

氟伏沙明和 *CYP1A2*1F* 基因多态性对血清奥氮平浓度的影响

张冬阳^{1a}, 宋明芬^{1b}, 闫盼^{1b}, 李静^{1b}, 汪程鹏^{1a}, 王晟东^{1b}, 汤剑平^{1a}, 张丽娜^{1a}, 唐文新^{1a}, 盘圣明^{1a}, 夏泳^{1a}, 谭忠林^{1a}, 施剑飞^{1a*}, 朱婉儿² (1.杭州市第七人民医院, a.精神科, b.分子生物学实验室, 杭州 310013; 2.浙江大学心理健康教育与咨询中心, 杭州 310058)

摘要: 目的 研究氟伏沙明与细胞色素 P450 酶 1A2(cytochrome P450 1A2, CYP1A2)基因*1F 位点多态性对精神分裂症患者血清奥氮平浓度的影响。方法 入组精神分裂症患者单用奥氮平者(奥氮平组)92 例以及奥氮平联用氟伏沙明者(联合组)103 例, 采集血液, 测定 *CYP1A2*1F* 基因型以及血清奥氮平浓度, 比较 2 组以及 *CYP1A2*1F* 各个基因型间的血清奥氮平浓度差异。结果 奥氮平组血清奥氮平浓度(3.39 ± 2.70) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ 显著低于联合组(5.14 ± 3.06) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ ($t=4.23$, $P=0.000$)。AA 型血清奥氮平浓度比 CC 型低[奥氮平组: (2.46 ± 1.64) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ vs (4.42 ± 2.88) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$, $P<0.05$; 联合组: (4.06 ± 2.65) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ vs (6.86 ± 3.25) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$, $P<0.01$], 但是 CA 型与 CC 型的差异无统计学显著意义。结论 氟伏沙明可升高血清奥氮平浓度; 不同基因型个体, 血清奥氮平浓度不同; 应根据氟伏沙明使用情况和 *CYP1A2*1F* 基因型个体化给药。

关键词: 精神分裂症; *CYP1A2*1F* 基因多态性; 氟伏沙明; 血清奥氮平浓度

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)05-0591-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.05.015

引用本文: 张冬阳, 宋明芬, 闫盼, 等. 氟伏沙明和 *CYP1A2*1F* 基因多态性对血清奥氮平浓度的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(5): 591-594.

Influences of Fluvoxamine and *CYP1A2*1F* Genetic Polymorphism on Serum Concentration of Olanzapine

ZHANG Dongyang^{1a}, SONG Mingfen^{1b}, YAN Pan^{1b}, LI Jing^{1b}, WANG Chengpeng^{1a}, WANG Shengdong^{1b}, TANG Jianping^{1a}, ZHANG Lina^{1a}, TANG Wenxin^{1a}, PAN Shengming^{1a}, XIA Yong^{1a}, TAN Zhonglin^{1a}, SHI Jianfei^{1a*}, ZHU Wan'er² (1.Hangzhou Seventh People's Hospital, a.Department of Psychiatry, b.Molecular Biological Laboratory, Hangzhou 310013, China; 2.Mental Health Education and Counseling Center, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the influences of fluvoxamine and cytochrome P450 1A2*1F(*CYP1A2*1F*) genetic polymorphism on the serum concentration of olanzapine in schizophrenia patients. **METHODS** Schizophrenia patients treated with olanzapine alone(the olanzapine group, 92 cases) and olanzapine combined with fluvoxamine(the combined group, 103 cases) were recruited. The blood samples were collected for the determinations of *CYP1A2*1F* genotypes and serum concentrations of olanzapine. Then the serum concentrations of olanzapine were compared between two groups, as well as among the different *CYP1A2*1F* genotypes. **RESULTS** The serum concentration of olanzapine in the olanzapine group (3.39 ± 2.70) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ was obviously lower than that of the combined group(5.14 ± 3.06) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ ($t=4.23$, $P=0.000$). The serum concentration of olanzapine of AA genotype had an obvious decrease as compared with that of CC type [the olanzapine group: (2.46 ± 1.64) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ vs (4.42 ± 2.88) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$, $P<0.05$; the combined group: (4.06 ± 2.65) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ vs (6.86 ± 3.25) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$, $P<0.01$]. However, the serum concentrations of olanzapine were not significantly different between CA type and CC type. **CONCLUSION** Fluvoxamine may increase the serum concentration of olanzapine. The serum concentrations of olanzapine are different among *CYP1A2*1F* genotypes. Individual administration of olanzapine based on the use of fluvoxamine and the genotypes of *CYP1A2*1F* is needed.

KEYWORDS: schizophrenia; *CYP1A2*1F* genetic polymorphism; fluvoxamine; serum concentration of olanzapine

精神分裂症是一种常见的精神疾病, 全球终身患病率约为 1%^[1]。奥氮平是常用的第二代抗精

神病药物^[2], 细胞色素 P450 酶 1A2(cytochrome P450 1A2, CYP1A2)是其体内的主要代谢酶^[3]。

基金项目: 浙江省科技厅重大科技专项重大社会发展项目(2015C03054)

作者简介: 张冬阳, 女, 主管护师 Tel: (0571)85126516 E-mail: 104752761@qq.com *通信作者: 施剑飞, 男, 主任医师 Tel: (0571)85126502 E-mail: shijf659293@163.com

近年来, 代谢酶基因多态性研究很大程度上促进了临床合理用药^[4]。研究表明, *CYP1A2*1F* 基因多态性影响奥氮平代谢速度、血药浓度及疗效^[5]。

目前临床上单用奥氮平治疗精神分裂症较少, 通常采用联合用药以尽快发挥治疗作用, 并提高治疗有效率或减少不良反应。联合用药时, 可产生药物间的相互作用, 影响它们在体内的代谢过程^[6]。奥氮平与氟伏沙明联用是临床上常用的策略之一, 但未见它们联用时 *CYP1A2*1F* 基因多态性对血清奥氮平浓度影响的报道。本研究旨在探讨奥氮平联合氟伏沙明用药时, 氟伏沙明和 *CYP1A2*1F* 基因多态性对血清奥氮平浓度的影响, 为临床上奥氮平药物剂量的选择提供参考。

1 方法

1.1 研究对象

研究对象为2016年7月—2018年7月在杭州市第七人民医院住院部就诊的患者, 同时符合以下入组标准: 经2位副主任以上医师诊断, 符合ICD-10精神分裂症的诊断标准; 接受奥氮平(商品名: 欧兰宁, 江苏豪森药业股份有限公司)联合马来酸氟伏沙明(商品名: 兰释, 荷兰苏威制药)治疗的患者进入联合组, 单用奥氮平(商品名: 欧兰宁, 江苏豪森药业股份有限公司)的患者进入单药组; 治疗过程中, 患者未接受其他药物以及物理治疗; 患者的病情有效控制(PANSS 量表得分减分率 $\geq 50\%$); 无明显不良反应; 肝肾功能正常; 汉族; 年龄 ≥ 18 周岁; 非吸烟和非饮酒患者。排除标准: 合并其他药物或物理治疗; 合并其他精神障碍者; 病情未得到有效控制者(PANSS 量表得分减分率 $< 50\%$); 不良反应明显者; 肝肾功能异常者; 吸烟者; 饮酒者; 合并重要脏器严重疾病者; 妊娠或哺乳期妇女。

本研究通过杭州市第七人民医院伦理委员会的批准, 研究对象本人或家属同意参加此研究, 并签署知情同意书。

1.2 给药方案

奥氮平起始给药剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 根据病情需要可调整剂量。剂量调整结束后, 每个研究对象剂量固定, 为 $5 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。奥氮平每天 7:30、18:00 服药, 氟伏沙明每天 7:30 服药。

1.3 研究对象资料收集

收集每个研究对象的性别、年龄、身高、体重、质量、吸烟情况、饮酒情况、用药种类和剂量等。

1.4 *CYP1A2* 基因型测定

1.4.1 DNA 提取 在含乙二胺四乙酸二钾(K_2EDTA)抗凝剂的真空采血管中采集血液 1 mL, 其中 0.5 mL 用于 *CYP1A2* 基因分型测定, 剩余 0.5 mL 备查。采用天根生化科技(北京)有限公司生产的血液基因组提取试剂盒抽提血液 DNA。取 K_2EDTA 抗凝血 0.5 mL, 加入含蔗糖、Tris-HCl、氯化镁的裂解液对细胞进行裂解, $11\,500 \times g$ 离心 1 min, 弃上清, 往白色沉淀中加入 $20 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 蛋白酶 K $20 \mu\text{L}$ 以及 10% SDS $200 \mu\text{L}$, 56°C 10 min 进行蛋白质降解, 加无水乙醇 $200 \mu\text{L}$ 沉淀 DNA, $11\,500 \times g$ 离心后用 70% 乙醇进行清洗, 最后将 DNA 溶解在 TE 缓冲液(Tris $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、EDTA $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)中, -20°C 保存待用。

1.4.2 *CYP1A2*1F* 基因型测定 采用 PCR-RELP 法检测。先进行 PCR 扩增反应, 上游引物 5'-CAAC CCTGCCAATCTCAAGCAC-3'; 下游引物 5'-AGA AGCTCTGTGGCCGAGAAGG-3', 由生工生物工程(上海)股份有限公司合成, 用灭菌蒸馏水配成 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。PCR 反应体系: 总体积 $25 \mu\text{L}$, 其中基因组 DNA $2 \mu\text{L}$ (约 50 ng), dNTP $2 \mu\text{L}$, $10 \times$ PCR buffer $2.5 \mu\text{L}$, 引物各 $0.75 \mu\text{L}$, 用灭菌双蒸水补足至 $25 \mu\text{L}$ 。PCR 反应条件: 94°C 预变性 5 min, 94°C 变性 30 s, 62°C 退火 30 s, 72°C 延伸 90 s, 循环 35 次, 最后 72°C 延伸 5 min。PCR 产物用 Apa I 酶切, 37°C 孵育 8 h, 酶切产物用 2% 琼脂糖凝胶电泳后, 采用凝胶成像系统(美国伯乐公司 ChemiDoc™ XRS+)进行分析。若出现 709, 211 bp 2 条带, 则为野生纯合型(CC); 若出现 920, 709, 211 bp, 则为杂合型(CA); 若只有 920 bp 1 条带, 则为突变纯合型(AA)。

1.5 血清奥氮平药物浓度测定及校正

固定剂量服药 >2 周, 采集血液测定血清奥氮平浓度。采血时间为 6:30—7:00, 空腹, 尚未服用当天的药物。采集血液 2 mL 于含分离胶和促凝剂的真空采血管中, 分离血清, 采用 LC-MS 测定稳态血清奥氮平浓度, 由杭州佰辰医学检验所有有限公司测定。因研究对象服药剂量不同, 理论上, 服药量大, 则血清药物浓度较高。为消除服药剂量对血清奥氮平浓度的影响, 将血清奥氮平浓度对每日服药剂量进行校正, 即血清奥氮平浓度除以每日服药剂量, 得到每服用 1 mg 奥氮平体内的血清奥氮平浓度。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 进行统计分析。组间年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、血清奥氮平浓度比较采用 t 检验或方差分析, 性别比较采用 χ^2 检验, Hardy-Weinberg 平衡检验采用拟合优度 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象一般特征

本研究募集符合条件的患者 195 例, 其中奥氮平联用氟伏沙明(联合组)103 例, 奥氮平组 92 例, 各组一般特征、奥氮平剂量见表 1, 2 组比较均无统计学差异。联合组氟伏沙明剂量为 $50\sim 100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 平均剂量(61.17 ± 20.92) $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

表 1 研究对象一般特征

Tab. 1 General characteristics of the study subjects

组别	年龄/岁	性别(男/女)	BMI/kg·m ⁻²	奥氮平剂量/mg·d ⁻¹
奥氮平组	36.32±12.74	41/51	21.30±2.00	12.39±4.46
联合组	37.65±12.63	48/55	21.02±2.21	11.94±4.60

2.2 CYP1A2*1F 基因型 Hardy-Weinberg 平衡检验

经拟合优度 χ^2 检验, 2 组基因型均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律(奥氮平组: $\chi^2=0.99$, $df=2$, $P>0.05$; 联合组: $\chi^2=0.05$, $df=2$, $P>0.05$), 见表 2。

表 2 CYP1A2*1F 基因型和等位基因分布

Tab. 2 Distribution of CYP1A2*1F genotypes and alleles

组别	n	基因型			等位基因	
		CC/n(%)	CA/n(%)	AA/n(%)	C/n(%)	A/n(%)
奥氮平组	92	11(11.96)	43(46.74)	38(41.30)	65(35.33)	119(64.67)
联合组	103	16(15.53)	53(51.46)	34(33.01)	85(41.26)	121(58.74)
合计	195	27(13.85)	96(49.23)	72(36.92)	150(38.46)	240(61.54)

2.3 氟伏沙明对血清奥氮平浓度的影响

奥氮平组和联合组血清奥氮平浓度分别为 (3.39 ± 2.70), (5.14 ± 3.06) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$, 2 组比较, 差异具有统计学意义($t=4.23$, $P=0.000$)。

2.4 CYP1A2*1F 各基因型血药浓度比较

2 组研究对象各基因型的血清奥氮平浓度见表 3。

奥氮平组各基因型间比较: AA 型的血清奥氮平浓度显著低于 CC 型, 差异具有统计学意义($t=2.35$, $P=0.02$); 而 CA 型与 CC 型比较, 差异无统计学意义($t=1.52$, $P=0.13$)。

联合组各基因型间比较: AA 型的血清奥氮平浓度明显低于 CC 型, 差异具有统计学意义($t=2.71$, $P=0.007$); CA 型与 CC 型比较, 差异无

统计学意义($t=1.16$, $P=0.25$)。

相同基因型的组间比较: 联合组的血清奥氮平浓度均显著高于奥氮平组, 差异具有统计学意义。CC 型: $t=2.28$, $P=0.02$; CA 型: $t=2.13$, $P=0.03$; AA 型: $t=2.83$, $P=0.005$ 。

表 3 2 组研究对象 CYP1A2*1F 各基因型血清奥氮平浓度比较

Tab. 3 Comparison of serum concentrations of olanzapine among CYP1A2*1F genotypes between two groups

组别	$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$		
	CC	CA	AA
奥氮平组	4.42±2.88	3.94±3.17	2.46±1.64 ¹⁾
联合组	6.86±3.25 ³⁾	5.32±3.16 ³⁾	4.06±2.65 ^{2,4)}

注: 与 CC 型比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与奥氮平组比较, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with CC genotype, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with the olanzapine group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

3 讨论

精神分裂症是精神类疾病中较为严重的一种, 其主要症状为阳性症状(妄想、幻觉、思维障碍、敌意和猜疑)和(或)阴性症状(情感淡漠、情感和社会退缩、言语贫乏)^[7-8]。精神分裂症共患抑郁或焦虑的发生率为 40% 左右^[9], 与没有这些共病的患者相比, 共病患者的社会功能受损更严重, 自杀企图较高, 治疗更困难, 预后更差^[10]。因此, 在使用抗精神病药物如奥氮平的同时, 小剂量使用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物如氟伏沙明, 对病情的控制以及预后是有益的^[11]。

CYP 是一类主要存在于肝脏中的单加氧酶, 多位于细胞内质网上, 催化多种内、外源物质(包括大多数临床药物)的代谢^[12-13]。CYP1A2 是奥氮平在体内的主要代谢酶, 奥氮平经 CYP1A2 代谢成 2-羟基甲基奥氮平, 经肾脏排出^[3]。CYP1A2 在体内的表达和活性存在非常大的个体差异, 据报道, 在人类肝脏中 CYP1A2 蛋白的表达差异有 10~200 倍^[14]。CYP1A2 活性受遗传、药物、吸烟、饮食等因素的影响^[15], 其中基因多态性可能是造成差异的基础^[16]。编码 CYP1A2 的基因位于 15 号染色体上, 全长 7.8 kb, 包括 7 个外显子和 6 个内含子^[17]。CYP1A2 内含子 1 转录起始点下游 734 位点存在单核苷酸 C→A(CYP1A2*1F)多态性^[18]。本研究中 CYP1A2*1F 各基因型的分布为 CC 型占 13.85%, CA 型占 49.23%, AA 型占 36.92%, 和以往研究结果一致^[19]。其中, AA 型的血清奥氮平浓度显著低于 CC 型, 表明 CYP1A2*1F 位点的

C→A 突变, 可使 CYP1A2 酶活性增加, 从而降低体内由该酶代谢的药物浓度^[20]。

药物联用可能会影响它们在体内的代谢过程^[21], 本次研究中, 奥氮平与氟伏沙明联用可明显升高血清奥氮平浓度。分析其原因, 可能是因为氟伏沙明为 CYP1A2 的强抑制剂, 它使 CYP1A2 的酶活性降低, 对奥氮平的代谢速度减慢, 从而血清奥氮平浓度得到提高^[22-23]。因此, 笔者认为氟伏沙明除具有抗精神分裂症患者的焦虑和抑郁作用外, 可增强奥氮平的抗精神病作用, 有利于精神分裂症患者的治疗和预后。

但是奥氮平联合氟伏沙明用药时, *CYP1A2*1F* 基因多态性是否仍然影响奥氮平在体内的代谢, 目前尚未可知。本研究显示, 奥氮平联合氟伏沙明时, 突变杂合子 CA 型与纯合子 AA 型的血清奥氮平浓度, 均比野生 CC 型低, 且 AA 型的血清奥氮平浓度降低幅度大于 CA 型, 表明奥氮平与氟伏沙明联用, *CYP1A2*1F* 基因多态性仍然影响奥氮平的血清浓度。

综上所述, 氟伏沙明与 *CYP1A2*1F* 基因多态性均可影响血清奥氮平浓度。氟伏沙明与奥氮平联用时, 既要考虑氟伏沙明对 CYP1A2 酶活性抑制作用而造成血清奥氮平浓度升高, 又要考虑 CYP1A2 基因型对血清奥氮平浓度的影响。血清中长期高浓度的奥氮平可能使不良反应更加明显或加重, 例如体质量增加、肥胖以及代谢综合征等。因此, 在奥氮平联用氟伏沙明时, 有必要在用药前, 进行 *CYP1A2*1F* 基因型的测定, 根据患者的基因型, 调整奥氮平剂量, 在达到治疗目的的同时, 最大程度地减少不良反应。

REFERENCES

- [1] 李静, 袁捷, 周雪丽, 等. 住院精神分裂症患者并发非酒精性脂肪肝的危险因素分析[J]. 肝脏, 2017, 22(12): 1155-1157.
- [2] YANG Y X, ZHAO M X, CHEN B H, et al. Clinical trial of memantine combined with olanzapine for Alzheimer's disease patients with behavioral and psychological symptoms [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2017, 33(12): 1113-1116.
- [3] SODERBERG M M, DAHL M L. Pharmacogenetics of olanzapine metabolism [J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(11): 1319-1336.
- [4] PI T, XIANG Y Y, XIA H Y, et al. Influence of *VKORC1-1639 G/A*, *CYP2C9*3* polymorphism on warfarin dose [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(20): 2580-2583.
- [5] CZERWENSKY F, LEUCHT S, STEIMER W. *CYP1A2*1D* and **1F* polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations [J]. Ther Drug Monit, 2015,

- 37(2): 152-160.
- [6] BAHAR M A, SETIAWAN D, HAK E, et al. Pharmacogenetics of drug-drug interaction and drug-drug-gene interaction: a systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 [J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(7): 701-739.
- [7] BURTON C Z, HARVEY P D, PATTERSON T L, et al. Neurocognitive insight and objective cognitive functioning in schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2016, 171(1-3): 131-136.
- [8] DAI N, CHEN P, CENG Y, et al. Association study on serum protein factor and cognitive function in first-episode schizophrenia characterized by positive and negative symptoms [J]. Chin J Behav Med Brain Sci(中华行为医学与脑科学杂志), 2017, 26(5): 416-420.
- [9] LI X H. Effects of systemic psychological nursing on anxiety, depression and quality of life in patients with schizophrenia [J]. Nurs Pract Res(护理实践与研究), 2017, 14(11): 123-124.
- [10] TSAI J, ROSENHECK R A. Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: a latent class analysis [J]. Psychiatry Res, 2013, 210(1): 16-20.
- [11] KISHI T, HIROTA T, IWATA N. Add-on fluvoxamine treatment for schizophrenia: an updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2013, 263(8): 633-641.
- [12] EL-SHERBENI A A, EL-KADI A O. Microsomal cytochrome P450 as a target for drug discovery and repurposing [J]. Drug Metab Rev, 2017, 49(1): 1-17.
- [13] ADEHIN A, BOLAJI O O. Polymorphisms of CYP1A2 and CYP2A6 activity: phenotypes and the effect of age and sex in a Nigerian population [J]. Drug Metab Pers Ther, 2015, 30(3): 203-210.
- [14] 辛勤. CYP1A2 基因多态性对药物代谢的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24): 3378-3380.
- [15] ZHAO L, LI Y, CHEN D, et al. Relationship between cytochrome P450 1A2 gene polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Rehabil Theory Pract(中国康复理论与实践), 2014, 20(9): 873-876.
- [16] PERERA V, GROSS A S, POLASEK T M, et al. Considering CYP1A2 phenotype and genotype for optimizing the dose of olanzapine in the management of schizophrenia [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013, 9(9): 1115-1137.
- [17] LI W W. Study on the correlation between *CYP1A2*1F* gene polymorphism and the efficacy of postoperative chemotherapy and prognosis in patients with lung cancer [J]. J Clin Res(医学临床研究), 2017, 34(5): 909-911.
- [18] 温全胜, 张传福, 卢文芬, 等. 精神分裂症患者奥氮平治疗的剂量、血药浓度及临床效应之间的关系研究[J]. 北方药学, 2015, 12(2): 103-104.
- [19] QI G, LI D, ZHANG X. Genetic variation of cytochrome P450 in Uyghur Chinese population [J]. Drug Metab Pharmacokin, 2018, 33(1): 55-60.
- [20] LAIKA B, LEUCHT S, HERES S, et al. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: *CYP1A2*1F* and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome [J]. Pharmacogenomics J, 2010, 10(1): 20-29.
- [21] LI H J, WANG F, LI H D. Metabolism of antidepressants and cytochrome P450 mediated drug-drug interactions [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2004, 20(5): 392-394.
- [22] ALTAMURA A C, CALDIROLI A, BUOLI M. Pharmacokinetic evaluation of fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(4): 649-660.
- [23] 钟薇. 氟伏沙明对奥氮平治疗精神分裂症的疗效和血药浓度的影响[J]. 四川精神卫生, 2005, 18(3): 168-169.

收稿日期: 2019-04-30

(本文责编: 李艳芳)