基于治疗药物监测的度洛西汀血药浓度影响因素研究Δ

伦　杨[1*],段立广[2],安绯悦[2],付　冉[1,3],于　静[1,3],陈朝丽[1],赵梦强[1,3],苏　适[1,3],宋　洋[1,3],王佳琪[1],闫宇航[1],周春华[1,3#](1.河北医科大学第一医院临床药学部,石家庄　050023;2.河北医科大学第一医院药学部,石家庄　050023;3.河北省人工智能临床药学技术创新中心,石家庄　050031)

中图分类号　R969;R971+.43　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)06-0727-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.06.15

摘　要　目的　探讨度洛西汀血药浓度的主要影响因素,为度洛西汀的个体化用药提供科学依据。**方法**　回顾性选择2022年1月至2024年4月河北医科大学第一医院使用度洛西汀治疗并进行血药浓度监测的434例抑郁障碍住院患者,分析其性别、年龄、体重指数(BMI)、基因表型、合并用药、药品类型(原研/仿制)、基因单核苷酸多态性位点分型结果等对血药浓度及剂量校正后血药浓度(*C/D*)的影响。**结果**　度洛西汀血药浓度为76.65(45.57,130.31) ng/mL,*C/D*为[0.96(0.63,1.60)] ng·d/(mL·mg)。度洛西汀日剂量与血药浓度之间存在显著正相关关系(决定系数为0.253 7,$P<0.001$)。38.94%的患者度洛西汀血药浓度超出指南建议范围。性别、年龄、BMI、合用CYP2D6酶抑制剂、*CYP2D6*和*CYP1A2*表型对度洛西汀的*C/D*有显著影响($P<0.05$)。**结论**　患者的年龄、性别、BMI、合并用药、基因表型与度洛西汀的血药浓度密切相关。

关键词　度洛西汀;基因型;治疗药物监测;抑郁障碍;个体化用药

Study on the influential factors of blood concentration for duloxetine based on therapeutic drug monitoring

LUN Yang[1], DUAN Liguang[2], AN Feiyue[2], FU Ran[1,3], YU Jing[1,3], CHEN Chaoli[1], ZHAO Mengqiang[1,3], SU Shi[1,3], SONG Yang[1,3], WANG Jiaqi[1], YAN Yuhang[1], ZHOU Chunhua[1,3] (1. Dept. of Clinical Pharmacy, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050023, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050023, China; 3. Technology Innovation Center for Artificial Intelligence in Clinical Pharmacy of Hebei Province, Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the main factors influencing the blood concentration of duloxetine, and provide a scientific basis for the individualized use of duloxetine. **METHODS** Retrospective analysis was conducted on 434 inpatients with depressive disorders at the First Hospital of Hebei Medical University, who were treated with duloxetine and underwent blood concentration monitoring between January 2022 and April 2024. The study examined the impact of various factors, including gender, age, body mass index (BMI), gene phenotypes, combined medication, drug type (original/generic), and genotyping results of gene single nucleotide polymorphism loci, on blood concentration and the concentration-to-dose (*C/D*) after dose adjustment. **RESULTS** The blood concentration of duloxetine was 76.65 (45.57, 130.31) ng/mL, and *C/D* was 0.96 (0.63, 1.60) ng·d/(mL·mg). The blood concentration of duloxetine was positively correlated with the daily dose of administration ($R^2=0.253\ 7$, $P<0.001$). Blood concentration of duloxetine in 38.94% of patients exceeded the recommended range specified in the guidelines. Gender, age, BMI, combined use of CYP2D6 enzyme inhibitors, and *CYP2D6* and *CYP1A2* phenotypes had significant effects on *C/D* of duloxetine ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** The patient's age, gender, BMI, combined medication, and genetic phenotypes are closely related to the blood concentration of duloxetine.

KEYWORDS　duloxetine; genotype; therapeutic drug monitoring; depressive disorders; individualized medication

抑郁障碍是一种以持续的情绪低落为主要表现的心境障碍,发病率逐年上升。全球疾病负担研究显示,过去30年间,抑郁障碍在国内外均位于精神类疾病负担的首位[1]。度洛西汀是一种选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,主要在肝脏中经细胞色素P450家族成员2D6(cytochrome P450 2D6,CYP2D6)和CYP1A2酶代谢,在抗抑郁疾病治疗领域应用广泛[2]。已有临床试验证实,度洛西汀治疗抑郁发作的效果与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(如氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、舍曲林等)相当[3]。但临床实践结果显示,度洛西汀的疗效和耐受性具有高度的个体差异,这种差异可归因于多种因素,包括一般人口学特点、度洛西汀的作用机制以及药动学特点等[4]。本课题组对已有的度洛西汀影响因素相关文献进行汇总分析发现,多数研究年代久远,数据

Δ**基金项目**　河北省2025年政府资助临床医学优秀人才培养项目(No.ZF2025040);石家庄驻冀高校重点研发专项(No.241200043A)

***第一作者**　硕士研究生。研究方向:个体化治疗、抗抑郁药物。E-mail:939367392@qq.com

\#**通信作者**　主任药师,博士生导师。研究方向:个体化治疗、药物基因组学、临床药理学。E-mail:zhouchunhua@hebmu.edu.cn

主要来自西方人群，且各因素对度洛西汀血药浓度的影响情况存在争议[5-7]。本研究基于治疗药物监测技术，探讨了患者的一般资料和用药情况对度洛西汀血药浓度的影响，以期为度洛西汀的个体化用药提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2022年1月至2024年4月在河北医科大学第一医院精神卫生科服用度洛西汀治疗并进行血药浓度监测的434例抑郁障碍住院患者的相关资料，包括患者性别、年龄、体重指数（body mass index，BMI）、日剂量、合并用药、药品类型（原研/仿制）、*CYP2D6*和*CYP1A2*基因型等。本研究方案经河北医科大学第一医院临床研究伦理委员会批准，伦理审查批号：[2024]研审（099）号；本研究豁免患者知情同意。

合并用药纳入了对CYP2D6和CYP1A2酶活性有潜在影响的药物，如CYP2D6酶抑制剂氟西汀、奋乃静、舍曲林、安非他酮，CYP2D6和CYP1A2酶抑制剂氟伏沙明。其余无潜在相互作用的药物在临床治疗中正常使用，不纳入本研究。

患者的纳入标准包括：（1）符合美国精神医学学会编著的《精神疾病诊断与统计手册（第5版）》中抑郁症的诊断标准[8]；（2）年龄8～75周岁，男女均可；（3）口服相同剂量度洛西汀（≥3 d）且采血时血药浓度已达稳态；（4）进行了抗抑郁药物相关基因位点检测。

患者的排除标准包括：（1）对度洛西汀过敏或有禁忌证者；（2）肝、肾、心、肺等功能严重受损或合并疾病可能妨碍本研究者；（3）孕妇、哺乳期及可能妊娠者；（4）因药物依赖等其他原因影响本研究顺利开展者。

1.2 血药浓度测定

1.2.1 主要药品与仪器

盐酸度洛西汀肠溶胶囊仿制药（规格按$C_{18}H_{19}NOS$计20、30、60 mg，国药准字H20203350、H20203351、H20203352）购自石药集团欧意药业有限公司；盐酸度洛西汀肠溶胶囊原研药（规格按$C_{18}H_{19}NOS$计30、60 mg，国药准字H20150284、H20150287）购自美国Eli Lilly and Company。

ACQUITIY-X型高效液相色谱-串联质谱仪购自美国Waters公司，DP-TOF型飞行时间质谱仪购自杭州迪普科技股份有限公司，NP968-C型核酸提取仪购自苏州天隆生物科技有限公司，Qubit型荧光计购自美国Thermo Fisher Scientific公司，A200型聚合酶链反应（PCR）仪购自杭州朗基科学仪器有限公司，DP-TOF型飞行时间质谱检测系统专用芯片购自浙江迪谱诊断技术有限公司。

1.2.2 血清样本采集及血药浓度测定方法

待患者连续服用度洛西汀维持剂量达5个半衰期、血药浓度达稳态后，采集谷浓度静脉血4 mL，离心后取100 μL血清转移到1.5 mL离心管中，依次加入度洛西汀-d7（内标，质量浓度50 ng/mL）200 μL和蛋白沉淀剂200 μL沉淀蛋白，再次离心，取100 μL上清液，采用高效液相色谱-串联质谱仪对度洛西汀血药浓度进行检测。度洛西汀血药浓度参考范围为30～120 ng/mL，＞240 ng/mL表示超警戒值[9]。

色谱柱为ACQUITY UPLC BEH C_{18}，以水（含0.1%甲酸）-甲醇（含0.1%甲酸）为流动相进行梯度洗脱（0～0.5 min，20%B；0.5～0.6 min，20%B→45%B；0.6～1.8 min，45%B→80%B；1.8～1.9 min，80%B→95%B；1.9～2.5 min，95%；2.5～2.6 min，95%B→20%A）。流速为0.4 mL/min，柱温为40 ℃，进样量为5 μL。采用电喷雾离子源正离子扫描多反应监测模式，用于定量分析的离子对分别为*m/z* 298.2→154.1（度洛西汀）、*m/z* 305.2→154.0（度洛西汀-d7）。

经考察，度洛西汀和度洛西汀-d7的保留时间均为1.67 min；度洛西汀的线性范围为2.5～640.0 ng/mL，定量下限为2.5 ng/mL。度洛西汀血药浓度测定方法符合2020年版《中国药典》（四部）通则“生物样品定量分析方法验证指导原则”的要求。为消除剂量与其他因素间的交互效应，本研究引入剂量校正后血药浓度（concentration-to-dose，*C/D*）辅助分析各影响因素对度洛西汀血药浓度的影响。

1.3 *CYP2D6*和*CYP1A2*的基因多态性检测

采集患者空腹静脉血2 mL置于乙二胺四乙酸抗凝管中，混匀，取120 μL使用核酸提取仪提取DNA，并用荧光计测定DNA浓度（要求不低于10 ng/μL）。加入特异性引物对提取的DNA进行PCR扩增、延伸。经芯片识读仪扫描后，应用MassARRAY微列阵分析软件判定所检测基因的基因型。所检测分析的相关位点为符合亚洲人群分布频率的*CYP2D6*基因相关位点（rs72549352、rs72549349、rs5030865、rs5030655、rs3892097、rs35742686、rs28371725、rs16947、rs1135840、rs1135822、rs1065852）和*CYP1A2*基因相关位点（rs762551、rs2069514）的分型。依据不同单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）突变的分型结果定义不同的等位基因类型，如*CYP2D6**2为rs1135840 C＞G和rs16947 G＞A；*CYP2D6**4为rs3892097 C＞T，*CYP2D6**10为rs1135840 C＞G、rs1065852 G＞A等[10-12]。其中，*CYP2D6*基因涉及拷贝数变异，根据药物基因组学知识库（Pharmacogenomics Knowledge Base，PGKB）中*CYP2D6*基因功能表，通过分型结果计算活性评分进而得到基因表型结果[13]。

1.4 统计学处理

使用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析，计数资料以例数或率（%）表示，非正态分布的计量资料以M（P_{25}，P_{75}）表示，两组间比较采用Mann-Whitney U检验，3组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。采用Spearman等级相关分析来探究日剂量与血药浓度的关系。采用多元线性回归分析来探究度洛西汀血药浓度与各协变量的关系。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 一般资料结果

根据纳排标准共纳入434例抑郁障碍住院患者，患者年龄为53.00（32.00，63.00）岁；女性患者288例（66.36%），男性患者146例（33.64%）；患者BMI为24.09（21.79，26.44）kg/m^2。使用原研药的患者有181例（41.71%），使用仿制药的患者有253例（58.29%）。104例（23.96%）患者合用了CYP2D6酶抑制剂，11例（2.53%）患者合用了CYP1A2酶抑制剂。434例患者中，*CYP2D6*超快代谢者（ultrarapid metabolizer，UM）8例，正常代谢者（normal metabolizer，NM）254例，中间代谢者（intermediate metabolizer，IM）171例，慢代谢者（poor metabolizer，PM）1例；*CYP1A2* UM 35例，NM 398例，IM 1例，无PM。

2.2 血药浓度测定结果

纳入患者使用的度洛西汀日剂量为80.00（60.00，120.00）mg，血药浓度为76.65（45.57，130.31）ng/mL，*C/D*为0.96（0.63，1.60）ng·d/（mL·mg）。有265例（61.06%）患者度洛西汀血药浓度达到推荐的治疗参考范围，46例（10.60%）低于治疗参考范围，123例（28.34%）高于治疗参考范围，其中21例（4.84%）患者超警戒值（>240 ng/mL）[9]。

2.3 度洛西汀剂量与血药浓度的相关性分析结果

Spearman等级相关分析结果显示，度洛西汀日剂量与血药浓度之间存在显著正相关关系[决定系数（R^2）=0.253 7，$P<0.001$]，详见图1。

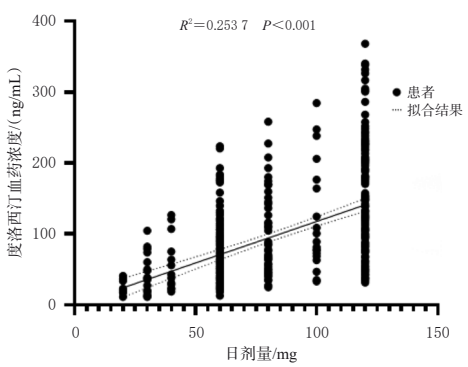

图1 度洛西汀日剂量与血药浓度相关性的线性回归图

2.4 度洛西汀血药浓度和*C/D*的单因素分析结果

2.4.1 患者一般资料对度洛西汀血药浓度和C/D的影响

年龄≥60岁患者的度洛西汀血药浓度明显高于<60岁患者（$P<0.001$）；经剂量校正后，这种差异依然显著（$P<0.001$）。女性的血药浓度较男性有升高的趋势，但差异无统计学意义（$P>0.05$）；经剂量校正后表现出显著差异（$P<0.05$）。随着BMI的升高，血药浓度呈升高趋势，经剂量校正后差异显著（$P<0.05$）。合用CYP2D6酶抑制剂的患者血药浓度和*C/D*均显著升高（$P<0.05$）；但合用和不合用CYP1A2酶抑制剂的患者未发现有血药浓度和*C/D*上的显著差异（$P>0.05$）。使用原研药的患者的血药浓度显著高于使用仿制药的患者（$P<0.05$），但两组的*C/D*未发现有显著差异（$P>0.05$），表明患者的度洛西汀*C/D*与是否使用原研药无关。结果见表1。

由于*CYP2D6*的PM和*CYP1A2*的IM均只有1例，其测得的血药浓度值具有偶然性，故不纳入影响因素分析。结果显示，*CYP2D6* UM、NM、IM的血药浓度和*C/D*均依次上升，差异有统计学意义（$P<0.001$）；*CYP1A2* NM的血药浓度较UM有上升的趋势，但差异无统计学意义（$P>0.05$），经剂量校正后差异显著（$P<0.05$）。结果见表1。

2.4.2 *CYP2D6*和*CYP1A2*基因SNP位点分型结果对度洛西汀血药浓度和*C/D*的影响

*CYP2D6*基因位点不同突变类型的人数分布不均匀。各位点血药浓度的分布均存在显著差异，但是经剂量校正后，仅在rs5030655、rs35742686、rs16947、rs1065852中显示出显著差异（$P<0.05$）。*CYP1A2*基因位点不同突变类型人数分布不均匀，各位点未发现血药浓度和*C/D*的差异（$P>0.05$）。结果见表2（限于篇幅，表中仅展示有显著差异的位点）。

2.5 度洛西汀*C/D*影响因素的多元线性回归分析结果

多元线性回归分析结果显示，性别、年龄、BMI、合用CYP2D6酶抑制剂、*CYP2D6*和*CYP1A2*表型对度洛西汀*C/D*有显著影响（$P<0.05$）。结果见表3。

3 讨论

德国神经精神药理学与药物精神病学协会指南赋予度洛西汀的治疗药物监测推荐等级为“推荐”[14]，且《中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识》推荐30～120 ng/mL为治疗参考范围[9]。在抑郁患者的药物治疗实践中，临床医生往往会按照指南要求，对服用度洛西汀的患者进行治疗药物监测。但本研究发现，仍有38.94%的患者血药浓度处于推荐的治疗参考范围之外，分析其原因：一是度洛西汀药物代谢的个体差异较大，导致服药剂量难以控制；二是较低的给药剂量已经达到了满意的治疗效果，但国外指南对中国人群的指导有限。本研究相关性分析显示，度洛西汀的日剂量与血药浓度呈显著正相关，但日剂量仅能解释血药浓度的25.37%（R^2=0.253 7），提示上述患者未达推荐治疗浓度的原因更倾向于原因一。

表1　患者一般资料对度洛西汀血药浓度和*C/D*影响单因素分析结果

指标	分组	例数(占比/%)	血药浓度			*C/D*		
			浓度值[$M(P_{25},P_{75})$]/(ng/mL)	统计值	*P*	*C/D*值[$M(P_{25},P_{75})$]/[ng·d/(mL·mg)]	统计值	*P*
年龄	<60岁	280(64.52)	64.94(42.20,107.82)	16 273.500	<0.001	0.88(0.60,1.44)	16 846.000	<0.001
	≥60岁	154(35.48)	99.48(51.08,175.50)			1.25(0.75,1.87)		
性别	男性	146(33.64)	72.52(39.89,118.23)	18 687.000	0.058	0.84(0.56,1.48)	17 955.500	0.013
	女性	288(66.36)	83.47(47.06,142.30)			1.05(0.66,1.67)		
BMI[a]	<18.5 kg/m²	24(6.40)	55.35(43.32,99.10)	6.215	0.102	0.90(0.45,1.39)	8.025	0.046
	18.5～<25.0 kg/m²	205(54.67)	73.82(45.52,118.23)			0.89(0.61,1.56)		
	25.0～<30.0 kg/m²	114(30.40)	87.67(48.07,157.41)			1.12(0.74,1.84)		
	≥30.0 kg/m²	32(8.53)	77.35(44.73,162.78)			0.98(0.53,1.66)		
是否合用CYP2D6酶抑制剂	是	104(23.96)	86.03(55.92,143.41)	14 968.500	0.049	1.26(0.68,1.70)	14 779.500	0.033
	否	330(76.04)	70.44(45.04,126.30)			0.90(0.60,1.57)		
是否合用CYP1A2酶抑制剂	是	11(2.53)	81.95(51.28,110.45)	2 259.000	0.869	1.06(0.63,1.79)	2 158.000	0.682
	否	423(97.47)	76.52(45.67,132.39)			0.96(0.63,1.59)		
药品类型	原研	181(41.71)	85.20(49.44,132.25)	20 141.500	0.032	1.04(0.69,1.59)	21 399.000	0.245
	仿制	253(58.29)	68.56(41.76,126.62)			0.91(0.59,1.60)		
*CYP2D6*表型	UM	8(1.84)	48.07(29.79,106.93)	31.072	<0.001	0.61(0.40,1.07)	23.580	<0.001
	NM	254(58.53)	62.68(41.76,105.29)			0.87(0.59,1.41)		
	IM	171(39.40)	99.48(53.25,171.85)			1.33(0.75,1.88)		
	PM	1(0.23)	86.86			1.44		
*CYP1A2*表型	UM	35(8.06)	58.24(40.41,105.63)	2.186	0.335	0.75(0.47,1.07)	7.605	0.022
	NM	398(91.71)	78.49(45.83,136.34)			0.99(0.65,1.63)		
	IM	1(0.23)	77.90			0.97		

a：BMI部分数据丢失，总数为375。

表2　*CYP2D6*基因SNP位点分型结果对度洛西汀血药浓度和*C/D*影响的单因素分析结果

基因位点	分型结果	例数(%)	血药浓度			*C/D*		
			浓度值[$M(P_{25},P_{75})$]/(ng/mL)	统计值	*P*	*C/D*值[$M(P_{25},P_{75})$]/[ng·d/(mL·mg)]	统计值	*P*
rs5030655	A/A	393(90.55)	72.55(45.28,120.97)	10.598	0.005	0.92(0.62,1.58)	7.291	0.026
	A	40(9.22)	131.22(77.56,166.95)			1.32(0.78,1.83)		
	−/A	1(0.23)	−			−		
rs35742686	C/C	373(85.94)	72.75(45.25,121.61)	13.537	0.009	0.95(0.63,1.58)	9.758	0.045
	C	38(8.76)	119.47(76.77,159.49)			1.30(0.77,1.74)		
	T/T	14(3.23)	68.74(49.44,110.84)			0.73(0.52,1.59)		
	T/C	7(1.61)	50.12(48.56,79.56)			0.74(0.55,0.98)		
	T	2(0.46)	321.47(304.74,338.20)			2.68(2.54,2.81)		
rs16947	G/G	261(60.14)	76.11(45.57,132.52)	14.075	0.007	1.04(0.66,1.70)	17.527	0.002
	A/G	122(28.11)	63.92(43.88,100.63)			0.82(0.53,1.21)		
	G	32(7.37)	140.88(77.56,177.24)			1.46(0.80,1.91)		
	A/A	11(2.53)	52.26(38.67,119.18)			0.98(0.73,1.38)		
	A	8(1.84)	108.84(70.93,152.98)			1.14(0.73,1.38)		
rs1065852	G/A	193(44.47)	59.65(43.94,105.99)	23.564	<0.001	0.87(0.59,1.43)	19.718	0.001
	A/A	102(23.50)	94.54(53.17,169.89)			1.39(0.74,1.84)		
	G/G	99(22.81)	72.55(42.82,118.36)			0.90(0.63,1.53)		
	G	29(6.68)	139.67(88.40,154.43)			1.31(0.84,1.78)		
	A	11(2.53)	115.46(42.07,219.85)			1.34(0.46,1.83)		

−：拷贝数变异，拷贝数为1，发生基因片段缺失。

表3　度洛西汀*C/D*影响因素的多元线性回归分析结果

因素	*B*	*β*	*t*	*P*
BMI	0.021	0.114	2.289	<0.05
性别	0.202	0.129	2.591	<0.05
年龄	0.209	0.137	2.795	<0.01
合用CYP2D6酶抑制剂	−0.140	−0.083	−1.607	<0.05
合用CYP1A2酶抑制剂	−0.212	−0.048	−0.932	0.352
*CYP2D6*表型	−0.309	−0.223	−4.459	<0.001
*CYP1A2*表型	−0.272	−0.048	−2.075	<0.05
药品类型	0.018	0.012	0.249	0.803

本研究结果显示，度洛西汀的*C/D*随患者年龄、BMI增长呈上升趋势，与既往研究结果一致[10,15]。有研究报道，治疗精神疾病药物在患者体内的暴露量存在性别差异[11]，本研究也发现，与男性患者相比，女性患者的CYP2D6和CYP1A2酶活性较低，药物代谢能力较慢，*C/D*更高。使用度洛西汀时，联用氟西汀、奋乃静、舍曲林等CYP2D6酶抑制剂可能使度洛西汀的血药浓度较未联用更高，增加不良反应发生风险。特别值得注意的是，氟伏沙明与度洛西汀代谢途径相同，可同时抑制CYP2D6和CYP1A2代谢酶[16]，致使与其联用时度洛西汀的*C/D*显著增加。

本研究结果表明，使用度洛西汀仿制药和原研药的*C/D*无明显差异，建议临床医生在开具医嘱时选择治疗成本更低的药品。

本研究结果显示，不同的基因表型导致度洛西汀在不同人群中的代谢速度差异显著，*CYP2D6* UM、NM、IM的*C/D*依次上升，*CYP1A2* NM比UM的*C/D*更高，提示UM人群常规剂量应用度洛西汀可能无法达到预期治疗效果，而IM发生不良反应的几率会增加。

药物基因检测技术的发展使得临床可根据基因的突变类型对患者进行用药调整，但存在部分位点证据不足和人种差异的现象。国内尚无利用基因检测结果指导度洛西汀应用的相关指南，国际上临床药理基因组学实施联盟（Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium，CPIC）指出，*CYP2D6*基因对度洛西汀的用药指导有限，证据等级较低，而*CYP1A2*基因更是无证据支撑[17−18]。本研究发现，*CYP2D6*表型主要集中在NM

(58.53%)和IM(39.40%),UM占比较少(1.84%),PM仅有1例;*CYP1A2*表型主要集中在NM(91.71%),UM占比较少(8.06%),IM仅有1例,未发现PM,这种分布特点与白种人分布相同[10],但本研究某些组别例数较少导致无法分析,故上述结论仍需更大样本量的研究予以验证。

CYP2D6 rs72549352、rs72549349、rs5030865等位点的各碱基对突变类型的患者中,度洛西汀*C/D*无显著差异,因此可以考虑优化以上位点,节省患者的医疗成本。本研究纳入人数较少,有部分基因位点人数分布较少或无人群分布,与CPIC指南有别。随着基因位点相关研究的增加,基因检测相关人员在辅助临床决策时,要积极探索基因与代谢、疗效、不良反应的关系,不断更新和纳入更具有影响力和说服力的位点。未来仍需要大样本前瞻性研究来支撑和完善药物基因检测结果对度洛西汀使用的指导作用。

综上所述,患者的年龄、性别、BMI、合并用药、基因表型与度洛西汀的血药浓度密切相关。在抑郁患者的长期治疗过程中,临床使用度洛西汀时应重点考虑以上因素对血药浓度的影响,给予持续的治疗药物监测,必要时辅以药物基因检测,以最大限度提高治疗效果。

参考文献

[1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories,1990-2019:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258):1204-1222.

[2] RODRIGUES-AMORIM D,OLIVARES J M,SPUCH C, et al. A systematic review of efficacy,safety,and tolerability of duloxetine[J]. Front Psychiatry,2020,11:554899.

[3] THASE M E,PRITCHETT Y L,OSSANNA M J,et al. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors:comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder[J]. J Clin Psychopharmacol,2007,27(6):672-676.

[4] LI Q S,TIAN C,HINDS D,et al. Genome-wide association studies of antidepressant class response and treatment-resistant depression[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1):360.

[5] SKINNER M H,KUAN H Y,PAN A L,et al. Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers[J]. Clin Pharmacol Ther, 2003,73(3):170-177.

[6] SI T M,KNADLER M P,LIM M T,et al. Pharmacokinetics and tolerability of duloxetine following oral administration to healthy Chinese subjects[J]. Clin Pharmacokinet,2007,46(9):767-775.

[7] CHAN C,YEO K P,PAN A X,et al. Duloxetine pharmacokinetics are similar in Japanese and Caucasian subjects [J]. Br J Clin Pharmacol,2007,63(3):310-314.

[8] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M].5th edition. Arlington, VA:American Psychiatric Publishing,2013:5-18.

[9] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会,中国医师协会精神科医师分会,中国药理学会药源性疾病学委员会,等. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识:2022年版[J]. 神经疾病与精神卫生,2022,22(8):601-608.
The Professional Committee for Therapeutic Drug Monitoring Research of the Chinese Pharmacological Society, the Psychiatric Branch of the Chinese Medical Doctor Association, the Drug Induced Disease Committee of the Chinese Pharmacological Society, et al. Expert consensus on clinical application of psychiatric therapeutic drug monitoring in China: 2022 edition[J]. J Neurosci Ment Health,2022,22(8):601-608.

[10] HOLE K,GANGSØ S,JENSSTUEN Å T,et al. Effect of CYP2D6 genotype on duloxetine serum concentration[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2024,134(1):186-192.

[11] SONG Y,CHANG L Y,LUN Y,et al. Analysis of factors affecting concentrations and concentration-to-dose ratios of trazodone[J]. Ther Drug Monit,2024,46(2):252-258.

[12] HERTZ D L,SNAVELY A C,MCLEOD H L,et al. *In vivo* assessment of the metabolic activity of CYP2D6 diplotypes and alleles[J]. Br J Clin Pharmacol,2015,80(5):1122-1130.

[13] PharmGKB. Gene-specific information tables for CYP2D6 [EB/OL]. [2024-11-28]. https://www.pharmgkb.org/page/cyp2d6RefMaterials.

[14] HIEMKE C,BERGEMANN N,CLEMENT H W,et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology:update 2017[J]. Pharmacopsychiatry,2018,51(1/2):9-62.

[15] 谯明,朱毅,靳路,等.度洛西汀在抑郁症患者中血药浓度/剂量比的影响因素研究[J].中国医院用药评价与分析,2024,24(6):672-675.
QIAO M,ZHU Y,JIN L,et al. Influencing factors of duloxetine on blood concentration/dose ratio in patients with depression [J].Eval Anal Drug Use Hosp China, 2024,24(6):672-675.

[16] KNADLER M P,LOBO E,CHAPELL J,et al. Duloxetine:clinical pharmacokinetics and drug interactions[J]. Clin Pharmacokinet,2011,50(5):281-294.

[17] 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.

[18] RELLING M V,KLEIN T E. CPIC:Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the pharmacogenomics research network[J]. Clin Pharmacol Ther,2011,89(3):464-467.

(收稿日期:2024-10-13　修回日期:2025-02-12)
(编辑:舒安琴)