

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)22-0030-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.22.007



双相情感障碍患儿体内拉莫三嗪血浆谷浓度与 *ABCB1* C3435T 基因多态性的相关性研究*

赵 婷^{1,2}, 张惠兰^{1,2}, 冯 杰^{1,2}, 李红健^{1,2}, 于鲁海^{1,2△}

(1. 新疆维吾尔自治区人民医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区临床药学研究所, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨双相情感障碍患儿体内拉莫三嗪血浆谷浓度与 *ABCB1* 基因多态性的相关性。方法 回顾性选取新疆维吾尔自治区人民医院 2020 年 1 月至 2023 年 12 月收治的持续服用拉莫三嗪 ≥ 1 个月的双相情感障碍患儿 102 例。采用超高效液相色谱法测定患儿拉莫三嗪血浆谷浓度, 采用 Sanger 测序法检测 *ABCB1* 基因型, 应用体质量归一化的浓度/剂量值对拉莫三嗪血浆谷浓度进行标准化, 分析患儿 *ABCB1* 基因多态性与拉莫三嗪血浆谷浓度的相关性。结果 患儿以女性为主(82 例, 80.39%); 平均给药剂量为 $(3.96 \pm 2.22) \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; 平均血浆谷浓度为 $(4.16 \pm 2.44) \mu\text{g}/\text{mL}$ 。性别为患儿拉莫三嗪血浆谷浓度的潜在影响因素($P < 0.05$), 此外, 患儿拉莫三嗪血浆谷浓度与给药剂量呈显著正相关($r = 0.527, P = 0.000$)。*ABCB1* G2677T/A 和 C3435T 基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 研究对象具有群体代表性。*ABCB1* G2677T/A 不同基因型患儿血浆谷浓度比较均无显著差异($P > 0.05$)。*ABCB1* C3435T 不同基因型患儿的血浆谷浓度比较有显著差异($P < 0.05$), 其中, CT 和 TT 型患儿的血浆谷浓度均显著低于 CC 型患儿($P < 0.05$)。结论 双相情感障碍患儿 *ABCB1* C3435T 基因多态性会显著影响拉莫三嗪血浆谷浓度, 建议拉莫三嗪用药前检测患儿 *ABCB1* C3435T 基因多态性, 并根据检测结果及时个体化调整给药方案。

关键词: 双相情感障碍; 患儿; 拉莫三嗪; 血浆谷浓度; *ABCB1* 基因; 基因多态性

Study on the Correlation Between Lamotrigine Plasma Trough Concentration and *ABCB1* C3435T Gene Polymorphism in Children with Bipolar Disorder

ZHAO Ting^{1,2}, ZHANG Huilan^{1,2}, FENG Jie^{1,2}, LI Hongjian^{1,2}, YU Luhai^{1,2}

(1. People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, China 830000; 2. Institute of Clinical Pharmacy of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

Abstract: Objective To investigate the correlation between lamotrigine plasma trough concentration and *ABCB1* C3435T gene polymorphism in children with bipolar disorder. **Methods** A total of 102 children with bipolar disorder who were treated with lamotrigine for more than one month in the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from January 2020 to December 2023 were selected retrospectively. Ultra performance liquid chromatography method was used to determine the lamotrigine plasma trough concentration in children. Sanger sequencing method was used to detect the *ABCB1* genotype. The lamotrigine plasma trough concentration was standardized by the concentration/dose value of body mass normalization. The correlation between the *ABCB1* gene polymorphism and the lamotrigine plasma trough concentration in children was analyzed. **Results** A total of 102 children were included, mainly female children (82 cases, 80.39%); the average dosage was $(3.96 \pm 2.22) \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$; the average plasma trough concentration was $(4.16 \pm 2.44) \mu\text{g}/\text{mL}$. Gender was the potential influencing factor for the lamotrigine plasma trough concentration in children ($P < 0.05$). In addition, the lamotrigine plasma trough concentration in children was significantly positively correlated with the dosage ($r = 0.527, P = 0.000$). The distribution of genotype of *ABCB1* G2677T/A and C3435T conformed to Hardy-Weinberg equilibrium, which indicated that the subjects were representative of the population. There was no significant difference in the plasma trough concentration among children with different genotypes of *ABCB1* G2677T/A ($P > 0.05$). There were significant differences in the plasma trough concentrations among children with different genotypes of *ABCB1* C3435T ($P < 0.05$), and the plasma trough concentrations of children with CT and TT genotype were significantly lower than those of children with CC genotype ($P < 0.05$). **Conclusion** The *ABCB1* C3435T gene polymorphism in children with bipolar disorder can significantly affect the plasma trough concentration of lamotrigine. It is suggested that the *ABCB1* C3435T gene polymorphism in children should be detected before lamotrigine treatment, and the

* 基金项目: 国家自然科学基金[81460571]; 新疆维吾尔自治区“天山英才”培养计划医药卫生高层次人才培养项目[TSYC202301A028]。

第一作者: 赵婷, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为抗癫痫药物的个体化治疗, (电子信箱)445839342@qq.com。

△通信作者: 于鲁海, 男, 硕士, 主任药师, 研究方向为儿科临床药学, (电子信箱)1523264450@qq.com。

medication regimen should be individually adjusted in time according to the test results.

Key words: bipolar disorder; children; lamotrigine; plasma trough concentration; *ABCB1* gene; gene polymorphism

双相情感障碍是一种以情绪极端波动为特征的慢性精神疾病,全球患病率为 2.4%,通常于青少年晚期至成年早期发病^[1],起病早,治疗难度大,致残率高,且易反复发作^[2]。拉莫三嗪属苯三嗪类新型广谱抗癫痫药物,已被批准用于双相情感障碍发作期与维持期的预防和治疗^[3],并被加拿大心境和焦虑治疗指导组和国际双相障碍学会推荐作为维持期的一线治疗药物^[4]。本课题组在临床实践中发现,拉莫三嗪药物代谢动力学(PK)存在个体差异。拉莫三嗪为 P-糖蛋白(P-gp)的底物,而 P-gp 是多种药物转运蛋白之一^[5]。*ABCB1* 基因多态性显著影响 P-gp 活性和药物外排,从而影响药物的血药浓度^[6]。其中,位于 21 号外显子的 G2677T(rs2032582)和 26 号外显子的 C3435T(rs1045642)是 *ABCB1* 基因中研究最多的单核苷酸多态性位点^[7]。相关研究表明,拉莫三嗪的 PK 可能受到 *ABCB1* 基因多态性的影响^[8-10]。基于此,本研究中评估了双相情感障碍患儿 *ABCB1* 基因多态性对拉莫三嗪稳态血浆谷浓度的影响,以期为拉莫三嗪临床个体化用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:年龄 6~18 岁;根据国际疾病分类第 10 版(ICD-10)诊断为双相情感障碍;持续服用拉莫三嗪 ≥ 1 个月,并达稳态血药浓度。患儿家属签署知情同意书。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院医学伦理委员会批准(批件号 20230031)。

排除标准:未定期服用拉莫三嗪;血样采集时间点不符合要求;临床资料不完整。

病例选择:选取医院 2020 年 1 月至 2023 年 12 月收治的采用拉莫三嗪治疗的双相情感障碍患儿 102 例。

1.2 仪器与试剂

仪器:H-CLASS 型超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);Qubit 3.0 型荧光定量仪(美国 Life Invitrogen 公司);ABI 3730XL 型 PCR 测序仪(美国 Applied Biosystems 公司)。

试剂:拉莫三嗪片(英国 Glaxo Smith Kline 公司,批号为 TP5T);拉莫三嗪对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 QA/LBF/30,含量 ≥ 98%);血液基因组 DNA 提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司,批号为 B518253]。

1.3 检测方法^[11]

拉莫三嗪血浆谷浓度:患者规律服用拉莫三嗪维持量至少 2 周(达稳态)后,于给药前 0.5 h 采集患者静

脉血 2~3 mL,3 500 r/min 离心 5 min,取血浆。采用超高效液相色谱法测定拉莫三嗪血浆谷浓度(本研究中拉莫三嗪有效治疗血浆谷浓度拟订为 2.5~15 μg/mL)。色谱条件,色谱柱为 Waters BEH C₁₈ 柱(50.0 mm × 2.1 mm, 1.7 μm),流动相为乙腈-10 mmol/L 乙酸铵溶液(20:80, V/V, 甲酸调 pH 至 4.1),流速为 0.2 mL/min,检测波长为 240 nm,柱温为 30 °C,进样量为 2 μL。

方法学考察:拉莫三嗪在 1.25~30.00 μg/mL 质量浓度范围内与峰面积线性关系良好($r = 0.9996$),定量下限为 1.00 μg/mL,日内精密密度为 2.80%~8.41%,日间精密密度为 3.66%~8.94%,准确度 87.85%~102.95%,加样回收率为 92.02%~105.78%,室温稳定性、长期稳定性和冻融冻存稳定性均较好($RSD < 15\%$)。

ABCB1 位点基因型:取抗凝全血 200 μL,提取基因,送生工生物工程(上海)股份有限公司进行聚合酶链式反应(PCR)扩增及 Sanger 基因测序。引物序列为:*ABCB1* G2677T/A (5'-GTGGGGAGGAAGGAAGAA-CA, 3'-ATAGGTTCCAGGCTTGCTGT; *ABCB1* C3435T (5'-CACAAGGAGGGTCAGGTGAT, 3'-GTGTGCTG-GTCCTGAAGTTG)。PCR 扩增条件:95 °C 变性 5 min, 95 °C 变性、退火、延伸 30 s(35 个循环),55 °C 变性 30 s, 72 °C 延伸 40 s。按测序结果,将患者分为 *ABCB1* G2677T/A GG 型、GT 型、GA 型、AA 型和 AT 型,以及 *ABCB1* C3435T CC 型、CT 型和 TT 型。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析。应用体质量归一化的浓度/剂量值对拉莫三嗪血浆谷浓度进行标准化。以患儿拉莫三嗪给药剂量为自变量,拉莫三嗪稳态血浆谷浓度为因变量,采用 Pearson 法进行相关性分析。采用 Hardy-Weinberg 平衡检验样本的群体代表性。基因型频率采用基因计数法计算。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较行单因素方差分析;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

患儿以女性为主(80.39%);年龄 11~18 岁;给药剂量为 0.79~10.20 mg/(kg·d);血浆谷浓度为 1.48~10.16 μg/mL。详见表 1(BMI 为体质量指数)。

2.2 拉莫三嗪血浆谷浓度的影响因素分析

年龄、BMI 和合并用药对拉莫三嗪血浆谷浓度无明显影响($P > 0.05$)。女性患儿的拉莫三嗪血浆谷浓度显

表 1 患儿一般资料($n = 102$)
Tab. 1 General data of children ($n = 102$)

项目		数值
性别[例(%)]	男	20(19. 61)
	女	82(80. 39)
年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)		15. 38 $\pm$ 1. 90
BMI($\bar{X} \pm s$, kg / m ²)		19. 70 $\pm$ 3. 61
给药剂量[$\bar{X} \pm s$, mg / (kg·d)]		3. 96 $\pm$ 2. 22
血浆谷浓度($\bar{X} \pm s$, μ g / mL)		4. 16 $\pm$ 2. 44
合并同类药物 [例(%)]	富马酸喹硫平	25(24. 51)
	阿立哌唑	16(15. 69)
	氟西汀	8(7. 84)
	舍曲林	7(6. 86)
	丙戊酸钠	2(1. 96)

表 2 拉莫三嗪血浆谷浓度影响因素分析($\bar{X} \pm s, n = 102$)

因素		分布[例(%)]	血浆谷浓度		
			实测值(μ g / mL)	t / F 值	P 值
性别	男	20(19. 61)	2. 71 $\pm$ 1. 19	- 2. 997	0. 003
	女	82(80. 39)	4. 44 $\pm$ 2. 52		
年龄	6~14 岁	32(31. 37)	4. 60 $\pm$ 3. 19	0. 368	0. 715
	> 14~< 18 岁	70(68. 63)	4. 37 $\pm$ 2. 17		
BMI(kg / m ²)	< 18. 5	34(33. 33)	4. 53 $\pm$ 2. 34	0. 611	0. 545
	18. 5~24. 0	54(52. 94)	4. 57 $\pm$ 2. 85		
	> 24. 0	14(13. 73)	3. 75 $\pm$ 1. 37		
合并用药	无	85(83. 33)	4. 33 $\pm$ 2. 14	0. 575	0. 633
	拉莫三嗪诱导剂	15(14. 71)	5. 13 $\pm$ 4. 23		
	拉莫三嗪抑制剂	2(1. 96)	3. 85 $\pm$ 0. 07		

著高于男性患儿($P < 0. 05$)。15 例患儿使用了拉莫三嗪诱导剂(卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、扑米酮、利福平), 2 例患儿使用了拉莫三嗪抑制剂(丙戊酸钠)。详见表 2。

2.3 拉莫三嗪血浆谷浓度与给药剂量的相关性分析

以给药剂量为横坐标(X)、血浆谷浓度为纵坐标(Y)进行线性回归, 结果, 血浆谷浓度与给药剂量呈显著正相关($r = 0. 527, P = 0. 000$), 回归方程为 $Y = 0. 416 7 X + 2. 812 4$ 。散点图见图 1。

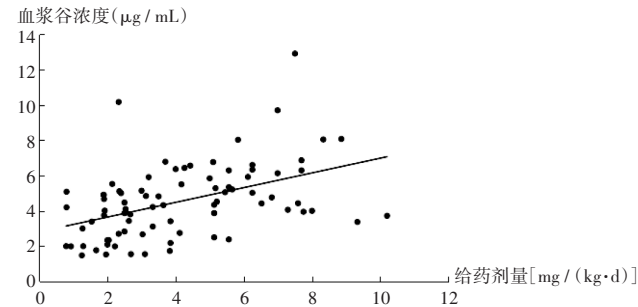


图 1 患儿拉莫三嗪给药剂量与血浆谷浓度的相关性散点图
Fig. 1 Scatter plot of correlation between dosage and lamotrigine plasma trough concentration in children

2.4 患儿基因型分布

患儿 *ABCB1* G2677T / A 和 C3435T 基因型分布均符合 Hardy - Weinberg 平衡定律, 说明研究对象具有群体代表性。患儿基因型分布见表 3。

表 3 患儿 *ABCB1* G2677T / A 和 C3435T 基因型分布

位点	基因型	基因分布频率[例(%)]
<i>ABCB1</i> G2677T / A	GG	32 (31. 37)
	GT	33 (32. 35)
	GA	12 (11. 77)
	AA	22 (21. 57)
	AT	3 (2. 94)
<i>ABCB1</i> C3435T	CC	43 (42. 16)
	CT	45 (44. 12)
	TT	14 (13. 72)

2.5 不同基因多态性拉莫三嗪血浆谷浓度比较

ABCB1 G2677T / A 不同基因型患儿血浆谷浓度均无显著差异($P > 0. 05$)。*ABCB1* C3435T 不同基因型组患儿血浆谷浓度有显著差异($P < 0. 05$), 其中, CT 和 TT 型患儿的血浆谷浓度均显著低于 CC 型患儿($P < 0. 05$)。详见表 4。

表 4 不同基因型拉莫三嗪血浆谷浓度比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of lamotrigine plasma trough concentration among different genotypes ($\bar{X} \pm s$)				
位点	基因型	血浆谷浓度(μ g / mL)	F 值	P 值
<i>ABCB1</i> G2677T / A	GG($n = 32$)	4. 27 $\pm$ 2. 03	1. 257	0. 292
	GT($n = 33$)	3. 98 $\pm$ 1. 55		
	GA($n = 12$)	5. 47 $\pm$ 4. 87		
	AA($n = 22$)	5. 00 $\pm$ 2. 61		
	AT($n = 3$)	3. 26 $\pm$ 1. 09		
<i>ABCB1</i> C3435T	CC($n = 52$)	4. 67 $\pm$ 1. 98	11. 580	0. 000
	CT($n = 25$)	4. 12 $\pm$ 2. 91*		
	TT($n = 5$)	4. 42 $\pm$ 1. 58*		

注: 与 CC 基因型比较, * $P < 0. 05$ 。

Note: Compared with CC genotype, * $P < 0. 05$.

3 讨论

研究表明, 药物在患儿体内消除速率较快, 半衰期缩短^[12]。多项临床药物试验表明, 拉莫三嗪具有口服生物利用度较高, 呈线性 PK, 个体差异和药物相互作用较小等特征^[13-14]。临床实践中也发现, 拉莫三嗪 PK 存在个体差异, 可能受年龄、性别、药物相互作用及药物代谢和转运相关基因多态性的影响。本研究发现, 患儿的拉莫三嗪血浆谷浓度与给药剂量呈显著正相关。

目前国内外通过对药物转运蛋白基因及抗双相情感障碍药物作用靶点基因多态性进行检测, 可对抗双

相情感障碍药物进行个体化给药方案的调整提供理论依据。其中,编码药物代谢酶或转运体的基因的遗传多态性是药物代谢个体变异性的重要来源^[15]。多项研究表明,拉莫三嗪的PK可能受到UGT基因多态性的影响^[13-14,16]。然而,ABC转运蛋白对拉莫三嗪处置及其变异性的影响的研究较少。体外研究表明,拉莫三嗪是ABCB1转运蛋白的底物^[8,17-18]。LOVRIĆ等^[8]研究发现,ABCB1 C1236T、G2677T/A和C3435T基因多态性显著影响拉莫三嗪的血浆药物浓度。KLARICA等^[18]的研究也表明,MDR1/ABCB1 1236C>T的变异等位基因与拉莫三嗪血浆谷浓度之间存在相关性。ZHOU等^[9]研究也发现,ABCG2 rs2231142对拉莫三嗪血浆浓度有明显影响。本研究结果表明,ABCB1 G2677T/A不同基因型患儿血浆谷浓度无显著差异,但ABCB1 C3435T不同基因型血浆谷浓度存在显著差异,其中CT和TT型患儿的血浆谷浓度均显著低于CC型患儿。以上研究表明,加强ABCB1基因多态性与拉莫三嗪PK的相关性研究具有重要意义。

综上所述,ABCB1 C3435T基因多态性对双相情感障碍患儿拉莫三嗪的血浆谷浓度有显著影响。因此,临床医师在开具拉莫三嗪前有必要检测患儿ABCB1 C3435T基因多态性,以及定期监测患儿体内拉莫三嗪血浆谷浓度,并根据检测结果及时个体化调整拉莫三嗪给药方案,以提高临床疗效和降低药品不良反应。本研究尚存在一定的局限性,包括样本量较少,研究结果可能存在偏移,且未探讨多因素对拉莫三嗪PK和治疗效果的影响。因此,未来还需开展大样本研究,以验证双相情感障碍患儿ABCB1 C3435T基因多态性与拉莫三嗪血浆浓度的相关性。

参考文献

- [1] HASHIMOTO Y, KOTAKE, WATANABE N, et al. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 9: CD013575.
- [2] 王应谈, 卢 喆, 寻广磊. 拉莫三嗪在精神科临床应用的研究进展[J]. 精神医学杂志, 2019, 32(6): 475-480.
- [3] 韩晶晶, 高鸿云. 心境稳定剂在治疗儿童精神障碍中的应用[J]. 上海医药, 2014(19): 5-8.
- [4] YATHAM LN, KENNEDY SH, PARIKH SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CNMAT) and International Society of Bipolar Disorder (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder[J]. Bipolar Disorder, 2018, 20(2): 97-170.
- [5] LEANDRO K, BICKER J, ALVES G, et al. ABC transporters in drug-resistant epilepsy: mechanisms of upregulation and therapeutic approaches[J]. Pharmacological Research, 2019, 144: 357-376.
- [6] SHEN XM, CHENG J. Effects of MDR1 (C3435T) Polymorphism on Resistance, Uptake, and Efflux to Antiepileptic Drugs[J]. Dna And Cell Biology, 2019, 38(3): 1-6.
- [7] ENRIQUE AV, DI IANNI ME, GOICOECHEA S, et al. New anticonvulsant candidates prevent P-glycoprotein (P-gp) over expression in a pharmacoresistant seizure model in mice[J]. Epilepsy Behav, 2021, 121(Pt8): 106451.
- [8] LOVRIĆ M, BOŽINA N, HAJNŠEK S, et al. Association between lamotrigine concentrations and ABCB1 polymorphisms in patients with epilepsy[J]. Ther Drug Monit, 2012, 34(5): 518-525.
- [9] ZHOU YF, WANG XD, LI HL, et al. Polymorphisms of ABCG2, ABCB1 and HNF4α are associated with lamotrigine trough concentrations in epilepsy patients[J]. Drug Metab Pharmacokin, 2015, 30(4): 282-287.
- [10] PETRENAITE V, ÖHMAN I, JANTZEN FPT, et al. Effect of UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17 and ABCB1 polymorphisms on lamotrigine metabolism in Danish patients[J]. Epilepsy Res, 2022, 182: 106897.
- [11] ZHAO T, LI HJ, WANG TT, et al. Development and validation of an innovative UPLC method to quantify lacosamide, oxcarbazepine and lamotrigine in the serum of children with epilepsy in China[J]. Biomed Chromatogr, 2021, 35(4): e5022.
- [12] 沈晓明, 王卫平. 儿科学(7版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 390-391.
- [13] DING Y, TAN XP, ZHANG S, et al. Pharmacokinetic changes and therapeutic drug monitoring of lamotrigine during pregnancy[J]. Brain Behav, 2019, 9(7): e01315.
- [14] VAN DIJKMAN SC, DE JAGER NCB, RAUWÉ WM, et al. Correction to: Effect of Age-Related Factors on the Pharmacokinetics of Lamotrigine and Potential Implications for Maintenance Dose Optimisation in Future Clinical Trials[J]. Clin Pharmacokinet, 2018, 57(8): 1055-1056.
- [15] KORISTKOVA B, GRUNDMANN M, BROZMANOVA H, et al. Lamotrigine drug interactions in combination therapy and the influence of therapeutic drug monitoring on clinical outcomes in paediatric patients[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 125(1): 26-33.
- [16] 何艳玲, 和 凡, 莫小兰, 等. 根据 UGT1A4 142TG 基因多态性和丙戊酸血浆谷浓度定量估算我国汉族癫痫儿童体内拉莫三嗪的血浆谷浓度[J]. 中国药房, 2017, 28(20): 2737-2742.
- [17] RÖRMERMANN K, HELMER R, LÖSCHER W. The antiepileptic drug lamotrigine is a substrate of mouse and human breast cancer resistance protein (ABCG2) [J]. Neuropharmacology, 2015, 93: 7-14.
- [18] KLARICA DOMJANOVIĆ I, LOVRIĆ M, TRKULJA V, et al. Interaction between ABCG2 421C>A polymorphism and valproate in their effects on steady-state disposition of lamotrigine in adults with epilepsy[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(9): 2106-2119.

(收稿日期: 2024-05-23; 修回日期: 2025-03-27)