CYP2D6、CYP2C19、CYP2B6、SLC6A4、HTR2A 基因型和 5-羟色胺再摄取抑制剂抗抑郁药:2023 年 CPIC 指南解读

周长凯,于红霞,曹铭晨,史云燕,刘东华,纪洪艳,邢晓敏,王心怡,李静,荆凡波

(青岛大学附属医院药学部,山东 青岛 266100)

摘要:2023 年临床药物基因组学实施联盟(CPIC)更新并扩展了 2015 年 CYP2D6 和 CYP2C19 基因型与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)治疗指南,在涉及基因型与药物部分分别增加了 CYP2B6、5-羟色胺转运体 SLC6A4、5-羟色胺 2A 受体 HTR2A 以及 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)、类 SSRIs 活性的 5-羟色胺(5-HT)调节剂相关内容,并更新了基于基因多态性的 5-HT 再摄取抑制剂类药物应用建议。本文对该指南相关内容进行解读,以期为我国 5-HT 再摄取抑制剂类药物个体化药物管理提供参考。

关键词:指南;基因多态性;5-羟色胺再摄取抑制剂;抗抑郁药;解读

中图分类号:R971⁺.43　**文献标志码**:A

CYP2D6,CYP2C19,CYP2B6,SLC6A4,HTR2A genotypes and serotonin reuptake inhibitor antidepressants:interpretation of the 2023 CPIC guideline

ZHOU Changkai,YU Hongxia,CAO Mingchen,SHI Yunyan,LIU Donghua,JI Hongyan,XING Xiaomin,WANG Xinyi,LI Jing,JING Fanbo

(*Department of Pharmacy,The Affiliated Hospital of Qingdao University,Qingdao 266100,China*)

Abstract:The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) updated and expanded the 2015 guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in 2023,adding CYP2B6,SLC6A4,HTR2A,SNRIs,and 5-HT modulators with SSRI-like activity in the sections related to genotype and drugs.The new guideline also updated the application recommendations for serotonin reuptake inhibitors based on gene polymorphism. This article interprets the relevant content of the guideline,in order to provide reference for the individualized treatment of 5-HT reuptake inhibitors in China.

Key words:Guideline;Genetic polymorphism;Serotonin reuptake inhibitor;Antidepressant;Interpretation

5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂类抗抑郁药包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)(如西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林)、5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)(如去甲文拉法辛、度洛西汀、左旋米那普仑、米那普仑和文拉法辛)和具有 SSRIs 样特性的 5-HT 调节剂(如维拉佐酮和伏硫西汀),是治疗严重抑郁和焦虑障碍的主要药物。CYP2D6、CYP2C19 和 CYP2B6 的基因遗传变异会影响许多抗抑郁药的代谢,进而影响药物给药剂量、疗效和耐受性,此外,药效基因 SLC6A4 和 HTR2A 亦被证实可能与此类药物的疗效和副作用有关。2015 年临床药物基因组学实施联盟(CPIC)制订了 CYP2D6 和 CYP2C19 基因型与 SSRIs 剂量指南[1],随着抗抑郁药物治疗的发展以及新的研究证据的出现,2023 年 CPIC 专家小组更新并扩展了 2015 版指南[2],并总结了 CYP2D6、CYP2C19、CYP2B6、SLC6A4 和 HTR2A 基因型对抗抑郁药给药剂量、疗效和耐受性的影响。

基金项目:山东省自然科学基金(No.ZR2022MH069);山东省医务职工科技创新计划项目(No.SDYWZGKCJH2023095);山东省医学会临床药学科研专项(No.YXH2021ZX010)

作者简介:周长凯,男,硕士,副主任药师,研究方向:临床药学,E-mail:zhouchangkai9527@163.com

通信作者:荆凡波,男,博士,主任药师,研究方向:临床药学,Tel:0532-82913069,E-mail:jingbf178@sina.com

本文对该指南相关内容进行解读，旨在为临床医生和患者在基于基因多态性进行个体化抗抑郁治疗时提供 5-HT 再摄取抑制剂类抗抑郁药管理的最佳证据支持。

1　与 5-HT 再摄取抑制剂类药物代谢及药效相关的基因及其表型

本指南增加了 CYP2B6、SLC6A4 和 HTR2A 基因型表型的研究数据，但考虑到相关证据的不足，指南没有提供基于 HTR2A 和 SLC6A4 基因型的临床建议及标准化的表型分类；较 2015 版指南，本指南在 CYP2D6 表型中，引入了新的等位基因 * 17、* 22、* 25、* 29，并新增了“未明确代谢型”分型；CYP2C19 引入了新的等位基因 * 9、* 12、* 14，表型分型由 4 种进一步分为 8 种。基因表型分配见表 1。

表 1　基于二倍体的预测表型分配

表型	活性分数范围	活性分数	CYP2D6 二倍体举例
基于二倍体预测 CYP2D6 表型的分配			
CYP2D6 超快代谢	>2.25	>2.25	* 1/ * 1xN, * 1/ * 2xN, * 2/ * 2xN
CYP2D6 正常代谢	1.25≤x≤2.25	1.25	* 1/ * 10, * 1/ * 9, * 1/ * 41
		1.5	* 1/ * 17, * 1/ * 29
		1.75	* 1/ * 10x3
		2.0	* 1/ * 1, * 1/ * 2
		2.25	* 2x2/ * 10
CYP2D6 中间代谢	0<x<1.25	0.25	* 4/ * 10, * 4/ * 41
		0.5	* 10/ * 10, * 10/ * 41
		0.75	* 10/ * 29, * 9/ * 14, * 17/ * 41
		1	* 1/ * 5, * 1/ * 4
CYP2D6 慢代谢	0	0	* 3/ * 4, * 4/ * 4, * 5/ * 5, * 5/ * 6
CYP2D6 未明确代谢	不适用	携带一个或两个不确定和/或未知功能等位基因的个体	* 1/ * 22, * 1/ * 25, * 22/ * 25
基于二倍体预测 CYP2C19 表型的分配			
CYP2C19 超快代谢	不适用	携带两个功能增强等位基因的个体	* 17/ * 17
CYP2C19 快代谢	不适用	携带一个正常功能和一个功能增强等位基因的个体	* 1/ * 17
CYP2C19 正常代谢	不适用	携带两个正常功能等位基因的个体	* 1/ * 1
CYP2C19 可能中间代谢	不适用	携带一个正常功能和一个功能降低等位基因，或一个功能增强和一个功能降低等位基因，或两个功能降低等位基因的个体	* 1/ * 9, * 9/ * 17, * 9/ * 9
CYP2C19 中间代谢	不适用	携带一个正常功能和一个无功能等位基因，或一个功能增强和一个无功能等位基因的个体	* 1/ * 2, * 1/ * 3, * 2/ * 17, * 3/ * 17
CYP2C19 可能慢代谢	不适用	携带一个功能降低和一个无功能等位基因的个体	* 2/ * 9, * 3/ * 9
CYP2C19 慢代谢	不适用	携带两个无功能等位基因的个体	* 2/ * 2, * 3/ * 3, * 2/ * 3
CYP2C19 未明确代谢	不适用	携带一个或两个不确定功能等位基因的个体	* 1/ * 12, * 2/ * 12, * 12/ * 14
基于二倍体预测 CYP2B6 表型的分配			
CYP2B6 超快代谢	不适用	携带两个功能增强等位基因的个体	* 4/ * 4
CYP2B6 快代谢	不适用	携带一个正常功能和一个功能增强等位基因的个体	* 1/ * 4
CYP2B6 正常代谢	不适用	携带两个正常功能等位基因的个体	* 1/ * 1
CYP2B6 中间代谢	不适用	携带一个正常功能和一个功能降低等位基因，或一个正常功能与一个无功能等位基因，或一个功能增强和一个功能降低等位基因，或一个功能增强和一个无功能等位基因的个体	* 1/ * 6, * 1/ * 18, * 4/ * 6, * 4/ * 18
CYP2B6 慢代谢	不适用	携带两个功能降低等位基因，或两个无功能等位基因，或一个功能降低和一个无功能等位基因的个体	* 6/ * 6, * 18/ * 18, * 6/ * 18
CYP2B6 未明确代谢	不适用	携带一个或两个不确定和/或未知功能等位基因的个体	* 3/ * 6, * 3/ * 10

①CYP2D6：现已定义了超 155 个星形(*)等位基因，将研究最多的等位基因分为以下功能组：正常功能(如*1 和*2)、功能降低(如*9、*10 和*41)和无功能(如*3~*6)[1,3]。活性评分(activity scoring，AS)系统通常用于确定 CYP2D6 等位基因功能水平，区分慢代谢者(PMs)(AS=0)、中间代谢者(IMs)(AS=0.25~1)、正常代谢者(NMs)(AS=1.25~2.25)和超快代谢者(UMs)(AS>2.25)[4]。②CYP2C19：现已定义了超 35 个星形等位基因[5]，常见等位基因被分为以下功能组：正常功能(如*1)、功能降低(如*9)、无功能(如*2 和*3)及功能增强(如*17)。③CYP2B6：现已定义超 35 个等位基因，常见等位基因功能分以下几类：正常功能(如*1)、功能降低(如*6 和*9)、无功能(如*18)、功能增强(如*4)。④SLC6A4：其基因编码 5-羟色胺转运体(5-HTT)，5-HTT 通过将神经递质从突触间隙重摄取到突触前神经元中来终止 5-HT 作用。5-HT 再摄取抑制剂类抗抑郁药(如 SSRIs、SNRIs、伏硫西汀和维拉佐酮)直接与 5-HTT 结合，阻断 5-HT 再摄取。研究最多的变体是 SLC6A4 启动子区域(rs4795541/5-HTTLPR)，最常见的等位基因为“L”和“S”，其中 L 的 5-HT 再摄取活性是 S 等位基因的 1.9 至 2.2 倍。SLC6A4 的另一启动子变异(rs25531 A>G)通常用于将 L 分为长-A(LA)和长-G(LG)等位基因，LA 保留了 L 的再摄取活性，而 LG 类似于 S 等位基因，活性降低。然而，对该启动子变异的功能尚缺乏共识[6]。⑤HTR2A：其基因编码突触后 5-羟色胺 2A 受体(5-HT_{2A})，参与突触后 5-HT 信号传导。研究最广泛的两个变异位于启动子区域(rs6311A>G，rs6313C>T)，且处于强连锁不平衡状态。两种变异均与人类前额叶和颞叶 5-HT_{2A} 表达增加相关。内含子 2 的另一个功能未知的变体(rs7997012A>G)也被广泛研究与抗抑郁治疗结果的关系[7-9]。

2 遗传变异对抗抑郁药物治疗的影响

CYP2D6、CYP2C19 或 CYP2B6 等位基因变异时，患者可能出现疗效不佳或发生副作用。CYP2D6 或 CYP2C19 基因型与本指南中部分抗抑郁药的药代动力学参数或表型变异有关，而 CYP2B6 基因型与舍曲林的药代动力学参数有关。基于 CYP2D6、CYP2C19 或 CYP2B6 基因型与药代动力学变异性、剂量、临床疗效关系的证据应用分级系统，本指南中大部分数据的证据质量为中、高。CYP2D6 将氟伏沙明、帕罗西汀、文拉法辛和伏硫西汀广泛代谢为活性较低的代谢产物，活性的改变可能导致这些药物暴露程度的降低或增加。CYP2C19 将西酞普兰和艾司西酞普兰广泛代谢为低活性代谢物，影响 CYP2C19 活性的变异可能改变其体内暴露[10]。舍曲林由 CYP2D6、CYP2C19、CYP2B6 等 CYP 酶代谢，其中 CYP2C19 为主要代谢酶，CYP2B6 基因变异与舍曲林暴露有关，但 CYP2D6 基因变异对舍曲林的暴露与剂量几乎无影响[11-12]。

指南提出，尽管有研究提示 HTR2A 和 SLC6A4 的变异与许多抗抑郁药的治疗反应变异性、治疗缓解和副作用独立相关，考虑到目前支持这些结论的证据混杂，尚不足以将这些关联转化为临床应用。

3 治疗建议

综合目前文献证据，指南基于 CYP2D6 表型对帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛和伏硫西汀，基于 CYP2C19 表型对西酞普兰、艾司西酞普兰和舍曲林，基于 CYP2B6 表型对舍曲林提出了临床给药建议，结果见表 2~5。

表 2 基于 CYP2D6 表型的抗抑郁药剂量建议

表型	意义	治疗建议	推荐级别	注意事项
基于 CYP2D6 表型的帕罗西汀剂量建议				
CCYP2D6 超快代谢者	与 CYP2D6 正常代谢者相比，帕罗西汀向低活性产物的代谢增加。较低的血浆浓度降低了临床获益的可能。由于帕罗西汀对 CYP2D6 的自身抑制作用，超强代谢表型转化为正常、中或慢代谢的程度尚不清楚	选择一种 CYP2D6 为非主要代谢酶的替代药物	中	在选择替代药物时，应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征(如年龄、肾功能、肝功能)
CYP2D6 正常代谢者	帕罗西汀向低活性产物的代谢正常。由于 CYP2D6 自身抑制，可能发生正常代谢向中或慢代谢的表型转化，并呈剂量依赖性	以所建议的起始剂量开始初始治疗	强	
CYP2D6 中代谢者	当开始治疗或较低剂量时，与 CYP2D6 正常代谢者相比，帕罗西汀向低活性产物的代谢减少。较高的血浆浓度增加发生副作用的可能。由于 CYP2D6 自身抑制作用，可能发生中代谢向慢代谢的表型转化，并呈剂量依赖性	与正常代谢者相比，考虑较低的起始剂量和较慢的滴定过程	可选	在调整剂量或选择替代药物时，应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征(如年龄、肾功能、肝功能)

表 2 （续）

表型	意义	治疗建议	推荐级别	注意事项
CYP2D6 慢代谢者	与 CYP2D6 正常代谢者相比，代谢显著减少。较高的血浆浓度增加发生副作用的可能。CYP2D6 自身抑制作用在慢代谢者中影响很小	与正常代谢者相比，考虑减少 50%推荐起始剂量、较慢的滴定过程和选择 50%的维持剂量	中	在调整剂量或选择替代药物时，应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2D6 未明确代谢者	不适用	无推荐	无推荐	
基于 CYP2D6 表型的氟伏沙明剂量建议				
CYP2D6 超快代谢者	无可用数据	因缺少证据而无推荐	无推荐	
CYP2D6 正常代谢者	正常代谢	以推荐的起始剂量开始治疗	强	
CYP2D6 中代谢者	与 CYP2D6 正常代谢者相比，氟伏沙明向低活性产物的代谢减少。较高的血浆浓度增加发生副作用的可能	以推荐的起始剂量开始治疗	中	
CYP2D6 慢代谢者	与 CYP2D6 正常代谢者相比，氟伏沙明向低活性产物的代谢显著减少。较高的血浆浓度增加发生副作用的可能	与正常代谢者相比，考虑降低 25%～50%的起始剂量和较慢的滴定过程，或考虑选择一种 CYP2D6 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物	可选的	在调整剂量或选择替代药物时，应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2D6 未明确代谢者	不适用	无推荐	无推荐	
基于 CYP2D6 表型的文拉法辛剂量建议				
CYP2D6 超快代谢者	与 CYP2D6 正常代谢者相比，文拉法辛向活性代谢产物 O-去甲基文拉法辛的代谢增加，O-去甲基文拉法辛与文拉法辛的比值升高。没有足够的证据支持在 CYP2D6 超快代谢者中 O-去甲基文拉法辛与文拉法辛比值增加的临床影响	由于疗效或副作用相关的证据不足，不建议基于基因型对文拉法辛进行调整	无推荐	
CYP2D6 正常代谢者	正常代谢	以推荐的起始剂量开始治疗	强	
CYP2D6 中代谢者	与 CYP2D6 正常代谢者相比，文拉法辛向活性代谢产物 O-去甲基文拉法辛的代谢减少，O-去甲基文拉法辛与文拉法辛的比值减小。没有足够的证据支持在 CYP2D6 中代谢者中 O-去甲基文拉法辛与文拉法辛比值减小的临床影响	由于疗效或副作用相关的证据不足，不建议基于基因型对文拉法辛进行调整	无推荐	
CYP2D6 慢代谢者	与 CYP2D6 强代谢和中代谢相比，文拉法辛向活性代谢物 O-去甲基文拉法辛的代谢减少，并且 O-去甲基文拉法辛与文拉法辛比值显著降低。慢代谢者中文拉法辛浓度升高和 O-去甲基文拉法辛与文拉法辛比率减小的临床影响尚不清楚，但 PM 基因型与不良反应相关	考虑一种 CYP2D6 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物	可选的	在调整剂量或选择替代药物时，应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2D6 未明确代谢者	不适用	无推荐	无推荐	
基于 CYP2D6 表型的伏硫西汀剂量建议				
CYP2D6 超快代谢者	与 CYP2D6 正常代谢者相比，伏硫西汀向非活性产物的代谢增加，较低的血浆浓度降低了临床获益的可能	选择 CYP2D6 为非主要代谢酶的替代药物，必须应用伏硫西汀时，以标准起始剂量治疗，并根据疗效和副作用滴定至维持剂量。可能需要增加 50%或以上目标维持剂量才能达到疗效	可选的	在选择替代药物时，应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2D6 正常代谢者	正常代谢	以推荐的起始剂量开始治疗	强	
CYP2D6 中代谢者	与 CYP2D6 正常代谢者相比，伏硫西汀向低活性产物的代谢减少。较高的血浆浓度增加发生副作用的可能	以推荐的起始剂量开始治疗	中	
CYP2D6 慢代谢者	与 CYP2D6 正常代谢者相比，伏硫西汀向非活性产物的代谢显著降低，较高的血浆浓度增加发生副作用的可能	以推荐的起始剂量的 50%（例如 5 mg）开始治疗，并滴定至最大推荐剂量 10 mg，或考虑选择一种 CYP2D6 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物	中	在调整剂量或选择替代药物时，应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2D6 未明确代谢者	不适用	无推荐	无推荐	

表 3 基于 CYP2C19 表型的抗抑郁药剂量建议

表型	意义	治疗建议	推荐级别	注意事项
基于 CYP2C19 表型的西酞普兰和艾司西酞普兰剂量建议				
CYP2C19 超快代谢者	与 CYP2C19 快代谢和正常代谢者相比，西酞普兰和艾司西酞普兰向低活性产物的代谢增加。较低的血浆浓度降低了临床获益的可能	考虑选择一种 CYP2C19 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物。如果西酞普兰或艾司西酞普兰临床适用且在标准维持剂量下没有达到足够疗效，可考虑滴定至更高的维持剂量	强	在调整剂量或选择替代药物时，应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2C19 快代谢者	与 CYP2C19 正常代谢者相比，西酞普兰和艾司西酞普兰向低活性产物的代谢增加。较低的血浆浓度降低了临床获益的可能	以推荐的起始剂量开始治疗。如果患者对推荐维持剂量反应不佳，可考虑滴定至更高的维持剂量或换用一种 CYP2C19 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物	可选	在调整剂量或选择替代药物时，应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2C19 正常代谢者	正常代谢	以推荐的起始剂量开始治疗	强	
CYP2C19 中代谢者	与 CYP2C19 正常代谢者相比，代谢降低。较高的血浆浓度增加发生副作用的可能	以推荐的起始剂量开始治疗。考虑比正常代谢者更慢的滴定过程和更低的维持剂量	中	在调整剂量时，应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2C19 可能中代谢者	与 CYP2C19 正常代谢者相比，代谢降低。较高的血浆浓度增加发生副作用的可能	以推荐的起始剂量开始治疗。考虑比正常代谢者更慢的滴定过程和更低的维持剂量	中	在调整剂量时，应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2C19 可能慢代谢者	与 CYP2C19 正常代谢和中代谢者相比，西酞普兰和艾司西酞普兰向低活性产物的代谢减少。较高的血浆浓度增加发生副作用的可能	考虑一种 CYP2C19 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物。如果西酞普兰或艾司西酞普兰临床适用，与正常代谢者相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程及减少 50%标准维持剂量	强	根据 FDA 警告，考虑到 QT 间期延长的风险，CYP2C19 慢代谢者的西酞普兰最大推荐剂量为 20 mg·d^{-1}。此外 FDA 产品标签警告，对于肝功能损害、服用 CYP2C19 抑制剂及 60 岁以上患者，西酞普兰的剂量限制在 20 mg·d^{-1}
CYP2C19 慢代谢者	与 CYP2C19 正常代谢和中代谢者相比，西酞普兰和艾司西酞普兰向低活性产物的代谢减少。较高的血浆浓度增加发生副作用的可能	考虑一种 CYP2C19 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物，其主要代谢途径不是 CYP2C19。如果西酞普兰或艾司西酞普兰临床适用，与正常代谢者相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程及减少 50%标准维持剂量	强	根据 FDA 警告，考虑到 QT 间期延长的风险，CYP2C19 慢代谢者的西酞普兰最大推荐剂量为 20 mg · d^{-1}。此外 FDA 产品标签警告，对于肝功能损害、服用 CYP2C19 抑制剂及 60 岁以上患者，西酞普兰的剂量限制在 20 mg · d^{-1}
CYP2C19 未确定代谢者	不适用	无推荐	无推荐	
基于 CYP2C19 表型的舍曲林剂量建议				
CYP2C19 超快代谢者	与 CYP2C19 正常代谢者相比，舍曲林向低活性产物的代谢略有增加	以推荐的起始剂量开始治疗	强	应考虑 CYP2B6 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2C19 快代谢者	与 CYP2C19 正常代谢者相比，舍曲林向低活性产物的代谢略有增加	以推荐的起始剂量开始治疗	强	应考虑 CYP2B6 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2C19 正常代谢者	正常代谢	以推荐的起始剂量开始治疗	强	应考虑 CYP2B6 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2C19 中代谢者	与 CYP2C19 正常代谢者相比，舍曲林向低活性产物的代谢降低	以推荐的起始剂量开始治疗。与正常代谢者相比，考虑更慢的滴定过程和更低的维持剂量	中	应考虑 CYP2B6 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2C19 可能中代谢者	与 CYP2C19 正常代谢者相比，舍曲林向低活性产物的代谢降低	以推荐的起始剂量开始治疗。与正常代谢者相比，考虑更慢的滴定过程和更低的维持剂量	中	应考虑 CYP2B6 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2C19 可能慢代谢者	与 CYP2C19 正常代谢者相比，舍曲林向低活性产物的代谢显著减少，较高的血浆浓度增加发生副作用的可能	与 CYP2C19 正常代谢者相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程及减少 50%标准维持剂量。或考虑一种 CYP2C19 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物	中	在调整剂量或选择替代药物时，应考虑 CYP2B6 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2C19 慢代谢者	与 CYP2C19 正常代谢者相比，舍曲林向低活性产物的代谢显著减少，较高的血浆浓度增加发生副作用的可能	与 CYP2C19 正常代谢相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程及减少 50%标准维持剂量。或考虑一种 CYP2C19 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物	中	在调整剂量或选择替代药物时，应考虑 CYP2B6 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2C19 未确定代谢者	不适用	无推荐	无推荐	在调整剂量或选择替代药物时，应考虑 CYP2B6 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）

表 4　基于 CYP2B6 表型的舍曲林剂量建议

表型	意义	治疗建议	推荐级别	注意事项
CYP2B6 超快代谢者	与 CYP2B6 正常代谢者相比，舍曲林向低活性产物的代谢增加	以推荐的起始剂量开始治疗	中	应考虑 CYP2C19 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2B6 快代谢者	与 CYP2B6 正常代谢者相比，舍曲林向低活性产物的代谢略有增加	以推荐的起始剂量开始治疗	强	应考虑 CYP2C19 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2B6 正常代谢者	舍曲林向低活性产物的代谢正常	以推荐的起始剂量开始治疗	强	应考虑 CYP2C19 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2B6 中代谢者	与 CYP2B6 正常代谢者相比，舍曲林向低活性产物的代谢降低	以推荐的起始剂量开始治疗，与 CYP2B6 正常代谢者相比，考虑更慢的滴定过程和更低的维持剂量	可选	应考虑 CYP2C19 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2B6 慢代谢者	与 CYP2B6 正常代谢者相比，舍曲林向低活性产物的代谢显著降低	与 CYP2B6 正常代谢者相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程以及减少 25% 标准维持剂量。或考虑一种 CYP2B6 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物	可选	在调整剂量或选择替代药物时，应考虑 CYP2C19 代谢类型、药物-药物相互作用和其他患者特征（如年龄、肾功能、肝功能）
CYP2B6 未确定代谢者	不适用	无推荐	无推荐	

表 5　基于 CYP2C19 和 CYP2B6 表型的舍曲林剂量建议

表型	CYP2B6 超快或快代谢者	CYP2B6 正常代谢者	CYP2B6 中代谢者	CYP2B6 慢代谢者	CYP2B6 未确定代谢者
CYP2C19 超快或快代谢者	以推荐的起始剂量开始治疗。如果患者对推荐的维持剂量没有充分反应，考虑滴定至更高的维持剂量或换用一种 CYP2C19 或 CYP2B6 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物 推荐级别：可选	以推荐的起始剂量开始治疗 推荐级别：强	以推荐的起始剂量开始治疗 推荐级别：中	以推荐的起始剂量开始治疗 推荐级别：可选	以推荐的起始剂量开始治疗 推荐级别：强
CYP2C19 正常代谢者	以推荐的起始剂量开始治疗 推荐级别：中	以推荐的起始剂量开始治疗 推荐级别：强	以推荐的起始剂量开始治疗。考虑较慢的滴定过程和较低的维持剂量 推荐级别：中	与 CYP2B6 正常代谢者相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程以及减少 25% 标准维持剂量，或选择一种 CYP2B6 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物 推荐级别：可选	以推荐的起始剂量开始治疗 推荐级别：强
CYP2C19 中代谢或可能中代谢者	以推荐的起始剂量开始治疗 推荐级别：中	以推荐的起始剂量开始治疗。考虑较慢的滴定过程和较低的维持剂量 推荐级别：中	以推荐的起始剂量开始治疗。考虑比正常代谢者更慢的滴定过程和更低的维持剂量 推荐级别：可选	与 CYP2B6 正常代谢者相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程以及减少 50% 标准维持剂量 推荐级别：可选	以推荐的起始剂量开始治疗。考虑较慢的滴定过程和较低的维持剂量 推荐级别：中
CYP2C19 慢代谢或可能慢代谢者	与 CYP2C19 正常代谢者相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程以及减少 50% 标准维持剂量，或选择一种 CYP2C19 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物 推荐级别：可选	与 CYP2C19 正常代谢者相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程以及减少 50% 标准维持剂量，或选择一种 CYP2C19 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物 推荐级别：中	与 CYP2C19 正常代谢者相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程以及减少 50% 标准维持剂量，或选择一种 CYP2C19 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物 推荐级别：中	选择一种 CYP2C19 或 CYP2B6 为非主要代谢酶的替代药物 推荐级别：可选	与 CYP2C19 正常代谢者相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程以及减少 50% 标准维持剂量，或选择一种 CYP2C19 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物 推荐级别：中
CYP2C19 未确定代谢者	以推荐的起始剂量开始治疗 推荐级别：中	以推荐的起始剂量开始治疗 推荐级别：中	以推荐的起始剂量开始治疗。考虑较慢的滴定过程和较低的维持剂量 推荐级别：中	与 CYP2B6 正常代谢者相比，考虑更低的起始剂量、更慢的滴定过程以及减少 25% 标准维持剂量，或选择一种 CYP2B6 为非主要代谢酶的临床适宜的替代药物 推荐级别：可选	无推荐

3.1 基于 CYP2D6 表型的帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛和伏硫西汀剂量建议 在多项研究中,与正常代谢者(NMs)相比,CYP2D6 超快代谢者(UMs)帕罗西汀和伏硫西汀的血药浓度较低甚至无法测出,临床获益可能性降低[13-17],因此应考虑一种 CYP2D6 为非主要代谢酶的抗抑郁药。对于文拉法辛,UMs 中活性代谢产物(O-去甲基文拉法辛)代谢增加,尚缺少一致性证据表明其临床意义;此外,也没有足够数据评估 UMs 是否对氟伏沙明的暴露或临床疗效产生有意义的影响。因此,指南没有对 UMs 提供文拉法辛和氟伏沙明的剂量建议。在使用帕罗西汀时,考虑到 CYP2D6 中等代谢者(IMs)副作用发生风险增加,可考虑较低的起始剂量并缓慢滴定。IMs 不需调整氟伏沙明、文拉法辛或伏硫西汀的治疗方案。

与 NMs 相比,当给予相同剂量帕罗西汀、氟伏沙明、文拉法辛和伏硫西汀时,PMs 的药物暴露和母体/代谢物比率显著升高,增加剂量-浓度依赖性副作用的发生风险[18]。为预防不良反应,应减少 50% 帕罗西汀和伏硫西汀剂量、减少 30% 氟伏沙明剂量。考虑到已上市剂型,将氟伏沙明剂量减少 30% 难以实现,因此可将氟伏沙明减少 25%~50%以降低药物高暴露量预防不良事件发生。文拉法辛相关数据表明,PMs 的浓度依赖性副作用增加,但考虑到前瞻性研究的缺乏、临床较少应用治疗药物监测及降低剂量可能影响其疗效,指南建议 CYP2D6 PMs 应考虑将文拉法辛替换为另一种抗抑郁药物。

3.2 基于 CYP2C19 表型的西酞普兰、艾司西酞普兰和舍曲林剂量建议 与 CYP2C19 NMs 相比,UMs 的西酞普兰和艾司西酞普兰体内暴露量更低,症状改善可能更少,并有更多的停药或换药情况发生。因为缺少研究数据来预测 UMs 的西酞普兰或艾司西酞普兰的初始剂量,故对于 UMs,指南建议使用一种不被 CYP2C19 广泛代谢的临床上适宜的抗抑郁药。临床上必需使用这两个药,且在标准维持剂量下没有达到足够疗效时,可考虑滴定到更高的维持剂量。尽管有数据表明 UMs 患者的舍曲林代谢小幅增加,但考虑到证据不充分,指南没有对 UMs 患者提出舍曲林的剂量调整建议。

RMs 的西酞普兰和艾司西酞普兰的代谢可能增加,药代动力学效应与临床相关性不如 UMs 明显。指南给出了"可选"级别建议,即先给予西酞普兰或艾司西酞普兰标准起始剂量,若患者对常规维持剂量没有充分反应,则考虑剂量增加或换用其他药物。对于舍曲林,RMs 不需要调整剂量。IMs 的西酞普兰、艾司西酞普兰和舍曲林的代谢可能降低、血药浓度升高。现有数据不支持调整 IMs 的起始剂量,IMs 可能需要比 NMs 更慢的滴定速度和更低的维持剂量。

PMs 患者的西酞普兰、艾司西酞普兰和舍曲林血药浓度升高,可能增加发生药物不良反应的风险。越来越多的文献表明,PMs 的临床结果更差,包括停药或换药增加及副作用增加。为了最大限度减少西酞普兰、艾司西酞普兰或舍曲林的不良临床结果,建议在 CYP2C19 PMs 中选用不经 CYP2C19 广泛代谢的临床适宜的抗抑郁药,或者可考虑调整剂量。如果 CYP2C19 PMs 患者临床选用西酞普兰、艾司西酞普兰或舍曲林,则应考虑降低起始剂量,缓慢滴定,并将标准维持剂量减少 50%。对于西酞普兰,由于 QT 间期延长的风险,FDA 建议 CYP2C19 PMs 的剂量减少 50%(或成人最大剂量 20 $mg \cdot d^{-1}$)。虽然 FDA 艾司西酞普兰标签上没有类似建议,但它可能也有 QT 间期延长的风险。尽管描述 SSRI 浓度与治疗效果、耐受性间关系的数据有限,但考虑到心律失常的风险与 FDA 提供的特定剂量建议,指南提供了"强"推荐。

3.3 与 CYP2D6 和 CYP2C19 相关的其他药物评估注意事项 CYP2D6 将氟西汀转化为 S-去甲氟西汀,而 CYP2D6 和 CYP2C9 将氟西汀转化为 R-去甲氟西汀。氟西汀和 S-去甲氟西汀调节 5-HT 再摄取的活性相似,而 R-去甲氟西汀的药理活性较低[19]。现已证明 CYP2D6 UMs 或 PMs 有显著不同的原形药物与代谢物比率,但是氟西汀与去甲氟西汀的血药浓度总和可能不会因 CYP2D6 代谢表型不同而有显著差异。鲜有数据描述 CYP2D6 表型状态如何随时间推移影响氟西汀与去甲氟西汀浓度总和,或者 CYP2D6 表型状态引起的氟西汀与去甲氟西汀浓度失衡是否影响患者疗效及安全性。因此,指南没有提供基于基因表型的氟西汀剂量建议。

度洛西汀是 CYP1A2 和 CYP2D6 的底物,但现有数据不支持 CYP2D6 对度洛西汀有临床意义的影响,因此指南没有给出相关建议。其他 SNRIs 如去甲文拉法辛(通过 CYP3A4 代谢)、左旋米那普仑(主要通过 CYP3A4 代谢,少量通过 CYP2C8、CYP2C19 和 CYP2D6)、米那普仑(主要通过肾脏清除)和 5-HT 调节剂维拉佐酮(主要通过 CYP3A4 代谢,少量通过 CYP2C19 和 CYP2D6 代谢)不受 CYP2D6 和/或 CYP2C19 代谢表型的影响,所以指

南也未提供推荐。

3.4　基于 CYP2B6 表型的舍曲林剂量建议　表 4 总结了基于 CYP2B6 表型的舍曲林剂量建议。指南提到,由于 CYP2B6 UMs 和 RMs 的舍曲林代谢仅略有增加,不建议预先增加剂量。IMs 可能导致舍曲林的代谢降低和血药浓度轻微升高,但现有数据不支持调整 IMs 的舍曲林起始剂量,IMs 患者可能需要比 NMs 更慢的滴定速度和更低的维持剂量。PMs 的舍曲林代谢大幅降低,血药浓度较高,因此应考虑较低的舍曲林起始剂量、较慢的滴定速度以及将标准维持剂量减少 25%。考虑到支持 CYP2B6 IMs 和 PMs 代谢降低的数据来自两项药代动力学研究,且缺乏临床结果数据(如毒性),指南给出的推荐级别为"可选"。

3.5　基于 CYP2B6 和 CYP2C19 表型的舍曲林剂量建议　尽管根据 CYP2C19 或 CYP2B6 基因型可能不需要改变舍曲林剂量,但非正常功能的 CYP2C19 与 CYP2B6 表型组合,舍曲林可能需要调整(见表 5)。CYPC19/CYP2B6 与舍曲林的剂量建议是基于 Braten 等[11]的研究以及在正常代谢者中报告或计算的暴露百分比的差异。

3.6　HTR2A 和 SLC6A4 基因型与 5-HT 再摄取抑制剂抗抑郁药　考虑到支持 HTR2A、SLC6A4 基因型与 5-HT 再摄取抑制剂抗抑郁药关联的证据不足以支持目前的临床有效性和实用性,指南没有提供基于二者基因型的临床给药建议。

4　其他

对于儿童群体,支持西酞普兰、艾司西酞普兰和舍曲林基于基因型进行处方调整的药物遗传学数据较多,本指南中的推荐与儿科患者具有一定相关性,但指南中其他药物的研究数据在儿童患者中代表性不足,需进一步确定相关建议在儿科患者中的可推广性。考虑到 CYP2D6、CYP2C19 和 CYP2B6 活性在儿童早期已达成人水平[20-22],故在密切监测的情况下,将与其相关的基因型指导建议外推到青少年或更小的儿童可能是合适的。总体而言,需在儿科患者中进行更多的研究与临床试验,以明确 CYP2D6、CYP2C19 或 CYP2B6 与抗抑郁药全身暴露、治疗反应和耐受性之间的关系。

另外,指南提供的建议主要来自欧洲或东亚血统人群的研究,未来有必要进一步扩展在其他种族群体的个体研究数据。

5　结语

中国精神卫生调查显示,我国成人抑郁障碍终生患病率为 6.8%,其中抑郁症为 3.4%,目前我国抑郁症患病人数已达到 9 500 万。在临床治疗过程中,大约一半的成人重度抑郁症患者对初始药物治疗反应不佳[23]。现有证据表明,利用遗传药理学检测结果指导抗抑郁药物治疗有助于提升患者治疗反应和减少不良事件发生,基于 CYP2D6、CYP2C19 与 CYP2B6 基因型的个体化治疗可能为 5-HT 再摄取抑制剂治疗反应不足或不良反应风险增加的抑郁患者带来潜在获益,但对于服用稳定有效抗抑郁药物剂量且无明显耐受性问题的患者可能不会从剂量调整中受益。

在临床实践中,基于 CYP2D6、CYP2C19 与 CYP2B6 基因型结果进行剂量调整或选择替代疗法时,应考虑药物-药物相互作用和其他患者特征(如年龄、肾功能、肝功能、饮食及既往药物治疗反应和耐受性)。应当注意的是,药物遗传学检测结果是选择抗抑郁药物治疗时需要考虑的众多临床信息之一,患者的 CYP2D6、CYP2C19 与 CYP2B6 代谢状态也可能取决于其他因素,如遗传变异、年龄、饮食、并发症、吸烟、怀孕或联合用药等。此外,未来需进一步开展患者基因表型、血浆浓度与疗效或副作用间关系的真实世界研究,以提供更丰富的个体化治疗证据。

2023 版指南更新并扩展了 2015 版 CPIC 基于 CYP2D6 和 CYP2C19 基因型的 SSRIs 治疗指南的有关内容,本文通过对新指南相关内容进行解读,以期为我国抑郁临床个体化治疗实践提供一定的参考。

参考文献:

[1] HICKS J K, BISHOP J R, SANGKUHL K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 98(2): 127-134.

[2] BOUSMAN C A, STEVENSON J M, RAMSEY L B, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A genotypes and serotonin reuptake inhibitor antidepressants[J]. Clin Pharmacol Ther, 2023, 114(1): 51-68.

[3] NOFZIGER C, TURNER A J, SANGKUHL K, et al. Pharmvar genefocus: CYP2D6[J]. Clin Pharmacol Ther,

2020,107(1):154-170.

[4] CAUDLE K E,SANGKUHL K,WHIRL-CARRILLO M,et al.Standardizing CYP2D6 genotype to phenotype translation:consensus recommendations from the clinical pharmacogenetics implementation consortium and dutch pharmacogenetics working group[J].Clin Transl Sci,2020,13(1):116-124.

[5] BOTTON M R,WHIRL-CARRILLO M,DEL TREDICI A L,et al. Pharmvar genefocus: CYP2C19 [J]. Clin Pharmacol Ther,2021,109(2):352-366.

[6] IURESCIA S,SERIPA D,RINALDI M.Role of the 5-HTTLPR and SNP promoter polymorphisms on serotonin transporter gene expression:a closer look at genetic architecture and in vitro functional studies of common and uncommon allelic variants[J].Mol Neurobiol,2016,53(8):5510-5526.

[7] SMITH R M,PAPP A C,WEBB A,et al.Multiple regulatory variants modulate expression of 5-hydroxytryptamine 2A receptors in human cortex[J].Biol Psychiatry,2013,73(6):546-554.

[8] BLASI G, DE VIRGILIO C, PAPAZACHARIAS A, et al. Converging evidence for the association of functional genetic variation in the serotonin receptor 2a gene with prefrontal function and olanzapine treatment[J]. JAMA Psychiatry,2013,70(9):921-930.

[9] NIITSU T, FABBRI C, BENTINI F, et al. Pharmacogenetics in major depression:a comprehensive meta-analysis[J].Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2013,45:183-194.

[10] HUEZO-DIAZ P,PERROUD N,SPENCER E P,et al. CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP[J].J Psychopharmacol,2012,26(3):398-407.

[11] BRATEN L S,INGELMAN-SUNDBERG M,JUKIC M M,et al.Impact of the novel CYP2C:TG haplotype and CYP2B6 variants on sertraline exposure in a large patient population[J].Clin Transl Sci,2022,15(9):2135-2145.

[12] STINGL J C,BROCKMOLLER J,VIVIANI R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes:the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function [J].Mol Psychiatry,2013,18(3):273-287.

[13] ALMURJAN A, MACFARLANE H, BADHAN R K S. Precision dosing-based optimisation of paroxetine during pregnancy for poor and ultrarapid CYP2D6 metabolisers: a virtual clinical trial pharmacokinetics study [J]. J Pharm Pharmacol,2020,72(8):1049-1060.

[14] HOLE K, HASLEMO T, MOLDEN E. Impact of CYP2D6 Genotype on Paroxetine Serum Concentration [J]. Ther Drug Monit,2023,45(5):683-688.

[15] ZASTROZHIN M, SKRYABIN V, PETUKHOV A, et al. Effects of CYP2D6 * 4 polymorphism on the steady-state concentration of paroxetine in patients diagnosed with depressive episode and comorbid alcohol use disorder[J]. J Psychopharmacol,2022,36(10):1146-1150.

[16] LAM Y W, GAEDIGK A, ERESHEFSKY L, et al. CYP2D6 inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors:analysis of achievable steady-state plasma concentrations and the effect of ultrarapid metabolism at CYP2D6 [J]. Pharmacotherapy, 2002, 22 (8): 1001-1006.

[17] AREBERG J,PETERSEN K B,CHEN G,et al.Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals[J].Basic Clin Pharmacol Toxicol,2014,115(6):552-559.

[18] SAFER D J.Raising the minimum effective dose of serotonin reuptake inhibitor antidepressants: adverse drug events[J].J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(5):483-491.

[19] JEONG H C, CHAE Y J, LEE S, et al. Prediction of fluoxetine and norfluoxetine pharmacokinetic profiles using physiologically based pharmacokinetic modeling [J]. J Clin Pharmacol,2021,61(11):1505-1513.

[20] MARUF A A, STEIN K, ARNOLD P D, et al. CYP2D6 and antipsychotic treatment outcomes in children and youth: a systematic review[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol,2021,31(1):33-45.

[21] LEEDER J S,GAEDIGK A,WRIGHT K J,et al.A longitudinal study of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) activity during adolescence[J].Clin Transl Sci,2022,15(10):2514-2527.

[22] CROOM E L,STEVENS J C,HINES R N,et al.Human hepatic CYP2B6 developmental expression:the impact of age and genotype[J].Biochem Pharmacol,2009,78(2):184-190.

[23] TRIVEDI M H,RUSH A J,WISNIEWSKI S R,et al.Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR * D:implications for clinical practice[J].Am J Psychiatry,2006,163(1):28-40.

(收稿日期:2023-10-30)