

# 精神分裂症患者PTEN基因多态性与利培酮疗效及锥体外系症状的关联研究

高可润<sup>1,2</sup>, 禹顺英<sup>2</sup>, 李华芳<sup>2</sup>

1. 浙江大学医学院附属精神卫生中心(杭州市第七人民医院)精神二科, 浙江 杭州 310013;

2. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030

**摘要:** **目的** 探讨精神分裂症患者的磷酸酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 基因多态性与利培酮治疗效果及锥体外系症状 (EPS) 的关联, 为精神分裂症的药物基因组学研究和个体化治疗提供参考。**方法** 采用连续入组法纳入2019—2021年上海市精神卫生中心门诊或住院的急性发作期精神分裂症患者为研究对象。利培酮 (4~8 mg/d) 治疗8周, 采用阳性和阴性症状量表 (PANSS) 评估病情, 根据治疗前后 PANSS 减分率判断治疗有效性, 采用辛普森-安格斯量表评估 EPS。患者入组和治疗结束时采血提取 DNA, 采用 SNaPshot 法对 PTEN 基因的 5 个标签单核苷酸多态性 (SNP) 进行基因分型。采用多因素 logistic 回归模型分析不同基因型与利培酮治疗有效性及 EPS 的关联。**结果** 纳入精神分裂症患者 144 例, 其中男性 85 例, 占 59.03%; 女性 59 例, 占 40.97%。年龄  $M(Q_R)$  为 30.50 (17.00) 岁, 病程  $M(Q_R)$  为 5.50 (9.00) 年, 使用利培酮剂量  $M(Q_R)$  为 4.00 (0) mg/d。利培酮治疗有效 60 例, 占 41.96%; 发生 EPS 30 例, 占 20.83%。多因素 logistic 回归分析结果显示, PTEN 的 5 个 SNP 基因型均与利培酮治疗有效性无统计学关联 (均  $P > 0.05$ ); rs17107001 的 GT+TT 基因型与 EPS 发生风险降低有关 ( $OR=0.110$ , 95% $CI$ : 0.001~0.886)。**结论** 精神分裂症患者 PTEN 基因 rs17107001 的 GT+TT 基因型可能与利培酮治疗引起的 EPS 呈负相关。

**关键词:** 精神分裂症; 磷酸酶与张力蛋白同源物; 单核苷酸多态性; 利培酮; 锥体外系症状

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2024) 12-1060-05

## Association of phosphatase and tensin homolog gene polymorphisms with the efficacy and extrapyramidal symptoms of risperidone treatment in patients with schizophrenia

GAO Kerun<sup>1,2</sup>, YU Shunying<sup>2</sup>, LI Huafang<sup>2</sup>

1. Department of Psychiatry, Affiliated Mental Health Center, Zhejiang University School of Medicine (Hangzhou Seventh People's Hospital), Hangzhou, Zhejiang 310013, China; 2. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**Abstract: Objective** To investigate the association between phosphatase and tensin homolog (PTEN) gene polymorphisms with the efficacy of risperidone and extrapyramidal symptoms (EPS) in patients with schizophrenia, so as to provide insights into pharmacogenomic studies and individualized treatment of schizophrenia. **Methods** The patients with schizophrenia in Shanghai Mental Health Center from 2019 to 2021 were selected using the consecutive enrollment method. Risperidone (4–8 mg/d) was used to treat for 8 weeks. The symptoms were investigated using the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS), the treatment efficacy was evaluated using PANSS reducing rate before and after treatment, and EPS was evaluated using the Simpson–Angus Scale. Blood samples were drawn for DNA extraction at the

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.12.012

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2021RC025); 杭州市医药卫生科技项目 (A20200609)

作者简介: 高可润, 博士, 主治医师, 主要从事精神科临床和精神疾病遗传学研究工作

通信作者: 李华芳, E-mail: lihuafang@smhc.org.cn

time of patients enrollment and at the end of treatment. Five tag single nucleotide polymorphisms (SNPs) of PTEN gene were genotyped using the SNaPshot method. The association of PTEN genotypes with risperidone efficacy and EPS were using a multivariable logistic regression model. **Results** Totally 144 cases of patients with schizophrenia were enrolled, including 85 males (59.03%) and 59 females (40.97%). The median age was 30.50 (interquartile range, 17.00) years. The median course of disease was 5.50 (interquartile range, 9.00) years. The median dose of risperidone was 4.00 (interquartile range, 0) mg/d. There were 60 cases effectively treated with risperidone (41.96%), and 30 cases with EPS (20.83%). Multivariable logistic regression analysis showed that none of the five SNP genotypes of PTEN was statistically associated with the efficacy of risperidone (all  $P>0.05$ ), while the GT+TT genotype of rs17107001 was associated with a decreased risk of EPS ( $OR=0.110$ , 95% $CI$ : 0.001–0.886). **Conclusion** The GT+TT genotype of the PTEN gene rs17107001 in patients with schizophrenia might be negatively associated with risperidone treatment-induced EPS.

**Keywords:** schizophrenia; phosphatase and tensin homologue; single nucleotide polymorphism; risperidone; extrapyramidal symptoms

精神分裂症起病年龄早, 复发率、致残率高, 疾病负担重, 终身患病率约为 0.6%<sup>[1]</sup>。抗精神病药物治疗是精神分裂症的主要治疗手段, 但药物有效性不足及不良反应可导致患者治疗依从性差、治疗效果不佳<sup>[2]</sup>。研究显示, 个体的药物治疗反应与遗传因素密切相关<sup>[3]</sup>。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路异常可能是精神分裂症的病因之一, 也与锥体外系症状 (extrapyramidal symptoms, EPS) 有关<sup>[4-5]</sup>。磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 是 mTOR 通路的抑制因子, PTEN 基因表达异常会影响 mTOR 通路活性, 进而影响神经结构、功能及突触可塑性<sup>[6]</sup>。前期研究发现, 我国汉族人群 PTEN 基因多态性与早发性精神分裂症易感性有关<sup>[7]</sup>。利培酮是临床常用的抗精神病药物, 本研究探讨精神分裂症患者 PTEN 基因多态性是否会影 响利培酮治疗的有效性 及 EPS, 为精神分裂症的 药物基因组学研究和个体化治疗提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

采用连续入组法纳入 2019—2021 年上海市精神卫生中心门诊或住院的急性发作期精神分裂症患者为研究对象。纳入标准: 符合《美国精神障碍诊断与统计手册 (第 4 版)》<sup>[8]</sup> 精神分裂症的诊断标准; 18~60 岁; 汉族; 入组时阳性和阴性症状量表 (Positive and Negative Symptom Scale, PANSS) 评分  $\geq 70$  分; 法定监护人知情同意。排除标准: 合并其他精神疾病者; 具有明显冲动、攻击或激越行为不能配合研究者; 有严重肝肾功能不全、心脑血管疾病者。本研究通过上海市精神卫生中心伦理委员会审查 (2019KY-41)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基本资料收集

由经过统一培训的调查人员进行问卷调查, 收集性别、年龄和病程等基本资料。

#### 1.2.2 利培酮治疗的有效性 及 EPS 评估

患者使用利培酮单药治疗 8 周, 剂量为 4~8 mg/d。治疗前后评估治疗有效性及 EPS 发生情况, 脱落患者按照末次观察推进法分析。采用 PANSS 量表评估疾病严重程度, 该量表共 30 个条目, 包括阳性症状、阴性症状和一般精神病理症状, 采用 7 级评分, 从“无症状”至“极重度”分别计 1~7 分<sup>[9]</sup>。PANSS 减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分, PANSS 减分率  $\geq 50\%$  判定为治疗有效。采用辛普森-安格斯量表 (Simpson-Angus Scale, SAS)<sup>[10]</sup> 评估 EPS, 该量表共 10 个条目, 包括步态、手臂、头部和腿的僵硬及震颤和流涎, 采用 5 级评分, 从“无症状”至“重度”分别计 0~4 分, 总分  $> 3$  分为有 EPS。

#### 1.2.3 PTEN 基因多态性分析

患者在入组时和治疗结束时分别抽取外周静脉血 2 mL, 采用天根生化科技有限公司生产的试剂盒提取 DNA, -80 °C 冰箱保存备用。通过在线数据库 Hapmap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>) 筛选标签单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 筛选标准: 中国汉族人群; 连锁不平衡系数  $r^2>0.8$ ; 微小等位基因频率 (minor allele frequency, MAF)  $>0.10$ 。入选的 SNP 分别为 rs532678 (T>C, MAF=0.465), rs12569998 (T>G, MAF=0.411), rs17562384 (T>C, MAF=0.200), rs17107001 (G>T, MAF=0.128), rs2299941 (A>G, MAF=0.360)。采用 SNaPshot 法进行基因分型<sup>[7]</sup>, 先采用多重 PCR 扩增包含目的 SNP 的基因片段, 电泳验证, PCR 产

物纯化后 SNaPshot 单碱基延伸 PCR，所用引物见表 1。SNaPshot PCR 产物纯化后使用 ABI3130XL 测序仪测序，采用 Gene Mapper 4.0 软件读取基因分型结果。5% 的样本用于重复检测以控制质量，前后分型一致率为 100%。

表 1 PCR 引物序列

Table 1 Primer sequences for PCR assay

SNP	引物序列	产物片段长度/bp
rs532678	F: AGGCCCAACCAAGCAGATAA	399
	R: TCTAAGCAGTGAGGGCAAC	
	S: TTTAGTGACAAGAAAACCAAGTC	
	CAAGTGTAAAGA	
rs12569998	F: CTCTCGGCCTGTGTTTTTC	309
	R: CCTGCCCTCCAAATATCAG	
	S: TTTTTTTTATGCAGTTCTTTTGCAGT	
	AGTATCCTCCTTAAATGTT	
rs17562384	F: TTTTTGGGTAAGGATTAACAGAATG	360
	R: TGTTTAGCAAGATAAATACAGAATTGC	
	S: CTACTCGTAGACTCGCATTGACT	
	TAATTTT	
rs17107001	F: TAGCTCCATTCTCAAGTCG	477
	R: TATCCGCAACAAGGCTCTTT	
	S: TTTTGTGATGTTACAGGCCAAAGGAAT	
	GGCATTGTAAGAA	
rs2299941	F: GGAGTTTGAGTGTGGGATT	224
	R: GCACTCGATGGCCTTCTAATAA	
	S: TTTTTTTTTTTTATGAAGATTATATC	
	TAGTTCCATTACTTCACCTCATCT	

注：F表示多重PCR正向引物；R表示多重PCR反向引物；S表示单碱基延伸PCR引物。

### 1.3 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件统计分析。定量资料不服从正态分布的采用中位数和四分位数间距  $[M(Q_R)]$  描述，组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。定性资料采用相对数描述，组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素 logistic 回归模型分析 PTEN 基因多态性与利培酮治疗有效性及 EPS 的关联。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

纳入精神分裂症患者 144 例，其中男性 85 例，占 59.03%；女性 59 例，占 40.97%。年龄  $M(Q_R)$  为 30.50 (17.00) 岁。病程  $M(Q_R)$  为 5.50 (9.00) 年。基线 PANSS 评分  $M(Q_R)$  84.50 (20.00) 分。

使用利培酮剂量  $M(Q_R)$  为 4.00 (0) mg/d。

### 2.2 PTEN 基因多态性与利培酮治疗有效性的关系

利培酮治疗有效 60 例，占 41.96%；无效 83 例，占 58.04%；缺失 1 例。治疗有效组利培酮剂量低于无效组 ( $P<0.05$ )。见表 2。以治疗有效性为因变量 (0=无, 1=有)，以 SNP 基因型和利培酮剂量为自变量，进行多因素 logistic 回归分析。结果显示，5 个 SNP 基因型与利培酮治疗有效性无统计学关联，利培酮治疗剂量与有效性呈负相关。见表 3。

表 2 利培酮治疗有效组与无效组患者基本资料比较

Table 2 Comparison of basic information in patients with effective and ineffective treatment with risperidone

项目	有效组	无效组	$\chi^2/Z$ 值	P值
性别 <sup>①</sup>			0.068	0.795
男	36 (60.00)	48 (57.83)		
女	24 (40.00)	35 (42.17)		
年龄/岁 <sup>②</sup>	32.00 (17.00)	30.00 (18.50)	-0.233	0.816
病程/年 <sup>②</sup>	5.00 (8.00)	6.00 (13.50)	-1.564	0.118
基线 PANSS 评分/分 <sup>②</sup>	87.00 (22.00)	84.00 (18.50)	-1.189	0.234
利培酮剂量/ (mg/d) <sup>②</sup>	4.00 (1.00)	4.00 (0.30)	-2.446	0.014
SNP 基因型 <sup>①</sup>				
rs532678			0.008	0.928
TT	9 (15.00)	12 (14.46)		
CT+CC	51 (85.00)	71 (85.54)		
rs12569998			<0.001	0.998
TT	27 (45.76)	38 (45.78)		
GT+GG	32 (54.24)	45 (54.22)		
rs17562384			0.082	0.775
TT	38 (63.33)	50 (60.98)		
CT+CC	22 (36.67)	32 (39.02)		
rs17107001			0.147	0.701
GG	54 (90.00)	73 (87.95)		
GT+TT	6 (10.00)	10 (12.05)		
rs2299941			0.005	0.942
AA	30 (50.00)	41 (50.62)		
AG+GG	30 (50.00)	40 (49.38)		

注：①采用  $n$  (%) 描述，组间比较采用  $\chi^2$  检验；②采用  $M(Q_n)$  描述，组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。基因型项存在数据缺失。

### 2.3 PTEN 基因多态性与利培酮治疗后 EPS 的关系

精神分裂症患者使用利培酮治疗后有 EPS 30 例，占 20.83%；无 EPS 114 例，占 79.17%。两组性别、年龄、病程、基线 PANSS 评分和利培酮剂量差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。见表 4。以 EPS 为因变量 (0=无, 1=有)，以 SNP 基因型为自变量进行多因素 logistic 回归分析。结果显示，rs17107001 的 GT+TT 基因型与 EPS 风险呈负相关。见表 5。

表3 PTEN 基因多态性与利培酮治疗有效性关联的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariable logistic regression analysis of the relationship between PTEN gene polymorphism and efficacy of risperidone

变量	参照组	$\beta$	$s_{\bar{x}}$	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
rs532678							
CT+CC	TT	-0.168	0.567	0.088	0.767	0.846	0.278~2.568
rs12569998							
GT+GG	TT	-0.138	0.824	0.028	0.867	0.871	0.173~4.384
rs17562384							
CT+CC	TT	-0.124	0.397	0.098	0.754	0.883	0.406~1.922
rs17107001							
GT+TT	GG	0.011	0.588	<0.001	0.984	1.012	0.319~3.205
rs2299941							
AG+GG	AA	0.105	0.820	0.016	0.899	1.110	0.223~5.535
利培酮剂量 常量		-0.354 1.690	0.149 1.701	5.634 0.986	0.018 0.321	0.702 5.417	0.524~0.940

表4 利培酮治疗后有 EPS 组和无 EPS 组患者基本资料比较

Table 4 Comparison of basic information in patients with and without EPS after risperidone treatment

项目	有EPS组	无EPS组	$\chi^2/Z$ 值	P值
性别 <sup>①</sup>			0.015	0.903
男	18 (60.00)	67 (58.77)		
女	12 (40.00)	47 (41.23)		
年龄/岁 <sup>②</sup>	31.50 (18.50)	30.00 (16.25)	-0.165	0.869
病程/年 <sup>②</sup>	6.00 (8.75)	5.00 (9.50)	-0.478	0.633
基线PANSS评分/分 <sup>②</sup>	84.00 (23.50)	85.00 (20.00)	-0.276	0.783
利培酮剂量/(mg/d) <sup>②</sup>	4.00 (1.00)	4.00 (0)	-1.398	0.162
SNP 基因型 <sup>①</sup>				
rs532678			0.428	0.513
TT	6 (20.00)	15 (13.16)		
CT+CC	24 (80.00)	99 (86.84)		
rs12569998			1.005	0.316
TT	11 (36.67)	53 (46.90)		
GT+GG	19 (63.33)	60 (53.10)		
rs17562384			2.259	0.133
TT	23 (76.67)	70 (61.95)		
CT+CC	7 (23.33)	43 (38.05)		
rs17107001			3.109	0.078
GG	30 (100.00)	99 (86.84)		
GT+TT	0 (0)	15 (13.16)		
rs2299941			0.291	0.590
AA	13 (44.83)	57 (50.44)		
AG+GG	16 (55.17)	56 (49.56)		

注：①采用n (%)描述，组间比较采用 $\chi^2$ 检验；②采用M(Q<sub>n</sub>)描述，组间比较采用Mann-Whitney U检验。基因型项存在数据缺失。

### 3 讨论

本研究分析精神分裂症患者 PTEN 基因多态性与利培酮治疗有效性及 EPS 的关系，未发现与利培

酮治疗有效性相关的 PTEN 基因多态性，而发现 rs17107001 的 GT+TT 基因型可能与利培酮治疗引起的 EPS 风险降低有关。

EPS 包括帕金森综合征、静坐不能、急性肌张力障碍和迟发性运动障碍，具体病理机制尚不明确，发生 EPS 的患者会伴随出现治疗依从性差、病耻感、抑郁、自杀、继发阴性症状及认知功能减退等，合并抗胆碱能药物治疗会带来进一步的记忆损害、谵妄、自主神经功能障碍等不良反应<sup>[11]</sup>。抗精神病药物引起 EPS 的药物基因组学研究主要关注药物代谢酶相关基因。已有研究报道细胞色素 P450 2D6、多巴胺受体 D2、5 羟色胺 2A 受体、mTOR 通路基因及转录因子相关基因 (LSMAP、ABL1) 等可能与 EPS 相关<sup>[12-14]</sup>，但目前缺乏一致的研究结果以指导临床用药。有研究纳入了 mTOR 通路中位于不同基因的 9 个 SNP，发现其中 4 个 SNP [rs1130214 (AKT1)，rs456998 (FCHSD1)，rs7211818 (Raptor)，rs1053639 (DDIT4)] 的交互作用与利培酮治疗引起的 EPS 相关，证实了基因交互作用比单个基因、单个 SNP 有更大的效应，这一结果也在非利培酮治疗的样本中进行了验证<sup>[15]</sup>。上述研究的策略是选择与精神疾病或抗精神病药物疗效相关的 SNP 或者经预测有功能的 SNP，而本研究选择 PTEN 基因的 SNP 以涵盖整个 PTEN 基因进行全面分析，结果显示了该基因与利培酮治疗引起的 EPS 有关。不同的研究策略互为补充，共同提示了 mTOR 通路及抗精神病药物引起 EPS 的相关性。

影响抗精神病药物疗效及不良反应的因素很多，但目前精神分裂症的药物基因组学研究证据有限，也存在不同人群样本中难以重复验证的问题，精神分裂

表5 PTEN 基因多态性与利培酮治疗后 EPS 关联的多因素 logistic 回归分析

Table 5 Multivariable logistic regression analysis of the relationship between PTEN gene polymorphism and EPS after risperidone treatment

变量	参照组	$\beta$	$s\bar{x}$	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
rs532678							
CT+CC	TT	0.141	0.599	0.056	0.814	1.152	0.364~3.974
rs12569998							
GT+GG	TT	0.524	0.834	0.372	0.542	1.689	0.272~8.253
rs17562384							
CT+CC	TT	-0.629	0.486	1.700	0.192	0.533	0.193~1.363
rs17107001							
GT+TT	GG	-2.211	1.435	4.447	0.035	0.110	0.001~0.886
rs2299941							
AG+GG	AA	-0.407	0.818	0.235	0.628	0.666	0.140~4.034
常量		1.412	2.166	0.444	0.505	4.104	

症的药物治疗离精准治疗还有很大的差距<sup>[16]</sup>。本研究发现 rs17107001 的 GT+TT 基因型在有 EPS 组的频率 (0/30) 明显低于无 EPS 组 (15/114)，因为 T 等位基因在我国汉族人群中的 MAF 较低 (0.128)，本研究的样本量有限，这一结果仍需要扩大样本量进一步验证，为药物基因组学提供参考信息。

参考文献

[1] HUANG Y Q, WANG Y, WANG H, et al.Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6 (3): 211-224.

[2] LAURIELLO J.Prevalence and impact of relapse in patients with schizophrenia [J/OL]. *J Clin Psychiatry*, 2020, 81 (2) [2024-10-29]. <https://doi.org/10.4088/JCP.MS19053BR1C>.

[3] ELSHEIKH S S M, MULLER D J, POUGET J G.Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2547: 389-425.

[4] GURURAJAN A, VAN DEN BUUSE M.Is the mTOR-signalling cascade disrupted in schizophrenia? [J]. *J Neurochem*, 2014, 129 (3): 377-387.

[5] MAS S, GASSO P, BOLOC D, et al.Network analysis of gene expression in mice provides new evidence of involvement of the mTOR pathway in antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms [J]. *Pharmacogenomics J*, 2016, 16 (3): 293-300.

[6] GARCIA-JUNCO-CLEMENTE P, GOLSHANI P.PTEN: a master regulator of neuronal structure, function, and plasticity [J]. *Commun Integr Biol*, 2014, 7 (1): 1-4.

[7] 高可润, 张燕霞, 张燃, 等. 中国汉族人群磷酸酶与张力蛋白同源物基因多态性与早发性精神分裂症的关联研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2013, 23 (6): 365-367.

[8] American Psychiatric Association.Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edition) [M].Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1994.

[9] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表 (PANSS, 中文版) 的信、效度研究 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2004, 18 (1): 45-47.

[10] 李华芳.精神药物临床研究常用量表 [M].上海:上海科技教育出版社, 2011.

[11] MONTELEONE P, CASCINO G, ROSSI A, et al.Evolution of antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia in the real-life: a 4-year follow-up naturalistic study [J]. *Schizophr Res*, 2022, 248: 279-286.

[12] MACNEIL R R, MULLER D J.Genetics of common antipsychotic-induced adverse effects [J]. *Mol Neuropsychiatry*, 2016, 2 (2): 61-78.

[13] BOLOC D, RODRIGUEZ N, TORRES T, et al.Identifying key transcription factors for pharmacogenetic studies of antipsychotics induced extrapyramidal symptoms [J]. *Psychopharmacology*, 2020, 237 (7): 2151-2159.

[14] YOSHIDA K, MULLER D J.Pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment: update and clinical implications [J]. *Mol Neuropsychiatry*, 2020, 5 (Suppl.1): 1-26.

[15] BOLOC D, GORTAT A, CHENG-ZHANG J Q, et al.Improving pharmacogenetic prediction of extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics [J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8 (1) [2024-10-29]. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0330-4>.

[16] MANCHIA M, PISANU C, SQUASSINA A, et al.Challenges and future prospects of precision medicine in psychiatry [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2020, 13: 127-140.

收稿日期: 2024-07-24 修回日期: 2024-10-29 本文编辑: 徐文璐