



南长城心脏病学会议， 2009-11-16, 长沙

# 基因导向个体化用药

周宏灏

中国工程院院士  
中南大学教授

# 所有药物都有毒性

祖国医学：是药三分毒！

All substances are poisons; there is none that is not a poison. The right dose differentiates a poison and a remedy.



Paracelsus, 1493-1541

- From Switzerland
- A Renaissance physician
- First physician using chemicals to treat disease

# 药物不良反应非常严重!

中国	美国
<ul style="list-style-type: none"><li>■ 总住院人数：5000万/年</li><li>■ 因药物不良反应住院人数：250万/年</li><li>■ 严重不良反应人数：50万/年</li><li>■ 因药物不良反应死亡人数：19万/年</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ 严重药物不良反应在住院病人中的总发生率：6.7%</li><li>■ 致死性药物不良反应在住院病人中的总发生率：0.32%</li><li>■ 引起死亡主要原因第4~6位</li><li>■ 医院费用5~9%与药物不良反应有关</li><li>■ 20年来因产生严重药物不良反应被淘汰的上市药：40种</li></ul>

Classen DC, *JAMA* 1997; 277:301-17

Lazarou J, *JAMA*. 1998;279:1200-5

Need et al. *Nature Genetics* 37: 671, 2005

# ADRs造成的经济损失惊人！

---

中国:

每年因药物不良反应增加医药费**400**亿。

美国:

1998年，因剂量过高以及不必要的处方药有关的医疗费用就超过了**1000**亿美元。

2000年，与药物相关的发病率与死亡率所造成的费用超过了**1770**亿美元。

英国:

每年因药物不良反应增加医药费**11**亿英镑。

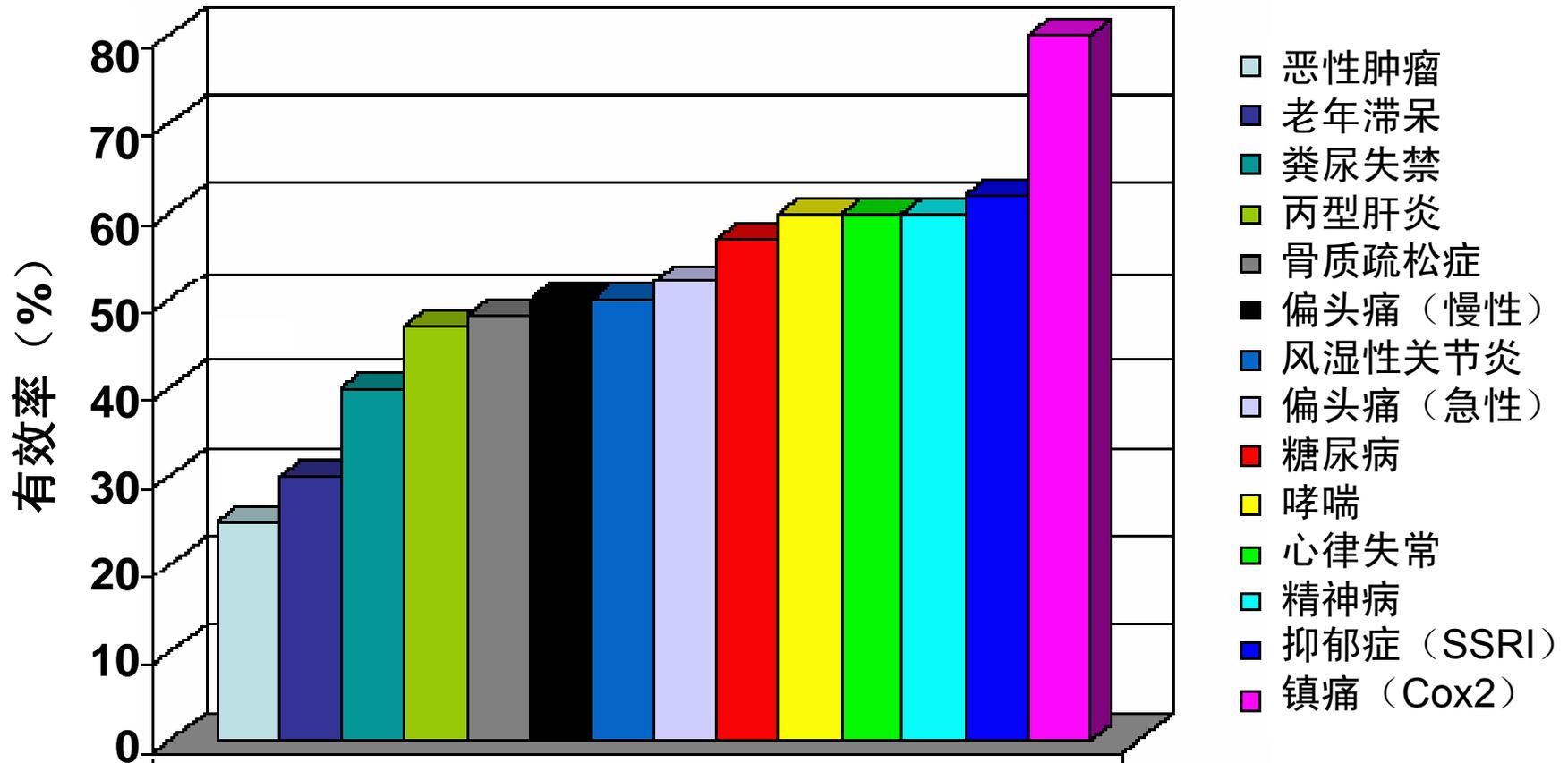
由于严重毒性，近年来被FDA召回的药物达40余种！

制药企业损失：400亿美元；

## 1990至今因遗传变异致严重毒性而从市场撤出的药物

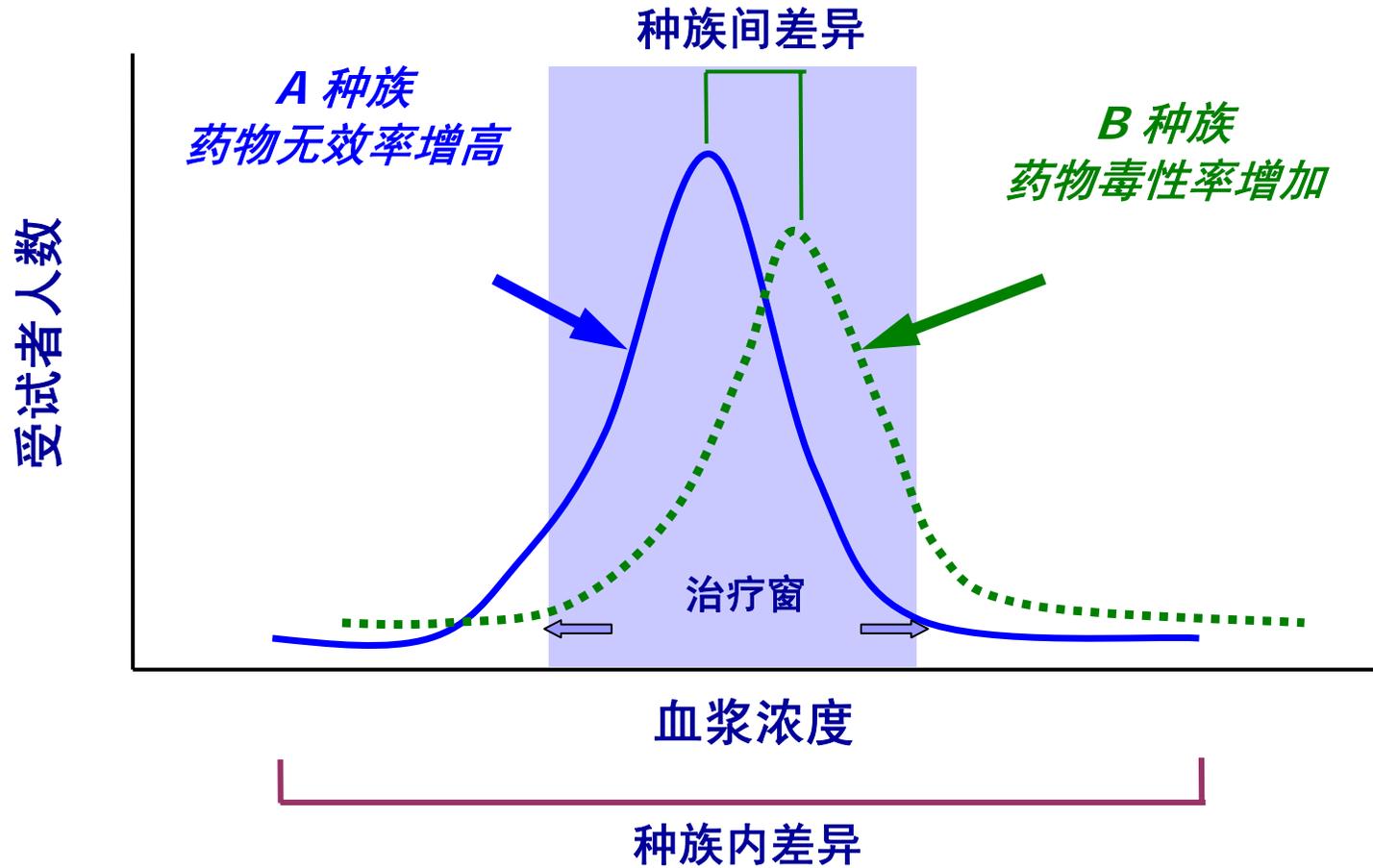
被撤出市场的药物	适用症	毒性	原因
阿洛司琼 (Alosetron)	肠道综合症	缺血性结肠炎	遗传变异
阿司咪唑 (Astemizole)	变态反应	QT 延长	
西立伐他汀 (Cerivastin)	高脂血症	横纹肌溶解	
西沙必利 (Cisapride)	胃十二指肠返流	QT 延长	
右芬氟拉明 (Dexfenfluramine)	肥胖	肺动脉高压	
罗非考昔 (Rofecoxib, Vioxx)	疼痛	心脏猝死	
特非那定 (Terfenadine)	变态反应	QT, 扭转型室速	
地来洛尔 (Dilevalol)	高血压	肝毒性	
舍吲哚 (Sertindole)	精神分裂症	QT, 扭转型室速	
特罗地林 (Terodiline)	尿失禁	扭转型室性心动过速	

# 药物在部分人中无效和疗效差

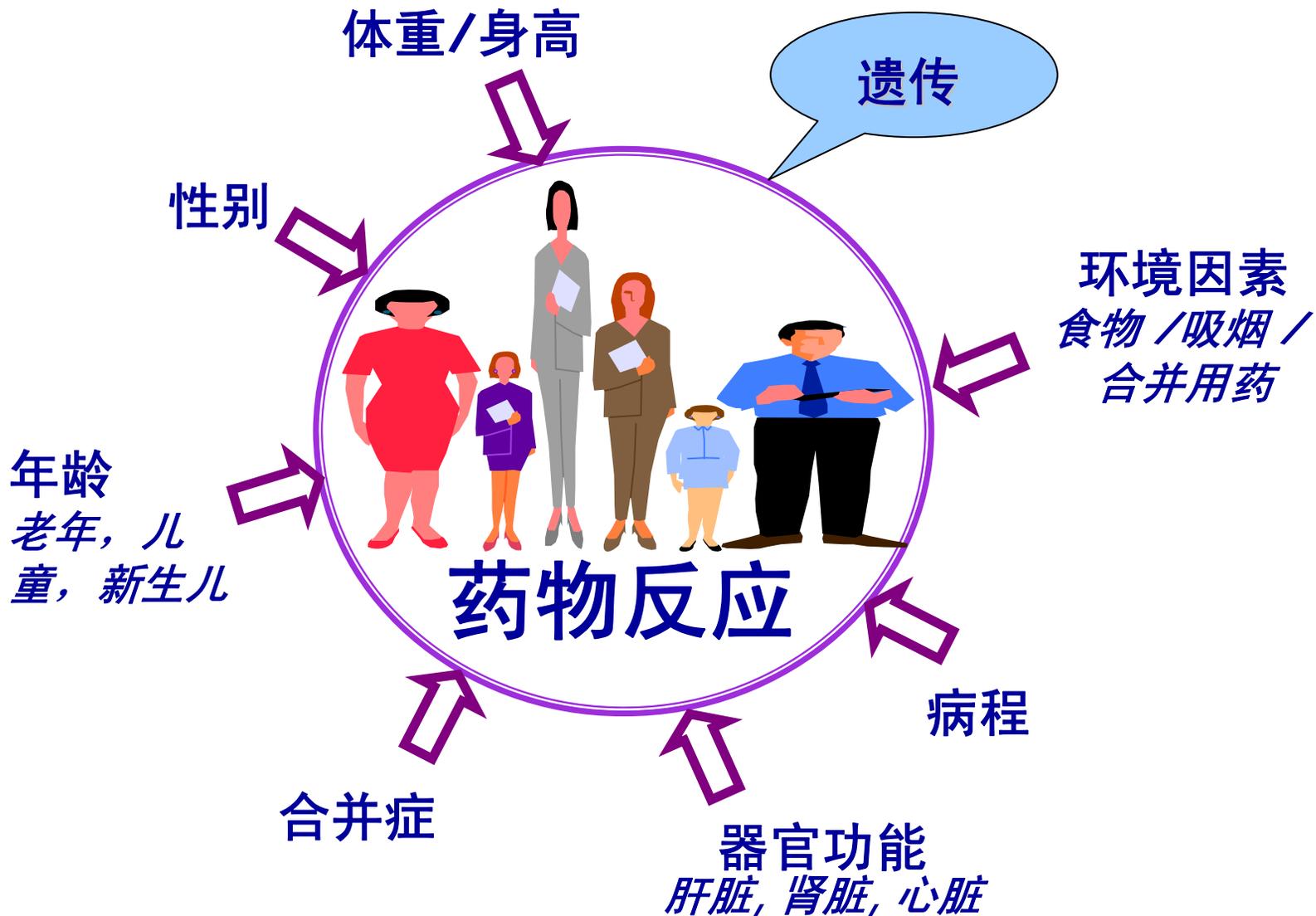


Data from Felix W. Frueh, Office of Clinical Pharmacology CDER/FDA, 32nd International Meeting Louisville, KY May 22, 2006

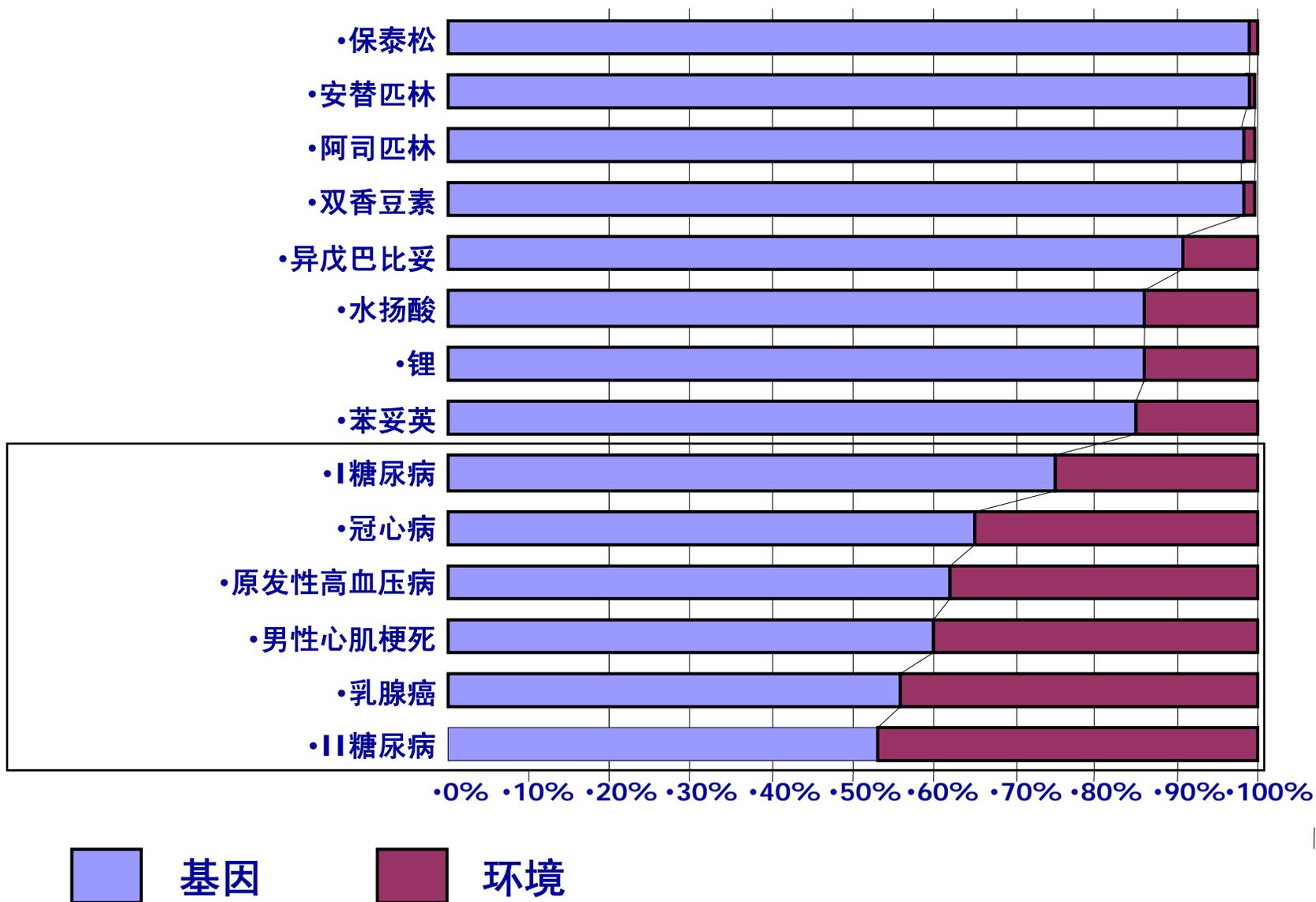
# 药物反应有种族内和种族间差异



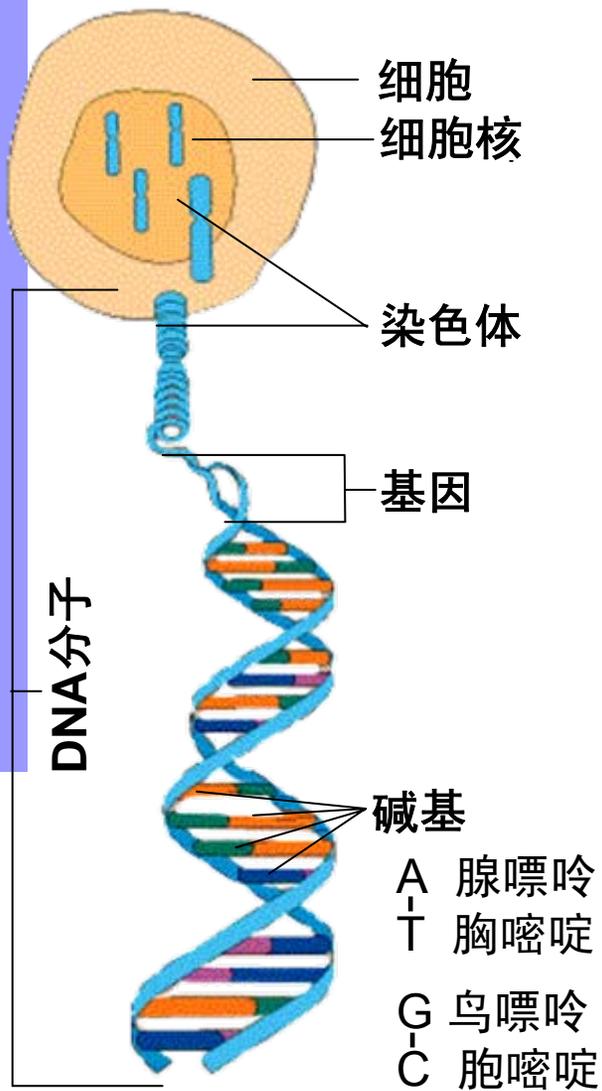
# 决定药物反应的因素



# 遗传在药物代谢中的作用



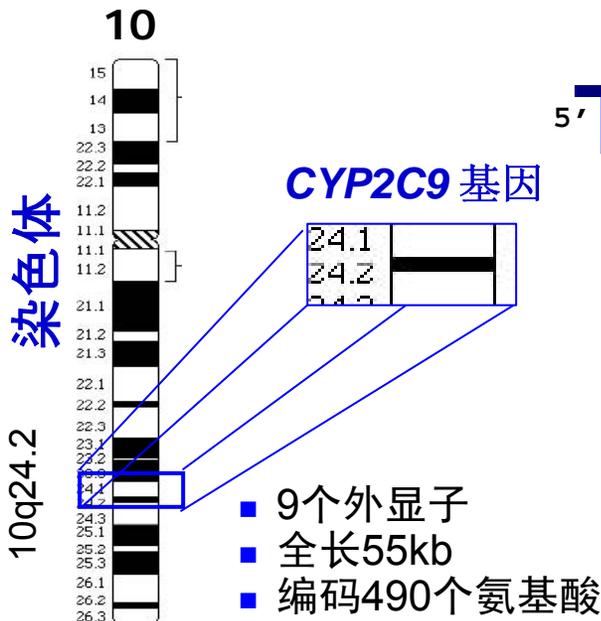
# 药物反应差异的生物学基础: 单核苷酸多态性 (SNP)



----- 占人类遗传变异的 90%

...C C A T T G A C...  
...G G T A A C T G...  
↓  
...C C **G** T T G A C...  
...G G **C** A A C T G...

- 发生频率超过1%
- 最常见的遗传变异
- 1 SNP/300-600bp
- 5 SNPs/基因

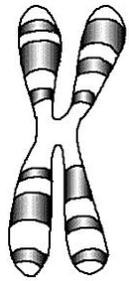


**CYP2C9\*2**

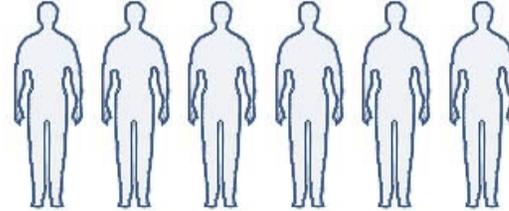




# SNPs的基因型

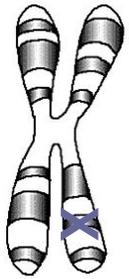


...CCATTGAC...  
...GGTAACTG...

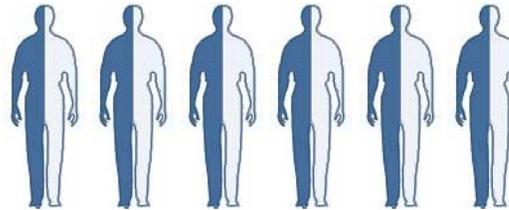


*wt/wt*

野生型纯合子



...CCATTGAC...  
...GGTAACTG...

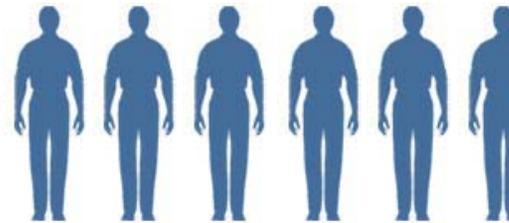


*wt/mut*

野生心型杂合子



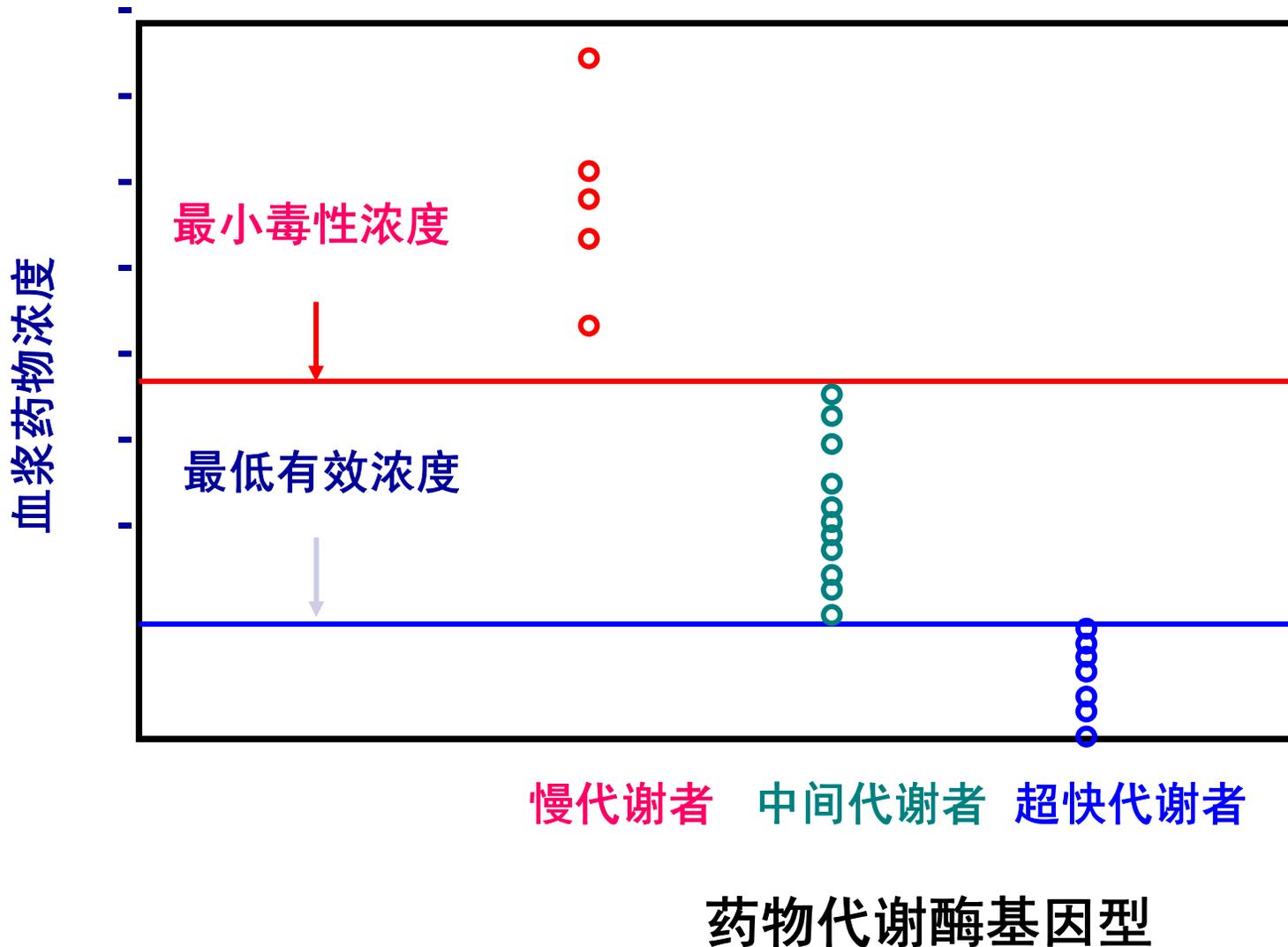
...CCGTTGAC...  
...GGCAACTG...



*mut/mut*

突变纯合子

# 药物代谢酶表型和效应（基因剂量效应）



# CYP2C19的基因型和表型

*CYP2C19*\*2/\*2



AUC:  $5.3 \pm 2.2$

*CYP2C19*\*1/\*2



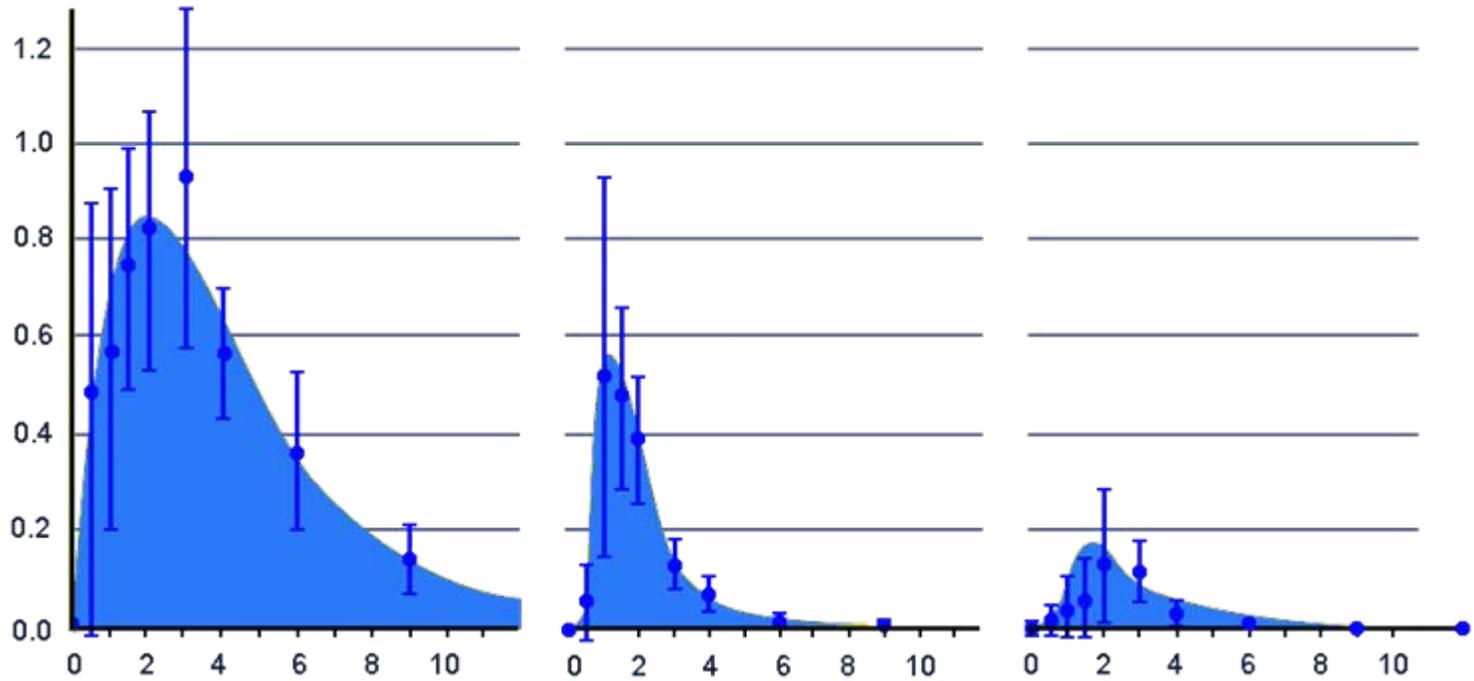
$1.1 \pm 0.6$

*CYP2C19*\*1/\*1



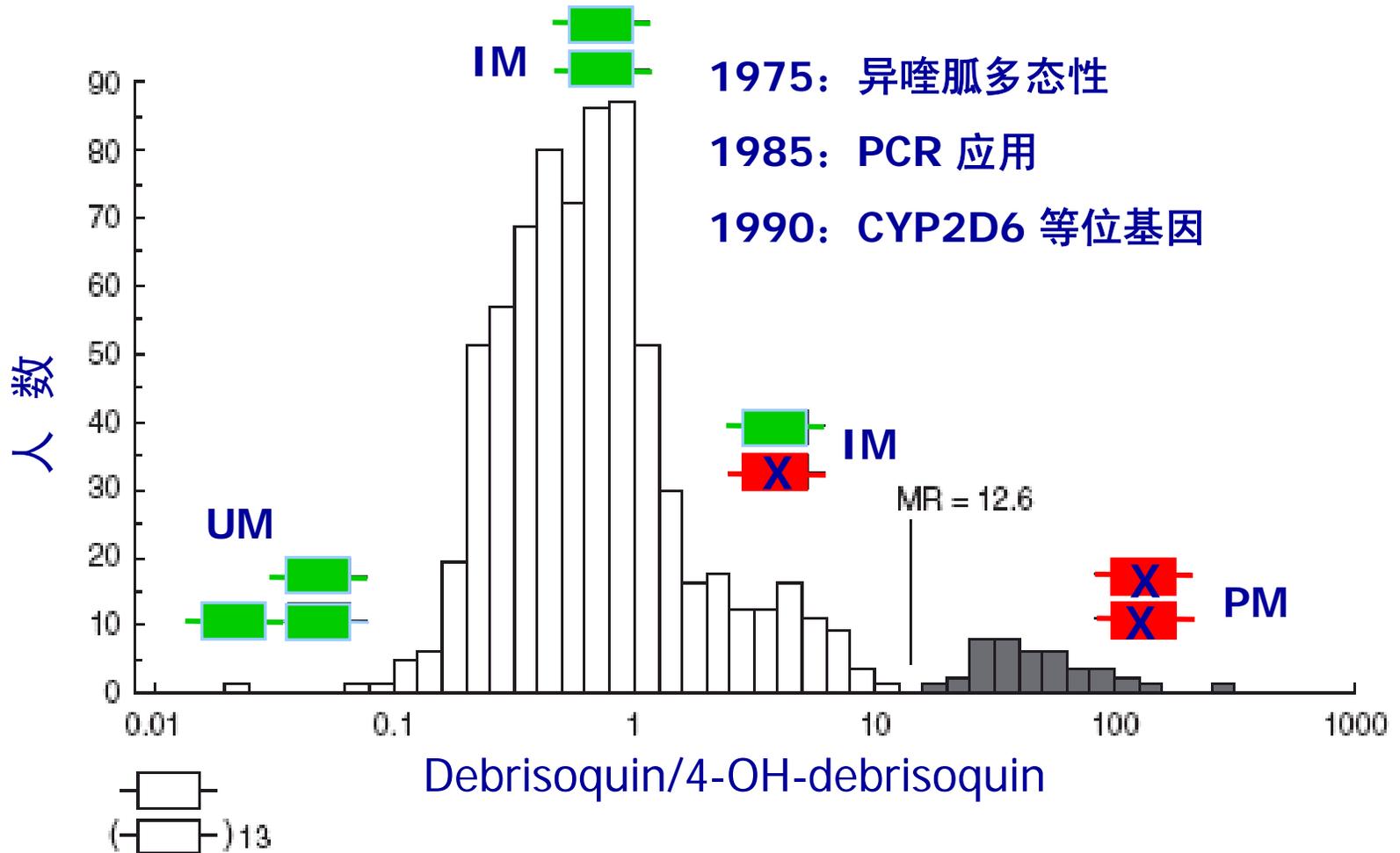
$0.6 \pm 0.3$  mg.h/L

奥美拉唑平均95%可信限(mg/L)



口服40mg奥美拉唑后的时间 (h)

# CYP2D6多态性基因型和表型

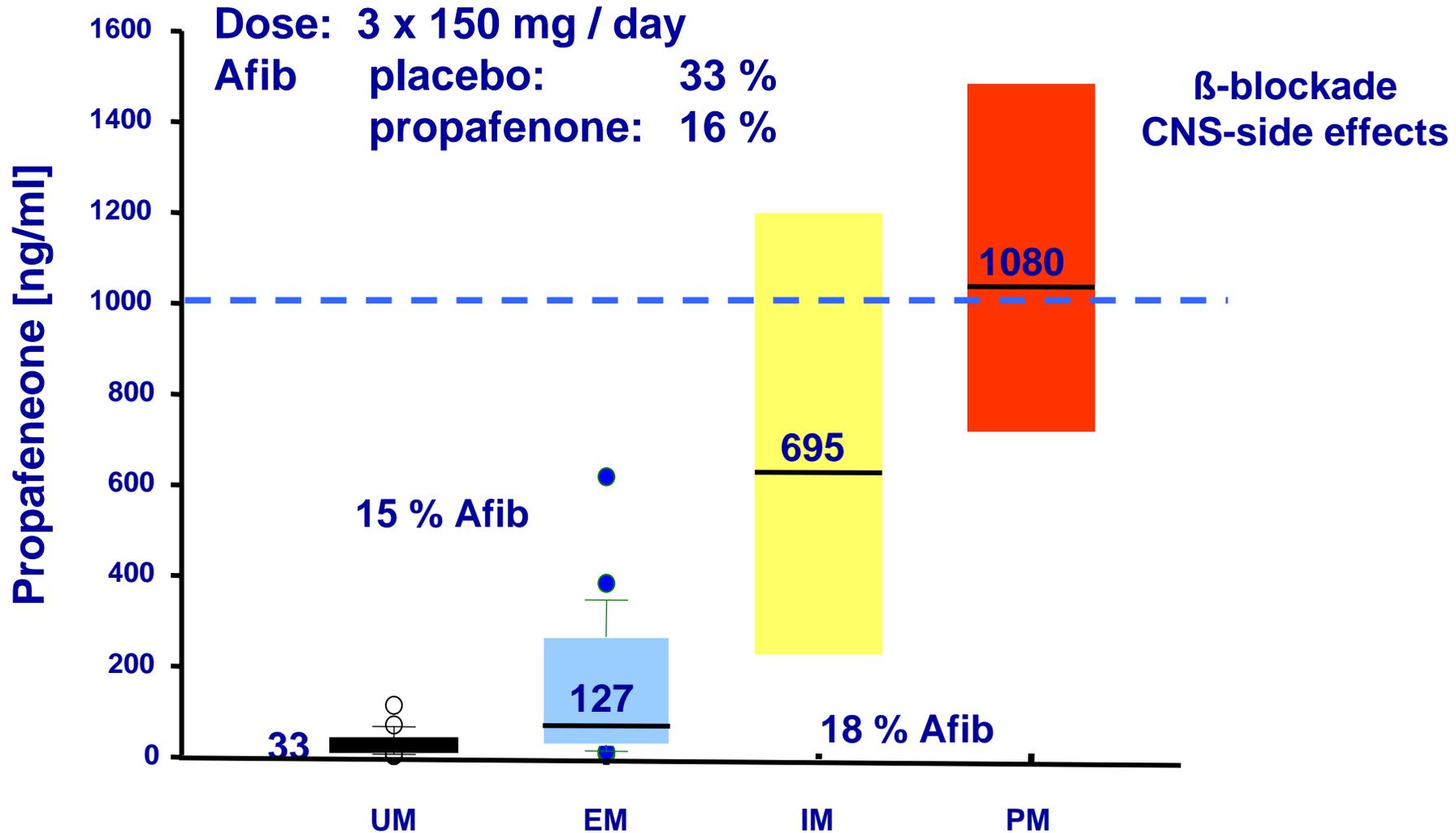


Nortriptylline 500mg

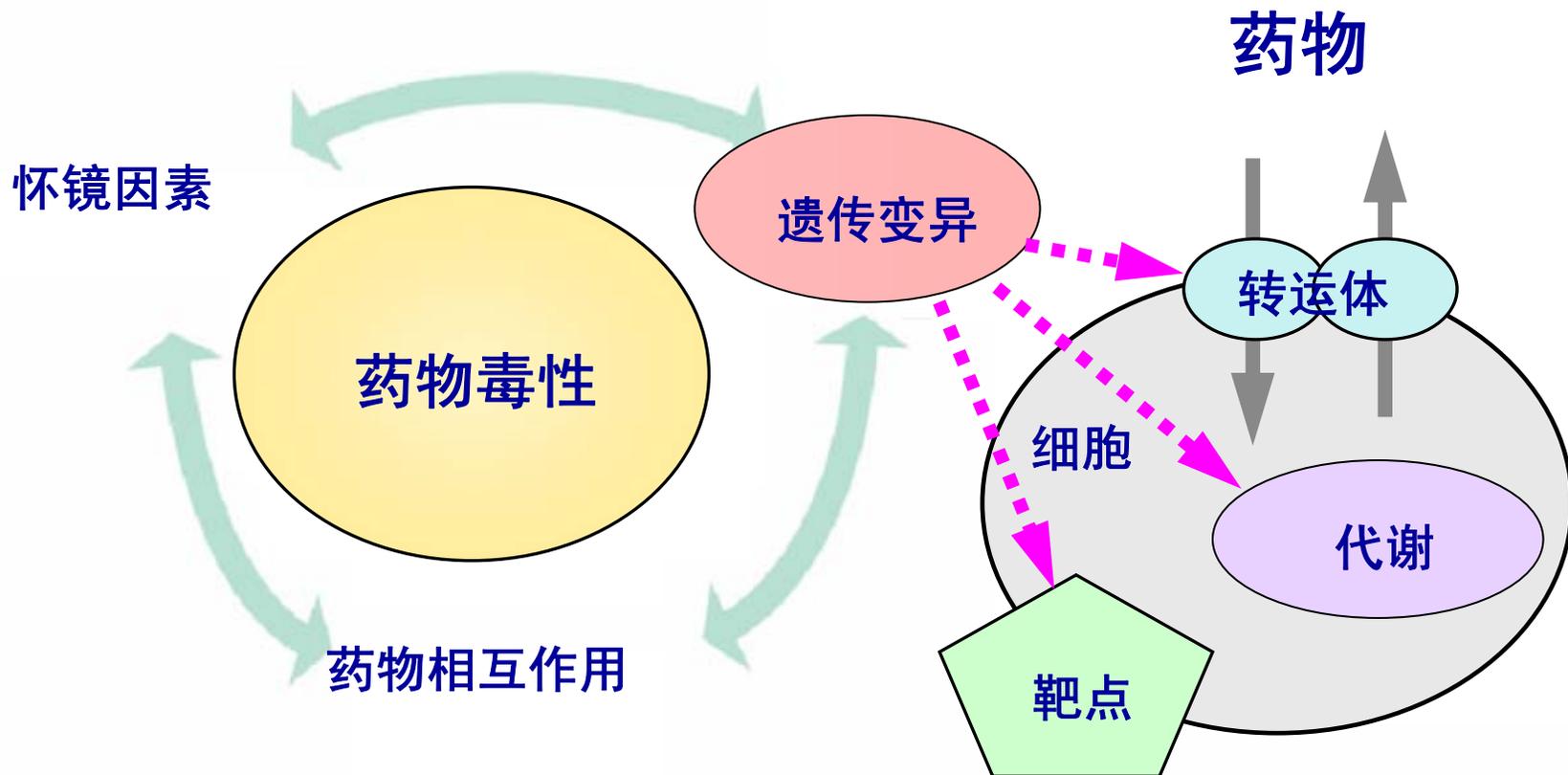
100-450mg  
(normal dose)

10-20mg

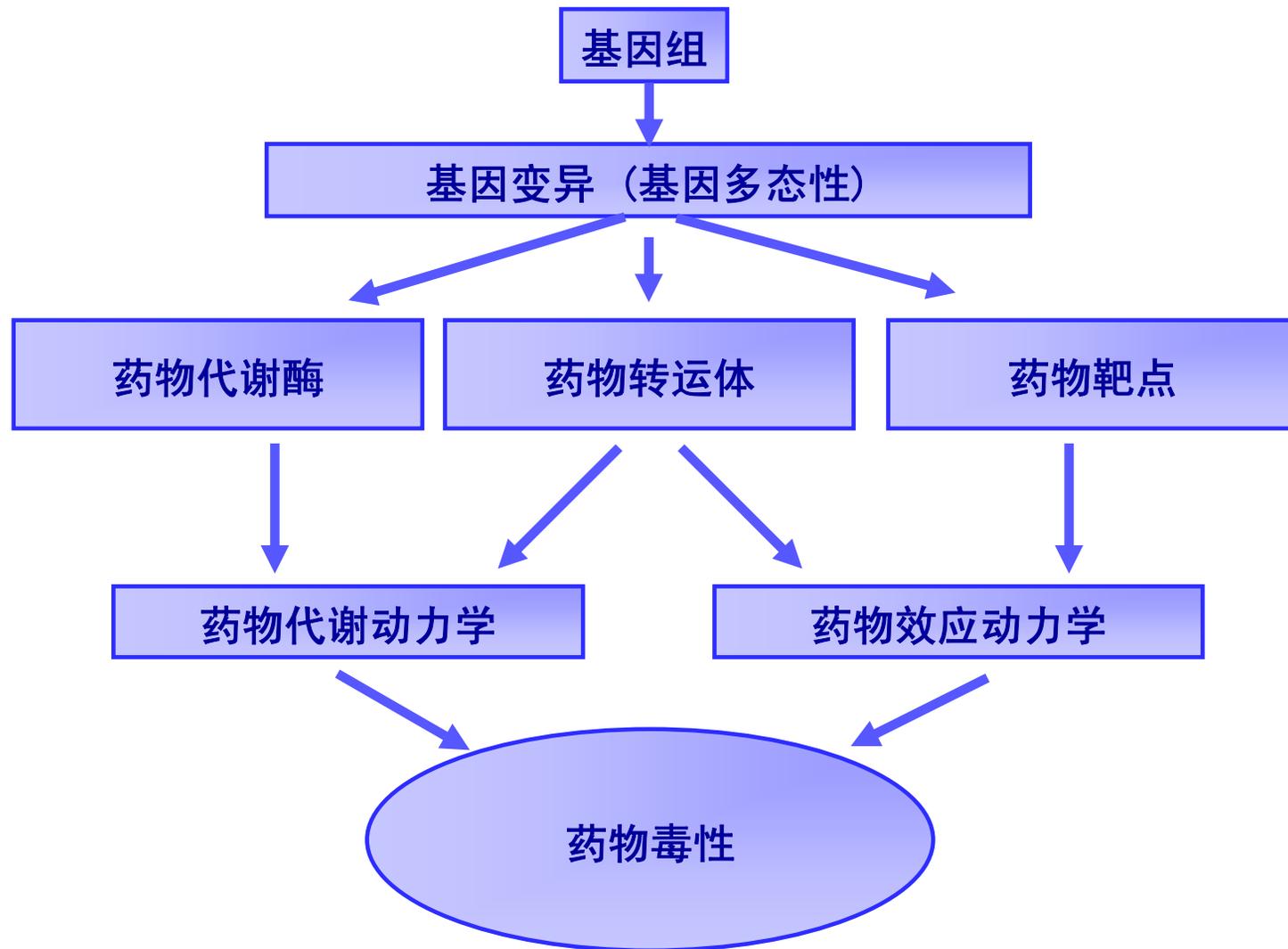
# CYP2D6 genotype and propafenone



# 遗传变异在药物毒性发生中的作用环节



# 遗传变异在药物毒性发生中的作用环节



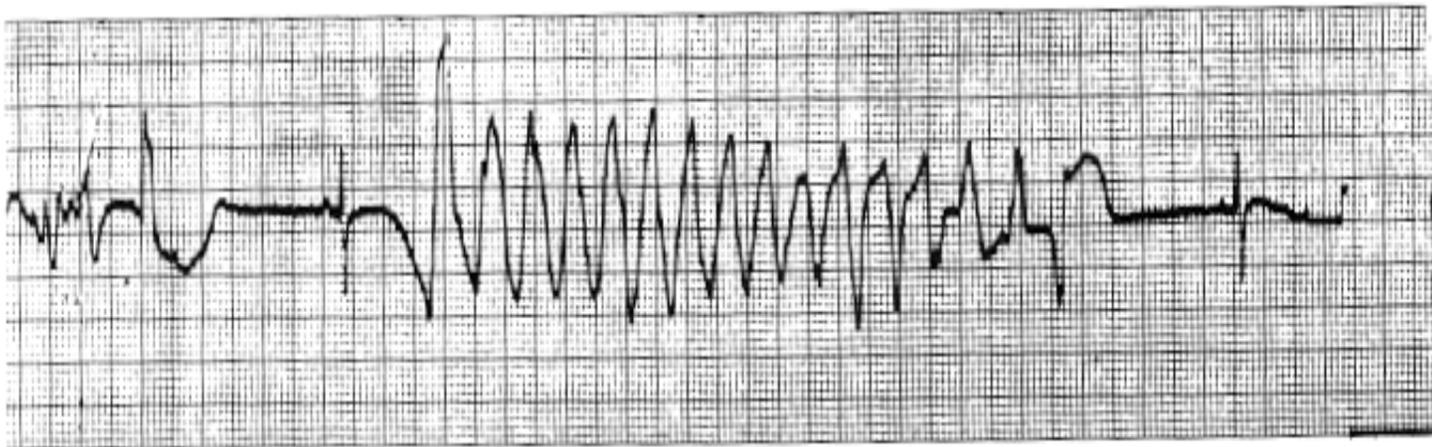
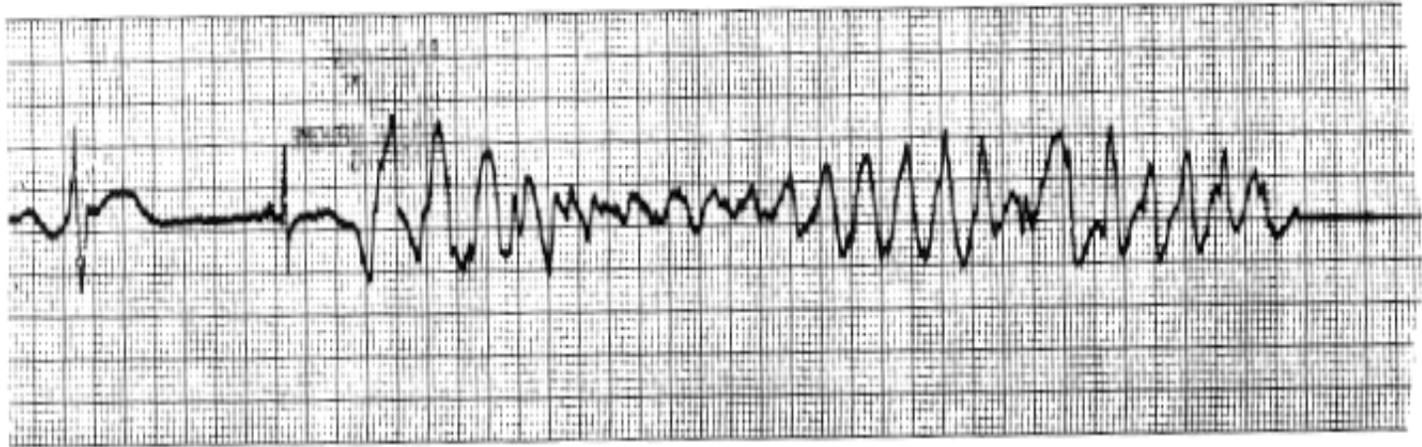
# Case Report

---

- 特罗地林，抗胆碱药，治疗尿失禁
- 引起QT延长，产生严重心脏毒性，主要是尖端扭转型心动过速，导致1991年从市场撤出
- 发生毒性的个体血浓度显著升高，与CYP2C19基因突变相关

# Torsades de pointes

## 尖端扭转型心动过速



# 特罗地林 (Terodiline)

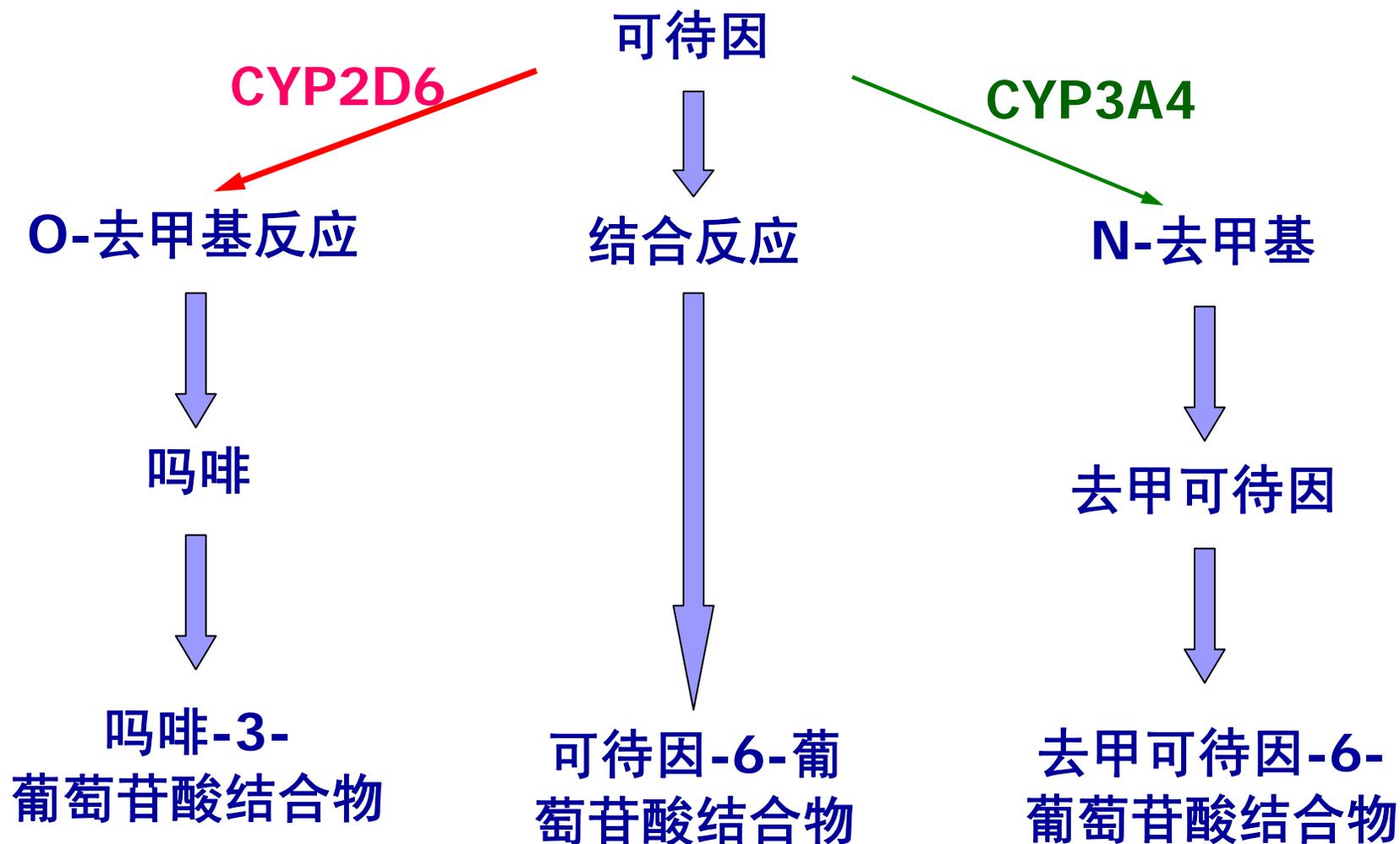
<i>Polymorphism and genotype</i>	<i>Terodiline cardiotoxicity</i>	<i>Control population</i>
<i>CYP2D6</i>	( <i>n</i> = 8)	( <i>n</i> = 662)*
Wt/wt	6 (0.75)	364 (0.55)
Mut/wt	1 (0.125)	267 (0.40)
Mut/Mut	1 (0.125)	31 (0.047)
<i>CYP2C19</i>	( <i>n</i> = 8)	( <i>n</i> = 105)
Wt/wt	3 (0.375)	79 (0.75)
Mut/wt	4 (0.50)	24 (0.23)
Mut/mut	1 (0.125)	2 (0.02)

# Case Report

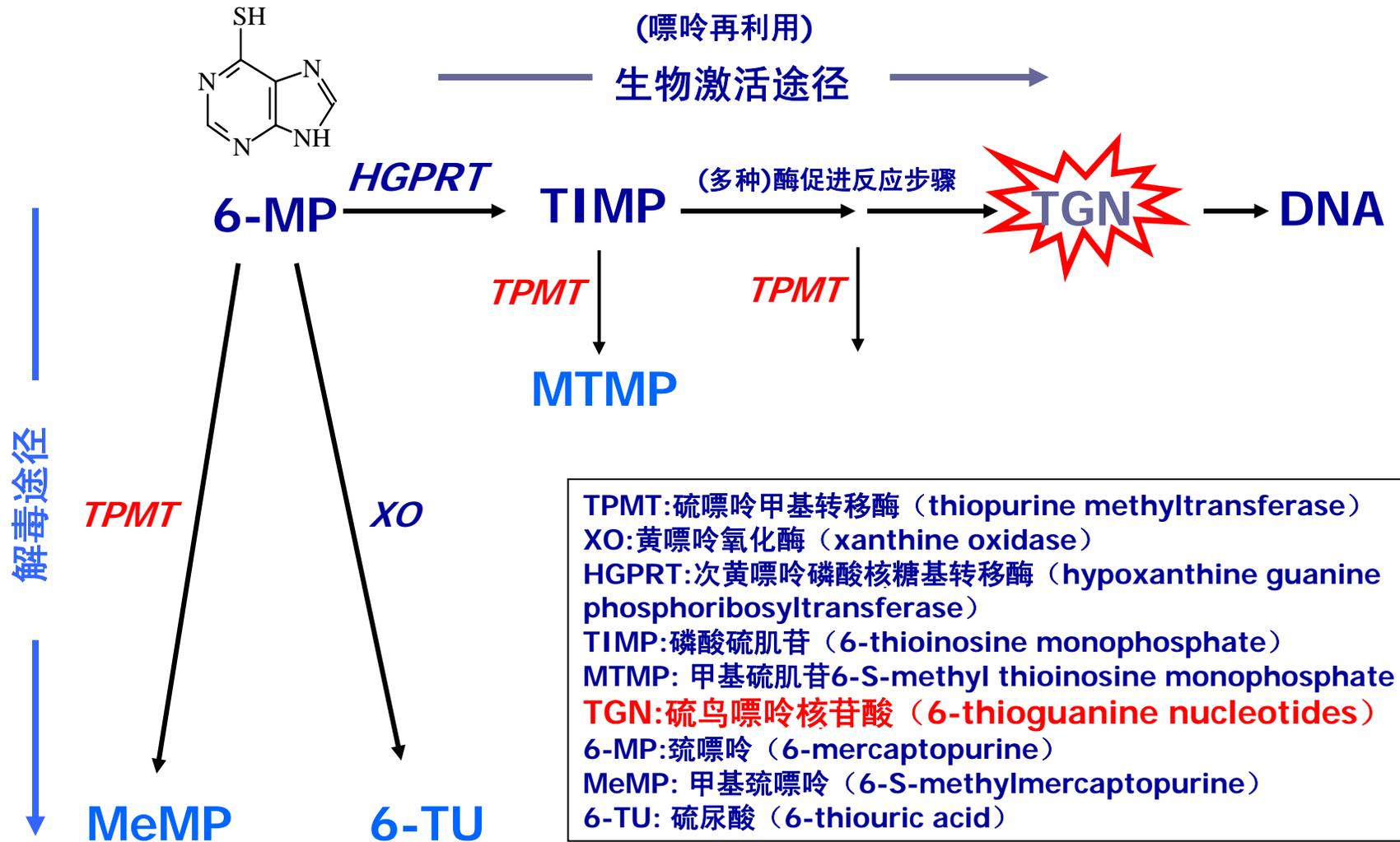
---

- 62 y.o. 男，因肺炎住院
- 以“标准”剂量的可待因镇咳
- 发生昏迷
- 查吗啡血浓度为预期的20倍
- 查CYP2D6基因型，为超快代谢者

# 可待因代谢

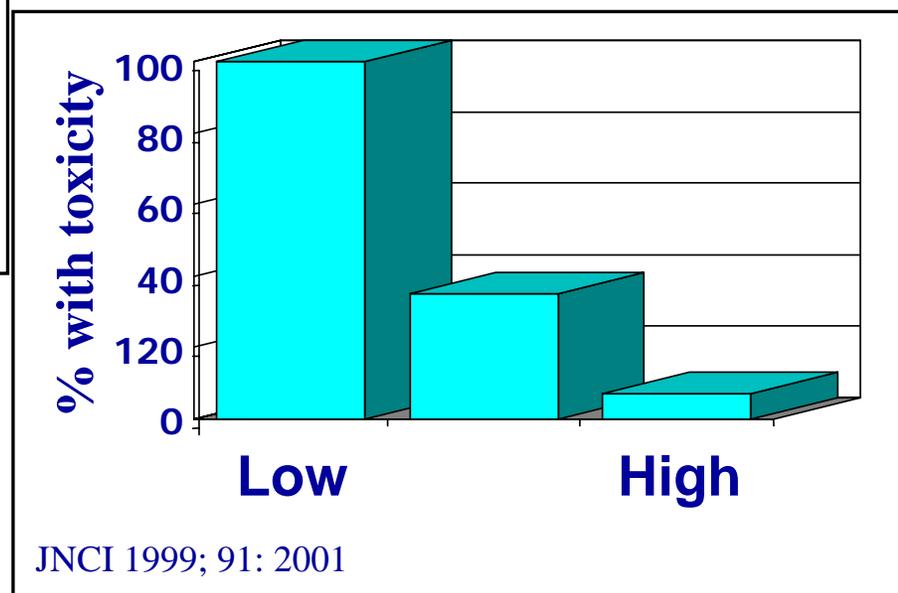
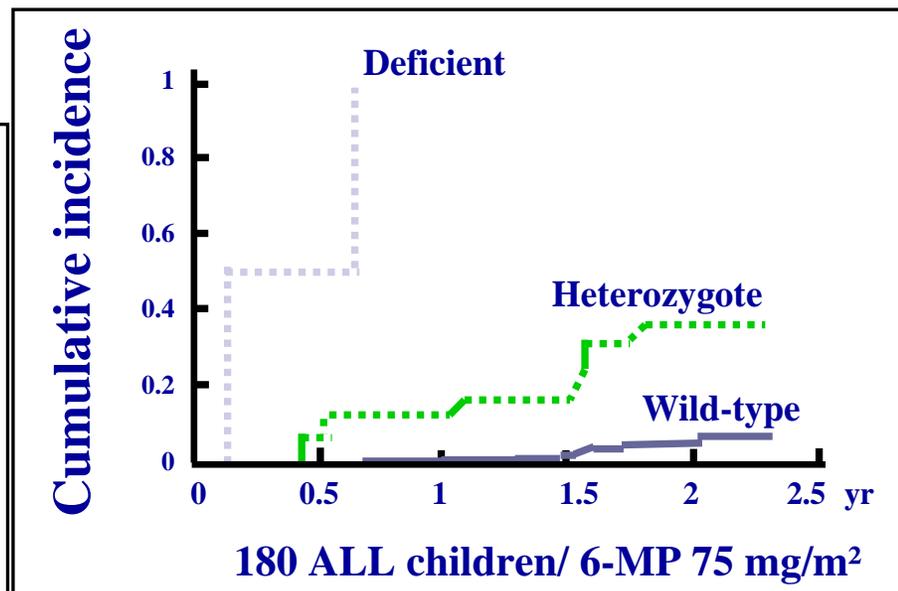
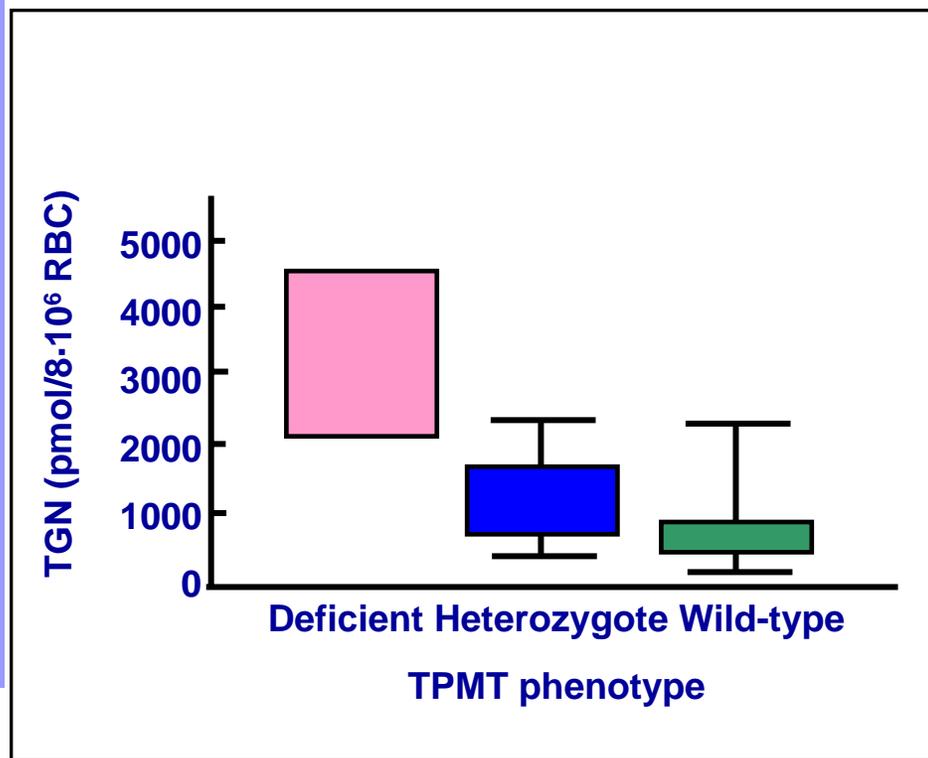


# TPMT在6-巯基嘌呤代谢中的作用

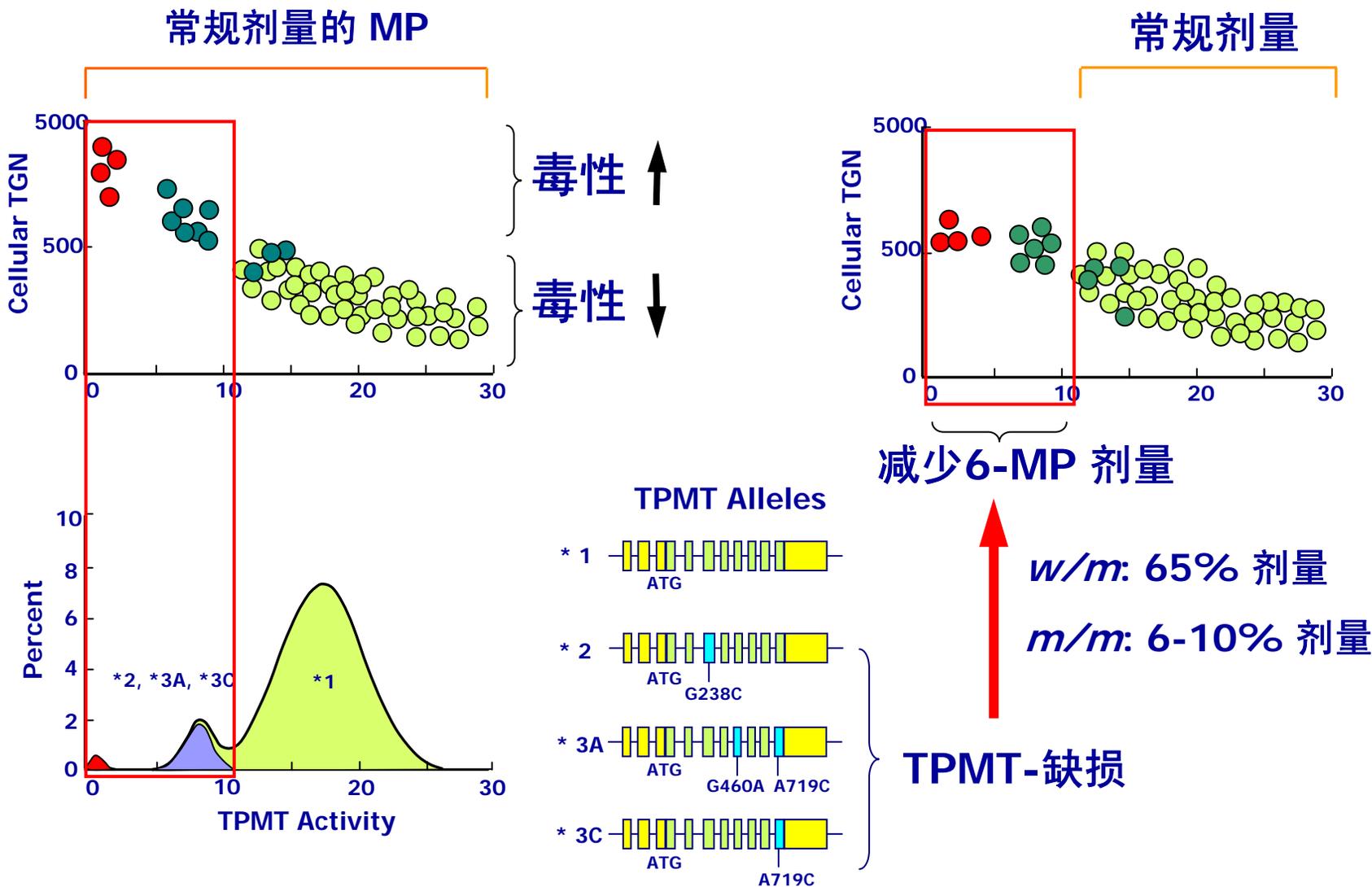


TPMT和生物激活酶均存在于造血细胞 (hematopoietic cells) ; XO仅存在于肝脏内

# TPMT多态性与TGN蓄积量和6-MP毒性



# 根据病人TPMT基因型选择6-MP剂量减少毒性

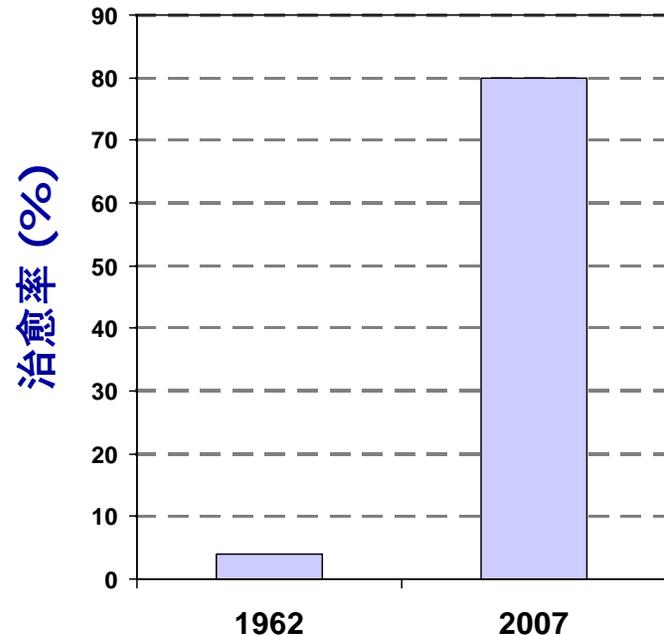


# 个体化治疗使急淋治愈率显著提高

遗传检测确定小儿白血病患者 DNA 突变, 令医生能精确选择适合个体的治疗方案

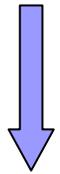
- 急性淋巴细胞性白血病是最常见的小儿白血病
- 基因检测确定患者基因型有助于制定较为精确的适合个体的治疗方案
- 治愈率在1960年代仅为4%, 而现在可达80%

基因检测导向抗癌药物应用显著提高了小儿白血病的治愈率



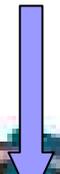
# 依立替康代谢

依立替康  
(前药-无活性)

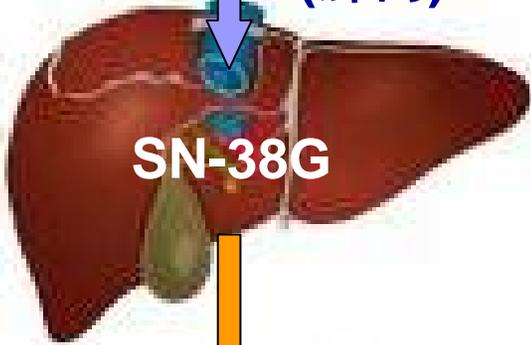


(羧酸)酯酶

SN-38  
(活性)



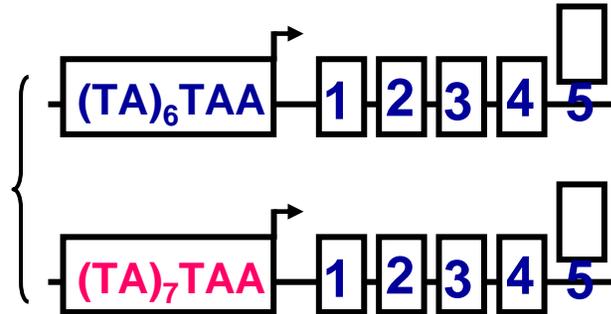
UGT1A1  
(肝内)



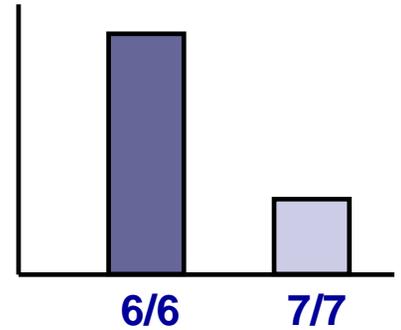
SN-38G



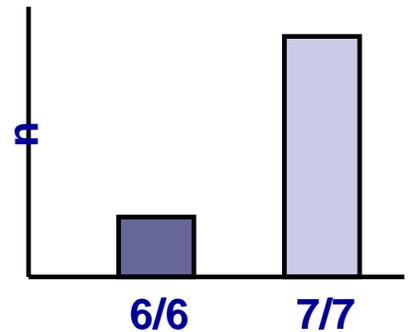
胆汁



UGT1A1 activity



SN-38 concentratio



# 抗癌药依立替康毒性和其代谢酶基因突变(UGT1A\*28)

相同临床诊断病人

毒性: 10%



2个突变: \*28/\*28

毒性发生率高: 50%

换药或减量



1个突变: wt/\*28

毒性发生率居中:

12.5%

换药或减量



0个突变: wt/wt

毒性发生率低: 0%

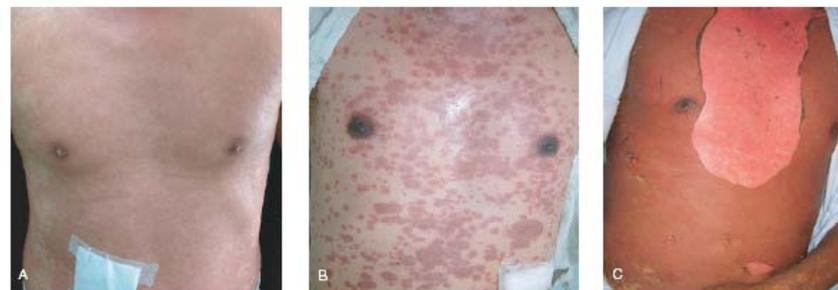
应用常规剂量

# 卡马西平引起的 SJS

## ● 卡马西平

- 癫痫性发作,神经痛等神经性疾病
- 多形糜烂性红斑 (Stevens-Johnson Syndrome, SJS)
- 中毒性皮肤溶解坏死 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)
- HLA-B\*1502

多形性红斑, 发热、喉咙痛、畏寒、头痛和全身不适, 小胞、紫癜、坏死, 死亡率30~40%



Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)



# 亚洲人HLA-B\*1502 和卡马西平所致 SJS/TEN

## Association of HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced severe adverse cutaneous drug reaction among Asians, a review

Kheng Seang Lim, \*Patrick Kwan, Chong  
 Division of Neurology, University of Malaya, Kuala Lumpur  
 Therapeutics, Chinese University of Hong Kong

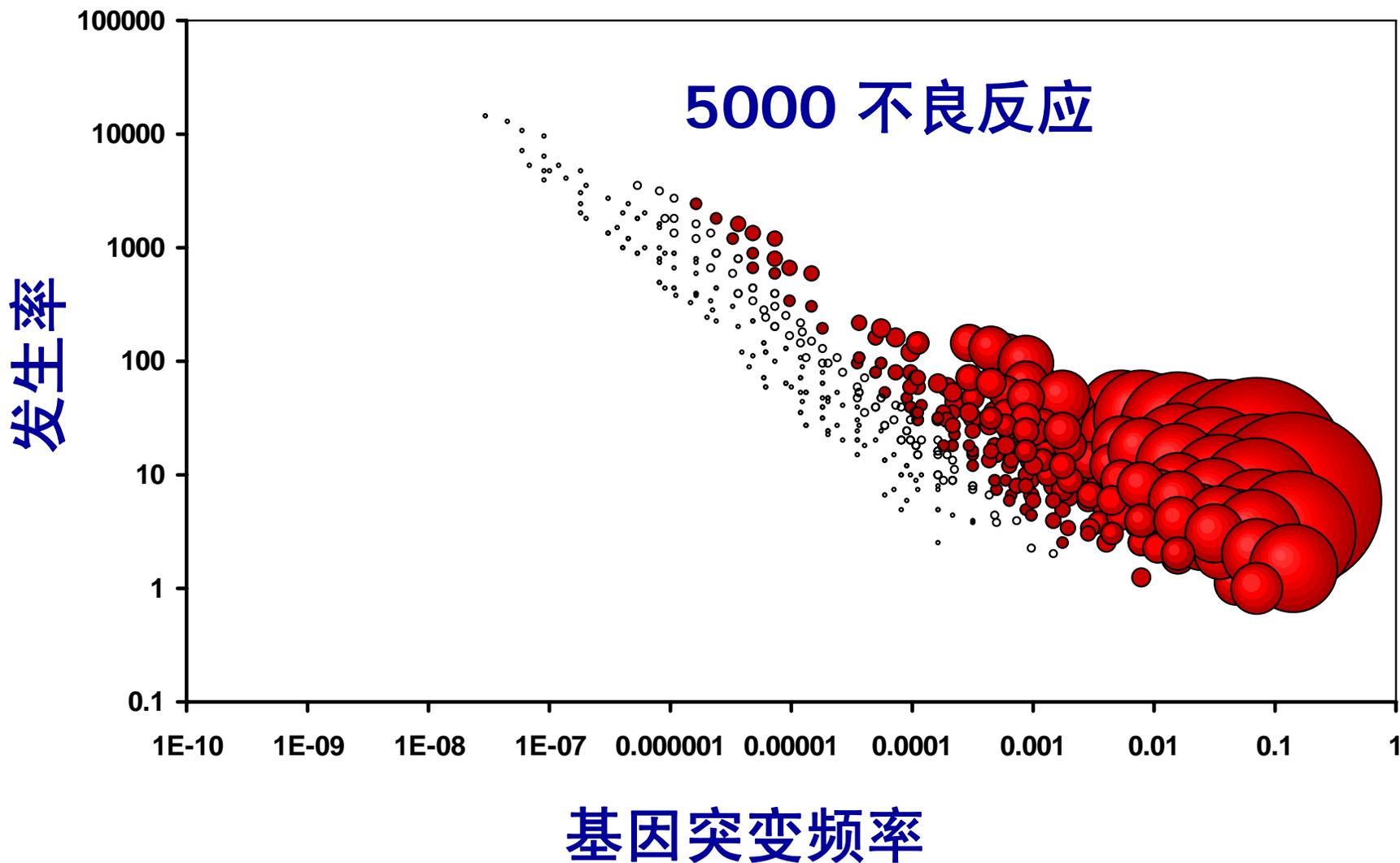


Figure 1: Area with high prevalence of HLA B\*1502 (>5%), indicated as grey.

国家 / 地区	正常人群中的HLA-B*1502 (%)	CBZ-SJS/TEN人群的 HLA-B*1502 (%)
美国	白人: 0%; 亚裔: 4.9%	
欧洲	1-2%; 爱尔兰: 0%	
中国	江北汉族: 1.9% 江南汉族: 7.1%	
台湾	汉人: 8.6%; 泰人: 5.7-8.6%	汉人: 100%
香港	14.5%	汉: 100%; 4%
新加坡	中国人: 5.7%; 马来人: 12%; 印度人: 8.3%	
马来西亚	马来人: 15.7%; 中国人: 5.7%; 印度人: 0%; 缅甸人: 1%	马来人: 75%; 印度人: 100%
泰国	8.5-27.5%	83.3%
印度尼西亚	16%	
印度	孟买: 1.9%; 坎德仕: 6%; 比尔: 4%; 旁遮普: 1%	
日本	0.2%	
韩国	0.4%	

Neurology Asian, 2008; 13, 15-21

# 药物不良反应发生率与突变基因频率相关



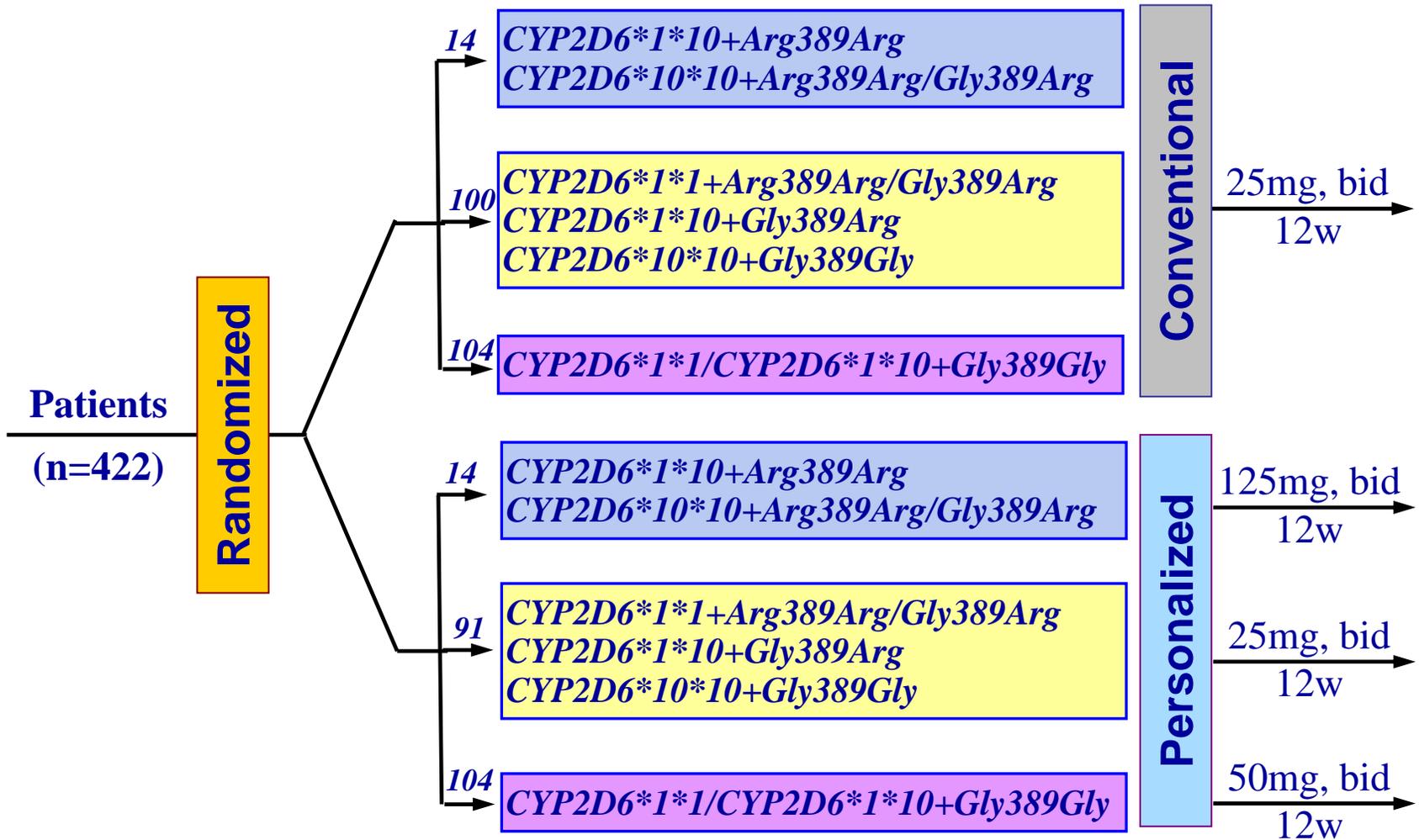
# 影响心血管疾病药物疗效的基因多态性

基因/基因编码产物	药物	与多态性相关的药物疗效
血管紧张素转化酶 (ACE)	ACE抑制剂	左心室容量下降 血压下降 内皮功能提高 动脉硬化 心血管系统疾病发生后存活率 肾保护 ACE抑制剂引起的干咳
血管紧张素原基因 (AGT)	ACE抑制剂	血压下降
缓激肽B2受体 (BDKRB2)	ACE抑制剂	ACE抑制剂引起的咳嗽
$\beta_2$ 肾上腺素受体 (ADRB2)	$\beta_2$ 激动剂	心血管系统作用 (提高心率、射血分数、周围动脉扩张) 激动剂诱发脱敏作用的易感性 支气管扩张
血管紧张素转化酶 (ACE) 载脂蛋白E (APOE)	他汀类药物	脂质的变化 (降低总胆固醇、LDL,提高HDL与APOP的密度) 增加/减缓粥样硬化的病变过程,降低冠状动脉的直径及死亡率
胆固醇酯转运蛋白 (CETP)		
基质降解酶因子I (MMP3)	他汀类药物	降低心血管系统事情的发生 (死亡率、心肌梗死、中风、心绞痛) 降低重复性心血管成形术的风险
凝血酶原因子II (F2) 凝血酶原因子V (F5)	口服避孕药	提高深静脉与颅内深静脉血栓形成的风险

# 多态性与药物反应安全性和差异

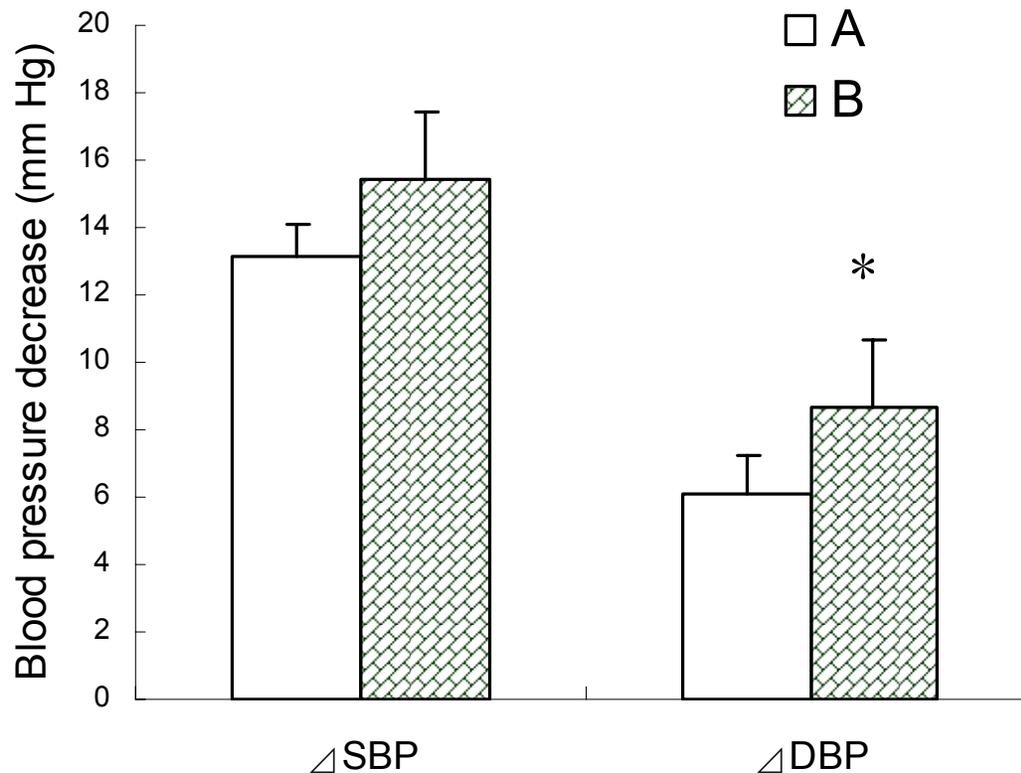
- 引起ADRs的药物有 59% 是经由多态性药物代谢酶所代谢
- 7-22% 的其他随机选择的药物为多态性药物代谢酶的底物

# HP pts stratified by CYP2D6 & $\beta_1$ R genotype



# BP response to metoprolol in HP pts.

## Genotype base therapy vs conventional therapy

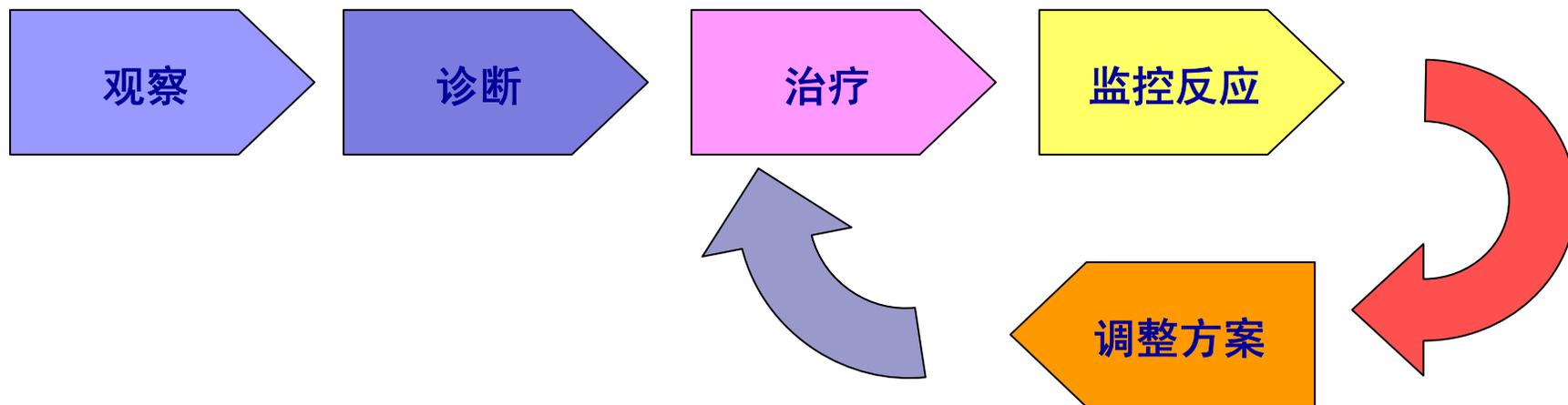


Efficacy of genotype directed metoprolol monotherapy (B) was significantly higher than conventional therapy (A)

\*  $\Delta$ DBP  $P=0.009$  compared with group A.

# 治疗方式的转移

## 当今疾病治疗



## 未来疾病治疗



# FDA批准药品说明书中的遗传变异

	生物标记	检测	药物或代表药
1	CC趋化因子受体5(CCR-5)	1	马拉维若(抗逆转录病毒药)
2	EGFR 表达等	1	Panitumab (EGFR单抗)、吉非替尼 (大肠癌)
3	Her2/neu 过表达	1	西妥昔单抗
4	费城染色体阳性反应等	1	达沙替尼 b

1. 要求检测
2. 推荐检测
3. 有报告

# FDA批准药品说明书中的遗传变异

	生物标记	检测	药物或代表药
5	C蛋白缺损 (遗传性或获得性)	2	华法林
6	TPMT 变异	2	硫唑嘌呤
7	UGT1A1 变异	2	伊立替康
8	HLA-B*1502 等位基因	2*	卡马西平
9	尿素循环障碍(UCD)	2	丙戊酸
10	CYP2C9 突变等	2	华法林
11	Vit K 环氧化还原酶 (VKORC1) 变异	2	华法林
12	家族性高脂蛋白血症 LDL受体缺损或突变	2	阿托伐他汀
13	G6PD 缺损	2	拉布立酶
14	HLA-B*5701 等位基因	2	阿巴卡韦

2\*. 在危险人群中检测

# FDA批准药品说明书中的遗传变异

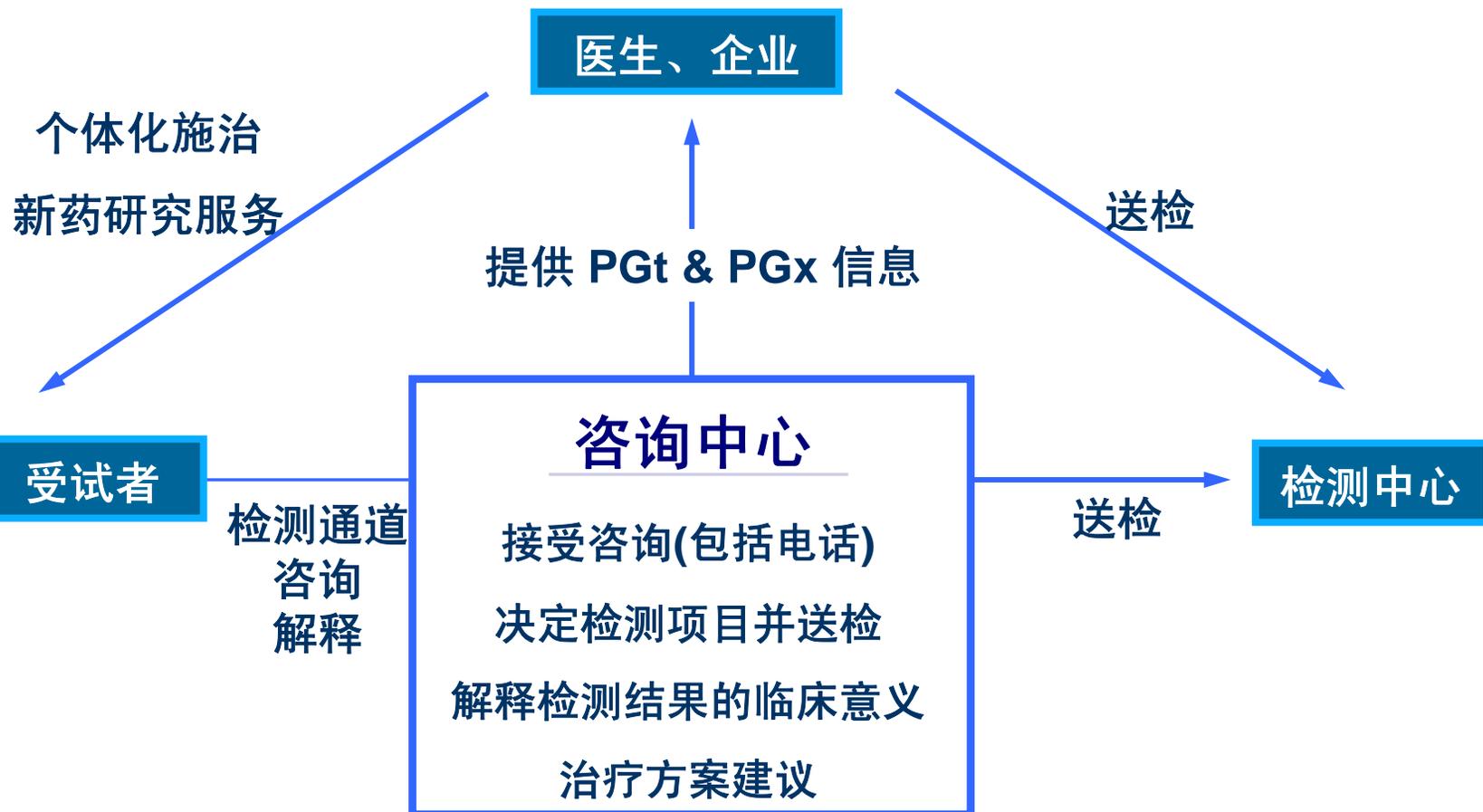
	生物标记	检测	药物或代表药
15	C-KIT 表达	3	伊马替尼甲磺酸
16	<i>PML/RAR</i> ( $\alpha$ )表达(维甲酸受体反应/无反应)	3	维甲酸
17	<i>UGT1A1</i> 变异等	3	尼罗替尼
18	<i>CYP2C19</i> 突变	3	伏立康唑
19	<i>CYP2C9</i> 突变	3	塞来昔布
20	<i>CYP2D6</i> 变异	3	托莫西汀
21	<i>CYP2D6</i> 和其他变异	3	盐酸氟西汀
22	第五对染色体长臂间隙基因缺损	3	来那度胺
23	<i>DPD</i> 缺损	3	卡培他滨
24	<i>EGFR</i> 表达	3	埃罗替尼
25	<i>EGFR</i> 表达等	3	吉非替尼 (头颈癌)
26	<i>G6PD</i> 缺损等	3	伯氨喹
27	<i>NAT</i> 变异	3	异烟肼, 马利兰
28	费城染色体阳性反应者	3	马利兰

# 药品说明书FDA确认的与基因多态性

基因	药物（具有相似剂量调整的药物）
<b>CYP2C19</b>	伏立康唑、奥美拉唑、泮托拉唑、艾美拉唑、雷贝拉唑、地西洋、那非那韦
<b>CYP2C9</b>	塞来考昔、华法林
<b>CYP2D6</b>	阿托西汀、文拉法辛、利哌利酮、塞托溴胺吸入、他莫昔芬、噻吗洛尔、氟西汀、奥氮平、西维美林、托特罗定、特比萘芬、；曲马多、氯氮平、阿立哌唑、美托洛尔、普萘洛尔、卡维地洛、普罗帕酮、硫利达嗪、普罗替林、可待因
<b>DPYD</b>	卡培他滨、氟尿嘧啶乳膏和外用液
<b>G6PD</b>	拉布立酶、氨苯砞、伯氨喹、氯喹
<b>NAT</b>	利福平、异烟肼、吡嗪酰胺
<b>TPMT</b>	硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤、6-巯基嘌呤
<b>UGT1A1(*28)</b>	依立替康(Irinotecan)
<b>VKORC1</b>	华法林

# 药物基因组学研究平台 - 个体化用药咨询中心

## - 新药研究药物基因组学服务



# Centers of Clinical Service for PM in China



# 中南大学临床药理研究所遗传分析室临床服务SNP检测项目

检测基因	检测内容	位点
EGRF信号蛋白(K-Ras)	西妥昔、帕尼疗效预测	Condots 12/13
细胞色素氧化酶(CYP3A5)	免疫抑制药他克莫司起始剂量预测	CYP3A5*3
人类谷胱甘肽S转移酶P1(GSTP1)	顺铂、奥沙利铂 药物毒性和疗效预测	GSTP1*B(A342G)
葡萄糖醛酸转移酶(UGT1A1)	伊立替康药物毒性预测	UGT1A1*28
		UGT1A1*6
胸苷酸合酶(TYMS)	5-氟尿嘧啶毒性与疗效预测	TYMS_2R/3R
胞苷脱氨基酶(CDA)	吉西他滨骨髓抑制毒性反应预测	CDA*3
硫代嘌呤甲基转移酶(TPMT)	巯嘌呤、咪唑嘌呤毒性与疗效预测	TPMT*3C
表皮生长因子受体(EGFR)	吉非替尼、埃罗替尼疗效预测	EGFR_I/D
人白细胞抗原(HLA)	卡马西平皮肤-粘膜毒性预测	HLA--B* C 1502 /A
细胞色素氧化酶(CYP2D6)	$\beta$ 1受体阻断药疗效与剂量预测	CYP2D6*10
$\beta$ <sub>1</sub> 肾上腺素受体( $\beta$ <sub>1</sub> R)		$\beta$ 1R_Gly389Arg
细胞色素氧化酶(CYP2C9)	--AT1受体阻断药疗效与剂量预测	VKORC1_1639G>A
维生素K环氧化物还原酶亚基1(VKORC1)	华法令起始剂量及毒性反应预测	CYP2C9*3
血管紧张素转化酶(ACE)	ACEI类药物疗效与剂量预测	ACE_I/D
细胞色素氧化酶(CYP2C19)	氯吡格雷抵抗预测	CYP2C19*2
		CYP2C19*3

# 中南大学临床药理研究所遗传分析室临床服务SNP检测项目

检测基因	检测内容	位点
乙醛脱氢酶(ALDH2)	硝酸甘油疗效预测(冠心病)	exon 12(G>A)
细胞色素氧化酶(CYP1B1)	紫杉醇疗效预测(乳腺癌)	CYP1B1*3
多药耐药基因(MDR1)	紫杉醇、环孢霉素疗效预测 (卵巢癌、肝肾移植)	MDR1-G2677T/A
		MDR1-CA3435T
		MDR1-T1236C
四氢叶酸还原酶(MTHFR)	5-FU毒性预测(卵巢癌)、疗效预测(胃癌)	MTHFR C677T
	甲氨蝶呤毒性预测	
二氢嘧啶脱氢酶(DPYD)	5-氟尿嘧啶毒性预测(消化道癌)	DPYD*2A
	卡培他滨毒性预测(复发乳腺癌)	
胸苷酸合酶(TYMS)	5-FU、雷替曲塞, 培美曲塞, 诺拉曲塞毒性与疗效预测	TYMS_2R/3R
X射线修复交叉互补基因1(XRCC1)	铂类: 依托泊甙疗效预测	XRCC1(Ar399GI)
细胞色素氧化酶(CYP2D6)	他莫西芬疗效预测	CYP2D6*10
硫酸基转移酶(SULT1A1)		SULT1A1*2
谷胱甘肽硫转移酶A1(GSTA1)	环磷酰胺疗效预测	GSTA1*B
有机阴离子转运蛋白1B1(SLC01B1)	依立替康毒性预测	多位点

# Case 1

---

- 男性，56 yr，高血压病，官员
- Metoprolol 20mg bid; 血压和交感兴奋不能控制
- 基因检测： $\beta 1$ - Gly389Gly
- 建议：增加 metoprolol 剂量 180%
- 40mg bid; 血压和交感兴奋得以控制

# Case 2

---

- 男性，26 yr，焦虑症
- 给以 buspirone 和 Buspar 治疗
- 基因检测： CYP2C9: EM  
CYP2C19:EM,  
CYP2D6:IM
- 建议： 以较小剂量开始

# Case 3

---

- 男性, 64 yr, 肠癌
- 给药: Cetuximab
- 基因检测: K-RAS 基因第12与13密码子突变
- 建议: 换药

## 组织结构和管理的

### 参与的国家 (104)

- 确定药物名单和服务方案
- 规范程序 (如共同IRB知情同意)
- 周边国家和地区样本收集和分析
- 整合到公共医疗卫生体系和药业

### 执行委员会

- 优化执行过程
- 指导
- 整合到国家政策

### 协调中心

- 协调研究
- 建立各个国家特色的知识库
- 开发和启动培训计划

### 地区性PGx中心

- 研究支撑
- 教育和培训
- 样本处理
- 基因组分析
- 促进合作

## 任务和目标

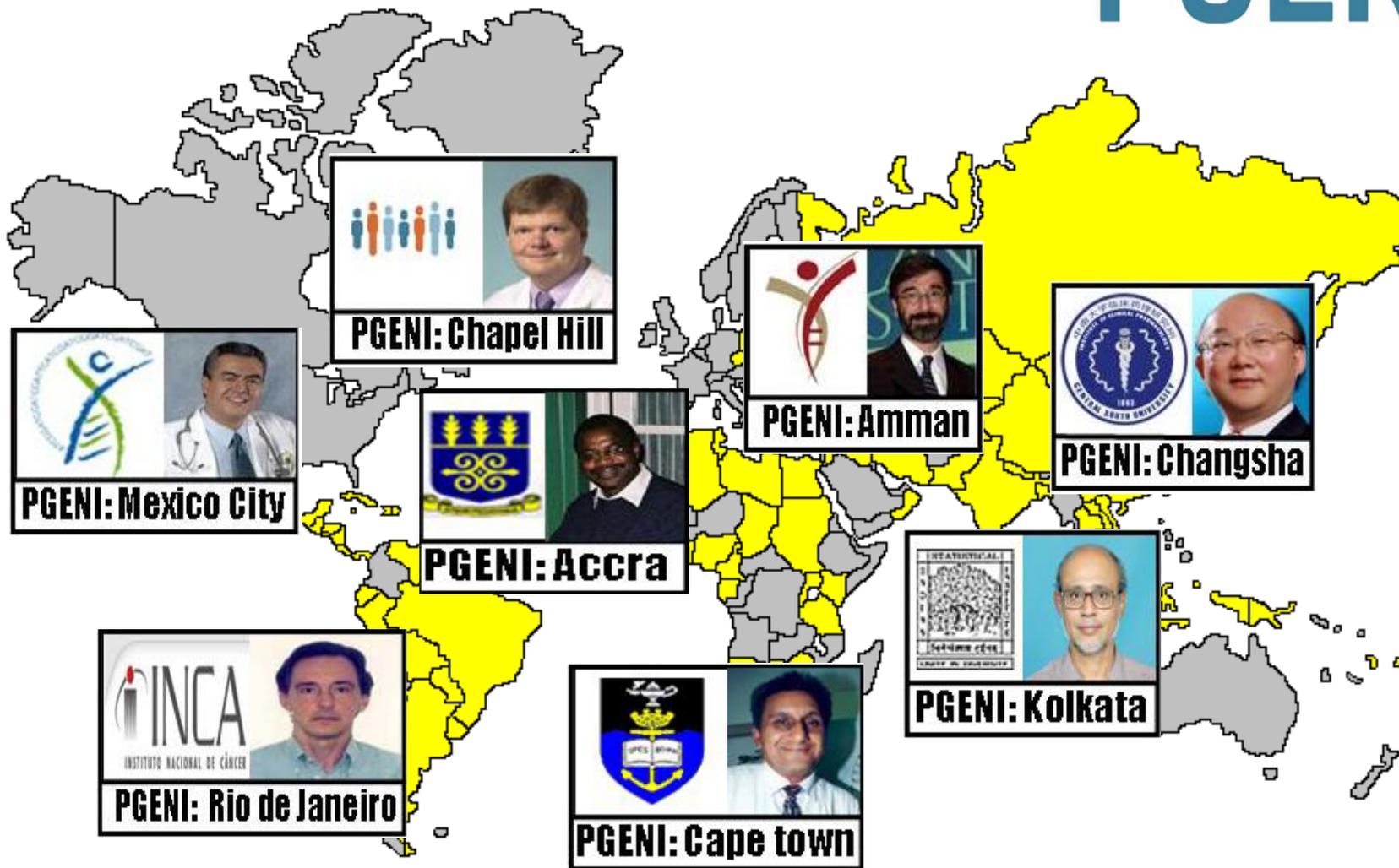
- 在104个国家推广药物基因组学知识：教育和培训
- 帮助上述国家建立符合自己种族特点的个体化药物治疗方案
- 推动各国政府制定相关政策
- 收集、分析、建立各国人群的药物基因组学数据库，
- 为药企发现和开发新药提供药物基因组学服务
- 建立网络，提供服务

# PGENI 地区中心:

药物基因组学研究和应用方面在国际上有高度信誉的研究中心



# PGENI



# PGENI 地区中心:



## 地区性中心的任务

# PGENI



- 研究支撑
- 教育和培训
- 样本处理
- 基因组分析
- 促进合作
- 区域辐射

# 科技部药物基因组学创新技术服务平台

## 核心依托单位

- 中南大学
- 湖南宏灏基因生物科技有限公司
- 湘雅三医院
- 湖南安信医药集团
- 生物芯片国家工程中心湖南中药现代化筛选分中心
- PGENI (亚洲地区中心)

## 紧密合作单位

- 医科院阜外医院  
(共建863平台)
- 浙江大学, 中山大学  
(共建重大专项平台)

## 技术服务和推广 辐射基地

- 华中科技大学生物医药研究院
- 重庆医科大学生命科学研究院

## 药物基因组学技术服务 试验基地

- 广东丽珠制药
- 长沙国家生物产业基地  
(辖区企业)

## 服务平台

## 服务市场化推广合同单位

- 广东华银集团有限公司
- 湖南邱则有专利战略咨询服务公司

## 药物基因组学临床试验 合同单位

- 北京大学第一医院
- 北京军区总医院
- 中南大学湘雅医院
- 皖南医学院弋矶山医院
- 江西省人民医院

# 科技部药物基因组学创新技术服务平台

重大疾病关联分析与药物基因组学研究技术平台

临床前药物代谢动力学技术平台

新药临床研究与遗传变异相关药物安全性评价关键技术平台

个体化药物治疗基因检测试剂盒研发与临床应用技术平台

天然药物筛选与安全性评价相关药物基因组应用技术平台

药物基因组应用  
技术平台



# Chinese Pharmacogenomics Network

[Home](#)

[Search](#)

[News](#)

[Download](#)

[Help](#)

[Link](#)

## Latest News

- [New Rankings of the ...](#)
- [Menopause: Botanical...](#)
- [Hepatitis Healing Po...](#)
- [Three Genetic Varian...](#)

[More](#)

## Hot News

- [New Rankings of the ...](#)
- [Discovery Holds Prom...](#)
- [FDA Revises Warning ...](#)
- [Why Low Vitamin D Ra...](#)
- [Hepatitis Healing Po...](#)

[More](#)

## Introduction

Last Updated Date September 16th, 2009

The Chinese Pharmacogenomics Network (CPgNet) is a publicly available Internet research tool developed to study the effect of genes on people's responses to a wide variety of medicines, especially Chinese. The data includes, but is not limited to, clinical and basic pharmacokinetic and pharmacogenomic research in the cardiovascular, pulmonary, cancer, psychiatry, pathways, metabolic and transporter domains for Pharmacists, clinicians, researchers, and so on.

[Genes](#)

Go

[Drugs](#)

Go

[Diseases](#)

Go

[Home](#) | [Site Map](#) | [About Us](#) | [Contact Us](#) | [Your Privacy](#) | [Administrator Login](#)

Copyright © 2009 Institute of Clinical Pharmacology, Central South University; Technical Support, Central South University of Modern Education Technology Center

Tel: 0731-xxxxxxx | E-mail: [xxxxx@xxxx](#)





Thank you  
for your attention!

<http://www.csupharmacol.co>