

# 基因多态性对帕罗西汀治疗吸烟抑郁症患者疗效的影响<sup>△</sup>

邓睿\*, 张静, 易国军, 陈娇(达州市民康医院临床心理科, 四川达州 635000)



中图分类号 R971+.4 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)07-0823-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.07.011

**摘要** 目的:比较 *CYP2D6* 不同基因型吸烟抑郁症患者服用帕罗西汀的疗效及血药浓度变化。方法:选取 2020—2023 年于该院就诊的汉族吸烟抑郁症患者,采用盐酸帕罗西汀片单药治疗。根据基因检测结果将患者分为 \*1/\*1 组、\*1/\*10 组和 \*10/\*10 组。患者均于盐酸帕罗西汀片治疗 2、12 周后进行血药浓度检测,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)减分率评定疗效,对三组患者的疗效和稳态血药浓度进行比较。结果:剔除失访、漏服药等患者后,186 例患者的 *CYP2D6* \*10 基因型频率符合 Hardy-Weinberg 平衡;\*1/\*10 组(67.47%, 56/83)和 \*10/\*10 组(80.70%, 46/57)患者的治疗有效率均高于 \*1/\*1 组(39.13%, 18/46),组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗 2、12 周后,\*1/\*10 组和 \*10/\*10 组患者的血药浓度、消除半衰期( $t_{1/2}$ )均高于 \*1/\*1 组,\*10/\*10 组患者的血药浓度、 $t_{1/2}$  高于 \*1/\*10 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:汉族人群的 *CYP2D6* \*10 基因多态性与帕罗西汀治疗抑郁症的疗效相关,基因型 \*1/\*1 吸烟者可适当提高药物剂量,以改善患者预后。

**关键词** 基因多态性;帕罗西汀;吸烟;抑郁症;血药浓度

## Effects of Genetic Polymorphism on Efficacy of Paroxetine in the Treatment of Smoking Patients with Depression<sup>△</sup>

DENG Rui, ZHANG Jing, YI Guojun, CHEN Jiao (Dept. of Clinical Psychology, Dazhou Minkang Hospital, Sichuan Dazhou 635000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To compare the therapeutic efficacy and changes in blood drug concentration of paroxetine in smoking patients with depression of different *CYP2D6* genotypes. **METHODS:** From 2020 to 2023, smoking patients with depression from Han ethnicity in the hospital were treated with Paroxetine hydrochloride tablets. According to the results of genetic testing, patients were divided into the \*1/\*1 group, \*1/\*10 group, and \*10/\*10 group. All patients were treated with Paroxetine hydrochloride tablets for 2 and 12 weeks, and blood drug concentration was measured. Efficacy was assessed by using the Hamilton Depression Scale (HAMD) score reduction rate, and the efficacy and steady-state blood concentration were compared among three groups. **RESULTS:** After excluding patients who were lost to follow-up or missed medication, the *CYP2D6* \*10 genotype frequency of 186 patients met Hardy-Weinberg equilibrium. The effective rates in the \*1/\*10 group (67.47%, 56/83) and \*10/\*10 group (80.70%, 46/57) were both higher than those of \*1/\*1 group (39.13%, 18/46), the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 2 and 12 weeks of treatment, the blood drug concentrations and elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) in \*1/\*10 group and \*10/\*10 group were higher than those in \*1/\*1 group, the blood concentrations and  $t_{1/2}$  in \*10/\*10 group were higher than those in \*1/\*10 group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSIONS:** *CYP2D6* \*10 gene polymorphism in the Han population is associated with the efficacy of paroxetine in the treatment of depression. Smokers with genotype \*1/\*1 can increase the drug dosage appropriately to improve the prognosis.

**KEYWORDS** Genetic polymorphism; Paroxetine; Smoking; Depression; Blood drug concentration

5-羟色胺选择性再摄取抑制剂(serotonin-selective reuptake inhibitor, SSRI)帕罗西汀是抗抑郁症的一线用药,其可通过抑制 5-羟色胺的再摄取,提高神经细胞突触间隙 5-羟色胺水平,缓解抑郁样症状<sup>[1-2]</sup>。对于大多数患者,帕罗西汀的疗效及耐受性良好,但仍有部分抑郁症患者服用帕罗西汀的临床应答效果差。造成个体化差异的原因与遗传和非遗传多种因素相关。人类基因组研究可从遗传角度探索基因的单核苷酸多态性与药物疗效的关系<sup>[3]</sup>。SSRI 主要经细胞色素 P450 (*CYP450*)超家族中的 *CYP2D6*、*CYP2C19* 酶代谢,已有国内外

研究报道由于 *CYP2D6* 基因具有高度多态性,导致 SSRI 的临床效应存在个体差异<sup>[4-6]</sup>。同时,Miller 等<sup>[7]</sup>报道,烟草中尼古丁可诱导脑组织中 *CYP2D* 等表达水平升高,与未吸烟相比差异有统计学意义。但目前尚缺乏吸烟抑郁症患者的基因多态性对帕罗西汀疗效影响的报道。因此,本研究结合血药浓度监测及临床疗效,对比不同基因型吸烟抑郁症患者服用帕罗西汀的疗效,为临床进行精准个体化治疗提供参考数据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

本研究经我院伦理委员会批准[伦理批号:2019(01)号]。招募 2020—2023 年于我院就诊的吸烟抑郁症患者。纳入标准:(1)符合单相抑郁症诊断标准,24 项汉密尔顿抑郁量表

△ 基金项目:四川省达州市卫健委科研课题(No. 2019032)

\* 主治医师。研究方向:抗精神药物精准治疗。E-mail: 547275496@qq.com

(HAMD)总分>20分;(2)汉族;(3)年龄为18~65岁;(4)吸烟史>1年,每日吸烟>10支;(5)无精神系统疾病家族遗传史;(6)患者及监护人知情同意。排除标准:(1)嗜酒者;(2)合并认知功能障碍者;(3)入组前4周服用过CYP2D6抑制剂或诱导剂者;(4)本次发作入组前使用过其他抗抑郁症药物者;(5)有药物滥用史或吸毒史者;(6)妊娠期或哺乳期妇女。

### 1.2 方法

全部患者均给予盐酸帕罗西汀片(规格:20 mg)单药治疗,每日晨起口服20 mg,1日1次。合并睡眠障碍者给予小剂量镇静催眠药右佐匹克隆片(规格:3 mg)1 mg睡前口服,最大剂量不超过2 mg。所有患者持续治疗12周。

### 1.3 观察指标

治疗2、12周后,晨起抽取患者当日服药前外周静脉血,采用高效液相色谱串联质谱分析法检测血药浓度,操作步骤按照说明书完成。以系统内血药浓度数据工作站完成进样分析,线性范围为1~120 ng/mL,严格进行质控,日内相对标准差<10%,日间相对标准差<12%。

于治疗2周后进行血药浓度检测同时抽取外周静脉血2 mL于EDTA抗凝管中,-80℃冰箱冻存。委托广州市达瑞生物技术股份有限公司进行基因分型检测;对于基因分型结果不清的患者,于治疗12周后进行血药浓度检测时再次抽血送检,仍基因分型不清则剔除研究。根据基因分型将患者分为\*1/\*1组、\*1/\*10组、\*10/\*10组,采用Hardy-Weinberg平衡验证基因分型结果,符合Hardy-Weinberg定律说明入组患者具有群体代表性,比较三组患者的有效率,对三组患者的稳态血药浓度及消除半衰期( $t_{1/2}$ )进行比较。

### 1.4 疗效评定标准

于治疗前、治疗12周后采用HAMD评分对患者进行评估,由2名副主任及以上医师完成。采用HAMD减分率评定疗效,治疗后HAMD减分率>50%为显效,25%~50%为有效,<25%为无效<sup>[8]</sup>。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行处理。基因Hardy-Weinberg平衡及组间总有效率比较,采用 $\chi^2$ 分析;组间计量数据比较,行 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

共200例患者被纳入研究,其中3例失访,5例因连续漏服3 d或治疗期间合计漏服8 d以上被剔除出本研究,4例要求更换治疗方案,2例基因分型结果不清。共186例患者完成研究,其中男性69例,女性117例。

### 2.1 Hardy-Weinberg平衡吻合度

所有患者的CYP2D6 \*10基因型频率符合Hardy-Weinberg平衡( $P>0.05$ ),见表1。

表1 Hardy-Weinberg平衡定律吻合度(n)

基因	基因型	检测值/例	期望值/例	$\chi^2$	P
CYP2D6	*1/*1	46	31	5.153	0.076
	*1/*10	83	81		
	*10/*10	57	74		

### 2.2 三组患者一般资料比较

三组患者年龄、吸烟史、病程和HAMD评分等一般资料的

差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

表2 不同基因型患者的一般资料比较

项目	*1/*1组 (n=46)	*1/*10组 (n=83)	*10/*10组 (n=57)	$\chi^2/Z$	P
	性别(男性/女性)/例	14/32	33/50		
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	38.6±5.7	40.1±6.3	39.3±5.1	2.316	0.077
吸烟史( $\bar{x}\pm s$ ,年)	5.6±3.9	4.9±2.9	4.8±3.1	1.845	0.141
病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)	3.5±1.6	2.8±1.3	3.3±1.7	2.058	0.107
HAMD评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	28.2±4.5	27.7±5.1	27.4±4.9	1.673	0.174

### 2.3 三组患者疗效比较

\*1/\*10组(67.47%)和\*10/\*10组(80.70%)患者的总有效率均高于\*1/\*1组(39.13%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );\*1/\*10组与\*10/\*10组患者总有效率的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表3。

表3 不同基因型患者的疗效比较

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例(%)
*1/*1组(n=46)	1	17	28	18(39.13)
*1/*10组(n=83)	31	25	27	56(67.47) <sup>#</sup>
*10/*10组(n=57)	28	18	11	46(80.70) <sup>#</sup>

注:与\*1/\*1组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

### 2.4 三组患者稳态血药浓度比较

治疗2、12周后,\*1/\*10组和\*10/\*10组患者的血药浓度 $t_{1/2}$ 均高于\*1/\*1组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );\*10/\*10组患者的血药浓度、 $t_{1/2}$ 高于\*1/\*10组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

表4 不同基因型稳态血药浓度 $t_{1/2}$ 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$t_{1/2}/h$	血药浓度/(ng/mL)	
		治疗2周后	治疗12周后
*1/*1组(n=46)	9.8±1.1	27.4±5.2	32.6±9.8
*1/*10组(n=83)	12.1±1.7 <sup>#</sup>	33.0±4.8 <sup>#</sup>	39.2±7.3 <sup>#</sup>
*10/*10组(n=57)	14.4±3.2 <sup>#@</sup>	54.6±5.7 <sup>#@</sup>	56.3±7.6 <sup>#@</sup>

注:与\*1/\*1组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与\*1/\*10组比较,<sup>@</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

药物治疗是中重度抑郁发作急性期的首选治疗方式,可迅速控制症状,尽早达到抑郁状态消失,促进功能恢复至患病前水平。急性期的药物选择和合理剂量十分重要,关系到疾病的预后效果。氟西汀、舍曲林、帕罗西汀等SSRI是目前临床最常用的药物。本研究中,经过12周的治疗,多数患者达到临床有效,再次证明帕罗西汀作为一线方案的价值。部分患者的疗效欠佳,与初始剂量及后续的剂量调整仅依靠医师经验有关,若从治疗的初期就采用精准医疗个体化给出适合每例患者的药物及指导剂量,可以提高疗效、改善患者预后。

根据等位基因型检测结果指导临床用药是精准医疗的重要手段。本研究对CYP2D6 \*10的点位基因突变进行了检测。CYP2D6位于22q13.1,编码497种氨基酸,有8个内含子、9个外显子<sup>[9]</sup>;在肝脏、肠、肺等多个组织表达,参与了20%~30%临床常用药物的代谢。CYP2D6的基因突变类型较多<sup>[10]</sup>,高加索裔主要有CYP2D6 \*2、\*3、\*5、\*6和\*10,非裔突变主要是CYP2D6 \*2和\*17,亚洲人群中最主要的突变是CYP2D6 \*10。Qin等<sup>[11]</sup>报道,我国汉族人群CYP2D6 \*10的发生频率为52.53%,显著高于高加索裔。Zhou等<sup>[12]</sup>的研究结果显示,我国汉族人群CYP2D6 \*1、\*2、\*4、\*10及\*14的携带频率分别为18.5%、14%、1%、49%及1.5%。以上研究结果均提示CYP2D6 \*10在我国汉族人群中具有绝对优势,这也是本研究选择CYP2D6 \*10的原因。

本研究结果显示, *CYP2D6* \*10 \*1/ \*1 型患者的临床疗效逊于 \*1/ \*10 型和 \*10/ \*10 型。*CYP2D6* \*10 是外显子 1 上 188 位点蛋白酶 34 上的脯氨酸变成了丝氨酸, 发生了 C188→T 的点突变, 以及 G4268→C 第 486 位点丝氨酸变为苏氨酸, 导致基因蛋白质结构不稳定, 减弱了药物底物与酶间亲和力, 使代谢酶的活性降低且不稳定。根据国际研究机构制定的酶活性评分标准<sup>[13]</sup>, 正常人群 *CYP2D6* 表型超快代谢、正常代谢、中间代谢和慢代谢 4 种代谢表型中, *CYP2D6* \*10 \*1/ \*1 型和 \*1/ \*10 型为正常代谢, \*10/ \*10 型为中间代谢。推测本研究中 \*1/ \*1 型患者临床疗效欠佳的原因与吸烟使 *CYP2D6* 表达升高、帕罗西汀代谢加速有关。Yue 等<sup>[14]</sup>发现, 长时间摄入尼古丁, 即使是低剂量亦可使大鼠脑组织 *CYP2D6* 酶的表达升高。Ferguson 等<sup>[15]</sup>报道, 不吸烟者, *CYP2D6* 酶仅表达于神经元的分子层和颗粒层, 而吸烟者的 *CYP2D6* 酶在浦肯野细胞中亦高表达。说明吸烟提高了机体 *CYP2D6* 酶的水平, 加快了药物的代谢速度。帕罗西汀经 *CYP2D6* 酶等转化为氧化和甲基代谢物, 与葡萄糖醛酸、硫酸结合后排出体外, 其正常代谢速度的清除率为 125%<sup>[16]</sup>。烟中的尼古丁提高了 *CYP2D6* 酶水平, 因此提高了药物清除率, 代谢增加使 \*1/ \*1 型患者的血药浓度偏低, 因此疗效欠佳。

周霖<sup>[17]</sup>观察了性别、食物对帕罗西汀在 *CYP2D6* 不同基因型河南汉族健康受试者体内药动学的影响, 认为性别及高脂饮食不是帕罗西汀代谢的主要影响因素。与武峰等<sup>[18]</sup>报道的在健康人群中的不同基因型血药浓度变化相比, 本研究中各基因型患者的  $t_{1/2}$  降低, 佐证了吸烟者的帕罗西汀代谢加快。本研究对患者稳态血药浓度的检测显示, \*1/ \*1 型患者的帕罗西汀血药浓度低于 \*1/ \*10 型和 \*10/ \*10 型。与武峰等<sup>[18]</sup>、王蒙等<sup>[19]</sup>报道一致, 等位基因 *CYP2D6* \*10 突变, \*1/ \*10 型和 \*10/ \*10 型使受试者体内的帕罗西汀暴露程度增加。与 \*1/ \*1 型相比, *CYP2D6* \*10 突变可减少吸烟带来的代谢速度升高。

综上所述, 尼古丁及吸烟时产生的多环芳香烃类化合物是强效酶诱导剂<sup>[20]</sup>。国内有研究报道, 吸烟降低了奥氮平等抗精神病药物的血药浓度<sup>[21]</sup>。吸烟患者需要的药物剂量远高于不吸烟患者。本研究结果提示, 汉族人群 *CYP2D6* \*10 基因多态性与帕罗西汀治疗抑郁症的疗效相关, 对于基因型 \*1/ \*1 吸烟患者可适当提高药物剂量, 以改善预后。本研究未对吸烟如何提高 *CYP2D6* 酶代谢的机制进行研究, 后续可通过动物实验进一步深入探索。

## 参考文献

- [1] 中华医学会行为医学分会, 中华医学会行为医学分会认知应对治疗学组. 抑郁症治疗与管理的专家推荐意见(2022年)[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2023, 32(3): 193-202.
- [2] 武小玲, 王森岩, 赵思俊, 等. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂联合用药治疗难治性抑郁症研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(10): 776-783.
- [3] 周长凯, 徐龙, 张斌, 等. 基于药物基因组学的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂个体化治疗抑郁症[J]. 医药导报, 2021, 40(2): 198-203.
- [4] HICKS J K, BISHOP J R, SANGKUH K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for *CYP2D6* and *CYP2C19* genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 98(2): 127-134.

- [5] PROBST-SCHENDZIELORZ K, VIVIANI R, STINGL J C. Effect of cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2015, 11(8): 1219-1232.
- [6] 裴可灵, 张涛, 张一弛, 等. *CYP2D6*/*CYP2C19* 基因多态性对 SSRIs 药物代谢及效应的影响[J]. 精神医学杂志, 2017, 30(4): 294-296.
- [7] MILLER R T, MIKSYS S, HOFFMANN E, et al. Ethanol self-administration and nicotine treatment increase brain levels of *CYP2D6* in African green monkeys[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(12): 3077-3088.
- [8] 任若佳, 卢文婷, 高媛媛, 等. 室内光照辅助治疗抑郁症的疗效与安全性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2023, 49(12): 720-726.
- [9] DINH J C, BOONE E C, STAGGS V S, et al. The impact of the *CYP2D6* "enhancer" single nucleotide polymorphism on *CYP2D6* activity[J]. Clin Pharmacol Ther, 2022, 111(3): 646-654.
- [10] KANE M. *CYP2D6* overview: allele and phenotype frequencies [M]//PRATT V M, SCOTT S A, PIRMOHAMED M, et al. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2021.
- [11] QIN S Y, SHEN L, ZHANG A P, et al. Systematic polymorphism analysis of the *CYP2D6* gene in four different geographical Han populations in mainland China[J]. Genomics, 2008, 92(3): 152-158.
- [12] ZHOU Q, YU X M, LIN H B, et al. Genetic polymorphism, linkage disequilibrium, haplotype structure and novel allele analysis of *CYP2C19* and *CYP2D6* in Han Chinese[J]. Pharmacogenomics J, 2009, 9(6): 380-394.
- [13] CAUDLE K E, SANGKUH K, WHIRL-CARRILLO M, et al. Standardizing *CYP2D6* genotype to phenotype translation: consensus recommendations from the clinical pharmacogenetics implementation consortium and Dutch pharmacogenetics working group[J]. Clin Transl Sci, 2020, 13(1): 116-124.
- [14] YUE J, MIKSYS S, HOFFMANN E, et al. Chronic nicotine treatment induces rat *CYP2D6* in the brain but not in the liver: an investigation of induction and time course [J]. J Psychiatry Neurosci, 2008, 33(1): 54-63.
- [15] FERGUSON C S, TYNDALE R F. Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance[J]. Trends Pharmacol Sci, 2011, 32(12): 708-714.
- [16] STINGL J, VIVIANI R. Polymorphism in *CYP2D6* and *CYP2C19*, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs[J]. J Intern Med, 2015, 277(2): 167-177.
- [17] 周霖. *CYP2D6* 基因多态性及性别、食物对帕罗西汀在健康受试者体内药动学的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- [18] 武峰, 赵秀丽, 郭韶洁, 等. 帕罗西汀片健康人体生物等效性研究及 *CYP2D6* 基因多态性对其药代动力学的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(10): 1106-1110.
- [19] 王蒙, 周文佳, 肖莉, 等. *CYP2D6* 基因多态性对帕罗西汀在中国健康人药动学影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(9): 548-552.
- [20] MIYAUCHI M, KISHIDA I, SUDA A, et al. Long term effects of smoking cessation in hospitalized schizophrenia patients[J]. BMC Psychiatry, 2017, 17(1): 87.
- [21] 李焕芬, 王金宝, 张瑞岭, 等. 基于倾向值匹配法的吸烟对奥氮平血药浓度影响的研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(12): 1469-1470, 1474.

(收稿日期:2024-08-22 修回日期:2024-11-19)