

• 论 著 •

精神分裂症患者 MDR1 多态性与帕利哌酮血药浓度相关性研究*

罗庆新¹, 陈家强¹, 罗星星², 陈凯婷¹, 朱嫦琳², 王晓娟³(1. 广东省佛山市第三人民医院检验科 528000; 2. 广东省佛山市第一人民医院
检验科 528000; 3. 广东省佛山市科学技术学院 528000)

摘要:目的 通过测定精神分裂症患者使用帕利哌酮治疗期间其血药浓度变化及患者多药耐药 1(MDR1) C3435T 的基因多态性,探讨血药浓度与 MDR1 C3435T 基因型之间的关系。方法 采用液相色谱-串联质谱法,于帕利哌酮口服治疗后 1 周末、2 周末、4 周末及 6 周末监测 61 例精神分裂症患者血药浓度,同时在治疗 6 周末采用 LDR-PCR 方法测定 MDR1 C3435T 基因型,对不同基因型及不同等位基因患者帕利哌酮血药浓度进行比较分析。结果 61 例精神分裂症患者中,CC、CT、TT 所占比例分别为 24.59%(15/61)、63.30%(38/61)、13.11%(8/61),其中 CT 杂合子所占比例明显高于 CC 和 TT 纯合子($P < 0.05$),C 等位基因与 T 等位基因所占比例分别为 55.74%和 44.26%($P < 0.05$)。4 个检测时间点 TT 基因型药物浓度均明显高于 CC 基因型,仅在第 1 周末 TT 基因型血药浓度明显高于 CT 基因型,CT 基因型高于 CC 基因型($P < 0.05$)。4 个检测时间点带 T 等位基因患者的帕利哌酮血药浓度均高于 C 等位基因患者,但仅第 1 周末差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 精神分裂症患者 MDR1 C3435T 基因多态性与帕利哌酮的药物浓度具有一定的相关性。

关键词:帕利哌酮; 多药耐药 1; 多态性; 血药浓度; 精神分裂症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.15.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)15-2079-02

Association between genetic polymorphism of MDR1 gene with paliperidone plasma concentration in patients with schizophrenia*

LUO Qingxin¹, CHEN Jiaqiang¹, LUO Xingxing², CHEN Kaiting¹, ZHU Changlin², WANG Xiaojuan³

(1. Department of Clinical Laboratory, Foshan Municipal Third People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Foshan Municipal First People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China;

3. Foshan University, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To investigate the association of C3435T genetic polymorphism of MDR1 gene with paliperidone plasma concentration in the patients with schizophrenia by detecting the paliperidone plasma concentration change and C3435T genetic polymorphism of MDR1 gene during medication process. **Methods** The paliperidone plasma concentration in 61 patients with schizophrenia was detected by adopting the liquid chromatography tandem mass spectrometry at the end of 1, 2, 4, 6 weeks after medication. Meanwhile C3435T MDR1 genotype was determined by adopting the LDR-PCR method. The paliperidone plasma concentrations in the patients with different genotypes and different alleles were compared. **Results** Among 61 patients with schizophrenia, CC, CT and TT genotypes accounted for 24.59%(15/61), 63.30%(38/61) and 13.11%(8/61) respectively, in which the proportion of heterozygote CT was significantly higher than that of homozygote CC and TT ($P < 0.05$). The proportion of C and T allele were 55.74% and 44.26% respectively ($P < 0.05$). The paliperidone plasma concentration at 4 detection time points in the patients with TT genotype at 4 time points was significantly higher than that in the patients with CC genotype, and paliperidone plasma concentration only at the end of 1 week in TT genotype was significantly higher than that in CT genotype, CT genotype was higher than CC genotype ($P < 0.05$). The paliperidone plasma concentration at 4 detection time points in the patients of T allele was higher than that in the patients with C allele, but statistically significant difference was only found at the end of 1 week ($P < 0.05$). **Conclusion** The C3435T genetic polymorphism of MDR1 gene has certain relationship with paliperidone plasma concentration in the patients with schizophrenia.

Key words: paliperidone; MDR1; polymorphism; plasma concentration; schizophrenia

帕利哌酮是一种新型抗精神病药物,其缓释片采用渗透性控释口服给药系统,可保证药物在 24 h 内持续释放,保持稳定的血药浓度,能有效降低血药浓度波动造成的各种不良反应,使患者具有更稳定的疗效和良好的耐受性^[1]。然而,帕利哌酮治疗窗较窄,个体差异大^[1],因此需要对服用帕利哌酮的患者进行治疗药物监测来预测临床疗效和不良反应的发生。目前临床普遍采用监测谷值和峰值血药浓度作为调整用量的依据,

尚缺乏一种实验室检查手段对患者的血药浓度及发生不良反应等情况作出预期判断。本研究拟通过测定精神分裂症患者使用帕利哌酮治疗期间其血药浓度变化及患者 MDR1 C3435T 的基因多态性,探讨血药浓度与 MDR1 C3435T 基因型之间的关系,从而为指导临床个体化治疗提供新途径。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月佛山市第三

* 基金项目:广东省佛山市医学类科技攻关项目(2015AB00383)。

作者简介:罗庆新,男,主管检验技师,主要研究方向是临床生化与分子诊断学。

人民医院住院并确诊为精神分裂症的患者共 61 例,其中男 36 例、女 25 例,年龄 19~58 岁、平均(33.34±6.28)岁。入组标准:(1)以《美国精神障碍诊断与统计手册》第 5 版(DSM-V)关于精神分裂症的诊断要求为诊断标准;(2)总病程为 1 个月以上、5 年以下,且 6 周内未使用过长效抗精神病药物或停用抗精神病药物 1 周以上;(3)患者及其监护人签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 给药方式 采用开放性临床观察方法,总观察期为 6 周。患者于试验基线日口服帕利哌酮缓释片,初始剂量为 3~6 mg/d,一周内加至治疗剂量 9~12 mg/d,第 2 周根据病情调整,最大剂量为 12 mg/d,最小剂量为 3 mg/d,不合并使用其他抗精神病药物。若剂量低于 3 mg/d 仍不能耐受则退出本研究,以个体最适合剂量维持治疗。治疗过程中可给予苯二氮草类药物控制患者的兴奋症状及改善睡眠,出现锥体外系症状可给予小剂量苯海索(2~6 mg/d),出现心律增快(>100 次/分)可给予适量盐酸普萘洛尔片(10~30 mg/d),但都不作为预防性使用。其他不良反应及临时处理不作规定,可视病情处理。

1.2.2 血药浓度监测 采用三重四级液相色谱质谱联用仪(型号 LCMS-8040,日本岛津)及配套试剂,于治疗后 1 周末、2 周末、4 周末及 6 周末进行血药浓度监测。

1.2.3 MDR1 C3435T 多态性检测 在治疗 6 周末,采用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血提取基因组 DNA,用 LDR-PCR 方法测定 MDR1 C3435T 基因型。引物及反应条件见文献[2]。

1.3 统计学处理 数据统计学处理采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料经验证符合正态分布及方差齐性后,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同基因型间药物浓度比较采用方差分析,不同等位基因间药物浓度比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以率表示,基因型及等位基因分布频率比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MDR1 C3435T 基因型及等位基因在精神分裂症中的分布频率 61 例精神分裂患者中,CC、CT、TT 所占比例分别为 24.59%(15/61)、63.30%(38/61)、13.11%(8/61),其中 CT 杂合子所占比例明显高于 CC 和 TT 纯合子($P < 0.05$)。等位基因分布频率结果显示,C 等位基因与 T 等位基因所占比例分别为 55.74%和 44.26%($P < 0.05$)。

2.2 3 种基因型之间药物浓度的比较 服用帕利哌酮后第 1 周末、第 2 周末、第 4 周末及第 6 周末 3 种基因型患者血液药物浓度见表 1。结果显示,4 个检测时间点 TT 基因型药物浓度均显著高于 CC 基因型,但仅在第 1 周末 TT 基因型血药浓度明显高于 CT 基因型,差异有统计学意义($P < 0.05$),CT 基因型高于 CC 基因型,差异有统计学意义($P < 0.05$),而第 2、4、6 周末 CC 基因型与 CT 基因型之间、TT 基因型与 CC 基因型之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 3 种基因型之间药物浓度的比较($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	服药剂量(mg)	药物浓度(ng/mL)		
		CC 基因型	CT 基因型	TT 基因型
第 1 周末	5.87±1.26	29.84±13.11	30.96±13.52 ^a	32.71±13.47 ^{ab}
第 2 周末	6.36±1.37	31.68±14.85	32.09±14.91	33.68±16.54 ^a
第 4 周末	6.25±1.35	31.37±13.09	32.01±13.28	33.21±17.43 ^a
第 6 周末	6.33±1.30	31.66±12.96	32.14±12.97	33.53±14.29 ^a

注:与 CC 基因型比较,^a $P < 0.05$;与 CT 基因型比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 两种等位基因之间药物浓度的比较 服用帕利哌酮后第 1 周末、第 2 周末、第 4 周末及第 6 周末 C、T 两种等位基因患者血液药物浓度见表 2。结果显示,4 个检测时间点带 T 等位基因患者的帕利哌酮血药浓度均高于 C 等位基因患者,但仅第 1 周末差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两种等位基因之间药物浓度的比较($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	服药剂量(mg)	药物浓度(ng/mL)	
		C 等位基因	T 等位基因
第 1 周末	5.87±1.26	30.47±12.69	31.48±14.07 ^a
第 2 周末	6.36±1.37	31.91±13.58	32.56±14.62
第 4 周末	6.25±1.35	31.73±13.77	32.37±13.50
第 6 周末	6.33±1.30	31.93±12.19	32.55±12.98

注:与 C 等位基因比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨 论

帕利哌酮缓释片是新型的抗精神病药物,疗效肯定,应用广泛,但因其治疗窗窄,血药浓度、疗效存在明显的个体化差异^[3-4]。因此需要对服用帕利哌酮的患者进行治疗药物检测来预测临床疗效和不良反应的发生,以提高患者治疗依从性,实现个体化合理用药。研究发现,帕利哌酮血药浓度个体差异较大,其临床疗效与血药浓度无明显相关性,但随着血药浓度增加,发生不良反应的可能性增加^[5]。目前临床多采用监测药物浓度谷值和峰值作为调整用药的依据,但仍缺乏一种明确的实验室手段对患者可能获得的血药浓度、疗效及不良反应等情况作出预期判断。

随着药物基因组学的发展,越来越多研究认为药物代谢酶、相关转运体及药物作用靶受体的基因多态性共同影响抗精神病药物治疗的效果。C3435T 位于人类第 7 号染色体上 MDR1 第 26 位外显子,当发生突变时由等位基因 T 替代原来的等位基因 C,为同义突变^[6]。有研究提示,MDR1 C3435T 基因多态性与抗精神病药物的疗效有关^[7-8],MDR1 基因可能通过影响脑脊液内药物浓度影响药物的疗效^[9],还可引起精神分裂症患者体内代谢异常^[10],但 C3435T 与帕利哌酮血药浓度的关系尚未有明确定论,因此,本研究将传统的血药浓度监测与前瞻性遗传信息监测药物浓度结合,通过测定不同基因型及带不同等位基因患者帕利哌酮血药浓度,探讨 MDR1 C3435T 基因多态性与帕利哌酮血药浓度的关系,为指导临床个体化治疗提供新的途径。

研究结果发现,CC、CT、TT3 种基因型在精神分裂症患者 MDR1 C3435T 中所占比例分别为 24.59%、63.30%、13.11%,其中 CT 杂合子占比显著高于两种纯合子,C 等位基因所占比例显著高于 T 等位基因。在精神分裂症患者服用帕利哌酮后第 1 周末、第 2 周末、第 4 周末及第 6 周末 3 种基因型患者血液药物浓度检测结果显示,TT 基因型患者帕利哌酮血药浓度最高,其次为 CT 基因型,最低为 CC 基因型,但可能由于样本量较小,仅 TT 基因型与 CC 基因型之间差异具有统计学意义。对两种等位基因之间药物浓度的比较结果显示,4 个检测时间点带 T 等位基因患者的帕利哌酮血药浓度均高于 C 等位基因患者,提示 MDR1 C3435T 基因多态性与帕利哌酮的药物浓度具有一定的相关性,可通过检测精神分裂症患者体内 MDR1 C3435T 基因多态性,初步预测患者服用帕利哌酮后的血液中的药物浓度,为指导临床个体化治疗提供新途径。(下转第 2083 页)

受主观因素影响。原本推断嗜酸性粒细胞在 XE5000 血细胞分析仪有所增高,可喜的是结果显示差异无统计学意义。由此可见,经过与 DM96 及人工镜检等形态学的金标准法比较, XE5000 血细胞分析仪检测疟疾患者血常规白细胞数据是准确、可靠的,验证了 XE5000 全自动血液分析仪对白细胞分类采用独特的半导体激光器的流式细胞术计数原理,在疟疾患者中白细胞分类结果同样可作为常规血液检查的筛选手段^[13]。

CellaVisionDM96 系统作为一种全自动血细胞形态鉴定仪器,经人工校正后外周血中常见的五分类细胞与传统人工镜检法及 Sysmex-XE5000 血细胞分析仪器法结果具有很好的相关性,均能给临床实验室提供准确、可靠的白细胞分类数据,由此可见血涂片检查自动化的实现适合临床实验室的推广^[14]。

参考文献

[1] 宋玉姬,许顺姬. 2 例疟疾在 SysmexXE-2100 血球分析仪上嗜酸性粒细胞假性增加的病例分析[J]. 现代预防医学, 2008, 35(7): 1401.

[2] M EE, Ezeiruaku FC, Ukaji DC. Experiential relationship between malaria parasite density and some haematological parameters in malaria infected male subjects in Port Harcourt, Nigeria[J]. Glob J Health Sci, 2012, 4(4): 139-148.

[3] Nasir L, Bope ET. Management of pelvic pain from dysmenorrhea or endometriosis[J]. J Am Board Fam Pract, 2004, 17(S): S43-S47.

[4] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2015: 23-24.

[5] 高晓玲,黄琪富,杨美兰. XE-2100 血液分析仪筛选检出疟原虫感染 1 例[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(23): 5500-5501.

[6] 戴燕,潘志文,张志英,等. XE-2100 血细胞分析仪嗜酸性粒细胞异常散点图报警筛选疟原虫感染的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(7): 763-766.

[7] 潘志文,戴燕,张志英,等. XS-1000i 血液分析仪异常嗜酸性粒细胞散点图对疟原虫感染的提示作用[J]. 检验医学, 2008, 23(6): 567-569.

[8] 卢兴国,丛玉隆. 应重视和提升传统血液形态学检验诊断水平[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(6): 481-482.

[9] Ceelie H, Dinkelaar RB, Van Gelder W. Examination of peripheral blood films using automated microscopy; evaluation of Diffmaster Octavia and Cellavision DM96[J]. J Clin Pathol, 2007, 60(1): 72-79.

[10] 黄骥斌,曾婷婷,郭曼英,等. CellaVision DM96 自动化数字图像分析系统进行白细胞分类的临床应用[J]. 检验医学, 2012, 27(4): 299-303.

[11] 宋蓓,张国军,李芬芬,等. 全自动数字细胞形态学分析系统 Cella Vision™ DM96 在外周血白细胞分类的临床应用评价[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(4): 481-483.

[12] 蒋叙川,陈雅萍. SysmexXE-5000 血液分析仪与人工显微镜镜检白细胞分类相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(19): 2846-2847, 2849.

[13] 陈荣发,余玲玲,陈小青,等. CellaVisionDM96 血细胞形态分析系统与显微镜镜检分类比较[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(9): 1387-1388, 1393.

[14] 杨婧,关会霞,牛景阳,等. CellaVision DM96 自动成像系统在白细胞分类计数中的应用[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(7): 891-892, 895.

(收稿日期:2016-02-05 修回日期:2016-05-03)

(上接第 2080 页)

参考文献

[1] Si T, Su Y, Liu Y, et al. Pharmacokinetics and tolerability of paliperidone palmitate injection in Chinese subjects[J]. Hum Psychopharmacol, 2014, 29(2): 203-210.

[2] 乔兴菊,贾福军,周志凌,等. 精神分裂症患者 MDR1C3435T 基因多态性与帕利哌酮疗效的相关性[J]. 临床精神医学杂志, 2012, 22(1): 5-8.

[3] Jung SH, Yoon JS, Ahn YM, et al. Influencing factors and predictors of early response in schizophrenia patients receiving the paliperidone Extended-Release tablets (paliperidone ER)[J]. Psychiatry Investig, 2013, 10(4): 407-416.

[4] 张鸿燕,郝晓楠,王雪芹,等. 帕利哌酮缓释片治疗非急性期精神分裂症疗效及安全性的开放性研究[J]. 中华精神科杂志, 2012, 45(1): 20-24.

[5] 赵雪茹,孔亚因,高永双,等. 精神分裂症患者帕利哌酮血浓度与临床疗效相关性研究[J]. 中国药师, 2014, 17(12): 2085-2087.

[6] 岑宇翔,陆志诚,汪华侨,等. 汉族人 MDR1 C3435T 基因的多态性[J]. 解剖学研究, 2004, 26(1): 11-13.

[7] Emich-Widera E, Likus W, Kazek B, et al. Polymorphism of ABCB1/MDR1 C3435T in children and adolescents with partial epilepsy is due to different criteria for drug resistance - preliminary results[J]. Med Sci Monit, 2014, 20(1): 1654-1661.

[8] 高丽,李岩,侯巧芳,等. 多药耐药基因 1 的 C3435T、T129C 多态性与儿童难治性癫痫的相关性[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(11): 1008-1012.

[9] 顾浩,许贤瑞,齐明山,等. 汉族癫痫患者 ABCB1 基因 C3435T 多态性与血清、脑脊液 P-gp 表达的关系[J]. 山东医药, 2011, 51(29): 22-24.

[10] Kuzman MR, Medved V, Bozina N, et al. Association study of MDR1 and 5-HT2C genetic polymorphisms and antipsychotic-induced metabolic disturbances in female patients with schizophrenia[J]. Pharmacogenomics J, 2011, 11(1): 35-44.

(收稿日期:2016-03-31 修回日期:2016-05-20)