

· 论著 ·

CYP3A4基因多态性对精神分裂症患者齐拉西酮血药浓度的影响*

钟彩妮¹ 曾环思^{2,*} 蒋家兵² 王裕锋² 钟易霖² 彭陈陈²

1.深圳市康宁医院/深圳市精神卫生中心药学部 (广东 深圳 518020)

2.深圳市康宁医院/深圳市精神卫生中心生化与药学实验室(广东 深圳 518020)

【摘要】目的 研究细胞色素P450酶 3A4(CYP3A4)基因多态性对精神分裂症患者齐拉西酮血药浓度的影响。**方法** 纳入70例精神分裂症患者使用齐拉西酮治疗, 采用聚合酶链反应-限制性内切片片段长度多态性法(PCR-RFLP)进行CYP3A4基因分型测定, 高效液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)测定齐拉西酮稳态谷浓度, 单因素方差分析比较不同基因型组间血药浓度的差异, 多元线性回归分析各协变量如性别、年龄、体重、剂量、合并用药、基因分型与齐拉西酮血药浓度的关系。**结果** 70例患者中, 男性组与女性组、<30岁组与≥30岁组、单一用药组与合并用药组间齐拉西酮血药浓度和浓度剂量比(C/D)无显著差异($P>0.05$); CYP3A4 *1G和*18B等位基因突变频率为25.71%和1.43%, *18B AA组与AG组、*1G CC组与CT组, CC组与TT组间血药浓度和C/D无显著差异($P>0.05$), *1G TT组齐拉西酮C/D较CT组高, 分别为 $(2.44\pm1.02)\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{d}$ 和 $(1.12\pm0.69)\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{d}$ ($P<0.05$); 多元线性回归分析调整后 $R^2=0.503$ ($P<0.001$), 剂量与血药浓度存在显著正相关, CYP3A4 *1G TT型患者的血药浓度较CC型患者高35.40%($P<0.05$)。**结论** CYP3A4基因多态性可影响齐拉西酮血药浓度, 结合基因多态性和血药浓度能更好的实现个体化用药。

【关键词】 齐拉西酮; CYP3A4; 基因多态性; 血药浓度

【中图分类号】 R749.3

【文献标识码】 A

【基金项目】 广东省高水平临床重点专科(深圳市配套建设经费)资助项目(SZGSP013);
深圳市卫生计生系统科研项目(SZFZ2018039)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.12.002

Influence of CYP3A4 Gene Polymorphisms on Plasma Drug Concentration of Ziprasidone in Schizophrenia Patients*

ZHONG Cai-ni¹, ZENG Huan-si^{2,*}, JIANG Jia-bing², WANG Yu-feng², ZHONG Yi-lin², PENG Chen-chen².

1.Department of Pharmacy, Shenzhen Kangning Hospital & Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

2.Biochemistry and Pharmacy Laboratory, Shenzhen Kangning Hospital & Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To study the effect of cytochrome P450 enzyme 3A4(CYP3A4) gene polymorphism on the blood concentration of ziprasidone in patients with schizophrenia. **Methods** 70 schizophrenia patients received treatment of ziprasidone, and the CYP3A4 (rs2242480, rs28371759) gene polymorphism were detected with PCR-RFLP. The steady-state plasma concentration of ziprasidone was detected by HPLC-MS/MS. The differences between the groups were tested by using single factor analysis of variance, and multiple linear regression was used to analyze the effects of sex, age, body weight, dosage, drug combination and gene polymorphism on plasma drug concentration. **Results** Among 70 patients, there was no significant difference in the corrected concentration-dose ratio (C/D) of ziprasidone between male group and female group, <30 age group and ≥30 age group, single drug group and combination group, respectively($P>0.05$). The gene frequencies of *1G and *18B were 25.71% and 1.43% respectively. The C/D of ziprasidone in patients with CYP3A4*1G TT genotype group was significantly higher than that with CYP3A4*1G CT group, which were $(2.44\pm1.02)\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{d}$ and $(1.12\pm0.69)\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}\cdot\text{d}$ respectively ($P<0.05$). Multiple linear regression showed that after the adjustment of $R^2=0.503$ ($P<0.001$), there was a significant positive correlation between dosage and plasma drug concentration ($P<0.01$). The plasma drug concentration of CYP3A4*1G TT group was 35.40% higher than that of CC group ($P<0.05$). **Conclusion** CYP3A4 gene polymorphism can affect the blood concentration of ziprasidone. Combining gene polymorphism and blood concentration monitoring can better realize individualized medication.

Keywords: Ziprasidone; CYP3A4; Gene Polymorphism; Plasma Drug Concentration

齐拉西酮是新型的非典型抗精神病药, 用于精神分裂症的急性期和维持期的治疗, 疗效确切, 锥体外系及代谢综合征相关的不良反应少^[1-2]。齐拉西酮药物浓度个体间差异相差几倍至几十倍, 影响药物在体内代谢的因素复杂且尚未明确。齐拉西酮在体内主要经肝脏细胞色素P450(CYP450)3A4酶氧化代谢, 个体间遗传背景的差异可能是影响齐拉西酮血药浓度的原因之一^[3-4], 因此, 本研究旨在研究CYP3A4基因多态性对精神分裂症患者齐拉西酮血药浓度的影响, 为临床个体化用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2018年1月1日至2020年6月30日深圳市康宁医院治疗的符合入排标准的精神分裂症患者70例为研究对象。本方案经深圳市康宁医院伦理委员会批准, 所有患者或家属签署知情同意书。

入组标准: 诊断为精神分裂症; 年龄在18~60岁; 使用齐拉西酮治疗; 排除标准: 入组6周内曾使用长效抗精神病药物者; 既往氯氮平常规治疗无效或极其躁动者; 妊娠期或哺乳期妇女; 肝功能异常及其他严重躯体疾病者; 有心电QT间期(QTc)延长或给药前QTc ≥ 450ms者; 治疗期间合并使用CYP3A4抑制剂或诱导剂。

1.2 方法 入组患者给予齐拉西酮治疗, 初始剂量为 $40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 每隔1~3d增量一次, 增量幅度为 $40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 主治医师根据患者临床需求调整齐拉西酮给药剂量, 推荐剂量为 $120\sim160\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。血药浓度检测: 治疗大于两周监测齐拉西酮稳态谷浓度, 清晨给药前抽取静脉血5 mL, 采用本实验室日常检测齐拉西酮的方法, 取上层血清, 乙腈蛋白沉淀, 高速离心, 取上清样本于岛津公司LC-MS/MS 8040检测。同一患者多次测量血药浓度选择最后一次测量的结果进行比较, 不同剂量以剂量校正, 即浓度剂量比(C/

【第一作者】钟彩妮, 女, 副主任药师, 主要研究方向: 临床药学研究。Email: zcn6615@21cn.com

【通讯作者】曾环思, 男, 副主任药师, 主要研究方向: 药理学研究。Email: zenghuansi@163.com

D)=血药浓度/剂量。

基因测序：清晨抽取静脉全血2 mL，置-80℃低温冰箱保存，干冰运输，CYP3A4基因检测由广州基迪奥生物科技有限公司完成。采用PRIMER PLEX2进行引物设计，PCR方式纯化，天根生化磁珠试剂盒提取DNA，PCR扩增后，使用ABI 3730XL测序仪测序检测位点为CYP3A4*1G(rs2242480，C>T)和CYP3A4*18B(rs28371759，A>G)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行分析，定量数据结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，服从正态分布采用t检验和单因素方差(One-way ANOVA)分析，不服从正态分布采用非参数(Kruskal Wallis)检验；定性资料以例数和百分率(%)表示，用 χ^2 检验比较；基因多态性用 χ^2 检验进行Hardy-Weinberg(HW)平衡检验；采用多元线性回归分析各协变量对齐拉西酮血药浓度的影响。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入70例精神分裂症患者，年龄为(34.51 ± 11.47)岁，体重(57.86 ± 7.83) kg，给药剂量(79.14 ± 33.95)mg·d⁻¹，齐拉西酮血药浓度范围(13.0~415.5)ng·mL⁻¹，平均为(100.35 ± 82.66)ng·mL⁻¹，C/D为(1.23 ± 0.73)ng·mL⁻¹·mg⁻¹·d。

2.2 CYP3A4基因多态性 患者CYP3A4 *1G基因突变频率为25.71%，经检验，符合HW平衡($\chi^2=0.155$ ， $P>0.05$)；CYP3A4 *18B基因突变频率为1.43%，符合HW平衡($\chi^2=0.015$ ， $P>0.05$)，表明本研究纳入的样本具有代表性。

2.3 影响齐拉西酮血药浓度的单因素分析 根据患者性别、年龄、合并用药及基因型分组进行单因素分析，经比较，男性组与女性组、<30岁组与≥30岁组、单一用药组与合并用药组、CYP3A4 *18B AA组与AG组，组间血药浓度和C/D差异无统计学意义($P>0.05$)。CYP3A4 *1G不同基因型齐拉西酮C/D组间有显著性差异($P<0.05$)，CC组为(1.17 ± 0.62)ng·mL⁻¹·mg⁻¹·d，CT组为(1.12 ± 0.69)ng·mL⁻¹·mg⁻¹·d，TT组为(2.44 ± 1.02)ng·mL⁻¹·mg⁻¹·d，经组内两两比较，TT组齐拉西酮C/D较CT组高，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表3。

2.4 多元线性回归分析 将计量资料血药浓度、年龄、体重、剂量分别取对数，纳入性别(男性为对照组)、年龄、体重、剂量、合并用药(单一用药为对照组)、CYP3A4*1G基因型(CC为对照组)及CYP3A4*18B基因型(AA为对照组)进行逐步法多元线性回归分析，模型调整后 $R^2=0.503$ ($P<0.001$)，德宾-沃森值(DW)为1.917。由表3可见，剂量与血药浓度存在显著正相关，CYP3A4 *1G TT型患者的血药浓度较CC型患者高35.40%($P<0.05$)，其他变量与齐拉西酮血药浓度均无显著相关($P>0.05$)。

表3 齐拉西酮血药浓度与协变量的多元线性回归分析

项目	B值	标准错误	Beta值	t	P
常数	-0.309	0.272		-1.133	0.261
lg剂量	1.166	0.146	0.680	8.006	<0.001
TT基因型	0.354	0.120	0.251	2.962	0.004

3 讨论

齐拉西酮是多巴胺D2拮抗剂和5-羟色胺5-HT_{2A}、5-HT_{2C}和5-HT_{1D}拮抗剂，同时激动5-HT_{1A}受体，对5-HT和去甲肾上腺素(NE)的再摄取有抑制作用^[5-6]，临床用于治疗精神分裂症或分裂情感性精神障碍。齐拉西酮血药浓度个体间差异较大，欧洲AGNP指南^[7-8]推荐的齐拉西酮血药浓度范围为(50~200)ng·mL⁻¹，警戒浓度为400ng·mL⁻¹，C/D为(1.14~2.03)ng·mL⁻¹·mg⁻¹·d，并建议应定期监测齐拉西酮血药浓度(2级推荐)。遗传基因多态性是影响药物体内代谢的重要因素，CYP3A4酶影响30~40%的药物氧化代谢，如某些抗生素、钙通道阻滞剂、抗抑郁药、免疫抑制剂等^[9-11]，是非常重要的药物代谢酶之一。

表1 患者CYP3A4基因分布情况

基因位点	基因型	n(%)	等位基因	n(%)	Hardy-WeinbergP值
CYP3A4 *1G	CC	38(54.29)	C	104(74.29)	0.926
	CT	28(40.00)	T	36(25.71)	
	TT	4(5.71)			
CYP3A4 *18B	AA	68(97.14)	A	138(98.57)	0.993
	AG	2(2.86)	G	2(1.43)	
	GG	0			

表2 齐拉西酮血药浓度在不同组间的单因素分析

项目	组别	例数	血药浓度 (ng·mL ⁻¹)	浓度剂量比 (ng·mL ⁻¹ ·mg ⁻¹ ·d)
性别	男	19	102.40±92.77	1.26±0.74
	女	51	99.59±79.55	1.21±0.73
	Z		-0.324	-0.310
	P		0.746	0.756
年龄段	<30岁	31	106.20±77.10	1.11±0.65
	≥30岁	39	95.70±87.53	1.32±0.78
	Z		-1.176	-1.283
	P		0.239	0.200
合并用药	单一用药	49	105.34±80.66	1.24±0.78
	合并用药	21	88.70±88.05	1.19±0.61
	Z		-1.756	-0.135
	P		0.079	0.893
CYP3A4 *1G	CC	38	106.26±86.56	1.17±0.62
	CT	28	79.66±66.44	1.12±0.69a
	TT	4	189.10±100.29	2.44±1.02a
	Z		5.204	6.592
	P		0.074	0.037
CYP3A4 *18B	AA	68	99.19±82.05	1.22±0.73
	AG	2	139.85±130.89	1.56±0.53
	Z		-0.423	-1.163
	P		0.672	0.245

注：经组内两两比较，TT组浓度剂量比CT组高，^a $P=0.032<0.05$ 。

研究发现，在中国汉族人群中CYP3A4 *1G和*18B基因突变频率较高^[9, 12]。Hu等^[11]人发现1114名中国汉族人群中，CYP3A4 *1G和*18B等位基因突变频率为24.01%和1.26%，与前期结果相似，本研究70例精神分裂症患者中*1G和*18B等位基因突变频率为25.71%和1.43%。代谢酶活性的大小，主要表现在改变药物在体内的药代动力学特点^[13-14]，进而影响药物的血药浓度、疗效和不良反应。本研究结果显示，CYP3A4*1G基因多态性影响齐拉西酮的血药浓度，TT型或CT型患者的齐拉西酮血药浓度高于CC型，CYP3A4*1G等位基因突变可降低CYP3A4代谢酶活性，导致TT型基因齐拉西酮血药浓度较高。研究也表明，*1G等位基因突变可影响阿立哌唑、氯吡格雷、阿托伐他汀钙等药物的体内药动学参数^[15-17]。本研究未见CYP3A4*18B基因突变与齐拉西酮血药浓度存在明显相关性，可能与样本量小有较大的关系。

本研究纳入协变量包括年龄、性别、体重、剂量、合并用药及CYP3A4基因型探讨齐拉西酮血药浓度的影响因素，影响较大的是齐拉西酮药物的剂量和CYP3A4*1G TT型。多元线性回归模型仅能解释50.3%的血药浓度的变化，说明齐拉西酮体内药代动力学复杂，血药浓度与CYP3A4基因多态性的相关关系有待进一步研究。

(下转第19页)

厚度、中央视网膜厚度均为反映机体视细胞及视觉传导功能的常用指标,一旦发生增殖型糖尿病视网膜病变,患者视网膜中的神经节细胞、轴索均可出现不同程度的脱失,其视功能均可随之降低。康柏西普玻璃体腔内注射可将患者出血程度减轻,进而实现对虹膜、视网膜部位新生血管数量的减少,为后续微创玻璃体切割术奠定基础,进一步保证切除效果,改善患者视功能^[10,11]。本研究结果显示,B组治疗后的临床总有效率、最佳视力矫正比A组高,黄斑中心区厚度、中央视网膜厚度小于A组,表示增殖型糖尿病视网膜病变患者应用康柏西普联合微创玻璃体切割术治疗可显著提高临床疗效,改善视功能,与赵晓龙等^[12]研究结果类似。

增殖型糖尿病视网膜病变患者的主要特征为出现新生血管,而血管生成调节因子间相互作用平衡紊乱是新生血管生成的重要因素,而血清VEGF、PEDF、PIGF、VEGF均为参与疾病发生发展的相关指标,临床多将其用于评估增殖型糖尿病视网膜病变患者病情严重程度的代表性因子,其水平可随病情变化而变化^[13,14]。康柏西普可对机体结缔组织生长因子表达起到抑制作用,促进增殖细胞内皮的凋亡速度,调节患者血管稳态,同时对上述各项疾病相关因子活性起竞争性抑制作用,阻断血管新生,后续进行微创玻璃体切割术操作时难度也可随之降低,加快预后恢复,降低并发症风险^[15]。本研究结果显示,B组血清VEGF、PEDF水平均比A组高,血清PIGF、VEGF水平均比A组低,B组随访期间并发症总发生率明显更低,表示增殖型糖尿病视网膜病变患者应用康柏西普联合微创玻璃体切割术治疗可有效调节疾病相关因子,减少术后并发症的发生频率,存在较高的安全性,与蒙智慧等^[16]研究结果类似。

综上所述,增殖型糖尿病视网膜病变患者应用康柏西普联合微创玻璃体切割术治疗可显著改善其视功能,调节疾病相关因子,减少术后并发症的发生频率,临床疗效显著,存在较高的安全性,值得后续推广应用。

参考文献

- [1]余萍,普措卓尔,徐晓宁,等. 青海地区老年增殖型糖尿病性视网膜病变不同治疗方法临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (16): 3980-3982.
- [2]焦建慈. 玻璃体腔注射康柏西普治疗糖尿病视网膜病变患者视觉功能的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2018, 25 (1): 19-21.
- [3]金丽. 2型糖尿病合并非增殖期糖尿病视网膜病变患者视网膜神经节细胞复合体的分析[J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45 (6): 180-181, 184.
- [4]陈锦晖,林曦. 康柏西普注射液联合复方血栓通胶囊对增殖性糖尿病视网膜病变患者最佳矫正视力及氧化应激反应的影响[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25 (23): 27-30.
- [5]中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50 (11): 851-865.
- [6]陈丹丹,曹娟,翁洁,等. 糖尿病视网膜病变玻璃体切割术患者焦虑状况调查及对血糖控制的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (20): 3873-3877.
- [7]姜富国,翟利,鲁之中,等. 2型糖尿病视网膜病变及肾病与VEGF、Hcy水平相关性研究[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30 (5): 61-63.
- [8]张长林,牛翠翠,贾作龙. 玻璃体切割术联合曲安奈德球内注射治疗增殖期糖尿病视网膜病变患者临床研究[J]. 临床研究, 2022, 30 (10): 43-45.
- [9]欧舟,王沁,蒋洁,等. 玻璃体腔注射康柏西普联合PPV治疗增殖型糖尿病视网膜病变[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21 (6): 986-990.
- [10]雷建平. 康柏西普辅助玻璃体切割治疗增生型糖尿病视网膜病变的疗效分析[J]. 上海医药, 2022, 43 (13): 33-35, 91.
- [11]任亚男. 玻璃体腔注射康柏西普联合玻璃体切割术治疗增生型糖尿病视网膜病变的效果[J]. 临床医学, 2022, 42 (10): 30-32.
- [12]赵晓龙,贾天琦,滕岩. 玻璃体注射康柏西普联合激光光凝术治疗增殖性糖尿病视网膜病变的效果及对视力功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35 (11): 98-101.
- [13]杜燕子,杨国强,刘成云,等. NSCLC多层螺旋CT影像学表现及与CD147和VEGF-C表达的相关性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022 (2): 75-77.
- [14]刘春光,王颖,陈红丹,等. 肾细胞癌多层螺旋CT灌注参数与M V D、VEGF和Ki-67的相关性分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20 (7): 115-117.
- [15]刘进清. 康柏西普辅助玻璃体切割治疗增生型糖尿病视网膜病变的有效性安全性[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25 (22): 167-170.
- [16]蒙智慧,舒智宇,覃冬. 康柏西普联合玻璃体切除术治疗增殖型糖尿病视网膜病变效果及对血清血管内皮生长因子和胎盘生长因子水平的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17 (6): 106-109.

(收稿日期: 2023-07-25)

(校对编辑: 姚丽娜)

(上接第5页)

综合上述,齐拉西酮血药浓度与剂量和CYP3A4 *1G基因多态性相关,结合CYP3A4基因多态性及血药浓度可为临床合理用药提供参考,保障临床使用齐拉西酮的安全有效。建议服用齐拉西酮时应避免联合使用CYP3A4酶的诱导剂或抑制剂,若治疗效果不佳、血药浓度异常时应结合基因型及血药浓度调整剂量。

参考文献

- [1]Bogers JPAM, Schulte PFJ, Broekman TG, et al. Dose reduction of high-dose first-generation antipsychotics or switch to ziprasidone in long-stay patients with schizophrenia: a 1-year double-blind randomized clinical trial[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2018, 28 (9): 1024-1034.
- [2]曾环思,钟彩妮,李学武. 齐拉西酮与利培酮对女性精神分裂症患者糖脂代谢、体重及泌乳素的影响[J]. 中国当代医药, 2014, 21 (20): 107-109.
- [3]Urichuk L, Prior TI, Dursun S, et al. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions[J]. Curr Drug Metab, 2008, 9 (5): 410-418.
- [4]Potkin SG, Preskorn S, Hochfeld M, et al. A thorough QTc study of 3 doses of iloperidone including metabolic inhibition via CYP2D6 and/or CYP3A4 and a comparison to quetiapine and ziprasidone[J]. J Clin Psychopharmacol, 2013, 33 (1): 3-10.
- [5]Chen CH, Wang SC, Tsou HH, et al. Genetic polymorphisms in CYP3A4 are associated with withdrawal symptoms and adverse reactions in methadone maintenance patients [J]. Pharmacogenomics, 2011, 12 (10): 1397-1406.
- [6]Wang HH, Cai M, Wang HN, et al. An assessor-blinded, randomized comparison of efficacy and tolerability of switching from olanzapine to ziprasidone and the combination of both in schizophrenia spectrum disorders[J]. J Psychiatr Res, 2017, 85: 59-65.
- [7]Hiemke C, Bergemann N, Clement H, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017[J]. Pharmacopsychiatry, 2018, 51 (01/02): 9-62.
- [8]Schoretsanis G, Kane JM, Correll CU, et al. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice: A Joint consensus statement of the American Society of Clinical Pharmacology and the

- Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81 (3): 19cs13169.
- [9]Shi Y, Li M, Song C, et al. Combined study of genetic and epigenetic biomarker risperidone treatment efficacy in Chinese Han schizophrenia patients[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7 (7): e1170.
- [10]汪宝军,张莉蓉,付润芳. 高脂血症患者细胞色素P4503A4*18B基因多态性对辛伐他汀稳态血药浓度及其对降脂疗效的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018 (3): 269-271.
- [11]Xin HW, Liu HM, Li YQ, et al. Association of CYP3A4*18B and CYP3A5*3 polymorphism with cyclosporine-related liver injury in Chinese renal transplant recipients[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2014, 52 (6): 497-503.
- [12]Hu GX, Dai DP, Wang H, et al. Systematic screening for CYP3A4 genetic polymorphisms in a Han Chinese population[J]. Pharmacogenomics, 2017, 18 (4): 369-379.
- [13]Yu H, Yan H, Wang L, et al. Five novel loci associated with antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia: a genome-wide association study[J]. Lancet Psychiatry, 2018, 5 (4): 327-338.
- [14]Altar CA, Hornberger J, Shewade A, et al. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy[J]. Int Rev Psychiatry, 2013, 25 (5): 509-533.
- [15]张璇,张瑜,杨叶雅,等. CYP3A4基因多态性对阿立哌唑血药浓度及精神分裂症临床疗效的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32 (03): 191-195.
- [16]He BX, Shi L, Qiu J, et al. The effect of CYP3A4*1G allele on the pharmacokinetics of atorvastatin in Chinese Han patients with coronary heart disease [J]. J Clin Pharmacol, 2014; 54 (4): 462-467.
- [17]Danielak D, Karaźniewicz-Łada M, Wiśniewska K, et al. Impact of CYP3A4*1G allele on clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2017; 42 (1): 99-107.

(收稿日期: 2022-11-25)

(校对编辑: 姚丽娜)