

药物版“私人订制”，你了解吗

文 / 首都医科大学附属北京朝阳医院 任路路

同一种药物对不同患者的疗效千差万别，有些患者使用之后药到病除，有些患者却药效微弱甚至产生严重的不良反应。这是患者不同的年龄、性别、种族、体重、身体状态和遗传背景导致的个体差异，其中遗传（基因）是重要的影响因素。由此，基于遗传的个体化用药基因检测应运而生，使得为患者提供药物版“私人订制”成为可能。

一、什么是个体化用药基因检测

药物进入人体内后会经历吸收、分布、代谢和靶点结合等环节，每个环节都需要大量酶和功能蛋白的参与，包括各种代谢酶、转运体蛋白、受体蛋白等。这些蛋白（酶也是一种蛋白）的活性和功能决定了药物在人体中的有效浓度、作用效果和作用时间，最终体现为疗效和不良反应之间的差别。而这些蛋

白活性和功能的重要决定因素是编码基因，编码基因发生变异可导致蛋白活性和功能的改变，最终影响人体对药物的反应。

随着药物基因组学的发展，越来越多的药物相关基因被鉴定识别出来，其中主要包括与药物代谢相关的药物代谢酶CYP450基因家族和与药物敏感性相关的受体基因等。结合简单易行的检测技术，目前基因检测已被广泛应用于临床。

二、哪些药物可以进行个体化用药基因检测

1. 心血管药物

随着我国老龄化的不断加深，心血管疾病的患病人群越来越庞大，相关治疗药物的使用越来越频繁；但与此同时，用药的合理性与精准性问题也越来越突出。而个体化用药基因检测或许能够改善这一状况：不仅能够让患者获益，还

能节约医疗成本，缓解医保压力。目前，基因检测广泛用于多种心血管疾病的临床用药。

（1）降压药

高血压治疗药物的种类较多，不同药物的代谢与不同的基因多态性相关。与降压药物相关的基因位点包括CYP2D6 (c.100 C>T)、CYP2C9 (c.1075 A>C)、ADRB1 (c.1165 G>C)、AGTR1 (c.1166 A>C)、ACE I/D等，其中 β 受体阻滞剂（如美托洛尔、比索洛尔）的药代动力学特征与CYP2D6的基因多态性相关，药效学特征与ADRB1相关；血管紧张素转化酶抑制剂（如贝那普利、依那普利）的疗效与ACE多态性相关；血管紧张素II受体拮抗剂（如缬沙坦、厄贝沙坦）的药代动力学特征与CYP2C9的基因多态性相关，药效学特征与AGTR1相关。如果患者血压控制不佳，饱受反复试药之苦，可以进行

相关基因检测,也许能够找到适合自己的降压方案。

(2) 他汀类降脂药

他汀类是高脂血症治疗的基石药物,但是有效性和毒性存在显著的个体差异,有些患者服药后甚至可能发生严重的横纹肌溶解。研究证实,有机阴离子转运多肽1B1的编码基因SLCO1B1的基因多态性(c.521 T>C、c.388 A>G)与他汀类的肌病风险密切相关,进而影响他汀类的安全性;载脂蛋白ApoE的基因多态性(c.388 T>C、c.526 C>T)则影响他汀类的有效性。

(3) 抗血小板药

氯吡格雷和阿司匹林是临床常用的抗血小板药物,但是有不少患者服用后疗效较差,甚至出现药物抵抗现象。针对此类药物的基因组学研究证据表明,CYP2C19(c.681 G>A、c.636 G>A、-806 C>T)的基因多态性影响氯吡格雷药物在体内的活化,与其疗效紧密相关;GP1BA(c.482 C>T)和PEAR1(c.-9-3996 G>A)的基因多态性与阿司匹林抵抗风险相关,LTC4S(c.-444 A>C)与阿司匹林引起的药疹相关。

(4) 抗心绞痛药

硝酸甘油在临床上常用于治疗心绞痛,也是家庭常备的急救药物;但是,其在人群中的无效率却相当高。研究显示,ALDH2(c.1510 G>A)的基因多态性会影响硝酸甘油的疗效。因此,检测该基因可指导硝酸甘油的合理有效使用。

2. 免疫抑制剂

免疫抑制剂广泛应用于器官和骨髓移植患者及自身免疫性疾

病患者,因此其合理精准使用举足轻重。临床常用的免疫抑制剂主要包括糖皮质激素类、微生物代谢产物类(环孢素、他克莫司)、抗代谢类(硫唑嘌呤、甲氨蝶呤)和烷化剂类(环磷酰胺)。

(1) 糖皮质激素类

长期接受糖皮质激素类药物治疗会导致股骨头坏死的风险增加,而这与PAI-1(4G/5G)和ABCB1(3435 C>T)的基因多态性有关。因此,针对糖皮质激素的这一不良反应进行基因检测以预估股骨头坏死的风险,可以帮助医生和患者权衡利弊,或及早采取防治措施。

(2) 微生物代谢产物类

环孢素和他克莫司是微生物代谢产物类免疫抑制剂,在临床应用广泛。研究显示,CYP3A5的基因多态性会影响他克莫司和环孢素的代谢,与其不良反应的发生风险密切相关。因此,在用药前进行相关基因检测,可以减少肾毒性、神经毒性等不良反应发生。

(3) 抗代谢类

硫唑嘌呤是一种嘌呤类似物,可作为激素的替代药物应用于器官和骨髓移植患者及自身免疫性疾病患者,减少或避免长期服用激素产生的不良反应。但是,硫唑嘌呤本身也会引起血液系统损害、肝功能异常等不良反应,其严重程度与TPMT(c.238 G>C、c.460 G>A、c.719 A>G)和NUDT15(c.415 C>T)的基因多态性显著相关。美国食品药品监督管理局(FDA)推荐患者在用药前进行相关基因检测,以减少硫唑嘌呤引起的毒副作用。

(4) 烷化剂类

环磷酰胺是一种烷化剂类药物,其抗肿瘤活性非常出众,但是不良反应也很多,一直被临床关注和研究。研究显示,CYP2C9和GSTs的基因多态性会影响环磷酰胺代谢为活性产物的过程,进而影响药物的疗效及不良反应。因此,医生可以根据基因检测结果提前采取应对措施。

3. 抗神经/精神疾病药物

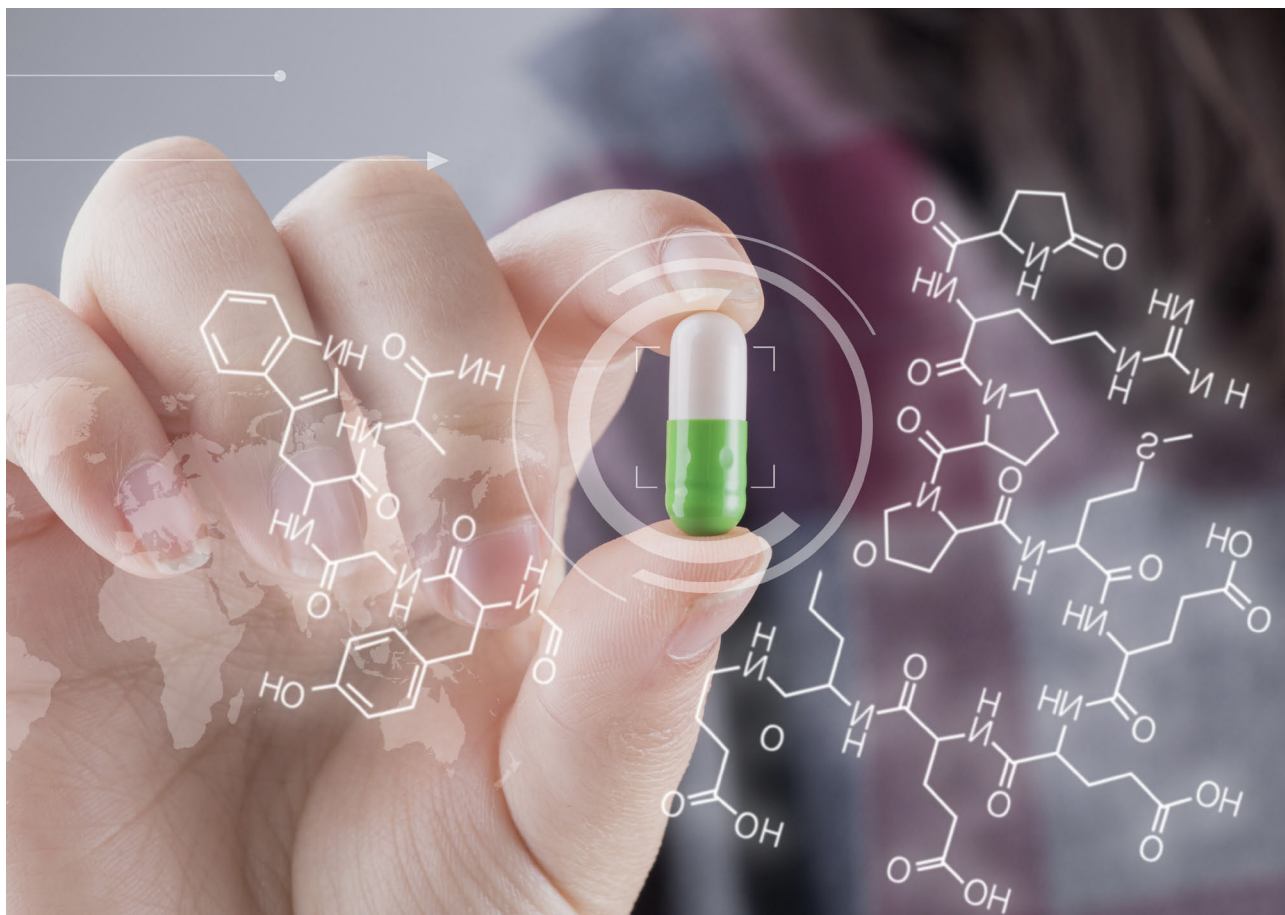
神经系统或精神疾病患者往往需要长期服药,因此相关不良反应倍受关注。比如,卡马西平或奥卡西平是抗癫痫和抗外周神经痛的常用药物,此类药物可能引起严重的皮肤过敏反应,如史蒂文斯-约翰逊综合征(SJS)和中毒性表皮坏死松解症(TEN),且与HLA-B*1502的密切相关。研究显示,中国人群中HLA-B*1502携带率较高,建议在用药前进行相关基因检测。

4. 抗肿瘤药物

抗肿瘤药物带给患者的往往是最直接的生存获益,因而其合理精准使用尤为重要。目前,抗肿瘤药物相关的基因检测主要涉及传统化疗药物和新型靶向药物。传统化疗药物往往具有较多的毒副作用,用药前先进行相关检测可以显著降低不良反应的发生风险。新型靶向药物的疗效与患者体内靶标的情况密切相关,因此在用药前需要进行靶向药物相关靶标基因的检测——抗血管生成的靶向药物一般不需要。

5. 其他药物

除了上述药物,研究还发现,一些抗痛风药物、抗微生物药物、



麻醉药物的个体差异也与基因多态性显著相关。比如，别嘌醇可以引起严重的皮肤过敏反应，其与HLA-B*5801相关；伏立康唑的药代动力学参数与CYP2C19多态性相关；安氟醚、七氟醚的毒性与RYR1基因多态性密切相关。

三、基因检测如何指导个体化用药

国家医疗政策部门和临床相关共识/指南均推荐，通过基因检测等技术手段识别用药风险，制订个体化用药方案，优化药物种类，让用药剂量尽可能精确。但是，基因检测是如何指导个体化用药的

呢？让我们通过一个案例简单地了解一下：

李女士患有高血压，原来的用药方案为口服氯沙坦片，每次50 mg，每日1次；连续服用2周后，血压仍不达标。经基因检测发现：李女士CYP2C9*3为杂合突变（*1/*3），AGTR1（1166 A>C）基因型为野生型（AA）。对于此结果，医生解读为：李女士氯沙坦代谢酶活性低，经代谢活化的活性药物浓度低，但药物受体敏感性正常。决定调整用药方案为口服厄贝沙坦片，每次75 mg，每日1次；经2周治疗，血压控制良好。

【提示】CYP2C9对氯沙坦进

行代谢活化，对其他沙坦类药物进行代谢失活。*1/*3基因型个体活化氯沙坦能力较低，需适当增加剂量或更换其他药物以增强降压疗效。该类型患者对于厄贝沙坦和缬沙坦敏感，但推荐从小剂量开始使用，否则发生不良反应风险加大。

最后，需要强调：尽管个体化用药基因检测能解决很多用药问题，但我们仍要明白，药物疗效的影响因素多样且复杂，基因检测并非万能。不过，我们相信，随着临床实践的积累和相关技术的突破，未来药物版“私人订制”一定能做到更精准、更有效、更安全。