



# 药物基因检测在个体化治疗中的应用

广州市第一人民医院检验科分子诊断实验室  
雷秀霞

2018-4-9





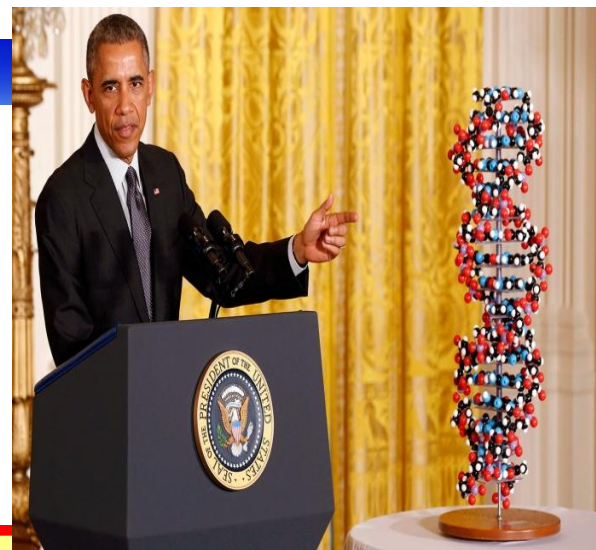
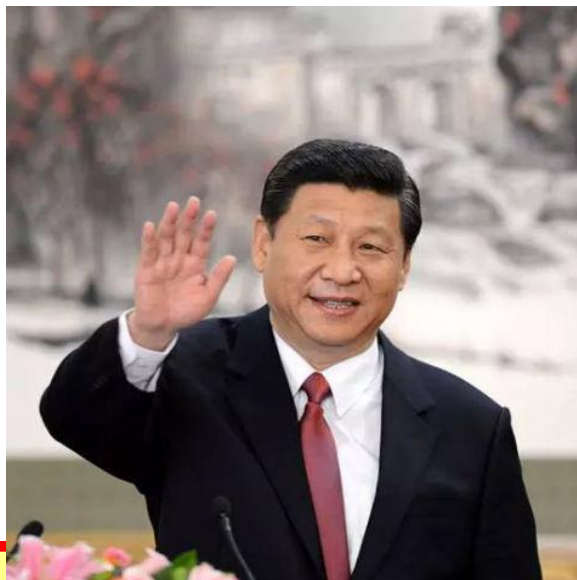
# 主要内容

- 国家政策导向
- **CYP2C19**基因检测与个性化用药
- **ALDH2**基因检测与个性化用药
- **CYP2C9/VKORC1**基因与个性化用药（华法林）
- 他汀药物相关基因检测
- 耳聋易感基因检测
- **HLA DNA**分型检测与个性化用药



# 药物不良反应非常严重！

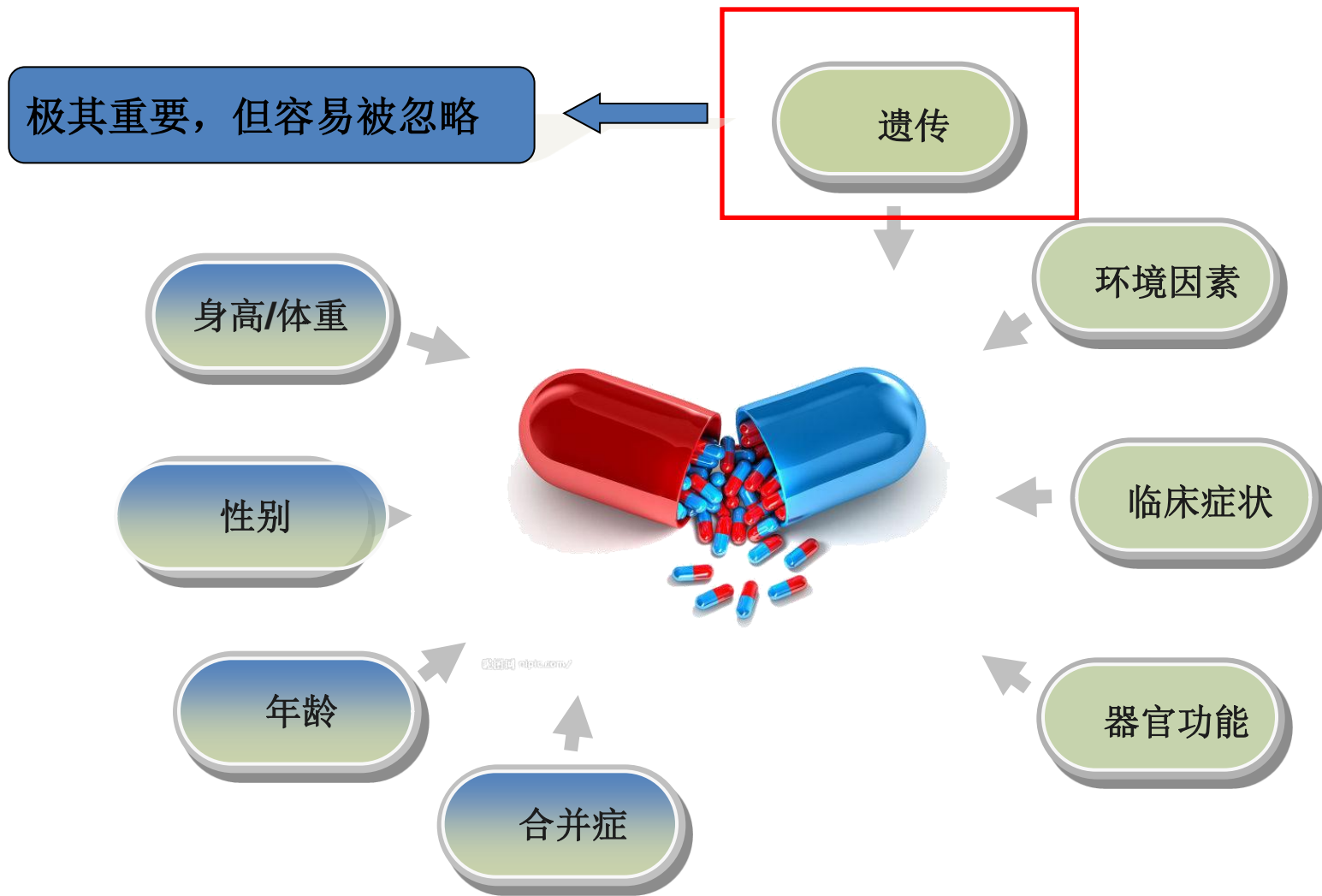
2013年，国家药品不良反应监测网络共收到药品不良反应/事件报告131.7万余份，比2012年增长9.0%。**国家食药监管总局提醒：**不良反应报告比例上升明显，建议**医务工作者和患者**加强安全用药意识，防范用药风险。



**2015年1月20日**，**美国总统奥巴马**在国情咨文演讲中提出了“**精准医学计划**”。明确在2016年向该计划投入**2.15亿美元**，以推动个性化医疗的发展。

**2015年3月25日** **习近平总书记**批示国家科技部和卫计委，要求成立中国精准医疗战略专家组，并将在**2015年下半年**或明年启动，在**2030年前**，中国精准医疗将投入**600亿元**。

# 个体化用药需考虑的因素





# FDA在100多种药物说明书中给予基因信息提示

1	Drug	Therapeutic Area	Biomarker	
2	Abacavir			
3	Aripiprazole			
4	Arsenic Trioxide			
5	Atomoxetine			
6	Atorvastatin			
7	Azathioprine			
8	Boceprevir			
9	Brentuximab			
10	Busulfan			
11	Capecitabine			
12	Carbamazepine			
13	Carisoprodol			
14	Carvedilol			
15	Celecoxib			
16	Cetuximab			
17	Cetuximab			
18	Cevimeline			
19	Chlordiazepoxide			
20	Chloroquine			
1	Drug	Therapeutic Area	Biomarker	
98	Tamoxifen	他莫西芬	肿瘤	ER receptor
99	Telaprevir	特拉匹韦	抗病毒	IL28B
100	Terbinafine	特比萘芬	抗真菌感染	CYP2D6
101	Tetrabenazine	丁苯那嗪	神经科	CYP2D6
102	Thioguanine	硫代鸟嘌呤	肿瘤	TPMT
103	Thioridazine	硫利达嗪	精神科	CYP2D6
104	Ticagrelor	替卡格雷	心血管	CYP2C19
105	Tolterodine	托特罗定	生殖泌尿	CYP2D6
106	Tositumomab	托西莫单抗	肿瘤	CD20 antigen
107	Tramadol and Acetaminophen	曲马多和对乙酰氨基酚	镇痛	CYP2D6
108	Trastuzumab	曲妥单抗	肿瘤	Her2/neu
109	Tretinoin	维甲酸	皮肤病牙科	PML/RARα
110	Trimipramine	曲米帕明	精神科	CYP2D6
111	Valproic Acid	丙戊酸	精神科	UCD (NAGS; CPS)
112	Vemurafenib	维罗非尼	肿瘤	BRAF
113	Venlafaxine	文拉法辛	精神科	CYP2D6
114	Voriconazole	伏立康唑	抗真菌感染	CYP2C19
115	Warfarin (1)	华法林	血液学	CYP2C9
116	Warfarin (2)	华法林	血液学	VKORC1



## 第一部分

# CYP2C19基因检测与个性化用药 ( 氯吡格雷、奥美拉唑、西酞普兰 )



# CYP2C19基因与氯吡格雷的关系

- 【药物名称】氯吡格雷
- 【商品名】波立维



作为一种热门的血小板聚集抑制剂，广泛应用于急性冠状动脉综合征(ACS)和经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的抗栓治疗。

氯吡格雷是一种前体药物(prodrug)，本身无活性，需代谢转化为活性形式，**发挥抗血小板凝集的作用。**



# 氯吡格雷须经CYP2C19代谢为活性产物

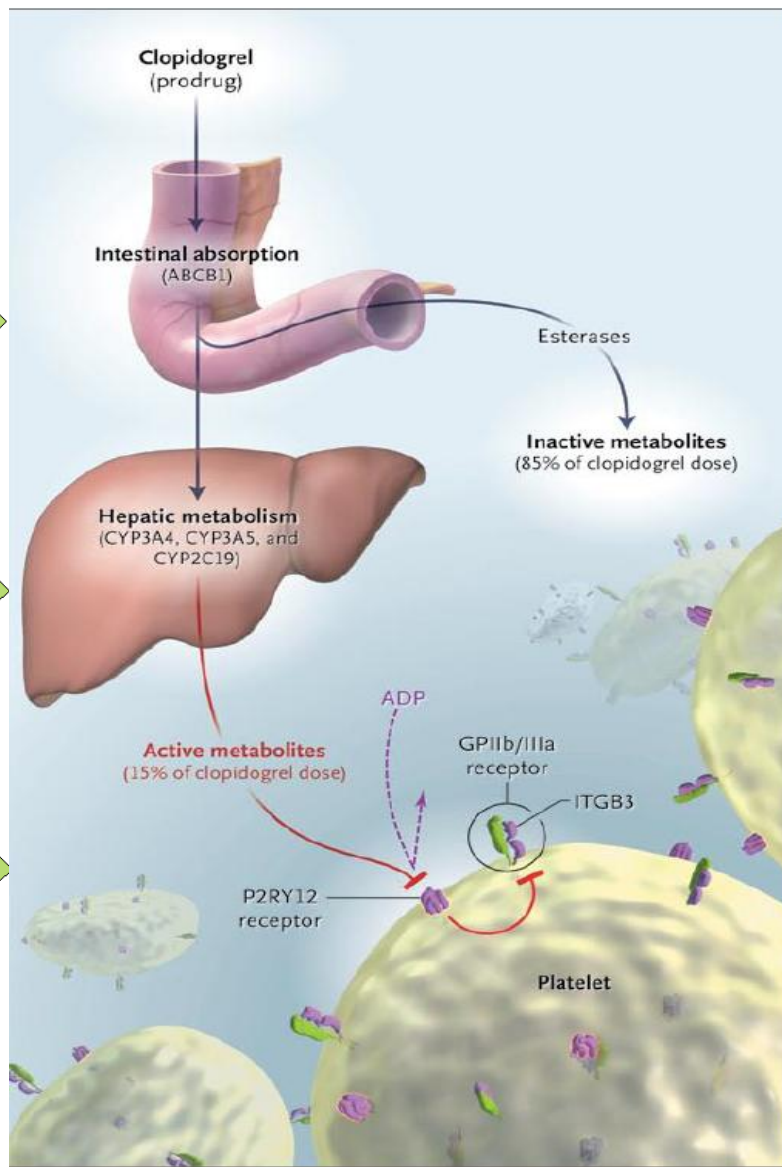
ABCB1调控  
药物吸收分布



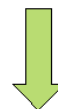
肝脏细胞色素P450代谢酶  
(CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19)



ADP受体 (P2RY12, ITGB3)



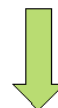
CYP2C19基因突变



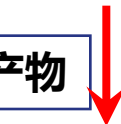
氯吡格雷活性代谢产物



血小板聚集率



心血管事件率





# 氯吡格雷低反应不容忽视

- 2010年，美国FDA在氯吡格雷说明书中加入黑框警告，**建议用药前检测CYP2C19基因型**。
- 2011年，欧洲心脏病学会（ESC）和美国心脏病学会（ACC）更新应用指南，在抗血小板治疗方面，都**加入了基因诊断项目（IIb类）**。
- 2011年，中文版氯吡格雷说明书做出相应调整：慢代谢基因型的分布频率白人约**2%**，黑人约**4%**，中国人约**14%**。

WARNING: DIMINISHED EFFECTIVENESS IN POOR METABOLIZERS	
See full prescribing information for complete boxed warning.	
<ul style="list-style-type: none"><li>Effectiveness of Plavix depends on activation to an active metabolite by the cytochrome P450 (CYP) system, principally CYP2C19. (5.1)</li><li>Poor metabolizers treated with Plavix at recommended doses exhibit higher cardiovascular event rates following acute coronary syndrome (ACS) or percutaneous coronary intervention (PCI) than patients with normal CYP2C19 function. (12.5)</li><li>Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype and can be used as an aid in determining therapeutic strategy. (12.5)</li><li>Consider alternative treatment or treatment strategies in patients identified as CYP2C19 poor metabolizers. (2.3, 5.1)</li></ul>	

2011版ESC指南，第20页		I		A	110, 146, 147
A 600-mg loading dose of clopidogrel (or a supplementary 300-mg dose at PCI following an initial 300-mg loading dose) is recommended for patients scheduled for an invasive strategy when ticagrelor or prasugrel is not an option.		I		B	108, 114, 115
A higher maintenance dose of clopidogrel 150 mg daily should be considered for the first 7 days in patients managed with PCI and without increased risk of bleeding.		IIa		B	108
Increasing the maintenance dose of clopidogrel based on platelet function testing is not advised as routine, but may be considered in selected cases.		IIb		B	124
Genotyping and/or platelet function testing may be considered in selected cases when clopidogrel is used.		IIb		B	119, 121

In patients pre-treated with P2Y<sub>12</sub> inhibitors who need to undergo non-emergent major surgery (including CABG), postponing surgery at least for 5 days after cessation of ticagrelor or clopidogrel, and 7 days for prasugrel, unless the patient is at high risk of ischaemic events should be considered.

Ticagrelor or clopidogrel should be considered to be (re-) started after CABG surgery as soon as feasible.

The combination of aspirin with an NSAID (selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs) is not recommended.

2011版ACC指南，第11页

## 遗传药理学

CYP2C19参与活性代谢产物和中间代谢产物2-氧-氯吡格雷的形成。氯吡格雷活性代谢物的药代动力学和抗血小板作用（后者通过体外测定血小板聚集率来衡量）随着CYP2C19基因型的不同而有差异。CYP2C19\*1等位基因与完整的功能代谢型相对应，而CYP2C19\*2和CYP2C19\*3等位基因则为功能缺失。CYP2C19\*2和CYP2C19\*3等位基因在白人占慢代谢型等位基因的85%，在亚洲人中占99%。其他与慢代谢型有关的等位基因包括CYP2C19\*4、\*5、\*6、\*7和\*8，但这些更少见。慢代谢型患者携带两个如上所述的功能缺失型等位基因。已报告的CYP2C19慢代谢基因型的分布频率分别为白人约2%，黑人约4%，中国人约14%。现存检测患者CYP2C19基因型的方法。

# 国外病例

HLC-866; No. of Pages 2

ARTICLE IN PRESS

## Clopidogrel resistance: Case reports of CYP2C19 gene variants in suspected coronary stent thrombosis

Ronald J. Dick, FRACP<sup>a,\*</sup>, Anthony E. Dear, MBBS (Hons), PhD<sup>b,c</sup> and Keith A. Byron, PhD<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Cardiology, Epworth Hospital, Richmond, Melbourne, Australia

<sup>b</sup> Molecular Pathology, HealthScope Advanced Pathology, Melbourne, Australia

<sup>c</sup> Department of Medicine, Monash University, Melbourne, Australia

### Case 1

- 一位患者，在接受了支架手术后开始服用波立维。在支架术后4年间，多次发生血管狭窄和血栓等不良事件，并更换支架五次。
- 后来经检测发现，该患者CYP2C19 基因型为\*2\*2，为慢代谢型。
- 停用氯吡格雷，改用普拉格雷进行治疗后，再未发生不良事件。

### Case 2

- 一位患急性心肌梗死病人，在接受了支架手术后开始服用波立维。术后两年间发生缺血性胸痛和心肌梗死各一次。
- 经检测发现，该患者CYP2C19 基因型为\*2\*2，为慢代谢型。
- 冠状动脉搭桥手术，手术成功，术后一直服用阿司匹林。

# 中国人的数据

1068例行PCI术的患者，随访一年，支架内血栓发生率：

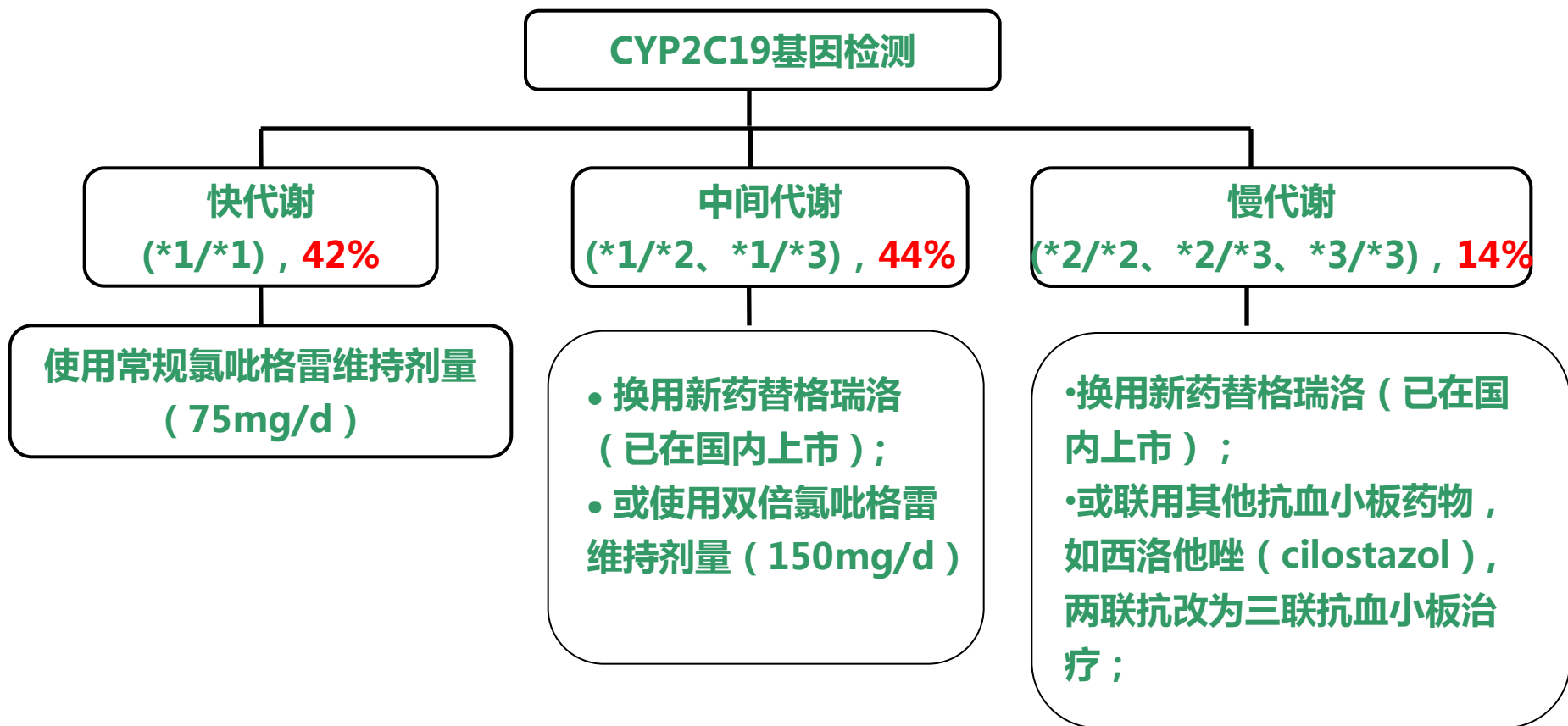
快代谢 ( *1/*1 )：	0.88%
中间代谢 ( *1/*2、 *1/*3 )：	4.67%
慢代谢 ( *2/*2、 *3/*3、 *2/*3 )：	10.00%

**Table 5.** Accumulated Major Adverse Events During the One-year Period After Intervention.

Clinical outcomes	Phenotypes			<i>P</i> value
	EMs (n = 454)	IMs (n = 514)	PMs (n = 100)	
ST, n (%)	4 (0.88)	24 (4.67)	10 (10.00)	<0.001
Death, n (%)	10 (2.20)	18 (3.50)	8 (8.00)	0.014
MI, n (%)	13 (2.86)	20 (3.89)	15 (15.00)	<0.001
Any of the above events, n (%)	26 (3.52)	50 (9.73)	16 (16.00)	<0.001
Bleeding events, n (%)	8 (1.76)	4 (0.78)	0 (0)	0.187



# 文献报道的解决方案



SA Scott, K Sangkuhl, EE Gardner, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. Clin Pharmacol Ther. 2011;90(2):328-32.

丁力平, 胡桃红, 马会利等. CYP2C19基因分型指导下的支架血栓治疗一例. 中国心血管病研. 2010;8(12):926-927

Holmes DR, Dehmer GJ, Kaul S, et al. J Am Coll Cardiol 2010;56:321-41

# 质子泵抑制剂（奥美拉唑）

- 奥美拉唑主要在肝脏中经细胞色素P450（CYP）酶系代谢。
- 治疗胃酸相关疾病

三联疗法：PPIs+阿莫西林+克拉霉素/甲硝唑

两联疗法：PPIs+阿莫西林

For reprint orders, please contact:  
reprints@futuremedicine.com

*CYP2C19* pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor



Table 4. Eradication rates of *H. pylori* infection by proton pump inhibitor-based regimens as a function of *CYP2C19* genotype status.

Regimen	RM (%)	IM (%)	PM (%)	Ref.
OPZ 20 mg q.i.d. + AMPC 500 mg q.i.d. for 2 weeks	29	60	100	[57]
OPZ 20 mg b.i.d. + AMPC 500 mg t.i.d. for 1 week	40	42	100	[74]
RPZ 10mg b.i.d. + AMPC 500 mg t.i.d. for 2 weeks	61	92	94	[71] [61]
OPZ 20 mg or LPZ 30 mg b.i.d. + AMPC 500 mg t.i.d. + CAM 200 mg t.i.d. for 1 week	73	92	98	[75]
OPZ 20 mg b.i.d. + AMPC 1000 mg b.i.d. + CAM 500 mg b.i.d. for 1 week	60	84	100	[57]

AMPC: Amoxicillin; b.i.d: Twice a day; CAM: Clarithromycin; LPZ: Lansoprazole; OPZ: Omeprazole; q.i.d: Four-times daily; RPZ: Rabeprazole; t.i.d: Three-times daily.

结论：CYP2C19 EM型与PM型的血药浓度相差显著，PM患者治愈率大大高于EM型患者。

推荐方案：先检查患者CYP2C19基因型，根据基因型结果调整给药





# 病例报告

一位患者，检验出十二指肠溃疡，采用常规剂量的质子泵抑制剂三联治疗方案，很长时间仍然没有治愈。

- 经检测发现该病人是细胞色素P450 2C19 纯合强代谢型（EM），常规剂量的奥美拉唑很快被代谢，从体内清除，达不到有效浓度，因而改用高剂量的奥美拉唑(120mg/天，**增加3倍**)。治疗2周后，该患者的幽门螺旋杆菌感染和溃疡被治愈。
- 或建议**换用受CYP2C19基因影响较小的雷贝拉唑或埃索美拉唑**，以提高疗效。

## CLINICAL PHARMACOLOGY GRAND ROUNDS

---

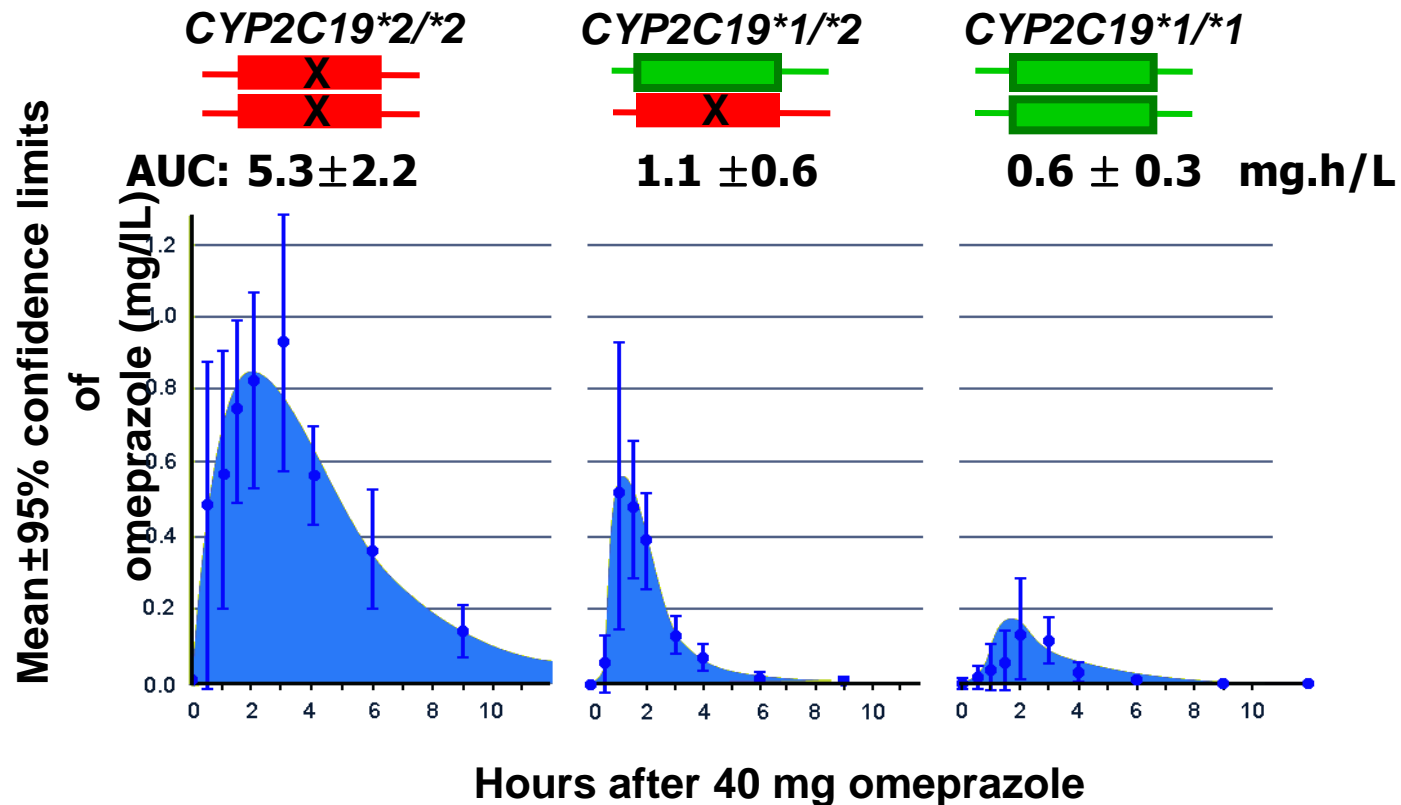
Cure of refractory duodenal ulcer and infection caused by *Helicobacter pylori* by high doses of omeprazole and amoxicillin in a homozygous CYP2C19 extensive metabolizer patient

CLINICAL PHARMACOLOGY

CLINICAL PHARMACOLOGY  
JCLCS . 2000 , 67(6):684-689 .

# CYP2C19显著影响奥美拉唑的药代动力学

CYP2C19<sup>2</sup>/<sup>2</sup> 基因双突变是野生型药效的10倍



# 精神类药物：西酞普兰、S-西酞普兰最新说明书

## 氢溴酸西酞普兰片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### CYP2C19 弱代谢的患者

对于已知在 CYP2C19 方面为弱代谢的患者，建议在最开始两周的治疗中使用每天 10 mg 的最初剂量。根据个体患者的应答，最大剂量可增加至每天 20 mg。

## 草酸艾司西酞普兰片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警示语

### 细胞色素 P450 2C19 (CYP2C19) 慢代谢者

对于已知是 CYP2C19 慢代谢的患者，建议起始剂量每日 5mg，持续治疗 2 周，根据患者的个体反应，可将剂量增加至每日 10mg。



## 第二部分

### ALDH2基因检测与个性化用药

( 硝酸甘油、酒精代谢酶 )



# ALDH2基因简介

ALDH2中文名乙醛脱氢酶2，该酶同时具有脱氢酶和酯酶的催化活性

乙醛脱氢酶：酒精代谢关键酶  
能对饮食中的醛类物质进行代谢

硝酸酯酶：与救命药——硝酸甘油药效发挥有关  
主要在肝脏、肺以及心脏和大脑





# ALDH2 基因多态性及在中国人群的分布



doi:10.1371/journal.pmed.1000050.g001

➤ ALDH2 \*2/\*2 :

40%发生在亚洲人，仅有5%发生在欧美及非洲国家人

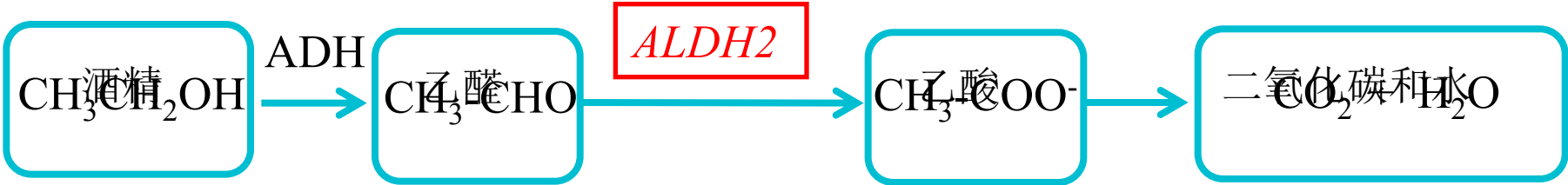
➤ 突变杂合子：酶的活性降低

➤ 突变纯合子：酶的活性基本丧失

ALDH2 \*2/\*2 = ASIAN FLUSH!

# ALDH2突变—乙醛脱氢酶活性

酒精被人体代谢的过程

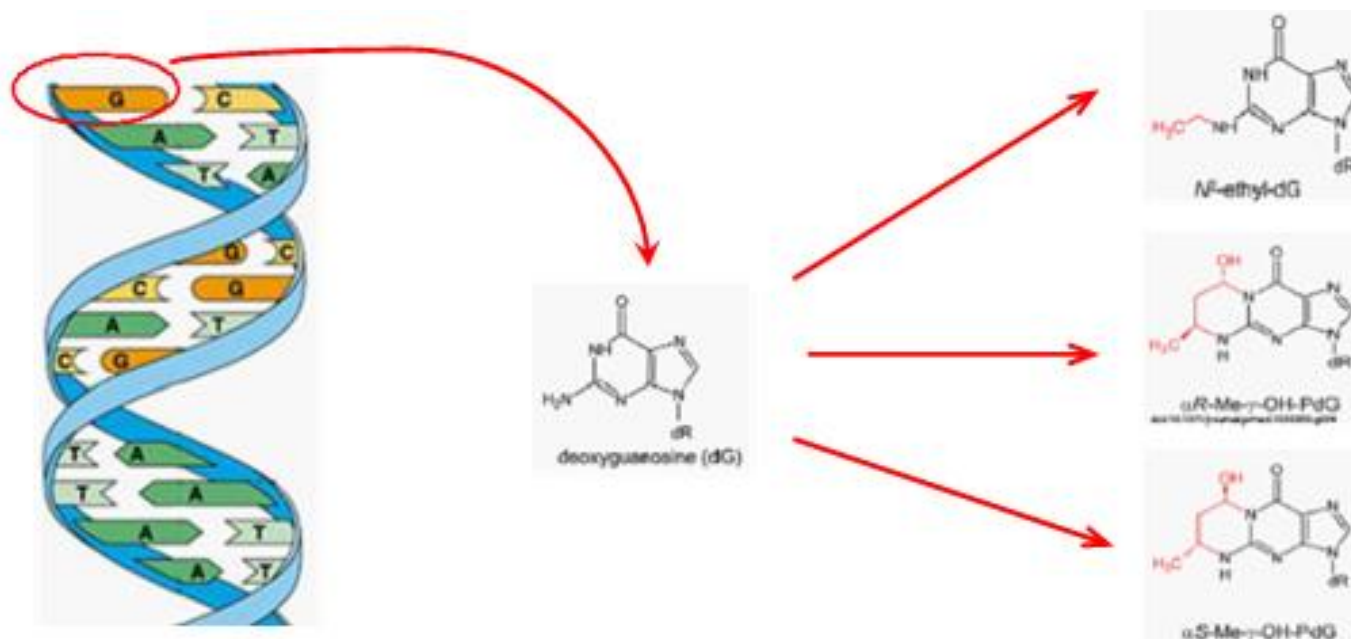


ALDH2突变基因携带者 是许多临床疾病的高危人群

临床疾病	肝癌		食道癌	口腔癌	2型糖尿病	心肌梗死
	普通个体	HBsAg阳性			冠心病患者	
相对风险系数	3倍以上	52.17倍	12.95倍	11.72倍	6.08倍	3.42倍
参考文献	3		4		5	6

# 乙醛是醉酒的元凶，毒性很大

- 乙醛的毒性是酒精的**30倍**，损害心、肝、肾、大脑等重要器官。损伤**DNA**，诱发多种癌症。
- **ALDH2**基因异常的人饮酒不当**DNA**更容易受到损伤。



同胞兄弟——甲醛/丙二醛

# 榴莲配酒变夺命砒霜

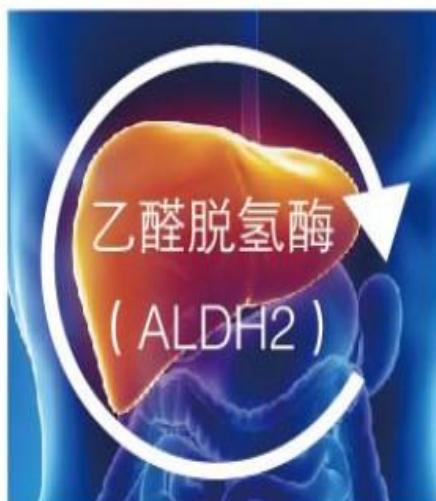
- 一位小伙子在泰国旅游时吃了很多榴莲，之后又喝了酒，结果引发心脏病猝死，年仅28岁。泰国有明确规定，食用大量榴莲后，8小时内是不能饮酒的。榴莲配酒=夺命砒霜！



- 人在饮酒后，体内所分泌的ALDH2“乙醛脱氢酶2”会把酒精分解，进而排出体外。榴莲中含有硫的化合物，这种物质抑制了“乙醛脱氢酶2”的产生，使这种酶的活性降低，也就是说，不能把酒精完全代谢成对人体无害的乙酸。吃完榴莲再喝酒，人更易喝醉，甚至引起酒精中毒。慢代谢？

# 硝酸甘油药效预测标志物

- ❖ 临床治疗各种心绞痛、劳力型心力衰竭、急性心肌梗死(老人)
- ❖ 舌下口服



一氧化氮(NO)



缓解心绞痛等疾病





# 硝酸甘油药效预测标志物

Table 1

Comparison of parameters in the sublingual GTN efficacious and inefficacious groups

Parameters		Efficacious group	Inefficacious group	P value
Sex				
	Male	47 (78.3%)	13 (21.7%)	0.107
	Female	12 (60.0%)	8 (40.0%)	
Age (means ± SD)		64.3 ± 9.8	65.9 ± 9.0	0.531
Disease severity <sup>A</sup>		35.0 ± 10	32.3 ± 11	0.307
Genotype	ALDH2*1/1	40 (85.1%)	7 (14.9%)	0.006
	ALDH2*1/2 and *2/2	19 (57.6%)	14 (42.4%)	

<sup>A</sup>Disease severity was estimated using a previously reported method (40).

基因型

硝酸酯酶活性

建议

ALDH2  
\*1/\*1

100%

使用硝酸甘油无效风险低

ALDH2  
\*1/\*2

8-15%

使用硝酸甘油无效风险高

ALDH2  
\*2/\*2

6-7%

使用硝酸甘油无效风险很高



广州市第一人民医院  
GUANGZHOU FIRST PEOPLE'S HOSPITAL

## ALDH2基因检测报告

姓名: 覃建民 性别: 男 年龄: 93

检测结果: ALDH2基因型为  
Lys504Lys型(代谢很差)

### 检测建议:

- 解酒能力非常弱, 切勿饮酒, 建议不要超过一杯啤酒
- 乙醛代谢能力弱, 建议减少油炸、腌制、发酵食品的摄入
- 硝酸甘油治疗心绞痛的无效风险大大增加, 建议更换其他治疗药品

关注基因  
改善健康

## 第三部分

# CYP2C9/VKORC1基因与个性化用药 ( 华法林 )



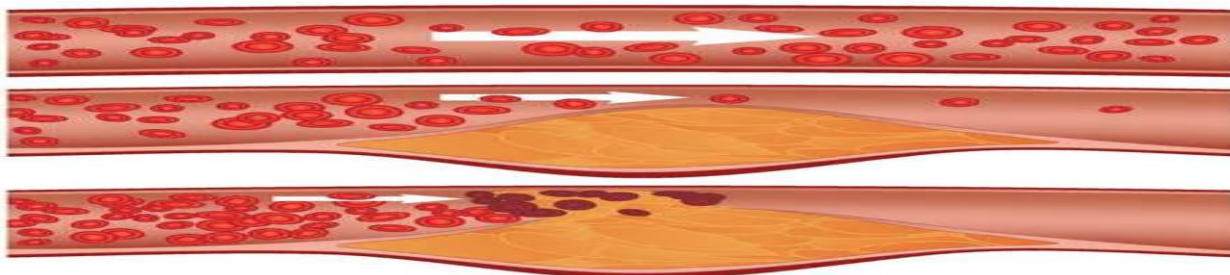
# 华法林处方量大，不良反应多

• **华法林** (warfarin) 是一种香豆素类口服抗凝血药，是治疗血液**栓塞性疾病**（如深静脉血栓、心房纤颤、心脏瓣膜置换及肺栓塞等）的**一线药物**，年处方量占人口总数的0.5-1.5%。

• 是FDA药物**不良反应**检测系统最常报告的药物之一。

• 可用于治疗和预防：

- 心房颤动（心率紊乱）
- 中风
- 心脏病发作
- 深静脉血栓（DVT）或肺动脉栓塞
- 心脏瓣膜疾病或更换。



# 华法林的问题

- 治疗窗窄，有效治疗浓度 $2.2 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$
- 个体化差异大
- 药物起效和失效缓慢
- 需要频繁调整药物剂量 凝血酶原时间（PT）和国际标准化比值（INR）
- 医生主观上不愿使用华法林治疗
- 患者依从性不好
- 摸索剂量需要数周（月），而不良事件高发期在30-60天。
- 平衡点-关键！



# 相关医疗信息研究

变量	P	R <sup>2</sup>	Adjusted R <sup>2</sup>
性别	0.006	0.016	0.013
年龄	0.001	0.056	0.054
身高	0.000	0.039	0.037
体重	0.000	0.048	0.046
吸烟	0.315	0.002	0.000
饮酒	0.145	0.004	0.002
VKORC1	0.000	0.470	0.469
CYP2C9*2	0.083	0.006	0.004
CYP2C9*3	0.000	0.062	0.060
CYP4F2	0.016	0.012	0.01
GGCX	0.00	0.002	0.000
PROC1	0.918	0.000	-0.002
PROC2	0.261	0.003	0.001
EPHX1	0.341	0.002	0.000
服用阿司匹林	0.521	0.001	-0.001
服用胺碘酮	0.023	0.011	0.008
服用他汀	0.999	0.000	-0.002
服用地高辛	0.000	0.037	0.035

人口学因素共解释15%华法林稳定剂量的个体差异

**VKORC1及CYP2C9\*3基因多态性共解释50%以上华法林稳定剂量的个体差异**

CYP4F2基因多态性共解释1%左右华法林稳定剂量的个体差异

GGCX、PROC、EPHX1基因多态性共解释对华法林稳定剂量的影响没有统计学意义

合并应用胺碘酮和地高辛也是影响华法林稳定剂量的因素



# FDA 2007年修订华法林说明书

基因检测指导个体化用药：

2007年8月16日，美国FDA批准更新抗凝药物华法林（Coumadin）的产品说明书，要求在警示信息中标明人的遗传差异可能影响其对该药物的反应。



U.S. Department of Health & Human Services

www.hhs.gov



U.S. Food and Drug Administration

A-Z Index

Search

go

[Home](#) | [Food](#) | [Drugs](#) | [Medical Devices](#) | [Vaccines, Blood & Biologics](#) | [Animal & Veterinary](#) | [Cosmetics](#) | [Radiation-Emitting Products](#) | [Tobacco Products](#)

## News & Events

[Share](#) [Email this Page](#) [Print this page](#) [Change Font Size](#)

[Home](#) > [News & Events](#) > [Newsroom](#) > [Press Announcements](#)

## FDA NEWS RELEASE

### FOR IMMEDIATE RELEASE

August 16, 2007

### Media Inquiries:

Karen Riley, 301-827-6242

### Consumer Inquiries:

888-INFO-FDA

## FDA Approves Updated Warfarin (Coumadin) Prescribing Information *New Genetic Information May Help Providers Improve Initial Dosing Estimates of the Anticoagulant for Individual Patients*

The U.S. Food and Drug Administration announced today the approval of updated labeling for the widely used blood-thinning drug, Coumadin, to explain that people's genetic makeup may influence how they respond to the drug.

Manufacturers of warfarin, the generic version of Coumadin, are to add similar information to their products' labeling, FDA said.

The labeling change highlights the opportunity for healthcare providers to use genetic tests to improve their initial estimate of what is a reasonable warfarin dose for individual patients. Testing may help optimize the use of warfarin and lower the risk of bleeding complications from the drug.



# 广州市第一人民医院

## CYP2C9&VKORC1 基因多态性检测报告单

样本编号：3044

姓名：[REDACTED] 性别：[REDACTED] 年龄：[REDACTED] 送检日期：2016-9-2  
住院号：D618144 科室：心内科病区 床号：37  
送检医生：李[REDACTED] 临床诊断：风湿性心脏病

检测图片	基因名称	基因型	检测结果	表现型
	VKORC1	GG	-	酶活性高
		GA	-	酶活性中
		AA	+	酶活性低
	CYP2C9	*1/*1	+	酶活性高，快代谢
		*1/*2	-	酶活性中，中等代谢
		*1/*3	-	酶活性中，中等代谢
		*2/*2	-	酶活性低，慢代谢
		*2/*3	-	酶活性低，慢代谢
		*3/*3	-	酶活性低，慢代谢
检测结果： CYP2C9基因型为*1/*1, VKORC1基因型为AA。				

### 备注

根据基因型检测结果可以参考下表——华法林起始给药剂量。

美国FDA认可的不同基因型的华法林起始给药剂量 (mg/d) 表

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

也可参考国际华法林药物基因组学联合会网 ([www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)) 计算华法林使用剂量。

报告日期：2016-9-5

报告者：杨娜

核对者：雷秀霞

1.本报告仅对本次样本负责。2.本报告仅供本院医师诊疗时参考，不能作为证明材料。

老太太心脏瓣膜置换—预防血液栓塞  
牙龈出血-消化道出血 刚刚又住院

AA, \*1/\*3

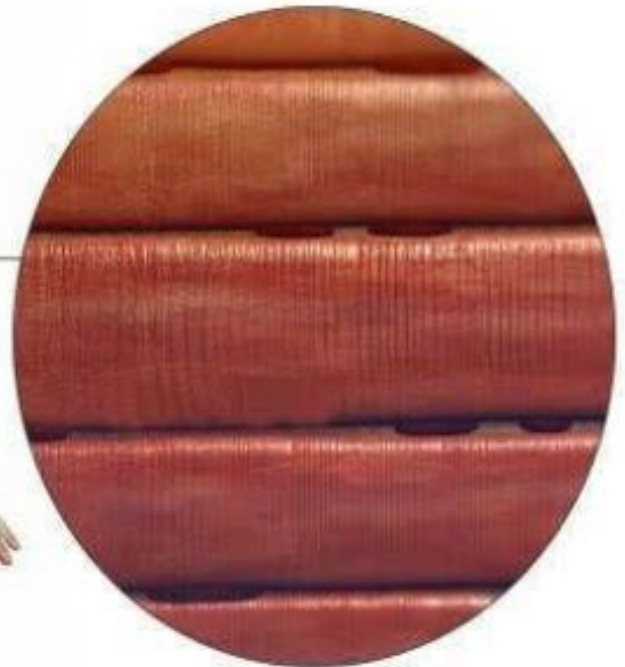






## 第四部分

### 他汀药物相关基因检测



“拜斯亭事件” - “无副作用的药物就不是药物”

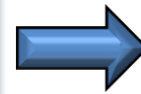
# 他汀药物相关基因

## 1、SLCO1B1

**SLCO1B1\*1B**

**SLCO1B1\*5**

(突变导致肌病风险增大)



预测他汀用药风险  
(如肌病等)

## 2、ApoE

**ApoE E2**(他汀疗效好，老年痴呆保护因素，但与甘油血脂症相关)；**ApoE E4**(他汀疗效差，老年痴呆，冠心病的危险因素)



预测他汀疗效，  
老年病发病风险  
(如老年痴呆)

## SLCO1B1&ApoE 基因检测结果意义

基因	基因型	临床意义
SLCO1B1	*1a/*1a,*1a/*1b, *1b/*1b	可以考虑使用较大剂量 他汀
	*1a/*5, *1a/*15, *1b/*15	中度肌病风险， 建议中等剂量他汀
	*5/*5, *5/*15, *15/*15	高度肌病风险， 建议较低剂量他汀

基因	基因型	用药提示	建议饮食	预防疾病提示
ApoE	E2/E2	他汀疗效较好	鱼油降脂效果最好， 适量饮酒受益较多	黄斑变性、Ⅲ类高脂血症发生风险高； 老年痴呆、脑梗塞， 冠心病发生风险低
	E2/E3			
	E2/E4	他汀治疗疗效正常	鱼油降脂效果好， 适量饮酒可以受益	老年痴呆、脑梗塞、 冠心病发生风险正常
	E3/E3			
	E3/E4	他汀疗效较差	鱼油降脂风险加大， 宜低脂低盐低糖， 忌烟酒鱼肉	冠心病、心梗、脑梗、 老年痴呆发生风险高
	E4/E4			





## 第五部分

### 耳聋易感基因检测



## 项目试剂盒简介：

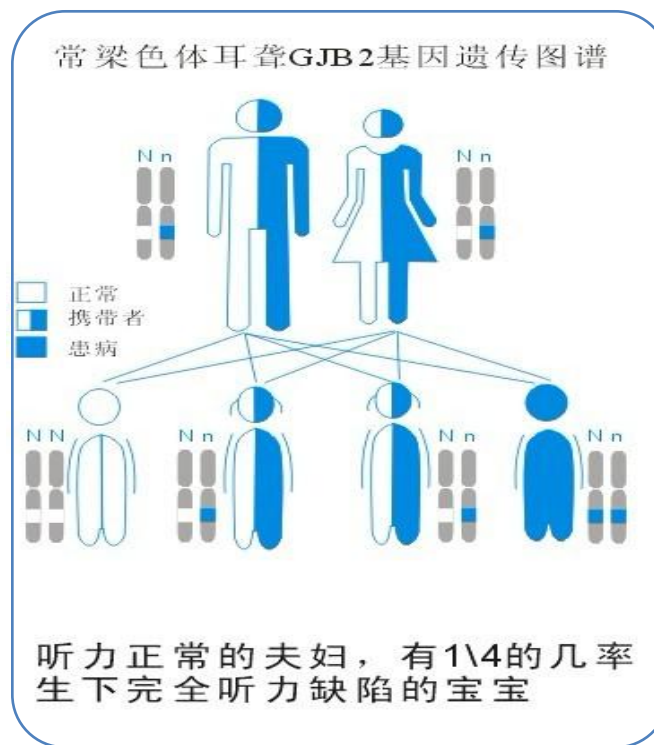
产品名称	相关病症	检测基因	检测位点	适用范围
先天性耳聋基因检测试剂盒	先天性重度以上感音神经性耳聋； 正常人群携带率 <b>2-3%</b>	<b>GJB2</b> 常染色体隐性遗传	<b>235delC,</b> <b>299-300delAT,</b> <b>176del16bp,</b> <b>35delG</b> <b>共计4个位点</b>	适用于 <b>孕产前</b> 筛查，排除先天性聋儿的出生。
迟发性耳聋基因检测试剂盒	大前庭水管综合症； 先天或后天重度感音神经性耳聋； 正常人群携带率 <b>1-2%</b>	<b>SLC26A4</b> 常染色体隐性遗传	<b>IVS7-2A&gt;G</b> <b>2168A&gt;G</b> <b>1229C&gt;T,</b> <b>1174A&gt;T</b> <b>共计4个位点</b>	适用于 <b>新生儿筛查</b> ，迟发性耳聋的早期发现。
药物性耳聋基因检测试剂盒	药物性耳聋； 正常人群携带率 <b>4%</b> 。	<b>12S rRNA</b> 母系 <b>100%</b> 遗传	A1555G C1494T <b>共计2个位点</b>	适用于 <b>孕妇和新生儿筛查</b> ， <b>用药安全指导</b> 。

# 临床案例—耳聋基因GJB2

被检测者：女，育有一先天性极重度耳聋的4岁儿子，夫妻双方听力正常，无耳聋家族史。二次生育时在孕期17周，一家三口与胎儿同时做耳聋基因筛查。结果如下：

检测人员	GJB2基因突变位点	筛查结果
父亲	35delG	杂合突变
母亲	235delC	杂合突变
儿子	235delC35delG	复合杂合突变
胎儿	235delC 35delG	复合杂合突变

结果预测胎儿会复制被检测者4岁听障缺失儿子的听力结构



## 干预措施：

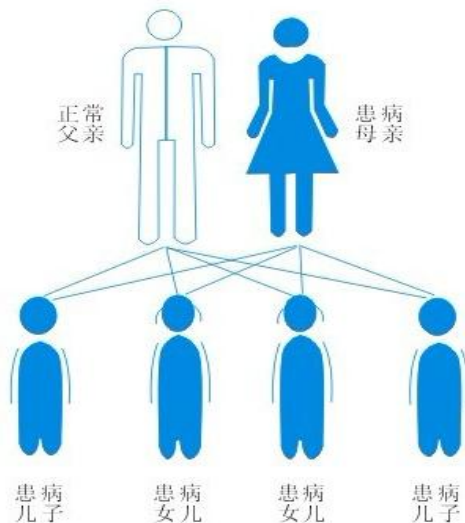
- 1、其子及早安装人工电子耳蜗，在语言发育的关键时期，避免因聋致哑。避免碰撞及剧烈运动等。
- 2、选择终止本次妊娠。再次怀孕20周后进行羊水诊断。

# 临床案例——“一针致聋”

**邰丽华**：湖北宜昌人，2岁时因高烧注射链霉素而导致听力缺失，现任中国残疾人艺术团团长，艺术总监，中国特殊艺术协会主席。

早检测出**线粒体基因12SrRNA突变**，药物性耳聋是完全可以避免的。

药物性耳聋——线粒体基因遗传图谱



药物性耳聋突变基因携带的女性，100%遗传给下一代



**干预措施：终身禁用氨基糖甙类耳毒性药物，并预防家族成员发生药物性耳聋。**



## 第六部分

### HLA - I 分型检测与个性化用药 (卡马西平、别嘌醇、阿巴卡韦)



# HLA 与药物不良反应

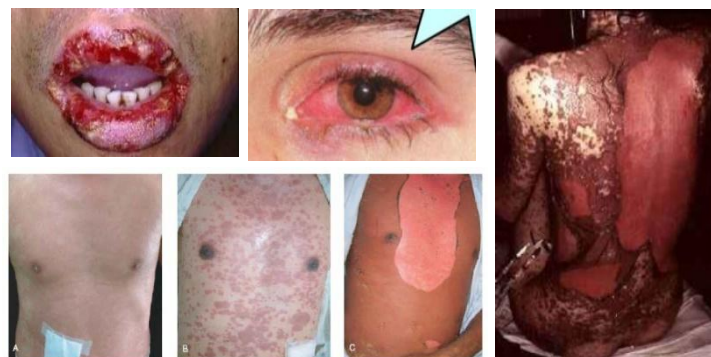
药物	治疗	急性皮肤反应	相关HLA等位基因
Carbamazepine 痛痉宁 ( <b>卡马西平</b> )	<b>癫痫,神经痛,神经疾病</b>	SJS/TEN*	<b>HLA-B*1502</b>
Allopurinol <b>别嘌呤醇</b>	<b>痛风</b>	SJS/TEN*	<b>HLA-B*5801</b>
abacavir , ABC <b>阿巴卡韦</b>	<b>艾滋病</b>	SJS/TEN*	<b>HLA-B*5701</b>

\* SJS : Stevens-Johnson syndrome

史提芬强生综合症

\* TEN: Toxic Epidermal Necrolysis

**毒性皮肤坏死**



在中国人群中，**10-15%**或更多的患者可能携带HLA-B\*1502。

在中国人群中，**6-8%**或更多的患者可能携带HLA-B\*5801。



亚裔人群在使用别嘌醇前应该  
进行HLA-B\*5801检测...

对于结果阳性的患者禁止使用

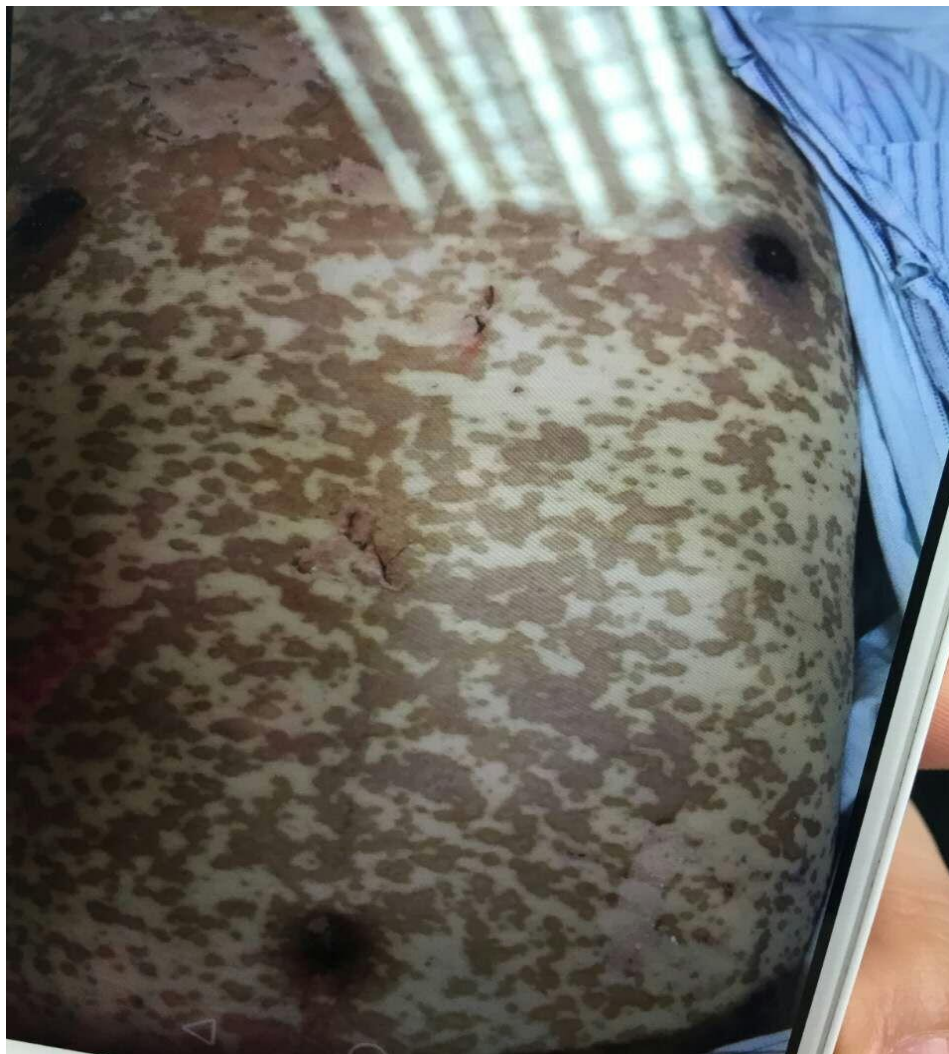
亚裔人群在使用卡马西平前应该  
进行HLA-B\*1502检测...

对于结果阳性的患者禁止使用





**本院收治病例：痛风.....别嘌呤醇**  
**HLA-B\*5801 阳性**  
**男 20岁**





**关注基因!**  
**认对基因吃对药!**



**Thank You !**



# 广州市第一人民医院

## 检验医学研究室



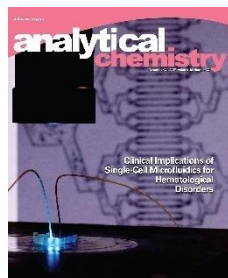
后排：何浩延 黎柱钧 徐邦牢 刘大渔 舒博文 明凯华 肖锋  
前排：李佩文 林淳 张婷 雷秀霞 丰谨 杨娜 林冬果

# 课题组近期发表代表性研究论文



[Active droplet-array \(ADA\) microfluidics enables multiplexed complex bioassays for point of care testing.](#)

Shu B (舒博文), Lei X (雷秀霞), Xu B (徐邦牢), Liu D (刘大渔) \*,  
Chem Commun 2018 (SCI IF 6.31, 中科院JCR1区)



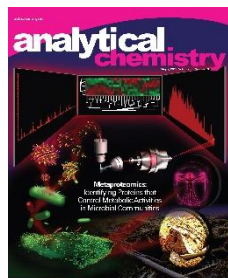
[Orthogonal Screening of Anticancer Drugs Using an Open-Access Microfluidic Tissue Array System.](#)

Lin D (林冬果), Liu D (刘大渔) \*, Xu B (徐邦牢).  
Anal Chem. 2017 (SCI IF 6.32, 中科院JCR1区)



[Simultaneous Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Multiple Uropathogens on a Microfluidic Chip with Paper-Supported Cell Culture Arrays.](#)

Xu B (徐邦牢), Du Y, Liu D (刘大渔) \*,  
Anal Chem. 2016 (SCI IF 6.32, 中科院JCR1区)



[Detection of Mycobacterium tuberculosis using a capillary-array microsystem with integrated DNA extraction, loop-mediated isothermal amplification, and fluorescence detection.](#)

Liu D (刘大渔) \*, Liang G, Zhang Q, Chen B.  
Anal Chem. 2013 (SCI IF 6.32, 中科院JCR1区)



# 致 谢

- 国家自然科学基金委
- 广东省科技厅
- 广州市科技创新委员会
- 广州市卫生与计划生育委员会