

1例SCN2A基因突变致大田原综合征患儿的药学监护

王立峰, 阮芳, 虞慧华, 陆松伟, 杨云云

,,,,

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202405033>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

卡培他滨致小鼠手足综合征模型的建立及评价

Establishment of mouse model of hand-foot syndrome induced by capecitabine

药学实践与服务. 2024, 42(9): 385-388, 398 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202308045

1例炎症性肠病合并心房颤动患者的用药分析与监护

Pharmaceutical care of a patient with inflammatory bowel disease and atrial fibrillation

药学实践与服务. 2025, 43(10): 525-528 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202403004

机器学习在肾病综合征患者他克莫司个体化用药中的应用

Application of machine learning in individualized medication of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome

药学实践与服务. 2024, 42(6): 227-230, 243 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202310007

综合用药管理在糖尿病患者管理中的实践

The practice of comprehensive medication management in the management of diabetic patients

药学实践与服务. 2025, 43(10): 514-518, 524 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202402037

社区药学门诊服务对2型糖尿病患者的管理效果分析

Analysis of the management effect of community pharmacy outpatient service on patients with type 2 diabetes mellitus

药学实践与服务. 2025, 43(7): 357-361 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202407002

儿童伏立康唑的血药浓度与CYP2C19、CYP2C9和CYP3A5基因多态性的相关性研究

Correlation between plasma concentration of voriconazole and polymorphisms in CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A5 genes in children

药学实践与服务. 2026, 44(2): 76-79, 107 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202402020



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 个案报道 ·

1 例 SCN2A 基因突变致大田原综合征患儿的药学监护

王立峰, 阮芳, 虞慧华, 陆松伟, 杨云云 (海军军医大学第一附属医院药学部, 上海 200433)

[关键词]

[文章编号] 2097-2024(2026)00-0001-03

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202405033

SCN2A 基因(染色体 2q24.3), 编码电压门控钠离子通道 II 型(Nav1.2)的 $\alpha 2$ 亚基, 在中枢神经系统动作电位产生与传播中发挥关键作用^[1-2], SCN2A 基因突变可导致多种神经发育障碍, 不仅能导致癫痫, 还可以引起发育落后、孤独症谱系障碍、精神分裂症以及智力低下等其他神经系统疾病^[3]。既往研究^[4]发现 SCN2A 基因突变导致的癫痫表型谱较广泛, 不仅可以表现为良性癫痫, 还可以导致大田原综合征、West 综合征、Dravet 综合征以及其他癫痫性脑病。

大田原综合征是年龄依赖性癫痫性脑病的最早发病形式, 多数有严重的先天性脑发育异常或围产期脑损伤, 多在生后 3 个月内起病, 表现为频繁的强直痉挛性癫痫发作, 脑电图为特征性爆发抑制图形, 同时伴有严重的精神运动发育落后, 癫痫发作难以控制, 预后极差, 病死率高, 存活者可演变为 West 综合征和 Lennox-Gastaut 综合征。约 60% 的病例由 SCN1A、SCN2A 或 KCNQ2 基因突变引起, 其中, SCN2A 功能获得性突变可通过钠通道持续激活导致神经元超兴奋性, 此类患者对钠通道阻滞剂(如苯妥英钠)可能具有显著治疗应答。

本文报道了 1 例 SCN2A 基因突变导致大田原综合征的患儿, 由于大田原综合征患者对多种抗癫痫药物有耐药性, 因此, 临床药师参与该患者药学治疗全过程, 治疗过程中借助了治疗药物监测(TDM)优化了患儿的治疗方案, 以确保药物在安全有效的治疗范围内^[5], 为临床治疗 SCN2A 基因突变致大田原综合征提供依据。

1 患儿临床基本情况和治疗经过

患儿, 男, 年龄 26 日龄, 患儿系第一胎第一产

[作者简介] 王立峰, 药师, Tel: 13817955313, Email: niu-1989@163.com

[通信作者] 陆松伟, 本科, 主管药师, 研究方向: 药剂学, Tel: 13636523123, Email: chinalsw2000@163.com; 杨云云, 博士, 副主任药师, 研究方向: 临床药学、治疗药物监测和个体化给药, Tel: 13262246965, Email: 13262246965@163.com

(G1P1), 胎龄 36+4 周, 因孕母“胎心监护异常; 高危妊娠监督(胎儿股骨长小 6 周)”剖宫产娩出, 阿普加(Apgar)评分 10-10 分, 出生体质量 2 550 g, 生后逐渐出现气促、口吐泡沫入住新生儿科。患儿入院查体示: 体温 36.5℃, 脉搏 149 次/min, 呼吸 60 次/min。患儿神清, 易激惹, 反应一般, 口唇紫绀, 四肢末梢紫绀, 口吐泡沫, 呼吸急促, 双肺呼吸音粗糙, 可闻及湿性啰音, 心率律齐, 心前区 I/6 SM(心脏杂音分级), 腹平软, 四肢肌张力降低。

入院第 6 天, 患儿出现癫痫发作, 予以苯巴比妥注射液 6 mg q12 h ivgtt 治疗 3 d 后仍有癫痫发作, 加用左乙拉西坦 0.75 ml q12 h po 治疗, 完善辅助检查显示: 血氨 43.7 $\mu\text{mol/L}$, 胸片提示左肺透亮度减低, 心脏彩超提示房间隔缺损(II 孔、多孔型), 头颅 MRI 提示左侧侧脑室前角盘小出血灶, 视频脑电图提示爆发抑制, 诊断为大田原综合征。针对大田原综合征, 临床医生初始给药方案为口服左乙拉西坦口服液 0.75 ml q12 h、托吡酯片 1.37 mg q12 h 及苯巴比妥片 3.3 mg q12 h 联合抗癫痫治疗。

联合抗癫痫治疗 1 周后, 患儿癫痫仍无法控制, 考虑治疗效果不佳。临床行基因检测显示 SCN2A 基因突变(c.770T>C, p.Phe257Ser), 根据该基因致病特点临床医生拟加用奥卡西平口服液抗癫痫治疗。然而, 家属因奥卡西平相关不良反应拒绝使用。针对 SCN2A 基因突变相关的癫痫性脑病, 奥卡西平作为一种钠通道阻断剂, 在一些研究中显示出对携带 SCN2A 基因变异的癫痫患者可能有效。然而, 也有研究指出, 钠通道阻断剂可能在某些患者中加剧癫痫发作^[4]。

考虑到患儿现用的抗癫痫药物方案疗效不佳, 与家属沟通后逐渐减停苯巴比妥(图 1), 停用苯巴比妥后拟加用苯妥英钠抗癫痫治疗, 患儿 26 日龄, 体重 5.2 kg, 初始给药剂量为 5 mg/(kg·d), 给药后第 3 天, 测苯妥英钠血药浓度为 4 $\mu\text{g/ml}$, 期间患儿仍有频繁抽搐发作。苯妥英钠的有效治疗血药浓度通常在 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 之间^[6]。患儿目前的血药

浓度为 4 $\mu\text{g/ml}$, 低于有效治疗浓度范围, 这可能是导致患儿抽搐发作未得到控制的原因之一。因此, 临床药师建议需要增加苯妥英钠的剂量, 并考虑患儿体重增加情况, 以达到有效的血药浓度。由于苯妥英钠的半衰期约为 7~42 h, 需要一段时间才能达到稳态血药浓度, 因此, 临床药师建议苯妥英钠加量为 8 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (患儿体重为 5.25 kg), 调整剂

量后 3 d 监测血药浓度。3 d 后监测患儿血药浓度为 7 $\mu\text{g/ml}$, 患儿仍有抽搐发作, 临床药师再次建议将苯妥英钠剂量增加至 10 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ (患儿体重为 5.7 kg), 调整剂量后 3 d 血药浓度为 10.2 $\mu\text{g/ml}$, 血药浓度在有效治疗浓度范围内, 后续患儿未出现癫痫发作, 维持原方案继续治疗。患儿在该方案治疗后 5 d 出院, 患儿用药过程详见图 1。

药物	D6	D10	D13	D14	D15	D16	D18	D22	D24	D27
苯巴比妥	3.3 mg q12 h ivgtt			停用						
左乙拉西坦 口服液	0.75 ml q12 h po									
托吡酯片	1.37 mg q12 h po									
苯妥英钠片	/			5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$			8 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	10 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$		

图 1 患儿用药药力图

2 讨论

2.1 *SCN2A* 突变致癫痫的精准治疗策略

由于 *SCN2A* 基因突变导致的癫痫往往与钠通道功能的改变有关, 因此针对特定基因型的治疗可能更为有效。例如, 一些 *SCN2A* 突变导致 Nav1.2 通道功能增强, 表现为增益功能, 可能对钠通道阻断剂有更好的反应。因此, 对于这类患者, 可以考虑使用钠通道阻断剂进行治疗。尽管奥卡西平/卡马西平被推荐为 *SCN2A* 突变的一线药物, 但本例因家属顾虑不良反应未能应用。值得注意的是, 苯妥英钠通过选择性结合失活态钠通道, 显著降低通道再开放概率^[6], 其疗效可能与突变特异性通道动力学改变相关, 提示同类突变患者可优先考虑苯妥英钠。

2.2 新生儿苯妥英钠在 *SCN2A* 基因突变大田原综合征个体化给药

SCN2A 基因突变导致的癫痫性脑病多呈难治性, 同时 *SCN2A* 突变引起的大田原综合征表型多为功能增强型, 钠离子通道阻滞剂如奥卡西平、卡马西平、苯妥英钠、拉莫三嗪等能使 *SCN2A* 基因突变导致的癫痫发作缓解或减少, 但部分患儿无效, 可能与药物浓度未达标有关^[1]。

苯妥英钠是一种钠离子阻滞剂, 通过减少钠离子内流, 降低神经元的兴奋性, 从而控制癫痫发作。由于 *SCN2A* 基因突变引起的大田原综合征在临床表现和严重程度存在异质性, 因此个体化给药尤为重要。苯妥英钠在新生儿中的应用存在双重挑战: 一是 CYP2C9/CYP2C19 代谢酶活性随日龄动态变化, 导致剂量-浓度关系难以预测; 二是血脑屏障发育不成熟可能增加游离药物比例^[7]。

本例中 10 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 剂量下血药浓度 10.2 $\mu\text{g/ml}$ 虽仅达常规治疗窗下限 (10~20 $\mu\text{g/ml}$), 但仍实现完全无发作, 其机制可能涉及以下两方面: 一方面, 游离药物比例升高, 新生儿期低白蛋白血症可降低苯妥英钠蛋白结合率 (正常结合率 90%), 导致游离药物浓度显著增加 (即使总浓度偏低), 而本例未检测血清白蛋白水平及游离药物浓度。另一方面, 突变特异性通道敏感性增强: *SCN2A* 突变导致钠通道失活延迟 (功能获得性), 使神经元对钠通道阻滞剂的反应阈值降低。苯妥英钠通过优先结合失活态通道, 可能在该突变背景下产生超常疗效。

本例患儿前期三联抗癫痫治疗效果不佳, 可能是由于未联用钠离子通道阻滞剂, 根据 2015 年国际抗癫痫联盟推荐指南, 对于 *SCN2A* 基因突变相关的癫痫性脑病, 应考虑使用钠离子通道阻滞剂作为治疗手段。苯妥英钠不推荐用于 3 月以下婴儿, 是因为苯妥英钠的药代动力学特征在婴儿体内可能与成人不同, 且婴儿的代谢和排泄能力尚未完全发育, 可能会导致药物在体内积累, 增加毒副作用的风险。此外, 苯妥英钠的说明书中指出, 其最大剂量为 8 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 而有效治疗血药浓度范围仅为 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 。这意味着在婴儿中使用苯妥英钠需要非常谨慎, 以避免剂量过高导致的不良反应。因此, 在治疗 3 个月以下婴儿应用苯妥英钠需要密切监测血药浓度。

2.3 基于 TDM 剂量优化与安全性管理

本例中, 临床药师主导 TDM 流程 (每 3~5 d 测定血药浓度), 结合癫痫发作频率与脑电图演变, 逐步调整剂量。初始剂量阶段 5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$: 给药后第 3 天监测苯妥英钠血药浓度为 4 $\mu\text{g/ml}$, 低于治

疗窗(10~20 μg/ml),患儿仍频繁抽搐(5~6次/d)。医疗团队决定维持当前剂量并密切观察72h,排除其他诱因(如代谢紊乱或感染)。首次剂量调整为8 mg/(kg·d);增量后第3天血药浓度升至7 μg/ml,癫痫发作频率减少50%(2~3次/d)。经神经科评估未出现眼球震颤或共济失调等神经毒性体征后,临床药师建议继续上调剂量。目标剂量达成[10 mg (kg·d)];剂量调整后3d,血药浓度达到10.2 μg/ml(治疗窗下限),患儿癫痫发作完全终止。同期脑电图显示背景节律连续性改善,爆发-抑制模式消失。临床药师与医疗团队确认疗效后维持该剂量,并制定出院随访计划。

同时,监测患儿的不良反应。苯妥英钠的不良反应呈现剂量与时间依赖性特征:急性毒性(血药浓度>20 μg/ml)表现为眼球震颤、共济失调、意识障碍,慢性毒性(长期用药)表现为齿龈增生、骨代谢异常、巨幼红细胞贫血(叶酸拮抗效应)。

本例中患儿治疗周期短(累计用药14d),总浓度始终低于中毒阈值,且通过以下策略规避风险:①药学监护,每日监测生命体征、喂养耐受性及神经行为变化;②实验室筛查,基线及每周检测血红蛋白(维持120~130 g/L)、肝功能(ALT/AST无异常);③药物相互作用管理,停用苯巴比妥后,苯妥英钠代谢速率恢复正常,避免浓度波动。

3 总结

本研究首次证实苯妥英钠在SCN2A p.Phe257Ser突变新生儿中的剂量-效应关系,突破传统新生儿用药禁忌,为同类病例提供以下启示:SCN2A突变分型应作为抗癫痫药物选择的核心依据;新生儿苯妥英钠治疗需以TDM为基础,结合基因表型制定个体化目标浓度;

多学科协作模式可显著提升难治性癫痫救治成功率,特别是临床药师利用TDM保障了患儿的用药安全。

该患儿是一位SCN2A基因突变致大田原综合征患儿,其癫痫发作频繁且3种抗癫痫药物治疗后仍难以控制癫痫发作,在此情况下对患儿家属进行合理用药指导,加用苯妥英钠抗癫痫治疗,同时指导患儿家属如何观察药物副作用,交代用药和日常生活注意事项。该患儿经过治疗后癫痫发作得到有效控制,病情改善予以出院,考虑患儿需长期口服抗癫痫药物,嘱其定期到医院随访。本例SCN2A基因突变致大田原综合征患儿的药学监护实践表明,精准治疗和药学监护相结合,可以有效控制患儿病情,改善预后。

【参考文献】

- [1] 国志,郑芳,赵鹏军. 癫痫伴热性惊厥患儿SCN1A、SCN2A基因突变特点及表型分析[J]. 安徽医药, 2025, 29(2): 319-324.
- [2] 董晓立,李花,张佩琪,等. SCN2A基因突变所致癫痫的遗传和表型特点[J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(3): 274-280.
- [3] 孙明霞,华颖,王艳萍,等. 1例SCN2A基因突变早发癫痫性脑病的诊断及治疗[J]. 山东医药, 2022, 62(9): 66-68.
- [4] ZENG Q, YANG Y, DUAN J, et al. SCN2A-related epilepsy: the phenotypic spectrum, treatment and prognosis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 809951.
- [5] PATEL N, MADI P, MONTEIRO I, et al. The anesthetic management of a child with ohtahara syndrome and severe stridor: a case report[J]. *BMC Pediatrics*, 2024, 24(1): 434.
- [6] MOON JU, CHO KO. . Current pharmacologic strategies for treatment of intractable epilepsy in children[J]. *International Neurology Journal*, 2021, 25(Suppl 1): S8-18.
- [7] FALLAH MS, EUBANKS JH. Seizures in mouse models of rare neurodevelopmental disorders[J]. *Neuroscience*, 2020, 445: 50-68.

【收稿日期】 2024-05-14 【修回日期】 2025-03-14

【本文编辑】 蔺森