

POCT-藥物基因多態性快速檢測新方法

藥物個性化治療是促進合理用藥的高質量技術策略，是治療藥物監測（Therapeutic Drug Monitoring, TDM）的核心，能夠幫助藥師參與精準藥物治療為醫護和患者提供優質藥學服務。藥物個性化治療產品主要分為儀器、試劑、耗材、生物靶向材料、信息以及軟件，主要用於體內藥物濃度測定、藥物基因檢測、個性化治療、數據計算與分析、監測信息參考與記錄、臨床報告等。

本文推介一類新的藥物基因多態性檢測儀器及試劑，可以高效、低成本、易操控地開展藥物精準技術服務。

一、 檢測方法

1. 機制原理

熒光原位雜交技術 利用熒光標記 DNA 探針與 DNA 靶序列，依據基因鹼基嚴格互補配對原理進行雜交，從而對人體基因多態性進行分型檢測，在適宜溫度下，熒光標記探針複合物與處理後的細胞或組織中暴露的靶 DNA 序列在酶反應下按鹼基互補配對原則快速雜交，若能完全配對雜交，蠍形探針打開，熒光基團與淬滅基團分離，在反應液中顯色發出特定熒光，若基因靶點突變，則不能配對雜交，不發出熒光，經儀器捕捉後可對靶 DNA 序列進行分析檢測，根據每種基因型標記不同的熒光染料顯色不同實現基因多態性靶點的特異性檢測。

2. **检测构成：**由核酸分子杂交仪和配套基因多态性检测试剂盒组成，检测样本包括 EDTA 抗凝全血或口腔脱落细胞。

3. 主要操作：

1) 试剂溶解：根据需要检测的样本数量从试剂盒取出相应数量的检测试剂，按照 23 μ L/孔的体积将对应复溶剂加入到八联管中，进行涡旋混匀，使干粉溶解。

2) 加样：吸取 10 μ l 全血加入到 250 μ l 样本稀释液中，震荡后静置 10 分钟，然后取 2 μ l 依次加入到相应八连管中。盖紧试剂管管盖，并充分涡旋混匀后，离心 30s，待上机检测。

3) 上机检测：打开检测仪器，将上述八连管放置在检测仪器上进行反应，并自动分析出具检测报告。

4. 临床指导：

本检测项目用于临床用药指导基因检测的基因多态性快速分型，指导临床根据个体遗传因素差异制定个性化用药方案。

二、药物基因多态性检测仪

设备名称：HG-4800H 核酸分子杂交仪（械号：鲁械注准 20242220844 号）

本仪器是由青岛华捷生物自主研发的温度精准控制和荧光检测技术设备，属于分子 POCT 临床解决方案的一款药物基因多态性检测仪器。与相应试剂配套使用，同批同时检测 48 个样本，实验操作简单明了，30-60 分钟出检测结果。

设备优势：一步法即时检测（POCT）检测；核酸免提取技术；全冻干预分装试剂盒；非扩增快速荧光杂交技术，无需专业 PCR 实验室；智能用药指导分析报告系统。

三、药物基因检测试剂

三十余个试剂盒，可以检测基因位点 100 个以上，覆盖各药理类别药物 300 余种。药物基因检测试剂具体见表 1。

表 1. 药物基因检测试剂目录

药物名称		药物类别	基因	临床意义
叶酸	叶酸	叶酸代谢能力检测	MTHFR	评估孕妇不同时期个体化叶酸补充含量 评估患者患心血管领域疾病的风险并给出提前的干预措施。
			MTRR	
			MTRR	
抗凝药物	氯吡格雷	氯吡格雷有效性及安全性检测	CYP2C19*2	临床药师根据 CYP2C19 基因检测可以指导氯吡格雷个体化用药；对于快代谢型患者，建议继续使用氯吡格雷治疗；对于慢代谢型患者，替换其他抗血小板药物治疗并未降低不良心脑血管事件复发风险。
			CYP2C19*3	
			CYP2C19*17	
	阿司匹林	阿司匹林有效性及安全性检测	LTC4S	患者事先检测 LTC4S、PEAR1、GP1BA 基因检测可以指导阿司匹林个体化用药；LTC4S 突变会使患者发生阿司匹林致荨麻疹的风险升高 2.762-4.296 倍，影响阿司匹林用药效果；PEAR1 的突变与心血管事件增加有关；GP1BA 突变会增加阿司匹林的抵抗风险。
			PEAR1	
			GP1BA	
			PTGS1	
			ITGB3	
	华法林	华法林剂量调整及安全性检测	CYP2C9*2	美国 FDA 明确指出，在初次使用华法林治疗前，要进行 CYP2C9 及 VKORC1 基因型检测，这有助于临床鉴别华法林药物敏感性不同的患者，确定药量。
			CYP2C9*3	
VKORC1				
降压类药物	β 1 受体拮抗剂	高血压 β 受体拮抗剂有效性检测	ADRB1	临床需根据个体的基因型进行剂量的调整。CYP2D6 与药物代谢相关，CYP2D6 突变会将降低 CYP2D6 代谢酶活性，降低药物代谢能力，使药效偏差，副作用风险增高；ADRB1 基因与受体敏感性相关，CYP2D6 突变会增加患者对药物的敏感性，增强药效。
			CYP2D6*10	
	血管紧张素 II 受体 1 抑制剂	高血压 ARB 类药物有效	CYP2C9*3	

藥物治療 Pharmacotherapy

	(ARB)	性检测	ACTR1	降压效果更好；并且经由 CYP2C9 编码的酶进行代谢，该基因变异会导致酶活性降低，突变型个体中降压作用下降，需适当增加用药剂量以增强降压疗效。
	二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、噻嗪类利尿剂	高血压 CCB-ACEI-利尿剂有效性检测	ACE	指导高血压患者噻嗪、地平、普利类降压药物个性化用药。
CYP3A5*3				
NPPA				
降脂类药物	他汀类 [他汀类包含辛伐他汀、匹伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀]	他汀类药物有效性检测	ApoE	协助临床医生为高血脂患者提供个性化用药推荐，筛选阿尔茨海默症高危人群
		他汀类药物安全性检测	SLC01B1	SLC01B1 基因会影响他汀药物引起的肌肉不良反应，SLC01B1 基因突变能显著降低 OATP1B1 的转运功能，从而导致他汀转运进入肝细胞的量减少，他汀的血药浓度增加，导致患者容易发生肌病，风险高于未突变者 20 倍
乙醛代谢药物	硝酸甘油、酒精	硝酸甘油药物有效性检测	ALDH2	指导临床正确使用硝酸甘油，减少用药无效导致死亡的发生率；揭示个体酒精代谢能力不同，促进健康饮酒；揭示重大疾病高危倾向等方面有着重要临床应用意义。
抗溃疡	质子泵抑制剂（奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑）	质子泵抑制剂剂量调整检测	CYP2C19*2	检测 CYP2C19 酶对药物代谢速率的快、慢，合理调整药物剂量，提高疗效、降低毒副反应发生概率。
			CYP2C19*3	
			CYP2C19*17	
抗真菌药物	伏立康唑	伏立康唑剂量调整及安全性检测	CYP2C19*2	指导患者伏立康唑个体化用药
			CYP2C19*3	
			CYP2C19*17	
抗抑郁药物	西酞普兰、艾司西酞普兰、阿米替林、丙咪嗪、氯丙咪嗪、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、米氮平、文拉法辛	抗抑郁药物有效性及剂量调整检测	CYP2C19*2	指导抑郁类患者药物选择并给予个体化用药建议
			CYP2C19*3	
			CYP2C19*17	
抗癫痫药物	卡马西平、奥卡西平、苯妥英、丙戊酸	抗癫痫药物严重不良反应检测	HLA-B*15:02TA	指导癫痫类患者药物选择并给予个体化用药建议
			HLA-B*15:02TB	
			CYP2C9*3	
降糖类	二甲双胍、磺	降糖药物有	C11orf65	指导糖尿病患者药物选择并给予个体化

藥物治療 *Pharmacotherapy*

药物	酰脲类降糖药、DPP-4 抑制剂（西格列汀、维格列汀、维格列汀）	效性检测	CYP2C9*3	用药剂量调整
			CDKAL1	
			IRS1	
抗痛风药物	别嘌醇	别嘌醇药物安全性检测	HLA-B*58:01	评估检测对象服用别嘌醇药物的安全性和尿酸代谢能力
			ABCG2	
抗肿瘤药物	顺铂、卡铂、奥沙利铂	铂类药物安全性检测	GSTP1	评估肿瘤患者靶向用药毒副作用风险，并给予剂量调整建议
			ERCC1	
	氟尿嘧啶、卡培他滨、替加氟	氟尿嘧啶类药物安全性检测	DPYD*2A	
			DPYD	
			DPYD*13	
	紫杉醇类	紫杉醇类药物安全性检测	CYP3A5	
			ABCB1	
	伊立替康	伊立替康药物安全性检测	UGT1A1	
UGT1A1				
免疫抑制剂	他克莫司、环孢素 A、硫唑嘌呤、麦考酚类、西罗莫司、雷帕霉素	免疫抑制剂药物基因检测	IL-10	评估各类免疫抑制剂药物的药物代谢水平和疗效，指导药物的安全合理用药。
			ABCB1	
			CYP3A4*18B	
			CYP3A5*3	
			IMPDH2	
			UGT1A8*2	
			TPMT*3	
NUDT15				
免疫抑制剂类药物	糖皮质激素	糖皮质激素长期用药安全性检测	PAI-1	评估患者患股骨头坏死的风险并给予干预
			ABCB1	
他莫昔芬	他莫昔芬	他莫昔芬有效性检测	CYP2D6*10	指导他莫昔芬药物个体化用药。
			CYP2D6*5	
精神分裂药物	精神分裂（阿立哌唑、氯氮平、奥氮平、利培酮、奋乃静、氟哌啶醇、硫利达嗪、伊潘立酮）等	精神分裂药物剂量调整检测	CYP2D6*10	指导精神分裂患者精准用药，确定药物种类与用量。
			CYP2D6*5	
	阿立哌唑、氯氮平、奥氮平、利培酮	精神分裂药物安全性检测	MC4R	
			DRD2	

术后镇痛药物	可待因、曲马多	二级镇痛药物安全及有效性检测	CYP2D6*10	帮助医生为患者筛选最合适的术后镇痛药物与剂量，减少药物对患者的毒副作用，提高疗效。
			CYP2D6*5	
	吗啡、芬太尼、瑞芬太尼镇痛药物	三级镇痛药物安全及有效性检测	CYP3A4*1G	
			ABCB1 OPRM1	
麻醉药物	丙泊酚、右美托咪定、咪达唑仑、罗库溴铵、维库溴铵、芬太尼、舒芬太尼、吗啡、曲马多、可待因	麻醉药物安全性及有效性全面检测	CYP2B6	预测个体对麻醉药物的敏感性和不良反应风险，个体化调整药物剂量，以及个体化选择适合的麻醉药物。这有助于提高麻醉效果，减少不良反应的发生，优化手术和麻醉的安全性和疗效
			ADRA2A	
			CYP3A5	
			ABCB1	
			ORM1	
			OPRM1	
			ABCB1 CYP2D6	
静脉血栓	静脉血栓	静脉血栓遗传标志物检测及用药干预（纤溶及Hcy 缺陷）	MTHFR	PAI-1 编码的纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1) 是组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 的快速抑制物，二者的动态平衡可维持血浆纤溶系统功能正常。PAI-1 活性或水平过高是血栓形成的主要原因之一。
			PAI-1	
	静脉血栓	静脉血栓遗传标志物检测及用药干预（抗凝蛋白缺陷）	THBD	PROC 编码蛋白 C(PC)，是人体重要的生理性抗凝蛋白，当 PC 缺陷(活性降低或表达减少)时，血栓风险增高。PROC(574-576de1AAG)、PROC(565C>T) 变异会导致 PC 缺陷，进而增加血栓风险。THBD 编码血栓调节蛋白(TM)，TM 与凝血酶具有高度亲和力，二者形成复合物使凝血酶失去促凝活性，同时介导激活蛋白 C 形成 APC 发挥抗凝作用。THBD(C-151G>T) 变异可导致 TM 表达减少，抗凝作用减弱，增加血栓风险。
			PROC	
BDNF				
CFH				
儿童用药	布洛芬、酮洛芬、塞来昔布	解热镇痛消炎	CYP2C9*2 CYP2C9*3	指导布洛芬、酮洛芬、塞来昔布等合理用药
	对乙酰氨基酚、小儿氨酚黄那敏、酚麻美敏、柳氮磺胺、异烟肼、链霉素、金银花、保婴丹等	解热镇痛消炎、抗麻风、磺胺类药物、部分中药、部分抗感染药物	G6PD	指导对乙酰氨基酚、小儿氨酚黄那敏、酚麻美敏、柳氮磺胺、异烟肼、链霉素、金银花、保婴丹等安全用药
	阿司匹林、孟鲁司特、沙美特罗、沙丁胺醇、布地奈德	止咳平喘	LTC4S ADRB2 GLCCI1	指导沙美特罗、孟鲁司特、沙丁胺醇等合理用药

奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、伏立康唑	肠胃不适 抗真菌	CYP2C19*2 CYP2C19*3	指导质子泵抑制剂、伏立康唑等个性化精准用药
异烟肼、利福平	抗结核	NAT2*6 NAT2*7	指导异烟肼、利福平等个性化精准用药
奥司他韦	抗病毒（肠胃不适）	ABCBI	指导奥司他韦安全合理用药

四、技术服务

1. 调试机器，培训方法，技术服务

针对医院用户，公司上门安装调试 HG-4800H 核酸分子杂交仪，培训仪器操作及基因检测操作方法，提供长期技术支持服务。

2. 产品保障服务

产品咨询：18101382496，周老师；扫码微信咨询：

产品供应：18306390828，孟经理；

技术咨询：15318870868，陈经理；

投诉电话：0532-55678801。



五、结语

新技术、新方法、新产品是推动医药新质生产力发展的要素，认识、应用药物个体化治疗新产品，创新医疗服务业态，用科技促进患者合理用药，可从根本上增强医疗自身优势。洞察未来，把握机遇，进步与您同行！

（药物治疗网编辑供稿，2024-12-25）