

## · 精神分裂症专题 ·

## ABCB1 基因多态性与精神分裂症患者经奥氮平治疗后糖脂代谢水平的相关性

肖旭东 赵静 金志兴 陆佳瑞 张莉 巫珺 孙扬 陆颖 龙彬 朱丽萍

201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床精神科

通信作者: 赵静, Email: maggy-1978@163.com; 金志兴, Email: jzx1130@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.004

**【摘要】** **目的** 探讨精神分裂症患者 ABCB1 基因多态性与经奥氮平治疗后体重、血糖、血脂变化的相关性。**方法** 前瞻性入组 2017 年 7 月至 2018 年 12 月住院的精神分裂症患者 72 例, 单一服用奥氮平。采用 Taqman 探针基因分型技术对 ABCB1 基因 rs1045642、rs2032582 多态性进行分型。应用重复测量方差分析比较 ABCB1 基因 rs1045642、rs2032582 位点不同基因型间在基线期、治疗 8 周后体重、血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白水平变化的差异。**结果** rs1045642 位点 CC 基因型患者治疗后较基线期体重增加、空腹血糖下降, 差异均有统计学意义 [ 分别为  $(62.76 \pm 9.42)$ kg 比  $(58.95 \pm 12.03)$ kg,  $t=10.040$ ,  $P < 0.05$ ;  $(5.08 \pm 1.28)$ mmol/L 比  $(6.33 \pm 2.38)$ mmol/L,  $t=7.268$ ,  $P < 0.05$  ], 而 CT、TT 基因型患者治疗前后差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); rs1045642 位点 CC、TT 基因型治疗后较基线期 HDL 下降 [ 分别为  $(1.12 \pm 0.30)$ mmol/L 比  $(1.31 \pm 0.57)$ mmol/L,  $t=6.530$ ,  $P < 0.05$ ;  $(1.36 \pm 0.23)$ mmol/L 比  $(1.54 \pm 0.19)$ mmol/L,  $t=10.161$ ,  $P < 0.05$  ], 差异均有统计学意义, 而 CT 基因型治疗前后差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。rs2032582 位点 GG、TT 基因型治疗后较基线期体重均增加 [  $(62.57 \pm 10.61)$ kg 比  $(59.23 \pm 12.20)$ kg,  $t=6.159$ ,  $P < 0.05$ ;  $(60.19 \pm 6.93)$ kg 比  $(57.31 \pm 8.97)$ kg,  $t=5.188$ ,  $P < 0.05$  ], 差异有统计学意义, GT 基因型治疗前后差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); GG 基因型治疗后较基线期血糖、HDL 下降 [ 分别为  $(5.19 \pm 1.39)$ mmol/L 比  $(6.44 \pm 2.56)$ mmol/L,  $t=5.220$ ,  $P < 0.05$ ;  $(1.18 \pm 0.30)$ mmol/L 比  $(1.39 \pm 0.58)$ mmol/L,  $t=5.576$ ,  $P < 0.05$  ], 差异均有统计学意义, 而 GT、TT 基因型治疗前后差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。**结论** ABCB1 基因多态性可能与精神分裂症患者经奥氮平治疗后体重增加、血脂代谢异常有相关性。

**【关键词】** 精神分裂症; 基因多态性; ABCB1; 体重; 血脂代谢

**基金项目:** 上海市科学技术委员会科研计划项目(16401934700, 17401932600, 19401932300); 上海市卫生健康委员会中医重点专科培育项目; 上海市精神卫生中心院级课题(2017-YJ-06, 2018-YJ-09)

### Effect of ABCB1 gene polymorphism on glucose and lipid metabolism in patients with schizophrenia after olanzapine treatment

Xiao Xudong, Zhao Jing, Jin Zhixing, Lu Jiarui, Zhang Li, Wu Jun, Sun Yang, Lu Ying, Long Bin, Zhu Liping

Psychiatry Department, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China

Corresponding authors: Zhao Jing, Email: maggy-1978@163.com; Jin Zhixing, Email: jzx1130@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the relationship between ABCB1 gene polymorphism and the changes of body weight, blood glucose and blood lipids after olanzapine treatment in patients with schizophrenia. **Methods** A total of 72 patients with schizophrenia were prospectively enrolled in the study group from July 2017 to December 2018, who were treated with olanzapine alone. The rs1045642 and rs2032582 polymorphisms of ABCB1 gene were genotyped by Taqman probe genotyping technique. Repeated measurement analysis of variance was used to compare the changes of body weight, blood glucose, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein between different genotypes of ABCB1 gene rs1045642 and rs2032582 at baseline and 8 weeks after treatment. **Results** (1) Repeated measurement analysis of variance results showed that CC genotype of rs1045642 locus had significant difference in weight gain and decrease of fasting blood glucose before and after treatment, which was statistically significant [  $(62.76 \pm 9.42)$ kg

vs ( $58.95 \pm 12.03$ )kg,  $t=10.040$ ,  $P < 0.05$ ; ( $5.08 \pm 1.28$ )mmol/L vs ( $6.33 \pm 2.38$ ) mmol/L,  $t=7.268$ ,  $P < 0.05$  ], but differences in CT and TT genotypes before and after treatment (All  $P > 0.05$ ) were not statistically significant. After treatment, the HDL of CC and TT genotypes of rs1045642 decreased compared with those at baseline [  $1.12 \pm 0.30$ ) mmol/L vs ( $1.31 \pm 0.57$ ) mmol/L,  $t=6.530$ ,  $P < 0.05$ ; ( $1.36 \pm 0.23$ ) mmol/L vs ( $1.54 \pm 0.19$ ) mmol/L,  $t=10.161$ ,  $P < 0.05$  ], which were both statistically significant. However, differences between before and after CT genotype treatment ( $P > 0.05$ ) were not statistically significant. (2) Single effect analysis showed that compare with baseline GG and TT genotypes of rs2032582 locus both had weight gain after treatment [ ( $62.57 \pm 0.61$ )kg vs ( $59.23 \pm 12.20$ )kg,  $t=6.159$ ,  $P < 0.05$ ; ( $60.19 \pm 6.93$ )kg vs ( $57.31 \pm 8.97$ )kg,  $t=5.188$ ,  $P < 0.05$  ], which were statistically significant. But differences in GT genotypes before and after treatment were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Compare with baseline, blood glucose and HDL in GG genotypes decreased after treatment [ ( $5.19 \pm 1.39$ )mmol/L vs ( $6.44 \pm 2.56$ )mmol/L,  $t=5.220$ ,  $P < 0.05$ ; ( $1.18 \pm 0.30$ )mmol/L vs ( $1.36 \pm 0.58$ )mmol/L,  $t=5.576$ ,  $P < 0.05$  ], which were statistically significant. But those of GT and TT genotypes were not statistically significant before and after treatment (all  $P > 0.05$ ). **Conclusions** ABCB1 gene polymorphism may be associated with weight gain and abnormal blood lipid metabolism after olanzapine treatment.

**【Key words】** Schizophrenia; Gene polymorphism; ABCB1; Body weight; Blood lipid metabolism

**Fund programs:** Scientific Research Program of Shanghai Science and Technology Commission (16401934700, 17401932600, 19401932300); Training Project of key Specialty of Traditional Chinese Medicine of Shanghai Municipal Commission of Health; Hospital level Project of Shanghai Mental Health Center (2017-YJ-06, 2018-YJ-09)

第二代抗精神病药物是治疗精神分裂症的主要药物,虽然在患者中证明了它们的有效性,但个体间的有效率及不良反应发生情况往往有所不同。国外研究显示,代谢综合征累积发生率较高(1年36.5%)<sup>[1]</sup>,第二代抗精神病药物(包括奎硫平、奥氮平等)服用后常被发现引起体重增加和糖脂代谢异常等药物不良反应<sup>[2-3]</sup>。然而临床实践中发现,住院患者用药后的体重变化和糖脂代谢紊乱情况在个体间仍然存在明显差异,由于环境因素类似,提示这样的差异可能与遗传因素有关<sup>[4]</sup>。近10年来,国内外的研究已经转向药物基因组学、药物与基因的相互作用,试图回答个体差异的问题。

其中一个候选基因是由ABCB1基因编码的P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)。P-gp在血-脑屏障的管腔膜中表达时,能将进入脑内的药物转运回血浆,从而干扰许多药物在脑内的蓄积及治疗作用的发挥<sup>[5]</sup>。P-gp具有广谱的底物,药物种类很多,其中包括作用于中枢神经系统的药物。通过转运药品或药品代谢产物,P-gp改变药物的生物利用度,从而改变药物的作用。ABCB1中的许多单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)可改变P-gp的表达或转运活性<sup>[6]</sup>,ABCB1中的SNPs可能导致血浆和脑脊液中药物浓度的个体之间的差异<sup>[7]</sup>。ABCB1的20个SNPs,特别是rs1045642、rs2032582和C1236T均与药物的聚集、分布、疗效和不良作用有关<sup>[6,8-9]</sup>。本研究旨在探索ABCB1基因多态性对精神分裂症患者服用奥氮平治疗前后体重变化及糖脂代谢的影响。

## 一、对象与方法

1.研究对象:病例组来自2017年7月至2018年12月在上海市精神卫生中心连续住院的精神分裂症患者。入组标准:(1)符合国际疾病分类第十版(ICD-10)精神分裂症诊断标准;(2)汉族,性别不限,年龄18~65岁,不存在血缘关系;(3)首发或入组前至少4周末服用任何精神类药物的复发患者;(4)文化、社会及受教育背景足以理解知情同意和研究内容。排除标准:(1)有严重、慢性躯体疾病者;(2)符合除了精神分裂症外的ICD-10诊断者(包括物质滥用/依赖);(3)近1个月接受过电抽搐治疗;(4)妊娠和哺乳期妇女。

本研究经上海市精神卫生中心伦理委员会审批通过(批号:2016-31)。所有研究对象或其监护人在研究之前已被告知具体的研究方案并签署知情同意书。

2.研究方案:根据入组标准和排除标准入组患者,对入组病例进行前瞻性观察研究,所有病例单用奥氮平治疗8周,奥氮平剂量15.0~22.5 mg/d,根据病情进行调整。基线采集一般资料,测量清晨未用餐前体重,检测空腹血糖、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、血清甘油三酯(triacylglycerol, TG)、血清高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、血清低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)。并对ABCB1基因rs1045642、rs2032582单核苷酸多态性进行检测。治疗8周后再次测量清晨未用餐前体重,检测空腹血糖、TC、TG、HDL、LDL。治疗期间患者皆不另外给予抗精神病药物治疗,可根据具

体病情给予助眠类药物治疗。所有患者采用统一饮食管理。

3. 生化指标检测: 所有病例于入组后第1天清晨6:00及治疗8周结束后1d清晨6:00采集空腹肘静脉血4ml测定血糖、血清TC及血清TG、HDL、LDL等生化指标,以上测定由专人负责在日立7170型全自动生化仪上完成。

4. DNA提取: 留取外周静脉血5ml于EDTA抗凝管中,采用1ml血液基因组DNA小量提取试剂盒(由上海莱枫生物科技有限公司提供),提取DNA并保存于-80℃冰箱内备用。

5. 基因型检测: 采用Taqman探针基因分型技术对rs1045642、rs2032582多态性进行检测。Taqman SNP Genotyping MasterMix试剂盒和SNP Genotyping Product试剂盒均购自美国ABI公司。聚合酶链式反应(PCR)扩增和结果判读应用7900实时定量荧光PCR仪进行。PCR扩增384孔板的反应体系为5μl,包括模板20ng,2×Taqman PCR Master Mix 2.0μl,40×SNP Assay(包括引物和FAM/VIC探针)0.05μl。

PCR扩增循环条件: 95℃预变性10min; 92℃15s, 60℃1.5min, 50个循环; 25℃保存。待PCR反应结束后,应用序列检测系统(SDS)图像分析软件进行基因型分析。若只有FAM或VIC荧光增强的样本,其SNP分型为纯合子;若FAM和VIC同时增强则为杂合子。

6. 统计学方法: 应用SPSS 23.0软件进行数据分析。对计量资料采用单样本Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。对治疗后奥氮平血药浓度与治疗前体重、血糖、TC、TG、HDL、LDL变化之间相关性采用Spearman相关分析。应用重复测量方差分析比较ABC1基因rs1045642、rs2032582位点不同基因型间的治疗前后体重、血糖、TC、TG、HDL、LDL变化的差异,当计量资料不符合正态分布时选用Friedman检验比较治疗前后血生化指标的差异。检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. 一般资料: 共纳入72例患者,男25例,女47例;年龄18~65岁,平均(47.34±17.67)岁;受教育程度: 小学3例,初中27例,高中18例,大学、大专及以上学历24例。有3例患者入院后治疗2周左右出院而脱落,未收集到8周末体重、血生化指标数据。由于样本

损失,有5例样本的rs2032582位点数据缺失。

2. 治疗后奥氮平血药浓度与体重、血糖、血脂变化间相关性: 共69例病例收集到奥氮平浓度及治疗前后体重、血生化指标。奥氮平平均血药浓度为(67.857±24.515)mg。结果显示,治疗后奥氮平血药浓度与体重、血糖、TC、TG、HDL、LDL变化之间的相关性差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),见表1。

3. 位点rs1045642不同基因型间体重及血生化指标变化的比较: 共有69例患者收集到治疗后奥氮平血药浓度、体重、血生化指标和位点rs1045642分型数据。基线期体重、血糖、TC、TG、HDL、LDL在rs1045642不同基因型间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。重复测量方差分析结果显示,不同基因型干预后体重、血糖、HDL的时间效应差异均有统计学意义( $F=6.615, P=0.013; F=4.411, P=0.041; F=5.168, P=0.028$ ),体重的交互作用差异有统计学意义( $F=4.017, P=0.025$ )。单独效应分析结果显示,rs1045642位点CC基因型治疗后较基线期体重增加,空腹血糖下降,差异均有统计学意义( $t=10.040, P=0.006; t=7.268, P=0.016$ ),而CT、TT基因型治疗前后差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );rs1045642位点CC、TT基因型治疗后较基线期HDL明显下降,差异均有统计学意义( $t=6.530, P=0.021; t=10.161, P=0.015$ ),而CT基因型治疗前后差异无统计学意义( $t=1.351, P=0.258$ )。见表2。

4. rs2032582不同基因型间体重及血生化指标变化的比较: 共有64例患者收集到治疗后奥氮平血药浓度、体重、血生化指标和位点rs2032582分型数据。基线期体重、血糖、TC、TG、HDL、LDL在rs2032582不同基因型间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。重复测量方差分析结果显示,干预后体重、血糖、HDL的时间主效应差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),体重的组间效应、交互效应差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。单独效应分析显示,rs2032582位点GG、TT基因型治疗后较基线期体重增加,差异均有统计学意义( $t=6.159, P=0.028; t=5.188, P=0.036$ ),GG基因型治疗后较基线期血糖下降,HDL下降,差异均有统计学意义( $t=5.220, P=0.040; t=5.576, P=0.034$ ),见表3。

讨论 长期使用抗精神病药物是精神分裂症的一个主要治疗手段。由美国NIMH进行的大型独立随机试验(临床抗精神病药物干预有效性试验)证实,在治疗阳性、阴性和神经认知症状方面,非典型抗精神病药物优于典型抗精神病药物。其中,奥氮平被

表1 69例精神分裂症患者奥氮平血药浓度与体重、血生化指标治疗后变化间的相关性

指标	基线期( $\bar{x} \pm s$ )	8周末( $\bar{x} \pm s$ )	差值[( $\bar{x} \pm s$ )/ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	r值	P值
体重(kg)	62.141 ± 11.712	63.090 ± 9.693	1.188 ± 4.618	0.013	0.504
血糖(mmol/L)	5.915 ± 2.165	5.376 ± 1.747	-0.885 ± 1.750	0.132	0.504
TC(mmol/L)	4.687 ± 0.871	4.687 ± 1.124	-0.110(-0.565, 0.227)	-0.213	0.318
TG(mmol/L)	1.586 ± 1.068	1.541 ± 0.787	-0.090(-0.180, 0.467)	-0.113	0.601
HDL(mmol/L)	1.325 ± 0.538	1.186 ± 0.295	-0.125(-0.280, 0.005)	0.292	0.167
LDL(mmol/L)	2.908 ± 0.698	2.968 ± 0.668	0.005 ± 0.564	-0.195	0.360

注: TC 总胆固醇; TG 甘油三酯; HDL 高密度脂蛋白; LDL 低密度脂蛋白

表2 精神分裂症患者 ABCB1 基因位点 rs1045642 不同基因型间体重及糖脂变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

基因型	例数	体重(kg)			血糖(mmol/L)			TC(mmol/L)		
		基线期	治疗后	t值	基线期	治疗后	t值	基线期	治疗后	t值
CC	27	58.95 ± 12.03	62.76 ± 9.42	10.040 <sup>a</sup>	6.33 ± 2.38	5.08 ± 1.28	7.268 <sup>a</sup>	4.82 ± 0.98	4.53 ± 0.64	2.612
CT	36	63.33 ± 11.50	62.72 ± 10.30	0.282	5.50 ± 1.12	5.29 ± 1.38	1.096	4.60 ± 0.92	4.73 ± 1.50	0.248
TT	6	62.00 ± 12.73	65.13 ± 10.12	3.938	6.46 ± 0.80	6.06 ± 3.18	0.122	5.25 ± 0.51	5.30 ± 0.78	0.028
F值		0.668	0.191		0.668	0.191		1.601	1.217	
F <sub>交互</sub> 值		4.017 <sup>a</sup>			1.563			0.919		
F <sub>组间</sub> 值		0.264			1.070			1.492		
F <sub>时间</sub> 值		6.615 <sup>a</sup>			4.411 <sup>a</sup>			0.078		

  

基因型	例数	TG(mmol/L)			HDL(mmol/L)			LDL(mmol/L)		
		基线期	治疗后	t值	基线期	治疗后	t值	基线期	治疗后	t值
CC	27	1.56 ± 0.62	1.45 ± 0.55	2.612	1.31 ± 0.57	1.12 ± 0.30	6.530 <sup>a</sup>	2.95 ± 0.88	2.98 ± 0.47	0.033
CT	36	1.78 ± 0.76	1.50 ± 0.90	0.248	1.38 ± 0.68	1.23 ± 0.32	1.351	2.80 ± 0.74	2.89 ± 0.81	0.263
TT	6	2.02 ± 0.79	1.52 ± 0.85	0.028	1.54 ± 0.19	1.36 ± 0.23	10.161 <sup>a</sup>	3.27 ± 0.61	3.38 ± 0.66	0.375
F值		2.500	1.044		0.405	1.786		1.122	1.561	
F <sub>交互</sub> 值		0.919			0.030			0.050		
F <sub>组间</sub> 值		1.492			0.915			1.655		
F <sub>时间</sub> 值		0.078			5.168 <sup>a</sup>			0.486		

注: <sup>a</sup>P < 0.05; TC 总胆固醇; TG 甘油三酯; HDL 高密度脂蛋白; LDL 低密度脂蛋白

表3 精神分裂症患者 ABCB1 基因位点 rs2032582 不同基因型间体重及糖脂变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

基因型	例数	体重(kg)			血糖(mmol/L)			TC(mmol/L)		
		基线期	治疗后	t值	基线期	治疗后	t值	基线期	治疗后	t值
GG	20	59.23 ± 12.20	62.57 ± 10.61	6.159 <sup>a</sup>	6.44 ± 2.56	5.19 ± 1.39	5.220 <sup>a</sup>	4.85 ± 1.22	4.42 ± 0.70	2.196
GT	20	68.38 ± 11.84	66.94 ± 11.07	1.341	5.97 ± 1.24	5.33 ± 1.35	4.149	4.77 ± 0.90	5.05 ± 1.59	0.973
TT	24	57.31 ± 8.97	60.19 ± 6.93	5.188 <sup>a</sup>	5.62 ± 1.01	5.48 ± 2.32	0.075	4.76 ± 0.63	4.75 ± 0.98	0.011
F值		2.320	0.788		0.937	0.109		0.042	1.112	
F <sub>交互</sub> 值		4.152 <sup>a</sup>			1.411			2.042		
F <sub>组间</sub> 值		3.595 <sup>a</sup>			0.123			0.331		
F <sub>时间</sub> 值		4.578 <sup>a</sup>			5.968 <sup>a</sup>			0.161		

  

基因型	例数	TG(mmol/L)			HDL(mmol/L)			LDL(mmol/L)		
		基线期	治疗后	t值	基线期	治疗后	t值	基线期	治疗后	t值
GG	20	1.36 ± 0.38	1.58 ± 0.34	1.428	1.39 ± 0.58	1.17 ± 0.30	5.576 <sup>a</sup>	2.82 ± 0.98	2.87 ± 0.48	0.047
GT	20	1.78 ± 0.40	1.64 ± 0.50	0.549	1.30 ± 0.74	1.12 ± 0.30	0.970	3.08 ± 0.76	3.10 ± 0.80	0.013
TT	24	1.70 ± 0.72	1.64 ± 0.78	0.611	1.44 ± 0.43	1.31 ± 0.30	4.430	2.88 ± 0.62	3.02 ± 0.73	0.812
F值		2.485	2.919		0.245	1.771		0.481	0.426	
F <sub>交互</sub> 值		0.887			0.100			0.152		
F <sub>组间</sub> 值		3.485			0.710			0.534		
F <sub>时间</sub> 值		0.895			6.180 <sup>a</sup>			0.471		

注: <sup>a</sup>P < 0.05; TC 总胆固醇; TG 甘油三酯; HDL 高密度脂蛋白; LDL 低密度脂蛋白

认为是新一代抗精神病药物中最有效的一种<sup>[10]</sup>。但非典型抗精神病药物的治疗益处在一定程度上受到代谢后果的限制,其中包括明显的体重增加、血脂异常和高血糖。此外,大规模荟萃分析结果表明,近三分之一的精神分裂症患者患有代谢综合征,在检查个体心脏代谢风险异常时,每2例精神分裂症患者中有1例超重,每5例患者中有1例出现明显的高血糖,每5例患者中至少有2例患有血脂代谢异常<sup>[11]</sup>。可见在使用抗精神病药物的精神分裂症患者中代谢综合征很常见。在临床上,在同一环境下,药物治疗方案相同的患者出现体重增加,但血脂异常的情况却不同,提示抗精神病药物引起的代谢方面不良反应可能与患者本身的遗传背景有关。本研究选择了 ABCB1 基因,探索该基因与奥氮平引起的体重、糖脂代谢变化之间的相关性。

本研究结果显示,精神分裂症患者服用奥氮平随访8周后, ABCB1 基因 SNPs 位点 rs1045642 的 CC 基因型、rs2032582 的 GG、TT 基因型治疗后体重较基线期增加(均  $P < 0.05$ ),而其他基因型的患者治疗前后体重变化差异无统计学意义,提示 ABCB1 基因多态性可能与服用奥氮平后体重增加有关。复习文献,国外也有类似报道。Piatkov 等<sup>[12]</sup>的研究结果显示, ABCB1 rs1045642 SNP 影响男性精神分裂症患者的基线体质量指数(BMI,  $P=0.009$ )及治疗3个月( $P=0.026$ )和12个月( $P=0.022$ )的男性 BMI 变化。而 Vendelbo 等<sup>[13]</sup>的研究探讨了 BMI 与额叶皮质 ABCB1 表达的关系,结果显示, BMI 值水平升高与 ABCB1 的表达水平降低明显相关( $P < 0.05$ )。此外,也有一些研究探讨 ABCB1 基因多态性与与血脂之间的关系。虽然这些研究均发现了关联,但每项研究的具体情况不同。有研究表明, ABCB1 基因 rs1045642 位点与升高的 TC<sup>[14]</sup>及 LDL 有关<sup>[14-15]</sup>。Agapakis 等<sup>[16]</sup>的研究结果表明,在高脂血症患者中, rs2032582 不同基因型间高密度脂蛋白胆固醇水平差异有统计学意义( $P=0.005$ ),而在非高脂血症患者中不同基因型间差异无统计学意义( $P=0.865$ ),提示 ABCB1 基因位点 rs2032582 多态性与高密度脂蛋白胆固醇有较强的关联。本研究结果同样表明, ABCB1 基因位点 rs1045642 的 CC、TT 基因型和 rs2032582 的 GG 基因型治疗后 HDL 下降且治疗前后差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),提示 ABCB1 基因多态性可能与服用奥氮平后血脂代谢紊乱有关。为了解 ABCB1 基因多态性与糖尿病关系, Rizvi 等<sup>[17]</sup>对北印度人群中 183 例糖尿病患者和 150 例

健康对照进行 ABCB1(rs1045642)分型检测,未发现其与2型糖尿病发病风险有关。近年来,有研究关注 ABCB1 基因多态性对服用抗精神病药物后血糖变化的关系。Kuzman 等<sup>[18]</sup>的研究显示, ABCB1 (rs1045642 和 rs2032582) 基因变异与奥氮平治疗后空腹血糖水平升高显著相关( $P$ 值分别为 0.028、0.001)。然而,2018 年 Sukasem 等<sup>[19]</sup>的研究显示, ABCB1(rs1045642 和 rs2032582) 基因多态性和利培酮治疗后胰岛素抵抗无关联( $P$ 值分别为 0.88、0.33)。本研究结果表明, ABCB1 基因位点 rs1045642 的 CC 基因型及 rs2032582 的 GG 基因型精神分裂症患者服用奥氮平 8 周后血糖下降(均  $P < 0.05$ ),而其他基因型血糖水平治疗前后差异无统计学意义。

近些年来,国内外研究者对于抗精神病药物引起代谢障碍方面的研究较多,除了候选基因 ABCB1 的相关研究外,还有其他一些代谢障碍遗传机制探讨的研究。Yang 等<sup>[20]</sup>的研究对 722 例接受氯氮平、奥氮平或利培酮单一治疗的精神分裂症患者进行 SREBF1、SCAP 基因分型,结果显示, SREBF1 基因的 rs11654081 的 T 等位基因与校正后的代谢综合征风险增加显著相关( $P=0.019$ ,  $OR=2.56$ ,  $95\%CI: 1.44 \sim 4.54$ )。校正后 rs11654081-TT 基因型在代谢综合征组出现的频率高于非代谢综合征组( $P=0.026$ ,  $OR=2.37$ ,  $95\%CI: 1.36 \sim 4.12$ ),提示 SREBF1 基因多态性可能在非典型抗精神病药物诱导的代谢综合征个体间变异机制中起一定作用。Zhang 等<sup>[21]</sup>招募了 576 例服用氯氮平的精神分裂症患者,检测了 C3mRNA,并对 C3 中的 7 个多态性位点进行了基因型分析,结果表明, C3 SNP rs2277984 与代谢综合征有关联,位点 rs2277984 与空腹甘油三酯水平明显相关( $P=0.004$ )。提示 C3 SNP rs2277984 可能是预测接受氯氮平治疗患者代谢综合征风险的潜在生物标志物。

本研究以 ABCB1 基因多态性探讨奥氮平治疗后体重、血糖血脂代谢变化的可能遗传机制,入组首发或者 4 周内未服药的复发精神分裂症患者,单一使用奥氮平治疗,比较治疗后 ABCB1 基因 2 个位点多态性与体重、血糖、血脂变化的相关性。研究结果提示,中国汉族人群的 ABCB1 基因多态性可能与精神分裂症患者奥氮平治疗后体重增加、血脂代谢异常存在相关性。本研究入组样本 72 例,且收集到治疗后奥氮平血药浓度、ABCB1 基因多态性分型数据的样本为 60 余例,样本量偏小可能增加假阴性的可能,今后可以扩大样本量做进一步的研究分析。

**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** 研究构思与设计为赵静、金志兴, 研究实施、资料收集为陆佳瑞、张莉、巫珺、孙扬、陆颖, 数据分析与论文撰写为肖旭东, 论文修订为赵静、龙彬、朱丽萍, 金志兴审核

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Jin H, Shih PA, Golshan S, et al. Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoise-stratified randomization[ J ]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(1): 10-18. DOI: 10.4088/JCP.12m08001.
- [ 2 ] 朱文标, 朱奕璇, 陈策, 等. 首发精神分裂症患者血糖和血脂代谢情况及奥氮平治疗的影响[ J ]. *中华全科医学*, 2016, 14(11): 1832-1834. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.11.013. Zhu WB, Zhu YX, Chen C, et al. Blood glucose and blood lipid metabolism in first-episode schizophrenia patients and effect of Olanzapine[ J ]. *Chinese Journal of General Practice*, 2016, 14(11): 1832-1834.
- [ 3 ] 樊凌姿, 宋丽, 冯菊平, 喆疏平与阿立哌唑对精神分裂症患者糖脂代谢影响的对照观察[ J ]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(7): 10-12. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2011.07.005. Fan LZ, Song L, Feng JP. Effects of quetiapine and aripiprazole on serum glucose and lipids metabolism in patients with schizophrenia[ J ]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2011, 14(7): 10-12.
- [ 4 ] Naumovska Z, Nestorovska AK, Filipce A, et al. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response[ J ]. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*, 2015, 36(1): 53-67.
- [ 5 ] Doorduyn J, de Vries EF, Dierckx RA, et al. P-glycoprotein activity in the blood-brain barrier is affected by virus-induced neuroinflammation and antipsychotic treatment[ J ]. *Neuropharmacology*, 2014, 85: 548-553. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.06.017.
- [ 6 ] Cascorbi I, Haenisch S. Pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters and clinical implications. *Methods Mol Biol*[ J ]. *Methods Mol Biol*, 2010, 596: 95-121. DOI: 10.1007/978-1-60761-416-6\_6.
- [ 7 ] Cascorbi I. Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs[ J ]. *Pharmacol Ther*, 2006, 112: 457-473. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2006.04.009.
- [ 8 ] Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans[ J ]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 1295-1310. DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00064-9.
- [ 9 ] Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever[ J ]. *J Rheumatol*, 2007, 34: 1540-1544.
- [ 10 ] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia[ J ]. *N Engl J Med*, 2005, 353(12): 1209-1223. DOI: 10.1056/NEJMoa051688.
- [ 11 ] Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis[ J ]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(2): 306-318. DOI: 10.1093/schbul/sbr148.
- [ 12 ] Piatkov I, Caetano D, Assur Y, et al. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine[ J ]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2017, 10: 235-242. DOI: 10.2147/PGPM.S142314.
- [ 13 ] Vendelbo J, Olesen RH, Lauridsen JK, et al. Increasing BMI is associated with reduced expression of P-glycoprotein (ABCB1 gene) in the human brain with a stronger association in African Americans than Caucasians[ J ]. *Pharmacogenomics J*, 2018, 18(1): 121-126. DOI: 10.1038/tpj.2016.74.
- [ 14 ] Sam WJ, Chamberlain CE, Lee SJ, et al. Associations of ABCB1 and IL-10 genetic polymorphisms with sirolimus-induced dyslipidemia in renal transplant recipients[ J ]. *Transplantation*, 2012, 94(9): 971-977. DOI: 10.1097/TP.0b013e31826b55e2.
- [ 15 ] Taegtmeier AB, Breen JB, Smith J, et al. Effect of ABCB1 genotype on pre- and post-cardiac transplantation plasma lipid concentrations[ J ]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2011, 4: 304-312. DOI: 10.1007/s12265-011-9269-z.
- [ 16 ] Agapakis D, Panderi A, Ghandi E, et al. The ABCB1 2677G > T/A polymorphism is associated with baseline blood HDL-cholesterol levels in newly diagnosed hyperlipidemic patients[ J ]. *Hellenic J Cardiol*, 2018, 59(2): 122-126. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.01.023.
- [ 17 ] Rizvi S, Raza ST, Mehdi SR, et al. The relationship between multidrug resistance protein 1(rs1045642) and cholesterol 24-hydroxylase (rs754203) genes polymorphism with type 2 diabetes mellitus[ J ]. *Br J Biomed Sci*, 2017, 74(1): 30-35. DOI: 10.1080/09674845.2016.1264212.
- [ 18 ] Kuzman MR, Medved V, Bozina N, et al. Association study of MDR1 and 5-HT2C genetic polymorphisms and antipsychotic-induced metabolic disturbances in female patients with schizophrenia[ J ]. *Pharmacogenomics J*, 2011, 11(1): 35-44. DOI: 10.1038/tpj.2010.7.
- [ 19 ] Sukasem C, Vanwong N, Srisawasdi P, et al. Pharmacogenetics of risperidone-induced insulin resistance in children and adolescents with autism spectrum disorder[ J ]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(1): 42-50. DOI: 10.1111/bept.12970.
- [ 20 ] Yang L, Chen J, Li Y, et al. Association between SCAP and SREBF1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics[ J ]. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 17(6): 467-474. DOI: 10.3109/15622975.2016.1165865.
- [ 21 ] Zhang C, Zhang Y, Cai J, et al. Complement 3 and metabolic syndrome induced by clozapine: a cross-sectional study and retrospective cohort analysis[ J ]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17(1): 92-97. DOI: 10.1038/tpj.2015.68.

(收稿日期: 2020-03-11)

(本文编辑: 赵金鑫)