【临床研究】 · 综 述 ·

奥卡西平药物基因组学研究进展

柴长凤[1]，胡瑞宏[2]，毕晓莹[1]*
（1. 海军军医大学附属长海医院神经内科，上海 200433；2. 新疆喀什地区第一人民医院康复医学科，喀什 844000）

摘要：奥卡西平是新型抗癫痫药物，可以作为局灶性癫痫治疗的一线药物，是卡马西平的衍生物，耐受性明显高于卡马西平。药物基因组学研究表明，基因可以影响奥卡西平的药物代谢动力学。本文针对奥卡西平的药物基因组学，分别从药物发挥作用的靶点、分解代谢、转运清除及不良反应进行系统综述。

关键词：奥卡西平；抗癫痫药物；药物基因组学
中图分类号：R742.1；R971+.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188 (2018) 12-0850-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.12.012

Progress in oxcarbazepine on the pharmacogenomics

CHAI Chang-feng[1], HU Rui-hong[2], BI Xiao-ying[1]*
(*1. Department of Neurology, Changhai Hospital, Navy Medical School, Shanghai 200433;*
2. Department of Rehabilitation Medicine, The First People's Hospital of Kashgar District, Kashgar 844000,China)

Abstract: Oxcarbazepine is a new generation of antiepileptic drugs, which is approved as the monotherapy or adjunctive therapy for partial and secondarily generalised seizures. It can be used as a first-line drug for new diagnosis of epilepsy in adults. Pharmacogenomics studies had showed that the genes could affect oxcarbazepin pharmacokinetics. This review describes the oxcarbazepine from the pharmacogenomics point of view, including its action targets, catabolism, transport clearance and adverse reactions.

Key words: oxcarbazepine; antiepileptic drug; pharmacogenomics

奥卡西平是新一代抗癫痫药物，2000 年获得美国食品药品管理局批准用于治疗抗癫痫[1]，可单独应用，也可作为辅助治疗，是成人新诊断癫痫（尤其是未经治疗的局灶性癫痫患者）的一线药物选择[2-3]。奥卡西平是卡马西平的 10- 酮基衍生物，两者之间的药物代谢动力学（药动学）不一样，奥卡西平耐受性明显高于卡马西平[4]。实际临床应用发现，同一种癫痫发作类型，不同个体使用奥卡西平的剂量差别较大，引起这种差异的原因之一可能是基因突变[5]，其遗传基础之一是编码相关酶和受体的基因的多态性，因此不同的癫痫病例个体，对奥卡西平的最优化剂量存在一定的个体差异性[6]，且奥卡西平有效血药浓度波动范围在 5 ～ 30 μg/ml[7-8]，浓度范围比较窄。研究奥卡西平的药物基因组学，有利于临床更好地选择药物、调整药物剂量、减少药物不良反应等。

1 药动学基因组学研究进展

1.1 作用靶点

奥卡西平是卡马西平的衍生物，两者在化学结构上相似，药理机制为阻断电压敏感的钠离子通道[9]。电压门控性钠离子通道由 α- 和 β- 亚单位组成。α- 亚单位是电压门控钠离子通道主要的功能单位，

收稿日期：2018-07-11；**修回日期：**2018-09-11
作者简介：柴长凤，主治医师，研究方向：癫痫的病理生理机制和抗癫痫药物的作用机制。
通信作者：毕晓莹，科主任，主任医师，教授，研究方向：脑血管疾病、脑白质变性、抑郁症。

可单独发挥药理作用。哺乳动物的 α- 亚单位根据不同的组织特异性与生物物理学特性由 9 个基因编码，其中 Nav1.1、1.2、1.3 及 1.6 是成年哺乳动物大脑主要的亚型 [10]，分别由 *SCN1A*、*SCN2A*、*SCN3A* 和 *SCN8A* 基因所编码。其中 *SCN1A* 基因与癫痫相关性最高。*SCN1A* 基因位于 2 号染色体上，由 26 个外显子组成，其编码的 α- 亚基是钠离子通道的功能性单位，*SCN1A* 基因不同类型的突变可导致相应的 Nav1.1 蛋白结构和功能异常，进而改变神经元兴奋性诱发癫痫发作 [11]。

1.2 分解代谢

奥卡西平为无活性的前体药物，在肝脏内被胞质酶快速还原为有药理活性的单羟基氧化物即 10, 11- 二氢 -10- 羟 - 卡马西平 (MHD)[12]，MHD 分为 S- 型和 R- 型对映体，体内比例大约为 4 ∶ 1。动物试验证明，两者抗癫痫活性一致，但是药动学却不一致，既往的研究表明，S 型葡萄糖醛酸化代谢酶为葡萄糖醛酸转移酶 2 家族 B15(UGT2B15)，而 R 型葡萄糖醛酸化为葡萄糖醛酸转移酶 2 家族 B7(UGT2B7) 和葡萄糖醛酸转移酶 1 家族 A9(UGT1A9)[13]。文献研究表明，R 型葡萄糖醛酸化不受患者基因型及性别的影响，而性别和 *UGT2B15* D85Y 基因型是影响 S 型葡萄糖醛酸化的主要因素 [14]，这至少可以解释奥卡西平的葡萄糖醛酸化多样性的原因。

肝细胞核因子 4α(HNF4α) 属于核内激素超家族，在肝脏发育、肝细胞分化成熟过程中起重要调控作用，在肝脏中高表达，在其调控的基因中，有细胞色素 P450(CYP450)、UDP- 葡萄糖醛酸转移酶和磺基转移酶，从而使该转录因子在药物代谢控制中起关键作用 [15]。Zhou 等 [16] 报道，*HNF4α* 基因多态性 rs2071197 与拉莫三嗪的血药浓度相关。

CYP450 是肝脏微粒体混合功能的氧化酶，参与内源性物质的代谢、外源性物质的解毒以及前致癌物质的激活，在药物代谢中发挥重要的作用。CYP3A 是 CYP450 的重要亚族，是肝脏中最多的肝药酶，同属 CYP3A 家族重要成员且同源性较高的 CYP3A4、CYP3A5 在肝脏表达非常丰富，大约有 150 多种药物是其底物，约占全部药物的 50%。编码 CYP3A4 的基因位于染色体 7q21.3 ～ 22.1，编码 CYP3A5 位于染色体 7q21.1 ～ 22.1。奥卡西平代谢到其活性产物的过程属非酶诱导性，因此较少受 CYP450 代谢酶的影响，但仍存有少量的酶诱导或抑制作用 [17]，其对 CYP3A4/5 的活性具有诱导作用 [18]。有研究用肝细胞和 HepaRG 细胞在试管内测定奥卡西平代谢过程中 CYP450 酶系的影响，结果表明，CYP1A2、CYP2B6 及 CYP3A4 是主要的参与酶，奥卡西平可以诱导 CYP1A2、CYP2B6 及 CYP3A4[19]。体外试验证明，肝细胞和 HepaRG 细胞培育 72 h，在信使 RNA 水平进行测定，奥卡西平可以诱导 CYP1A2、CYP2B6 及 CYP3A4，10- 羟基奥卡西平可以诱导 CYP2B6 及 CYP3A4，但是并不诱导 CYP1A2，研究进一步证实，在 C10 位置，10- 酮基取代了双键是决定奥卡西平是否具有自我诱导的一个决定性因素 [20]。

1.3 转运清除

奥卡西平和 MHD 的主要清除途径是在葡萄糖醛酸基转移酶 (UGT) 的作用下，形成葡萄糖醛酸结合物随尿液排出。人类 22 个 UGT 被分为 5 个亚家族，目前与奥卡西平相关的研究较多的 UGT 酶系是 UGT1A 及 UGT2B。UGT1A 酶系是由 2 号染色体的一个单基因编码，其 5 个外显子中惟一不同的是第 1 个外显子，第 2 ～第 5 外显子是一样的 [21]。UGT2B 亚家族定位于 4 号染色体，由 6 个非共有的外显子编码 [22]。有研究证明，奥卡西平可以作为潜在的 UGT2B15 表型探针 [13]，而性别也可以影响 UGT2B15 的表达 [14]。

奥卡西平在体内代谢的另一个重要转运体是 ATP 结合盒式蛋白 (ABC) 转运体。P- 糖蛋白 (P-gp) 是由 ABC B 亚家族成员 1 转运蛋白基因 (*ABCB1*)，也叫多重耐药基因 1(*MDR1*) 编码表达 [23]。研究证实，P-gp 同样参与奥卡西平的代谢及排泄过程 [24]。第 26 外显子 C3435T rs1045642 是目前研究最多的 *ABCB1*

单核苷酸片段 (SNP)[25]。系统回顾及荟萃分析的结果显示，*ABCB1* C3435T 基因多态性尤其是 TT 基因型在难治性癫痫中发挥着重要的作用[26]。

研究证实，UGT2B15 D85Y 是主要的奥卡西平清除代谢酶，不受 UGT2B17 的影响[27]。Zhang 等[28]通过体外试验证明，P-gp 参与了奥卡西平的代谢过程，且携带 *ABCC2* c.1294G ＞ T 等位基因变异的患者与未携带者相比，需要更高剂量的奥卡西平。Ufer 等[29]研究表明，*ABCC2* rs2273697 型即 *ABCC2* 1249 ＞ G 的局灶性癫痫患儿对抗癫痫药物的应答较好，而 ABCC2-24C ＞ T 和 3972C ＞ T 的患者表现出耐药。Wang 等[30]报道奥卡西平单用或与左乙拉西坦、拉莫三嗪、丙戊酸钠联用，CYP3A4/5 和 *ABCB1* 基因变异可能并不参与奥卡西平的代谢和转运。此外，因为 CYP3A4/5 对奥卡西平的代谢无影响，而卡马西平则受 CYP3A4/5 的影响较大[28, 31]，故 CYP3A4/5 变异的局灶性癫痫患者可以选用奥卡西平。Ma 等[6]纳入 184 例接受奥卡西平单药治疗的癫痫患者开展研究，结果表明，携带 *SCN1A* IVS5-91G ＞ A，*UGT2B7* c.802T ＞ C 及 *ABCC2* c.1249G ＞ A 等位基因的变异者与未携带者相比，需要更高剂量的奥卡西平进行维持治疗。奥卡西平的剂量浓度比与 *SCN1A* IVS5-91 基因顺序有关，依次为 GG ＞ GA ＞ AA。*SCN1A*、*UGT2B7* 及 *ABCC2* 基因的多态性与奥卡西平的维持剂量相关，可以指导奥卡西平的个体化治疗。Lu 等[32]研究发现，携带 *UGT1A9* I399C ＞ 9 等位基因变异的患者与未携带者相比，MHD 浓度更低，且癫痫控制率低，因此可能需要更高剂量的奥卡西平进行治疗。Shen 等[33]纳入 116 例癫痫患者，评估 *ABCB1*、*ABCC2*、*UGT2B7* 及 *HNF4α* 基因变异对奥卡西平血药浓度和治疗癫痫的影响，结果表明，*ABCB1* rs1045642 多态性与标准化奥卡西平浓度及疗效有显著关联，CC 基因型血药浓度高于 CT 及 TT 型，携带 *ABCB1* rs1045642 纯合子 CC 基因型的患者对奥卡西平的疗效最好；*UGT2B7* rs7439366 可能影响个体对奥卡西平的敏感性，但对其浓度无明显影响，而 *ABCC2* rs2273697 及 *HNF4α* rs2071197 基因多态性对奥卡西平治疗浓度和疗效没有影响。

2 药物不良反应的基因组学研究

研究证实，口服抗癫痫药物最常见的不良反应是皮疹，而且是导致患者撤药的首要原因[34]。皮肤不良反应包括斑丘疹 (MPE)、高敏反应综合征 (HSS)、史 - 约综合征 / 中毒性表皮坏死松解症 (SJS/TEN)、伴随嗜酸性粒细胞增多及系统症状的药物疹 (DRESS)[35]。其中 SJS/TEN 是最严重的皮肤不良反应，通常具有致死性。芳香族类抗癫痫药物发生皮肤不良反应风险均很高。据统计，抗癫痫药物所致皮肤不良反应发生率约为 10%[36]，也有文献报道其发生率为 2.8%，MPE 的发生率更高[37]。数据显示，汉族人发生 SJS/TEN 的风险较高[38]。有研究发现，在中国癫痫患者中，卡马西平导致的 SJS/TEN 与 HLA-B*1502 阳性有强关联，该发现被随后进行的、针对亚裔人群（包括泰国、印第安、马来西亚、越南、新加坡及香港）的相关队列研究所证实[38-39]。因此，在亚裔人群中，HLA-B*1502 阳性与卡马西平导致的严重不良反应相关[40]。由于奥卡西平不经 CYP450 代谢成环氧化物，而环氧化物的产生可能与卡马西平的毒副作用相关，故而奥卡西平的耐受性较卡马西平好。据统计，奥卡西平相关严重不良反应的发生率约为 4% ～ 9%，有部分患者因为严重不良反应而停药[41-42]。曾有个案报道，HLA-B*1502 阳性患者在服用奥卡西平后发生严重的 SJS[43]。随后，Hung 等[44]研究发现，汉族人群中，HLA-B*1502 阳性是芳香族类抗癫痫药物包括奥卡西平以及卡马西平、苯妥英钠及拉莫三嗪等抗癫痫药物导致 SJS/TEN 的共同的基因基础。Hu 等[45]研究发现，汉族人群中，奥卡西平导致的 MPE 可能也与 HLA-B*1502 阳性有关。另有一项在中国展开的前瞻性、观察性研究共纳入 252 例南方汉族人群，随访 4 年，结果表明，与奥卡西平相关的皮肤不良反应发生率为 2%，且无严重皮肤不良反应发生[46]。此

外，该研究还发现，若患者既往有过敏史，则奥卡西平相关皮肤不良反应的发生率会增加。另有研究发现，HLA-B*1502 与奥卡西平相关 MPE 没有显著关系，而 HLA-B*3802 阳性可以预测是否会发生奥卡西平相关 MPE[47]。Chen 等 [48] 研究显示，亚裔人群中 HLA-B*1502 阳性与奥卡西平相关 SJS 强相关，但其严重程度要比卡马西平导致的 SJS 要轻。荟萃分析结果表明，HLA-B*1502 阳性可能与奥卡西平导致的严重不良反应相关，因此，HLA-B*1502 阳性可以用于评估服用奥卡西平后会不会发生 SJS、TEN 及 DRESS[49]。另一项来自韩国的研究表明，HLA-B*4002 及 HLA-DRB1*0403 阳性与奥卡西平相关 MPE 有关，而 HLA-B*1501 阳性则是保护因素 [50]。

文献报道，服用奥卡西平后出现严重及症状性低钠血症的发生率分别为 11.1% 和 6.8%，且女性患者发生率更高 [51]。其机制为奥卡西平促进抗利尿激素再吸收 [52]。抗利尿激素受体 2（*AVPR2*）基因由定位于 Xq28 号染色体的血管加压素 2 受体编码，较易发生逃离失活 [53]，这可以解释为什么女性服用奥卡西平后容易发生低钠血症的原因，但目前尚无与此相关的基因变异的研究报道。也有文献发现，低钠血症的发生与性别无关联，奥卡西平剂量越大，则低钠血症的发生风险越大 [54]。

3　结论

研究证实，在机体对药物的反应性方面，基因发挥了一定的作用 [5]。药物基因组学可探索药物治疗过程中个体的差异性。不同的个体有不同的基因，因此对不同的药物亦有不同的反应。本文针对奥卡西平的药物基因组学分别从药物发挥作用的靶点、分解代谢、转运、清除及不良反应几大方面进行系统综述，以期在临床应用奥卡西平时，能获取药物发挥最大效应的最佳剂量，提高疗效，减少不良反应。

参考文献：

[1] Gamble C, Williamson PR, Chadwick DW, *et al*. A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy[J]. Neurology, 2006, 66(9): 1310-1317.

[2] Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials[J]. Pharmacotherapy, 2000, 20(8 Pt 2): 152-158.

[3] Zou XM, Chen JN, An DM, *et al*. Efficacy of low to moderate doses of oxcarbazepine in adult patients with newly diagnosed partial epilepsy[J]. Seizure, 2015, 29: 81-85.

[4] Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs?[J]. Epilepsy Behav, 2004, 5(5): 627-635.

[5] Franco V, Perucca E. The pharmacogenomics of epilepsy[J]. Expert Rev Neurother, 2015, 15(10): 1161-1170.

[6] 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.

[7] Breton H, Cociglio M, Bressolle F, *et al*. Liquidchromatography-electrospray mass spectrometry determination of carbamazepine, oxcarbazepine and eight of their metabolites in human plasma[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2005, 828(1-2): 80-90.

[8] Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K, *et al*. Therapeutic drugmonitoring of old and newer anti-epileptic drugs[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(11): 1228-1255.

[9] Ambrosio AF, Soares-Da-Silva P, Carvalho CM, *et al*. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024[J]. Neurochem Res, 2002, 27(1-2): 121-130.

[10] Ragsdale DS. How do mutant Nav1.1 sodium channels cause epilepsy?[J]. Brain Res Rev, 2008, 58(1): 149-159.

[11] Catterall WA, Kalume F, Oakley JC. NaV1.1 channels and epilepsy[J]. J Physiol, 2010, 588(Pt 11): 1849-1859.

[12] Wellington K, Goa KL. Oxcarbazepine: an update of its effcacy in the management of epilepsy[J]. CNS Drugs, 2001, 15(2): 137-163.

[13] Court MH, Duan SX, Guillemette C, *et al*. Stereoselective conjugation of oxazepam by human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs): S-oxazepam is glucuronidated by UGT2B15, while R-oxazepam is glucuronidated by UGT2B7 and UGT1A9[J]. Drug Metab Dispos, 2002, 30(11): 1257-1265.

[14] Court MH, Hao Q, Krishnaswamy S, *et al*. UDP-

glucuronosyltransferase (UGT) 2B15 pharmacogenetics: UGT2B15 D85Y genotype and gender are major determinants of oxazepam glucuronidation by human liver[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 310(2): 656-665.

[15] Gonzalez FJ. Regulation of hepatocyte nuclear factor 4 alpha-mediated transcription[J]. Drug Metab Pharmacok, 2008, 23(1): 2-7.

[16] 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 Pharmacokinet, 2015, 30(4): 282-287.

[17] Flesch G. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine[J]. Clin Drug Investig, 2004, 24(4): 185-203.

[18] Högler W, Wudy SA, Luef G, *et al*. Oxcarbazepine accelerates cortisol elimination via cytochrome P450 3A4 induction[J]. Arch Dis Child, 2010, 95(12): 1065-1065.

[19] Andreasen AH, Brosen K, Damkier P. A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on CYP3A4[J]. Epilepsia, 2007, 48(3): 490-496.

[20] Sugiyama I, Murayama N, Kuroki A, *et al*. Evaluation of cytochrome P450 inductions by anti-epileptic drug oxcarbazepine, 10-hydroxyoxcarbazepine, and carbamazepine usinghuman hepatocytes and HepaRG cells[J]. Xenobiotica, 2016, 46(9): 765-774.

[21] Mackenzie PI, Bock KW, Burchell B, *et al*. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily[J]. Pharmacogenet Genomics, 2005, 15(10): 677-685.

[22] Finel M, Li X, Gardner-Stephen D, *et al*. Human UDP-glucuronosyltransferase 1A5: identification, expression, and activity[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 315(3): 1143-1149.

[23] 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.

[24] Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, *et al*. Membrane transporters in drug development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(3): 215-236.

[25] Tazzite A, Kassogue Y, Diakité B, *et al*. Association between *ABCB1* C3435T polymorphism and breast cancer risk: a Moroccan casecontrol study and meta-analysis[J]. Bio Med Cent Genet, 2016, 17(1): 126-126.

[26] Chouchi M, Kaabachi W, Klaa H, *et al*. Relationship between *ABCB1* 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in Epilepsy: updated systematic review and meta-analysis[J]. Bio Med Cent Neurol, 2017, 17(1): 32-32.

[27] He X, Hazarika S, Masse G, *et al*. Evidence for oxazepam as an *in vivo* probe of UGT2B15: oxazepam clearance is reduced by UGT2B15 D85Y polymorphism but unaffected by UGT2B17 deletion[J]. Br J Clin Pharmacol, 2009, 68(5): 721-730.

[28] Zhang C, Zuo Z, Kwan P, *et al*. *In vitro* transport profile of carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate, and their active metabolites by human P-glycoprotein[J]. Epilepsia, 2011, 52(10): 1894-1904.

[29] Ufer M, von Stülpnagel C, Muhle H, *et al*. Impact of *ABCC2* genotype on antiepileptic drug response in Caucasian patients with childhood epilepsy[J]. Pharmacogenet Genomics, 2011, 21(10): 624-630.

[30] Wang P, Yin T, Ma HY, *et al*. First analysis of the association between CYP3A4/5, *ABCB1* genetic polymorphisms and oxcarbazepine metabolism and transport in Chinese epileptic patients with oxcarbazepine monotherapy and bitherapy[J]. J Pharm Pharm Sci, 2015, 18(2): 258-265.

[31] Puranik YG, Birnbaum AK, Marino SE, *et al*. Association of carbamazepine major metabolism and transport pathway gene polymorphisms and pharmacokinetics in patients with epilepsy[J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(1): 35-45.

[32] Lu Y, Fang Y, Wu X, *et al*. Effects of *UGT1A9* genetic polymorphisms on monohydroxylated derivative of oxcarbazepine concentrations and oxcarbazepine monotherapeutic efficacy in Chinese patients with epilepsy[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(3): 307-315.

[33] Shen C, Zhang B, Liu Z, *et al*. Effects of *ABCB1*, *ABCC2*, *UGT2B7* and *HNF4* genetic polymorphisms on oxcarbazepine concentrations and therapeutic efficacy in patients with epilepsy[J]. Seizure, 2017, 51: 102-106.

[34] Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability[J]. Epilepsia, 2007, 48(7): 1360-1365.

[35] Toledano R, Gil-Nagel A. Adverse effects of antiepileptic drugs[J]. Semin Neurol, 2008, 28: 317-327.

[36] Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug-induced disease[J]. Lancet, 2000, 356(9238): 1339-1343.

[37] Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, *et al*. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs[J].

Neurology, 2007, 68(20): 1701-1709.

[38] Chung WH, Hung SI, Hong HS, *et al*. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome[J]. Nature, 2004, 428: 486-486.

[39] Pan RY, Dao RL, Hung SI, *et al*. Pharmacogenomic advances in the prediction and prevention of cutaneous idiosyncratic drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(1): 86-97.

[40] Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, *et al*. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. J Am Med Assoc Dermatol, 2013, 149(9): 1025-1032.

[41] Shorvon S. Oxcarbazepine: a review[J]. Seizure, 2000, 9(2): 75-79.

[42] Wang XQ, Lang SY, Shi XB, *et al*. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3 793 Chinese patients with epilepsy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(7): 862-865.

[43] Chen YC, Chu CY, Hsiao CH. Oxcarbazepine-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with HLA-B*1502 genotype[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23(6): 702-703.

[44] Hung SI, Chung WH, Liu ZS, *et al*. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(3): 349-356.

[45] Hu FY, Wu XT, An DM, *et al*. Pilot association study of oxcarbazepine-induced mild cutaneous adverse reactions with HLA-B*1502 allele in Chinese Han population[J]. Seizure, 2011, 20(2): 160-162.

[46] He N, Min FL, Shi YW, *et al*. Cutaneous reactions induced by oxcarbazepine in Southern Han Chinese: incidence, features, risk factors and relation to HLA-B alleles[J]. Seizure, 2012, 21(8): 614-618.

[47] Lv YD, Min FL, Liao WP, *et al*. The association between oxcarbazepine-induced maculopapular eruption and HLA-B alleles in a Northern Han Chinese population[J]. Bio Med Cent Neurol, 2013, 13: 75-75.

[48] Chen CB, Hsiao YH, Wu T, *et al*. Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians[J]. Neurology, 2017, 88(1): 78-86.

[49] Liu Y, Yu Y, Nie X, *et al*. Association between HLA-B*15:02 and oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reaction: a meta-analysis[J]. Pharmacogenomics, 2018, 19(6): 547-552.

[50] Moon J, Kim TJ, Lim JA, *et al*. HLA-B*40:02 and DRB1*04:03 are risk factors for oxcarbazepine-induced maculopapular eruption[J]. Epilepsia, 2016, 57(11): 1879-1886.

[51] Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, *et al*. Carbamazepine and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy[J]. Epilepsia, 2017, 58(7): 1227-1233.

[52] Berghuis B, de Haan GJ, van den Broek MP, *et al*. Epidemiology, pathophysiology and putative genetic basis of carbamazepine and oxcarbazepine-induced hyponatremia[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(9): 1393-1399.

[53] Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, *et al*. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(9): F931-F940.

[54] Lin CH, Lu CH, Wang FJ, *et al*. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy[J]. Clin Neuropharmacol, 2010, 33(6): 293-296.

（责任编辑：王　佳）

（上接第 838 页）

[7] 王家芳, 肖承文. 抗精神病药药物相关性肝损害的临床分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(30): 136-137.

[8] 陆福山, 邓书禄, 邓晶. 抗精神病药致药物性肝炎的调查分析[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(18): 88-88.

[9] 彭颂兴, 黎玉容, 付雪琼, 等. 药物性肝损伤的病因与临床分析[J]. 临床医药实践, 2012, 21(8): 586-587.

[10] Marwick KF, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review[J]. Clin Neuropharmacol, 2012, 35(5): 244-253.

[11] Slim M, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, *et al*. Hepatic safety of atypical antipsychotics: current evidence and future directions[J]. Drug Saf, 2016, 39(10): 925-943.

[12] 古丽·阿不都克然木, 王艳. 探讨长期服用抗精神病药的精神分裂症患者肝脏超声检查结果[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(31): 45-46.

（责任编辑：王　佳）