

5-羟色胺 1A/2A 受体基因多态性与 SSRI 抗抑郁疗效的相关性研究^Δ

斯日古楞^{1*}, 刘相辰², 杨帆², 杨宏昕^{1#} (1. 内蒙古自治区人民医院药学处, 呼和浩特 010010; 2. 内蒙古自治区人民医院精神科, 呼和浩特 010010)

中图分类号 R971⁺.43; R749.4⁺1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2394-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.21

摘要 目的: 研究患者 5-羟色胺 1A/2A (5-*HTR1A/2A*) 基因多态性与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 类药物 (SSRIs) 抗抑郁疗效的相关性, 为 SSRIs 的合理使用提供参考。方法: 采用前瞻性研究方法, 选取 2016 年 10 月—2017 年 10 月内蒙古自治区人民医院精神专科符合入组标准的 85 例抑郁症住院患者, 随机口服 SSRIs 帕罗西汀或舍曲林或艾司西酞普兰中的任意一种进行治疗, 治疗周期为 8 周。以汉密尔顿焦虑量表 (HAMD) 评分计算所得患者治疗后的 HAMD 减分率为标准, 分为有效组 (HAMD 减分率 $\geq 50\%$) 和无效组 (HAMD 减分率 $< 50\%$)。采用 χ^2 检验分析两组患者 5-*HTR1A* (*rs6295*)、5-*HTR2A* (*rs6313*, *rs6311*) 的基因型分布和基因分布频率的差异, *t* 检验比较有显著影响基因型对 HAMD 减分率的影响。结果: 有效组患者 45 例, 无效组患者 40 例, 两组患者间民族、性别、年龄差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者 5-*HTR1A* (*rs6295*) 等位基因 G、C 的分布频率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 13.75$, $P < 0.001$), 基因型分布差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.72$, $P = 0.09$); 5-*HTR2A* (*rs6313*) 等位基因 G、A 和 5-*HTR2A* (*rs6311*) 等位基因 C、T 的分布频率差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 15.20$, 15.20 , $P < 0.001$), 基因型分布差异也均有统计学意义 ($\chi^2 = 23.68$, 23.68 , $P < 0.001$)。5-*HTR2A* (*rs6313*) G/A、G/G、A/A 3 种基因型患者间 HAMD 减分率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。5-*HTR2A* (*rs6311*) T/T 与 C/C、T/T 与 C/T 基因型患者间 HAMD 减分率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 仅 C/C 基因型患者 HAMD 减分率明显高于 C/T 基因型患者 ($P = 0.02$)。结论: 5-*HTR2A* (*rs6313*, *rs6311*) 基因多态性可能与 SSRIs 治疗抑郁症的临床疗效有关, 其中 5-*HTR2A* (*rs6311*) C/C 基因型有望作为 SSRIs 治疗抑郁症时判别疗效的预测因子。

关键词 抑郁症; 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; 5-羟色胺 1A 受体; 5-羟色胺 2A 受体; 基因多态性

Study on the Association of 5-*HTR1A/2A* Receptor Gene Polymorphism with Antidepressant Efficacy of SSRIs

Siriguleng¹, LIU Xiangchen², YANG Fan², YANG Hongxin¹ (1. Dept. of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010010, China; 2. Dept. of Psychiatry, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the association of 5-*HTR1A/2A* receptor gene polymorphism with antidepressant efficacy of selective 5-serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and to provide reference for rational use of SSRIs. METHODS: In perspective study, 85 depressive inpatients met inclusion criteria were selected from Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital during Oct. 2016-Oct. 2017. They were randomly given one kind of SSRIs as paroxetine, sertraline or escitalopram oxalate, for 8 weeks. They were divided into valid group (HAMD reduction rate $\geq 50\%$) and invalid group (HAMD reduction rate $< 50\%$) according to HAMD reduction rate calculated by HAMD score after treatment. Difference of genotype distribution and genotype distribution frequency of 5-*HTR1A* (*rs6295*) and 5-*HTR2A* (*rs6313*, *rs6311*) were analyzed by χ^2 -test in 2 groups. *t*-test comparison significantly influenced the effects of genotype on HAMD reduction rate. RESULTS: There were 45 patients in valid group and 40 patients in invalid group; there was no statistical significance in the difference in nationality, gender or age between 2 groups ($P > 0.05$). There was statistical significance in the distribution frequency of 5-*HTR1A* (*rs6295*) allele G and C between 2 groups ($\chi^2 = 13.75$, $P < 0.001$); there was no statistical significance in genotype distribution ($\chi^2 = 4.72$, $P = 0.09$). There was statistical significance in the distribution frequency of 5-*HTR2A* (*rs6313*) allele G and A with 5-*HTR2A* (*rs6311*) allele C and T ($\chi^2 = 15.20$, 15.20 , $P < 0.001$). There was statistical significance in difference of genotype distribution ($\chi^2 = 23.68$, 23.68 , $P < 0.001$).

There was no statistical significance in HAMD reduction rate among 5-*HTR2A* (*rs6313*) G/A, G/G, A/A genotypes ($P > 0.05$). There was no statistical significance in HAMD reduction rate between 5-*HTR2A* (*rs6311*) T/T genotype and C/C genotype, between 5-*HTR2A* (*rs6311*) T/T genotype and C/T

^Δ基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金资助项目 (No. 2015MS08137)

* 主管药师, 博士。研究方向: 药事管理与临床药学。电话: 0471-3283577。E-mail: srg1985@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 药事管理与临床药学。电话: 0471-3283577。E-mail: ny1882@163.com

genotype ($P>0.05$). HAMD reduction rate of C/C genotype was significantly higher than that of C/T genotype ($P=0.02$). CONCLUSIONS: 5-*HTR2A* (*rs6313*, *rs6311*) gene polymorphism may be associated with clinical efficacy of SSRIs for depression. 5-*HTR2A*(*rs6311*) C/C genotype is hopeful as a efficacy predictor of SSRIs in the treatment of depression.

KEYWORDS Depression; Selective 5-serotonin reuptake inhibitor; 5-*HTR1A* receptor; 5-*HTR2A* receptor; Gene polymorphism

抑郁症(Major depressive disorder, MDD)是常以抑郁为主要症状的一种心境障碍或情感性疾病,发病率较高。根据研究显示,抑郁症在全球的发病率可达5%~12%,每年将近有15%的抑郁症患者因自杀而失去生命,随着社会的发展,抑郁症的发病率仍然不断上升,根据世界卫生组织(WHO)相关报道,抑郁症已经成为影响人体健康的主要疾病,其影响性仅次于心脏疾病^[1-2]。

人类5-羟色胺1A受体(5-*HTR1A*)遗传基因位于第5号染色体q11.2~q13区域,5-*HTR1A*为分布于突触前或突触后树突部的G蛋白偶联受体,其有作为突触前自主受体和突触后受体这两种作用。5-*HTR1A*的激活将引起细胞膜的超极化,从而减弱神经元的兴奋性,是5-羟色胺(5-HT)系统神经传递的重要调节因素之一^[3]。5-*HTR2A*遗传基因位于第13号染色体q14~q21区域,包含20 kbp,主要含有3个外显子和2个内含子。已有研究发现,5-*HTR1A/2A*基因多态性与临床常见厌食症以及情感障碍等均存在着密切关联^[4-5],且大多数研究集中在5-*HTR1A/2A*基因多态性与抑郁症易感性和认知功能等方面,针对5-*HTR1A/2A*基因多态性与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)类药物(SSRIs)抗抑郁疗效的相关性研究报道的数量屈指可数且研究结果不一^[6-7]。

因此,笔者采用前瞻性研究方法,就抑郁症患者5-*HTR1A*基因的1个单核苷酸多态性(SNP)位点 $rs6295$ (C/G),5-*HTR2A*基因的2个SNP位点 $rs6313$ (T/C)和 $rs6311$ (A/G)的多态性与帕罗西汀、舍曲林、艾司西酞普兰3种临床常用SSRIs抗抑郁疗效之间的相关性进行分析,试图发现基因多态性与SSRIs抗抑郁疗效的良好预测因子,为提高SSRIs临床使用后的抗抑郁疗效提供参考,也为个体化用药的实施提供有效依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

研究对象为2016年10月—2017年10月在内蒙古自治区人民医院精神专科住院的抑郁症患者。纳入标准:诊断被2名或2名以上精神科主治医师认可,要求达到中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)^[8]关于抑郁症的诊断标准,汉密顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分 ≥ 20 分(24项);年龄30~60岁;性别不限。排除标准:抑郁发作继发于脑器质性精神障碍、使用精神活性物质、严重躯体疾病及其他精神障碍;伴有精神活性物质滥用、严重器质性疾病、酒精和药物依赖、妊娠哺乳者;有双相情感障碍阳性家族史;入组前1个月内曾接受抗精神病药物、抗抑郁药物治疗或电抽搐治疗。所有入选患者或其监护人均书面签署使

用SSRIs治疗及入组试验的知情同意书,本研究获内蒙古自治区人民医院伦理委员会批准同意。

1.2 研究对象

入选患者共85例,HAMD评分均 ≥ 20 分,均未使用任何精神类药物或停药已4周以上,学历为小学及以上文化程度。其中,男性50例,女性35例;汉族70例,蒙古族15例;平均年龄(32.71 ± 11.06)岁;病程1~45个月,平均病程(10.8 ± 9.7)个月。

1.3 临床治疗和疗效评定

SSRIs属第二代抗抑郁药,已被证实是安全、有效和易于耐受的药物。因为SSRIs是通过阻滞细胞膜上载体对5-HT再摄取的转运而发挥作用,各SSRIs间在疗效方面没有显著差异。因此,入选患者根据入院就诊顺序在住院过程中随机使用SSRIs中的一种进行治疗。本研究主要使用盐酸帕罗西汀片(北京万生药业责任有限公司,批准文号:国药准字H20133084,规格:20 mg/片)、盐酸舍曲林片(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H10980141,规格:50 mg/片)、草酸艾司西酞普兰片(西安杨森制药有限公司,批准文号:国药准字J20150119,规格:每片10 mg)3种临床常用的SSRIs。给药剂量在患者治疗过程中根据个人情况而定,在治疗过程中始终保持患者的个人最适剂量,治疗周期均为8周。入选患者在治疗过程中严禁服用其他抗抑郁症药物,但可根据病情需要酌情使用苯二氮草类药物和治疗本研究药品不良反应的药物。为保证治疗效果,避免患者漏服、少服治疗药品,笔者采取就诊时嘱咐家属,针对治疗期间出院患者2~3 d电话随访患者本人的方法进行监督,排除人为因素干扰试验结果。

1.4 临床疗效指标的选定与分组

分别对入选患者治疗前和药物治疗8周后进行一次HAMD评定。HAMD评定由2名资深医护人员开展,每检查一次,共同讨论每个独立评分,以保障最终评分的准确性。以患者治疗前后的HAMD减分率作为指标评定患者的临床疗效,HAMD减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/(治疗前评分) $\times 100\%$,其中HAMD减分率 $\geq 50\%$ 为有效, $< 50\%$ 为无效。根据HAMD减分率将入选患者分为有效组和无效组,其中有效组45例,无效组40例。有效组患者中服用盐酸帕罗西汀片17例(37.78%),盐酸舍曲林片13例(28.89%),草酸艾司西酞普兰片15例(33.34%)。无效组患者中服用盐酸帕罗西汀片13例(32.5%),盐酸舍曲林片9例(22.5%),草酸艾司西酞普兰片18例(45%),两组间比较服药情况差异均无统计学意义($P>0.05$)。另外,两组患者的性别、年

龄、民族分布差异也均无统计学意义($P>0.05$),结果见表1。

表1 两组患者性别、年龄、民族分布

Tab 1 Distribution of patients' gender, age and nationality in 2 groups

项目	无效组(n=40)	有效组(n=45)	P
性别			
男性,n(占比,%)	22(44.00)	28(56.00)	0.86
女性,n(占比,%)	10(28.57)	25(71.43)	
年龄($\bar{x}\pm s$),岁	30.96 \pm 10.01	30.49 \pm 9.68	0.97
民族			
蒙古族,n(占比,%)	6(40.00)	9(60.00)	0.83
汉族,n(占比,%)	30(42.85)	40(57.14)	

1.5 DNA提取和基因多态性测定

患者就诊当天抽取外周静脉血2 mL为样本,加入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,混匀,在-20℃的环境中保存。使用基因组DNA提取试剂盒(美国Omega公司,型号:D2100)对患者DNA进行提取,使用核酸蛋白分析仪(美国Thermo Scientific公司,型号:NanoDrop 2000C)检测DNA浓度和纯度。使用SNaPshot多重SNP分型技术(iMLDR[®])对5-*HTR1A*(rs6295)和5-*HTR2A*(rs6313、rs6311)基因进行分析。主要步骤:(1)使用Premier 3.0引物设计软件生成SNP位点的上下游引物;(2)应用9600型聚合酶链式反应(PCR)仪(美国ABI公司)扩增每个SNP位点;(3)使用SNaPshot多重SNP分型技术进行SNP分型,主要根据峰移动的胶位置找出该延伸产物对应的SNP位点,原始数据文件用GeneMapper 4.1软件分析位点信息。各基因型SNP位点的引物序列和片段长度见表2。

表2 各基因型SNP位点的引物序列和片段长度

Tab 2 Primer sequence and fragment length of different genotypes at SNP site

SNP位点	基因型	位点	等位基因	引物序列	片段长度, bp	退火温度,℃
rs6295	5- <i>HTR1A</i>	5'上游	C/G	上游:TGTCGTCGTTGTTTCGTTTGT	254	60
				下游:CGTGTGACATCCAGAGTG		
rs6313	5- <i>HTR2A</i>	外显子1	C/T	上游:GCCACCACAGTTCAGTTCCT	285	60
				下游:GACGAGTATGTTCCAGCAAT		
rs6311	5- <i>HTR2A</i>	5'上游	G/A	上游:GCTACAAGTTCGGCTTAGAC	204	60
				下游:TGAAGTAAGGAGACACGAC		

1.6 数据处理

使用SPSS 19.0软件进行统计分析。采用吻合度检验考察基因型分布是否与哈迪-温伯格平衡定律(H-W平衡定律)一致,吻合度检验是运用 χ^2 检验来衡量基因型数目的观察值(实际频数)与该位点上全部基因型频率分布在符合H-W平衡定律时的预期值(预计频数)之间的吻合程度。再运用 χ^2 检验比较各基因型及等位基因分布的差异, t 检验比较有显著影响基因型对患者HAMD减分率的影响。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 吻合度检验结果

结果显示,入选患者基因rs6295、rs6313、rs6311位点基因型的实际频数与H-W平衡定律下的预测频数差异无统计学意义($P<0.05$),表明本研究3个SNP位点基因型的频数分布均符合H-W平衡定律,结果见表3。

表3 各基因型的吻合度检验结果

Tab 3 Results of H-W equilibrium test of different genotypes

项目	rs6295			rs6313			rs6311		
	G/C	G/G	C/C	G/A	G/G	A/A	C/T	C/C	T/T
实际频数	10	70	5	45	30	10	45	30	10
预计频数	10	71	5	44	31	9	44	31	10
χ^2	1.725			0.030			0.019		
P	0.760			0.430			0.990		

2.2 基因多态性与SSRIs临床疗效的相关性

两组患者5-*HTR1A*(rs6295)等位基因G、C的分布频率差异有统计学意义($\chi^2=13.75, P<0.001$),基因型分布差异无统计学意义($\chi^2=4.72, P=0.09$);5-*HTR2A*(rs6313)等位基因G、A和5-*HTR2A*(rs6311)等位基因C、T的分布频率差异均有统计学意义($\chi^2=15.20、15.20, P<0.001$),基因型分布差异也均有统计学意义($\chi^2=23.68、23.68, P<0.001$)。由此说明,患者5-*HTR2A*(rs6313、rs6311)基因型分布及等位基因分布频率与SSRIs临床疗效存在一定的相关性,是SSRIs抗抑郁的敏感基因型。两组患者不同基因型分布与等位基因分布频率比较见表4。

表4 两组患者不同基因型分布与等位基因分布频率比较

Tab 4 Comparison of genotype distribution and allele frequency between 2 groups

基因	位点	分组	等位基因,m(占比,%)	χ^2	P	基因型分布,m(占比,%)	χ^2	P
5- <i>HTR1A</i>	rs6295		G C	13.75	<0.001	G/C G/G C/C	4.72	0.09
		有效组	75(45.5) 15(9.1)			5(5.9) 35(41.2) 5(5.9)		
		无效组	75(45.5) 0(0)			5(5.9) 35(41.2) 0(0)		
5- <i>HTR2A</i>	rs6313		G A	15.20	<0.001	G/A G/G A/A	23.68	<0.001
		有效组	75(45.5) 20(12.1)			20(23.5) 25(29.4) 0(0)		
		无效组	35(21.2) 35(21.2)			25(29.4) 5(5.9) 10(11.8)		
	rs6311		C T	15.20	<0.001	C/T C/C T/T	23.68	<0.001
		有效组	70(45.5) 20(21.2)			20(23.5) 25(29.4) 0(0)		
		无效组	35(12.1) 35(12.1)			25(29.4) 5(5.9) 10(11.8)		

2.3 基因型对患者HAMD减分率的影响

比较患者经过SSRIs治疗后HAMD减分率间差异发现,携带5-*HTR2A*(rs6313)G/A、G/G、A/A 3种基因型的患者间差异均无统计学意义($P>0.05$);携带5-*HTR2A*(rs6311)T/T基因型患者与C/C基因型患者间、携带5-*HTR2A*(rs6311)C/T基因型患者与T/T基因型患者间差异均无统计学意义($P>0.05$),仅携带5-*HTR2A*(rs6311)C/C基因型患者与C/T基因型患者间差异有统计学意义($P=0.02$),携带5-*HTR2A*(rs6311)C/C基因型患者经过SSRIs治疗后HAMD减分率最高,表明其临床疗效最好。入选患者5-*HTR2A*(rs6313、rs6311)对HAMD减分率的影响见表5。

表5 入选患者5-*HTR2A*(*rs6313*, *rs6311*)对HAMD减分率的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Effects of 5-*HTR2A*(*rs6313*, *rs6311*) on HAMD reduction rate in 2 groups($\bar{x} \pm s$)

位点	基因型1	基因型2	基因型3	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
<i>rs6313</i>	A/A(<i>n</i> =10)	G/G(<i>n</i> =30)	G/A(<i>n</i> =45)	0.068	0.089	0.059
	0.51±0.25	0.50±0.12	0.45±0.36			
<i>rs6311</i>	T/T(<i>n</i> =10)	C/C(<i>n</i> =30)	C/T(<i>n</i> =45)	0.093	0.020	0.067
	0.49±0.36	0.58±0.23	0.51±0.26			

3 讨论

5-HT是哺乳类动物体内重要的神经递质,其突触前后受体亚型种类繁多。有研究指出,抑郁症患者脑内的突触后5-HT受体数量较正常人有所升高。这证明抑郁症患者突触前5-HT能神经递质活动的功能性下降可能是促使突触后5-HT受体数量增加或功能上调的原因之一。还有研究表明,5-*HTR2A*基因启动子区域多态性与常见抑郁症存在着密切关联^[9]。5-*HTR2A*重要的分布区域为与精神分裂症病因学强烈相关的额叶皮层,因此,对其相关基因多态性的研究引起了人们的高度关注。

5-*HTR2A*(*rs6311*)多态性可能与SSRIs疗效存在关联,C/T基因型患者的HAMD减分率显著低于携带C/C基因型患者,提示携带*rs6311*位点T等位基因、C/T基因型的患者使用SSRIs后疗效较差。5-*HTR2A*(*rs6311*)是唯一位于启动子区域的多态性位点,其修饰启动子活性,而启动子的变异可能会有区别地改变转录,影响受体数目和结合功能,这可能是不同基因型患者疗效差异的原因。本研究结果提示,5-*HTR2A*(*rs6311*)多态性可能与SSRIs疗效有关,C/C基因型携带者比其他两种基因型携带者使用SSRIs治疗后的临床疗效更佳,提示5-*HTR2A*(*rs6311*)C/C基因型有望作为SSRIs治疗抑郁症后判别疗效的预测因子。

5-*HTR2A*(*rs6313*)由于位于该基因的外显子区域,具有潜在的功能及影响药物治疗的效果而倍受关注。研究发现,5-*HTR2A*多态性可影响帕罗西汀和氟伏沙明的治疗效果,G/G携带者接受治疗后其痊愈程度较其他患者较好,G/A多态性同艾司西酞普兰的治疗效果有关,G/G携带者对艾司西酞普兰的治疗愈后效果较好,而G/A、A/A基因型携带者对其的治疗效果不理想^[10-11]。还有研究报道,在对66例日本重症抑郁症患者用氟西汀治疗6周后发现,有效组和无效组的5-*HTR2A*(*rs6313*)G/G、G/A、A/A基因型及等位基因频率相差无几^[12]。由本次研究结果可知,5-*HTR2A*(*rs6313*)G等位基因携带者对SSRIs疗效较A等位基因携带者更好,SSRIs对G/G基因型比A/A基因型患者疗效更好,并具有统计学意义,这与国外一些研究结果^[13]大致相似。

本研究结果还显示,SSRIs对5-*HTR1A*(*rs6295*)3种基因型患者治疗效果没有显著影响,这与文献^[14]结果并不一致。其可能是由于不同研究中涉及的人种不

同。例如在中国和日本人中,G等位基因频率高于C等位基因频率,而在白种人中偏低。可能在白种人中,G等位基因会阻碍疾病的发展,而在亚洲人种中,C等位基因会阻碍疾病的发展^[15]。由于本研究患者基本为城市人口,民族融合情况较为复杂,试验原始数据有一定的局限性,试验结果可能会有一定的偏倚。

综上所述,5-*HTR2A*(*rs6313*、*rs6311*)基因多态性可能与SSRIs治疗抑郁症的临床疗效存在着密切关联,5-*HTR2A*(*rs6311*)C/C基因型可能成为SSRIs治疗疗效的预测因子。在客观条件的限制下,此次研究结果与国内外研究结果稍有出入,原因可能为不同学者所研究的病例各自具有不同特点,包括药物耐药性患者、初次就诊的抑郁症患者等;治疗药物种类及剂量的限制、判断疗效的标准不统一等^[16];由于实际治疗情况限制,本研究收集病例只有85例,样本量较少,可能导致研究结果偏差;另外,抑郁症是一种多基因遗传疾病,遗传机制较为复杂,某个基因多态性可能通过一个或一些与此多态性连锁不平衡的其他多态性联合发挥作用,而某个基因位点的多态性只是构成抑郁症的某一种或几个临床症状的危险因素,因此研究需进一步考虑多个基因间的相互作用。

参考文献

- [1] CASPI A, SUGDEN K, MOFFITT TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene[J]. *Science*, 2003. DOI: 10.1126/science.1083968.
- [2] 刘文,李焕德.新型抗抑郁药物的临床应用及其作用机制研究进展[J].中国药房,2007,18(1):66-67.
- [3] SUNG V. Probiotics to improve outcomes of colic in the community: protocol for the baby biotics randomized controlled trial[J]. *BMC Pediatr*, 2012, 12(4): 135-136.
- [4] TAYLOR L, FARAONE SV, TSUANG MT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disease[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2002, 4(2): 130-133.
- [5] 曹莉莎,叶云,罗文,等.抗抑郁药物作用靶点的研究进展[J].中国药房,2014,25(13):1227-1231.
- [6] YAAKOB N, MALONE DT, EXINTAIRA B, et al. Heterogeneity amongst 5-HT₃ receptor submits: is this significant?[J]. *Curr Mol Med*, 2011, 11(1): 57-68.
- [7] MITSUHIRO K, ALDHITO S, KEIZO Y, et al. Genetic polymorphism in the serotonergic system and symptom cluster of major depressive disorder[J]. *J Affective Disorder*, 2011, 15(5): 374-376.
- [8] 陈彦方,崔玉华,吴文源,等.中国精神疾病分类方案与诊断标准[M].南京:东南大学出版社,1995:197-315.
- [9] 张明园.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,1998:121-126.
- [10] KATO T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007, 61(1): 13-19.
- [11] KATO M, FUKUDA T, WAKENO M, et al. Effects of the

缬沙坦/氨氯地平复方制剂与 ARB+CCB 联用治疗高血压的药物经济学比较

李海燕*, 胡宇千, 于智杰(天津市第四中心医院药剂科, 天津 300140)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2398-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.22

摘要 目的:比较缬沙坦/氨氯地平复方制剂与血管紧张素 II 受体阻滞药(ARB)+钙通道阻滞药(CCB)联用治疗高血压的有效性和经济性。方法:检索 Medline、PubMed、Cochrane Library 等 3 个英文期刊数据库,以及中国知网、维普网、万方数据等 3 个中文期刊数据库,检索范围设定为“题目/摘要(Title/Abstract)”,检索词为“缬沙坦/氨氯地平(Valsartan/Amlodipine)”“高血压(Hypertension)”,检索时限均为建库起至 2018 年 5 月。运用 Markov 模型,基于中国 2017 年的药品价格与医疗费用,对纳入文献中缬沙坦/氨氯地平复方制剂组与 ARB+CCB 组患者的有效性和经济性进行对比分析。结果:从医疗卫生系统角度分析,缬沙坦/氨氯地平复方制剂组在 Markov 模型中非致死性心肌梗死和非致死性卒中状态的人均治疗成本低于 ARB+CCB 组。与 ARB+CCB 组比较,缬沙坦/氨氯地平复方制剂组患者治疗的增量效用是质量调整生命年(QALY)每增加 0.067 8 个单位所需的增量成本为 2 916.63 元,其增量成本-效果比为 42 988.44 元/QALY。结论:与 ARB+CCB 联用相比,缬沙坦/氨氯地平复方制剂治疗高血压可显著降低患者非致死性心肌梗死和非致死性卒中等不良事件的发生,且可为患者节省医疗费用,更具经济性。

关键词 缬沙坦/氨氯地平;血管紧张素 II 受体阻滞药;钙通道阻滞药;高血压;经济性

Comparison of Pharmacoeconomics of Valsartan/Amlodipine Compound Preparation and ARB+CCB in the Treatment of Hypertension

LI Haiyan, HU Yuqian, YU Zhijie(Dept. of Pharmacy, Tianjin Forth Central Hospital, Tianjin 300140, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare effectiveness and economical efficiency of valsartan/amlodipine compound preparation versus angiotensin receptor blockers (ARB)+calcium channel blockers (CCB) in the treatment of hypertension. METHODS: Retrieved from English databases as Medline, PubMed, Cochrane Library, and Chinese databases as CNKI, VIP, Wanfang database, retrieval range were “Title/Abstract”; retrieval terms were “Valsartan/Amlodipine” and “Hypertension”; retrieval time limit was from database establishment to May 2018. By Markov model, based on drug price and medical cost in 2017, the effectiveness and economical efficiency of valsartan/amlodipine compound preparation group in the included literatures were compared with that of ARB+CCB group. RESULTS: From the perspective of medical and health system, treatment cost per capita of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke in Markov model of valsartan/amlodipine compound preparation group were lower than ARB+CCB group. Compared with ARB+CCB group, incremental utility of valsartan/amlodipine compound preparation

serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients [J]. *Neuropsychobiology*, 2006, 53(4): 186-195.

[12] CHOI MJ, KANG RH, HAM BJ, et al. Serotonin receptor 2A gene polymorphism (1438A/G) and short-term treatment response to citalopram[J]. *Neuropsychobiology*, 2005, 52(3): 155-162.

[13] JUSTINE MG, LEANNE MW, PETE RS, et al. Impact of the HTR3A gene with early life trauma on emotional brain networks and depressed mood[J]. *Depression and Anxiety*, 2010, 27(6): 752-759.

[14] YANG Z, SENEVIRATNE C, WANG S, et al. Serotonin

transporter and receptor genes significantly impact nicotine dependence through genetic interactions in both European American and African American smokers[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2013, 129(3): 217-225.

[15] FRANCESCA D, MARY-ANNE E, QIAOPING Y, et al. HTR3B is associated with alcoholism with antisocial behavior and alpha EEG power: an intermediate phenotype for alcoholism and comorbid behaviors[J]. *Alcohol*, 2009, 43(1): 73-84.

[16] LASKY-SU JA, FARAONE SV, GLATT SJ, et al. Meta analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders[J]. *Genet*, 2005, 133(8): 110-115.

* 主管药师。研究方向:药物经济学。电话:022-26249407。
E-mail:meiwanmeiliao@163.com

(收稿日期:2018-03-19 修回日期:2018-07-22)

(编辑:邹丽娟)