

汉族患者CYP3A4*18基因多态性与阿立哌唑血药浓度及不良反应的相关性研究

周 鹏^{1*}, 张 璇², 杨叶雅²(1.深圳市盐田区人民医院, 广东深圳 518081; 2. 深圳市精神卫生中心, 广东深圳 518020)

中图分类号 R969.3;R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2618-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.09

摘要 目的: 探讨细胞色素P₄₅₀酶的亚型CYP3A4*18的基因多态性对阿立哌唑血药浓度及不良反应的影响, 为临床合理用药提供科学依据。方法: 84例符合诊断标准的汉族精神分裂症患者服用阿立哌唑治疗4周(10~30 mg/d), 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法测定患者CYP3A4*18的基因多态性; 于治疗第2、4周末采用高效液相色谱法检测患者阿立哌唑的血药浓度, 并分别进行治疗副反应量表(TESS)评分, 评定药物的不良反应。结果: 携带CYP3A4*18野生基因型患者阿立哌唑血药浓度/剂量明显高于携带CYP3A4*18突变基因型患者($P < 0.05$)。携带CYP3A4*18野生基因型患者与携带CYP3A4*18突变基因型患者相比, 第2、4周末的TESS评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 患者CYP3A4*18的基因多态性可影响阿立哌唑的血药浓度, 但不能确定与阿立哌唑的不良反应有关, 尚待大样本的深入研究。

关键词 阿立哌唑; CYP3A4*18; 基因多态性; 精神分裂症; 血药浓度; 不良反应

Relationship of CYP3A4*18 Gene Polymorphisms with Blood Concentration and ADR of Aripiprazole in Han Population

ZHOU Peng¹, ZHANG Xuan², YANG Ye-ya²(1. Yantian District People's Hospital of Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518081, China; 2. Shenzhen Mental Health Center, Guangdong Shenzhen 518020, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the influence of cytochrome P₄₅₀ CYP3A4*18 gene polymorphisms on the blood concentration and ADR of aripiprazole, and to provide scientific grounds for rational drug use in the clinic. METHODS: 84 Han population with schizophrenia received aripiprazole for 4 weeks (10-30 mg/d). The gene polymorphism of CYP3A4*18 were detected with PCR-RFLP. The blood concentration of aripiprazole was measured by HPLC after 2 and 4 weeks treatment. And ADR was evaluated with TESS. RESULTS: Blood concentration-dose ratios of aripiprazole in wild-type carriers were significantly higher than in CYP3A4*18 variant genotype carriers ($P < 0.05$). There was no statistical significance in TESS value between the CYP3A4*18 wild-type carriers and CYP3A4*18 variant genotype carriers after 2 and 4 weeks treatment ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: The gene polymorphisms of CYP3A4*18 may influence the blood concentration of aripiprazole, but its relationship with the ADR induced by aripiprazole can not confirmed. The more large-scale samples are required for further investigation.

KEYWORDS Aripiprazole; CYP3A4*18; Gene polymorphism; Schizophrenia; Blood concentration; ADR

- *****
- [3] Yeh RW, Sidney S, Chandra M, *et al.* Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(23):2 155.
- [4] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 129(3):399.
- [5] 严铭玉, 王骏, 王鸣和. 非 ST 段抬高急性冠脉综合征诊治进展[J]. *世界临床药物*, 2013, 34(10):623.
- [6] 张鹏. 氯吡格雷联合阿司匹林在治疗老年非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者中的临床疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(29):7.
- [7] 李冬梅, 金栋, 杜宝良. 血栓通联合复方丹参滴丸治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(26):2 920.
- [8] 李海涛, 余正. 血栓通辅助治疗急性脑梗死有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(10):584.
- [9] WHO. 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. *中华内科杂志*, 1981, 20(4):254.
- [10] 苗青, 吴伟利, 张志联, 等. 氯吡格雷低反应的 AMI 患者围术期加量应用氯吡格雷的疗效及安全性[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(4):530.
- [11] 赵水平, 胡大一. 心血管病诊疗指南解读[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004:26.
- [12] 孙艺红, 胡大一. 新型口服抗凝药在急性冠脉综合征的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2012, 15:1 746.
- [13] 赵毅, 贾小谊, 宁金民, 等. 血栓通对血管内皮功能的影响[J]. *西部中医药*, 2013, 26(7):17.

(收稿日期:2014-03-23 修回日期:2014-05-15)

* 主管药师。研究方向: 临床药学。电话: 0755-25216124。E-mail: zp98980@sina.com

阿立哌唑是新型抗精神病药物,研究表明,其代谢主要通过细胞色素P₄₅₀酶的亚型CYP3A4和CYP2D6来实现,故其代谢酶的基因多态性可能是导致不同个体对药物的敏感性和不良反应存在差异的重要决定因素^[1]。本研究以汉族精神分裂症患者为对象,探讨了携带CYP3A4*18不同基因型与阿立哌唑血药浓度及不良反应的相关性,旨在为临床合理用药提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为深圳市精神卫生中心近期收治的精神分裂症患者共84例。入组标准:(1)符合美国精神障碍诊断标准与统计手册第4版(DSM-IV)中精神分裂症的诊断标准,且未合并其他精神疾病;(2)年龄18~65岁;(3)汉族;(4)阳性和阴性综合征量表(The positive and negative syndrome scale, PANSS)总评分60分以上。排除标准:(1)近2周服用过长效抗精神病药物;(2)患有严重的躯体疾病;(3)妊娠期或哺乳期妇女;(4)实验室指标检查有明显异常,如肝、肾功能指标超过正常标准上限1.5倍;(5)人类获得性免疫缺陷病毒(HIV)感染者或药物滥用者。本研究方案得到深圳市精神卫生中心医学伦理委员会批准,所有患者或其法定监护人均知情同意且签署了知情同意书。

1.2 仪器与试剂

1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); SmartSpec plus 核酸蛋白测定仪、T100 基因扩增仪、Gel Doc XR 凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司); 5418 高速离心机(德国 Eppendorf 公司)。

阿立哌唑片(成都康弘制药有限公司,包装规格:5 mg×20 片); 甲醇(色谱纯,美国 Fisher Scientific 公司); 冰醋酸、正戊烷(分析纯,广州市化学试剂厂); 四甲基乙二胺(美国 Sigma 公司)。

1.3 阿立哌唑给药方案

患者基线评定之前先经过1周的洗脱期,随后单一服用阿立哌唑治疗4周,剂量范围为10~30 mg/d,每日1次,研究期间不合并其他抗精神病药物,必要时可合并抗震颤麻痹药物或苯二氮草类药物。

1.4 阿立哌唑血药浓度的测定

于治疗第2、4周末采用高效液相色谱法检测患者阿立哌唑的血药浓度,血药浓度的测定方法详见文献^[2]。

1.5 基因型分析

用酚-氯仿法提取患者的外周血基因组DNA,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法检测患者CYP3A4*18的基因多态性^[2]。所用限制性内切酶为Rsa I(购自加拿大Fermentas公司)。

1.6 不良反应评定

采用治疗副反应量表(TESS)在治疗第2、4周末评定药物的不良反应。

1.7 统计学方法

以SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。采用 χ^2 检验分析各基因位点是否符合Hardy-Weinberg平衡;野生基因型与突变基因型两组计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;两组

基因型患者不良反应发生率比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP3A4*18基因型分布

84例患者中携带CYP3A4*18*1/*1型(野生型)46例,CYP3A4*18*18/*18型(突变纯合子)4例,CYP3A4*18*1/*18型(突变杂合子)34例,各基因型频率分别为54.76%、4.76%和40.48%。患者CYP3A4*18的野生型、突变纯合子、突变杂合子的分布频率经检验符合Hardy-Weinberg平衡($\chi^2 = 0.53, P = 0.47$)。

2.2 CYP3A4*18基因型与阿立哌唑血药浓度/剂量的关系

84例患者分别于服药第2、4周末测定血药浓度,分析CYP3A4*18基因型与血药浓度/剂量的关系。结果发现,CYP3A4*18基因发生突变后血药浓度/剂量显著下降,第2、4周末不同基因型的比值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 CYP3A4*18基因型与阿立哌唑血药浓度/剂量的关系($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The relationship of the genotypes of CYP3A4*18 with the concentration/dose ratio of aripiprazole($\bar{x} \pm s$)

时间	阿立哌唑血药浓度($\mu\text{g/L}$)/剂量[$\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]		t	P
	*1/*1型($n=46$)	*1/*18型+*18/*18型($n=38$)		
第2周末	185.62±60.43	150.12±42.81	3.129	0.002
第4周末	203.82±66.33	154.36±64.66	3.480	0.001

2.3 CYP3A4*18基因型与阿立哌唑相关不良反应的关系

84例患者分别于服药第2、4周末评定CYP3A4*18基因型与不良反应的关系。结果发现,CYP3A4*18基因发生突变后TESS评分并无显著下降,第2、4周末不同基因型的TESS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 CYP3A4*18基因型与患者接受阿立哌唑治疗后TESS评分的关系($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The relationship of the genotypes of CYP3A4*18 with TESS value after aripiprazole treatment($\bar{x} \pm s$)

时间	TESS评分,分		t	P
	*1/*1型($n=46$)	*1/*18型+*18/*18型($n=38$)		
第2周末	3.41±2.56	3.00±3.32	0.643	0.522
第4周末	4.11±2.36	3.34±3.04	1.300	0.197

84例精神分裂症患者应用阿立哌唑4周后出现相关不良反应,其中坐立不安14例(16.67%),恶心呕吐10例(11.90%),头晕5例(5.95%),便秘3例(3.57%),肝功能损害2例(2.38%),以锥体外系统、植物神经系统、肝脏系统和心血管系统反应为主要表现。其中,携带突变基因型(CYP3A4*18*1/*18型+*18/*18型)患者使用阿立哌唑后发生坐立不安、恶心呕吐、头晕、便秘的概率均低于野生基因型(CYP3A4*18*1/*1型),但差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。所有不良反应经对症处理后均可恢复正常,无因不良反应而终止治疗者。

3 讨论

药理遗传学研究结果发现,不同种族、人群代谢酶的基因多态性是引起代谢酶蛋白功能活性或表达水平发生改变的主要原因,并导致其功能性表型差异,可明显影响个体临床药物

表3 CYP3A4*18基因型与阿立哌唑相关不良反应的关系

Tab 3 The relationship of the genotypes of CYP3A4*18 with ADR induced by aripiprazole

项目	*1/*1型(n=46)		*1/*18型+*18/*18型(n=38)		χ^2	P
	例数	百分率, %	例数	百分率, %		
坐立不安	11	23.91	3	7.89	3.488	0.062
恶心呕吐	6	13.04	4	10.53	0.126	0.723
头晕	3	6.52	2	5.26	0.059	0.808
便秘	2	4.35	1	2.63	0.178	0.673
肝功能损害	1	2.17	1	2.63	0.019	0.891

的代谢^[3-5]。药物代谢酶CYP3A4广泛存在于人体的肝、脑、肾、淋巴细胞、肺及内皮等组织器官中,约占肝脏细胞色素P₄₅₀酶总含量的30%,其参与了大约50%以上药物的代谢^[6]。而CYP3A4对药物的代谢呈现出明显的种族差异和个体差异^[7],与多种药物的临床疗效和不良反应存在一定相关性。

本研究应用PCR-RFLP法分析CYP3A4*18的基因多态性,考察CYP3A4*18不同基因型对阿立哌唑血药浓度及不良反应的影响。结果表明,CYP3A4*18基因突变可影响血药浓度/剂量,携带野生基因型的患者血药浓度/剂量显著高于携带突变基因型的患者($P < 0.05$)。提示基因发生突变可能使代谢酶的活性增加,故而可降低血药浓度。本研究结果与文献报道一致^[8]。

同时,在第2、4周末分别考察了基因突变对不良反应的影响。结果表明,不同基因型患者接受阿立哌唑治疗的TESS评分差异无统计学意义。治疗第4周末携带野生基因型的患者使用阿立哌唑后发生坐立不安、恶心呕吐、头晕、便秘、肝功能损害的概率均高于携带突变基因型的患者,但差异无统计学意义。然而,不良反应中坐立不安一项的P值为0.062,接近0.05,不能排除是样本量过小引起的误差,故还需扩大样本进一步研究证实。

血药浓度较高的野生基因型患者TESS评分较高,提示监测阿立哌唑血药浓度、进行个体化给药在阿立哌唑治疗中的重要意义。阿立哌唑的体内代谢主要是在肝脏以细胞色素P₄₅₀酶的亚型CYP3A4和CYP2D6来催化,通过N-脱烷基作用、羟化作用及脱氢作用来完成,脱氢阿立哌唑为其主要活性代谢产物^[9]。本研究结果提示,CYP3A4*18的基因多态性与阿立哌

唑的血药浓度有关,但并不能确定与不良反应有关。导致阿立哌唑临床不良反应个体间差异的因素较复杂,有必要对肝药酶的影响进行大样本深入的研究。

参考文献

- [1] 聂婧栩,宋艳,段金菊,等.服用卡马西平癫痫患者CYP3A4基因多态性的研究[J].中国药房,2010,21(24):2233.
- [2] 张璇,张瑜,杨叶雅,等.CYP3A4基因多态性对阿立哌唑血药浓度及精神分裂症临床疗效的影响[J].中国新药与临床杂志,2013,32(3):191.
- [3] 胡广梅,梁晓慧,李静,等.新疆哈萨克族、维吾尔族、汉族代谢综合征与CYP11B2基因-344T/C多态性相关性研究[J].中华实用诊断与治疗杂志,2010,24(11):1052.
- [4] 李英,陈洁,高元勋.吸烟和CYP1A1、GSTM1基因多态对肺癌易感性影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(2):140.
- [5] 杨毅宁,王新磊,马依彤,等.CYP2C19基因多态性与维吾尔族冠心病相关性[J].中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(7):632.
- [6] Liu YT, Hao HP, Liu CX, et al. Drugs as CYP3A probes, inducers, and inhibitors[J]. *Drug Metab Rev*, 2007, 39(4):699.
- [7] Daly AK. Genetic polymorphisms affecting drug metabolism: recent advances and clinical aspects[J]. *Adv Pharmacol*, 2012,63(10):137.
- [8] Hu YF, Tu JH, Tan ZR, et al. Association of CYP3A4*18B polymorphisms with the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects[J]. *Xenobiotica*, 2007, 37(3):315.
- [9] Kubo M, Koue T, Maune H, et al. Pharmacokinetics of aripiprazole, a new antipsychotic, following oral dosing in healthy adult Japanese volunteers: influence of CYP2D6 polymorphism[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2007,22(5):358.

(收稿日期:2014-04-09 修回日期:2014-06-09)

国家卫生和计划生育委员会纪检组长、党组成员李熙访问乍得

本刊讯 2014年6月22日-24日,应乍得卫生部的邀请,国家卫生和计划生育委员会纪检组长、党组成员李熙率中国卫生代表团访问乍得。

6月23日,李熙会见了乍得卫生部部长里马吉塔。双方就加强中乍卫生合作交换了意见。李熙在会谈中指出,中国政府重视中乍关系,致力于推动中乍卫生合作。自1978年起,中国开始向乍得派遣援外医疗队,目前已派出了10批。医疗队员克服远离家乡和亲人的困难,努力工作,甘于奉献,救治了乍得当地大量患者,为增进中乍人民间友谊,推动两国卫生合作,做出了突出贡献,受到了乍得政府和人民的欢迎。第9批医疗队还获得了乍得总统颁发的、代表最高荣誉的“骑士勋

章”。

乍得卫生部部长里马吉塔高度赞扬中国医生在乍得以精湛的技术、热情为乍得病人提供服务,受到乍得人民的爱戴和尊重。里马吉塔部长表示,中国为解决13亿人口的健康问题,有许多成功经验,乍得愿意与中方分享发展卫生事业的理念和经验。希望中方继续在公共卫生、医院基础设施维护和建设、人才培养方面支持乍得。

双方签署了中国向乍得派遣第11批医疗队的合作协议。访问期间,李熙还前往中乍友谊医院调查了解情况并与院方沟通医院今后的发展规划,参观了中方支持成立的病理诊断中心、中乍疟疾防控中心。