

CYP2D6 基因多态性与托莫西汀治疗 ADHD 疗效的关联性研究进展

王玉文¹ 周国岭² 刘 艳² 宋明芬³ 龙 森¹ 施剑飞⁴ 王泽民^{1▲}

1. 杭州市第七人民医院药剂科, 浙江杭州 310013; 2. 杭州市第七人民医院儿童心理科, 浙江杭州 310013;

3. 杭州市第七人民医院中心实验室, 浙江杭州 310013; 4. 杭州市第七人民医院精神科, 浙江杭州 310013

[摘要] 托莫西汀是目前治疗 ADHD 的主要药物之一, 主要经细胞色素 P450 酶代谢, 是 CYP2D6 酶的底物。CYP2D6 酶具有显著的基因多态性, 不同个体 CYP2D6 酶对托莫西汀代谢能力有所差异, 从而影响临床治疗 ADHD 的效果。查阅近年来国内外相关文献, 对 CYP2D6 基因多态性与托莫西汀治疗 ADHD 疗效的关联性研究进展进行归纳总结。CYP2D6 基因多态性可影响托莫西汀的疗效, CYP2D6 慢代谢型患者需要更高的治疗剂量, 发生不良反应的风险更高。CYP2D6 基因型和表型对托莫西汀体内代谢和临床疗效的影响有待于进一步深入研究, ADHD 患者 CYP2D6 基因多态性分布的全面系统调查也有待于开展, 这将有利于托莫西汀治疗 ADHD 个体化用药的开展。

[关键词] CYP2D6; 基因多态性; 托莫西汀; ADHD

[中图分类号] R749

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-9701(2018)20-0165-04

Research progress of relationship between CYP2D6 gene polymorphism and therapeutic effect of tomoxetine in the treatment of ADHD

WANG Yuwen¹ ZHOU Guoling² LIU Yan² SONG Mingfen³ LONG Sen¹ SHI Jianfei⁴ WANG Zemin¹

1. Department of Clinical Pharmacy, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou 310013, China; 2. Department of Pediatric Psychology, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou 310013, China; 3. Central Laboratory, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou 310013, China; 4. Department of Psychiatry, Hangzhou Seventh People's Hospital, Hangzhou 310013, China

[Abstract] Tomoxetine is one of the main drugs for the treatment of ADHD, which is mainly metabolized by the cytochrome P450 enzyme, and is the substrate of CYP2D6 enzyme. CYP2D6 enzyme has a significant genetic polymorphism. Different CYP2D6 enzymes vary in their ability to metabolize tomoxetine, thereby affecting the clinical efficacy of ADHD. The related literature at home and abroad in recent years is retrieved, and the research progress of the association between CYP2D6 gene polymorphism and therapeutic effect of tomoxetine on ADHD is summarized. CYP2D6 gene polymorphism can affect the efficacy of tomoxetine, and the patients with slow metabolism of CYP2D6 need higher doses. The risk of adverse reactions is higher. The effect of CYP2D6 genotype and phenotype on the metabolism and clinical efficacy of tomoxetine remains to be further studied. A comprehensive and systematic investigation of the distribution of CYP2D6 polymorphism in ADHD patients remains to be carried out. This will be beneficial to the development of individualized dosage of tomoxetine in the treatment of ADHD.

[Key words] CYP2D6; Gene polymorphism; Tomoxetine; ADHD

注意缺陷与多动障碍(attention deficit and hyperactive disorder, ADHD)是儿童青少年时期常见的一种心理行为障碍,严重影响患者的学业和身心发展^[1]。近年来,儿童 ADHD 发病率呈逐渐上升趋势,药物治疗一直是治疗 ADHD 的主要方法。托莫西汀是一个高特异性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,可以有效治疗 ADHD^[2],

[基金项目] 浙江省杭州市卫生科技计划项目(2014A50); 浙江省重大科技专项重大社会发展项目(2015C03054)

▲通讯作者

是目前临床治疗 ADHD 的主要药物。托莫西汀在人体内主要通过肝脏细胞色素 P450 酶代谢为活性代谢产物 4-羟基托莫西汀。托莫西汀是 CYP2D6 酶的底物,因此其代谢速率主要受 CYP2D6 酶功能和活性的影响^[3]。

CYP2D6 是肝脏 CYP450 酶系的重要成员之一,约占肝药酶总量的 2%~4%,却参与了近 25% 外源性药物的代谢^[4]。CYP2D6 酶具有显著的基因多态性,因此可导致不同个体 CYP2D6 酶对托莫西汀代谢能力

有所差异,从而影响临床治疗 ADHD 的效果。现对国内外 CYP2D6 基因多态性与托莫西汀治疗 ADHD 疗效的关联研究进展进行综述。

1 CYP2D6

1.1 CYP2D6 基因型

CYP2D6 基因位于 22 号染色体上(22q13.1),含有 9 个外显子和 8 个内含子,总长达 7 kb,编码的碱基序列全长有 1491 bp,编码的蛋白由 497 个氨基酸残基组成^[5],主要分布在肝脏。CYP2D6 发生基因突变的主要原因是碱基的缺失、插入导致阅读框架移位或碱基替换引起氨基酸的改变,甚至是大片段基因的缺失以及基因的复制或扩增或杂交^[6-7]。

CYP2D6 无活性等位基因因不编码功能蛋白,导致酶活性丧失,如 CYP2D6*3、*4、*5、*6、*7、*8、*11、*12、*13、*14、*15、*16、*18、*19、*20、*21、*38、*40、*42、*44、*56 和 *62。酶活性降低的等位基因有 CYP2D6*10、*14、*17、*18、*36、*41、*47、*49、*50、*51、*54、*55 和 *57,是由于酶蛋白稳定性降低,阻断对底物的识别,降低酶与底物之间的亲和力,从而使酶活性明显下降。基本正常或活性增加的等位基因有 CYP2D6*2A、*17x2、*27、*35、*39、*41x2 和 *48。

CYP2D6 基因型分布表现出明显的种族差异,包括人群中特殊的基因突变和种族特异基因突变。CYP2D6*4 基因型是目前为止白人最常见的等位基因,大约占 20%~25%,而亚洲人仅 1%左右,非洲人约 6%~7%;中日韩等亚洲人群中 CYP2D6*10 基因型最为常见,大约占了 35%~55%,但白人却仅有 2%左右;CYP2D6*17 基因型普遍存在非洲黑种人,该基因型在白人中不存在,亚洲人中也较少见^[8]。CYP2D6 的三种基因型 CYP2D6*4、CYP2D6*10 和 CYP2D6*17 分别代表三种人群特殊基因。中国人常见的 CYP2D6 基因型是 CYP2D6*10,与野生型 CYP2D6 相比,其外显子 1 上 C188→T 的突变点引起蛋白酶第 34 位 Pro (P)变成 Ser(S),G4268→C 的碱基突变使 486 位的 Ser(S)变为 Thr(T),从而形成不稳定低活性的代谢酶^[9]。

1.2 CYP2D6 表型

根据个体对药物代谢能力不同,可将携带不同 CYP2D6 表型的个体分为 4 类:快代谢型(EM)、弱代谢型(PM)、中间代谢型(IM)和超快代谢型(UM)^[10]。快代谢型和超快代谢型的个体会由于快速代谢药物而使血药浓度下降过快而达不到理想的治疗效果。弱代谢型的个体会因为药物代谢缓慢而导致药物在体内的蓄积,增加发生毒副反应的风险,从而对药物使用的安全性和有效性都产生影响。通过测定代谢速率

或是测定代谢产物与原型药物比值,PM 型和 UM 型区别于 EM 型可以达到 5~15 倍的差别。

以 CYP2D6 为主要代谢酶的药物,在曲线下面积或是清除率方面会有较大的差异,快代谢型和慢代谢型之间具有较大的差异。如美沙芬 EM 和 PM 型差异巨大,相差可达 53 倍;托莫西汀两种代谢型的差异中度,清除率相差 3.5~10 倍;阿米替林则差异较小,一般相差不到 3 倍^[11-13]。

不同种族人群 CYP2D6 等位基因分布不同,导致 CYP2D6 代谢表型分布也具有明显的种族差异性,弱代谢型的发生率在白种人中占 5%~10%,阿拉伯人约为 7.1%,非洲人为 0%~5%,中国人约 1%^[4]。在中国人群中,不同民族间弱代谢型的发生频率也有一定的差异,如汉族为 0%~1%、藏族为 1.5%、维吾尔族为 0.63%、蒙古族为 0.81%、侗族为 0.8%、苗族为 0^[14]。

1.3 CYP2D6 基因型和代谢表型的关系

CYP2D6 基因型是影响酶活性的首要决定性因素^[6]。CYP2D6 代谢表型受基因型与个体因素两方面影响^[15]。首先,CYP2D6 表现出明显的基因依赖的表型多态性,CYP2D6*3、*4、*5 和 *6 无活性等位基因约占白人 PM 型的 97%^[16],因此白人弱代谢型比例较高,约占 6%^[17]。CYP2D6*4 基因型在亚洲人较少见,仅 1%左右,在非洲或非裔美洲人中约占 6%~7%,因此亚裔和非裔弱代谢型比例较低。其次,个体状态,包括药物吸收、生理、病理状态以及合并用药等情况可使基于基因型的表型发生变化。因此,CYP2D6 表型较之基因型更能反映代谢酶的实际活性状态和代谢能力。CYP2D6 酶基因多态性包含了基因型多态性和表型多态性。

2 CYP2D6 酶基因多态性与托莫西汀临床疗效的关系

Liang 等^[18]通过分析 24 种 CYP2D6 酶的催化活性差异,研究托莫西汀在健康中国人中的体外代谢的情况。该研究采用 UPLC/MS 测定托莫西汀的代谢产物 4-羟基托莫西汀。结果发现,与 CYP2D6*1 相比大部分变异型的清除率有显著改变。该研究中,CYP2D6*2 和 CYP2D6*10 两种典型的变异型增加该试验的可靠性。CYP2D6*10 对于托莫西汀的体外代谢产生最小的催化活性,表现为最小的清除。CYP2D6*2 介导野生型 50%的清除率。研究认为与野生型相比较,大多数的变异显著改变酶的催化活性。该研究通过分析托莫西汀的代谢产物来分析 CYP2D6 酶的 24 种等位基因改变,显著改变托莫西汀体外羟基化的清除速率。对 CYP2D6 酶活性的研究为药效学提供较好的参考,可以更好地理解药物剂量-临床疗效-药物耐受性方

面的关系,达到临床治疗的安全和有效目的。研究者认为 CYP2D6*10 等位基因作为中国人最常见的等位基因,对于托莫西汀的临床给药具有指导意义。

Cui 等^[19]研究 CYP2D6*10 等位基因改变对中国健康人群托莫西汀的药动学的影响。托莫西汀单剂量给药和多剂量给药达峰时间均约 1.5 h,半衰期大约 4 h。单剂量给药和多剂量给药在表观清除率、表观分布容积和半衰期是相似的,表明托莫西汀呈线性药代动力学特点。CYP2D6*10 纯合子型个体与其他快代谢型个体相比清除率降低 50%,但是在实验室数据和生命体征中没有临床显著变化。在安全性和耐受性方面各基因型也不存在显著性差异。研究者认为托莫西汀 80 mg/d 的剂量具有较好的耐受性。

David 等^[20]通过对托莫西汀临床试验的汇集数据,研究 CYP2D6 对儿童和青少年托莫西汀疗效、安全性和耐受性的影响。由于 CYP2D6 遗传变异或合用 CYP2D6 抑制剂,血浆托莫西汀的药物浓度可能发生变化。慢代谢型和快代谢型个体平均症状严重程度存在显著差异。慢代谢型个体更易出现心率和血压的改变,以及体重增加减少,也更易出现如食欲减退和震颤等一些不良事件。研究认为 CYP2D6 慢代谢型服用 1.8 mg/(kg·d)可能疗效更好,但对心血管方面的影响比使用同等剂量的快代谢型个体更大。方妍彤等^[21]对 111 例服用托莫西汀治疗 ADHD 的患者进行 CYP2D6 基因多态性和临床疗效进行研究,未发现单个多态性与托莫西汀治疗反应的关联($P>0.05$),单体型分析发现 GAC 单体型与缓解状态的关联有统计学意义,与有效状态的关联分析也发现 GAC 单体型与有效存在关联趋势,研究提示 CYP2D6 基因多态性可能与托莫西汀治疗 ADHD 的临床症状改善存在关联,尚需更大样本的验证。

3 实践与展望

在精神科药物治疗中,药物在有效性和安全性方面的个体差异较大。造成个体差异的原因包括疾病的病理特征、患者对药物的敏感程度和对药物代谢能力、清除能力的差异等。近年来,越来越重视基因和代谢对药物治疗个体差异的影响,基因型和临床疗效的相关性探讨也成为研究热点。

CYP450 酶系尤其是 CYP2D6 酶在药物的生物转化中起着重要的作用。个体在药物有效性和安全性方面表现出来的差异受到酶多态性的影响^[22]。CYP2D6 酶底物主要包括一些亲脂性药物,包括抗抑郁药、抗精神病药、抗心律失常药、止吐药、 β -受体阻断剂和阿片类药物等^[23]。CYP2D6 基因型是决定酶活性的首要

因素,其可以通过改变药物体内代谢、干扰中枢神经递质合成或再生等途径影响托莫西汀临床治疗效果。而 CYP2D6 表型受基因型、个体及环境因素共同影响,故能更加客观地反映 CYP2D6 酶的活性状态,直接对药物体内代谢和临床疗效产生影响。Chou 等^[24]报道 100 例住院患者 CYP2D6 表型与疗效的研究显示,在接受以 CYP2D6 为底物的药物治疗患者中,弱代谢型患者不良反应的发生率最高,中间代谢型患者不良反应发生率要高于快代谢型或超快代谢型患者。

在临床实践中,通过检测基因型明确个体代谢类型,结合患者身体状况,合并疾病以及联合用药情况选择药物治疗方案,可以避免药物治疗失败,节约治疗时间;结合药物治疗效应和不良反应,调整药物给药剂量,可以避免因治疗不足导致的以及过度治疗带来的不良反应以及资源的浪费。

童连等^[25]对中国儿童 ADHD 流行状况作 Meta 分析,共 33 篇论文纳入分析,结果显示,我国儿童 ADHD 总体发病率为 5.7%。近年来,ADHD 发病率呈逐渐上升趋势,如果治疗不及时或疗效不明显会给家庭和社会造成严重影响,如果能对患者症状进行及时有效的干预,则可明显改善患儿的学业和人际关系。目前认为,如果 ADHD 的诊断成立,并已影响患儿的各种功能,就应尽早采用药物治疗,争取药物治疗的最大疗效。

目前,国内尚缺乏对 ADHD 患者 CYP2D6 基因多态性分布的全面系统调查,CYP2D6 基因型和表型对托莫西汀体内代谢和临床疗效的影响也有待于进一步深入研究。探讨 CYP2D6 基因型、表型与托莫西汀临床疗效的相关性,并将药物浓度监测与药物基因组学相结合建立现代化的临床药物治疗监测手段,开展个体化用药新方向。

[参考文献]

- [1] Wolraich ML,Wibbelsman CJ,Brown TE,et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Adolescents: A Review of Diagnosis,Treatment,and Clinical Implications[J]. Pediatrics,2005,115(6):1734-1746.
- [2] Faries D,Wernicke J,Kelsey D,et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder;a randomized,placebo-controlled, dose-response study[J]. Pediatrics,2001,108(5):E83.
- [3] Ring BJ,Gillespie JS,Eckstein JA,et al. Identification of the human cyto-chromes P450 responsible for atomoxetine metabolism[J]. Drug Metab Dispos,2002,30:319-323.

- [4] Magnus IS, Sarah SC, Gomez A, et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects[J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 116(3): 496–526.
- [5] Zou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2009, 48(11): 689–723.
- [6] 徐艳娇, 龚森, 纪洪艳, 等. CYP2D6 基因多态性及其临床意义[J]. *医药导报*, 2012, 31(10): 1337–1340.
- [7] 朱志慧, 李树春, 徐斯凡. 药物代谢酶 CYP2D6 基因多态性及表型的研究进展[J]. *国际遗传学杂志*, 2009, 32(5): 354–359.
- [8] Johansson I, Oscarson M, Yue QY, et al. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: Characterization of variant CYP 2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation[J]. *Mol Pharmacol*, 1994, 46(3): 452–459.
- [9] Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants[J]. *Pharmacogenomics*, 2002, 3: 229–243.
- [10] Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry[J]. *Naunyn schmiedeberg's arch pharmacol*, 2004, 369(1): 23–37.
- [11] Breyer-Pfaff U, Pfandl B, Nill K, et al. Enantioselective amitriptyline metabolism in patients phenotyped for two cytochrome P450 isozymes[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1992, 52: 350–358.
- [12] Evans WE, Relling MV, Petros WP, et al. Dextromethorphan and caffeine as probes for simultaneous determination of debrisoquin-oxidation and N-acetylation phenotypes in children[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1989, 45: 568–573.
- [13] Farid NA, Bergstrom RF, Ziege EA, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tomozetone in normal subjects[J]. *J Clin Pharmacol*, 1985, 25: 296–301.
- [14] 熊丹, 熊玉卿. CYP2D6 基因多态性及对美托洛尔代谢的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(9): 1059–1064.
- [15] Preskorn SH, Kane CP, Lobello K, et al. Cytochrome P450 2D6 phenocopy is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine[J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(6): 614–621.
- [16] Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, et al. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences[J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 60: 284–295.
- [17] 李芹, 王睿, 郭雅, 等. 中国人群 CYP2D6 基因多态性对美托洛尔药代动力学的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2008, 13(7): 796–802.
- [18] Liang BQ, Zhan YY, Wang Y, et al. Effect of 24 Cytochrome P450 2D6 Variants Found in the Chinese Population on Atomoxetine Metabolism in vitro[J]. *Pharmacology*, 2016, 97: 78–83.
- [19] Cui YM, Teng CH, Pan AX, et al. Atomoxetine pharmacokinetics in healthy Chinese subjects and effect of the CYP2D6*10 allele[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(4): 445–449.
- [20] David M, Holly AR, Dustin DR. CYP2D6 and Clinical Response to Atomoxetine in Children and Adolescents With ADHD[J]. *Psychiatry*, 2007, 46(2): 242–251.
- [21] 方妍彤, 陈敏, 吉宁, 等. CYP2D6 基因多态性与托莫西汀治疗儿童注意缺陷多动障碍反应的关联研究[J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29(6): 401–406.
- [22] Apichaya P, Natchaya V, Nopphadol N, et al. CYP2D6 polymorphisms and their influence on risperidone treatment[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2016, 9: 131–147.
- [23] Niwa T, Murayama N, Yamazaki H. Comparison of cytochrome P450 2D6 and variants in terms of drug oxidation rates and substrate inhibition[J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(5): 412–435.
- [24] Chou WH, Yan FX, de Leon J, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2d6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2000, 20(2): 246–251.
- [25] 童连, 史慧静, 臧嘉捷. 中国儿童 ADHD 流行状况 Meta 分析[J]. *中国公共卫生*, 2013, 29(9): 1279–1283.

(收稿日期: 2017-11-16)