

• 综 述 •

基因检测在精神药物治疗中的应用*

郭琦^{1,2}, 张玲^{1,2}, 冯媛^{1,2}, 凌四海^{1,2}, 阮灿军^{1,2}, 果伟^{1,2}, 李文标^{1,2} 综述, 刘辰庚^{1,2}, 王刚^{1,2△} 审校
1. 首都医科大学附属北京安定医院/国家精神疾病医学中心/国家精神心理疾病临床医学研究中心/精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室, 北京 100088; 2. 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心, 北京 100069

摘要:精神药物治疗在精神疾病领域中至关重要, 由于个体差异导致的药物疗效和安全性问题不容忽视。遗传因素, 特别是与药物代谢酶、药物作用靶点和风险相关的基因多态性, 对药物反应具有显著影响。药物基因组学通过检测基因多态性, 能够获知患者对药物的药效、药代动力学特性和潜在毒性的遗传倾向, 进而预测药物治疗效果和不良反应, 为个体化治疗提供指导。因此, 基于药物基因组学的个体化用药有助于提高治愈率、降低复发率, 同时减少医疗成本, 对精神疾病临床用药具有重大意义。

关键词:精神药物; 药物基因组学; 临床应用

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.03.016

中图法分类号:R749.3

文章编号:1673-4130(2025)03-0335-06

文献标志码:A

Application of genetic testing in psychotropic drug therapy*

GUO Qi^{1,2}, ZHANG Ling^{1,2}, FENG Yuan^{1,2}, LING Sihai^{1,2}, RUAN Canjun^{1,2},
GUO Wei^{1,2}, LI Wenbiao^{1,2}, LIU Chengeng^{1,2}, WANG Gang^{1,2△}

1. Beijing Anding Hospital, Capital Medical University/The National Medical Center for Mental Disorders/The National Clinical Research Center for Mental Disorders/Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing 100088, China; 2. Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: Psychotropic medication plays a crucial role in the field of mental illness, and the issues of drug efficacy and safety due to individual differences cannot be ignored. Genetic factors, especially the genetic polymorphisms related to drug-metabolizing enzymes, drug action targets, and risk, have a significant impact on drug responses. Pharmacogenomics, by detecting genetic polymorphisms, can reveal a patient's inherited tendencies towards drug efficacy, pharmacokinetic characteristics, and potential toxicity, thereby predicting the therapeutic effects and adverse reactions of drug treatment, and providing guidance for personalized therapy. Therefore, individualized medication based on pharmacogenomics helps to improve cure rates, reduce relapse rates, and decrease medical costs, which is of great significance to clinical medication in mental illness.

Key words: psychotropic drug; pharmacogenomics; clinical application

精神药物治疗在精神疾病治疗中扮演着至关重要的角色。然而, 药物代谢酶、药物转运体和药物受体等环节中的任何一个出现问题, 都可能导致药物代谢动力学和药物效应动力学的异常。为提高药物治疗的有效性和安全性, 药物基因检测被广泛用于评估基因多态性与药物代谢动力学和药物效应动力学之间的关系。这包括药物在体内吸收、分布、代谢和清除的过程中, 与相关酶基因多态性和药物作用机制相关蛋白的相互作用。高通量测序、核酸质谱及实时荧光定量聚合酶链反应等先进的检验医学技术, 能够同

时分析多个基因位点。这些技术为个体化治疗方案的制定提供了全面深入的基因信息。本文将探讨精神药物基因检测的现状, 并为临床治疗提供参考。

1 精神药物基因检测的背景及意义

精神疾病的治疗手段多样, 药物治疗因其普遍性和重要性而成为主要方法之一。精神药物通过吸收、代谢、转运和与受体结合发挥效果, 涉及 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺、谷氨酸等受体及药物转运体。然而, 由于药物代谢酶、转运体和受体的基因编码可能发生变异, 导致药代动力学和药效学异常, 从而影响药物的

* 基金项目: 中华人民共和国科学技术部科技创新 2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD0200600); 北京学者 2021 项目(063); 北京市卫生健康委员会北京市研究型病房示范建设项目(BLRW20209); 北京市属医院科研培育计划项目(PX2022077)。

△ 通信作者, E-mail: gangwangdoc@ccmu.edu.cn.

个体疗效和安全性。

目前,临床治疗多依赖试错法,这种方法不仅耗时、增加成本,还可能影响患者治疗信心和依从性。药物基因组学(PGx)通过研究基因多态性与药物效应的关系,为优化药物治疗提供新的视角。随着测序和生物信息学技术的进步,PGx已成为临床决策支持的重要工具。PGx的应用范围广泛,包括精神疾病、糖尿病、高血压、心血管疾病和免疫系统疾病等。国际监管机构如美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药品管理局、临床药物基因组学实施联盟(CPIC)、加拿大药物安全基因组学网络指南和荷兰药物基因组学工作组(DPWG)等已对PGx与临床用药进行深入研究,并推荐对特定药物进行PGx检测以指导用药^[1]。截至2024年6月,FDA已批准近300种药物的PGx标签,药物基因组知识库(PharmGKB)也积累大量PGx注释信息。

我国也在积极推动PGx的应用。2015年,国家卫生健康委员会发布《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》,规范实验室开展药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术^[2]。2017年,神经精神药理学与药物精神病学协会治疗药物监测(TDM)专家组发布的治疗药物监测指南明确纳入多个精神药物基因检测如人类白细胞抗原(HLA)-B*15:02等,并推荐将PGx检测纳入临床实践。2022年,国家卫生健康委员会和国家中医药管理局联合发布《关于进一步加强用药安全管理提升合理用药水平的通知》,进一步强调用药安全管理和合理用药水平的提升,鼓励通过基因检测等手段识别用药风险,制定个体化用药方案^[3]。国内实验室已开展药物代谢酶基因、疗效相关基因和风险基因的检测,以辅助医生做出更科学的治疗决策。PGx证据等级的分级有助于优化药物疗效和安全性,推动精准医疗的发展。

2 遗传因素与精神药物个体差异

2.1 药物代谢酶基因 细胞色素 P450(CYP450)是药物代谢中的关键酶,其编码基因的多态性影响代谢酶活性,进而影响药物的代谢效率。CYP450 酶活性分位超强代谢型(UM)、强代谢型(EM)、中间代谢型(IM)和弱代谢型(PM)。代谢能力的强弱直接影响药物的疗效和不良反应的风险。

2.1.1 细胞色素 P450 2D6(CYP2D6) CYP2D6 是 CYP450 家族中研究最多的基因之一,不同人群的 CYP2D6 等位基因频率存在显著差异^[4-5]。野生型 CYP2D6*1、CYP2D6*2、CYP2D6*33 和 CYP2D6*35 等位基因表现出正常的酶活性表型,而某些突变等位基因导致酶功能丧失(*3、*4、*5、*6、*7 和 *8)或降低(*10、*17、*29 和 *41)^[5]。个体携带减少或无效 CYP2D6 等位基因时,可能表现为 IM 或 PM。此

外,在 CYP2D6 基因的拷贝数变异可能导致某些个体表现为 CYP2D6 UM 型,其酶活性较普通个体高出 17 倍,是造成精神分裂症难治性的相关因素^[6-7]。氯氮平、利培酮、阿立哌唑、文法拉辛等均通过 CYP2D6 酶代谢^[8-10]。CYP2D6 PM 型患者在常规剂量下可能出现血药浓度过高,引发不良反应,如胃肠道和心血管问题。FDA 推荐对 CYP2D6 PM 型患者,调整氯氮平剂量,而 DPWG 建议根据 CYP2D6 基因型选择文法拉辛的使用及剂量^[10-12]。国内研究也证实,基于 CYP2D6 基因型使用不同剂量阿立哌唑的治疗方案能提高疗效并降低不良反应的发生率^[9]。

2.1.2 细胞色素 P450 2C19(CYP2C19) CYP2C19 参与多种精神药物的代谢,不同人种中有突变频率较高。CYP2C19*2、*3 突变导致酶活性减弱,携带该位点的人群属于 PM;而 CYP2C19*17 突变增加酶活性,携带该位点的人群属于 UM。PM 型患者服用艾司西酞普兰时,可能因药物浓度过高面临 QT 间期延长和心律不齐的风险^[13]。因此,CPIC 和 DPWG 推荐减少 PM 型患者的起始剂量。

研究表明 CYP2C19 和 CYP2D6 基因多态性显著影响精神药物的药代动力学^[14]。FDA、CPIC 和 DPWG 等机构推荐基于这些基因的多态性进行 PGx 检测建议^[15-16]。许多药物的说明书中也包含针对 CYP2C19 和 CYP2D6 基因型的剂量调整建议^[17-18]。因此,在精神药物治疗中,考虑 CYP2C19 和 CYP2D6 基因型是实现个体化用药、提高疗效和安全性的策略。

2.1.3 微粒体环氧水解酶(EPHX1)和尿苷二磷酸葡萄糖醛转移酶(UGT) 除 CYP 酶外,EPHX1 和 UGT 酶也在精神药物代谢中发挥作用。EPHX1 基因编码的酶可将芳香族药物中的环氧化物转化为二氢二醇,影响卡马西平代谢^[19]。UGT 酶则催化葡萄糖醛酸与抗癫痫药物结合,不同 UGT 基因型影响拉莫三嗪的代谢^[20]。

2.2 药物靶点基因

2.2.1 转运蛋白基因(ABCB1) ABCB1 基因又称多药耐药基因,编码 P-糖蛋白,负责将药物从脑内逆浓度泵出。由于大多数精神药物的作用靶位点都位于脑内,ABCB1 的多态性会影响 P-糖蛋白的转运功能,从而影响脑内药物浓度和治疗效果。在精神药物的药代动力学中,ABCB1 起重要作用。抗精神病药物,如阿立哌唑、氯氮平、奥氮平、利培酮和喹硫平,以及抗抑郁药物艾司西酞普兰,都是 P-糖蛋白的底物^[21-24]。对于 ABCB1 纯合突变的患者,对艾司西酞普兰和帕罗西汀等的敏感性更高,治疗后的药物反应速度更快^[25]。

2.2.2 5-羟色胺转运体基因(SLC6A4) SLC6A4 基

因编码的 5-HT 转运体负责将神经递质 5-HT 从突触间隙运回神经元。选择性 5-HT 再摄取抑制通过高亲和力结合这一转运体,抑制 5-HT 的再摄取,增加其在突触间隙的浓度,提高神经的传递效率,并且可以促进 5-HT 的功能,从而改善神经运动。SLC6A4 基因的 S 等位基因携带者对艾司西酞普兰等抗抑郁药的疗效反应优于 L 等位基因纯合子患者^[26]。

2.2.3 FK506 结合蛋白 5(FKBP5) FKBP5 基因编码的 FKBP51 蛋白可降低对糖皮质激素受体(GR)的结合及 GR 的活性,从而稳定下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,HPA 轴控制应激反应及多种身体功能,如消化、免疫系统、情绪、性行为,以及能量贮存和消耗。抑郁患者中常见 HPA 轴过度激活,可通过抗抑郁药物治疗调节。FKBP5 基因的不同基因型对患者抑郁的预后产生不同影响,其中 AA 型患者对西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、文法拉辛或米氮平的反应较好,而 GA 或 GG 型患者可能具有难治的倾向^[27]。

2.2.4 5-羟色胺受体 (HTR) 和多巴胺受体 D2 (DRD2) 基因 学者在研究 HTR 基因和 DRD2 基因时,出现了一些互相矛盾的结果^[28-32]。有研究者发现,DRD2 基因的多态性位点 DRD2(-141C Ins/Del)与如利培酮、氯丙嗪等抗精神病药物的疗效相关,其中 Ins/Ins 基因型患者疗效更佳^[28]。同时,HTR1A、HTR2A 和 HTR2C 的变异与奥氮平、利培酮、氯氮平等药物的疗效相关^[29-31];然而,ALLADI 等^[32]研究认为这些基因的变异药物疗效无关。这些矛盾结果可能由标本规模、人种、药物种类、疗程等变量引起,表明需要更多研究来澄清这些基因多态性与抗精神病药物疗效之间的确切关系。

2.3 药物风险基因 基因多态性可能影响药物不良反应而非疗效。例如,HLA 基因的多态性与某些抗惊厥药物(卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪、苯妥英钠和苯巴比妥)引发的超敏反应有关,例如,HLA 基因的多态性与某些抗惊厥药物引发的超敏反应相关,特定 HLA 分子如 HLA-B* 15 : 02 与史蒂文斯-约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解症有关^[33]。FDA 因此推荐在使用这些药物前进行 HLA-B* 15 : 02 检测,尤其在汉族后裔中^[34]。

HTR2C 基因的多态性与代谢综合征相关,编码的 5-HT_{2C} 受体调节食物摄入、能量稳态和葡萄糖代谢^[35]。MC4R 基因变异影响食欲和代谢,可能导致体重增加和代谢综合征风险上升^[36]。POLG 基因编码的 DNA 聚合酶 γ 的 α 亚基,其突变与神经代谢综合征相关,且患者在使用丙戊酸时存在急性肝衰竭和死亡风险^[37]。这些基因变异对个体对精神药物的不良反应有显著影响。

2.4 其他基因 脑源性神经营养因子(BDNF)基因

对突触生长和神经元存活至关重要,与抑郁症的发病机制与抑郁药物的疗效预测密切相关^[38]。儿茶酚-O-甲基转移酶基因(COMT)的突变可能降低 COMT 酶活性,减缓多巴胺的降解速度,增加突触间隙中多巴胺的浓度,进而影响药物疗效^[39]。

3 个体化用药基因检测与精神药物的治疗

近年来,PGx 检测在精神药物领域迅速发展。FDA 已在多种精神药物的药品说明书中添加 PGx 信息,包括 11 种抗精神病药物、19 种抗抑郁剂和 8 种抗癫痫药物^[1]。这些信息分为“适用”和“参考”两种类型。“适用”指允许医生根据基因检测结果调整治疗方案,以提高疗效或减少不良反应;而“参考”则主要帮助医生了解药物特性,不直接指导治疗,仅有参考价值。

PGx 检测的应用主要体现在药物代谢、疗效预测和风险评估 3 个方面。通过检测药物代谢酶基因,如 CYP450 家族,可以预测药物代谢速率,从而根据患者的基因型调整药物剂量。例如,UM 型患者,建议先以推荐的起始剂量开始治疗。如果患者对建议的维持剂量没有反应,考虑不是主要由 CYP2C19 酶代谢的替代药物。针对 IM 或 EM 型患者,推荐以起始剂量开始治疗。针对 PM 型患者,建议将起始剂量和滴定液降低 50%,或选择其他代谢途径的替代药物。

疗效预测方面,检测与药物作用相关的靶点基因,如 DRD2、FKBP5、HTR2A 等,有助于选择更有效的治疗方案。例如,FKBP5 基因的特定变异,如杂合突变型和纯合突变型,可能使患者对抑郁治疗的反应较差,尤其是使用西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、文法拉辛和米氮平等药物^[27]。早期进行 PGx 检测有助于在治疗初期就识别这些难治性倾向,从而避免在试错过程中浪费时间,直接采取更有效的个体化治疗方案。

风险评估方面,检测药物风险基因,如 HTR2C、MC4R、ANKK1 等,可以预测患者对特定药物的不良反应风险,从而避免使用可能引起严重不良反应的药物。通过对以上 3 个方面的药物遗传学信息进行综合分析,从一定程度上可以明确患者的遗传特征,从而更全面地向医生提供优化的治疗方案。在实际应用中,由于存在表型转化,医生仍需观察患者用药后的临床表现来确定用药。

4 PGx 的证据等级

PharmGKB 是一个集成药物、基因和疾病信息的数据库,致力于揭示基因如何影响药物治疗效果。它根据研究的质量和可靠性,将 PGx 证据分为 1A 至 4 级,1A 级表示最高可靠性和临床重要性,而 4 级则最低。这些评级基于临床试验、基因组学、药理学和药代动力学数据,由专家综合大量研究结果得出。

证据等级反映基因与药物关联的确凿性和一致性。例如, CYP2D6 基因与多种药物的 1A 级关联表明其临床检测的必要性已被多项高质量研究所证实。FKBP5 基因与文法拉辛的 2A 级关联则表明虽有一定证据, 但仍需进一步研究确认。3 级关联, 如利培酮与 HTR2C 基因, 意味着证据不稳定或临床意义不大, 因为这类基因的基因多态性与抗精神病药物的药效和不良反应的关系是复杂的, 并不是所有的研究都得出相同的结果。

PGx 证据等级为医生和患者提供科学依据, 帮助制定治疗决策, 并指导药物研发和临床试验, 优化疗效和安全性。高等级证据应被优先考虑以调整用药, 降低风险, 节省资源。中等证据等级可能需要根据专业判断或患者偏好做出选择。低等级证据则建议观察而非直接干预, 避免不必要风险和成本。在应用 PGx 检测时, 还需考虑治疗方案和经济因素, 实现临床和经济效益最大化。PGx 证据评估有局限性, 目前关于基因和药物反应的研究仍相对较少, 尤其是对于少数民族和亚洲人群等少数人群的研究较少。不同研究之间可能存在差异, 例如标本来源、研究方法等。这些差异可能会影响证据的数量和质量, 进而影响药物基因证据等级的评估结果。医生在临床实践中需要结合患者的临床表现和药物治疗反应等综合因素进行决策。

5 PGx 应用前景

在精神疾病的治疗中, 精准用药是确保患者安全、减轻不良反应并提高治疗效果的关键。现今, 药物治疗通常依据指南或医生经验制订初始方案, 并通过监测稳态血药浓度评估治疗效果。但此法存在局限性, 如多次给药后调整, 可能导致患者错过最佳干预时机, 且可能存在药物作用位点发生变异的患者, 血药浓度可能无法准确反应药效^[40]。将 PGx、TDM 和检验指标监测联用, 可快速为患者提供个性化给药方案, 优化给药, 减少不良反应, 提升疗效。

精准用药策略首先通过 PGx 检测, 分析患者与药物代谢和药效相关的基因变异, 了解患者对药物可能的反应和代谢能力。然后, TDM 通过定量分析患者血液中的药物浓度, 确保药物处于安全和有效的治疗范围内, 避免不良反应或治疗不足。最后, 定期的检验指标监测, 包括血常规、肝肾功能、血糖、血脂等, 为医生提供了药物对患者身体潜在影响的直接证据。这些检验指标的变化可以指导医生对治疗方案进行适时调整, 以确保患者的安全和治疗效果。这种“TDM+PGx+临床检验指标”的联合应用, 不仅克服了单一 TDM 方法的局限, 还为药物疗效和安全性提供了更全面的保障, 是 TDM 的进一步延伸和充实, 是实现个性化医疗的重要手段。

目前, 已有涵盖七大类精神药物的基因组检测项目, 覆盖 90 种药物, 几乎包括所有 FDA 批准且在国内外上市的精神类药物。推荐 PGx 检测适用于首次用药、长期用药、有不良反应史、疗效不佳、需多药联合治疗的患者及特殊人群, 如老年人和儿童。

6 PGx 应用挑战

尽管 PGx 在改善治疗和节约成本方面具有潜力, 但其实际应用的推广仍面临挑战。可能的原因有: (1) 临床证据不足; (2) 缺乏专家共识和指南; (3) 检测成本较高且医保报销限制; (4) 检测周期较长^[41]。为克服这些障碍, 需深入研究基因位点与药物反应的相关性, 进一步明确 PGx 的临床优势, 并积极开展多基因联合作用研究^[42]。此外, 全球 PGx 研究需高质量量化评估和大规模临床数据支持。我国汉族人群的循证医学数据亟需加强, 以提供更具针对性的治疗指导。

我国与高加索人群在遗传上存在显著差异, 尤其在药物代谢酶基因型上。相较于高加索人群中常见的 UM 突变, 我国人群中更普遍的是 PM 或 IM 突变^[43]。当前, 针对我国人群的药物基因信息相对不足, 数据来源于国外机构如 FDA 和 PharmGKB。因此, 加强本土 PGx 研究, 建立大规模的我国人群的 PGx 数据库, 对实现个体化药物治疗至关重要。

尽管存在这些障碍, 但 PGx 仍具有较大的应用潜力, 特别是在难治性疾病和非典型表现的病例中。因此, PGx 的开展应以明确的基因多态性位点为切入点, 以指导临床合理用药为目的, 深入研究基因多态性对药效、药动学和药物不良反应的影响, 以期早日实现精神药物个体化治疗。

参考文献

[1] KAM H, JEONG H. Pharmacogenomic biomarkers and their applications in psychiatry[J]. Genes (Basel), 2020, 11(12):1445.

[2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)概要[J]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(5):257-267.

[3] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于进一步加强用药安全管理提升合理用药水平的通知[EB/OL]. (2022-07-27) [2024-12-09]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-07/30/content_5703604.htm.

[4] JATTA N, STANSLAS J, YONG A C H, et al. Whole blood hydroxychloroquine: does genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes have a role[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(8):4141-4152.

[5] 张远, 何霞, 喻冬柯. 精神类药物的药物基因组学研究进展与临床应用[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(6):729-733.

[6] CARVALHO HENRIQUES B, YANG E H, LAPETINA

- D, et al. How can drug metabolism and transporter genetics inform psychotropic prescribing [J]. *Front Genet*, 2020, 11(1):491895
- [7] 许勤伟, 刘向来, 姚乾坤, 等. 难治性精神分裂症药物基因检测 CYP 相关性研究 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(5):388-391.
- [8] 楼江. CYP2D6*10, CYP3A5*3 和 MDR1 基因型与利培酮及代谢物血药浓度的相关性 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [9] 邓小鹏, 张新风, 周丽芳, 等. 药物基因检测指导下采用阿立哌唑治疗精神分裂症的临床研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2019, 29(5):313-316.
- [10] MONTANÉ J L, PAUL J, LALLA A, et al. Impact of CYP2D6 on venlafaxine metabolism in Trinidadian patients with major depressive disorder [J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(3):197-212.
- [11] OLSON M C, MACIEL A, GARIEPY J F, et al. Clinical impact of pharmacogenetic-guided treatment for patients exhibiting neuropsychiatric disorders: a randomized controlled trial [J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2017, 19(2):16m02036.
- [12] TSERMPINI E E, SERRETTI A, DOLŽAN V. Precision medicine in antidepressants treatment [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2023, 280(1):131-186.
- [13] HICKS J K, BISHOP J R, SANGKUH 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.
- [14] BROUWER J M J L, WARDENAAR K J, NOLTE I M, et al. Penninx BWJH. Association of CYP2D6 and CYP2C19 metabolizer status with switching and discontinuing antidepressant drugs: an exploratory study [J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1):394.
- [15] HICKS J K, SANGKUH K, SWEN J, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(1):37-44.
- [16] BROUWER J, NIJENHUIS M, SOREE B, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2C19 and CYP2D6 and SSRIs [J]. *Eur J Hum Genet*, 2022, 30(10):1114-1120.
- [17] YOON D Y, LEE S, BAN M S, et al. Pharmacogenomic information from CPIC and DPWG guidelines and its application on drug labels [J]. *Transl Clin Pharmacol*, 2020, 28(4):189-198.
- [18] ABDULLAH-KOOLMEES H, KEULEN A, NIJENHUIS M, et al. Pharmacogenetics guidelines: overview and comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPgx guidelines [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11(1):595219.
- [19] HU T, ZENG X, TIAN T, et al. Association of EPHX1 polymorphisms with plasma concentration of carbamazepine in epileptic patients: systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 91(1):159-171.
- [20] PETRENAITE V, ÖHMAN I, JANTZEN F, et al. Effect of UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17 and ABCB1 polymorphisms on lamotrigine metabolism in Danish patients [J]. *Epilepsy Res*, 2022, 182(1):106897.
- [21] NIKISCH G, BAUMANN P, ONEDA B, et al. Cytochrome P450 and ABCB1 genetics: association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia a pilot study [J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(7):896-907.
- [22] KIRSCHBAUM K M, UHR M, HOLTHOEWE D, et al. Pharmacokinetics of acute and sub-chronic aripiprazole in P-glycoprotein deficient mice [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 59(6):474-479.
- [23] CONSOLI G, LASTELLA M, CIAPPARELLI A, et al. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients [J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(8):1267-1276.
- [24] SAABY L, TRASBORG J, RASMUSSEN M A, et al. IPEC-J2 rMdr1a, a new cell line with functional expression of rat P-glycoprotein encoded by rat Mdr1a for drug screening purposes [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(7):673.
- [25] GEERS L M, OCHI T, VYALOVA N M, et al. Influence of eight ABCB1 polymorphisms on antidepressant response in a prospective cohort of treatment-free Russian patients with moderate or severe depression: an explorative psychopharmacological study with naturalistic design [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2022, 37(3):e2826.
- [26] 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.
- [27] MALEKPOUR M, SHEKOUH D, SAFAVINIA M E, et al. Role of FKBP5 and its genetic mutations in stress-induced psychiatric disorders: an opportunity for drug discovery [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14(1):1182345.
- [28] TENG Y, SANDHU A, LIEMBURG E J, et al. The progress and pitfalls of pharmacogenetics-based precision medicine in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(3):471.
- [29] YOSHIKAWA A, LI J, MELTZER H Y. A functional HTR1A polymorphism, rs6295, predicts short-term response to lurasidone: confirmation with meta-analysis of other antipsychotic drugs [J]. *Pharmacogenomics J*, 2020, 20(2):260-270.

• 综 述 •

隐匿性乙型肝炎病毒感染相关的血清学标志物的研究进展^{*}

彭兰新 综述, 向 瑜[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016

摘 要:随着乙型肝炎病毒(HBV)检测技术的进步,发现部分患者体内的乙型肝炎病毒表面抗原阴性,但肝脏或血清中 HBV 脱氧核糖核酸呈阳性,这种特殊感染类型称为隐匿性乙型肝炎病毒感染(OBI)。OBI 发病机制主要与病毒突变、宿主免疫反应、表观遗传学、与丙型肝炎病毒共感染等相关。OBI 临床风险主要包括 HBV 的传播、在机体免疫力下降时发生 HBV 再激活、肝癌发生等。由于 OBI 独特的血清模式、临床表现、部分检测指标的方法学受限等因素,导致 OBI 检出率比较低。因此,急需寻找新型的血清学标志物来提高 OBI 的检出率,降低 HBV 传播的风险。该文主要围绕 OBI 相关的血清学标志物的研究进展进行综述。

关键词:隐匿性乙型肝炎病毒感染; 血清学标志物; 发病机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.03.017 **中图法分类号:**R512.62

文章编号:1673-4130(2025)03-0340-05 **文献标志码:**A

Advances in serological markers associated with occult hepatitis B virus infection^{*}

PENG Lanxin, XIANG Yu[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: With the advancement of hepatitis B virus (HBV) testing technology, it has been found that some patients are negative for hepatitis B virus surface antigen but positive for HBV deoxyribonucleic acid in liver or serum, and this particular type of infection is known as occult hepatitis B virus infection(OBI). The pathogenesis of OBI is mainly related to viral mutations, host immune response, epigenetics, and co-infection with hepatitis C virus. The clinical risks of OBI mainly include the spread of HBV, HBV reactivation in the presence of decreased body immunity, and hepatocarcinogenesis. The detection rate of OBI is relatively low due to the unique serum pattern, clinical manifestations and methodological limitations of some detection indicators of OBI. Therefore, there is an urgent need to find novel serologic markers to improve the detection rate of OBI and reduce the risk of HBV transmission. This article mainly focuses on the review of the research progress of serological markers related to OBI.

Key words: occult hepatitis B virus infection; serological markers; pathogenesis

乙型肝炎病毒(HBV)感染是病毒性肝炎及其相关肝病的主要病因。随着对 HBV 感染相关血清学指标检测技术的完善,发现某些患者体内乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)虽为阴性,但肝组织存在可复制的 HBV 脱氧核糖核酸(DNA),可能伴有血清 HBV DNA 阳性,这种状况称为隐匿性乙型肝炎病毒感染(OBI)。OBI 的临床诊断具有挑战性,易于漏诊,但其持续性的肝细胞炎症可能导致慢性肝病、肝硬化甚至肝癌。免疫机能下降可能触发 OBI 患者 HBV 再激活,从而转变为具有典型血清学特征的显性感染^[1]。OBI 诊断的金标准为在肝脏组织中检测出可复制的 HBV DNA,但 OBI 患者的症状较轻,在临床上难以

通过肝脏穿刺来诊断 OBI,这就为 OBI 的诊断带来困难,同时现有的 HBV DNA 检测试剂灵敏度较低。因此,急需寻找新的血清学标志物来诊断 OBI。有研究显示,与共价闭合环状 DNA(cccDNA)密切相关的乙型肝炎病毒核糖核酸(HBV RNA)、乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)定量、乙型肝炎病毒核心相关抗原(HB-crAg),以及与 HBV 复制和免疫反应相关的微小核糖核酸(miRNAs)、细胞因子和人类白细胞抗原(HLA)等,均可作为诊断 OBI 的新型血清学标志物,与现有检测指标相结合,可进一步提高 OBI 的检出率^[2-5]。因此,本文主要从 OBI 相关的血清学标志物的研究进展进行综述。

^{*} 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2023NSQMSX0376)。

[△] 通信作者, E-mail: 8051226@163.com。