

基因导向的个体化治疗

刘志艳^{1,2}, 杨兵^{1,2}, 赵荣生^{1*}

(1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部药学院, 北京 100191)

【摘要】目的: 概述基因检测对于个体化治疗的影响, 通过国内外基因检测现状、基因检测主要方法及推荐进行检测的药物等方面阐述基因导向的个体化治疗的前景。**方法:** 回顾1990年至2016年11月中国知网、维普、万方、PubMed、SCI、FDA官网等数据库中有关基因检测方法、个体化治疗的文献, 总结了基因检测对于个体化治疗的影响、国内外目前进展情况、基因检测方法、推荐进行检测的药物、目前存在的问题等方面的内容。**结果:** 自精准医疗概念提出以来, 国内外的基因检测都有了一定的进展; 基因检测方法由最初的链终止法到现在的纳米孔单分子技术不仅增加荧光的信号强度及提高了仪器的灵敏度, 更实现了高通量测序。**结论:** 基因检测技术不仅增强了医疗工作者在基因组层面对疾病的认识, 也使临床药学在传统服务模式的基础上, 能够进一步分析遗传因素对药效的影响, 使临床药学工作更加完整和可靠, 实现针对性地药物选择和个体化治疗。

【关键词】 精准医疗; 基因检测; 个体化治疗

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)01-0014-07

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.003

Gene oriented individualized therapy

LIU Zhi-yan^{1,2}, YANG Bing^{1,2}, ZHAO Rong-sheng^{1*}

(1. Pharmacy Department, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China; 2. college of pharmacy, Peking University Health Science Center, Beijing, 100191, China)

【Abstract】Objective: Overview the effects of genetic testing for individual treatment, illustrate the prospects of gene oriented individualized therapy, main methods of genetic testing and recommended drugs needed genetic testing. **Methods:** This literature reviews all literatures that related method of genetic testing and individual therapy from database like CNKI, VIP data, Wan fang data, Pub Med, SCI, website of FDA official and other database during the year 1990 to 2016. It sums up the effects of genetic testing for individual treatment, the progress of genetic testing so far, genetic testing method and recommended drugs, challenges and so on. **Results:** Since the precise medicine concept has been put forward, situation of Domestic and foreign genetic testing have progress in a certain degree; genetic testing methods from the initial chain termination method to the current single-molecule nanopore technology, it is not only an increase in signal intensity of the fluorescence and improves the sensitivity of the instrument, but also achieves a high-throughput sequencing. **Conclusion:** Genetic testing technology not only enhances health professionals' awareness of the disease at the genome level, but also enables clinical pharmacy to further analyze the impact of genetic factors on the efficacy based on the traditional model. By this way, clinical pharmacy's work becomes more complete and reliable, achieving targeted selection of medication and individual therapy.

【Key words】 precision medicine; genetic testing; individual therapy

精准医疗 (precision medicine, PM), 是一种基于病人“定制”的医疗模式, 医疗的决策、实施等是针对每一个病人个体特征而制定的疾病的诊断和治疗, 是在合理选择病人自己的遗传、分子或细

胞学信息基础上进行的^[1]。

遗传因素和环境因素及两者间的相互作用导致了个体间的差异。环境因素不仅包括个体生存的真实外界环境因素, 还包括了个体后天发展差异的因

[收稿日期] 2016-10-25

[作者简介] 刘志艳, 女, 北京大学医学部药学院, 临床药学方向研究生; Tel: (010)82266675; E-mail: liuzhiyan09@163.com

[通讯作者]* 赵荣生, 男, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)82265810; E-mail: zhao_rongsheng@163.com

素,如年龄、疾病和个人饮食差异等。遗传让每一个个体都是独特的,这使得基因表达的结果有很大差异,如药物代谢酶、药物转运和药物靶标等^[2]。

个体间的遗传差异可以影响疾病及其治疗的几乎所有方面,包括疾病的发生率、进展或复发的风险、药物选择、治疗剂量调整、药物毒性的可能性等。药物与遗传可能的相关包括四个方面^[3]:①基因有关的药物代谢动力学(吸收、分布、代谢和排泄);②编码或非编码的基因药物靶标,及它与药理相关作用的途径;③基因不直接相关的药物药理学也可能对机体产生损害,如免疫反应;④基因对疾病易感性或进展的影响。这些遗传因素都会影响药物的安全性和有效性。

在基因检测结果基础上应用遗传信息指导临床选择最佳的药物,以最适的剂量提高药物疗效、减少或避免不良反应、改善预后和节约医疗成本^[4]。测序技术的不断提高、基因检测导向的个体化治疗发展日新月异,使得能够指导临床个体化用药的循证医学数据也越来越多。截至目前,美国FDA(food and drug administration)公布了140余种药物,建议通过遗传信息指导其合理使用;美国临床药物基因组学应用委员会发布了35个药物的临床药物基因组学应用指南;国家卫生计生委医政医管局也推出了两部试行版指南《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南》,这些都被用以规范个体化治疗基因检测市场。

1 基因检测技术及应用

1.1 基因检测技术

基因检测是指收集被检测者的血液、其他体液或组织细胞,通过特定技术设备对DNA分子信息进行检测,从而对疾病做出诊断、进行风险预测以及治疗药物选择的技术。迄今,美国已经上市的353家实验室自愿在网站上提供实验室的基因测试信息,约有700个实验室会提供基因测序服务^[5]。

基因检测的类型包括^[6]:单基因检测有短片段的DNA、RNA检测;染色体检测有全染色体或长片段DNA检测;生化检测有蛋白质水平或酶活性检测。根据基因检测的结果,医生及药师可以从病因出发,对疾病进行有效预防、诊断和个体化治疗。

用于靶标检测的方法包括PCR-直接测序法、PCR-焦磷酸测序法、荧光定量PCR法、PCR-基

因芯片法、PCR-电泳分析、PCR-高分辨率熔解曲线法、等位基因特异性PCR法、PCR-限制性片段长度多态性方法、原位杂交等多种方法。每种方法的原理和优缺点见表1。

实验室允许条件下应优选国际和国内“金标准”的检测方法,同类方法中优先选择结果稳定性、重复性好、特异性高的技术,但同时也应考虑样本量,检测时长、检测项目的多少等,综合选择较为合适的方法。

1.2 基因检测技术的应用

1.2.1 疾病诊断 2014年7月,国家食品药品监督管理局首次批准了注册第二代基因测序诊断的产品^[8],可对孕周12周以上的高危孕妇进行基因测序,也可对胎儿染色体非整倍体疾病21-三体综合征、18-三体综合征和13-三体综合征进行无创产前检查和辅助诊断。

2015年3月底,国家卫生计生委医政医管局规定已经开展高通量基因测序技术且符合申报规定条件的医疗机构可以申请试点,并按照属地管理原则向所在省级卫生计生行政部门提交申报材料,同时需明确申请试点的基因测序项目。首批临床应用试点共包含遗传病诊断、产前筛查与诊断、植入前胚胎遗传学诊断3个专业。北京大学第三医院等13家医疗机构也成为了开展高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断的临床试点^[6]。

1.2.2 疾病诊疗 临床已有应用基因检测分型技术开展的多种个体化给药基因检测项目,依据基因检测结果进行临床个体化用药方案和疗效的评估,如HER2基因检测发现曲妥珠对HER2扩增阳性的胃癌患者也有效^[9-11]、维生素K环氧化物还原酶复合亚基1(VKORC1)是华法林作用的靶点,其遗传多态位点(-1639G>A)能显著影响华法林的抗凝效应^[12-15]、卡马西平引起的史蒂文斯-约翰逊综合征(stevens johnson, SJS)/中毒性表皮坏死松解症(toxic cepidermal necrolysis, TEN)与人类白细胞抗原HLA-B*1502等位基因存在强关联^[16-17]。这些基因检测项目的实施为判断遗传因素对临床用药疗效及不良反应的影响提供了有力依据。

2 基因导向的个体化药物治疗

2.1 诊疗药物选择

在基因检测基础上,可以有针对性地选择临床

表 1 各种药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术优缺点及适用性比较^[6-7]

方法	原理	优点	缺点	适用性
等位基因特异性 PCR (allele specific PCR)	两条等位基因特异的引物和一条共用的反向引物，两条非特异性引物在 3' 端与模板错配，其他部分碱基序列完全一样，PCR 扩增才可以进行	检测各种类型的 SNP，灵敏度高，适于对肿瘤组织中突变比例较低的体细胞突变进行检测	通量低，假阳性率较高	对小样本、低突变比例的体细胞突变进行检测
实时荧光 PCR	探针法利用与靶序列特异杂交的探针来指示扩增产物的增加，非探针法利用荧光染料或特殊设计的引物来指示扩增产物的增加	灵敏度高，分型准确，操作简单，仪器设备普及	通量不高，探针较昂贵；样本量越小，检测成本越高	对相同位点、大样本标本进行检测，可用于 mRNA 表达检测
焦磷酸测序	由 4 种酶催化的同一反应体系中的酶级联化学发光反应	灵敏度较高，分型准确可靠，通量较高，可以检测插入 / 缺失突变和未知突变	需要特殊仪器设备；测序长度仅 10 多个碱基，不能对长片段进行分析	适合于较大样本、突变比例高于 5% 的各种类型 SNP 检测、甲基化位点的确定
高分辨率熔解曲线法	PCR 扩增的熔解曲线取决于其扩增序列，序列中一个碱基的差异都可导致双链 DNA 的解链温度发生变化。用实时荧光定量 PCR 仪监测这种细微的温度变化，确定所扩增的目的片段中是否存在突变，从而用于基因分型	成本低，灵敏度高，通量大，结果准确，闭管操作，降低污染风险	不能排除待测核酸中新出现的遗传变异；需要特殊仪器设备，条件摸索过程较为困难	适合有该类机器的实验室开展各种类型 SNP 分型研究；可用于已知甲基化位点的检测
直接测序法 (sanger 法测序)	双脱氧核糖核酸末端终止法，根据核苷酸在某一定点开始延伸，随机在某一特定碱基处终止，掺入的每个碱基都进行荧光标记，会产生以 A、T、C、G 结束的四个相差一个碱基的不同长度的系列核酸片段；通过毛细管电泳分离这些片段后读取待测核酸的碱基序列	直接获取序列，分型的金标准，测序长度较长，可发现未知突变	通量低，灵敏度不高，成本较高，对试剂和仪器有特殊要求，不易普及；不能检测突变比例 < 20% 的 SNP	各种 SNP 的检测，未知突变的筛查以及验证其他分型的结果
PCR- 限制性片段长度多态性方法	对位于限制性酶切识别位点的 SNP 进行分型时，可以使用包含该位点的 PCR 产物与相应的限制性内切酶进行温育。酶切以后的产物进行电泳，并根据酶切产物片段的大小来进行分型	无需特殊的仪器设备，成本较低，实验过程简单，可操作性强	通量低，只适用于部分 SNP 分型	适用于无条件购买贵重仪器设备的实验室开展小样本的分型检测
基因芯片法	以特定的寡核苷酸片段作为探针，将其有规律地排列固定于支持物上，然后将样品 DNA 通过 PCR 扩增、荧光标记等程序，按碱基配对原理与芯片杂交，再通过荧光检测系统对芯片上的荧光信号进行检测和分析	通量高，可同时对待测 SNP 位点进行检测	灵活度低，成本高，需要特殊的仪器设备	适用于具备芯片检测能力的实验室对已知固定位点、大样本标本进行检测
原位杂交	以各种人体标本，包括相应实验方法制备的细胞学和组织学标本作为靶标，采用目的 DNA 探针与该靶标进行分子杂交	在细胞核原位对基因的异常进行检测	成本高，通量低，时间较长	适于对基因扩增和缺失异常进行检测

用药，提高治疗的效果与安全性。如曲妥珠单抗抗体对于 HER2 基因扩增或蛋白过表达的乳腺癌辅助治疗、维持治疗、晚期乳癌患者的单药或联合治疗，都能使乳腺癌患者获益。而对于 HER2 基因低度扩增或不扩增的乳腺癌患者，使用曲妥珠单抗疗效不佳。

已有相关研究表明，可很据基因检测结果进行药物选择或疗效判定，总结如下表 2 所示。

2.2 剂量个体化

根据基因检测结果进行药物个体化剂量调整是基因导向治疗的一个重要方面。如华法林是临床上常用的抗凝药物，是深静脉血栓、心房纤颤、心脏瓣膜置换术和肺栓塞等疾病的一线用药，其临床疗效和不良反应存在很大的个体差异，血药

浓度过高或敏感性增加可导致严重出血事件，因此华法林的给药剂量需相应降低^[25-26]。测定 CYP2C9*3 等位基因可用于指导中国人群确定华法林的起始用药剂量，并预测药物毒性，结合国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 检测值，估计华法林的维持剂量，确保用药安全。

已有相关研究表明，可很据基因检测结果进行药物个体剂量调整，总结见下表 3。

2.3 预防及减少不良反应

预防及减少药物不良反应是根据基因检测结果进行药物个体化治疗的一个重要方面。如伏立康唑是一种广谱三唑类抗真菌药，CYP2C19 是其主要代谢酶之一。CYP2C19 EM (extensive metabolisers)

表 2 依据基因检测结果进行药物选择或临床疗效观察

基因	药物	临床意义 (药物选择 / 疗效判定)
ALDH2	硝酸甘油	携带 <i>ALDH2</i> *2 等位基因的心绞痛患者应尽可能改用其他急救药物,避免硝酸甘油含服无效
CYP2C19	氯吡格雷 ^[18]	<i>CYP2C19</i> *1/*1 基因型个体应用氯吡格雷有效,可常规使用; <i>CYP2C19</i> *2 或 *3 基因型个体对氯吡格雷疗效降低,建议更换成普拉格雷或替卡格雷; <i>CYP2C19</i> *2 或 *3 突变型纯合子个体应用氯吡格雷效果差,建议换用普拉格雷或替卡格雷
CYP2D6	昂丹司琼	携带 3 个 <i>CYP2D6</i> 等位基因的 UM 基因型个体昂丹司琼的疗效下降
TPMT	顺铂	携带 <i>TPMT</i> 突变等位基因的儿童换用其他铂类化疗药物如卡铂
ACE I/D	ACEI 类药物	<i>DD</i> 基因型个体血浆 ACE 的活性升高,II 基因型患者应用赖诺普利或卡托普利时肾功能下降更明显 ^[19-20]
APOE	普伐他汀	基因型为 <i>APOE</i> E2/E2 的高血脂症患者普伐他汀的降脂疗效更好
TOP2A	蒽环类药物	<i>TOP2A</i> 基因异常患者对含蒽环类药物的治疗方案更为敏感
dMMR	氟尿嘧啶	建议 <i>dMMR</i> 者不接受含氟尿嘧啶的辅助化疗方案 ^[21]
ET-1、eNOS	硝苯地平 ^[22]	<i>ET-1</i> (内皮素 -1) <i>Lys198Asn</i> 和 <i>eNOS</i> (内源性一氧化氮合成酶) <i>Glu298Asp</i> 基因多态性与原发性高血压及硝苯地平降压疗效的相关性
MGMT	替莫唑胺	<i>MGMT</i> 启动子甲基化的胶质瘤患者对替莫唑胺联合放疗的治疗效果远高于甲基化阴性患者
HER2	他莫昔芬	相对于无 <i>HER2</i> 基因扩增的乳腺癌患者而言, <i>HER2</i> 基因扩增的患者应用他莫昔芬治疗后的死亡风险明显增高,因此这类乳腺癌患者可能不适合选择他莫昔芬作为内分泌治疗
SUR1	格列齐特 ^[23]	<i>SUR1</i> (sulfonylureas receptor 1) <i>SI369A</i> 基因多态性会对格列齐特的降糖疗效起修饰作用
RRM1	吉西他滨	<i>RRM1</i> mRNA 表达水平低的患者选用吉西他滨为主的化疗方案疗效较好
KRAS	西妥昔 / 帕尼单抗抗体	<i>KRAS</i> 基因野生型的患者才能从抗 <i>EGFR</i> 的治疗中获益,而突变型的患者则不能
BREF	维罗非尼	BREF V600E 基因突变的黑色素瘤患者对维罗非尼治疗有效
SLC47A1	二甲双胍 ^[24]	携带 <i>SLC47A1</i> (solute carrier) <i>rs2289669</i> 基因型的患者服药 6 个月后的糖化血红蛋白显著减少。 <i>SLC47A1</i> 纯合的 A- 等位基因比携带的 G- 等位基因糖化血红蛋白水平减少了两倍

与 PM (poor metabolisers) 个体间伏立康唑的血液浓度存在显著差异,PM 个体在应用常规剂量时可能出现毒副反应,建议减少用药剂量;EM 和 IM 个体可给予常规剂量。在常规剂量治疗时,若 EM 个体出现毒副反应或 PM 疗效不佳,均应考虑更换药物。

已有相关研究表明,可很据基因检测结果进行预防或减少药物不良反应,总结见表 4。

3 讨论

临床药师熟知药物的基本信息、了解临床用药情况且工作紧密结合临床,因此,在基因导向的个体化给药服务和药物基因组学研究中比医院其他部门更具优势。药师融入临床的实践中表明^[50],大量药物治疗相关的问题暴露出来,其中包含很多可以利用药物基因组学信息进行预警或解释的典型案例。在传统药学服务模式的基础上,利用基因检测结果进一步分析遗传因素对药效的影响,可使临床药学工作更加完整和可靠。

基因测序技术、大数据分析技术、大规模生物样本库、远程医疗及移动医疗等的快速发展预示着基因导向的个体化治疗时代的到来。但在基因检测的推广上可能仍存在以下阻碍^[51]:心理、伦理、宗教和患者对于科技的过度期望。同时,各医疗机构、医生响应程度不一、绝大多数医护人员未进行相关培训等也阻碍着基因检测的推广。

个体化用药的基因检测这一服务模式在临床仍处于起步阶段,各医院实验室基因突变的检测方法种类、检测方法、质控标准等也有较大差异,使不同机构的测定结果间缺乏一致性和可比性,这都增加了临床误诊和医患纠纷的发生率^[52]。因此,标准品的制备和在此基础上建立一系列基因检测的标准操作规程和质量控制规范尤为重要,使不同实验室间检验结果的具有可比性,减少患者重复检测^[53]。

4 结论

基因导向的个体化治疗服务模式,可以减少严

表3 依据基因检测结果进行药物个体剂量调整

基因	药物	临床意义(剂量调整)
CYP2C9	塞来昔布 ^[27]	携带 <i>CYP2C9</i> *3 的患者降低塞来昔布的用药剂量,以降低不良心血管事件和胃肠道事件
CYP2C9	氟比洛芬 ^[28]	<i>CYP2C9</i> *53 和 <i>CYP2C9</i> *56 表现出比野生型蛋白更高的内在清除率值,尤其是对于 <i>CYP2C9</i> *56,使用时需要注意剂量的调整
CYP2C9	氯胺酮 ^[29]	<i>CYP2C9</i> 对氯胺酮代谢具有催化作用,其抑制剂使氯胺酮的代谢速率减慢
CYP2C9	苯妥英钠 ^[30]	利用 <i>CYP2C9</i> 多态性信息,可帮助估计癫痫患者苯妥英钠的最佳目标剂量,并可能有助于避免中毒和浓度依赖性的不利影响
CYP2C9	洛沙坦	口服单剂量洛沙坦 1~6 h 后, <i>CYP2C9</i> *1/*3 基因型个体中洛沙坦的降压作用下降,需适当增加用药剂量以增强降压疗效
CYP2C19	阿米替林	<i>CYP2C19</i> EM 和 IM 基因型患者应用常规起始剂量的阿米替林,而 <i>CYP2C19</i> PM 基因型个体阿米替林的起始剂量应降低至常规剂量的 50%,并进行治疗药物监测
CYP2C19	伏立康唑	PM 个体在应用常规剂量药物时可能出现毒副反应,建议减少用药剂量;EM 和 IM 个体可给予常规剂量
CYP2D6	他莫昔芬	<i>CYP2D6</i> 活性下降可导致他莫昔芬的疗效下降 ^[31-32] 。美国 FDA 建议雌激素受体阳性的乳腺癌患者在接受他莫昔芬治疗前进行 <i>CYP2D6</i> 基因型检测,以确保药物的疗效
CYP4F2	华法林及香豆素类抗凝药	<i>CYP4F2</i> *3 纯合子基因型个体华法林及香豆素类抗凝药(醋硝香豆素、苯丙香豆素)的用药剂量
IFNL3	聚乙二醇干扰素和利巴韦林	检测 <i>IFNL3</i> rs12979860 基因型有助于 HCV 感染的个体化治疗
VKORC1	华法林	<i>VKORC1</i> 多态性同时也影响华法林用药的临床后果
CYP3A4	氯胺酮	<i>CYP3A4</i> 对氯胺酮代谢有催化作用,会加快其代谢而影响血药浓度,需注意调整剂量

表4 依据基因检测结果进行预防及减少药物不良反应

基因	药物	临床意义(预防或减少药物不良反应)
CYP2D6	阿米替林	EM 基因型个体使用常规剂量的阿米替林,IM 基因型个体阿米替林的起始剂量降低至常规剂量的 75%
CYP2D6	可待因 ^[33]	超代谢(<i>CYP2D6</i> *1/*1、 <i>CYP2D6</i> *1/*2)应避免使用,以防发生潜在的毒性
CYP2D6	多虑平 ^[34]	弱代谢(<i>CYP2D6</i> *3/*4)的患者应减少剂量,防止引起致命性的不良反应
CYP2D6	美哌隆 ^[35]	美哌隆、非比索洛尔或美托洛尔是 <i>CYP2D6</i> 的相关抑制剂,可使药物的血药浓度增加,增加不良反应或药物中毒的可能性
CYP3A5	他克莫司	<i>CYP3A5</i> *3/*3 基因型的移植患者减少他克莫司的用药剂量,以避免发生药物不良反应
DPYD	5-FU、卡培他滨和替加氟	携带 <i>DPYD</i> *2A 等位基因的患者慎用 5-FU、卡培他滨和替加氟,或降低用药剂量,以避免严重不良反应或毒性的发生
NAT1, NAT2	异烟肼	慢代谢型个体反复给药后易引起蓄积中毒,引起周围神经 ^[26]
SLCO1B1	他汀类 ^[36]	携带 521C 等位基因的患者应用辛伐他汀、西立伐他汀时肌病的发生风险显著增加 ^[37-38]
TPMT	巯嘌呤类 ^[39]	<i>TPMT</i> 活性降低可使 6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤和硫唑嘌呤的造血系统毒性(严重的骨髓抑制)增加
ANKK1	抗精神病药	<i>ANKK1</i> rs1800497 多态性可降低抗精神病药不良反应的发生风险
HLA-B	阿巴卡韦、卡马西平、氟氯西林、别嘌醇	预防药物引起的 SJS、TEN 等严重不良反应
G6PD	氯喹、氨苯砞和拉布立酶 ^[40-46]	<i>G6PD</i> 缺乏的患者禁用上述药物,以降低急性溶血的风险
DPD	卡培他滨、氟尿嘧啶、替加氟 ^[47]	缺乏 <i>DPD</i> (二氢嘧啶脱氢酶)的患者应避免服用,以防严重不良反应或毒性
MTHFR	甲氨蝶呤 ^[48]	<i>MTHFR</i> (亚甲基四氢叶酸还原酶蛋白编码基因) 677CC 基因和 <i>GGH401TT</i> 、 <i>CT</i> 基因型均与该药不良事件的减少有关
UGT1A1	伊立替康	<i>UGT1A1</i> *6(<i>G71R</i> , 211G>A)是东方人群中特有的突变等位基因,频率为 13%,位基因使 <i>UGT1A1</i> 的活性下降 70%,伊立替康毒性作用的发生风险增加 ^[49]

重药品不良反应发生率、有效减少药品的无效使用。在基因检测技术指导及有效保护病人隐私的前提下,由医生和药师共同搭建的个体化医疗平台利用基因检测的研究数据,有助于实现为不同基因型的患者提供个体化诊断及精准药物治疗,使治疗疗效最大化、损害最小化和资源最优化

【参考文献】

- [1] 汤立达,徐为人.精准医疗时代下制药行业的挑战和机遇.现代药物与临床[J],2015,30(04):351-354.
- [2] Hong G X. Pharmacogenomics steps toward personalized medicine[J], Personalized Medicine, 2005, 2(4): 325-337.
- [3] Silver Spring. Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling[DB/OL]. FDA: Clinical Pharmacology Clinical. (2013-1-1) [2016-10-1]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm337169.pdf>
- [4] Manolio T A, Chisholm R L, Ozenberger B, et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here[J]. Genet Med, 2013, 15(4): 258-267.
- [5] Jeffrey Shuren. Direct-to-Consumer Genetic Testing and the Consequences to the Public[DB/OL]. FDA: Department of Health and Human Services. (2010-1-22) [2016-10-1]. <http://www.fda.gov/newsevents/testimony/ucm219925.htm>
- [6] 苏暄.基因检测掀开精准医疗帷幕,带来医学领域颠覆性革命-中国医科大学第一医院肿瘤内科主任刘云鹏谈-最新基因检测整体态势和未来趋向[J].中国医药科学,2015,5(4):1-6.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)概要[J].实用器官移植电子杂志,2015,3(5):257-267.
- [8] 本刊讯,第二代基因测序诊断产品批准上市[J].中国医院用药评价与分析,2014,7(4):1672-2124.
- [9] Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, et al. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the trastuzumab for gastric cancer(ToGA) study[J]. Gastric Cancer, 2012, 15(3):313-322.
- [10] Wu B, Ye M, Chen H, et al. Costs of trastuzumab in combination with chemotherapy for HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: an economic evaluation in the Chinese context[J]. Clin Ther, 2012, 34(2):468-479.
- [11] Lee J Y, Hong M, Kim S T, et al. The impact of concomitant genomic alterations on treatment outcome for trastuzumab therapy in HER2-positive gastric cancer[J]. Sci Rep, 2015, 5(3): 89-92.
- [12] Aithal G P, Day C P, Kesteven P J, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications[J]. Lancet, 1999, 353(9154): 717-719.
- [13] Johnson J A, Gong L, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011,90(4): 625-629.
- [14] Klein T E, Altman R B, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 753-764.
- [15] Finkelman B S, Gage B F, Johnson J A, et al. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(5): 612-618.
- [16] Cheung Y K, Cheng S H, Chan E J, et al. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese[J]. Epilepsia, 2013, 54(7): 1307-1314.
- [17] Chen P, Lin J J, Lu C S, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B* 1502 screening in Taiwan[J]. N Engl J Med, 2011, 364(12): 1126-1133.
- [18] Sen H M, Silan F, Silan C, et al. Effects of CYP2C19 and P2Y12 Gene Polymorphisms on Clinical Results of Patients Using Clopidogrel after Acute Ischemic Cerebrovascular Disease[J]. Balkan J Med Genet, 2014, 17(2): 37-41.
- [19] Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels[J]. Clin Invest, 1990, 86(2):1343-1346.
- [20] Thorn G F, Klein T E, Altman R B. Pharm GKB summary: very important pharmacogene information for angiotensin-converting enzyme[J]. Pharmacogenet Genomics, 2010, 20(1):143-146.
- [21] Sargent D J, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer[J]. Clin Oncol, 2010, 28(1):3219-3226.
- [22] 江承设,李栋,余运贤,等.ET-1 Lys198Asn和eNOS Glu298Asp基因多态性与原发性高血压及硝苯地平降压疗效的相关性[J].中国药理学通报,2003,19(8):875-879.
- [23] Zhang H, Liu X, Kuang H, et al. Association of sulfonylurea receptor 1 genotype with therapeutic response to gliclazide in type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 77(1): 58-61.
- [24] Tkac I, Klimcakova L, Javorsky M, et al. Pharmacogenomic association between a variant in SLC47A1 gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(2): 189-191.
- [25] Nunelee J D. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium.Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data[J]. N Engl J Med, 2009, 360(8): 753-764.
- [26] Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose[J]. PLoS Genet,

- 2009, 5(1): e1000433.
- [27] Prieto P R, Ochoa D, Cabaleiro T, et al. Evaluation of the relationship between polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9 and the pharmacokinetics of celecoxib[J]. Clin Pharmacol, 2013, 53(12): 1261-1267.
- [28] Wang L, Bao S H, Pan P P, et al. Effect of CYP2C9 genetic polymorphism on the metabolism of flurbiprofen in vitro[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2015, 41(8):1363-1367.
- [29] 赵芸慧. CYP2C9 对氯胺酮代谢的催化作用及基因多态性对其药代动力学的影响 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2007.
- [30] Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, et al. Individualized phenytoin therapy for Japanese pediatric patients with epilepsy based on CYP2C9 and CYP2C19 genotypes[J]. Ther Drug Monit, 2015, 37(2): 229-235.
- [31] Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes[J]. Clin Oncol, 2007, 25(5): 187-193.
- [32] Lim H S, Ju L H, Seok L K, et al. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer[J]. Clin Oncol, 2007, 25(25):3837-3845.
- [33] Crews K R, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2014, 95(4): 376-382.
- [34] Koski A, Ojanpera I, Sistonen J, et al. A fatal doxepin poisoning associated with a defective CYP2D6 genotype[J]. Am J Forensic Med Pathol, 2007, 28(3): 259-261.
- [35] Hefner G, Unterecker S, Shams M E, et al. Melperone but not bisoprolol or metoprolol is a clinically relevant inhibitor of CYP2D6: evidence from a therapeutic drug monitoring survey[J]. Neural Transm, 2015, 122(11): 1609-1617.
- [36] Birmingham B K, Bujac S R, Elsby R, et al. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(3): 341-355.
- [37] Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study[J]. N Engl J Med, 2008, 359(8):789-799.
- [38] de Keyser C E, Eijgelsheim M, Hofman A, et al. Single nucleotide polymorphisms in genes that are associated with a modified response to statin therapy: the Rotterdam Study[J]. Pharmacogenomics J, 2011, 11(1):72-80.
- [39] Lee M N, Woo H I, Lee Y M, et al. Successful azathioprine treatment with metabolite monitoring in a pediatric inflammatory bowel disease patient homozygous for TPMT*3C[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(6): 1545-1549.
- [40] Kang H R, Jee Y K, Kim Y S, et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans[J]. Pharmacogenetic Genomics, 2011, 21(5):303-307.
- [41] Chen Z, Liew D, Kwan P. Effects of a HLA-B*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions[J]. Neurology, 2014, 83(22): 2077-2084.
- [42] Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, et al. Association of HLA-B*5701 Genotypes and Abacavir-Induced Hypersensitivity Reaction: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Pharm Pharm Sci, 2015, 18(1): 68-76.
- [43] Willemin N, Terracciano L, Beltraminelli H, et al. T cells infiltrate the liver and kill hepatocytes in HLA-B (*)57:01-associated floxacillin-induced liver injury[J]. Am J Pathol, 2014, 184(6): 1677-1682.
- [44] Mandi G, Witte S, Meissner P, et al. Safety of the combination of chloroquine and methylene blue in healthy adult men with G6PD deficiency from rural Burkina Faso[J]. Trop Med Int Health, 2005, 10(1): 32-38.
- [45] Lee S M, Geetha D. Dapsone induced hemolysis in a patient with ANCA associated glomerulonephritis and normal G6PD level and implications for clinical practice: case report and review of the literature[J]. Springerplus, 2015, 23(4): 29.
- [46] Relling M V, McDonagh E M, Chang T, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for rasburicase therapy in the context of G6PD deficiency genotype[J]. Clin Pharmacol Ther, 2014, 96(2): 169-174.
- [47] Deenen M J, Cats A, Mandigers C M, et al. Prevention of severe toxicity from capecitabine, 5-fluorouracil and tegafur by screening for DPD-deficiency[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2012, 156(48): A4934.
- [48] Swierkot J, Slezak R, Karpinski P, et al. Associations between single-nucleotide polymorphisms of RFC-1, GGH, MTHFR, TYMS, and TCII genes and the efficacy and toxicity of methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis[J]. Pol Arch Med Wewn, 2015, 125(3): 152-161.
- [49] Onoue M, Terada T, Kobayashi M, et al. UGT1A1*6 polymorphism is most predictive of severe neutropenia induced by irinotecan in Japanese cancer patients[J]. Int J Clin Oncol, 2009, 14(2):136-142.
- [50] 边佳明, 丁媛媛, 杨凡, 等. 北京军区总医院基因导向的个体化给药项目及其临床应用 [J]. 药学服务与研究, 2014, 14(3): 161-165.
- [51] Cornetta K, Brown C G. Balancing personalized medicine and personalized care[J]. Acad Med, 2013, 88(3): 309-313.
- [52] 赵志军, 师志云, 贾伟, 等. ISO15189 医学实验室认可在基因扩增检验质控中的应用 [J]. 白求恩医学院学报, 2012, 10(3): 239-240.
- [53] 雷良华, 万本愿, 吴时耕, 等. 医疗机构间检验结果互认的可行性研究 [J]. 卫生经济研究, 2013, 312(4): 39-42.