

· 临床研究 ·

# 年龄 体重 剂量对癫痫儿童丙戊酸钠血药浓度的影响

江志,张洁,廖红梅,唐静文,彭琴玲

(湖南省儿童医院神经内科,湖南 长沙 410007)

**[摘要]** 目的 年龄、体重、剂量是丙戊酸钠血药浓度的重要影响因素,它们之间是否存在交互效应以及交互效应对血药浓度有无影响还不清楚。该研究在探讨交互效应的基础上评价年龄、体重、剂量对丙戊酸钠血药浓度的影响情况。**方法** 132例儿童癫痫病人口服相应剂量丙戊酸钠并测定血药浓度。使用方差分析、相关分析、多元逐步回归分析等研究年龄、体重、剂量与丙戊酸钠血药浓度之间的数量关系。**结果** 方差分析发现年龄( $F=8.630, P<0.01$ )、体重( $F=3.650, P<0.05$ )、剂量( $F=11.720, P<0.01$ )及年龄与剂量( $F=2.484, P<0.05$ )、年龄、体重与剂量( $F=4.923, P<0.01$ )之间的交互效应对血药浓度影响有显著或极显著统计学意义。回归分析发现剂量、体重进入回归方程。**结论** 年龄(4月~6岁)、体重(5~25 kg)、剂量(每日10~30 mg/kg)及年龄(4月~6岁)与剂量(每日10~30 mg/kg)、年龄(4月~6岁)、体重(5~25 kg)与剂量(每日10~30 mg/kg)之间的交互作用对血药浓度有影响。用药要综合考虑这些因素影响。 [中国当代儿科杂志,2008,10(3):325-328]

**[关键词]** 丙戊酸钠;血药浓度;方差分析;回归分析;儿童

**[中图分类号]** R969.3;R971+.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)03-0325-04

## Influence of age, body weight and dose on sodium valproate plasma concentrations in children with epilepsy

JIANG Zhi, ZHANG Jie, LIAO Hong-Mei, TANG Jing-Wen, PENG Qin-Ling. Department of Neurology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Email: jiangzhi1234@163.com)

**Abstract: Objective** Age, body weight and dose have been shown as important influencing factors for sodium valproate plasma concentrations. However it is unclear whether there is interaction among them and whether the interaction could influence sodium valproate plasma concentrations. This study aimed to evaluate the influence of age, body weight and dose on plasma concentrations of sodium valproate and the interaction among them. **Methods** One hundred and thirty-two children with epilepsy (age: 4 months-6 years, weight: 5-25 kg) were enrolled. Sodium valproate was administered at the dosage of 10-30 mg/kg · d. Plasma concentrations of sodium valproate were measured by high-performance liquid chromatography 3-5 days after administration. The relationship of sodium valproate plasma concentrations with age, body weight, and dose of sodium valproate was examined using variance analysis, pearson correlation analysis and stepwise regression analysis. **Results** Age ( $F=8.630, P<0.01$ ), body weight ( $F=3.650, P<0.05$ ) and dose of sodium valproate ( $F=11.720, P<0.01$ ) were influencing factors for sodium valproate plasma concentrations. The interaction between age and oral dose ( $F=2.484, P<0.05$ ) and the interaction of age and body weight with oral dose ( $F=4.923, P<0.01$ ) had significant effects on sodium valproate plasma concentrations. Stepwise regression analysis showed that dose of sodium valproate and body weight were entered to the regression equation. **Conclusions** Age, body weight and dose of sodium valproate as well as the interactions between age and dose and between age, body weight and dose were influencing factors for valproate plasma concentrations. [Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (3):325-328]

**Key words:** Sodium valproate; Plasma concentration; Variance analysis; Regression analysis; Child

丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)为神经科常用抗癫痫药物,其药动学及药效学个体差异较大,导致其剂量与血药浓度之间的相关性较差,血药浓度波动较大,剂量难以掌握<sup>[1]</sup>。VPA影响因素较多,年龄、体重、剂量是几个重要影响因素。年龄、体重、剂量对血药浓度的影响已有报道<sup>[2]</sup>,但三者之间是

否存在交互效应以及交互效应对血药浓度是否有影响尚不太清楚。本研究拟在探讨交互效应的基础上进一步研究年龄、体重、剂量等对癫痫儿童丙戊酸钠血药浓度的影响情况及其临床意义。

[收稿日期]2007-09-27;[修回日期]2007-11-13  
[作者简介]江志,男,硕士,医师。主攻方向:癫痫及脑血管病。

# 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

病例为2005年9月至2007年9月我科住院的患儿共132例,均经过VEEG检查诊断为癫痫(癫痫分类标准依据2001年国际抗癫痫联盟关于癫痫发作类型及反射性癫痫促发因素<sup>[3]</sup>)并单用丙戊酸钠治疗,年龄4月至6岁,其中男80例、女52例(体重5~25 kg)。符合以下条件者纳入本研究:①根据病史、临床表现、脑电图等诊断为癫痫;②根据发作类型首选丙戊酸钠;③使用前详细向家长交代可能的不良反应等问题,获得知情同意;④肝肾功能正常、血常规正常,无明显丙戊酸钠使用禁忌证;⑤近期没有其他疾病如感染性及其他慢性疾病;⑥体重及发育情况在正常范围内没有明显营养不良。另外有下列情况退出研究:①出现呕吐、肝功能损害明显、白细胞、血小板减少等副作用而不能耐受或家长要求退出;②治疗期间抽搐反复发生,持续时间长临时使用过鲁米那、安定、氯硝安定等其他抗癫痫药物及需要联合使用抗癫痫药物的;③其他可能影响丙戊酸钠浓度或影响肝药酶的药物如皮质激素等;④未按本研究要求服药或漏服;⑤其他原因退出研究。

## 1.2 方法

1.2.1 抗癫痫药物使用 所有入选病例均使用丙戊酸钠口服溶液商品名德巴金(SANOFI-WINTHROP INDUSTRIE 生产杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司分装)每瓶12 g/300 mL根据体重使用剂量一般每日10~30 mg/kg左右(为便于执行一般尽量取整数如10 mg,20 mg等),用法为2次/d分为早晚8时各服用1次。在研究中常规监测血常规、肝肾功能、血糖(用药前3 d及1周后检测)及丙戊酸钠不良反应等。

1.2.2 血药浓度测定 患儿在服用3~5 d(5~7个半衰期)达稳态血药浓度后于清晨空腹(未服药)6:30~7:30由专人采血后送我院药物分析室由专业人员完成高效液相测定(测谷浓度),(美国Agilent1100高效液相色谱仪,Agilent Chemstation进行测定和分析)。丙戊酸钠血药浓度参考值为50~100 μg/mL。

1.2.3 数据及统计处理 使用Spss13.0软件,方差分析:血药浓度为因变量,体重(按体重分为0=5~10 kg,1=10~15 kg,2=15~20 kg,3=20 kg以上)、性别(0=女、1=男)、每日公斤体重剂量(简称剂量,下同。每日mg/kg),按剂量大小分为0=

10以下,1=10~15,2=15~20,3=20~30)体表面积(按大小0=0.3 m<sup>2</sup>以下,1=0.3~0.5 m<sup>2</sup>,2=0.5~0.7 m<sup>2</sup>,3=0.7 m<sup>2</sup>以上)为因素变量,年龄为协变量单变量多因素进行方差分析(typeⅢ型、Model选择饱和模型)仅分析主效应并进一步分析交互效应(年龄改为因素变量分为0=1岁以下、1=1~3岁、2=3~6岁、3=6岁以上)。年龄、体重、血药浓度之间进行简单相关分析。多元线性回归分析(Stepwise法)取血药浓度为因变量年龄、性别、剂量、体重、体表面积、总蛋白/白蛋白、血红蛋白等为自变量进行回归检验,数据符合回归分析要求(变量移入标准0.05移出标准0.10)并按不同自变量组合多次逐步回归分析直到得出最优方程为止。

# 2 结果

## 2.1 132例患儿各项指标结果

血药浓度49.20±21.38 μg/mL,体重11.6±5.2 kg,年龄3.12±2.07岁,血红蛋白120.97±10.02 g/L,白蛋白39.27±3.60 g/L,剂量每日15.94±5.49 mg/kg,体表面积0.41±0.22 m<sup>2</sup>。

## 2.2 方差分析

发现剂量、年龄、体表面积对血药浓度结果的影响有极显著统计学意义( $P<0.01$ ),体重对血药浓度的影响有显著统计学意义( $P<0.05$ )。将年龄定义为因素变量进一步方差分析考查年龄、体重、剂量、体表面积之间的交互效应,其中年龄与剂量( $F=2.484$ ,  $P<0.05$ ),剂量与体表面积( $F=3.729$ ,  $P<0.01$ ),年龄、体重与剂量之间( $F=4.923$ ,  $P<0.05$ ),年龄、体重、剂量与体表面积之间( $F<0.01$ ,  $P<0.05$ )交互效应有显著或极显著统计学意义而年龄与体重、体重与剂量、年龄与体表面积等之间交互作用无显著性意义(表1)。图1示年龄、剂量二维交互效应,图2,3示小于每日10 mg/kg与10~15 mg/kg组三维交互效应,两两比较其均值后得出为负交互效应,提示该交互效应会引起药物浓度下降。

## 2.3 相关分析

得出年龄与体重 $r=0.92$ ( $P<0.01$ )与体表面积 $r=0.86$ ( $P<0.01$ ),剂量与血药浓度 $r=0.466$ ( $P<0.01$ )。均具有极显著统计学意义。

## 2.4 多元逐步回归

表2,3分别为回归模型、与系数表,从中可得出多元逐步回归分析共产生2个模型:

| 表 1 主效应方差分析表     |           |        |       |
|------------------|-----------|--------|-------|
| 总平方和 (32018.968) | 均方        | F 值    | P 值   |
| 修正模型             | 800.474   | 2.637  | 0.000 |
| 截距平方和            | 10589.767 | 34.883 | 0.000 |
| 年龄               | 2619.752  | 8.630  | 0.004 |
| 性别               | 25.713    | 0.085  | 0.772 |
| 体重               | 1108.048  | 3.650  | 0.015 |
| 剂量               | 3558.046  | 11.720 | 0.000 |
| 体表面积             | 1696.552  | 5.589  | 0.005 |
| 性别 * 体重          | 508.354   | 1.675  | 0.193 |
| 性别 * 剂量          | 658.589   | 2.169  | 0.097 |
| 性别 * 体重 * 剂量     | 186.710   | 0.648  | 0.526 |

注:此表略去部分无统计学意义的结果

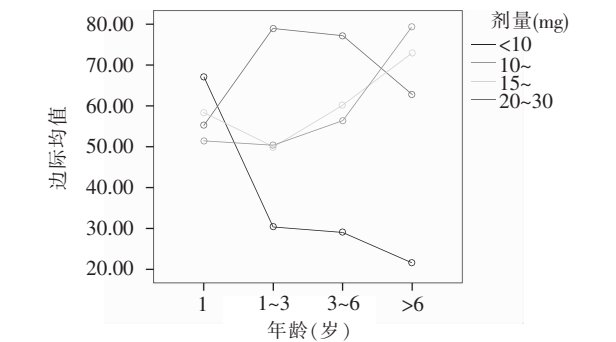


图 1 年龄 \* 剂量二维交互效应图

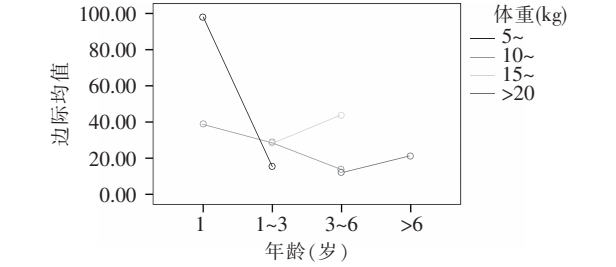


图 2 年龄 \* 体重 \* 剂量三维交互效应图

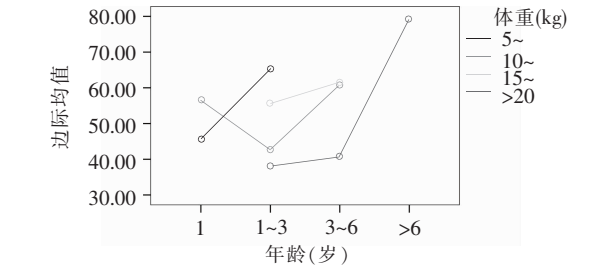


图 3 年龄 \* 体重 \* 剂量三维交互效应图

注:图 1~3 折线不平行说明存在交互效应。

| 表 2 回归模型表 |       |                  |        |       |             |
|-----------|-------|------------------|--------|-------|-------------|
|           | R 值   | R <sup>2</sup> 值 | F 值    | P 值   | 杜宾 - 瓦特森检验值 |
| 1,        | 0.466 | 0.217            | 34.895 | 0.000 |             |
| 2,        | 0.498 | 0.248            | 5.124  | 0.025 | 1.985       |

| 表 3 回归模型表 |        |         |            |            |       |        |
|-----------|--------|---------|------------|------------|-------|--------|
|           | 回归系数   | 标准化回归系数 | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 | 共线性诊断 |        |
|           |        |         |            |            | 容忍度   | 方差膨胀因子 |
| 1 常数项     | 18.527 | 3.375   | 0.001      |            |       |        |
| 剂量        | 2.214  | 0.466   | 5.907      | 0.000      | 1.000 | 1.000  |
| 2 常数项     | 6.960  | 2.336   | 0.010      |            |       |        |
| 剂量        | 2.427  | 0.381   | 6.377      | 0.000      | 0.938 | 1.066  |
| 体重        | 0.741  | 0.328   | 2.264      | 0.025      | 0.938 | 1.066  |

模型 1:血药浓度 = 18.527 + 2.214 × 剂量  
模型 2: 血药浓度 = 6.960 + 2.427 × 剂量 + 0.741 × 体重

模型的回归系数均有极显著统计意义而共线性 (当自变量之间存在较高相关性时需要考虑多重共线性问题,若存在共线性会使模型失真) 诊断得出的容忍度、方差扩大因子 VIF (考查共线性问题的参数) 结果提示不存在共线性问题。

2.5 不良反应及其他

共有 10 例患儿出现轻度转氨酶升高年龄均为 3 岁以下,3 例出现白细胞轻度下降(2 例 3 岁以下,1 例 4 岁 2 月) 经过相应处理均恢复正常 (未停药)。副作用基本上出现于 3 岁以内说明年龄越小出现副作用可能越大,安全性越小。共有 72 例达到参考浓度,27 例发作频繁患儿住院期间发作有控制,小部分未达到参考值患儿发作也有减少。

3 讨论

血药浓度用于调整抗癫痫药物剂量,可提高用药的有效性和安全性。丙戊酸钠血药浓度影响因素较多,有剂型、合并用药、服药与采血时间<sup>[3~6]</sup>等。年龄、体重主要通过影响丙戊酸钠清除而影响血药浓度,随年龄增加丙戊酸钠清除率呈非线性下降,年龄小则清除率高,体重对清除率影响也存在相似趋势<sup>[7]</sup>。年龄、体重、身体状况、发作类型、原发或并发疾病及药物剂型等诸多因素,均可引起药动学个体差异。单位体重给予相同剂量的 VPA,体重小的患儿,药物排泄快,其给药剂量与血药浓度相关性更差<sup>[8]</sup>。我们研究发现年龄、体重、剂量、体表面积等对血药浓度有影响,由于影响因素众多难以一一考虑,临床用药往往只关注剂量、体重,对于年龄、年龄与剂

量及血药浓度之间的关系等其他因素影响缺乏认识或认识不够。这样往往导致血药浓度过高或过低,不利于癫痫的控制,给患者带来不良反应的风险。

有人指出单位体重给予相同剂量的丙戊酸钠,体重小的患儿药物排泄快,其给药剂量与血药浓度相关性更差<sup>[8]</sup>。研究发现体重小于10 kg组血药浓度与剂量低度相关,而体重大于30 kg组为中度相关<sup>[9]</sup>,说明体重对剂量与血药浓度的相关性有影响。出现这种现象考虑可能主要与不同体重药物清除速率不同有关,体重小药物代谢快,药物浓度低,血药浓度与剂量相关性低。也可能还与体重与剂量、年龄之间的交互效应有关。交互效应是指一个因素的效应因另一因素水平的改变而起的变化,也可以认为是因素间协同或拮抗效应,对于药物相互作用研究意义重大,本研究也同样需要。我们的交互效应图显示体重、年龄、剂量三者之间存在交互效应,年龄、体重等不同就出现血药浓度差异故引起不同体重组剂量与浓度相关性差异。方差分析发现年龄、体重、剂量之间的交互作用有显著统计学意义而且出现因剂量、年龄、体重各自水平不同而各异的三维交互效应图,可能也正是这种交互效应(这里还没有考虑其他因素导致的交互效应)导致血药浓度难以估计。临床上用药时需根据不同年龄、剂量、体重水平考虑交互效应,否则可能实际血药浓度结果并不理想,而且还可能因剂量过大导致不良反应。考虑交互效应有利于最大程度的利用各个因素对血药浓度的影响,尽量减少拮抗效应,优化用药方案。至于为何出现如此复杂的交互效应以及如何准确估计,还需要进一步研究。

国内有人通过57例患者的线性回归模型研究后认为体重、身高体重比、单位体重日剂量等影响血药浓度<sup>[7]</sup>,本回归模型结果与之相近,由于该模型病人数目少而且研究对象为学龄期儿童到成人(最小9岁最大53岁),所以结果略有不同。本研究发现年龄与体重、体表面积存在高度线性相关,多元回归分析时就存在多重共线性问题,由于样本数目大而且逐步回归法很好地消除了这种效应,这种情况下年龄、体重、体表面积哪项进入回归方程就具有随机性,三者对方程意义应该相近。由此可以得知剂量一定时年龄、体重、体表面积越小,血药浓度越低,与文献报道一致<sup>[8]</sup>。原因在于年龄(主要指婴儿期—儿童期不包括新生儿)越小,药物清除速率越快,血药浓度就越低,这种情况在3岁以下幼儿表现更为明显。用药应根据年龄、体重有所区别,小年龄、

低体重适当提高剂量,大年龄适当减低剂量做到个体化用药原则,另外根据方差分析结果还需要考虑交互效应问题,如本研究计算出的三维交互效应为负值需适当提高剂量以消除其对血药浓度的影响。此外本研究回归模型 $R^2$ 较小,通过回归预测血药浓度准确性比较低,不能应用于临床。说明还有非线性因素起作用(如时间),国内外多采用群体药动学PPK(population pharmacokinetic PPK)研究预测血药浓度,国际上主要采用非线性混合效应模型(NONMEM)法进行有关PPK的研究<sup>[10]</sup>。我们只是从线性因素的角度进行研究,工作还需更深入。

文献报道丙戊酸钠不良反应主要发生于3岁以下幼儿<sup>[11]</sup>,大年龄儿童少见,我们的结果与其一致。对于小年龄幼儿,想要达到有效血药浓度就需加大剂量,而剂量大就会带来不良反应问题,只能适度提高剂量。另外小部分患儿在低血药浓度时治疗也有一定效果,不应过分强调达到参考值。

综上所述,临床用药时需根据年龄、体重等因素并需考虑交互效应问题,做到个体化用药。

[参 考 文 献]

[1] 赵汉臣. 实用治疗药物监测手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002, 51-53.

[2] 姜德春,王丽. 用群体药代动力学预测癫痫儿童丙戊酸钠血药浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 19(6):447-450.

[3] 胡亚美,江载芳. 实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2004, 1851-1852.

[4] Cloud JC, Dutta S, Cao G, Walch JK, Collins SD, Granneman GR, et al. Valproate unbound fraction and distribution volume following rapid infusions in patients with epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2003, 53(1-2):19-27.

[5] Dutta S, Cloud JC, Granneman GR, Collins SD. Oral/intravenous maintenance dosing of valproate following intravenous loading: a simulation[J]. Epilepsy Res, 2003, 53(1-2):29-38.

[6] Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2006, 21(2):81-85.

[7] 黄春新,林慧,韩方璇,黄影柳,欧阳峰,梁月兰,等. 贝叶斯法估算丙戊酸钠药动学参数及个体化给药[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(4):324-329.

[8] 陈锦珊,杜青云,黄惠丽. 丙戊酸钠治疗小儿癫痫血药浓度监测与合理用药[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(7):424-426.

[9] 肇丽梅,邱枫,孙亚欣. 患儿口服丙戊酸钠后血药浓度与临床疗效分析[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(5):593-595.

[10] 姜德春,王丽,卢炜. 用NONMEM法建立中国癫痫儿童丙戊酸钠的群体药动学模型[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(4):291-294.

[11] 林庆. 实用小儿癫痫病学[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2004, 536-537.

(本文编辑:吉耕中)