preparation sand sustained-release preparations of sodium valproate[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2003, 23(7):415-416.
- [11] LIU LL, ZENG Y. Clinical analysis on blood concentration of sodium valproate[J]. *Pract Pharm Clin Remed*, 2013, 16(5):429-432.
- [12] WU DL, CHEN ZG, DOU WQ, et al. Influence of nasal feeding on serum concentration of valproic acid[J]. *Herald Med*, 2013, 32(2):258-260.
- [13] 彭敏,邓楠.丙戊酸钠的血药浓度及其影响因素分析[J].中国药房,2013,24(26):2422-2426.
- [14] JANKOVIC SM, MILOVANOVIC JR, JANKOVIC S. Factors influencing valproate pharmacokinetics in children and adults[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2010, 48(11):767-775.
- [15] CARVALHO IV, CARNEVALE RC, VISACRI MB, et al. Drug interaction between phenytoin and valproic acid in a child with refractory epilepsy: a case report[J]. *J Pharm Pract*, 2014, 27(2):214-216.
- [16] 万昆,张奕奕,周成合,等.抗真菌药物氟康唑研究新进展[J].中国抗生素杂志,2012,37(1):8-15,20.
- [17] TAHA FA, HAMMOND DN, SHETH RD. Seizures from valproate carbapenem interaction[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(4):279-281.
- [18] MIRANDA HERRERO MC, ALCARAZ ROMERO AI, ESCUDERO VILAPLANA V, et al. Pharmacological interaction between valproic acid and carbapenem: what about levels in pediatrics[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(2):155-161.
- [19] VÉLEZ DÍAZ-PALLARÉS M, DELGADO SILVEIRA E, ALVAREZ DÍAZ AM, et al. Analysis of the valproic acid-meropenem interaction in hospitalized patients[J]. *Neurologia*, 2012, 27(1):34-38.
- [20] 杨杰,张伟群.碳青霉烯类抗生素与丙戊酸钠相互作用的特点、机制及临床意义[J].现代诊断与治疗,2014,25(9):1973-1975.
- [21] 刘瑞丽,韩伟.兔体内美罗培南对丙戊酸钠稳态血药浓度及药动学的影响[J].中国医院药学杂志,2012,32(18):1459-1462.

[△]基金项目:漳州市自然科学基金课题(No.ZZ2017J41);解放军第一七五医院青年苗圃基金资助项目(No.17Y023)

*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0596-2975685。E-mail: xialian2014@163.com

[#]通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0596-2975795。E-mail: feiyanfy@126.com

(收稿日期:2019-05-17 修回日期:2019-11-18)

(编辑:邹丽娟)