

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.010

基于药物基因组学的个体化用药对难治性抑郁症的疗效及安全性分析*

何金泉^{1,2}, 罗 均², 陈 婷¹, 张志旺¹, 李丽梅^{1△}

1. 湖南省郴州市第一人民医院临床心理科, 湖南郴州 423000; 2. 湘南学院第一临床学院, 湖南郴州 423000

摘 要: **目的** 探讨基于药物基因组学选药和基于循证医学选药对难治性抑郁症的疗效及安全性的差异。**方法** 选取 2021 年 12 月至 2022 年 11 月于郴州市第一人民医院就诊的难治性抑郁症患者 112 例作为研究对象, 采用随机数字表法分为基因导向选择抗抑郁药组(观察组, 52 例)与循证医学导向选择抗抑郁药组(对照组, 60 例)。观察组用采样刷无创采集口腔黏膜上皮细胞进行抗抑郁药物基因检测。对照组由指定医生根据《中国抑郁障碍防治指南 2017 年修订版》选择药物。使用 17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)在基线时及治疗后第 4、8 周末进行两组抗抑郁治疗疗效评估。使用治疗中需处理的抗抑郁药物不良反应量表在治疗后第 4、8 周末评定两组不良反应。**结果** 治疗 8 周后两组有效率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.218, P=0.897$)。两组治疗后第 4、8 周末 HAMD-17 减分率观察组均高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。重复测量方差分析结果显示, 两组 HAMD-17 评分存在时间效应及交互效应($P<0.05$)。与基线时相比, 治疗后第 4、8 周末两组 HAMD-17 评分均降低, 且治疗后第 8 周末低于治疗后第 4 周末, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组基线时、治疗后第 4 周末、治疗后第 8 周末均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组不良反应发生率高于观察组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 基因导向选择抗抑郁药在降低 HAMD-17 评分及减少药物不良反应方面优于循证导向选择抗抑郁药。

关键词: 药物基因组学; 个体化用药; 难治性抑郁症; 疗效; 安全性

中图法分类号: R749.4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)23-3461-04

Efficacy and safety analysis of pharmacogenomics-based personalized medication for treatment-resistant depression*

HE Jinquan^{1,2}, LUO Jun², CHEN Ting¹, ZHANG Zhiwang¹, LI Limei^{1△}

1. Department of Clinical Psychology, the First People's Hospital of Chenzhou in Hunan Province, Chenzhou, Hunan 423000, China; 2. The First Clinical College of Xiangnan University, Chenzhou, Hunan 423000, China

Abstract: **Objective** To compare the efficacy and safety of drug selection based on pharmacogenomics and evidence-based medicine for treatment-resistant depression. **Methods** A total of 112 patients with treatment-resistant depression in the First People's Hospital of Chenzhou from December 2021 to November 2022 were selected as the research objects, and were divided into gene-guided selection of antidepressants group (observation group, 52 cases) and evidence-based medicine-guided selection of antidepressants group (control group, 60 cases) according to random number table method. In observation group, oral mucosal epithelial cells were collected non-invasively by sampling brush for antidepressant gene detection. In control group, drugs were selected by designated doctors according to the Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Depressive Disorders 2017 Revision. Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-17) was used to evaluate the efficacy of antidepressant treatment at baseline and at the end of 4 and 8 weeks. Side effects were assessed by Treatment-managed Antidepressant Adverse Events scale at the end of 4 and 8 weeks. **Results** After 8 weeks of treatment, there was no significant difference in the effective rate between the 2 groups ($\chi^2=0.218, P=$

* 基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目(21C0711)。

作者简介: 何金泉, 男, 副主任医师, 主要从事抑郁症方面的研究。△ 通信作者, E-mail: happyshine2788@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231124.1531.002.html\(2023-11-27\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231124.1531.002.html(2023-11-27))

0.897)。The reduction rate of HAMD-17 scores in observation group was higher than that in control group at the end of 4 and 8 weeks after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$)。Repeated measures analysis of variance showed that there were time effects and interaction effects in HAMD-17 scores between the 2 groups ($P < 0.05$)。Compared with the baseline, the HAMD-17 scores of the 2 groups decreased at the end of 4 and 8 weeks of treatment, and the HAMD-17 scores at the end of 8 weeks of treatment were significantly lower than those at the end of 4 weeks of treatment ($P < 0.05$)。The observation group was lower than control group at baseline, 4 weeks and 8 weeks of treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$)。The incidence of adverse reactions in control group was higher than that in observation group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$)。**Conclusion** Gene-directed antidepressant selection is superior to evidence-based antidepressant selection in reducing HAMD-17 score and adverse drug reactions。

Key words: pharmacogenomics; individualized medication; treatment-resistant depression; efficacy; safety

难治性抑郁症 (TRD) 是指经两种或多种抗抑郁药足量且足疗程治疗后 17 项汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-17) 减分率 $< 20\%$ 的抑郁者。TRD 病程长、复发率高、致残率和病死率也较高, 服用抗抑郁药物是 TRD 的重要治疗方法。传统抗抑郁药物的选择主要参考抑郁障碍诊疗指南, 但是临床实践中 TRD 患者对抗抑郁药物的反应存在个体化差异, 药物基因组学 (PGx) 表明药物治疗效果的个体差异与转运体、药物作用受体、药物代谢酶的基因多态性有关^[1]。关于抑郁症药物相关基因多态性的研究目前多限于单个基因的多态性与疗效的相关性研究^[2-4], 尚无根据整体基因检测结果给出抗抑郁类药物选择提示并观察疗效及安全性的研究。本研究对目前国内外已达成共识的抗抑郁药物代谢、应答、不良反应相关的 27 个基因多态位点进行检测分型, 并根据患者对各类药物的代谢特点进行抗抑郁药物调整, 通过对比分析基因导向选择抗抑郁药和循证医学导向选择抗抑郁药的抗抑郁疗效及安全性差异, 探讨抗抑郁药物基因检测的临床应用价值, 从而为 TRD 患者实施精准的个体化治疗提供理论依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 12 月至 2022 年 11 月在郴州市第一人民医院 (以下简称“本院”) 就诊的 TRD 患者 112 例作为研究对象, 采用随机数字表法分为基因导向选择抗抑郁药组 (观察组, 52 例) 与循证医学导向选择抗抑郁药组 (对照组, 60 例)。观察组男 20 例, 女 32 例, 平均年龄 (32.54 ± 7.98) 岁, 平均病程 (60.98 ± 20.05) 个月; 对照组男 23 例, 女 37 例, 平均年龄 (32.10 ± 9.06) 岁, 平均病程 (61.30 ± 20.31) 个月。两组性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。纳入标准: (1)

符合国际疾病分类第 11 版 (ICD-11) 抑郁发作的诊断标准; (2) 至少经过两种不同的抗抑郁药物足量、足疗程 (6 周以上) 治疗且 HAMD-17 减分率 $< 20\%$ 。排除标准: (1) 合并严重躯体疾病; (2) 药物滥用; (3) 双相障碍家族史阳性。所有研究对象均知情同意本研究并签署知情同意书, 本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 药物基因组学检测 观察组使用采样刷无创采集口腔黏膜上皮细胞作为标本, 送至某基因公司进行药物基因组学检测, 该公司使用 MassARRAY DNA 飞行时间质谱基因分析系统对目前国内外已达成共识的抗抑郁药物代谢相关基因 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4)、应答相关基因 (ABCB1-1、SLC6A4、MC1R、GNB3、ADRA2A、DBH、FKBP5-I、FKBP5-II、HTR2A-III、NCAM1、REEP5、NRXN1、FKBP5、HTR1A、ABCB1-III)、不良反应相关基因 (ABCB1-I、CYP1A2-II、ABCB1-II、SACM1L、MDGA2、SLC6A4、ABCB1-III、BDNF、HTR2A) 的多态位点进行检测分型。

1.2.2 药物干预方案 观察组根据患者对各种抗抑郁药的代谢、应答、不良反应特点进行抗抑郁药物调整, 选用正常代谢、应答佳、不良反应小的抗抑郁药。对照组由指定医生根据《中国抑郁障碍防治指南 2017 年修订版》选择药物。

1.2.3 疗效评定 使用 HAMD-17 在基线时及治疗后第 4、8 周末进行抗抑郁疗效评估。HAMD-17 减分率 = $[(\text{基线分} - \text{该访视点得分}) / \text{基线分}] \times 100\%$ 。HAMD-17 减分率 $\geq 50\%$ 为有效, 减分率 $< 50\%$ 为无效。

1.2.4 安全性评估 在基线时及治疗后第 4、8 周末

进行血常规、肝肾功能检查和心电图检查;使用治疗中需处理的抗抑郁药物不良反应量表评定治疗后第 4、8 周末不良反应情况。

1.3 统计学处理 使用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理与统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多个时间点内的组间和组内差异比较采用重复测量方差分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。缺失数据用末次观测值结转法(LOCF)补充。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗 8 周后有效率比较 治疗后第 8 周末,根据 HAMD-17 减分率,观察组有效 27 例,无效 17 例,治疗有效率为 51.92%(27/52);对照组有效 29 例,无效 20 例,治疗有效率为 48.33%(29/60)。治疗 8 周后两组有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.218, P = 0.897$)。

2.2 两组治疗后第 4、8 周末 HAMD-17 减分率及两组基线时、治疗后第 4、8 周末 HAMD-17 评分比较 两组治疗后第 4、8 周末 HAMD-17 减分率观察组均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。重复测量方差分析结果显示,两组 HAMD-17 评分存在时间效应及交互效应($P < 0.05$)。与基线时相比,治疗后第 4、8 周末两组 HAMD-17 评分均降低,且治疗后第 8 周末低于治疗后第 4 周末,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组基线时、治疗后第 4 周末、治疗后第 8 周末均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组 HAMD-17 减分率比较($\bar{x} \pm s, \%$)			
时间	<i>n</i>	治疗后第 4 周末	治疗后第 8 周末
观察组	52	29.3±5.9	53.3±16.9
对照组	60	20.8±6.9	44.6±14.8
<i>t</i>		6.926	2.910
<i>P</i>		<0.001	0.004

表 2 两组 HAMD-17 评分比较($\bar{x} \pm s, \text{分}$)				
时间	<i>n</i>	基线时	治疗后第 4 周末	治疗后第 8 周末
观察组	52	28.19±3.84	20.19±5.31	12.08±3.91
对照组	60	28.27±4.16	22.41±5.33	14.57±4.86
<i>F</i> _{时间} / <i>P</i> _{时间}			784.601/<0.05	
<i>F</i> _{组间} / <i>P</i> _{组间}			4.397/<0.05	
<i>F</i> _{交互} / <i>P</i> _{交互}			6.184/<0.05	

2.3 两组安全性比较 治疗期间,两组血常规、肝功

能、肾功能、心电图未见明显异常。观察组主要发生的不良反应有视物模糊 2 例、口干 4 例、便秘 4 例、嗜睡 1 例、性功能障碍 5 例、震颤 1 例、心悸 1 例,不良反应发生率为 34.62%(18/52);对照组主要发生的不良反应有身体疲倦 2 例、直立性虚脱 1 例、震颤 2 例、头痛 1 例、头晕 1 例、心悸 2 例、出汗 1 例、视物模糊 3 例、口干 6 例、便秘 6 例、排尿障碍 1 例、嗜睡 3 例、性功能障碍 6 例,不良反应发生率为 58.33%(35/60)。对照组不良反应发生率高于观察组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.286, P = 0.012$)。

3 讨 论

TRD 即经过至少两种不同的抗抑郁药物足量、足疗程、规范化治疗后仍无明显改善的抑郁症^[5]。TRD 主要是通过抗抑郁药物治疗,但临床中不同 TRD 患者对同一种抗抑郁药物的疗效及不良反应存在个体差异。PGx 通过研究药物代谢酶、转运体和作用靶点的基因多态性对药代学与药效学的影响,可以提供个体化用药建议^[6]。本研究与其他开放性研究抗抑郁治疗的有效率基本一致^[7-8]。本研究提示观察组与对照组抗抑郁治疗的有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但治疗后第 4、8 周末 HAMD-17 减分率观察组均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。重复测量方差分析结果显示,两组 HAMD-17 评分存在时间效应及交互效应($P < 0.05$)。与基线时相比,治疗后第 4、8 周末两组 HAMD-17 评分均降低,且治疗后第 8 周末低于治疗后第 4 周末,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组基线时、治疗后第 4、8 周末均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与肖智林等^[9]基于药物基因组学导向向高血压个体化用药的临床研究结论相似,该研究提示观察组与对照组相比,血压达标率、舒张压降低幅度方面无显著差异,但在收缩压降低幅度方面的差异具有统计学意义。鉴于目前各国的 PGx 指南还不够详细、可操作性不强^[10],且各国指南间意见的不一致性给临床决策带来困难,进而可能影响治疗效果^[11]。基因多态性可能存在地区、种族的差异,国外的指南并不能全部适用于中国人群^[12],参照国外 PGx 结果指导我国 TRD 的治疗临床意义可能会降低。PGx 是从遗传学角度探讨抗抑郁治疗的效果,但抗抑郁治疗的效果同时受患者的种族、年龄、疾病状态、药物相互作用、性格、社会支持、应激事件等多因素影响^[13]。本研究提示对照组不良反应发生率高于观察组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应主要表现为口干、便秘、嗜睡、性功能障碍。PGx 通过代谢相关基因分为快代谢型、中间代谢型、慢代谢型,为降低药物不良反应优选

中间代谢型药物,如结合临床需使用快代谢型药物则使用较高剂量,如需使用慢代谢型药物则使用较低剂量。

综上所述,基于 PGx 的个体化用药对 TRD 治疗的有效率无明显改善,但可提高治疗后第 4、8 周末 HAMD-17 减分率及减少药物不良反应发生率。本研究样本仅 112 例,研究周期仅 8 周,还需大样本、多中心、长期随访研究进一步探讨基于 PGx 的个体化用药对 TRD 的疗效及安全性。

参考文献

[1] HAUFROID V, PICARD N. Pharmacogenetics biomarkers predictive of drug pharmacodynamics as an additional tool to therapeutic drug monitoring [J]. Ther Drug Monit, 41(2):121-130.

[2] 钱兴山, 张新风, 涂哲明, 等. 依据 ADRA2A 和 MDGA2 基因多态性指导米那普仑治疗抑郁症的疗效观察[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(10):675-679.

[3] 张云飞, 徐炳欣, 赵艳, 等. CYP2C19 基因多态性对西酞普兰治疗急性心肌梗死后抑郁的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(4):287-292.

[4] CZERWENSKY F, LEUCHT S, STEIMER W. CYP1A2 * 1D and * 1F polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations [J]. Ther Drug Monit, 37(2):152-160.

[5] GAYNES B N, LUX L, GARTLEHNER G, et al. Defining treatment-resistant depression[J]. Depressi Anxiety, 2020, 37(2):134-145.

[6] 谢秋芬, 种姗, 胡琨, 等. 国内外药物基因组学相关指南的现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(16):1954-1957.

[7] DOREE J P, ROSIERS J D, LEW V, et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium[J]. Curr Med Res Opin, 2007, 23(2):333-341.

[8] CHEON E J, LEE K H, PARK Y W, et al. Comparison of the efficacy and safety of aripiprazole versus bupropion augmentation in patients with major depressive disorder unresponsive to selective serotonin reuptake inhibitors: A randomized, prospective, open-label study[J]. J Clin Psychopharmacol, 2017, 37(2):193-199.

[9] 肖智林, 楚志文, 杨梅, 等. 药物基因组学导向高血压个体化用药的临床研究[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(10):850-854.

[10] SHULDINER A R, RELLING M V, PETERSON J F, et al. The Pharmacogenomics research network translational pharmacogenetics program: overcoming challenges of real-world implementation[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(2):207-210.

[11] GUO C X, XIE X X, LI J G, et al. Pharmacogenomics guidelines: Current status and future development [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2019, 46(8):689-693.

[12] SANTOS P C J L, MARCATTO L R, DUARTE N E, et al. Development of a pharmacogenetic-based warfarin dosing algorithm and its performance in Brazilian patients: highlighting the importance of population-specific calibration[J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(8):865-876.

[13] 张志沛. 首发重性抑郁障碍急性期抗抑郁药物疗效的影响因素分析[D]. 广州:南方医科大学, 2021.

(收稿日期:2023-02-11 修回日期:2023-08-15)

(上接第 3460 页)

某医院 2019—2022 年儿童流感门诊流行性感胃筛查与监测分析[J]. 传染病信息, 2023, 36(2):159-162.

[10] ESCANDELL RICO F M, PÉREZ FERNÁNDEZ L, MACIÁ SOLER L, et al. Effectiveness of influenza vaccine in preventing severe influenza[J]. J Healthc Qual Res, 2022, 37(4):201-207.

[11] ESCANDELL RICO F M, PÉREZ FERNÁNDEZ L. Effectiveness of the influenza vaccine in the prevention of influenza in people over 65 years of age[J]. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2023, 58(1):3-7.

[12] OLSON S M, NEWHAMS M M, HALASA N B, et al. Vaccine effectiveness against life-threatening influenza illness in US children [J]. Clinical Infectious Diseases, 2022, 75(2):230-238.

[13] GROHSKOPF L A, BLANTON L H, FERDINANDS J M, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices United States, 2022-2023 influenza season[J]. MMWR RECOMM REP, 2022, 71(1):1-28.

[14] Committee on infetctious diseases: recommendations for prevention and control of influenza in children, 2022-2023 [J]. PEDIATRICS, 2022, 150(4):1-10.

[15] SAMBALA E Z, COOPER S, SCHNIDT B M, et al. Role of vaccines in preventing influenza in healthy children[J]. SAMJ S AFR MED J, 2021, 111(3):206-207.

(收稿日期:2023-06-06 修回日期:2023-10-08)