

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

非典型抗精神病劑之多受體假說 -- 一項嶄新的藥物遺傳
學研究模式(2/2)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2314-B-039-003-

執行期間：93年08月01日至94年07月31日

執行單位：中國醫藥大學附設醫院精神科

計畫主持人：藍先元

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 10 月 30 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

非典型抗精神病劑之多受體假說 -

一項嶄新的藥物遺傳學研究模式(2/2)

計畫編號: NSC-93-2314-B-039-003

執行期限: 93 年 8 月 1 日至 94 年 7 月 31 日

主持人: 藍先元 中國醫藥大學附設醫院精神醫學部

主持人電子信箱: hylane@pchome.com.tw

一、中文摘要

Risperidone 是目前世界各國常用的一種治療精神分裂症藥物，但其作用機制尚未完全明晰。此外，過去對於抗精神病劑的藥物遺傳學研究通常僅止於症狀學之評估；本研究計畫針對可能影響 risperidone 療效之基因與非基因因素進行系統性的研究，不只評估症狀學，更擴及社交與認知功能之評量。

本案為 2 年期計畫，我們已收案 123 位精神分裂症住院病患。初入院的精神分裂症病患依臨床症狀所需，接受非典型抗精神病藥物 risperidone 治療六週。我們每兩週評估患者之臨床症狀、社交功能與副作用。我們也將檢測若干可能與 risperidone 功效（包括認知功效）相關之基因型。我們將採用多變項迴歸分析以分析各個變項對於藥物反應可能的影響。

本研究已完成，預期可以發表於國外重要學術期刊，並對 risperidone 或其他相關的新型治療精神分裂症藥物之作用機制更加明晰。本年度計畫為第二年度之計畫，我們以本年度計畫之經費支持，已有 8 篇 SCI 文獻被接受發表，請參考 <五、參考文獻> 所列。我們發現 DRD2、DRD3 與 5-HT₆ 受體之基因多型性皆會影響 risperidone 的療效 <五、參考文獻的第 3、第 6、與第 7 篇>。

關鍵詞：非典型抗精神病劑，神經遞質，藥物遺傳學，精神分裂症

Abstract

Risperidone is now a widely used atypical antipsychotics but its mechanism requires elucidation. Moreover, previous pharmacogenetic studies for antipsychotics usually focused on merely symptomatology.

This study systematically explored the effects of both genetic and nongenetic factors on risperidone's efficacy. We will evaluate not only clinical symptoms but also social and cognitive functions.

This is a 2-year proposal. We enrolled 123 schizophrenia inpatients. This was an open trial. Newly admitted patients received risperidone for 6 weeks. Clinical efficacy, social functioning, and side effects as well as plasma risperidone concentration were measured bi-weekly. Genetic variances of several neurotransmitter receptors or transporters that may modulate risperidone's activity were determined. Multiple regression analysis was utilized for analyzing the effects of the independent variables on risperidone's clinical response.

The study results could be published in relevant outstanding journals. During the second year of the study, we have published 7 SCI papers (please see the ref). In summary, we found that genetic polymorphisms of DRD2, DRD3, and 5HT6 receptors could influence treatment response to risperidone (refs 3, 6, 7).

Key words: Atypical antipsychotics, neurotransmitter, pharmacogenetics, schizophrenia

二、緣由與目的

精神分裂症的成因仍有待進一步釐清。國內外目前對於藥物遺傳學的研究結

果經常未能重複驗證。值得注意的是，藥物反應非僅受基因因素的調控，許多非基因因素也可能影響藥物療效或副作用，例如，發病年限、過去病史、以及藥物劑量或與藥物血中濃度等皆可能有所影響。然而，多數的藥物遺傳學者通常沒有考慮或控制非基因因素對於藥物反應的可能影響。本研究計畫同時評估基因與非基因因素，希望這樣的研究模式能為未來的相關的基因研究啟發新的研究方向。

三、結果與討論

本案為 2 年期計畫（今年為第二年計畫），我們共收案 123 位精神分裂症住院病患，年齡層皆為 18 至 65 歲，無智能不足，無其他生理、精神或神經疾患，未曾濫用或依賴成癮或非法物質，未曾濫用或依賴酒精。本研究為開放性的研究設計。初入院的精神分裂症病患依臨床症狀所需，接受非典型抗精神病藥物 risperidone 治療六週。我們每兩週評估患者之臨床症狀、社交功能與副作用、並測定藥物血中濃度。臨床症狀以活性與負性症候群量表（Positive and Negative Syndrome Scale）與臨床整體印象（Clinical Global Impression）為主。社交功能以住院病患護理觀察評量（Nurses' Observation Scale for Inpatients Evaluation）為評量工具。患者之認知功能則於六週的藥物治療期間的前後分別予以測定。我們所評估之認知功能包括：連續

表現測驗 (continuous performance test) 以評量注意力 (attention)、威斯康新卡片分類測驗 (Wisconsin Card Sorting Test) 以評量抽象思考能力 (abstract thinking)、河內塔 (Tower of Hanoi) 以評量問題解決能力與空間操作記憶之協調性、以及正向與逆向 digit span 以分別評量注意力與操作記憶。我們也檢測若干可能與 risperidone 功效 (包括認知功效) 相關之基因型。我們採用多變項迴歸分析以分析各個變項對於藥物反應可能的影響。

去年度之進度，我們已繳交進度報告；而目前依本年度之進度，我們已有 7 篇文獻被接受發表，請參考 <五、參考文獻> 所列。我們發現 DRD2、DRD3、與 5-HT₆ 受體之基因多型性皆會影響 risperidone 的療效 <五、參考文獻的第 3、6、與第 7 篇>；其他 4 篇主要是探討其他可能影響療效或副作用之臨床因素。

四、計畫成果自評

以上所述具高度發表價值。本案之進行亦將有助於提昇本國於精神分裂症之基礎與臨床研究水準。而且，我們以本年度計畫之經費支持，已有 8 篇文獻被接受發表，全為 SCI impact factor 前 20% 的雜誌，請參考 <五、參考文獻> 所列。

五、參考文獻

1. **Lane HY**, Chang YC, Chiu CC, Lee SH, Lin CY, Chang WH (2004): Fine-tuning risperidone dosage for acute schizophrenia: clinical determinants *Psychopharmacology* 172:393-399 (sci)
2. Su KP, **Lane HY**, Chuang CL, Chen KP, Shen WW (2004): Olanzapine-induced QTc prolongation in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Schizophrenia Research* 66:191-192 (sci)
3. **Lane HY**, Lin CC, Huang CH, Chang YC, Hsu SK, Chang WH (2004): Risperidone response and 5-HT₆ receptor gene variance: genetic association analysis with adjustment for nongenetic confounders. *Schizophrenia Research* 67:63-70 (sci)
4. Tsai G, **Lane HY***, Yang P, Chong MY, Lange N (2004): Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine) added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 55:452-456 (sci) [***shared first author**]
5. Lu ML, **Lane HY***, Lin SK, Chen KP, Chang WH (2004): Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *Journal of Clinical Psychiatry* 65: 766-771 (sci) [***corresponding author**]
6. **Lane HY**, Lee CC, Chang YC, Lu CT, Huang CH, Chang WH (2004): Effects of dopamine D₂ receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2004 7:461-470 (sci)

7. **Lane HY**, Hsu SK, Liu YC, Chang YC, Huang CH, Chang WH (2005): Dopamine D₃ receptor Ser9Gly polymorphism and risperidone response: a rigorous pharmacogenetic study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 25:6-11 (sci)
8. **Lane HY**, Lee CC, Liu YC, Chang WH (2005): Pharmacogenetic studies of response to risperidone and other newer atypical antipsychotics. *Pharmacogenomics* 6:139-149 (sci)