

• 论 著 •

中山地区难治性精神类疾病患者 CYP2D6 基因多态性及代谢表型的分布研究*

平军娇¹, 章 杰¹, 高永双², 万 静³, 杜宝国^{3△}

广东省中山市第三人民医院:1. 精神疾病遗传学联合实验室;2. 检验科;3. 早期干预科, 广东中山 528400

摘 要:目的 探讨中山地区难治性精神类疾病患者 CYP2D6 基因多态性及代谢表型分布, 并分析性别之间的差异。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 4 月在该院住院的难治性精神类疾病患者 175 例, 根据《国际疾病分类》第 10 版疾病诊断标准将患者分为精神分裂症组(A 组, 106 例)、心境障碍组(B 组, 38 例)和其他精神疾病组(C 组, 31 例)。采用 Agena Bioscience Mass ARRAY DNA 质谱基因分型方法, 分析 175 例难治性精神类疾病患者的 CYP2D6 基因多态性(rs5030865、rs5030867、rs201377835、rs35742686、rs1080985、rs5030655、rs5030862、rs1135835、rs1081003、rs5030656、rs28371706、rs1065852、rs3892097、rs28371725、rs16947 和 rs1135840)及代谢表型(超快代谢型、广泛代谢型、中间代谢型和慢代谢型), 比较 3 组 CYP2D6 基因型及表型分布频率和特征。**结果** 所有检测对象中, CYP2D6 基因 16 个位点中 14 个位点(rs16947、rs1080985、rs5030867、rs5030656、rs201377835、rs5030862、rs28371706、rs28371725、rs1065852、rs3892097、rs1135835、rs35742686、rs5030655 和 rs5030865)的基因频率的平衡检测差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有区域群体代表性; 而 2 个位点(rs1081003 和 rs1135840)基因频率的平衡检测差异有统计学意义($P<0.05$)。CYP2D6 基因 16 个位点中不同基因型在性别间及组间分布差异无统计学意义($P>0.05$)。不同表型的组间分布差异有统计学意义($P<0.05$), 在性别间的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 该研究初步探讨了中山地区难治性精神类疾病患者 CYP2D6 基因多态性及代谢表型分布, 有助于临床合理用药。

关键词:精神分裂症; 心境障碍; CYP2D6; 基因多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.04.014

中图法分类号:R394.3

文章编号:1673-4130(2022)04-0445-06

文献标志码:A

Study on distribution of CYP2D6 gene polymorphism and metabolic phenotype in patients with refractory mental illness in Zhongshan area*

PING Junjiao¹, ZHANG Jie¹, GAO Yongshuang², WAN Jing³, DU Baoguo^{3△}

1. Joint Laboratory of Psychiatric Genetics; 2. Department of Clinical Laboratory;

3. Department of Early Intervention, Zhongshan Municipal Third People's

Hospital, Zhongshan, Guangdong 528400, China

Abstract: **Objective** To investigate the distribution of CYP2D6 gene polymorphism and metabolic phenotypes in the patients with refractory mental diseases in Zhongshan area, and to analyze their gender differences. **Methods** One hundred and seventy-five patients with refractory mental diseases admitted in this hospital from January 2018 to April 2020 were selected and divided into the schizophrenia group (group A, 106 cases), mood disorder group (group B, 38 cases) and other mental diseases group (group C, 31 cases) according to the ICD-10 disease diagnosis criteria. The Agena Bioscience Mass ARRAY DNA mass spectrometry genetic typing method was used to analyze the CYP2D6 gene polymorphism (rs5030865, rs5030867, rs201377835, rs35742686, rs1080985, rs5030655, rs5030862, rs1135835, rs1081003, rs5030656, rs28371706, rs1065852, rs3892097, rs28371725, rs16947 and rs1135840) and metabolic phenotypes (ultra-fast metabolic type, extensive metabolic type, moderate metabolic type and poor metabolic type) in 175 patients with refractory mental diseases. The distribution frequency and characteristics of CYP2D6 genotype and phenotype were compared among the three groups. **Results** Among all the tested subjects, there was no statistically significant differ-

* 基金项目: 广东省医学科学技术研究项目(A2018261); 广东省中山市社会公益科技研究项目(2019B1107、2018B1006)。

作者简介: 平军娇, 女, 副主任技师, 主要从事精神类疾病分子生物学研究。△ 通信作者, E-mail: dubaoguo99@sina.com。

本文引用格式: 平军娇, 章杰, 高永双, 等. 中山地区难治性精神类疾病患者 CYP2D6 基因多态性及代谢表型的分布研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(4): 445-450.

ences in the balance detection of gene frequency of 14 loci (rs16947, rs1080985, rs5030867, rs5030656, rs201377835, rs5030862, rs28371706, rs28371725, rs1065852, rs3892097, rs1135835, rs35742686, rs5030655 and rs5030865) among the 16 loci of CYP2D6 gene, which was representative of the local population; however, the difference in gene frequency balance detection between the two loci (rs1081003 and rs1135840) was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the distribution of different genotypes in 16 loci of CYP2D6 gene between genders and among the groups ($P > 0.05$). There were significant differences in the distribution of different gene phenotypes among different groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in gene phenotype distribution among different genders ($P > 0.05$). **Conclusion** The study has the preliminary investigation of CYP2D6 gene polymorphism and metabolic phenotype distribution in the patients with refractory mental diseases in Zhongshan area, which is helpful for clinical rational drug use.

Key words: schizophrenia; mood disorder; CYP2D6; gene polymorphism

药物是精神分裂症、双相情感障碍等重性精神类疾病的主要治疗方法。目前,重性精神类疾病的药物治疗有效率仅为 30%~50%,这不仅阻碍了患者的康复,同时增加了患者家庭的经济负担^[1]。血浆药物浓度是影响重性精神类疾病治疗药物疗效和安全性的的重要因素。I 相代谢和 II 相代谢能力的个体差异性 是维持精神类疾病治疗药物有效血药浓度的基础条件。既往研究结果证实,肝脏 I 相代谢主要由细胞色素氧化酶(CYP450)和 N-乙酰基转移酶 2(NAT2)承担。其中,CYP450 酶系及其多种同工酶参与了绝大多数精神科药物的代谢过程^[2],而 CYP2D6 是唯一不被诱导产生的酶,参与 25%临床常用药物的体内代谢,包括抗精神类疾病药和抗抑郁药等^[3]。CYP2D6 的基因多态性将影响酶的活性,进而影响药物在个体中的不良反应及疗效。

不同个体间由于代谢表型的不同,存在代谢速度的差异,因此血药浓度也存在个体化差异。CYP450 酶系活性的个体差异受其基因多态性影响较大,在人群中 CYP2D6 基因多态性差异较大,目前已发现 70 多个等位基因,约 130 个序列变异,其中超过 15 个序列翻译后为无活性的酶或者非酶,另外一些分别翻译为活性增强、活性正常或活性降低的酶^[4-5]。CYP2D6 * 1 和 CYP2D6 * 2 基因型不改变酶的活性,CYP2D6 * 9、CYP2D6 * 10 和 CYP2D6 * 14 基因型降低酶的活性,CYP2D6 * 3、CYP2D6 * 4、CYP2D6 * 6 和 CYP2D6 * 7 基因型无酶活性^[6-7]。对中山地区难治性精神类疾病患者进行 CYP2D6 基因多态性检测和基因分型,判定患者药物代谢速度,合理调节药物种类和剂量,可提高抗精神类疾病药物使用的有效性,减少不良反应。因此,本研究进行了这方面的探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 1 月至 2020 年 4 月在本院住院的难治性精神类疾病患者 175 例,对其临床资料进行回顾性分析,其中男 113 例、女 62 例,平均年龄(36.49 ± 3.67)岁,居住于中山地区。根据《国际疾病分类》第 10 版(ICD-10)相关疾病诊断标准将患

者分为精神分裂症组(A组,106例)、心境障碍组(B组,38例)和其他精神疾病组(排除精神分裂症和心境障碍后剩余的患者,C组,31例)。其中A组男66例,女40例;B组男24例,女14例;C组男23例,女8例。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有受试者或家属均知情同意。

1.2 方法 对 CYP2D6 基因 rs5030865、rs5030867、rs201377835、rs35742686、rs1080985、rs5030655、rs5030862、rs1135835、rs1081003、rs5030656、rs28371706、rs1065852、rs3892097、rs28371725、rs16947 和 rs1135840 位点的多态性进行检测,采用 Agena Bioscience Mass ARRAY DNA 质谱基因分析系统、Thermo Fisher Applied Biosystems 7500 实时荧光定量 PCR 系统及飞行时间质谱仪等进行检测,仪器分析系统和检测由上海康黎医学检验所提供。本研究检测的 CYP2D6 基因的 16 个多态性位点对应的代谢基因单倍型和酶活性变化如表 1 所示。CYP2D6 代谢表型划分参考临床药物基因组学实施联盟(CPIC,网址:<http://www.pharmgkb.org>),依据 CPIC 指南将 CYP2D6 药物代谢表型分为超快代谢型、广泛代谢型、中间代谢型和慢代谢型^[8]。

1.2.1 标本采集 本研究采用口腔拭子采集口腔内脱落细胞,具体操作:按照说明书的要求从采样盒内取出口腔拭子套管,撕开外包装,拨开保护套,握住手柄,将棉棒头放入口内腮处,分别由两侧上下刷蹭并旋转棉棒 10~20 次,刮取口腔内脱落细胞,将保护套盖回。

1.2.2 标本 DNA 提取与 PCR 扩增 使用天根生化的基因组 DNA 提取试剂盒(离心柱型)提取基因组 DNA,具体操作步骤参照试剂盒说明书。取 1.5 mL EP 管配置 PCR master mix[灭菌双蒸水 1.850 μ L, PCR 缓冲液(15 mmol/L $MgCl_2$ 0.625 μ L), $MgCl_2$ 0.325 μ L, dNTP 混合液 0.100 μ L,引物 1.000 μ L, HotStar Taq 0.200 μ L,共 4.1 μ L],选用 8 道或 12 道移液器,在 384 孔板的每个加样孔中加入 4 μ L master mix,最后加入 1 μ L 基因组 DNA(20 ng/ μ L)混匀,1 000 r/min 离心 1 min,小心盖上 384 孔封板膜,并压牢每个孔,防止进行 PCR 时出现蒸发等现象。将

PCR 反应板放置于 PCR 仪上,设置 PCR 扩增反应程序:95 ℃ 预变性 2 min,95 ℃ 变性 30 s,60 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 60 s,此过程进行 45 次循环;最后 72 ℃ 延伸 5 min,4 ℃ 保存。

表 1	检测位点及对应单倍型和酶活性变化	
检测位点	对应单倍型	酶活性变化
rs16947	CYP2D6 * 2	酶活性正常
rs1135840	CYP2D6 * 10	酶活性降低
rs3892097	CYP2D6 * 4	酶活性缺失
rs1065852	CYP2D6 * 10	酶活性降低
rs5030865	CYP2D6 * 14B	酶活性降低
rs1080985	CYP2D6 * 2	酶活性正常
rs35742686	CYP2D6 * 3	酶活性缺失
rs5030655	CYP2D6 * 6	酶活性缺失
rs5030867	CYP2D6 * 7	酶活性缺失
rs5030656	CYP2D6 * 9	酶活性降低
rs201377835	CYP2D6 * 11	酶活性缺失
rs5030862	CYP2D6 * 12	酶活性缺失
rs28371706	CYP2D6 * 17	酶活性降低
rs1081003	CYP2D6 * 10	酶活性降低
rs1135835	CYP2D6 * 1	酶活性正常
rs28371725	CYP2D6 * 41	酶活性降低

1.2.3 虾碱性磷酸酶(SAP)反应 PCR 反应结束后,将 PCR 反应液中每孔加入 SAP 反应液(SAP 缓冲液:0.17 μL;SAP 酶:0.30 μL;ddH₂O:1.53 μL),设定反应程序为 37 ℃ 40 min,85 ℃ 5 min,4 ℃ 保存。

1.2.4 单碱基延伸反应 在碱性磷酸酶处理结束后,进行单碱基延伸反应,取 1.5 mL EP 管配置单碱基延伸反应液 EXTEND Mix(纯化后 PCR 产物 7 μL,iPLEX 缓冲液 0.2 μL,iPLEX 特异性终止反应液 0.2 μL,延伸引物 0.94 μL,iPLEX 酶 0.041 μL),于 PCR 仪进行反应,反应条件:94 ℃ 预变性 30 s;94 ℃ 变性 5 s,52 ℃ 退火 5 s,80 ℃ 延伸 5 s,共进行 40 次循环(其中 52 ℃ 退火 5 s 及 80 ℃ 延伸 5 s 进行 5 次循环);最后 72 ℃ 延伸 3 min。样本脱盐调节及点样到芯片。

1.2.5 质谱结果分析 采用 Typer Analyzer 软件分析基因分型数据。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计处理,计数资料以例数或率表示,不同性别和组间基因型比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验 对收集到的 175 例精神类疾病患者 CYP2D6 基因 16 个位点

的检测数据进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验,结果见表 2。16 个位点中 14 个位点(rs16947、rs1080985、rs5030867、rs5030656、rs201377835、rs5030862、rs28371706、rs28371725、rs1065852、rs3892097、rs1135835、rs35742686、rs5030655 和 rs5030865)基因频率的平衡检测差异均无统计学意义($P>0.05$),具有本区域群体代表性;而 2 个位点(rs1081003 和 rs1135840)基因频率的平衡检测差异有统计学意义($P<0.05$)。

各位点基因型的分布频率结果显示,rs16947 位点主要表现为 GG 型(72.0%),rs1135840 位点主要表现为 CC 型(40.0%),rs3892097 位点主要表现为 CC 型(98.9%),rs1065852 位点主要表现为 TT 型(48.6%),rs5030865 位点主要表现为 GG 型(98.9%),rs1080985 位点主要表现为 GG 型(54.3%),rs5030867 位点主要表现为 AA 型(99.4%),rs1081003 位点主要表现为 AA 型(62.3%),rs28371725 位点主要表现为 GG 型(85.1%),rs35742686、rs5030655 和 rs5030656 位点全部表现为 AA 型(100.0%),rs201377835、rs5030862 和 rs28371706 位点全部表现为 GG 型(100.0%),rs1135835 位点全部表现为 TT 型(100.0%)。

表 2 CYP2D6 各位点基因型 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验[n(%)]				
位点	基因型	频率	χ^2	P
rs16947	GG	126(72.0)	0.23	0.89
	AG	44(25.1)		
	AA	5(2.9)		
rs1135840	GG	57(32.6)	35.18	<0.001
	CG	48(27.4)		
	CC	70(40.0)		
rs3892097	CC	173(98.9)	0.01	>0.99
	CT	2(1.1)		
	TT	0(0.0)		
rs1065852	CC	25(14.3)	4.38	0.11
	CT	65(37.1)		
	TT	85(48.6)		
rs5030865	GG	173(98.9)	0.01	>0.99
	AG	2(1.1)		
	AA	0(0.0)		
rs1080985	GG	95(54.3)	4.48	0.11
	CG	60(34.3)		
	CC	20(11.4)		
rs35742686	AA	175(100.0)	0.00	>0.99
	AT	0(0.0)		
	TT	0(0.0)		
rs5030655	AA	175(100.0)	0.00	>0.99
	AT	0(0.0)		

续表 2 CYP2D6 各位点基因型 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验[*n*(%)]

位点	基因型	频率	χ^2	<i>P</i>
rs5030867	TT	0(0.0)	0.00	>0.99
	AA	174(99.4)		
	AG	1(0.6)		
rs5030656	GG	0(0.0)	0.00	>0.99
	GG	0(0.0)		
	AG	0(0.0)		
rs201377835	AA	175(100.0)	0.00	>0.99
	GG	175(100.0)		
	AG	0(0.0)		
rs5030862	AA	0(0.0)	0.00	>0.99
	GG	175(100.0)		
	AG	0(0.0)		
rs28371706	AA	0(0.0)	0.00	>0.99
	GG	175(100.0)		
	AG	0(0.0)		
rs1081003	AA	0(0.0)	37.91	<0.001
	GG	29(16.6)		
	AG	37(21.1)		
rs1135835	AA	109(62.3)	0.00	>0.99
	CC	0(0.0)		
	CT	0(0.0)		
rs28371725	TT	175(100.0)	3.20	0.20
	GG	149(85.1)		
	AG	23(13.2)		
	AA	3(1.7)		

2.2 CYP2D6 各位点等位基因分布 175 例患者 16 个 CYP2D6 基因多态性位点等位基因分布频率见表 3。rs1135840 和 rs3892097 位点等位基因主要为 C 型(53.7%、99.4%),rs1065852 位点等位基因主要为 T 型(67.1%),rs5030867 和 rs1081003 位点等位基因主要为 A 型(99.4%和 72.9%),rs16947、rs5030865、rs1080985 和 rs28371725 位点等位基因主要为 G 型(84.6%、99.4%、71.4%和 91.7%),rs35742686、rs5030656 和 rs5030655 位点等位基因全部为 A 型(100.0%),rs201377835、rs5030862 和 rs28371706 位点等位基因全部为 G 型(100.0%),rs1135835 位点等位基因全部为 T 型(100.0%)。

2.3 CYP2D6 各位点基因型在不同性别间的分布 分析 CYP2D6 不同多态性位点的基因型在男女患者之间分布发现,不同基因型在男性和女性之间分布差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.4 CYP2D6 各位点基因型在不同组间的分布 分析 CYP2D6 基因位点 rs16947、rs1135840、rs3892097、

rs1065852、rs5030865、rs1080985、rs35742686、rs5030655、rs5030867、rs5030656、rs201377835、rs5030862、rs28371706、rs1081003、rs1135835 和 rs28371725 不同基因型在 A、B、C 组间比较, P 值分别为 0.787、0.294、0.545、0.957、0.999、0.524、0.999、0.999、0.999、0.999、0.999、0.999、0.891、0.999、0.274,分布差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 CYP2D6 各位点等位基因分布频率[*n*(%)]

位点	等位基因	频率
rs16947	G	296(84.6)
rs1135840	A	54(15.4)
	G	162(46.3)
	C	188(53.7)
rs3892097	C	348(99.4)
rs1065852	T	2(0.6)
	C	115(32.9)
	T	235(67.1)
rs5030865	G	348(99.4)
rs1080985	A	2(0.6)
	G	250(71.4)
	C	100(28.6)
rs35742686	A	350(100.0)
rs5030655	T	0(0.0)
	A	350(100.0)
	T	0(0.0)
rs5030867	A	349(99.4)
rs5030656	G	1(0.6)
	G	0(0.0)
	A	350(100.0)
rs201377835	G	350(100.0)
rs5030862	A	0(0.0)
	G	350(100.0)
	A	0(0.0)
rs28371706	G	350(100.0)
rs1081003	A	0(0.0)
	G	95(27.1)
	A	255(72.9)
rs1135835	C	0(0.0)
rs28371725	T	350(100.0)
	G	321(91.7)
	A	29(8.3)

2.5 CYP2D6 基因表型在不同组间分布 分析 CYP2D6 基因表型在不同组间的分布发现,4 种基因表型(超快代谢型、广泛代谢型、中间代谢型和慢代谢型)在 A、B、C 组间比较,分布差异有统计学意义

($\chi^2=13.127, P=0.041$)。进行性别分层统计分析发现,基因表型性别间差异无统计学意义($P>0.05$,其中超快代谢型 $\chi^2=1.742, P=0.187$;广泛代谢型 $\chi^2=2.114, P=0.348$;中间代谢型 $\chi^2=1.193, P=0.908$;慢代谢型 $\chi^2=0.000, P=0.999$)。

表 4 CYP2D6 各位点基因型在不同性别间的分布[n(%)]

位点	基因型	男性 (n=113)	女性 (n=62)	χ^2	P
rs16947	GG	81(71.7)	45(72.6)	1.575	0.455
	AG	30(26.5)	14(22.6)		
	AA	2(1.8)	3(4.8)		
rs1135840	GG	38(33.6)	19(30.6)	2.034	0.362
	CG	34(30.1)	14(22.6)		
	CC	41(36.3)	29(46.8)		
rs3892097	CC	113(100.0)	60(96.8)	3.687	0.055
	CT	0(0.0)	2(3.2)		
	TT	0(0.0)	0(0.0)		
rs1065852	CC	18(15.9)	7(11.3)	1.894	0.388
	CT	38(33.6)	27(43.5)		
	TT	57(50.5)	28(45.2)		
rs5030865	GG	113(100.0)	60(96.8)	3.687	0.055
	AG	0(0.0)	2(3.2)		
	AA	0(0.0)	0(0.0)		
rs1080985	GG	59(52.2)	36(58.1)	0.625	0.731
	CG	40(35.4)	20(32.3)		
	CC	14(12.4)	6(9.6)		
rs35742686	AA	113(100.0)	62(100.0)	—	—
	AT	0(0.0)	0(0.0)		
	TT	0(0.0)	0(0.0)		
rs5030655	AA	113(100.0)	62(100.0)	—	—
	AT	0(0.0)	0(0.0)		
	TT	0(0.0)	0(0.0)		
rs5030867	AA	112(99.1)	62(100.0)	0.000	>0.999
	AG	1(0.9)	0(0.0)		
	GG	0(0)	0(0.0)		
rs5030656	GG	0(0)	0(0.0)	—	—
	AG	0(0)	0(0.0)		
	AA	113(100.0)	62(100.0)		
rs201377835	GG	113(100.0)	62(100.0)	—	—
	AG	0(0.0)	0(0.0)		
	AA	0(0.0)	0(0.0)		
rs5030862	GG	113(100.0)	62(100.0)	—	—
	AG	0(0.0)	0(0.0)		
	AA	0(0.0)	0(0.0)		
rs28371706	GG	113(100.0)	62(100.0)	—	—
	AG	0(0.0)	0(0.0)		

续表 4 CYP2D6 各位点基因型在不同性别间的分布[n(%)]					
位点	基因型	男性 (n=113)	女性 (n=62)	χ^2	P
rs1081003	AA	0(0.0)	0(0.0)	5.376	0.068
	GG	14(12.4)	15(24.2)		
	AG	28(24.8)	9(14.5)		
rs1135835	AA	71(62.8)	38(61.3)	—	—
	CC	0(0.0)	0(0.0)		
	CT	0(0.0)	0(0.0)		
rs28371725	TT	113(100.0)	62(100.0)	5.566	0.062
	GG	98(86.7)	51(82.3)		
	AG	15(13.3)	8(12.9)		
	AA	0(0.0)	3(4.8)		

注:—表示无数据。

3 讨 论

抗精神类疾病药物在肝脏内多经 CYP450 代谢, CYP2D6 作为第 1 个被发现的、目前研究较多的药物代谢酶基因,目前已经发现其等位基因多达 100 个,已命名的达 70 个^[9-10],其对应酶活性正常、酶活性下降、酶活性升高和酶活性缺失 4 种功能表型^[11], CYP2D6 * 1 和 * 2 为酶活性正常的单倍型, CYP2D6 * 9、* 10、* 14B、* 17 和 * 41 为酶活性降低的单倍型, CYP2D6 * 3、* 4、* 6、* 7、* 11、* 12 和 * 15 为酶活性缺失的单倍型^[12]。CYP2D6 等位基因在不同国家、地区及种族中的分布不同, CYP2D6 * 10 在中国、韩国和日本等亚洲人群中的等位基因频率为 40 % ~ 50 %,而在欧美国家人群中频率较低; CYP2D6 * 4 在欧美国家人群中的等位基因频率为 20 %,而在亚洲人群中等位基因频率较低,仅为 0 ~ 2 %^[13-14]。本研究针对中国广东省中山地区难治性精神类疾病患者 CYP2D6 基因 16 个多态性位点进行了研究,其中 CYP2D6 * 10 的两个基因多态性位点 rs1081003 和 rs1135840 的基因频率平衡检测差异有统计学意义($P<0.05$),不符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,提示 rs1081003 和 rs1135840 两个基因多态性位点可能与精神类疾病有一定的关联性。

在本研究中 CYP2D6 * 10(rs1065852)为 16 个多态性位点中最常见的突变等位基因, T 型等位基因频率为 67.1 %,高于白种人^[15],也高于既往研究的中国、日本等亚洲人群 CYP2D6 * 10 等位基因频率^[16-18],提示 rs1065852 位点 T 型等位基因可能是精神类疾病的易感基因,这将在后续的病例对照研究中进行验证。表 3 结果显示,本研究中 CYP2D6 * 4 (rs3892097) T 型等位基因频率为 0.6 %,这与既往在亚洲人群中的研究结果一致^[14]。本研究发现, CYP2D6 * 14B(rs5030865)突变率较低,为 0.6 %,低于张仁云等^[19]的研究结果,这将在后续加大样本量进

行研究验证。本研究未发现 CYP2D6 基因 rs35742686、rs5030656、rs5030655、rs201377835、rs5030862、rs28371706 和 rs1135835 位点出现突变。

国内外关于 CYP450 代谢表型的性别差异的研究较少,一些研究发现女性 CYP2D6 的酶活性高于男性,但也有一些研究结果发现 CYP2D6 的酶活性在男性中更高或不存在性别差异^[20-21]。而本研究在 CYP2D6 基因型和代谢表型分析中未发现性别间差异有统计学意义($P<0.05$),但本研究发现精神分裂症患者、心境障碍患者和其他精神类疾病患者在代谢表型中差异有统计学意义($P<0.05$),本研究结果可为精神科个体化用药提供数据参考。

参考文献

[1] HAMILTON S P. The promise of psychiatric pharmacogenomics[J]. Biol Psychia, 2015, 77(1): 29-35.

[2] CRETOL S, PETROVIC N, MURRAY M. Pharmacogenetics of phase I and phase II drug metabolism[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(2): 204-219.

[3] GAEDIGK A, FRANK D, FUHR U. Identification of a novel non-functional CYP2D6 allele, CYP2D6 * 69, in a Caucasian poor metabolizer individual [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(1): 97-100.

[4] ZANGER U M, TURPEINEN M, KLEIN K, et al. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation[J]. Anal Bioanal Chem, 2008, 392(6): 1093-1108.

[5] SIM S C, KACEVSKA M, INGELMAN-SUNDBERG M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects[J]. Pharmac J, 2013, 13(1): 1-11.

[6] ZHOU S F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part I [J]. Clin Pharmacokinet, 2009, 48(11): 689-723.

[7] NAVEEN A T, ADITHAN C, SOYA S S, et al. CYP2D6 genetic polymorphism in South Indian populations[J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29: 1655-1658.

[8] KRICHHEINER J, SCHMIDT H, TZVETKOV M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication [J]. Pharmacogenomics J, 2007, 7(4): 257-265.

[9] ZANGER U M, SCHWAB M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation[J]. Pharmacol Ther, 2013, 138(1): 103-141.

[10] 张婷, 饶庆敏, 许莹, 等. 精神分裂症患者 CYP2D6 基因多态性与利培酮代谢的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(4): 306-311.

[11] ZHOU Y, INGELMAN S M, LAUSCHKE V M. World-

wide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population scale sequencing projects [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(4): 688-700.

[12] DORJI P W, TSHERING G, NA-BANGCHANG K. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 polymorphisms in South-East and East Asian populations: a systematic review[J]. J Clin Pharm Ther, 2019, 44(4): 508-524.

[13] LAN B, MA F, ZHAI X, et al. The relationship between the CYP2D6 polymorphisms and tamoxifen efficacy in adjuvant endocrine therapy of breast cancer patients in Chinese Han population[J]. Int J Cancer, 2018, 143(1): 184-189.

[14] BYEON J Y, KIM Y H, LEE C M, et al. CYP2D6 allele frequencies in Korean population, comparison with East Asian, Caucasian and African population, and the comparison of metabolic activity of CYP2D6 genotypes[J]. Arch Pharm Res 2018, 41(1): 921-930.

[15] MYRAND S P, SEKIGUCHI K, MAN M Z, et al. Pharmacokinetics/genotype association for major cytochrome P450 enzymes in native and first and third generation Japanese population: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations[J]. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84(3): 347-361.

[16] OTA T, KAMADA Y, HAYASHIDA M, et al. Combination analysis in genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 in the Japanese population [J]. Int J Med Sci, 2015, 12(1): 78-82.

[17] PE Q, HUANG L, HUANG J, et al. Influences of CYP2D6 * 10 polymorphisms on the pharmacokinetics of iloperidone and its metabolites in Chinese patients with schizophrenia: a population pharmacokinetic analysis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(11): 1499-1508.

[18] QIAN J C, XU X M, HU G X, et al. Genetic variations of human CYP2D6 in the Chinese Han population[J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(14): 1731-1743.

[19] 张仁云, 杨楹, 邹连勇, 等. 中国汉族人群 CYP2D6、CYP3A5、CYP1A2 基因多态性研究[J]. 精神医学杂志, 2018, 31(2): 129-132.

[20] SCHMIDT R, BAUMANN F, HANSCHMANN H, et al. Gender difference in ifosfamide metabolism by human liver microsomes[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2001, 26: 193-200.

[21] SCANDLYN M J, STUART E C, ROSENGREN R J. Sex-specific differences in CYP450 isoforms in humans [J]. Exp Opin Drug Metab Toxicol, 2008, 4(4): 413-424.