

维吾尔族、汉族癫痫患儿左乙拉西坦血药浓度与疗效及安全性的相关性研究

赵婷, 孙岩, 王婷婷, 于鲁海, 孙力, 李红健* (新疆维吾尔自治区人民医院, 乌鲁木齐 830001)

摘要: 目的 研究新疆维吾尔族、汉族癫痫患儿左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)血药浓度与临床疗效及安全性之间的相关性, 同时预测可获得最佳疗效的 LEV 稳态谷浓度(steady valley concentration, C_{ss})。方法 采用 UPLC 测定 300 例口服 LEV 的癫痫患儿的 C_{ss}, 分析族别对 LEV C_{ss} 的影响; 观察其疗效和不良反应, 并运用 Logistic 回归和受试者操作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析维吾尔族、汉族癫痫患儿血药浓度与疗效的关系。结果 LEV 的浓度剂量比(concentration-dose ratio, CDR)结果显示其在维吾尔族、汉族患儿之间的差异均无统计学意义。2 组患儿在 0~4 岁年龄组的 CDR 值差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组患儿的 LEV 给药剂量和血药浓度均呈正相关, 其中维吾尔族患儿组的相关性($r=0.628$, $P<0.01$)优于汉族患儿组($r=0.545$, $P<0.01$)。2 组患儿 LEV 治疗有效率分别为 78.43%, 81.63%。2 组患儿 LEV 治疗有效组与无效组的 LEV C_{ss} 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析发现在一定浓度范围(4.07~30.88 mg·L⁻¹)内, 2 组患儿 LEV C_{ss} 与疗效呈正相关。2 组患儿中 C_{ss} 对于疗效的预判准确性均强于给药剂量。当维吾尔族患儿 C_{ss}≥13.15 mg·L⁻¹ 和汉族患儿 C_{ss}≥9.28 mg·L⁻¹ 时, 其临床疗效均可得到更好的保证。结论 新疆维吾尔族、汉族癫痫患儿 LEV 血药浓度和临床疗效及安全性之间既存在相关性又存在不同程度的差异性, 通过监测 LEV C_{ss} 可以提高临床疗效、避免不良反应, 并为新疆癫痫患儿制订个体化给药方案提供参考。

关键词: 维吾尔族; 汉族; 癫痫; 左乙拉西坦; 血药浓度

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)05-0594-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.05.017

引用本文: 赵婷, 孙岩, 王婷婷, 等. 维吾尔族、汉族癫痫患儿左乙拉西坦血药浓度与疗效及安全性的相关性研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 594-599.

Correlation Study on Plasma Concentration of Levetiracetam with Clinical Efficacy and Safety in Xinjiang Uygur and Han Nationality Pediatric Patients with Epilepsy

ZHAO Ting, SUN Yan, WANG Tingting, YU Luhai, SUN Li, LI Hongjian* (People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study correlation and differential on the concentration of levetiracetam(LEV) with clinical efficacy and safety in Xinjiang Uygur and Han nationality pediatric patients with epilepsy, meanwhile predicted the LEV steady valley concentration(C_{ss}) that can obtain the best curative effect. **METHODS** Using UPLC to measure LEV C_{ss} of 300 cases pediatric patients with epilepsy, analysed the influence of race on LEV C_{ss}, and observed its curative effect and adverse reactions. Analysed the relationship between clinical efficacy and plasma concentration by using Logistic regression and subjects operating characteristics(ROC) curve. **RESULTS** There was no statistically significant difference between the concentration- dose ratio(CDR) results of LEV in Xinjiang Uygur and Han nationality pediatric patients. There were statistically significant differences in CDR values between the two groups in the age group of 0-4 years($P<0.05$). Correlation of the LEV dosage and plasma concentration in the two groups all showed positive, the correlation of the Uygur pediatric patients group($r=0.628$, $P<0.01$) was better than the Han nationality pediatric patients group($r=0.545$, $P<0.01$). The effective rate of LEV treatment in the two groups was 78.43% and 81.63%. There were statistically significant differences of the LEV C_{ss} in the effective group and the ineffective group($P<0.05$). There was a positive correlation between the two groups of the LEV C_{ss} in a range of concentrations (3.41-34.56 mg·L⁻¹) by Logistic regression analysis. The predicted accuracy of C_{ss} for curative effect was exceed than dosage in the two groups. The clinical efficacy could be better assured when the Uygur nationality pediatric patients's C_{ss} was ≥13.15 mg·L⁻¹ and the Han nationality pediatric patients's C_{ss} was ≥9.28 mg·L⁻¹. **CONCLUSION** There are both correlations and differential with different degrees between the plasma concentration of LEV with clinical efficacy and safety in Xinjiang Uygur and Han nationality pediatric patients with epilepsy. The clinical efficacy and adverse reactions can be improved by monitoring LEV C_{ss}, and provide the basis for the formulation of individualized drug administration program for the pediatric patients with epilepsy in Xinjiang.

KEYWORDS: Uygur nationality; Han nationality; epilepsy; levetiracetam; plasma concentration

作者简介: 赵婷, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0991)8562413
Tel: (0991)8562413 E-mail: leehongjian2006 @163.com

E-mail: 445839342@qq.com *通信作者: 李红健, 男, 硕士, 主任药师

癫痫是神经系统的一种常见慢性病, 在我国的累计患病率约 3.5%~4.8%, 60%源于小儿时期^[1]。左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)是一种吡咯烷衍生物, 化学名称(S)- α -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺, 其结构中的 1 个不对称碳原子和 2 个对映体使 LEV 与其他抗癫痫药物相比具有全新的抗癫痫机制^[2]。LEV 具有理想的药动学特性, 如口服吸收快、蛋白结合率低、生物利用度高等, 且不诱导细胞色素 P450 酶, 以原型经肾排泄, 安全性较好^[3-5]。然而, 儿童与成人相比, 各器官和生理功能正在发育, 药物在体内消除速率较快, 半衰期缩短, 用药依从性差, 故临床医师在为儿童开具 LEV 时, 为了方便调整给药剂量、提高临床疗效和降低药物不良反应, 有必要对癫痫患儿定期进行血药浓度监测^[6]。

新疆是一个多民族聚居的地方, 少数民族人口众多, 13 个世居民族中以维吾尔族人口居多^[7], 各民族在遗传背景和生活习惯上也存在差异。目前国内外研究报道大多评价 LEV 的临床疗效^[8-10], 与其血药浓度、临床疗效相结合的研究报道较少, 且目前尚无 LEV 血药浓度和临床疗效在不同民族之间的差异性研究。

在前期的研究项目中笔者所在课题组探讨了年龄、性别、族别及合并用药对新疆癫痫患儿 LEV 血药浓度的影响^[11], 本研究通过 UPLC 监测 300 例维吾尔族、汉族癫痫患儿的 LEV 稳态谷浓度(steady valley concentration, C_{ss}), 进一步探讨其血药浓度、临床疗效在维吾尔族、汉族患儿之间的差异性以及血药浓度与临床疗效的相关性, 为新疆癫痫患儿合理应用 LEV 提供参考。

1 资料和方法

1.1 病例选择

选择 2015 年 12 月—2018 年 1 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的 300 例癫痫患儿为研究对象。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会审核通过。参与本研究患儿的临床症状、脑电图检查均符合国际抗癫痫联盟(ILAE)的最新指南中的癫痫诊断^[12], 且均签署知情同意书。

纳入标准: ①年龄 0~17 岁; ②严格遵医嘱或本研究要求规律服用 LEV 并监测其血药浓度者; ③用药期间肝、肾功能无异常者; ④用药前经相关检查后排除进行性神经系统疾病及其他系统性疾病者; ⑤研究期间未进行透析、利尿等处置的患儿。

排除标准: ①采集血样时间点不符合本研究设计要求者; ②末次服药时间不明确者; ③给药方案、体质量等相关研究资料不全或缺失者; ④其他临床医师或研究人员认为不适合纳入的对象。

1.2 药品和仪器

LEV 片(UCB Pharma S.A, 规格: 500 mg); LEV 口服溶液(Next Pharma SAS 公司, 规格: 每瓶 150 mL : 15 g); LEV 对照品(UCB Pharma S.A, 批号: Y0001253; 纯度 $\geq$ 98%); 色谱甲醇、乙腈购自美国 Fisher 公司; 蛋白沉淀剂(美国雅培公司)。

H-CLASS 超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司); FJY1002-UVF 型超纯水仪(青岛富勒姆公司); 5430R 型低温冷冻离心机(德国艾本德公司); Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), 色谱柱为 Hibar C₁₈ 键合硅胶柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m)。

1.3 方法

1.3.1 分组和治疗方法 本研究根据族别进行分组, 维吾尔族癫痫患儿 153 例, 汉族癫痫患儿 147 例。所有研究对象均遵医嘱或本研究要求规律服用 LEV 片或 LEV 口服溶液治疗至少 2 周, 并达到 C_{ss}, 并以 LEV C_{ss} 作为本研究的考察指标。

1.3.2 样本采集和处理 所有入选本研究的患儿在测定当日早晨均未服药, 空腹抽取静脉血 2~3 mL 后立即以 3500 r $\cdot$ min⁻¹ -4 $^{\circ}$ C 低温离心 5 min, 分离血清, 精密吸取血清 100 μ L, 使用 UPLC 仪进行色谱测定, 计算 LEV C_{ss}。

1.3.3 LEV C_{ss} 监测 根据笔者所在课题组先前研究的色谱条件^[7,11]进行方法学考察, LEV 保留时间 5.48 min, 峰形良好, LEV 在 1.50~80 μ g $\cdot$ mL⁻¹ 内与峰面积的线性关系良好; 线性回归方程 $Y=3\ 898.5X+4\ 565(r=0.999\ 8)$; 日间精密度 RSD 为 4.3%~9.77%, 日内精密度 RSD 为 2.05%~8.42%; 提取回收率 87.59%~92.35%; 血清内源性物质和其他抗癫痫药物均不干扰 LEV 血药浓度的测定结果。监测本研究纳入的 300 例癫痫患儿 LEV C_{ss}。

1.3.4 临床疗效观察与疗效判定 本研究纳入的患儿每隔 3~6 个月在笔者所在医院进行跟踪随访 1 次, 由临床药师填写随访观察表, 记录内容主要包括: ①患儿年龄、体质量和给药剂量的变化; ②癫痫发作类型、发作频次; ③LEV C_{ss}; ④药物

不良反应等信息。本研究根据中华医学会第 1 届全国癫痫病学术会议制定的 4 级疗效判定标准评价患儿最后一次随访的发作频次及脑电图变化,并与用药前进行对比。疗效判定分为完全控制、显效、好转和无效。总有效率=(好转+显效+完全控制)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.5 安全性评价 LEV 说明书中儿童最常见的不良反应有嗜睡、易激动、情绪不稳、神经质、乏力、头痛和食欲减退等,常发生在治疗开始阶段。本研究收集服用 LEV 后发生不同程度不良反应的患儿临床资料,随访并记录其年龄、性别、族别、临床诊断、过敏史、LEV 用法用量和服药时长,以及不良反应发生的时间、临床表现、治疗及转归情况等信息,并对相关结果进行统计学分析。

1.3.6 统计学分析 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。采用单因素方差分析考察数据的正态性,采用 t 检验进行计量资料统计分析,采用线性回归分析进行相关性评价,采用 Logistic 回归和受试者操作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线考察 LEV C_{ss} 对临床疗效的影响。计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

维吾尔族、汉族癫痫患儿的一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),组间具有可比性,结果见表 1。

表 1 2 组患儿的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of general information in pediatric patients of two groups($\bar{x} \pm s$)

项目	维吾尔族患儿组 ($n=153$)	汉族患儿组 ($n=147$)
性别(男/女)	82/71	82/65
年龄/岁	6.51 $\pm$ 4.53	6.87 $\pm$ 4.41
体质量/kg	25.96 $\pm$ 17.41	28.09 $\pm$ 16.76
脉搏/次每分钟	97.32 $\pm$ 12.04	101.94 $\pm$ 19.31
呼吸/次每分钟	23.58 $\pm$ 3.50	24.79 $\pm$ 6.87
舒张压/mmHg	103.15 $\pm$ 13.32	98.69 $\pm$ 13.22
收缩压/mmHg	65.98 $\pm$ 11.17	57.88 $\pm$ 7.40

2.2 族别因素对 CDR 值的影响

2 组患儿的 LEV 给药剂量、C_{ss} 和浓度剂量比(concentration-dose ratio, CDR)比较,差异均无统计学意义,结果见表 2。

表 2 2 组患儿给药剂量、C_{ss} 及 CDR 的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of the dosage, C_{ss} and CDR in pediatric patients of two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	给药剂量/ mg $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$	C _{ss} /mg $\cdot$ mL $^{-1}$	CDR/kg $\cdot$ L $^{-1}$
维吾尔族患儿组	153	30.92 $\pm$ 9.96	13.17 $\pm$ 6.41	0.50 $\pm$ 0.38
汉族患儿组	147	34.42 $\pm$ 9.63	13.54 $\pm$ 5.60	0.42 $\pm$ 0.24

2.3 年龄因素对不同剂量组 CDR 值的影响

本研究根据儿科学小儿学龄分期^[1]和 LEV 说明书项下规定,分别将 2 组患儿分为 0~4 岁、4~12 岁和 12~17 岁组,统计并分析不同年龄组患儿 LEV 的 CDR 值。结果显示,2 组患儿在 0~4 岁年龄组 CDR 值的差异有统计学意义($P < 0.05$);4~12 岁和 12~17 岁年龄组患儿 CDR 值的差异均无统计学意义,结果见表 3。

表 3 2 组患儿不同给药剂量的 CDR 值比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of CDR with different dosage in pediatric patients of two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	维吾尔族患儿组($n=153$)		汉族患儿组($n=147$)	
	n	CDR/kg $\cdot$ L $^{-1}$	n	CDR/kg $\cdot$ L $^{-1}$
0~4 岁	56	0.40 $\pm$ 0.21	50	0.32 $\pm$ 0.12 ¹⁾
4~12 岁	78	0.49 $\pm$ 0.33	77	0.46 $\pm$ 0.27
12~17 岁	19	0.67 $\pm$ 0.33	20	0.57 $\pm$ 0.26

注:与维吾尔族患儿组相比,¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with Uyghur nationality pediatric patients group,¹⁾ $P < 0.05$.

2.4 LEV C_{ss} 与给药剂量的相关性分析

分别以 2 组患儿的给药剂量为自变量(D),LEV C_{ss} 为因变量进行线性回归。结果显示,维吾尔族患儿组的线性回归方程为 $C_{ss}=0.326 2 D+4.282 6(r=0.628, P < 0.01)$,汉族患儿组线性回归方程为 $C_{ss}=0.991 8 D+18.893(r=0.545, P < 0.01)$,2 组患儿的 LEV C_{ss} 与给药剂量的相关性均较好,其中维吾尔族患儿组的相关性优于汉族患儿组。

2.5 2 组患儿 LEV C_{ss} 与临床疗效的关系

维吾尔族患儿组和汉族患儿组的总有效率分别为 78.43%(120 例/153 例)和 81.63%(120 例/147 例)。结果见表 4。维吾尔族患儿组中 LEV 治疗有效组和无效组的 C_{ss} 分别为(14.41 $\pm$ 6.34)和(10.16 $\pm$ 5.75)mg $\cdot$ mL $^{-1}$,差异均有统计学意义($P < 0.05$);汉族患儿组中 LEV 治疗有效组和无效组的 C_{ss} 分别为(14.54 $\pm$ 4.94)和(9.11 $\pm$ 6.28)mg $\cdot$ mL $^{-1}$,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 4 2 组患儿的临床疗效比较

Tab. 4 Comparison of clinical efficacy in pediatric patients of two groups 例(%)

疗效	维吾尔族患儿组(n=153)	汉族患儿组(n=147)
完全控制	13(8.50)	20(13.61)
显效	67(43.79)	68(46.26)
好转	40(26.14)	32(21.77)
无效	33(21.57)	27(18.37)
总有效	120(78.43)	120(81.63)

2.6 2 组患儿 ROC 曲线的构建

分别以 2 组患儿临床是否有效为因变量, 以 LEV C_{ss} 为自变量, 进行 Logistic 回归分析。维吾尔族患儿组得到公式: $\text{logit}(P)=0.171 C_{ss}-0.920$, OR 值(95% CI)=1.187(1.076~1.308), $P<0.05$; 汉族患儿组得到公式: $\text{logit}(P)=0.519 C_{ss}-4.229$, OR 值(95% CI)=1.680(1.332~2.118), $P<0.05$ 。结果显示 2 组患儿的临床疗效和 LEV C_{ss} 相关性较好。

分别以 2 组患儿的 LEV 给药剂量和 C_{ss} 作为临床疗效的预测因子来构建 ROC 曲线。结果显示, 维吾尔族患儿组和汉族患儿组以 C_{ss} 作为预测因子的诊断曲线下面积[AUC (95% CI)]=0.646(0.445~0.847)和 [AUC(95% CI)]=0.655(0.555~0.754)均明显大于以给药剂量作为预测因子的诊断曲线下面积 [AUC(95% CI)]=0.590(0.444~0.737)和 [AUC(95% CI)]=0.439(0.338~0.541)。结果表明, 2 组患儿中 C_{ss} 对于疗效的预判准确性均强于给药剂量。当维吾尔族患儿组的 $C_{ss} \geq 13.15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、汉族患儿组的 $C_{ss} \geq 9.28 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 其临床疗效会得以更好的保证。结果见图 1。

2.7 安全性评价

本研究纳入的 300 例癫痫患儿在随访观察期间未出现电解质紊乱、血常规及肝肾功能异常等不良反应。但发现 6 例在治疗后先后出现烦躁不安、情绪异常、性格改变的不良反应; 4 例治疗后出现嗜睡、头晕、食欲下降、疲劳感等, 但在随访后期烦躁、疲乏等不良反应逐渐消失。本研究结果显示 LEV 不良反应发生率为 3.33%。

3 讨论

目前国内外研究报道^[13-14]对 LEV 的有效血药浓度范围尚存在争议, 尤其针对中国儿童群体的血药浓度参考范围尚无定论。笔者所在医院常规临床检测所使用的 LEV 有效浓度参考范围为

12~46 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 主要参考国内临床上及国外相关报道的初步推荐浓度^[15]的有效浓度范围, 而其他一些学者的研究对于 LEV 有效血药浓度参考范围也不同^[14,16]。因此, LEV 有效血药浓度范围需要进一步扩大样本深入研究。

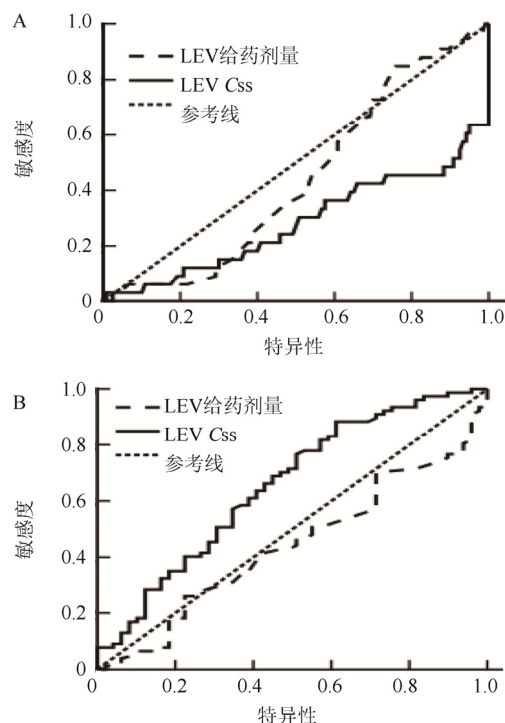


图 1 维吾尔族和汉族患儿 LEV C_{ss} 与给药剂量预判临床疗效的 ROC 曲线

A-维吾尔族患儿; B-汉族患儿。

Fig. 1 ROC curve of anticipation the clinical efficacy by LEV C_{ss} and dosage in Uyghur and Han nationality pediatric patients

A-Uyghur nationality pediatric patients; B-Han nationality pediatric patients.

LEV 主要由肾脏排泄, 66%以原型排除, 27%为无活性代谢产物, 肾功能决定其清除率, 儿童清除率比成人高 30%~40%^[17]。本研究在统计分析 2 组患儿的 LEV CDR 值在 3 个不同年龄组(0~4 岁、4~12 岁和 12~17 岁)之间的差异性之前, 先分别统计分析了每组患儿 LEV CDR 值在 3 个年龄组之间的差异性, 并发现 2 组患儿的 3 个不同年龄组之间的 LEV CDR 值差异具有统计学意义($P<0.05$)。在此基础上进行了 3 个年龄组在 2 组患儿中 LEV CDR 值的差异性研究, 并发现 2 组患儿在 0~4 岁年龄组的 CDR 值差异有统计学意义($P<0.05$)。

目前国内外研究报道^[18-19]也证实了 LEV 具有

较好的抗癫痫活性和安全性。如 Koukkari 等^[20]在一项调查中发现, LEV 单药治疗癫痫发作有效率为 57.90%; Khurana 等^[21]在一项调查中发现 LEV 单药治疗癫痫发作总有效率为 67%。国内崇华学等^[22]在一项调查中发现 LEV 单药治疗癫痫发作完全控制率 30.43%, 有效率 41.30%; 部分性发作组完全控制率 32.00%, 有效率 40.00%; 全面性发作组完全控制率 28.57%, 有效率 42.85%。本研究发现: 维吾尔族患儿癫痫治疗有效率为 78.43%, 控制率 43.90%; 汉族患儿癫痫治疗有效率为 81.63%, 控制率 41.54%; 其有效率和控制率与国内观察结果相比均较高。

本研究旨在探讨维吾尔族、汉族癫痫患儿 LEV 血药浓度与临床疗效的差异性, 研究结果也证实了维吾尔族、汉族患儿的 LEV 在常规剂量范围内与浓度的相关性均较好, 且维吾尔族组的相关性优于汉族组。维吾尔族、汉族癫痫患儿 LEV C_{ss} 在治疗有效组与无效组中的差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。在 Logistic 回归分析中也发现维吾尔族、汉族癫痫患儿 LEV C_{ss} 与临床疗效呈显著性正相关($P < 0.05$)。ROC 曲线是反映敏感性和特异性连续变量的综合指标, AUC 越大, 其诊断准确性也越高, 最靠近左上角的 ROC 曲线的点是错误最少的最好阈值, 其假阳性和假阴性的总数最少。本研究的 ROC 曲线结果也显示维吾尔族、汉族癫痫患儿 LEV C_{ss} 和给药剂量对于临床疗效具有显著的诊断价值($AUC > 0.5$); LEV C_{ss} 对于疗效的预判准确性强于给药剂量; 当维吾尔族患儿组的 $C_{ss} \geq 13.15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、汉族患儿组的 $C_{ss} \geq 9.28 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 其临床疗效会得以更好的保证。因此, 在临床治疗中通过监测 LEV C_{ss} 来及时调整 LEV 给药剂量, 对于提高临床疗效具有重要的指导意义。

LEV 常见的不良反应主要有乏力、嗜睡及头晕, 常发生在治疗的初始阶段。在常规治疗剂量范围内, LEV 一般对肝肾功能无明显影响, 所致的各种不良反应发生率与给药剂量、种族和性别无明显相关性^[23-24], 与本研究结果一致。本研究结果表明, LEV 单药和添加治疗对 0~17 岁患儿的癫痫有较好疗效且不良反应轻, 有较好的耐受性。

随着分子遗传学和药理学的迅速发展, 抗癫

痫药物相关基因的功能及作用越来越多被发现, 包括影响抗癫痫药物血药浓度、疗效、不良反应和给药剂量等。因此, 探讨不同基因对抗癫痫药物药动学和药效学的影响, 依据个体基因结构的不同来指导临床用药个体化治疗, 成为了精准医疗的趋势和发展方向。

目前认为难治性癫痫的形成与 P-糖蛋白(P-gp)有关。P-gp 广泛分布在与分泌、排泄有关的器官或组织中, 包括肠道、肝脏、肾脏、血脑屏障、血胎盘屏障等。已有文献报道^[25], LEV 已经被证实为 P-gp 的作用底物。探讨 P-gp 与药物吸收的关系, 来探讨 P-gp 对 LEV 血药浓度的影响。此外, *ABCB1* 基因多态性的种族与地区存在差异^[26]。*C3435T* 在人群中突变频率很高, 在高加索人中最高, 亚洲人, 非洲裔美国人中则相对较低。新疆是一个多民族聚集的地方, 遗传结构上带有基因多态性、复杂性的特点导致了药物的药动学和药效学具有一定的自身特点, 因此探讨汉族、维吾尔族患儿 *ABCB1 C3435T* 多态性对 LEV 血药浓度的影响, 对 LEV 的个体化治疗具有重要意义。

鉴于 LEV 的临床疗效与 C_{ss} 水平密切相关, 因此, 为保证临床疗效和用药安全性, 儿科临床用药尤其合并用药时, 有必要对 LEV 血药浓度进行常规监测, 使患儿 LEV C_{ss} 控制在治疗剂量范围内, 从而减少不良反应的发生, 为新疆癫痫患儿制订个体化给药方案提供参考。但由于本研究维吾尔族样本较少, 观察随访时间较短, 在后续研究中可扩大样本量来深入探讨 LEV 在患儿体内的有效血药浓度的参考范围、长期疗效、用药安全性, 开展与 LEV 体内过程相关基因的种族多态性研究。

REFERENCES

- [1] 沈晓明, 王卫平. 儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 390-391.
- [2] CREPEAU A Z, TREIMAN D M. Levetiracetam: a comprehensive review [J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(2): 159-171.
- [3] PERUCCA E, GIDAL B, BATES E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials [J]. *Epilepsy Res*, 2003, 53(1/2): 47-56.
- [4] PATSALOS P N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(11): 707-724.
- [5] GIDAL B E, BALTES E, OTOUL C, et al. Effect of

- levetiracetam on the pharmacokinetics of adjunctive antiepileptic drugs: a pooled analysis of data from randomized clinical trials [J]. *Epilepsy Res*, 2005, 64(1/2): 1-11.
- [6] PATSALOS P N, BERRY D J, BOURGEOIS B F, 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): 1-38.
 - [7] WANG T T, LI H J, JIA L, et al. Analysis of plasma concentration of oxcarbazepine active metabolite in Uyghur children with epilepsy [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2016, 35(8): 644-648.
 - [8] ZHANG S Y, YANG L B, LI S Y, et al. Observation of therapeutic effect of levetiracetam monotherapy in epileptic children with mental retardation [J]. *J Jilin Univ*(吉林大学学报), 2010, 36(6): 1151-1153.
 - [9] LI J M, WANG X F, XIAO F, et al. Self-control trial of levetiracetam as an additive therapy for partial-onset of drug resistance epilepsy [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志), 2007, 26(5): 381-384.
 - [10] 杨瑛琳. 左乙拉西坦治疗癫痫的临床效果观察[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(2): 103-104.
 - [11] ZHAO T, LI H J, WANG T T, et al. Influences of age, gender, ethnical group and drug combination on levetiracetam plasma concentration in Xinjiang pediatric patients with epilepsy [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2017, 37(12): 1174-1178.
 - [12] 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.
 - [13] FOLLAND C, MORIARTY G. Clinical experience of levetiracetam(LEV) in refractory adult epilepsy patient [J]. *Epilepsia*, 2002, 43(Suppl 7): 192.
 - [14] IWASAKI T, TOKI T, NONODA Y, et al. The efficacy of levetiracetam for focal seizures and its blood level in children [J]. *Brain Dev*, 2015, 37(8): 773-779.
 - [15] LANCELIN F, FRANCHON E, KRAOUI L, et al. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam by high-performance liquid chromatography with photodiode array ultraviolet detection: preliminary observations on correlation between plasma concentration and clinical response in patients with refractory epilepsy [J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(5): 576-583.
 - [16] JUENKE J, BROWN P, URRY F. Analysis of levetiracetam and zonisamide in plasma and serum by HPLC [J]. *Clin Chem*, 2002, 48(Suppl 6): 44-45.
 - [17] PATSALOS P N. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2004, 43(11): 707-724.
 - [18] DING B J, DENG Y C, ZHANG W J. Effectiveness and tolerability of levetiracetam as adjunctive therapy for refractory epilepsy [J]. *Chin J Clin Neurosci*(中国临床神经科学), 2011, 19(2): 189-191.
 - [19] PELTOLA J, PELTOLA M, AUVINEN A, et al. Clinical predictors in patients with refractory epilepsy exposed to levetiracetam: a single-center study [J]. *Acta Neurol Scand*, 2008, 117(5): 332-336.
 - [20] KOUKKARI M W, GUARINO E J. Retrospective study of the use of levetiracetam in childhood seizure disorders [J]. *J Child Neurol*, 2004, 19(12): 944-947.
 - [21] KHURANA D S, KOTHARE S V, VALENCIA I, et al. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy [J]. *Pediatr Neurol*, 2007, 36(4): 227-230.
 - [22] 崇华学, 郝艳秋. 左乙拉西坦单药治疗儿童癫痫的临床观察[J]. *国际儿科学杂志*, 2014, 41(6): 671-674.
 - [23] ARROYO S, CRAWFORD P. Safety profile of levetiracetam [J]. *Epileptic Disord*, 2003, 5(1): 57-63.
 - [24] PATSALOS P N, BERRY D J, BOURGEOIS B F, et al. Antiepileptic drugs-best practice guide-lines 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.
 - [25] SIDDIQUI A, KERB R, WEALE M E, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug transporter gene ABCB1 [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(15): 1442-1448.
 - [26] 王淑男, 董天崑, 于彦彦. 多药耐药基因 1 C3435T 基因多态性对临床相关药物影响的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(15): 3904-3906.

收稿日期: 2018-06-21

(本文责编: 李艳芳)