

• 临床基础 •

CYP2D6 基因多态性对阿立哌唑治疗儿童抽动障碍的血药浓度和临床疗效的影响

高柳柳¹, 石亮¹, 陈晨², 梅艳¹, 李梦婷¹, 王俊¹, 李思婵¹, 庾亚莉¹, 汪洋¹, 辛莹莹^{3*}

1. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 药学部, 湖北 武汉 430016

2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 药学部, 湖北 武汉 430022

3. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 儿童保健科, 湖北 武汉 430016

摘要:目的 考察 CYP2D6 基因多态性对阿立哌唑治疗儿童抽动障碍的体内药物浓度和临床疗效的影响。方法 选取 2021 年 1 月—2022 年 5 月就诊于华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院儿童保健科的抽动障碍患儿作为研究对象, 患儿上午口服阿立哌唑片, 分别于治疗前和治疗第 4、8 周后观察并记录患儿的临床疗效和出现的不良反应。治疗达稳态后采集血液样本, 检测阿立哌唑、脱氢阿立哌唑血药浓度和 CYP2D6 基因多态性。结果 超快代谢型、快速代谢型和中速代谢型 3 组之间阿立哌唑的 C/D 值、YGTSS 减分率、有效率存在统计学差异 ($P < 0.05$), 不良反应发生率无统计学差异。结论 CYP2D6 基因多态性能够显著影响阿立哌唑治疗儿童抽动障碍的血药浓度和临床疗效, 为实现个体化给药提供参考。

关键词: 阿立哌唑; 脱氢阿立哌唑; 儿童抽动障碍; CYP2D6 基因多态性; 临床疗效; 不良反应

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)05-1184-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.013

Effect of CYP2D6 gene polymorphism on serum concentration of aripiprazole and clinical efficacy in children with tic disorders

GAO Liuliu¹, SHI Liang¹, CHEN Chen², MEI Yan¹, LI Mengting¹, WANG Jun¹, LI Sichan¹, TUO Yali¹, WANG Yang¹, XIN Yingying³

1. Department of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China

2. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

3. Department of Child Health, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China

Abstract: Objective To investigate the effect of CYP2D6 gene polymorphism on aripiprazole concentration and clinical efficacy in children with tic disorders treated with aripiprazole. **Methods** Children with tic disorders who were admitted to the Department of Child Health, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, from January 2021 to May 2022. Children were *po* administered with Aripiprazole Tablets in the morning, and the clinical efficacy and adverse reactions were observed and recorded before treatment and after 4 and 8 weeks of treatment. Blood samples were collected after reaching a stable state of treatment, and the serum concentrations of aripiprazole, dehydroaripiprazole, and CYP2D6 gene polymorphism were detected. **Results** There were statistically significant differences in the concentration/daily dosage per kilogram (C/D) value, YGTSS reduction rate, and effective rate of aripiprazole among ultra-rapid metabolizers groups, extensive metabolizers groups, and intermediated metabolizers groups ($P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions among three groups. **Conclusion** CYP2D6

收稿日期: 2024-01-16

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YFC1306202); 湖北省科技计划立项项目 (2022DCC020); 武汉市医学科研项目面上项目 (WX21A14)

作者简介: 高柳柳 (1988—), 主管药师, 硕士, 研究方向为定量药理学。E-mail: 2577588761@qq.com

*通信作者: 辛莹莹, 住院医师, 硕士, 研究方向为儿童神经发育障碍性疾病。E-mail: 2038330319@qq.com

gene polymorphism could significantly affect the serum concentration and clinical efficacy of aripiprazole in treatment of children with tic disorders, which could provide reference for clinical individualized medicine.

Key words: aripiprazole; dehydroaripiprazole; tic disorders; *CYP2D6* gene polymorphism; clinical efficacy; adverse reaction

抽动障碍是儿童期常见的以运动抽动和（或）发声抽动为主要特征的神经精神疾病，主要表现为身体某部位肌肉或肌群不自主、突然、反复的收缩运动等^[1]。抽动障碍的发病机制比较复杂，可能与遗传、神经、免疫、环境和心理因素有关^[2-4]。目前比较公认的发病机制可能与皮质-纹状体-丘脑皮质环路异常、纹状体多巴胺神经元的靶细胞膜受体功能受损有关^[5]。近年来抽动障碍发病率呈逐年增长趋势，早期诊断和规范化药物治疗是控制抽动障碍的有效途径。阿立哌唑是新型的第 3 代非典型抗精神病药，不仅对多巴胺 D2 受体有阻断作用，而且在脑内多巴胺浓度低时对其受体产生部分激动作用^[6]，常作为一线药物应用于抽动障碍的临床治疗^[1, 7]。阿立哌唑在体内主要经肝脏 *CYP2D6*、*CYP3A4* 酶代谢为主要的活性代谢产物脱氢阿立哌唑，脱氢阿立哌唑占稳态时血浆中阿立哌唑药-时曲线下面积的 40%^[8]。研究表明，*CYP3A4* 基因多态性对阿立哌唑药动学无显著影响^[9]，*CYP2D6* 基因多态性是导致阿立哌唑药动学个体差异的主要因素^[10-11]。本研究通过检测抽动障碍患儿 *CYP2D6* 基因多态性，分析比较不同代谢型患儿阿立哌唑、脱氢阿立哌唑体内暴露水平和临床疗效的差异，为基因检测指导下阿立哌唑精准用药提供参考，从而提高阿立哌唑治疗儿童抽动障碍的有效性和安全性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1 月—2022 年 5 月就诊于华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院儿童保健科的抽动障碍患儿作为研究对象。本研究经华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院伦理委员会批准（批件号 2021R101-E01），经患儿家属知情同意，并签订知情同意书。

纳入研究标准：（1）依据《美国精神疾病诊断与统计手册》第 5 版（DSM-5）明确诊断为抽动障碍患者；（2）汉族，年龄 4~18 岁；（3）入组前经体检除抽动障碍外未合并癫痫或其他严重系统性疾病，实验室检测肝肾功能、血常规、血脂等均正常，无感染性疾病；（4）阿立哌唑单药或添加治疗。

排除标准：（1）关键性研究数据缺失或包含离

群数据者；（2）用药依从性差或失访者；（3）近 1 个月参加过其他临床研究的患者。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 患儿上午口服阿立哌唑片（浙江大冢制药有限公司，规格 5 mg/片，批号：210301A、201205A），剂量按药品说明书并结合患儿病情而定，1 次/d，起始剂量为 1.25~5 mg/d，每周增加 1.25~5 mg，至目标剂量 2.5~20 mg/d，剂量调整间隔时间至少为 1 周。根据临床疗效和不良反应情况决定是否继续维持用药。

1.2.2 临床疗效评定和不良反应观察 分别于治疗前和治疗第 4、8 周后进行门诊或电话随访，观察并记录患儿的临床疗效和出现的不良反应。

采用耶鲁综合抽动严重程度量表（YGTSS）评估患儿病情，该量表包括运动抽动评分、发声抽动评分、功能损害评分 3 个部分，3 个部分得分之和为 YGTSS 总分，总分越高表明患儿疾病症状越严重。根据 YGTSS 减分率进行疗效评估，YGTSS 减分率 $\geq 50\%$ ，视为有效；YGTSS 减分率 $< 50\%$ ，则视为无效^[12]。

$$\text{YGTSS 减分率} = (\text{治疗前总分} - \text{治疗后总分}) / \text{治疗前总分}$$

$$\text{有效率} = \text{有效例数} / \text{总例数}$$

采用副反应量表（TESS）评估治疗的安全性^[13]。详细记录患儿用药过程中的不良反应，包括体质量增加、恶心、腹痛、镇静、嗜睡等。

$$\text{不良反应发生率} = \text{不良反应例数} / \text{总例数}$$

1.2.3 血药浓度监测 抽动障碍患儿治疗 2 周达稳态后开始采样，取静脉血 3 mL，并非所有患儿抽血点均为谷浓度，非谷浓度点抽血的患儿根据所建立的药动学模型计算其校正谷浓度。采用固相萃取-高效液相色谱法测定血清中阿立哌唑及其活性代谢产物脱氢阿立哌唑的质量浓度^[14]。将血液样品放入离心机，1500×g 离心 10 min，取 0.5 mL 血清样品加入到 Cleanert ODS C₁₈ 固相萃取柱中，随后使用含有 0.05% 盐酸的甲醇进行洗脱。Innoval C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相：0.03 mol/L 乙酸铵-甲醇（20:80）；紫外检测波长：217 nm；体积流量：0.8 mL/min；柱温：30 ℃；进样量：20

μL。分别以阿立哌唑、脱氢阿立哌唑的血药浓度为横坐标, 色谱峰面积为纵坐标, 建立标准曲线, 拟合方程阿立哌唑: $Y=10.92X-9.16$, 脱氢阿立哌唑: $Y=10.51X-5.44$, 阿立哌唑、脱氢阿立哌唑的线性范围分别为 10~1 490、15~1 070 ng/mL。

1.2.4 基因检测 参照以往文献研究^[15], 共设计和测定了 7 个 *CYP2D6* 基因位点, 分别为 *CYP2D6*2*、*CYP2D6*10*、*CYP2D6*14*、*CYP2D6*34*、*CYP2D6*35*、*CYP2D6*39*、*CYP2D6*41*。代谢型分类标准为: 携带有 2 个以上功能性等位基因为超快代谢型, 如*1/*2; 携带 1 个功能性等位基因为快速代谢型, 如*1/*10; 携带 1 个功能性降低的等位基因和 1 个非功能性的等位基因或携带 2 个功能性降低的等位基因为中速代谢型, 如*10*10; 携带 2 个非功能性的等位基因为慢代谢型^[16]。根据代谢型分类标准将患者分为超快代谢型、快速代谢型、中速代谢型和慢代谢型。

1.3 统计学处理

采用 SPSS Statistics 25.0 软件进行统计学分析, 采用 Graphpad Prism 9.5 软件进行绘图。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数表示, 非正态分布资料采用非参数检验 (Kruskal-Wallis 检验), 比较不同组之间血药浓度和 YGTSS 减分率的差异, 采用 Bonferroni 检验对 3 组进行两两比较分析; 分类变量以比例 (例数、百分数) 表示, 率的比较通过 χ^2 检验进行分析, 比较不同组之间的有效性和安全性。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 56 例抽动障碍患儿, 其中男性

42 例, 女性 14 例, 平均年龄 (9.23 ± 2.60) 岁, 平均体质量 (38.00 ± 14.89) kg, 不同患儿之间阿立哌唑的起始剂量和目标剂量不尽相同。所有患儿均进行了 *CYP2D6* 基因检测, 根据基因检测结果结合基因分型标准将患儿分为超快代谢型、快速代谢型、中速代谢型和慢代谢型。基因检测和结果分析发现纳入病例无慢代谢型患儿, 基因分型结果和基因型频率见表 1。超快代谢型、快速代谢型和中速代谢型组患儿的年龄、性别、共患病、入组 YGTSS 基线评分均无统计学差异。

表 1 基因型分布频率

Table 1 Distribution of genotype frequency

代谢型	基因型	n/例	基因型频率/%
超快代谢	<i>CYP2D6*1/*1</i>	1	19.64
	<i>CYP2D6*1/*2</i>	5	
	<i>CYP2D6*39/*39</i>	5	
快代谢	<i>CYP2D6*1/*10</i>	18	39.29
	<i>CYP2D6*1/*41</i>	1	
	<i>CYP2D6*1/*14</i>	1	
	<i>CYP2D6*10/*34</i>	1	
	<i>CYP2D6*10/*35</i>	1	
中速代谢	<i>CYP2D6*10/*10</i>	21	41.07
	<i>CYP2D6*10/*14</i>	2	

2.2 *CYP2D6* 基因型对阿立哌唑血药浓度和临床疗效的影响

采用 Kruskal-Wallis 检验分别分析不同组间的阿立哌唑和脱氢阿立哌唑的血药浓度/千克体质量给药剂量 (C/D 值) 之间的差异, 结果见表 2。

表 2 *CYP2D6* 基因多态性与阿立哌唑、脱氢阿立哌唑的 C/D 值和 YGTSS 减分率的关系

Table 2 Relationship between *CYP2D6* genotype and C/D of aripiprazole, dehydroaripiprazole, and YGTSS reduction rate

代谢型	C/D/[ng mL ⁻¹ /(mg kg ⁻¹ d ⁻¹)]		第 4 周减分率/%	第 8 周减分率/%
	阿立哌唑	脱氢阿立哌唑		
超快代谢	536.70(396.47, 830.27)* ^{&}	306.59(210.56, 544.53)	39.29(21.88, 47.06)* ^{&}	46.43(42.31, 58.06)* [#]
快速代谢	630.04(415.43, 1 004.41)*	181.99(127.52, 296.67)	51.58(50.00, 63.25)* [#]	63.48(54.57, 73.07)* [#]
中速代谢	836.38(645.86, 1 113.20)* ^{&}	178.46(121.50, 396.56)	52.78(45.16, 60.61)* ^{&}	55.56(41.03, 70.97)*

3 组之间比较: * $P < 0.05$ (Kruskal-Wallis 检验); 超快代谢型与快速代谢型之间比较: [#] $P < 0.05$, 超快代谢型与中速代谢型之间比较: [&] $P < 0.05$ (Bonferroni 检验)。

* $P < 0.05$ among three groups (Kruskal-Wallis test); [#] $P < 0.05$ between ultra-rapid metabolizers and extensive metabolizers groups, [&] $P < 0.05$ between ultra-rapid metabolizers and intermediated metabolizers groups (Bonferroni test)。

超快代谢型、快速代谢型和中速代谢型 3 组之间阿立哌唑的 C/D 值总体存在统计学差异 ($P <$

0.05)。3 组间脱氢阿立哌唑的 C/D 值均无统计学差异。进一步通过 Bonferroni 检验对 3 组进行两两比

较,超快代谢型与中速代谢型之间阿立哌唑 C/D 值存在统计学差异 ($P<0.05$),而超快代谢型与快代谢型、快代谢型与中速代谢型间均无统计学差异。

对阿立哌唑治疗儿童抽动障碍的临床疗效进行分析,结果见表 2。采用 Kruskal-Wallis 检验分析发现,超快代谢型、快速代谢型和中速代谢型 3 组之间治疗后第 4、8 周的 YGTSS 减分率存在显著差异 ($P<0.05$),且第 8 周减分率较第 4 周明显增加。进一步通过 Bonferroni 检验两两比较,超快代谢型与快速代谢型、超快代谢型与中速代谢型两组间的第 4 周 YGTSS 减分率存在统计学差异 ($P<0.05$),而第 8 周 YGTSS 减分率仅超快代谢型与快速代谢型两组间存在统计学差异 ($P<0.05$)。结果表明,CYP2D6 基因多态性能够显著影响阿立哌唑治疗儿童抽动障碍的血药浓度和临床疗效。

2.3 CYP2D6 基因多态性对有效率和不良反应发生率的影响

经过阿立哌唑治疗 8 周后,分别对有效率、不良反应发生率进行统计,结果见表 3。超快代谢型、快速代谢型、中速代谢型组的有效率分别为 36.36%、90.90%、69.57%,3 组间有效率总体存在统计学差异 ($P<0.05$)。进一步通过 Bonferroni 检验两两比较分析,结果超快代谢型与快速代谢型组的有效率有显著差异 ($P<0.05$)。最常见的不良反应是嗜睡(7 例),其次为腹痛(3 例)、恶心(2 例)、镇静(2 例)、体质量增加(1 例)。3 组的不良反应发生率分别为 9.09%、27.27%、34.78%,3 组间总体不良反应发生率无统计学差异,两两比较组间差异无统计学意义,可能与样本量小有关。

表 3 CYP2D6 基因多态性与阿立哌唑治疗有效性和安全性的关系

Table 3 Relationship between CYP2D6 genotype and clinical efficacy, incidence rate of adverse events of ARI

代谢型	有效率/%	不良反应发生率/%
超快代谢	36.36 (4/11) *#	9.09 (1/11)
快速代谢	90.90 (20/22) **	27.27 (6/22)
中速代谢	69.57 (16/23) *	34.78 (8/23)

3 组之间比较: * $P<0.05$ (Kruskal-Wallis 检验); 超快代谢型与快速代谢型之间比较: ** $P<0.05$ (Bonferroni 检验)。

* $P<0.05$ among three groups (Kruskal-Wallis test); ** $P<0.05$ between ultra-rapid and extensive metabolizers groups (Bonferroni test)。

3 讨论

阿立哌唑虽然作为治疗儿童抽动障碍的一线

用药,但既往研究表明抽动障碍发病开始的年龄是 4~6 岁^[17],而 FDA 批准阿立哌唑限于 6~18 岁抽动障碍患儿的治疗,因此目前阿立哌唑的批准适用群体未包含整个抽动障碍发病人群。同时阿立哌唑用于儿童抽动障碍治疗在国内属于超说明书用药,且有效治疗窗范围尚不明确。为保证抽动障碍患儿用药的安全有效,需开展更多的研究来探明阿立哌唑的作用特征和影响因素。

因受到伦理学限制,阿立哌唑在儿童(尤其是低龄儿童)抽动障碍群体中的药动学研究极其稀少。国内外对阿立哌唑在精神障碍疾病儿童或青少年人群中的药动学研究表明,阿立哌唑在体内的药动学过程受多种因素的影响^[18],导致其临床疗效和不良反应均存在较大的个体差异。以往研究表明,CYP2D6 基因多态性是导致阿立哌唑药动学个体差异的重要因素^[19-21]。Suzuki 等^[22]在日本精神分裂症患者中考察了 CYP2D6、CYP3A5、ABCB1 基因多态性对阿立哌唑和脱氢阿立哌唑的血药浓度的影响,结果表明,CYP2D6 基因多态性能够显著影响阿立哌唑的平均浓度剂量比,而对脱氢阿立哌唑的平均浓度剂量比没有影响。李炎等^[23]在 133 例住院患者中研究了 CYP2D6 基因多态性对阿立哌唑的浓度剂量比的影响,结果表明,CYP2D6*2、CYP2D6*41 基因多态性对阿立哌唑的浓度剂量比有显著影响。此外,Zhang 等^[20]采用 Meta 分析对多个阿立哌唑药动学与 CYP2D6 基因多态性之间相关性进行统计分析,结果表明,阿立哌唑血药浓度水平与 CYP2D6 基因多态性存在显著相关性。本研究在不同 CYP2D6 代谢型抽动障碍患儿群体之间考察阿立哌唑血药浓度的差异,结果表明,CYP2D6 基因多态性能够显著影响阿立哌唑在抽动障碍儿童体内的 C/D 值水平,但脱氢阿立哌唑的 C/D 值在 3 组之间并未发现明显的差异,说明 CYP2D6 基因多态性主要影响阿立哌唑的代谢而非脱氢阿立哌唑的消除。

本研究结果表明,CYP2D6 基因多态性对阿立哌唑的临床疗效也有显著影响。患儿口服阿立哌唑治疗第 4、8 周后,不同代谢型患儿之间的 YGTSS 减分率均具有显著差异。同时本研究对阿立哌唑治疗抽动障碍患儿随访至第 8 周的临床疗效进行分析,结果表明不同代谢型第 8 周总体有效率存在显著差异。目前尚无研究考察 CYP2D6 代谢型对阿立哌唑治疗抽动障碍患儿临床疗效的影响。张璇等^[24]在 84 例精神分裂症患者中考察 CYP2D6 基因多态

性对阿立哌唑血药浓度和临床疗效的影响,所有患者接受 4 周阿立哌唑治疗,并在治疗第 0、2、4 周分别进行阳性和阴性症状量表(PANSS)评分,结果表明,CYP2D6 exon I C/T188 位点基因型会影响阿立哌唑的血药浓度/剂量比,且 C/C 型>C/T 型>T/T 型。3 种不同基因型中,给药第 2 周后的临床疗效无显著差异,而给药第 4 周后阿立哌唑疗效差异有统计学意义。王国盛等^[25]在对 53 例精神分裂症患者进行 CYP2D6 exon I C/T100 基因多态性与阿立哌唑疗效相关性分析,发现治疗第 2、4 周末短期疗效有统计学意义,随着时间的延长,第 8 周末无显著差异。以往研究仅考察了单个 CYP2D6 基因位点对阿立哌唑血药浓度和临床疗效的影响,而本研究考察了不同 CYP2D6 代谢型抽动障碍患儿之间口服阿立哌唑治疗后的血药浓度和临床疗效的差异,更具有研究意义和临床应用价值。此外,本研究结果表明不同代谢型之间不良反应发生率无显著差异,该结果可能与本研究样本量小有关。Belmonte 等^[19]认为阿立哌唑治疗不良反应与其血药浓度之间存在直接关系,即血药浓度越高,不良反应发生率越大。未来有望在抽动障碍儿童群体中开展更多有关 CYP2D6 基因多态性与临床疗效、安全性研究,以促进阿立哌唑个体化合理用药。

综上,CYP2D6 基因多态性显著影响阿立哌唑在抽动障碍儿童中的体内药物浓度和临床疗效,提示 CYP2D6 代谢型可作为不同患儿初始给药方案的制定依据。但影响阿立哌唑体内药动学过程的因素很多,仅根据 CYP2D6 基因多态性指导阿立哌唑的给药剂量调整并不一定能够完全达到理想的临床疗效,需结合患儿的代谢型和阿立哌唑血药浓度监测结果实现阿立哌唑在儿童抽动障碍群体中的个体化给药。因收集的病例数有限,未收集到慢代谢型患儿的临床数据,后期可进一步做多中心的研究,扩大研究样本,保证研究结果的可靠性,为阿立哌唑的临床合理使用提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu Z S, Cui Y H, Sun D, *et al.* Current status, diagnosis, and treatment recommendation for tic disorders in China [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 774.
- [2] Xu L L, Zhang C, Zhong M X, *et al.* Role of histidine decarboxylase gene in the pathogenesis of Tourette syndrome [J]. *Brain Behav*, 2022, 12(3): e2511.

- [3] 路晨,郝宏文,廖欣婷,等.儿童抽动障碍致病危险因素的系統评价[J].中国循证医学杂志,2021,21(12): 1407-1415.
- [4] Hsu C J, Wong L C, Lee W T. Immunological dysfunction in Tourette syndrome and related disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 853.
- [5] Augustine F, Singer H S. Merging the pathophysiology and pharmacotherapy of tics [J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, 2018, 8: 595.
- [6] Cox J H, Cavanna A E. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome [J]. *Expert Rev Neurother*, 2021, 21(4): 381-391.
- [7] Roessner V, Eichele H, Stern J S, *et al.* European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: pharmacological treatment [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2022, 31(3): 425-441.
- [8] Casey A B, Canal C E. Classics in chemical neuroscience: Aripiprazole [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(6): 1135-1146.
- [9] Saiz-rodriguez M, Almenara S, Navares-gomez M, *et al.* Effect of the most relevant CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms on the pharmacokinetic parameters of 10 CYP3A substrates [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(4): 1569-1582.
- [10] Soria-chacartegui P, Villapalos-garcia G, Zubiaur P, *et al.* Genetic polymorphisms associated with the pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects of olanzapine, aripiprazole and risperidone [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 711940.
- [11] Kneller L A, Zubiaur P, Koller D, *et al.* Influence of CYP2D6 phenotypes on the pharmacokinetics of aripiprazole and dehydro-Aripiprazole using a physiologically based pharmacokinetic approach [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(12): 1569-1582.
- [12] Haas M, Jakubovski E, Fremer C, *et al.* Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS): Psychometric quality of the gold standard for tic assessment based on the large-scale EMTICS study [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 2(12): 626459.
- [13] Wang S, Wei Y Z, Yang J H, *et al.* The efficacy and safety of aripiprazole for tic disorders in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis [J]. *Psychiatry Res*, 2017, 8(254): 24-32.
- [14] Xin Y Y, Gao L L, Tuo Y L, *et al.* Understanding inter-individual variability in pharmacokinetics/pharmacodynamics of aripiprazole in children with tic disorders: Individualized administration based on physiological development and CYP2D6 genotypes [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1048498.

- [15] Zhang X D, Liu C Q, Zhou S, *et al.* Influence of CYP2D6 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of aripiprazole in healthy Chinese subjects [J]. *Pharmacogenomics*, 2021, 22(4): 213-223.
- [16] Caudle K E, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, *et al.* Standardizing CYP2D6 genotype to phenotype translation: Consensus recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group [J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13: 116-124.
- [17] Bloch M H, Leckman J F. Clinical course of Tourette syndrome [J]. *J Psychosom Res*, 2009, 67(6): 497-501.
- [18] Ding J, Zhang Y, Zhang Y, *et al.* Effects of age, sex, and comedication on the plasma concentrations of olanzapine in Chinese patients with schizophrenia based on therapeutic drug monitoring data [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022, 42(6): 552-559.
- [19] Belmonte C, Ochoa D, Roman M, *et al.* Influence of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms on pharmacokinetics and safety of aripiprazole in healthy volunteers [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(6): 596-605.
- [20] Zhang X D, Xiang Q, Zhao X, *et al.* Association between aripiprazole pharmacokinetics and CYP2D6 phenotypes: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(2): 163-173.
- [21] Food and Drug Administration. Aripiprazole label (2014). [July 1, 2017] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf.
- [22] Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, *et al.* Effects of genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(5): 651-655.
- [23] 李琰, 瞿发林, 汪莉, 等. 阿立哌唑血清药物浓度/剂量比影响因素研究 [J]. 中国药师, 2022, 3(25): 455-457.
- [24] 张璇, 杨叶雅, 齐立国. CYP2D6 基因多态性对阿立哌唑血药浓度及临床疗效的影响 [J]. 中国药房, 2013, 24(18): 1660-1662.
- [25] 王国盛, 赵永红, 张传波. 精神分裂症患者 CYP2D6 基因多态性与阿立哌唑的治疗效应关系研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(1): 107-110.

[责任编辑 解学星]