

选择性5-羟色胺再摄取抑制药的药物基因组学研究现状

Advances in pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors

周珊, 黄民, 王雪丁

(中山大学药学院, 广州 510006)

ZHOU Shan, HUANG Min,
WANG Xue-ding

(School of Pharmaceutical Sciences, Sun
Yat-Sen University, Guangzhou 510006,
China)

摘要:目前抑郁症以药物治疗为主,而一线抗抑郁药选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制药的缓解率仅60%~70%。研究表明,基因多态性可能是影响药物反应个体差异的重要原因;近年来,国内外研究者对选择性5-HT再摄取抑制药的疗效进行了相关基因组学研究,发现一些相关基因的多态性可能影响疗效。本文从疗效方面对几种常用的选择性5-HT再摄取抑制药(如氟西汀、舍曲林等)及其基因组学的研究进展进行简要综述。

关键词:选择性5-HT再摄取抑制药;疗效;药物基因组学

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.02.026

中图分类号:R28 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2018)02-0188-05

Abstract: At present, depression is mainly treated by drugs, while the remission rate of the first-line antidepressant selective serotonin reuptake inhibitor is only about 60% - 70%. Many studies showed that the gene polymorphisms might be important factors influencing inter individual differences in drug reactions. Recent pharmacogenomics researches suggested that some related genes may affect the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitor in the world. Here we briefly reviewed the pharmacogenomic research progress of several commonly used selective serotonin reuptake inhibitors, such as fluoxetine and sertraline from the aspect of clinical efficacy.

Key words: selective serotonin reuptake inhibitor; efficacy; pharmacogenomics

抑郁症为最常见的精神疾病之一,其治疗的生物学基础尚不清楚,目前的一线治疗方案为选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制药(SSRIs),该类药通过抑制5-羟色胺转运体(5-HTT,其编码基因为SLC6A4),选择性抑制5-HT的再摄取,使突触间隙5-HT的水平升高而达到抗抑郁的作用。本文将从疗效方面,对常用的SSRIs如氟西汀、帕罗西汀等的基因组学研究进行简要综述。

1 氟西汀

氟西汀是大多数国家首个应用在临床上的SSRI,可用于治疗重度抑郁症(MDD)、强迫性神经失调、月经前焦虑障碍等。临床上应用的是其消旋体,R和S对映体具有同等的药理活性;但活性代谢产物S-去甲氟西汀的药理活性较R-去甲氟西汀高20倍;该药口服后吸收迅速,首过效应显著,生物利用度约为60%~80%;蛋白结合率

收稿日期:2017-09-28

修回日期:2017-10-23

作者简介:周珊(1994-),女,硕士研究生,主要从事临床药理学相关研究

通信作者:王雪丁,副教授,博士生导师

Tel:(020)39943027

E-mail:wangxd@mail.sysu.edu.cn

约为 95%；氟西汀在肝细胞色素 P450 2D6 (CYP2D6)、CYP2C9 等代谢,半衰期约为 2~4 d,其活性代谢产物的半衰期长达 7~15 d。氟西汀疗效确切,但仍有 30%~40% 的患者治疗无响应,此外血药浓度差异也很大,高达 16~17 倍,血药浓度与疗效及药物不良反应关系尚不明确。

1.1 代谢酶及转运体

代谢酶 CYP2D6 分为超速代谢者(UMs)、强代谢者(EMs)及弱代谢者(PMs)(CYP2D6 代谢活性与相关基因型参见 <http://www.cypalleles.ki.se/>)。LLERENA 等^[1] 却表明,氟西汀的剂量校正浓度与 CYP2D6 的活性显著相关,且 CYP2D6 超速代谢者中,CYP2C9 *1/*1 的氟西汀及其活性产物浓度显著低于 CYP2C9 *1/*2 及 CYP2C9 *1/*3 患者;而其他研究表明,CYP2D6 及 CYP2C19 与氟西汀及其活性代谢物的浓度均无显著相关性。

转运体 ABCB1 编码 P-糖蛋白(P-gp),P-gp 是一种质膜转运蛋白,对许多药物包括抗抑郁药的血脑屏障转运有着重要的调节作用,可能会影响中枢药物在脑中的分布,因此该基因多态性与氟西汀疗效的关系备受关注。研究发现 ABCB1 rs2032582 (2677T>G/A)与氟西汀的疗效相关,携带 T 等位基因疗效更优,rs1045642 (3435T>C) GG 型表现出较好的疗效^[2];但也有研究未发现显著相关性。

1.2 药效学相关基因及其他基因

氟西汀的作用靶点为 5-HTT,其编码基因为 SLC6A4。该基因 5' 端启动子区称为 5-羟色胺转运体启动子区(5-HTTLPR),存在一段 44 bp 的插入或缺失构成的长(l)或短(s)的突变,有研究报道,l 等位基因的转录活性是 s 等位基因的 2 倍。KIM 等^[3] 针对两种抑郁症为期 6 周的研究发现,5-HTTLPR 的多态性显著影响氟西汀的临床疗效,携带 s 等位基因具有更好的疗效。而高加索人群的 2 项以 12 周治疗结果为疗效指标的研究结果却表明 l/l 型患者的响应率更高;中国 2 项为期 4 周及印度为期 6 周的研究支持高加索人群的结果。此外,还有研究表明,仅 25 岁以上的 l/l 型患者表现出较好的疗效。研究结果间的差异可能是由于 5-HTTLPR 的突变频率具有种族差异,其次各研究的目标人群的疾病类型、严重程度及评价指标并不统一,更明确的结论需进一步深入研究。

SLC6A4 第二内含子(second intron,STin2)存在一个串联可重复序列的可变数目(VNTR),具有 2 个等位基因,短等位基因称为 STin2.10,长的称为

STin2.12。韩国研究发现,SSRIs(氟西汀和帕罗西汀)在 STin2.12 纯合人群中响应更好,但中国台湾的研究却未发现该相关性^[4]。研究结果较少且有争议,考虑到基因多态性对疗效的影响可能具有药物特异性,相关研究应针对各药逐一开展。

5-羟色胺受体(5-HTR)基因是影响抗抑郁治疗的重要候选基因之一。5-HTR1A 位于 5 号染色体 5q11.2-13,有学者报道 rs6295 (1019C>G)能够调节 HTR1A 的转录。中国台湾的研究报道该位点 G 等位基因携带者疗效更佳^[4],而高加索人群的研究未发现阳性结果^[5]。HTR2A 位于 13 号染色体,具有 2 个可能调节其转录的 SNP:rs6313 (102T>C)和 rs6311 (1438A>G)。有研究表明,HTR2A 可能会影响氟西汀的疗效,而其他研究并未发现此相关性。

其他基因如免疫系统及神经营养因子相关的色氨酸羟化酶、单胺氧化酶(MAOA)、儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)及脑源性神经营养因子(BDNF)等相关基因多态性可能与氟西汀疗效相关,但具体影响尚不清楚,有待进一步的研究。

患者对氟西汀的反应差异可能药代动力学及药效学及一些免疫系统及神经营养因子等众多基因的影响。药代动力学基因方面,代谢酶基因 CYP2D6 等的多态性可能影响氟西汀的血药浓度;也有相关研究表明转运体 ABCB1 可能影响其疗效。有些药效相关基因与氟西汀反应相关,而一些基因似乎没有影响作用,这些基因包括 SLC6A4、HTR1A、HTR2A 等;还有一些免疫及营养因子等基因如 COMT、BDNF 对氟西汀的抗抑郁疗效可能具有一定的影响;以上研究结果均没有定论,还需进一步深入研究加以证实。

2 舍曲林

舍曲林在临床上主要用于治疗抑郁症和强迫症等。该药经口服后,达峰时间约 5.5 h,血浆蛋白结合率约为 98%;舍曲林的半衰期约 25~26 h,在肝主要经 CYP2B6 及 CYP2C19 等代谢为活性代谢产物去甲舍曲林,去甲舍曲林代谢较慢,半衰期长达 62~104 h。同其他 SSRIs,舍曲林临床有效率约为 60%~70%。

2.1 代谢酶及转运体

舍曲林的 N-去甲基化酶主要为 CYP2B6,但也有报道 CYP2C19 是其去甲基化的主要代谢酶。亚洲 CYP2C19 弱代谢者的比例高达 13%~23%,周宏灏院士的研究指出,中国人群 CYP2C19 弱代谢者较其他患者舍曲林血药浓度时间曲线下面积(AUC_{0-∞})升高 41%,且其半衰期延长 51%;但土耳其的研究并未发

现 *CYP2C19* 的类似影响,表明 *CYP2B6* *6/*9 的患者血药浓度更高,与 *CYP2B6* *6/*9 的酶活性较低相符。

2015 年的一项抑郁症优化治疗的国际预测研究 (iSPOT-D) 探索了抗抑郁药物 [舍曲林、依他普仑 (S-CT) 和文法拉辛] 与 *ABCB1* 基因多态性的相关性,发现 rs10245483 位点 G 等位基因携带者,SSRIs (舍曲林和 S-CT) 疗效更好,5-HT 及去甲肾上腺素 (NA) 再摄取抑制药 (SNRIs) 类的文法拉辛则反之^[6]。

2.2 药效学相关基因及其他基因

5-HTTLPR 的多态性对舍曲林疗效的影响与前文氟西汀的研究结果相符。高加索人群中携带 1 等位基因的患响应率更高,日本及韩国人群的研究则指出携带 s 等位基因患者显示出更好疗效,而一项高加索混杂中国人群的研究并未得到阳性结果。其他相关基因的研究还有 5-HTR1A, *BDNF* 等,但研究单一,尚需大力研究。

3 帕罗西汀

帕罗西汀可用于治疗抑郁症、伴或不伴广场恐惧症等。口服在胃肠道吸收完全,首过效应显著,生物利用度仅约 50%; 血浆蛋白结合率约为 95%, 消除半衰期约为 21~24 h, 稳态血浆浓度差异可达 25 倍。帕罗西汀在肝主要经 *CYP2D6* 进行生物转化, 主要代谢物是无活性的氧化和甲基化的极性和共轭产物, O-甲基化是最有可能通过 *COMT* 催化。

3.1 代谢酶及转运体

CYP2D6 为帕罗西汀最重要的代谢酶, 许多研究表明, 强代谢者较弱代谢者血药浓度低^[7], 但其血药浓度与疗效关系尚不明确, 提示 *CYP2D6* 的多态性是否会影响到帕罗西汀的临床疗效还需更多研究。此外, 帕罗西汀的 O-甲基化很可能是由 *COMT* 介导, 该基因位于 22 号染色体上, 研究表明, rs4680 (158Val > Met) 可改变其活性, Met 的转录活性比 Val 低。该位点多态性的研究较少, 意大利学者发现 Met/Met 基因型患者对帕罗西汀的响应更好, 而德国的研究却并未发现该多态性对帕罗西汀疗效的影响。

帕罗西汀既是 P-gp 的底物也是抑制药, 因此 *ABCB1* 多态性很有可能影响到其疗效。 *ABCB1* rs2032582 (2677T > G/A) 被发现与帕罗西汀的疗效显著相关且单倍型 (3435C-2677G-1236T) 携带者中疗效更差^[8]; 也有研究指出 61 (A > G) G 携带者疗效较好或未发现相关性, 帕罗西汀和 *ABCB1* 基因多态性的关系仍需要更多研究。

3.2 药效学相关基因及其他基因

靶基因 5-HTTLPR 多态性对帕罗西汀疗效的影响与氟西汀及舍曲林不太一致, 研究较少且主要集中在日本, 同其他人群的研究还有美国及意大利等, 大部分结果均一致表明, 1 携带者对帕罗西汀的响应率更高^[9-10]。提示基因多态性的影响对同类药物也可能存在差异, 具体影响仍需进一步深入探索, 并结合多种因素考虑。

其他基因包括 5-HT 受体相关基因、*BDNF* 及单胺氧化酶 (*MAOA*) 等基因多态性可能是预测帕罗西汀疗效的生物标志物, 但研究资料有限, 需进一步扩大的临床研究中进行确证。

4 氟伏沙明 (FLV)

FLV 口服吸收较好, 生物利用度约 53%, 蛋白结合率约 77%~80%。主要由肝的 *CYP450* 酶 *CYP2D6*、*CYP2C19* 等代谢, 活性代谢物是氟伏沙明酸, 半衰期在 15.6 h 左右。FLV 主要用于治疗抑郁症和强迫症, 也被用于神经性贪食症的治疗, 30%~40% 的患者对该药无响应。有研究发现, 在同一剂量下 $C_{SS_{FLV}}$ 、 $C_{SS_{FLA}}$ 及 $C_{SS_{FLV+FLA}}$ 分别为 13~833, 23~307 和 36~987 ng·mL⁻¹, 差异很大且血药浓度与疗效关系不明确。

4.1 代谢酶及转运体

CYP2D6 是 FLV 最主要的代谢酶, 有研究表明 FLV 剂量为 50 mg·d⁻¹ 时, 其多态性显著影响 FLV 的代谢, 而当剂量为 200 mg·d⁻¹ 时对 FLV 的稳态血药浓度无明显影响。因此有学者猜测 *CYP2D6* 对 FLV 的影响可能与剂量相关, 并设计试验研究 50, 100, 150 及 200 mg·d⁻¹ 的剂量下 *CYP2D6* 对 $C_{SS_{FLV}}$ 的影响, 结果证实, 在 50 mg·d⁻¹ 剂量下 FLV 的浓度显著受 *CYP2D6* 多态性的影响, 而其他浓度下差异均无统计学意义^[11], 这可能由于 FLV 药代动力学参数呈非线性特征, 因此剂量与浓度的关系复杂, 不同剂量下的影响因素不同。次要代谢酶如 *CYP2C19* 等相对研究较少, 尚未有研究发现 *CYP2C19* 多态性相关的阳性结果。

糖蛋白转运体编码基因 *ABCB1* 多态性与 FLV 的研究少见, 仅 FUKUI 等^[12] 研究表明, 在 200 mg·d⁻¹ 的 FLV 剂量下, *ABCB1* rs1045642 (3435C > T) CC 型患者的 FLV 浓度剂量比显著高于 TT 型携带者, 而在其他剂量 (50, 100, 150 mg·d⁻¹) 下无此相关性^[12], 有待深入的研究阐明具体影响。

4.2 药效相关基因及其他基因

5-HT 受体基因中研究最广泛的基因为

5 - *HTR1A*, SUZUKI 等^[13]发现, 5 - *HTR1A* (Gly272Asp) 与 FLV 的疗效差异有统计学意义, Gly/Gly 携带者疗效更差。另一受体为 5 - *HTR2A*, 主要有 2 个 SNP 位点为 rs631 和 rs6311。意大利学者的研究并未发现这两个位点与 FLV 抗抑郁效果关联; 而日本的研究存有争议, 有报道指出 1438A/G 的多态性与其 FLV 的疗效显著相关性, GG 型患者疗效更佳, 其他研究未发现阳性结果。

其他基因如 *TPH*、*MAOA*、*BDNF* 以及 *COMT* 等基因多态性的影响有相关研究报道^[9], 但尚缺乏广泛研究。

5 西酞普兰 (CT)

CT 是丹麦首个用于临床的 SSRIs, 临床上应用的是其外消旋体, 但主要是其 *S*-对映体发挥药理作用, 主要用于治疗抑郁症和广泛性焦虑 (GAD)。CT 亲脂性高, 口服给药吸收迅速, 首过效应不明显, 生物利用度约 80%, 蛋白结合率为 80% 左右。在肝主要经 *CYP3A4* 及 *CYP2C19* 催化去甲基化反应, 代谢为去甲西酞普兰, 去甲西酞普兰经 *CYP2D6* 代谢为去二甲西酞普兰, 原药的半衰期约为 24 ~ 65 h, 去甲基化代谢产物的半衰期可延长 2 ~ 3 倍。

5.1 代谢酶及转运体

CT 的的代谢酶主要为 *CYP2C19* 及 *CYP3A4*, 研究较多的基因是 *CYP2C19*, 众多研究报道 *CYP2C19* 弱代谢者 (*2/*2、*2/*3 或 *3/*3) 的半衰期明显延长, 口服清除率降低, AUC 升高^[14]。相关研究有助于解释患者间的个体差异以及选择合适的用药剂量, 但仍需更深入的研究; *CYP2D6* 及 *CYP3A4* 等对 CT 浓度及治疗反应的影响还需大力研究。

转运体 *ABCB1* 的多态性与 CT 的疗效关系仍不明确。一项 STAR * D 研究发现, *ABCB1* 多态性与 CT 的疗效无显著关系^[15], 这与 OZBEY 等^[16]的研究相符, 但有学者报道 rs2032582 (2677G > T) G 等位基因携带者临床效果更佳, 且患者的血浆及脑脊液的 CT 浓度显著高于 TT 携带者。

5.2 药效相关基因及其他基因

靶基因的 5 - *HTTLPR* 的多态性与非洲 - 美国人、高加索及欧洲人群 CT 的抗抑郁疗效据报道并无显著关联, 这与上述几种 SSRIs 的结果不同, 反而是以色列及西班牙及伊朗的研究提出携带 l 等位基因的患者对 CT 的响应率显著高于 s/s 型^[17]。

西班牙的研究发现, 5 - *HTR1A* (1018C > G) 位点的多态性与 CT 的疗效无关, 但结合 5 - *HTTLPR* 基因型之后发现, ss - GG 型患者的临床缓解率显著低于

其他基因型患者, 可见药物会受到多基因的作用。美国的 STAR * D 的研究报道 5 - *HTR2A* (1438A > G) A 等位基因携带者疗效更差, 韩国人群的研究支持这一结果。

HAM 等^[18]发现, *TPH1* (218A > C) CC 型携带者对 CT 的响应更高, 此外还有研究表明 *TPH2* 的 rs2171363 杂合子 CT 携带者治疗效果更好, 另一研究结合 5 - *HTTLPR* 的影响, 发现 s 携带者 *TPH2* (703G > T) T 等位基因携带者对 CT 的响应最差。其他候选基因还包括 *COMT*、*BDNF* 及 *OPRM1* 等, 但研究单一, 需进一步扩大研究。

6 S - CT

S-CT 为 CT 的 *S*-对映体, 也称艾司西酞普兰, *S*-CT 的 5-HT 再摄取抑制能力是消旋体 CT 的 2 倍, 适应证主要为抑郁症和广泛性焦虑症。该药口服吸收迅速, 绝对生物利用度约 80%, 蛋白结合率较其他 SSRIs 低仅 55% 左右, 半衰期为 27 ~ 32 h, 主要由肝的 *CYP3A4* 和 *CYP2C19* 负责 *S*-CT 的去甲基化, 转化为 *S*-去甲西酞普兰 (*S*-DCT) 及 *S*-双去甲西酞普兰 (*S*-DDCT)。

S-CT 的主要代谢酶为 *CYP2C19*, 相关研究表明超速代谢者的血药浓度显著降低, 弱代谢者的 AUC₀₋₂₄ 较强代谢者升高^[19]; 韩国学者 HAN 等^[20]则发现, *CYP2D6* * 10 的 rs1065852 (188C > T) 和 rs1135840 (C > G, 486Ser > Thr) 可能与 *S*-CT 的抗抑郁疗效相关, 但仍需更多研究。还有学者发现转运体 *ABCB1* 单倍型 (rs1882478 - rs2235048 - rs2235047 - rs1045642 - rs6949448) 基因型为 TTTCC 患者, 抗抑郁治疗的缓解情况较差。

靶基因 5 - *HTTLPR* 的多态性与 *S*-CT 的抗抑郁疗效的关系尚无定论, 有研究发现韩国与白种人群中其不影响 *S*-CT 的临床疗效, 但韩国 ll 基因型患者的 *S*-CT 临床缓解率显著低于白种人^[21]。除此之外, 还有学者指出 *HTR2A*、*HTR1B*、*BDNF*、*TPH* 等基因多态性可能与 *S*-CT 的疗效有关。

7 讨论

SSRIs 的临床疗效可能受药代动力学及药效相关基因的影响, 如代谢酶 *CYP2D6*、转运体 *ABCB1* 及靶基因 *SLC6A4* 等相关基因有可能预测氟西汀的疗效, 但由于研究例数、种族及评价指标等因素仍无定论, 还需更系统深入的研究; 此外免疫系统以及神经营养因子相关基因如 *MAOA*、*BDNF* 和 *COMT* 等也有可能影响 SSRIs 的疗效。这类药物的药物基因组学研究相对缺乏, 比较各药物的结果可以发现, 即使 SSRIs 的

作用机制及靶点相同,但基因多态性对药物反应的影响并不一致,因此药物基因组学的研究应该注重各药物间的差异,逐一展开研究并进行比较。另一方面,基因之间的相互作用也不可忽视,综合考虑各因素的影响才能更好的解释个体差异。

参考文献:

- [1] LLERENA A, DORADO P, BEREZ R, *et al.* Effect of CYP2D6 and CYP2C9 genotypes on fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations during steady - state conditions[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004, 59(12):869 - 873.
- [2] GASSO P, RODRIGUEZ N, MAS S, *et al.* Effect of CYP2D6, CYP2C9 and ABCB1 genotypes on fluoxetine plasma concentrations and clinical improvement in children and adolescent patients[J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(5):457 - 462.
- [3] KIM H, LIM S W, KIM S, *et al.* Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late - life depression[J]. *JAMA*, 2006, 296(13):1609 - 1618.
- [4] HONG C J, CHEN T J, YU Y W, *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.
- [5] PETERS E J, SLAGER S L, MCGRATH P J, *et al.* Investigation of serotonin - related genes in antidepressant response[J]. *Mol Psychiatry*, 2004, 9(9):879 - 889.
- [6] 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.
- [7] CHARLIER C, BROLY F, LHERMITTE M, *et al.* Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine[J]. *Ther Drug Monit*, 2003, 25(6):738 - 742.
- [8] KATO M, FUKUDA T, SERRETTI A, *et al.* ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder[J]. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(2):398 - 404.
- [9] MURATA Y, KOBAYASHI D, IMUTA N, *et al.* Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, 30(1):11 - 17.
- [10] POLLOCK B G, FERRELL R E, MULSANT B H, *et al.* Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late - life depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(5):587 - 590.
- [11] WATANABE J, SUZUKI Y, FUKUI N, *et al.* Dose - dependent effect of the CYP2D6 genotype on the steady - state fluoxetine concentration[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(6):705 - 708.
- [12] FUKUI N, SUZUKI Y, SAWAMURA K, *et al.* Dose - dependent effects of the 3435 C > T genotype of ABCB1 gene on the steady - state plasma concentration of fluoxetine in psychiatric patients[J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(2):185 - 189.
- [13] SUZUKI Y, SAWAMURA K, SOMEYA T. The effects of a 5 - hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluoxetine in depressed patients[J]. *Pharmacogenomics J*, 2004, 4(4):283 - 236.
- [14] HIEMKE C, H RTTER S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Pharmacol Ther*, 2000, 85(1):11 - 28.
- [15] PETERS E J, SLAGER S L, KRAFT J B, *et al.* Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to - citalopram in the STAR * D sample[J/OL]. *PLoS One*, 2008, 3(4):e1872. 2008 - 04 - 02 [2017 - 01 - 22]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0001872>.
- [16] OZBEY G, YUCEL B, TAYCAN S E, *et al.* ABCB1 C3435T polymorphism is associated with susceptibility to major depression, but not with a clinical response to citalopram in a Turkish population[J]. *Pharmacol Rep*, 2014, 66(2):235 - 238.
- [17] ARIAS B, CATALAN R, GASTO 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.
- [18] HAM B J, LEE B C, PAIK J W, *et al.* Association between the tryptophan hydroxylase - 1 gene A218C polymorphism and citalopram antidepressant response in a Korean population[J]. *Prog Neuro - psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(1):104 - 107.
- [19] 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.
- [20] HAN K M, CHANG H S, CHOI I K, *et al.* CYP2D6 P34S polymorphism and outcomes of escitalopram treatment in Koreans with major depression[J]. *Psychiatry Investig*, 2013, 10(3):286 - 293.
- [21] BOUSMAN C A, SARRIS J, WON E S, *et al.* Escitalopram efficacy in depression: a cross - ethnicity examination of the serotonin transporter promoter polymorphism[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34(5):645 - 648.

(本文编辑 王超群)