

## 论著·临床研究

## 奥氮平血药浓度与细胞色素 P450 1A2 基因多态性关系的 meta 分析

汪也微, 陈 艳, 方新宇, 张 毅, 蔡 军, 宋立升, 张 晨

上海交通大学医学院附属精神卫生中心生化研究室, 上海 200300

**[摘要]** **目的**·研究细胞色素 P450 1A2 (CYP1A2) 基因多态性与奥氮平血药浓度变化之间的关系。**方法**·以关键词“CYP1A2”“基因多态性”“精神分裂症”“奥氮平”“血药浓度”检索 SinoMed、万方、维普、中国知网、PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库, 检索时间段限定为建库至 2018 年 2 月 27 日, 并利用 STATA/SE 12.0 软件进行统计分析。**结果**·最终纳入 4 项病例对照研究, 包括 330 例精神分裂症患者。在 CYP1A2 基因的 -163C>A 位点隐性模型 (A/A vs C/A+C/C) 中, 携带纯合突变基因型 A/A 的患者与携带 C/A 或 C/C 基因型的患者相比, 其奥氮平血药浓度/剂量比 (concentration/dosage ratio, C/D) 显著降低。**结论**·CYP1A2 基因 -163C>A 位点的 A/A 纯合基因型与奥氮平 C/D 比值降低具有显著相关性。

**[关键词]** 细胞色素 P450 1A2; 奥氮平; 血药浓度; 多态性; meta 分析

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.10.011 **[中图分类号]** Q78 **[文献标志码]** A

## Association of serum olanzapine concentration and cytochrome P450 1A2 gene polymorphisms: a meta-analysis

WANG Ye-wei, CHEN Yan, FANG Xin-yu, ZHANG Yi, CAI Jun, SONG Li-sheng, ZHANG Chen

Biochemical Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200300, China

**[Abstract]** **Objective**·To investigate association of cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene polymorphisms and serum olanzapine concentration. **Methods**·Key words including “cytochrome P450 CYP1A2”, “genetic polymorphism”, “antipsychotic”, “olanzapine”, “schizophrenia”, and “serum concentration” were used to search in databases, including SinoMed, Wanfang, Weipu, CNKI, PubMed, Embase and Cochrane Library. The search period was limited from the establishment of the database to February 27<sup>th</sup>, 2018. STATA/SE 12.0 package was applied to conduct statistical analyses. **Results**·Four studies with a total of 330 schizophrenic patients were included. In the recessive model of CYP1A2 gene -163C>A SNP, patients with A/A genotype had significantly lower olanzapine concentration/dosage ratio (C/D) than patients with C/C or C/A genotype. **Conclusion**·A/A homozygote of CYP1A2 gene -163C>A SNP is significantly associated with the decreased olanzapine serum concentration.

**[Key words]** cytochrome P450 1A2; olanzapine; serum drug concentrations; polymorphisms; meta-analysis

同一种抗精神病药的最佳疗效、最佳剂量在不同患者中存在差异, 这种个体差异与遗传特性密切相关<sup>[1-2]</sup>。通过药理遗传学实现患者的个性化治疗是临床医学未来的发展方向。抗精神病药 (包括第一代、第二代抗精神病药) 主要经人类细胞色素 P450 酶代谢, CYP1A2 是该类酶中重要的一员<sup>[3]</sup>。CYP1A2 是一种低亲和力、高容量的酶, 介导人体内主要的代谢清除通路, 多种抗精神病药 (氯丙嗪、奥氮平、氯氮平等) 经该途径氧化代谢<sup>[4]</sup>。CYP1A2 基

因主要有 3 种多态性 -163C/A (\*1F)、-3890G/A (\*1C)、-2467T>delT (\*1D), 其中 CYP1A2\*1D 和 \*1F 多态性对奥氮平血药浓度具有显著影响, 携带 -2467delT 等位基因的患者的奥氮平血药浓度更高, 而携带野生型等位基因 -163C 的患者的奥氮平血药浓度更高<sup>[5]</sup>。另一项关于高加索人 CYP1A2\*1F 基因多态性与奥氮平疗效之间关联的研究发现, 纯合突变基因型 A/A 单独引起奥氮平剂量体质量标准化血药浓度相较于携带野生纯合基因型 C/C 或杂合突

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81000581, 81471358, 81771450); 国家重点研发计划 (2018YFC1314302); 国家临床重点专科—上海市精神卫生中心 (卫计委医政司 2011-873); 上海市科学技术发展基金 (12140904200); 上海市教育委员会高峰高原学科建设项目 (20152530) (National Nature Science Foundation of China, 81000581, 81471358, 81771450; National Key Research and Development Program of China, 2018YFC1314302; National Key Clinical Discipline at Shanghai Mental Health Center, OMA-MH 2011-873; Shanghai Science and Technology Development Funds, 12140904200; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152530)。

**[作者简介]** 汪也微 (1993—), 女, 硕士生; 电子信箱: yuhanwang801@163.com。

**[通信作者]** 张 晨, 电子信箱: zhangchen645@gmail.com。

变基因型 C/A 降低 22%<sup>[6]</sup>。已有研究<sup>[7]</sup>表明吸烟因素对血药浓度的影响大于代谢相关的功能基因,而前述结果是去除了 CYP1A2 诱导剂和吸烟等使 CYP1A2 酶活性增高的因素后分析所得。虽然 CYP1A2 基因多态性有多种,但根据既往研究结果显示 \*1F、\*1D 在患者中的基因频率相较于其他基因突变更高,故选择 CYP1A2\*1F、\*1D 多态性进行研究<sup>[8-11]</sup>。另一方面,已有研究表明奥氮平的血药浓度与代谢不良反应(包括体质量增加、血脂异常和 2 型糖尿病等)可能相关<sup>[12-14]</sup>,研究 CYP1A2 基因多态性与抗精神病药血药浓度之间关联有利于指导临床医师根据患者的基因型选择合理的药物和最佳剂量,在达到最佳疗效的同时最大程度地减少不良反应的发生。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

在本研究中,使用了关键词“CYP1A2”“基因多态性”“精神分裂症”“奥氮平”在中文数据库(SinoMed、万方、维普、中国知网)中进行检索;还使用了关键词“Cytochrome P450 CYP1A2”“genetic polymorphism”“antipsychotic”“olanzapine”“schizophrenia”“serum concentration”在英文数据库(PubMed、Embase 和 Cochrane Library)中进行检索。检索时间段限定为建库至 2018 年 2 月 27 日。

### 1.2 文献筛选标准及过程

**1.2.1 文献纳入标准** 纳入符合以下要求的文献:①研究主题为探究 CYP1A2 基因 rs762551 位点(-163 C>A、C734A 或 CYP1A2\*1F)和 CYP1A2 基因 rs35694136 位点(-2467 T>delT)基因多态性与抗精神病药血药浓度、用药剂量的关联。②研究对象为按《精神障碍诊断与统计手册》Ⅲ-R/Ⅳ(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Ⅲ-R/Ⅳ,DSM-Ⅲ-R/Ⅳ)、中国诊断分类系统及诊断标准(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorder,CCMD-3)或符合疾病及有关健康问题的国际统计分类第 10 次修订本(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth revision, ICD-10)确诊的精神障碍患者,年龄、性别、种族不限。③研究包含上述基因多态性位点与抗精神病药物奥氮平血药浓度/剂量比(concentration/dosage ratio, C/D)、维持剂量关联分析的数据。④研究类型为横断面研究、病例对照研究或队列研究。⑤文献语种为中文或英文。

**1.2.2 文献排除标准** ①排除病例报道、摘要、综述、会

议论文。②排除重复发表文献,同一作者连续发表的研究,保留最新发表的文献。③排除非临床研究,包括动物实验、体外实验、药物经济学研究等。④排除不能提供完整的连续型数据的均值和标准差(C/D 比值,剂量)或通过计算仍无法得到相应数据的资料。⑤对每个基因多态性位点进行 Hardy-Weinberg 平衡分析,对存在明显遗传不平衡性( $P<0.05$ )的研究数据进行排除。

### 1.3 文献质量评估

纳入文献的质量采用美国卫生保健质量和研究机构横断面研究评价标准(agency for healthcare research and quality, AHRQ)进行评价。该标准包括 11 个条目,分别用“是”“否”及“不清楚”作答,“是”记 1 分,“否”或“不清楚”记 0 分。质量评价:0~3 分(低质量),4~7 分(中等质量),8~11 分(高质量)<sup>[15-16]</sup>。

### 1.4 数据提取

由 2 位研究者(汪、陈)分别独立进行文献检索,根据制定的纳入排除标准严格筛选文献,交叉核对;出现分歧时通过讨论解决,若仍不能达成一致意见,则通过第三方讨论解决。数据提取的主要内容:①研究来源:文献出处、发表年份、发表国家。②研究方法:研究设计类型、用药时间(纳入研究中进行血药浓度测量时,已接受奥氮平治疗的时间)。③研究对象:总例数、人种、病程、年龄、诊断、药物种类。④结局判断:C/D 的均值和标准差,剂量的均值和标准差。

### 1.5 统计学方法

使用 STATA/SE12.0 软件进行数据处理和分析。异质性检验采用  $I^2$  统计量检验法和森林图,分别进行定量和定性分析<sup>[17]</sup>。若  $I^2<50\%$  且  $P>0.1$ ,说明未检测出异质性,可直接采用固定效应模型进行统计分析。若  $I^2>50\%$  或  $P<0.1$ ,说明研究之间存在异质性,需进一步通过敏感性分析、亚组分析的方法判断异质性的来源,或者直接选择随机效应模型进行统计合并,计算各项研究合并后的 OR 值和 95%CI,用森林图表述各研究结果的特征。利用 Egger 法对纳入原始研究的发表偏倚进行评价。统计学检验显著性水平为  $\alpha=0.05$ ,  $P<0.05$  表示差异有统计学意义<sup>[18]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的基本特征

初步检索得到 109 篇文献,经过去重后得到 83 篇,阅

读文章题目和摘要后筛选出 16 篇有关的文献进行全文阅读, 根据预先拟定的研究纳入排除标准, 排除 12 篇不符合标准的文献, 最终纳入 4 篇文献 (英文 4 篇)。纳入研究的最早年份为 2008 年, 最近年份为 2015 年。具体筛选过程见图 1。

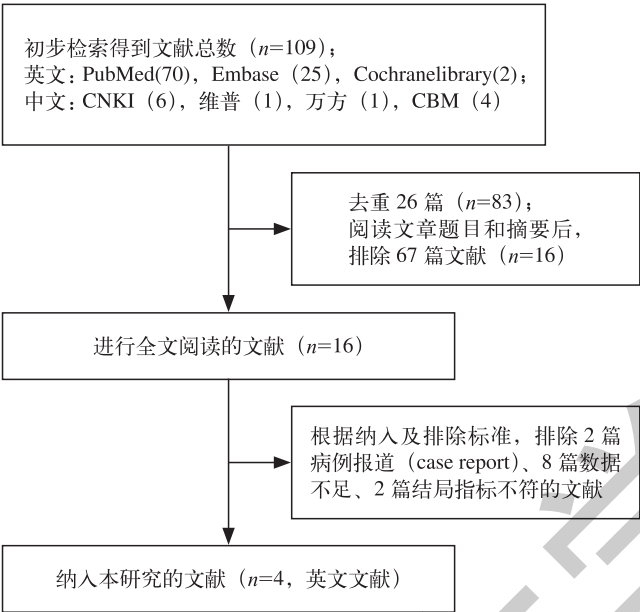


图 1 文献筛选和纳入流程图  
Fig 1 Literatures screening flowchart

表 1 纳入文献研究的一般信息  
Tab 1 General information of the included studies

文献	年份	研究类型	例数 /n	年龄 / 岁	发表国家	人种	用药时间 <sup>①</sup>	患者诊断	药物名称
Nozava 等 <sup>[7]</sup>	2008	横断面	47	32.6±9.6	日本	日本人	至少 4 周	精神分裂症	奥氮平
Ghotbi 等 <sup>[19]</sup>	2010	横断面	112	47.0±12.0	瑞典	瑞典人	长期随访的门诊患者	精神分裂症	奥氮平
Laika 等 <sup>[20]</sup>	2010	横断面	73	41.7±14.7	德国	高加索人	至少 4 周	精神分裂症, 精神分裂样精神病	奥氮平
Czerwensky 等 <sup>[5]</sup>	2015	横断面	98	41.4±14.6	德国	高加索人	至少 4 周	精神分裂症、偏执型精神障碍、 分裂情感性精神病及心境障碍	奥氮平

注: <sup>①</sup>用药时间指纳入研究中进行血药浓度测量时, 已接受奥氮平治疗的时间

表 2 纳入研究患者的 *CYP1A2*-163A/C 基因多态性与 C/D 比值的数据提取  
Tab 2 Data extraction of gene polymorphism of *CYP1A2*-163A/C and C/D ratio in patients included in the studies

文献	N	A/A			C/A			C/C			A/A vs C/C		A/A vs C/C+C/A	
		n	x	s	n	x	s	n	x	s	WMD	95% CI	WMD	95% CI
Nozawa 等 <sup>[7]</sup>	47	12	3.60	2.30	26	3.20	1.70	9	3.60	1.90	0.00	-1.798 ~ 1.798	0.297	-1.125 ~ 1.720
Laika 等 <sup>[20]</sup>	73	41	1.21	0.69	27	1.64	0.63	5	1.53	0.54	-0.32	-0.838 ~ 0.198	-0.413	-0.712 ~ -0.114
Ghotbi 等 <sup>[19]</sup>	112	67	8.30	4.70	38	9.00	7.60	7	11.00	9.10	-2.70	-9.535 ~ 4.135	-1.011	-3.545 ~ 1.523
Czerwensky <sup>[5]</sup> 等	98	54	1.50	1.10	36	2.10	1.30	8	1.40	0.50	0.10	-0.354 ~ 0.554	-0.473	-0.938 ~ -0.008

注: 表中各研究的 Hardy-Weinberg 平衡检验结果显示 *CYP1A2*\*1F 位点突变达到遗传平衡 ( $P>0.05$ ); WMD 指加权均数差

2.3.1 共显性模型 (A/A vs C/C) 异质性检验提示各研究不存在明显异质性, 故采用固定效应模型 ( $I^2=0.0\%$ ,  $P=0.573$ )。在该模型下, *CYP1A2* 基因的 rs762551 位点多

2.2 纳入文献的质量评价和数据提取结果

根据 AHRQ 标准对纳入研究的 4 篇文献进行评价, 3 篇文献的评分为 9 分及以上, 1 篇为 7 分。提取每篇纳入文献的相关数据, 包括纳入研究的一般信息、*CYP1A2*\*1F 和 \*1D 多态性与 C/D 比值, 分别见表 1 和表 2。对每个研究进行 Hardy-Weinberg 平衡检验, 在 Czerwensky 等<sup>[5]</sup> 研究中, *CYP1A2*\*1D 位点的突变未达到遗传平衡 ( $P<0.001$ ), 故不能对相关数据进行 meta 分析。4 个研究的 \*1F 位点突变均达到遗传平衡, 可行进一步分析。

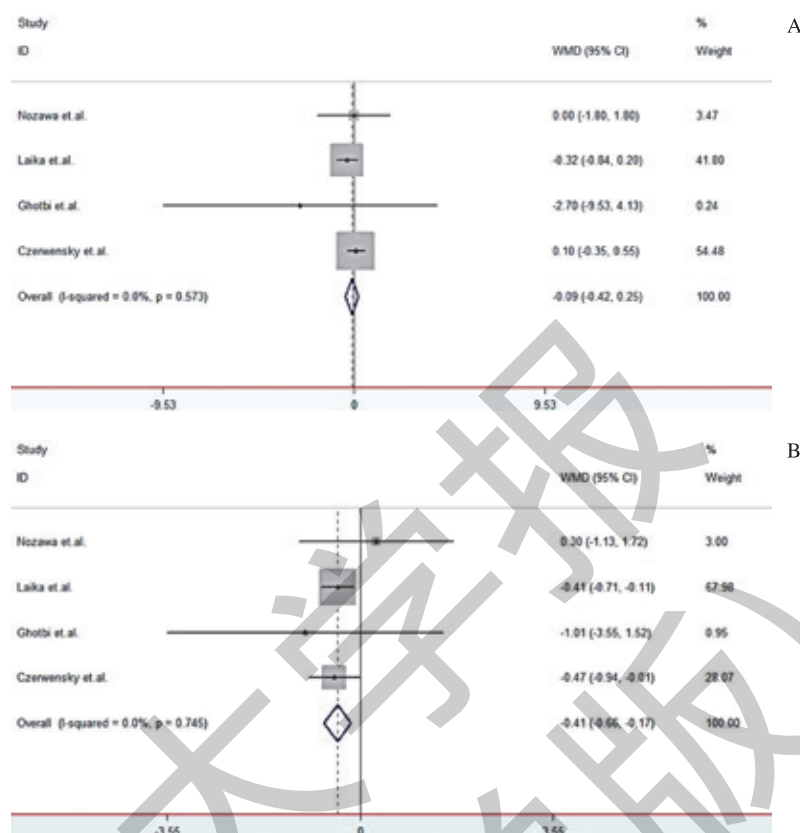
2.3 关联分析

*CYP1A2* 基因内含子 1 的 -163 位点易发生 C → A 突变 (rs762551、C734A 或 *CYP1A2*\*1F), 因此 5 种模型分别为显性模型 (AA+CA vs CC)、隐性模型 (AA vs CA+CC)、共显性模型 (AA vs CC, CA vs CC)、等位基因模型 (C vs A)、超显性模型 (CA vs CC+AA)<sup>[21]</sup>。既往研究结果提示 A/A 基因型的患者往往会表现出 *CYP1A2* 酶活性增加, 故血药浓度更可能降低, 因此对 \*1F 多态性采用共显性模型 (A/A vs C/C) 和隐性模型 (AA vs CA+CC) 进行血药浓度与携带基因型的关联分析。

态性与抗精神病药疗效之间的关联无统计学意义 ( $WMD=-0.086$ ,  $95\% CI -0.421 \sim 0.249$ ,  $P=0.616$ ) (图 2A)。

2.3.2 隐性模型 (A/A vs C/A+C/C) 异质性检验未

检测出明显异质性, 故采用固定效应模型 ( $I^2=0.0\%$ ,  $P=0.745$ )。在该模型下, *CYP1A2* 基因的 rs762551 位点多态性与奥氮平 C/D 比值之间的关联有显著统计学意义 ( $WMD=-0.414$ ,  $95\% CI -0.660 \sim 0.168$ ,  $P=0.001$ ) (图 2B)。



注: A. 共显性模型 (A/A vs C/C); B. 隐性模型 (A/A vs C/A+C/C)

图 2 *CYP1A2* 基因 -163A/C 多态性与奥氮平 C/D 比值之间关联的森林图

Fig 2 Forest plot showing association between *CYP1A2*-163A/C polymorphism and olanzapine C/D ratio

## 2.4 敏感性分析

在每种基因模型条件下, 分别采用加权均数差 (weighted mean difference, *WMD*) 和标准化均数差 (standardized mean difference, *SMD*) 法合成效应量 *MD* (difference in means), 两者计算所得合并效应量的点估计及区间估计值差别不大, 异质性检验结果一致, 采用 *WMD* 法进行效应量合并对结果无实质性影响<sup>[17]</sup>。

## 2.5 发表偏倚评价

采用 Egger 法对发表偏倚进行评价, 结果提示在共显性模型 ( $t=-0.71$ ,  $P=0.554$ ) 和隐性模型 ( $t=0.31$ ,  $P=0.785$ ) 中纳入的文献均不存在具有统计学意义的发表偏倚。

# 3 讨论

## 3.1 主要发现

对于 *CYP1A2* 基因 -163C/A 多态性的分析, 在隐性

模型 (A/A vs CA+CC) 下, 携带 -163A/A 基因型的患者的奥氮平 C/D 比值相较于携带 -163C/A 或 -163C/C 基因型的患者更低 ( $P=0.001$ ); 而在共显性模型 (AA vs CC) 下, 携带 -163A/A 基因型的患者的奥氮平 C/D 比值与携带 -163C/C 基因型的患者差异无统计学意义 ( $P=0.616$ )。根据上述 meta 分析结果, 我们有理由认为纯合突变基因型 A/A 与奥氮平血药浓度的降低相关, 而携带 1 个或以上野生基因 C 的患者有更高的血药水平。

## 3.2 局限性

已有的研究表明 *CYP1A2* 基因 -163A/C 多态性与 *CYP1A2* 酶活性有关, 表现为在吸烟者中, 携带纯合突变基因型 A/A 的受试对象有着更高的 *CYP1A2* 酶活性<sup>[22]</sup>。此外, Huang 等<sup>[23]</sup> 发现吸烟对精神分裂症患者血氯氮平浓度产生的影响与 *CYP1A2* 基因 -163A/C 单核苷酸多态性相关。其研究结果提示吸烟患者相较于不吸烟患者, 前者血药浓度低于后者; 此外, 吸烟产生的酶诱导作用与携带纯



合突变基因型 A/A 之间存在显著关联 ( $P=0.02$ )。在研究 *CYP1A2* 基因 -163A/C 多态性与抗精神病药氯氮平血药浓度之间关联时, 吸烟因素是一个协变量<sup>[24]</sup>。考虑到奥氮平和氯氮平具有相似的代谢过程, 因此吸烟因素对于奥氮平的血药浓度也会有类似的影响; 但是由于纳入的研究中, 原始数据中未对患者吸烟情况进行详细记录, 因此无法进一步利用分层分析来判断吸烟对研究结论是否有实质性影响。此外, 由于纳入文献的数量偏少, 涉及的种族有限, 无法对各种族的 *CYP1A2* 基因 -163A/C 和 -2467T/delT 多态性与奥氮平血药浓度的关联进一步作亚组分析。最后, 各研究均属小样本研究, 统计学效能有限。

### 3.3 研究意义

本研究对 *CYP1A2* 基因 -163A/C 多态性与奥氮平血药

浓度进行了关联分析。在隐性基因模型下,  $WMD=-0.414$  ( $95\% CI -0.660 \sim 0.168$ ,  $P=0.001$ ), 表明携带纯合突变基因型 A/A 的患者与携带 1 个或以上野生型基因 C 的患者相比, 其 C/D 比值明显降低。这说明在奥氮平给药剂量相同的情况下, 携带 A/A 基因型的患者的血药浓度较其他 2 种基因型的患者更低; 或者为了达到某一相同血药浓度, 携带 A/A 基因型的患者需要更大的奥氮平维持剂量。既往研究<sup>[25-26]</sup>表明奥氮平血药浓度与精神分裂症患者临床症状的缓解相关, 因此监测患者的血药浓度有助于临床医师调整用药剂量以达到发挥药理作用的最佳血药浓度。在未来, 需要更多大样本、多中心、多种族的研究来进一步证实 *CYP1A2* 基因 -163C/A 多态性与奥氮平血药浓度之间的关联, 并进一步探索奥氮平血药浓度与患者治疗反应、代谢不良反应之间是否存在线性相关关系。

### 参·考·文·献

- [1] Clark SL, Souza RP, Adkins DE, et al. Genome-wide association study of patient-rated and clinician-rated global impression of severity during antipsychotic treatment[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(2): 69-77.
- [2] Mcclay JL, Adkins DE, Aberg K, et al. Genome-wide pharmacogenomic analysis of response to treatment with antipsychotics[J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(1): 76-85.
- [3] Cabaleiro T, Lopez-Rodriguez R, Roman M, et al. Pharmacogenetics of quetiapine in healthy volunteers: association with pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse effects[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2015, 30(2): 82-88.
- [4] Matsumoto C, Ohmori O, Shinkai T, et al. Genetic association analysis of functional polymorphisms in the cytochrome P450 1A2 (*CYP1A2*) gene with tardive dyskinesia in Japanese patients with schizophrenia[J]. *Psychiatr Genet*, 2004, 14(4): 209-213.
- [5] Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. *CYP1A2*\*1D and \*1F polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(2): 152-60.
- [6] Laika B, Leucht S, Heres S, et al. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: *CYP1A2*\*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome[J]. *Pharmacogenomics J*, 2010, 10(1): 20-29.
- [7] Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, et al. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP)[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(1): 35-40.
- [8] Soderberg MM, Haslemo T, Molden E, et al. Influence of *CYP1A1/CYP1A2* and AHR polymorphisms on systemic olanzapine exposure[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013, 23(5): 279-285.
- [9] Kootstra-Ros JE, Smallegoor W, Van Der Weide J. The cytochrome P450 *CYP1A2* genetic polymorphisms \*1F and \*1D do not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients[J]. *Ann Clin Biochem*, 2005, 42(Pt 3): 216-219.
- [10] Van Der Weide J, Steijns LS, Van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 *CYP1A2* genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement[J]. *Pharmacogenetics*, 2003, 13(3): 169-172.
- [11] Bondolfi G, Morel F, Crettol S, et al. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 *CYP1A2* genotyped patients[J]. *Ther Drug Monit*, 2005, 27(4): 539-543.
- [12] Simon V, Van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review[J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(7): 1041-1050.
- [13] Melkersson KI, Dahl ML. Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2003, 170(2): 157-166.
- [14] Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V, et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2008, 28(4): 392-400.
- [15] Hu J, Dong Y, Chen X, et al. Prevalence of suicide attempts among Chinese adolescents: a meta-analysis of cross-sectional studies[J]. *Compr Psychiatry*, 2015, 61: 78-89.
- [16] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(4): 297-299.
- [17] 张天嵩, 董圣杰, 周支瑞. 高级 Meta 分析方法: 基于 Stata 实现[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2015.
- [18] Kavvoura FK, Ioannidis JP. Methods for meta-analysis in genetic association studies: a review of their potential and pitfalls[J]. *Hum Genet*, 2008, 123(1): 1-14.
- [19] Ghotbi R, Mannheimer B, Aklilu E, et al. Carriers of the *UGT1A4 142T>G* gene variant are predisposed to reduced olanzapine exposure: an impact similar to male gender or smoking in schizophrenic patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(5): 465-474.
- [20] Laika B, Leucht S, Heres S, et al. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: *CYP1A2*\*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome[J]. *Pharmacogenomics J*, 2010, 10(1): 20-29.
- [21] Bagos PG, Nikolopoulos GK. A method for meta-analysis of case-control genetic association studies using logistic regression[J]. *Stat Appl Genet Mol Biol*, 2007, 6: Article17.
- [22] Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, et al. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 *CYP1A2* gene tested with caffeine[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 47(4): 445-449.
- [23] Huang HC, Lua AC, Wu LS, et al. Cigarette smoking has a differential effect on the plasma level of clozapine in Taiwanese schizophrenic patients associated with the *CYP1A2* gene -163A/C single nucleotide polymorphism[J]. *Psychiatr Genet*, 2016, 26(4): 172-177.
- [24] Seppala NH, Leinonen EV, Lehtonen ML, et al. Clozapine serum concentrations are lower in smoking than in non-smoking schizophrenic patients[J]. *Pharmacol Toxicol*, 1999, 85(5): 244-246.
- [25] Perry PJ, Lund BC, Sanger T, et al. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2001, 21(1): 14-20.
- [26] Mauri MC, Steinhilber CP, Marino R, et al. Clinical outcome and olanzapine plasma levels in acute schizophrenia[J]. *Eur Psychiatry*, 2005, 20(1): 55-60.

[收稿日期] 2019-03-03

[本文编辑] 邵碧云

