CYP2D6*10 基因多态性对喹硫平血药浓度和临床疗效的影响

闫盼[1,2]，宋明芬[1,2]，方海红[3]，李静[1,2]，王晟东[1,2]，施剑飞[1,2*](1.杭州市第七人民医院，杭州 310013；2.浙江大学医学院精神卫生中心，杭州 310013；3.安徽医科大学，合肥 230032)

摘要：目的 探讨细胞色素 P450 2D6(CYP2D6)基因多态性对精神分裂症患者喹硫平血药浓度和临床疗效的影响，为喹硫平的个体化给药提供参考。**方法** 选取符合诊断标准的精神分裂症住院患者 98 例，接受喹硫平单一治疗，剂量范围为 100~750 mg·d^{-1}，观察疗程为 4 周。采用多重高温连接酶检测反应技术检测 CYP2D6*10 基因多态性，采用 UPLC-MS/MS 测定喹硫平血药浓度，以治疗前后阳性和阴性症状量表(PANSS)评分变化评价临床疗效，并比较不同基因型之间喹硫平血药浓度和临床疗效的差异。**结果** TT 型患者喹硫平血药浓度明显高于 CC 型和 CT 型患者(P<0.05)，且喹硫平血药浓度与 CYP2D6*10 基因型存在相关关系(r=0.558，P<0.001)；TT 型患者治疗有效率最高，CT 型次之，CC 型最低，差异有统计学意义(P<0.05)；治疗后 TT 型患者 PANSS 量表总减分值、阳性症状减分值和阴性症状减分值均明显高于 CC 型患者(P<0.05)。**结论** CYP2D6*10 基因多态性可影响喹硫平血药浓度和临床疗效，CC 型患者用喹硫平治疗时血药浓度偏低且疗效较差，临床医生用药时应予以关注。

关键词：精神分裂症；喹硫平；CYP2D6*10 基因多态性；血药浓度；临床疗效

中图分类号：R969.4　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2020)14-1747-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.14.015

引用本文：闫盼，宋明芬，方海红，等. CYP2D6*10 基因多态性对喹硫平血药浓度和临床疗效的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(14): 1747-1750.

Effect of CYP2D6*10 Genetic Polymorphism on Blood Concentration and Clinical Efficacy of Quetiapine

YAN Pan[1,2], SONG Mingfen[1,2], FANG Haihong[3], LI Jing[1,2], WANG Shengdong[1,2], SHI Jianfei[1,2*](*1.Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou 310013, China; 2.Mental Health Centre of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310013, China; 3.Anhui Medical University, Hefei 230032, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of cytochrome P450 2D6(CYP2D6) genetic polymorphism on blood concentration and clinical efficacy of quetiapine in schizophrenia patients, and to provide evidence for the individualized administration of quetiapine. **METHODS** A total of 98 patients with schizophrenia were selected and treated with quetiapine alone at a dose ranging from 100 to 750 mg·d^{-1} for 4 weeks. The genetic polymorphism of CYP2D6*10 was detected by improved multiple ligase detection reaction. The blood concentration of quetiapine was determined by UPLC-MS/MS. Positive and negative syndrome scale(PANSS) questionnaire were used to estimate the response to quetiapine treatment. Then the differences in blood concentration and clinical efficacy of quetiapine among different genotypes were compared. **RESULTS** The blood concentration of quetiapine in type of TT was significantly higher than that in types of CC and CT(P<0.05). The blood concentration of quetiapine was correlated with CYP2D6*10 genotype(r=0.558, P<0.001). TT type patients had the highest treatment efficiency, followed by CT type and CC type, and the difference was statistically significant(P<0.05). The reductions of PANSS total score, positive symptom score and negative symptom score in TT type patients were significantly higher than that in type of CC after treatment(P<0.05). **CONCLUSION** CYP2D6*10 genetic polymorphism can affect the blood concentration and clinical efficacy of quetiapine. Patients with CC type have low blood concentration of quetiapine and poor clinical efficacy, so clinicians shall pay appropriate attention to it.

KEYWORDS: schizophrenia; quetiapine; CYP2D6*10 genetic polymorphism; blood concentration; clinical efficacy

精神分裂症是一种严重的慢性精神类疾病，不仅严重影响身心健康，而且会给家庭和社会带来沉重的负担。目前，精神分裂症仍以药物治疗为主。喹硫平作为第二代抗精神病药物，在临床上广泛用于治疗精神分裂症。部分患者在服用同等剂量喹硫平时，血药浓度和临床疗效均存在一定的个体差异[1-2]。喹硫平在体内代谢主要通过细胞色素 P450(cytochrome P450，CYP450)酶的亚型 CYP3A4 和 CYP2D6 来催化，故这些酶的基因多态性可能是导致喹硫平药物作用个体差异的重要原因[3-4]。CYP3A4 在喹硫平代谢过程中发挥主要作用，CYP2D6 起次要作用[3]，但也有学者指出

基金项目：浙江省科技计划项目(2015C03054)；浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY2222，2020KY744)；杭州市医药卫生科技项目(OO20190509)

作者简介：闫盼，女，硕士，住院医师　Tel: (0571)87356717　E-mail: bzyxyyanpan@163.com　*通信作者：施剑飞，男，主任医师　Tel: (0571)85124613　E-mail: shijf659293@163.com

CYP2D6 和 CYP3A4 同等重要[5]。既往已有较多研究揭示了 CYP3A4 基因多态性与喹硫平治疗精神分裂症血药浓度的关系[6]，但目前国内尚无研究综合探讨 CYP2D6 基因多态性对喹硫平血药浓度和临床疗效的影响。在中国，CYP2D6 最常见的突变位点是 CYP2D6*10(100C>T)，该位点突变是导致酶活性改变的主要原因[7]。因此，本研究通过对 CYP2D6*10 突变位点进行检测，旨在探究不同基因型与喹硫平血药浓度和临床疗效的关系，为喹硫平的个体化给药提供线索。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 6 月—2018 年 12 月在杭州市第七人民医院住院治疗的精神分裂症患者为研究对象。入组标准：①年龄在 18~65 岁，男女不限；②经 2 位副主任以上医师诊断，符合国际疾病分类第十版(International Classification of Diseases，Tenth Revision，ICD-10)精神分裂症的诊断标准；③汉族；④肝肾功能正常者；⑤首发精神分裂症患者，阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scal，PANSS)基线总评分≥60 分。排除标准：①合并严重躯体疾病及脑器质性疾病者；②有精神活性物质滥用及其他重型精神疾病者；③妊娠或哺乳期妇女；④肝肾功能异常者；⑤难治性精神分裂症。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 研究对象资料收集

根据自行设计的调查表，收集研究对象的基本信息(性别、年龄、身高、体质量、民族、职业、学历、婚姻状况等)；临床资料(首次发病年龄、总病程、用药情况等)；生活习惯(吸烟情况、饮酒情况、体育锻炼情况等)；其他疾病史(各类急慢性躯体、精神疾病)。

1.3 药物治疗方案

所有患者均给予富马酸喹硫平(启维，国药准字 H20010117，湖南洞庭药业有限公司)单一药物治疗，初始剂量为 100 mg·d^{-1}，根据患者耐药状况及病情变化调整剂量，1 周内达治疗量，最大剂量可至 750 mg·d^{-1}，每日 2 次，疗程为 4 周。观察期间可酌情配合少量劳拉西泮改善睡眠，出现锥体外系不良反应时可合用盐酸苯海索对症处理。

1.4 喹硫平血药浓度测定及矫正

当患者服用喹硫平达治疗剂量 2 d 后，次日清晨 7: 00 服药之前采集空腹静脉血，分离血清，采用 UPLC-MS/MS 检测喹硫平血药浓度。血浆样品用乙腈沉淀蛋白后，使用 Waters XBridge C_{18} 色谱柱(100 mm×4.6 mm，3.5 μm)，以乙腈-水(均含 0.1%甲酸)为流动相，梯度洗脱，流速恒定为 1 mL·min^{-1}，柱温为 35 ℃，进样量为 10 μL，分析时间为 5.5 min；质谱采用电喷雾离子源，以多反应监测扫描模式，在正离子电离模式下进行测定。为消除服药剂量对喹硫平血药浓度的影响，将血药浓度除以服药剂量，得到剂量矫正血药浓度。

1.5 CYP2D6*10 基因多态性测定

所有受试者抽取外周静脉血 2 mL，乙二胺四乙酸抗凝，4 ℃保存，1 周内使用苏州旷远生物分子技术有限公司生产的血液基因组提取试剂盒抽提 DNA，选择浓度和纯度符合要求的 DNA 样品，参考文献[8]采用多重高温连接酶检测反应技术测定 CYP2D6*10 基因多态性，具体操作步骤：①多重 PCR 反应：反应体系包括 1×GC-I buffer、Mg^{2+} 3.0 mmol·L^{-1}、dNTP 0.3 mmol·L^{-1}、HotStarTaq polymerase 1 U、DNA 模板 1 μL 和多重 PCR 引物 1 μL。循环程序为 95 ℃ 2 min，94 ℃ 20 s，65 ℃ 40 s，72 ℃ l.5 min，共 11 个循环；94 ℃ 20 s，59 ℃ 30 s，72 ℃ 1.5 min，共 24 个循环；72 ℃ 2 min；②多重 PCR 产物纯化：在 PCR 产物中加入 ExoI/SAP 酶 1 μL，37 ℃温浴 1 h，然后 75 ℃灭活 15 min。③高特异双连接反应：反应体系包括 10×连接缓冲液 1 μL、高温连接酶 0.25 μL、5’连接引物混合液 0.4 μL，3’连接引物混合液 0.4 μL、纯化后多重 PCR 产物 2 μL 和 ddH_2O 6 μL。连接程序为 94 ℃ 1 min，56 ℃ 4 min，共 38 循环；④连接产物上 ABI 3730XL 全自动 DNA 测序仪测序。

1.6 疗效评定方法

采用 PANSS 量表对治疗前和治疗 4 周末患者的阳性症状、阴性症状和一般精神病理症状 3 个分因子进行评定，PANSS 总分为各因子分之和，以 4 周末 PANSS 减分率评定疗效，PANSS 减分率=(治疗前 PANSS 总分−治疗后 PANSS 总分)/(治前 PANSS 总分−30)×100%。PANSS 减分率≥50%为有效，<50%为无效。PANSS 量表评定由 2 名主治医师职称以上医师同时进行，一致性培训 Kappa 值>0.8。

1.7 统计学方法

使用 SPSS 23.0 软件进行统计分析，计数资料用例数(%)表示，采用χ^2检验进行比较；计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，采用单因素方差分析，进一步两两

比较采用 LSD-t 检验；相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。检验标准为双侧检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般特征比较

本次研究共有符合条件的精神分裂症患者 98 例，其中男 35 例，女 63 例。研究对象的 CYP2D6*10 各基因型一般特征见表 1。结果显示，基因型间性别、年龄、体质量指数(BMI)、首发年龄、PANSS 基线总评分比较，差异均无统计学意义，提示各基因型间喹硫平血药浓度和临床疗效具有可比性。

表 1 研究对象一般特征比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of general characteristics of the study subjects($\bar{x}\pm s$)

基因型	性别/例(男/女)	年龄/岁	BMI/kg·m^{-2}	首发年龄/岁	PANSS 基线总评分
CC	8/10	46.39±16.31	24.28±2.72	25.33±8.53	77.22±10.40
CT	14/22	41.17±13.94	23.78±3.91	26.58±8.13	78.47±12.60
TT	13/31	40.59±13.70	23.54±5.06	25.98±8.54	81.81±12.03

2.2 CYP2D6*10 基因型 Hardy-Weinberg 平衡检验

经拟合优度 χ^2 检验，CYP2D6*10 基因型及等位基因频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律(χ^2=2.327，P=0.312)，提示所选人群具有代表性。结果见表 2。

表 2 CYP2D6*10 基因型及等位基因频率分布

Tab. 2 Distribution of CYP2D6*10 genotype and allele frequencies

基因型	频数(%)	等位基因	频数(%)
CC	18(18.4%)	C	72(36.7%)
CT	36(36.7%)	T	124(63.3%)
TT	44(44.9%)		

2.3 CYP2D6*10 基因多态性对喹硫平血药浓度的影响

对 CYP2D6*10 基因型与喹硫平血药浓度的关系进行分析，结果显示，3 种基因型喹硫平血药浓度总体比较，差异有统计学意义(F=23.430，P=0.001)；两两比较发现，TT 型患者喹硫平血药浓度明显高于 CC 型和 CT 型患者，差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示，喹硫平血药浓度与 CYP2D6*10 基因型存在相关关系(r=0.558，$P<0.001$)。结果见表 3。

2.4 CYP2D6*10 基因多态性对喹硫平临床疗效的影响

对 CYP2D6*10 基因型与喹硫平临床疗效的关系进行分析，结果显示治疗 4 周后 3 种基因型患者疗效差异有统计学意义(χ^2=6.703，P=0.035)。结果见表 4。

表 3 CYP2D6*10 各基因型喹硫平血药浓度比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of blood concentrations of quetiapine among CYP2D6*10 genotypes($\bar{x}\pm s$)

基因型	例数	血药浓度/ng·mL^{-1}·mg^{-1}
CC	18	298.77±112.06
CT	36	322.29±109.03
TT	44	471.56±105.38$^{1)2)}$

注：与 CC 型比较，$^{1)}P<0.05$；与 CT 型比较，$^{2)}P<0.05$。

Note: Compared with CC genotype, $^{1)}P<0.05$; compared with CT genotype, $^{2)}P<0.05$.

表 4 CYP2D6*10 各基因型喹硫平临床疗效比较

Tab. 4 Comparison of clinical effects of quetiapine among CYP2D6*10 genotypes

基因型	例数	有效/例(%)	无效/例(%)
CC	18	9(50.0%)	9(50.0%)
CT	36	27(75.0%)	9(25.0%)
TT	44	36(81.8%)	8(18.2%)

2.5 CYP2D6*10 各基因型患者 PANSS 量表评分比较

对喹硫平治疗 4 周后 PANSS 量表总分及各因子减分值进行分析，结果显示，3 种基因型总减分值、阳性症状减分值和阴性症状减分值比较，差异均有统计学意义(F=5.342，P=0.006；F=3.293，P=0.041；F=5.724，P=0.004)，并且 TT 型患者总减分值、阳性症状减分值和阴性症状减分值均明显高于 CC 型患者，差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 5。

表 5 CYP2D6*10 各基因型治疗后 PANSS 量表总分及各因子减分值比较

Tab. 5 Comparison of the subtraction scores of PANSS total scale and subscale among CYP2D6*10 genotypes after treatment

基因型	总分减分值	阳性症状减分值	阴性症状减分值	一般精神病理减分值
CC	24.72±6.15	9.83±3.86	5.56±2.35	9.33±3.66
CT	27.14±6.60	11.72±4.48	7.53±3.23	7.89±3.16
TT	30.68±7.66$^{1)}$	13.00±4.65$^{1)}$	8.45±3.16$^{1)}$	9.23±4.14

注：与 CC 型比较，$^{1)}P<0.05$。

Note: Compared with CC genotype, $^{1)}P<0.05$.

3 讨论

喹硫平作为治疗精神分裂症的常用药物，能有效阻断 5-羟色胺受体和多巴胺受体，对精神分裂症患者的阳性症状及阴性症状均有良好的疗效，且不良反应发生率低，并能够改善患者的认知功能[9]。据临床观察，部分患者在服用同等剂量喹硫平时，血药浓度和临床疗效个体差异较大[2]，本研究的结果也证实这种差异。药物遗传学认为药物反应的个体差异主要受遗传因素的影响，药物代谢酶的突变可导致酶活性的改变[10]，这可能是影响血药浓度和

临床疗效的关键因素。研究表明，喹硫平在体内可通过 CYP2D6 酶代谢，若编码酶的基因发生突变，可引起酶的活性和数量改变，从而影响药物的体内过程[11]，故该酶的基因多态性可能是导致喹硫平药物作用个体差异的重要分子基础。

CYP2D6 代谢酶是细胞色素 P450 家族中非常重要的成员，参与大约 30%临床常用药物的代谢。CYP2D6 位于 22 号染色体上，基因总长为 7 kb，含有 9 个外显子和 8 个内含子，编码 497 个氨基酸，常有 80 多种等位基因突变位点[12]。研究表明，CYP2D6 的基因多态性存在明显的种族差异，在亚洲人群中最常见的突变位点是 CYP2D6*10 (100C>T)，其外显子 1 第 100 位碱基 C 为 T 取代，造成表达的脯氨酸变为丝氨酸，突变后形成一种不稳定的、活性更低的代谢酶[6, 13]。

目前国内外关于 CYP2D6 基因多态性与喹硫平治疗精神分裂症患者血药浓度和临床疗效相关性的研究甚少，且在中国汉族人群中尚未见报道。Bakken 等[11]的研究纳入 289 例高加索人群精神分裂症患者，通过 CYP2D6 基因多态性分为不同代谢类型，结果表明 CYP2D6 酶慢代谢型患者喹硫平代谢产物 *N*-去甲基喹硫平剂量矫正血药浓度是正常代谢型患者的 1.3 倍。本研究首次在中国汉族人群中进行初步探索，结果发现 CYP2D6*10 基因突变可影响喹硫平血药浓度，从低到高顺序依次为野生型 CC、突变杂合子 CT、突变纯合子 TT，提示可能是 CYP2D6*10 基因突变引起代谢酶活性降低，从而使喹硫平血药浓度升高。临床疗效方面也观察到，TT 型患者有效率最高，并且治疗后 TT 型患者 PANSS 量表总减分值、阳性和阴性症状减分值明显高于 CC 型患者，提示 CYP2D6*10 基因突变可能是影响喹硫平临床疗效，造成个体差异的遗传易感因素。

此外，本研究观察期间酌情配合使用的改善患者睡眠质量的劳拉西泮主要通过肝脏葡萄糖醛酸化代谢，尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 2B15 基因多态性为其代谢活动的主要决定因素[14]。同时，目前尚未见研究报道盐酸苯海索对 CYP450 酶系有抑制或诱导作用。因此，患者合用的拮抗不良反应的药物不会影响喹硫平的体内代谢过程。

综上，本研究初步揭示了 CYP2D6*10 基因多态性与喹硫平治疗精神分裂症患者血药浓度和临床疗效的关联，为进一步寻找喹硫平治疗精神分裂症疗效的预测指标，建立喹硫平个体化给药模式提供了线索。本研究尚有很多不足之处：虽然已有报道指出代谢酶 CYP3A4 基因多态性与喹硫平治疗精神分裂症血药浓度的关系，但本研究未对此进行验证，也未将 CYP2D6 和 CYP3A4 间的相互作用纳入研究；此外样本量相对较少；观察时间只有 4 周。因此，在后续的研究中我们将探索更多的基因多态性位点，进一步扩大样本量，延长随访时间进行深入研究。

REFERENCES

[1] MA L L, PAN Y X, XU Y Y, et al. The factors affecting the serum concentrations of quetiapine fumarate and their relationship with side effect in patients with schizophrenia [J]. Chin J Clin Ration Drug Use(临床合理用药), 2018, 11(2): 11-12.

[2] SPARSHATT A, TAYLOR D, PATEL M X, et al. Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine: a review [J]. J Clin Psychiatry, 2011, 72(8): 1108-1123.

[3] 白录东, 李万顺, 崔开艳, 等. 喹硫平基因组学研究进展[J]. 精神医学杂志, 2016, 29(3): 206-209.

[4] WANG D, GUO Y, WRIGHTON S A, et al. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs [J]. Pharmacogenomics J, 2011, 11(4): 274-286.

[5] BAKKEN G V, MOLDEN E, KNUTSEN K, et al. Metabolism of the active metabolite of quetiapine, *N*-desalkylquetiapine *in vitro* [J]. Drug Metab Dispos, 2012, 40(9): 1778-1784.

[6] KAREN V D W, JAN V D W. The influence of the CYP3A4*22 polymorphism on serum concentration of quetiapine in psychiatric patients [J]. J Clin Psychopharmacol, 2014, 34(2): 256-260.

[7] 胡国艳, 张婷, 饶庆敏, 等. CYP2D6*10 多态性与利培酮稳态血药浓度的相关[J]. 广东医学, 2018, 39(19): 2961-2967.

[8] LIU Q Y, YU J T, MIAO D, et al. An exploratory study on STX6, MOBP, MAPT, and EIF2AK3 and late-onset Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2013, 34(5): 1519.e13-1519.e17.

[9] KUMAR M, CHAVAN B S, SIDANA A. Efficacy and tolerability of clozapine versus quetiapine in treatment-resistant schizophrenia [J]. Indian J Psychol Med, 2017, 39(6): 770-776.

[10] BRENNAN M D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics [J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(6): 869-884.

[11] BAKKEN G V, MOLDEN E, HERMANN M. Impact of genetic variability in CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on serum concentrations of quetiapine and n-desalkylquetiapine in psychiatric patients [J]. Ther Drug Monit, 2015, 37(2): 256-261.

[12] QIAN J C, XU X M, HU G X, et al. Genetic variations of human CYP2D6 in the Chinese Han population [J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(14): 1731-1743.

[13] SPINA E, LEON J D. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry [J]. J Neural Transm, 2015, 122(1): 5-28.

[14] CHUNG J Y, CHO J Y, YU K S, et al. Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers [J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 77(6):486-494.

收稿日期：2019-12-28

(本文责编：蔡珊珊)