

DRD2、COMT 多态性在抗精神病药致巨泌乳素血症中的意义

王振华 金海英 费小聪 雷礼磊 赵徐东 李建华 陈海支

[摘要] 目的 探讨DRD2、COMT多态性在抗精神病药致巨泌乳素血症中的意义。方法 收集精神分裂症患者133例,治疗前泌乳素水平正常,予利培酮(4~6 mg/d)单药治疗,分别于基线和治疗第4周末采取外周静脉血,使用RFLP-PCR的方法分析DRD2 Taq1A、COMT Val158Met多态性,同时进行血清巨泌乳素、生化、甲状腺功能、生殖激素水平检测。通过泌乳素以及巨泌乳素水平分为高泌乳素血症组和巨泌乳素血症组,分析两组之间上述各指标的差异性。结果 两组之间DRD2 Taq1A和COMT Val158Met多态性不具有统计学差异(χ^2 分别=0.54、5.94, P 均>0.05);两组的C肽、雌二醇、胆固醇、胰岛素、TT3以及FT3水平存在明显差异(t 分别=-2.16、-3.89、-2.54、-3.93、2.31、2.05, P 均<0.05)。结论 DRD2 Taq1A和COMT Val158Met基因多态性可能还无法有效预测高泌乳素血症,但C肽、雌二醇、胆固醇、胰岛素、TT3以及FT3水平对高泌乳素血症和巨泌乳素血症的鉴别有一定的意义。

[关键词] 泌乳素; 巨泌乳素; 高泌乳素血症; 精神分裂症; 基因多态性

Significance of DRD2 and COMT polymorphisms in macroprolactinemia induced by antipsychotics WANG Zhen-hua, JIN Haiying, FEI Xiacong, et al. Department of Psychiatry, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou 313000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the significance of DRD2 and COMT polymorphisms in macroprolactinemia induced by antipsychotics. **Methods** Totally 133 patients with schizophrenia were collected, the prolactin levels of them were normal before the treatment, all of the patients were given risperidone (4~6 mg/d) monotherapy. Peripheral venous blood was taken before the treatment and at the end of the 4th week of the treatment. The polymorphisms of DRD2 Taq1A and COMT Val158Met were analyzed by RFLP-PCR, and the levels of serum macroprolactin, biochemistry, thyroid function and reproductive hormone were detected. Through the levels of prolactin and macroprolactin, they were divided into hyperprolactinemia group and macroprolactinemia group, the differences in the above indexes between the two groups were analyzed. **Results** There was no significant difference in DRD2 Taq1A and COMT Val158Met polymorphisms between the two groups ($\chi^2=0.54, 5.94, P>0.05$). But there were significant differences between the two groups in C peptide, estradiol, cholesterol, insulin, TT3 and FT3 ($t=-2.16, -3.89, -2.54, -3.93, 2.31, 2.05, P<0.05$). **Conclusion** DRD2 Taq1A and COMT Val158Met gene polymorphisms may not be effective in predicting hyperprolactinemia, but the changes of C-peptide, estradiol, cholesterol, insulin, TT3 and FT3 levels may have some suggestive significance for the differentiation of hyperprolactinemia and macroprolactinemia.

[Key words] prolactin; macroprolactin; hyperprolactinemia; schizophrenia; gene polymorphism

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.008.003

基金项目:浙江省医药卫生科技项目临床研究应用项目(2022KY1225);浙江省医药卫生科技项目面上项目(2018KY786);浙江省湖州市科技局一般计划项目(2017GYB05)

作者单位:313000 浙江湖州,湖州市第三人民医院精神科

通讯作者:陈海支, Email: chenhz2017@sina.com

精神分裂症是一种病程迁延的慢性疾病,药物治疗是精神分裂症治疗的首要选择^[1],然而抗精神病药治疗效果存在较大的异质性,相同剂量的同一药物作用在不同精神分裂症患者身上会产生不同的疗效和不良反应,这给临床治疗中药物的选择和对不良反应的规避带来一定的困难。高泌乳素血

症(hyperprolactinemia, HPRL)是抗精神病药物治疗中常见的药物副反应之一,有研究显示,在精神分裂症患者中,因抗精神病药物诱导的HPRL发生率高达70%^[2]。下丘脑多巴胺激动垂体促乳细胞膜上的D₂受体,抑制泌乳素基因转录、合成和释放^[3]。D₂受体在抗精神病药治疗中起着关键作用,抗精神病药通过阻断中脑边缘系统多巴胺系统D₂受体治疗精神分裂症的阳性症状,同时也能阻断中脑-结节漏斗多巴胺通路的D₂受体导致血清中泌乳素水平的升高^[4,5]。然而,血清泌乳素水平与临床症状并不完全符合,有时泌乳素水平很高但并没有闭经、泌乳等表现,有时泌乳素稍有升高即出现内分泌失调、不孕等现象,这可能是由于巨泌乳素所导致的^[6-8],其为泌乳素三种分子成分中的一种。多数既往研究结果将不具有高泌乳素水平相应临床表现称为巨泌乳素血症(macroprolactinemia, MPRL),并指出巨泌乳素是导致HPRL错误诊断的主要原因之一。在基线范围内的催乳素浓度下,MPRL患病率约为3.7%,但这一比例在HPRL患者中有所上升^[9-11],建议对于一些抗精神病药物诱导的HPRL患者,当泌乳素浓度>3 000 mIU/L时,有必要进行MPRL的筛查^[12,11]。本次前期的研究发现,经利培酮或氨磺必利治疗2周后,有75.09%的患者达到HPRL的诊断标准,其中43%的患者符合MPRL的诊断标准^[12]。

目前已有研究结果显示DRD2 Taq1A、COMT Val158Met与泌乳素水平存在一定的相关性^[13]。本次研究拟探讨DRD2、COMT基因多态性与HPRL、MPRL之间有无明确的对应关系,筛选出易感真性HPRL的人群,对这类患者避免首选容易升高泌乳素的相关药物,同时有效识别MPRL患者,以便对患者进行精准治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年4月至2021年4月湖州市第三人民医院住院的精神分裂症患者133例,其中男性39例、女性94例;年龄18~44岁,平均年龄(32.84±6.84)岁。所有入组的患者均符合美国《精神障碍诊断与统计手册》第5版中有关精神分裂症的诊断标准;入组前女性患者要求其以往的月经周期必须规律;年龄18~45岁;入院前血清泌乳素水平均在正常范围。并剔除:同时合并有脑器质性疾病所致精神障碍,或者情感性精神障碍等其他精神疾病的患者;患有严重躯体疾病、可能干扰评估

的疾病或研究者认为不适合参与本研究的患者;有明确的肥胖(体重指数≥28 kg/m²)、饮食障碍、血糖控制不稳定的糖尿病患者,血压控制不稳定的高血压患者;严重心脏病史或心脏手术史的患者;在既往1年内有明确的药物滥用或药物依赖的患者;妊娠或哺乳期妇女。本研究经过湖州市第三人民医院伦理委员会审核通过,并且患者或其监护人签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 入院后所有患者均接受利培酮4~6 mg/d单药治疗,2周内逐渐加至有效治疗剂量,不使用其他影响内分泌的药物,总的治疗观察时间为4周。若患者服药期间出现明显的锥体外系副反应,可适当给予抗胆碱能药物。

1.2.2 DRD2 Taq1A、COMT Val158Met基因多态性测定 治疗前采集外周静脉血,于-80℃冰箱冷冻保存,使用DNA提取试剂盒按标准步骤提取DNA,于-20℃条件下储存备用,使用RFLP-PCR的方法分析DRD2 Taq1A、COMT Val158Met基因多态性。

1.2.3 生化指标检测 于治疗第4周末抽取清晨空腹血样标本,并离心分离出血清进行检测。检测指标包括:总泌乳素(total prolactin, T-PRL)、巨泌乳素、C肽、雌二醇、胆固醇、低密度脂蛋白、胰岛素、皮质醇、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, TT3)、四碘甲状腺原氨酸(tetraiodothyronine, TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free tetraiodothyronine FT4)。

1.3 诊断标准 HPRL:T-PRL女>29.2 ng/ml,男>17.7 ng/ml;MPRL:巨泌乳素浓度/T-PRL≥30%^[2]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行统计学处理,其中计量数据符合正态分布的采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本t检验进行组间比较;计数资料采用频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。两组研究对象基因型分布进行Freeman-Halton检验。设P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 精神分裂症患者T-PRL、巨泌乳素水平 治疗前,133例患者T-PRL水平为(15.41±6.74)ng/ml,巨泌乳素水平为(1.51±0.68)ng/ml。治疗4周后,患者T-PRL水平为(99.09±24.28)ng/ml,巨泌乳素水平为(32.60±7.83)ng/ml。根据治疗后血清T-PRL、巨泌乳素检测结果,将患者分为HPRL组76例和MPRL组57例。

2.2 两组患者人口学资料数据比较见表1

表1 两组患者人口学资料比较

人口学资料		HPRL组 (n=76)	MPRL组 (n=57)
性别/例	男	18	21
	女	58	36
文化程度/例	初中及以下	37	26
	高中或中专	25	17
	大专及以上学历	14	14
年龄/岁		33.73 ± 7.12	31.59 ± 6.43
病程/年		12.50 ± 9.33	12.06 ± 9.51

由表1可见,两组患者性别、文化程度、年龄以及病程的比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.81、

0.43, t 分别=0.38、0.20, P 均>0.05)。

2.3 两组患者COMT、DRD2基因多态性比较见表2

表2 两组患者COMT、DRD2基因多态性比较

组别	n	COMT			DRD2		
		AA	GA	GG	AA	GA	GG
HPRL组	76	11	21	44	9	13	54
MPRL组	57	13	17	27	15	15	27

由表2可见,两组COMT基因AA、GA、GG三种基因型频率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.54$, $P>0.05$);两组DRD2基因AA、GA、GG三种基因型频率比较,差异亦无统计学意义($\chi^2=5.94$, $P>0.05$)。

2.4 两组患者治疗前后各生化指标比较见表3

表3 两组患者治疗前后各生化指标比较

指标	HPRL组		MPRL组	
	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
C肽/ng/ml	3.43 ± 2.38	1.54 ± 0.77	2.09 ± 0.53	1.87 ± 0.58*
雌二醇/pg/ml	66.27 ± 84.12	47.30 ± 29.59	69.52 ± 90.89	26.81 ± 18.12*
胆固醇/mmol/L	4.94 ± 0.99	4.89 ± 0.99	4.73 ± 1.07	4.32 ± 0.85*
低密度脂蛋白/mmol/L	3.30 ± 4.11	3.30 ± 4.11	2.68 ± 0.90	2.68 ± 0.90
胰岛素/ μ IU/ml	10.86 ± 15.11	7.52 ± 3.00	10.87 ± 4.59	10.98 ± 4.07*
皮质醇/nmol/L	350.59 ± 117.35	350.59 ± 117.35	337.33 ± 106.89	337.33 ± 106.89
TT3/ng/ml	0.93 ± 0.14	0.95 ± 0.13	0.91 ± 0.18	0.88 ± 0.13*
TT4/ μ g/dl	6.60 ± 1.65	6.60 ± 1.65	6.56 ± 1.95	6.56 ± 1.95
FT3/pg/ml	2.56 ± 0.33	2.52 ± 0.34	2.43 ± 0.49	2.36 ± 0.34*
FT4/ng/dl	1.05 ± 0.22	1.05 ± 0.22	1.02 ± 0.24	1.02 ± 0.24

注:*,与HPRL组治疗4周后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,两组患者治疗前各项生化指标比较,差异均无统计学意义(t 分别=2.46、-0.16、0.88、0.77、-0.03、0.30、0.75、0.91、1.32、0.51, P 均>0.05)。治疗4周后,HPRL组患者的C肽、雌二醇、胆固醇、胰岛素、TT3、FT3与MPRL组比较,差异均有统计学意义(t 分别=-2.16、-3.89、-2.54、-3.93、2.31、2.05, P 均<0.05)。两组低密度脂蛋白、皮质醇、TT4以及FT4比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.77、0.30、0.09、0.51, P 均>0.05)。

3 讨论

精神分裂症患者治疗过程中泌乳素水平升高现象十分常见,降泌乳素的手段也有多种,包括药物干预以及部分物理治疗手段。有研究指出,当T-PRL为>1 000 mIU/L时,MPRL的发生率为

5.4%^[11],且近年来已有研究显示利培酮所致MPRL可能不会导致患者月经延迟^[14],这说明临床上对于MPRL的正确识别有利于指导HPRL的治疗。既往有研究发现,血液中泌乳素有3种存在形式,分别为相对分子质量约23的单体小分子泌乳素、40~60的大分子泌乳素以及100以上的巨泌乳素分子^[15]。进一步研究结果发现小分子泌乳素及大分子泌乳素均具有生物活性,而MPRL是自身聚合并与免疫球蛋白结合的大分子,不能透过毛细血管壁,没有实际生物学活性,不会导致临床症状,但其半衰期较长且易在血流中积聚^[16-18]。

泌乳素水平因个体不同而存在明显的差异,基因多态性研究是在分子水平寻找导致这种个体化差异的因素。目前DRD2 Taq1A是研究最多的多态

性位点,包括两个等位基因:A1和A2。有许多研究表明A1等位基因与抗多巴胺药物引起的泌乳素水平增高存在相关性^[13],A1等位基因的存在可以通过降低D₂受体的密度、减少受体结合来降低多巴胺的生物学效应^[19]。在一项健康志愿者服用非典型抗精神病药的研究中,结果表明DRD2 Taq1A多态性可以影响利培酮、奥氮平治疗引起的泌乳素分泌,A1+基因型的患者泌乳素水平的升高较A2/A2基因型患者更明显^[20]。有一项日本的meta分析显示DRD2 Taq1A基因型可能会影响抗精神病药治疗精神分裂症患者导致的泌乳素水平的变化^[21]。COMT是一种儿茶酚胺的降解酶,可以调节脑内突触中多巴胺的稳态平衡,在精神分裂症的发展和治理中起着重要的作用^[22]。一项关于多囊卵巢综合征的研究表明,COMT基因多态性位点rs4680可能与泌乳素水平升高有关^[23]。Chen等^[24]研究表明,氨磺必利治疗精神分裂症患者后泌乳素水平的升高与COMT rs4680位点多态性有关,携带突变等位基因A的患者泌乳素水平的增高较G/G基因型携带者的更显著。

虽然既往关于DRD2、COMT基因多态性与泌乳素分泌的相关研究有很多具有重大意义的阳性发现,但是本次研究针对DRD2 Taq1A和COMT Val158Met的多态性研究并没有发现其在泌乳素和巨泌乳素分泌中存在着显著性差异,这提示二者之间分子水平的研究仍需更加深入研究。

尽管如此,本次研究针对真性HPRL以及MPRL患者的其它生化指标进行了统计学分析,结果发现两组在雌二醇、胆固醇、TT3以及FT3存在着明显差异。既往也有研究显示MPRL的存在增加了心脏代谢危险因素的循环水平,以及他汀类药物和贝特类药物的降脂和多效性受损,且过量的巨泌乳素可减弱左旋甲状腺素对下丘脑-垂体-甲状腺轴活性和甲状腺自身免疫的影响^[25]。另有研究显示,与单体催乳素升高的女性性功能的多维损害相反,MPRL似乎只会干扰性欲^[26]。除此之外,本次研究还发现两组在C肽、胰岛素水平上的差异同样具有统计学意义,这也间接提示血糖代谢能力可能对真假HPRL的识别有一定的意义。

综上所述,雌二醇、胆固醇、C肽、胰岛素、TT3、FT3等指标的监测对HPRL及MPRL两种患者的鉴别有一定的提示意义,但DRD2 Taq1A和COMT Val158Met基因多态性可能还无法有效预测HPRL,这也将是以后的研究方向,争取通过日常的

监测指标及个体化人口学资料建立有效识别甚至早期预测真性HPRL的模型。

参考文献

- 1 Seppälä A, Pylvänäinen J, Lehtiniemi H, et al. Predictors of response to pharmacological treatments in treatment-resistant schizophrenia - A systematic review and meta-analysis[J]. *Schizophr Res*, 2021, 236: 123-134.
- 2 Bakliža A, Filipčić I, Grosić V, et al. Antipsychotics-induced hyperprolactinemia and screening for macroprolactin[J]. *Biochem Med(Zagreb)*, 2021, 31(1): 113-120.
- 3 Ma L, Xiang Q, Zhou S, et al. Association of dopamine D2 receptor gene polymorphisms with prolactin levels related to risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(4): 543-552.
- 4 Molitch ME. Dopamine agonists and antipsychotics[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183(3): 11-13.
- 5 Yu C, Fan F, Hu S, et al. Evaluation of autoantibodies and immunoglobulin G subclasses in women with suspected macroprolactinemia[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(11): 23456.
- 6 Quynh N, Nguyen K, Langevin RH, et al. Circulating macroprolactin exhibits molecular heterogeneity and is not exclusively an antibody complex[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 514: 90-95.
- 7 Yang W, Guo Z, Zhou Y, et al. Optimization of a screening method for macroprolactinemia[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2021, 1175: 122723.
- 8 Kasum M, Orešković S, Čehić E, et al. Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56(6): 719-724.
- 9 Biagetti B, Costa RF, Guerra RA, et al. Macroprolactin: From laboratory to clinical practice[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2022, 69(1): 63-69.
- 10 Hu Y, Ni J, Zhang B, et al. Establishment of reference intervals of monomeric prolactin to identify macroprolactinemia in Chinese patients with increased total prolactin[J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 197.
- 11 Barth JH, Lippiatt CM, Gibbons SG, et al. Observational studies on macroprolactin in a routine clinical laboratory[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(8): 1259-1262.
- 12 Wang ZH, Chen HZ, Li J, et al. Occurrence of macroprolactinemia in schizophrenia patients treated with risperidone or amisulpride[J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2021: 12469.
- 13 Gasso P, Mas S, Bioque M, et al. Impact of NTRK2,

- DRD2 and ACE polymorphisms on prolactin levels in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis [J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(6): 702-710.
- 14 陈海文, 费小聪, 王振华, 等. 巨泌乳素检测在女性住院精神分裂症患者中的意义[J]. *中国医药导报*, 2020(28): 105-108.
- 15 Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin[J]. *Ann Clin Biochem*, 2005, 42(3): 175-192.
- 16 Hattori N, Ishihara T, Saiki Y, et al. Macroprolactinaemia in patients with hyperprolactinaemia: Composition of macroprolactin and stability during long-term follow-up[J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 73(6): 792-797.
- 17 Teilum K, Hoch JC, Goffin V, et al. Solution structure of human prolactin[J]. *J Mol Biol*, 2005, 351(4): 810-823.
- 18 Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: The macroprolactin problem[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(5): 725-742.
- 19 Osmanova DZ, Freidin MB, Fedorenko OY, et al. A pharmacogenetic study of patients with schizophrenia from West Siberia gets insight into dopaminergic mechanisms of antipsychotic-induced hyperprolactinemia[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 47.
- 20 Lopez-Rodriguez R, Roman M, Novalbos J, et al. DRD2 Taq1A polymorphism modulates prolactin secretion induced by atypical antipsychotics in healthy volunteers[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(5): 555-562.
- 21 Miura I, Zhang JP, Hagi K, et al. Variants in the DRD2 locus and antipsychotic-related prolactin levels: A meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 72: 1-10.
- 22 Ma J, Zhao M, Zhou W, et al. Association between the COMT Val158Met polymorphism and antipsychotic efficacy in schizophrenia: An updated meta-analysis[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(10): 1780-1790.
- 23 Sun Z, Zhang Z, Mao P, et al. Association between COMT gene polymorphisms, clinical symptoms, and cognitive functions in Han Chinese patients with schizophrenia[J]. *Psychiatr Genet*, 2018, 28(3): 47-54.
- 24 Chen CY, Yeh YW, Kuo SC, et al. Catechol-O-methyltransferase gene variants may associate with negative symptom response and plasma concentrations of prolactin in schizophrenia after amisulpride treatment[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 65: 67-75.
- 25 Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B. Macroprolactinemia attenuates the impact of levothyroxine on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity and thyroid autoimmunity in women with autoimmune hypothyroidism[J]. *J Clin Pharmacol*, 2020, 60(11): 1496-1501.
- 26 Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, et al. Sexual function and depressive symptoms in young women with elevated macroprolactin content: A pilot study[J]. *Endocrine*, 2016, 53(1): 291-298.

(收稿日期 2022-03-28)

(本文编辑 葛芳君)



欢迎投稿

欢迎征订