

耐药性癫痫机制及精准化治疗研究进展

冒萧萧 综述 徐运,王翀 审校

南京医科大学鼓楼临床医学院神经内科,江苏省南京市 210008

摘要:癫痫是神经系统常见病,全球大约有 5000 万癫痫患者,国内流行病学调查资料显示其患病率为 5‰,其中经过合理的药物治疗仍无法得到有效控制的称为耐药性癫痫,约占全部癫痫的 20% ~ 30%。长久以来耐药性癫痫一直是研究及治疗的热点和难点,基因学病因作为耐药性癫痫治疗的新靶点,越来越得到研究者的重视。本文综述了耐药性癫痫的发生机制及精准化治疗,尤其是基因相关药物代谢特征及不良反应等方面的研究进展。

关键词:耐药性癫痫;发生机制;精准化治疗;基因

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.04.021

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病,我国约有 900 万癫痫患者,其中约 20% ~ 30% 的患者^[1]对各种抗癫痫药(anti-epileptic drugs, AEDs)不敏感,成为耐药性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE)^[2]。耐药性癫痫不仅会对患者神经系统的正常结构造成破坏,还会引起患者的心理问题(如焦虑、抑郁等),增加了并发症(如骨质疏松、骨折等)的发病率,也增加了死亡率(死亡原因包括自杀、事故、癫痫引起的意外死亡、肺炎等)^[3]。

根据 2010 年国际抗癫痫联盟的定义,耐药性癫痫是指:根据癫痫发作类型,合理选择并正确使用至少两种耐受性好的抗癫痫药物单药或联合使用后,患者无发作的持续时间未达到治疗前最长发作间隔的 3 倍或 1 年(取两者中较长的时间)^[4]。

1 耐药性癫痫的可能机制

耐药性发生的机制具有多样性,并且是多因素的,理论上与药物作用的位点有关。生物学机制的主要假说可以大致被分为几组,如图 1 所示^[5]。年龄也会影响治疗效果,老年人比年轻人更易达到无发作状态^[6]。此外,一些耐药性癫痫继发于特殊病因,如结节性硬化、颅内肿瘤和中枢内代谢性疾病等,这些病因如持续会导致脑损害,并且有的病因难以去除,故而导致癫痫耐药^[7]。

2 精准化治疗

精准化治疗是指基于患者个体的基因突变、环境

及生活方式制定适合每个人的治疗方案^[8],它是在明确疾病基因学病因的基础上拟定的个体化治疗方案。随着相关癫痫的基因学病因不断被发现,基因诊断技术的不断发展,精准化治疗也获得了迅猛发展。

2.1 排除假耐药

假耐药是指将其他疾病引起的痫性发作诊断为癫痫而导致的抗癫痫治疗无效或将因治疗不当及患者因素引起的耐药诊断为耐药性癫痫。表 1 中列出了假耐药的一些原因^[9]。

表 1 产生假耐药的常见情况

原因	举例
误诊	血管迷走性晕厥、心律失常、血糖异常、水及电解质紊乱、药物或酒精中毒、颅内感染、脑血管事件(颅内出血、颅内静脉窦血栓形成)等
选药不当	未根据癫痫发作的类型选择合适的抗癫痫药物不同药物之间药代动力学、药效动力学的相互作用
药物剂量不当	剂量太小(对血药浓度“治疗范围”的盲目依赖)药物不良反应导致无法加量
患者生活方式不当	依从性不佳,不能规律服药,酗酒、吸毒等

2.2 发作类型

不同的抗癫痫药物抗癫痫谱不同,对于不同发作类型的癫痫应选用不同抗癫痫药。不恰当的选药可能加重患者的癫痫发作^[10]。

收稿日期:2017-03-14;修回日期:2017-05-24

作者简介:冒萧萧(1992-),女,在读硕士研究生,主要从事癫痫的相关研究。

通信作者:王翀(1970-),女,主任医师、硕士生导师,主要从事癫痫、脑血管病等方面的研究。E-mail:wangchong0424@163.com。

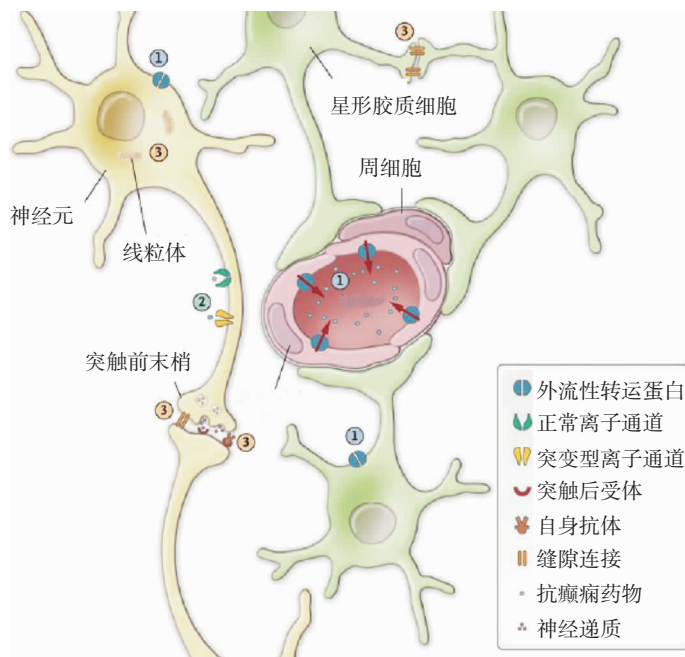


图1 癫痫耐药的生物学机制假说

注:这张图揭示了耐药性可能发生的分子位点。①外流性转运蛋白在组成血脑屏障的毛细血管内皮细胞过表达。②抗癫痫药物可改变神经元的电压门控离子通道的表达量及功能,是已知的作用位点。③用于解释癫痫发作的细胞学机制还包括神经元通过缝隙连接发生电耦合、线粒体功能障碍以及神经递质受体的自身抗体,作用于这些位点的抗癫痫药尚未研发。

2.3 年龄

患者的年龄也是选择抗癫痫药时需考虑的重要因素。对于青少年而言,应选用对认知功能影响较小的药物,如加巴喷丁、丙戊酸钠、拉莫三嗪、卡马西平和左乙拉西坦^[11]。育龄女性使用丙戊酸钠时,应注意其致畸作用及对胎儿神经发育的损伤,尤其是丙戊酸钠 $>800 \text{ mg/d}$ 时^[12],有实验表明致畸率最小的是拉莫三嗪 $<300 \text{ mg/d}$,或者卡马西平 $<400 \text{ mg/d}$ ^[13];育龄女性服用含雌激素的避孕药后,拉莫三嗪的血药浓度会随之明显下降,影响癫痫的控制,因此在开始服用避孕药或停用避孕药后均需调整拉莫三嗪的剂量^[12]。根据2012年英国国立健康与临床优化研究所(National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE)发布的指南^[12],血药浓度监测不应作为常规检查,但妇女怀孕期间,如出现癫痫发作次数增加或有增加的趋势,应监测抗癫痫药的血药浓度(尤其是拉莫三嗪及苯妥英),因怀孕期间血药浓度易受影响。老年人因肾小球滤过率降低,应注意调整药物剂量^[14]。老年人使用卡马西平时,奥卡西平相关低钠血症发病率增加^[15],因而常用控释剂型。

2.4 基因相关的癫痫类型

目前对于基因学病因明确的少数癫痫患者,基因学病因以及由基因突变引起的功能性改变成为新的药物靶点,以达到逆转或抑制病理过程的目的。

编码葡萄糖转运蛋白1型(Glucose type 1 transporter, GLUT-1)的溶质载体家族2成员A1(solute carrier family 2, member A1, SLC2A1)基因发生突变会导致GLUT-1缺乏,导致血脑屏障的葡萄糖转运功能受损,临床表现包括耐药性癫痫。目前广泛采用的治疗方案为生酮饮食,以酮体作为大脑代谢的替代供能物质,从而纠正低血糖症引起的多种神经系统症状^[16]。早期诊断并尽早开始生酮饮食对于控制癫痫至关重要^[17]。

吡哆醇(维生素B6)依赖性癫痫是由醛脱氢酶7家族成员A1(aldehyde dehydrogenase 7 family, member A1, ALDH7A1)基因突变引起的,该基因突变最终会影响抑制性神经递质(γ -氨基丁酸)的合成,导致癫痫发作。ALDH7A1基因分析对吡哆醇依赖性癫痫的产前诊断同样适用,吡哆醇治疗可以完全控制癫痫发作^[18]。

Dravet 综合征是一种严重的癫痫综合征,1 岁内起病,多为耐药性,患儿死亡率高。Dravet 综合征多由编码电压门控钠离子通道 $\alpha 1$ 亚单位的基因 SCN1A (neuronal sodium-channel $\alpha 1$, SCN1A) 基因突变导致^[19]。近期的研究表明,以一段非编码 RNA 作为靶点,在体外实验及 Dravet 敲入的鼠、非人类灵长类动物(非洲绿猴模型)大脑中均可调节 SCN1A 的表达;在单倍体中上调 SCN1A 的表达量可显著改善癫痫的发作及海马中间神经元的兴奋性^[20]。

目前对 Dravet 综合征的治疗方案主要为丙戊酸钠及氯巴占,常联合司替戊醇的多药治疗;然而,该方案不一定能完全控制癫痫发作,且会引起很多不良反应^[21],更有效的治疗方案亟待发现。近几年的动物实验^[22-24]提示雷诺嗪、克立咪唑及氟苯丙胺可能对 Dravet 综合征有疗效,但评估有效性和安全性的临床研究还在进行中。

Dravet 综合征的部分患者服用钠离子通道阻滞剂会加剧癫痫发作,如卡马西平和拉莫三嗪及苯妥英^[25]。然而有研究表明拉莫三嗪对 Dravet 综合征的部分患者可以减少癫痫发作^[26],证明了患者对治疗的反应可能因 SCN1A 突变的性质和位置不同而截然不同^[27],因此仍需大量的研究。

结节性硬化综合征(tuberous sclerosis, TSC)是一种常染色体显性遗传的,癫痫是结节性硬化综合征患者最常见的神经系统表现^[28]。大约 85% 的结节性硬化综合征患者有 TSC1 或 TSC2 的基因突变^[29],雷帕霉素是 mTOR (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路的抑制剂,在小鼠 TSC 模型中,雷帕霉素可以降低癫痫发生的几率,并降低死亡率^[30]。有研究提示雷帕霉素可以显著减少 TSC 相关性癫痫患者的发作频次^[31],但仍需进一步的证实。

2.5 基因相关的药动学与药效学

很多抗癫痫药主要通过肝脏的细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450) 进行代谢,CYP 家族的很多基因存在着大量等位基因,这些基因多态性影响了某些抗癫痫药的血药浓度,或改变代谢途径的通量,从而影响了药效和药物毒性。

有研究证实,细胞色素氧化酶 CYP2C9 (Cytochrome P450 2C9) 和 CYP2C19 (Cytochrome P450 2C19) 基因的多态性会影响抗癫痫药的血药浓度^[32]。90% 的苯妥英需通过 CYP2C9 代谢,因此,

CYP2C9 基因的多态性是苯妥英代谢速率的决定因素。苯妥英的代谢速率在携带 CYP2C9 等位基因的个体中较纯合子个体 (CYP2C9 * 1; rs1057910 (A)) 慢,因此发生浓度依赖性神经毒性的几率明显较高,其中 CYP2C9 * 2 (rs1799853) 及 CYP2C9 * 3 (rs1057910 (C)) 突变型的报道较完善^[33,34]。

对中国人群^[35]的研究发现,微粒体环氧化物酶 (epoxide hydrolase, EPHX1) 基因的单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphisms, SNP) 会影响卡马西平药动力学。

一项对汉族人的研究表明,SCN1A 和 ATP 结合盒 C 亚家族成员 2 转运蛋白基因 (ATP-binding cassette subfamily C member 2 gene, ABCC2) 及尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶基因家族 2 成员 B7 (UDP-glucuronosyltransferase 2 family, member B7, UGT2B7) 多态性与奥卡西平的维持剂量呈相关性^[36]。一项对印度人群的试验研究了 CYP1A1 (Cytochrome P450 1A1) 等位基因对抗癫痫药疗效的影响,发现 rs2606345 基因型 (导致了 CYP1A1 表达量的下降) 与印度女性癫痫患者对一线抗癫痫药的治疗反应差相关^[37]。

研究发现,有几种 ATP 依赖的转运蛋白与癫痫耐药性有关,其中 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 由 ATP 结合盒 B 亚家族成员 1 转运蛋白基因 1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1 gene, ABCB1) 编码^[38],在星形胶质细胞、内皮细胞及神经元中表达,有研究表明,P-gp 在致痫灶中表达增加会导致癫痫耐药性^[39]。既往研究表明,ABCB1 基因突变与癫痫患者对治疗的反应性有关^[40]。一项最近的 meta 分析纳入了 30 项研究,共 8604 名受试者,发现 ABCB1 基因 C3435T 多态性与癫痫耐药性有显著的相关性^[41]。还有一些研究报道了其他的转运蛋白编码基因突变与耐药性癫痫的相关性^[36],但证据等级不如对 ABCB1 的研究。

2.6 基因相关的药物不良反应

基因多态性也与抗癫痫药的药物不良反应的发生率有关,尤其是特定的人类白细胞抗原等位基因与特质性药物不良反应之间的相关性。

在汉族人中发现了人白细胞抗原等位基因 HLA-B * 1502 (human leukocyte antigen-B * 1502) 与卡马西平引起 Stevens-Johnson 综合征的相关性^[42]。HLA-B * 1502 等位基因还与其他芳香族

AEDs(包括苯妥英、奥卡西平及拉莫三嗪)治疗后的 Stevens-Johnson 综合征与中毒性表皮松解坏死综合征的发生率增加有关^[43]。

在接受丙戊酸钠治疗的患者中,一些无肝功能衰竭的患者会出现严重的高血氨症进而导致丙戊酸钠脑病^[44]。一项多中心研究对氨基甲酰磷酸合成酶 1(carbamoyl phosphate synthetase 1, CPS1)基因 T1405 位点的多态性及丙戊酸钠引起高血氨症的相关性进行前瞻性队列研究,发现该位点突变会显著增加高血氨症的发生率,即使患者的血药浓度在正常治疗浓度范围内^[45]。该结论需要进一步的证实。

3 总结

耐药性癫痫是一种较为常见且棘手的中枢神经系统疾病。近年来对耐药性癫痫发生发展机制认识的不断深入为耐药性癫痫的精准化治疗提供了理论基础及新的思路。

目前根据不同的基因学病因,广为应用的治疗方案包括影响离子通道的药物、抑制 mTOR 通路的药物、为存在转运机制障碍的脑组织提供替代能量等,从而为特定类型的癫痫患者提供精准的治疗方案,取得了良好的临床效果,但仍需要大量临床研究的验证。同时,近年来基因诊断学上的进展有效促进了治疗新靶点的不断发现,并推进了基因相关的药物反应性及药物不良反应的研究,提高了癫痫治疗中的有效性及安全性。可以预见,精准化治疗的进一步发展将转变耐药性癫痫的治疗模式,并提供可靠的预后资料,极大地改善耐药性癫痫的治疗现状。

参 考 文 献

- [1] 高慧丽,黄希顺. 难治性癫痫的多因素分析[J]. 临床荟萃, 2012, 27(10): 888-890.
- [2] 吕学英,张敬军. 耐药性癫痫的研究进展[J]. 中华脑科疾病与康复杂志, 2015, 5(1): 45-49.
- [3] Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 37: 59-70.
- [4] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- [5] Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 919-926.
- [6] Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(3): 277-282.
- [7] 尚丽,王开颜. 难治性癫痫的发病机制[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(6): 476-479.
- [8] Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. *Ann Rev Genom Human Gene*, 2014, 15(1): 349.
- [9] Jackson MJ. Concise guidance: diagnosis and management of the epilepsies in adults[J]. *Clin Med (Lond)*, 2014, 14(4): 422-427.
- [10] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(3): 551-563.
- [11] Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(1): 202-209.
- [12] National Clinical Guideline Centre (UK). The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20[M]. London: Royal College of Physicians (UK), 2012.
- [13] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10: 609-617.
- [14] Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults[J]. *BMJ*, 2014, 348: g254.
- [15] Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: options and limitations[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 15: 56-65.
- [16] De Vivo DC, Leary L, Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects[J]. *J Child Neurol*, 2002, 17(Suppl 3): 3S15-3S23; discussion 3S24-3S25.
- [17] Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, et al. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1503-1510.
- [18] Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures[J]. *Nat Med*, 2006, 12(3): 307-309.
- [19] Ceulemans BP, Claes LR, Lagae LG. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy[J]. *Pediatr Neurol*, 2004, 30(4): 236-243.
- [20] Hsiao J, Yuan TY, Tsai MS, et al. Upregulation of haploinsufficient gene expression in the brain by targeting a long non-coding RNA improves seizure phenotype in a model of dravet syndrome[J]. *EBioMedicine*, 2016, 9: 257-277.

- [21] Balestrini S, Sisodiya SM. Audit of use of stiripentol in adults with Dravet syndrome [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135 (1): 73-79.
- [22] Kahlig KM, Hirakawa R, Liu L, et al. Ranolazine reduces neuronal excitability by interacting with inactivated states of brain sodium channels [J]. *Mol Pharmacol*, 2014, 85 (1): 162-174.
- [23] Baraban SC, Dinday MT, Hortopan GA. Drug screening in *Scn1a* zebrafish mutant identifies clemizole as a potential Dravet syndrome treatment [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2410.
- [24] Ceulemans B, Schoonjans AS, Marchau F, et al. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine [J]. *Epilepsia*, 2016, 57 (7): e129-e134.
- [25] Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, et al. Prognostic, clinical and demographic features in *SCN1A* mutation-positive Dravet syndrome [J]. *Brain*, 2012, 135 (Pt 8): 2329-2336.
- [26] Dalic L, Mullen SA, Roulet Perez E, et al. Lamotrigine can be beneficial in patients with Dravet syndrome [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 57 (2): 200-202.
- [27] Bechi G, Rusconi R, Cestèle S, et al. Rescuable folding defective *Nav1.1* (*SCN1A*) mutants in epilepsy: properties, occurrence, and novel rescuing strategy with peptides targeted to the endoplasmic reticulum [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 75: 100-114.
- [28] Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. *Epilepsia*, 2010, 51 (7): 1236-1241.
- [29] Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, et al. Mutational analysis of the *TSC1* and *TSC2* genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex [J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13 (6): 731-741.
- [30] Meikle L, Pollizzi K, Egnor A, et al. Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors: effects on mTORC1 and Akt signaling lead to improved survival and function [J]. *J Neurosci*, 2008, 28 (21): 5422-5432.
- [31] Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74 (5): 679-687.
- [32] Lopez-Garcia MA, Fera-Romero IA, Fernando-Serrano H, et al. Genetic polymorphisms associated with antiepileptic metabolism [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2014, 6: 377-386.
- [33] Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data [J]. *Pharmacogenetics*, 2002, 12 (3): 251-263.
- [34] Depondt C, Godard P, Espel RS, et al. A candidate gene study of antiepileptic drug tolerability and efficacy identifies an association of *CYP2C9* variants with phenytoin toxicity [J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18 (9): 1159-1164.
- [35] Yun W, Zhang F, Hu C, et al. Effects of *EPHX1*, *SCN1A* and *CYP3A4* genetic polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 107 (3): 231-237.
- [36] Ma CL, Wu XY, Jiao Z, et al. *SCN1A*, *ABCC2* and *UGT2B7* gene polymorphisms in association with individualized oxcarbazepine therapy [J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16 (4): 347-360.
- [37] Talwar P, Kanojia N, Mahendru S, et al. Genetic contribution of *CYP1A1* variant on treatment outcome in epilepsy patients: a functional and interethnic perspective [J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17 (3): 242-251.
- [38] Dallas S, Miller DS, Bendayan R. Multidrug resistance-associated proteins: expression and function in the central nervous system [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58 (2): 140-161.
- [39] Potschka H, Brodie MJ. Pharmacoresistance [J]. *Handb Clin Neurol*, 2012, 108: 741-757.
- [40] Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, 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.
- [41] Li SX, Liu YY, Wang QB. *ABCB1* gene C3435T polymorphism and drug resistance in epilepsy: evidence based on 8604 subjects [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 861-868.
- [42] Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome [J]. *Nature*, 2004, 428 (6982): 486.
- [43] Cheung YK, Cheng SH, Chan EJ, et al. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese [J]. *Epilepsia*, 2013, 54 (7): 1307-1314.
- [44] LaBuzetta JN, Yao JZ, Bourque DL, et al. Adult nonhepatic hyperammonemia: a case report and differential diagnosis [J]. *Am J Med*, 2010, 123 (10): 885-891.
- [45] Janicki PK, Bezinover D, Postula M, et al. Increased occurrence of valproic acid-induced hyperammonemia in carriers of T1405N polymorphism in carbamoyl phosphate synthetase 1 gene [J]. *ISRN Neurol*, 2013, 2013: 261497.