

精神疾病中细胞色素酶的基因多态性分析

马睿婷,陈春梅*

(内蒙古自治区第三医院,内蒙古 呼和浩特 010013)

【摘要】目的 本文旨在分析精神疾病患者中药物代谢酶基因CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6的分型情况,并探讨其在双相障碍、精神分裂症、抑郁症患者中的分布。**方法** 收集2020年1月至2023年10月在我院情感障碍科住院的难治型精神疾病患者60例研究对象的相关资料,入组患者经精神疾病诊断标准ICD-10诊断为抑郁症、双相情感障碍、精神分裂症;采用核酸飞行质谱基因分析系统进行药物代谢酶检测。分析药物代谢酶CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6在精神疾病患者中的分布。**结果** CYP3A4的快代谢型(extensive metabolizer, EM)占比96.7%,CYP1A2超速型代谢(ultrarapid metabolizers, UM)和EM代谢型分布为48.33%和51.67%,CYP2C19和CYP2D6在精神疾病中弱代谢(poor metabolizer, PM)患者较多。需要及时关注患者的CYP450酶分型。**结论** 药物代谢酶在3种精神疾病中的分布情况可提示医生合理选择药物,对个体化用药的实施具有重要意义。

【关键词】 代谢酶;细胞色素酶系;基因分型;精准用药

中图分类号: R917

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2024)01-0039-05

细胞色素(CYP450)酶系是肝脏中主要的代谢酶之一^[1]。肝药酶在人体中起着关键的代谢作用,影响药物的疗效和安全性。不同人群中的CYP450酶具有不同的表型,因此对药物的代谢能力也存在差异。其中,CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19和CYP2D6是人类最重要的药物代谢酶,不同活性代谢酶在人群中呈现遗传多态性。此外,药物代谢酶的遗传多态性还存在明显的种族和地域差异^[2]。目前,已经有成熟的检测手段对患者的基因进行分型。但对于精神科患者的不同疾病表型进行分类的研究还比较缺乏。精神疾病患者的药物治疗通常需要个体化调整,以达到最佳的疗效和安全性。

药物代谢酶基因的多态性是导致个体对药物反应差异的一个重要原因^[3]。代谢表型分类UM、EM、IM、PM是一种用于描述个体代谢特征的分类系统。药物代谢酶分类是根据个体在不同代谢状态下的表现来定义的。超级代谢者(ultra-metabolizer, UM)指个体在特定代谢状态下代谢速度较快的人群,通常具有较高的酶活性,能够更快地代谢药物和其他化合物,导致药物的快速清除和较短的作用时间。广泛代谢者(extensive-metabolizer, EM)指个体在特定代谢状态下代谢速度正常的人群,酶活性

处于正常范围,能够以正常速度代谢药物和其他化合物。中间代谢者(intermediate-metabolizer, IM)指个体在特定代谢状态下代谢速度较慢的人群。IM类患者代谢酶活性较低,导致药物和其他化合物的代谢速度较慢,导致药物在体内积累,增加了药物的不良反应风险。慢代谢者(poor-metabolizer, PM)指个体在特定代谢状态下代谢速度非常慢或几乎没有代谢能力的人群,酶活性非常低,几乎无法代谢药物和其他化合物。药物在体内积累,增加了药物的毒性和不良反应风险。

药物代谢表型分类对于个体化药物治疗非常重要,不同的代谢表型可能会导致药物的不同效果和不良反应。了解个体的代谢表型可以帮助医生更好地选择和调整药物剂量,以确保药物的疗效和安全性。因此,精神疾病患者中CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19和CYP2D6等位基因的分型分析对于个体化药物治疗具有重要意义。本研究对精神科患者CYP3A4等4种代谢酶的分布情况进行了分类统计。通过了解不同精神疾病的代谢酶分型分布,更好地预测患者对药物的反应,选择可正常代谢的药物进行治疗,提高治疗效果,减少药物浪费以及不良反应。

收稿日期:2023-11-14;修回日期:2024-01-16

基金项目:内蒙古自治区精神卫生中心内面上工程(2022MSWN0010);内蒙古自治区卫生健康委2023年高水平临床专科建设科技项目(2023SGGZ0003)

第一作者:马睿婷(1985—),女,硕士,主管药师。研究方向:精神分子物理学。E-mail: maruiting0517@163.com

*通信作者:陈春梅,女,本科,主任医师。研究方向:精神科临床。E-mail: nmgcm0511@163.com

1 材料和方法

1.1 试剂和仪器

本研究采用 Agena Bioscience MassARRAY 核酸飞行质谱基因分析系统(CPM96, Agena)、Thermo Fisher Applied Biosystems 7500 实时荧光定量 PCR 系统(AB7500, 赛默飞)等进行检测,仪器分析系统和检测由上海恩元医学检验实验室有限公司提供。

1.2 研究对象

收集2020年1月至2023年10月,内蒙古自治区精神卫生中心情感障碍科收治的60例难治性精神疾病患者的基因检测结果。其中双相障碍患者35例,男性11例,女性24例;平均年龄 27.12 ± 12.56 岁。抑郁患者11例,男性3例,女性8例;平均年龄 33.6 ± 16.56 岁。精神分裂症患者14例,男性5例,女性9例;平均年龄 45.68 ± 18.56 岁。以上病例均符合ICD-10双相情感障碍、抑郁症、精神分裂症诊断标准,均无器质性疾病,入院前检查血常规、肝肾功能无异常,心电图等正常,肝肾功能正常、无既往病史,目前治疗无效的患者进行基因检测。根据知情同意原则,每人采集2 mL 外周静脉血,EDTA 抗凝,-80 °C保存备用。

1.3 方法

1.3.1 MassARRAY 核酸质谱 PCR、扩增:采用 Agena 公司全套 iPLEX ProPCR Reagents & Spectro CHIP Kit 基因分型试剂盒进行 PCR 反应,将 PCR 反应液中每孔加入 ddH₂O:0.8 μL, PCR Buffer:0.5 μL, Mg-Cl₂:0.4 μL, dNTP:0.1 μL, Primer Mix:1 μL, PCR Enzyme:0.2 μL, 模板:2 μL。PCR 反应程序为:95 °C 预变性 2 min,95 °C 变性 30 s,60 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 60 s,进行 45 次循环;最后 72 °C 延伸 5 min,4 °C 保存。

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

1.3.3 单碱基延伸反应:反应体系为纯化后 PCR 产物:7 μL,iPLEX Buffer:0.2 μL,iPLEX Termination mix:0.2 μL,Extend Primer:0.94 μL,iPLEX Enzyme:0.04 μL,ddH₂O 0.62 μL,共 9 μL。反应条件为:94 °C 预变性 30 s;94 °C 变性 5 s,52 °C 退火 5 s,80 °C 延伸 5 s,共进行 40 次循环(其中 52 °C 退火 5 s 及 80 °C 延伸 5 s 进行 5 次循环);最后 72 °C 延伸 3 min。

1.3.4 在样本板的每一个有样本的孔里加入 41 μL 水(96 孔板加入 41 μL 水,384 孔板加入 16 μL 水),

然后离心。

1.3.5 使用 MALDI-TOF(基质辅助激光解吸电离-飞行时间)质谱仪(恩元平台)获得数据。

1.3.6 质谱结果分析:数据结果使用恩元数据库进行数据分析。代谢酶检测位点见表 1。

表 1 代谢酶检测位点

代谢酶	检测位点
CYP3A4	*1,*20,*26
CYP2D6	*1,*10,*14A,*14;*2,*2A,*4,*41
CYP1A2	*1,*1C,*1F,*6
CYP2C19	*1,*10,*17,*2,*3,*35,*4

1.4 统计学方法

应用 GraphPad Press 8.0 对数据进行统计学分析,计量资料的统计描述采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)进行表示,计数资料用[n(%)]表示。

2 结果

2.1 精神疾病患者的代谢酶分型

双相情感障碍、精神分裂症和抑郁症患者有关的 CYP2C9 等 4 种不同基因型频率见表 2、图 1,可见 CYP2C19 中 PM 占比 46.67%,EM 和 IM 也有相对分布,无 UM。这也是造成 CYP2C19 基因多态性与药物治疗差异的主要原因。而 CYP3A4 主要以 EM 和 UM 的代谢表型为主,IM 仅仅个别发生,在我院目前的患者中没有发现 CYP3A4 的 PM 代谢表型。CYP2D6 的基因表型主要是以 EM 和 IM 居多占比 41.67%和 35.00%,PM 与 UM 有分布。在我国的患者中,PM 和 UM 的患者也是少数,这与刘晓慧及张仁云等^[4-5]报道是一致的。CYP1A2 在所有精神类疾病患者中主要以 EM 和 UM 为主,未发现其他代谢表型患者。

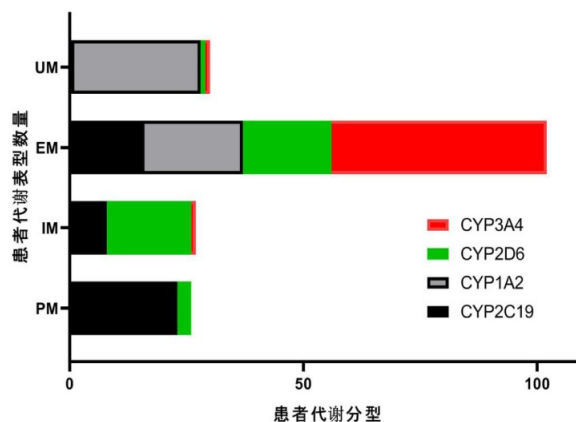


图 1 CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4、CYP1A2 不同基因型分布

表2 精神疾病患者代谢酶分布

	CYP2C19		CYP1A2		CYP2D6		CYP3A4	
	例数	占比	例数	占比	例数	占比	例数	占比
PM	28	46.67	0	0.00	7	11.67	0	0.00
IM	11	18.33	0	0.00	21	35.00	1	1.67
EM	19	31.67	29	48.33	25	41.66	58	96.66
UM	2	3.33	31	51.67	7	11.67	1	1.67

2.2 不同精神疾病代谢酶基因型分布情况

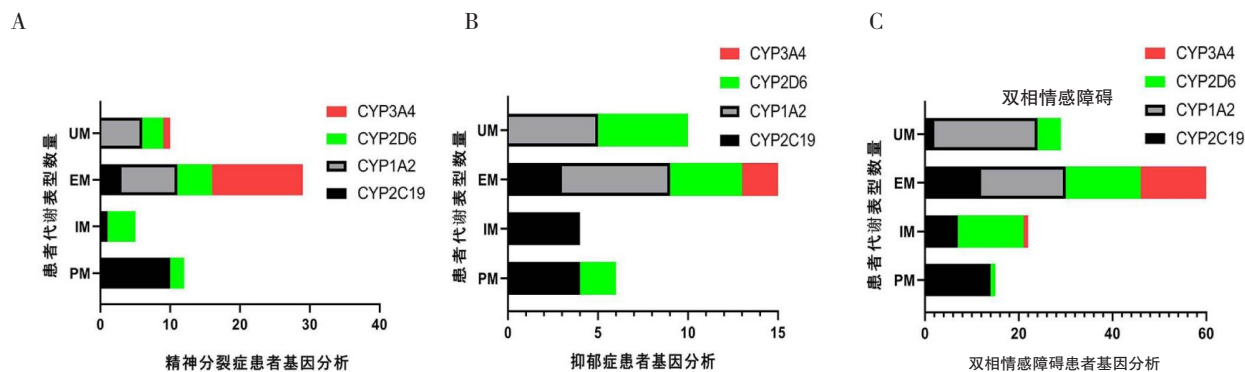
双相情感障碍、抑郁症、精神分裂症患者中CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6等位基因分型见表3、图2。

结果表明,3种患者中大部分为CYP3A4的EM代谢型,这与中国人CYP3A4等位基因图谱有关^[6]。CYP1A2在以上3种疾病中的患者表型均为EM和UM,说明在服用经过CYP1A2代谢的药物时,EM可正常服用,UM型患者需要增加剂量以维持药物的有效血药浓度。相关研究者认为CYP2C19和CYP2D6在药物代谢酶中最为重要^[7],我们的研究中

也发现CYP2C19和CYP2D6在人群中的个体化差异大,分型较为复杂。结果显示精神分裂患者和双相障碍患者的慢代谢患者较多,这提示主要通过CYP2C19代谢的药物需要根据血药浓度而降低给药量。CYP2D6的PM分型在白种人口中的患病率约为7%,而在东方人口中PM患病率则为1%^[8-9]。图1结果显示,抑郁症和精神分裂症患者中的发病率高达14.28%和15.38%。文拉法辛^[10]、丙戊酸^[11]、利培酮^[12]等药物通过CYP2D6代谢,从而影响这些药物的疗效和不良反应的发生。

表3 不同类型患者中CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4、CYP1A2 代谢酶的基因分类

	CYP2C19(例)			CYP1A2(例)			CYP2D6(例)			CYP3A4(例)		
	抑郁症	精神分裂症	双相障碍	抑郁症	精神分裂症	双相障碍	抑郁症	精神分裂症	双相障碍	抑郁症	精神分裂症	双相障碍
PM	4	10	14	0	0	0	2	2	1	0	0	0
IM	4	1	7	6	0	0	0	4	14	0	0	1
EM	3	3	12	5	8	18	4	5	16	11	13	39
UM	0	0	2	0	6	22	3	3	5	0	1	0



注:A,精神分裂症;B:抑郁症;C:双相情感障碍

图2 不同类型患者中CYP2D6、CYP2C19、CYP3A4、CYP1A2 代谢酶的基因分类

3 讨论

对60例患者进行了精神科药物代谢酶CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6的检测,发现了三类精

神疾病患者的代谢酶的分布特点。这些发现对于抗精神病药物的合并用药具有一定的指导意义。

首先,研究结果发现精神疾病患者中CYP1A2、CYP3A4基因多态性主要为EM和UM。有研究^[13]表

明,在白种人中CYP1A2*1F是主要的基因型,而在中国人群中CYP1A2*1C发生频率为22%,无针对各类疾病人群的基因表型分布情况统计。如某精神分裂症患者服用氯氮平,该患者的CYP1A2检测为UM型,联用CYP1A2的强抑制剂(如:氟伏沙明),会引起氯氮平血药浓度增加,导致不良反应,应注意降低氯氮平剂量到推荐剂量的1/3。若停止服用CYP1A2强抑制剂,氯氮平的剂量应回复到正常剂量。若联用CYP3A4抑制剂(如西咪替丁、艾司西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、度洛西汀),将使氯氮平血药浓度增加导致不良反应发生。应密切监测患者用药,考虑减少氯氮平剂量。

精神疾病的患者中没有发现CYP3A4的PM型,后期的研究中会继续加大临床样本的收集并进行评估。CYP3A4为EM的患者,药物遗传学指南(DPWG)说明氯硝西泮联用CYP3A4诱导剂(如:苯妥英、卡马西平、拉莫三嗪和苯巴比妥)可能会引起氯硝西泮的血药浓度降低,需要密切监测患者疗效^[14]。以往研究^[15]报道CYP1A2、CYP3A4在中国人的基因表型中以*1/*18为主,故代谢表型均为快代谢和超快代谢型,这与本研究结果一致。因此,在给予这些患者药物治疗时,需要及时检测患者药物代谢酶的表型,确保用药的剂量准确。

其次,CYP2C19和CYP2D6代谢酶在精神疾病患者中分布差异较大。这可能会导致药物在体内的代谢速度不同,进而影响药物的疗效和导致不良反应的发生。因此,在给予这些患者药物治疗时,可能需要个体化调整剂量或选择其他代谢途径较少依赖的药物。根据选择性血清素再摄取抑制剂西酞普兰和艾司西酞普兰的给药指导意见^[16],CYP2C19代谢酶表型为UM、PM的患者,应考虑另外一种不是主要由CYP2C19代谢的临床上合适的抗抑郁药。如果只有西酞普兰或艾司西酞普兰有疗效,应建议改变剂量^[17]。CYP2C19*1、*10、*17、*2、*3、*35、*4等是检测主要关注位点,当中国人的*2和*3基因突变后酶活力下降^[18]。非洲人CYP2C19*2慢代谢基因型约占15%,亚洲人约29%~35%^[19]。本研究中,主要关注三类精神疾病患者的基因型分类,PM代谢型在精神分裂症和双相障碍患者中占到50%以上,而抑郁症的CYP2C19 PM型占比相对较低。CYP2C19基因分型对于精神科疾病的个体化治疗有重要意义。齐明山^[20]等对185例回族和汉族癫痫患者CYP2C19和CYP2C9基因多态性与苯巴比妥血药浓度关系的研究发现:CYP2C19和

CYP2C9基因突变的患者中,苯巴比妥的血药浓度升高加速,在监测血药浓度变化的同时应注意减量,避免发生不良反应。在双相情感障碍、抑郁症、以及精神障碍患者多药合用时,药物代谢酶检测能够有效判断联合用药的相互作用,进而确定给药剂量^[21-24]。

最后,CYP2D6对药物的影响广泛,有80余种等位基因,可催化50余种药物的代谢,如美托洛尔、丙戊酸、利培酮、文拉法辛等^[25]。本研究发现CYP2D6等4种基因分型在3种疾病中均有分布,这与精神科药物的血药浓度具有重要的相关性。前期研究中我们发现CYP2D6的基因分型与文拉法辛的血药浓度相关^[10]。研究已经发现CYP2D6*10与IM相关,*5、*14与PM相关,*1、*2与UM代谢相关^[23]。CYP2D6代谢药物种类多,如多药合用后容易出现代谢饱和现象,引起药物蓄积带来的不良反应。CYP2D6的基因型对于利培酮的影响较为确定,PEY等^[26]研究SGD模型在预测精神药物文拉法辛、氟西汀和利培酮的代谢率(MRs)方面的作用,并将预测模型用于其他经CYP2D6代谢药物剂量预测。CYP2D6基因型检测还可减少不良反应发生,OCHI等^[27]研究发现,某服用利培酮的患者发生了神经阻滞剂恶性综合征,检测发现该患者为CYP2D6*13*36的携带者,属PM型,换奥氮平后症状缓解。这进一步说明CYP2D6的基因型检测在患者不良反应预测中具有重要作用。

4 结论

综上所述,本研究发现了三类疾病患者的精神科药物代谢酶的特点。这些发现为个体化治疗和药物选择提供了重要的依据,有助于提高治疗效果和减少不良反应的发生。未来的研究将进一步探索精神科药物代谢酶与药物代谢之间的关联,以及如何更好地应用到临床实践。

参考文献

- [1]成碟,徐为人,刘昌孝,等. 细胞色素P450(CYP450)遗传多态性研究进展[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(12): 1409-1414.
- [2]陆兔林,苏联麟,季德,等. CYP450酶与中药代谢相互作用及酶活性测定的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(18): 3524-3529.
- [3]王睿,向倩,陈颢,等. 细胞色素P450氧化酶基因多态性对药物代谢影响的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(2): 134-138.
- [4]刘晓慧,梁秀文. MTHFR C677T基因多态性与H型高血压相关性的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(5):

- 542-544.
- [5]张仁云,杨楹,邹连勇,等.中国汉族人群CYP2D6、CYP3A5、CYP1A2基因多态性研究[J].精神医学杂志,2018,31(2):129-132.
- [6]刘屏,郭代红.药物基因组学与安全用药[J].药物不良反应杂志,2002,3(3):159-161.
- [7]姜俊杰,王建农,谢雁鸣,等.精准医疗模式下群体药代动力学的优势及其在中医药领域中的应用探析[J].中国中药杂志,2015,40(24):4779-4782.
- [8]关宏,阴淑莹.CYP2C19基因多态性对ACS患者PCI术后血小板聚集率的影响[J].内蒙古医科大学学报,2022,44(5):495-498.
- [9]李桂梅,陈凤英,崔晓迎,等.蒙古族PCI病人CYP2C19基因多态性与氯吡格雷抵抗相关性研究[J].内蒙古医科大学学报,2017,39(2):128-132.
- [10]杨丽蓉,刘天龙,刘小雷,等.CYP2D6*10等位基因多态性对文拉法辛血药浓度的影响[J].中南药学,2013,11(1):23-27.
- [11]方芳,方舟,张大伟,等.癫痫患者CYP2D6*10基因多态性对丙戊酸钠血药浓度的影响[J].中国药房,2015,26(8):1066-1068.
- [12]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性[J].广东医学,2018,39(19):2961-2963.
- [13]夏东亚,左金梁,赵东祥,等.中国汉族和蒙古族健康人药物代谢酶CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6基因多态性分析[J].中国药理学杂志,2012,47(24):2017-2022.
- [14]郭涛,左金梁,夏东亚,等.中国汉族和回族药物代谢酶细胞色素P450(CYP)3A4、CYP2C9、CYP2C19及CYP2D6基因多态性分析[J].中国临床药理学杂志,2012,28(4):281-284.
- [15]吴华.CYP3A4酶相关的临床药物相互作用[J].中国药物警戒,2016,13(5):286-290.
- [16]郭兴蕾,曲素欣,于春华,等.基于CYP3A4代谢性相互作用的儿童用药安全分析[J].中国药业,2015,24(18):80-81.
- [17]周尔文,寿军,李光武,等.综合性医院门诊处方中常见CYP3A4抑制剂和诱导剂的代谢性相互作用调查[J].中国医药指南,2013,11(19):489-491.
- [18]CAVALLARI L H, LEE C R, BEITELSHEES A L, et al. Multisite investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11(2):181-191.
- [19]韩璐,刘洁.CYP2D6基因多态性及对药物代谢的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(1):105-110.
- [20]齐明山,顾浩,董通,等.回、汉族癫痫患者CYP2C9和CYP2C19基因多态性与苯巴比妥血药浓度的相关性研究[J].中风与神经疾病杂志,2011,28(9):776-780.
- [21]徐航,回翔,朱怀军,等.药物基因组学在临床药物治疗中的应用[J].药学与临床研究,2019,27(1):46-51.
- [22]秦胜营,邢清河,贺林,等.个体化用药遗传咨询指南[J].中国临床药理学杂志,2022,31(5):321-333.
- [23]赵阳阳,许智慧,刘妍等.细胞色素P450基因多态性与药物代谢研究进展[J].临床药物治疗杂志,2017,15(4):1-6.
- [24]OZDEMIR H B, OZDAL P C. Reply on Comments on the paper "clinical characteristics and treatment of pars planitis: an adalimumab experience" by Ozdemir[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2022, 260(6):2067.
- [25]李芹,王睿.细胞色素P450D6基因多态性和药物相互作用[J].中国临床药理学与治疗学,2006,34(4):369-374.
- [26]PEY A L. Towards accurate genotype-phenotype correlations in the CYP2D6 gene[J]. J Pers Med, 2020, 10(4):158-166.
- [27]OCHI S, KAWASOE K, ABE M, et al. A case study: neuroleptic malignant syndrome with risperidone and CYP2D6 gene variation[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2011, 33(6):640.e6401-e6402.

.....

(上接第38页)

- [14]童浩海,郝庆丰,王子衿,等.5~6岁学龄前儿童睫状肌麻痹后散光的分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(7):1011-1015.
- [15]曾文慧,王华.散光对低中度近视青年患者客观视觉质量的影响[J].国际眼科杂志,2018,18(12):2293-2296.
- [16]李佳芹,毕爱玲,毕宏生.睫状肌功能结构异常与近视的关系研究进展[J].山东医药,2023,63(6):111-114.
- [17]杨琳娟,张小玲,郝扬,等.阿托品凝胶、盐酸环喷托酯和复方托吡卡胺睫状肌麻痹效果比较[J].国际眼科杂志,2018,18(9):1665-1668.
- [18]TAO Y, LI M, TAN J, et al. Effects of atropine and tropicamide on ocular biological parameters in children: a prospective observational study[J]. BMC Ophthalmol, 2023, 23(1):96.
- [19]张洁莹,李跃祖,周园,等.成人近视患者睫状肌麻痹前后屈光度的差异[J].昆明医科大学学报,2018,39(9):62-64.