

基因多态性与癫痫患者卡马西平耐药相关性的Meta分析

王萍^{1,2*},周伯庭^{1,2},朱樱^{1,2},尹桃^{1,2#}(1.中南大学湘雅医院药剂部,长沙 410008;2.中南大学药学院,长沙 410013)

中图分类号 R971⁺.6; R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4584-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.25

摘要 目的:探讨基因多态性与癫痫患者卡马西平耐药的关系,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EM-Base、Web of knowledge数据库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库,收集基因多态性与癫痫患者卡马西平耐药的遗传关联研究,采用Rev Man 5.2.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入8项研究,合计1 159例患者,包括6个基因的10个多态,对其中3个多态进行综合分析评价。Meta分析结果显示,基因ABCB1 C3435T与卡马西平耐药有相关性[OR=1.65, 95%CI(1.17, 2.33), $P=0.004$],基因ABCB1 G2677T/A、SCN1A IVS5-91G>A与卡马西平耐药无相关性[OR=0.39, 95%CI(0.08, 1.91), $P=0.25$; OR=0.79, 95%CI(0.51, 1.22), $P=0.29$]。结论:基因ABCB1 C3435T与卡马西平耐药是相关的,G等位基因是卡马西平耐药的危险因素。由于纳入研究样本量较小,质量一般,该结论尚需大样本、高质量的遗传关联研究进一步验证。

关键词 卡马西平;基因多态性;癫痫;耐药;Meta分析

Relationship of Genetic Polymorphism with Carbamazepine Resistance in Epileptic Patients: A Meta-analysis
WANG Ping^{1,2}, ZHOU Bo-ting^{1,2}, ZHU Ying^{1,2}, YIN Tao^{1,2}(1.Dept. of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2.School of Pharmacy, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the relationship of genetic polymorphisms with carbamazepine resistance in epileptic patients, and to provide systematic evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, EMBase, Web of knowledge database, CNKI, CBM, Wangfang data base, VIP, genetic association studies about the relationship of genetic polymorphisms with carbamazepine resistance in epileptic patients were collected, and Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2.3 statistical software. RESULTS: 8 studies were included, involving 1 159 patients and 10 polymorphisms of 6 genes, 3 polymorphisms of which were analyzed and evaluated comprehensively. Meta-analysis showed that ABCB1 C3435T was associated with carbamazepine resistance [OR=1.65, 95%CI(1.17, 2.33), $P=0.004$]; ABCB1 G2677T/A and SCN1A IVS5-91G>A were not associated with carbamazepine resistance [OR=0.39, 95%CI(0.08, 1.91), $P=0.25$; OR=0.79, 95%CI(0.51, 1.22), $P=0.29$]. CONCLUSIONS: ABCB1 C3435T is associated with carbamazepine resistance, and G allele may be a risk factor for carbamazepine resistance. In view of small scale and low quality of the included research, these conclusions need to be supported by larger and high quality genetic association analysis.

KEYWORDS Carbamazepine; Genetic polymorphisms; Epilepsy; Drug-resistant; Meta-analysis

癫痫是一种常见的神经系统疾病,是大脑神经元过度放电引起的神经系统功能失常的脑部疾病。目前,癫痫的治疗主要是控制发作,而控制发作的有效手段是药物,临床上常见的抗癫痫药能有效控制70%~80%患者的发作,但是仍有20%~30%的患者疗效不佳或无疗效^[1-2],所以耐药是抗癫痫药物使用中存在的重要问题。

卡马西平是一线的抗癫痫药物,主要用于治疗癫痫单纯性、复杂性部分发作,以及全身性强直-阵挛、强直阵挛发作。

由于具有良好的抗癫痫作用,卡马西平在临床上应用广泛,但也不可忽视其在应用过程中出现的问题,如耐药、严重不良反应(Steven-Johnson综合征)等^[3-4]。关于卡马西平不良反应的基因多态性研究,结论基本一致。例如,中国人等亚裔人群服用卡马西平引起的严重皮肤反应与HLA-B*1502有关^[5-7],而高加索人群无此相关性^[8]。而卡马西平耐药性的问题尚存一定争议,有的研究表明ABCB1基因多态性会影响P糖蛋白(P-gp)的表达和活性^[9],与卡马西平耐药有关^[9-10],但也有人得

Intratumoral lymphocyte density in serous ovarian carcinoma is superior to ERCC1 expression for predicting response to platinum-based therapy[J]. *Virchows Arch*, 2011, 459(2):183.

* 药师,硕士。研究方向:临床药学及个体化用药。电话:0731-84327265。E-mail:wangliu200798@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0731-84327453。E-mail:simon863@vip.sina.com

[13] 丰有吉,沈铿.妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:340-353.

[14] 孙冬岩,吴绪峰.新辅助化疗在晚期上皮性卵巢癌治疗中的作用[J].药品评价,2012,9(9):27.

[15] 宋勇,吴颖,申萍.进展期非小细胞肺癌中ERCC1单核苷酸多态性与铂类化疗敏感性的Meta分析[J].循证医学,2009,9(2):98.

(收稿日期:2014-08-18 修回日期:2014-10-08)

出相反的结论^[11-12]。因此,本研究拟采用Meta分析的方法定量评价基因多态性与癫痫患者卡马西平耐药的关系,以为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、EMBase、Web of knowledge 中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普中文科技期刊数据库,英文关键词包括:“carbamazepine”“resistance”“resistant”“pharmacoresistance”“polymorphism (s)”“SNP”“mutation”及它们之间的组合;中文关键词包括:“卡马西平”“耐药性”“基因多态性”。检索时限为各数据库建库起至2014年3月。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 纳入国内外公开发表的基因多态性与癫痫患者卡马西平耐药的遗传关联研究。语种限定为中文和英文。研究对象为服用卡马西平进行单药治疗的癫痫患者,年龄和性别不限。所有研究有完整的基因分型数据,报道了耐药组和敏感组的观察人数,并对耐药有明确定义。

1.2.2 排除标准 ①重复发表的文献;②与卡马西平耐药不相关的文献;③无卡马西平单药治疗患者的基因分型或耐药组人数的文献。

1.3 资料提取与质量评价

纳入文献提取的内容包括:发表时间、第一作者,研究人群的基本情况、样本量、基因分型方法、基因及多态性位点、基因型频率、卡马西平耐药及不耐药患者人数、卡马西平耐药的定义等内容。

本研究根据 STREGA 原则评价纳入文献的质量,具体包括以下6个方面:(1)样本量的确定;(2)癫痫耐药的诊断是否标准;(3)分组匹配情况;(4)是否符合哈迪-温伯格(Hardy-Weinberg)平衡;(5)基因分型方法是否合理;(6)数据是否充分^[13]。每项1分,总分 ≥ 3 分的研究,认为文献质量可靠。文献中的数据均由两位不同的研究者按照相同的标准独立操作,完成后交叉核对,意见不一致的地方通过讨论解决。

1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.2.3 统计软件进行 Meta 分析。计算基因型频率的比值比(OR)和95%可信区间(CI),衡量卡马西平耐药的发生风险。先通过 q 检验法进行异质性检验,根据所得 P 值和 I^2 进行判断。当 $P < 0.1$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 时,异质性显著,找出异质性来源,选用随机效应模型进行分析,将各研究的效应合并加权后,评价总体的 OR 值和95% CI;当 $P \geq 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$ 时,异质性不显著,选用固定效应模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。同时,本研究采用倒漏斗图和失安全系数法检测发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到137篇相关文献,阅读标题和摘要,排除107篇文献,包括其他疾病、药物研究61篇,动物模型研究8篇,体外研究15篇,临床用药23篇。剩下的30篇文献通过阅读全文作进一步的筛选,排除卡马西平血药浓度、不良反应的基因多态性研究及无卡马西平耐药患者基因型的研究,最终纳入8篇(项)研究。文献筛选过程详见图1。

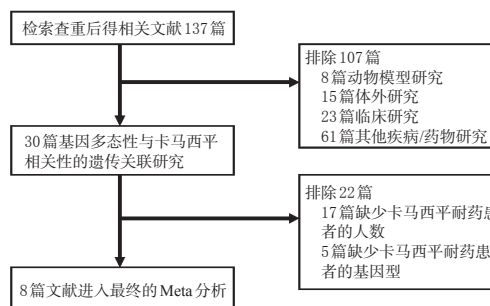


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow diagram of literature selection

2.2 纳入研究基本信息与质量评价结果

纳入研究共涉及6个基因的10个突变点,其中 ABCB1 C3435T 的研究有5篇,ABCB1 G2677T/A 的研究有2篇,SCN1A IVS5-91G>A 的研究有3篇,其他位点各有1篇。纳入研究基本信息及质量评价结果与基因多态性详见表1、表2。

表1 纳入研究基本信息及质量评价结果

Tab 1 Characteristics and quality evaluation of the included studies

第一作者及发表年份	人群(国家)	基因	位点	卡马西平耐药例数	卡马西平敏感例数	分型方法	卡马西平耐药定义	Hardy-Weinberg平衡	样本量确定	数据是否充分	STREGA质量评分	
Soobitha(2013) ^[6]	亚洲(马来西亚)	ABCB1	C3435T	152	162	聚合酶链式反应-荧光定量	发作控制不佳	$P \geq 0.05$	未描述	否	4	
			G2677T/A	152	162							
			ABCC2	G1249A	152							162
			-24C>T	152	162							
Meng(2011) ^[11]	亚洲(中国)	ABCB1	C3435T	24	60	聚合酶链式反应-限制性长度多态	发作频率不变或减少未达到50%的情况持续1年以上	$P \geq 0.05$	未描述	否	4	
			G2677T/A	24	59							
			C1236T	24	60							
Ewa(2013) ^[12]	欧洲(波兰)	CYP3A5	CYP3A5*3	46	28	聚合酶链式反应-限制性长度多态	国际抗癫痫联盟标准 ^[14]	$P \geq 0.05$	未描述	否	4	
			ABCB1	C3435T	60							25
Yun(2013) ^[14]	亚洲(中国)	SCN1A	EPHX1	337T/C	24	聚合酶链式反应-限制性长度多态	发作频率不变或减少未达到50%的情况持续1年以上	$P \geq 0.05$	未描述	是	5	
			416A>G	24	59							
			IVS5-91G>A	24	59							
			CYP3A4	CYP3A4*1G	24							59
Gulay(2007) ^[15]	欧洲(土耳其)	ABCB1	C3435T	44	53	聚合酶链式反应-限制性长度多态	每月至少发作4次的情况持续半年以上	$P \geq 0.05$	未描述	是	5	
Sterjev(2012) ^[16]	欧洲(马其顿)	SCN1A	IVS5-91G>A	65	82	聚合酶链式反应-荧光定量	国际抗癫痫联盟标准	$P \geq 0.05$	未描述	是	5	
Zoran(2012) ^[17]	欧洲(马其顿)	ABCB1	C3435T	68	94	聚合酶链式反应-限制性长度多态	国际抗癫痫联盟标准	$P \geq 0.05$	未描述	是	5	
Tomohide(2008) ^[18]	亚洲(日本)	SCN1A	IVS5-91G>A	141	57	聚合酶链式反应-荧光定量	发作未控制的情况持续超过1年	$P \geq 0.05$	未描述	否	4	

表2 纳入研究的基因多态性

Tab 2 Genetic polymorphisms of the included studies

基因	位点	多态性(SNP)	等位基因	卡马西平耐药例数	卡马西平敏感例数	参考文献编号
ABCB1	C3435T	rs1045642	A/G	344	387	[9,11-12,15,18]
		G2677T/A	G/A/T	186	212	[9,11]
		C1236T	rs1128503	A/G	24	60
SCN1A	IVS5-91G>A	rs3812718	A/G	231	197	[14,16,18]
CYP3A5	CYP3A5*3	rs776746	A/G	46	28	[12]
CYP3A4	CYP3A4*1G	rs2242480	A/G	24	59	[14]
ABCC2	G1249A	rs2273697	C/T	162	152	[14]
		-24C>T	rs717620	A/G	162	152
EPHX1	337T/C	rs1051740	C/T	24	59	[9]
		416A>G	rs2234922	A/G	24	59

2.3 Meta分析结果

2.3.1 ABCB1 C3435T与卡马西平耐药的相关性 C3435T是ABCB1基因的常见突变点,也是本次Meta分析中研究最多的一个点。它位于26号外显子上,发生的是同义突变。本研究纳入了5篇涉及C3435T的文献,有731位癫痫患者的基因型数据。各研究间无统计学异质性($P=0.33, I^2=13%$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,C3435T位点与卡马西平耐药有关,G等位基因是卡马西平耐药的危险因素[OR=1.65,95%CI(1.17,2.33), $P=0.004$]。

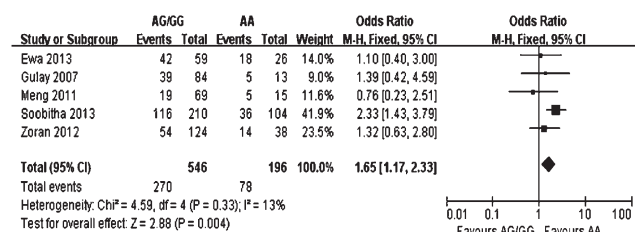


图2 ABCB1 C3435T与卡马西平耐药的Meta分析森林图
Fig 2 Forest-plot of Meta-analysis of the relationship of ABCB1 C3435T with carbamazepine resistance

2.3.2 ABCB1 G2677T/A与卡马西平耐药的相关性 G2677T/A是ABCB1基因上另一个研究较多的位点,位于21号外显子上,发生的是错义突变。本研究纳入了2篇涉及G2677T/A的文献,有398位癫痫患者的基因型数据。各研究间有统计学异质性($P=0.01, I^2=84%$),采用随机效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,G2677T/A位点与卡马西平耐药无关[OR=0.39,95%CI(0.08,1.91), $P=0.25$]。

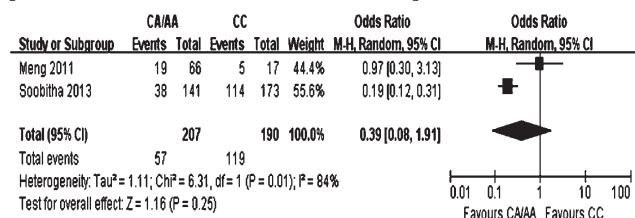


图3 ABCB1 G2677T/A与卡马西平耐药的Meta分析森林图
Fig 3 Forest-plot of Meta-analysis of the relationship of ABCB1 G2677T/A with carbamazepine resistance

2.3.3 SCN1A IVS5-91G>A与卡马西平耐药的相关性 IVS5-91G>A是SCN1A基因上一个有功能意义的位点,基因突变可能会导致SCN1A基因编码的钠离子通道结构异常,影响卡马西平与受体的结合,引起机体的耐药。本研究纳入了3篇涉及IVS5-91G>A的文献,有428位癫痫患者的基因型数据。各研

究间无统计学异质性($P=0.33, I^2=9%$),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,IVS5-91G>A位点与卡马西平耐药无关[OR=0.79,95%CI(0.51,1.22), $P=0.29$]。

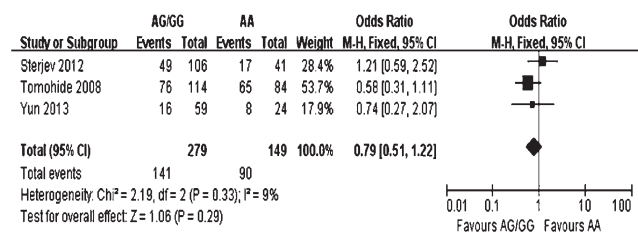


图4 SCN1A IVS5-91G>A与卡马西平耐药的Meta分析森林图
Fig 4 Forest-plot of Meta-analysis of the relationship of SCN1A IVS5-91G>A with carbamazepine resistance

2.4 发表偏倚评价

本研究采用倒漏斗图和失安全系数法判断发表偏倚,详见图5、图6、图7。结果显示,ABCB1 C3435T位点的研究分布不对称,说明存在发表性偏倚;其失安全系数为5.62,提示至少需要5篇阴性结果文献才能推翻ABCB1 C3435T与卡马西平耐药相关性的结论。由于ABCB1 G2677T/A位点和SCN1A IVS5-91G>A位点的研究相对较少,图中发表偏倚不明显。

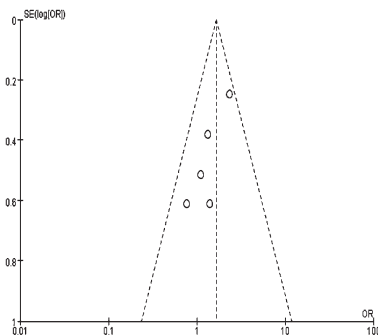


图5 ABCB1 C3435T的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of ABCB1 C3435T

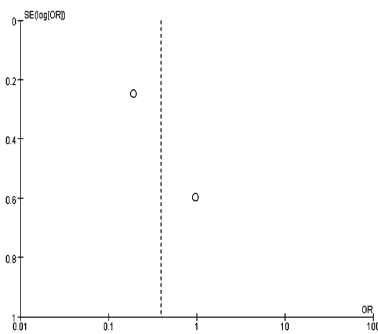


图6 ABCB1 G2677T/A的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of ABCB1 G2677T/A

2.5 敏感性分析

选择ABCB1 C3435T多态性与癫痫患者卡马西平耐药相关性的研究结果,变换效应模型后进一步行Meta分析,所得结果[OR=1.58,95%CI(1.07,2.32), $P=0.02$]与改变前采用固定效应模型的结果[OR=1.65,95%CI(1.17,2.33), $P=0.004$]比较,差异无统计学意义;去掉质量评价不高的研究^[11]行Meta分析,所得结果[OR=1.90,95%CI(1.29,2.79), $P=0.001$]与之前比较,差异亦无统计学意义,说明本次Meta分析稳定性较好。按照同样方法,本研究关于SCN1A IVS5-91G>A位点的Meta

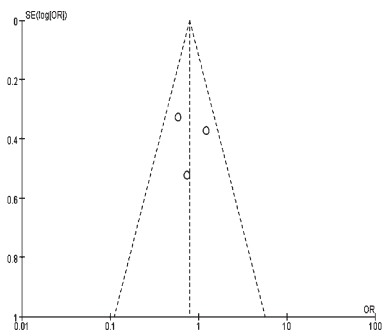


图7 SCN1A IVS5-91G>A的倒漏斗图

Fig 7 Inverted funnel plot of SCN1A IVS5-91G>A

分析结果稳定性亦较好。涉及 ABCB1 G2677T/A 的各研究间有异质性 ($I^2=84\%$)，变换效应模型行 Meta 分析所得结果 [OR=0.25, 95% CI (0.16, 0.98), $P<0.001$] 与改变前采用随机效应模型分析的结果 [OR=0.39, 95% CI (0.08, 1.91), $P=0.25$] 比较, 差异有统计学意义, 说明本次 Meta 分析关于 ABCB1 G2677T/A 的结果不稳定。由于涉及 ABCB1 G2677T/A 的研究只有 2 项, 提示今后尚需进行更多的原始研究, 更深入地评价 ABCB1 G2677T/A 与卡西平耐药的相关性。

3 讨论

目前, 关于卡西平与基因多态性关系的报道范围较广, 包括维持剂量^[20]、血药浓度^[11, 21]、耐药性^[15-18]、疗效^[22-23]、不良反应^[24]等; 涉及的基因也比较多, 有 CYP3A4/3A5^[23, 25-26]、ABCB1^[11-12]、ABCC2^[4, 27]、SCN1A^[16, 22-23]、EPHX1^[28]、HLB^[5-7]等。本次 Meta 分析对目前报道的与卡西平耐药相关的基因多态性进行了汇总, 共有 6 个基因的 10 个多态, 由于多数位点的原始研究仅有 1 篇, 只有 ABCB1 C3435T、G2677T/A、SCN1A IVS5-91G>A 有 2 篇及以上的研究, 因此本文仅对这 3 个多态进行了 Meta 分析。对各文献加权、去除异质性后, 综合分析的结果表明, 只有 ABCB1 C3435T 与卡西平耐药有相关性, 另外两个位点无相关性。

有研究表明, ABCB1 基因编码的 P-gp 参与了卡西平在血脑屏障中的转运, 而 ABCB1 基因多态性可能会影响 P-gp 的表达和活性, 从而使卡西平的转运异常, 在病灶部位的药物浓度过低, 出现耐药^[29]。目前, ABCB1 基因多态性的研究较多, 常见的位点是 C3435T、G2677T/A、C1236T, 其中 C3435T 在本研究收集的文献中出现最多, 该位点 Meta 分析的结果显示 OR=1.65, 95% CI 为 (1.17, 2.33), 说明 C3435T 与卡西平耐药有关, G 等位基因是卡西平耐药的危险因素。而 5 篇文献中只有 Soobitha S^[9]在马来西亚癫痫患者中发现, 耐药组与不耐药组患者的基因型频率有较大差异 ($P=0.007$), 耐药组 TT 型患者要显著少于非耐药组, 而在同是亚裔人群的中国癫痫患者中无此发现。Meng H 等人^[11]的研究结果显示, C3435T 基因型中 TT 型患者的校正血药浓度显著低于 CC 型, 但可能是样本量小、检验效能低所致, 在加大样本量的情况下, 可能会有新的发现。Sterjev Z 等^[16]对高加索人群的研究也存在样本量较小的问题。此外, 5 篇文献对耐药的定义不完全相同, 对结果也可能有影响。因此, 该位点与卡西平耐药的相关性尚需在相同标准下同质的大样本中进一步验证。

G2677T/A 是 ABCB1 基因上首次报道的多态性位点, 本研究共收集 2 篇关于此位点的文献, q 检验时 $P=0.01$ 、 $I^2=84\%$, 提示研究间异质性显著, 但由于只有 2 篇文献, 所以没有作考察

异质性来源的分层研究, Meta 分析的结果说明 G2677T/A 与卡西平耐药无关。在 84 例中国癫痫患者的研究中未发现 ABCB1 基因的多态性位点与卡西平血药浓度及耐药的相关性^[11], Soobitha S 等^[9]在 314 例癫痫患者的研究中却发现 G2677T/A 与卡西平耐药是相关的。由于 G2677T/A、C3435T、G1249A 和 -24C>T 是高度连锁的, 此时的相关性并非一定由单个 SNP 引起, 也可能是周围 SNPs 的作用。

IVS5-91G>A 是 SCN1A 基因上报道较多的一个位点, 如癫痫的易感性、抗癫痫药物的维持剂量、维持治疗率、血药浓度水平、耐药率等^[22-23]。这是一个有功能意义的突变点, 发生在 4、6 号外显子之间的内切酶剪切处, 基因突变后内切酶可能会不识别该位点, 不发生剪切, 导致后序翻译的蛋白质结构异常, 生理功能变化^[30]。本研究纳入 3 篇报道该位点的文献, Meta 分析的结果显示, 95% CI 为 (0.51, 1.22), $P=0.29$, 即 IVS5-91G>A 与卡西平耐药无关。而这 3 篇文献中, 日本人的研究^[18]发现卡西平耐药患者 AA 型频率显著高于非耐药患者 ($P=0.04$), 这可能与样本量、耐药的判定标准、种族间的遗传变异有关。

通过本次 Meta 分析, 笔者发现目前关于基因多态性与卡西平耐药的研究尚存在一定问题, 如大部分研究的样本量较小, 检验效能不高; 耐药的判定标准不一; 没有考虑连锁不平衡等, 这些因素均可能影响结果。本研究遵循纳入与排除标准纳入 8 篇 (项) 研究, 在异质性不显著的情况下, 综合分析基因多态性与卡西平耐药的关系, 发现 ABCB1 C3435T 与卡西平耐药有相关性, G 等位基因是卡西平耐药的危险因素。由于纳入研究样本量较小、质量一般, 该结论尚需大样本、高质量的遗传关联研究进一步验证。

参考文献

- [1] Ufer M, Mosyagin I, Muhle H, et al. Non-response to antiepileptic pharmacotherapy is associated with the ABCC2 -24C>T polymorphism in young and adult patients with epilepsy[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(5):353.
- [2] Sisodiya SM, Goldstein DB. Drug resistance in epilepsy: more twists in the tale[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(12):2369.
- [3] Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, et al. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity[J]. *Pharmacogenomics*, 2006, 7(6):813.
- [4] Kim J, Lee JH, Yi J, et al. A nonsynonymous variation in MRP2/ABCC2 is associated with neurological adverse drug reactions of carbamazepine in patients with epilepsy [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(4):249.
- [5] Wu XT, Hu FY, An DM, et al. Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3):405.
- [6] Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, et al. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2009, 75(6):579.
- [7] Lochareonkul C, Loplumlert J, Limotai C, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syn-

- drome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(12): 2 087.
- [8] Loscher W, Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family[J]. *NeuroRx*, 2005, 2(1): 86.
- [9] Subenthiran S, Abdullah NR, Joseph JP, *et al*. Linkage disequilibrium between polymorphisms of ABCB1 and ABCC2 to predict the treatment outcome of Malaysians with complex partial seizures on treatment with carbamazepine mono-therapy at the kuala lumpur hospital[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64827.
- [10] Seo T, Ishitsu T, Ueda N, *et al*. ABCB1 polymorphisms influence the response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2006, 7(4): 551.
- [11] Meng H, Guo G, Ren J, *et al*. Effects of ABCB1 polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 21(1): 27.
- [12] Emich-Widera E, Likus W, Kazek B, *et al*. CYP3A5*3 and C3435T MDR1 polymorphisms in prognostication of drug-resistant epilepsy in children and adolescents[J]. *Biomed Res Int*, 2013: 526837.
- [13] Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, *et al*. Strengthening the reporting of genetic association studies (STREGA): an extension of the STROBE statement[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(4): 247.
- [14] Yun W, Zhang F, Hu C, *et al*. Effects of EPHX1, SCN1A and CYP3A4 genetic polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 107(3): 231.
- [15] Ozgon GO, Bebek N, Gul G, *et al*. Association of MDR1(C3435T) polymorphism and resistance to carbamazepine in epileptic patients from Turkey[J]. *Eur Neurol*, 2008, 59(1/2): 67.
- [16] Sterjev Z, Kiteva G, Cvetkovska E, *et al*. Influence of the SCN1A IVS5N + 5 G>A polymorphism on therapy with carbamazepine for epilepsy[J]. *Balkan J Med Genet*, 2012, 15(1): 19.
- [17] Sterjev Z, Trencavska GK, Cvetkovska E, *et al*. The association of C3435T single-nucleotide polymorphism, pgp-glycoprotein gene expression levels and carbamazepine maintenance dose in patients with epilepsy[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, 8: 191.
- [18] Abe T, Seo T, Ishitsu T, *et al*. Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(2): 304.
- [19] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al*. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ilae commission on therapeutic strategies [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1 069.
- [20] Hung CC, Chang WL, Ho JL, *et al*. Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCC2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(2): 159.
- [21] Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, *et al*. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(15): 5 507.
- [22] Tate SK, Singh R, Hung CC, *et al*. A common polymorphism in the SCN1A gene associates with phenytoin serum levels at maintenance dose[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(10): 721.
- [23] Park PW, Seo YH, Ahn JY, *et al*. Effect of CYP3A5*3 genotype on serum carbamazepine concentrations at steady-state in Korean epileptic patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2009, 34(5): 569.
- [24] Simon C, Stieger B, Kullak-Ublick GA, *et al*. Intestinal expression of cytochrome P450 enzymes and ABC transporters and carbamazepine and phenytoin disposition[J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115(4): 232.
- [25] Seo T, Nakada N, Ueda N, *et al*. Effect of CYP3A5*3 on carbamazepine pharmacokinetics in Japanese patients with epilepsy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79(5): 509.
- [26] Zhou BT, Zhou QH, Yin JY, *et al*. Comprehensive analysis of the association of SCN1A gene polymorphisms with the retention rate of carbamazepine following monotherapy for new-onset focal seizures in the Chinese Han population[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(4): 379.
- [27] Zhou BT, Zhou QH, Yin JY, *et al*. Effects of SCN1A and GABA receptor genetic polymorphisms on carbamazepine tolerability and efficacy in Chinese patients with partial seizures: 2-year longitudinal clinical follow-up[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18(7): 566.
- [28] Chung WH, Hung SI, Hong HS, *et al*. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome[J]. *Nature*, 2004, 428(6 982): 486.
- [29] Maekawa K, Yoshimura T, Saito Y, *et al*. Functional characterization of CYP3A4.16: catalytic activities toward midazolam and carbamazepine[J]. *Xenobiotica*, 2009, 39(2): 140.
- [30] Pearce RE, Lu W, Wang Y, *et al*. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2, 3-dihydroxycarbamazepine[J]. *Drug Metab Dispos*, 2008, 36(8): 1 637.

(收稿日期:2014-06-17 修回日期:2014-09-30)