

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.038

癫痫患儿 SCN1A、MDR1 G2677TA、ABCB1 C3435T 基因多态性与左乙拉西坦治疗效果的关系及疗效的影响因素分析*

王 薇 刘 康 陈 芳 王丽辉 李 鑫 孙素真[△]

(河北省儿童医院神经内一科 河北 石家庄 050031)

摘要 目的:探讨癫痫患儿 SCN1A、MDR1 G2677TA、ABCB1 C3435T 基因多态性与左乙拉西坦(LEV)治疗效果的关系及疗效的影响因素。**方法:**选择 2019 年 6 月至 2021 年 7 月在本院接受 LEV 治疗的癫痫患儿 226 例为研究对象,分析所有患儿基因型和等位基因分布情况;治疗 3 个月后根据治疗效果分为有效组和无效组,分析两组患儿 SCN1A、MDR1 G2677TA、ABCB1 C3435T 基因型及等位基因频率分布;采用单因素及多因素 Logistic 回归分析法分析影响临床疗效的因素。**结果:**癫痫患儿 SCN1A rs4667869、SCN1A rs10497275、MDR1 G2677TA、ABCB1 C3435T 基因型及等位基因分布频率有统计学差异 ($P<0.05$)。有效组 SCN1A rs4667869 的基因型 GG、GC 及等位基因 G 分布频率高于无效组 ($P<0.05$),基因型 CC 及等位基因 C 分布频率低于无效组 ($P<0.05$);有效组 SCN1A rs10497275 的基因型 GA 及等位基因 G 高于无效组 ($P<0.05$),基因型 AA 及等位基因 A 分布频率低于无效组 ($P<0.05$);有效组 MDR1 G2677TA 的基因型 GT、TT 及等位基因 T 高于无效组 ($P<0.05$),基因型 GG、AA 及等位基因 G 分布频率低于无效组 ($P<0.05$);有效组 ABCB1 C3435T 的基因型 CC、CT 及等位基因 C 分布频率高于无效组 ($P<0.05$),基因型 TT 及等位基因 T 分布频率低于无效组 ($P<0.05$)。单因素分析显示,月发作频率和出生窒息史与 LEV 治疗癫痫患儿疗效有关。多因素 Logistic 回归分析显示,SCN1A rs4667869、SCN1A rs10497275、MDR1 G2677TA 和 ABCB1 C3435T 基因型及等位基因、出生窒息史是 LEV 治疗癫痫患儿疗效的影响因素。**结论:**癫痫患儿 SCN1A、MDR1 G2677TA 和 ABCB1 C3435T 基因多态性与 LEV 治疗效果有关,其多种基因型是 LEV 治疗效果的影响因素。

关键词:癫痫;基因多态性;左乙拉西坦;临床疗效;影响因素

中图分类号:R742.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)11-2191-06

Relationship between SCN1A, MDR1 G2677TA, ABCB1 C3435T Gene Polymorphism and Treatment Effect of Levetiracetam in Children with Epilepsy and Analysis of Influencing Factors of Curative Effect*

WANG Wei, LIU Kang, CHEN Fang, WANG Li-hui, LI Xin, SUN Su-zhen[△]

(First Department of Internal Medicine-Neurology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050031, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between SCN1A, MDR1 G2677TA, ABCB1 C3435T gene polymorphisms and the treatment effect of levetiracetam (LEV) in children with epilepsy and the influencing factors of curative effect. **Methods:** 226 children with epilepsy who received LEV treatment in our hospital from June 2019 to July 2021 were selected as the research objects, and the genotype and allele distribution of all children were analyzed. 3 months after treatment, they were divided into effective group and ineffective group according to the treatment effect. The genotypes and allele frequencies of SCN1A, MDR1 G2677TA, ABCB1 C3435T in the two groups were analyzed. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the factors affecting the clinical efficacy. **Results:** There were significant differences in genotype and allele distribution frequencies of SCN1A rs4667869, SCN1A rs10497275, MDR1 G2677TA, ABCB1 C3435T in children with epilepsy ($P<0.05$). The distribution frequencies of genotype GG, GC and allele G of SCN1A rs4667869 in the effective group were higher than those in ineffective group ($P<0.05$), and the distribution frequencies of genotype CC and allele C were lower than those in ineffective group ($P<0.05$). The genotype GA and allele G of SCN1A rs10497275 in the effective group were higher than those in the ineffective group ($P<0.05$), and the distribution frequencies of genotype AA and allele A in the effective group were lower than those in the ineffective group ($P<0.05$). The genotype GT, TT and allele T of MDR1 G2677TA in the effective group were higher than those in the ineffective group ($P<0.05$), and the distribution frequencies of genotype GG, AA and allele G in the effective group were lower than those in the ineffective group ($P<0.05$). The distribution frequencies of genotype CC, CT and allele C of ABCB1 C3435T in the effective group were higher than those in the ineffective group ($P<0.05$), and the distribution frequencies of genotype TT and allele T were lower than those in the ineffective group ($P<0.05$). Univariate analysis showed that monthly seizure frequency and birth asphyxia history were related to the efficacy of LEV treatment of children with epilepsy. Multivariate Logistic regression analysis showed that the genotypes and allele of SCN1A rs4667869, SCN1A

* 基金项目:河北省重点研发计划自筹项目(182777181)

作者简介:王薇(1980-),女,硕士,副主任医师,研究方向:小儿癫痫及其他神经疾病,E-mail: wangwei19801219@163.com

△ 通讯作者:孙素真(1962-),女,博士,主任医师,研究方向:小儿癫痫及其他神经疾病,E-mail: sunsuzhen2004@126.com

(收稿日期:2021-12-23 接受日期:2022-01-19)

rs10497275, MDR1 G2677TA and ABCB1 C3435T and the birth asphyxia history were the influencing factors of the efficacy of LEV treatment of children with epilepsy. **Conclusion:** SCN1A, MDR1 G2677TA and ABCB1 C3435T gene polymorphisms in children with epilepsy are related to the therapeutic effect of LEV, and their multiple genotypes are the influencing factors of the therapeutic effect of LEV.

Key words: Epilepsia; Gene polymorphism; Levetiracetam; Clinical efficacy; Influence factor

Chinese Library Classification(CLC): R742.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)11-2191-06

前言

癫痫是儿童期常见的神经系统疾病,具有较高的发病率,据推测目前世界上有癫痫患儿 1000 万以上^[1],国内癫痫患病率约为 3.5%~4.8%,其中三分之二以上源于儿童阶段^[2]。癫痫发病机制复杂,复发率高,有研究表明约三分之一的癫痫患儿会产生耐药性并反复发作^[3,4]。目前抗癫痫药物治疗仍是治疗癫痫患儿的首选治疗方式,左乙拉西坦(Levetiracetam,LEV)是一种新型常用抗癫痫药物,可通过调节神经递质的分泌达到抗癫痫的目的^[5]。遗传学研究^[6]表明,抗癫痫药物敏感性及其治疗时药物浓度的影响因素之一很可能是基因多态性。另有研究^[7]表明 SCN1A 通道是电压门控性 Na⁺ 通道的重要亚型,SCN1A 编码基因突变可影响癫痫的发作类型及药物治疗剂量、疗效。另外,癫痫耐药性与多药耐药基因 1 (Multidrug resistance gene 1, MDR1) 的表达上调及其编码产物 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 增多的密切性相关已被普遍认同,MDR1 G2677TA 基因属于 MDR1 的第 21 号外显子,ABCB1 C3435T 基因属于 ABCB1 的第 26 号外显子。目前已有研究表明抗癫痫药物的临床治疗效果与 MDR1 G2677TA、ABCB1 C3435T 基因型有关,但仍存在一定的争议^[8,9]。本研究拟探究癫痫患儿 SCN1A、MDR1 G2677TA、ABCB1 C3435T 基因多态性与 LEV 治疗效果的关系及疗效的影响因素,以期对癫痫患儿的临床治疗提供一定参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 6 月至 2021 年 12 月在本院接受 LEV 治疗的癫痫患儿 226 例为研究对象。226 例患儿均符合本实验设计的纳入标准,研究方案经本院伦理委员会审核批准。226 例患儿中,男 101 例,女 125 例;年龄 10 个月~14 岁,平均(6.18±3.57)岁;癫痫发作类型:全面 70 例,部分 96 例,部分继发全面 60 例;体重 9.3~31.37 kg,平均(24.13±4.28)kg;体质指数(Body Mass Index, BMI)12.48~18.56 kg/m²,平均(15.13±2.57) kg/m²;病程 1 个月~4 年,平均(1.85±1.14)年;月发作频率 1~8 次,平均(4.47±0.85)次;热性惊厥史:有 107 例,无 119 例;出生窒息史:有 22 例,无 204 例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:① 基于脑电图检查及发作症状符合癫痫的临床诊断标准^[10],经头颅电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)或磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)确诊;② 年龄≤14 岁;③ 严格遵医嘱服用 LEV(<4 岁者用 LEV 口服液,≥4 岁者用 LEV 片);④ 患儿或家属签署知情同意书,

依从性良好;⑤ 近期末服用过影响疗效的其他药物。排除标准:① 颅内占位性疾病和进行性神经系统疾病者;② 无法按照本实验设计要求采集血样本者;③ 末次服药时间不确定者;④ 相关基线资料缺失影响本研究。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法及疗效分组 本研究中所有患儿均规律服用 LEV 片(浙江京新药业股份有限公司,国药准字 H20184031,规格:1.0 g)或 LEV 口服溶液[浙江京新药业股份有限公司,国药准字 H20193334,规格:150 mL:15 g(10%)]。4 岁以下口服 LEV 溶液,口服,1 次/d,起始剂量为 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,7 d 增加 1 次。4 岁及以上口服 LEV 片,1 次/d,维持剂量 20~60 mg·kg⁻¹·d⁻¹。治疗 3 个月后,根据癫痫临床疗效判断标准^[10]进行评价:不再发作为控制,发作频率减少 75%~100%为显效(包括 75%,不包括 100%),发作频率减少 50%~75%为有效(包括 50%,不包括 75%),发作频率减少<50%为无效。将控制、显效、有效归为有效组,无效归为无效组。

1.3.2 血样本采集与处理 所有患儿均于末次服药后采集早晨空腹外肘静脉血 2 mL,采集的血样本放入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝采血管中,保存于-20℃冰箱待测。

1.3.3 DNA 提取及遗传学分析 应用美国 Gentra 公司的 Oia-gen DNA 抽提试剂盒(购于广州健仑生物科技有限公司)提取基因组 DNA,使用 Qubit 3.0 荧光定量仪--超微量核酸定量仪(北京众力挽生物科技有限公司,型号 Q33216)测定 DNA 的浓度和光密度比,达到仪器说明书的标准后提取的 DNA 产物保存于-80℃冰箱待测。利用 Haploview 软件(version 4.0)选择 SCN1A rs4667869、SCN1A rs10497275、MDR1 G2677TA、ABCB1 C3435T 为研究靶点,采用 PCR-RFLP 技术进行基因型分型,样本纯化后将 DNA 稀释至 20 ng/μL,通过 Assay Designer(Sequenom 公司)设计引物(引物由上海生物工程有限公司合成)、扩增 PCR[反应体系:DNA 样本 2.0 μL,扩增液 22 μL,反应液 1.0 μL。反应条件:95℃预变性 10 min,95℃变性 30 s,62℃退火 75 s(50 个循环),在 Taq DNA 聚合酶的作用下,使引物链沿模板延伸]、琼脂糖电泳检测和 PCR 条带切胶回收等步骤,图像扫描采用荧光原位杂交技术,分析图像采用 TL 998A 系统,得出各通道的信号值并分析判断 SCN1A rs4667869、SCN1A rs10497275、MDR1 G2677TA、ABCB1 C3435T 的基因型^[11]。测序反应试剂盒均由北京华夏时代基因科技发展有限公司提供,所有操作均按照仪器、试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。样本的代表性采用 Hardy-Weinberg 平衡进行检验。SCN1A rs4667869、SCN1A rs10497275、MDR1 G2677TA、ABCB1 C3435T 的基因

型频率和等位基因频率等计数资料采用比或率表示,各组比较采用 χ^2 检验;采用单因素及多因素 Logistic 回归模型分析 LEV 治疗效果的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡检验

本研究的 SCN1A rs4667869、SCN1A rs10497275、MDR1 G2677TA、ABCB1 C3435T 基因多态性均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$),这说明本研究的样本在整个群体中具有代表性。

2.2 基因型和等位基因分布情况

癫痫患儿 SCN1A rs4667869 的基因型 GG、GC、CC, SCN1A rs10497275 的基因型 GG、GA、AA,MDR1 G2677TA 的基因型 GG、GT、TT、GA、AT、AA,ABCB1 C3435T 的基因型 CC、CT、TT 及其等位基因,其分布频率均存在统计学差异($P<0.05$)。详见表 1。

2.3 各基因多态性与 LEV 治疗效果的关系

治疗 3 个月后,226 例癫痫患儿中,83 例(36.73%)疗效为控制,69 例(30.53%)疗效为显效,33 例(14.60%)疗效为有效,35 例(15.49%)疗效为无效,6 例(2.65%)疗效为加重。总有效 185 例,归为有效组,其余 41 例归为无效组。有效组 SCN1A rs4667869 的基因型 GG、GC 及等位基因 G 分布频率高于无效组($P<0.05$),基因型 CC 及等位基因 C 分布频率低于无效组($P<0.05$);有效组 SCN1A rs10497275 的基因型 GA 及等位基因 G 高于无效组($P<0.05$),基因型 AA 及等位基因 A 分布频率低于无效组($P<0.05$);有效组 MDR1 G2677TA 的基因型 GT、TT 及等位基因 T 高于无效组($P<0.05$),基因型 GG、AA 及等位基因 G 分布频率低于无效组($P<0.05$);有效组 ABCB1 C3435T 的基因型 CC、CT 及等位基因 C 分布频率高于无效组($P<0.05$),基因型 TT 及等位基因 T 分布频率低于无效组($P<0.05$)。详见表 2~表 5。

表 1 癫痫患儿 4 个单核苷酸多态性位点 Hardy-Weinberg 平衡检验[n(%)]

Table 1 Hardy Weinberg equilibrium test of four single nucleotide polymorphisms in children with epilepsy[n(%)]

Gene locus	n	Genotype	Distribution frequencies	χ^2	P	Allele	Distribution frequencies	χ^2	P
SCN1A rs4667869	226	GG	62(27.43)	5.738	0.018	G	194(42.92)	8.492	0.005
		GC	70(30.97)						
		CC	94(41.59)			C	258(57.08)		
SCN1A rs10497275	226	GG	46(20.35)	6.132	0.016	G	200(44.25)	8.276	0.006
		GA	108(47.79)			A	252(55.75)		
		AA	72(31.86)						
MDR1 G2677TA	226	GG	46(20.35)	13.376	0.000	G	174(38.50)	9.137	0.000
		GT	82(36.28)			T	156(34.51)		
		TT	37(16.37)			A	122(26.99)		
		GA	29(12.83)						
		AT	28(12.39)						
		AA	4(1.77)						
ABCB1 C3435T	226	CC	94(41.59)	10.438	0.000	C	280(61.95)	21.357	0.000
		CT	92(40.71)			T	172(38.05)		
		TT	40(17.70)						

表 2 有效组与无效组 SCN1A rs4667869 的基因型及等位基因分布比较[n(%)]

Table 2 Comparison of genotype and allele distribution of SCN1A rs4667869 between effective group and ineffective group [n(%)]

Groups	n	Genotype distribution			Allele distribution	
		GG	GC	CC	G	C
Effective group	185	55(29.73)	67(36.22)	63(34.05)	171(46.22)	199(53.78)
Ineffective group	41	7(17.07)	3(7.32)	31(72.09)	23(28.05)	59(71.95)
χ^2			19.726			9.148
P			0.000			0.000

2.4 影响 LEV 治疗效果的因素单因素分析

单因素分析显示,月发作频率和出生窒息史与 LEV 治疗

癫痫患儿疗效有关($P<0.05$),患儿性别、年龄、癫痫发作类型、体重、BMI、病程、热性惊厥史等与 LEV 治疗癫痫患儿疗效无

关($P>0.05$)。详见表 6。

2.5 影响 LEV 治疗效果的因素多因素 Logistic 回归分析

以治疗效果为因变量(有效=0,无效=1),以 SCN1A rs4667869 基因型(GC=0,GG=1,CC=2)、SCN1A rs10497275 基因型(GA=0,GG=1,AA=2)、MDR1 G2677TA 基因型(GT+TT=0,AT+GA=1,GG+AA=2)、ABCB1 C3435T 基因型

(CC=0,CT=1,TT=2)及月发作频率(月发作频率 ≤ 4 次=0,月发作频率 ≥ 4 次=1)和出生窒息史(无=0,有=1)为自变量,采用多因素 Logistic 回归模型分析,结果显示:SCN1A rs4667869、SCN1A rs10497275、MDR1 G2677TA 和 ABCB1 C3435T 基因型及等位基因、出生窒息史是 LEV 治疗癫痫患儿的影响因素。详见表 7。

表 3 有效组与无效组 SCN1A rs10497275 的基因型及等位基因分布比较[n(%)]

Table 3 Comparison of genotype and allele distribution of SCN1A rs10497275 between effective group and ineffective group [n(%)]

Groups	n	Genotype distribution			Allele distribution	
		GG	GA	AA	G	A
Effective group	185	38(20.54)	97(52.43)	50(27.03)	173(45.95)	197(53.24)
Ineffective group	41	8(19.51)	11(26.84)	22(53.66)	27(36.59)	55(67.07)
χ^2			7.369			6.174
P			0.009			0.015

表 4 有效组与无效组 MDR1 G2677TA 的基因型及等位基因分布比较[n(%)]

Table 4 Comparison of genotype and allele distribution of MDR1 G2677TA between effective group and ineffective group [n(%)]

Groups	n	Genotype distribution						Allele distribution		
		GG	GT	TT	GA	AT	AA	G	T	A
Effective group	185	30(16.22)	72(38.92)	35(18.92)	24(12.97)	23(12.43)	1(0.54)	132(35.68)	142(38.38)	96(25.95)
Ineffective group	41	16(39.02)	10(24.39)	2(4.88)	5(12.20)	5(12.20)	3(6.98)	42(51.22)	14(17.07)	26(31.71)
χ^2				34.876				23.564		
P				0.000				0.000		

表 5 有效组与无效组 ABCB1 C3435T 的基因型及等位基因分布比较[n(%)]

Table 5 Comparison of genotype and allele distribution of ABCB1 C3435T between effective group and ineffective group [n(%)]

Groups	n	Genotype distribution			Allele distribution	
		CC	CT	TT	C	A
Effective group	185	89(48.11)	85(45.95)	11(5.94)	252(68.11)	118(31.89)
Ineffective group	41	5(12.20)	7(17.07)	29(70.73)	28(34.15)	54(65.85)
χ^2			48.672			7.858
P			0.000			0.011

3 讨论

癫痫患儿若未能及时有效治疗,可增加认知功能障碍的发生风险,非常不利于患儿的生长发育^[12]。LEV 是目前临床上治疗癫痫的主要药物,其药理作用机制为通过阻止神经递质结合神经末梢突触前膜蛋白,进而有效控制神经元异常放电及传导^[13]。LEV 治疗癫痫的疗效已经得到广泛的认可,然而仍有部分患儿经 LEV 规范治疗后临床疗效不佳的情况,甚至出现病情加重^[14]。楼江等^[15]的研究显示:"拉莫三嗪治疗儿童癫痫其临床疗效受多个癫痫相关基因多态性的影响"。马春来等^[16]的研究也表明奥卡西平治疗癫痫的临床疗效受异源物核受体基因多态性的影响。故而,本课题组推测 LEV 治疗癫痫患儿的疗效也有可能受到癫痫相关基因的基因多态性的影响。探究影响 LEV 治疗癫痫患儿效果的影响因素有重要意义。

癫痫遗传学研究发现基因突变是神经元异常放电的病理学基础,在癫痫发病过程及耐药性癫痫的形成中扮演了重要角色^[17,18]。电压门控性 Na^+ 通道是神经元膜兴奋性改变的主要通道,作为电压门控性 Na^+ 通道主要亚型的 SCN1A 通道,其基因编码了神经元 Nav 1.1 的 $\alpha 1$ 亚单位,其基因突变可改变 Na^+ 通道的电生理功能,诱发神经元异常放电,进而引起癫痫发作,甚至造成药物有效剂量变化及形成药物抵抗^[19,20]。已有研究^[21]证实 SCN1A 基因多态性与丙戊酸钠抗癫痫效应。本研究显示,226 例癫痫患儿的 SCN1A rs4667869 基因型 GG/GC/CC 与 SCN1A rs10497275 基因型 GG/GA/AA 其分布频率均存在统计学差异,有效组 SCN1A rs4667869 的基因型 GG/GC 及等位基因 G 分布频率高于无效组,基因型 CC 及等位基因 C 分布频率低于无效组;有效组 SCN1A rs10497275 的基因型 GA 及等位基因 G 分布频率高于无效组,基因型 AA 及等位基因 A

表 6 不同疗效两组患儿基线资料比较[n(%)]

Table 6 Comparison of baseline data of children in two groups with different curative effects [n(%)]

Factors		n	Ineffective group (n=41)	Effective group (n=185)	χ^2	P
Age	≥ 6 years	121	16(13.22)	105(86.78)	0.138	0.914
	<6 years	105	25(23.81)	80(76.19)		
Gender	Male	101	20(19.80)	81(80.20)	0.537	0.823
	Female	125	21(16.80)	104(83.20)		
Seizure type	Comprehensive	70	12(17.14)	58(82.86)	0.837	0.658
	Partial	96	15(15.63)	81(84.37)		
	Partial secondary comprehensive	60	14(23.33)	46(76.67)		
Weight	≥ 25 kg	107	19(17.76)	88(82.24)	0.028	0.973
	<25 kg	119	22(18.49)	97(81.51)		
BMI	≥ 14.37 kg/m ²	115	24(20.87)	91(79.13)	0.352	0.883
	<14.37 kg/m ²	111	17(15.32)	94(84.68)		
Course of disease	≥ 2 years	89	20(22.47)	69(77.53)	2.754	0.079
	<2 years	137	21(15.33)	116(84.67)		
Monthly seizure frequency	≥ 4 times	120	30(25.00)	90(75.00)	4.794	0.033
	<4 times	106	11(10.38)	95(89.62)		
Febrile convulsion history	Yes	107	20(18.69)	87(81.31)	0.764	0.703
	No	119	21(17.65)	98(82.35)		
Birth asphyxia history	Yes	22	15(68.18)	7(31.82)	9.376	0.000
	No	204	26(12.75)	178(87.25)		

表 7 影响 LEV 疗效的多因素 Logistic 回归分析

Table 7 Multivariate Logistic regression analysis affecting the efficacy of LEV

Variable	β	S.E	Wald χ^2	P	OR	95%CI
SCN1A rs4667869	4.321	1.160	13.876	0.000	3.264	1.775~7.286
SCN1A rs10497275	3.795	0.956	15.758	0.000	4.478	1.883~9.574
MDR1 G2677TA	2.846	0.953	8.918	0.002	2.219	1.563~6.472
ABCB1 C3435T	3.792	1.346	7.937	0.007	2.145	1.479~4.785
Birth asphyxia history	2.653	0.785	11.422	0.000	2.746	1.187~3.653
Monthly seizure frequency	1.714	1.397	1.505	0.068	0.751	0.384~3.058

分布频率低于无效组。表明 SCN1A 多态性对 LEV 治疗癫痫患儿的疗效有一定的影响,基因型为 CC 或 AA 的患儿要达到治疗目标或需要更高的药物剂量。其原因可能是 SCN1A 基因在 rs4667869 和 rs10497275 位点突变影响了 Na⁺ 通道 mRNA 的表达,使 Na⁺ 通道结构和功能发生病理性改变,影响了 LEV 的作用位置及功能发生变化进而对治疗结果造成影响。

多药耐药是目前临床上抗癫痫治疗的难点问题,也是广大医务人员关心的重点问题。相关研究^[22,23]发现 MDR1 或 ABCB1 及其产物 P-gp 表达异常增高会影响药物进入脑组织,导致目标靶点的药物浓度达不到预期浓度,进而导致治疗效果不佳的情况。MDR1 G2677TA 和 ABCB1 C3435T 是 P-糖蛋白表达的基因中突变率较高的位点,P-gp 高表达与多种抗癫痫药物

的耐药性有关^[24,25]。然而 LEV 作为一种新型的抗癫痫药物,其作用机制与传统抗癫痫药物有一定的区别,既往研究呈现出地区差异性^[26,27],其治疗癫痫患儿的疗效是否与 MDR1 G2677TA 和 ABCB1 C3435T 基因多态性有关尚需证实。本研究中的 226 例癫痫患儿,MDR1 G2677TA 的 6 组基因型和等位基因分布、ABCB1 C3435T 的 3 组基因型和等位基因分布差异均有统计学意义。有效组 MDR1 G2677TA 的基因型 GT、TT 及等位基因 T 分布频率高于无效组,基因型 GG、AA 及等位基因 G 分布频率低于无效组;有效组 ABCB1 C3435T 的基因型 CC、CT 及等位基因 C 分布频率高于无效组,基因型 TT 及等位基因 T 分布频率低于无效组。这表明 MDR1 G2677TA 和 ABCB1 C3435T 基因多态性对 LEV 治疗癫痫患儿的疗效会产生影响。进一步

的单因素及多因素 logistic 回归分析结果显示,SCN1A rs4667869、SCN1A rs10497275、MDR1 G2677TA 和 ABCB1 C3435T 基因型及等位基因、出生窒息史是 LEV 治疗癫痫患儿的影响因素。其原因可能是:其一,SCN1A rs4667869 的基因型 CC、SCN1A rs10497275 的基因型 AA 改变了患儿 Na⁺ 通道的电生理功能,造成 LEV 有效剂量发生变化^[28];其二,MDR1 G2677TA 基因型 GG、AA 和 ABCB1 C3435T 基因型 TT 阻止了 LEV 到达患儿脑组织的量,造成脑组织中 LEV 浓度不足^[29,30]。提示在采用 LEV 治疗癫痫患儿时,应对患儿的癫痫相关基因进行检测,以制定个性化给药方案,进而提高临床疗效。

综上所述,受 SCN1A、MDR1 G2677TA、ABCB1 C3435T 基因多态性的影响,LEV 治疗癫痫患儿可能存在疗效无效的情况,临床上应多角度参考,制定个性化治疗方案。

参考文献(References)

- [1] Antonia V, Guttorm E, Roderick D, et al. Incidence and prevalence of psychogenic nonepileptic seizures in a Norwegian county: A 10-year population-based study[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(7): 1528-1535
- [2] 姚晓莹,刘志科,李宁,等. 2015-2019 年宁波市 0~36 月龄婴幼儿癫痫发病的流行病学研究 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2021, 53(3): 485-490
- [3] Parvaneh MM, Mehrdad R, Hossein KA, et al. A literature overview on epilepsy and inflammasome activation[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 9(172): 229-235
- [4] Dejakaisaya H, Kwan P, Jones NC. Astrocyte and glutamate involvement in the pathogenesis of epilepsy in Alzheimer's disease[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(7): 1485-1493
- [5] Tauzin M, Tréluyer JM, Nabout R. et al. Predictive Performance of Population Pharmacokinetic Models of Levetiracetam in Children and Evaluation of Dosing Regimen [J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61(10): 1366-1375
- [6] Xuan Z, Jia L, Jing Y. Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine responsiveness in epilepsy: A meta-analysis[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 176(10): 106627
- [7] Kathleen MG, Colin HP, Bryan L, et al. Persistent sodium currents in SCN1A developmental and degenerative epileptic dyskinetic encephalopathy[J]. *Brain Commun*, 2021, 3(4): fcab235
- [8] Duaa ET, Rami A, Al-Motassem Y, et al. Association between ABCB1 polymorphisms and response to antiepileptic drugs among Jordanian epileptic patients[J]. *Neurol Res*, 2021, 43(9): 724-735
- [9] Gina MA, Pablo Z, Marcos NG, et al. Dextropropofol Pharmacokinetics is not Significantly Altered by Genetic Polymorphism [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 29(12): 660639
- [10] 中华医学会. 临床诊疗指南癫痫病分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 133-145
- [11] 王方,吴新明,王彦,等. ERIC-PCR 技术与 MLST 技术对 30 株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的基因分型结果观察 [J]. *山东医药*, 2020, 60(30): 35-39
- [12] 曹志,薛韬,赵世刚,等. 卡马西平与丙戊酸钠对儿童癫痫部分性发作脑电图的临床对照研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(2): 338-341, 278
- [13] Kazuya M, Lushun C, Hiroyuki S, et al. Intraoperative seizure outcome of levetiracetam combined with perampanel therapy in patients with glioma undergoing awake brain surgery[J]. *J Neurosurg*, 2021, 22(1): 1-10
- [14] Prateek KP, Indar KS. Clinical Effectiveness of Levetiracetam Compared to Fosphenytoin in the Treatment of Benzodiazepine Refractory Convulsive Status Epilepticus: Correspondence [J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(2): 198-199
- [15] 楼江,林能明,陈玲,等. 多个癫痫相关基因多态性与拉莫三嗪治疗儿童癫痫血药浓度的相关性 [J]. *中华全科医学*, 2021, 19(1): 17-19, 45
- [16] 马春来,孔繁城,李中东,等. 异源物核受体基因多态性与奥卡西平治疗癫痫患者临床疗效的相关性研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2021, 29(4): 370-379
- [17] Masashi U, Tohru M, Masahide F, et al. Knockdown of Son, a mouse homologue of the ZTTK syndrome gene, causes neuronal migration defects and dendritic spine abnormalities [J]. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 80
- [18] Vaishnavi SJ, Peter BC, Taylor P, et al. Trem2 Y38C mutation and loss of Trem2 impairs neuronal synapses in adult mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 62
- [19] Andreas B, Tony F, Tobias B, et al. Gene variant effects across sodium channelopathies predict function and guide precision therapy [J]. *Brain*, 2022, 17(1): awac006
- [20] Antonella R, Antonietta C, Ganna B, et al. Temporal-parietal-occipital epilepsy in GEFS+ associated with SCN1A mutation [J]. *Epileptic Disord*, 2021, 23(2): 397-401
- [21] 黄建敏,陈海燕,黄清,等. SCN2A 基因多态性与丙戊酸钠治疗壮族癫痫患者疗效的相关性 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(17): 1816-1820
- [22] Alejandra MC, Jelle B, Maria CL, et al. The role of drug efflux and uptake transporters ABCB1 (P-gp), ABCG2 (BCRP) and OATP1A/1B and of CYP3A4 in the pharmacokinetics of the CDK inhibitor milciclib[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 1(159): 105740
- [23] Chufan EE, Sim HM, Ambudkar SV. Molecular basis of the polyspecificity of P-glycoprotein (ABCB1): recent biochemical and structural studies[J]. *Adv Cancer Res*, 2015, 125(9): 71-96
- [24] 李蓉,汪雨莹,黎玉丹,等. 抗癫痫药物临床评价指标研究进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(4): 552-556
- [25] 邢效如,郝雅男,孙志,等. 癫痫耐药患者血清和脑脊液中 P-糖蛋白、转化生长因子-β1 及谷胱甘肽 S 转移酶的表达[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(5): 477-479
- [26] Roh TH, Moon JH, Park HH, et al. Association between survival and levetiracetam use in glioblastoma patients treated with temozolomide chemoradiotherapy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10783
- [27] Atsushi K, Ryota F, Yasuhisa K, et al. NABCB1/MDR1/P-gp employs an ATP-dependent twist-and-squeeze mechanism to export hydrophobic drugs[J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(6): 707-716
- [28] 志旭. SCN1A 基因相关癫痫研究进展[J]. *临床儿科杂志*, 2021, 39(3): 231-236
- [29] 贺淑慧,孙洪英. 多药耐药相关蛋白 1 基因多态性及蛋白表达与癫痫患者耐药机制关系的研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(2): 141-147
- [30] 王婷,杨文秋,余彦莹,等. 左乙拉西坦的药物基因组学与疗效预测研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(9): 973-978