

· 论著 ·

CYP1A2 酶基因多态性与奥氮平治疗老年性痴呆精神行为症状疗效的关联性

丁燕莉 徐韩 陈剑华

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年二科(丁燕莉、徐韩), 门诊部(陈剑华)

通信作者: 徐韩, Email: JBSJ8102@126.com; 陈剑华, Email: chenjhv@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.03.001

【摘要】目的 探讨细胞色素P450 1A2(CYP1A2)酶基因多态性与奥氮平治疗老年性痴呆患者精神行为症状(BPSD)疗效的相关性。**方法** 入组57例伴有严重BPSD的老年性痴呆患者, 给予奥氮平治疗8周, 治疗前后测定神经精神问卷(NPI)以评定疗效、简易精神状态检查量表(MMSE)评定认知功能变化, 药物副反应量表(TESS)评定药物不良反应, 同时测定体重、腹围、血压、血糖、糖化血红蛋白、血脂、胆碱酯酶、血清胱抑素、血清垂体泌乳素等代谢相关指标及奥氮平血药浓度; 采用荧光原位杂交技术检测CYP1A2酶基因C734A多态性(AA型、AC型及CC型)。**结果** 共有50例患者完成研究。3种基因型NPI患者总分及照料者总分评分在治疗结束后均显著下降, 但3种基因型之间的NPI总评分减分差异均无统计学意义。3种基因型之间TESS分值、认知功能、代谢相关不良反应及血药浓度差异亦无统计学意义。**结论** CYP1A2酶基因多态性与奥氮平治疗老年性痴呆患者BPSD的疗效无明显相关性。

【关键词】 痴呆; BPSD; 奥氮平; CYP1A2酶; 基因多态性

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81501154)

Association between polymorphisms of CYP1A2 gene and olanzapine in treating senile dementia patients with behavioral and psychological symptoms

Ding Yanli, Xu Han, Chen Jianhua

Geriatric Department II, Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Ding YL, Xu H); Outpatient Department, Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Chen JH)

Corresponding authors: Xu Han, Email: JBSJ8102@126.com; Chen Jianhua, Email: chenjhv@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the relationship between polymorphism of cytochrome P450 (CYP) 1A2 gene and the efficacy of olanzapine in the treatment of senile dementia patients with behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). **Methods** A total of 57 Alzheimer disease patients with severe BPSD were enrolled in the study and given olanzapine for eight weeks. The Neuropsychiatric Inventory (NPI) questionnaire was applied to evaluate the curative effect, Mini-mental State Examination (MMSE) for cognition change, and Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) for adverse drug reactions before and after treatment. At the same time, body weight, abdominal circumference, blood pressure, blood glucose, HbA1c, blood lipids, cholinesterase, serum cystatin, serum pituitary prolactin and other metabolites related indicators and olanzapine plasma concentration were measured. CYP1A2 gene polymorphism (AA, AC and CC type) was detected by fluorescence in situ hybridization (FISH). **Results** A total of 50 patients completed the study. The NPI total scores of patients and caregivers in three genotype groups decreased significantly after the treatment. However, there was no significant difference among the three genotypes in NPI total score. There was no significant difference in TESS score, cognitive function, metabolic-related side effects and plasma concentration among the three genotypes. **Conclusions** There was no significant association between CYP1A2 gene polymorphism and the efficacy of olanzapine treatment of senile dementia patients with BPSD.

【Key words】 Dementia; Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD); Olanzapine; CYP1A2; Gene polymorphism

Fund Programs: National Natural Science Youth Foundation of China (81501154)

痴呆是一类以认知障碍为主要临床特征的病症。在整个痴呆疾病的过程中, 经常出现各种精神

行为症状(BPSD), 这不仅是痴呆的护理难点, 还会对患者躯体及认知有进一步的损伤^[1]。针对老年性

痴呆患者BPSD经常采用的治疗方法是使用抗精神病药物,美国FDA支持应用非典型抗精神病药物来治疗BPSD^[2]。奥氮平作为非典型抗精神病药物的代表,近几年国内有相当多的研究肯定了其治疗老年性痴呆伴发BPSD的疗效及安全性^[3-4]。但其使用的安全性尚存在争议。

奥氮平主要经过肝脏CYP1A2酶代谢,CYP1A2酶基因多态性作为一个预测因子,对奥氮平血清浓度有显著影响,血药浓度又与治疗效果相关,进而可能与临床治疗的决策相关^[5]。CYP1A2基因位于15号染色体,长约7.8 kb,含有7个外显子和6个内含子^[6]。Sachse等^[7]发现在内含子1转录起始点下游734位存在单核苷酸C→A多态性,并且C等位基因纯合子的CYP1A2活性较A纯合子低,同时该位点多态性较好,因此该多态性适合选为遗传学研究的标记位点。所以本研究分析CYP1A2酶基因C734A多态性与奥氮平治疗老年性痴呆患者BPSD疗效及不良反应的相关性,以期探索奥氮平治疗BPSD疗效好和不良反应少的基因型,实现更个体化的精准治疗。

对象与方法

1. 研究对象:选择上海市精神卫生中心闵行院区2016年5月—2017年8月的老年住院患者,符合ICD-10阿尔茨海默病性痴呆及血管性痴呆的诊断标准,并且伴有BPSD。获得监护人知情同意,入组研究对象57例,予奥氮平治疗观察8周,其中7例因中途出院而脱落,最后完成50例。其中男性15例,女性35例;年龄61~92岁,平均年龄(78.82±7.29)岁;初中以下(含初中)学历29例,初中以上学历21例;皆为汉族;痴呆病程1~12年,平均(5.52±3.37)年。

2. 方法:(1)用药方法:治疗期间绝对禁烟,给予奥氮平治疗8周,起始剂量为2.5~5 mg/d,病房医生根据患者病情变化调整剂量,最大剂量可达到20 mg/d。观察期间合并的促智药如多奈哌齐、美金刚等剂量保持不变,不合并其他抗精神病药物,可酌情使用助眠药物(如佐匹克隆、右佐匹克隆),不使用苯二氮草类药物,治疗躯体基础疾病的药物如降压药、降糖药正常使用。(2)疗效和不良反应评定方法:老年性痴呆患者的BPSD使用神经精神病学量表(NPI)评定,分别对患者及照料者测定,认知功能的变化使用MMSE量表评定,测定由经过NPI、MMSE量表培训及一致性评定的病房医师完成;治疗结束时评定TESS量表;记录治疗前后体重、腹围、血压,测定治疗前、治疗2周、4周、8周的奥氮平血药浓度、血

糖、糖化血红蛋白、血脂、胆碱酯酶、血清胱抑素、血清垂体泌乳素等以评定代谢不良反应。(3)CYP1A2酶基因C734A多态性的检测:采集研究对象外周静脉全血2~3 ml,放入EDTA抗凝紫管中,用PHARM-GENE 01 SNP分析保存液于0~4℃保存,从血液样本中富集白细胞,取PHARM-GENE 200 SNP分析样本处理试剂,采用荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术测定CYP1A2酶基因C734A的多态性(AA型、AC型及CC型)。

3. 统计学方法:基因型的Hardy-Weinberg平衡检验采用HWE软件。统计分析采用SPSS 23.0完成,对于不同基因型组间一般人口学资料比较,除性别、文化程度采用 χ^2 检验外,其他均采用单因素方差分析。不同基因型组间NPI、TESS及治疗前后各疗效指标变化、变化率比较采用单因素方差分析,不同基因型组间MMSE数据为非正态分布,采用Kruskal-Wallis检验;同一基因型组内治疗前后NPI、MMSE、各代谢指标比较采用配对 t 检验;不同疗效组间基因型和等位基因频率比较采用 χ^2 检验;疗效指标及其可能影响因素的关系采用多元线性回归分析。不同基因型组间各代谢指标及其治疗前后变化、变化率比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线特征:50例患者,按不同基因型分为3组,AA型24例,AC型19例,CC型7例,3组之间基线特征比较结果:社会人口学(性别、年龄、文化程度、民族)、疾病及治疗相关(痴呆病程、入院NPI、MMSE量表分值)、代谢相关(体重、身高、血压、腹围、血脂、血糖、糖化血红蛋白、胆碱酯酶、血清胱抑素),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 3组患者及照料者NPI评分比较:见表1。3组患者NPI总分值及照料者NPI总分值治疗前后差异均有统计学意义($P < 0.01$),但3组之间差异无统计学意义。

3. 3组患者治疗前后MMSE评分比较:50例患者治疗前后认知功能无显著改变,AA型MMSE差值为-1.21(-2.00, 0)分,AC型为-2.47(-4.00, 0)分,CC型为-2.00(-3.00, 0)分,3组间差异无统计学意义($\chi^2=0.960, P=0.619$)。

4. 治疗剂量及血药浓度的比较:3组之间治疗2周、4周、8周的治疗剂量及血药浓度差异皆无统计学意义。

5. 不良反应的比较:3组之间TESS的行为毒性

表1 3组患者及照料者NPI评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	患者				照料者			
		治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
全体	50	41.53 ± 10.90	13.45 ± 6.88	20.789	<0.001	20.65 ± 5.83	6.88 ± 3.03	20.048	<0.001
AA型	24	39.33 ± 12.48	12.96 ± 7.60	12.520	<0.001	20.08 ± 6.98	6.79 ± 3.26	11.932	<0.001
AC型	19	44.47 ± 8.85	13.17 ± 5.46	16.463	<0.001	22.11 ± 5.10	6.67 ± 2.47	15.976	<0.001
CC型	7	43.00 ± 9.97	15.86 ± 8.07	7.337	<0.001	20.29 ± 4.54	7.71 ± 3.77	7.385	<0.001
F值		1.228	0.494			0.635	0.312		
P值		0.302	0.613			0.534	0.734		

分项差异有统计学意义[AA型:(0.42 ± 0.72)分, AC型:(1.16 ± 1.01)分, CC型:(0.43 ± 0.79)分, $F=4.432$, $P=0.017$],但其他分项及TESS总分差异均无统计学意义。50例患者治疗前后体重、腹围、血压、血糖、血脂等内分泌指标差异无统计学意义,3组间的代谢不良反应比较,差异亦无统计学意义。

6.多元线性回归分析:见表2。以NPI减分(治疗后NPI-基线NPI)为因变量,CYP1A2基因型、病程、治疗期间平均用量剂量、入院NPI评分为自变量进行多元线性回归分析,发现入院NPI评分的偏回归系数 $t=7.906(P<0.001)$ 。

表2 多元线性回归分析结果

项目	B值	S.E.	β值	t值	P值
常量	-1.561	4.670	-	-0.334	0.740
CYP1A2基因型	-0.142	1.382	-0.010	-0.103	0.918
病程	0.059	0.288	0.020	0.206	0.838
入院NPI评分	0.720	0.091	0.781	7.906	<0.001
平均用药剂量	-0.003	0.259	-0.001	-0.013	0.989

注: $R^2=0.605$, $F=17.204$, $P<0.001$

讨论

奥氮平作为非典型抗精神病药物主要作用于多巴胺和5-羟色胺等多种受体,其药代动力学表现出较大的个体间变异。Sachse等^[7]的研究结果CYP1A2酶基因C734A的AA型因其增加奥氮平代谢,建议适当增加剂量,而CC型及AC型则建议常规剂量即可。本研究从基因多态性水平在老年性痴呆患者群体中探索奥氮平治疗BPSD的个体化治疗,研究结果表明CYP1A2酶基因的多态性在临床疗效、药物剂量及血药浓度结果差异均无统计学意义。

奥氮平在人体内的代谢产物至少有10种,3种主要氧化代谢途径为羟化、N-氧化和N-去甲基化,Ring等^[8]的研究通过肝微粒体和重组酶实验表明,CYP1A2是介导N-去甲基奥氮平的生成。但该酶也

仅占肝P450酶系统的15%^[9]。可见CYP酶对奥氮平氧化代谢的作用有限^[10],这与在精神分裂症群体中的研究结果一致。Klein等^[11]的研究结果也支持基因多态性对体内CYP1A2活性的贡献可能不太大。

另一方面,可能与老年人群药代动力学的特征有关。Benedetti等^[12]的研究表明老年人群CYP1A2酶的活性不受年龄影响,但老年人群水溶性药物分布容积减小,血药浓度增加,脂溶性药物分布容积增加,药物半衰期延长,药物蛋白结合率低,血中游离药物增加,肝脏对药物的代谢转化能力降低,药物的生物利用度增高,肝脏负担加重^[13]。且老年人常常合并多种慢性疾病,衰老和疾病共同导致生理功能减退,从而降低了衰老的机体对药物的利用、代谢和排泄等能力,也改变了衰老的机体对药物的敏感性,这与老年人用药的“暂时原则”“择时原则”“及时停药原则”相符^[14],也是短期抗精神病药物治疗更获推崇的原因。

在奥氮平治疗BPSD的疗效方面,本研究中对3个基因组患者及照顾者的总分统计分析,肯定了奥氮平对于BPSD的疗效,但3个基因组之间差异无统计学意义。在不良反应方面,奥氮平主要的不良反应为代谢不良反应,包括血脂、血糖、肥胖等,本研究治疗8周后对于代谢不良反应的结果为阴性,这为奥氮平治疗BPSD安全性增加了一个肯定的支持证据,但治疗8周后,奥氮平会增加患者糖、脂代谢紊乱风险^[15],更长期使用奥氮平对代谢不良反应和增加脑卒中发生率^[16]等仍是需要考虑的因素。另有证据支持使用美金刚、多奈哌齐、丙戊酸镁等药物8周以上对BPSD亦有肯定疗效^[17-18],考虑后续治疗中可以对奥氮平减量甚至停用,仅作为急性期治疗为主。美国精神病学会(APA)关于痴呆患者激越的治疗共识中也提到抗精神病药物使用不超过4个月^[19]。TESS中行为毒性发生率较高,但老年患者本身便秘高发^[20],且临床医生给予对症处理后即可缓解,对用药的依从性影响不大;另对于另一酶基因片段多态性及副反应之间关系后续研究有进一步讨论。

总之,本研究表明奥氮平短期治疗老年性痴呆患者的BPSD疗效确切,不良反应少,CYP1A2酶基因多态性与临床疗效、奥氮平血药浓度和不良反应无相关性,以后研究可以从影响奥氮平临床效应的其他相关代谢基因方面进行探索。

志谢 感谢姚灏对本研究临床指导及后期数据处理分析的帮助,感谢苏宁、钱时兴在临床样本数据收集过程中的工作

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究实施、资料收集、论文撰写及修订为丁燕莉,调查设计及论文审校为徐韩、陈剑华

参 考 文 献

- [1] Nagata T, Nakajima S, Shinagawa S, et al. Baseline Predictors of Antipsychotic Treatment Continuation and Response at Week 8 in Patients with Alzheimer's Disease with Psychosis or Aggressive Symptoms: An Analysis of the CATIE-AD Study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(1): 263-272. DOI: 10.3233/JAD-170412.
- [2] Gareri P, De Fazio P, Manfredi VG, et al. Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34(1): 109-123. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182a6096e.
- [3] 季燕,王展航,任利民.奥氮平治疗老年性痴呆患者精神行为症状的疗效观察[J].*中国全科医学*, 2012, 15(21): 2456-2457. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.07.111.
Ji Y, Wang ZH, Ren LM. Clinical efficacy of olanzapine in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia in senile patients[J]. *Chin Gen Prac*, 2012, 15(21): 2456-2457.
- [4] 古淑敏,陈非,曹国兴.美金刚联合奥氮平治疗伴发精神行为症状的老年痴呆临床研究[J].*中国药业*, 2017, 26(4): 46-49. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2017.04.013.
Gu SM, Chen F, Cao GX. Clinical study of memantine combined with olanzapine in treating senile dementia with behavioral and psychological symptoms[J]. *China Pharm*, 2017, 26(4): 46-49.
- [5] Söderberg MM, Dahl ML. Pharmacogenetics of olanzapine metabolism[J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(11): 1319-1336. DOI: 10.2217/pgs.13.120.
- [6] 曹莉萍,李焯,老帼慧,等. CYP1A2基因C734A多态性和奥氮平临床效应的关联研究[J].*中国神经精神疾病杂志*, 2006, 32(6): 518-522. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2006.06.008.
Cao LP, Li X, Lao GH, et al. Association study of C734A polymorphism of cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and clinical response of olanzapine[J]. *Chin J Nervous Mental Dis*, 2006, 32(6): 518-522.
- [7] Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, et al. Functional significance of a C->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 47(4): 445-449.
- [8] Ring BJ, Catlow J, Lindsay TJ, et al. Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 276(2): 658-666.
- [9] Shirley KL, Hon YY, Penzak SR, et al. Correlation of cytochrome P450(CYP)1A2 activity using caffeine phenotyping and olanzapine disposition in healthy volunteers[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(5): 961-966. DOI: 10.1038/sj.npp.1300123.
- [10] 于靖,李文标,陈小平等.细胞色素P4501A2活性与奥氮平代谢的相关性研究[J].*中国临床药理学杂志*, 2009, 25(3): 239-241. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2009.03.012.
Yu J, Li WB, Chen XP, et al. Study on correlation of cytochrome P4501 A2 activity with olanzapine disposition in healthy volunteers[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2009, 25(3): 239-241.
- [11] Klein K, Winter S, Turpeinen M, et al. Pathway-Targeted Pharmacogenomics of CYP1A2 in Human Liver[J]. *Front Pharmacol*, 2010, 1: 129. DOI: 10.3389/fphar.2010.00129.
- [12] Benedetti MS, Whomsley R, Canning M. Drug metabolism in the paediatric population and in the elderly[J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(15/16): 599-610. DOI: 10.1016/j.drudis.2007.06.011.
- [13] 陈敏敏,郑松柏.老年人药代动力学的特点[J].*老年医学与保健*, 2011, 17(3): 189-191. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2011-03-20.
Chen MM, Zheng SB. Characteristic of pharmacokinetics in the elderly[J]. *Geriatrics Health Care*, 2011, 17(3): 189-191.
- [14] 蹇在金.老年人临床用药特点[J].*岭南心血管病杂志*, 2011, 17(3): 183-187. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2011.03.006.
- [15] 白树存.不同药物治疗老年精神分裂症疗效及对糖脂代谢的影响[J].*西南国防医药*, 2016, 26(9): 975-977. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0188.2016.09.006.
Bai SC. Effects of different drugs on treatment of elderly schizophrenia and on glucolipid metabolism[J]. *Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China*, 2016, 26(9): 975-977.
- [16] 吴亦影,施念玮,倪秀石.抗精神病药治疗老年期痴呆患者精神行为症状的心脑血管风险[J].*中国新药与临床杂志*, 2015(9): 661-665. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2015.09.004.
- [17] Ishikawa I, Shinno H, Ando N, et al. The effect of memantine on sleep architecture and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2016, 28(3): 157-164. DOI: 10.1017/neu.2015.61.
- [18] Corbett A, Smith J, Creese B, et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2012, 14(2): 113-125. DOI: 10.1007/s11940-012-0166-9.
- [19] American Psychiatry Association. American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia[M]. New York: American Psychiatric Association Publication, 2016.
- [20] 胡晓霞,汤莹,陈雪祎,等.老年人慢性便秘相关因素的研究进展[J].*中华现代护理杂志*, 2017, 23(20): 2688-2691. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2907.2017.20.029.
Hu XX, Tang Y, Chen XY, et al. Research progress of influencing factors of chronic constipation in elderly people[J]. *Chin J Mod Nurs*, 2017, 23(20): 2688-2691.

(收稿日期: 2018-01-25)

(本文编辑: 赵静姝)