

广东省中山地区汉族精神类疾病患者 药物基因型及代谢表型分布研究^{*}

平军娇^{1a}, 高永双^{1b}, 邓顺顺^{1a}, 章杰^{1c}, 万静^{1c}, 杜宝国^{1c}, 钱刚²

(1. 中山市第三人民医院 a. 检验科; b. 药剂科; c. 早期干预科, 广东中山 528451;

2. 遵义医学院细胞生物学与遗传学教研室, 贵州遵义 563099)

摘要:目的 探讨中山地区汉族重症精神类疾病患者药物基因型及代谢基因型特征, 为重症精神疾病临床个体化选药提供代谢基因型临床参考。方法 随机选取2018年1月~2019年2月在中山市第三人民医院住院的患者155例, 根据ICD-10疾病诊断标准将患者分为: 精神分裂症组(A组, $n=95$)、心境障碍组(B组, $n=30$)和其他精神疾病组(C组, $n=30$)。采用飞行时间质谱检测技术, 分析纳入患者的药物基因型和代谢表型, 比较各基因型表型分布频率和特征。结果 155例样本中CYP2D6, CYP2C19和NAT2基因中间代谢型频率最多, 分别为50.9%, 52.9%和48.4%; CYP3A4基因全部为广泛代谢型(100%); CYP1A2基因发现两个表型, 即超快代谢型(50.3%)和广泛代谢型(49.7%); CYP3A5, UGT2B15, UGT2B7和FKBP5基因型中突变纯合型频率最多, 分别为51.6%, 45.8%, 53.6%和54.9%; 而MC4R和DRD2基因型中野生纯合型频率最高, 分别为61.9%和51.0%。HTR2A和HTR2C基因型在所测样本中突变杂合型频率最多, 分别为47.1%和99.4%。三组间基因代谢表型比较发现CYP2C19慢代谢型和NAT2基因慢代谢型差异有统计学意义($\chi^2=6.452\sim12.054$, 均 $P<0.05$); 三组间基因型比较发现CYP3A5基因野生纯合型、UGT2B15基因突变杂合型、MC4R基因突变杂合型和野生纯合型差异均有统计学意义($\chi^2=5.907\sim12.40$, 均 $P<0.05$)。结论 中间代谢型和突变纯合型分别是中山市重症精神类疾病患者药物基因型代谢表型及基因型的主要特征。

关键词: 药物基因组学; 精神分裂症; 心境障碍; 表型; 基因多态性

中图分类号: R749.3; R394.6 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)03-015-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.004

Research on Characteristics of Drug Genotypes and Metabolic Phenotypes in Chinese Han Patients with Severe Mental Illness in Zhongshan Area of Guangdong Province

PING Jun-jiao^{1a}, GAO Yong-shuang^{1b}, DENG Shun-shun^{1a}, ZHANG Jie^{1c},

WAN Jing^{1c}, DU Bao-guo^{1c}, QIAN Gang² (1a. Department of Clinical Laboratory;

1b. Department of Pharmacy; 1c. Department of Early Intervention,

Zhongshan Third People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528451, China; 2. Department

of Cell Biology and Genetics, Zunyi Medical University, Guizhou Zunyi 563099, China)

Abstract: **Objective** To map the characteristics of drug genotypes and metabolic phenotypes in Chinese Han patients with severe mental illness in Zhongshan city. **Methods** 155 patients with severe mental illnesses were randomly involved and phenotypic analysis for drug genotypes and metabolic phenotypes based on exfoliated cells from patients' cheek were determined by time-of-flight mass spectrometry. The frequencies of individual genotype were calculated and the genetic characteristics were compared in the diagnosis-specific groups, including schizophrenia group (A), mood disorder group (B) and other mental illnesses group (C). **Results** The frequencies of intermediate homozygous in CYP2D6, CYP2C19 and NAT2, were mostly found in 50.9%, 52.9% and 48.4% respectively. Frequency of widely metabolic phenotype were found at CYP3A4 genes predominately (100%). There were two phenotypes in CYP1A2, namely, ultrafast metabolic type (50.3%) and extensive metabolic type (49.7%). Most of homozygous genotypes were identified in CYP3A5, UGT2B15, UGT2B7 and FKBP5 with frequencies of 51.6%, 45.8%, 53.6% and 54.9% respectively. The frequencies of wild homozygotes in MC4R and DRD2 genotypes were 61.9% and 51.0% respectively. There were the most mutation heterozygosity frequencies in HTR2A and HTR2C genotypes, which were 47.1% and 99.4% respectively. Metabolic phenotype comparison among the three groups showed significant differences in CYP2C19 slow metabolic type, NAT2 slow metabolic type ($\chi^2=6.452\sim12.054$, all $P<$

^{*} 基金项目: 广东省医学科学技术研究项目(2017102391011374)。

作者简介: 平军娇(1987—), 女, 硕士研究生, 主管检验师, 研究方向为精神类疾病分子生物学, E-mail: pingjunjiao@126.com。

通讯作者: 杜宝国。

0.05). Genotype comparison among the three groups showed significant differences in CYP3A5 wild homozygous type, UGT2B15 mutation heterozygous type, MC4R mutation heterozygous type and wild homozygous type ($\chi^2 = 5.907 \sim 12.40$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The intermediate homozygous and homozygous genotype are main characteristics for either drug genotypes or metabolic phenotypes for Chinese Han patients with severe mental illnesses at Zhongshan city.

Keyword: pharmacogenomics; schizophrenia; mood disorders; phenotypic; genetic polymorphism

药物是精神分裂症、双相情感障碍等重性精神疾病的临床主要治疗方法。目前,重性精神疾病的药物治疗有效率仅为30%~50%,这不仅阻碍了患者的疾病康复,同时增加了患者家庭的经济负担^[1]。在影响药物疗效的诸多因素中,抗精神病药物相关受体效应基因表型和肝脏药物代谢酶基因特征是影响药物生物学活性和体内代谢速率的关键因素。受体效应表型的基因多态性参与了重性精神疾病发病过程并部分影响了抗精神病药物的受体结合程度。I相代谢和II相代谢能力的个体差异性维持精神病治疗药物有效血药浓度的基础条件。既往研究结果证实,肝脏I相代谢主要由细胞色素氧化酶(CYP450)和N-乙酰基转移酶2(N-acetyltransferase 2, NAT2)承担。其中,CYP450酶系及其多种同工酶(CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5和CYP1A2)参与了绝大多数精神科药物的代谢过程^[2]。细胞色素氧化酶活性的个体差异主要受其基因多态性影响。少量研究发现,II相代谢中的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDP glucuronosyl transferase, UGT)酶系家族成员(UGT2B7和UGT2B15)主要参与了丙戊酸钠、卡马西平等情感稳定剂的代谢过程,其基因突变类型可能与药物的不良反应或中毒有关^[3]。

既往关于精神疾病患者药物代谢酶类基因学研究多存在目标基因范围局限、基因位点缺乏临床相关性、疾病研究病种单一等不足,尚缺乏多种精神疾病间基因组学特征的研究结果。本研究拟利用基因组学分析技术,同时对精神类疾病患者进行基因组学(包括8个药物代谢基因及5个药物效应基因)检测,分析中山市重性精神疾病中药物基因型及代谢表型分布特征,分析疾病间的基因表型差异,为临床重性精神疾病的个体化治疗提供基因组学研究依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2018年1月~2019年2月在中山市第三人民医院住院患者155例,其中精神分裂症患者95例,对其临床资料进行回顾性分析。男性62例,女性33例,平均年龄37.68岁。所有患者均为汉族,且居住于中山地区,符合《国际疾病分类》第10版(ICD-10)精神分裂症诊断标准,排除

并发有其他精神障碍患者。该研究患者均已签署知情同意书,将此精神分裂症患者设为研究组A。心境障碍患者30例,对其临床资料进行回顾性分析。男性19例,女性11例,平均年龄38.45岁。所有患者均为汉族,且居住于中山地区,符合《国际疾病分类》第10版(ICD-10)心境障碍诊断标准,排除并发有其他精神障碍患者。将此心境障碍患者设为研究组B。精神类疾病患者(排除精神分裂症和心境障碍患者)30例,对其临床资料进行回顾性分析。男性16例,女性14例,平均年龄33.40岁,所有患者均为汉族,且居住于中山地区,此类患者为研究组C。

本研究经本院医学伦理委员会批准,所有受试者均知情同意。

1.2 试剂和仪器 本研究共对13个基因的多态性进行检测,包含8个药物代谢基因及5个药物效应基因。本研究采用Agena Bioscience MassARRAY DNA质谱基因分析系统、AB Sciex 3200MD液质串联(LC/MS/MS)三重四级杆质谱系统、Thermo Fisher Applied Biosystems 7500实时荧光定量PCR系统、飞行时间质谱仪等来进行检测,仪器分析系统和检测由上海康黎医学检验所提供。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:本研究所用实验标本为口腔拭子,从采样盒内取出口腔拭子套管,小心撕开外包装,拔掉保护套,握住手柄,将棉棒头放入口内腮帮处,分别由两侧上下刮蹭并旋转棉棒10~20次左右,刮取口腔内脱落细胞,将保护套盖回。

1.3.2 标本DNA提取:使用天根生化的DNA提取试剂盒(离心柱型)来提取基因组,具体操作步骤参照试剂说明书。

1.3.3 PCR扩增:采用Agena公司全套iPLEX Pro基因分型试剂盒进行PCR反应,PCR反应程序为:95℃预变性2 min,95℃变性30 s,60℃退火30 s,72℃延伸60 s,进行45次循环;最后72℃延伸5 min,4℃保存。

1.3.4 SAP反应:PCR反应结束后,将PCR反应液中每孔加入SAP buffer:0.17 μ l, SAP Enzyme:0.3 μ l, ddH₂O:1.53 μ l。反应程序为:37℃40 min,85℃5 min,4℃保存。

1.3.5 单碱基延伸反应:反应体系为纯化后PCR

产物 7 μl , iPLEX 缓冲液 0.2 μl , iPLEX 特异性终止反应液 0.2 μl , 延伸引物 0.94 μl , iPLEX 酶 0.041 μl , ddH₂O 0.619 μl 共 9 μl 。反应条件为: 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 30 s; 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 s, 52 $^{\circ}\text{C}$ 退火 5 s, 80 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 s, 共进行 40 次循环(其中 52 $^{\circ}\text{C}$ 退火 5 s 及 80 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 s 进行 5 次循环); 最后 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 3 min。样本脱盐调节及点样到芯片。

1.3.6 质谱结果分析: 采用 TyperAnalyzer 软件分析基因分型数据。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理, 组间药物基因型及表型比较用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物基因多态性检测位点 本研究共检测 8

个药物代谢基因的多态性和 5 个药物效应基因的多态性, 药物代谢基因分别为: CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP3A5, N-乙酰基转移酶 2 (N-acetyltransferase 2, NAT2), 葡萄糖醛酸转移酶 2B7 (glucuronosyltransferase, UGT2B7) 和葡萄糖醛酸转移酶 2B15 (glucuronosyltransferase, UGT2B15)。药物效应基因分别为: 黑素皮质素受体-4 (melanocortin-4 receptor, MC4R), 多巴胺 D2 受体 (dopamine D2 receptor, DRD2), 5-羟色胺受体 2A (5-hydroxytryptamine, HTR2A), 5-羟色胺受体 2C (5-hydroxytryptamine, HTR2C) 和他克莫司结合蛋白 (FK506 binding protein 5, FKBP5)。13 个药物基因多态性检测位点, 见表 1。

表 1 药物基因多态性检测位点

基 因	检测位点
CYP2D6	rs5030865, rs5030867, rs201377835, rs35742686, rs1080985, rs5030655, rs5030862, rs1135835, rs1081003, rs774671100, rs28371706, rs5030865, rs1065852, rs3892097, rs28371725, rs16947, rs1135840
CYP1A2	rs2069526, rs2069514, rs12720461
CYP3A4	rs67666821
CYP2C19	rs4244285, rs12248560, rs4986893
CYP3A5	rs776746
NAT2	rs1208, rs1799929, rs1041983, rs1801280, rs1799930
UGT2B15	rs1902023
UGT2B7	rs7439366
MC4R	rs489693
DRD2	rs1799978, rs1800497, rs1079597
HTR2A	rs7997012
HTR2C	rs1414334
FKBP5	rs4713916

2.2 精神类药物基因代谢表型分布 经检测结果分析, 155 例(男性=97 例, 女性=58 例)精神病患者 5 个药物基因代谢表型分布频率见表 2。CYP2D6, CYP2C19 和 NAT2 基因中间代谢型频

率最多, 其次为广泛代谢型; CYP3A4 基因表型全部为广泛代谢型; CYP1A2 基因只发现两个表型, 即超快代谢型和广泛代谢型, 频率分别为 50.3% 和 49.7%。

表 2 药物基因代谢表型分布频率[$n(\%)$]

基 因	超快代谢型			广泛代谢型			中间代谢型			慢代谢型		
	男	女	合计	男	女	合计	男	女	合计	男	女	合计
CYP2D6	3(3.1)	3(5.2)	6(3.9)	46(47.4)	23(39.7)	69(44.5)	47(48.5)	32(55.2)	79(51.0)	0(0)	1(1.7)	1(0.6)
CYP2C19	1(1.0)	1(1.7)	2(1.3)	32(33.0)	19(32.8)	51(32.9)	52(53.6)	30(51.7)	82(52.9)	12(12.4)	8(13.8)	20(12.9)
NAT2	0	0	0	45(46.4)	21(36.2)	66(42.6)	42(43.3)	33(56.9)	75(48.4)	10(10.3)	4(6.9)	14(9.0)
CYP3A4	0	0	0	97(100)	58(100)	155(100)	0	0	0	0	0	0
CYP1A2	50(51.5)	28(48.3)	78(50.3)	47(48.5)	30(51.7)	77(49.7)	0	0	0	0	0	0

2.3 精神类药物基因型分布 见表 3。经检测结果分析, CYP3A5, UGT2B7, UGT2B15 和 FKBP5

基因型中突变纯合型频率最多, 其次为突变杂合型, 野生纯合型频率最少。MC4R 和 DRD2 基因

型中野生纯合型出现频率最高,其次为突变杂合型,突变纯合型出现频率最少;HTR2A 基因突变杂合型出现频率最高,HTR2C 基因型在所测样本

中突变杂合型频率为 99.4%,只出现 1 例突变纯合型。

表 3 药物基因型分布频率[n(%)]

基 因	突变杂合型			突变纯合型			野生纯合型		
	男	女	合计	男	女	合计	男	女	合计
CYP3A5	35(36.1)	22(37.9)	57(36.8)	52(53.6)	28(48.3)	80(51.6)	10(10.3)	8(13.8)	18(11.6)
UGT2B7	41(42.3)	22(37.9)	63(40.6)	51(52.6)	32(55.2)	83(53.5)	5(5.2)	4(6.9)	9(5.8)
UGT2B15	31(32.0)	27(46.6)	58(37.4)	50(51.5)	21(36.2)	71(45.8)	16(16.5)	10(17.2)	26(16.8)
MC4R	30(30.9)	23(39.7)	53(34.2)	3(3.1)	3(5.2)	6(3.9)	64(66.0)	32(55.2)	96(61.9)
DRD2	29(29.9)	21(36.2)	50(32.3)	12(12.4)	10(17.2)	22(14.2)	56(57.7)	23(39.7)	79(51.0)
HTR2A	46(47.4)	27(46.6)	73(47.1)	48(49.5)	24(41.4)	72(46.5)	3(3.1)	7(12.1)	10(6.5)
HTR2C	97(100)	57(98.3)	154(99.4)	0	1(1.7)	1(0.6)	0	0	0
FKBP5	43(44.3)	13(22.4)	56(36.1)	48(49.5)	37(63.8)	85(54.8)	6(6.2)	8(13.8)	14(9.0)

2.4 组间药物基因代谢表型差异分析 见表 4。本研究入组精神分裂症患者 95 例(A 组),心境障碍患者 30 例(B 组),其他精神类疾病 30 例(C 组),对其进行药物代谢基因表型差异性分析。经

三组间差异性统计分析发现 CYP2C19 基因慢代谢型和 NAT2 基因慢代谢型组间差异有统计学意义($P=0.002,0.040$)。

表 4 组间药物基因代谢表型分析[n(%)]

基 因	组别	A 组(n=95)	B 组(n=30)	C 组(n=30)	χ^2	P
CYP2D6	超快代谢型	3(3.2)	1(3.3)	2(6.7)	2.462	0.292
	广泛代谢型	40(42.1)	16(53.3)	13(43.3)	1.609	0.447
	中间代谢型	51(53.7)	13(43.3)	15(50.0)	1.265	0.531
	慢代谢型	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	—	—
CYP2C19	超快代谢型	0(0.0)	1(3.3)	1(3.3)	—	—
	广泛代谢型	30(31.6)	11(36.7)	10(33.3)	0.412	0.814
	中间代谢型	52(54.7)	17(56.7)	13(43.3)	1.885	0.390
	慢代谢型	13(13.7)	1(3.3)	6(20.0)	12.054	0.002
NAT2	超快代谢型	0(0.0)	0(0.0)	10(0.0)	—	—
	广泛代谢型	43(45.3)	9(30.0)	14(46.7)	4.126	0.120
	中间代谢型	45(47.4)	16(53.3)	14(46.7)	0.490	0.783
	慢代谢型	7(7.3)	5(16.7)	2(6.7)	6.452	0.040
CYP1A2	超快代谢型	42(44.2)	17(56.7)	19(63.3)	3.451	0.178
	广泛代谢型	53(55.8)	13(43.3)	11(36.7)	4.162	0.125
	中间代谢型	0	0	0	—	—
	慢代谢型	0	0	0	—	—

2.5 组间药物基因型差异分析 见表 5。CYP3A5 基因野生纯合型,UGT2B15 基因突变杂合型,MC4R 基因野生纯合型和突变杂合型组间差异有统计学意义($P=0.02,0.029,0.048,0.049$)。

3 讨论 遗传因素对抗精神病药物疗效的影响至关重要,药物基因组学随着分子遗传学技术的日新月异得到快速发展,目前多种抗精神病药物添加了药物基因组学的信息,逐渐成为指导临床合理用药的必要手段和强有力的工具。

由于药物基因的变异引起药物在体内药效及代谢过程改变,进而引起临床治疗效果改变和产生药物不良反应,本研究综合国内外精神类药物基因的有关报道,对 13 个药物基因的多态性进行检测。CYP2C19 和 CYP2D6 参与多种抗精神病药物在体内的代谢,其基因具有高度遗传多态性^[4]。CYP2C19 功能缺失型等位基因表现为慢代谢型,会导致酶活性降低和代谢能力下降,常规剂量药物治疗出现较高血药水平,且存在着广泛的地域和种

族差异^[5-8],因此调查不同人群的 CYP2C19 基因多态性的分布特征有助于指导临床用药。本研究结果提示中山地区精神分裂症患者中有较多的慢代谢型,在使用经 CYP2C19 基因代谢的药物时,应结合患者基因代谢类型和血药浓度水平调整药物剂量。研究发现 CYP2D6 是细胞色素 P450 家族中唯一不能被诱导的酶,参与了抗精神分裂症药和抗抑郁药在体内的代谢^[9]。CYP2D6 基因在不同国家和地区中各代谢型的分布比例不同^[10-11],据文献统计在亚洲人口中 50% 表现为中间代谢型 (IMs)^[12],仅 1% 左右出现慢代谢型 (PMs),而西方人口中表现出较多的 PMs 型。本研究结果提示

51.5% 的精神类患者在服用经 CYP2D6 代谢的药物时存在药物代谢速率减慢,血药浓度升高,因此应结合患者的代谢类型调整药物剂量。NAT2 在肝脏内可参与多种药物的代谢,并可引起肝损害^[13],国内对精神类疾病 NAT2 基因多态性的研究鲜见,本研究结果推测 57.4% 的患者在服用经 NAT2 代谢的药物时会出现药物代谢减慢,药物浓度升高导致药物不良反应风险增加,应结合血药浓度监测,必要时更换其他药物。组间比较发现 NAT2 基因慢代谢型有统计学差异,心境障碍组有较多的慢代谢型患者,因此心境障碍患者应密切观察临床治疗效果和不良反应的发生。

表 5 组间药物基因型分析[n(%)]						
基 因	组别	A 组(n=95)	B 组(n=30)	C 组(n=30)	χ^2	P
CYP3A5	突变杂合型	37(38.9)	10(33.3)	10(33.3)	0.686	0.710
	突变纯合型	47(49.5)	14(46.7)	19(63.3)	2.712	0.258
	野生纯合型	11(11.6)	6(20.0)	1(3.3)	12.40	0.02
UGT2B7	突变杂合型	39(41.1)	11(36.7)	13(43.3)	0.463	0.793
	突变纯合型	52(54.7)	16(53.3)	15(50.0)	0.241	0.887
	野生纯合型	4(4.2)	3(10.0)	2(6.7)	2.571	0.276
UGT2B15	突变杂合型	42(44.2)	9(30.0)	7(23.3)	7.072	0.029
	突变纯合型	42(44.2)	14(46.7)	15(50.0)	0.383	0.826
	野生纯合型	11(11.6)	7(23.3)	8(26.7)	5.839	0.054
MC4R	突变杂合型	31(32.6)	14(46.7)	8(26.7)	5.907	0.049
	突变纯合型	4(4.2)	2(6.7)	0(0.0)	0.818	0.366
	野生纯合型	60(63.2)	14(46.7)	22(73.3)	6.239	0.048
DRD2	突变杂合型	33(34.7)	11(36.7)	6(20.0)	5.630	0.060
	突变纯合型	17(17.9)	4(13.3)	5(16.7)	0.875	0.646
	野生纯合型	45(47.4)	15(50.0)	19(63.3)	2.712	0.258
HTR2A	突变杂合型	47(49.5)	13(43.3)	13(43.3)	0.721	0.697
	突变纯合型	42(44.2)	15(50.0)	15(50.0)	0.500	0.779
	野生纯合型	6(6.3)	2(6.7)	2(6.7)	0.105	0.949
FKBP5	突变杂合型	31(32.6)	12(40.0)	12(40.0)	0.867	0.648
	突变纯合型	54(56.8)	16(53.3)	16(53.3)	0.196	0.907
	野生纯合型	10(10.5)	3(10.0)	2(6.7)	0.929	0.629

CYP3A 是药物代谢反应中主要的限速酶,其中 CYP3A5 参与了约 50% 常用药物的代谢,是 CYP3A 亚家族中最主要的肝外表达形式,其活性和表达主要由单核苷酸多态性位点(SNP)所决定,CYP3A5 * 3(rs776746) 是影响 CYP3A5 个体化差异和底物血药浓度的主要原因^[14],本研究结果显示 51.6% 的突变纯合型患者会发生药物代谢减慢,血药浓度升高导致不良反应风险增加,三组间 CYP3A5 基因野生纯合型比较差异有统计学意义。心境障碍患者中有较多的野生纯合型,推测心境障碍患者在服用经 CYP3A5 代谢的药物时药物不良反应的风险较小。在已鉴定的多个细胞色素 P450

同工酶中,CYP1A2 存在于肝脏,为“增毒”同工酶,研究发现其基因多态性与抗精神病药疗效及发生迟发性运动障碍有关^[15]。本研究结果显示 CYP1A2 基因超快代谢型低于陈柯霖等^[16]报道的 68.1%,与美籍非洲精神分裂症患者(52%)和日本患者(49.7%)接近,提示该多态性存在地区和种族差异。

FKBP5 基因多态性与抑郁症及自杀症状有显著相关性,增加抑郁症复发及药物抵抗的风险,预测抑郁症药物的治疗应答率^[17]。国内关于 MC4R 和 FKBP5 基因多态性与精神类药物之间的研究比较鲜见,本研究结果提示中山地区 3.9% 的突变

纯合型患者发生体重增加、高脂血症等不良反应的风险较高,在临床治疗中应密切观察不良反应发生情况;91.0%的患者 FKBP5 基因表现为突变型,对药物应答不佳,可适量增加剂量并结合血药浓度观察临床疗效。既往研究发现,药物效应基因 DRD2 基因多态性与抗精神病药物疗效相关^[18-19]。本研究结果显示 49% 的突变型精神类疾病患者对利培酮等药物的应答不佳,治疗过程中应结合血药浓度水平调整药物剂量。UGT 酶系家族中 UGT2B7 和 UGT2B15 参与了丙戊酸钠、卡马西平、劳拉西泮、奥沙西和米格列奈等精神类药物的代谢,UGT2B7 基因突变型个体药物应答较差,可能引起药物不良反应或药物中毒^[3]。本研究结果显示 94.2% 的突变型患者药物应答和效果较差,应密切观察临床疗效和不良反应发生情况;45.8% 的突变纯合型药物清除率增加,可能导致疗效降低,可根据临床实际反应适当增加剂量。HTR2A 和 HTR2C 基因多态性同时和精神分裂症发病易感性以及抗精神病药物疗效联系紧密^[20]。氯氮平通过拮抗 HTR2A 受体和 HTR2C 受体在难治性精神分裂症的治疗中发挥疗效^[21]。血浆药物浓度水平是影响重性精神病治疗药物疗效和安全性的因素。有研究发现携带有 HTR2A 基因突变型患者使用抗精神病药物疗效好于野生型患者^[20],本研究结果提示 6.5% 的野生纯合型患者治疗过程中结合代谢类型和血药浓度监测,密切观察临床疗效,必要时调整药物剂量或更换其他药物。

综上,本研究通过荟萃分析中山市重性精神疾病中药物基因型及代谢表型分布特征,以及疾病间的基因表型差异,为临床重性精神疾病的个体化治疗提供基因组学研究依据,今后本课题组将增加药物基因型与临床疗效方面的研究,将药物基因组学检测与临床实践密切结合,实现个体化精准治疗。

参考文献:

- [1] HAMILTON S P. The promise of psychiatric pharmacogenomics[J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(1): 29-35.
- [2] CRETOL S, PETROVIC N, MURRAY M. Pharmacogenetics of phase I and phase II drug metabolism[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(2): 204-219.
- [3] TING L S, BENOIT-BIANCAMANO M O, BERNARD O, et al. Pharmacogenetic impact of UDP-glucuronosyltransferase metabolic pathway and multi-drug resistance-associated protein 2 transport pathway on mycophenolic acid in thoracic transplant recipients: an exploratory study[J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(11): 1097-1108.
- [4] MIKSYS S, TYNDAL R F. Cytochrome P450-mediated drug metabolism in the brain[J]. J Psychiatry Neuro Sci, 2013, 38(3): 152-163.
- [5] 简斌, 张涛, 肖俊会, 等. 云南汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(11): 17-19.
JIAN Bin, ZHANG Tao, XIAO Junhui, et al. Genetic polymorphism analysis of CYP2C19 in Yunnan Han population[J]. Journal of Kunming Medical University, 2015, 36(11): 17-19.
- [6] 秦延海, 古丽扎尔·买买提明, 帕丽达·阿不来提. 维吾尔族、哈萨克族、汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(33): 4632-4634.
QIN Yanhai, GULIZHAER · Mainaitiming, PALIDA · Abulati. Analysis of genetic polymorphism of cytochrome CYP2C19 in Chinese Uighur, Kazak and Han populations[J]. Chongqing Medicine, 2015, 44(33): 4632-4634.
- [7] 葛高顺, 倪二茹, 方宜臻, 等. 厦门地区心血管疾病患者外周血单个核细胞 CYP2C19 基因型与表型的分布研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4): 8-11, 15.
GE Gaoshun, NI Erru, FANG Yizhen, et al. Study on the distribution of CYP2C19 genotypes and phenotypes mononuclear cells of peripheral blood from patients with cardiovascular diseases in Xiamen area[J]. J Mod Lab Med, 2018, 33(4): 8-11, 15.
- [8] 徐鹏, 胡国艳, 邱萍英, 等. 华南地区汉族精神分裂症患者 CYP2C19 基因多态性及代谢表型分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(12): 4-6.
XU Peng, HU Guoyan, QIU Pingying, et al. Analysis of CYP2C19 gene polymorphism and metabolic phenotype in schizophrenic patients of Han nationality in South China[J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2017, 27(12): 4-6.
- [9] MAGGO S D, SAVAGE R L, KENNEDY M A. Impact of new genomic technologies on understanding adverse drug reactions[J]. Clinical Pharmacokinetics, 2016, 55(4): 419-436.
- [10] 周健, 李斌, 王刚, 等. 中国健康人群与精神分裂症患者 CYP2D6(C100T)遗传多态性的相关研究[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(5): 39-41.
ZHOU Jian, LI Xiao, WANG Gang, et al. CYP2D6 genetic polymorphisms in Chinese healthy and schizophrenia populations[J]. J Mod Lab Med, 2008, 23(5): 39-41.
- [11] 翟晓艳, 崔炜, 张亚楠, 等. 国人 CYP2D6 * 10 基因多态性研究[J]. 河北医科大学学报, 2010, 31(2): 128-131.

- ZHAI Xiaoyan, CUI Wei, ZHANG Yanan, et al. Gene polymorphisms of CYP2D6 * 10 in Chinese population[J]. J Hebei Med Univ, 2010, 31(2): 128-131.
- [12] 曾雷, 元静, 卫芋君, 等. CYP2D6 基因多态性与分裂症易感性及利培酮治疗反应的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(1): 18-21.
- ZENG Lei, YUAN Jing, WEI Yujun, et al. The research progress on polymorphism of CYP2D6 gene and susceptibility to schizophrenia and risperidone treatment[J]. Journal of International Psychiatry, 2018, 45(1): 18-21.
- [13] 刘芳, 苗青, 焦伟伟, 等. NAT2 和 CYP2E1 基因多态性及其代谢表型在中国汉族儿童中的分布[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(5): 353-358.
- LIU Fang, MIAO Qing, JIAO Weiwei, et al. Genotype and phenotype polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 in the Han Chinese pediatric population [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(5): 353-358.
- [14] FLEEMAN N, MCLEOD C, BAGUST A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation [J]. Health Technol Assess, 2010, 14(3): 1-157, iii.
- [15] MULLER D J, ZAI C C, SICARD M, et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic induced weight gain[J]. Pharmacogenomics J, 2012, 12(2): 156-164.
- [16] 陈柯霖, 张国军, 吕虹, 等. CYP1A2 基因 C163A 多态性与精神分裂症易感性的相关研究[J]. 中国医药生物技术, 2015, 10(2): 182-183.
- CHEN Kelin, ZHANG Guojun, LÜ Hong, et al. Correlation study between polymorphism of CYP1A2 gene C163A and susceptibility to schizophrenia[J]. Chin Med Biotechnol, 2015, 10(2): 182-183.
- [17] SARGINSON J E, LAZZERONI L C, RYAN H S, et al. FKBP5 polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression[J]. American Journal of Medical Genetics B: Neuropsychiatric Genetics, 2010, 153B(2): 554-560.
- [18] DI GIORGIO A, SMITH RM, FAZIO L, et al. DRD2/CHRNA5 interaction on prefrontal biology and physiology during working memory[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e95997.
- [19] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci [J]. Nature, 2014, 511(7510): 421-427.
- [20] 王丽萍, 曾俊芬, 宋金春. 5-HTR2A 102T>C 基因多态性与抗精神病药物疗效的 Meta-分析[J]. 药物评价研究, 2018, 41(4): 656-663.
- WANG Liping, ZENG Junfen, SONG Jinchun. Correlation of 5-HTR2A gene with 102T>C polymorphism and clinical efficacy of antipsychotics based on meta-analysis[J]. Drug Evaluation Research, 2018, 41(4): 656-663.
- [21] FAKRA E, AZORIN J M. Clozapine for the treatment of schizophrenia[J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(13): 1923-1935.

收稿日期: 2019-03-12

修回日期: 2019-02-23