doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.02.002

·论著·

β-氧化代谢基因多态性与癫痫患儿丙戊酸肝毒性的相关性

王方杰,王婷,杨智,张海霞,蒋志平（湖南省儿童医院,长沙　410007）

[摘要]**目的**:分析 *ACSM2A*、*CPT1A* 基因多态性与癫痫患儿丙戊酸(VPA)血药浓度及肝毒性之间的相关性。**方法**:采用聚合酶链式反应(PCR)和直接测序法检测 110 例服用丙戊酸单药治疗癫痫患儿外周血 *ACSM2A* rs1133607、*CPT1A* rs597316 基因多态性,并采用液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)测定血清 VPA 稳态谷浓度,记录肝功能等检验指标,比较不同基因型 VPA 标准血药浓度与肝功能指标的差异。**结果**:*ACSM2A* rs1133607 突变与丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)显著相关($P<0.05$),*ACSM2A* rs1133607 CC 野生型患儿 ALT、AST 水平明显高于 CT、TT 型;*CPT1A* rs597316 CG 突变杂合子与 GG 突变纯合子 VPA 标准血药浓度比较差异有统计学意义,GG 型患儿 VPA 标准浓度显著高于 CG 型患儿($P<0.01$)。rs597316 位点中突变型 GG 比野生型 CG、CC 血清中 ALT、AST 水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**:*ACSM2A* rs1133607 与 *CPT1A* rs597316 基因多态性对癫痫患儿服用 VPA 引起的肝毒性具有预警作用,可为临床合理用药提供参考。

[关键词]丙戊酸;β-氧化;基因多态性;肝毒性
[中图分类号]R971.6　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2022)02-0004-05

Correlation between β-Oxidative Metabolism Gene Polymorphism and Valproic Acid Hepatotoxicity in Children with Epilepsy

Wang Fangjie, Wang Ting, Yang Zhi, Zhang Haixia, Jiang Zhiping (*Hunan Children's Hospital*, *Changsha* 410007, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To analyse the correlation between *ACSM2A*, *CPT1A* gene polymorphism and valproic acid (VPA) concentration and its related hepatotoxicity in children with epilepsy. **Methods**: Polymerase chain reaction (PCR) and direct sequencing were used to detect the *ACSM2A* rs1133607, *CPT1A* rs597316 gene polymorphism in peripheral blood of 110 children with epilepsy treated with VPA, and the liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) method was used to determine the stable trough concentration of VPA. The liver function and other test indicators were recorded. VPA standard blood drug concentration and liver function indicators of different genotypes were compared. **Results**: *ACSM2A* rs1133607 mutations were significantly associated with alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) ($P<0.05$). The levels of ALT, AST of *ACSM2A* rs1133607 CC wild type in children were significantly higher than that of CT and TT types. There was statistically significant difference in VPA standard blood concentration between *CPT1A* rs597316 CG mutation heterozygotes and GG mutation homozygotes, and the VPA standard concentration of GG in children was significantly higher than that of CG ($P<0.01$). The levels of ALT and AST in serum of mutant GG at rs597316 were higher than those of wild type CG and CC, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion**: The gene polymorphisms of *ACSM2A* rs1133607 and *CPT1A* rs597316 can provide early warning of hepatotoxicity induced by VPA in children with epilepsy, and provide reference for clinical rational drug use.

[**Keywords**]valproic acid; β-oxidation; gene polymorphism; hepatotoxicity

丙戊酸(valproic acid,VPA)是临床常用的一线抗癫痫药物[1],具有广谱、起效快、复发少等优点,首选用于治疗癫痫小发作、大发作及肌阵挛性发作[2]。但长期使用 VPA 易引起肝毒性,VPA 诱发的肝衰竭常见于未成年患者,严重时甚至发生致死性、急性肝坏死[3]。深入研究 VPA 肝毒性发病机制,对防治患儿 VPA 肝毒性和促进临床合理用药有重要意义。

已有报道证实 VPA 所致肝毒性与线粒体内 β-氧化代谢有关[4-6]。VPA 经由酯酰辅酶 A 合成酶(ACSM)激活生成丙戊酰辅酶 A(VPA-CoA),再通过肉碱棕榈酰转移酶(CPT)经肉毒碱穿梭系统进入线粒体基质过程中,竞争性消耗大量的游离辅酶 A(CoA),造成内源性脂肪酸 CoA 依赖性氧化反应受阻,能量生成障碍,最终导致细胞死亡而造成肝损伤[7-9]。因此,ACSM 与 CPT 活性在 VPA 引起的肝损伤中具有重要作用,而 ACSM 与 CPT 已被证实均具有基因多态性[10-11]。陈卓佳等[12]研究成人 VPA 代谢途径发现,*ACSM2A* 基因 rs1133607 多态性与丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷氨酰转移酶(GGT)显著相关,野生型患者发生肝毒性反应的风险较大;*CPT1A* rs597316 基因多态性与 VPA 标准稳态谷浓度显著相关。Wang C 等对[13]102 例单服丙戊酸钠口服液的患者研究发现,*ACSM2A* rs1133607 突变型组相对于野生型组具有更高的 ALT、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平($P<0.05$)。目前关于 VPA 代谢相关基因多态性与肝毒性之间的相关研究较少,且研究结论多不一

基金项目:湖南省卫生健康委项目,编号 20200092。
作者简介:王方杰(1989.01-),女,硕士,主管药师,主要从事医院药学工作,E-mail: wangfangjie_123@163.com。

致,暂无在癫痫儿童群体中对 VPA 线粒体 β-氧化代谢相关酶基因多态性与 VPA 药物代谢动力学及肝毒性的关系研究。由于幼儿代谢酶的种类及功能尚未完善,VPA 诱发的肝衰竭常见于未成年人,临床治疗 VPA 患儿时,对年龄、体质量、剂量三者的交互作用对 VPA 血药浓度认识不足,极易给患儿带来不良反应的风险。

因此,研究 *ACSM2A*、*CPT1A* 基因多态性与 VPA 药物代谢动力学及肝功能异常之间的关系具有一定的意义。本研究从 VPA 线粒体 β-氧化代谢通路来阐述肝毒性发病机制,为癫痫患儿 VPA 临床合理用药提供参考,从而保障儿童用药安全。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1-6 月我院收治的 110 例癫痫患儿。纳入标准:(1)结合临床表现、脑电图及影像学检查等明确诊断为癫痫且连续服用丙戊酸钠口服液单药治疗 1 个月以上;(2)既往未服用抗癫痫药物,均进行血尿代谢物筛查且入组前无肝肾功能异常及进行性器质性脑病或其他中枢系统疾病;(3)定期进行血药浓度监测;(4)患者及其家属或监护人、法定代理人知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)初始治疗不规范,中途停止治疗;(2)重要脏器功能衰竭,慢性腹泻、肠道炎性疾病史、完全性或不全性肠梗阻;(3)具有明确病因的继发性癫痫(由外伤、药物、脑炎、脑肿瘤、代谢性疾病、一氧化碳中毒以及其他神经系统病变引起);(4)联合使用其他药物。本研究已经我院伦理委员会批准(HCHLL-2020-40)。

1.2 研究方法

1.2.1 标本收集 取清晨服药前静脉血 2 管(距末次服药约 12 h),每管 2 mL,其中一管加乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,3 000 r/min 离心 5 min 分离出血浆,用于 VPA 的血药浓度测定,血细胞用于提取 DNA;另一管不抗凝,析出血清,用于肝功能指标的测定。

1.2.2 血药浓度测定 取血浆 0.1 mL 于 1.5 mL EP 管中,加 1.0 mol/L 硫酸溶液 30 μL,等渗溶液(IS)30 μL(47.60 μg/mL)涡旋 30 s,3 000 r/min 离心 10 min,加乙腈溶液 600 μL 涡旋混匀 1 min 后离心 10 min,取上清液 0.5 μL 进行液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)分析,测定 VPA 血药浓度。

1.2.3 肝功能指标测定 本研究中测定 ALT、AST、总胆红素(TB)水平代表肝功能情况。TB 测定由我院检验科完成,ALT、AST 水平依照相应试剂盒说明书测定。根据国家药品不良反应监测中心《药物不良反应术语使用指南》[14]对肝功能异常的实验室检查判定标准:有肝损害指 ALT 或结合胆红素升高达正常上限 2 倍或以上,或 AST、ALT 和 TB 水平同时升高,且其中一项高于正常值上限 2 倍以上。

1.2.4 *ACSM2A* 与 *CPT1A* 基因分型 根据相关文献报道,在 Genbank 中分别选取 *ACSM2A* 与 *CPT1A* 功能性位点 rs1133607 与 rs597316 为研究靶点。采用全血 DNA 提取试剂盒(吉真血液提取试剂盒),按说明书要求提取外周血 DNA。用 Primer 6.0 设计引物,由湖南凯德莱生物科技有限公司进行合成。引物设计如下,*ACSM2A*(rs1133607)上游引物:5'-TGAAGGCACCTGTGGTCCTGGCCTC-3',下游引物:5'-TTCTGGGTCATATGACAGGAACTGC-3';*CPT1A*(rs597316)上游引物:5'-GATCCATATACGCGGCCGGCATTGC-3',下游引物:5'-GGGGCGGGGAGGAGGCCCTAATTGT-3'。

PCR 步骤:95 ℃下初步变性 5 min;在每一个循环中 95 ℃下变性 10 s,60 ℃ 30 s,72 ℃延伸 2 min,40 个循环;最后 16 ℃下延伸 5 min。聚合酶链式反应(PCR)产物经 1% 琼脂糖凝胶电泳检测后进行 Sanger 测序,使用 Chromas 软件分析测序结果,患者基因型分别为 *ACSM2A*(rs1133607)CC、CT、TT,*CPT1A*(rs597316)CC、CG、GG,见图 1、图 2。

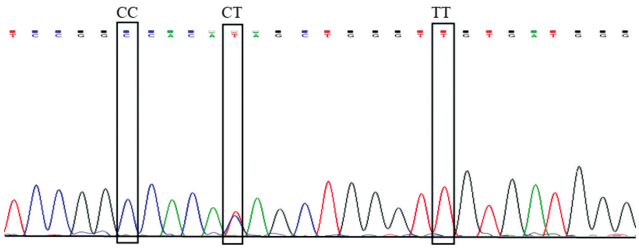


图 1 *ACSM2A* 基因测序

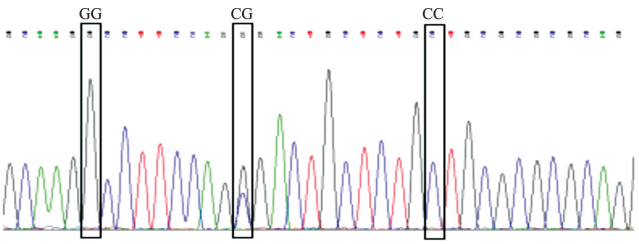


图 2 *CPT1A* 基因测序图

1.3 统计学方法

应用 SPSS 22.0 进行统计学分析,基因频率分布进行 Hardy-Weinberg 平衡检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间和三组间的比较分别采用非参数检验 Mann-whiteny *U* 检验和非参数检验 Kruskal-Wallis *H* 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

110 例癫痫患儿中男 67 例,女 43 例,年龄 0.7~14 岁,平均年龄 5.32 岁,平均体质量为 21.23 kg,不同基因组间的年龄、体质量比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 *ACSM2A* 与 *CPT1A* 基因多态性分布特征

110 例癫痫患儿中,*ACSM2A* rs1133607 CC 野生型、CT 突变杂合子与 TT 突变纯合子基因突变频率分别为

66.3%、26.4% 与 7.3%，*CPT1A* rs597316 CC 野生型、CG 突变杂合子与 GG 突变纯合子基因突变频率分别为 1.8%、30.9% 与 67.3%，见表 1。两位点均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡（$P>0.05$），说明样本具有代表性。

表 1　患儿一般资料及 *ACSM2A*、*CPT1A* 等位基因突变频率

基因型		例数	等位基因突变频率/%	性别/例		年龄/岁	体质量/kg	基因频率	
				男	女			基因型	频率/%
ACSM2A	CC	73	66.3	43	30	5.31±3.72	21.71±10.61	C	79.5
	CT	29	26.4	18	11	4.52±3.57	17.99±10.64	T	20.5
	TT	8	7.3	6	2	6.51±4.08	27.87±17.63		
CPT1A	CC	2	1.8	1	1	3.70	19.50	C	17.3
	CG	34	30.9	19	15	6.58±4.37	25.20±14.20	G	82.7
	GG	74	67.3	45	29	4.83±3.28	19.82±9.69		

2.3　*ACSM2A* 与 *CPT1A* 基因多态性对 VPA 血药浓度的影响

为排除药物剂量和体质量对血药浓度的影响，将测得的 VPA 血药浓度除以患儿的每日每千克体质量的服药量，使得血药浓度标准化。*ACSM2A* rs1133607 突变对 VPA 标准血药浓度的影响差异无统计学意义（$P>0.05$），而 *CPT1A* rs597316 与 VPA 标准浓度有相关性，CG 突变杂合子与 GG 突变纯合子 VPA 标准血药浓度比较差异有统计学意义，GG 患儿 VPA 标准浓度显著高于 CG 患儿（$P<0.01$）。

2.4　*ACSM2A* 与 *CPT1A* 基因多态性对癫痫患儿肝功能的影响

ACSM2A rs1133607、*CPT1A* rs597316 突变均与服用 VPA 后癫痫患儿血清中 ALT、AST 水平具有相关性（$P<0.05$），rs1133607 位点中野生型 CC 与突变型 CT、TT 比较血清中 ALT 与 AST 水平更高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。携带 *ACSM2A* 基因 T（C/T 型、T/T 型）的患儿较不携带基因 T（C/C 型）的患儿血清 ALT、AST 水平显著降低。rs597316 位点中 GG 突变纯合子相比 CG 突变杂合子具有更高的血清 ALT、AST 水平，差异有统计学意义（$P<0.05$）。为更直观地观察 *ACSM2A* rs1133607、*CPT1A* rs597316 突变对血清肝功能指标的影响，本研究中共有 6 例患儿血清中 AST 水平异常，均为 *ACSM2A* CC 野生型与 *CPT1A* GG 纯合突变型，提示 *ACSM2A* CC 野生型与 *CPT1A* GG 纯合突变型患儿发生肝功能异常的风险较高。见图 3、图 4、表 2。

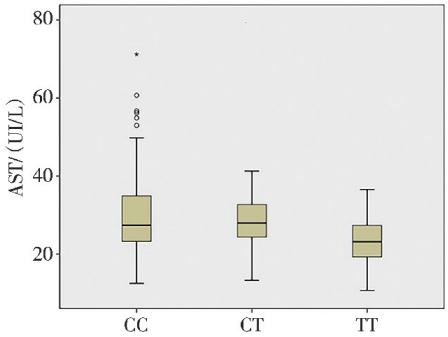


图 3　*ACSM2A* 不同基因组间 AST 水平比较

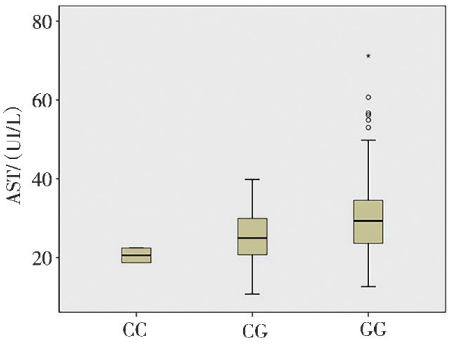


图 4　*CPT1A* 不同基因组间 AST 水平比较

表 2　不同基因组血药浓度及肝功能指标的比较

基因型		D_{VPA}/mg	C_{VPA}/(μg/mL)	C_{VPAdw}/(ng/mL)	ALT/(UI/L)	AST/(UI/L)	TB/(μmol/L)
ACSM2A	CC	378.56±189.44	36.25±16.78	7.65±7.61	14.62±6.60	30.80±10.89	9.21±2.99
	CT	318.97±218.62	38.40±18.88	8.98±7.80	12.82±3.16*	28.03±6.44*	8.15±2.82
	TT	483.75±285.96	25.41±12.75	5.03±5.05	11.55±3.74*	23.37±7.75*	8.51±2.67
CPT1A	CC	300.00	19.45	4.34	12.65	20.55	8.85
	CG	445.27±263.81	34.03±17.79	5.31±4.70#	10.81±3.49#	24.91±6.90#	8.15±2.82
	GG	341.40±191.34	37.11±16.52	9.45±8.89	14.56±6.89	31.21±11.36	8.51±2.67

注：D_{VPA} 为 VPA 剂量，C_{VPA} 为 VPA 血药浓度，C_{VPAdw} 为标准化 VPA 血药浓度。* 与野生型 CC 比较，$P<0.05$；# 与突变型 GG 比较，$P<0.05$

3　讨论

肝脏是丙戊酸代谢转化最主要的器官，约有 97% 在肝脏代谢。主要有代谢途径：（1）50% 经Ⅱ相结合反应被葡萄糖醛酸转移酶（UGT）酸化生成无活性的产物随尿液排出体外[15]；（2）40% 经Ⅰ相线粒体内 β-氧化代谢途径催化；（3）10% 经Ⅰ相代谢中肝微粒体 CYP450 酶催化生成各种衍生物。有研究证实 VPA 所致肝脏病变与其自身代谢有关，VPA 通过消耗肉碱，竞争性地消耗大量的游离 CoA 和抑制 β-氧化代谢酶，造成内源性脂肪酸

CoA 依赖性氧化反应合成受阻,能量生成障碍,从而导致细胞死亡[16-18],造成肝损伤。而 ACSM 与 CPT 为 β-氧化代谢的关键酶,且 ACSM 基因多态性与肝功能相关指标(ALT、AST)显著相关,目前关于肝毒性的机制尚无定论,本研究期望能探讨在儿童 VPA 代谢中这两种酶基因多态性与肝毒性之间的关系。

本研究纳入 110 例服用丙戊酸钠口服液单药治疗的癫痫患儿,通过比较 β-氧化代谢酶 ACSM2A 与 CPT1A 不同基因组 VPA 血药浓度及肝功能指标 AST、ALT、TB 的差异性发现,两种酶基因多态性与癫痫患儿服用 VPA 后肝功能异常具有相关性。*ACSM2A* rs1133607 基因突变已被证实可以引起 ACSM2A 酶活性的丧失而导致携带突变基因 T 的患儿 VPA 与 ACSM2A 酶的结合反应降低[19-20],从而减少竞争性游离 CoA 的消耗,因此 VPA 导致肝毒性的风险也降低。而野生型患儿具有较强的 ACSM2A 酶活性,竞争性消耗大量游离 CoA,导致内源性氧化反应受阻,引起细胞死亡,从而 VPA 引起的肝毒性风险也增强。本研究结果与陈卓佳等[12]报道中 *ACSM2A* 野生型患者发生肝毒性反应的风险较大结论一致,而与王灿等[5]的研究结论相反,尚需进一步扩大样本量加以证实。

CPT1A 是体内线粒体 β-氧化的限速酶,其活性能被丙二酰辅酶 A(malonyl-CoA)调控,而 VPA 可在线粒体膜内与膜外生成 VP-CoA。Airees C P 等[21]研究 VPA-CoA 与 CPT1A 之间关系发现,VPA-CoA 能够通过抑制 CPT1A 的活性而影响其对 malonyl-CoA 的敏感性,使线粒体内脂肪酸的 β-氧化受阻,也是长期服用 VPA 发生肝毒性的机制之一。本研究中 *CPT1A* GG 型患儿 VPA 标准血药浓度与肝功能指标 AST、ALT 水平均较杂合突变型显著增高,推测由于 GG 型酶活性降低,导致 VPA 经肉毒碱穿梭系统进入线粒体基质途径受阻,影响其 β-氧化代谢过程,VPA 血药浓度升高,加剧了对 CPT1A 活性的抑制进而导致肝功能异常,与已有研究结果“丙戊酸钠血药浓度越高,肝损害发生率越高”一致[22]。但本研究受样本量所限,*CPT1A* rs597316 野生型例数较少,无法比较其与突变型肝功能指标间的差异性,有待进一步扩大研究。

综上所述,本研究首次在癫痫儿童体内证实了 *ACSM2A* 与 *CPT1A* 基因多态性与 VPA 血药浓度及肝功能异常具有相关性,*ACSM2A* CC 型和 *CPT1A* GG 型相较于其他基因型具有更高的 ALT、AST 水平,差异有统计学意义,但并非具有该基因型的一定会发生肝损害,为相对其他基因组发生肝损害的风险更高。本研究虽未得到较为满意的阳性结果,但从分子学角度为探讨儿童 VPA 肝毒性的发病机制提供一些理论基础,提示携带 *ACSM2A* CC 和 *CPT1A* GG 基因型患儿发生肝损伤的风险相对较高,更应定期做肝功能检查,及时调整 VPA 使用剂量并及时加用护肝药物,以保证患儿用药安全。本研究仅有 6 例肝功能异常,但不同基因型间的 AST、ALT 水平比较差异有统计学意义。因样本量所限,肝功能异常例数较少,这也是本研究存在的局限,后期将会扩大样本量进行系统研究进一步证实,同时纳入联合用药及考察对 VPA 肝毒性的影响,这也是本研究后期努力的方向。

参考文献:

[1] GUERRINI R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy [J]. Paediatr Drugs, 2006, 8(2): 113-129.

[2] BALAGURA G, IAPADRE G, VERROTTI A, et al. Moving beyond sodium valproate: choosing the right anti-epileptic drug in children [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(12): 1449-1456.

[3] NANAU R M, NEUMAN M G. Adverse drug reactions induced by valproic acid [J]. Clin Biochem, 2013, 46(13): 1323-1338.

[4] WEI Q, QING S, HUI Z. Acute pancreatitis associated with valproate treatment [J]. Chin Med J, 2018, 131(15): 11-13.

[5] 王灿, 马虹英, 王方杰, 等. 丙戊酸肝毒性的早期预警及预防研究状况[J]. 中国临床药理杂志, 2015, 31(2): 150-153.

[6] ZHU X, LI X L, ZHANG T, et al. Risk factors for valproic acid-induced hyperammonaemia in Chinese paediatric patients with epilepsy [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 123(5): 628-634.

[7] JAFARIAN I, ESKANDARI M R, MASHAYEKHI V, et al. Toxicity of valproic acid in isolated rat liver mitochondria [J]. Toxicol Mech Methods, 2013, 23(8): 617-623.

[8] SHERINE S. Inherited mitochondrial genomic instability and chemical exposures [J]. Toxicology, 2017, 391(21): 75-83.

[9] COSTA R D, KARMIRIAN K, REHEN S K. Deformation of mitochondrial cristae in human neural progenitor cells exposed to valproic acid [J]. Anais Da Academia Brasileira De Ciências, 2018, 90(2): 2223-2232.

[10] NAN DER S R. Analysis of the genetic diversity and protein expression variation of the acyl: CoA medium-chain ligases, *ACSM2A* and *ACSM2B* [J]. Mol Genet Genomics, 2018, 293(5): 1279-1292.

[11] YUSHI H, TAKESHI O, MASAKO Z, et al. Lack of association of *CPT1A* polymorphisms or haplotypes on hepatic lipid content or insulin resistance in Japanese individuals with type 2 diabetes mellitus [J]. Metabolism clinical and experimental, 2007, 56(11): 656-661.

[12] 陈卓佳, 王雪丁, 王红胜, 等. 代谢相关基因多态性与丙戊酸所致不良反应的相关性研究[C]. 第十三届临床药理大会论文汇编. 2013.

[13] WANG C, WANG P, YANG L P, et al. Association of *CYP2C9*, *CYP2A6*, *ACSM2A*, and *CPT1A* gene polymorphisms with adverse effects of valproic acid in Chinese patients with epilepsy [J]. Epilepsy research, 2017, 132(24): 64-69.

[14] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南[M]. 2016.

[15] ARGIKAR U A, REMMEL R P. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase *UGT*1A4, *UGT1A8*, and *UGT1A10* [J]. Drug Metab Dispos, 2009, 37(1): 229-236.

[16] PAPASEIT E, FARRE M, LOPEZ M J, et al. A case of acute valproic acid poisoning treated successfully with L-carnitine [J]. Eur J Emerg Med, 2012, 19(1): 57-58.

[17] JAFARIAN I, ESKANDARI M R, MASHAYEKHI V, et al.

Toxicity of valproic acid in isolated rat liver mitochondria [J]. Toxicol Mech Methods, 2013, 13(4): 78-82.
[18] TUNG E W, WINN L M. Valproic acid increases formation of reactive oxygen species and induces apoptosis in postimplantation embryos: a role for oxidative stress in valproic acid-induced neural tube defects [J]. Mol Pharmacol, 2011, 80(6): 979-987.
[19] BOOMGAARDEN I, VOCK C, KLAPPER M, et al. Comparative analyses of disease risk genes belonging to the acyl-CoA synthetase medium-chain (ACSM) family in human liver and cell lines [J]. Biochem Genet, 2009, 47(9-10): 739-748.
[20] LINDNER I, RUBIN D, HELWIG U, et al. The I513S polymorphism in medium-chain acyl-CoA synthetase 2 (*MACS2*) is associated with risk factors of the metabolic syndrome in a Caucasian study population [J]. Molecular nutrition & food research, 2006, 50(3): 270-274.
[21] AIREES C P, IJLST L, STET F, et al. Inhibition of hepatic carnitine palmitoyl-transferase Ⅰ (CPT IA) by valproyl-CoA as a possible mechanism of valproate-induced steatosis [J]. Biochemical pharmacology, 2010, 79(5): 792-799.
[22] 李赛, 宁颖, 桂洪芹, 等. 1 018 例癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度监测及影响因素分析[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(8): 38-41.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-02-25 修回日期:2021-04-02)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.02.003

· 论著 ·

帕拉米韦治疗儿童流行性感冒的循证药物经济学评价

黄光亮[1],闫宇驰[2],何文娟[1],赵晓娟[1],赵永红[1],刘秀菊[1](1.河北医科大学第二医院,石家庄 050000;2.南方医科大学,广州 510515)

[摘要]**目的**:探讨静脉滴注帕拉米韦与口服奥司他韦在治疗儿童流行性感冒的有效性、安全性和经济性差异。**方法**:计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普、万方数据库、PubMed、the Cochrane Library、Web of Science 等中英文数据库。根据纳入标准和排除标准,筛选符合要求的帕拉米韦对比奥司他韦治疗儿童流行性感冒的随机对照试验,文献质量评价根据 Cochrane 协作网提供的质量评估标准进行,终点观测指标由 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析,使用成本-效果分析法对所得结果进行经济学评价。**结果**:临床有效率和不良事件发生率两组比较差异均有统计学意义(RR=1.11,95% CI 1.07~1.15,Z=5.14,P<0.000 01;RR=0.66,95% CI 0.47~0.94,P=0.02)。在经济学方面,以帕拉米韦用药时间和不同儿童体质量分别组合得出不同的增量成本效果比(ICER)值,帕拉米韦单次用药的 ICER 值分别为体质量≤15 kg,ICER=3.81;体质量>15~23 kg,ICER=5.72;体质量>23~40 kg,ICER=1.15;体质量>40 kg,ICER=-3.41。**结论**:在治疗儿童流行性感冒的过程中,帕拉米韦相比于奥司他韦在有效率和不良事件发生率上均占有优势;在经济学方面,奥司他韦普遍占有优势,帕拉米韦仅在单次用药时具有成本-效果比优势。

[关键词]帕拉米韦;奥司他韦;儿童;流行性感冒;Meta 分析;循证药物经济学
[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2022)02-0008-05

Evidence-Based Pharmacoeconomic Evaluation of Peramivir in the Treatment of Influenza in Children

Huang Guangliang[1], Yan Yuchi[2], He Wenjuan[1], Zhao Xiaojuan[1], Zhao Yonghong[1], Liu Xiuju[1](1. *The Second Hospital of Hebei Medical University*, *Shijiazhuang* 050000, *China*; 2. *Southern Medical University*, *Guangzhou* 510515, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To probe into the differences for efficacy, safety and economy of intravenous peramivir and oral oseltamivir in the treatment of influenza in children. **Methods**: CNKI, CBM, VIP, Wanfang, PubMed, the Cochrane Library and Web of Science database were retrieved. According to the inclusion and exclusion criteria, the eligible randomized controlled trials of peramivir versus oseltamivir in the treatment of influenza in children were screened. Literature quality was evaluated according to the quality assessment criteria provided by the Cochrane system evaluation standard. The endpoint observation indicators were obtained by Meta analysis with RevMan 5.4 software, and the results were evaluated economically by cost-effectiveness analysis. **Results**: There were significant differences between two groups in clinical effective rate and incidence of adverse events (RR=1.11, 95% CI from 1.07 to 1.15, Z=5.14, P<0.000,01; RR=0.66, 95% CI from 0.47 to 0.94, P=0.02). In terms of economics, different incremental cost-effectiveness ratio (ICER) values were derived by combining the duration of paramivir dosing and different body mass in children, respectively. The ICER values for single dose of peramivir were body mass ≤15 kg, ICER=3.81; body mass >15 to 23 kg, ICER=5.72; body mass >23

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目,编号 20200978。
作者简介:黄光亮(1994.12-),男,硕士,主要从事临床药学工作,E-mail: hgl014916@163.com。
通讯作者:刘秀菊(1974.05-),女,硕士,副主任药师,主要从事药物临床试验和门诊药房管理工作,E-mail: liuxiujv1@163.com。