

检测 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性指导奥氮平治疗精神分裂症的卫生经济学价值研究[△]

张 燕^{1,2,3*}, 苏艳丽^{1,2,3#}, 孙丽莎^{1,2,3} (1. 西安市精神卫生中心/西安市精神卫生研究院中心实验室, 西安 710100; 2. 西安市药学(精神卫生)重点实验室, 西安 710100; 3. 陕西省抗精神障碍治疗药物检测研究中心, 西安 710100)

中图分类号 R971⁺.41 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)07-0786-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.07.003



摘要 目的:探讨检测 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性指导奥氮平治疗精神分裂症的卫生经济学价值,为奥氮平的临床合理应用提供依据。方法:回顾性收集西安市精神卫生中心 1 000 例精神分裂症患者的临床资料,分析该患者群体中 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性分布;根据是否进行基因检测分为基因检测组和非基因检测组,分析两组患者的治疗效果和不良反应发生情况;进而建立 2 种卫生经济学模型对奥氮平不同治疗方案的经济成本进行评价。结果:两组患者在接受奥氮平治疗后的阳性和阴性症状量表(PANSS)评分较本组治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);但治疗前后两组患者组间 PANSS 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。基因检测组患者的各种不良反应发生率和总体不良反应发生率均低于非基因检测组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。Model 1 的假设检验结果显示,*CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测指导的奥氮平个体化治疗费用和相关不良反应治疗费用均低于假设未做该基因多态性检测的奥氮平常规治疗方案;Model 2 显示,奥氮平常规治疗方案组的治疗费用和相关不良反应治疗费用均高于假设 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测指导的奥氮平基因检测组。结论:临床使用奥氮平治疗精神分裂症时,检测 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性对合理制定奥氮平治疗方案、降低不良反应发生率、促进临床合理用药具有卫生经济学意义。

关键词 奥氮平;精神分裂症;*CYP1A2* 基因;基因多态性;卫生经济学

Study on Health Economic Value of *CYP1A2 rs762551* Gene Polymorphism Detection in Guiding Olanzapine Treatment for Schizophrenia[△]

ZHANG Yan^{1,2,3}, SU Yanli^{1,2,3}, SUN Lisha^{1,2,3} (1. Central Laboratory, Xi'an Mental Health Center/Xi'an Institute of Mental Health, Xi'an 710100, China; 2. Xi'an Key Laboratory of Pharmacy (Mental Health), Xi'an 710100, China; 3. Shaanxi Provincial Research Center for Psychotropic Drugs Monitoring, Xi'an 710100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the health economic value of *CYP1A2 rs762551* gene polymorphism detection in guiding olanzapine treatment in patients with schizophrenia, and provide basis for rational clinical use of olanzapine. **METHODS:** Clinical data of 1 000 patients with schizophrenia from Xi'an Mental Health Center were retrospectively collected, and the distribution of *CYP1A2 rs762551* gene polymorphism in the patient population was analyzed. According to whether genetic testing was performed, the patients were divided into the genetic testing group and the non-genetic testing group. The therapeutic effects and occurrence of adverse drug reactions were analyzed. Furthermore, two health economics models were established to evaluate the economic costs of different treatment regimens of olanzapine. **RESULTS:** The PANSS scores of both groups after olanzapine treatment were significantly lower than those before treatment in this group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). However, there was no statistically significant difference in the PANSS scores between two groups before and after treatment during the same period ($P>0.05$). The incidences of various adverse drug reactions and overall adverse drug reaction in the genetic testing group were lower than those in the non-genetic testing group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Hypothesis test results of Model 1 showed the individualized treatment cost and related adverse drug reaction treatment cost of olanzapine guided by *CYP1A2 rs762551* gene polymorphism testing were lower than the conventional treatment regimen of olanzapine without genetic polymorphism testing. Model 2 analysis showed that the treatment cost and related adverse drug reaction treatment cost of the conventional treatment regimen of olanzapine were

△ 基金项目:陕西省创新能力支撑计划项目(No. 2022PT-03);西安市科技计划项目(No. 23YXYJ0006)

* 主任药师,博士。研究方向:药物分析及精神科精准药疗。E-mail:22661685@qq.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:精神病学和心理学。E-mail:zhan_777@163.com

higher than those of the genetic testing group. **CONCLUSIONS:** In the clinical use of olanzapine for the treatment of schizophrenia, the *CYP1A2 rs762551* gene polymorphism detection is of health and economic significance for the rational development of olanzapine treatment regimens, reducing the incidence of adverse drug reactions and promoting clinical rational drug use.

KEYWORDS Olanzapine; Schizophrenia; *CYP1A2* gene; Gene polymorphism; Health Economics

精神分裂症是慢性精神类疾病,发病率接近 0.7%,对应症状较为严重,给患者、家庭和社会带来沉重的负担^[1]。目前,抗精神病药是治疗精神分裂症的主要手段。奥氮平作为第 2 代(非典型)抗精神病药的代 表,不仅可以有效改善精神分裂症的阳性和阴性症状,而且对躁狂和双相情感障碍的混合发作也有明显的治疗效果^[2-3]。因此,奥氮平在临床上被广泛用于治疗各种精神分裂症和精神病性症状。同时,由于奥氮平为多巴胺多种受体和 5-羟色胺多种受体的拮抗剂,并对毒蕈碱、 α 1-肾上腺素能和组胺 H1 受体具有亲和力^[4],故奥氮平剂量不当或不同患者血药浓度的个体差异较大可能会引起多种不良反应,最常见的是引起机体的代谢紊乱(如血糖、血清胆固醇和三酰甘油水平升高)和高泌乳素血症等^[5]。奥氮平体内代谢差异主要是由于细胞色素 P4501A2(*CYP1A2*),因为该酶的基因多态性可能是导致不同个体奥氮平血药浓度差异的重要原因^[6-8]。*CYP1A2* 基因内含子 1 的 -163 位点的 C>A 突变是其具有功能且突变率较高的位点,标记为 *CYP1A2 rs762551*^[9-10]。*CYP1A2 rs762551* 基因多态性可以造成该酶的活性差异,进而使该酶在处理相同剂量的奥氮平时,出现不同个体血药浓度不同的现象^[11];而不同血药浓度的个体耐受不同,会引起个体不同的响应^[12]。

奥氮平的血药浓度与治疗效果、不良反应密切相关,欧洲神经精神药理学与药物精神病学协会 2017 版指南和《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022 年版)》均强烈推荐监测奥氮平的血药浓度,以提高其疗效并降低不良反应的发生风险^[13-14]。而奥氮平血药浓度与 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性之间的相关性,对于奥氮平治疗精神分裂症的安全性、有效性及卫生经济学价值都有待进一步评估。本研究在奥氮平治疗精神分裂症得到广泛认可的基础上,目标是解决如何提高奥氮平的疗效并降低潜在的不良反应风险,探讨是否有必要进行 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性的检测。同时,基因多态性检测的卫生经济学价值也一直是临床关注的重点。本研究将基于 *CYP1A2 rs762551* 位点基因多态性对奥氮平血药浓度的影响,探讨该位点的基因检测对临床使用奥氮平治疗精神分裂症的效果及不良反应发生情况的临床意义,进一步探讨 *CYP1A2 rs762551* 位点多态性对临床奥氮平个体化用药的指导;通过经济学模型,探究奥氮平治疗精神分裂症的 *CYP1A2 rs762551* 基因筛查的卫生经济学效益,并进行策略优化,为建立安全、有效兼具卫生经济效果的奥氮平治疗精神分裂症模型提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集 2016 年 3 月至 2021 年 3 月在西安市精神卫生中心/西安市精神卫生研究院住院并使用奥氮平治疗的精

神分裂症患者 1 000 例。纳入标准:符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)的诊断标准,临床明确诊断为精神分裂症的患者;连续使用奥氮平治疗 14 d 以上。排除标准:合并严重躯体疾病及脑器质性疾病者;有精神活性物质滥用及其他重度精神疾病者;妊娠期或哺乳期妇女;肝肾功能异常者。本研究已通过西安市精神卫生中心伦理委员会的批准(伦理批号: XAJWKY-201801)。根据设计的调查表,收集研究参与者的基本信息(性别、年龄、身高、体重等)、临床资料(发病年龄、总病程、量表评分)、生活习惯(吸烟、饮酒情况)和治疗资料(日给药剂量、日给药次数、给药时间、联合用药)等信息;收集 *CYP1A2 rs762551* 位点基因多态性检测结果,其中进行基因多态性检测的患者本人或家属已签署医院《化学药物用药指导基因检测知情同意书》。

1.2 个体化治疗与常规治疗

根据患者是否进行 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测,将 1 000 例精神分裂症患者分为基因检测组(个体化治疗方案组)和非基因检测组(常规治疗方案组)。基因检测组中, *CYP1A2 rs762551* 检测结果为 CC、AC、AA 3 种基因型。

1.3 疗效评价

选取阳性和阴性症状量表(PANSS)进行筛选分析,选择临床工作时间 $\geq$ 5 年的主治医师培训后施行操作。患者入院后 3 d 内的 PANSS 评分作为治疗前基线评分,监测奥氮平血药浓度当日至治疗 7 d 后的 PANSS 评分作为奥氮平治疗后评分。采用减分率作为分析指标,使 PANSS 评分一致化。PANSS 基础分为 30 分,减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/(治疗前评分-30 分) $\times$ 100%^[15]。评定标准:按减分率为标准进行疗效评定,<25%为无效, $\geq$ 25%为有效^[16]。

1.4 两组治疗方案的卫生经济学评价

以假设检验的方式建立模型,对 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测指导奥氮平基因检测组和非基因检测组的卫生经济学进行评价。

1.4.1 Model 1:基因检测组,以进行 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测的人群为样本,计算该组人群奥氮平个体化治疗方案的 1 年内治疗费用和不良反应治疗费用;假设该组人群不进行 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测,采用常规治疗方案的 1 年内治疗费用和不良反应治疗费用。从奥氮平治疗效果和药品不良反应方面分析,对比同组人群样本在 2 种情况下的医疗费用。

提出假设 H0:在观察期内,*CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测指导奥氮平个体化治疗方案比直接使用奥氮平常规治疗方案的医疗费用低。提出假设 H1:在观察期内,直接使用奥氮平常规治疗方案比 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测指导奥氮平个体化治疗方案的医疗费用低。

1.4.2 Model 2;非基因检测组,以未进行 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测的人群为样本,计算该组人群奥氮平常规治疗方案的1年内治疗费用和不良反应治疗费用;假设该组人群进行 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测,采用奥氮平个体化治疗方案的1年内治疗费用和不良反应治疗费用。与 Model 1 类似,从奥氮平治疗效果和药品不良反应方面分析,对比同组人群样本在2种情况下的医疗费用。

提出假设 H0: 在观察期内,直接使用奥氮平常规治疗方案比 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测指导奥氮平个体化治疗方案的医疗费用低。提出假设 H1: *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测指导奥氮平个体化治疗方案比直接使用奥氮平常规治疗方案的医疗费用低。

其中,奥氮平治疗费用=日治疗费用×治疗时间(d);奥氮平引起的药品不良反应治疗费用=检查费用+日治疗费用×治疗时间(d)。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析,计数资料以率(%)表示,计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用单因素方差分析,采用独立样本 *t* 检验比较;不符合正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Kruskal-Wallis *H* 检验进行比较,使用多因素 Logistic 回归分析各基因型与奥氮平疗效的关联,并计算其 *OR*(95%*CI*)。 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

基因检测组与非基因检测组患者在性别、年龄、体重指数(BMI)、精神分裂症病程、奥氮平给药时间、PANSS 基线评分等方面的差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表1。

表 1 两组患者基线资料比较

项目	基因检测组(<i>n</i> =328)	非基因检测组(<i>n</i> =672)	<i>P</i>
性别/例			0.22
男性	159	298	
女性	169	374	
年龄/($\bar{x} \pm s$,岁)	36.41±17.08	34.62±12.74	0.80
BMI/($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	22.27±1.56	23.18±1.87	0.28
精神分裂症病程/($\bar{x} \pm s$,年)	6.39±1.41	6.54±1.23	0.84
奥氮平给药时间/($\bar{x} \pm s$,月)	11.55±0.79	12.19±1.04	0.46
PANSS 基线评分/($\bar{x} \pm s$,分)	95.88±10.52	97.12±9.98	0.81

2.2 个体化治疗方案的给药剂量及血药浓度

基因检测组患者的各基因型分布及其指导的奥氮平个体化治疗方案下各基因型奥氮平血药浓度见表2。结果显示,*CYP1A2 AA* 基因型患者的奥氮平血药浓度为(21.27±0.93) ng/mL,高于 *CA* 型和 *CC* 型,但差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 2 *CYP1A2 rs762551* 各基因型奥氮平血药浓度比较

基因型	病例数	占比/%	最大给药剂量/mg	血药浓度/($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	<i>P</i>
<i>CC</i>	50	15.2	15	20.76±1.54	0.75(<i>CC</i> vs. <i>CA</i>)
<i>CA</i>	158	48.2	20	20.95±0.86	0.48(<i>CA</i> vs. <i>AA</i>)
<i>AA</i>	120	36.6	20	21.27±0.93	0.40(<i>CC</i> vs. <i>AA</i>)

2.3 不同治疗方案的给药情况及血药浓度

基因检测组与非基因检测组患者不同奥氮平治疗方案中的日给药剂量、日给药次数、血药浓度和给药时长的差异均无

统计学意义(*P*>0.05),见表3。治疗前,基因检测组、非基因检测组患者的 PANSS 评分分别为(95.88±10.52)、(97.12±9.98)分,组间差异无统计学意义(*P*=0.81);治疗后,基因检测组、非基因检测组患者的 PANSS 评分分别为(52.49±5.33)、(55.16±6.51)分,均较本组治疗前明显降低(*P*<0.05),且基因检测组患者明显低于非基因检测组(*P*=0.38),差异均有统计学意义。依据治疗前后的 PANSS 减分率评定是否有效,基因检测组有效298例,有效率为90.85%;非基因检测组有效592例,有效率为88.10%。

表 3 两组患者的奥氮平治疗信息比较($\bar{x} \pm s$)

项目	基因检测组(<i>n</i> =328)	非基因检测组(<i>n</i> =672)	<i>P</i>
日给药剂量/(mg/d)	14.92±5.29	16.53±14.1	0.78
日给药次数/次	1.39±0.49	1.37±0.48	0.95
血药浓度/(ng/mL)	39.43±23.08	47.62±26.57	0.51
给药时长/d	322.24±19.85	331.32±18.89	0.49

2.4 不良反应发生情况

两组患者在接受奥氮平治疗期间发生的不良反应多为轻微性症状,在未接受治疗或者接受相关对症治疗的情况下,均未影响奥氮平治疗,见表4。基因检测组、非基因检测组患者发生不良反应的人次数分别为143、478人次,总体不良反应发生率分别为43.60%(143/328)、71.13%(478/672),组间差异有统计学意义(*P*=0.03);不良反应治疗人次数分别为62、277人次,总体不良反应治疗率分别为43.36%(62/143)、57.95%(277/478)。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[人次(%)]

项目	基因检测组(<i>n</i> =328)	非基因检测组(<i>n</i> =672)
便秘	25 (7.62)	35 (5.21)
嗜睡	17 (5.18)	82 (12.20)
脑功能异常	8 (2.44)	44 (6.55)
高脂血症	10 (3.05)	41 (6.10)
高催乳素血症	19 (5.79)	65 (9.67)
窦性心动过速	2 (0.61)	10 (1.49)
乏力	20 (6.10)	69 (10.27)
高血压	11 (3.36)	49 (7.29)
高血糖	18 (5.49)	52 (7.74)
腹泻	13 (3.96)	31 (4.61)

2.5 奥氮平治疗的卫生经济学评价

通过假设检验建立模型的方式对 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测是否可以节省奥氮平治疗精神分裂症的医疗费用进行验证。值得一提的是,奥氮平治疗过程中出现的多数不良反应症状为一过性轻微症状,不需要治疗;但血脂偏高、高催乳素血症、高血压和高血糖等不良反应症状较为严重,应及时检查并积极治疗。相关奥氮平不良反应症状的检查检验成本参照三级甲等医院收费标准,见表5;相关的治疗方案成本参照综合医院标准化治疗方案费用,见表6。

Model 1、Model 2 中奥氮平治疗费用见表7—8。由表7可见,Model 1 中2种治疗方案的奥氮平治疗费用和其不良反应医疗费用差异明显,*CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测后采用奥氮平个体化治疗方案比直接使用奥氮平常规治疗精神分裂症的医疗费用明显降低,应该接受假设 H0,拒绝假设 H1。由表8可见,与 Model 1 情况相似,Model 2 中2种奥氮平治疗

表 5 部分奥氮平不良反应症状的诊断费用(三级甲等医院收费标准)

不良反应	检测项目	检查检验成本/元
血脂偏高	血脂六项	52.00
高催乳素血症	血清催乳素和 TRH 兴奋试验	440.00
高血压	醛固酮、促肾上腺皮质激素、肾素、血管紧张素Ⅱ及皮质醇	220.00
高血糖	葡萄糖测定,糖化血红蛋白测定,葡萄糖耐量试验,血清胰岛素测定,血清 C 肽测定	145.00

表 6 部分不良反应的标准化治疗方案费用(综合医院)

不良反应	治疗药品名	治疗周期/周	治疗方案及单价	治疗成本/元
血脂偏高	瑞舒伐他汀	12	20 mg/d(10 mg×28 片,5.50 元/盒)	33.00
高催乳素血症	多巴胺受体激动剂(溴隐亭)	4	2.5 mg/d(2.5 mg×30 片,104.00 元/盒)	104.00
高血压	非洛地平	12	10 mg/d(5 mg×10 片,27.67 元/盒)	470.39
高血糖	磺酰脲类(格列本脲)	4	10 mg/d(1.25 mg×48 片,36.00 元/盒)	168.00

表 7 Model 1 中奥氮平治疗费用(元/人)

项目	单日/次费用	基因检测组总费用	假设该组未进行基因检测的总费用
基因检测费用	220.00	71 940.00	0
奥氮平治疗费用	6.26/8.35	747 162.30	996 614.25
奥氮平不良反应诊断费用	—	13 910.00	24 025.00
奥氮平不良反应治疗费用	—	10 720.29	19 777.36
总体费用	—	843 732.59	1 040 416.61
人均费用	—	2 580.22	3 181.70
结论	接受假设 H0,拒绝假设 H1。进行 <i>CYP1A2 rs762551</i> 基因多态性检测后采用奥氮平个体化治疗方案比直接使用奥氮平常规治疗精神分裂症的奥氮平治疗费用低 249 451.95 元,奥氮平相关不良反应诊疗费用低 19 172.07 元		

注:“—”表示不适用/无数据。

表 8 Model 2 中奥氮平治疗费用(元/人)

项目	单日/次费用	未作基因检测组总费用	假设该组做基因检测的总费用
基因检测费用	220.00	0	148 060.00
奥氮平治疗费用	6.26/8.35	2 051 135.75	1 537 737.70
奥氮平不良反应诊断费用	—	49 052.00	33 077.00
奥氮平不良反应治疗费用	—	40 522.11	31 635.77
总体费用	—	2 140 709.86	1 750 510.47
人均费用	—	3 180.85	2 601.06
结论	拒绝假设 H0,接受假设 H1。直接使用奥氮平常规治疗方案比进行 <i>CYP1A2 rs762551</i> 基因多态性检测后采用奥氮平个体化治疗精神分裂症的奥氮平治疗费用高 513 398.05 元,奥氮平相关不良反应诊疗费用高 24 861.34 元		

注:“—”表示不适用/无数据。

范围不同,在 17.42~57.33 ng/mL 可实现较好的精神分裂症治疗效果^[17]。同时发现,在一定血药浓度范围内,奥氮平的血药浓度越高,其临床治疗效果越好。超过该浓度范围,则疗效下降,不良反应发生率与其血药浓度呈正相关^[18-19]。通过本研究进一步分析,针对不同的 *CYP1A2 rs762551* 基因型患者,可以使用不同的奥氮平剂量(见表 2),获得相同的血药浓度。这与 Hadjoudj 等^[20]的研究结果相似,奥氮平的血药浓度存在个体用药剂量差异。药物遗传学认为,药物代谢酶基因多态性是不同个体对于药物代谢差异的主要影响因素。有文献报道,*CYP1A2* 酶活性在不同个体间的代谢差异可达 10~40 倍,是导致奥氮平代谢个体差异的重要分子基础^[21-22]。但是本研究结果显示,*CYP1A2 rs762551* 作为具有功能性的单核苷酸多态性,其突变位点数目增加引起的浓度差异仅为 1.3~1.7 倍(见

方案的医疗费用差异明显,奥氮平常规治疗方案比 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测指导奥氮平个体化治疗方案的医疗费用明显升高,应该拒绝假设 H0,接受假设 H1。

3 讨论

作为精神科临床常用药物,奥氮平因其良好的疗效而被广泛用于精神分裂症的治疗。团队前期研究发现,奥氮平用于 *CYP1A2 rs762551* 不同基因型患者,血药浓度最佳参考

表 2)。与文献报道相同的是,*CYP1A2 rs762551* 突变基因型患者奥氮平血药浓度/剂量比更低^[23];基因型突变与奥氮平的血药浓度呈负相关^[24]。这可以帮助临床医师估算患者达到有效血药浓度所需服用的最低奥氮平剂量,控制病情的同时合理减少药物使用量。

尽管不同基因型患者的奥氮平血药浓度不同,但接受奥氮平个体化治疗方案的各基因型之间的血药浓度没有差异(见表 2),这便是根据基因和浓度调整剂量的结果,也是个体化治疗的目的。与非基因检测组相比,基因检测组患者的奥氮平日给药剂量的差异虽无统计学意义,但基因检测组患者奥氮平的使用剂量均值减少 1.61 mg(见表 3),且给药时间缩短 9 d,这样看来,基因检测降低了患者的治疗费用,缩短了住院周期,节约了家庭治疗成本。

在治疗效果方面,本研究中两组患者治疗前后的量表评分、治疗有效率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),这应该是奥氮平在治疗精神分裂症方面疗效确切、口碑好的原因。但基因检测组、非基因检测组患者的不良反应发生率分别为 43.60%、71.13%,且基因检测组患者的各种奥氮平不良反应的发生率均低于非基因检测组(见表 4)。两组患者的嗜睡、脑功能异常、高脂血症、高催乳素血症、窦性心动过速、高血压等奥氮平不良反应发生率的差异较大,非基因检测组患者的相关不良反应发生率均高出基因检测组的 1 倍以上,差异有统计学意义($P<0.05$)。回顾表 3 中奥氮平的血药浓度均值,基因检测组较非基因检测组低 8 ng/mL,但疗效并不逊色,且不良反应发生率大幅度降低,说明采取个体化治疗不仅可以保证治疗效果,还可以降低不良反应发生率。

上述评价主要针对药物治疗的安全、有效、适当 3 大属性,在药物治疗的经济属性方面,本研究建立了 2 个假设检验模型,对奥氮平治疗精神分裂症患者时进行 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测的卫生经济学进行评价。根据 Model 1 的假设检验,在 327 例进行 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测的患者中,奥氮平治疗费用和相关不良反应治疗费用均低于假设该组人群未进行该基因多态性检测。从群体数据来看,基因检测组人均治疗费用节约近 600 元,这组数据更具个体化解读的意义在于,更多的患者在治疗的同时可以进行基因检测,减少不良反应的发生,所花费用低于不良反应的治疗费用。Model 2 的

验证分析佐证了上述结果,在 673 例未进行该基因多态性检测的患者中,奥氮平治疗费用和相关不良反应治疗费用均高于假设该组人群进行了该基因多态性检测。根据以上模型分析,临床上在治疗精神分裂症时,检测 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性对正确制定奥氮平治疗方案具有临床指导意义,有利于节约医保资金和社会财富。

综上所述,本研究系统分析了奥氮平治疗精神分裂症患者时进行 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测的卫生经济学价值,结果显示,临床使用奥氮平治疗精神分裂症时,检测 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性对合理制定奥氮平治疗方案、降低不良反应发生率、促进临床合理用药具有卫生经济学意义。目前,我国精神分裂症治疗相关指南并未明确规定在使用奥氮平治疗前检测该基因,推测与 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性检测项目尚未普及有关。本研究结果可能对我国新指南的制定具有参考价值。是否所有使用奥氮平治疗的精神分裂症患者均应常规检测 *CYP1A2 rs762551* 基因多态性,以及该检测在更大规模人群中是否具有卫生经济学价值以避免医疗资源浪费和减少对患者造成不必要的经济负担,还有待进一步的研究。

参考文献

[1] OWEN M J, SAWA A, MORTENSEN P B. Schizophrenia[J]. Lancet, 2016, 388(10039): 86-97.

[2] BHANA N, FOSTER R H, OLNEY R, et al. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia[J]. Drugs, 2001, 61(1): 111-161.

[3] SORIA-CHACARTEGUI P, VILLAPALOS-GARCÍA G, ZUBIAUR P, et al. Genetic polymorphisms associated with the pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects of olanzapine, aripiprazole and risperidone [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 711940.

[4] BYMASTER F, PERRY K W, NELSON D L, et al. Olanzapine: a basic science update[J]. Br J Psychiatry Suppl, 1999(37): 36-40.

[5] ZUBIAUR P, SORIA-CHACARTEGUI P, KOLLER D, et al. Impact of polymorphisms in transporter and metabolizing enzyme genes on olanzapine pharmacokinetics and safety in healthy volunteers[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 111087.

[6] PERERA V, GROSS A S, POLASEK T M, 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.

[7] ZHOU S F, YANG L P, ZHOU Z W, et al. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2[J]. AAPS J, 2009, 11(3): 481-494.

[8] JAQUENOUD SIROT E, KNEZEVIC B, MORENA G P, et al. *ABCB1* and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine[J]. J Clin Psychopharmacol, 2009, 29(4): 319-326.

[9] SKARKE C, KIRCHHOF A, GEISLINGER G, et al. Rapid genotyping for relevant *CYP1A2* alleles by pyrosequencing[J]. Eur

J Clin Pharmacol, 2005, 61(12): 887-892.

[10] GHOTBI R, CHRISTENSEN M, ROH H K, et al. Comparisons of *CYP1A2* genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2007, 63(6): 537-546.

[11] BRENNAN M D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics[J]. Pharmacogenomics, 2014, 15(6): 869-884.

[12] OZDEMIR V, KALOW W, OKEY A B, et al. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid *CYP1A2* activity and the C->A polymorphism in intron 1 of the *CYP1A2* gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine [J]. J Clin Psychopharmacol, 2001, 21(6): 603-607.

[13] HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT H W, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 [J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51(1/2): 9-62.

[14] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会, 中国医师协会精神科医师分会, 中国药理学学会药源性疾病学委员会, 等. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版)[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022, 22(8): 601-608.

[15] 喻东山. 减分率公式的修正[J]. 临床精神医学杂志, 1995, 5(1): 12.

[16] 穆小梅, 王秀梅, 牛慧明, 等. 氨磺必利治疗阴性症状精神分裂症的临床疗效[J]. 甘肃医药, 2021, 40(5): 410-412.

[17] ZHANG Y, SUN L S, SU Y L, et al. A 6-year retrospective study of olanzapine plasma concentration inpatients with schizophrenia *CYP1A2* polymorphisms in real-life settings[J]. Heliyon, 2024, 10(20): e39367.

[18] 张燕, 崔小花, 苏艳丽, 等. 奥氮平不同给药次数治疗精神分裂症的有效性 & 安全性[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(20): 2162-2165, 2194.

[19] 张燕, 崔小花, 苏艳丽, 等. 奥氮平治疗精神分裂症患者的血药浓度参考范围研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(6): 661-664.

[20] HADJOUDDJ J, KONECKI C, FELIU C, et al. Association between olanzapine plasma concentrations and treatment response: a systematic review, meta-analysis and individual participant data meta-analysis[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 172: 116236.

[21] SÖDERBERG M M, DAHL M L. Pharmacogenetics of olanzapine metabolism[J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(11): 1319-1336.

[22] FEKETE F, MENUS Á, TÓTH K, et al. *CYP1A2* expression rather than genotype is associated with olanzapine concentration in psychiatric patients[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 18507.

[23] NIKRANDT G, MIKOLAJCZYK-STEYCNA J, MŁODZIK-CZYZEWSKA M, et al. Functional single-nucleotide polymorphism (rs762551) in *CYP1A2* gene affects white coffee intake in healthy 20- to 40-year-old adults[J]. Nutr Res, 2022, 105: 77-81.

[24] 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.

(收稿日期:2025-02-10 修回日期:2025-04-08)