

# 基因多态性与奥氮平临床疗效相关性的研究进展<sup>Δ</sup>

郭蕊<sup>1,2\*</sup>, 张晋萍<sup>1#</sup>, 丁选胜<sup>2</sup>, 曹慧<sup>2</sup>, 叶小连<sup>1,2</sup> (1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药理学部, 南京 210008; 2. 中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 210009)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-5024-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.35

**摘要** 目的: 了解基因多态性与奥氮平(OLA)临床疗效的相关性, 为OLA个体化给药方案的制订提供参考。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 就OLA代谢酶和作用靶点编码基因的多态性与其疗效相关性的研究进行归纳和总结。结果: 参与OLA代谢的各个酶系编码基因的多态性均可影响药物在体内的代谢及药物浓度, 从而进一步影响疗效, 但相关结论仍然存在争议。这可能因为基因多态性对OLA疗效的影响由多个基因或某些基因之间的连锁平衡所决定, 因此代谢酶的基因多态性与OLA临床疗效的关系仍需进一步研究探讨。而OLA作用靶点多巴胺受体(DR)基因多态性则影响OLA的应答时间以及体内的催乳素水平, 5-羟色胺受体(5-HTR)基因多态性与OLA改善精神分裂症致体质量增加存在相关性。结论: DR、5-HTR相关基因的多态性对OLA临床疗效及不良反应的存在不可忽视的影响。临床制订OLA治疗方案时需要考虑代谢酶和作用靶点基因多态性对其疗效的影响。  
**关键词** 基因多态性; 奥氮平; 代谢酶; 作用靶点; 多巴胺受体; 5-羟色胺受体

奥氮平(Olanzapine, OLA)是新型非典型抗精神病药, 对各种精神障碍、精神分裂症(包括阴性、阳性症状)有显著疗效, 但其疗效和不良反应存在一定的个体差异, 产生原因包括遗传基因多态性和非遗传因素(年龄、性别和是否吸烟等)<sup>[1-2]</sup>。遗传基因多态性是OLA存在个体差异的主要因素之一, 而与药物反应相关的遗传基因多态性涉及药物代谢酶和药物作用靶点等编码基因的多态性。笔者查阅近年来国内外相关文献, 就OLA代谢酶和作用靶点编码基因的多态性与其疗效相关性的研究进行归纳和总结, 以期为OLA个体化给药方案的制订提供参考。

## 1 代谢酶基因多态性与OLA疗效相关性

OLA在体内存在多种代谢途径, 主要通过细胞色素P<sub>450</sub>(CYP)1A2代谢为N-去甲基-OLA(DMO), 或经CYP2D6代谢为2-羟甲基-OLA, 或经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)系统代谢为OLA-10-NG; 次要通过肝黄素单氧化酶3(FMO3)代谢为N-氧化-OLA和其他代谢产物<sup>[3]</sup>。在尿液及粪便提取物中, 这些代谢产物的构成比分别为21.5%~25.3%、18.2%、14.6%、5.7%, 其活性均显著低于OLA<sup>[3]</sup>。研究表明, 这些酶系编码基因的多态性影响半代谢酶结构, 改变酶活性, 使OLA在体内血药浓度产生个体差异, 并影响OLA疗效<sup>[4]</sup>。

### 1.1 CYP酶系编码基因的多态性

CYP酶系参与多种药物在体内的I相代谢, 是药物在肝脏生物转化的主要作用酶。CYP酶系中的CYP1A2、CYP2D6均参与了OLA的体内代谢过程。

<sup>Δ</sup> 基金项目: 江苏省药学会-Shire生物药理学基金科研项目(No. S201607)

\* 硕士研究生。研究方向: 临床药理学。电话: 025-66056666。E-mail: gr199341@163.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 临床药理学。电话: 025-83105660。E-mail: zjp16500@163.com

1.1.1 CYP1A2基因多态性 CYP1A2有\*1C、\*1D、\*1E、\*1F和\*1K等5种突变型, 与OLA代谢相关的主要为CYP1A2\*1D<sup>[4-6]</sup>和CYP1A2\*1F<sup>[5-9]</sup>。

CYP1A2\*1D(-2467delT)位于CYP1A2基因上游第2467位, 该处核苷酸的等位基因T(胸腺嘧啶)缺失。Czerwensky F等<sup>[5]</sup>的研究纳入98例白种人群精神分裂症患者, 旨在研究CYP1A2\*1D与OLA血药浓度的相关性, 结果发现T等位基因缺失的患者OLA血药浓度/校正剂量(C/D)更高, 为3.1 ng/(mL·mg), TT基因型患者为1.6 ng/(mL·mg)。然而, Ghotbi R等<sup>[6]</sup>的研究并未发现CYP1A2\*1D基因型对OLA血药浓度存在显著影响。

CYP1A2\*1F(734C>A)位于CYP1A2基因第1个内含子第734位, 该处核苷酸的等位基因A(腺嘌呤)替换了C(胞嘧啶), AA基因型携带者为快代谢人群, C纯合子或杂合子携带者为慢代谢人群。目前, 已有4项研究<sup>[5, 7-9]</sup>报道了CYP1A2\*1F与OLA暴露水平存在相关性, 但也有2项研究<sup>[6, 10]</sup>显示两者不存在相关性。Czerwensky F等<sup>[5]</sup>的研究纳入98例精神分裂症患者, 通过对CYP1A2\*1F基因型检测发现, AA型患者OLA的C/D更低, 为1.44 ng/(mL·mg), 而携带C纯合子和杂合子患者为2.05 ng/(mL·mg)。Laika B等<sup>[7]</sup>的研究发现, AA型患者的OLA稳态血药浓度比C纯合子或杂合子携带者低22% [(101 ± 46) vs. (130 ± 37) ng/mL, P=0.001]。Skogh E等<sup>[8]</sup>的研究纳入37例精神分裂症患者, 通过对OLA稳态血药浓度或脑脊液浓度的检测, 发现吸烟且基因型为AA(10例)的患者DMO/OLA值(DMO脑脊液浓度与OLA浓度比值)较AC或CC型患者高(0.58 vs. 0.33, P=0.031), 提示吸烟且CYP1A2\*1F突变基因可诱导CYP1A2酶, 使OLA代谢增加而降低OLA血药浓度。Söderberg MM等<sup>[9]</sup>的研究也发现, AA型患者DMO/OLA值高于C纯合子或杂合子携带者, 中位比值分别为

0.23和0.13( $P=0.0001$ )。然而, Nozawa M等<sup>[10]</sup>和Ghotbi R等<sup>[6]</sup>并未发现患有精神病的日本人和瑞典人的CYP1A2\*1F基因型与OLA血药浓度存在相关性。

**1.1.2 CYP2D6基因多态性** 多种代谢途径的好处就是当同时服用其他药物时,该药物有可能是OLA某一代谢酶的抑制剂或诱导剂,这时OLA可通过其他途径代谢,特别是通过不被诱导及个人习惯(是否吸烟、饮食习惯等)影响而由基因控制的CYP2D6酶<sup>[11]</sup>。

编码CYP2D6基因有60多个等位基因、130种基因型,其中各等位基因不同基因型进行组合,形成个体间不同代谢型,分别为慢代谢型(PM)、中等代谢型(IM)、快代谢型(EM)及超代谢型(UM)。Skogh E等<sup>[8]</sup>的研究纳入37例精神分裂症患者,旨在研究CYP2D6基因型与血清和脑脊液中OLA及DMO浓度之间的关系。结果表明,PM患者所需OLA平均剂量比EM患者低(8.6 vs. 12.3 mg,  $P=0.024$ ),且PM患者脑脊液中DMO的C/D和DMO/OLA值比EM患者更低(0.05 vs. 0.15 ng/mL,  $P=0.046$ ; 0.2 vs. 0.7,  $P<0.05$ )。但是,也有研究指出CYP2D6基因多态性与OLA代谢未见存在显著相关性<sup>[10,12]</sup>。此外,OLA引起的体质量增加还与CYP2D6基因型有关,可能的机制是CYP2D6缺陷造成OLA血药浓度升高,通过中枢和外周神经系统影响患者摄食、代谢及脂肪形成,最终导致体质量增加<sup>[13]</sup>。Nussbaum LA等<sup>[14]</sup>的研究纳入81例精神分裂症患者,旨在研究经OLA治疗后体质量增加与CYP2D6基因多态性的相关性,结果发现基因型为\*1/\*4的患者比不携带\*4基因型的患者体质量指数(BMI)增加更显著( $P<0.001$ )。

## 1.2 UGT酶系编码基因的多态性

UGT是体内Ⅱ相代谢最重要的酶系之一,属于糖基转移酶超家族<sup>[15]</sup>。近年来,有关UGT1A4\*3<sup>[6, 10, 16]</sup>和UGT1A4\*2<sup>[17]</sup>多态性与OLA疗效的关系研究较多。

UGT1A4\*3(142T>G)位于UGT1A4基因第142位,该处核苷酸的等位基因G(鸟嘌呤)替换了T,导致密码子由亮氨酸(Leu)转变为缬氨酸(Val)。Ghotbi R等<sup>[9]</sup>的研究发现,影响OLA体内血药浓度的主要因素为UGT1A4\*3多态性、性别和吸烟。其中,不携带突变基因G的不吸烟女性患者OLA血药浓度是GT型吸烟男性的5.1倍。Haslemo T等<sup>[16]</sup>的研究发现,在校正吸烟及年龄>60岁等影响因素后,UGT1A4\*3与OLA血药浓度显著相关( $P<0.001$ ),GT型患者和GG型患者DMO的C/D分别是TT型患者的1.4倍和2.5倍。但是,也有研究显示UGT1A4\*3多态性与OLA及其甲基化代谢产物的血药浓度无关<sup>[10]</sup>。

UGT1A4\*2(70C>A)位于UGT1A4基因编码区第70位,该处核苷酸的等位基因C被A替换,导致密码子由脯氨酸(Pro)转变为苏氨酸(Thr)。Mao M等<sup>[17]</sup>的研究纳入37例精神分裂症患者,旨在研究UGT1A4\*2与OLA血药浓度相关性,但并未发现该位点的基因多态性对精神分裂症患者OLA C/D的影响。

## 1.3 FMO3酶系编码基因的多态性

FMO3是在成人肝脏中起重要作用的黄素单氧化酶,其非编码区-2177G>C、外显子7中的21443A>G(p.E308G)多态性与OLA疗效存在相关性<sup>[4,17]</sup>。Mao M等<sup>[17]</sup>的研究发现,FMO3非编码区-2177GG或GC型与-2177CC型患者相比,脑脊液中OLA的C/D浓度更高[(0.52 ± 0.08) vs. (0.17 ± 0.05) ng/mL,  $P=0.003$ ]。Söderberg MM等<sup>[14]</sup>的研究发现,FMO3中21443A>G基因的突变影响OLA代谢产物的血药浓度,GG型患者N-氧化-OLA的C/D比AA型或AG型更低,中位浓度分别为0.08~0.19、0.24~0.47、0.24~0.52 nmol/(L·mg),差异有统计学意义( $P<0.001$ )。

## 2 作用靶点基因多态性与OLA疗效相关性

编码作用靶点的基因多态性可影响相关受体的表达水平以及受体与药物的亲和力,最终影响药物疗效。OLA与多巴胺受体(DR)、5羟色胺受体(5-HTR)、毒蕈碱受体(尤其是M1)、组胺H1受体以及肾上腺素能 $\alpha 1$ 受体均具有较高的亲和力<sup>[18]</sup>。

### 2.1 DR基因多态性

DR存在DRD1、DRD2、DRD3、DRD4、DRD5等5种不同亚型。其中,研究较多的与OLA相关的受体亚型为DRD2<sup>[19-23]</sup>和DRD3<sup>[20,24-25]</sup>。

**2.1.1 DRD2基因多态性** DRD2是结合多巴胺和抑制腺苷酸环化酶的G蛋白偶联受体,DRD2基因已成为抗精神病药疗效研究的候选基因<sup>[18]</sup>。目前,较多研究集中在-241A>G、-141C Ins/Del、Taq1A基因型与OLA疗效的相关性。

-241A>G位于DRD2基因上游第241位,该处核苷酸的等位基因G替换了A。Lencz T等<sup>[19]</sup>的研究纳入61例美国首发精神分裂症患者,通过将DRD2基因启动区作为预测疗效的指标,发现GG或AG型患者相比AA型患者,前者达到持续应答时间的比例更高(83% vs. 44%,  $P<0.004$ )。

-141C Ins/Del位于DRD2基因上游启动子区域第141位,该处核苷酸的等位基因插入C或缺失。Lencz T等<sup>[19]</sup>的研究发现,以连续2次评分无显著阳性症状为持续应答时间时,-141C Ins/Ins型患者中达到持续应答时间的比例较Del型患者更高(69% vs. 41%,  $P=0.002$ )。但Vehof J等<sup>[20]</sup>并未得出与上述研究一致的结果,未发现-141C Ins/Del多态性与OLA治疗精神分裂症患者的疗效存在相关性。

Taq1A位于DRD2基因下游10 kb,该处核苷酸的等位基因T替换了C。Alenius M等<sup>[21]</sup>的研究表明,携带突变基因T的精神病患者较CC型发生副作用的风险更高(41.2% vs. 20.0%,  $P=0.013$ )。Cabaleiro T等<sup>[22]</sup>的研究纳入63例西班牙裔健康受试者,旨在研究服用OLA后DRD2基因与催乳素水平的相关性,发现TT型或CT型携带者的催乳素水平显著高于野生纯合子CC患者[(18.59 ± 10.59) vs. (12.41 ± 9.39) ng/mL,  $P=0.024$ ],提

示T等位基因携带者发生高催乳素血症的风险更高。

2.1.2 *DRD3* 基因多态性 *DRD3* 由6个外显子和5个内含子组成,被认为是精神分裂症易感性的重要候选基因,其基因多态性研究多集中在Ser9Gly<sup>[23]</sup>。

Ser9Gly位于*DRD3*基因第1外显子第9密码子,该处核苷酸的等位基因G替换了A,导致密码子由丝氨酸(Ser)转变为甘氨酸(Gly)。Adams DH等<sup>[24]</sup>的研究发现,Ser9Gly多态性与OLA治疗6周后精神分裂症患者阳性和阴性症状量表(PANSS)评分改善存在显著的相关性( $P=0.021$ );进一步分析发现,GG基因型患者的PANSS阳性症状评分的减分率比AG和AA型患者更高( $P=0.033$ )。Vehof J等<sup>[20]</sup>的研究纳入329例非情感性精神障碍患者,发现G基因型携带者的临床疗效总评量表(CGI-I)阳性症状评分的改善更加明显( $P=0.034$ )。Szekeres G等<sup>[25]</sup>的研究纳入120例精神分裂症患者,以功能大体评定量表(GAF)评分改善20%作为疗效评价指标,发现GG型患者中达到该指标的比例显著高于AG型(65% vs. 36%,  $P=0.0018$ )。

## 2.2 5-HTR基因多态性

5-HTR至少包括5-HT1R、5-HT2R、5-HT3R、5-HT4R、5-HT5R、5-HT6R和5-HT7R等7种类型,其中报道较多的与OLA相关的受体为5-HT2AR<sup>[22, 26-30]</sup>和5-HT2CR<sup>[7, 31-32]</sup>。

2.2.1 5-HT2AR基因多态性 5-HT2AR基因多态性与OLA的疗效研究主要集中为His 452Tyr基因型、-1438A>G基因型和102T>C基因型等。

His452Tyr位于5-HT2AR基因第3外显子,该处核苷酸的等位基因T替换了C,导致密码子由组氨酸(His)转变为酪氨酸(Tyr)。Blasi G等<sup>[26]</sup>的研究发现,在使用OLA 8周后,以PANSS阴性症状评分降低30%为主要终点时,CC型患者达到终点的比例比CT型更高,差异具有统计学意义(52% vs. 15%,  $P=0.01$ ),提示CC型患者阴性症状的改善更显著。Cabaleiro T等<sup>[22]</sup>的研究纳入63名健康受试者,旨在研究His452Tyr多态性与OLA血药浓度的相关性,结果发现CC型携带者的最大血药浓度比CT、TT型携带者更高[(20.60 ± 11.91) vs. (13.20 ± 8.94) ng/mL,  $P=0.007$ ]。Olajosy-Hilkesberger L等<sup>[27]</sup>的研究还显示,在使用OLA治疗后PANSS阳性症状的改善与His452Tyr多态性也具有重要联系,CT型精神分裂症患者与CC型患者相比,PANSS阳性症状评分更低[(13.5 ± 28.9) vs. (33.5 ± 21.5)分,  $P=0.046$ ],提示CT型患者阳性症状改善更显著。

-1438A>G位于5-HT2AR基因启动子区域上游第1438位,该处核苷酸的等位基因G替换了A。Ellingrod VL等<sup>[28]</sup>的研究显示,野生基因型AA组精神分裂症患者的PANSS阴性症状评分减少了45%,而其他基因型组患者只减少了15%,推测AA基因型可能与OLA治疗阴性症状效果好有关。此外,Melkersson KI等<sup>[29]</sup>的研究发现,AA、AG型患者与GG型患者相比,C-肽水平更低

( $P=0.039$ )。

102T>C位于5-HT2AR基因第1外显子区域第102位,该处核苷酸的等位基因C替换了T。Ellingrod VL等<sup>[30]</sup>的研究纳入41例精神分裂症患者,通过阴性症状评定量表(SANS)评定发现,服用6周OLA后,野生纯合子TT基因型与SANS评分减少存在相关性( $P<0.063$ ),且该型患者SANS减分率比其他基因型更高[(46 ± 12)% vs. (20 ± 6)%]。Olajosy-Hilkesberger L等<sup>[27]</sup>的研究发现,TT或TC型患者的PANSS阴性症状评分较CC型更低[(34.1 ± 23.2) vs. (44.3 ± 17.8)分,  $P=0.004$ ]。

2.2.2 5-HT2CR基因多态性 5-HT2CR是突触后膜受体,与OLA相关研究最多的基因是-759C>T,位于5-HT2CR基因启动子区域上游第759位,该处核苷酸的等位基因T替换了C。多项研究表明,该基因位点的多态性与OLA的不良反应存在相关性<sup>[7, 31-32]</sup>。Godlewska BR等<sup>[31]</sup>的研究纳入107例精神分裂症患者,旨在研究服用OLA后引起体质量增加与-759C>T基因型的相关性,结果发现BMI增加>10%的TT或CT型患者数量显著少于野生纯合子CC型患者(0 vs. 21例,  $P=0.002$ )。Laika B等<sup>[7]</sup>的研究也有类似发现,突变纯合子TT型患者的体质量较治疗前增加0.9%,而携带C型基因患者增加3.9% ( $P=0.011$ )。刘伟忠等<sup>[32]</sup>的研究纳入181例中国精神分裂症患者,通过将BMI作为衡量体质量增加程度的标准,结果发现CC基因型患者经OLA治疗后体质量增加的程度显著高于突变型患者[(1.39 ± 1.25)和(0.68 ± 1.58) kg/m<sup>2</sup>,  $P<0.05$ ]。

## 3 结语

综上所述,参与OLA代谢的各个酶系编码基因的多态性均可影响药物在体内的代谢及药物浓度,从而进一步影响疗效,但相关结论仍然存在争议。这可能因为基因多态性对OLA疗效的影响由多个基因或某些基因之间的连锁平衡所决定,因此代谢酶的基因多态性与OLA临床疗效的关系仍需进一步研究探讨。而OLA作用靶点DR基因多态性则影响OLA的应答时间以及在体内的催乳素水平,5-HTR基因多态性与OLA改善精神分裂症致体质量增加存在相关性。DR、5-HTR相关基因的多态性对OLA临床疗效及不良反应存在不可忽视的影响。因此,临床制订OLA治疗方案时需要考虑代谢酶和作用靶点基因多态性对其疗效的影响。但是,仍然需要大规模候选基因研究和全基因组关联研究探索发现更全面、对OLA疗效影响更大的基因,为个体化给药方案的制订提供更加精准的指导。

## 参考文献

- [1] Luan S, Wan H, Wang S, et al. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13:609-620.
- [2] Zivkovic N, Djokic G, Bajovic B, et al. 1431-Effect of

- cigarette smoking in male patients with schizophrenia treated with olanzapine[J]. *Eur Psychiat*, 2013, 28(1): 1.
- [ 3 ] Korprasertthaworn P, Polasek TM, Sorich MJ, *et al.* In vitro characterization of the human liver microsomal kinetics and reaction phenotyping of olanzapine metabolism[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(11): 1806–1814.
- [ 4 ] Söderberg MM, Haslemo T, Molden E, *et al.* Influence of FMO1 and 3 polymorphisms on serum olanzapine and its N-oxide metabolite in psychiatric patients[J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(6): 544–550.
- [ 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 ] Ghotbi R, Mannheimer B, Aklillu E, *et al.* Carriers of the UGT1A4 142T>G gene variant are predisposed to reduced olanzapine exposure: an impact similar to male gender or smoking in schizophrenic patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(5): 465–474.
- [ 7 ] 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.
- [ 8 ] Skogh E, Sjodin I, Josefsson M, *et al.* High correlation between serum and cerebrospinal fluid olanzapine concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder medicating with oral olanzapine as the only antipsychotic drug[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(1): 4–9.
- [ 9 ] Söderberg MM, Haslemo T, Molden E, *et al.* Influence of CYP1A1/CYP1A2 and AHR polymorphisms on systemic olanzapine exposure[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(5): 279–285.
- [10] Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, *et al.* The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics [J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(1): 35–40.
- [11] Spina E, De Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry[J]. *J Neural Transm : Vienna*, 2015, 122(1): 5–28.
- [12] Carrillo JA, Herráiz AG, Ramos SI, *et al.* Role of the smoking-induced cytochrome P<sub>450</sub> (CYP) 1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2003, 23(2): 119–127.
- [13] Risselada AJ, Mulder H, Heerdink ER, *et al.* Pharmacogenetic testing to predict antipsychotic-induced weight gain: a systematic review[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(8): 1213–1227.
- [14] Nussbaum LA, Dumitrașcu V, Tudor A, *et al.* Molecular study of weight gain related to atypical antipsychotics: clinical implications of the CYP2D6 genotype[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2014, 55(3): 877–884.
- [15] Rao ML, Hiemke C, Grasmader K, *et al.* Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring[J]. *Forsch Neurol Psychiatr*, 2001, 69(11): 510–517.
- [16] Haslemo T, Loryan I, Ueda N, *et al.* UGT1A4\*3 encodes significantly increased glucuronidation of olanzapine in patients on maintenance treatment and in recombinant systems[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(2): 221–227.
- [17] Mao M, Skogh E, Scordo MG, *et al.* Interindividual variation in olanzapine concentration influenced by UGT1A4 L48V polymorphism in serum and upstream FMO polymorphisms in cerebrospinal fluid[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2012, 32(2): 287–289.
- [18] Cordeiro Q, Siqueira-Roberto J, Zung S, *et al.* Association between the DRD2-141C insertion/deletion polymorphism and schizophrenia[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(2A): 191–194.
- [19] Lencz T, Robinson DG, Xu K, *et al.* DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(3): 529–531.
- [20] Vehof J, Burger H, Wilffert B, *et al.* Clinical response to antipsychotic drug treatment: association study of polymorphisms in six candidate genes[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(9): 625–631.
- [21] Alenius M, Wadelius M, Dahlc ML, *et al.* Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting[J]. *J Psychiatr Res*, 2008, 42(11): 884–893.
- [22] Cabaleiro T, Lopez-Rodriguez R, Ochoa D, *et al.* Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2013, 28(3): 205–214.
- [23] 乔兴菊, 谢永标, 贾福军. 精神分裂症药效相关转运体及靶受体基因多态性的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2011, 38(2): 115–117.
- [24] Adams DH, Close S, Farmen M, *et al.* Dopamine receptor D3 genotype association with greater acute positive symptom remission with olanzapine therapy in predominately caucasian patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2008, 23(4): 267–274.
- [25] Szekeres G, Kéri S, Juhász A, *et al.* Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2004, 124B(1): 1–5.
- [26] Blasi G, De Virgilio C, Papazacharias 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.
- [27] Olajosy-Hilkesberger L, Godlewska B, Schosser-Haupt A, *et al.* Polymorphisms of the 5-HT2A receptor gene and

# 瑞格列奈药物基因组学的研究进展<sup>Δ</sup>

宋金方\*, 高秋芳, 赵懿清<sup>#</sup>(无锡市第三人民医院药学部, 江苏 无锡 214000)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-5028-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.36

**摘要** 目的:了解瑞格列奈药物基因组学的研究进展,为瑞格列奈的临床个体化给药提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,就瑞格列奈的药物基因组学的研究进行归纳和总结。结果:瑞格列奈相关的药物基因组学研究主要集中于药物代谢和转运相关基因、药物作用靶点和受体的编码基因、2型糖尿病(T2DM)易感基因等方面,其中 *KCNQ1*、*NeuroD1/BETA2*、*PAX4*、*NOS1AP*、*SLC30A8*、*IGF2BP2*、*UCP2*、*NAMPT* 为代表的 T2DM 易感基因对瑞格列奈药效学的影响是目前研究的重点。T2DM 易感基因可能通过影响胰岛 B 细胞的增殖、腺苷三磷酸敏感性钾通道(KATP)和电压门控 Ca<sup>2+</sup>通道的表达和活性以及胰岛素分泌,从而增加 T2DM 的易感性并影响药物治疗反应性。*CYP2C8*、*CYP3A4*、*SLCO1B1* 和 *MDR1* 等与药物代谢和转运有关的基因多态性可能影响瑞格列奈的药-时曲线下面积、峰浓度、半衰期和清除率等,间接影响药物疗效和安全性。在开展药物基因组学研究时,还应根据不同种族的等位基因频率来选择基因多态性位点,以期获得更大的临床应用价值。结论:基因多态性是瑞格列奈治疗反应性个体差异的部分原因,有望通过基因导向的个体化治疗提高疗效、减少不良反应。

**关键词** 瑞格列奈;基因多态性;药物基因组学;个体化治疗

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是机体在环境因素和遗传因素作用下,发生胰岛素分泌受损和/或胰岛素抵抗,主要表现为慢性血糖升高的一种临床综合征<sup>[1]</sup>。T2DM 患者 I 相胰岛素分泌缺陷,而瑞格列奈快速、短效促胰岛素分泌作用可模拟 I 相胰岛素分泌过程,能有效控制餐后血糖<sup>[2]</sup>。瑞格列奈具有良好的安全性和有效性,其临床应用广泛,是目前治疗 T2DM 的一线药物。临床研究表明,餐后血糖水平影响平均血糖和糖化血红蛋白(Hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>)水平,瑞格列奈单用或联合给药均可以有效控制餐后血糖并降低 HbA<sub>1c</sub> 水平(降低 0.8%~1%),但药物治疗反应性存在显著的个体差异<sup>[3]</sup>。研究认为,造成这种个体差异的主要原因包括患者性别、年龄、肝/肾功能等,此外基因多态性(药物代谢和转运相关基因、编码药物作用靶点和受体的基因、T2DM 易感基因等)也是导致药物治疗反应性个体

差异的重要原因<sup>[4]</sup>。血糖平稳控制的治疗需求与瑞格列奈疗效个体差异之间的矛盾是临床亟待解决的问题之一。实践表明,药物基因组学对临床用药具有重要的指导意义,但瑞格列奈的药物基因组学信息多而分散,使得其临床应用受到限制。笔者查阅近年来国内外相关文献,就瑞格列奈的药物基因组学的研究进行归纳和总结,以期为瑞格列奈的临床个体化应用提供参考。

## 1 作用机制及药理机制

瑞格列奈属于非磺脲类胰岛素促泌剂,其胰岛素促泌作用是由胰岛 B 细胞膜上腺苷三磷酸敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channel, KATP)介导。胰腺 B 细胞的 KATP 通道是由 2 种不同类型的蛋白质亚基组成的复合体:内向整流 K<sup>+</sup>通道亚基 6.2(Inwardly rectifying potassium channel 6.2, Kir6.2)和磺酰脲受体亚基 1(Sulphonylurea receptor, SUR1)<sup>[5]</sup>。瑞格列奈通过与 SUR1

clinical response to olanzapine in paranoid schizophrenia [J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 64(4):202-210.  
[28] Ellingrod VL, Lund BC, Miller D, et al. 5-HT<sub>2A</sub> receptor promoter polymorphism, -1438G/A and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia[J]. *Psychopharmacol Bull*, 2003, 37(2):109-112.  
[29] Melkersson KI, Gunes A, Dahl ML. Impact of serotonin receptor 2A gene haplotypes on C-peptide levels in clozapine- and olanzapine-treated patients[J]. *Hum Psychophar-*

*macol*, 2010, 25(4):347-352.  
[30] Ellingrod VL, Perry PJ, Lund BC, et al. 5HT<sub>2A</sub> and 5HT<sub>2C</sub> receptor polymorphisms and predicting clinical response to olanzapine[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2002, 22(6):622-624.  
[31] Godlewska BR, Olajossy-Hilkesberger L, Ciwoniuk M, et al. Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the HTR<sub>2C</sub> gene[J]. *Pharmacogenomics J*, 2009, 9(4):234-241.  
[32] 刘伟忠,何红波,何震宇,等. 奥氮平致体质量增加与 HTR<sub>2C</sub> 受体基因-759C/T 多态性的关联研究[J]. *医药导报*, 2013, 32(6):733-737.

<sup>Δ</sup> 基金项目:江苏省药学会奥赛康医院药学基金科研课题(No.201513)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、药物基因组学。电话:0510-81195715。E-mail:songjinfang1987@126.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0510-82607391。E-mail:460035545@qq.com

(收稿日期:2017-05-05 修回日期:2017-08-09)

(编辑:陶婷婷)