

CYP1A2 基因多态性对抗精神病药物血药浓度影响的 Meta 分析^Δ

刘克锋^{1*}, 乔高星¹, 张旭峰¹, 朱琦玥², 刘宇¹, 赵杰^{1#}(1. 郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052; 2. 郑州大学第一附属医院精神医学科, 郑州 450052)

中图分类号 R964 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)14-1770-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.14.19

摘要 目的: 系统评价 CYP1A2 基因多态性对抗精神病药物(氟哌啶醇、氯氮平、奥氮平)血药浓度的影响, 为临床用药提供循证参考。方法: 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网和万方数据等, 检索时限均为建库起至 2019 年 11 月。收集 CYP1A2 基因多态性对抗精神病药物(氟哌啶醇、氯氮平、奥氮平)血药浓度影响的横断面研究。筛选文献、提取资料并采用 Q-Genie 工具对纳入文献质量进行评价后, 采用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 11 篇横断面研究, 共计 914 例患者。其中, 2 项研究为氟哌啶醇, 5 项研究为氯氮平, 4 项研究为奥氮平。Meta 分析结果显示, 氟哌啶醇血药浓度方面, CYP1A2(-2964G>A) G/G 型与 G/A + A/A 型[SMD=-0.22, 95% CI(-0.66, 0.23), P=0.35]比较, 差异无统计学意义。氯氮平血药浓度方面, CYP1A2(-163C>A) A/C 型显著低于 C/C 型[SMD=0.31, 95% CI(0.01, 0.62), P=0.04]; 而 A/A 型与 C/C 型[SMD=0.09, 95% CI(-0.21, 0.40), P=0.56]、A/A 型与 A/C 型[SMD=-0.22, 95% CI(-0.55, 0.10), P=0.18]以及 CYP1A2(-2467delT) delT/delT 型与 T/T 型[SMD=-0.11, 95% CI(-0.75, 0.52), P=0.72]、delT/T 型与 T/T 型[SMD=0.01, 95% CI(-0.33, 0.34), P=0.97]、delT/delT 型与 delT/T 型[SMD=-0.15, 95% CI(-0.80, 0.15), P=0.66]比较, 差异均无统计学意义。奥氮平血药浓度方面, CYP1A2(-163C>A) A/A 型显著低于 A/C 型[SMD=-0.31, 95% CI(-0.55, -0.08), P=0.009]; 而 A/A 型与 C/C 型[SMD=-0.20, 95% CI(-0.61, 0.21), P=0.34]、A/C 型与 C/C 型[SMD=0.06, 95% CI(-0.35, 0.47), P=0.77]以及 CYP1A2(-2467delT) delT/T 型与 T/T 型[SMD=0.28, 95% CI(-0.15, 0.71), P=0.20]比较, 差异均无统计学意义。结论: CYP1A2(-163C>A) A/C 型与氯氮平血药浓度降低有关, A/A 型与奥氮平血药浓度降低有关; 检测 CYP1A2(-163C>A) 基因多态性对精神障碍患者的个体化用药具有指导意义。

关键词 CYP1A2; 基因多态性; 抗精神病药物; 血药浓度; Meta 分析

Effects of CYP1A2 Gene Polymorphisms on Blood Concentrations of Antipsychotic Drugs: A Meta-analysis

LIU Kefeng¹, QIAO Gaoxing¹, ZHANG Xufeng¹, ZHU Qiyue², LIU Yu¹, ZHAO Jie¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Dept. of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the effects of CYP1A2 gene polymorphisms on blood concentrations of antipsychotic drugs (haloperidol, clozapine, olanzapine), and to provide evidence-based reference for the clinical drug use. METHODS: Retrieved from Cochrane Library, PubMed, Embase, CBM, CNKI and Wanfang data, during the inception to Nov. 2019, cross-sectional study was conducted to investigate the effects of CYP1A2 gene polymorphisms on blood concentrations of antipsychotic drugs (haloperidol, clozapine, olanzapine) were collected. After screening the literature, extracting the data and quality evaluation with Q-Genie tool, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 software. RESULTS: A total of 11 cross-sectional studies were included, with a total of 914 patients. Of these, haloperidol was used in 2 studies, clozapine was used in 5 studies, and olanzapine was used in 4 studies. Meta-analysis showed that there was no statistically significant difference in the blood concentration of haloperidol between CYP1A2(-2964G>A) G/G type and G/A+A/A type [SMD=-0.22, 95% CI(-0.66, 0.23), P=0.35]. The blood concentration of clozapine in CYP1A2(-163C>A) A/C type was significantly lower than C/C type [SMD=0.31, 95% CI(0.01, 0.62), P=0.04]; there was no statistical significance in blood concentration of clozapine between A/A type and C/C type [SMD=0.09, 95% CI(-0.21, 0.40), P=0.56], between A/A type and A/C type [SMD=-0.22, 95% CI(-0.55, 0.10), P=0.18], between CYP1A2(-2467delT) delT/delT type and T/T type [SMD=-0.11, 95% CI(-0.75, 0.52), P=0.72], between delT/T type and T/T type [SMD=0.01, 95% CI(-0.33, 0.34), P=0.97], between delT/delT type and delT/T type [SMD=-0.15, 95% CI(-0.80, 0.05), P=0.66]. The blood concentration of olanzapine in CYP1A2(-163C>A) A/A type was significantly lower than A/C type [SMD=-0.31, 95% CI(-0.55, -0.08), P=0.009]; there was no statistically significant difference in the blood concentration of olanzapine between A/A type and C/C type [SMD=-0.20, 95% CI(-0.61, 0.21), P=0.34], between A/C type and C/C type [SMD=0.06, 95% CI(-0.35, 0.47), P=0.77], between CYP1A2(-2467delT) delT/T

^Δ 基金项目: 国家重点研发计划精准医学研究重点专项项目 (No.2017YFC0909900)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药理学与循证医学。E-mail: liukefeng-num.1@163.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 临床药理学与药动学。E-mail: hnmuzj@163.com

type and T/T type [SMD=0.28, 95% CI (-0.15, 0.71), $P=0.20$]. CONCLUSIONS: *CYP1A2*(-163C>A) A/C type is related to the reduction of clozapine blood concentration, and A/A type is related to the reduction of olanzapine blood concentration. *CYP1A2*(-163C>A) gene polymorphism is significance for guiding individualized medication of schizophrenia patients.

KEYWORDS *CYP1A2*; Gene polymorphism; Antipsychotic drugs; Blood concentration; Meta-analysis

抗精神病药物是目前用于治疗精神分裂症和其他相关精神障碍疾病的主要药物,但由于该类药物存在较大的个体差异,因而导致患者临床治疗失败或严重不良反应的发生^[1-2],故探讨影响抗精神病药物血药浓度差异的因素已逐渐成为临床关注的焦点。细胞色素P₄₅₀家族成员1A2(*CYP1A2*)参与了氟哌啶醇、氯氮平、奥氮平等临床常用抗精神病药物的氧化代谢^[3]。有研究显示,不同患者体内*CYP1A2*酶活性的差异高达160倍^[4],这导致了经*CYP1A2*酶代谢的抗精神病药物的血药浓度个体差异较大,从而造成患者临床疗效不佳甚至引发不良反应^[5-6]。有研究认为,药物的临床疗效(治疗性或毒性)通常与其血药浓度有关^[7],但关于*CYP1A2*基因多态性对抗精神病药物血药浓度影响的相关研究结果并不一致^[8-9]。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了*CYP1A2*基因多态性对抗精神病药物(氟哌啶醇、氯氮平、奥氮平)血药浓度的影响,旨在为评价该基因在抗精神病药物个体化应用中的价值,亦为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

横断面研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象

均符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版):DSM-5》^[10]或者《中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)》^[11]中的相关诊断标准,均诊断为精神障碍患者;均进行*CYP1A2*分型检测,包括*CYP1A2*(-2964G>A)、*CYP1A2*(-163C>A)、*CYP1A2*(-2467delT)等3个多态性位点。

1.1.3 干预措施

所有患者均给予抗精神病药物,如氟哌啶醇、氯氮平、奥氮平。

1.1.4 结局指标

①氟哌啶醇血药浓度;②氯氮平血药浓度;③奥氮平血药浓度。

1.1.5 排除标准

①摘要、综述、病例报道、会议论文;②非中英文文献;③重复发表的文献;④无法获取全文或无法提取数据的文献;⑤非临床研究,包括动物实验、体外试验等。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Embase、中

国生物医学文献数据库、中国知网和万方数据等。中文检索词为“抗精神病药物”“氯氮平”“奥氮平”“氟哌啶醇”“细胞色素P₄₅₀1A2”“*CYP1A2*”“血药浓度”;英文检索词为“Antipsychotic agents”“Clozapine”“Olanzapine”“Haloperidol”“Cytochrome P₄₅₀1A2”“*CYP1A2*”“Blood concentration”等。检索时限均为各数据库建库起至2019年11月。采用主题词和自由词相结合的方式检索。同时检索纳入文献的参考文献。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者独立按纳入与排除标准进行文献筛选和资料提取,并交叉核对;如遇分歧则通过讨论解决或与第3位研究者协商讨论后裁定。资料提取包括第一作者、发表年份、国家、患者例数、年龄、性别、体质量、吸烟情况、用药方案、基因类型、检测方法、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用遗传研究的Q-Genie工具对纳入文献质量进行评价,包括:1)提出的假设和理论依据是否充分;2)研究结果的分类;3)研究对照组的描述;4)有关暴露的技术分类(即遗传变异);5)有关暴露的非技术分类(即遗传变异);6)有关公开和讨论偏见来源;7)样本量的大小;8)研究的计划分析是否充分;9)统计方法和混杂因素的控制;10)遗传分析的假设和推论的检验;11)从结果中得出的结论是否适当。每个条目评分1~7分,1~2分为不好,3~4分为好,5~6分为非常好,7分为极好;总分为77分,得分大于35分表示文献质量较好且得分越高文献质量越好^[12]。

1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。计量资料以标准化均数差(SMD)及其95%置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验研究结果的异质性,检验水准为 $\alpha=0.1$ 。若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析^[13]。临床异质性明显的研究采用亚组分析或敏感性分析;采用Egger's检验和Begg's检验评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检共获得相关文献912篇,经阅读标题、摘要及全文后,最终纳入11篇文献^[14-24],共计914例患者。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1(表中,因文

献[17-19, 23]中分别有4、2、9、18例患者脱落,故表1中的各基因分型患者例数之和与总例数不一致)。

2.2 纳入研究质量评价结果

6篇文献^[14-18, 23]评分为64~69分,5篇文献^[19-22, 24]评分为70~73分。纳入研究质量评价结果见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 氟哌啶醇血药浓度

2项研究^[14-15]报道了CYP1A2(-2964G>A)多态性对氟哌啶醇血药浓度的影响,各研究间无统计学异质性($P=0.32, I^2=1\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,CYP1A2(-2964G>A)

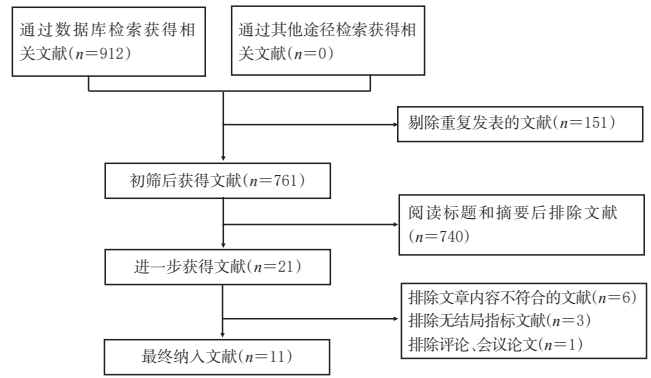


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	国家	例数	年龄,岁	男性/女性,例	体质量,kg	吸烟,例	用药方案	基因(位点)	基因型(例)	检测方法	结局指标
Mihara K 2000 ^[4]	日本	41	48.0±11.0	未提及	57.0±10.0	21	氟哌啶醇 12 mg/d,口服,至少2周	CYP1A2(-2964G>A)	G/G型(25) G/A+A/A型(16)	高效液相色谱法	①
Shimoda K 2002 ^[5]	日本	40	48.6±8.6	40/0	61.0±10.4	40	氟哌啶醇(11.9±7.7)mg/kg,静脉注射,至少2周	CYP1A2(-2964G>A)	G/G型(24) G/A+A/A型(16)	酶免疫分析法	①
Kootstra-Ros JE 2005 ^[6]	荷兰	58	未提及	未提及	未提及	33	氯氮平 25~700 mg	CYP1A2(-163C>A) CYP1A2(-2467delT)	A/A型(28) C/C型(4) A/C型(26) delT/delT型(1) T/T型(52) delT/T型(5)	高效液相色谱法	②
Nozawa M 2008 ^[7]	日本	51	32.6±9.60	34/17	未提及	16	奥氮平 5~20 mg,口服	CYP1A2(-163C>A)	A/A型(12) C/C型(9) A/C型(26)	高效液相色谱法	③
Sirof EJ 2009 ^[8]	瑞士	75	48.0±17.0	39/36	79.0±19.0	45	氯氮平 25~800 mg,至少2周	CYP1A2(-163C>A)	A/A型(34) C/C型(8) A/C型(31)	气相色谱法	②
Ghotbi R 2010 ^[9]	瑞典	121	47.0±12.0	77/44	87.0±18.0	50	奥氮平 2.5~40 mg,口服	CYP1A2(-163C>A) CYP1A2(-2467delT)	A/A型(67) C/C型(7) A/C型(38) delT/delT型(2) T/T型(92) delT/T型(18)	高效液相色谱法	③
Laika B 2010 ^[20]	德国	73	41.7±14.7	36/37	74.2±14.6	30	奥氮平 2.5~30 mg,口服,至少4周	CYP1A2(-163C>A)	A/A型(41) C/C型(5) A/C型(27)	质谱法	③
Rajkumar AP 2013 ^[21]	印度	101	35.4±9.4	73/28	未提及	17	氯氮平 100~650 mg	CYP1A2(-163C>A) CYP1A2(-2467delT)	A/A型(37) C/C型(23) A/C型(41) delT/delT型(9) T/T型(48) delT/T型(44)	高效液相色谱法	②
Czerwensky F 2015 ^[22]	德国	98	41.4±14.6	44/54	72.8±15.1	40	奥氮平 2.5~30 mg,口服,至少4周	CYP1A2(-163C>A) CYP1A2(-2467delT)	A/A型(54) C/C型(8) A/C型(36) delT/delT型(3) T/T型(89) delT/T型(6)	质谱法	③
Olsson E 2015 ^[23]	瑞典	113	44.0±11.0	73/40	90.0±19.0	54	氯氮平 50~875 mg	CYP1A2(-163C>A) CYP1A2(-2467delT)	A/A型(51) C/C型(9) A/C型(35) delT/delT型(2) T/T型(86) delT/T型(7)	高效液相色谱法	②
Huang HC 2016 ^[24]	中国	143	50.1±9.8	87/56	未提及	65	氯氮平 12.5~500 mg,至少2周	CYP1A2(-163C>A)	A/A型(58) C/C型(12) A/C型(73)	质谱法	②

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation results of included studies

第一作者及发表年份	提出的假设和理论依据是否充分	研究结果的分类	研究对照组的描述	有关暴露的技术分类(即遗传变异)	有关暴露的非技术分类(即遗传变异)	有关公开和讨论偏见来源	样本量的大小	研究的计划分析是否充分	统计方法和混杂因素的控制	遗传分析的假设和推论的检验	从结果中得出的结论是否适当	总分
Mihara K 2000 ^[14]	6	7	6	5	7	5	4	6	6	7	7	66
Shimoda K 2002 ^[15]	7	7	6	6	7	6	5	5	6	6	6	67
Kootstra-Ros JE 2005 ^[16]	6	6	6	6	7	5	5	5	6	6	6	64
Nozawa M 2008 ^[17]	6	7	6	6	7	6	5	6	6	6	7	68
Sirot EJ 2009 ^[18]	6	6	6	6	7	6	4	7	7	7	6	68
Ghotbi R 2010 ^[19]	6	7	6	7	7	6	5	7	7	7	6	71
Laika B 2010 ^[20]	7	6	6	7	7	6	6	7	6	6	6	70
Rajkumar AP 2013 ^[21]	6	7	6	6	7	6	7	7	7	7	7	73
Czerwensky F 2015 ^[22]	6	6	6	6	7	6	6	7	7	7	7	71
Olsson E 2015 ^[23]	6	7	6	6	7	6	6	7	7	6	5	69
Huang HC 2016 ^[24]	6	7	6	6	7	5	5	7	7	7	7	70

G/G型患者氟哌啶醇血药浓度与G/A+A/A型比较,差异无统计学意义[SMD=-0.22, 95% CI(-0.66, 0.23), P=0.35]。

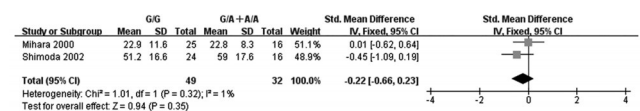


图2 *CYP1A2*(-2964G>A) G/G型与G/A+A/A型对氟哌啶醇血药浓度影响的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the effects of *CYP1A2*(-2964G>A) G/G type and G/A+A/A type on blood concentration of haloperidol

2.3.2 氯氮平血药浓度

(1)*CYP1A2*(-163C>A)A/A型与C/C型:5项研究^[16,18,21,23-24]报道了*CYP1A2*(-163C>A)A/A型与C/C型对氯氮平血药浓度的影响,各研究间无统计学异质性(P=0.27, I²=23%),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图3。Meta分析结果显示,*CYP1A2*(-163C>A)A/A型患者氯氮平血药浓度与C/C型比较,差异无统计学意义[SMD=0.09, 95% CI(-0.21, 0.40), P=0.56]。

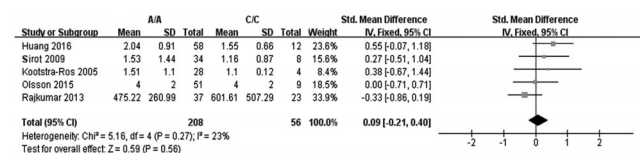


图3 *CYP1A2*(-163C>A)A/A型与C/C型对氯氮平血药浓度影响的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of the effects of *CYP1A2*(-163C>A) A/A type and C/C type on blood concentration of clozapine

(2)*CYP1A2*(-163C>A)A/C型与C/C型:5项研究^[16,18,21,23-24]报道了*CYP1A2*(-163C>A)A/C型与C/C型对氯氮平血药浓度的影响,各研究间无统计学异质性(P=0.55, I²=0),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。

见图4。Meta分析结果显示,*CYP1A2*(-163C>A)A/C型患者氯氮平血药浓度显著低于C/C型[SMD=0.31, 95% CI(0.01, 0.62), P=0.04]。

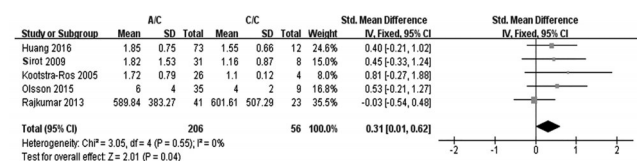


图4 *CYP1A2*(-163C>A)A/C型与C/C型对氯氮平血药浓度影响的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the effects of *CYP1A2*(-163C>A) A/C type and C/C type on blood concentration of clozapine

(3)*CYP1A2*(-163C>A)A/A型与A/C型:5项研究^[16,18,21,23-24]报道了*CYP1A2*(-163C>A)A/A型与A/C型对氯氮平血药浓度的影响,各研究间有统计学异质性(P=0.03, I²=62%),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图5。Meta分析结果显示,*CYP1A2*(-163C>A)A/A型患者氯氮平血药浓度与A/C型比较,差异无统计学意义[SMD=-0.22, 95% CI(-0.55, 0.10), P=0.18]。

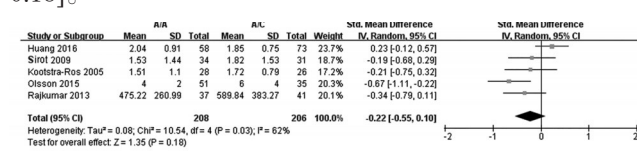


图5 *CYP1A2*(-163C>A)A/A型与A/C型对氯氮平血药浓度影响的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the effects of *CYP1A2*(-163C>A) A/A type and A/C type on blood concentration of clozapine

(4)*CYP1A2*(-2467delT)delT/delT型与T/T型:3项研究^[16,21,23]报道了*CYP1A2*(-2467delT)型delT/delT型与T/T型对氯氮平血药浓度的影响,各研究间无统计学异质性(P=0.47, I²=0),采用固定效应模型进行Meta分析,

详见图6。Meta分析结果显示, *CYP1A2*(-2467delT) delT/delT型患者氯氮平血药浓度与T/T型比较, 差异无统计学意义[SMD=-0.11, 95% CI(-0.75, 0.52), $P=0.72$]。

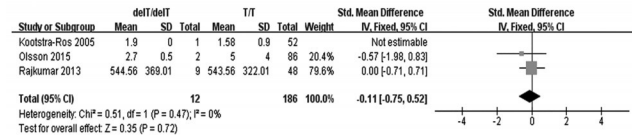


图6 *CYP1A2*(-2467delT) delT/delT型与T/T型对氯氮平血药浓度影响的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the effects of *CYP1A2*(-2467delT) delT/delT type and T/T type on blood concentration of clozapine

(5) *CYP1A2*(-2467delT) delT/T型与T/T型: 3项研究^[16,21,23]报道了 *CYP1A2*(-2467delT) delT/T型与T/T型对氯氮平血药浓度的影响, 各研究间无统计学异质性($P=0.93, I^2=0$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见图7。Meta分析结果显示, *CYP1A2*(-2467delT) delT/T型患者氯氮平血药浓度与T/T型比较, 差异无统计学意义[SMD=0.01, 95% CI(-0.33, 0.34), $P=0.97$]。

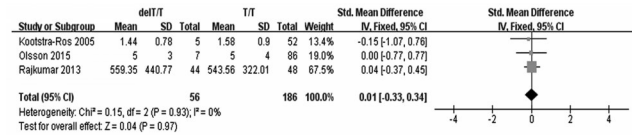


图7 *CYP1A2*(-2467delT) delT/T型与T/T型对氯氮平血药浓度影响的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the effects of *CYP1A2*(-2467delT) delT/T type and T/T type on blood concentration of clozapine

(6) *CYP1A2*(-2467delT) delT/delT型与delT/T型: 3项研究^[16,21,23]报道了 *CYP1A2*(-2467delT) delT/delT型与delT/T型对氯氮平血药浓度的影响, 各研究间无统计学异质性($P=0.44, I^2=0$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见图8。Meta分析结果显示, *CYP1A2*(-2467delT) delT/delT型患者氯氮平血药浓度与delT/T型比较, 差异无统计学意义[SMD=-0.15, 95% CI(-0.80, 0.51), $P=0.66$]。

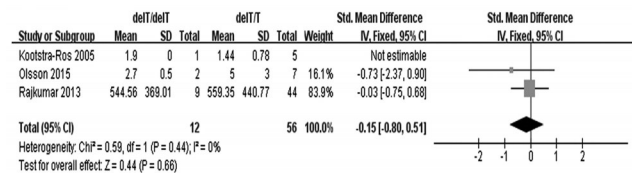


图8 *CYP1A2*(-2467delT) delT/delT型与delT/T型对氯氮平血药浓度影响的Meta分析森林图

Fig 8 Forest plot of Meta-analysis of the effects of *CYP1A2*(-2467delT) delT/delT type and delT/T type on blood concentration of clozapine

2.3.3 奥氮平血药浓度

(1) *CYP1A2*(-163C>A) A/A型与C/C型: 4项研究^[17,19-20,22]报道了 *CYP1A2*(-163C>A) A/A型与C/C型对奥氮平血药浓度的影响, 各研究间无统计学异质性($P=0.63, I^2=0$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见图9。Meta分析结果显示, *CYP1A2*(-163C>A) A/A型患者奥氮平血药浓度与C/C型比较, 差异无统计学意义[SMD=-0.20, 95% CI(-0.61, 0.21), $P=0.34$]。

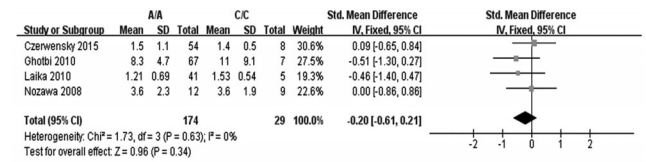


图9 *CYP1A2*(-163C>A) A/A型与C/C型对奥氮平血药浓度影响的Meta分析森林图

Fig 9 Forest plot of Meta-analysis of the effects of *CYP1A2*(-163C>A) A/A type and C/C type on blood concentration of olanzapine

(2) *CYP1A2*(-163C>A) A/C型与C/C型: 4项研究^[17,19-20,22]报道了 *CYP1A2*(-163C>A) A/C型与C/C型对奥氮平血药浓度的影响, 各研究间无统计学异质性($P=0.42, I^2=0$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见图10。Meta分析结果显示, *CYP1A2*(-163C>A) A/C型患者奥氮平血药浓度与C/C型比较, 差异无统计学意义[SMD=0.06, 95% CI(-0.35, 0.47), $P=0.77$]。

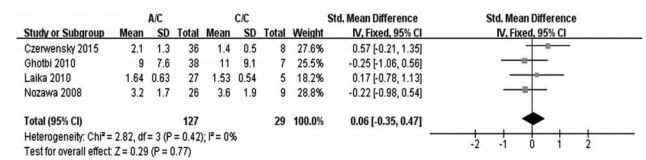


图10 *CYP1A2*(-163C>A) A/C型与C/C型对奥氮平血药浓度影响的Meta分析森林图

Fig 10 Forest plot of Meta-analysis of the effects of *CYP1A2*(-163C>A) A/C type and C/C type on blood concentration of olanzapine

(3) *CYP1A2*(-163C>A) A/A型与A/C型: 4项研究^[17,19-20,22]报道了 *CYP1A2*(-163C>A) A/A型与A/C型对奥氮平血药浓度的影响, 各研究间无统计学异质性($P=0.14, I^2=45\%$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见图11。Meta分析结果显示, *CYP1A2*(-163C>A) A/A型患者奥氮平血药浓度显著低于A/C型[SMD=-0.31, 95% CI(-0.55, -0.08), $P=0.009$]。

(4) *CYP1A2*(-2467delT) delT/T型与T/T型: 2项研究^[19,22]报道了 *CYP1A2*(-2467delT) delT/T型与T/T型对奥氮平血药浓度的影响, 各研究间无统计学异质性($P=0.24, I^2=28\%$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 详见

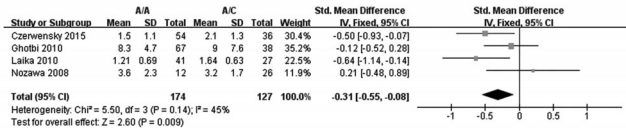


图 11 *CYP1A2*(-163C>A) A/A型与A/C型对奥氮平血药浓度影响的Meta分析森林图

Fig 11 Forest plot of Meta-analysis of the effects of *CYP1A2*(-163C>A) A/A type and A/C type on blood concentration of olanzapine

图 12。Meta分析结果显示,*CYP1A2*(-2467delT)delT/T型患者奥氮平血药浓度与T/T型比较,差异无统计学意义[SMD=0.28, 95% CI(-0.15, 0.71), P=0.20][因文献[19]纳入的*CYP1A2*(-2467delT)delT/delT型只有2例患者,文献[22]只有3例患者,样本量均较小,故未进行Meta分析]。

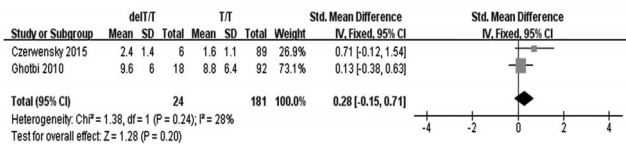


图 12 *CYP1A2*(-2467delT) delT/T型与T/T型对奥氮平血药浓度影响的Meta分析森林图

Fig 12 Forest plot of Meta-analysis of the effects of *CYP1A2*(-2467delT) delT/T type and T/T type on blood concentration of olanzapine

2.4 敏感性分析

采用Stata 14.0软件,以*CYP1A2*(-163C>A)A/A型与A/C型患者氯氮平血药浓度为指标进行敏感性分析。结果显示,在排除任何一项文献后,结局指标的效应量均未发生显著变化,表明结果稳健、可信,详见图13。

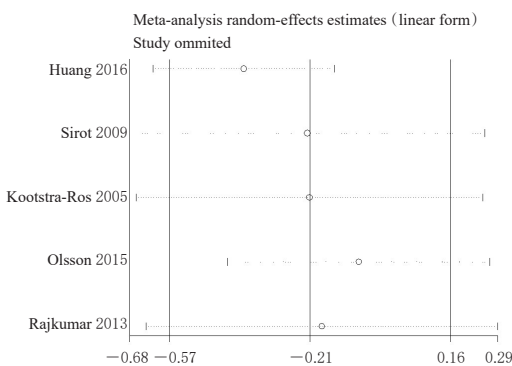


图 13 敏感性分析

Fig 13 Sensitivity analysis

2.5 发表偏倚分析

采用Stata 14.0软件,以*CYP1A2*(-163C>A)A/C型与C/C型患者氯氮平血药浓度为指标进行发表偏倚分析。结果,Begg's检验的P值为0.46,Egger's检验的P值为0.11,均大于0.5,且漏斗图两侧分布对称,提示本

研究存在发表偏倚的可能性较小,详见图14、图15。

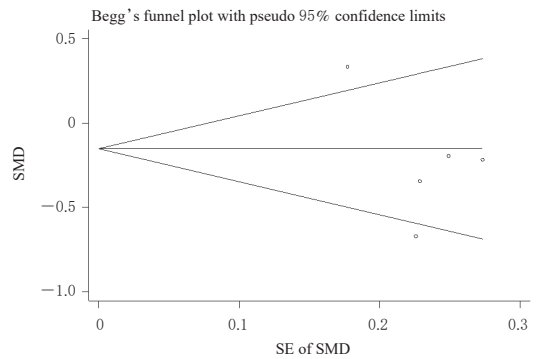


图 14 Begg's 检验图

Fig 14 Begg's test chart

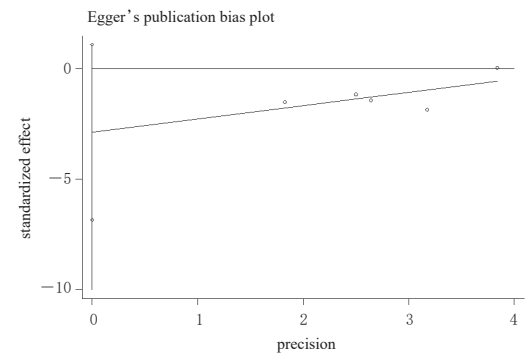


图 15 Egger's 检验图

Fig 15 Egger's test chart

3 讨论

*CYP1A2*是CYP酶家族成员之一,目前已经确定*CYP1A2*基因中至少有33个单核苷酸多态性(SNP)位点^[25]。由于受各种遗传和环境因素的影响,*CYP1A2*酶活性个体间差异较大^[5, 26]。在已知SNP位点中,*CYP1A2**1C(-2964G>A)可导致体内酶活性降低,而*CYP1A2**1F(-163C>A或734C>A)则可导致体内酶活性升高^[25]。*CYP1A2**1D(-2467delT)和*CYP1A2**1E(-739T>G)在亚洲人群中的突变率相对较高,且已有研究证实了两者对*CYP1A2*酶活性的影响^[25, 27]。

*CYP1A2*酶是氯氮平经N-去甲基化和N-氧化这两种方式代谢的主要决定因素,故该酶活性将直接影响患者体内氯氮平的血药浓度^[18]。有研究认为,*CYP1A2**1F多态性与氯氮平的耐药性相关,且*CYP1A2*酶较高的诱导性可导致血清中氯氮平水平较低和患者治疗反应较差^[28]。但也有研究显示,*CYP1A2*基因多态性与氯氮平血药浓度及治疗反应之间无显著关系^[21]。而本研究结果显示,*CYP1A2*(-163C>A)A/C型与患者氯氮平血药浓度降低有关,而其余位点的多态性与药物的血药浓度无关。

尽管*CYP1A2*(-2964G>A)多态性对患者氟哌啶醇血药浓度无显著影响,但在临床实践中,氟哌啶醇血

药浓度监测仍是实验室常规检查项目之一。有研究发现,精神分裂症患者在接受相同剂量氟哌啶醇后,其体内血药浓度存在较大的个体差异^[29],这可能与患者吸烟和 *CYP2D6*、*CYP3A4* 基因多态性有关^[30-31]。奥氮平除可通过尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶 1 家族多肽 A4 (*UGT1A4*) 的葡萄糖醛酸化作用代谢为奥氮平-10-*N*-葡萄糖醛酸苷外,还可通过 *CYP1A2* 和 *CYP2D6* 酶代谢为 4-*N*-desmethyl-olanzapine 和 2-hydroxymethyl-olanzapine^[32-33]。本研究中,*CYP1A2*(-163C>A)A/A 型与患者奥氮平血药浓度降低有关,其余位点的多态性与药物血药浓度无关。

综上所述,*CYP1A2*(-163C>A)A/C 型与患者奥氮平血药浓度降低有关,A/A 型与奥氮平血药浓度降低有关,检测 *CYP1A2*(-163C>A) 多态性对精神障碍患者的个体化用药具有指导意义。本研究的局限性如下:首先,本文纳入文献的样本量较小,可能会错误估计或未能认识到 *CYP1A2* 基因多态性的重要性^[34],加之 *CYP1A2* 基因组学与治疗反应或不良事件的相关性研究仍处于早期阶段,因此应谨慎对待本研究所得结论。其次,本研究未进行亚组分析,因此某些因素(如吸烟、饮酒、合并用药等)可能会掩盖 *CYP1A2* 基因多态性对经 *CYP1A2* 酶代谢的抗精神病药物血药浓度的影响。最后,有研究认为,吸烟是 *CYP1A2* 酶活性的强力诱导剂,与患者氯氮平和奥氮平的血浆/血清浓度较低相关^[34];也有研究证明了患者性别、年龄或种族与 *CYP1A2* 酶活性之间的关联^[35-37]。而本研究未对吸烟、性别等相关因素进行评价,因此分析结果可能存有偏倚。故本研究所得结论有待更多大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] ZHANG JP, MALHOTRA AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7(1):9-37.
- [2] MACKENZIE B, SOUZA R, LIKHODI O, et al. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment response and side effects[J]. *Therapy*, 2010, 7(2):191-198.
- [3] ENGLISH BA, DORTCH M, ERESHEFSKY L, et al. Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2012, 14(4):376-390.
- [4] NORDMARK A, LUNDGREN S, ASK B, et al. The effect of the *CYP1A2**1F mutation on *CYP1A2* inducibility in pregnant women[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2002, 54(5):504-510.
- [5] BRANDL EJ, KENNEDY JL, MÜLLER DJ. Pharmacogenetics of antipsychotics[J]. *Can J Psychiatry*, 2014, 59(2):76-88.
- [6] HORVITZ-LENNON M, MATTKE S, PREDMORE Z, et al. The role of antipsychotic plasma levels in the treatment of schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(5):421-426.
- [7] MAURI MC, VOLONTERI LS, COLASANTI A, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2007, 46(5):359-388.
- [8] PERERA V, GROSS AS, M POLASEK TM, et al. Considering *CYP1A2* phenotype and genotype for optimizing the dose of olanzapine in the management of schizophrenia[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(9):1115-1137.
- [9] ARRANZ MJ, GALLEGO C, SALAZAR J, et al. Pharmacogenetic studies of drug response in schizophrenia[J]. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*, 2016. DOI: 10.1080/23808993.
- [10] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册: 第 5 版: DSM-5[M]. 张道龙, 译. 北京: 北京大学出版社, 2015: 37-53.
- [11] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版: CCMD-3[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 75-82.
- [12] SOHANI ZN, SARMA S, ALYASS A, et al. Empirical evaluation of the Q-Genie tool: a protocol for assessment of effectiveness[J]. *BMJ Open*, 2016. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010403.
- [13] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(2):147-148.
- [14] MIHARA K, SUZUKI A, KONDO T, et al. Effect of a genetic polymorphism of *CYP1A2* inducibility on the steady state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia[J]. *Ther Drug Monit*, 2000, 22(3):245-249.
- [15] SHIMODA K, SOMEYA T, MORITA S, et al. Lack of impact of *CYP1A2* genetic polymorphism (C/A polymorphism at position 734 in intron 1 and G/A polymorphism at position-2964 in the 5'-flanking region of *CYP1A2*) on the plasma concentration of haloperidol in smoking male Japanese with schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26(2):261-265.
- [16] KOOTSTRA-ROS JE, SMALLEGOOR W, JAN VDW. The cytochrome P₄₅₀ *CYP1A2* genetic polymorphisms*1F and*1D do not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients[J]. *Ann Clin Biochem*, 2005, 42(3):216-219.
- [17] NOZAWA M, OHNUMA T, MATSUBARA Y, et al. The relationship between the response of clinical symptoms

- and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University schizophrenia projects (JUSP)[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(1):35-40.
- [18] SIROT EJ, KNEZEVIC B, MORENA GP, et al. ABCB1 and cytochrome P₄₅₀ polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2009, 29(4):319-326.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] RAJKUMAR AP, POONKUZHALI B, KURUVILLA A, et al. Association between CYP1A2 gene single nucleotide polymorphisms and clinical responses to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2013, 25(1):2-11.
- [22] 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.
- [23] OLSSON E, EDMAN G, BERTILSSON L, et al. Genetic and clinical factors affecting plasma clozapine concentration[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2015. DOI: 10.4088/PCC.14m01704.
- [24] HUANG HC, LUA AC, WU LS, et al. Cigarette smoking has a differential effect on the plasma level of clozapine in Taiwanese schizophrenic patients associated with the CYP1A2 gene - 163A/C single nucleotide polymorphism[J]. *Psychiatr Genet*, 2016, 26(4):172-177.
- [25] SOYAMA A, SAITO Y, HANIOKA N, et al. Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2005, 20(1):24-33.
- [26] MURAYAMA N, SOYAMA A, SAITO Y, et al. Six novel nonsynonymous CYP1A2 gene polymorphisms: catalytic activities of the naturally occurring variant enzymes[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308(1):300-306.
- [27] ZHOU SF, WANG B, YANG LP, et al. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P₄₅₀ 1A2[J]. *Drug Metab Rev*, 2010, 42(2):268-354.
- [28] EAP CB, BENDER S, SIROT EJ, et al. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2004, 24(2):214-219.
- [29] TSANG MW, SHADER RI, GREENBLATT DJ. Metabolism of haloperidol: clinical implications and unanswered questions[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1994, 14(3):159-162.
- [30] OHARA K, TANABU S, YOSHIDA K, et al. Effects of smoking and cytochrome P₄₅₀ 2D6*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003, 27(6):945-949.
- [31] FANG J, SONG J. In vitro Characterization of the oxidation of a pyridinium metabolite of haloperidol by human placenta: the effect of smoking[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2012, 15(4):538-547.
- [32] LINNET K, OLESEN OV. Free and glucuronidated olanzapine serum concentrations in psychiatric patients: influence of carbamazepine comedication[J]. *Ther Drug Monit*, 2002, 24(4):512-517.
- [33] SINGH A, BENIWAL RP, KUKSHAL P, et al. A preliminary study of association of genetic variants with early response to olanzapine in schizophrenia[J]. *Indian J Psychiatry*, 2018, 60(1):10-16.
- [34] 宋炜宸, 禹顺英. 抗精神病药物个体差异的全基因组关联分析研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(11):697-701.
- [35] TSUDA Y, SARUWATARI J, YASUI-FURUKORI N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine[J]. *BMJ Open*, 2014. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004216.
- [36] KENNEDY MJ, DAVIS DA, SMITH N, et al. Reduced activities of cytochrome P₄₅₀ 1A2 and xanthine oxidase in children with growth hormone deficiency[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(6):674-678.
- [37] PATEL MX, BOWSKILL S, COUCHMAN L, et al. Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1999-2009[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(4):411-417.

(收稿日期:2020-02-26 修回日期:2020-05-24)

(编辑:陈宏)