

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610057955.6

[51] Int. Cl.

C12Q 1/68 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

[43] 公开日 2007年9月5日

[11] 公开号 CN 101029337A

[22] 申请日 2006.3.1

[21] 申请号 200610057955.6

[71] 申请人 北京华安佛医药研究中心有限公司

地址 100026 北京市朝阳区甜水园街6号707室

共同申请人 安徽省生物医学研究所

[72] 发明人 刘平 王玉 洪秀梅 张善春
王滨燕 王燕 徐希平

权利要求书4页 说明书26页

[54] 发明名称

多态性位点基因型预测5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的用途和方法

[57] 摘要

本发明涉及一种通过测定 HTR1A 基因的多态性位点基因型, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的用途和方法。通过检测生物样品中 HTR1A 基因的多态性位点基因型, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效、起效时间、抗抑郁症伴发症状的疗效和性功能障碍的不良反作用效果的用途; 以及一种通过利用多态性分型寡核苷酸检测生物样品中 HTR1A 类受体基因的多态性位点基因型, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效、起效时间、抗抑郁症伴发症状的疗效和性功能障碍的作用效果的方法。本发明可指导医生根据个体遗传差异进行药物选择, 提高临床药物治疗的有效率和临床用药的安全性, 降低药物毒副作用的发生和经济负担。属于医药领域。

1. 通过检测生物样品中 HTR1A 基因的多态性位点基因型, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的用途。

2. 如权利要求 1 所述的用途, 其特征在于: 所述的 HTR1A 基因的多态性位点基因型至少包含选自 C1019G (rs6295)、C/T (rs878567)、A/G (rs6449693) 中的一个或者一个以上的多态性位点, 优选为 C1019G (rs6295) 多态性位点。

3. 如权利要求 1 所述的用途, 其特征在于: 所述的 HTR1A 基因的多态性位点基因型还可以包含选自与上述多态性基因型位点存在连锁不平衡的多态性位点, 以及其他预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的基因多态性位点包括无义突变位点、错义突变位点以及位于基因内含子部位、基因调节部位的多态性位点。

4. 如权利要求 1 所述的用途, 其特征在于: 所述的 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物选自氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明、左旋西酞普兰、万拉法新、米氮平、曲唑酮、度洛西汀、minacipran、噻奈普汀、氯米帕明、阿米替林、多虑平、多塞平、米帕明、丁螺环酮。

5. 如权利要求 4 所述的用途, 其特征在于: 所述的 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物优选为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物, 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明、左旋西酞普兰。

6. 如权利要求 1 所述的用途, 其特征在于: 所述的 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果包括抗抑郁症的疗效、起效时间、抗抑郁症伴发症状的疗效和性功能障碍的不良反应。

7. 如权利要求 6 所述的用途, 其特征在于: 所述的抑郁症伴发症状包括抑郁症伴发的核心症状、抑郁症伴发的迟滞/躯体化症状、抑郁症伴发的睡眠症状、抑郁症伴发的精神焦虑症状和抑郁症伴发的躯体焦虑症状, 尤其指抑郁症伴发的睡眠症状和抑郁症伴发的焦虑症状。

8. 如权利要求 1 所述的用途, 其特征在于:

(1) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效强; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效弱;

(2) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效快; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效慢;

(3) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效强; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效弱;

(4) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较低; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较高。

9. 一种通过利用多态性分型寡核苷酸检测生物样品中 HTR1A 受体基因的多态性位点基因型, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的方法, 该方法包括如下步骤: 1) 利用多态性分型寡核苷酸检测来自个体的生物样品中 HTR1A 基因的多态性位点基因型; 2) 根据所述多态性位点基因型判定 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果。

10. 如权利要求 9 所述的方法, 其特征在于: 所述的多态性分型寡核苷酸是: (1) 等位基因特异性核酸引物, 它能够检测 HTR1A 基因的多态性位点基因型, 或者 (2) 用于检测 HTR1A 基因的多态性位点基因型的寡核苷酸探针, 其能特异地与 HTR1A 基因上的多态性位点的核酸杂交, 优选地, 寡核苷酸探针的长度为 15-50 个核苷酸。

11. 如权利要求 9 所述的方法, 其特征在于: 所述的 HTR1A 基因的多态性位点基因型至少包含选自 C1019G (rs6295)、C/T (rs878567)、A/G (rs6449693) 中的一个或者一个以上的多态性位点, 优选为 C1019G (rs6295) 多态性位点。

12. 如权利要求 9 所述的方法, 其特征在于: 所述的 HTR1A 基因的多态性位点基因型可以包含选自与上述多态性基因型位点存在连锁不平衡的多态性位点, 以及其他预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的基因多态性位点包括无义突变位点、错义突变位点以及位于基因内含子部位、基因调节部位的多态性位点。

13. 如权利要求 9 所述的方法, 其特征在于: 所述的 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物选自氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明、左旋西酞普兰、万拉法新、米氮平、曲唑酮、度洛西汀、minacipran、噻奈普汀、氯米帕明、阿米替林、多虑平、多塞平、米帕明、

丁螺环酮。

14. 如权利要求 13 所述的方法, 其特征在于: 所述的 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物优选为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物, 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物包括氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰、氟伏沙明、左旋西酞普兰。

15. 如权利要求 9 所述的方法, 其特征在于: 所述的 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果包括抗抑郁症的疗效、起效时间、抗抑郁症伴发症状的疗效和性功能障碍的不良反应。

16. 如权利要求 15 所述的方法, 其特征在于: 所述的抑郁症伴发症状包括抑郁症伴发的核心症状、抑郁症伴发的迟滞/躯体化症状、抑郁症伴发的睡眠症状、抑郁症伴发的精神焦虑症状和抑郁症伴发的躯体焦虑症状, 尤其指抑郁症伴发的睡眠症状和抑郁症伴发的焦虑症状。

17. 如权利要求 9 中所述的方法, 其特征在于:

(1) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效强; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效弱;

(2) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效快; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效慢;

(3) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效强; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效弱;

(4) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较低; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较高。

18. 如权利要求 9 所述的方法, 使用包括选自以下的差异核酸分析技术: 聚合酶链反应、PCR-限制性片段长度多态性分析、PCR-等位基因特异性寡核苷酸探针法、PCR-序列

特异寡核苷酸法、序列测定、PCR-序列特异性引物法、PCR-荧光法、PCR 指纹图法、寡核苷酸连接分析、荧光能量共振转移的检测法、生物芯片、核酸芯片、质谱技术、基因扫描、单链构象多态性、变性梯度凝胶电泳、酶或化学错配切割法、和 Taqman 生物检测方法。

19. 权利要求 1、9 中所述的生物样品选自血液样品、体液样品、组织样品和培养细胞，优选的，所述生物样品为血液样品。

多态性位点基因型预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的用途和方法

技术领域

本发明涉及多态性位点基因型预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的用途和方法，特别是至少包含选自 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295)、C/T (rs878567)、A/G (rs6449693) 中的多态性位点来预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的用途和方法，属于医药领域。

背景技术

抑郁症是最常见的精神障碍之一，根据在美国和其它发达国家的调查，抑郁症的终生患病率在女性为 10~25%，在男性为 5~12%，男女比例约为 1:2。我国抑郁症的患病率至少不低于 1% 【《精神病学》.第四版.人民卫生出版社.1994 年】，估计应当在 3%~5%左右。据卫生部统计的数字【Lancet, 2004, 364:18-24】，我国每年大约有 28 万人死于自杀，在这些自杀病人中，有 63%存在各种精神障碍，40%为抑郁症患者。

对于抑郁症的治疗，目前最常用的方法仍然是药物治疗。抗抑郁药效应主要与这类药物对 5-羟色胺 (5-HT) 和去甲肾上腺素 (NE) 系统的作用有关。抗抑郁药种类繁多，主要有以下几类：5-羟色胺再摄取抑制剂；去甲肾上腺素再摄取抑制剂；5-羟色胺/去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂；三环抗抑郁药；其他环类抗抑郁药；单胺氧化酶抑制剂（经典/选择性）；其他无法归类的药物。5-羟色胺再摄取抑制剂中包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) 和同时作用于其他途径的抗抑郁药两类。SSRI 由于其药理活性的高度选择性，临床使用的安全性较好，不良反应较少。抗抑郁药的起效并非即刻性的，一般需要在服药 2~4 周方能出现实质性的临床改善，这给临床治疗选药，疗效判定和换用药物等带来严重的困难。同时，抗抑郁药在起效之前会由于其固有的药理学特性，带来一系列不良反应，包括加重失眠、焦虑、激越，甚至会由于抑郁症临床症状改善时间上的不一致导致一过性自杀危险增加。

目前在临床上最常应用的抗抑郁药是以氟西汀为代表的 SSRI 类药物包括氟西汀 (fluoxetine)、帕罗西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline)、西酞普兰 (citalopram)、氟伏沙明 (fluvoxamine) 和左旋西酞普兰 (escitalopram)。SSRI 的主要作用机制是选择性阻断中枢 5-羟色胺 (5-HT) 神经元突触前膜 5-HT 的再摄取，进而升高突触间隙中可资利用的 5-HT 水

平。长期用药过程中，在服药约 10~14 天左右，会出现某些 5-HT 受体密度/活性改变（如功能下调或上调）。这些受体功能在药物治疗过程中的变化，可能决定了抗抑郁治疗的效果。SSRI 类药物的抗抑郁有效率一般在 50%~70%。其主要不良反应包括：一过性焦虑、失眠、激越加重，胃肠道不良反应，性功能障碍等。由于抗抑郁药并非对于每个抑郁症病人都有良好的疗效，而且存在起效时间上的延搁，但在临床上医生仍只能凭经验选择药物，一般需要治疗观察至少 4~6 周后才能确定所选择药物的治疗是否有效，此后，对于疗效不好的病人再凭借经验换用第二个药物，再观察 4~6 周，所有实际上有大约 30%~40%的病人不能及时得到最佳药物治疗，其后果是延误治疗时间，给病人带来痛苦，导致更多的不良反应，尤其可能因为抑郁症状没有较快较彻底地克服而加重病人的自杀危险性。

除 SSRI 类药物之外，还有一些抗抑郁药或具有抗抑郁作用的其他类药物的抗抑郁疗效也与其对 5-HT 再摄取的抑制作用或经由其他方式影响 5-HT 系统功能有关。这些药物包括（但不限于）：万拉法新（venlafaxine），米氮平（mirtazapine），曲唑酮（trazodone），度洛西汀（duloxetine），minacipran，tianeptine，氯米帕明（clomipramine），阿米替林（amitriptyline），多虑平（doxepine），多塞平（doxepine），米帕明（imipramine），丁螺环酮（buspirone）。

遗传背景不仅可能影响疾病的发生，而且影响药物疗效的个体差异。随着药物遗传学研究的不断深入和发展，在未来抑郁症的药物治疗中，将可能利用遗传学筛查方法，实现因人而异的个体化临床用药目标，有效避免不合理用药、错误用药乃至滥用药物倾向，减少用于治疗药物不良反应的费用，避免无效用药造成的浪费。

药物治疗的有效性和安全性极其重要，很多人在有效性方面属于无效用药，或者疗效较差；而在用药安全性方面，会出现各种不良反应、毒副作用甚至导致死亡。除外药物本身的原因以及患者的性别、年龄、其他疾病相互作用、妊娠、饮食状况和生活环境等，遗传因素在个体化医疗、特别是个体化用药方面起着极其重要的作用。临床上用于预测药物疗效的方法常常仅仅凭借医生的临床经验，严格遵守治疗指南，根据患者常规的临床检查和既往治疗，经验性地选择一种药物治疗，治疗一段时期之后，根据病情变化和相应的检查判断疗效，如果提示疗效不佳或副作用较大时才会考虑调整药物治疗，即改变药物剂量或者联合或更换其它药物治疗。这种预测方法具有明显的滞后性及盲目性，并且不能真正预测某一药物的疗效，更不能给医生选择药物提供准确的个体化信息。因此，基于目前临床药物疗效的预测方法，医生在用药时仍不能根据患者个体差异进行药物及其剂量的选择以及药物的配伍，不能迅速有效地控制或者治疗疾病并且降低或避免毒副作用的发生，而且不同程度地增加患者的痛苦和经济负担。

药物疗效和副作用的个体差异与遗传因素有关。药物遗传多态性表现为药物代谢酶的多态性、药物作用受体的多态性和药物靶标的多态性等。这些多态性的存在可能导致许多药物治疗中药效和不良反应的个体差异【Science, 2000; 287: 1977-1978】【J Clin Invest, 1994; 94: 1872-1882】。

药物基因组学是继人类基因组计划完成之后出现的功能基因组学研究的一个分支，是基于基因多态性的DNA检测手段，如对一些疾病相关基因的单核苷酸多态性（SNP）检测，或对特定药物具有敏感性或抵抗性的患病人群进行SNP检测，能够预测患者将对某一特定的药物产生怎样的反应（疗效或副作用方面等），从而解决药物治疗的安全和有效两个问题，进而优选出最佳的治疗方法，指导医生为患者拟定个体化的给药方案；另外，还有助于减少临床用药不当，提高疗效，降低毒副作用，降低医疗费用，具有极高的社会效益和卫生经济学意义。

SNP是指不同个体间在基因水平上的单核苷酸变异，平均每1000对碱基出现一个SNP，两个无关个体间大约有300万个SNP。SNP在个体化用药上可谓是举足轻重。影响药物有效性的主要因素包括药物前体因代谢而激活，药物与靶细胞的结合能力，药物与药靶的结合和活性，活性药物被代谢、降解和排出；而安全性则取决于药物在体内的代谢、降解和排出环节以及药物在体内的非特异性结合和活性。不同个体在其中每一环节SNP的不同，最终都可能会造成对同一药物反应的差异，有时由于这种个体间遗传学上的差别，同一药物在不同个体内的效果和毒副作用的差异可以达到300倍之多。

已经证实抑郁症与遗传因素存在密切的关系。目前一致认为抑郁症为由遗传和环境交互作用所引起的一类复杂疾病，其中遗传因素决定了某些人具有易感性，在环境因素作用下导致最终疾病的发作。

近年来关于抑郁症的抗抑郁药物疗效的药物基因组学研究较多，主要集中于药物代谢酶基因、与药物作用受体有关的基因、与抑郁症相关的各神经递质的合成、代谢、受体等生物学通路基因。

口服氟西汀经肠道吸收后主要在肝脏代谢，经过CYP450 2D6同功酶代谢生成去甲氟西汀。去甲氟西汀具有与氟西汀类似的药理学活性，但水溶性更强，容易经过肾脏排泄。编码P450酶2D6的基因位于22号常染色体，目前已发现的等位基因从2D6-1到2D6-44。在欧美白人种中，最常见的是2D6-3A、2D6-4A、2D6-4B、2D6-5和2D6-6A。这些突变基因使酶的活性消失，并因此决定为慢代谢表型。中国人慢代谢型主要是2D6基因缺失，慢代谢型频率很低，发生率不到1%。CYP 2D6酶活性的个体差异显然会导致氟西汀等经过CYP

2D6代谢的抗抑郁药的血药浓度的差异。这样也就有可能影响到药物的疗效和不良反应。但是,迄今没有研究发现氟西汀的血药浓度与其抗抑郁临床疗效之间存在肯定的相关性。

5-羟色胺由色氨酸合成。色氨酸通过色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)转为5-羟色氨酸,再在脱羧酶作用下合成5-羟色胺。其在突触间隙的灭活主要通过突触前膜再摄取和被单胺氧化酶氧化。最常见的TPH的变异是两个双等位基因,第7内含子的218(A218C)和779(A779C)的多态性,它们呈现显著的连锁不平衡。研究发现,具有TPH第7内含子218 A等位基因纯合子的抑郁症患者采用氟伏沙明治疗疗效较差【Mol Psychiatry. 2001 Sep;6(5):586-92】。另一项研究表明,具有TPH第7内含子218 A等位基因纯合子和杂合子的抑郁症患者采用帕罗西汀治疗疗效较差【Eur Neuropsychopharmacol. 2001 Oct;11(5):375-80】。

由于存在药物反应的个体差异,医生选药时无法量体裁衣地进行药物选择和药物配伍,不能提高药物疗效并且降低毒副作用的发生,由此可能延误治疗时机,造成患者经济损失。因此迫切需要医生特别在选择降糖药时能够根据患者对特定的药物产生的反应选出最佳的治疗方法,指导医生为患者拟定个体化的给药方案。

发明内容

本发明要解决的技术问题是:提供通过检测生物样品中5-羟色胺受体基因(HTR1A基因)的多态性位点基因型,预测5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的用途。

本发明要解决的另一个技术问题是:克服临床选择5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的盲目性,为个体化用药提供一种预测5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的方法,通过测定HTR1A基因的多态性位点基因型来预测5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果。

为实现上述目的,本发明采用以下技术方案:

本发明的一个方面,涉及通过检测生物样品中HTR1A基因的多态性位点基因型,预测5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的用途。

其中,所述的HTR1A基因的多态性位点基因型至少包含选自C1019G(rs6295)、C/T(rs878567)、A/G(rs6449693)中的多态性位点,还可以包含选自与上述多态性基因型位点存在连锁不平衡的多态性位点,以及其他预测5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的基因多态性位点,包括无义突变位点、错义突变位点以及位于基因内含子部位、基因调节部位的多态性位点。优选为C1019G(rs6259)多态性位点。

本发明中的5-羟色胺再摄取抑制剂包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)以及

通过 5-HT 再摄取的抑制作用或其他方式影响 5-HT 系统功能有关的其他抗抑郁药或具有抗抑郁作用的其他类药物, 这些药物包括(但不限于): 氟西汀(fluoxetine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、西酞普兰(citalopram)、氟伏沙明(flvoxamine)、左旋西酞普兰(escitalopram)、万拉法新(venlafaxine)、米氮平(mirtazapine)、曲唑酮(trazodone)、度洛西汀(duloxetine)、minacipran、tianeptine、氯米帕明(clomipramine)、阿米替林(amitriptyline)、多虑平(doxepine)、多塞平(doxepine)、米帕明(imipramine)、丁螺环酮(buspirone)。本发明优选为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)。本发明中的 SSRI 类药物选自氟西汀(fluoxetine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、西酞普兰(citalopram)、氟伏沙明(flvoxamine)和左旋西酞普兰(escitalopram)。

本发明中 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果主要为抗抑郁症的疗效、起效时间、抗抑郁症伴发症状的疗效和性功能障碍的不良反应。其中, 抑郁症伴发症状包括抑郁症伴发的核心症状、抑郁症伴发的迟滞/躯体化症状、抑郁症伴发的睡眠症状、抑郁症伴发的精神焦虑症状和抑郁症伴发的躯体焦虑症状, 尤其指抑郁症伴发的睡眠症状和抑郁症伴发的焦虑症状。本发明中的睡眠症状尤其包括失眠。本发明中的性功能障碍包括性高潮延迟或缺乏, 性欲减退等。具体的, 当:

(1) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效强; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效弱;

(2) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效快; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效慢;

(3) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效强; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效弱;

(4) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较低; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型

时，预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较高。

本发明的另一个方面涉及通过检测生物样品中 HTR1A 基因的多态性位点基因型，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的方法。

该方法通过采集个体的生物样本，测定个体 HTR1A 基因的多态性位点基因型，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果。

该方法包括如下步骤：1) 利用多态性分型寡核苷酸检测来自个体的生物样品中 HTR1A 基因的多态性位点基因型；2) 根据所述多态性位点基因型判定 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果。

采取的多态性分型寡核苷酸是：(1) 等位基因特异性核酸引物，它能够检测 HTR1A 基因的多态性位点基因型，或者 (2) 用于检测 HTR1A 基因的多态性位点基因型的寡核苷酸探针，其能特异地与 HTR1A 基因上的多态性位点的核酸杂交，优选地，寡核苷酸探针的长度为 15-50 个核苷酸。

其中，HTR1A 基因的多态性基因型至少包含选自 C1019G (rs6295)、C/T (rs878567)、A/G (rs6449693) 中的多态性位点，还可以包含选自与上述多态性基因型位点存在连锁不平衡的多态性位点，以及其他预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的基因多态性位点，包括无义突变位点、错义突变位点以及位于基因内含子部位、基因调节部位的多态性位点。优选为 C1019G (rs6295) 多态性位点。

本发明中的 5-羟色胺再摄取抑制剂包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 以及通过 5-HT 再摄取的抑制作用或其他方式影响 5-HT 系统功能有关的其他抗抑郁药或具有抗抑郁作用的其他类药物，这些药物包括 (但不限于)：氟西汀 (fluoxetine)、帕罗西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline)、西酞普兰 (citalopram)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、左旋西酞普兰 (escitalopram)、万拉法新 (venlafaxine)、米氮平 (mirtazapine)、曲唑酮 (trazodone)、度洛西汀 (duloxetine)、minacipran、tianeptine、氯米帕明 (clomipramine)、阿米替林 (amitriptyline)、多虑平 (doxepine)、多塞平 (doxepine)、米帕明 (imipramine)、丁螺环酮 (buspirone)。本发明优选为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)。本发明中的 SSRI 类药物选自氟西汀 (fluoxetine)、帕罗西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline)、西酞普兰 (citalopram)、氟伏沙明 (fluvoxamine) 和左旋西酞普兰 (escitalopram)。

本发明中 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果主要为抗抑郁症的疗效、起效时间、抗抑郁症伴发症状的疗效和性功能障碍的不良反应。其中，抑郁症伴发症状包括抑郁症伴发的核心症状、抑郁症伴发的迟滞/躯体化症状、抑郁症伴发的睡眠症状、抑郁症伴发的精

神焦虑症状和抑郁症伴发的躯体焦虑症状，尤其指抑郁症伴发的睡眠症状和抑郁症伴发的焦虑症状。本发明中的睡眠障碍尤其包括失眠。本发明中的性功能障碍包括性高潮延迟或缺乏，性欲减退等。具体的，当：

(1) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效强；所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效弱；

(2) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效快；所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效慢；

(3) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效强；所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效弱；

(4) 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时，预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较低；所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较高。

本发明中为确认基因多态性与抗抑郁药物疗效之间的关系，采用两种互相关联但又不尽相同的疗效评定方法作为研究的主要疗效变量。主要疗效变量采用 Hamilton 抑郁量表 (HAMD) 总分。具体的总体疗效判定方法为：

- 1) 临床缓解：定义为抗抑郁药治疗结束时 HAMD 总分小于或等于 7 分；
- 2) 临床有效：定义为治疗结束时 HAMD 总分较基线总分相对下降值大于或等于 50%。

评价抗抑郁药起效时间快慢与 HTR1A 基因多态性的关系，主要评价指标为治疗第 1、第 2 周、第 4 周 HAMD 总分有效率的比较。第 1, 2 周采用减分率 30%作为有效；第 4 周采用减分率 50%作为有效。

另外，本发明中评价了 HAMD 各种因子评分及其治疗过程中的减分与 HTR1A 基因型之间的关系。HAMD 各种因子减分以治疗后得分与基线值的差值表示。减分大于或等

于基线评分均值的 50%作为临床有效域值。这些因子包括：1) Maier 症状因子（即核心症状因子，HAMD 条目 1, 2, 7, 8, 9, 10); 2) 迟滞/躯体化症状因子（HAMD 条目 1, 7, 8, 14); 3) 睡眠症状因子（HAMD 条目 4, 5, 6); 4) 精神焦虑因子（HAMD 条目 9, 10); 5) 躯体焦虑因子（HAMD 条目 11, 12, 13)。(见表 1 HAMD 量表)

评价抗抑郁药治疗过程中出现的性功能障碍发生率与 HTR1A 基因型之间的关系。不良反应定义为 TESS 量表相应条目（条目 34, 35），治疗过程中评分与基线 TESS 评分相比增加 1 分或以上。

本发明所述的方法，可以使用包括选自以下的差异核酸分析技术：聚合酶链反应（PCR）、聚合酶链反应—限制性片段长度多态性（PCR-RFLP）、PCR-等位基因特异性寡核苷酸探针法（PCR-allele specific oligonucleotide, PCR-ASO）、PCR-顺序特异寡核苷酸法（PCR-SSO, sequence specific oligonucleotide）、序列测定、PCR-序列特异性引物法（PCR-SSP, sequence specific primer）、PCR-荧光法、PCR 指纹图法（PCR-fingerprints）、寡核苷酸连接分析、荧光能量共振转移的检测法、生物芯片、核酸芯片、质谱技术、基因扫描、单链构象多态性（SSCP）、变性梯度凝胶电泳、酶或化学错配切割法、Taqman 生物检测方法，或选自试剂盒、试纸检测载体中的一种。

PCR、PCR-RFLP、生物芯片、序列测定、基因扫描基因型检测方法是本领域技术人员常规使用的方法。Taqman 技术是一种运用荧光技术进行实时定量 PCR 的方法。生物芯片是指采用岛原位合成或微量点样等方法，将大量生物大分子比如核酸片段、多肽分子甚至组织切片、细胞等生物样品有序地固化于支持物（如玻片、硅片、聚丙烯酰胺凝胶、尼龙膜等载体）的表面，组成密集二维分子排列，然后与已标记的待测生物样品中靶分子杂交，通过特定的仪器如激光共聚焦扫描仪或电荷偶联摄影相机（CCD）对杂交信号的强度进行快速、并行、高效地检测分析，从而判断样品中靶分子的数量或质量。其中优选的检测方法为 PCR、PCR-RFLP、Taqman 技术、生物芯片、核酸芯片或者试剂盒。本发明对于多态性位点基因型的检测方法的说明并非对于检测方法的限定，任何本领域技术人员采用常规的生物技术方法通过检测本发明的多态性位点基因型来预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果均属于本发明内容，还可以进一步包括采用常规的生物技术方法通过检测本发明的多态性位点功能型基因型的转录和表达产物的差异间接反映相关联的多态性位点来预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的药效。

本发明的用途和方法中所述的生物样品选自：血液样品、体液样品、组织样品和培养细胞，优选的，所述样品为血液样品。其中血液样品包括外周血细胞、白细胞、血

清等，体液样品包括尿液、唾液、组织液、脑脊液、体腔渗出液等，组织样品包括口腔粘膜拭子、毛发、皮肤、活检组织、组织样分泌物、排泄物样本等。

5-HTR1A受体（5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A）分为位于5-HT突触前神经元细胞体上的自身受体和位于突触后膜上的效应器受体。当神经冲动到来时，5-HT释放到突触间隙中，作用于突触后膜上的各种受体，发挥各种生理学作用。位于突触前膜的5-HT转运体（5HTT）将5-HT从突触间隙中“再摄取”到突触前神经元中，重新储存在囊泡中，等待下一次神经冲动释放。同时，释放到突触间隙的5-HT与突触前膜上的5-HTR1A受体结合，激活该受体，导致突触前神经元处于超极化，中断神经冲动的持续作用，停止5-HT的释放过程。因此，5-HTR1A受体在5-HT释放过程中起到负反馈调节作用。显然，这个受体的功能变化能够对5-HT系统功能产生显著的影响。在抑郁症病人，突触前5-HTR1A受体功能处于相对功能亢进状态，导致5-HT功能的相对不足。在5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药存在的情况下，5-HT释放量并没有显著增加。但由于5-HT从突触间隙向突触前神经元转运的过程受到阻断，因此，5-HT在突触间隙存在的时间延长，对突触前后的各种受体的作用随之增强。在5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药（或其他作用于5-HT系统的抗抑郁药）长期存在的情况下，由于5-HT在突触间隙中长期处于较高的水平，其对5-HT各种受体的作用也就出现了一系列变化。主要的受体功能变化就是功能的下调和上调。比较一致的发现是，在长期抗抑郁药作用下，突触后膜5-HT_{2a}，5-HT_{2c}受体功能下调，而突触后膜5-HTR1A受体功能在前两种受体功能下调的共同作用下出现功能上调。相反，突触前膜5-HTR1A受体功能则出现下调。可以预见的是，在这种变化出现后，由于5-HTR1A受体在5-HT作用下所产生的对5-HT释放的负反馈调节作用“失效”或“减弱”，因此，5-HT在突触间隙中的水平才有可能持续处于比较高的状态。由此，5-HT系统功能在一种比较高的5-HT水平上达到另一个层面的动态平衡，此时，临床上出现抗抑郁效应。

5-HT₁受体至少有5种类型：5-HT_{1A}、5-HT_{1B}（以前称为5-HT_{1Db}）、5-HT_{1D}（以前称为5-HT_{1Da}）、5-HT_{1E}和5-HT_{1F}。这些受体都是由七个亚基组成的跨膜蛋白质，与G蛋白偶联（通过G_i或G_o亚基）。编码5-HTR1A受体的各种基因都没有内含子。这些蛋白质由365~422个氨基酸组成，其中有40%的氨基酸是相同的。这些受体都抑制腺苷酸环化酶（这与其在受5-HT激活时产生胞膜超极化相一致）。

HTR1A受体基因位于人类染色体5q11.2-q13，基因ID为3350，由2190个碱基对组成，编码422个氨基酸。常见的单核苷酸多态性（SNP）位点可以位于基因的外显子、内含

子部位和非编码区部位如调节序列部位，优选为能改变编码的氨基酸序列的外显子部位的多态性位点或者位于基因调节序列的多态性位点。。

本发明涉及的研究发现： HTR1A基因的多态性位点表现为但不限于以下形式：C1019G（rs6295）、C/T（rs878567）、A/G（rs6449693）。HTR1A的多态性位点基因型，尤其是位于外显子部位的能够影响到相应编码氨基酸序列的多态性位点，或者是位于基因调节序列部位的多态性位点基因型，常常会影响HTR1A基因编码产物的功能、活性或者表达量，因此直接或者间接影响到5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果。即通过测定HTR1A的多态性位点基因型，可以预测5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果。HTR1A基因的多态性位点基因型，作为预测5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果的指示系统之一，可以指示HTR1A基因多态性对应的基因编码产物的表达情况包括活性、功能状态以及表达数量，作为新药的功能靶点，可以指导新型抗抑郁药物的研发。

在已知 HTR1A 基因的优选为 C1019G（rs6295）的多态性情况下，抑郁症患者经 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物治疗后，在服药 6 周后，比较 HTR1A 基因的多态性位点基因型为 GG（rs6295）纯合突变型的个体与基因型为 CG（rs6295）杂合型或者基因型为 CC（rs6295）纯合野生型的个体之间的抗抑郁症药物的疗效，结果提示 HTR1A 基因的 C1019G（rs6295）多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效强；所述的 HTR1A 基因的 C1019G（rs6295）多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效弱。

本发明人的研究又发现，比较 HTR1A 基因的 C1019G（rs6295）多态性位点基因型为 GG 纯合突变型个体、CG 杂合型个体和 CC 纯合野生型个体之间的 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的起效时间，结果提示 HTR1A 基因的 C1019G（rs6295）多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效快；所述的 HTR1A 基因的 C1019G（rs6295）多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效慢。

本发明人进一步按照 HAMD 的各种因子评分及其在治疗过程中的减分情况进一步分析 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的抗抑郁症的疗效尤其是抗抑郁症伴发的各种症状的疗效与 HTR1A 多态性位点基因型之间的关系。在已知 HTR1A 基因的 C1019G（rs6295）多态性位点基因型情况下，比较 HTR1A 基因的多态性位点基因型为 GG（rs6295）纯合突变型的个体与基因型为 CG（rs6295）杂合型或者基因型为 CC（rs6295）纯合野生型的个体之间的

抗抑郁症药物的疗效，结果提示 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效强；所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效弱。

本发明人再一步分析 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物治疗所致的不良反应与 HTR1A 多态性位点基因型之间的关系。在已知 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型情况下，比较 HTR1A 基因的多态性位点基因型为 GG (rs6295) 纯合突变型的个体与基因型为 CG (rs6295) 杂合型或者基因型为 CC (rs6295) 纯合野生型的个体之间的 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症药物的不良反应，结果提示 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时，预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较低；所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较高。

本发明中所述的 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果为抗抑郁症的疗效、起效时间、抗抑郁症伴发症状的疗效和性功能障碍的不良反应。

本发明中所述的抑郁症伴发症状包括抑郁症伴发的核心症状、抑郁症伴发的迟滞/躯体化症状、抑郁症伴发的睡眠症状、抑郁症伴发的精神焦虑症状和抑郁症伴发的躯体焦虑症状，尤其指抑郁症伴发的睡眠症状和抑郁症伴发的焦虑症状。

本发明的优点是：本发明提供了利用功能基因预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果的一种用途和方法，可作为 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果的指示系统，通过测定 HTR1A 基因的多态性位点基因型，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果。根据本发明提供的用途和方法，测定 HTR1A 基因的多态性位点基因型，便于医生在用药时根据个体差异进行药物疗效、起效时间和不良反应的预测，进一步可以因此选择药物，进行个体化医疗，提高了临床用药和治疗的有效率与安全性，降低了发生毒副作用的风险和经济负担。应用这类功能基因多态性的发明成果，对今后更加经济有效地指导 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的临床选药、预测用药疗效和指导新药研制具有产业与服务的应用价值。

下面结合具体实施方式对本发明作进一步说明，凡是依照本发明公开内容所作出的本领域的等同替换，均属于本发明的保护范围。

具体实施方式

实施例 1：测定 HTR1A 基因的 C1019G (dsSNP ID: rs6295) 多态性位点基因型并预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果

(一) 测定 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型：

(1) 提取宿主细胞的基因组 DNA：

(a) 在全血中加入 30ml 红细胞裂解液，缓慢摇匀，室温静置 10 分钟，期间，摇动数次，彻底裂解红细胞；

(b) 于 4℃、2000 转/分离心 10 分钟，去上清，将沉淀之白细胞在旋转震荡器上打散，加蛋白酶 40ul、RNA 酶 50ul，摇匀，加白细胞裂解液置 15ml，混匀 37℃水浴 20 分钟后取出，置冷水中；

(c) 加冷的蛋白沉淀液 4ml，混匀后放在-20℃冰箱 5 分钟，取出于 4℃、3000 转/分离心 10 分钟。将上清液倒入已加好 15 ml 异丙醇的 50ml 离心管中缓慢摇动数次，至 DNA 絮状物析出；

(d) 将析出的 DNA 絮状物移至另一 1.5ml 离心管中，加入 0.5ml 75%乙醇洗沉淀，弃去乙醇，室温空气干燥；

(e) 加 DNA 水化液 1.5 ml，置摇床，摇动过夜，备用；

(f) DNA 浓度的测定采用紫外分光光度法，分别测定 260nm 及 280nm 两个波长下的 OD 值，以 OD_{260nm}×50 所得值为 DNA 浓度。并以 OD_{260nm}/OD_{280nm} 比值估计 DNA 纯度；

(2) 使用 Taqman 方法检测 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型：

(a) 用 PCR 仪扩增 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点及其侧翼序列，在 5ul PCR 反应体系中含有基因组 DNA 10ng，2.5 ul 的 Taqman 2×Universal PCR Master Mix No AmpErase UNG (组成成份包括：AmpliTaq Gold DNA Polymerase, dNTPs with Dntp, Passive Reference ,已优化的缓冲液)，及 0.72 uM 的正向引物，0.72uM 的反向引物及两段带荧光报告基团的等位基因特异性探针各 0.16uM。

引物序列为：

正向引物：5' - TGTTGTCGTCGTTGTTTCGTTT-3'

反向引物：5' - CAATTATTGCTAATTGATGGAAGAAGACCG -3'

等位基因特异性探针的序列为：

VIC-5' - AGTGTGTCTTCGTTTTTA-3'-NFQ,

对应于“G”等位基因, 携带 VIC 荧光报告基因。

FAM-5' - AGTGTGTCTTCCTTTTTA - 3'-NFQ

对应于“C”等位基因, 携带 FAM 荧光报告基因。

PCR 反应条件:

95°C 10 min, 1 个循环; 92°C 15s, 60°C 1min, 50 个循环。

(b) 在 7900 型荧光定量 PCR 仪上检测荧光信息

将完成 PCR 反应的 PCR 板放入 7900 型荧光定量 PCR 仪上, 选用“Allelic Discrimination”程序, 进行扫描与结果的判断:

发出 FAM 荧光者的基因型为 CC (rs6295) 纯合野生型;

发出 VIC 荧光者的基因型为 GG (rs6295) 纯合突变型;

发出两种荧光者的基因型为 CG (rs6295) 杂合型。

(二) 预测药效:

HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效强; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效弱。

所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效快; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效慢。

所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效强; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效弱。

所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较低; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较高。

本实施例中, 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果包括抗抑郁症的疗效、起效时

间、抗抑郁症伴发症状的疗效和性功能障碍的不良反应。

本实施例中所述的抑郁症伴发症状包括抑郁症伴发的核心症状、抑郁症伴发的迟滞/躯体化症状、抑郁症伴发的睡眠症状、抑郁症伴发的精神焦虑症状和抑郁症伴发的躯体焦虑症状，尤其指抑郁症伴发的睡眠症状和抑郁症伴发的焦虑症状。

本实施例中，5-羟色胺再摄取抑制剂类药物为氟西汀或帕罗西汀。但是本发明的结果并不限于某一种5-羟色胺再摄取抑制剂类药物。本领域技术人员可以将本发明中的实施例结果推广到任何一种5-羟色胺再摄取抑制剂类药物，尤其是选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类药物，并且还可以根据相似的药理作用机制等将本发明的结果推广到其他通过与5-HT神经递质通路相关联而起作用的其他药物或者药物组合物，尤其是可以根据常识将本发明的结果合理推广到与5-HT受体有作用的其他药物组合物。

以上结果通过流行病学研究验证，先将抑郁症个体按照HTR1A C1019G (rs6295)的多态性位点基因型分为三组：CC (rs6295) 纯合野生型组、CG (rs6295) 杂合型组和GG (rs6295) 纯合突变型组，服用5-羟色胺再摄取抑制剂类药物氟西汀治疗42天，分别利用HAMD治疗前后的得分进行临床疗效的评价，本研究中的主要疗效指标分别定义如下：

临床缓解：HAMD总分在治疗结束时 ≤ 7 分；

临床有效：治疗结束时HAMD总分相对于治疗前HAMD总分下降 $\geq 50\%$ ；

17项HAMD量表评分标准如表1所示。

表1 汉密尔顿抑郁量表(HAMD)

条 目	评 分				
1. 抑郁的心境	0	1	2	3	4
2. 罪恶感	0	1	2	3	4
3. 自杀	0	1	2	3	4
4. 早段失眠	0	1	2		
5. 中段失眠	0	1	2		
6. 末段失眠	0	1	2		
7. 工作和兴趣	0	1	2	3	4
8. 迟滞	0	1	2	3	4
9. 激越	0	1	2	3	4
10. 精神性焦虑	0	1	2	3	4
11. 躯体性焦虑	0	1	2	3	4
12. 胃肠系统的症状	0	1	2		
13. 全身症状	0	1	2		
14. 性欲减退	0	1	2		
15. 疑病症	0	1	2	3	4
16. 体重减轻	0	1	2		
17. 自知力	0	1	2		

比较HTR1A基因的C1019G (rs6295) 多态性位点的CC纯合野生型、CG杂合型和GG纯合突变型人群服用氟西汀后的临床缓解率和临床有效率, 采用logistic回归分析, 结果如表2所示, GG纯合突变型人群的临床缓解率为65%, CG杂合型人群的临床缓解率为55.9%, CC纯合野生型人群的临床缓解率为40.7%, 三者之间有一定区别, 可以看到, 携有G突变等位基因的个体 (GG纯合突变型和CG杂合型) 服用氟西汀后的临床缓解率高于CC纯合野

生型个体。GG纯合突变型人群的临床有效率为80%，CG杂合型人群的临床有效率为79.5%，CC纯合野生型人群的临床有效率为66.4%，三者之间有一定区别，可以看到，携有G突变等位基因的个体服用氟西汀后的临床有效率高于CC纯合野生型个体。因此，结果表明携有G突变等位基因的个体服用氟西汀后的抗抑郁效果明显比CC纯合野生型个体好，即HTR1A C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为GG纯合突变型和CG杂合型的个体服用氟西汀的抗抑郁效果显著优于CC纯合野生型。

表2 HTR1A C1019G (rs6295) 的各多态性位点基因型
与5-羟色胺再摄取抑制剂类药物疗效的关系

基因型*	有效	无效	合计	Logistic 回归分析	
	N (%)	N (%)	N (%)	OR#	P#
相对有效率 a					
CC	93 (66.4)	47 (33.6)	140 (51.5)		
CG	89 (79.5)	23 (20.5)	112 (41.2)	1.956	0.0228
GG	16 (80.0)	4 (20.0)	20 (7.3)	2.022	0.2305
合计	198 (72.8)	74 (27.2)	272		
缓解率 b					
CC	57 (40.7)	83 (59.3)	140 (51.5)		
CG	66 (58.9)	46 (41.1)	112 (41.2)	2.089	0.0043
GG	13 (65.0)	7 (35.0)	20 (7.3)	2.704	0.0464
合计	136 (50.0)	136 (50.0)	272		

注：*基因型：CC，代表HTR1A C1019G (rs6295) 纯合野生型；CG，代表HTR1A C1019G (rs6295) 杂合型；GG，代表HTR1A C1019G (rs6295) 纯合突变型。

校正因素：研究中心/研究者，基线HAMD总分，性别，本次病程，既往抗抑郁药物治疗史，合并用药，是否复发抑郁症。

a 临床相对有效：HAMD治疗后得分相对于治疗前基线分下降 $\geq 50\%$ ；

b 临床缓解：HAMD总分在治疗结束时 ≤ 7 分。

由上述结果得知，HTR1A基因的C1019G (rs6295) 多态性位点基因型的杂合型组的人群和纯合突变型组的人群疗效均与野生型组的人群疗效有差异，方向一致，疗效结果判定相近，而且纯合突变型在中国人群中发生率较低（从表2中可见，GG纯合突变型的发生率仅为7.3%），因此我们将杂合型和纯合突变型个体合并成组后与野生型组进行了组间比较，结果如表3所示，抑郁症人群服用氟西汀的缓解率为50.0%，而携有G突

变等位基因的人群（GG 纯合突变型和 CG 杂合型）的缓解率为 59.8%，CC 纯合野生型人群的相对有效率为 40.7%，二者之间的差别有显著性（ $p=0.0017$ ）。抑郁症人群服用氟西汀的临床有效率为 72.8%，而携带 G 突变等位基因的人群（GG 纯合突变型和 CG 杂合型）人群的临床有效率为 79.5%，CC 纯合野生型人群的临床有效率为 66.4%，二者之间的差别有显著性（ $p=0.0159$ ）。即携带 HTR1A 基因的 C1019G（rs6295）多态性位点 G 突变等位基因的人群（GG 纯合突变型和 CG 杂合型）与 CC 纯合野生型人群相比较，服用氟西汀后的临床缓解率和临床有效率均较高，即携带 HTR1A 基因的 C1019G（rs6295）多态性位点 G 突变等位基因的人群（CG 杂合型和 GG 纯合突变型），对于 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的抗抑郁疗效较好；HTR1A 基因的 C1019G（rs6295）多态性位点基因型为 CC 纯合野生型个体，对于 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的抗抑郁疗效较差。

表 3 HTR1A C1019G（rs6295）的各多态性位点基因型
与 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物疗效的关系

基因型*	有效	无效	合计	Logistic 回归分析	
	N (%)	N (%)	N (%)	OR#	P#
有效率 a					
CC	93 (66.4)	47 (33.6)	140 (51.5)		
CG+GG	105 (79.5)	27 (20.5)	132	1.965	0.0159
合计	198 (72.8)	74 (27.2)	272		
缓解率 b					
CC	57 (40.7)	83 (59.3)	140 (51.5)		
CG+GG	79 (59.8)	53 (40.2)	132 (48.5)	2.170	0.0017
合计	136 (50.0)	136 (50.0)	272		

注：*基因型：CC，代表 HTR1A C1019G（rs6295）纯合野生型；CG，代表 HTR1A C1019G（rs6295）杂合型；GG，代表 HTR1A C1019G（rs6295）合突变型。

校正因素：研究中心/研究者，基线 HAMD 总分，性别，本次病程，既往抗抑郁药物治疗史，合并用药，是否复发抑郁症。

a 临床相对有效：HAMD 治疗后得分相对于治疗前基线分下降 $\geq 50\%$ ；

b 临床缓解：HAMD 总分在治疗结束时 ≤ 7 分。

我们进一步分析 HTR1A 基因的 C1019G（rs6295）多态性位点基因型与服用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的起效时间之间的关系，采用生存分析方法，分别定义起效标准为：1) 临床缓解：抗抑郁药治疗结束时 HAMD 总分小于或等于 7 分；2) 临床有效：治疗结束

时 HAMD 总分较基线总分相对下降值大于或等于 50%。其中删失值均为失访或者研究工作结束还未观察到起效的受试者，完全数据为可以观察到起效的受试者。采用 COX 比例风险模型的回归分析，以 CC 纯合野生型组为参照，由于 GG 纯合突变型人群比例较少 (7.3%)，而且 CG 杂合型和 GG 纯合突变型人群的统计结果方向一致 (数据未提供)，故将 CG 杂合型和 GG 纯合突变型人群合并为一组进行分析，结果如表 4 所示，当以临床缓解为起效标准时，得到 CG+GG 基因型的危险比 (hazard ratio) 为 1.369，P 值 < 0.01，有显著的统计学意义；当以临床有效为起效标准时，得到 CG+GG 基因型的危险比 (hazard ratio) 为 1.318，P 值 < 0.01，同样具有显著的统计学意义。说明 CG 杂合型和 GG 纯合突变型的个体与 CC 纯合野生型个体相比，服用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的起效时间较短，即起效较快。即当 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和 CG 杂合型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效快；当 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效慢。

表 4 HTR1A C1019G (rs6295) 的各多态性位点基因型
与 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物治疗起效时间的分析

基因型*	参数估计	标准误	COX 比例风险模型的回归分析	
			χ^2 #	P#
CG+GG b	0.24517	0.11073	7.8145	1.318 ^a
CG+GG a	0.31388	0.10605	8.7603	1.369 ^b

注：*基因型：CC，代表 HTR1A C1019G (rs6295) 纯合野生型；CG，代表 HTR1A C1019G (rs6295) 杂合型；GG，代表 HTR1A C1019G (rs6295) 纯合突变型。

校正因素：研究中心/研究者，基线 HAMD 总分，性别，本次病程，既往抗抑郁药物治疗史，合并用药，是否复发抑郁症。

a 以临床有效为起效标准：治疗结束时 HAMD 总分较基线总分相对下降值大于或等于 50%；

b 以临床缓解为起效标准：抗抑郁药治疗结束时 HAMD 总分小于或等于 7 分。

为进一步分析不同基因型病人氟西汀治疗过程中抑郁症各个症状群好转程度的差异，我们对 HAMD 按照文献报道的方法，以氟西汀治疗前后的 HAMD 各因子的减分值作为疗效评价的指标进行不同基因型组之间的比较，分析不同的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型与 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物氟西汀治疗过程中抑郁症伴随的各种症状的疗效分析。

各因子定义如下：(参见表 1 的 HAMD 量表)

Maier 症状因子 (即核心症状因子，HAMD 条目 1, 2, 7, 8, 9, 10)

迟滞/躯体化症状因子 (HAMD 条目 1, 7, 8, 14)

睡眠症状因子 (HAMD 条目 4, 5, 6)

精神焦虑因子 (HAMD 条目 9, 10)

躯体焦虑因子 (HAMD 条目 11, 12, 13)

其中 Maier 症状因子即为抑郁症核心症状因子。

结果如表 5 所示: HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点的不同基因型人群, 服用 5-羟色胺类药物氟西汀后针对抑郁症伴发症状, 特别是抑郁症伴发核心症状、抑郁症伴发迟滞/躯体化症状、抑郁症伴发睡眠症状、抑郁症伴发精神焦虑症状和抑郁症伴发躯体焦虑症状等的疗效有区别, HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CG 杂合型和 GG 纯合突变型两组病人服用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物后对于抑郁症伴发症状的疗效均较 CC 纯合野生型病人组好, 由于纯合突变型在中国人群中发生率较低, 因此我们将杂合型和纯合突变型个体合并一组后与野生型组进行了组间比较, 上述不同基因型之间的疗效差别更加明显, 经过统计学检验差别有显著性。

综合以上研究结果, HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型与 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效密切相关, 当所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 GG 纯合突变型和/或 CG 杂合型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效强; 所述的 HTR1A 基因的 C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时, 预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效弱。其中抑郁症伴发症状尤其包括但不限于抑郁症伴发的核心症状、抑郁症伴发的迟滞/躯体化症状、抑郁症伴发的睡眠症状、抑郁症伴发的精神焦虑症状和抑郁症伴发的躯体焦虑症状, 尤其指抑郁症伴发的睡眠症状和抑郁症伴发的焦虑症状。

表 5 HTR1A C1019G (rs6295) 的各多态性位点基因型
与 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物治疗前后 HAMD 各种因子减分比较

基因型*	例数 (%)	迟滞/躯体化症状因子			睡眠因子			精神焦虑因子		
		mean±SD	β #	p #	mean±SD	β #	p #	mean±SD	β #	p #
CC	140 (51.5)	0.93±0.56			0.51±0.45			0.63±0.60		
CG	112 (41.2)	1.09±0.89	0.055	0.092	0.65±0.34	0.081	0.057	0.89±0.71	0.124	0.022
GG	20 (7.3)	1.16±0.61	0.117	0.044	0.68±0.41	0.023	0.078	0.91±0.72	0.117	0.087
CG+GG	132 (48.5)	1.11±0.67	0.051	0.041	0.66±0.55	0.098	0.048	0.89±0.70	0.141	0.011

表5 HTR1A C1019G (rs6295) 的各多态性位点基因型
与5-羟色胺再摄取抑制剂类药物治疗前后HAMD各种因子减分比较(续前)

基因型*	例数 (%)	躯体焦虑因子			核心症状因子 (Maier 因子)		
		mean±SD	$\beta^{\#}$	$p^{\#}$	mean±SD	$\beta^{\#}$	$p^{\#}$
CC	140 (51.5)	0.54±0.49			1.02±0.52		
CG	112 (41.2)	0.68±0.53	0.122	0.005	1.18±0.43	0.183	0.047
GG	20 (7.3)	0.75±0.50	0.229	0.006	1.21±0.51	0.175	0.085
CG+GG	132 (48.5)	0.69±0.54	0.137	0.001	1.19±0.52	0.138	0.013

注：*基因型：CC，代表HTR1A C1019G (rs6295) 纯合野生型；CG，代表HTR1A C1019G (rs6295) 杂合型；GG，代表HTR1A C1019G (rs6295) 纯合突变型。

校正因素：研究中心/研究者，基线HAMD总分，性别，本次病程，既往抗抑郁药物治疗史，合并用药，是否复发抑郁症。

对于治疗中出现的不良事件，主要采用不良反应量表 (TESS量表) 进行收集。本发明中的不良反应的定义为：治疗开始前没有但在治疗过程中出现的不良反应 (即TESS严重程度评分从0到1或大于1)，或治疗前存在的某种不良反应但在治疗开始后加重 (即TESS严重程度增加1分或以上)。若某种不良反应在某个基因型出现率高于5%，则采用 χ^2 进行显著性检验。对于 $p < 0.05$ 的不良反应采用fisher exact test进一步进行组间两两比较。

比较HTR1A基因的C1019G (rs6295) 多态性位点的CC纯合野生型、CG杂合型和GG纯合突变型人群服用5-羟色胺再摄取抑制剂类药物氟西汀后出现不良反应的情况，结果如表6所示，抑郁症患者服用5-羟色胺再摄取抑制剂类药物氟西汀后，14.7%的人群出现了性功能障碍，而不同基因型的人群服用5-羟色胺再摄取抑制剂类药物后出现性功能障碍的发生率不同，CC纯合野生型、CG杂合型和GG纯合突变型人群的性功能障碍的发生率分别为20.0%、8.9%和10.0%，三者之间进行统计学分析显示差别有显著性 ($p < 0.05$)。由于GG纯合突变型人群发生率较低 (7.3%)，所以将GG纯合突变型人群和CG杂合型人群合并为一组后与CC纯合野生型人群进行分析，结果如表7所示，GG纯合突变型人群和CG杂合型人群服用5-羟色胺再摄取抑制剂类药物后的性功能障碍的总发生率为9.1%，通过统计学分析，与CC纯合野生型人群之间的差别有显著性 ($p < 0.05$)。即本发明中所述的HTR1A基因的C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为GG纯合突变型和/或CG杂合型时，预测应用5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较低；所述的HTR1A基因的C1019G (rs6295) 多态性位点基因型为CC纯合野生型时，预测应用5-羟色胺再摄取抑制

剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较高。本发明中的性功能障碍包括性高潮延迟或缺乏，性欲减退等。

表 6 HTR1A C1019G (rs6295) 的各多态性位点基因型

与 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物性功能障碍不良反应的关系

基因型*	阳性	阴性	合计	χ^2 分析	
	N (%)	N (%)	N (%)	$\chi^2\#$	P#
TESS 34					
CC	28 (20.0)	112 (80.0)	140 (51.5)	6.4617	0.0395
CG	10 (8.9)	102 (91.1)	112 (41.2)		
GG	2 (10.0)	18 (90.0)	20 (7.3)		
合计	40 (14.7)	232 (85.3)	272		

注：*基因型：CC，代表 HTR1A C1019G (rs6295) 纯合野生型；CG，代表 HTR1A C1019G (rs6295) 杂合型；GG，代表 HTR1A C1019G (rs6295) 纯合突变型。

校正因素：研究中心/研究者，基线 HAMD 总分，性别，本次病程，既往抗抑郁药物治疗史，合并用药，是否复发抑郁症。

表 7 HTR1A C1019G (rs6295) 的各多态性位点基因型

与 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物性功能障碍不良反应的关系

基因型*	阳性	阴性	合计	χ^2 分析	
	N (%)	N (%)	N (%)	$\chi^2\#$	P#
TESS 34					
CC	28 (20.0)	112 (80.0)	140 (51.5)	6.4461	0.011
CG+GG	12 (9.1)	120 (90.9)	132 (48.5)		
合计	40 (14.7)	232 (85.3)	272		

注：*基因型：CC，代表 HTR1A C1019G (rs6295) 纯合野生型；CG，代表 HTR1A C1019G (rs6295) 杂合型；GG，代表 HTR1A C1019G (rs6295) 纯合突变型。

校正因素：研究中心/研究者，基线 HAMD 总分，性别，本次病程，既往抗抑郁药物治疗史，合并用药，是否复发抑郁症。

(三) 通过测定个体基因型参数及其他生理参数，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的预测方法：

1、获得如本实施例相似的数据资料结果，即 HTR1A C1019G (rs6285) 多态性位点基因型参数和基本生理参数：年龄、性别、吸烟史、饮酒史、职业、教育程度、基线 HAMD 总

分、本次病程、既往抗抑郁药物治疗史、合并用药、是否复发抑郁症等。

2、根据多元线性回归分析，得到用来预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果的预测模型。

3、根据预测方程计算得到的结果定量预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果。

5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的总体疗效判定标准为：定义为抗抑郁药治疗结束时 HAMD 总分小于或等于 7 分临床缓解。

按照上述疗效判定标准，将根据预测方程计算得到的预测抗抑郁疗效的数据结果与实际根据上述疗效标准判定的抗抑郁疗效的数据结果进行比较，结果见表8 所示。

表 8 HTR1A C1019G (rs6285) 多态性位点基因型对
5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁疗效的预测结果

	实际临床缓解人数	实际无临床缓解人数	合计 (人数)
预测临床缓解 (阳性人数)	172	23	195
预测无临床缓解 (阴性人数)	26	51	77
合计 (人数)	198	74	272
敏感性=172/198×100%=86.9% 特异性=51/74×100%=68.9%			
PPV=172/195×100%=88.2% NPV=51/77×100%=66.2%			

由表 8 可见，测定个体 HTR1A C1019G (rs6285) 的多态性基因型，并且同时测定个体的某些生理参数，根据本发明提供的预测方程，预测对于 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的抗抑郁症的疗效的敏感性为 86.9%，特异性为 68.9%，阳性预测值 (PPV) 为 88.2%，阴性预测值 (NPV) 为 66.2%，有很好的准确性，因此有很高的实际应用价值。

实施例 2：测定 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型并预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果

(一) 测定 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型：

(1) 按照常规的操作流程，采用与实施例 1 相似的方法提取宿主细胞的基因组 DNA

(2) 使用 Taqman 方法检测 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型

(a) 用 PCR 仪扩增 HTR1A 功能基因多态位点及其侧翼序列，在 5ul PCR 反应体系中含有基因组 DNA 10ng，2.5 ul 的 Taqman 2X Universal PCR Master Mix No AmpErase UNG (组成成份包括：AmpliTaq Gold DNA Polymerase, dNTPs with Dntp, Passive Reference, 以优化的缓冲液)，及 0.72 uM 的正向引物，0.72uM 的反向引物及两段带荧光报告基团的等位基因特异性探针各 0.16uM。

(b) 在 7900 型荧光定量 PCR 仪上检测荧光信息

将完成 PCR 反应的 PCR 板放入 7900 型荧光定量 PCR 仪上，选用“Allelic Discrimination”程序，进行扫描与结果的判断

(二) 预测药效：

HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型为 TT 纯合突变型和/或 CT 杂合型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效强；所述的 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效弱。

所述的 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型为 TT 纯合突变型和/或 CT 杂合型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效快；所述的 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的起效慢。

所述的 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型为 TT 纯合突变型和/或 CT 杂合型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效强；所述的 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症伴发症状的疗效弱。

所述的 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型为 TT 纯合突变型和/或 CT 杂合型时，预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较低；所述的 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型时，预测应用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物相关的性功能障碍的不良反应发生率较高。

在本发明的实施例中，5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的作用效果包括抗抑郁症的疗效、起效时间、抗抑郁症伴发症状的疗效和性功能障碍的不良反应。

本发明的实施例中所述的抑郁症伴发症状包括抑郁症伴发的核心症状、抑郁症伴发的迟滞/躯体化症状、抑郁症伴发的睡眠症状、抑郁症伴发的精神焦虑症状和抑郁症伴发的躯体焦虑症状，尤其指抑郁症伴发的睡眠症状和抑郁症伴发的焦虑症状。

在实施例中，5-羟色胺再摄取抑制剂类药物为氟西汀或帕罗西汀。但是本发明的结果并不限于某一种 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物。本领域技术人员可以将本发明中的实施例结果推广到任何一种 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物，尤其是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物，并且还可以根据常识如相似的药理作用机制等将本发明的结果推广到其他通过与 5-HT 神经递质通路相关联而起作用的其他药物组合物，尤其是可以根据常识将本

发明的结果合理推广到与 5-HT 受体有作用的其他药物组合物。

以上结果通过流行病学研究验证，先将抑郁症个体按照 HTR1A C/T (rs878567) 的多态性位点基因型分为三组：CC (rs878567) 纯合野生型组、CT (rs878567) 杂合型组和 TT (rs878567) 纯合突变型组，服用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物氟西汀治疗 42 天，分别利用 HAMD 治疗前后的得分进行临床疗效的评价，本研究中的主要疗效指标分别定义如下：

临床缓解：HAMD 总分在治疗结束时 ≤ 7 分；

临床有效：治疗结束时 HAMD 总分相对于治疗前 HAMD 总分下降 $\geq 50\%$ 。

表 9 HTR1A C/T (rs878567) 的各多态性位点基因型
与 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物疗效的关系

基因型*	有效	无效	合计	Logistic 回归分析	
	N (%)	N (%)	N (%)	OR#	P#
相对有效率 a					
CC	87 (63.1)	51 (36.9)	138 (50.7)		
CT	89 (75.4)	29 (24.6)	118 (43.4)	1.799	0.0341
TT	13 (81.3)	3 (18.7)	16 (5.9)	2.540	0.1605
合计	189 (69.5)	83 (30.5)	272		
缓解率 b					
CC	53 (38.4)	85 (61.6)	138 (50.7)		
CT	66 (55.9)	52 (44.1)	118 (43.4)	2.036	0.0053
TT	10 (62.5)	6 (37.5)	16 (5.9)	2.673	0.0714
合计	129 (47.4)	143 (52.6)	272		

注：*基因型：CC，代表 HTR1A C/T (rs878567) 纯合野生型；CT，代表 HTR1A C/T (rs878567) 杂合型；TT，代表 HTR1A C/T (rs878567) 纯合突变型。

校正因素：研究中心/研究者，基线 HAMD 总分，性别，本次病程，既往抗抑郁药物治疗史，合并用药，是否复发抑郁症。

a 临床相对有效：HAMD 治疗后得分相对于治疗前基线分下降 $\geq 50\%$ ；

b 临床缓解：HAMD 总分在治疗结束时 ≤ 7 分。

表 10 HTR1A C/T (rs878567) 的各多态性位点基因型
与 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物疗效的关系

基因型*	有效	无效	合计	Logistic 回归分析	
	N (%)	N (%)	N (%)	OR#	P#
相对有效率 a					
CC	87 (63.1)	51 (36.9)	138 (50.7)		
CT+TT	102 (76.1)	32 (23.9)	134 (49.3)	1.868	0.0200
合计	189 (69.5)	83 (30.5)	272		
缓解率 b					
CC	53 (38.4)	85 (61.6)	138 (50.7)		
CT+TT	76 (56.7)	58 (43.3)	134 (49.3)	2.101	0.0026
合计	129 (47.4)	143 (52.6)	272		

注：*基因型：CC，代表 HTR1A C/T (rs878567) 纯合野生型；CT，代表 HTR1A C/T (rs878567) 杂合型；TT，代表 HTR1A C/T (rs878567) 纯合突变型。

校正因素：研究中心/研究者，基线 HAMD 总分，性别，本次病程，既往抗抑郁药物治疗史，合并用药，是否复发抑郁症。

a 临床相对有效：HAMD 治疗后得分相对于治疗前基线分下降 $\geq 50\%$ ；

b 临床缓解：HAMD 总分在治疗结束时 ≤ 7 分。

由上述表 9 结果得知，HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型的杂合型和纯合突变型两组病人疗效均与野生型有差异，方向一致，疗效结果判定相近，而且纯合突变型在中国人群中发生率较低（从表 9 中可见，TT 纯合突变型的发生率仅为 5.9%），因此我们将杂合型和纯合突变型个体合并成组后与野生型组进行了组间比较，结果如表 10 所示，抑郁症人群服用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物氟西汀的相对有效率为 69.5%，而携带 T 突变等位基因的人群（TT 纯合突变型和 CT 杂合型）人群的相对有效率为 76.1%，CC 纯合野生型人群的相对有效率为 63.1%，二者之间的差别有显著性（ $p < 0.05$ ）。抑郁症人群服用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物氟西汀的总缓解率为 72.8%，而携带 T 突变等位基因的人群（TT 纯合突变型和 CT 杂合型）人群的临床有效率为 47.4%，CC 纯合野生型人群的缓解率为 38.4%，二者之间的差别有显著性（ $p < 0.05$ ）。即携带 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点 T 突变等位基因的人群（TT 纯合突变型和 CT 杂合型）与 CC 纯合野生型人群相比较，服用 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物氟西汀后的临床有效率和临床缓解率均较高，即携带 HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点 T 突变等位基因的人群

(CT 杂合型和 TT 纯合突变型)，对于 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的疗效较好；HTR1A 基因的 C/T (rs878567) 多态性位点基因型为 CC 纯合野生型个体，对于 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物的疗效较差。

专利名称(译)	多态性位点基因型预测5 - 羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的用途和方法		
公开(公告)号	CN101029337A	公开(公告)日	2007-09-05
申请号	CN200610057955.6	申请日	2006-03-01
[标]申请(专利权)人(译)	北京华安佛医药研究中心有限公司 安徽省生物医学研究所		
申请(专利权)人(译)	北京华安佛医药研究中心有限公司 安徽省生物医学研究所		
当前申请(专利权)人(译)	北京华安佛医药研究中心有限公司 安徽省生物医学研究所		
[标]发明人	刘平 王玉 洪秀梅 张善春 王滨燕 王燕 徐希平		
发明人	刘平 王玉 洪秀梅 张善春 王滨燕 王燕 徐希平		
IPC分类号	C12Q1/68 A61K45/00 A61P25/24 A61P15/10 G01N33/53		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)	条	目	评	分			
<p>本发明涉及一种通过测定HTR1A基因的多态性位点基因型，预测5 - 羟色胺再摄取抑制剂类药物作用效果的用途和方法。通过检测生物样品中HTR1A基因的多态性位点基因型，预测5 - 羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效、起效时间、抗抑郁症伴发症状的疗效和性功能障碍的不良反应作用效果的用途；以及一种通过利用多态性分型寡核苷酸检测生物样品中HTR1A类受体基因的多态性位点基因型，预测5 - 羟色胺再摄取抑制剂类药物抗抑郁症的疗效、起效时间、抗抑郁症伴发症状的疗效和性功能障碍的作用效果的方法。本发明可指导医生根据个体遗传差异进行药物选择，提高临床药物治疗的有效率和临床用药的安全性，降低药物毒副作用的发生和经济负担。属于医药领域。</p>	1.	抑郁的心境	0	1	2	3	4
	2.	罪恶感	0	1	2	3	4
	3.	自杀	0	1	2	3	4
	4.	早段失眠	0	1	2		
	5.	中段失眠	0	1	2		
	6.	本段失眠	0	1	2		
	7.	工作和兴趣	0	1	2	3	4
	8.	迟滞	0	1	2	3	4
	9.	激越	0	1	2	3	4
	10.	精神性焦虑	0	1	2	3	4
	11.	躯体性焦虑	0	1	2	3	4
	12.	胃肠系统的症状	0	1	2		
	13.	全身症状	0	1	2		
	14.	性欲减退	0	1	2		
	15.	疑病症	0	1	2	3	4
	16.	体重减轻	0	1	2		
	17.	自知力	0	1	2		