

基于药物基因检测使用文拉法辛治疗抑郁症的临床效果

许锦冰*, 黄 炜, 郭华贵, 黄史青, 汤超华, 梁嘉权, 黎雪松

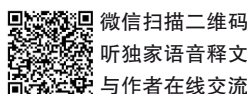
(佛山市第三人民医院, 广东 佛山 528000)

*通信作者: 许锦冰, E-mail: 107554319@qq.com

【摘要】 目的 探讨药物基因检测下使用文拉法辛治疗抑郁症的效果和安全性, 为个体化用药提供参考。**方法** 纳入符合《国际疾病分类(第 10 版)》(ICD-10)抑郁发作诊断标准的 66 例患者为研究对象。将药物基因检测报告建议并选用文拉法辛治疗的患者分为研究组($n=32$), 医生与患者协商后决定使用文拉法辛治疗的患者为对照组($n=34$)。于治疗前及治疗 2、4、6、8 周末使用汉密尔顿抑郁量表 24 项版(HAMD-24)评定临床疗效, 于治疗前及治疗 8 周末使用席汉残疾量表(SDS)评定患者的社会功能, 于治疗后采用副反应量表(TESS)评定不良反应发生情况。**结果** 治疗 4、6、8 周末, 研究组 HAMD-24 评分均低于对照组, 差异均有统计学意义($t=2.344, 4.316, 5.760, P<0.05$ 或 0.01); 治疗 8 周末, 研究组 SDS 评分低于对照组, 差异有统计学意义($t=2.173, P<0.05$), 研究组不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2=5.720, P<0.05$)。**结论** 基于药物基因检测使用文拉法辛治疗抑郁症, 可能有助于改善患者的抑郁情绪, 且安全性更好。

【关键词】 药物基因检测; 文拉法辛; 抑郁症; 个体化治疗

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20210124001

Clinical study on the treatment of depression with venlafaxine under the guidance of pharmacogenomics testing

Xu Jinbing*, Huang Wei, Guo Huagui, Huang Shiqing, Tang Chaohua, Liang Jiaquan, Li Xuesong

(The Third People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China)

*Corresponding author: Xu Jinbing, E-mail: 107554319@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of depression under the guidance of pharmacogenomics testing, and to provide references for individualized medication. **Methods** A total of 66 patients who met the diagnostic criteria of International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) for depressive episode were included in the study. Patients who were recommended to be treated with venlafaxine in the pharmacogenomics testing report were divided into study group ($n=32$), and those who were decided to be treated with venlafaxine by doctors after consultation with patients were divided into control group ($n=34$). At the baseline and the end of the 2nd, 4th, 6th and 8th weekend of treatment, Hamilton Depression Scale-24 item (HAMD-24) was adopted to evaluate the clinical efficacy. Meanwhile, Sheehan Disability Scale (SDS) was applied to measure the social function of patients at the baseline and the end of the 8th weekend of treatment. After treatment, Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) was used to assess the incidence of adverse reactions. **Results** At the end of the 4th, 6th and 8th weekend of treatment, HAMD-24 scores in the study group were all lower than those in the control group, with statistical differences ($t=2.344, 4.316, 5.760, P<0.05$ or 0.01). At the end of the 8th weekend of treatment, SDS score of the study group was lower than that of the control group, with statistical difference ($t=2.173, P<0.05$). The adverse reaction rate in the study group was lower than that in the control group, with statistical difference ($\chi^2=5.720, P<0.05$). **Conclusion** Treatment of depression with venlafaxine based on pharmacogenetic testing is an effective and safe way to alleviate the depression symptoms in patients.

【Keywords】 Pharmacogenomics testing; Venlafaxine; Depression; Individualized treatment

抑郁症是一种慢性复发性疾病, 遗传率为 34%, 终身患病率为 8.1%^[1], 患者自杀率高达 19%^[2]。时至

今日, 药物治疗依旧是治疗抑郁症的首选方法^[3]。目前认为抑郁症与激素水平的异常有关, 与去甲肾上腺素(NE)和 5-羟色胺(5-HT)减少密切相关^[4-5]。文拉法辛是常用的抗抑郁药物^[6], 通过阻断 5-HT 或 NE 再摄取, 进而缓解病情^[7]。药物基因组学通过检

基金项目: 2019 年佛山市自筹经费类科技计划项目(医学类科技攻关项目)(项目名称: 个体化用药基因检测对改善抑郁障碍药物治疗预后作用研究, 项目编号: 1920001001782)

测已知基因库和治疗受体之间的反应,针对性地给出适合患者的用药建议^[8],在完成与药物作用相关的基因检测后,选择更安全、更适合患者的药物类型、总剂量^[9-10]。目前,医生诊治抑郁症仍主要依靠临床相关指南,有时在经济、效果和依从性等方面很难达到平衡,同时,难以第一时间确定最优的用药方案,而以大数据为基础,对目标基因进行检测,能更好地实现早期选用合适药物,提高治疗效果,减少药物不良反应发生。本研究探讨药物基因检测下使用文拉法辛对抑郁症患者的疗效和安全性,为个体化用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2019 年 6 月-2020 年 12 月在佛山市精神卫生中心门诊就诊或住院的抑郁症患者为研究对象。入组标准:①汉族,年龄 18~60 岁;②初中及以上受教育程度,视听水平足以完成研究;③符合《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10)抑郁发作诊断标准,汉密尔顿抑郁量表 24 项版(Hamilton Depression Scale-24 item, HAMD-24)评分>20 分;④两周内未接受任何药物治疗、心理治疗和物理治疗;⑤住所固定,能够按时进行为期 8 周的急性期治疗和随访。排除标准:①存在明显影响患者目前精神状态的其他精神障碍和躯体疾病;②既往有癫痫发作者。符合纳入标准且不符合排除标准共 66 例。其中根据药物基因检测结果,推荐并最终使用文拉法辛治疗的患者共 32 例作为研究组;按照临床相关指南诊治要求,医生与患者协商后决定使用文拉法辛的患者共 34 例作为对照组。本研究已通过佛山市第三人民医院医学伦理委员会审查,研究对象均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

研究组行药物基因检测,收集标本后由上海康黎医学检验所采用电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF MS)以及 ISSARRAY DNA 飞行时间质谱系统,对患者 HTR2A、FKBP5 和 CYP2D6 等基因型进行检测,并出具相关报告。

两组患者均以 75 mg/d 的初始剂量接受文拉法辛(怡诺思,AG6904E,辉瑞爱尔兰药品公司)治疗,每日早餐时与食物一同服下,若患者无特殊情况,两周内逐渐增至 150 mg/d,剂量调整后尽量保持稳定,

最大剂量不超过 225 mg/d,共治疗 8 周。若患者存在明显的焦虑或失眠症状,可少量使用苯二氮草类药物,使用时间尽量不超过 4 周。两组患者均接受常规护理,不联合其他药物治疗、心理治疗及物理治疗。

1.3 评定工具

于治疗前和治疗 2、4、6、8 周末,采用 HAMD-24 评定患者的抑郁情绪。HAMD-24 大部分条目采用 0~4 分 5 级评分,其余采用 0~2 分的 3 级评分,总评分<20 分视为无抑郁或可疑,20~35 分视为轻-中度抑郁,≥35 分视为严重抑郁^[11]。

于治疗前和治疗 8 周末采用席汉残疾量表(Sheehan Disability Scale, SDS)评定患者的社会功能,SDS 共 3 个条目,主要测查患者在生活、学习/工作和社交方面的受损情况。SDS 各条目采用 0~10 分计分,总评分 0~30 分,评分越高表明功能受损越严重^[12]。

治疗后采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定治疗中的不良反应。

1.4 评定方法

由 2 名经过一致性培训的精神科医生进行量表评定,每一名患者由同一评估员完成评定,评估员向患者说明研究目的及注意事项,在不受外界影响的房间进行评定,耗时约 36 min。

1.5 统计方法

采用 SPSS 26.0 进行统计分析。患者年龄、受教育年限和量表评分等计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示。两组 HAMD-24 评分比较采用重复测量方差分析,SDS 评分比较采用独立样本 *t* 检验,副反应发生情况比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

随访 2 个月,研究组中有 1 例因转躁而脱落,共 31 例完成研究;对照组脱落 4 例,其中 2 例联合 MECT 治疗,1 例转躁,1 例于治疗第 6 周失访,共 30 例完成研究。研究组男性 19 例,女性 12 例;年龄(34.77±8.09)岁;已婚 17 例,未婚 14 例;受教育年限(11.71±2.80)年。对照组中,男性 18 例,女性 12 例;年龄(32.83±8.14)岁;已婚 16 例,未婚 14 例;受教育年限(12.17±2.83)年。

2.2 两组 HAMD-24 评分比较

治疗前和治疗 2 周末, 两组 HAMD-24 评分差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。治疗后各时点, 两组 HAMD-24 评分均低于同组治疗前, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。治疗 4、6、8 周末, 研究组 HAMD-24 评分均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01)。见表 1。

2.3 两组 SDS 评分比较

治疗前, 研究组和对照组 SDS 评分差异无统计学

意义[(24.19±2.20)分 vs. (24.37±1.83)分, $t=0.335$, $P=0.739$]。治疗 8 周末, 研究组 SDS 评分低于对照组, 差异有统计学意义[(9.61±1.52)分 vs. (10.47±1.55)分, $t=2.173$, $P=0.034$]。

2.4 两组不良反应比较

治疗后, 研究组头晕、头痛 1 例, 恶心 1 例; 对照组头晕、头痛 4 例, 恶心 3 例, 厌食 2 例。研究组不良反应发生率较对照组低, 差异有统计学意义(6.45% vs. 30.00%, $\chi^2=5.720$, $P<0.05$)。

表 1 两组 HAMD-24 评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	HAMD-24 评分				
	治疗前	治疗 2 周末	治疗 4 周末	治疗 6 周末	治疗 8 周末
研究组($n=31$)	29.68±2.93	24.48±2.49	17.87±2.08	13.23±1.67	9.32±1.62
对照组($n=30$)	29.83±3.63	25.37±2.85	19.37±2.83	15.50±2.37	12.13±2.15
t	0.184	1.288	2.344	4.316	5.760
P	0.854	0.203	0.023	<0.010	<0.010

注: HAMD-24, 汉密尔顿抑郁量表 24 项版

3 讨 论

目前, 抗抑郁药是抑郁症的主要临床治疗方式^[13], 药物的选择主要通过试用法, 探索最佳用药方案往往需要一段时间, 而且, 抗抑郁药的起效时长普遍滞后, 常需要超过 2 周。对于有自杀意念或自杀行为的抑郁症患者, 在治疗初期, 如果疗效不佳或副作用明显, 患者更容易出现自伤或自杀行为^[14]。IL-2 等因子增加会引起迟滞等表现^[15], 致病情迁延, 及早使用合适的药物可更好地改善症状, 避免因“试用法”而导致疗程过长。

文拉法辛是一线抗抑郁药之一, 可用于治疗不同类型的抑郁症, 但效果可能因个体差异而不同。研究显示, 文拉法辛有导致血压升高、恶心等不良反应, 而且有致死的病例报告^[16-17]。故对使用文拉法辛治疗的患者在用药前进行药物基因检测, 分析个体基因和药物之间的相互效应, 具有重要的现实意义^[18-19]。根据药物基因检测结果, 推荐使用文拉法辛的患者, 其基因形态有以下特点: ①HTR2A 基因型为突变杂合型(AG), 对文拉法辛药物应答最佳; ②FKBP5 基因型为突变杂合型(AG), 对文拉法辛的反应最好; ③CYP2D6 基因型中, 其代谢(指广泛代谢型)和血药浓度都在正常监测范围。

本研究中, 治疗 2 周末, 两组 HAMD-24 评分差异无统计学意义, 考虑可能与文拉法辛起效时间在 2 周左右有关, 故研究组和对照组在治疗早期疗效相当。临床工作中, 对于即使是已行药物基因检测后

使用合适治疗药物的抑郁症患者, 在治疗早期仍需加强监护, 防止病情控制欠佳时出现自伤或自杀等行为。治疗 4、6、8 周末, 研究组 HAMD-24 评分均低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01), 提示 4 周后基于药物基因检测下使用文拉法辛治疗的效果更好, 与李嘉^[20]的研究结果一致。治疗 8 周后, 研究组 SDS 评分低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 提示基于药物基因检测下使用文拉法辛治疗对抑郁症患者社会功能的改善效果更好。研究组不良反应发生率较对照组低, 差异有统计学意义($P<0.05$), 提示基于药物基因检测下使用文拉法辛治疗的安全性更好。

综上所述, 在药物基因检测指导下使用文拉法辛治疗对患者抑郁症状改善更好, 社会功能恢复更佳, 且安全性更好。由于本研究观察时间短, 对于药物基因检测下使用文拉法辛治疗抑郁症的长期获益情况有待进一步研究; 其次, 本研究为单中心研究, 未能开展跨区域联合研究, 研究结论的推广可能存在一定的局限性。

参考文献

- [1] Fedko IO, Hottenga JJ, Helmer Q, et al. Measurement and genetic architecture of lifetime depression in the Netherlands as assessed by LIDAS (Lifetime Depression Assessment Self-report) [J]. Psychol Med, 2020: 1-10.
- [2] 张伟伟, 李武. 抑郁症患者自杀意念影响因素研究进展[J]. 四川精神卫生, 2018, 31(1): 79-83

- [3] 龙拥军,卓丽华,唐春耕,等. 重性抑郁障碍患者药物治疗反应相关自发性神经活动改变的Meta分析[J]. 四川精神卫生, 2020, 33(2): 150-155.
- [4] Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, et al. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE) [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(12): 1337-1344.
- [5] Loo C, Simpson B, Macpherson R. Augmentation strategies in electroconvulsive therapy[J]. *J ECT*, 2010, 26(3): 202-207.
- [6] Belujon P, Grace AA. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(12): 1036-1046.
- [7] 杨茜,王静,裴双义. 文拉法辛对抑郁模型大鼠认知功能及海马神经元凋亡的作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(11): 1643-1648.
- [8] 周泉,齐素文,肖斌,等. 人工智能助力检验医学发展[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(2): 287-296, 封3.
- [9] 王西建,李琨,焦宁波,等. 艾司西酞普兰联合解郁安神颗粒治疗抑郁症的效果及对患者血清IL-2、IL-6、TNF- α 、Hcy水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24): 4790-4793.
- [10] 杜彪,杜扬,谢星星,等. 文拉法辛与艾司西酞普兰治疗抑郁症的循证药物经济学评价[J]. 中国药房, 2017, 28(11): 1456-1459.
- [11] 李杨,黄国平,刘妍竹,等. "线上+线下"心理危机干预对新冠肺炎隔离人员焦虑抑郁的影响[J]. 四川精神卫生, 2020, 33(5): 408-410.
- [12] 张旭,冯威,王刚,等. 中国抑郁症患者急性期治疗后残留躯体症状的现状调查[J]. 中华精神科杂志, 2019, 52(1): 76-81.
- [13] 刘欢乐,卫拂晓,秦雪梅,等. 中西药联合用药抗抑郁研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3776-3783.
- [14] 谢焕山. 基于CYP450酶基因多态性及治疗药物监测的文拉法辛个体化用药研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2020.
- [15] 刘波,叶友宝. 加味柴胡汤辅助帕罗西汀治疗抑郁症及对血清IL-2和TNF- α 水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 239-242.
- [16] Garcia S, Schuh M, Cheema A, et al. Palpitations and asthenia associated with venlafaxine in a CYP2D6 poor metabolizer and CYP2C19 intermediate metabolizer[J]. *Case Rep Genet*, 2017, 2017: 6236714.
- [17] Jornil J, Nielsen TS, Rosendal I, et al. Palpitations and asthenia associated with venlafaxine in a CYP2D6 poor metabolizer and CYP2C19 intermediate metabolizer[J]. *For Sci Int*, 2013, 226(1-3): E26-E31.
- [18] Commons KG, Linnros SE. Delayed antidepressant efficacy and the desensitization hypothesis[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(7): 3048-3052.
- [19] Gregson J. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression[J]. *Br J Psychiatry*, 1999, 175(6): 591.
- [20] 李嘉. 基因检测指导下患者抗抑郁药选择的药学服务实践[J]. 中国实用医药, 2020, 15(33): 147-148.

(收稿日期:2021-01-24)

(本文编辑:吴俊林)