

拉莫三嗪治疗双相情感障碍的药物基因组学研究进展概述

杨华¹ 章健民^{1*} 张晓² 章健民¹ 通讯作者

(1 浙江省立同德医院/浙江省精神卫生中心 2 迪安诊断技术集团股份有限公司)

摘要: 双相情感障碍是慢性严重精神障碍, 可导致一系列自身健康问题和社会问题。拉莫三嗪作为一种新型的心境稳定剂常用于预防双相情感障碍的抑郁发作, 且疗效显著。本文拟以药物基因组学为切入点, 对目前研究较多的与拉莫三嗪相关的药代基因 (UGT1A4 和 UGT2B7)、转运体基因 (SLC22A1、ABCB1 和 ABCG2) 和不良反应基因 (HLA-A 和 HLA-B) 的多态性及其对血浆药物浓度和不良反应的影响分别做一简单介绍, 以期为临床合理而精准地用药提供参考。

关键词: 拉莫三嗪; 双相情感障碍; 药物基因组学

双相情感障碍 (Bipolar Disorder, BD) 是一种慢性严重精神障碍, 已成为全球第五大致病原因^[1]。世界心理健康调查倡议 (World Mental Health Survey Initiative) 显示: BD 终身患病率和 12 个月患病率分别为 2.4% 和 1.5%, 可导致自杀、人际冲突等一系列自身健康和社会问题^[2]。锂盐虽是预防 BD 患者抑郁和躁狂复发最有效的传统药物之一, 但无效者仍高达 40%^[3]。作为抗癫痫心境稳定剂 (Antiepileptic mood stabilizers, AED-MSs) 的一种, 拉莫三嗪 (lamotrigine, LTG) 疗效显著、安全性好, 常单药或联合其他药物用于防治 BD 的抑郁发作^[4]。

BD 患者前额叶皮质中与情绪相关的 DNA 甲基转移酶 (DNMs) 介导 γ -氨基丁酸 (GABA) 能神经元的谷氨酸脱羧酶 1 (GAD1) 和酪氨酸蛋白 (RELN) 表达明显下调。LTG 是一种电压依赖性钠离子通道的阻滞剂, 通过阻断电压门控钠通道增强 γ -氨基丁酸 A 型 (GABA-A) 受体介导的突触兴奋。钠通道 α 亚基由 SCN1A、SCN2A 和 SCN3A 等一系列同源基因编码, 这些基因的变异可能影响人体对 LTG 应答。LGT 血浆治疗浓度个体差异较大, 还有多达 8-10% 的患者因皮肤不良反应 (cutaneous adverse drug reactions, cADRs) 而停止用药^[6]。

药物基因组学应用 DNA 序列及其变异的遗传信息, 预测受检者对药物的代谢类型、可能的应答效果及潜在副作用风险等^[7], 实现“量体裁衣”的理想治疗模式。

1.1 LTG 药代基因

药物经过首过效应后, 一定比例的药物成功逃过并进入体循环到达靶点而发挥作用。首过效应是通过分布在肝脏、小肠、大肠的药物代谢酶逐步增加药物水溶性而进入组织间隙汇总到胆汁或尿液中, 被清除出去。II 相代谢中, 脂溶性较强的药物及活性代谢产物被传递给内质网腔隙的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UGD-glucuronosyltransferase, UGT) 进行葡萄糖醛酸结合促进排泄。UGT 家族中的 UGT1A4 和 UGT2B7 是 LTG 的主要代谢酶。近年来人们发现, UGT 基因的单个碱基的缺失或替换导致单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 而改变酶的活性。不同个体肝微粒体中 UGT 的活性可相差 6-15 倍, 而肠内活性有 10-100 倍的差异, 从而造成人类对 LTG 血浆浓度和药物反应的个体差异。

携带 UGT1A4-142 T>G 变异的患者与野生型相比, LTG 血浆浓度降低了 52%, T/G 或 G/G 基因型患者的 LTG 平均血浆浓度低于 T/T 基因型患者。但是一项纳入 903 例中国患者的荟萃分析却没有发现 UGT1A4-142 T>G 基因多态性对 LTG 血药浓度剂量比 (concentration-to-dose ratio, CDR) 有显著影响^[8]。另一个亚家族 UGT2 同样存在多态性并影响 LTG 代谢。携带 UGT2B7-161 C/T 或 T/T 型的患者的 LTG 的清除率比 C/C 型低 18%。单点变异关联并没有考虑到给药方案、采血时间和患者特定协变量包括人口统计学、用药和生化参数等其他因素的影响。为明确差异来源, 学者们采用群体药动学定量分析了 LTG 药代动力学。发现 UGT2B7 372 GG 基因型患者的清除率特别高 (与 AA 基因型相比为 117%), UGT2B7-161 TT 患者的基因型清除率表较低 (与 CC 基因型相比为 20.4%); 而且 UGT2B7-161 TT 和 UGT2B7 372 AG 基因型患者的频率相对较高 (分别为 48.9% 和 25.3%), 说明 UGT1A4 和 UGT2B7 的多态性可以作为对 LTG 剂量调整的考量; 代谢产物 LTG-N-2-葡萄糖醛酸酯的清除率取决于肾功能和体重。荟萃分析进一步显示, LTG 的 CDR 在 UGT2B7-161 C>T 纯合子变异中显著高于野生型和杂合子基因型。但目前研究结果尚未取得一致的结论。

另外, 生理状况的变化以及与其他药物联用也会共同影响 UGT1A4 和 UGT2B7 对 LTG 的代谢。虽然妊娠期肾血流量和肾小球滤过率改变、雌二醇诱导 LTG 葡萄糖醛酸酯均可加快 LTG 的清除, 但是仍然受到 UGT1A4、UGT2B7 多态性的影响。LTG 与酶诱导剂/抑制剂联合使用时其代谢情况更加复杂, 与丙戊酸盐 (sodium valproate, VPA) 联用可降低 LTG 清除率使其血药浓度升高。最近一项研究显示, 影响 LTG 血药浓度的最显著因素是合用 VPA, 而 UGT1A4、UGT2B7 的多态性则占次要地位。此外, LTG 作为增效剂治疗抑郁症时, 并没有发现血浆 LTG 稳态浓度与多态性 (UGT1A4-142 T>G、UGT2B7-161 C>T 和 UGT2B7

372A >G) 之间存在明显关联, 可能是药物之间的拮抗/协同机制掩盖了基因多态性对药物代谢的影响。

2. LTG 转运体基因

转运体是药物实现跨膜转运的重要渠道。ATP 结合盒 (ATP binding cassette, ABC) 家族的转运体 ABCB1、ABCC2、ABCG2 只介导单向向外排而参与药物的体内处置, 在血脑屏障 (BBB)、胎盘屏障 (BPB)、睾丸屏障 (BTB) 等发挥重要生理功能, 限制药物经血液进入重要而敏感的脏器。ABCB1 表达个体差异高达 50 倍。ABCB1 多态性与 LTG 的转运活力相关。ABCB1 错义变异 1236 C>T、2677 G>T 和同义变异 3435 C>T 可以影响 LTG 的血浆浓度, 患者携带 ABCB1 1236C-2677G-3435C 单倍型比 1236T-2677T-3435T 单倍型具有更高血浆浓度且药物效应更好。在 LTG 治疗癫痫过程中, ABCB1 2677 G>T 的基因变异与 LTG 治疗效果不佳明显相关 ($p=0.015$); 这也暗示, LTG 治疗 BD 中部分效果不好的可能原因。另外两种多态性 (1236 C>T、3435 C>T) 与药物的差异反应之间却没有统计学上的相关性。我国人群中 ABCG2 rs2231142 A 等位基因携带率可达 32.8%, 较低的 LTG 维持剂量即可在该类人群中达到有效治疗浓度, 多元回归分析进一步显示 ABCG2 对药代动力学影响强于 ABCB1。

有机阳离子转运体 (organic cation transporters, OCT) 介导沿电化学梯度的跨膜转运, 可以分泌外排带正电荷的药物及其代谢产物。OCT1 (SLC22A1) 的多态性导致其功能存在差异而影响对底物 LTG 的转运能力。LTG 单药治疗时 SLC22A1 1222A>G 的多态性与血浆浓度的差异有关, A/A 和 A/G 基因型携带者的 LTG 血浆浓度比 G/G 基因型更高 ($P=0.01$)^[9]。转运体介导的跨膜运动具有可饱和性, 并受底物抑制剂影响。体外实验证实, 通常被用作增效剂与 LTG 联用的唑硫平是 OCT1 抑制剂, 这无疑会影响 LTG 的脑内浓度。BBB 上的 OCT1、ABCB1、ABCC2 及 ABCG2 共同影响着 LTG 的脑内浓度, 这可能是血浆浓度与治疗效果以及中枢神经系统副作用之间缺乏相关性的原因之一。转运体在一定程度上决定了药物在体内分布、安全性和有效性。但由于转运体和底物均具有不专一性, 其基因多态性和相关功能的变化对 LTG 疗效的影响还存在着争议。

曾有个案报道, 患者服用 LTG (100mg/d) 一周后由于 cADRs 而停用, 时隔 110 h 后其血浆浓度竟仍达 1 mg/L。据检测, 该患者的 UGT 多态性表现为 UGT1A4-70C 和 UGT2B7-161C 等位基因的纯合子, UGT2B7-372A 为杂合子; ABCB1 多态性表现为 3435C/C、2677G/T 和 1236C/T 基因型。可见是药物代谢酶、转运蛋白、药物相互作用和脏器功能等共同决定着药代动力学特征。

总结

BD 患者的病情长期不稳定会进一步损伤脑结构和功能并降低康复几率。“精准医疗”减少试错过程, 加快病人治愈进程、提高药物安全性并避免不良反应的发生。药物基因组学是一个不断革新的生物技术, 不仅仅是 SNP, 还包括基因重组、拷贝数变异、大片段插入/缺失, 表观遗传修饰等。药物基因组学可以针对病人亚群进行有效治疗。当然, 能否在多大程度上改善并更为经济地治疗病人仍需时间来证实。

参考文献:

- [1] FERRARI A J, STOCKINGS E, KHOO J P, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Bipolar Disord*, 2016, 18(5): 440-50.
- [2] CARVALHO A F, FIRTH J, VIETA E. Bipolar Disorder [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(1): 58-66.
- [3] MIURA T, NOMA H, FURUKAWA T A, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2014, 1(5): 351-9.
- [4] GEDDES J R, CALABRESE J R, GOODWIN G M. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials [J]. *Br J Psychiatry*, 2009, 194(1): 4-9.