

细胞色素 P450 酶 1A2、2D6 与多巴胺 D2 受体基因多态性对奥氮平治疗精神分裂症 PANSS 减分率的影响

方芳^a, 方海红^b, 宋明芬^{c*}, 闫盼^c, 施剑飞^b (杭州市第七人民医院, a.门诊部, b.精神科, c.分子生物学实验室, 杭州 310013)

摘要:目的 研究细胞色素 P450 酶(cytochrome P450, CYP)1A2、2D6 以及多巴胺 D2 受体(dopamine receptor D2, DRD2)的基因多态性对奥氮平治疗精神分裂症阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)减分率的影响及其程度。方法 入组只用奥氮平治疗的精神分裂症住院患者 178 例, 评定治疗前以及治疗 4 周后的 PANSS 量表得分, 计算减分率。同时, 收集血液, 测定 *CYP1A2*1F*、*CYP2D6*10*、*DRD2-141C* Ins/Del、*DRD2-241 A>G*、*DRD2 Taq1A* 位点的基因多态性。通过方差分析, 比较各基因型 PANSS 减分率的差异; 通过多元线性回归分析, 得出减分率的回归方程, 并计算决定系数。结果 PANSS 减分率在 *CYP1A2*1F*(CC: 65.68±11.22; CA: 55.59±15.40; AA: 43.75±15.20)、*CYP2D6*10*(CC: 44.36±16.67; CT: 51.78±17.81; TT: 56.14±17.13)、*DRD2-141C* Ins/Del(Ins/Ins: 55.11±17.39; Ins/Del: 39.16±14.28)和 *DRD2-241 A>G*(AA: 45.47±17.52; GA: 61.82±10.55; GG: 75.43±17.71)不同基因型之间均有统计学显著差异(P 均 <0.01), 而 *DRD2 Taq1A* 位点的基因型间 PANSS 减分率差异无统计学意义。PANSS 减分率=58.041-10.703×*CYP1A2*1F*+4.272×*CYP2D6*10*-11.921×*DRD2-141C* Ins/Del+13.443×*DRD2-241 A>G*(决定系数 $R^2=0.517$, $P<0.05$)。结论 *CYP1A2*1F*、*CYP2D6*10*、*DRD2-141C* Ins/Del、*DRD2-241A>G* 位点基因多态性影响奥氮平治疗精神分裂症疗效, 但只解释了减分率的 51.7%, 有待纳入更多的影响因素进行分析。

关键词: 细胞色素 P450 酶; 多巴胺 D2 受体; 基因多态性; 奥氮平; 精神分裂症

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)13-1621-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.13.016

引用本文: 方芳, 方海红, 宋明芬, 等. 细胞色素 P450 酶 1A2、2D6 与多巴胺 D2 受体基因多态性对奥氮平治疗精神分裂症 PANSS 减分率的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(13): 1621-1626.

Influence of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 1A2, 2D6 and Dopamine Receptor D2 on the Reduction Rate of PANSS Score of Olanzapine Treatment for Schizophrenia

FANG Fang^a, FANG Haihong^b, SONG Mingfen^{c*}, YAN Pan^c, SHI Jianfei^b (Hangzhou Seventh People's Hospital, a.Department of Outpatient, b.Department of Psychiatry, c.Molecular Biological Laboratory, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the influence of genetic polymorphisms of cytochrome P450(CYP) 1A2, 2D6 and dopamine receptor D2(DRD2) on the reduction rate of positive and negative syndrome scale(PANSS) score of olanzapine treatment for schizophrenia. **METHODS** One hundred seventy eight cases of schizophrenia inpatients treated with olanzapine were recruited. PANSS were evaluated at baseline and 4 weeks after olanzapine treatment. The PANSS total score reduction rates were calculated. Meanwhile, their blood was collected for genetic polymorphism detections of *CYP1A2*1F*, *CYP2D6*10*, *DRD2-141C* Ins/Del, *DRD2-241 A>G* and *DRD2 Taq1A*. The difference of PANSS score reduction rates among genotypes in each gene were compared by analysis of variance, and its regression equation was obtained by multivariate linear regression analysis. **RESULTS** The PANSS reduction rates among genotypes in *CYP1A2*1F*(CC: 65.68±11.22, CA: 55.59±15.40, AA: 43.75±15.20), *CYP2D6*10*(CC: 44.36±16.67; CT: 51.78±17.81; TT: 56.14±17.13), *DRD2-141C* Ins/Del(Ins/Ins: 55.11±17.39, Ins/Del: 39.16±14.28) and *DRD2-241 A>G*(AA: 45.47±17.52; GA: 61.82±10.55; GG: 75.43±17.71) were obviously different(all $P<0.01$). However, the reduction rates in *DRD2 Taq1A* genotypes did not show a significant change($P>0.05$). PANSS reduction rate=58.041-10.703×*CYP1A2*1F*+4.272×*CYP2D6*10*-11.921×*DRD2-141C* Ins/Del+13.443×*DRD2-241A>G*($R^2=0.517$, $P<0.05$). **CONCLUSION** Genetic polymorphisms of *CYP1A2*1F*, *CYP2D6*10*, *DRD2-141C* Ins/Del, and *DRD2-241A>G* can influence efficacy of olanzapine treatment for schizophrenia patients, but they only accounted for 51.7% of the reduction. More influencing factors are needed to be included for analysis.

KEYWORDS: cytochrome P450; dopamine receptor D2; genetic polymorphism; olanzapine; schizophrenia

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); 浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY744, 2020KY222)

作者简介: 方芳, 女, 主管护师 Tel: (0571)85126516 E-mail: 1053308714@qq.com *通信作者: 宋明芬, 女, 副主任医师 Tel: (0571)87356717 E-mail: songmingfen2005@163.com

奥氮平是临床最常用的抗精神分裂症药物之一,但是其疗效在个体间差异较大。一项 meta 分析显示,首发精神分裂症患者的总缓解率仅为 58%^[1]。目前,影响奥氮平疗效的因素尚不清楚。

奥氮平进入体内后,主要由细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP)1A2 和 2D6 代谢成 2-羟基甲基奥氮平和 4'-N-氧化物等无活性代谢产物^[2]。人群 CYP1A2 和 2D6 基因存在多态性,可影响代谢酶的生物学活性,理论上,代谢酶基因多态性可引起血液奥氮平浓度的差异,进而可导致疗效差异^[3]。

药效动力学方面,奥氮平需要与其受体结合,才能发挥其生物学效应。奥氮平的抗精神病作用主要通过多巴胺 D2 受体(dopamine receptor D2, DRD2)的阻滞作用^[4-5]。DRD2 基因多态性影响 DRD2 在脑组织的分布、数量、亲和力、敏感性等,进而可能与疗效相关^[6]。

但是目前有研究显示,基因多态性可能与奥氮平疗效无关^[7]。目前关于奥氮平疗效的报道多为单基因或单位点的研究。奥氮平的疗效应该受多因素的影响,加上精神分裂症患者异质性比较大,容易存在很多对疗效产生影响的混杂因素(如吸烟、饮酒、其他药物等)^[8]。因此,本研究入组非吸烟、非饮酒、除奥氮平外无其他治疗的住院精神分裂症患者,从奥氮平药动学和药效动力学中最重要的影响因素入手,选择最主要的基因进行了初步研究,即药动学方面,本研究选择奥氮平的主要代谢酶 CYP1A2、CYP2D6 进行研究;药效动力学方面,选择奥氮平抗精神病性作用的主要受体 DRD2 进行研究。同时,参考中国人群常见的突变位点,综合分析 *CYP1A2*1F*、*CYP2D6*10*、*DRD2-141C Ins/Del*、*DRD2-241A>G* 以及 *DRD2 Taq1A* 位点的基因多态性对奥氮平治疗精神分裂症 PANSS 减分率的影响及其程度,为患者奥氮平疗效的判断提供参考。

1 仪器与试剂

奥氮平(商品名:欧兰宁;江苏豪森药业股份有限公司,批号:180508;规格:5 mg×14 片);核酸提取纯化试剂盒(苏州旷远生物技术有限公司,批号:00718070611);引物(上海生工生物工程有限公司,批号:8305528174);PCR 反应液(大连 Takara 公司);外切核酸酶 I(Epicentre 公司);虾碱酶(Promega 公司);PCR 扩增仪、3730 测序

仪(美国 ABI 公司产品);凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司)。

2 材料与方法

2.1 研究对象

2018 年 7 月—12 月期间,在杭州市第七人民医院精神科住院的患者,符合以下标准。

入选标准:符合 DSM-5 诊断标准的精神分裂症患者,急性发作期,以幻觉、妄想阳性症状为主;只接受奥氮平治疗,无任何物理和心理治疗;年龄 18~60 岁;性别不限。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。

排除标准:与其他精神疾病共病;精神分裂症病情稳定期;精神分裂症伴严重的躯体、脑器质性疾 病或智力障碍;复发;吸烟者;饮酒者。

2.2 研究对象资料收集

设计调查表,调查表内容包括:基本信息[性别、年龄、身高、体质指数(body mass index, BMI)、民族、婚姻状况、职业、学历、年收入水平等];生活习惯(吸烟情况、饮酒情况、体育锻炼情况等);疾病史(各类急慢性疾病,包括精神神经类疾病)等。

2.3 阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)减分率测定

治疗前, PANSS 量表评定患者的阳性和阴性精神症状。奥氮平治疗 4 周后,再次评定 PANSS 量表。计算减分率,减分率=(治疗前 PANSS 总分-治疗后 PANSS 总分)/(治疗前 PANSS 总分-30)×100%。

2.4 血液样本采集

每个研究对象收集 1.0 mL 血液于含 EDTA 抗凝的真空采血管中,分成 2 等份,-80 °C 保存待测,其中 1 份用于检测 *CYP1A2*1F*、*CYP2D6*10*、*DRD2-141C Ins/Del*、*DRD2-241A>G*、*DRD2 Taq1A* 基因型,另 1 份备查。

2.5 基因多态性测定

采用多重高温连接酶检测反应(multiple heat ligase detection reaction, iMLDR)基因分型技术测定。首先,采用核酸提取纯化试剂盒对基因组 DNA 进行提取。取 5~10 ng DNA 和 1 mol·L⁻¹ 多重 PCR 引物对各基因位点所在区段进行多重 PCR 反应。反应体系 20 μL,包含 1×GC-I buffer, 3.0 mmol·L⁻¹

Mg²⁺, 0.3 mmol·L⁻¹ dNTP, 1 U HotStarTaq 多聚酶 (Qiagen Inc.)。多重 PCR 引物: *CYP1A2*1F* 上游引物 GCTTCCCCATTTGGAGTGGTC, 下游引物 GGACCAGGCTGAGGGTTGAGAT; *CYP2D6*10* 上游引物 GTTTCACCCACCAAYCCATGTTT, 下游引物 CCCATTTGGTAGTGAGGCAGGT; *DRD2-141C Ins/Del* 上游引物 CCCCACCAAAGGAGCTGTACCT, 下游引物 ATGCGGACCTCTTCCAACA CCT; *DRD2-241A>G* 上游引物 CCCCACCAAAGGAGCTGTACCT, 下游引物 ATGCGGACCTCTTCCAACACCT; *DRD2 Taq1A* 上游引物 GGCAACA CAGCCATCCTCAAAG, 下游引物 CACGGCTGG CCAAGTTGTCTAA。接着, 扩增产物经 2 U 外切核酸酶 I 及 5 U 虾碱酶(ExoI/SAP)37 °C 温浴 1 h, 然后 75 °C 灭活 15 min 后纯化。而后, 进行连接反应, 每个位点包含 2 个 5'端等位基因特异探针以及紧挨其后的 1 条 3'端位点的荧光标记的特异探针。最后, 连接产物通过 ABI 3730XL 的毛细管电泳来区分。数据用 GeneMapper 4.1 软件(Applied Biosystems)分析。

2.6 统计学分析

通过拟合优度 χ^2 检验, 分析人群中 *CYP1A2*、*CYP2D6*、*DRD2* 各基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡定律; 采用方差分析比较各基因间 PANSS 减分率的差异; 使用多元线性回归分析得出影响减分率的基因、回归方程以及决定系数。 $P<0.05$ 为统计学显著差异。

3 结果

3.1 一般资料

符合条件并纳入分析的精神分裂症患者 178 例, 其中女性 92 例(51.69%), 男性 86 例(48.31%); 年龄(38.45±12.78)岁; BMI(20.52± 8.06)kg·m⁻²; 文化程度: 小学及以下 19 例(10.67%), 初中 48 例(26.97%), 高中 61 例(34.27%), 大学及以上 50 例(28.09%); 婚姻状态: 未婚 98 例(55.06%), 在婚 53 例(29.78%), 离婚 25 例(14.05%), 丧偶 2 例(1.11%); 首次发病年龄(27.52±9.79)岁; 总病程中位数 7.50(2.75, 18.00)年。

3.2 各基因型 Hardy-Weinberg 平衡检验

经拟合优度 χ^2 检验各基因型均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 结果见表 1。

3.3 各基因与 PANSS 减分率的关系

*CYP1A2*1F*、*CYP2D6*10*、*DRD2-141C Ins/Del*、

DRD2-241A>G 位点的基因型间 PANSS 减分率比较, 差异均具有统计意义($P<0.05$)。*DRD2 Taq1A* 位点的基因型间 PANSS 减分率差异无统计学意义。结果见表 2。

表 1 各基因 Hardy-Weinberg 平衡检验

Tab. 1 Hardy-Weinberg equilibrium test of each gene

基因	等位基因	例数/例(%)	基因型	例数/例(%)	P 值	
<i>CYP1A2*1F</i>	C	124(34.8)	CC	21(11.7)	0.984	
	A	232(65.2)	CA	82(46.1)		
			AA	75(42.2)		
<i>CYP2D6*10</i>	C	151(42.4)	CC	38(21.3)	0.429	
	T	205(57.6)	CT	75(42.2)		
			TT	65(36.5)		
<i>DRD2</i>	-141C Ins/Del)	Ins	319(89.6)	Ins/Ins	141(79.3)	0.459
		Del	37(10.4)	Ins/Del	37(20.7)	
	-241 A>G	A	286(80.3)	AA	115(64.6)	1.000
G	70(19.7)	GA	56(31.5)			
		GG	7(3.9)			
Taq1A	C	215(60.4)	CC	63(35.3)	0.906	
	T	141(39.6)	CT	89(50.0)		
			TT	26(14.7)		

表 2 各基因型间 PANSS 减分率比较

Tab. 2 Comparison of PANSS reduction rate among genotypes

基因	基因型	n	PANSS 减分率/%	t/F 值	P 值	
<i>CYP1A2*1F</i>	CC	21	65.68±11.22	18.741	0.000	
	CA	82	55.59±15.40 ¹⁾			
	AA	75	43.75±15.20 ¹⁾			
<i>CYP2D6*10</i>	CC	38	44.36±16.67	5.410	0.005	
	CT	75	51.78±17.81 ¹⁾			
	TT	65	56.14±17.13 ¹⁾			
<i>DRD2</i>	-141C Ins/Del	Ins/Ins	141	55.11±17.39	5.137	0.000
		Ins/Del	37	39.16±14.28 ¹⁾		
	-241A>G	AA	115	45.47±17.52	28.730	0.000
GA	56	61.82±10.55 ¹⁾				
GG	7	75.43±17.71 ¹⁾				
Taq1A	CC	63	53.40±16.91	0.436	0.647	
	CT	89	50.63±17.71			
	TT	26	51.89±21.45			

注: 与野生型比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with wild genotypes, ¹⁾ $P<0.05$.

3.4 各基因对 PANSS 减分率的多元线性回归分析

以 PANSS 总分减分率为因变量, 以性别、年

龄、BMI、文化程度、婚姻状况、首发年龄、总病程为协变量,以 *CYP1A2*1F*、*CYP2D6*10*、*DRD2-141C Ins/Del*、*DRD2-241A>G*、*DRD2 Taq1A* 基因型为自变量,采用逐步法进行多元线性回归分析。结果显示,*CYP1A2*1F*、*CYP2D6*10*、*DRD2-141C Ins/Del*、*DRD2-241A>G* 位点基因多态性与奥氮平治疗精神分裂症疗效相关(P 均 <0.05)。以 PANSS 减分率(y)为因变量, *CYP1A2*1F* 基因型(x_1)、*CYP2D6*10* 基因型(x_2)、*DRD2-141C Ins/Del* 基因型(x_3)、*DRD2-241A>G*(x_4)为自变量,得回归方程为: $y=58.041-10.703x_1+4.272x_2-11.921x_3+13.443x_4$,其中:*CYP1A2*1F* 基因型 CC=0, CA=1, AA=2; *CYP2D6*10* 基因型 CC=0, CT=1, TT=2; *DRD2-141C Ins/Del* 基因型 Ins/Ins=0, Ins/Del=1; *DRD2-241A>G* 基因型 CC=0, CT=1, TT=2。决定系数 $R^2=0.517$, $P<0.05$, 即上述因素可解释奥氮平治疗精神分裂症疗效的 51.7%。回归系数见表 3。

表 3 PANSS 减分率回归方程系数

Tab. 3 Coefficients of regression equation of PANSS score reduction rate

变量	回归系数(β)	标准误(SE)	t 值	P 值
常数	58.014	2.754	21.062	0.000
<i>CYP1A2*1F</i>	-10.703	1.426	-7.506	0.000
<i>CYP2D6*10</i>	4.272	1.291	3.310	0.001
<i>DRD2-141C Ins/Del</i>	-11.921	2.414	-4.937	0.000
<i>DRD2-241A>G</i>	13.443	1.740	7.727	0.000

4 讨论

奥氮平是临床上精神分裂症治疗和预防复发的主要药物之一^[9]。但是许多精神分裂症患者的治疗效果难以令人满意,甚至出现症状加重的状况^[10],严重影响患者及其家属的治疗信心和服药依从性。本研究从 *CYP1A2*1F*、*CYP2D6*10*、*DRD2-141C Ins/Del*、*DRD2-241A>G* 以及 *Taq1A* 位点基因多态性入手,分析它们对奥氮平治疗精神分裂症 PANSS 减分率的影响及其程度。

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)代谢^[3]。*CYP1A2* 是奥氮平的主要代谢酶^[11],研究表明,*CYP1A2*1F* 位点基因多态性与奥氮平血药浓度相关,并可考虑根据其基因多态性进行给药剂量的优化^[12]。但是,有专家持不同观点,认为 *CYP1A2* 基因多态性对抗精神病药的药动学无影响, *CYP1A2* 可能在其代谢

的抗精神病药的个体化用药中无临床使用价值^[7]。本研究结果显示, *CYP1A2*1F* 位点 CC 基因型患者的 PANSS 减分率最高,CA 型次之,AA 型最低,表明 *CYP1A2*1F* 基因多态性与奥氮平疗效相关,即 C>A 突变后, PANSS 减分率下降,疗效变差。

据报道,*CYP2D6* 有 100 多个位点的基因多态性,其中 *CYP2D6*10* 多态性对黄种人酶活性影响最大,中国人 *CYP2D6*10* 突变检出率为 55.8%,酶活性下降者中由该位点突变造成的占 95.1%^[13]。根据基因型不同,可将 *CYP2D6* 分为超快代谢型、快代谢型、中代谢型和慢代谢型。快代谢型被认为是正常酶活性,中代谢型和慢代谢型酶活性显著降低或无酶活性,理论上,超快代谢型的患者因为清除速率快,需要较高的服药剂量才能表现出疗效,而慢代谢型的患者清除速率慢,可以给予低于正常的药物剂量^[14]。*CYP2D6* 作为奥氮平的次要代谢酶,其基因多态性被认为与奥氮平的清除速度有关^[15]。本研究表明, *CYP2D6*10* 位点 C>T 突变对 PANSS 减分率影响明显,表现为野生 CC 型减分率最低,CT 次之,TT 减分率最高。

研究显示,奥氮平占据 *DRD2* 的 70% 时为合适的服药剂量^[16]。*DRD2* 受体的占有率除与血液奥氮平浓度有关外,还可能受受体特征的影响^[17]。研究显示,受体亲和力不仅决定受体与配体的结合率,而且可影响信号的持续时间^[18]。另外,奥氮平初始使用时,抗精神分裂症效果较好,随着服用时间的延迟,出现疗效下降甚至无效的状况,可能与受体敏感性下降有关^[19]。*DRD2* 基因多态性能否通过改变受体亲和力和敏感性,进而影响奥氮平疗效,目前尚未可知。关于 *DRD2* 受体多态性研究较多的是它们与抗精神病药物不良反应(如高泌乳素血症)的相关性^[20]。本研究 *DRD2-141C Ins/Del* 和 *DRD2-241A>G* 不同基因型之间的 PANSS 减分率均有明显差异(P 均 <0.01),而 *DRD2 Taq1A* 位点的基因型间 PANSS 减分率无统计学差异。

CYP1A2、*CYP2D6* 和 *DRD2* 基因多态性对奥氮平疗效影响研究结果不一致的原因,可能与患者的异质性有关。精神分裂症是一类异质性很大的疾病,年龄、病程、首发年龄、首发还是复发、阴性阳性症状种类、合并用药等都会影响药物疗效^[16-21]。本研究尽量减少受试者的异质性,入组了 18~60 岁,以阳性症状为主、单用奥氮平的精

神分裂症患者；另外，吸烟与饮酒，特别是吸烟，可能对代谢酶的活性产生影响^[2,22]。研究表明，吸烟诱导 CYP1A2 和 2D6 改变药动学参数，使 CYP1A2 和 2D6 的活性增加，清除率分别上升 30% 和 400%，从而使奥氮平半衰期缩短^[23]。本研究为排除吸烟、饮酒对代谢酶活性的影响，选择非吸烟、非饮酒的精神分裂症患者作为研究对象。后续研究可以将吸烟、饮酒及其程度作为协变量进行分析，得出吸烟或饮酒对奥氮平疗效的影响。

本研究存在不足，即决定系数较小，为 0.517。虽然 4 个基因多态性(CYP1A2*1F、CYP2D6*10、DRD2-141C Ins/Del、DRD2-241A>G)均对 PANSS 减分率产生影响，但是它们也只能解释疗效的 51.7%，说明还有其他影响奥氮平疗效的因素未纳入本次模型当中。第一，CYP1A2 和 2D6 代谢酶的其他位点多态性，比如 CYP1A2*1D (-2467T>delT.)、CYP2D6*1, *2, *3 等。第二，除了 CYP1A2 和 2D6 以外，还有其他亚型的代谢酶也参与了奥氮平的代谢，比如 CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4 等^[24]。第三，奥氮平需要经过血脑屏障，进入脑组织后才能发挥抗精神病的作用，因此血脑屏障通透性的影响因素也是奥氮平疗效的环节之一^[25]。第四，5-羟色胺受体(5-hydroxytryptamine receptor, 5-HTR)基因多态性。奥氮平除拮抗 DRD2 外，对 5-HTR 也有亲和力^[26]，有文献报道，5-HTR 基因多态性可能与奥氮平的不良反更相关^[27]，其与疗效的相关性有待进一步研究。第五，血清奥氮平浓度。虽然代谢酶基因型与血清奥氮平浓度间存在相关性，但是，血清奥氮平浓度是决定疗效的直接因素之一，将血清奥氮平浓度纳入分析，可能有利于提高决定系数。

综上，本研究表明，CYP1A2*1F、CYP2D6*10、DRD2-141C Ins/Del、DRD2-241A>G 位点基因多态性对奥氮平治疗精神分裂症 PANSS 减分率均有影响，有待纳入更多的因素，比如吸烟、饮酒、其他基因位点多态性、血清奥氮平浓度等，以提高预测模型的准确性。

REFERENCES

[1] LALLY J, AJNAKINA O, STUBBS B, et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: Systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies [J]. Br J Psychiatry, 2017, 211(6): 350-358.
[2] OKUBO M, NARITA M, MURAYAMA N, et al. Individual

differences in *in vitro* and *in vivo* metabolic clearances of the antipsychotic drug olanzapine from non-smoking and smoking Japanese subjects genotyped for cytochrome P4502D6 and flavincontaining monooxygenase 3 [J]. Hum Psychopharmacol: Clin Exp, 2016, 31(2): 83-92.

- [3] EL-SHERBENI A A, EL-KADI A O S. Microsomal cytochrome P450 as a target for drug discovery and repurposing [J]. Drug Metab Rev, 2017, 49(1): 1-17.
[4] 方宏球. 奥氮平引起体质量增加的药理学机制研究进展[J]. 养生保健指南, 2019, 2019(8): 32-33.
[5] LUKASIEWICZ S, BŁASIAK E, SZAFRAN-PILCH K, et al. Dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptor interaction in the context of the effects of antipsychotics-*in vitro* studies [J]. J Neurochem, 2016, 137(4): 549-560.
[6] VALLI M, CHO S S, MASELLIS M, et al. DRD2 genotype-based variants modulates D2 receptor distribution in ventral striatum [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(9): 6512-6520.
[7] NA TAKUATHUNG M, HANPRASERTPONG N, TEEKACHUNHATEAN S, et al. Impact of CYP1A2 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of antipsychotic drugs: A systematic review and meta-analysis [J]. Acta Psychiatr Scand, 2019, 139(1): 15-25.
[8] 李红梅, 李晓英发病年龄对精神分裂症结局影响的研究进展[J]. 中国保健营养, 2019(8): 46.
[9] YE F, GUO Y P, WU L, et al. Analysis of somatic diseases and clinical medication of chronic schizophrenics patients in long-term hospitalization [J]. China Mod Med(中国当代医药), 2019, 26(5): 50-53.
[10] CAO F, ZOU Y. The effect of SNAP25 gene polymorphisms on PANSS score of schizophrenia patients treating with amisulpride [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med(浙江中西医结合杂志), 2019, 29(2): 120-123.
[11] SUN L, MCDONNELL D, YU M, et al. A phase I open-label study to evaluate the effects of rifampin on the pharmacokinetics of olanzapine and samidorphan administered in combination in healthy human subjects [J]. Clin Drug Investig, 2019, 39(5): 477-484.
[12] 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.
[13] YANG Y, BOTTON M R, SCOTT E R, et al. Sequencing the CYP2D6 gene: From variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing [J]. Pharmacogenomics, 2017, 18(7): 673-685.
[14] DE LEON J. Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics [J]. Neuropharmacology, 2020, 168: 107656.
[15] ZHOU H Y, GU E M, CHEN Q L, et al. Effects of 22 CYP2D6 genetic variations newly identified in Chinese population on olanzapine metabolism *in vitro* [J]. Pharmacology, 2016, 98(3/4): 124-133.
[16] EUGENE A R, MASIAK J. A pharmacodynamic modelling and simulation study identifying gender differences of daily olanzapine dose and dopamine D2-receptor occupancy [J]. Nord J Psychiatry, 2017, 71(6): 417-424.

- [17] NAGEL J, GRECO S, PARSONS C G, et al. Brain concentrations of mGluR5 negative allosteric modulator MTEP in relation to receptor occupancy-Comparison to MPEP [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(3): 624-630.
- [18] STEIN R S L, EHLERT F J. A kinetic model of GPCRs: Analysis of G protein activity, occupancy, coupling and receptor-state affinity constants [J]. *J Recept Signal Transduct*, 2015, 35(4): 269-283.
- [19] OZZOUDE M, NAKAJIMA S, PLITMAN E, et al. The effects of illness severity, cognition, and estimated antipsychotic dopamine receptor occupancy on insight into the illness in schizophrenia: An analysis of clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) data [J]. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 89: 207-213.
- [20] 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.
- [21] ZUANG K Z, SUN J H, WANG Y P, et al. Effect of diazepam on CYP450 activity in rats determined by UPLC-MS/MS [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(3): 274-277.
- [22] DJORDJEVIC N, RADMANOVIC B, CUKIC J, et al. Cigarette smoking and heavy coffee consumption affecting response to olanzapine: The role of genetic polymorphism [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2020, 21(1): 29-52.
- [23] TAN W, LIU Y C, ZHANG J B, et al. Literature analysis on the effects of smoking on drugs [J]. *Her Med(医药导报)*, 2018, 37(1): 101-106.
- [24] POLASEK T M, TUCKER G T, SORICH M J, et al. Prediction of olanzapine exposure in individual patients using physiologically based pharmacokinetic modelling and simulation [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(3): 462-476.
- [25] LORYAN I, MELANDER E, SVENSSON M, et al. In-depth neuropharmacokinetic analysis of antipsychotics based on a novel approach to estimate unbound target-site concentration in CNS regions: Link to spatial receptor occupancy [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(11): 1527.
- [26] ZHANG X Y, FU X C, BAI H B. Optimization of olanzapine tablets' formulation and process parameters using definitive screening design [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(8): 1141-1145.
- [27] LORD C C, WYLER S C, WAN R, et al. The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3402-3406.

收稿日期: 2019-06-17

(本文责编: 曹粤锋)