

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.01.007

❖ 临床医学研究 ❖

# 癫痫患儿 ABCB1 基因多态性与左乙拉西坦治疗疗效的关系分析

王左华, 段文浩, 王春霞, 聂文莎, 郑宇霞, 张霞, 王惠萍

(昆明市儿童医院·昆明医科大学附属儿童医院, 云南 昆明 650228)

**【摘要】目的:** 探究 ATP 结合盒 B 亚家族 1 转运蛋白 (ABCB1) 基因多态性与左乙拉西坦 (LEV) 治疗儿童癫痫疗效的相关性。**方法:** 纳入 94 例癫痫患儿为研究对象, 均规范使用 LEV 治疗, 按疗效不同分为有效组 ( $n=76$ ) 与无效组 ( $n=18$ )。使用聚合酶链反应及荧光原位杂交 (PCR-FISH) 法检测所有患儿 ABCB1 基因型, 收集各项临床资料。比较两组患儿临床资料及 ABCB1 基因型差异, 用 Logistic 回归模型确定 LEV 治疗无效的危险因素。**结果:** 与有效组相比, 无效组首次发作为肌阵挛类型占比、发作频率、EEG 异常、出生窒息占比均更高 ( $P<0.05$ )。相比有效组, 无效组 ABCB1 C3435T TT 型比例更高, T 基因分布频率更高, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。Logistic 回归分析显示, 发作频率 ( $OR=5.812$ )、出生窒息 ( $OR=3.274$ )、ABCB1 基因型 ( $OR=7.675$ ) 均为癫痫患儿 LEV 疗效的独立影响因素 ( $P<0.05$ )。以 TT 基因型的治疗无效风险较 CC、CT 型更高。**结论:** ABCB1 基因多态性与儿童癫痫 LEV 疗效密切相关, TT 基因型可能是 LEV 治疗无效的危险因素, 另外, 发作频率较高、出生窒息者的 LEV 治疗无效风险也更高。

**【关键词】** ATP 结合盒 B 亚家族 1 转运蛋白; 癫痫; 儿童; 左乙拉西坦; 疗效

**【中图分类号】** R971 **【文献标志码】** A

## Analysis of the relationship between ABCB1 gene polymorphism and the therapeutic effect of levetiracetam in children with epilepsy

WANG Zuo-hua, DUAN Wen-hao, WANG Chun-xia, NIE Wen-sha, ZHENG Yu-xia, ZHANG Xia, WANG Hui-ping  
(*Kunming Children's Hospital, Children's Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650228, Yunnan, China*)

**【Abstract】Objective:** To investigate the correlation between ATP-binding cassette B subfamily 1 transporter (ABCB1) gene polymorphism and the efficacy of levetiracetam (LEV) in children with epilepsy. **Methods:** A total of 94 children with epilepsy were selected as the research subjects. According to the curative effect, they were divided into effective group ( $n=76$ ) and ineffective group ( $n=18$ ). Polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization (PCR-FISH) were used to detect ABCB1 genotypes in all children, and clinical data were collected. The clinical data and ABCB1 genotype were compared between the two groups. Logistic regression model was used to determine the risk factors of LEV treatment failure. **Results:** Compared with the effective group, the proportion of first onset as myoclonic type, seizure frequency, EEG abnormality and birth suffocation in the ineffective group were higher ( $P<0.05$ ). Compared with the effective group, the proportion of ABCB1 C3435 T TT type in the ineffective group was higher, and the frequency of T gene distribution was higher, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that seizure frequency ( $OR=5.812$ ), birth asphyxia ( $OR=3.274$ ), and ABCB1 genotype ( $OR=7.675$ ) were independent influencing factors of LEV efficacy in children with epilepsy ( $P<0.05$ ). The risk of treatment failure with TT genotype was higher than that with CC and CT genotypes. **Conclusion:** ABCB1 gene polymorphism is closely related to the efficacy of epilepsy in children. TT genotype may be a risk factor for LEV treatment failure. In addition, the risk of ineffective LEV treatment is higher in patients with higher seizure frequency and birth asphyxia.

**【Key words】** ABCB1; Epilepsy; Children; Levetiracetam; Curative effect

癫痫是因脑神经元“放电异常”所致的可反复  
短暂性发作的慢性脑疾病, 儿童患者较为常见<sup>[1-2]</sup>。

目前, 临床常以抗癫痫发作药 (anti-seizure medications, ASMs) 控制其发作, 左乙拉西坦 (levetiracetam,

**基金项目:** 云南省科技厅基础研究计划项目 (202101AY070001-218); 云南省“兴滇英才支持计划”医疗卫生人才专项支持项目 (XDYC-YLWS-2023-0005); 云南省昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目 (2020-06-04-114); 云南省昆明市医学技术中心建设项目 [2022-SW(技术)-19]

**作者简介:** 王左华 (1985-), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: 397122749@qq.com

**通讯作者:** 王惠萍。E-mail: m678287@163.com

LEV)为新型 ASMs,治疗难治性癫痫效果较好<sup>[3]</sup>。但不同个体对 LEV 的敏感性差异不同,仍存在部分患者的病情经治疗后不能有效控制,个体疗效差异明显<sup>[4]</sup>。基因多态性可能是影响个体对 LEV 敏感性的重要因素。ATP 结合盒 B 亚家族 1 转运蛋白(ABCB1)又称多药耐药基因 1,可编码 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp),而 P-gp 属于跨膜外向转运蛋白,可将细胞内或即将进入细胞的药物外排,导致细胞内药物浓度不足,影响疗效<sup>[5]</sup>。据此推测,ABCB1 基因多态性可能影响 LEV 治疗疗效。Siddiqui 等<sup>[6]</sup>研究发现,ABCB1 C3435T 基因多态性与癫痫耐药密切相关。但 P-gp 的底物是否为 LEV,其疗效与 ABCB1 基因多态性是否相关仍未形成共识。因此,本研究旨在探究 ABCB1 基因多态性与儿童癫痫 LEV 治疗疗效的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入 2020 年 1 月至 2023 年 6 月昆明医科大学附属儿童医院收治的 94 例癫痫患儿为研究对象,按照疗效不同分为有效组( $n=76$ )和无效组( $n=18$ )。纳入标准:(1)符合癫痫诊断标准;(2)年龄 4~12 岁;(3)有 $\geq 2$ 次癫痫发作病史(无诱发性);(4)经核磁共振(MRI)或 CT 检查排除有进行性神经系统疾病、脑肿瘤、脑出血;(5)本地患儿可按计划随访;(6)患儿监护人知情同意参与研究。排除标准:(1)有癫痫家族史;(2)入组前已明确患儿认知发育异常;(3)无法配合完成相关检查;(4)对 LEV 有禁忌症;(5)需联合服用其他 ASMs;(6)合并其他重大疾病或脏器损伤;(7)因故中途停药者。本研究符合伦理且通过医院伦理委员会审批。

### 1.2 治疗方法

所有患儿均口服 LEV[0.25g,UCB Pharma S.A.(比利时),国药准字 H20110409]治疗,以 10 mg/kg、2 次/d 为初始剂量。7 d 后,视疗效及患儿耐受性,将剂量逐渐增加并维持 30 mg/kg、2 次/d。

### 1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 收集患儿性别、年龄、体质量、首次发作类型、脑电图(EEG)等一般资料。

1.3.2 ABCB1 基因多态性检测 采集患儿 2 mL 早晨空腹(未服药)静脉血于 EDTA 抗凝管中低温( $-80^{\circ}\text{C}$ )保存,利用 DNA 提取试剂盒(天根生化科技)提取全血 DNA,获取 DNA 样品,并利用超微量核酸定量仪(赛默飞 Qubit 3.0)对其浓度进行检测,确认达标(光密度 A260/A280:1.70~1.80,质量浓度:30~40 ng/L)后置于低温( $-80^{\circ}\text{C}$ )保存;随后

PCR 扩增(体系:2.0 L 样本 DNA、1.0 L 反应液、22 L 扩增液;条件:95 $^{\circ}\text{C}$ ,10 min;90 $^{\circ}\text{C}$ ,30 s;62 $^{\circ}\text{C}$ ,75 s);利用聚合酶链反应及荧光原位杂交(PCR-FISH)法对 ABCB1 C3435T 基因分型,并用 PCR 仪基因分析工作站(TL998A 型)分析基因型,包括 CC、CT、TT 型。

### 1.4 疗效评价

将患儿使用左乙拉西坦前 4 周内的癫痫发作次数作为历史基线值,随访癫痫发作数据包括发作次数、发作类型和发作频率。随访半年以上,进行疗效评价。有效性指标为自基线期至末次访视,每 28 d 癫痫的发作频率的变化。临床控制:癫痫发作频率降低 100%;显效:75% $\leq$ 癫痫发作频率降低 $< 100\%$ ;有效:50% $\leq$ 癫痫发作频率降低 $< 75\%$ ;无效:癫痫发作频率降低 $< 50\%$ ;加重:癫痫发作频率增加 $\geq 25\%$ 。将疗效为临床控制、显效、有效者纳入有效组;将疗效为无效、加重者纳入无效组。总有效率=(临床控制+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计学分析

用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计量资料(均符合正态分布、方差齐)以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用独立样本  $t$  检验;计数资料以[ $n(\%)$ ]表示,组间比较用独立样本  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法比较。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿一般资料比较

本研究 94 例癫痫患儿,28 例达临床控制、24 例达显效、24 例达有效、18 例为无效,临床总有效率为 80.85%。与有效组相比,无效组首次发作为肌阵挛类型占比、发作频率、EEG 异常率、出生窒息占比均更高( $P < 0.05$ )。两组患者性别、年龄、体质量、高热惊厥发生率等其他资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组患儿 ABCB1 C3435T 基因型和等位基因分布频率比较

用 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验两组 ABCB1 C3435T 基因型,其测量值、预测值二者间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示样本群体代表性良好。与有效组相比,无效组 TT 基因型占比更高、CC 基因型占比更低( $P < 0.05$ ),且无效组 C 等位基因频率更低( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 癫痫患儿 LEV 疗效的独立影响因素

以表 1 中有统计学意义的因素及 ABCB1 基因型为自变量,以 LEV 疗效为因变量,作 Logistic 回归

分析。结果显示,发作频率( $OR = 5.812$ )、出生窒息( $OR = 3.274$ )、ABCB1 基因型( $OR = 7.675$ )均为癫痫患儿 LEV 疗效的独立影响因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	有效组( $n = 76$ )	无效组( $n = 18$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别			0.302	0.583
男	41(53.95)	11(61.11)		
女	35(46.05)	7(38.89)		
年龄(岁)	$7.94 \pm 2.20$	$8.15 \pm 2.17$	0.365	0.716
体质量(kg)	$31.08 \pm 7.54$	$31.46 \pm 8.21$	0.189	0.851
首次发作类型			-	0.039
强直	17(22.37)	2(11.11)		
肌阵挛	2(2.63)	4(22.22)		
痉挛	7(9.21)	1(5.56)		
强直-阵挛	50(65.79)	11(61.11)		
发作频率(次/月)	$1.52 \pm 0.47$	$2.08 \pm 0.63$	4.244	<0.001
EEG 异常	43(56.58)	15(83.33)	4.408	0.036
出生窒息	24(31.58)	12(66.67)	7.582	0.006
高热惊厥	36(47.37)	9(50.00)	0.040	0.841

“-”为 Fisher 精确概率法。

表 2 两组患儿 ABCB1 C3435T 基因型和等位基因分布频率比较 [ $n(\%)$ ]

组别	基因型分布			等位基因分布	
	CC	CT	TT	C	T
有效组( $n = 76$ )	25(32.89)	42(55.26)	9(11.84)	92(60.53)	60(39.47)
无效组( $n = 18$ )	2(11.11)	9(50.00)	7(38.89)	13(36.11)	23(63.89)
$\chi^2$ 值	8.733			7.037	
$P$ 值	0.013			0.008	

表 3 癫痫患儿 LEV 疗效的独立影响因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	$P$ 值
首次发作类型	1.069	0.683	2.450	2.912	0.764 ~ 11.108	0.118
发作频率	1.760	0.711	6.128	5.812	1.443 ~ 23.419	0.014
EEG	0.825	0.445	3.437	2.282	0.954 ~ 5.459	0.064
出生窒息	1.186	0.427	7.715	3.274	1.418 ~ 7.560	0.006
ABCB1 基因型	2.038	0.754	7.306	7.675	1.751 ~ 33.644	0.007

### 3 讨论

癫痫为异质性较高的神经系统疾病,全球受其影响人口超 2%<sup>[7]</sup>。LEV 是临床治疗该病的一线药物,应用后较少有发作加重发生,且安全性较好(有效量与中毒量差别大)<sup>[8]</sup>。但临床发现,存在部分患者在服用 LEV 后,其血药浓度即使达标,但疗效不佳,甚至为无效。随现代医学对药物基因组学研究的深入,基因多态性导致的疗效差异逐渐受到重视,基因所致药物抵抗可能是耐药性癫痫的重要形成机制之一。既往研究<sup>[10]</sup>提示,P-gp 表达过度与

癫痫耐药性有关。ABCB1 是近年癫痫耐药中备受关注的多药运转体之一,其 26 号的外显子区域 C3435T 是 P-gp 表达基因发生突变概率较高的位点。但既往关于 ABCB1 C3435T 多态性与癫痫耐药的关系研究<sup>[11]</sup>结论不一。LEV 疗效与该基因多态性是否相关也未有定论。

相关研究<sup>[12-13]</sup>显示,不同国家、地域的癫痫患者,其 ABCB1 C3435T 基因型与其疗效的相关性不同。本研究发现,与有效组相比,无效组 TT 基因型占比更高、CC 基因型占比更低,且无效组 C 等位基因频率更低,提示 ABCB1 C3435T 基因型与儿童癫痫 LVE 疗效有关。这可能是因为 ABCB1 C3435T 的 TT 基因型可通过上调 P-gp 的表达来降低患儿脑组织中 LEV 表达量,因脑组织中药物浓度过低而导致疗效无效<sup>[14]</sup>。与顾浩等<sup>[15]</sup>研究结果不同,可能是因为 LVE 与传统 ASMs 的化学结构不同,因而呈现出差异性。

Kimchi-Sarfaty 等<sup>[16]</sup>指出,药物、P-gp 及抑制剂的互相作用可被 ABCB1 C3435T 多态性所改变。为进一步研究基因多态性对 LVE 疗效的影响,本研究使用多因素 Logistic 回归分析进行验证,结果显示,ABCB1 基因型( $OR = 7.675$ )为癫痫患儿 LEV 疗效的独立影响因素,表明 ABCB1 基因多态性可影响儿童癫痫 LEV 疗效,与赵婷等<sup>[17]</sup>研究结果基本一致。提示临床可据此预测 LEV 疗效,进行个性化药物选取。另外,本研究还发现,发作频率( $OR = 5.812$ )、出生窒息( $OR = 3.274$ )也可影响癫痫患儿 LEV 疗效,与 Lager 等<sup>[18]</sup>研究相符,但与之不同的是,本研究并未得出 LEV 疗效与癫痫首次发作类型独立相关,这可能与样本量较小、研究群体存在差异性等有关。

综上,ABCB1 基因多态性与儿童癫痫 LEV 疗效密切相关,TT 基因型可能是 LEV 治疗无效的危险因素,临床可检测患儿 ABCB1 基因型来预测疗效,为药物个性化选择提供一定参考。

### 参考文献

- [1] Feng X, Piper RJ, Prentice F, et al. Functional brain connectivity in children with focal epilepsy: a systematic review of functional MRI studies[J]. *Seizure*, 2024, 117: 164 - 173.
- [2] 丁博,雷智贤,朱乃云. 小儿病毒性脑炎继发癫痫患儿脑电图特点、临床特征及危险因素研究[J]. *川北医学院学报*, 2023, 38(8): 1030 - 1032, 1057.
- [3] Wu PP, Cao BR, Tian FY, et al. Development of SV2A ligands for epilepsy treatment: a review of levetiracetam, brivaracetam, and padsevonil[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2024, 40(5): 594 - 608.
- [4] Chilcott E, Díaz JA, Bertram C, et al. Genetic therapeutic advancements for dravet syndrome[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2022, 132: 108741.

- [5] Tian Y, Lei Y, Wang Y, *et al.* Mechanism of multidrug resistance to chemotherapy mediated by P-glycoprotein (Review) [J]. International Journal of Oncology, 2023, 63(5): 119.
- [6] Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, *et al.* Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1 [J]. New England Journal of Medicine, 2003, 348(15): 1442 - 1448.
- [7] Paul Y. Various epileptic seizure detection techniques using biomedical signals; a review [J]. Brain Informatics, 2018, 5(2): 6.
- [8] Liu Y, Wang Y, Li X, *et al.* Efficacy and safety of levetiracetam vs. oxcarbazepine in the treatment of children with epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. Frontiers in Pediatrics, 2024, 12: 1336744.
- [9] 高丽, 殷小静, 李岩, 等. MDR1 基因多态性与儿童难治性癫痫的相关性研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(11): 1073 - 1076.
- [10] Feldmann M, Asselin MC, Liu J, *et al.* P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study [J]. The Lancet Neurology, 2013, 12(8): 777 - 785.
- [11] 史菁菁, 李晓蕾, 于锋, 等. ABCB1 基因 C3435T 多态性与癫痫耐药关系的 Meta 分析 [J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(7): 685 - 690.
- [12] Sterjev Z, Trencavska GK, Cvetkovska E, *et al.* The association of C3435T single-nucleotide polymorphism, P-gp-glycoprotein gene expression levels and carbamazepine maintenance dose in patients with epilepsy [J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2012, 8: 191 - 196.
- [13] 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 - 561.
- [14] 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.
- [15] 顾浩, 许贤瑞, 齐明山, 等. 汉族癫痫患者 ABCB1 基因 C3435T 多态性与血清、脑脊液 P-gp 表达的关系 [J]. 山东医药, 2011, 51(29): 22 - 24.
- [16] Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, *et al.* A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity [J]. Science, 2007, 315(5811): 525 - 528.
- [17] 赵婷, 于静, 王婷婷, 等. ABCB1 C3435T 基因多态性与新疆癫痫患儿左乙拉西坦血药浓度和临床疗效的相关性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(18): 1530 - 1534.
- [18] Lager I, Garino E, Martinez O, *et al.* Risk factors for drug-resistant epilepsy in adult patients [J]. Medicina Clinica, 2023, 160(12): 547 - 550.
- (收稿日期: 2024 - 09 - 08 修回日期: 2024 - 10 - 19)

(上接第 24 页)

- [2] Kim N, Bulman J, Tahir M, *et al.* Abstract No. 603 factors associated with readmission after elective uterine artery embolization for uterine fibroids and adenomyosis [J]. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2024, 35(3): S223.
- [3] 沈艳丽, 张子瑶, 张梅美, 等. 高强度聚焦超声消融在子宫腺肌病综合治疗中的价值 [J]. 川北医学院学报, 2023, 38(11): 1455 - 1459.
- [4] 陈宣求, 丁苗苗. 中医药在麻醉与镇痛领域中的运用及发展 [J]. 中医药管理杂志, 2023, 31(7): 243 - 245.
- [5] 陈月花, 李位雪, 曹素艳, 等. 耳穴贴压联合中药足浴对剖宫产术后子宫复旧的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(5): 1020 - 1022.
- [6] 王世宣, 崔鹏飞, 张金金. 子宫腺肌病三级管理专家共识 [J]. 实用妇产科杂志, 2024, 40(2): 106 - 111.
- [7] 马宝璋. 中医妇科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004: 541.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 383 - 385.
- [9] 张雨桐, 王仕林, 孙远征, 等. 温针灸治疗寒凝血瘀型子宫腺肌病继发性痛经的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(5): 146 - 149, 159.
- [10] Xiao M, Liu L, Tumilty S, *et al.* Efficacy and safety of Chinese herbal footbaths for the treatment of dysmenorrhea: protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2021, 16(5): e0250685.
- [11] Kono K, Abe S, Kayashima R, *et al.* The impact of a foot bath for peripheral circulation in young women with Hiesho, a cold-sensitivity constitution [J]. Vascular Failure, 2023, 7(1): 29 - 34.
- [12] Wang Y, Rong Z, Wang P, *et al.* Auricular acupressure combined with Tongtian oral liquid for acute attacks of migraine without aura: a single-center, retrospective study [J]. American Journal of Translational Research, 2024, 16(2): 625 - 636.
- [13] Li Y, Du JL, Hao PL, *et al.* Effect of auricular point sticking therapy on perioperative pain in patients with partial lung resection [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2021, 41(6): 603 - 607.
- [14] Zhu Y, Hu Q, Wang J, *et al.* Effects of auricular point sticking on labor pain and anxiety [J]. Journal of Acupuncture and Tuina Science, 2023, 21(6): 460 - 469.
- [15] Wu Q, Zhou Y, Sun S, *et al.* Clinical analysis of acute postoperative pain after total laparoscopic hysterectomy for adenomyosis and uterine fibroids - a prospective observational study [J]. Annals of Medicine, 2023, 55(2): 2281510.
- [16] Xu X, Cai X, Liu X, *et al.* Possible involvement of neuropeptide and neurotransmitter receptors in Adenomyosis [J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2021, 19(1): 25.
- [17] Huo Y, Chen P, Zhu JN, *et al.* Curative effect of wrist-ankle acupuncture on postpartum abdominal pain and its influence on serum  $\beta$ -EP level in puerpera [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2023, 43(11): 1257 - 1260.
- [18] Zou Z, Fan W, Liu H, *et al.* The roles of 5-HT in orofacial pain [J]. Oral Diseases, 2024, 30(6): 3838 - 3849.
- [19] 李丽娟, 侯延新, 吴雪静, 等. 子宫腺肌病治疗前后 miR-103a-3p, siCAM-1, miR-101-3p 表达及临床意义 [J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(12): 1433 - 1438.
- (收稿日期: 2024 - 09 - 09 修回日期: 2024 - 10 - 26)