doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.002

·论著·

采用遗传-反向传播人工神经网络法构建新疆地区癫痫患儿拉考沙胺血药浓度预测模型

赵婷[1],孙岩[2],李红健[1],张惠兰[1],于静[2],冯杰[1],王婷婷[1],于鲁海[1](1. 新疆维吾尔自治区人民医院,新疆维吾尔自治区临床药学研究所,乌鲁木齐　830001;2. 北京儿童医院新疆医院,新疆维吾尔自治区儿童医院,乌鲁木齐　830001)

[摘要]**目的**:利用遗传-反向传播(GA-BP)人工神经网络法构建新疆地区癫痫患儿拉考沙胺(LCM)血药浓度的预测模型。**方法**:采用超高效液相色谱法测定 400 例癫痫患儿的 LCM 稳态血药浓度,收集患儿临床资料,提取相关数据,采用 GA-BP 人工神经网络法构建 LCM 血药浓度的预测模型。**结果**:模型验证结果显示,80 例预测浓度的平均预测误差(MPE)绝对值均<10%,预测误差(PE)绝对值<20%的比例是 100%,PE 绝对值<10%的比例是 92.50%,平均预测绝对误差(MAE)为 2.28%,提示 GA-BP 模型预测的准确度和精密度均较好,预测浓度和实测浓度的相关系数为 0.998,预测结果较理想。**结论**:应用 GA-BP 人工神经网络法预测 LCM 血药浓度是可行的,可应用于 LCM 个体化给药研究,促进临床合理用药。

[关键词]癫痫;拉考沙胺;血药浓度;遗传-反向传播人工神经网络
[中图分类号]R969.1　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2024)04-0004-05

Prediction Model of Lacosamide Plasma Concentration in Children with Epilepsy in Xinjiang by Genetic Algorithm-Back Propagation Artificial Neural Network Method

Zhao Ting[1], Sun Yan[2], Li Hongjian[1], Zhang Huilan[1], Yu Jing[2], Feng Jie[1], Wang Tingting[1], Yu Luhai[1](1. *People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Institute of Clinical Pharmacy of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi* 830001, *China*; 2. *Xinjiang Hospital of Beijing Children's Hospital, Children's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi* 830001, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To establish the prediction model of lacosamide (LCM) plasma concentration in children with epilepsy in Xinjiang by genetic algorithm-back propagation (GA-BP) artificial neural network method. **Methods**: Steady-state plasma concentration of LCM in 400 children with epilepsy was determined by ultra-high performance liquid chromatography. Clinical data of children were collected and extracted. GA-BP artificial neural network method was used to construct the prediction model of LCM plasma concentration. **Results**: Model validation results showed that the mean prediction error (MPE) absolute value of predicted concentration in 80 cases was <10%, the proportion of the absolute value of prediction error (PE) <20% was 100%, the proportion of the absolute value of PE<10% was 92.50%, and the mean absolute error (MAE) of prediction was 2.28%, suggesting that the GA-BP model predicted with good accuracy and precision. The correlation coefficient between the predicted concentration and actual measured concentration was 0.998, and the predicted results were satisfactory. **Conclusion**: GA-BP artificial neural network method is feasible to predict the plasma concentration of LCM, and can be applied to the study of individualized drug administration of LCM to promote rational drug use in clinic.

[**Keywords**] epilepsy; lacosamide; plasma concentration; genetic algorithm-back propagation artficial neural network method

拉考沙胺(lacosamide,LCM)属于新型抗癫痫药物(AEDs),用于≥4 岁癫痫患者部分发作的联合治疗[1-2]。儿科患者的器官和生理功能尚未发育成熟,药物在体内消除速率较快[3],加之患儿用药依从性较差,故临床为及时调整 LCM 给药剂量,有必要定期监测血药浓度。目前,我国新疆地区许多基层医疗机构无法开展 LCM 血药浓度监测工作,故建立 LCM 血药浓度预测模型具有重要意义。人工神经网络(artificial neural network,ANN)避免了传统药代动力学分析必须依赖于已知模型的弊端,减少了人为因素的干扰,从而极大地简化了传统药动学数据分析所需的建模工作,简便快捷,准确度高,拟和度好[4-6]。本研究拟借助 matlab(版本 R2018a)编程软件,结合遗传-反向传播(gentic algorithm-back propagation,GA-BP)神经网络法,尝试建立适合 LCM 个体化给药的前瞻性预测模型,初步为需要调整 LCM 剂量或无法进行 LCM 血药浓度监测的患儿提供血药浓度预测结果,从总体上提高新疆地区抗癫痫药物合理用药水平。

1　资料和方法

1.1　资料收集

本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准(KY2019120614)。回顾性收集 2019 年 10 月-2022

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目,编号 2016D01C097。
作者简介:赵婷(1990.06-),女,硕士,主管药师,主要从事体内药物分析和模型构建相关研究,E-mail:445839342@qq.com。
通信作者:于鲁海(1967.03-),男,硕士,主任药师,主要从事临床药学研究,E-mail:1523264450@qq.com。

年 4 月就诊于新疆维吾尔自治区人民医院儿科、新疆维吾尔自治区儿童医院神经内科并规律服用 LCM 的 4~18 岁癫痫患儿 400 例。纳入标准:(1)4~18 岁癫痫患儿;(2)民族为汉族或维吾尔族;(3)符合国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)最新的癫痫诊断标准[7];(4)严格遵医嘱服用 LCM 或联用其他抗癫痫药物进行治疗;(5)用药期间肝肾功能正常;(6)研究期间未接受透析、利尿等显著影响药物消除的治疗。排除标准:(1)进行性神经系统疾病;(2)相关研究资料缺失;(3)采血时间点不符合临床规范;(4)末次服药时间不明确;(5)同时使用抗癫痫药物种类 4 种及以上。

1.2 试剂和仪器

拉考沙胺片(Aesica Pharmaceuticals GmbH,每片 50 mg,国药准字 H20180062);拉考沙胺对照品(纯度≥98%,中国药品生物制品检定所,批号 QA/LBF/30);盐酸普萘洛尔对照品(内标物,纯度≥98%,中国食品药品检定研究院,批号 100783-200401);甲醇、甲酸(美国赛默飞世尔公司);磷酸二氢铵(天津市北联精细化学品开发有限公司);样本前处理蛋白沉淀剂(美国雅培公司)。超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司,型号 H-CLASS);BP221S 型电子天平(德国赛多利斯公司);S20K 型 pH 调节仪(上海梅特勒托利多公司)。

1.3 方法

所有患儿服用 LCM 的起始剂量为 2 mg/(kg·d),1 周后增至初始治疗剂量 4 mg/(kg·d),基于疗效和耐受性,可每周增加维持剂量,每次增加 2 mg/(kg·d)。逐步调整剂量直到获得疗效。以患儿服用维持剂量治疗时长至少 2 周后的稳态血药浓度作为考察指标。随访并收集患儿基本资料,如年龄、性别、民族、身高、体质量、病程、给药剂量、给药时长、患儿用药情况等。

1.4 LCM 血药浓度测定[8]

色谱柱:Waters ACQUITY UPLC BEH C_{18} 柱(2.1 mm×50.0 mm,1.7 μm);流动相 A 为乙腈,流动相 B 为乙酸铵溶液(10 mmol/L,甲酸调至 pH 4.1),A∶B= 20∶80;检测波长 240 nm,柱温 30 ℃,流速 0.2 mL/min,进样量 2 μL。方法学考察结果显示:LCM 和内标溶液的保留时间分别为 2.468 min 和 5.475 min。LCM 在 1.0~40.0 μg/mL 浓度(X)范围内与峰面积(Y)的线性关系良好(Y=0.049 4X+0.022 2,r=0.999 8),检测下限 0.5 μg/mL(S/N=4),定量下限 1.00 μg/mL(S/N=12)。日内精密度 1.88%~3.29%,日间精密度 2.33%~5.68%,准确度 88.75%~105.29%,提取回收率 96.58%~101.76%,LCM 血浆样品经处理后的室温稳定性、长期稳定性和冻融冻存稳定性均较好(bias<15%)。

所有患儿均于检测当日空腹抽取 1~2 mL 静脉血置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝采血管中,立即在 3 500 r/min 转速下低温(4 ℃)离心 5 min,离心后精密吸取血浆 100 μL,加入蛋白沉淀剂 200 μL,涡旋混合 60~90 s 后 12 000 r/min 低温高速离心 10 min,取上清液,过滤后进样测定,并根据内标法计算 LCM 稳态血药浓度。

1.5 网络输入和输出变量确定

根据临床治疗并结合相关文献资料[9-10],筛选出可能影响癫痫患儿 LCM 血药浓度的变量因素,即性别、民族、年龄、身高、体质量、体质量指数、给药剂量、病史、给药时长、联合用药、临床疗效、脑电图、不良反应和基因多态性共 14 个变量因素作为网络的输入变量,LCM 稳态血浆谷浓度作为网络的输出变量。

1.6 数据预处理

在进行网络训练之前,将输入和输出数据进行预处理。其中,性别赋值:男性为 1,女性为 2;民族赋值:汉族为 1,维吾尔族为 2;联合用药赋值:LCM 单药为 1,LCM 联合丙戊酸钠为 2,LCM 联合奥卡西平或拉莫三嗪为 3,LCM 联合左乙拉西坦为 4,LCM 联合其他抗癫痫药物为 5;临床疗效赋值:有效为 1,无效为 2;脑电图变量赋值:正常为 1,异常为 2;不良反应赋值:发生不良反应为 1,无不良反应为 2;*ABCB1 C3435T* 基因多态性赋值:CC 型为 1,CT 型为 2,TT 型为 3。利用 matlab(版本 R2018a)编程软件的 mapminmax 函数将原始数据做归一化处理,以消除输入变量之间由于数值差异造成的误差。

1.7 模型构建

本研究先利用 GA 搜索全局范围内的优化初值,然后以此作为 BP 算法的初始权值对网络进行训练,获得进一步优化的权值和阈值,直至完成 GA-BP 神经模型的构建。

1.8 模型验证[11]

用建立好的模型分别预测未参加建模癫痫患儿的 LCM 血药浓度,并与实际测定浓度进行比较,检验预测效果。具体检验指标:(1)考察预测浓度与实测浓度间的相关性,并作相关性散点图,以相关系数接近 1 者为佳;(2)以平均预测误差(mean prediction error, MPE)和预测误差(prediction error, PE)来评价模型预测的准确度;(3)以平均预测绝对误差(mean absolute prediction error, MAE)评价模型预测的精密度。相关公式如下。

$$PE = C_{预测值} - C_{实测值} \quad (1)$$

$$MPE = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{m} PE_i \quad MAE = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{m} |PE_i| \quad (2)$$

2 结果

2.1 一般资料

本研究纳入新疆地区癫痫患儿 400 例,其中男 234 例,女 166 例;年龄 4~18(7.61±3.82)岁;体质量指数(17.94±3.95)kg/m^2;LCM 剂量(7.94±2.41)mg/(kg·d),LCM 血药浓度(6.75±3.06)μg/mL。选取 320 例患儿(建模组)测定样本用于构建模型,随机分为训练组 220 例,测试组 100 例;另选取 80 例患儿(未建模组)测定样本,用于模型验证。患儿一般资料见表 1。

表 1　患儿一般资料

项目	总体样本（n=400）	建模组（n=320）	未建模组（n=80）
性别(男/女)	234/166	186/134	50/30
民族(汉族/维吾尔族)	283/117	232/88	53/27
年龄/岁	7.61±3.82	7.67±3.86	7.34±3.64
体质量/kg	30.61±15.80	30.63±15.76	30.55±16.06
体质量指数/(kg/m^2)	17.94±3.95	17.99±3.84	17.70±4.37
平均病史/年	2.77	2.90	2.25
脑电图异常/例(%)	320(80.00)	255(79.69)	65(81.25)
LCM 给药剂量/[mg/(kg·d)]	7.94±2.41	7.9±2.32	8.11±2.74
平均 LCM 给药时长/年	0.59	0.58	0.93
LCM 单药/例(%)	135(33.75)	100(31.25)	35(43.75)
LCM 联合丙戊酸钠/例(%)	77(19.25)	55(17.19)	22(27.50)
LCM 联合奥卡西平或拉莫三嗪/例(%)	62(15.50)	55(17.19)	7(8.75)
LCM 联合左乙拉西坦/例(%)	105(26.25)	92(28.75)	13(16.25)
LCM 联合其他 AEDs/例(%)	21(5.25)	18(5.63)	3(3.75)
临床治疗有效/例(%)	293(73.25)	234(73.13)	59(73.75)
发生不良反应/例(%)	146(36.50)	115(35.94)	31(38.75)
ABCB1 C3435T 基因多态性(CC/CT/TT)	158/190/52	115/155/50	41/33/6
LCM 血药浓度/(μg/mL)	6.75±3.06	6.73±3.00	6.82±3.30

2.2　血药浓度预测模型的建立

将 320 例测定样本作为训练组用于构建模型，将已筛选的可能影响癫痫患儿 LCM 血药浓度的 14 个因素作为网络输入变量，口服 LCM 达到稳态后的血浆谷浓度作为网络输出变量，建立一个 3 层的 BP 网络。经过多次运算和调试，确定 GA-BP 网络参数：隐含层节点个数为 18，初始学习率为 0.001，最终学习率为 0.000 1，动量系数为 0.9，最大训练次数为 1 000，遗传代数为 5 000，其他参数为默认值。

2.3　模型验证结果

用建立好的 GA-BP 模型预测未参加建模的 80 例癫痫患儿的 LCM 血药浓度，并与实际测定的 LCM 血药浓度进行比较。结果显示，80 例癫痫患儿预测浓度的 MPE 绝对值均<10%，PE 绝对值<20%的比例是 100%，PE 绝对值<10% 的比例是 92.50%（74/80），MAE 为 2.28%，提示 GA-BP 模型预测的准确度和精密度均较好。见图 1。

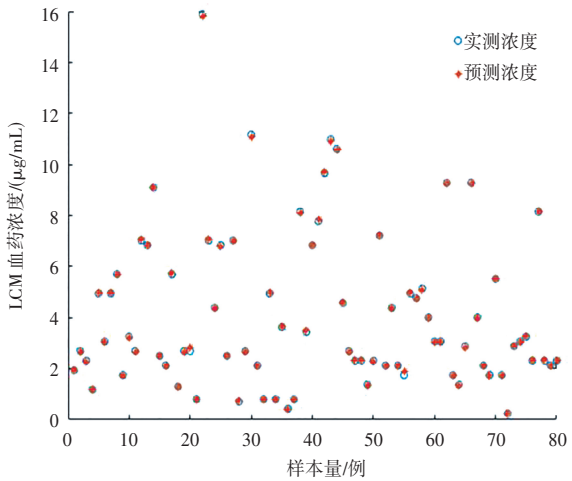

图 1　LCM 的预测浓度与实测浓度分布

2.4　LCM 实测浓度和 GA-BP 模型预测浓度的相关性

癫痫患儿口服 LCM 后血药浓度实测值和预测值之间的相关系数为 0.998，表明 GA-BP 网络预测患儿口服 LCM 后血药浓度结果较理想，可用于新疆地区癫痫患儿口服 LCM 后血浆谷浓度的前瞻性预测研究[11]。见图 2。

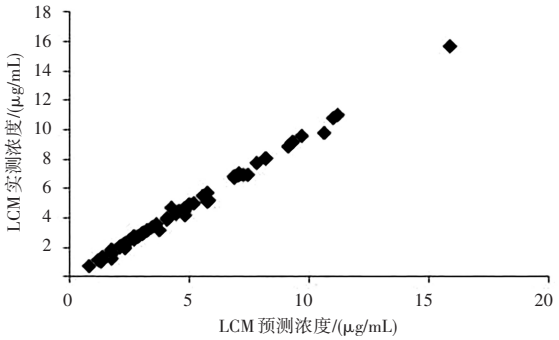

图 2　LCM 实测浓度和 GA-BP 模型预测浓度的相关性

3　讨论

3.1　ANN 在药动学研究中的优势

在药动学理论指导下的治疗药物浓度预测模型的传统分析方法（如单纯聚集法、房室模型、非线性混合效应模型程序法等）一直受很多因素的限制[12]，如获取准确的个体或群体药动学参数比较困难、计算公式复杂；药物在人体内的动力学过程个体差异大。这些限制决定了仅靠有限数学结构模型很难满足药动学预测的需要。在新一轮科技革命推动下，为了突破智能药学领域面临的关键科学问题，亟需加快推动临床药学服务和药事管理等与医药大数据、人工智能的深度融合。而 ANN 是 20 世纪 40 年代提出的一门交叉学科，是由大量简单处理单元以某种方式相互连接而成的模拟生物神经网络的结构和功能，对连续输入作出状态响应的动态信息处理系统[13]。与传统分析方法相比，ANN 在药动学研究中显示出独特的优势[4-5]：（1）ANN 可以对线性变量或非线性多变量在不设前提条件的情况下进行统计分析；（2）ANN 能把握数据的内在规律，为每位患者给出特定个性化预测值；（3）ANN 减少了人为因素的干扰。1991 年 Hussain A S 等[14]首次提出将 ANN 用于药学领域；Corringan B W 等[15]采用反向传播网络准确地预测出庆大霉素的血药浓度；Yamamura S[16]利用人工神经网络预测重症监护患者氨基糖苷类药物的血药浓度；吴妙莲等[17]用反向传播神经网络预测癫痫儿童血清丙戊酸浓度。这些研究都能够较好地服务于临床，为临床合理用药提供依据。

3.2　本研究在临床开展的必要性

目前新疆地区只有新疆维吾尔自治区人民医院开展了 LCM 治疗药物浓度监测工作，但新疆位于我国西北边陲，测定 LCM 血药浓度存在困难，其结果的获得存在一定滞后性，不能缩短临床医师调整 LCM 给药剂量的周期。因此，利用 ANN 建立 LCM 血药浓度预测模型

对于新疆地区癫痫患儿的抗癫痫治疗很有必要。本研究采用了 GA-BP 神经网络法构建了 LCM 血药浓度预测模型,通过对预测模型进行验证,结果显示该预测模型的准确度和精密度均较好,预测浓度和实测浓度间的相关性好,预测结果较理想。因此,本研究建立的 GA-BP 网络可用于癫痫患儿口服 LCM 后血浆谷浓度的前瞻性预测研究。

3.3 建模过程中的经验和需要改进的部分

3.3.1 *确定各个参数的方法* 本研究采用 Matlab 软件进行建模,首先利用 GA 搜索全局范围内的优化初值,然后以此作为 BP 算法的初始权值对网络进行训练,获得进一步优化的权值和阈值。然后选择 BP 网络法建立的个体对应自变量的回归模型的复相关系数作个体适应度函数;交叉率为 0.7,变异率为 0.01;在神经网络训练过程中,学习速率为 0.1,训练次数为 10 000,训练目标为 0.000 1,根据作用函数,按既定学习规则自动调节各层节点之间的连接权重,进行迭代,以使网络的实际输出值与目标值之间的误差<3.0%。经多次调试,直至获得最佳预测精度时,固定最优权重,即可进行 LCM 的血药浓度预测。经过多次调试,最终确定的 GA-BP 网络参数,隐含层节点个数初始确定为 18。在神经网络训练过程中,首先输入了训练组样本,设置构建参数,初始学习率为 0.001,最终学习率为 0.000 1,动量系数为 0.9,最大训练次数为 1 000,遗传代数为 6 000,其他参数为默认值。

3.3.2 *Matlab 运行中发现的需要改进的问题* (1)本研究结果显示,ANN 预测一定剂量范围内的血药浓度时,具有较高的准确性。但当给药剂量过高时,存在较大的误差(>20%)。因此,后期还需要继续收集给药剂量过高的患儿资料进行模型预测,看是否对总体结果产生影响。(2)由于 LCM 代谢酶基因多态性,药物相互作用以及样本量的限制,本研究的输入变量还不能完全代表所有影响 LCM 血药浓度的因素,若能获取准确的患者人口统计学数据以及详尽的代谢酶和转运体基因多态性数据资料,本研究的预测精确性将会得到很大的提高。(3)我们期望将神经网络与其他算法相结合,通过改进和优化神经网络的算法,以达到更好的血药浓度预测效果。

3.3.3 *方法运用经验* (1)按该方法要求,需事先将所有数据行归一化处理,使其值在 0~1。如果不行归一化处理,预测也可进行,但结果不甚理想,相关系数值反而低于多元线性回归分析法。(2)经过多次训练后,根据预测精度确定模型是否完成构建过程;一般情况,当精度合适(训练集预测精度与测试集预测精度接近)时,就可以保存最优的权值,进行血药浓度预测。(3)采用 GA-BP 神经网络法构建了 LCM 血药浓度预测模型成败的关键因素为输入和输出变量的准确性。如果学习和训练过程所依据的材料有误,则学习结果自然就不可靠,更勿论进行血药浓度的预测了。因此,我们必须要反复确保输入和输出变量结果的准确性。(4)尽管人工神经网络在药学研究的众多领域已显示出其独特的优越性,但 ANN 模型具有一定的局限性,如需要大量的训练数据和时间;ANN 属于机器学习领域,与药学领域相差甚远,同时具有两方面专业知识的研究者稀少;血药浓度预测涉及的影响因素众多,目前,血药浓度监测还没有普及,获取大量优质的血药浓度相关数据比较困难等。

本研究结果可以为需要调整 LCM 给药剂量但不能进行 LCM 血药浓度监测的患儿提供前瞻性血药浓度预测模型,为其临床快速、有效制定个体化给药方案提供了部分理论依据。本课题组已初步将该模型推广应用于无法开展治疗药物浓度监测的新疆基层医疗机构的癫痫患者,从总体上提高新疆地区抗癫痫治疗合理用药的水平。此外,影响 LCM 体内药动学的因素还很多,本研究筛选的 14 个输入变量还不能完全代表所有影响 LCM 血药浓度的因素,故建立更加完善预测模型还有待更深入的研究。

参考文献:

[1] European Medicines Agency. Vimpat (lacosamide) film-coated tablets. Summary of product characteristics [S]. 2017.

[2] US Food and Drug Administration. Vimpat (lacosamide) prescribing information [S]. 2013.

[3] KRASOWSKI M D. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications [J]. Pharmaceuticals, 2010, 3(6): 1909-1935.

[4] GÖREN S, KARAHOCA A, ONAT F Y, et al. Prediction of cyclosporine A blood levels: an application of the adaptive-network-based fuzzy inference system (ANFIS) in assisting drug therapy [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2008, 64(8): 807-814.

[5] KANG S H, POYNTON M R, KIM K M, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic models of remifentanil in healthy volunteers using artificial neural network analysis [J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64(1): 3-13.

[6] YAMAMURA S, KAWADA K, TAKEHIRA R, et al. Artificial neural network modeling to predict the plasma concentration of aminoglycosides in burn patients [J]. Biomed Pharmacother, 2004, 58(4): 239-244.

[7] SCHEFFER I E, BERKOVIC S, CAPOVILLA G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. Epilepsia, 2017, 58(4): 512-521.

[8] ZHAO T, LI H J, WANG T T, 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.

[9] 于静, 赵婷, 李红健, 等. 拉考沙胺治疗新疆地区儿童癫痫的临床疗效和安全性[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(5): 32-35.

[10] 任斌, 何秋毅, 许琼, 等. 人工神经网络预测肾移植受者霉酚酸体内暴露药量[J]. 药学学报, 2009, 44(12): 1397-1401.

[11] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫病分册[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 133-145.

[12] 邱枫, 何晓静, 肇丽梅, 等. 利用人工神经网络技术预测癫痫患儿服用卡马西平后体内药物浓度[J]. 中国医学工程,

2012(6): 18-19.
[13] YU J X, SHI L M, WANG R L, et al. Individual administration model for cyclosporine A established using artificial neural network [J]. Chin Pharm, 2018, 45(12): 927-930.
[14] HUSSAIN A S, YU X, JOHNSON R D. Application of neural computing in pharmacy-eutical product development [J]. Pharmaceutical research, 1991, 8(10): 1248-1252.
[15] CORRIGAN B W, MAYO P R, JAMALI F. Application of a neural network for gentamicin concentration prediction in a general hospital population [J]. Ther Drug Monit, 1997, 19(1): 25-28.
[16] YAMAMURA S. Clinical application of artificial neural network (ANN) modeling to predict pharmacokinetic parameters of severely ill patients [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2003, 55(9): 1233-1251.
[17] 吴妙莲, 朱正怡, 王珏. 基于反向传播神经网络的癫痫儿童血清丙戊酸浓度预测研究[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(10): 766-770.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2023-02-25　修回日期:2023-04-09)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.003

·论著·

4 例酪氨酸羟化酶基因突变致多巴胺反应性肌张力障碍分析

吉楠,铁晓玲 (西安交通大学附属西安市儿童医院,西安　710000)

[摘要]**目的**:提高临床医师对酪氨酸羟化酶基因(*TH*)突变致多巴胺反应性肌张力障碍的认识。**方法**:采用回顾性研究方法,分析我院 2019 年 8 月至 2021 年 1 月诊治的 4 例 *TH* 突变致多巴胺反应性肌张力障碍患儿的临床表现、治疗随访情况及基因特征。**结果**:4 例患儿均来自汉族,非亲缘关系,不同家系;男 3 例,女 1 例;3~6 月龄起病,均以运动发育落后起病,伴有面部表情及自主活动减少、情绪淡漠、不规则低热、鼻腔分泌物增多、眼睑下垂,动眼危象、流涎等表现,部分有晨轻暮重特点。4 例患儿均给予口服多巴丝肼片治疗,临床症状均有改善。4 例患儿共发现 6 种突变,均为复合杂合突变,其中 c.755T>C 突变未见相关文献报道。**结论**:*TH* 突变致多巴胺反应性肌张力障碍,多于 1 岁内起病,以肌张力异常及运动发育落后为主要症状,多巴丝肼治疗有效,早期发现并规范用药能取得较好临床效果。

[关键词]酪氨酸羟化酶基因;酪氨酸羟化酶缺乏症;多巴胺反应性肌张力障碍
[中图分类号]R746　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2024)04-0008-04

Analysis of 4 Cases of Dopamine-Responsive Dystonia Induced by Tyrosine Hydroxylase Gene Mutation

Ji Nan, Tie Xiaoling (*Xi'an Children's Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an*　710000, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To improve clinicians' knowledge of dopamine-responsive dystonia induced by tyrosine hydroxylase (*TH*) gene mutation. **Methods**: Retrospective study was conducted to analyze the clinical manifestations, treatment, follow-up and genetic characteristics of 4 children with dopamine-responsive dystonia induced by *TH* mutation. **Results**: All 4 cases came from different unrelated families of Han nationality in China, 3 males and 1 female, with onset at 3 to 6 months of age, all of whom had delayed motor development, accompanied by reduced facial expression and spontaneous activity, apathy, irregular low-grade fever, increased nasal secretions, blepharoptosis, oculomotor crisis and salivation, and some of them were characterized by morning lightness and evening heaviness. Four cases were treated with oral levodopa and benserazide tablets, and the clinical symptoms were improved. A total of 6 variants were found in 4 cases, all of which were compound heterozygous variants, with c.755T>C variant not reported in the relevant literature. **Conclusion**: Dopamine-responsive dystonia induced by *TH* mutation has onset within 1 year of age, with abnormal muscle tension and motor mental retardation as the main symptoms. Levodopa and benserazide treatment is effective, and early detection and standardized drug treatment can achieve better clinical efficacy.

[**Keywords**]tyrosine hydroxylase gene; tyrosine hydroxylase deficiency; dopamine-responsive myotonia

酪氨酸羟化酶缺乏症(tyrosine hydroxylase deficiency, THD)是由于酪氨酸羟化酶(TH)基因(*TH*, OMIM 191290)突变导致酶活性缺陷,从而引起的一系列多巴胺反应性肌张力障碍症候群,属常染色体隐性遗传病。*TH* 致病性突变会使酪氨酸羟化酶活性、结构稳定性及辅酶四氢生物蝶呤(BH4)的亲和力降低,进而引起多巴胺及儿茶酚胺合成障碍,导致一系列以锥体外系症状及自主神经功能紊乱为主的临床症候群,常见肌张力障

作者简介:吉楠(1990.12-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童生长发育障碍研究,E-mail: jinan1224@126.com。
通信作者:铁晓玲(1984.11-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童生长发育障碍研究,E-mail: 809183277@qq.com。