·论　　著·

浙江省汉族人群CYP2C19基因多态性与阿米替林代谢相关性分析

韩祺炜　易成　李亚芳　徐晶

[摘要]　**目的**　探讨浙江省汉族人群细胞色素P4502C19(CYP2C19)基因多态性与阿米替林代谢的相关性。**方法**　选取510名汉族浙江籍志愿者,采用突变扩增系统-聚合酶链反应(ARMS-PCR)方法检测CYP2C19 *2、*3基因多态性,根据基因型对代谢类型进行分类,用反相高效液相色谱法检测各代谢类型人群血浆中阿米替林及其代谢物去甲替林的总浓度。**结果**　510名受试者CYP2C19*2的GG、GA、AA三种基因型频率占比分别为49.02%、42.94%、8.04%,其G和A等位基因频率分别为70.49%和29.51%。CYP2C19*3的GG、GA、AA三种基因型频率占比分别为65.09%、30.00%、4.91%,其G和A等位基因频率分别为80.09%和19.91%。快、中、慢代谢型分布频率分别为28.04%、56.67%、15.29%。慢代谢型受试者血浆阿米替林浓度均高于中代谢型和快代谢型(t分别=7.77、13.16,P均<0.05),且中代谢型高于快代谢型(t=8.29,$P<0.05$)。慢代谢型受试者血浆去甲替林浓度均低于中代谢型和快代谢型(t分别=19.02、20.92,P均<0.05),且中代谢型低于快代谢型(t=7.85,$P<0.05$)。**结论**　浙江省汉族人群CYP2C19基因多态性具有个体差异,阿米替林代谢与基因多态性密切相关。

[关键词]　阿米替林;　CYP2C19;　基因多态性;　代谢;　汉族人群

Association between CYP2C19 gene polymorphism and amitriptyline metabolism of Han nationality in Zhejiang

HAN Qiwei, YI Cheng, LI Yafang, et al.Department of Pharmaceutical, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China.

[Abstract]　**Objective**　To investigate the relationship between cytochrome P4502C19 (CYP2C19) gene polymorphism and amitriptyline metabolism of Han nationality in Zhejiang Province. **Methods**　A total of 510 Han nationality volunteers from Zhejiang province were selected to detect CYP2C19 by amplification reflex mutation system polymerase chain reaction (ARMS-PCR) *2, *3 gene polymorphism.The total plasma concentrations of amitriptyline and its metabolite nortriptyline were determined by RP-HPLC. **Results**　The frequencies of GG, GA and AA genotypes in 510 subjects were 49.02%, 42.94%, and 8.04%, respectively, and the frequencies of G and A alleles were 70.49% and 29.51% , respectively.The frequencies of GG, GA and AA genotypes of CYP2C19 * 3 accounted for 65.09%, 30.00% and 4.91% respectively, and the frequencies of G and A alleles were 80.09% and 19.91% respectively.The distribution of fast, medium and slow metabolism types were 28.04%, 56.67% and 15.29% respectively.The plasma concentration of amitriptyline in the slow metabolism type group was higher than that in the middle metabolism type group and the fast metabolism type group (t=7.77, 13.16, $P<0.05$), and that of the middle metabolism type group was higher than the fast metabolism type group(t=8.29, $P<0.05$).The plasma concentration of norepinephrine in the slow metabolism group was lower than that in the middle metabolism type group and fast metabolism type group (t=19.02, 20.92, $P<0.05$), and the plasma norepine concentration of the middle metabolism type group was lower than that of the fast metabolism type group (t=7.85, $P<0.05$). **Conclusion**　There are individual differences in CYP2C19 gene polymorphism of Han nationality in Zhejiang province, and amitriptyline metabolism is closely related to gene polymorphism.

[Key words] amitriptyline;　CYP2C19;　gene polymorphism;　metabolism;　Han nationality

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.009.005

作者单位:310006　浙江杭州,杭州市第一人民医院药学部(韩祺炜、易成、李亚芳);解放军联勤保障部队第903医院药剂科(徐晶)

通讯作者:徐晶,Email:xu6332hpp@163.com

阿米替林是治疗抑郁症、儿童多动症及缓解慢性疼痛的有效药物，尤其是治疗抑郁症取得了显著的效果，阿米替林与抑郁症关联研究显示，在不同研究中阿米替林推荐使用剂量并不一样[1,2]，原因可能是由于不同群体药效具有个体差异性。近几年研究中发现药物代谢关键酶与基因多态性有关，基因多态性表达差异导致相关药物疗效与不良反应具有个体差异性，且已有多项研究表明阿米替林药动学的差异性与CYP2C19 基因多态性相关[3~5]。本次研究探讨浙江省汉族人群不同CYP2C19基因多态性与阿米替林代谢的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2018年12月于杭州市第一人民医院进行健康体检的志愿者510例，其中男性281例、女性229例；年龄19～57岁，平均(33.63±12.21)岁。本次研究经过医院伦理委员会批准同意。纳入标准为：年龄18～60岁；籍贯均为浙江直辖市，民族均为汉族；自愿签订知情同意书，口服阿米替林(由湖南洞庭药业股份有限公司生产)25 mg，每天2次，持续1周。排除肝肾功能异常及合并其他严重性疾病患者，有精神疾病史者。

1.2 CYP2C19基因多态性判定 采用突变扩增系统-聚合酶链反应(amplification reflex mutation system polymerase chain reaction，ARMS-PCR)方法检测CYP2C19 *2、*3基因型，PCR引物由上海捷兰生物技术有限公司合成。用溴化乙锭染色PCR产物，2.5%琼脂糖凝胶电泳鉴定基因型。CYP2C19*2、*3的3种基因型ARMS-PCR产物分别为野生纯合型GG、突变杂合型GA和突变纯合型AA。根据文献代谢类型分法[3]，可分为快代谢型、中代谢型和慢代谢型，代谢型分类如表1。

表1 CYP2C19基因多态性分型

代谢类型	基因型
快代谢型	*2GG，*3GG
中代谢型	*2GG，*3GA/*2GA，*3GG/*2AA，*3GG
慢代谢型	*2GG，*3AA/ *2GA，*3GA /*2GG，*3AA/ *2AA，*3GA/ *2AA，*3AA/

1.3 阿米替林药物代谢检测 口服阿米替林1周后，于最后一次口服阿米替林8 h后，采用反相高效液相色谱法测定血浆中阿米替林及其代谢物去甲替林的总浓度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，多组间均数比较采用单因素方差分析，两两比较采用*LSD*检验。设$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP2C19基因多态性分布 510名受试者CYP2C19*2的GG、GA、AA三种基因型频率占比分别为49.02%、42.94%、8.04%，其G和A等位基因频率分别为70.49%和29.51%。CYP2C19*3的GG、GA、AA三种基因型频率占比分别为65.09%、30.00%、4.91%，其G和A等位基因频率分别为80.09%和19.91%。

2.2 CYP2C19代谢类型分布见表2

表2 510 例志愿者CYP2C19代谢类型分布

代谢类型	基因型	*n*	占比/%
快代谢型	*2GG，*3GG	143	28.04
中代谢型	*2GG，*3GA	100	19.61
	*2GA，*3GG	172	33.73
	*2AA，*3GG	17	3.33
慢代谢型	*2GG，*3AA	7	1.37
	*2GA，*3GA	44	8.63
	*2GA，*3AA	3	0.59
	*2AA，*3GA	9	1.76
	*2AA，*3AA	15	2.94

由表2可见，快代谢型基因型共143例、中代谢型基因型共289例、慢代谢型基因型共78例，分布频率分别为28.04%、56.67%、15.29%。

2.3 CYP2C19代谢类型对阿米替林代谢的影响见表3

表3 CYP2C19代谢类型对阿米替林代谢的影响/μg/L

代谢类型	*n*	阿米替林浓度	去甲替林浓度
快代谢型	143	18.46 ± 2.47	3.11 ± 0.69
中代谢型	289	21.10 ± 3.71*	2.02 ± 0.41*
慢代谢型	78	24.62 ± 3.17*#	1.46 ± 0.73*#

注：*：与快代谢型比较，$P<0.05$；#：与中代谢型比较，$P<0.05$。

由表3可见，三种不同代谢类型受试者血浆阿米替林浓度和去甲替林浓度比较，差异均有统计学意义(F分别=87.72、269.95，P均<0.05)。慢代谢型受试者血浆阿米替林浓度均高于中代谢型和快代谢型(t分别=7.77、13.16，P均<0.05)，且中代谢型高于快代谢型(t=8.29，$P<0.05$)。慢代谢型受试者血浆去甲替林浓度均低于中代谢型和快代谢型(t分别=19.02、20.92，P均<0.05)，且中代谢型

低于快代谢型（t=7.85，P<0.05）。

3 讨论

阿米替林是临床传统治疗抑郁症的三环类抗抑郁药，不仅可以提高抑郁症患者积极情绪[6]，同时还可以改善患者食欲不振等症状[7]，除此之外，阿米替林还可以缓解疼痛[8]。阿米替林代谢途径较为复杂，口服阿米替林经肠道吸收后运送至肝脏，在细胞色素P450关键酶作用下去甲基化形成去甲替林。CYP2C19是细胞色素P450重要组成成员，广泛表达于肝脏中，与阿米替林代谢作用息息相关，CYP2C19诱导阿米替林代谢是决定机体阿米替林血浆药物浓度的关键因素。CYP2C19基因座位于染色体区10 q24.2上，由9个外显子构成，CYP2C19基因具有多个位点，其中CYP2C19*2和CYP2C19*3是常见的位点，通过调控CYP2C19表达影响药物的药效学和不良反应。CYP2C19*2突变会导致转录蛋白的剪切突变失活影响酶的活性，进一步影响药物代谢，研究显示CYP2C19*2基因变异能影响氯吡格雷治疗颈动脉狭窄的疗效[9]，Lim等[10]指出CYP2C19*2在他莫西芬治疗的亚洲乳腺癌可影响血浆药物浓度表达。CYP2C19*3突变能构成一个终止子，可破坏转录蛋白的活性。

本次选择的510名浙江汉族志愿者中，CYP2C19基因型多态性分布与王梅[3]研究贵州人群基因多态性结果相似，CYP2C19*2和CYP2C19*3 GG占比较高，而AA占比最低，提示该人群只有极少部分发生遗传变异。进行代谢类型分类后，发现快、中代谢型占比最高，显示该人群大部分人是中代谢型人群。阿米替林一般在口服完全吸收后8~12 h达血药高峰浓度，在血中与血浆蛋白结合，部分则在肝脏代谢为去甲替林，因此本次研究选择服药8 h后检测阿米替林和去甲替林浓度，理论上灵敏度最高，能较好地反映阿米替林的代谢速度，有益于实验的开展。通过检测血药浓度发现，快代谢型人群对阿米替林的代谢速度较快，中代谢型相对较低，而慢代谢型人群药物代谢速度最低。可以推测，快代谢型人群基因型未改变，能够及时应对机体作出反应调控CYP2C19表达，促进阿米替林药物降解速度；中代谢型人群CYP2C19*2或CYP2C19*3 基因型的等位基因突变，对CYP2C19调控功能降低，因此药物代谢速率较快代谢型慢；相对于前两者，慢代谢型人群CYP2C19*2和CYP2C19*3 基因型的等位均发生突变，甚至两等位基因都突变，从而导致基因调控功能下降或者失活，因此慢代谢型人群药物代谢速率最低。

综上所述，阿米替林代谢在浙江省汉族人群不同CYP2C19基因型中具有个体差异性，CYP2C19*2和CYP2C19*3基因多态性与阿米替林代谢相关。然而本次研究仍有不足之处，仅对CYP2C19多肽基因最为常见的两种检测进行检测，其他多肽基因引起的效应仍未观察到，而且本次研究样本含量较小，缺乏群体代表性，欲进一步论证此结果，需要加大样本量以及检测其他相关的基因多态性。

参考文献

1 马玉娟，鲁陆.阿米替林联合氟西汀治疗抑郁症的临床研究[J].现代药物与临床，2018，33(7)：1644-1647.

2 罗瑜，江晨光，王军，等.抑郁症患者的情感强度识别能力及氟西汀治疗的影响[J].四川精神卫生，2018，31(6)：516-520.

3 王梅.贵州人群CYP2C19基因多态性及其对服用阿米替林后驾驶能力影响的研究[D].贵州：贵州医科大学，2018.

4 王恩特，张晓丹，周双，等.基因多态性对阿米替林代谢动力学、药效学和不良反应的影响[J].中国临床药理学与治疗学，2019，24(2)：235-240.

5 Ryu S，Park S，Lee JH，et al.A study on CYP2C19 and CYP2D6 polymorphic effects on pharmacokinetics and pharmacodynamics of amitriptyline in healthy Koreans [J]. Clin Transl Sci，2017，10(2)：93-101.

6 程丽娟，刘密.文拉法辛缓释片与阿米替林治疗难治性抑 郁症的临床分析[J].医学理论与实践，2016，29(21)：2915-2916.

7 张秀杰.多潘立酮联合阿米替林治疗功能性消化不良的效果及安全性评价[J].世界最新医学信息文摘，2018，18(53)：85，87.

8 周立东.阿米替林联合透明质酸钠治疗膀胱疼痛综合征/间质性膀胱炎的临床疗效观察[J].中国医药指南，2018，16(36)：169-170.

9 Bačkovic D，Ignjatović S，Rakićević L，et al.Influence of CYP2C19*2 gene variant on therapeutic response during clopidogrel treatment in patients with carotid artery stenosis[J]. J Med Biochem，2016，35(1)：26-33.

10 Lim JS，Sutiman N，Muerdter TE，et al. Association of CYP2C19*2 and associated haplotypes with lower norendoxifen concentrations in tamoxifen-treated Asian breast cancer patients[J]. Br J Clin Pharmacol，2016，81(6)：1142-1152.

（收稿日期 2019-06-05）

（本文编辑 蔡华波）