

糖皮质激素类药物对学龄前儿童CYP3A酶活性的影响^Δ

万 隽*, 张晓光, 陈 瑶[#](厦门市妇幼保健院药学部, 福建 厦门 361003)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1473-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.11

摘要 目的:研究糖皮质激素类药物对学龄前儿童体内细胞色素P₄₅₀ 3A(CYP3A)酶活性的影响。方法:选择厦门地区528例健康学龄前儿童为正常儿童组;68例支气管炎患儿据给药方案的差异分为雾化吸入组(31例)和静脉给药组(37例),分别予布地奈德1 mg雾化吸入,bid或甲泼尼龙1~2 mg,ivgtt,bid。采用反相高效液相色谱(RP-HPLC)法测定3组受试儿童尿液中6β-羟基氢化可的松和氢化可的松的质量浓度,以两者质量浓度比来表示CYP3A酶活性。考察3组受试儿童CYP3A酶活性的分布特征及差异。结果:正常儿童组、雾化吸入组、静脉给药组受试儿童CYP3A酶活性均呈左偏态分布($P < 0.05$,偏度系数 > 1)。3组受试儿童CYP3A酶活性分别为4.28(1.90,7.69)、5.80(2.11,11.23)、7.79(1.93,19.44),差异有统计学意义($P < 0.05$)。正常儿童组酶活性中位数低于静脉给药组,差异有统计学意义($P < 0.05$);雾化吸入组酶活性中位数略高于正常儿童组,静脉给药组酶活性中位数略高于雾化吸入组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:使用糖皮质激素类药物可能会影响学龄前儿童CYP3A酶活性,且全身使用糖皮质激素类药物可改变其酶活性。

关键词 糖皮质激素;学龄前儿童;细胞色素P₄₅₀ 3A酶;酶活性

Effects of Corticosteroids on CYP3A Activity in Children at Pre-school Age

WAN Jun, ZHANG Xiaoguang, CHEN Yao (Dept. of Pharmacy, Xiamen Maternity and Child Care Hospital, Fujian Xiamen 361003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of corticosteroids on CYP3A activity in children at pre-school age. METHODS: 528 healthy children at pre-school age in Xiamen were included in normal children group; 68 children diagnosed as bronchitis were divided into aerosol inhalation group (31 cases) and intravenous administration group (37 cases) according to therapy plan, and they were given budesonide 1 mg, aerosol inhalation, bid or methylprednisolone 1-2 mg, ivgtt, bid. RP-HPLC method was established to determinate the concentrations of 6β-hydroxycortisol and hydrocortisone in urine, and the ratio of 6β-hydroxycortisol and hydrocortisone was used to represent CYP3A activity. Distribution and difference of children CYP3A activity were investigated in 3 groups. RESULTS: The frequency distribution of CYP3A activity in all the 3 groups was a left skewness distribution ($P < 0.05$, coefficient of skewness > 1). CYP3A activity of 3 groups were 4.28(1.90, 7.69), 5.80(2.11, 11.23) and 7.79(1.93, 19.44) respectively, with statistical significance ($P < 0.05$). Median CYP3A activity of normal children group was lower than that of intravenous administration, with statistical significance ($P < 0.05$). Median CYP3A activity of aerosol inhalation group was higher than normal children group, median CYP3A activity of intravenous administration group was higher than aerosol inhalation group, with no statistical significance ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Corticosteroids may influence CYP3A activity in children at pre-school age, and corticosteroids used all over body may change CYP3A activity.

KEYWORDS Corticosteroids; Children at pre-school age; CYP3A; Enzyme activity

积极处置基础疾病,严格且尽可能减少各项侵入性操作或缩短使用时间,合理使用抗菌药物,严格规范日常消毒、隔离,减少医院感染的各种易感因素,保障医疗安全。

参考文献

[1] 段彬,臧德馨,刘萍,等.海洛因依赖患者免疫功能研究[J].中国神经精神病杂志,1999,25(4):214.

[2] 韩小娟,徐艳霞,蒋红梅,等.贵阳市300例吸毒人员中HIV、HBV、HCV和梅毒螺旋体感染状况分析[J].中国药物依赖性杂志,2010,19(2):116.

[3] Olivares-Zavaleta N, Carmody A, Messer R, et al. Chlamydia pneumoniae inhibits activated human T lymphocyte proliferation by the induction of apoptotic and pyro-

ptotic pathways[J]. *J Immunol*, 2011,186(12):7 120.

[4] 贾文祥,张文彬,龚其美,等.海洛因成瘾者免疫功能的研究[J].中国免疫学杂志,1997,13(1):57.

[5] 陈锐,黄英华.摇头丸(MDMA)的危害及其对免疫系统影响的研究进展[J].中国误诊学杂志,2009,9(7):1 526.

[6] 黄娅铃,张帆,谭斌,等.中国综合性医院院内感染病原菌分布的Meta分析[J].中华流行病学杂志,2013,34(11):1 134.

[7] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005,171(4):388.

[8] 王文洋,马祖望,凌强,等.海洛因和甲基苯丙胺依赖者自然戒断期免疫功能的研究[J].中国药物依赖性杂志,2013,22(6):423.

Δ 基金项目:福建省卫生厅青年科研课题资助计划项目(No.2012-2-94)

* 主管药师,硕士。研究方向:抗感染临床药学。电话:0592-2668600。E-mail:35029883@qq.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:儿科临床药学。电话:0592-2668600。E-mail:chenyaoxm@126.com

(收稿日期:2015-11-19 修回日期:2016-01-11)
(编辑:晏 妮)

糖皮质激素类药物(以下简称“糖皮质激素”)在临床上应用广泛,具有抗炎、抗病毒、抗休克和免疫抑制等作用,可广泛应用于临床多种疾病(包括儿科呼吸系统、自身免疫系统、血液系统等疾病)的治疗^[1]。糖皮质激素主要通过药物代谢酶——细胞色素 P₄₅₀ 3A(CYP3A)代谢,酶活性的差异将直接影响药物的药动学特征。氢化可的松是内源性的糖皮质激素,在体内经 CYP3A4 代谢为专一底物 6 β -羟基氢化可的松。国内外已有研究表明,可用人体尿液中内源性 6 β -羟基氢化可的松与氢化可的松质量浓度的比值来表示 CYP3A 酶活性,以反映机体内 CYP3A 的表型活性和功能状态^[2-5]。学龄前儿童由于各器官正处于快速发育阶段,肝脏酶活性也表现出明显的个体差异,故药物在体内的代谢也有所不同^[6]。由于这种差异性及治疗过程中药物对酶活性的影响,可能导致部分患儿对药物治疗不敏感,或发生不良反应,然而目前关于此方面的研究资料较少。本研究通过病例筛选,采用反相高效液相色谱(RP-HPLC)法检测受试儿童尿液中氢化可的松和 6 β -羟基氢化可的松的质量浓度,考察使用糖皮质激素的学龄前儿童 CYP3A 酶活性与正常儿童之间的差别,为儿童激素个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用分层、整群抽样法选取厦门岛内、外 4 个行政区域各 1 家幼儿园的符合研究标准的学龄前健康儿童。入选标准:①年龄 < 6 岁;②身体健康,未罹患过重大疾病;③无其他基础疾病。排除标准:①受试前 1 个月内接受过疫苗接种;②受试前 2 周内罹患疾病;③收集前 2 周内,服用过任何文献报道影响酶活性的药品及食物^[7-9];④试验前 24 h 内饮用过含有乙醇和咖啡因的饮料;⑤依从性差者。入选健康儿童共 528 例,设为正常儿童组。于采样日收集晨尿, -20 °C 冷冻保存,备测。

选择 2013 年 7 月—2014 年 8 月在我院诊断为支气管肺炎的儿科住院患儿。入选标准:①年龄 < 6 岁;②入院后即选用糖皮质激素雾化或静脉注射进行抗炎治疗。排除标准:①入院前有外院治疗史;②入院后并发其他疾病;③使用尿尿管的患儿;④收集对象近 2 个月内及住院治疗期间使用过 CYP3A 抑制剂或诱导药;⑤依从性差者。共入选患儿 68 例。其中,使用布地奈德治疗的患儿 31 例,为雾化吸入组,予布地奈德 1 mg 雾化吸入, bid; 使用甲泼尼龙治疗的患儿 37 例,为静脉给药组,予甲泼尼龙 1~2 mg/kg, ivgtt, bid。两组患儿于用药第 3 天服药前收集晨尿, -20 °C 冷冻保存,备测。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有受试者及其监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 材料

1.2.1 仪器 1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司,包括 G1311C 型在线脱气机、G1311A 型四元泵、G1329B 型自动进样器、G1316A 型柱温箱、G1315DVWD 型检测器);HL-104 型电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司);XW-80A 型漩涡混合器(海口市麒麟医用仪器厂);MD-200 型氮吹仪(杭州奥盛仪器有限公司);H1850 型台式高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)。

1.2.2 药品与试剂 氢化可的松对照品(批号:SS170206,纯度 > 98.7%)、6 β -羟基氢化可的松对照品(批号:076K1352,纯度 > 98%)均购自美国 Sigma 公司;地塞米松对照品(内标,中国食品药品检定研究院,批号:100129-200804,纯度 > 99.5%);吸入用布地奈德混悬液(澳大利亚阿斯利康制药有限

公司,注册证号:H20090903,规格:2 ml:1 mg);注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(比利时辉瑞制药有限公司,注册证号:H20130301,规格:40 mg/支);甲醇、乙腈为色谱纯,水为超纯水,其余试剂为分析纯。

1.3 色谱条件

色谱柱:日本岛津 Inertil ODS-3(250 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相:水(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~10 min, 90% A; >10~17 min, 90%→60% A; >17~20 min, 60%→90% A; >20~30 min, 90% A);流速:1 ml/min;柱温:30 °C;进样量:50 μ l。采用二级管阵列检测,在 190~370 nm 波长范围内扫描,得最适吸收波长为 240 nm。

1.4 溶液的制备

精密称取 6 β -羟基氢化可的松、氢化可的松对照品各 5 mg,置于 5 ml 量瓶中,用甲醇溶解并定容,配制成质量浓度为 1 mg/ml 的混合对照品贮备液,于 4 °C 保存,备用。

精密称取内标对照品适量,同法配制成质量浓度为 1 mg/ml 的内标贮备液。临用前用甲醇稀释成质量浓度为 200 μ g/L 的内标溶液。

1.5 尿液样品的处理

采用液-液萃取法。取 -20 °C 冻存的尿液样品适量,于 40 °C 水浴下解冻,取上清液 3 ml 于试管中,加入内标溶液 15 μ l,涡旋振荡 10 min,加入乙酸乙酯 3 ml,涡旋振荡 10 min,静置,吸取上层有机相 2 ml 于另一试管中,氮气挥干,残渣用甲醇 100 μ l 复溶,混匀,取 50 μ l 进样分析。

1.6 标准曲线的制备

取 7 个 10 ml 具塞锥形离心管,加入空白尿液(以水代替) 3 ml,分别加入混合对照品贮备液适量,配制 6 β -羟基氢化可的松、氢化可的松质量浓度分别均为 10、50、100、250、500、1 000、2 000 μ g/L 的尿液样品,按“1.5”项下方法处理后,进样分析,记录色谱图。采用内标法,以待测物与内标峰面积的比值(y)为纵坐标,待测物质量浓度(x)为横坐标进行线性回归。

1.7 方法学考察

专属性、精密度、回收率、稳定性试验方法参照本课题组前期试验内容^[10]。

1.8 酶活性的计算^[4-5]

分别将 6 β -羟基氢化可的松、氢化可的松的峰面积与内标峰面积的比值代入当日标准曲线计算各待测物的质量浓度,酶活性计算公式:CYP3A 酶活性 = 6 β -羟基氢化可的松质量浓度/氢化可的松质量浓度。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件统计分析所得数据。各组受试儿童一般情况的差异比较采用 χ^2 检验或 *t* 检验;各组酶活性分布特征采用 Kolmogorov-Smirnov 检验及单变量频数分布分析法;各组间酶活性的差异比较采用秩转换计量资料非参数检验,其中 3 组间差异比较采用多个独立样本的 Kruskal-Wallis *H* 检验,两两比较采用两个独立样本的 Wilcoxon 秩和检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 专属性考察

在“1.3”项色谱条件下,6 β -羟基氢化可的松、氢化可的松及内标分离完全,尿液中内源性杂质对待测物的测定无明显干扰,其保留时间分别约为 9.08、14.72、17.94 min。色谱见图 1。

2.2 标准曲线及定量下限

6 β -羟基氢化可的松、氢化可的松的回归方程分别为 $y_{\text{羟基}} =$

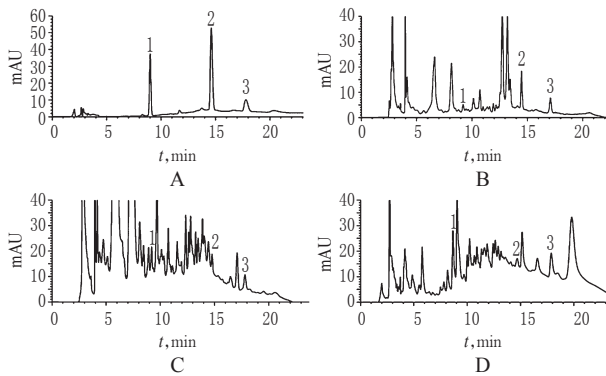


图1 高效液相色谱图

A.空白尿液样品+对照品+内标;B.健康儿童尿液样品+内标;C.雾化吸入组患儿尿液样品+内标;D.静脉给药组患儿尿液样品+内标;1.6 β -羟基氢化可的松;2.氢化可的松;3.内标

Fig 1 HPLC chromatograms

A.blank urine + control sample + internal standard; B.urine sample of healthy children+internal standard; C.urine sample of children receiving aerosol inhalation+internal standard; D.urine sample of children receiving intravenous administration+internal standard; 1.6 β -hydroxycortisol; 2. hydrocortisone; 3.internal standard

$216.51x_{\text{羟基}} + 27.666$ ($r=0.998\ 2, n=3$)、 $y_{\text{氢}} = 95.773x_{\text{氢}} + 17.698$ ($r=0.998\ 6, n=3$)。结果表明,6 β -羟基氢化可的松、氢化可的松的尿药浓度在10~2 000 $\mu\text{g/L}$ 范围内线性关系均良好,其定量下限均为10 $\mu\text{g/L}$ 。按信噪比 ≥ 3 ,6 β -羟基氢化可的松、氢化可的松的检测下限均为1 $\mu\text{g/L}$ 。

2.3 精密度、回收率、稳定性试验

具体结果详见本课题组前期试验内容^[10]。

2.4 尿药浓度测定结果

正常儿童组、雾化吸入组与静脉给药组受试儿童尿液中6 β -羟基氢化可的松的质量浓度分别为(202.08 \pm 149.18)、(246.51 \pm 174.27)、(467.38 \pm 549.16) $\mu\text{g/L}$,氢化可的松的质量浓度分别为(56.23 \pm 101.69)、(40.53 \pm 67.50)、(78.93 \pm 154.43) $\mu\text{g/L}$ 。3组受试儿童尿药浓度测定结果见表1。

表1 3组受试儿童尿药浓度测定结果($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Results of urine concentration of drugs in children urine of 3 groups($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	6 β -羟基氢化可的松, $\mu\text{g/L}$	氢化可的松, $\mu\text{g/L}$
正常儿童组	528	202.08 \pm 149.18	56.23 \pm 101.69
雾化吸入组	31	246.51 \pm 174.27	40.53 \pm 67.50
静脉给药组	37	467.38 \pm 549.16	78.93 \pm 154.43

2.5 CYP3A 酶活性的评价

2.5.1 受试儿童一般情况 3组受试儿童在年龄、性别方面的差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 3组受试儿童一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of general information of involved children among 3 groups($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	性别		年龄,岁
		男,例	女,例	
正常儿童组	528	327	201	4.87 \pm 0.89
雾化吸入组	31	15	16	4.12 \pm 1.20
静脉给药组	37	26	11	4.52 \pm 1.71

2.5.2 CYP3A 酶活性的分布特征 采用Kolmogorov-Smirnov 检验考察3组受试儿童CYP3A 酶活性的分布特征。结果显示,各组CYP3A 酶活性均呈非正态分布($P<0.05$)。采用单变

量频数分布分析法进一步分析统计,得各组酶活性分布偏度系数均 >1 ,表明各组酶活性均呈左偏态分布。3组受试儿童CYP3A 酶活性频数分布图见图2。

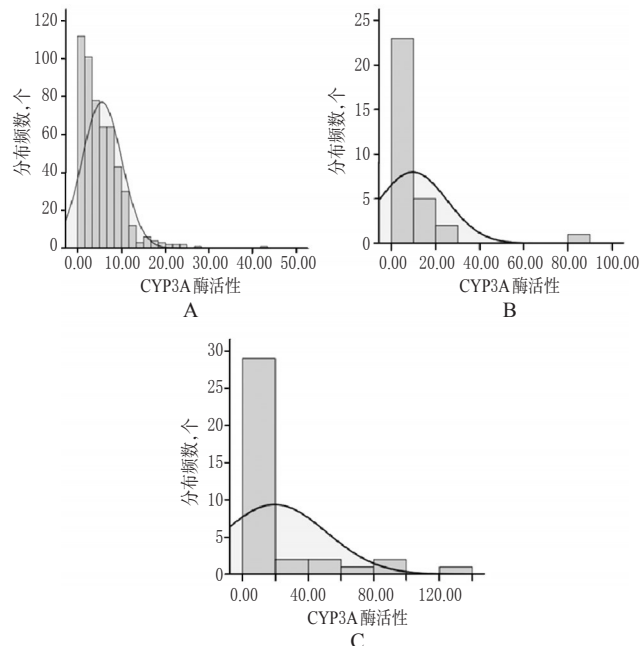


图2 3组受试儿童CYP3A 酶活性频数分布图

A.正常儿童组;B.雾化吸入组;C.静脉给药组

Fig 2 Frequency distribution of CYP3A activity in 3 groups

A.normal children group; B.aerosol inhalation group; C.intravenous administration group

因酶活性呈左偏态分布,故以中位数和四分位数间距描述分布特征,结果表示为中位数(P_{25}, P_{75})。3组受试儿童的CYP3A 酶活性见表3。

表3 3组受试儿童的CYP3A 酶活性

Tab 3 CYP3A activity of 3 groups

分组	<i>n</i>	CYP3A 酶活性	统计值	<i>P</i>
正常儿童组	528	4.28(1.90, 7.69)	0.11	0.000
雾化吸入组	31	5.80(2.11, 11.23)	0.42	0.016
静脉给药组	37	7.79(1.93, 19.44)	0.39	0.002

2.5.3 3组受试儿童CYP3A 酶活性的比较 采用Kruskal-Wallis *H* 检验比较3组受试儿童CYP3A 酶活性的差异。结果显示,3组间的差异有统计学意义($P<0.05$),详见表4。采用两个独立样本的Wilcoxon 秩和检验进行两两比较,结果显示静脉给药组患儿酶活性的中位数高于正常儿童组,差异有统计学意义($P<0.05$);雾化吸入组患儿酶活性的中位数略高于正常儿童组,差异无统计学意义($P>0.05$);静脉给药组患儿酶活性的中位数略高于雾化吸入组,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

表4 Kruskal-Wallis *H* 检验结果

Tab 4 Results of Kruskal-Wallis *H* test

分组	<i>n</i>	统计值	<i>P</i>
正常儿童组	528		
雾化吸入组	31	8.41	0.015
静脉给药组	37		

3 讨论

氢化可的松是内源性化合物,在人体内CYP3A 酶的催化下生成6 β -羟基氢化可的松,因而利用人晨尿中两种物质质量

表5 Wilcoxon秩和检验结果

Tab 5 Results of Wilcoxon rank sum tests

两两比较	统计值	P
正常儿童组-雾化吸入组	0.98	0.295
雾化吸入组-静脉给药组	0.83	0.501
正常儿童组-静脉给药组	1.85	0.002

浓度的比值来反映CYP3A酶的活性已被广泛认可。该方法被认为是一种简单、安全、快速的评价方法,作为一种无创性检测手段尤其适用于儿童群体的大样本分析^[2-5]。本研究利用前期课题研究成果,采用RP-HPLC法测定了尿液中6 β -羟基氢化可的松和氢化可的松的质量浓度^[10]。由于采用梯度洗脱及受尿液内源性物质的影响,部分样品出现基线抬高的情况,通过匀速改变流动相配比、延长洗脱时间、优化尿样提取方法等措施,在降低基线落差、维持基线平稳的同时,取得待测物质满意的分离度。实践证明,该方法可用于临床大样本的连续分析,为后续研究提供了试验依据。

学龄前儿童由于机体免疫系统尚未发育完善,处于疾病好发阶段,糖皮质激素为常用药物,尤其是哮喘、肾病综合征等特定疾病,需长期使用糖皮质激素。但该类药物对CYP3A酶活性是否存在影响,尤其是对肝酶系统正处于发育阶段的学龄前儿童这一特殊人群,目前尚未有足够的临床研究。有文献报道,地塞米松、甲泼尼龙等糖皮质激素可增加大鼠体内CYP3A酶活性^[11-12],在原代培养的肝细胞和人肝癌细胞(HepG₂)上,CYP3A酶活性可以被地塞米松诱导^[13-14]。张健等^[15]也发现,急性淋巴细胞白血病患者中,CYP3A酶活性与泼尼松诱导治疗反应敏感者有一定的相关性。

本试验为回顾性研究,在前期取得地区性大样本健康学龄前儿童CYP3A酶活性数据的基础上^[16],选择诊断为支气管肺炎、入院后接受糖皮质激素治疗的患儿作为研究对象,考察糖皮质激素类药物对学龄前儿童CYP3A酶活性的影响。选择该患儿群体作为观察对象,目的在于避免疾病等因素可能对酶活性造成的影响。首先,目前暂未有研究证实呼吸道疾病与CYP3A酶活性改变具有相关性;其次,CYP3A酶主要分布于人体肝、肾、肠等部位,因此呼吸道疾病对全身CYP3A酶影响甚微。本研究一方面通过收集大样本确保健康学龄前儿童酶活性分布数据的准确性;另一方面对用药患儿严格筛选,确保干预单一性,故使得两者研究对象例数差异较大。本研究采用非参数检验法,统计效能虽有所降低,但兼顾了样本量对判断显著与否的影响,其所得的统计判断并不会被两组样本量的差别而“左右”,确保了结果的合理性。

研究发现,雾化吸入组与静脉给药组患儿的CYP3A酶活性中位数均较正常学龄前儿童高,3组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。从两两比较结果来看,静脉给药组与正常儿童组酶活性间的差异有统计学意义($P < 0.05$),提示全身使用糖皮质激素可改变学龄前儿童的酶活性,其机制可能与糖皮质激素诱导酶蛋白含量及mRNA水平升高有关^[11,13]。而雾化吸入组与其他两组间的差异均无统计学意义($P > 0.05$),其原因可能为:(1)用药时间短,局部给药吸收量小,未对酶活性带来显著影响;(2)样本数量较小;(3)不同糖皮质激素类药物酶诱导活性存在差异。因此,可利用本试验方法,在哮喘、肾病综合征、急性淋巴细胞白血病患者群体中开展更深入的研究,以明确糖皮质激素类药物对CYP3A酶的诱导作用是否存在时间、剂量的依赖性。CYP酶可由基因多态性导致群体差异,而年龄、生长发育、环境等影响因素将会导致更复杂的个体差异。

因此,在基因表型检测的基础上,开展不同年龄段、不同用药背景人群的酶活性研究,对指导儿童,尤其是学龄前儿童个体化药物治疗具有重大的现实意义。

本研究也存在一定的局限性:首先,本研究为排除其他疾病或治疗药物对CYP3A酶活性干扰,导致符合入组条件的样本量较小,观察时间较短;其次,缺乏患儿发病前的尿样标本,若能进行用药前后的对比将使试验结果更具说服力;再次,未对其具体机制进行深入探讨。在后续试验中,本课题组将针对上述内容开展更全面的研究。

参考文献

- [1] 卫生部.糖皮质激素类药物临床应用指导原则[S].2011-02-16.
- [2] Luo X, Zheng L, Cai N, *et al.* Evaluation of 6 β -hydroxycortisol and 6 β -hydroxycortisone as biomarkers for cytochrome P₄₅₀ 3A activity: insight into their predictive value for estimating oral immunosuppressant metabolism[J]. *J Pharm Sci*, 2015,104(10):3 578.
- [3] Zheng L, Luo X, Zhu L, *et al.* Simultaneous determination of cortisol, cortisone, 6 β -hydroxycortisol and 6 β -hydroxycortisone by HPLC[J]. *J Chromatogr Sci*, 2015, 53(4):451.
- [4] Mårde Arrhén Y, Nylén H, Lövgren-Sandblom A, *et al.* A comparison of 4 β -hydroxycholesterol cholesterol and 6 β -hydroxycortisol: cortisol as markers of CYP3A4 induction [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013,75(6):1 536.
- [5] 张健,朱晓东,卫敏刚,等.上海市544例学龄儿童CYP3A酶活性分布初探[J].中国药房,2005,16(20):41.
- [6] Hines RN. Ontogeny of human hepatic cytochromes P₄₅₀ [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2007,21(4):169.
- [7] 钟济华,欧阳仁荣.药物因素对CYP3A基因的调控[J].上海交通大学学报:医学版,2008,28(4):458.
- [8] 黄菲,夏春华,熊玉卿.细胞色素P₄₅₀ 3A5基因多态性及其对药物代谢影响的研究进展[J].中国临床药理学杂志,2010,26(7):545.
- [9] 穆殿平,徐为人,高仲阳.细胞色素P₄₅₀ 3A4基因多态性及对药物代谢的影响[J].中国药学杂志,2008,43(6):405.
- [10] 万隽,张晓光,陈景海,等.RP-HPLC法测定健康者尿液中6 β -羟基氢化可的松和氢化可的松的含量[J].中国临床药理学杂志,2012,21(3):157.
- [11] 王青秀,吴纯启,施畅,等.地塞米松对大鼠肝脏微粒体细胞色素P₄₅₀的诱导效应[J].中国新药杂志,2005,14(6):705.
- [12] Westlind A, Malmebo S, Johansson, *et al.* Cloning and tissue distribution of a novel human cytochrome P₄₅₀ of the CYP3A subfamily, CYP3A43[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001,281(5):1 349.
- [13] Krusekopf S, Roots I, Kleeberg U. Differential drug-induced mRNA expression of human CYP3A4 compared to CYP3A5, CYP3A7 and CYP3A43[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003,466(1/2):7.
- [14] Konishi H, Sumi M, Shibata N, *et al.* Influence of intravenous methylprednisolone pulse treatment on the disposition of ciclosporin and hepatic CYP3A activity in rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004,56(4):477.

2 703例儿童癫痫患者卡马西平的血药浓度监测结果及影响因素分析^Δ

任玲^{1*}, 沐宇², 姬怀雪², 王艳^{2#} (1.徐州市儿童医院药剂科, 江苏徐州 221000; 2.徐州医学院附属医院药学部, 江苏徐州 221002)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1477-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.12

摘要 目的:评价儿童癫痫患者卡马西平(CBZ)血药浓度的监测结果,分析其影响因素,为临床合理用药提供参考。方法:选择2010年5月—2015年5月徐州市儿童医院与徐州医学院附属医院监测CBZ血药浓度的儿童癫痫患者2 703例,采用酶放大免疫法测定其血清中CBZ的浓度,分析患儿年龄、性别、联合用药等因素对CBZ血药浓度的影响。结果:2 469例使用单药治疗的患儿中,CBZ血药浓度在有效范围(4~12 μg/ml)内的有1 939例(占78.53%);各年龄段患儿CBZ平均血药浓度分别为(4.97±2.55)(0~3岁)、(6.18±2.55)(4~6岁)、(7.04±2.56)(7~14岁)、(8.26±3.32)(15~<18岁)μg/ml,差异有统计学意义($P<0.05$);不同性别患儿CBZ平均血药浓度间的差异无统计学意义($P>0.05$)。234例联合丙戊酸钠治疗的患儿中,CBZ血药浓度<4 μg/ml患儿的比例(27.35%)高于单药治疗的患儿(18.96%),其平均血药浓度[(2.87±1.00)μg/ml]低于单药治疗的患儿[(3.36±0.97)μg/ml],差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:儿童癫痫患者CBZ血药浓度与年龄、联合用药等因素相关。在制订给药方案时,应结合患儿的年龄调整给药剂量;联合用药应在血药浓度监测的基础上进行。

关键词 卡马西平;儿童癫痫;血药浓度监测;影响因素

Results and Its Influential Factors of Carbamazepine Serum Concentration Monitoring in 2 703 Pediatric Epilepsy Patients

REN Ling¹, MU Yu², JI Huaixue², WANG Yan² (1.Dept. of Pharmacy, Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu Xuzhou 221002, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Jiangsu Xuzhou 221002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the results of serum concentration monitoring of carbamazepine (CBZ) in pediatric epilepsy patients, analyze the influential factors, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: 2 703 pediatric epilepsy patients underwent CBZ serum concentration monitoring were collected from Xuzhou Children's Hospital and the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College during May 2010-May 2015, and the serum concentration of CBZ was determined by enzyme amplified immunoassay. The effects of age, gender, drug combination and other factors on the serum concentration of CBZ were analyzed. RESULTS: Of 2 469 patients receiving single drug therapy, serum concentration of CBZ was 4-12 μg/ml in 1 939 cases (78.53%). The average serum concentration of CBZ was (4.97±2.55) μg/ml in children aged from 0-3 years, (6.18±2.55) μg/ml in those aged from 4-6 years, (7.04±2.56) μg/ml in those aged from 7-14 years and (8.26±3.32) μg/ml in those aged from 15-<18 years, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in average serum concentration of CBZ among different genders ($P>0.05$). Of 234 cases of combined use of sodium valproate, the proportion of children whose serum concentration of CBZ<4 μg/ml (27.35%) was higher than that of children receiving single drug therapy (18.96%); average serum concentration [(2.87±1.00)μg/ml] of them was lower than that of children receiving single drug therapy [(3.36±0.97)μg/ml], with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Serum concentration of CBZ in pediatric epilepsy patients is related to age, drug combination and other factors. For therapy regimen development, drug dosage should adjusted according to age. Drug combination should carry out based serum concentration monitoring.

KEYWORDS Carbamazepine; Pediatric epilepsy; Serum concentration monitoring; Influential factors

[15] 张健,唐跃年,袁晓军,等.急性淋巴细胞白血病患者中

Δ 基金项目:江苏省国际交流支撑计划资助项目(No.JSH-2011-018)

* 副主任药师。研究方向:临床药理学。电话:0516-85583013。
E-mail: xzwydd@163.com

通信作者:主任药师,副教授,硕士生导师。研究方向:临床药理学。电话:0516-85806335。E-mail: xzwyjh@163.com

CYP3A 酶活性测定的临床意义[J].中国药房,2007,18(35):2 753.

[16] 陈瑶,张晓光,万隼,等.厦门市学龄前儿童CYP3A酶活性分布特征的研究[J].中国药理学杂志,2014,49(11):986.

(收稿日期:2016-01-05 修回日期:2016-02-24)

(编辑:张元媛)