

5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效相关性的 Meta 分析^Δ

蔡文文^{1*}, 孙秀丽², 崔健³, 李秀英¹, 桂思兰¹, 张俊青^{1#} (1. 山东省戴庄医院药学部, 山东 济宁 272000; 2. 山东省戴庄医院精神四科, 山东 济宁 272000; 3. 山东省戴庄医院精神一科, 山东 济宁 272000)

中图分类号 R971⁺.43; R749.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)17-2142-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.17.19



摘要 目的 评价 5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效的相关性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、中国知网、万方数据、中国生物医学文献数据库和维普网, 检索 5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效相关性的国内外文献, 检索时限均为建库起至 2022 年 2 月。根据药物应答结局指标的不同, 采用 Stata14.0 和 RevMan 5.4 软件分别对有效组和缓解组进行 Meta 分析。结果 共纳入 18 篇文献。合并结果显示, 在有效组的隐性基因模型中, 亚洲人群 5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效有相关性 (GG vs. CG+CC, OR=0.751, 95% CI 为 0.585~0.964, $P=0.024$), 中国地区患者 5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效有相关性 (GG vs. CG+CC, OR=0.677, 95% CI 为 0.508~0.901, $P=0.007$); 在缓解组中, 5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效无相关性 ($P>0.05$)。结论 在有效组中, 亚洲人群和中国地区患者 5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效有相关性; 而在缓解组中, 尚不能证明该多态性与抗抑郁药物疗效有关。

关键词 抗抑郁药物; 5-*HTR1A* 基因; C-1019G 多态性; 疗效; Meta 分析

Association of 5-*HTR1A* gene C-1019G polymorphism with antidepressant efficacy: a meta-analysis

CAI Wenwen¹, SUN Xiuli², CUI Jian³, LI Xiuying¹, GUI Silan¹, ZHANG Junqing¹ (1. Dept. of Pharmacy, Shangdong Daizhuang Hospital, Shandong Jining 272000, China; 2. Dept. Four of Psychiatry, Shangdong Daizhuang Hospital, Shandong Jining 272000, China; 3. Dept. One of Psychiatry, Shangdong Daizhuang Hospital, Shandong Jining 272000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the correlation between 5-*HTR1A* gene C-1019G polymorphism and the efficacy of antidepressants. **METHODS** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang database, CBM and VIP database were searched for domestic and foreign literatures on the correlation between 5-*HTR1A* gene C-1019G polymorphism and antidepressant efficacy. The retrieval time limit was from the inception to February 2022. According to different outcome measures of drug response, Stata 14.0 and RevMan 5.4 software were used for meta-analysis of efficacy group and remission group, respectively. **RESULTS** A total of 18 literature were included. The combined results showed that among recessive gene model in valid group, the correlation of 5-*HTR1A* gene C-1019G polymorphism with the efficacy of antidepressants had statistically significance in Asian population (GG vs. CG+CC, OR=0.751, 95% CI=0.585-0.964, $P=0.024$). There was statistical significance in the correlation of 5-*HTR1A* gene C-1019G polymorphism and the efficacy of antidepressants in China (GG vs. CG+CC, OR=0.677, 95% CI=0.508-0.901, $P=0.007$). There was no statistical significance in the correlation of 5-*HTR1A* gene C-1019G polymorphism and the efficacy of antidepressants in remission group ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** In the effective group, 5-*HTR1A* gene C-1019G polymorphism is correlated with the efficacy of antidepressants in the Asian population and the Chinese population; while in the remission group, it is not proved that this polymorphism is correlated with the efficacy of antidepressants.

KEYWORDS antidepressant; 5-*HTR1A* gene; C-1019G polymorphism; efficacy; meta-analysis

抑郁障碍的主要临床表现包括核心症状以及其他相关症状, 其中核心症状主要为心境低落、兴趣丧失以及精力缺乏。抑郁障碍患者在心境低落的基础上常常

还伴有其他认知、生理以及行为症状, 且抑郁症是抑郁障碍的一种典型状况^[1]。根据世界卫生组织发布的《抑郁及其他常见精神障碍——全球健康评估》估计, 全世界约有 3.22 亿人口受到抑郁困扰, 占全球人口的 4.4%^[2]。目前, 抗抑郁药物是治疗抑郁症的主要手段, 然而, 抗抑郁药物的临床疗效、安全性和患者耐受性不尽相同^[3]。研究表明, 遗传因素对抗抑郁药物的临床疗效、安全性和患者耐受性影响很大^[4]。5-*HTR1A* 基因是

^Δ 基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No.82071531); 济宁市重点研发计划 (软科学项目) (No.2021YXNS096)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 精神药理学。E-mail: caiwenwen0522@163.com

通信作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药理学与循证医学。E-mail: dzyyyjk1952@163.com

遗传基因中的一个候选基因,位于人类染色体5q11.2-13上,含421个氨基酸,由1309个碱基对组成,只有1个外显子,无内含子。研究表明,5-*HTR1A*基因C-1019G多态性与抑郁症相关^[5]。然而,很多关于5-*HTR1A*基因C-1019G多态性与抗抑郁药物疗效相关性研究的结果并不一致。因此,本研究拟采用Meta分析方法,确定5-*HTR1A*基因C-1019G多态性与抗抑郁药物疗效之间的相关性,为临床使用抗抑郁药物提供依据。

1 资料和方法

1.1 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网(CNKI)、万方数据、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普网,检索5-*HTR1A*基因C-1019G多态性与抗抑郁药物疗效相关性的文献,检索时限均为建库起至2022年2月。英文检索词为“major depression”“major depressive disorder”“depression”“antidepressant”“gene polymorphism”“variant”“5-*HTR1A*”“serotonin 1A”“5-hydroxytryptamine 1A”“C-1019G”“rs6295”;中文检索词为“抑郁症”“抑郁性障碍”“抑郁障碍症”“抗抑郁药”“基因多态性”“突变”“5HTR1A”“5羟色胺1A受体”“C-1019G”“rs6295”。以PubMed数据库为例,检索式为((5-HT1A or serotonin 1A or 5-hydroxytryptamine 1A or 1019 C/G or rs6295[Title/Abstract])) AND (gene polymorphism or variant[Title/Abstract]) AND (major depression or major depressive disorder or depression or antidepressant[Title/Abstract])。国家无限制,语言限定为中文和英文;研究对象仅限于人类。

1.2 纳入标准

纳入文献须符合以下标准:(1)检索国内外公开发表的5-*HTR1A*基因C-1019G多态性与抗抑郁药物疗效相关性的文献;(2)所有患者的诊断标准应符合中国精神障碍分类与诊断标准第3版(Classification and diagnostic criteria of Mental Disorders in China-Third-Edition, CCMD-3)或国际疾病分类第10版(International Classification of Diseases, ICD-10)或《精神疾病诊断与统计手册》(*the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM);(3)研究设计为队列研究或病例对照研究,并且能够提取到5-*HTR1A*基因C-1019G多态性基因型的数据;(4)临床结果指标根据汉密尔顿抑郁量表(Hamilton rating scale for depression, HAMD)和(或)蒙哥马利抑郁量表(Montgomery and asberg depression rating scale, MARDS)评定。药物应答结局指标分为:(1)有效:HAMD减分率达到50%以上,或MARDS减分率达到50%以上;(2)缓解:HAMD ≤ 7 分或MARDS ≤ 10 分^[1]。

1.3 排除标准

排除符合以下任一标准的文献:(1)综述、会议摘要、评论、新闻报道等类型文献;(2)重复发表的文献,对于连续发表的研究,保留末次发表文献;(3)非临床研究

(包括动物实验、体外实验、药物经济学研究、药物代谢研究);(4)联系作者后仍未得到充足数据的文献。

1.4 数据提取

由2位研究者独立提取以下数据:第一作者、发表年份、样本量、年龄、种族、国家、临床诊断、诊断标准、疗效标准、用药持续周期、抗抑郁药物种类、5-*HTR1A*基因C-1019G型分布。对于文献中未提供基因型分布数据的,可以邮件或电话咨询原始文献的通信作者或第一作者。若2位研究者提取的信息不一致,则通过与本文通信作者商讨解决。

1.5 文献质量评估

由2位研究者采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对文献质量进行评估,若有分歧,则通过与本文通信作者商讨解决。

1.6 统计学分析

根据结局指标的不同,采用Stata14.0和RevMan 5.4软件分别对有效组和缓解组进行Meta分析,采用 q 检验和 I^2 统计量对研究之间的异质性进行判断;当 $I^2 \leq 50\%$ 且 $P \geq 0.1$ 时,表明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行Meta分析。采用Egger's和Begger's检验分析发表偏倚,5-*HTR1A*基因C-1019G多态性与抗抑郁药物疗效相关性的强度采用比值比(odds ratio, OR)、95%置信区间(confidence interval, CI)及合成 P 值进行分析;分析6种基因模型[共显性模型1(CG vs. CC),共显性模型2(GG vs. CC),显性模型(CG+GG vs. CC),隐性模型(GG vs. CG+CC),超显性模型(CC+GG vs. CG),等位基因模型(G vs. C)]与抗抑郁药物疗效的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。将每项单独的研究从Meta分析中删除进行敏感性分析,以检验每个数据对合并OR值的影响和结果的稳定性。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过数据库初检出366篇文献[PubMed($n=161$)、Embase($n=45$)、Cochrane图书馆($n=0$)、CNKI($n=14$)、万方数据($n=126$)、CBM($n=12$)和维普网($n=8$)],剔除重复文献87篇,阅读文献题目和摘要后排除文献240篇,进一步阅读全文,因结果未报告基因型数据排除文献13篇,因未研究C-1019G排除文献8篇,最终纳入18篇文献,共18项研究^[6-23]。

2.2 纳入文献的质量评价和基本资料

在18篇文献中,除Noro等^[14]的NOS评分为6分外,其余都在7分以上,见表1。对每篇文献进行数据提取,具体基本资料见表1。其中,Chang等^[8]失访1例,未描述原因;Lin等^[13]失访2例,未描述原因;Noro等^[14]在结局指标有效组中失访18例,未描述原因;Ramesh等^[16]失访4例,未描述原因;Serretti等^[19]15例未获得HAMD量表评分。

表1 纳入文献基本资料

第一作者(发表年份)	样本量(男/女)/例	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	人群	国家	临床诊断	诊断标准	疗效标准	治疗周期/周	抗抑郁药物	基因分型报道情况		NOS评分/分
										有效组	缓解组	
Arias(2005) ^[6]	130(31/99)	39.96 $\pm$ 12.27	高加索人群	西班牙	MDD	DSM-IV	HDRS	12	CIT	NA	Y	9
Basu(2015) ^[7]	55(32/23)	35.0 $\pm$ 10.3	亚洲人群	印度	MDD	DSM-IV	MADRS	6~8	ESC	Y	NA	8
Chang(2014) ^[8]	283(254/290)	NA	亚洲人群	韩国	MDD	DSM-IV	HAMD-17项	12	MIR	Y	NA	7
Hong(2006) ^[9]	224(131/93)	41.1 $\pm$ 14.8/45.7 $\pm$ 17.5	亚洲人群	中国	MDD	DSM-IV	HAMD	4	FLU	Y	NA	8
Ilhi(2009) ^[10]	86(NA)	44.4 $\pm$ 13.9	高加索人群	芬兰	MDD	DSM-IV	MADRS	6	FLU,PAR,CIT	Y	Y	7
Kato(2009) ^[11]	137(75/62)	45.8 $\pm$ 14.4	亚洲人群	日本	MDD	DSM-IV	HAMD	6	SSRI/SNRI	Y	Y	7
Lemonde(2004) ^[12]	118(NA)	NA	高加索人群	加拿大	MDD	DSM-IV	HAMD	4	FLU,NEF,FLI	Y	NA	9
Lin(2009) ^[13]	101(26/75)	38.4 $\pm$ 12.6/39.6 $\pm$ 13.2	亚洲人群	中国	MDD	DSM-IV	HAMD	$\geq$ 2	VEN,SER,PAR,FLU	Y	NA	8
Noro(2010) ^[14]	206	NA	高加索人群	比利时,奥地利,以色列	MDD	DSM-IV	HAMD-17项	4	AD	Y	Y	6
Parsey(2006) ^[15]	22(4/18)	37.97 $\pm$ 10.40/42.97 $\pm$ 14.90	高加索人群	美国	MDD	DSM-IV	HAMD	$\geq$ 2	AD	NA	Y	9
Ramesh(2022) ^[16]	125(73/52)	39.26 $\pm$ 11.52	亚洲人群	印度	MDD	DSM-IV	HAMD	8	SER,ESC,FLU,PAR	Y	NA	7
Scutt(2018) ^[17]	19(5/14)	88.16 $\pm$ 3.80	高加索人群	英国	MDD	DSM-IV	GDS	4	CIT	NA	Y	8
Serretti(2004) ^[18]	262(173/89)	NA	高加索人群	意大利	MDD	DSM-IV	HAMD-21项	6	FLUV	Y	NA	9
Serretti(2013) ^[19]	117(80/37)	43.93 $\pm$ 15.93	高加索人群	意大利	MDD	DSM-IV	HDRS	8	AD	Y	Y	7
Yu(2006) ^[20]	222(128/94)	41.2 $\pm$ 14.5/45.7 $\pm$ 17.1	亚洲人群	中国	MDD	DSM-IV	HAMD	4	FLU	Y	NA	9
Zhao(2012) ^[21]	85(28/57)	45.75 $\pm$ 7.28	亚洲人群	中国	MDD	DSM-IV	HAMD-21项	4	SER	Y	NA	7
董文涛(2021) ^[22]	150(85/65)	50.2 $\pm$ 3.3/49.8 $\pm$ 3.2	亚洲人群	中国	抑郁症	DSM-IV	HAMD	8	PAR,SER,ESC	Y	NA	8
斯日古楞(2018) ^[23]	85(50/35)	30.49 $\pm$ 9.68/30.96 $\pm$ 10.01	亚洲人群	中国	抑郁症	DSM-IV	HAMD	8	PAR,SER,ESC	Y	NA	8

a:部分研究报道了有效组/缓解组;NA:没有数据;Y:有数据;MDD:重度抑郁症(major depressive disorder);DSM-IV:DSM第4版;HDRS:汉密尔顿量表(Hamilton depression rating scale);GDS:老年抑郁量表(geriatric depression scale);CIT:西酞普兰(citalopram);ESC:艾斯西酞普兰(escitalopram);MIR:米氮平(mirtazapine);FLU:氟西汀(flouxetine);PAR:帕罗西汀(paroxetine);SSRI:选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor);SNRI:选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors);NEF:奈法唑酮(nefazodone);FLI:氟班色林(flubanselin);VEN:文拉法辛(venlafaxine);SER:舍曲林(sertraline);AD:抗抑郁药物(antidepressant drug);FLUV:氟伏沙明(flvoxamine)

2.3 Meta分析结果

2.3.1 5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物有效的相关性 隐性模型(GG vs. CG+CC)患者中,5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效无相关性($OR=0.880$,95%CI为0.721~1.073, $P=0.206$);对人群进行亚组分析,结果显示在亚洲人群中,5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效有相关性($OR=0.751$,95%CI为0.585~0.964, $P=0.024$),而在高加索人群中则无相关性($OR=1.163$,95%CI为0.834~1.623, $P=0.374$);在亚洲的中国地区中,5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效有相关性($OR=0.677$,95%CI为0.508~0.901, $P=0.007$),而在亚洲的非中国地区中则无相关性($OR=1.049$,95%CI为0.628~1.755, $P=0.854$)。在共显性模型1和2、显性模型、超显性模型和等位基因模型中,均未发现5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效有相关性($P>0.05$)。结果详见表2与图1、图2。

2.3.2 5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物缓解的相关性 在共显性模型1和2、显性模型、隐性模型、超显性模型和等位基因模型中,均未发现5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效有相关性($P>0.05$)。对人群进行亚组分析,结果显示在高加索人群中,均未发现5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效有相关性($P>0.05$)。结果见表3。由于亚洲人群只有一组数据,故未对其进行Meta分析。

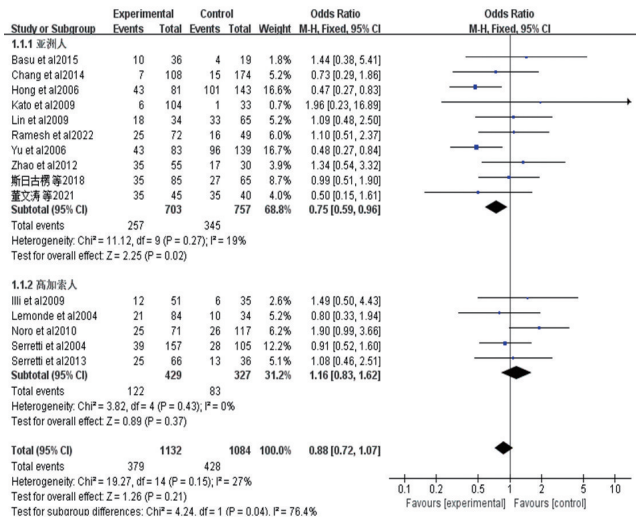
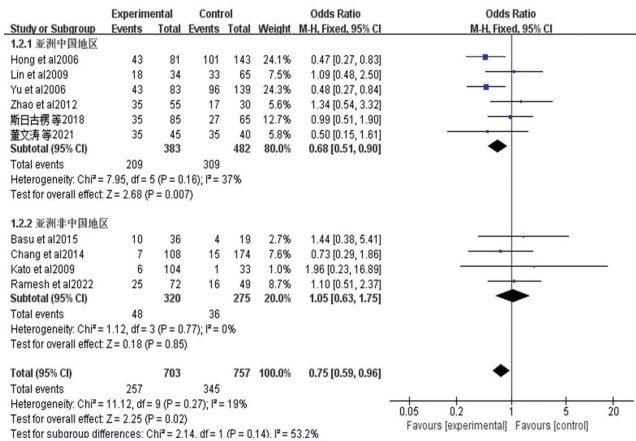
表2 有效组患者5-*HTR1A* 基因 C-1019G 多态性与抗抑郁药物疗效的Meta分析结果

基因模型/亚组	关联性检验			异质性检验			发表偏倚	
	OR	95%CI	P	M	P	I ² /%	Egger's 检验	Begger's 检验
基因模型								
等位基因模型(G vs. C)	0.890	0.735~1.079	0.236	R	0.020	47.9	0.656	0.856
共显性模型1(CG vs. CC)	0.832	0.654~1.058	0.134	F	0.271	16.3	0.102	0.095
共显性模型2(CG vs. CC)	0.828	0.542~1.267	0.385	R	0.045	41.9	0.255	0.215
显性模型(CG+GG vs. CC)	0.828	0.606~1.133	0.238	R	0.091	34.7	0.102	0.082
隐性模型(GG vs. CG+CC)	0.880	0.721~1.073	0.206	F	0.155	27.3	0.299	0.167
超显性模型(CC+GG vs. CG)	1.002	0.837~1.199	0.983	F	0.541	0	0.656	0.214
亚洲人群								
等位基因模型(G vs. C)	0.809	0.623~1.051	0.113	R	0.025	52.8	0.421	0.874
共显性模型1(CG vs. CC)	0.787	0.573~1.080	0.137	F	0.129	34.8	0.531	0.154
共显性模型2(CG vs. CC)	0.642	0.331~1.245	0.190	R	0.039	49.1	0.655	0.492
显性模型(CG+GG vs. CC)	0.689	0.413~1.148	0.153	R	0.039	49.1	0.245	0.154
隐性模型(GG vs. CG+CC)	0.751	0.585~0.964	0.024	F	0.267	19.1	0.421	0.078
超显性模型(CC+GG vs. CG)	0.922	0.736~1.156	0.483	F	0.449	0	0.421	0.148
高加索人群								
等位基因模型(G vs. C)	1.049	0.851~1.294	0.653	F	0.405	0.3	1.000	0.994
共显性模型1(CG vs. CC)	0.899	0.621~1.301	0.571	F	0.599	0	0.327	0.806
共显性模型2(CG vs. CC)	1.106	0.732~1.669	0.633	F	0.407	0	0.327	0.827
显性模型(CG+GG vs. CC)	0.968	0.686~1.365	0.852	F	0.537	0	1.000	0.732
隐性模型(GG vs. CG+CC)	1.163	0.834~1.623	0.374	F	0.431	0	0.624	0.929
超显性模型(CC+GG vs. CG)	1.156	0.859~1.556	0.338	F	0.640	0	0.624	0.909
亚洲的中国地区								
等位基因模型(G vs. C)	0.721	0.473~1.098	0.128	R	0.010	66.8	0.091	0.644
共显性模型1(CG vs. CC)	0.549	0.193~1.565	0.262	R	0.062	52.4	0.573	0.506
共显性模型2(CG vs. CC)	0.499	0.190~1.305	0.156	R	0.087	48.1	0.348	0.343
显性模型(CG+GG vs. CC)	0.463	0.145~1.476	0.193	R	0.014	65.0	0.851	0.501
隐性模型(GG vs. CG+CC)	0.677	0.508~0.901	0.007	F	0.159	37.1	0.348	0.324
超显性模型(CC+GG vs. CG)	0.804	0.598~1.081	0.149	F	0.551	0	0.348	0.449

M:效应模型;R:随机效应模型;F:固定效应模型

续表 2

基因模型/亚组	关联性检验			异质性检验			发表偏倚	
	OR	95%CI	P	M	P	I ² /%	Egger's 检验	Begger's 检验
亚洲的非中国地区								
等位基因模型(G vs. C)	0.966	0.747~1.249	0.790	F	0.964	0	0.497	0.767
共显性模型1(CG vs. CC)	0.900	0.621~1.304	0.577	F	0.534	0	1.000	0.219
共显性模型2(GG vs. CC)	0.930	0.524~1.652	0.805	F	0.954	0	0.174	0.201
显性模型(CG+GG vs. CC)	0.917	0.648~1.300	0.628	F	0.763	0	0.497	0.284
隐性模型(GG vs. CG+CC)	1.049	0.628~1.755	0.854	F	0.772	0	0.174	0.374
超显性模型(CC+GG vs. CG)	1.115	0.786~1.581	0.541	F	0.409	0	1.000	0.112

图1 有效组患者5-*HTR1A*基因C-1019G多态性与抗抑郁药物疗效相关性的森林图(GG vs. CG+CC)图2 有效组中亚洲人群5-*HTR1A*基因C-1019G多态性与抗抑郁药物疗效相关性的森林图(GG vs. CG+CC)

2.4 发表偏倚分析和敏感性分析

采用 Egger's 和 Begger's 检验分析上述结果是否存在发表偏倚。结果显示, Egger's 和 Begger's 检验下各研究在所有的基因模型中均没有发表偏倚($P>0.05$), 详见表2和表3。敏感性分析结果显示, 逐个剔除单项研究后, 6个基因模型均无显著变化, 说明 Meta 分析的结果是稳健的。

表3 缓解组患者5-*HTR1A*基因C-1019G多态性与抗抑郁药物疗效的Meta分析结果

基因模型/亚组	关联性检验			异质性检验			发表偏倚	
	OR	95%CI	P	M	P	I ² /%	Egger's 检验	Begger's 检验
基因模型								
等位基因模型(G vs. C)	1.039	0.813~1.327	0.760	F	0.437	0	0.099	0.170
共显性模型1(CG vs. CC)	0.864	0.583~1.280	0.465	F	0.239	24.9	0.652	0.683
共显性模型2(GG vs. CC)	1.230	0.751~2.014	0.410	F	0.539	0	0.652	0.557
显性模型(CG+GG vs. CC)	0.936	0.648~1.351	0.723	F	0.460	0	0.652	0.464
隐性模型(GG vs. CG+CC)	1.203	0.802~1.805	0.371	F	0.130	39.3	0.881	0.845
超显性模型(CC+GG vs. CG)	1.147	0.668~1.969	0.619	R	0.050	52.3	0.881	0.829
高加索人群								
等位基因模型(G vs. C)	1.063	0.809~1.397	0.660	F	0.332	13.0	0.091	0.124
共显性模型1(CG vs. CC)	1.016	0.631~1.636	0.948	F	0.284	19.8	0.188	0.262
共显性模型2(GG vs. CC)	1.122	0.671~1.875	0.660	F	0.578	0	0.573	0.129
显性模型(CG+GG vs. CC)	1.043	0.673~1.615	0.851	F	0.439	0	0.188	0.150
隐性模型(GG vs. CG+CC)	1.112	0.732~1.689	0.620	F	0.144	39.3	0.573	0.391
超显性模型(CC+GG vs. CG)	1.026	0.545~1.929	0.937	R	0.061	52.6	0.573	0.637

M: 效应模型, R: 随机效应模型, F: 固定效应模型

3 讨论

5-*HTR1A*的一些转录调节物[如抗体畸形表皮自调节因子1抗体(deformed epidermal auto-regulatory factor 1, Deaf1)]可能对5-羟色胺1A(5-hydroxytryptamine 1A, 5-HT1A)自受体与异受体具有较高的选择性, GG(-1019)基因型可能影响 Deaf1 的功能或水平, 使突触前5-HT1A自受体表达增加, 而对一些非5-羟色胺(5-HT)能神经元的5-HT1A异受体表达减少^[5]。因此, 通过激活 Deaf1 选择性地靶向作用于5-HT1A受体, 不但可以增加5-HT1A异受体的表达, 还可以减少5-HT1A自受体的表达, 进而增加抑郁症患者对抗抑郁药物治疗的反应性, 使治疗起效更快^[5]。

本次Meta分析根据药物应答结局指标的不同, 分别对有效组和缓解组进行了分析, 并且对人群和地区进行了亚组分析。结果显示, 在有效组的隐性模型(GG/CG+CC)中, 亚洲人群携带GG基因型的患者对抗抑郁药物的有效性优于携带CG和CC基因型的患者。有研究表明, 在日本人群中, G等位基因最常见, 其等位基因频率为0.508^[24], 而在高加索人群中, C等位基因最常见, 其等位基因频率为0.675^[25], 这可能是造成人群差异的主要原因; 而不同抗抑郁药物、使用剂量、年龄、性别、随访时间也可能是造成结果不同的原因。在缓解组, 未发现5-*HTR1A*基因C-1019G多态性与抗抑郁药物疗效相关性有统计学意义。本次研究结果与Zhao等^[26]的Meta分析的结果不一致——本次Meta分析分别对有效组和缓解组进行了分析, 并且扩大了研究的样本量, 这可能是造成结果不同的原因。

针对本次Meta分析进行了异质性分析, 结果发现各研究的同质性较好; 采用 Egger's 和 Begger's 检验评价发表偏倚, P 均大于0.05, 结果稳健, 说明本次研究结果具有一定的可信度。当然, 本次Meta分析也存在一定的

局限性:(1)原始文献只是考虑了5-*HTR1A*基因C-1019G一个基因位点对抗抑郁药物的影响,而抑郁症的发生和发展与多个基因连锁和环境的交互作用有关,并且还会受到生理、心理、社会多方面的影响,可能会造成结果有一定的偏倚;(2)本次研究仅纳入了公开发表的文献,可能会存在一定的偏倚;(3)在方法学上很难控制纳入文献的干扰因素,并且对原始文献中的年龄、性别、家族史等无法进行评估,仍需要大量的研究进行验证。

综上所述,亚洲人群、中国地区的抑郁症患者5-*HTR1A*基因C-1019G多态性与抗抑郁药物疗效有相关性(GG vs. CG+CC),这对临床合理和个体化用药提供了一定的理论基础。当然,由于各种局限性,希望将来有更多的大样本量研究来证实这一结果。

参考文献

- [1] 李凌江,马辛.中国抑郁障碍防治指南[M].2版.北京:中华医学电子音像出版社,2015:7.
- [2] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. No. WHO/MSD/MER/2017.2[EB/OL].[2022-02-24]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
- [3] CIPRIANI A, FURUKAWA T A, SALANTI G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10128): 1357-1366.
- [4] FABBRI C, HOSAK L, MÖSSNER R, et al. Consensus paper of the WFSBP task force on genetics: genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2017, 18(1): 5-28.
- [5] 翟天柱,沈宗霖,许秀峰.5-羟色胺1A受体及其基因rs6295位点多态性与抑郁症的研究进展[J].*医学综述*, 2018, 24(4): 631-635.
- [6] ARIAS B, CATALÁN R, GASTÓ C, et al. Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT(1A) receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram[J]. *J Psychopharmacol*, 2005, 19(2): 166-172.
- [7] BASU A, CHADDA R K, SOOD M, et al. Association of serotonin transporter (SLC6A4) and receptor (5HT1A, 5HT2A) polymorphisms with response to treatment with escitalopram in patients with major depressive disorder: a preliminary study[J]. *Indian J Med Res*, 2015, 142(1): 40-45.
- [8] CHANG H S, LEE H Y, CHA J H, et al. Interaction of 5-HTT and HTR1A gene polymorphisms in treatment responses to mirtazapine in patients with major depressive disorder[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34(4): 446-454.
- [9] HONG C J, CHEN T J, YU Y W Y, et al. Response to

- fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder[J]. *Pharmacogenomics J*, 2006, 6(1): 27-33.
- [10] ILLI A, SETÄLÄ-SOIKKELI E, VIIKKI M, et al. 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression[J]. *Neuroreport*, 2009, 20(12): 1125-1128.
- [11] KATO M, FUKUDA T, WAKENO M, et al. Effect of 5-HT1A gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2009, 150B(1): 115-123.
- [12] LEMONDE S, DU L S, BAKISH D, et al. Association of the C (-1019) G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7(4): 501-506.
- [13] LIN E, CHEN P S, CHANG H H, et al. Interaction of serotonin-related genes affects short-term antidepressant response in major depressive disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33(7): 1167-1172.
- [14] NORO M, ANTONIJEVIC I, FORRAY C, et al. 5HT1A and 5HT2A receptor genes in treatment response phenotypes in major depressive disorder[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2010, 25(4): 228-231.
- [15] PARSEY R V, OLVET D M, OQUENDO M A, et al. Higher 5-HT1A receptor binding potential during a major depressive episode predicts poor treatment response: preliminary data from a naturalistic study[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(8): 1745-1749.
- [16] RAMESH V, VENKATESAN V, RAMASAMY B. Role of serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder[J]. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2022, 37(4): e2830.
- [17] SCUTT G, OVERALL A, SCOTT R, et al. Does the 5-HT1A rs6295 polymorphism influence the safety and efficacy of citalopram therapy in the oldest old? [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2018, 9(7): 355-366.
- [18] SERRETTI A, ARTIOLI P, LORENZI C, et al. The C (-1019) G polymorphism of the 5-HT1A gene promoter and antidepressant response in mood disorders: preliminary findings[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7(4): 453-460.
- [19] SERRETTI A, FABBRI C, PELLEGRINI S, et al. No effect of serotonergic gene variants on response to interpersonal counseling and antidepressants in major depression[J]. *Psychiatry Investig*, 2013, 10(2): 180-189.
- [20] YU Y W Y, TSAI S J, LIOU Y J, et al. Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006, 16(7): 498-503.

(下转第2156页)

果。(3)临床药师每天进行床边查房,为患者提供规范化的用药、饮食、运动指导,帮助其改善了不良的生活方式^[12]。

综上所述,临床药师参与的全院血糖管理在控制围手术期患者血糖、降低血糖波动幅度、提高术前血糖达标率和出院时血糖达标率、缩短术前等待时间和住院天数方面均有显著优势,对患者的疾病治疗、预后有着现实意义。此外,在本研究中,临床药师积极深入围手术期糖尿病患者血糖管理,丰富了临床药师的工作内容,拓宽了临床药师的工作范围和工作领域,为如何提升临床药师服务水平提供了参考。

利益冲突声明:本文中所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] 熊兰芬,李世云.非内分泌科糖代谢异常患者管理情况调查研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2020,41(8):937-940.

[2] 孟瑶,付明明,赵雨琪,等.《2020年版围术期血糖管理专家共识》解读[J].河北医科大学学报,2022,43(1):1-6,11.

[3] 中华医学会内分泌学分会.糖尿病患者血糖波动管理专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(8):633-636.

[4] American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes:2012[J]. Diabetes Care, 2012,35(Suppl 1):S4-S10.

[5] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中国住院患者血糖管理专家组.中国住院患者血糖管理专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(1):1-10.

[6] 广东省药学会.围手术期血糖管理医-药专家共识[J].今日药学,2018,28(2):73-83.

[7] 高卉.围术期血糖管理专家共识:快捷版[J].临床麻醉学杂志,2016,32(1):93-95.

[8] DHATARIYA K,LEVY N,KILVERT A,et al. NHS diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes[J]. Diabet Med, 2012, 29(4): 420-433.

[9] SUDHAKARAN S,SURANI S R. Guidelines for perioperative management of the diabetic patient[J]. Surg Res Pract,2015,2015:284063.

[10] VOGT A P, BALLY L. Perioperative glucose management: current status and future directions[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol,2020,34(2):213-224.

[11] 中华医学会内分泌学分会.中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2013(3):189-195.

[12] 沈娟.1例胰腺围术期肠外营养支持治疗患者血糖控制的药学监护和分析[J].中国药房,2015,26(8):1129-1131.

(收稿日期:2022-02-28 修回日期:2022-07-25)

(编辑:林 静)

(上接第2146页)

[21] ZHAO X F, JIN Q, WU L J, et al. Sertraline (Zoloft) response in major depressive disorder is not associated with three 5-HT1A receptor gene polymorphisms (rs6295, rs10042486, or rs1364043) in Chinese-Han patients[J]. Psychiatr Genet, 2012, 22(5):261-262.

[22] 董文涛,纪云鹤. 5-HTR1A、5-HTR2A 基因多态性与 SSRIs 抗抑郁疗效的关系[J].中国医师杂志,2021,23(12):1857-1859.

[23] 斯日古楞,刘相辰,杨帆,等. 5-羟色胺 1A/2A 受体基因多态性与 SSRIs 抗抑郁疗效的相关性研究[J].中国药房,2018,29(17):2394-2398.

[24] NEFF C D, ABKEVICH V, PACKER J C L, et al. Evidence for HTR1A and LHPP as interacting genetic risk

factors in major depression[J]. Mol Psychiatry, 2009, 14(6):621-630.

[25] LE FRANÇOIS B, CZESAK M, STEUBL D, et al. Transcriptional regulation at a HTR1A polymorphism associated with mental illness[J]. Neuropharmacology, 2008, 55(6): 977-985.

[26] ZHAO X F, HUANG Y L, LI J Y, et al. Association between the 5-HT1A receptor gene polymorphism (rs6295) and antidepressants: a meta-analysis[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2012, 27(6):314-320.

(收稿日期:2022-03-24 修回日期:2022-08-02)

(编辑:刘明伟)