

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.08.017

· 论 著 ·

CYP3A4 和 CYP2D6 基因多态性与美沙酮维持治疗反应的关联研究

段鸫李^{1,3}, 罗 芮², 李杏莉², 胡建中^{1,3}, 熊 芳^{1,3}

(1 中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008; 2 中南大学湘雅公共卫生学院, 湖南 长沙 410078; 3 中南大学湘雅医院“移动医疗”教育部——中国移动联合实验室, 湖南 长沙 410008)

[摘要] **目的** 探讨 CYP3A4 和 CYP2D6 基因多态性与海洛因成瘾者美沙酮维持治疗反应的关联性。**方法** 随机选取 6 所美沙酮维持治疗门诊中进行维持治疗的海洛因成瘾者作为研究对象, 收集研究对象的一般社会人口学特征, 相关吸毒史和美沙酮维持治疗信息, 并收集外周血测定 CYP3A4 和 CYP2D6 多态位点的基因型。**结果** 共纳入研究对象 820 例。其中, 治疗反应好组 210 例, 治疗反应差组 610 例。不同治疗反应组间治疗者的年龄比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CYP3A4 rs2242480 和 CYP2D6 rs16947 在治疗反应好组和治疗反应差组间的基因型频率分布和等位基因频率分布差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。**结论** 尚未发现 CYP3A4 rs2242480 和 CYP2D6 rs16947 与治疗反应有关联。

[关键词] 基因多态性; 美沙酮维持治疗; 治疗反应**[中图分类号]** R996 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)08-0760-04

Association between genetic polymorphism of CYP3A4, CYP2D6 and response to methadone maintenance treatment

DUAN Jian-li^{1,3}, LUO Rui², LI Xing-li², HU Jian-zhong^{1,3}, XIONG Fang^{1,3} (1 Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2 Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China; 3 “Mobile Health” Ministry of Education - China Mobile Joint Laboratory, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[Abstract] **Objective** To explore the association between the genetic polymorphism of CYP3A4, CYP2D6 and response to methadone maintenance treatment (MMT) among heroin-dependent patients. **Methods** Patients undergoing MMT in 6 MMT clinics were randomly selected, information about general socio-demographic characteristics, drug abuse history, and MMT data of patients were collected, genotypes of peripheral blood CYP3A4 and CYP2D6 polymorphic loci were detected. **Results** A total of 820 patients were enrolled in the study, 210 cases were with good response and 610 cases with poor response to MMT. Difference in age between different response groups was statistically significant ($P < 0.05$). Distribution of genotype frequency and allele frequency of CYP3A4 rs2242480 and CYP2D6 rs16947 between good response and poor response groups was not significantly different (both $P > 0.05$). **Conclusion** The association between CYP3A4 rs2242480, CYP2D6 rs16947 and response to MMT has not yet found in heroin-dependent patients.

[Key words] genetic polymorphism; methadone maintenance treatment; treatment response

[Chin J Infect Control, 2017, 16(8):760-763]

[收稿日期] 2017-06-28

[基金项目] 国家自然科学基金(81202257)

[作者简介] 段鸫李(1984-), 男(汉族), 湖南省长沙市人, 助理工程师, 主要从事网络信息管理研究。

[通信作者] 李杏莉 E-mail:lixingli@csu.edu.cn

海洛因等阿片类药物的滥用是当今的重大公共卫生问题。社区康复美沙酮维持治疗(methadone maintenance treatment, MMT)是针对海洛因等阿片类药物成瘾者的一种药物替代疗法^[1]。目前美沙酮维持治疗项目已经覆盖全国。美沙酮维持治疗作为一种替代治疗方式,是通过减少海洛因成瘾者中的共用针头的行为,降低艾滋病(AIDS)、乙型肝炎和丙型肝炎等血源性传染病的流行风险^[2]。目前普遍认为美沙酮维持治疗能有效的减少人类免疫缺陷病毒(HIV)/AIDS的传播,恢复患者的家庭和社会功能,但也存在脱失率高和偷吸率高的问题。美沙酮维持治疗者个体之间治疗效果存在巨大差异,除与环境因素有关外,还可能与遗传因素有重要关系。细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)家族是人体内的主要药物代谢酶, CYP3A4 是细胞色素 P450 家族中美沙酮的主要代谢酶^[3-4], CYP2D6 对美沙酮代谢有较微弱的作用^[5]。CYP3A4 和 CYP2D6 基因都具有高度多态性,其基因多态性可能会导致阿片类药物成瘾者对于美沙酮维持治疗反应的差异。本研究拟对 CYP3A4 和 CYP2D6 基因多态性与美沙酮治疗反应进行关联分析,以期了解遗传因素对治疗反应的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 从湖南省社区美沙酮维持治疗门诊中随机抽取 6 所,对符合本研究纳入标准和排除标准的研究对象进行随访调查。收集研究对象的一般社会经济学特征、美沙酮维持治疗情况和相关吸毒史等。纳入标准:(1)已经接受美沙酮维持治疗至少 2 个月;(2)已经有稳定的治疗剂量。排除标准:(1)患有严重的躯体疾病和/或精神疾病;(2)妊娠期和哺乳期的妇女;(3)HIV 阳性患者或 AIDS 患者。

1.2 治疗反应的判断 依据以下要求将治疗反应分为“好”或“差”。“治疗反应好”应符合以下要求:(1)每两周进行的阿片类药物随机尿检结果均为阴

性或整个随访期随机尿检结果阳性次数 <2 次;(2)无自报告偷吸阿片类药物;(3)自述无戒断反应;(4)有稳定的治疗频率和治疗剂量。“治疗反应差”应符合以下要求:(1)每两周进行的阿片类药物随机尿检阳性次数 ≥ 2 次;(2)自报告有偷吸阿片类药物;(3)自述有戒断反应;(4)无稳定的治疗频率和/或治疗剂量。

1.3 基因型检测 采集研究对象的外周血 5 mL,使用 DP318 血液 DNA 提取试剂盒(Relax Gene Blood DNA system,委托天根生化科技北京有限公司)提取外周血中的基因组 DNA,进行基因检测。

1.4 统计学处理 统计学处理应用 R 软件完成。计量资料采用均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用率和百分率进行描述,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 本研究共纳入研究对象 820 例。其中,治疗反应好组 210 例,治疗反应差组 610 例;年龄最小者 24 岁,最大者 66 岁,平均(43.26 \pm 7.91)岁。其中治疗反应好组中男性 179 例(85.24%),女性 31 例(14.76%);平均年龄(44.56 \pm 8.23)岁。治疗反应差组中男性 491 例(80.49%),女性 119 例(19.51%);平均年龄(42.81 \pm 7.75)岁。

2.2 不同组间治疗者社会人口学特征 不同治疗反应组间的年龄比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);吸毒年限、开始吸毒年龄、性别、婚姻状况、文化程度、职业状态及是否参加过戒毒方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。详见表 1。

2.3 CYP3A4、CYP2D6 基因等位基因及基因型分析 对不同治疗反应组间的 CYP3A4 和 CYP2D6 基因多态性位点的基因型和等位基因分析显示:不同治疗反应组间的等位基因频率和基因型频率比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。详见表 2。

表 1 不同治疗反应组美沙酮维持治疗者社会人口学特征

Table 1 Social-demographic characteristics of persons in different MMT response groups

基本信息	治疗反应好组(n=210)	治疗反应差组(n=610)	统计量	P
年龄(岁)	44.56 ± 8.23	42.81 ± 7.75	2.780	0.006
吸毒年限(年)	9.86 ± 5.25	9.47 ± 5.73	0.800	0.430
开始吸毒年龄(岁)	28.61 ± 8.38	27.48 ± 7.80	1.800	0.070
性别[例(%)]				
男	179(85.24)	491(80.49)	2.048	0.152
女	31(14.76)	119(19.51)		
婚姻状况[例(%)]				
未婚	79(37.62)	219(35.90)	5.700	0.060
已婚	93(44.29)	316(51.80)		
离异/丧偶	38(18.09)	75(12.30)		
文化程度[例(%)]				
小学及以下	19(9.05)	66(10.82)	1.764	0.414
初中	110(52.38)	338(55.41)		
高中或中专及以上水平	81(38.57)	206(33.77)		
职业状态[例(%)]				
在业	157(74.76)	444(72.79)	0.219	0.640
待业/无业	53(25.24)	166(27.21)		
是否参加过戒毒[例(%)]				
是	191(90.95)	529(86.72)	2.240	0.130
否	19(9.05)	81(13.28)		

表 2 不同治疗反应组多态性位点基因型和等位基因频率分布

Table 2 Distribution of genotype frequency and allele frequency in different MMT response groups

位点	治疗反应好组	治疗反应差组	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI)
基因型				
CYP3A4				
rs2242480				
CC	113(54.07)	306(50.24)	1.000	1.000
CT	83(39.71)	261(42.86)	1.16(0.84 - 1.61)	1.16(0.84 - 1.62)
TT	13(6.22)	42(6.90)	1.19(0.63 - 2.39)	1.21(0.64 - 2.42)
CYP2D6				
rs16947				
AA	4(1.91)	19(3.13)	1.000	1.000
GA	41(19.52)	139(22.90)	0.71(0.20 - 2.03)	0.71(0.20 - 2.04)
GG	165(78.57)	449(73.97)	0.57(0.16 - 1.55)	0.57(0.16 - 1.56)
等位基因				
CYP3A4				
s2242480				
C	388(92.82)	1138(93.43)	1.000	1.000
T	30(7.18)	80(6.57)	0.91(0.59 - 1.42)	0.88(0.58 - 1.39)
CYP2D6				
rs16947				
A	100(23.81)	306(25.21)	1.000	1.000
G	320(76.19)	908(74.79)	0.93(0.71 - 1.20)	0.92(0.71 - 1.19)

a: 调整两组年龄

3 讨论

美沙酮替代治疗作为一种重要的干预措施用来预防和控制 HIV/AIDS 在吸毒人群中的传播。患

者能够长期维持在治疗中是评价干预效果优劣的重要因素。本研究从美沙酮代谢酶相关基因多态性的角度进行分析,以评价患者基因因素对维持治疗反应的影响,从而提高该人群的干预效果和个体化治疗及干预提供依据。

本研究通过对美沙酮维持治疗者治疗反应与 *CYP3A4* 和 *CYP2D6* 基因多态性位点进行分析发现:*CYP3A4* rs2242480 和 *CYP2D6* rs16947 位点的等位基因频率和基因型频率在治疗反应好组和治疗反应差组之间的差异无统计学意义,尚未发现 *CYP3A4* rs2242480 和 *CYP2D6* rs16947 位点与治疗反应有关联。

Crettol 等^[6]在瑞士的美沙酮维持治疗者中也未发现 *CYP3A4* 和 *CYP2D6* 的基因多态性与美沙酮维持治疗反应之间的关联性,仅发现与美沙酮维持治疗剂量之间的关联;而 Fonseca 等^[7]在高加索人群中也未发现 *CYP2D6* 基因多态性与美沙酮维持治疗反应的关联;均与本研究结果一致。然而,在其他研究中发现 *CYP3A4* rs2242480 的多态性与舒芬太尼在产妇中的不同的镇痛效果相关联^[8-9]。虽然舒芬太尼和美沙酮都属于 μ 阿片受体激动剂,但是同一个 SNP 位点可能在不同的药物代谢中扮演不同的角色。

本研究中未发现 *CYP3A4* 和 *CYP2D6* 的基因多态性与治疗反应之间的关联性,这可能与美沙酮代谢和阿片类药物成瘾者对于美沙酮维持治疗的治疗反应受到多个因素的影响,比如其他相关代谢基因、环境、心理行为等因素。并且单一多态性位点可能对于美沙酮代谢的影响有限,这些因素之间的交互作用也会影响美沙酮维持治疗者对美沙酮维持治疗的治疗反应。

[参 考 文 献]

- [1] 石珊,黄映善,李欣,等.影响美沙酮维持治疗效果的相关因素分析[J].中国药物依赖性杂志,2008,17(1):56-61.
- [2] Zhuang X, Liang Y, Chow EP, et al. HIV and HCV prevalence among entrants to methadone maintenance treatment clinics in China: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis, 2012, 12: 130.
- [3] Foster D, Somogyi AA, Bochner F. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of *CYP3A4*[J]. Br J Clin Pharmacol, 1999, 47(4): 403-412.
- [4] Iribarne C, Berthou F, Baird S, et al. Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes[J]. Chem Res Toxicol, 1996, 9(2): 365-373.
- [5] Wang JS, DeVane CL. Involvement of *CYP3A4*, *CYP2C8*, and *CYP2D6* in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro[J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31(6): 742-747.
- [6] Crettol S, Déglon JJ, Besson J, et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment[J]. Clin Pharmacol Ther, 2006, 80(6): 668-681.
- [7] Fonseca F, de la Torre R, Díaz L, et al. Contribution of cytochrome P450 and ABCB1 genetic variability on methadone pharmacokinetics, dose requirements, and response[J]. PLoS One, 2011, 6(5): e19527.
- [8] Berno G, Zaccarelli M, Gori C, et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human *CYP3A4* and *CYP3A5* genes: potential implications for the metabolism of HIV drugs [J]. BMC Med Genet, 2014, 15: 76.
- [9] 池里群,卢新,王雷,等.细胞色素 P4503A4 基因多态性分子检测指导分娩镇痛舒芬太尼用药[J].北京大学学报(医学版),2015,47(4):653-656.

(本文编辑:陈玉华)