

5-*HTR2A* 基因多态性与抗精神分裂症药物疗效相关性的 meta 分析

王玉龙¹, 胥欣茹², 王俊晓², 陈鑫², 吴愚², 张洪发², 王燕龙^{2*} (1. 齐鲁师范学院教师教育学院, 济南 250200; 2. 济宁医学院, 山东省出生缺陷研究与转化协同创新中心, 山东 济宁 272067)

摘要: 目的 应用 meta 分析明确 5-羟色胺 2A 受体(5-*HTR2A*)基因 rs6311(-1438A>G)和 rs6313(102T>C)位点多态性与抗精神分裂症药物疗效的相关性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、ScienceDirect、Web of Science 和中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库, 获取近 20 年有关 5-*HTR2A* 基因多态性与抗精神分裂症药物疗效关系的相关文献, 提取数据。采用 Review Manager 5.3 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 27 篇文献。分别对 5-*HTR2A* 基因 rs6311、rs6313 位点的等位基因和基因型多态性与抗精神分裂症药物治疗有效率、减分率的关联性进行 meta 分析, 并以时间、药物、地区 3 种因素分别进行亚组分析。rs6311 位点有效率数据合并显示, 等位基因 A>G 多态性与抗精神病药疗效无关, 而亚组分析显示中国人群中等位基因 A 患者的有效率更高; 减分率数据合并显示 AG 基因型患者的抗精神病药减分率高于 GG。对于 rs6313 位点, 等位基因 T>C 多态性与抗精神病药有效率无关, 而与基因型多态性存在关联, TC 基因型患者的氯丙嗪有效率高于 TT 基因型患者; 减分率数据也显示 TC 患者的药物减分率比 TT 患者高, 亚组分析显示在中国群体中基因型 TC 患者减分率高于 TT 患者, 而其他国家群体中 CC 基因型患者减分率高于 TT 患者, 在利培酮和 1999—2009 群体中 TC 基因型患者的减分率均高于 CC 基因型患者。结论 5-*HTR2A* 基因多态性与抗精神分裂症药物疗效的关联受时间、药物、地区的影响, 但总体而言 rs6311 位点 AG 基因型、rs6313 位点 TC 基因型是抗精神分裂症药物疗效好的预测因子。关键词: 精神分裂症; 5-*HTR2A*; rs6311; rs6313; 抗精神分裂症药; meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)02-0215-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.02.013

引用本文: 王玉龙, 胥欣茹, 王俊晓, 等. 5-*HTR2A* 基因多态性与抗精神分裂症药物疗效相关性的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(2): 215-223.

Meta-analysis of the Correlation Between 5-*HTR2A* Gene Polymorphism and the Efficacy of Anti-schizophrenia Drugs

WANG Yulong¹, XU Xinru², WANG Junxiao², CHEN Xin², WU Yu², ZHANG Hongfa², WANG Yanlong^{2*} (1. College of Teacher Education, Qilu Normal University, Jinan 250200, China; 2. Jining Medical University, Collaborative Innovation Center for Birth Defect Research and Transformation of Shandong Province, Jining 272067, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine the correlation between the polymorphisms of rs6311 (-1438A>G) and rs6313(102T>C) of 5-*HTR2A* gene and the efficacy of anti-schizophrenia drugs by meta-analysis. **METHODS** The association of 5-*HTR2A* gene polymorphisms with the efficacy of anti-schizophrenia drugs were retrieved from PubMed, Embase, ScienceDirect, Web of Science, CNKI, Wanfang, Weipu, and the Chinese Biomedical Literature Database in the past two decades. Review Manager 5.3 was used to meta analysis. **RESULTS** A total of 27 articles were included. The meta-analysis was performed on the correlation between allele and genotype of rs6311 and rs6313 locus of 5-*HTR2A* gene and anti-schizophrenia drug treatment effectiveness and reductive ratio, and subgroup analysis was performed by three factors: time, drug, and region. Meta-merge analysis of the effectiveness data of rs6311 locus showed that the allele A>G polymorphism was not associated with the efficacy of anti-schizophrenia drugs, and the subgroup analysis showed that the efficiency of allele A patients in the Chinese population was higher. The reductive ratio data showed that the anti-schizophrenia drugs reductive ratio of AG genotype patients was higher than that of GG. For the rs6313 locus, the allelic T>C polymorphism was not associated with the efficacy of anti-schizophrenia drugs, while the genotype polymorphism was associated. The effectiveness of chlorpromazine treatment in patients with TC genotype was higher than that of TT. The reductive ratio data also showed that the reductive ratio of TC patient was higher than that of TT. Subgroup analysis also showed that the reductive ratio of genotype TC patients in the Chinese population was higher than that of TT. While, the CC genotype patients in other countries had a higher reductive ratio than TT.

基金项目: 济宁医学院教师科研扶持基金(JY2017JS009); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS359)

作者简介: 王玉龙, 女, 硕士, 讲师 E-mail: wangyulongsh1986@126.com *通信作者: 王燕龙, 女, 博士, 讲师 E-mail: wyl0307@mail.jnmc.edu.cn

The reductive ratio of TC genotype patients in the risperidone treatment and 1999—2009 populations were both higher than that of CC. **CONCLUSION** The association between 5-HT2A gene polymorphism and the efficacy of anti-schizophrenia drugs is affected by time, drug, and region. But overall, the rs6311 locus AG genotype and the rs6313 locus TC genotype are good predictors of anti-schizophrenia drugs.

KEYWORDS: schizophrenia; 5-HT2A; rs6311; rs6313; anti-schizophrenia drugs; meta analysis

精神分裂症是一种重性精神疾病^[1], 非典型抗精神分裂症药奥氮平、氯氮平、利培酮等对该病的治疗效果显著^[2]。5-羟色胺 2A 受体(5-HT_{2A})基因多态性与非典型抗精神病药疗效存在关联^[3-6], 其中-1438A>G(rs6311)多态性和 102T>C(rs6313)多态性研究较为广泛。rs6311 位于 5-HT_{2A} 基因启动子区域上游 1438 位, 等位基因 A 被替换为了 G。rs6313 位于 5-HT_{2A} 基因第 1 外显子区域 102 位, 等位基因 T 被替换为了 C。

Ellingrod 等^[7]发现, rs6311 位点 AA 基因型的奥氮平阴性症状治疗效果更好^[7], rs6313 位点 TT 基因型的 SANS 减分率比其他基因型更高^[8]。黎雪松等^[9]通过研究氯氮平、氯丙嗪、利培酮的抗精神分裂症疗效, 发现 rs6311 等位基因 A 和 rs6313 等位基因 T 分别是第 1 代抗精神病药氯丙嗪总体疗效好和第 2 代抗精神病药利培酮阴性症状疗效好的预测因子。但是, 也有研究者认为亚洲人群 rs6313 位点 C 等位基因的氯氮平疗效更显著, 而高加索人群则是 T 等位基因疗效更好^[10]。

因此, 目前 5-HT_{2A} 基因的 rs6311、rs6313 位点多态性与抗精神分裂症药物疗效关联的研究结果不一致。不同文献评价药物治疗效果的方法和基因多态性的评价方法也各不相同。药物疗效的评价方法主要包括有效率和减分率, 有效率为减分率超过阈值的样本占总样本的比率, 而不同文献设定的阈值并不相同。基因多态性的评价方法主要包括等位基因的多态性和基因型的多态性。因此, 药效评价方法和基因多态性评价方法会影响研究结果的一致性。本研究综合近 20 年 5-HT_{2A} 基因 rs6311 和 rs6313 位点多态性与抗精神分裂症药物有效率和减分率的关联性研究进行 meta 分析, 客观全面地评价 rs6311、rs6313 位点的等位基因多态性、基因型多态性与药物疗效的关联, 期望能够为精神分裂症患者的治疗提供分子遗传依据。

1 资料与方法

1.1 资料检索策略

从 PubMed、Embase、ScienceDirect、Cochrane

Library、Web of Science、中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库检索国内外公开发表的文献, 同时采用文献追溯方法, 获取有关 5-HT_{2A} 基因多态性与抗精神分裂症药物疗效关系的所有研究。时间为 1999 年 1 月—2019 年 12 月。中文检索词包括: 精神分裂症、5-羟色胺 2A 受体、5-HT_{2A}、5-HT_{2a}、5-HTR2A、5-HT_{2AR}、多态性、单核苷酸多态性、SNP; 英文检索词包括: schizophrenia、5-hydroxytryptamine 2A receptor、HTR2A、5-HT_{2a}、5HT2A、5-HTR2A、5-HT_{2A}、5-HT_{2AR}、5-HT_{2AR}、single nucleotide polymorphism、polymorphism、SNP。

1.2 文献纳入标准

①原始数据为已公开发表的文献, 文献内容为关于 5-HT_{2A} 基因多态性与抗精神分裂症药物疗效关系的研究; ②原始文献研究对象为精神科医师用国际疾病分类-10(ICD-10)或精神疾病的诊断和统计手册-IV(DSM-IV)或中国精神障碍分类与诊断标准-2/3(CCMD-2/3)诊断为精神分裂症和其他精神病性障碍或情感性精神障碍患者(符合 ICD/DSM/CCMD 诊断标准); ③研究对象在试验期间均口服抗精神分裂症药物, 且不再接受其他抗精神分裂症治疗; ④原始文献药物疗效采用评定量表[如阳性和阴性症状量表(PANSS)、简明精神病评定量表(BPRS)、临床疗效总评量表(CGI)等]、先验准则等进行评价, 对减分率进行评价或根据患者的减分率分为有效和无效 2 组, 来评价 5-HT_{2A} 基因多态性与抗精神分裂症药物疗效的关系; ⑤原始文献统计方法恰当, 有明确的基因型和(或)等位基因频数数据^[11]。

1.3 文献排除标准

①综述、会议摘要、评论、新闻报道等类型文献; ②重复发表的文献; ③数据不完整或不充足的文献; ④不相关文献^[12]。

1.4 数据资料提取

由 2 名评价者单独对纳入的文献进行资料提取, 遇到不一致的情况时, 通过讨论进行解决。资料提取内容包括: 第一作者、年份、样本量、

发表国家、种族、患者属性、服用药物、随访周期、评价量表、减分率、定义有效的标准、等位基因或基因型有效和无效的人数。

1.5 统计学分析

应用 Review Manager 5.3 软件进行数据处理分析。异质性分析采用 Q 检验和 I^2 统计量, 当 $P \leq 0.10$ 、 $I^2 > 50\%$ 时, 说明研究间具有异质性, 采用随机效应模型进行合并统计; 当 $P > 0.10$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时, 说明研究间不具异质性, 采用固定效应模型合并资料。计算各项研究合并后有效率的 OR 值、减分率的标准化均数差(SMD)值和 95%CI; 当 $P < 0.05$ 时具有统计学意义; 并以漏斗图评价纳入研究的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献纳入概况

最初通过数据库检索和文献追溯获得 754 篇文献, 去除重复文献、阅读摘要去除不相关文献得到 80 篇文献, 阅读全文去除数据不可用文献 53 篇。最终纳入 27 篇文献, 英文文献 11 篇、中文文献 16 篇。结果见图 1。

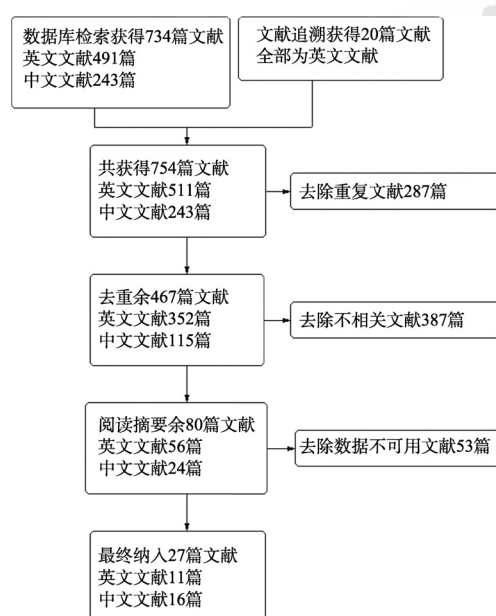


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入文献基本信息

纳入的 27 篇文献的基本信息显示, 11 篇英文文献、16 篇中文文献, 样本量总计 3 282 例, 见表 1。其中, 10 篇研究 rs6311 位点, 26 篇研究 rs6313 位点。治疗药物包括利培酮、奥氮平、氯氮平、氯丙嗪、帕利哌酮等。提取每篇文献的相关数据,

22 篇文献分析不同位点的药物治疗有效率, 其中 8 篇分析 rs6311 位点多态性与抗精神病药有效率的关联, 21 篇分析 rs6313 位点, 见表 2; 9 篇文献分析不同位点的药物治疗减分率, 其中 5 篇分析 rs6311 位点多态性与抗精神病药减分率的关联, 8 篇分析 rs6313 位点, 见表 3。

2.3 rs6311(-1438A>G)的合并分析

2.3.1 rs6311(-1438A>G)多态性与有效率的 meta 分析 8 篇文献研究 rs6311 多态性与抗精神病药物有效率的关系, 共包含 1 216 例精神分裂症患者。分别对等位基因 A>G、基因型 AA>AG、AA>GG、AG>GG 多态性进行药效的 meta 分析, 并根据时间、药物、地区的不同进一步作亚组分析, 见表 4。合并分析结果显示, rs6311 等位基因 A>G 多态性与药物疗效无关联($P=0.33$), 而亚组分析显示中国人群中的等位基因频率与药物有效性的关系具有统计学意义($P=0.05$), OR 值=1.40, 说明在中国人群中 rs6311 等位基因 A 患者的抗精神病药有效率高于等位基因为 G 的患者。基因型 AA>AG、AA>GG、AG>GG 多态性和药物有效率的 meta 合并分析和亚组分析结果均显示, 3 种基因型多态性与药物疗效无关联。

2.3.2 rs6311(-1438A>G)多态性与减分率的 meta 分析 5 篇文献研究 rs6311 多态性与抗精神病药疗效减分率的关系, 共包含 623 例精神分裂症患者。分别对基因型 AA>AG、AA>GG、AG>GG 进行减分率的 meta 分析。基因型 AA>AG、AA>GG 多态性和药物减分率的合并 SMD 值分别为 0.04 和 0.15, 结果见图 2A~B, P 值分别为 0.84 和 0.49, 说明 rs6311 基因型 AA>AG、AA>GG 与药物减分率均无关联。而基因型 AG>GG 多态性和药物减分率的分析结果采用固定效应模型合并统计, 得到 SMD 值=0.17, $P=0.003$, 结果见图 2C, 说明 rs6311 基因型 AG 患者的抗精神病药物减分率更高。

2.4 rs6313(102T>C)的合并分析

2.4.1 rs6313(102T>C)多态性与有效率的 meta 分析 21 篇文献研究了 rs6313 多态性与抗精神病药物有效率的关系, 共包含 2 500 例精神分裂症患者。分别对等位基因 T>C、基因型 TT>TC、TT>CC、TC>CC 进行药效的 meta 分析, 并根据时间、药物、地区的不同进一步作亚组分析, 结果见表 5。合并

表1 纳入文献的一般资料

Tab. 1 General information of the included literatures

序号	作者	年份	样本量	发表国家	种族	年龄/岁	患者诊断	服用药物	治疗周期/周	位点
1	Alladi 等 ^[13]	2019	109	印度	南印度	21~46	精神分裂症	利培酮	4	rs6311、rs6313
2	郭艳红等 ^[14]	2019	84	中国	汉族	26~40	精神分裂症	帕利哌酮	16	rs6313
3	Kaur 等 ^[15]	2017	331	印度	印度	18~55	精神分裂症	利培酮	12	rs6311、rs6313
4	熊子珺等 ^[16]	2017	112	中国	汉族	18~35	首发精神分裂症	帕利哌酮	4	rs6311、rs6313
5	Yan 等-河南 ^[17]	2015	111	中国	汉族(河南)	18~60	精神分裂症	利培酮	4	rs6313
	Yan 等-上海 ^[17]	2015	87	中国	汉族(上海)	16~55	精神分裂症	利培酮	4	rs6313
6	卫芋君等 ^[18]	2014	83	中国	汉族	14~66	精神分裂症	利培酮	12	rs6311、rs6313
7	黎雪松等 ^[9]	2012	300	中国	汉族	12~69	精神分裂症	氯丙嗪、氯氮平、 利培酮中任1种	8	rs6311、rs6313
8	Olajosy-Hilkesberger 等 ^[19]	2011	95	澳大利亚	高加索	17~68	偏执型精神分裂症	氯氮平	6	rs6313
9	杜波等 ^[20]	2011	175	中国	汉族	18~65	急性精神分裂症	利培酮、帕利哌酮	12	rs6311、rs6313
10	Kim 等 ^[21]	2008	100	韩国	韩国	21~41	精神分裂症	利培酮	4	rs6313
11	Thomas 等 ^[22]	2008	130	印度	南印度	18~65	精神分裂症或分裂情感性障碍	奥氮平	6	rs6313
12	Anttila 等 ^[23]	2007	94	芬兰	芬兰	33~60	精神分裂症	主要氯氮平	4	rs6313
13	关念红等 ^[24]	2007	143	中国	汉族(广东)	14~65	精神分裂症	奥氮平	8	rs6311、rs6313
14	徐利敏等 ^[25]	2006	114	中国	汉族	16~55	首发精神分裂症	利培酮	8	rs6313
15	王育红等 ^[26]	2006	201	中国	汉族	16~60	精神分裂症	利培酮	8	rs6313
16	Hamdani 等 ^[27]	2005	116	法国	法国	22~44	精神分裂症	氯氮平、奥氮平、 利培酮	≥4	rs6311
17	赵爱玲等 ^[28]	2004	81	中国	汉族(湖南)	15~50	精神分裂症	氯氮平	6~8	rs6313
18	袁国桢等 ^[29]	2003	60	中国	汉族	18~54	精神分裂症	奥氮平	8	rs6313
19	刘琦等 ^[30]	2003	57	中国	汉族	14~77	急性精神分裂症	奥氮平	6	rs6311、rs6313
20	Mata-Pastor 等 ^[31]	2002	51	英国	英国人	18~73	精神分裂症	奥氮平	≥12	rs6313
21	江开达等 ^[32]	2000	105	中国	汉族	16~65	精神分裂症	氯丙嗪	8	rs6313
22	罗星光等 ^[33]	2000	104	中国	汉族	21~70	慢性难治性精神分裂症	氯氮平	8	rs6313
23	罗星光等 ^[34]	2000	105	中国	汉族	16~65	精神分裂症	氯丙嗪	8	rs6313
24	王刚等 ^[35]	2000	79	中国	汉族	18~57	精神分裂症	利培酮	6	rs6311、rs6313
25	江开达等 ^[36]	1999	56	中国	汉族	16~63	精神分裂症及分裂样精神障碍	利培酮	8	rs6313
26	Joobor 等 ^[37]	1999	102	加拿大	高加索	31~53	精神分裂症	氯氮平	不明	rs6313
27	Lin 等 ^[38]	1999	97	中国	中国台湾	34~41	精神分裂症	氯氮平	≥8	rs6313

分析结果显示,等位基因 T>C 多态性与药物疗效无关。基因型 TT>CC、TC>CC 多态性和药物有效率的 meta 合并分析和亚组分析显示各研究与药物疗效均无关联。而基因型 TT>TC 多态性与药物有效率的亚组分析显示,不同药物治疗群体中其他药物治疗患者的基因型 TT>TC 与药物疗效存在关联[OR 值=0.62, $P=0.03$], 3 篇文献主要采取氯丙嗪治疗,说明 TC 基因型患者的氯丙嗪治疗有效率高于 TT 基因型患者。

2.4.2 rs6313(102T>C)多态性与减分率的 meta 分析 8 篇文献 9 项研究分析了 rs6313 多态性与抗精神分裂症药物减分率的关系,共包含 1 134 例精

神分裂症患者。分别对基因型 TT>TC、TT>CC、TC>CC 进行减分率的 meta 分析,并根据时间、药物、地区的不同进一步作亚组分析,结果见表 6。

合并结果显示,基因型 TT>TC 多态性与药物减分率的关系具有统计学意义($P=0.04$),综合 SMD 值=-0.61,说明基因型 TC 患者的药物减分率比 TT 患者高,即 TC 患者的药物疗效更好。亚组分析显示,中国群体中基因型 TC 患者的药物减分率更高。基因型 TT>CC 多态性和药物减分率的 meta 合并分析结果显示 TT>CC 与药物减分率的关系不具有统计学意义。亚组分析显示,其他国家群体中 TT>CC 与药物疗效存在关联(SMD 值=-0.26,

表 2 纳入文献的有效率情况

Tab. 2 Effectiveness of the included literature

例

研究	评价量表	定义有效	rs6311(-1438A>G) 基因型						rs6313(102T>C) 基因型					
			AA		AG		GG		TT		TC		CC	
			有效	无效	有效	无效	有效	无效	有效	无效	有效	无效	有效	无效
Alladi 等 2019 ^[13]	PANSS	PANSS 减分率 $\geq 20\%$	12	5	46	9	26	11	12	4	47	11	25	10
Kaur 等 2017 ^[15]	PANSS	PANSS 总分减分率 $>50\%$	29	17	106	77	65	37	37	19	108	70	55	42
卫芋君等 2014 ^[18]	PANSS	PANSS 减分率 $\geq 50\%$	13	13	21	24	7	5	12	11	17	18	12	13
黎雪松等 2012 ^[9]	PANSS	PANSS 减分率 $\geq 50\%$	14	6	116	73	32	57	62	54	56	35	46	47
Olajosy-Hilkesberger 等 2011 ^[19]	PANSS	PANSS 总分减分率 $\geq 30\%$	—	—	—	—	—	—	8	6	23	35	13	10
Kim 等 2008 ^[21]	GGI	GGI 评分 <4	—	—	—	—	—	—	13	6	48	10	22	1
Thomas 等 2008 ^[22]	PANSS	PANSS 减分率 $\geq 30\%$	—	—	—	—	—	—	17	15	41	31	9	2
关念红等 2007 ^[24]	PANSS	总疗效 PANSS 减分率 $\geq 50\%$	31	18	25	15	10	6	21	14	14	9	8	5
Anttila 等 2007 ^[23]	GGI	精神卫生记录和面谈调查	—	—	—	—	—	—	3	4	23	19	17	27
徐利敏等 2006 ^[25]	PANSS	总疗效 PANSS 减分率 $\geq 50\%$	—	—	—	—	—	—	24	7	42	23	18	0
王育红等 2006 ^[26]	PANSS	PANSS 减分率 $\geq 50\%$	—	—	—	—	—	—	38	19	54	40	27	23
Hamdani 等 2005 ^[27]	6-point May and Dencker ^[39]	6-point May and Dencker scale 评分 <4	9	13	29	23	26	16	—	—	—	—	—	—
赵爱玲等 2004 ^[28]	PANSS	总疗效 PANSS 减分率 $\geq 50\%$	—	—	—	—	—	—	18	6	32	10	12	3
袁国桢等 2003 ^[29]	PANSS	总疗效 PANSS 减分率 $\geq 50\%$	—	—	—	—	—	—	16	4	17	13	5	5
刘琦等 2003 ^[30]	PANSS、BPRS	BPRS 减分率 $\geq 50\%$	9	4	25	10	5	4	7	3	21	11	11	4
Mata-Pastor 等 2002 ^[31]	PANSS、GAS	GAS 评分差异 >20	—	—	—	—	—	—	6	3	12	16	10	4
江开达等 2000 ^[32]	PANSS	PANSS 减分率 $\geq 30\%$	—	—	—	—	—	—	15	15	33	17	15	10
罗星光等氯氮平 2000 ^[33]	PANSS	PANSS 减分率 $\geq 30\%$	—	—	—	—	—	—	5	20	27	28	10	14
罗星光等氯丙嗪 2000 ^[34]	PANSS	PANSS 减分率 $\geq 30\%$	—	—	—	—	—	—	15	15	33	17	15	10
王刚等 2000 ^[35]	PANSS	总疗效 PANSS 减分率 $>50\%$	16	5	34	7	6	11	15	9	27	10	14	4
江开达等 1999 ^[36]	PANSS	PANSS 减分率 $\geq 30\%$	—	—	—	—	—	—	8	10	15	11	6	6
Joobar 等 1999 ^[37]	先验准则	不明	—	—	—	—	—	—	7	7	17	24	15	32

表 3 纳入文献的减分率情况

Tab. 3 Reductive ratio of the included literature

研究	评价量表	评价指标	rs6311(-1438A>G) 基因型						rs6313(102T>C) 基因型					
			AA		AG		GG		TT		TC		CC	
			平均值	标准差	平均值	标准差	平均值	标准差	平均值	标准差	平均值	标准差	平均值	标准差
Alladi 等 2019 ^[13]	PANSS	PANSS 减分	25.94	18.31	36.72	19.5	32.18	20.6	27.06	18.3	35.8	19.8	32.62	20.6
郭艳红等 2019 ^[14]	PANSS	PANSS 减分率	78.3	10.4	71.1	9.6	67.3	8.6	—	—	—	—	—	—
熊子珺等 2017 ^[16]	PANSS	PANSS 总分减分率	38.9	16	41.9	15.1	40.6	4.2	19	4.9	40.6	3.6	42.4	4.8
Yan 等 2015 上海 ^[17]	PANSS	PANSS 减分	—	—	—	—	—	—	24.98	15.47	24.73	13.62	19.72	10.96
河南 ^[17]	PANSS	PANSS 减分	—	—	—	—	—	—	17	16.08	20.21	17.97	19.94	15.05
Olajosy-Hilkesberger 等 2011 ^[19]	PANSS	PANSS 总分减分率	—	—	—	—	—	—	20.9	22.3	18.8	33.4	18.5	—
杜波等 2011 ^[20]	PANSS	PANSS 减分率	49	36	50	31	45	28	52	32	48	37	46	29
关念红等 2007 ^[24]	PANSS	PANSS 总分减分率	86	8.9	86.6	7.6	86.3	11.1	58.2	21.8	61.2	19.5	56.1	24.4
王育红等 2006 ^[26]	PANSS	PANSS 总分减分率	—	—	—	—	—	—	57	14.3	53.5	14.7	49.3	12.2
Lin 等 1999 ^[38]	BPRS	BPRS 总分减分	—	—	—	—	—	—	8.7	1.2	9.5	1.1	8.6	1.9

表 4 抗精神分裂症药物有效率与 rs6311 等位基因 A>G、基因型 AA>AG、AA>GG、AG>GG 多态性关联的 meta 合并分析
Tab. 4 Meta-merge analysis of anti-schizophrenia drug effectiveness and rs6311 allele A>G, genotype AA>AG, AA>GG, and AG>GG polymorphism

多态性	整体		时间				药物			
			1999—2009 年		2010—2019 年		利培酮			
	OR 值[95%CI]	P 值	OR 值[95%CI]	P 值	OR 值[95%CI]	P 值	OR 值[95%CI]	P 值	OR 值[95%CI]	P 值
A>G	1.16[0.87, 1.55]	0.33	1.15[0.66, 1.99]	0.62	1.18[0.82, 1.70]	0.36	1.18[0.79, 1.74]	0.40	—	—
AA>AG	0.97[0.69, 1.37]	0.86	0.78[0.46, 1.34]	0.37	1.13[0.72, 1.76]	0.60	0.99[0.62, 1.58]	1.00	—	—
AA>GG	1.32[0.72, 2.42]	0.37	1.36[0.44, 4.18]	0.60	1.34[0.62, 2.89]	0.45	1.32[0.59, 2.93]	0.50	—	—
AG>GG	1.53[0.85, 2.78]	0.16	1.82[0.61, 5.42]	0.29	1.38[0.62, 3.09]	0.43	1.65[0.57, 4.74]	0.40	—	—
多态性	药物		其他		地区		其他			
	OR 值[95%CI]	P 值	OR 值[95%CI]	P 值	OR 值[95%CI]	P 值	OR 值[95%CI]	P 值	OR 值[95%CI]	P 值
A>G	1.09[0.68, 1.75]	0.71	1.09[0.41, 2.90]	0.86	1.40[1.00, 1.98]	0.05	0.89[0.69, 1.17]	0.41	—	—
AA>AG	0.99[0.48, 2.07]	0.99	0.91[0.46, 1.82]	0.79	1.07[0.67, 1.70]	0.79	0.87[0.53, 1.44]	0.59	—	—
AA>GG	1.22[0.46, 3.24]	0.68	1.33[0.14, 12.41]	0.80	2.04[0.91, 4.58]	0.08	0.79[0.46, 1.35]	0.39	—	—
AG>GG	1.65[0.57, 4.74]	0.57	1.54[0.44, 5.48]	0.50	2.06[0.93, 4.58]	0.08	0.98[0.56, 1.71]	0.94	—	—

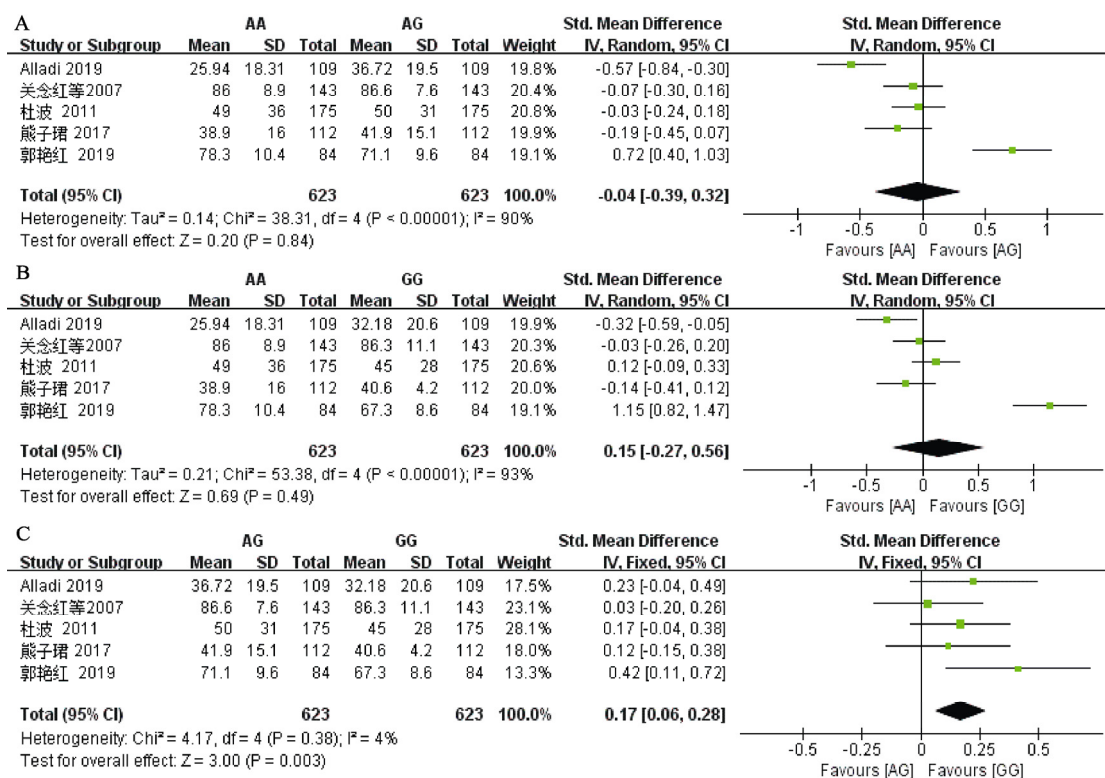


图2 抗精神分裂症药物减分率与rs6311基因型多态性的森林图

A—rs6311基因型AA>AG多态性的meta分析；B—rs6311基因型AA>GG多态性的meta分析；C—rs6311基因型AG>GG多态性的meta分析。

Fig. 2 Forest plot of anti-schizophrenia drug reductive ratio and rs6311 genotype polymorphism

A—meta analysis of rs6311 genotype AA>AG polymorphism; B—meta analysis of rs6311 genotype AA>GG polymorphism; C—meta analysis of rs6311 genotype AG>GG polymorphism.

表5 抗精神分裂症药物有效率与rs6313等位基因T>C、基因型TT>CC、TT>TC、TC>CC多态性关联的meta合并分析

Tab. 5 Meta-merge analysis of anti-schizophrenia drug effectiveness and rs6313 allele T>C, genotype TT>CC, TT>TC, and TC>CC polymorphism

多态性	整体		时间				药物			
			1999—2009年		2010—2019年		利培酮		奥氮平	
	OR值[95%CI]	P值	OR值[95%CI]	P值	OR值[95%CI]	P值	OR值[95%CI]	P值	OR值[95%CI]	P值
T>C	1.00[0.88, 1.12]	0.95	0.92[0.79, 1.08]	0.31	1.12[0.93, 1.35]	0.25	1.02[0.85, 1.23]	0.80	0.96[0.70, 1.30]	0.79
TT>TC	0.93[0.76, 1.15]	0.50	0.90[0.69, 1.16]	0.41	1.00[0.70, 1.42]	0.98	1.08[0.79, 1.50]	0.60	1.29[0.77, 2.14]	0.33
TT>CC	0.97[0.76, 1.23]	0.79	0.80[0.58, 1.10]	0.17	1.25[0.86, 1.80]	0.24	1.01[0.70, 1.47]	1.00	0.89[0.45, 1.76]	0.74
TC>CC	1.05[0.86, 1.29]	0.63	0.95[0.72, 1.24]	0.70	1.21[0.88, 1.66]	0.23	0.97[0.71, 1.33]	0.90	0.60[0.32, 1.11]	0.10

多态性	药物				地区			
	氯氮平		其他		中国		其他	
	OR值[95%CI]	P值	OR值[95%CI]	P值	OR值[95%CI]	P值	OR值[95%CI]	P值
T>C	1.01[0.77, 1.33]	0.93	0.96[0.75, 1.23]	0.74	0.97[0.83, 1.13]	0.68	1.04[0.86, 1.25]	0.69
TT>TC	0.81[0.48, 1.36]	0.42	0.62[0.41, 0.95]	0.03	0.86[0.67, 1.11]	0.25	1.09[0.75, 1.56]	0.66
TT>CC	0.92[0.51, 1.68]	0.79	0.97[0.62, 1.50]	0.88	0.94[0.70, 1.26]	0.68	1.02[0.67, 1.56]	0.91
TC>CC	1.19[0.77, 1.82]	0.43	1.49[0.95, 2.33]	0.08	1.09[0.83, 1.44]	0.53	1.01[0.74, 1.37]	0.97

$P=0.01$), 说明在其他国家中CC基因型患者表现出较好的治疗效果。基因型TC>CC多态性和药物减分率的meta合并分析结果显示基因型TC>CC与药物减分率的关系无统计学意义。亚组分析显示,

1999—2009年的研究中,基因型TC>CC与药物减分率存在关联(SMD值=0.35, $P=0.00$), 说明TC基因型患者的减分率高于CC基因型, 即TC基因型患者的药物疗效更好; 利培酮治疗群体中基因

表 6 抗精神分裂症药物减分率与 rs6313 基因型 TT>CC、TT>TC、TC>CC 多态性关联的 meta 合并分析
Tab. 6 Meta-merge analysis of anti-schizophrenia drug reductive ratio and rs6313 genotype TT>CC, TT>TC, and TC>CC polymorphism

多态性	整体		时间				药物	
			1999—2009 年		2010—2019 年		利培酮	
	SMD 值[95%CI]	P 值	SMD 值[95%CI]	P 值	SMD 值[95%CI]	P 值	SMD 值[95%CI]	P 值
TT>TC	-0.61[-1.20, -0.02]	0.04	-0.19[-0.70, 0.32]	0.47	-0.84[-1.78, 0.11]	0.08	-0.09[-0.40, 0.22]	0.57
TT>CC	-0.44[-1.04, 0.16]	0.15	0.25[-0.10, 0.60]	0.16	-0.80[-1.73, 0.14]	0.09	0.13[-0.31, 0.57]	0.67
TC>CC	0.08[-0.14, 0.31]	0.47	0.35[0.17, 0.53]	0.00	-0.06[-0.34, 0.22]	0.66	0.22[0.06, 0.38]	0.01

多态性	药物		其他		地区		其他	
	氯氮平				中国			
	SMD 值[95%CI]	P 值	SMD 值[95%CI]	P 值	SMD 值[95%CI]	P 值	SMD 值[95%CI]	P 值
TT>TC	-0.19[-1.18, 0.81]	0.71	-1.66[-3.69, 0.37]	0.11	-0.77[-1.52, -0.03]	0.04	-0.07[-0.83, 0.69]	0.96
TT>CC	-0.09[-0.38, 0.21]	0.56	-1.49[-3.54, 0.56]	0.15	-0.50[-1.27, 0.28]	0.21	-0.26[-0.45, -0.07]	0.01
TC>CC	-0.01[-1.15, 1.14]	0.99	-0.04[-0.39, 0.32]	0.83	0.17[-0.06, 0.39]	0.14	-0.08[-0.14, 0.31]	0.47

型 TC>CC 与药物减分率也存在关联(SMD 值=0.22, $P=0.01$), 说明利培酮治疗后 TC 基因型患者的减分率高于 CC 基因型患者, 即利培酮对 TC 基因型患者的疗效更好。

2.5 发表偏倚

分别对纳入 rs6311、rs6313 多态性与抗精神病药有效率、减分率相关性研究文献的发表偏倚进行评价。有效率相关研究以 OR 值为横坐标, 以

SE[lg(OR)]值为纵坐标绘制漏斗图; 减分率相关研究以 SMD 值为横坐标, 以 SE(SEM)值为纵坐标绘制漏斗图。rs6311 等位基因 A>G 与药物有效率关联的时间亚组 meta 分析(图 3A)和基因型 AA>AG 与药物减分率的 meta 分析漏斗图(图 3B)对称性较高。rs6313 等位基因 T>C 与药物有效率和减分率关联的 meta 分析漏斗图见图 3C~D, 均对称性较高。说明本研究纳入文献的发表偏倚较低。

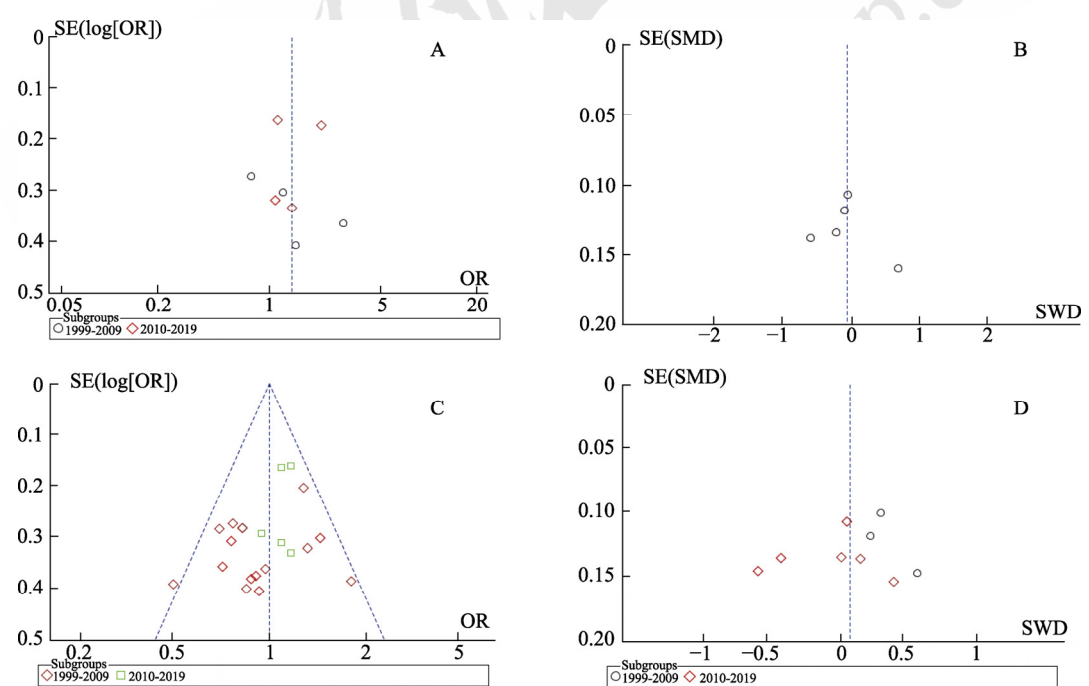


图 3 rs6311、rs6313 多态性与抗精神分裂症药疗效的 meta 分析漏斗图
A—rs6311 等位基因 A>G 与药物有效率关联的时间亚组分析; B—rs6311 基因型 AA>AG 与药物减分率的分析; C—rs6313 等位基因 T>C 与药物有效率关联的时间亚组分析; D—rs6313 基因型 TC>CC 与药物减分率时间亚组分析。

Fig. 3 Meta-analysis funnel plot of rs6311, rs6313 polymorphisms and efficacy of anti-schizophrenia drugs
A—time subgroup analysis of rs6311 allele A>G related to drug effectiveness; B—analysis of rs6311 genotype AA>AG and drug reductive ratio; C—time subgroup analysis of rs6313 allele A>G related to drug effectiveness; D—time subgroup analysis of rs6313 genotype TC>CC related to drug reductive ratio.

3 讨论

5-*HTR2A* 基因 rs6311(-1438A>G)、rs6313(102T>C)位点多态性与抗精神分裂症药物的疗效存在一定关联,但是由于时间、样本量、种族、药物、药效评价方法和基因多态性评价方法的差异导致既往研究结果并不一致。本研究收纳 1999—2019 年间 5-*HTR2A* 基因 rs6311、rs6313 位点多态性(等位基因和基因型)与抗精神分裂症药物疗效(有效率和减分率)关联的研究 27 篇进行 meta 分析,并基于时间、药物、地区 3 种因素进一步作亚组分析。

Meta 合并分析显示,rs6311 位点等位基因 A>G 多态性与抗精神病药有效率无关,但是亚组分析显示中国人群中位点基因 A 患者的有效率更高,因此种族的差异会对药物治疗效果产生影响。基因型多态性数据显示 AG 基因型患者的抗精神病药物减分率高于 GG。说明 rs6311 位点 AG 基因型为抗精神分裂症药物疗效好的预测因子,特别是在中国人群中,当 rs6311 位点等位基因为 A 时即表现出较高的治疗有效率。

对于 rs6313 位点,抗精神病药治疗有效率与等位基因 T>C 多态性不存在关联,但是与 TC>TT 基因型多态性存在关联。例如,在氯丙嗪治疗的患者中,TC 基因型患者治疗有效率高于 TT 基因型患者,减分率数据合并分析也显示 TC 基因型患者的药物减分率比 TT 基因型患者高。说明 rs6313 位点 TC 基因型是抗精神分裂症药物疗效好的预测因子,尤其是第 1 代抗精神病药氯丙嗪对 TC 基因型患者具有较高的治疗有效率。亚组分析也显示,在中国群体中 TC 基因型患者减分率高于 TT 患者,但是在其他国家群体中 TC 基因型患者的减分率却低于 TT 基因型患者,这可能是由于种族差异导致。此外,抗精神病药治疗减分率与 TC>CC 基因型多态性也存在一定关联,在利培酮和 1999—2009 群体中 TC 基因型患者的减分率均高于 CC 基因型患者。因此,TC 基因型是抗精神分裂症药物疗效好的预测因子,但是治疗效果也受药物种类和文献发表时间的影响。这可能是由于不同药物的作用机制或作用位点不同导致,而发表时间引起的差异可能是由于近 10 年实验技术手段进步导致。后续仍需引入更多文献,减少实验技术对结果的影响。

综上所述,5-*HTR2A* 基因 rs6311 位点 AG 基因型、rs6313 位点 TC 基因型患者的药物疗效更好,

说明在临床药物治疗中 rs6311AG 和 rs6313TC 是抗精神分裂症药物疗效好的预测因子。2 个基因位点均为杂合子药效更好,推测蛋白结构单元的多样可能导致了调节功能的改变,这种改变对药物作用有利,但是具体作用机制仍需进一步研究。此外,在抗精神病药代谢过程中,除了 5-*HTR2A* 还有多种酶系基因均能够产生影响^[9-10]。因此,不同基因的多态性与抗精神病药的关联需要综合分析,不同酶系基因多态性对药物疗效的综合影响需要进一步探索。

REFERENCES

- [1] LI H. Effect of ziprasidone on brain neurological function and structure in first-episode adolescent schizophrenic patients[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(7): 868-872.
- [2] DELACRÉTAZ A, ZDRALOVIC A, VANDENBERGHE F, et al. Association of variants in SH2B1 and RABEP1 with worsening of low-density lipoprotein and glucose parameters in patients treated with psychotropic drugs[J]. Gene, 2017(628): 8-15.
- [3] 郭蕊, 张晋萍, 丁选胜, 等. 基因多态性与奥氮平临床疗效相关性的研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(35): 5024-5028.
- [4] CABALEIRO T, LÓPEZ-RODRÍGUEZ R, OCHOA D, et al. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects[J]. Hum Psychopharmacol: Clin Exp, 2013, 28(3): 205-214.
- [5] BLASI G, DE VIRGILIO C, PAPAACHARIAS A, et al. Converging evidence for the association of functional genetic variation in the serotonin receptor 2a gene with prefrontal function and olanzapine treatment[J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(9): 921-930.
- [6] MELKERSSON K I, GUNES A, DAHL M L. Impact of serotonin receptor 2A gene haplotypes on C-peptide levels in clozapine and olanzapine-treated patients[J]. Hum Psychopharmacol, 2010, 25(4): 347-352.
- [7] ELLINGROD V L, LUND B C, MILLER D, et al. 5-HT2A receptor promoter polymorphism, -1438G/A and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia[J]. Psychopharmacol Bull, 2003, 37(2): 109-112.
- [8] ELLINGROD V L, PERRY P J, LUND B C, et al. 5HT2A and 5HT2C receptor polymorphisms and predicting clinical response to olanzapine in schizophrenia[J]. J Clin Psychopharmacol, 2002, 22(6): 622-624.
- [9] 黎雪松, 龚道元, 李波, 等. 精神分裂症患者药物疗效与 5-羟色胺 2A 受体基因多态性的关联[J]. 广东医学, 2012, 33(16): 2418-2421.
- [10] ZHU M Y. Association between 8 susceptibility genes of schizophrenia and the risk of schizophrenia and the efficacy of clozapine: Meta-analysis[D]. Kunming: Kunming University of Science and Technology, 2015.
- [11] WANG L P, SONG J C. Meta-analysis of the association of DRD3 gene Ser9Gly polymorphism with the efficacy of antipsychotics[J]. Pract Pharm Clin Rem(实用药物与临床), 2017, 20(8): 904-908.

- [12] HE H R, WANG Q, MA X C, et al. Effect of ABCB1 gene polymorphisms on efficacy of antidepressants: A meta-analysis[J]. J Shanxi Med Univ(山西医科大学学报), 2018, 49(6): 681-688.
- [13] ALLADI C G, RAJKUMAR R P, ADITHAN S, et al. Dopamine(DRD2) and serotonin(HTR2A, 2C) receptor gene polymorphisms do not influence early response to risperidone in south Indian patients with schizophrenia[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2019, 33(3): 355-364.
- [14] 郭艳红, 刘传芹. 5-羟色胺 2A 受体基因多态性与帕利哌酮治疗精神分裂症临床效果的关系研究[J]. 中国保健营养, 2019(13): 14-15.
- [15] KAUR G, GUPTA D, CHAVAN B S, et al. Identification of genetic correlates of response to Risperidone: Findings of a multicentric schizophrenia study from India[J]. Asian J Psychiatr, 2017(29): 174-182.
- [16] XIONG Z J, LI C R, LI H Y, et al. Association between polymorphism of 5-hydroxytryptamine 2A receptor gene and the clinical efficacy of paliperidone in schizophrenia[J]. Guangxi Med J(广西医学), 2017, 39(1): 26-30, 34.
- [17] YAN Y C, WEI Z Y, XIONG Y Y, et al. Association of HTR2A polymorphisms with risperidone efficacy in Chinese Han schizophrenia patients[J]. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bull Clin Psychopharmacol, 2015, 25(1): 4-11.
- [18] WEI Y J. Association of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor genes polymorphism with effects of risperidone in the treatment of schizophrenia[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2014.
- [19] OLAJOSSY-HILKESBERGER L, GODLEWSKA B, SCHOSSER-HAUPT A, et al. Polymorphisms of the 5-HT_{2A} receptor gene and clinical response to olanzapine in paranoid schizophrenia[J]. Neuropsychobiology, 2011, 64(4): 202-210.
- [20] DU B, LIU Y Q, LIU F H, et al. Association study of the HTR2A polymorphisms with efficacy and safety of risperidone or paliperidone in Chinese schizophrenic patients[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2011, 27(6): 420-424.
- [21] KIM B, CHOI E Y, KIM C Y, et al. Could HTR2A T102C and DRD3 Ser9Gly predict clinical improvement in patients with acutely exacerbated schizophrenia? Results from treatment responses to risperidone in a naturalistic setting[J]. Hum Psychopharmacol, 2008, 23(1): 61-67.
- [22] THOMAS P, SRIVASTAVA V, SINGH A, et al. Correlates of response to olanzapine in a north Indian schizophrenia sample[J]. Psychiatry Res, 2008, 161(3): 275-283.
- [23] ANTTILA S, KAMPMAN O, ILLI A, et al. Association between 5-HT_{2A}, TPH₁ and GNB₃ genotypes and response to typical neuroleptics: A serotonergic approach[J]. BMC Psychiatry, 2007(7): 22.
- [24] GUAN N H, FU Y, CAO L P, et al. Association of 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms with the response to olanzapine in Chinese patients with schizophrenia[J]. Chin J Behavioral Med Sci(中国行为医学科学), 2007, 16(3): 202-204.
- [25] XU L M. Association of 5-HT_{2A}, 5-HT₆ and D₂ receptor genes polymorphism with therapeutic response to risperidone[D]. Changsha: Central South University, 2006.
- [26] WANG Y H, SHI Y Z, ZHAO G Q, et al. Association between 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism and risperidone treatment response in the first episode(drug-naïve) Chinese patients with schizophrenia[J]. Chin J Nerv Ment Dis(中国神经精神疾病杂志), 2006, 32(4): 294-299.
- [27] HAMDANI N, BONNIÈRE M, ADÈS J, et al. Negative symptoms of schizophrenia could explain discrepant data on the association between the 5-HT_{2A} receptor gene and response to antipsychotics[J]. Neurosci Lett, 2005, 377(1): 69-74.
- [28] ZHAO A L, ZHAO J P, LIU H D, et al. Analysis the relationship between polymorphism in the serotonin 2A receptor gene and variability among individuals in their response to clozapine[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2004, 20(4): 270-273.
- [29] YUAN G Z, ZHANG M L, YAO J J, et al. Association between the responses to olanzapine and six functional genes in schizophrenia[J]. Chin J Psychiatry(中华精神科杂志), 2003, 36(1): 7-10.
- [30] LIU Q. Efficacy and weight gain of olanzapine in the treatment of acute schizophrenic patients: association study with polymorphisms of 5-HTR2A and 5-HTR2C gene[D]. Beijing: Peking University, 2003.
- [31] MATA-PASTOR I, ARRANZ-CALDERÓN M J, BEPERET-URMENETA M, et al. Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine[J]. Actas Esp Psiquiatr, 2002, 30(5): 265-271.
- [32] JIANG K D, LUO X G, GU N F, et al. Relationship between the responses to chlorpromazine for schizophrenia and the 5-HT_{2a} receptor gene[J]. J Shanghai Med: Univ(上海医科大学学报), 2000, 27(5): 386-389.
- [33] LUO X G, JIANG K D, GU N F. A study on the relationship between the responses to clozapine and the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene in chronic refractory schizophrenia[J]. Chin J Psychiatry(中华精神科杂志), 2000, 33(3): 141-144.
- [34] 罗星光. 精神分裂症患者的 5-HT_{2A}、D₂、D₄ 受体基因及其与氯氮平、氯丙嗪疗效的关系分析[D]. 上海: 复旦大学, 2000.
- [35] WANG G. The relationship between the 5-HT_{2A} receptor gene or its expression and the clinical response to risperidone on schizophrenia[D]. Beijing: Peking University Health Science Center, 2000.
- [36] 江开达, 罗星光. 5-HT_{2A} 受体基因 T102C 多态性与利培酮疗效的关联分析[J]. 临床精神医学杂志, 1999, 9(1): 30-31.
- [37] JOOBER R, BENKELFAT C, BRISEBOIS K, et al. T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: Relation to phenotype and drug response variability[J]. J Psychiatry Neurosci, 1999, 24(2): 141-146.
- [38] LIN C H, TSAI S J, YU Y W, et al. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant(102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population[J]. Neuroreport, 1999, 10(1): 57-60.
- [39] MAY P R, DENCKER S J, HUBBARD J W. A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders[M]. Treatment Resistance in Schizophrenia, edited by Dencker S J and Kulhanek F, 1988: 22-33.

收稿日期: 2020-12-15
(本文责编: 曹粤锋)