



· 论 著 ·

# CYP2D6 基因多态性与文拉法辛相关性心肌病严重程度的关系研究

颜景朋, 王雷, 马亚宇, 孙延黄, 邱浩, 宋涛

**【摘要】** 背景 CYP2D6 基因多态性与心血管疾病有关, 但其与文拉法辛 (VEN) 相关性心肌病严重程度的关系鲜有报道。**目的** 探讨 CYP2D6 基因多态性与 VEN 相关性心肌病严重程度的关系。**方法** 选取 2012 年 1 月—2018 年 1 月滕州市中心人民医院收治的 VEN 相关性心肌病患者 50 例, 均给予常规治疗。比较不同 CYP2D6 基因型患者治疗前及治疗 7 d 后血浆 N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP)、C 反应蛋白 (CRP)、糖类抗原 125 (CA125) 水平及超声心动图检查指标 [包括左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期内径 (LVEDD)] , 并比较不同 CYP2D6 基因型患者心功能改善有效率。**结果** (1) CYP2D6\*2 具有 3 种基因型, 分别为 CC ( $n=14$ )、CT ( $n=17$ ) 和 TT ( $n=19$ ) ; CYP2D6\*4 基因型均为 GG ; CYP2D6\*10 具有 3 种基因型, 分别为 CC ( $n=18$ )、CT ( $n=17$ ) 和 TT ( $n=15$ ) 。(2) 不同 CYP2D6\*2 基因型患者治疗前、治疗 7 d 后血浆 NT-proBNP、CRP、CA125 水平, LVEF, LVEDD 及其差值比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) 。(3) CYP2D6\*10 基因型为 TT 者治疗前及治疗 7 d 后血浆 NT-proBNP 水平低于 CC、CT 者, LVEF 高于 CC、CT 者, LVEDD 短于 CC、CT 者 ( $P<0.05$ ) ; CYP2D6\*10 基因型为 TT 者血浆 NT-proBNP 水平、LVEDD、LVEF 治疗前及治疗 7 d 后差值大于 CC、CT 者 ( $P<0.05$ ) ; 不同 CYP2D6\*10 基因型患者治疗前及治疗 7 d 后血浆 CRP、CA125 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) 。(4) 不同 CYP2D6\*2 基因型患者心功能改善有效率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) ; CYP2D6\*10 基因型为 TT 者心功能改善有效率高于 CC、CT 者 ( $P<0.05$ ) 。**结论** CYP2D6 基因多态性可能与 VEN 相关性心肌病患者严重程度有关, 其中 CYP2D6\*10 基因型为 TT 的 VEN 相关性心肌病患者疾病严重程度最低, 对治疗反应最好。

**【关键词】** 心肌疾病 ; 文拉法辛 ; CYP2D6 ; 基因多态性

**【中图分类号】** R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.010

颜景朋, 王雷, 马亚宇, 等 .CYP2D6 基因多态性与文拉法辛相关性心肌病严重程度的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 ( 10 ) : 50-54. [ www.syxnf.net ]

YAN J P, WANG L, MA Y Y, et al.Relationship between gene polymorphism of CYP2D6 and severity of venlafaxine-associated cardiomyopathy [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 ( 10 ) : 50-54.

**Relationship between Gene Polymorphism of CYP2D6 and Severity of Venlafaxine-associated Cardiomyopathy** YAN Jingpeng, WANG Lei, MA Yuyu, SUN Yanhuang, QIU Hao, SONG Tao

Department of Cardiology, the Central People's Hospital of Tengzhou, Tengzhou 277500, China

Corresponding author: YAN Jingpeng, E-mail: 20423376@qq.com

**【Abstract】** **Background** Gene polymorphism of CYP2D6 is significantly correlated with cardiovascular disease, but its relation to venlafaxine (VEN)-associated cardiomyopathy is rarely reported. **Objective** To investigate the relationship between gene polymorphism of CYP2D6 and severity of VEN-associated cardiomyopathy. **Methods** A total of 50 patients with VEN-associated cardiomyopathy were selected in the Central People's Hospital of Tengzhou from January 2012 to January 2018, and all of them were given conventional treatment. Plasma levels of NT-proBNP, CRP and CA125 and echocardiography examination results (including LVEF and LVEDD) were compared in patients with different genotypes of CYP2D6 before treatment and 7 days after treatment, and improvement rate of cardiac function was compared in patients with different genotypes of CYP2D6, too. **Results** (1) There were three genotypes of CYP2D6\*2, including CC genotype ( $n=14$ ), CT genotype ( $n=17$ ) and TT genotype ( $n=19$ ); genotype of CYP2D6\*4 was GG only; there were three genotypes of CYP2D6\*10, including CC genotype ( $n=18$ ), CT genotype ( $n=17$ ) and TT genotype ( $n=15$ ). (2) There was no statistically significant difference in plasma levels of NT-proBNP, CRP or CA125, LVEF, LVEDD or their differential value in patients with different

基金项目: 2017 年度济宁医学院教师科研扶持基金 (JY2017FS037)

277500 山东省滕州市中心人民医院心内科

通信作者: 颜景朋, E-mail: 20423376@qq.com

genotypes of CYP2D6\*2 before and 7 days after treatment ( $P>0.05$ )。 (3) Plasma NT-proBNP level in patients with TT genotype of CYP2D6\*10 was statistically significantly lower than that in patients with CC or CT genotype before and 7 days after treatment, LVEF in patients with TT genotype of CYP2D6\*10 was statistically significantly higher than that in patients with CC or CT genotype before and 7 days after treatment, while LVEDD in patients with TT genotype of CYP2D6\*10 was statistically significantly shorter than that in patients with CC or CT genotype before and 7 days after treatment, respectively ( $P<0.05$ ); differential value of plasma NT-proBNP level, LVEF and LVEDD in patients with TT genotype of CYP2D6\*10 was statistically significantly larger than that in patients with CC or CT genotype, respectively ( $P<0.05$ ); no significant difference of plasma levels of CRP or CA125 was found in patients with different genotypes of CYP2D6\*10 before and 7 days after treatment ( $P>0.05$ )。 (4) No statistically significant difference of improvement rate of cardiac function was found in patients with different genotypes of CYP2D6\*2 ( $P>0.05$ ), while improvement rate of cardiac function in patients with TT genotype of CYP2D6\*10 was statistically significantly higher than that in patients with CC or CT genotype, respectively ( $P<0.05$ )。 **Conclusion** Polymorphism of CYP2D6 is possibly related to the severity of VEN-associated cardiomyopathy, moreover severity of VEN-associated cardiomyopathy is the lowest and the response to treatment was the best in patients with TT genotype of CYP2D6\*10。

**【Key words】** Cardiomyopathies; Venlafaxine; CYP2D6; Gene polymorphism

文拉法辛(VEN)属于苯乙胺类抗抑郁药,起效迅速,不良反应少,其常作为抑郁症患者的一线治疗药物<sup>[1]</sup>。VEN进入人体后主要由肝脏中的CYP2D6降解为O-去甲基文拉法辛(ODV)并进行代谢,因此CYP2D6活性直接影响人体VEN与ODV的代谢及血药浓度。既往研究表明,过量服用VEN会导致心动过速和高血压<sup>[2-3]</sup>,如摄入量 $>8$  g则可能产生明显心脏毒性,主要表现为心脏传导阻滞、急性左心室功能障碍<sup>[3]</sup>、心室纤颤或心动过速,统称为VEN相关性心肌病。相关研究表明,患者服用大量VEN后可出现严重弥漫性左心室功能障碍,可能与儿茶酚胺诱导的心肌损伤及去甲肾上腺素、多巴胺再摄取抑制有关<sup>[4]</sup>。VEN相关性心肌病患者易并发源性休克,且对儿茶酚胺不敏感,心电图主要表现为QRS波轻度扩大<sup>[5]</sup>。目前,关于CYP2D6基因多态性与VEN相关性心肌病严重程度关系的研究报道较少见,本研究旨在探讨CYP2D6基因多态性与VEN相关性心肌病严重程度的关系,为VEN相关性心肌病的个体化给药提供参考,现报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2012年1月—2018年1月滕州市中心人民医院收治的VEN相关性心肌病患者50例,其中男21例,女29例;平均年龄( $33.5 \pm 10.1$ )岁;平均体质量( $50.1 \pm 11.7$ ) kg;吸烟10例;饮酒17例;平均收缩压( $129 \pm 14$ ) mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),平均舒张压( $88 \pm 10$ ) mm Hg;纽约心脏病协会(NYHA)分级:Ⅱ级27例,Ⅲ级23例。纳入标准:(1)VEN服用剂量 $>5$  g;(2)符合《心肌病诊断与治疗建议》<sup>[6]</sup>中的VEN相关性心肌病诊断标准;(3)左心室射血分数(LVEF) $<50\%$ 。排除标准:(1)合并其他类型心脏器质性病变者;(2)合并血液系统疾病、严重感染性疾病及恶性肿瘤者;(3)病历资料不完整者。本研究经滕州市中心人民医院医学伦理委员会审核批准(批

准号:20110608),所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 患者入院后均给予吸氧及心电监护,完善血常规、肝肾功能、心肌酶等常规检查,而后给予常规治疗。

1.3 观察指标 比较不同CYP2D6基因型患者治疗前及治疗7 d后血浆N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、C反应蛋白(CRP)、糖类抗原125(CA125)水平,超声心动图检查指标〔包括LVEF、左心室舒张末期内径(LVEDD)〕及其差值,并比较不同CYP2D6基因型患者心功能改善有效率,即NYHA分级达到Ⅰ级以上患者所占比例。

1.4 CYP2D6基因组DNA的提取和测序 抽取患者静脉血,采用DNA提取试剂盒(上海生工生物工程股份有限公司生产)提取血细胞DNA,针对CYP2D6基因的三种亚型(包括CYP2D6\*2、CYP2D6\*4、CYP2D6\*10)设计引物并进行基因型检测。反应条件:对于CYP2D6\*2和CYP2D6\*4:95℃预变性5 min,之后95℃变性15 s、65℃退火30 s、72℃延伸30 s,共50个循环,最后72℃延伸5 min;对于CYP2D6\*10:95℃预变性5 min,之后95℃变性30 s、55℃退火45 s、72℃延伸45 s,共35个循环,最后72℃延伸10 min。反应完成后,将聚合酶链反应(PCR)产物进行测序,以确定基因型。

1.5 统计学方法 应用SPSS 14.0统计学软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 $q$ 检验;计数资料分析采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CYP2D6基因型PCR产物测序结果 CYP2D6基因型DNA测序结果显示,CYP2D6\*2、CYP2D6\*4、CYP2D6\*10片段长度分别为272 bp、302 bp、128 bp。

PCR 产物经验证后进行测序：CYP2D6\*2 具有 3 种基因型，分别为 CC (n=14)、CT (n=17) 和 TT (n=19)；CYP2D6\*4 基因型均为 GG；CYP2D6\*10 具有 3 种基因型，分别为 CC (n=18)、CT (n=17) 和 TT (n=15)。

2.2 不同 CYP2D6\*2 基因型患者治疗前及治疗 7 d 后血浆 NT-proBNP、CRP、CA125 水平，LVEF，LVEDD 及其差值比较 不同 CYP2D6\*2 基因型患者治疗前及治疗 7 d 后血浆 NT-proBNP、CRP、CA125 水平，LVEF，LVEDD 及其差值比较，差异均无统计学意义 (P>0.05，见表 1)。

2.3 不同 CYP2D6\*10 基因型患者治疗前及治疗 7 d 后血浆 NT-proBNP、CRP、CA125 水平，LVEF，LVEDD 及其差值比较 不同 CYP2D6\*10 基因型患者治疗前及治疗 7 d 后血浆 NT-proBNP 水平，LVEF，LVEDD 及其差值比较，差异有统计学意义 (P<0.05)；CYP2D6\*10 基因型为 TT 者治疗前及治疗 7 d 后血浆 NT-proBNP 水平低于 CC、CT 者，LVEF 高于 CC、CT 者，LVEDD 短于 CC、CT 者，差异有统计学意义 (P<0.05)；CYP2D6\*10 基因型为 TT 者血浆 NT-proBNP 水平、LVEDD、LVEF 治疗前及治疗 7 d 后差值大于 CC、CT 者，差异有统计学意义 (P<0.05)。不同 CYP2D6\*10 基因型患者治疗前及治疗 7 d 后血浆 CRP、CA125 水平及其差值比较，差异无统计学意义 (P>0.05，见表 2)。

2.4 心功能改善有效率 CYP2D6\*2 基因型为 CC 者心功能改善有效率为 8/18，基因型为 CT 者为 7/17，基因型为 TT 者为 7/15；不同 CYP2D6\*2 基因型患者心功能改善有效率比较，差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.100$ , P>0.05)。CYP2D6\*10 基因型为 CC 者心功能改善有

效率为 6/14，基因型为 CT 者为 8/17，基因型为 TT 者为 16/19；不同 CYP2D6\*10 基因型患者心功能改善有效率比较，差异有统计学意义 ( $\chi^2=7.541$ , P<0.05)；CYP2D6\*10 基因型为 TT 者心功能改善有效率高于 CC、CT 者，差异有统计学意义 ( $\chi^2$  值分别为 6.203、5.573, P<0.05)。

### 3 讨论

VEN 是临床精神病科的常用药物，抗抑郁效果良好，但过量服用具有严重心脏毒性，如摄入量 >8 g 可导致心脏传导阻滞或心动过速等，统称为 VEN 相关性心脏病。目前，VEN 相关性心脏病的具体发病机制尚未完全明确。人体对 VEN 具有浓度依赖性，VEN 可阻断心肌细胞内钠离子通道，具有膜稳定作用，但其可导致急性心脏病患者发生导致轻度传导异常<sup>[7]</sup>或轻度心肌损伤，如 Tako-Tsubo 心脏病<sup>[8-9]</sup>。一项病例报道显示，冠状动脉正常者因过量服用 VEN、美托洛尔和对乙酰氨基酚而引发急性心肌梗死，并出现昏迷、低血压等疾病<sup>[10]</sup>。相关研究表明，VEN 过量服用所致的心脏毒性与癫痫发作及肌酸激酶 (CK) 升高无明显相关性<sup>[11]</sup>。既往报道多关注 VEN 对抑郁症等疾病的治疗效果而忽视了 VEN 相关性心脏病的分子学机制，本文主要探讨了 CYP2D6 基因多态性与 VEN 相关性心脏病严重程度的关系。

VEN 主要代谢产物 ODV 具有与母体相同的药理活性。近期有研究表明，携带 CYP2D6、CYP2C19 基因对患者服用 VEN 治疗剂量后的血浆 VEN+ODV 水平具有明显影响<sup>[12]</sup>。另有研究表明，CYP2D6 代谢表型差者服用 VEN 后心脏毒性发生风险较大<sup>[13]</sup>，究其原因主

表 1 不同 CYP2D6\*2 基因型患者治疗前及治疗 7 d 后血浆 NT-proBNP、CRP、CA125 水平，LVEF，LVEDD 及其差值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of plasma levels of NT-proBNP, CRP and CA125, LVEF, LVEDD and their difference value in patients with different genotypes of CYP2D6\*2 before and 7 days after treatment

基因型	例数	NT-proBNP (ng/L)			CRP (g/L)		
		治疗前	治疗 7 d 后	差值	治疗前	治疗 7 d 后	差值
CC	18	1 222.6 ± 120.4	1 102.1 ± 107.6	102.6 ± 20.1	15.4 ± 3.5	10.2 ± 2.6	5.2 ± 1.3
CT	17	1 212.3 ± 118.3	1 122.3 ± 114.9	112.3 ± 18.5	17.7 ± 3.2	13.3 ± 3.1	4.4 ± 1.1
TT	15	1 206.9 ± 117.7	1 107.5 ± 108.3	106.9 ± 17.9	17.0 ± 3.4	13.1 ± 2.5	3.9 ± 1.5
F 值		0.119	0.138	0.201	0.387	1.010	0.964
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

  

基因型	CA125 (U/ml)			LVEF (%)			LVEDD (mm)		
	治疗前	治疗 7 d 后	差值	治疗前	治疗 7 d 后	差值	治疗前	治疗 7 d 后	差值
CC	60.6 ± 8.5	54.1 ± 7.4	6.5 ± 1.3	32.5 ± 3.6	37.8 ± 2.9	5.3 ± 0.9	62.6 ± 6.1	60.3 ± 5.5	2.3 ± 0.6
CT	61.5 ± 7.9	55.2 ± 6.5	6.3 ± 1.1	32.1 ± 3.5	37.7 ± 2.5	5.6 ± 1.1	62.4 ± 5.2	59.9 ± 5.4	2.5 ± 0.5
TT	66.1 ± 7.4	60.2 ± 5.7	5.9 ± 1.3	30.4 ± 2.7	36.5 ± 2.4	6.1 ± 1.2	60.5 ± 4.4	57.7 ± 4.9	2.8 ± 0.6
F 值	0.318	0.368	0.063	0.056	0.089	0.927	0.089	0.078	1.321
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注：NT-proBNP=N 末端 B 型利钠肽前体，CRP=C 反应蛋白，CA125= 糖类抗原 125，LVEF= 左心室射血分数，LVEDD= 左心室舒张末期内径



**表 2** 不同 CYP2D6\*10 基因型患者治疗前及治疗 7 d 后血浆 NT-proBNP、CRP、CA125 水平, LVEF, LVEDD 及其差值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**Table 2** Comparison of plasma levels of NT-proBNP, CRP and CA125, LVEF, LVEDD and their difference value in patients with different genotypes of CYP2D6\*10 before and 7 days after treatment

基因型	例数	NT-proBNP (ng/L)			CRP (g/L)		
		治疗前	治疗 7 d 后	差值	治疗前	治疗 7 d 后	差值
CC	14	1 301.7 ± 121.5 <sup>a</sup>	1 199.3 ± 113.6 <sup>a</sup>	101.7 ± 17.5 <sup>a</sup>	17.7 ± 3.4	13.0 ± 2.1	4.7 ± 1.6
CT	17	1 293.2 ± 103.1 <sup>a</sup>	1 200.2 ± 114.8 <sup>a</sup>	93.2 ± 10.9 <sup>a</sup>	18.3 ± 2.8	14.0 ± 2.4	4.3 ± 1.5
TT	19	660.4 ± 116.8	534.2 ± 102.6	126.4 ± 13.6	17.5 ± 3.1	13.0 ± 2.3	4.5 ± 1.2
F 值		2.954	3.529	3.297	0.457	0.453	1.566
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

  

基因型	CA125 (U/ml)			LVEF (%)			LVEDD (mm)		
	治疗前	治疗 7 d 后	差值	治疗前	治疗 7 d 后	差值	治疗前	治疗 7 d 后	差值
CC	63.1 ± 7.6	63.1 ± 7.6	6.1 ± 1.2	24.6 ± 3.3 <sup>a</sup>	29.1 ± 3.1 <sup>a</sup>	4.5 ± 1.2 <sup>a</sup>	66.4 ± 5.3 <sup>a</sup>	63.9 ± 5.1 <sup>a</sup>	2.5 ± 0.6 <sup>a</sup>
CT	60.7 ± 8.1	60.7 ± 8.1	6.7 ± 1.3	24.7 ± 2.5 <sup>a</sup>	29.3 ± 2.3 <sup>a</sup>	4.6 ± 1.3 <sup>a</sup>	68.3 ± 4.9 <sup>a</sup>	65.9 ± 4.5 <sup>a</sup>	2.4 ± 0.4 <sup>a</sup>
TT	65.9 ± 6.3	65.9 ± 6.3	5.9 ± 1.2	47.5 ± 2.7	55.4 ± 2.1	7.9 ± 1.4	52.4 ± 6.4	48.8 ± 5.7	3.6 ± 0.5
F 值	0.332	0.332	0.937	2.298	3.199	2.217	4.105	2.234	16.096
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与 TT 基因型比较, <sup>a</sup>P<0.05

要为儿茶酚胺造成心肌损伤及多巴胺、去甲肾上腺素再摄取受抑制所致<sup>[14]</sup>。

CA125 是多种肿瘤(包括卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌等)细胞的生物学标志物。研究表明, CA125 与心力衰竭、冠心病等疾病及脑钠肽(BNP)有关, 可用于心脏病的诊断、治疗及预后评估<sup>[15-17]</sup>。本研究结果显示, 不同 CYP2D6\*2 基因型患者治疗前及治疗 7 d 后血浆 NT-proBNP、CRP、CA125 水平, LVEF, LVEDD 及其差值间均无统计学差异, 提示 CYP2D6\*2 基因多态性对 VEN 相关性心肌病严重程度无明显影响。本研究结果还显示, CYP2D6\*10 基因型为 TT 者治疗前及治疗 7 d 后血浆 NT-proBNP 水平低于 CC、CT 者, LVEF 高于 CC、CT 者, LVEDD 短于 CC、CT 者, 血浆 NT-proBNP 水平、LVEDD、LVEF 治疗前及治疗 7 d 后差值大于 CC、CT 者, 而不同 CYP2D6\*10 基因型患者治疗前及治疗 7 d 后血浆 CRP、CA125 水平及其差值间无统计学差异, 表明 CYP2D6\*10 基因多态性对 VEN 相关性心肌病严重程度具有一定影响, 且 CYP2D6\*10 基因型为 TT 者疾病严重程度最低, 对治疗反应最好。

在东方人群中, CYP2D6\*10 基因突变较常见, 亚洲人群 CYP2D6\*10 基因存在率为 33%~43%, 但白种人群 CYP2D6\*10 基因存在率仅为 2%~5%<sup>[18]</sup>。CYP2D6\*10 外显子上的点突变引起蛋白酶第 34 位脯氨酸(Pro)变成丝氨酸(Ser), 可降低酶与底物亲和力, 是引起酶功能改变的主要原因<sup>[19]</sup>。CYP2D6 基因多态性使 VEN 代谢发生改变, 从而影响血药浓度及治疗效果。本研究结果表明, 相较于 CYP2D6\*2, CYP2D6\*10 基因突变更能影响 VEN 在机体的代谢水平, 从而影响 VEN 相关性心肌病的严重程度。因此, 临床可结合患者的 CYP2D6

基因型调整 VEN 用量, 以减少或避免不良反应发生。

综上所述, CYP2D6 基因多态性可能与 VEN 相关性心肌病患者严重程度有关, 其中 CYP2D6\*10 基因型为 TT 的 VEN 相关性心肌病患者严重程度最低, 对治疗反应最好, 临床可根据 CYP2D6 基因多态性为 VEN 相关性心肌病患者制定临床治疗决策, 但由于 CYP2D6 基因多态性与 VEN 相关性心肌病患者疗效的关系尚不确定, 因此其尚不能作为唯一依据; 此外, 本研究纳入样本量较小, 且缺乏与其他同级或上级医疗机构的协同合作, 结果结论有待扩大样本量并联合多中心进一步研究证实。

作者贡献: 颜景朋进行文章的构思与设计, 对研究的实施与可行性分析, 负责撰写并修订论文, 负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理; 颜景朋、王雷、马亚宇、孙延黄、邱浩、宋涛进行数据收集、整理、分析; 颜景朋、王雷、马亚宇进行结果分析与解释。

本文无利益冲突。

#### 拓展阅读

文拉法辛于 1994 年在英国上市, 主要用于治疗抑郁症。英国药品和健康产品管理局(MHRA)公布的文拉法辛安全性评估结果显示, 过量使用文拉法辛可能产生多种毒性反应, 虽然大多不会危及生命, 但偶然在文拉法辛剂量  $\geq 2$  g 时也会导致死亡。可能的死亡原因包括心脏毒性、癫痫、5-羟色胺综合征/肌肉毒性、中枢神经系统作用; 此外, 部分存在心脏疾病、癫痫病史、酗酒史等患者文拉法辛毒性反应发生风险可能增加, 而 CYP2D6 基因低代谢人群或服用强效 CYP3A4 抑制剂者由于文拉法辛在体内的暴露量增加, 毒性反应也可能增加。

## 参考文献

- [1] 章家新, 徐志忠, 陈彬彬, 等. 闽南地区抑郁症患者 CYP2D6 基因多态性与文拉法辛疗效的关联研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23 (8): 687-690. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2014.08.005.
- [2] WAARDE R B, HERMANN M, MOE H L, et al. Impact of age on serum concentrations of venlafaxine and escitalopram in different CYP2D6 and CYP2C19 genotype subgroups [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70 (8): 933-940. DOI: 10.1007/s00228-014-1696-8.
- [3] KARLSSON L, ZACKRISSON A L, JOSEFSSON M, et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine metabolic ratios and stereoselective metabolism in forensic autopsy cases [J]. Pharmacogenomics J, 2015, 15 (2): 165-171. DOI: 10.1038/tj.2014.50.
- [4] BATISTA M, DUGERNIER T, SIMON M, et al. The spectrum of acute heart failure after venlafaxine overdose [J]. Clin Toxicol (Phila), 2013, 51 (2): 92-95. DOI: 10.3109/15563650.2012.763133.
- [5] KRAUWINKEL W, DICKINSON J, SCHADDELEE M, et al. The effect of mirabegron, a potent and selective  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist, on the pharmacokinetics of CYP2D6 substrates desipramine and metoprolol [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2014, 39 (1): 43-52. DOI: 10.1007/s13318-013-0133-1.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国心肌病诊断与治疗建议工作组, 等. 心肌病诊断与治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (1): 5-16. DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758.2007.01.003.
- [7] VINETTI M, HAUFROID V, CAPRON A, et al. Severe acute cardiomyopathy associated with venlafaxine overdose and possible role of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms [J]. Clin Toxicol (Phila), 2011, 49 (9): 865-869. DOI: 10.3109/15563650.2011.626421.
- [8] CHRISTOPH M, EBNER B, STOLTE D, et al. Broken heart syndrome: Tako Tsubo cardiomyopathy associated with an overdose of the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor Venlafaxine [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2010, 20 (8): 594-597. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.009.
- [9] CAROSELLI C, RICCI G. The venlafaxine "heart revenge": a short report [J]. Clin Cardiol, 2010, 33 (4): E46-47. DOI: 10.1002/clc.20562.
- [10] OKABE T, KITAKATA H, KURITA Y, et al. Intravascular ultrasound-guided bail-out therapy in a case of acute myocardial infarction with iatrogenic coronary artery spiral dissection [J]. J Cardiol Cases, 2014, 10 (4): 155-158. DOI: 10.1016/j.jccase.2014.07.003.
- [11] LEE J A, LEE C R, REED B N, et al. Implementation and evaluation of a CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy algorithm in high-risk coronary artery disease patients [J]. Pharmacogenomics, 2015, 16 (4): 303-313. DOI: 10.2217/pgs.14.180.
- [12] MCALPINE D E, BIERNACKA J M, MRAZEK D A, et al. Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine [J]. Ther Drug Monit, 2011, 33 (1): 14-20. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181fc94d.
- [13] GURBEL P A, BELL R, BLIDEN K, et al. Bedside testing of CYP2C19 genotype to guide antiplatelet therapy: implementation in the catheterization laboratory [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71 (11): A1202. DOI: 10.1016/S0735-1097 (18) 31743-1.
- [14] HAUFROID V, HANTSON P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amfetamines, opioid analgesics and antidepressants [J]. Clin Toxicol (Phila), 2015, 53 (6): 501-510. DOI: 10.3109/15563650.2015.1049355.
- [15] 孙洁, 刘彬, 邹桂和, 等. CA125 与心肺疾病关系的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35 (10): 851-852.
- [16] HUNG C L, HUNG T C, LIU C C, et al. Relation of carbohydrate antigen-125 to left atrial remodeling and its prognostic usefulness in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction in women [J]. Am J Cardiol, 2012, 110 (7): 993-1000. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.030.
- [17] DE GENNARO L, BRUNETTI N D, MONTRONE D, et al. Inflammatory activation and carbohydrate antigen-125 levels in subjects with atrial fibrillation [J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42 (4): 371-375. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02592.x.
- [18] ZHOU S F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I [J]. Clin Pharmacokinet, 2009, 48 (11): 689-723. DOI: 10.2165/11318030-000000000-00000.
- [19] YU A M, KNELLER B M, RETTIE A E, et al. Expression, purification, biochemical characterization, and comparative function of human cytochrome P450 2D6.1, 2D6.2, 2D6.10, and 2D6.17 allelic isoforms [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 303 (3): 1291-1300. DOI: 10.1124/jpet.102.039891.

(收稿日期: 2019-06-24; 修回日期: 2019-09-18)

(本文编辑: 李越娜)