基因多态性对西酞普兰/艾司西酞普兰有效性与安全性影响的Meta分析Δ

陈诗狄[1*]，赵　金[1]，刘　芳[1,2]，易湛苗[2#]（1.北京市海淀医院药学部，北京　100080；2.北京大学第三医院药剂科，北京　100191）

中图分类号　R971+.4；R749.05　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）14-1748-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.14.17

摘　要　目的　评价基因多态性对西酞普兰/艾司西酞普兰有效性与安全性的影响，为临床精准用药提供循证参考。**方法**　计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据、中国生物医学文献服务系统，收集基因多态性与西酞普兰/艾司西酞普兰有效性、安全性相关的临床研究，筛选文献，提取资料并采用纽卡斯尔-渥太华量表评价文献质量后，采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果**　共纳入35篇文献，均为队列研究，共计9 836例患者。Meta分析结果显示，*SLC6A4*基因5-羟色胺转运体启动子（HTTLPR）LL基因型与西酞普兰/艾司西酞普兰有效率升高[LS/SS vs. LL：OR＝0.47，95%CI（0.22，0.98），*P*＝0.05]相关；亚组分析结果显示，携带LL基因的白种人或使用艾司西酞普兰的有效率更高。*SLC6A4*基因HTTLPR基因型与治愈率[LS/SS vs. LL：OR＝0.92，95%CI（0.77，1.10），*P*＞0.05；SS vs. LL/LS：OR＝0.73，95%CI（0.45，1.19），*P*＞0.05]无显著相关性。HTTLPR基因多态性与总体不良反应发生率无显著相关性，但rs25531 L_A的高表达与不良反应发生率降低显著相关（*P*＜0.05）。*CYP2C19**2/*3等位基因与西酞普兰/艾司西酞普兰体内代谢减慢、有效率升高及不良反应发生率升高均显著相关。**结论**　HTTLPR LL基因型与西酞普兰/艾司西酞普兰有效率升高相关，与安全性无显著相关性；*CYP2C19**2/*3等位基因与有效率更高、耐受性降低均显著相关。

关键词　西酞普兰；艾司西酞普兰；有效性；安全性；基因多态性；Meta分析

Meta-analysis of the effects of gene polymorphism on the efficacy and safety of citalopram/escitalopram

CHEN Shidi[1], ZHAO Jin[1], LIU Fang[1,2], YI Zhanmiao[2]（1. Dept. of Pharmacy, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China; 2. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the effects of gene polymorphism on the efficacy and safety of citalopram/escitalopram, and to provide evidence-based reference for precision medication. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang data and SinoMed, clinical studies about the association of gene polymorphism with efficacy and safety of citalopram/escitalopram were collected. Meta-analysis was performed with RevMan 5.3 software after literature screening, data extraction and quality evaluation based on Newcastle-Ottawa scale. **RESULTS** Totally 35 pieces of literature were included, all of which were cohort studies, with a total of 9 836 patients. Meta-analysis showed that the *SLC6A4* gene 5-serotonin transporter linked polymorphic region (HTTLPR) LL genotype was associated with high response rate of citalopram/escitalopram [LS/SS vs. LL: OR＝0.47, 95%CI (0.22, 0.98), *P*＝0.05]; results of subgroup analysis suggested a higher correlation in white people with LL genotype and escitalopram; there was no significant correlation of HTTLPR genotype with remission rate [LS/SS vs. LL: OR＝0.92, 95%CI (0.77, 1.10), *P*＞0.05; SS vs. LL/LS: OR＝0.73, 95%CI (0.45, 1.19), *P*＞0.05] or overall incidence of ADR in patients with gene *SLC6A4*; but high expression of rs25531 L_A was significantly associated with reduced incidence of ADR (*P*＜0.05). *CYP2C19**2/*3 allele was significantly associated with slowed metabolism, higher response rate and increased incidence of ADR. **CONCLUSIONS** HTTLPR LL genotype is associated with the increased response rate of citalopram/escitalopram, but no significant correlation with safety is found, while *CYP2C19**2/*3 allele is significantly associated with higher response rate and reduced tolerability.

KEYWORDS　citalopram; escitalopram; efficacy; safety; gene polymorphism; meta-analysis

Δ **基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.72104003）；国家重点研发计划项目（No.2020YFC2008305）

＊ **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学、循证药学。电话：010-82693357。E-mail：shidi_chen@163.com

\# **通信作者**　副主任药师，副教授，硕士生导师，博士。研究方向：循证药学、临床药物治疗评价、药物经济学。电话：010-82265740。E-mail：yzm@bjmu.edu.cn

西酞普兰（citalopram）和艾司西酞普兰（escitalopram）均为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitors，SSRIs），是治疗抑郁和焦虑的一线药物。艾司西酞普兰是外消旋体西酞普兰的（*S*）-对映体，通过抑制中枢神经系统神经元对5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）的再摄取，增强中枢5-HT能神经的功能，来发挥抗抑郁的作用。然而，临床上有29%～46%的抑郁患者对SSRIs类药物应答欠佳，还有部分患者因不能耐受其药物不良反应而中断治疗，造成这种个体差异的原因很多，而遗传基因的多态性可能是其中一个重要因素[1]。

根据PharmGKB数据库显示，目前已经发现与西酞普兰、艾司西酞普兰相关的基因分别有38、28种[2]，但这些基因对临床应用的指导意义和临床结局指标的相关性不明确，加之国内外基因多态性与临床药物治疗结局相关性研究的结论存在争议，且尚无系统评价对其进行综合评估。基于此，本研究采用Meta分析的方法评价了基因多态性对西酞普兰/艾司西酞普兰治疗抑郁/焦虑有效性、安全性的影响，旨在为临床精准用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为国内外公开发表的队列研究、病例对照研究和随机对照研究（randomized controlled trial，RCT）。此外，单组符合纳入与排除标准的RCT或病例对照研究以队列研究纳入。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者为接受西酞普兰/艾司西酞普兰单药治疗的抑郁/焦虑患者；患者的种族、性别、药物剂量及疗程均不限；年龄＞18岁。

1.1.3 暴露因素

患者接受西酞普兰/艾司西酞普兰相关基因检测，并根据基因型结果进行野生型与突变型分组。遗传模型包括显性模型（Mm/mm vs. MM）、隐性模型（mm vs. MM/Mm）以及等位基因模型（M vs. m），其中M为野生型，m为突变型；基因多态性检测的时间、方法均不限。

1.1.4 结局指标

本研究的主要结局指标包括：（1）有效率，（2）治愈率，（3）不良反应发生率；次要结局指标包括：（1）疗效相关的检查/量表数据，（2）药动学指标，如西酞普兰及其活性代谢物浓度、体内清除情况、药-时曲线下面积以及半衰期等。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为：（1）重复发表的文献；（2）样本重复且结局指标重复的文献（仅纳入样本量大的文献）；（3）无法获取全文的文献；（4）无西酞普兰/艾司西酞普兰单独数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据和中国生物医学文献服务系统，检索限定在题目或摘要中进行。英文检索词为“citalopram”“escitalopram”“depression”“anxiety”“gene”“genetic”“genomic”“genotype”“polymorphisms”“pharmacogenetics”“single nucleotide polymorphism”“SNP”；中文检索词为“西酞普兰”“艾司西酞普兰”“抑郁”“焦虑”“基因”“多态性”“药物遗传学”。检索时限均为建库起至2022年7月。采用主题词与自由词相结合的方式检索，同时对纳入文献的参考文献进行手工补充检索。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献，当意见不一致时，通过讨论协商解决。提取信息包括：第一作者、发表年份、研究类型、国家/种族、患者例数、性别、年龄、干扰措施、基因、位点、多态性、随访时间、结局指标等。若一项研究涉及多个随访时间点时按结局指标不同取适宜的时间。

1.4 文献质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa scale，NOS）对纳入研究进行质量评价，NOS共有8个条目，满分为9分，7～9分为高质量，5～6分为中等质量，1～4分为低质量[3]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类变量以比值比（odds ratio，OR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示。采用Q检验及I^2检验评价研究间的异质性，若$P>0.10$或$I^2\leqslant 50\%$，表明各研究间无统计学异质性，采用固定效应模型进行分析；反之，则分析异质性来源或采用随机效应模型进行分析。利用敏感性分析评价结果的稳健性。对于报道同一结局指标的研究不足2项或研究间有明显临床异质性无法进行Meta分析的研究，则进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入研究基本信息

初检共得到相关文献1 623篇，经阅读标题、摘要及全文后，最终纳入文献35篇[4－38]，均为队列研究，共计9 836例患者。文献筛选流程见图1；纳入研究基本信息见表1。

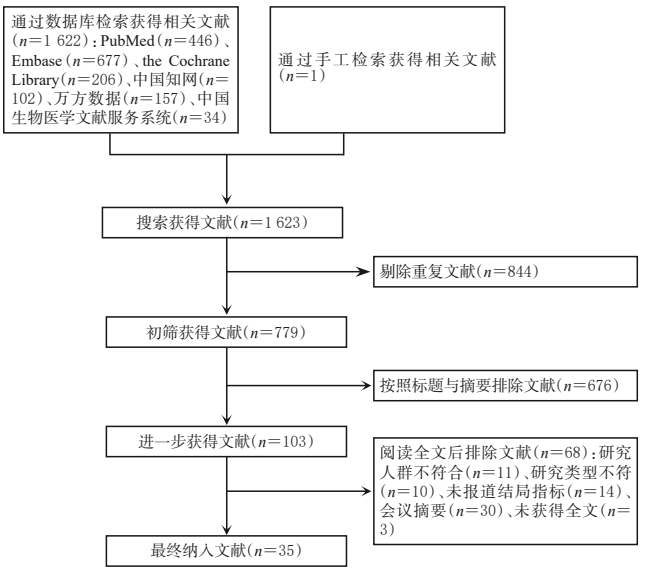


图1　文献筛选流程图

2.2　纳入文献质量评价结果

NOS评价结果显示，1项研究质量为中等质量[21]，其余研究质量均为高质量。结果见表1。

2.3　Meta分析结果

2.3.1　*SLC6A4*基因HTTLPR多态性

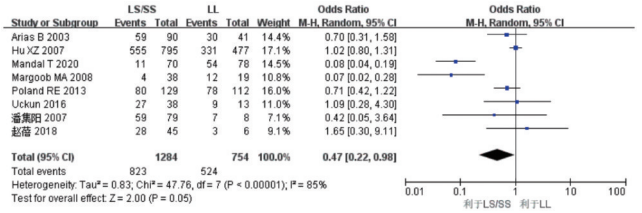
（1）9项研究报道了有效率[4—7,9—10,13,16,19]。结果显示，显性模型下携带LL基因型患者[LS/SS vs. LL：OR=0.47，95%CI（0.22，0.98），P=0.05]的有效率升高；隐性模型下SS vs. LL/LS[OR=0.93，95%CI（0.73，1.18），P=0.55]基因型与有效率无显著相关性（图2）。

显性模型下，按不同随访时间进行亚组分析，结果显示，随访4、6、8、12周与有效率无显著相关性（P>0.05）；按不同种族进行亚组分析，结果显示，相较于黄种人和黑种人，白种人中携带LL基因型患者的有效率显

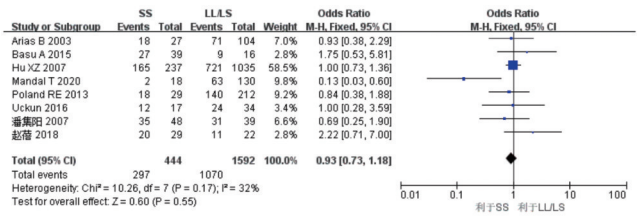
表1　纳入研究的基本信息

基因	SNP位点	第一作者及发表年份	国家/种族	例数	女性/例	年龄/岁	干预措施	随访时间/周	结局指标	NOS评分
SLC6A4	HTTLPR	Hu 2007[4]	美国	1 272	776	42.4±13.4	西酞普兰	12	①②③	9
	HTTLPR	Poland 2013[5]	非裔美国人/高加索	241	150	41.7±10.7	西酞普兰	8	①②	9
	HTTLPR	Uckun 2016[6]	土耳其	51	44	37.3±11.0	西酞普兰	6	①③	9
	HTTLPR	Margoob 2008[7]	印度	57	36	39.0±8.3	艾司西酞普兰	6	①	8
	HTTLPR	Lewis 2011[8]	英国/白人	258	173	38.6±12.1	西酞普兰	6	②	8
	HTTLPR	Arias 2003[9]	西班牙	131	100	39.96±12.27	西酞普兰	12	①②	9
	HTTLPR，rs25531	Mandal 2020[10]	南印度	148	87	41.5±12.1	艾司西酞普兰	12	①	9
	HTTLPR，rs25531	Lenze 2010[11]	高加索	67	42	71.5±8.0	艾司西酞普兰	12	①	9
	HTTLPR，rs25531	Ramasubbu 2016[12]	高加索	57	35	20～65	西酞普兰	8	④	8
	VNTR，HTTLPR	潘集阳 2007[13]	中国/汉族	87	51	32.36±8.73	西酞普兰	8	①②	9
	VNTR，HTTLPR，rs25531	Mrazek 2009[14]	美国	1 494	929	42.7±13.4	西酞普兰	12	②	9
	SNPs	Huezo-Diaz 2009[15]	白人	450	278	42.9±11.4	艾司西酞普兰	12	④	9
	HTTLPR	赵蓓 2018[16]	中国/汉族	51	33	33.8±12.0	艾司西酞普兰	4	①③	8
HTR1A HTR1B	SNPs	Villafuerte 2009[17]	美国	153	101	19～60	西酞普兰	12	①③	9
HTR2A	rs6311，rs6313	Demirbugen 2018[18]	土耳其	63	42	36.9±11.7	西酞普兰	4	③	9
SLC6A4，*HTR1A*，*HTR2A*	HTTLPR，rs6295，rs6311，rs6313	Basu 2015[19]	北印度	55	23	35.0±10.3	艾司西酞普兰	8	①③	8
	rs25531，rs6295，rs6311	Garfield 2014[20]	美国/白人	85	61	71.1±7.4	艾司西酞普兰	12	③	8
CYP2C19	*2，*3	赵蓓 2018[16]	中国/汉族	51	33	33.8±12.0	艾司西酞普兰	4	①③	8
	*2，*3	安治国 2011[21]	中国/维吾尔族	36	25	36.7±15.3	艾司西酞普兰	4	①③	6
	*2，*3，*17	Jin 2010[22]	美国-意大利/白人	172	119	39.52±11.73	艾司西酞普兰	32	⑤	9
	*2，*3，*17	Uckun 2015[23]	土耳其	50	43	38.8±11.3	西酞普兰	6	⑤	9
	*2，*3	何欠欠 2017[24]	中国	78	46	46.7±10.4	西酞普兰	8	④	9
	*2，*3，*17	Huezo-Diaz 2012[25]	高加索	196	131	41.7±11.8	艾司西酞普兰	8	③⑤	9
	*2，*3，*17	Hodgson 2015[26]	高加索	868	547	19～72	艾司西酞普兰	8	③⑤	9
CYP1A2	SNPs	Kuo 2013[27]	中国	158	130	≥18	艾司西酞普兰	8	③	8
BDNF	rs7124442，rs6265	宋喜 2011[28]	中国/汉族	78	45	27.77±8.31	西酞普兰	6	①②	9
	rs56164415，rs6265	Zeng 2019[29]	中国	147	88	38.41±13.39	西酞普兰/艾司西酞普兰	6	①②	9
	rs6265	Alexopoulos 2010[30]	美国	32	未报道	>60	艾司西酞普兰	12	②	8
	rs6265	Chang 2012[31]	韩国	74	64	46.85±2.36	艾司西酞普兰	12	①②	9
FKBP5	rs4713916，rs3800373	Zobel 2010[32]	德国高加索	110	74	46.5±12.4	西酞普兰	4	①	7
	rs4713916	Lekman 2008[33]	美国	1 809	未报道	未报道	西酞普兰	12	②	9
ABCB1	rs10245483	Schatzberg 2015[34]	美国/白人	683	392	38.6±12.8	艾司西酞普兰	8	①③	8
MRP1	SNPs	Lee 2010[35]	韩国	64	47	52.52±15.79	西酞普兰	8	②③	9
DTNBP1	rs760761，rs3213207	Arias 2009[36]	西班牙	313	223	46.38±15.08	西酞普兰	12	①	9
COMT	rs4680	He 2020[37]	中国/汉族	111	76	48.41±11.15	艾司西酞普兰	8	①	8
NPSR1	rs324981	He 2018[38]	中国/汉族	137	101	18～65	艾司西酞普兰	8	①	8

①：有效率；②：治愈率；③：不良反应发生率；④：疗效相关的检查/量表数据；⑤：药动学指标；HTTLPR：5-HT转运体启动子（因不同文献对此表述不同，本文按照PharmGKB数据库统一以HTTLPR表述）；SNP：单核苷酸多态性；SNPs：多位点。



A. LS/SS vs. LL(显性模型)



B. SS vs. LL/LS(隐性模型)

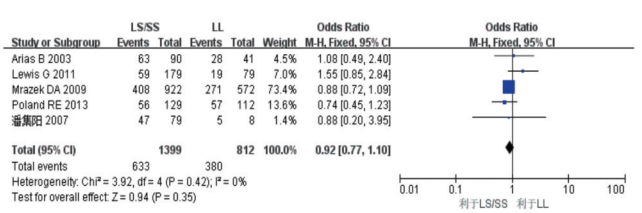
图2 *SLC6A4*基因HTTLPR多态性与有效率相关性的Meta分析森林图

著升高;按不同药物进行亚组分析,结果显示,相较于西酞普兰,携带LL基因型患者使用艾司西酞普兰后有效率升高(P=0.05)。结果见表2。

表2 有效率的亚组分析结果

亚组	项目	纳入研究数	异质性		效应模型	OR(95%CI)	P
			P	I^2/%			
随访时间	4周	2[9,16]	0.37	0	固定效应模型	0.82(0.39,1.69)	0.58
	6周	2[6-7]	0.006	87	随机效应模型	0.27(0.02,4.13)	0.35
	8周	2[5,13]	0.64	0	固定效应模型	0.68(0.41,1.15)	0.15
	12周	2[4,10]	<0.000 01	97	随机效应模型	0.30(0.03,3.53)	0.34
人种	白种人	5[5-7,9-10]	0.000 2	82	随机效应模型	0.29(0.10,0.83)	0.02
	黑种人	1[5]	不适用	不适用	不适用	0.91(0.44,1.88)	0.79
	黄种人	2[13,16]	0.33	0	固定效应模型	0.89(0.25,3.14)	0.86
药物	西酞普兰	5[4-6,9,13]	0.64	0	固定效应模型	0.93(0.75,1.15)	0.50
	艾司西酞普兰	3[7,10,16]	0.005	81	随机效应模型	0.19(0.03,1.01)	0.05

(2)6项研究报道了治愈率[4-5,8-9,13-14](文献[4,14]为同一人群故只纳入样本量更大的文献[14])。结果显示,显性模型下LS/SS vs. LL[OR=0.92, 95%CI(0.77, 1.10), P=0.35]、隐性模型下SS vs. LL/LS[OR=0.73, 95%CI(0.45,1.19), P=0.21]基因型均与治愈率无显著相关性(图3)。



A. LS/SS vs. LL(显性模型)



B. SS vs. LL/LS(隐性模型)

图3 *SLC6A4*基因HTTLPR多态性与治愈率相关性的Meta分析森林图

显性模型下,对治愈率进行亚组分析。结果显示,不同随访时间以及不同种族患者的HTTLPR多态性均与治愈率无显著相关性。结果见表3。

表3 治愈率的亚组分析结果

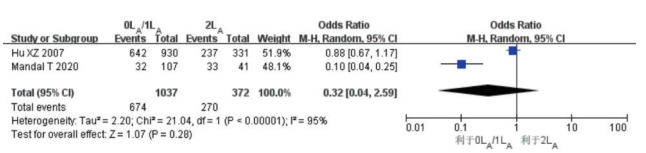
亚组	项目	纳入研究数	异质性		效应模型	OR(95%CI)	P
			P	I^2/%			
随访时间	6周	1[8]	不适用	不适用	不适用	1.55(0.85,2.84)	0.15
	8周	2[5,13]	0.83	0	固定效应模型	0.75(0.47,1.22)	0.25
	12周	2[9,14]	0.62	0	固定效应模型	0.89(0.73,1.09)	0.28
人种	白种人	4[5,8-9,14]	0.11	49	固定效应模型	0.85(0.69,1.04)	0.11
	黑种人	2[5,14]	0.87	0	固定效应模型	1.08(0.70,1.66)	0.73
	黄种人	1[13]	不适用	不适用	不适用	0.88(0.20,3.95)	0.87

(3)2项研究报道了安全性[6,16]。因药物不同且结局指标无法合并,故采用描述性分析。HTTLPR基因多态性与使用西酞普兰患者在精神方面、自主神经方面、其他方面的不良反应发生率均无显著相关性(P>0.05)[6]。赵蓓等[16]研究发现,不同HTTLPR基因型的患者使用艾司西酞普兰的总体不良反应发生率无显著相关性(P=0.805)。

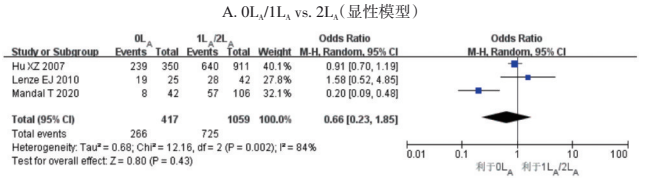
(4)2项研究报道了疗效相关的检查/量表数据[12,15]。因结局指标无法合并,故采用描述性分析。HTTLPR LL型患者在接受西酞普兰治疗8周后,杏仁核功能磁共振成像较基线有显著差异[12];L等位基因携带者接受艾司西酞普兰治疗12周后,蒙哥马利抑郁量表减分值更高[15]。

2.3.2 *SLC6A4*基因HTTLPR rs25531多态性

(1)3项研究报道了有效率[4,10-11]。结果显示,显性模型下$0L_A/1L_A$ vs. $2L_A$[OR=0.32, 95%CI(0.04, 2.59), P=0.28],隐性模型下$0L_A$ vs. $1L_A/2L_A$[OR=0.66, 95%CI(0.23,1.85), P=0.43],L_A表达的高或低与有效率均无显著相关性(图4)。



A. $0L_A/1L_A$ vs. $2L_A$(显性模型)



B. $0L_A$ vs. $1L_A/2L_A$(隐性模型)

图4 *SLC6A4*基因HTTLPR rs25531多态性与有效率相关性的Meta分析森林图

(2)2项研究报道了安全性[4,20]。因药物不同且结局指标无法合并,故采用描述性分析。Hu等[4]研究发现,L_A的高表达与不良反应发生率降低显著相关(P<0.005),但当L等位基因不区分L_A与L_G时,上述相关性

不成立。Garfield等[20]利用GEE广义估计方程分析发现，艾司西酞普兰致口干发生率与L_A的低表达显著相关，性欲减退与L_A的高表达显著相关（$P<0.05$）。

2.3.3 *CYP2C19*基因多态性

安治国[21]研究显示，与*CYP2C19**1*1野生型比较，突变型（*CYP2C19**1*2/*CYP2C19**1*3/*CYP2C19**2*3）患者使用艾司西酞普兰治疗2周的有效率更高（$P<0.05$），副反应量表评分更高（$P<0.05$）。Jin等[22]发现，*CYP2C19**2/*3携带者体内艾司西酞普兰清除显著减慢（$P<0.005$）。Uckun等[23]研究表明，与*CYP2C19**1*1比较，*CYP2C19**1*2/*CYP2C19**2*2患者体内去甲基西酞普兰浓度显著降低，西酞普兰/去甲基西酞普兰浓度比值显著升高（$P<0.05$）。何欠欠[24]研究发现，*CYP2C19*慢代谢与西酞普兰治疗第4、8周时的汉密尔顿焦虑量表及惊恐障碍严重程度量表减分率升高均显著相关（$P<0.05$）。*CYP2C19*慢代谢型与艾司西酞普兰血药浓度升高显著相关（$P=0.008$），超快代谢型与艾司西酞普兰血药浓度降低显著相关（$P=0.000\ 1$）[25]，但*CYP2C19*基因多态性不能预测总体不良反应负担，艾司西酞普兰血药浓度与个别不良反应如口干、头晕、腹泻等发生率显著相关（$P<0.001$）[26]。

2.3.4 其他基因多态性

其他基因多态性与西酞普兰/艾司西酞普兰临床治疗结局的相关性结果见表4。

表4 其他基因多态性与西酞普兰/艾司西酞普兰临床治疗结局的相关性结果

纳入研究数	基因/位点	相关性结果
2[17,20]	*HTR1A* rs6295	G等位基因与西酞普兰治疗12周时的有效率降低显著相关，CC基因型与腹泻风险升高显著相关
2[18,20]	*HTR2A* rs6311	G等位基因与恶心呕吐发生风险升高显著相关，A等位基因与性欲减退显著相关
1[27]	*CYP1A2* rs2069521，rs2069526，rs464642，rs464642	快代谢型与艾司西酞普兰初始治疗后患者不良反应发生率升高显著相关
4[28-31]	*BDNF* rs6265	rs6265多态性与西酞普兰/艾司西酞普兰有效率及治愈率无显著相关性
1[32]	*FKBP5* rs4713916	A等位基因与西酞普兰治疗4周后皮质醇分泌减少显著相关
1[33]	*FKBP5* rs4713916	A等位基因与西酞普兰治疗后治愈率升高显著相关
1[34]	*ABCB1* rs10245483	G等位基因与艾司西酞普兰治疗后有效率升高、不良反应发生率降低均显著相关
1[35]	*MRP1* c.4002G9A，c.5462T9A	A等位基因与西酞普兰治疗后治愈率升高、不良反应发生率降低均显著相关
1[36]	*DTNBP1* rs760761	T等位基因与西酞普兰治疗4周时的有效率升高显著相关
1[37]	*COMT* rs4680	rs4680多态性与艾司西酞普兰治疗广泛性焦虑有效性无显著相关性
1[38]	*NPSR1* rs324981	rs324981多态性与艾司西酞普兰治疗广泛性焦虑有效性无显著相关性

2.4 敏感性分析

以*SLC6A4*基因HTTLPR多态性的有效率为指标进行敏感性分析，结果显示，剔除Mandal等[10]研究后，显性模型下Meta分析合并效应量发生显著改变，隐性模型结果未改变，提示本研究所得结果整体稳定，可靠性尚可。以*SLC6A4*基因HTTLPR多态性的治愈率为指标进行敏感性分析，结果显示，逐一剔除文献后结果未发生改变，提示本研究所得结果稳健。以*SLC6A4*基因HTTLPR rs25531多态性的有效率为指标进行敏感性分析，结果显示，剔除Hu等[4]研究后，显性模型下Meta分析合并效应量发生显著改变，提示本研究所得结果整体稳健性欠佳。

3 讨论

西酞普兰/艾司西酞普兰均为高SSRIs，5-HT转运体是大脑中对5-HT起重要调节作用的蛋白质，可介导5-HT从突触到突触前神经元的转运。5-HT转运体膜蛋白由*SLC6A4*基因编码，而*SLC6A4*基因中HTTLPR是研究最多的多态性位点，包含L、S两种等位基因，L等位基因转运能力高于S[7]。本研究中，LL基因型患者对西酞普兰/艾司西酞普兰的应答增加、有效率升高均相关，与治愈率及不良反应发生率均无显著相关性。亚组分析结果显示，LL基因型与白种人、使用艾司西酞普兰患者的有效率升高均显著相关。HTTLPR等位基因在不同人种间的分布频率不同，L等位基因在亚洲人中分布频率很低，但在白种人中较高[10]，因L等位基因转运能力更强，这可以部分解释不同研究间结局的差异。

rs25531单核苷酸位于HTTLPR L等位基因里，包含L_A、L_G两种等位基因，L_G被认为与S转运能力相当[4]。本研究中，HTTLPR rs25531多态性与西酞普兰/艾司西酞普兰的有效性无显著相关性，但L_A高表达与使用西酞普兰患者的不良反应发生率降低显著相关。

西酞普兰/艾司西酞普兰吸收进入人体后在肝脏经去甲基化和去二甲基化代谢，该过程主要由细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）2C19酶代谢，CYP3A4和CYP2D6也可能起到部分作用。*CYP2C19*基因多态性与西酞普兰/艾司西酞普兰体内代谢及毒性相关，证据级别为1A[2]。本研究中，相对于快代谢型（*CYP2C19**1*1）患者，中间代谢型（*CYP2C19**1*2/*1*3）和慢代谢型（*CYP2C19**2*2/*3*3/*2*3）患者对西酞普兰/艾司西酞普兰的清除率下降，血药浓度显著升高，症状显著改善，但耐受性降低，口干、头晕、腹泻等不良反应发生率升高。对于慢代谢型患者，《临床药物基因组学应用联盟关于*CYP2D6*和*CYP2C19*基因型与选择性5-HT再摄取抑制剂剂量指南》建议，将西酞普兰推荐的起始剂量降低50%并逐步调整剂量至起效，或考虑换为不以CYP2C19代谢为主的药物[39]。

尽管5-HT转运体是西酞普兰/艾司西酞普兰作用的

主要靶点，有研究猜想5-HT受体也可能参与其中[17]。本研究中，*HTR1A* rs6295位点以及*HTR2A* rs6311位点多态性与胃肠道不适、性欲减退等不良反应发生率均显著相关。随着抑郁“神经营养和神经再生假说”的提出，*BDNF*基因相关的研究越来越多。本研究中，*BDNF* rs6265多态性与西酞普兰/艾司西酞普兰有效性无显著相关性。另外，受纳入研究数量和质量的限制，*FKBP5*、*ABCB1*及其他基因多态性与西酞普兰/艾司西酞普兰的临床相关性仍不明确。

综上所述，HTTLPR LL基因型与西酞普兰/艾司西酞普兰有效率升高相关，与安全性无显著相关性；*CYP2C19**2/*3等位基因与有效率更高、耐受性降低均显著相关。临床用药时，建议结合基因检测结果综合评估疗效及安全性。本研究的局限性为：(1)部分Meta分析结果的异质性较大，稳定性一般，且无法排除发表偏倚；(2)部分结局指标的定义不统一，且受纳入研究数量的限制，仅进行描述性分析。因此，本研究所得结论仍需更多大样本量、更高质量的研究进一步验证。

参考文献

[1] THOMAS K L H, ELLINGROD V L. Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions[J]. Pharmacotherapy, 2009, 29(7): 822-831.

[2] PharmGKB. Clinical annotations of citalopram: escitalopram[EB/OL]. [2023-01-13]. https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449015(PA10074).

[3] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.

[4] HU X Z, RUSH A J, CHARNEY D, et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(7): 783-792.

[5] POLAND R E, LESSER I M, WAN Y J Y, et al.Response to citalopram is not associated with SLC6A4 genotype in African-Americans and Caucasians with major depression [J]. Life Sci, 2013, 92(20/21): 967-970.

[6] UCKUN Z, BAŞKAK B, ÖZDEMIR H, et al. Association between the 5-HTTLPR polymorphism and response to citalopram in Turkish patients with major depressive disorder[J]. Turk J Pharm Sci, 2016, 13(2): 17-32.

[7] MARGOOB M A, MUSHTAQ D, MURTZA I, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and treatment response to serotonin reuptake inhibitor(escitalopram)in depression: an open pilot study[J]. Indian J Psychiatry, 2008, 50(1): 47-50.

[8] LEWIS G, MULLIGAN J, WILES N, et al. Polymorphism of the 5-HT transporter and response to antidepressants: randomised controlled trial[J]. Br J Psychiatry, 2011, 198(6): 464-471.

[9] ARIAS B, CATALÁN R, GASTÓ C, et al. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study[J]. J Clin Psychopharmacol, 2003, 23(6): 563-567.

[10] MANDAL T, BAIRY L K, SHARMA P S V N. Association between functional polymorphisms in serotonin transporter gene (SLC6A4) and escitalopram treatment response in depressive patients in a South Indian population [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(6): 807-814.

[11] LENZE E J, GOATE A M, NOWOTNY P, et al. Relation of serotonin transporter genetic variation to efficacy of escitalopram for generalized anxiety disorder in older adults [J]. J Clin Psychopharmacol, 2010, 30(6): 672-677.

[12] RAMASUBBU R, BURGESS A, GAXIOLA-VALDEZ I, et al. Amygdala responses to quetiapine XR and citalopram treatment in major depression: the role of 5-HTTLPR-S/Lg polymorphisms[J]. Hum Psychopharmacol, 2016, 31(2): 144-155.

[13] 潘集阳，马萍，梁华君，等. 5-羟色胺转运体基因多态性与西酞普兰抗抑郁疗效的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志，2007，33(9)：557-559.

[14] MRAZEK D A, RUSH A J, BIERNACKA J M, et al. SLC6A4 variation and citalopram response[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2009, 150B(3): 341-351.

[15] HUEZO-DIAZ P, UHER R, SMITH R, et al. Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene[J]. Br J Psychiatry, 2009, 195(1): 30-38.

[16] 赵蓓，李国海，章皎洁，等. 艾司西酞普兰抗抑郁疗效与细胞色素酶P450 2C19基因及5-羟色胺转运体基因多态性关联性分析[J]. 临床精神医学杂志，2018，28(5)：312-315.

[17] VILLAFUERTE S M, VALLABHANENI K, SLIWERSKA E, et al. SSRI response in depression may be influenced by SNPs in HTR1B and HTR1A[J]. Psychiatr Genet, 2009, 19(6): 281-291.

[18] DEMIRBUGEN OZ M, UCKUN Z, YUCE-ARTUN N, et al. The relationship between the serotonin 2A receptor gene-1438A/G and 102T/C polymorphisms and citalopram/sertraline-induced nausea in major depressed patients [J]. Hum Psychopharmacol, 2018, 33(5): e2673.

[19] BASU A, CHADDA R K, SOOD M, et al. Association of serotonin transporter (SLC6A4) and receptor (5HTR1A, 5HTR2A) 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.

[20] GARFIELD L D, DIXON D, NOWOTNY P, et al. Common selective serotonin reuptake inhibitor side effects in older adults associated with genetic polymorphisms in the serotonin transporter and receptors: data from a randomized controlled trial[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2014, 22(10): 971-979.

[21] 安治国. 新疆维吾尔族抑郁症CYP2C19基因多态性及与艾司西酞普兰疗效的关系[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2011.

[22] JIN Y Y, POLLOCK B G, FRANK E, et al. Effect of age, weight, and CYP2C19 genotype on escitalopram exposure [J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(1): 62-72.

[23] UCKUN Z, BASKAK B, OZEL-KIZIL E T, et al. The impact of CYP2C19 polymorphisms on citalopram metabolism in patients with major depressive disorder[J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40(6): 672-679.

[24] 何欠欠. CYP2C19酶多型性与艾司西酞普兰治疗惊恐障碍临床疗效间的关联研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2017.

[25] 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.

[26] HODGSON K, TANSEY K E, UHER R, et al. Exploring the role of drug-metabolising enzymes in antidepressant side effects[J]. Psychopharmacology (Berl), 2015, 232(14): 2609-2617.

[27] KUO H W, LIU S C, TSOU H H, et al. CYP1A2 genetic polymorphisms are associated with early antidepressant escitalopram metabolism and adverse reactions[J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(10): 1191-1201.

[28] 宋喜, 孙宁, 刘莎, 等. 脑源性神经营养因子基因多态性与西酞普兰临床疗效的关联性[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(2): 20-22.

[29] ZENG D, HE S, LI J Y, et al. Brain-derived neurotrophic factors Val66Met and C270T polymorphisms influence citalopram/escitalopram response in Chinese patients with major depressive disorder[J]. Pharmaceutical-sciences, 2019, 81(4): 690-698.

[30] ALEXOPOULOS G S, GLATT C E, HOPTMAN M J, et al. BDNF val66met polymorphism, white matter abnormalities and remission of geriatric depression[J]. J Affect Disord, 2010, 125(1/2/3): 262-268.

[31] CHANG H S, LEE H Y, HAM B J, et al. Association between brain-derived neurotrophic factor V66M and treatment responses to escitalopram in patients with major depressive disorder[J]. Asia Pac Psychiatry, 2012, 4(4): 241-249.

[32] ZOBEL A, SCHUHMACHER A, JESSEN F, et al. DNA sequence variants of the FKBP5 gene are associated with unipolar depression[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2010, 13(5): 649-660.

[33] LEKMAN M, LAJE G, CHARNEY D, et al. The FKBP5-gene in depression and treatment response: an association study in the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) cohort[J]. Biol Psychiatry, 2008, 63(12): 1103-1110.

[34] SCHATZBERG A F, DEBATTISTA C, LAZZERONI L C, et al. ABCB1 genetic effects on antidepressant outcomes: a report from the iSPOT-D trial[J]. Am J Psychiatry, 2015, 172(8): 751-759.

[35] LEE S H, LEE M S, LEE J H, et al. MRP1 polymorphisms associated with citalopram response in patients with major depression[J]. J Clin Psychopharmacol, 2010, 30(2): 116-125.

[36] ARIAS B, SERRETTI A, MANDELLI L, et al. Dysbindin gene (DTNBP1) in major depression: association with clinical response to selective serotonin reuptake inhibitors [J]. Pharmacogenet Genomics, 2009, 19(2): 121-128.

[37] HE Q Q, SHEN Z X, REN L, et al. The association of catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 polymorphisms and generalized anxiety disorder in the Chinese Han population[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(7): 1712-1719.

[38] HE Q Q, SHEN Z X, REN L, et al. Association of NPSR1 rs324981 polymorphism and treatment response to antidepressants in Chinese Han population with generalized anxiety disorder[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 504(1): 137-142.

[39] HICKS J K, SWEN J J, THORN C F, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93(5): 402-408.

（收稿日期：2023-01-15　修回日期：2023-06-28）

（编辑：陈　宏）