

基于药物基因组学的抗血小板药物个体化药学服务指引(2020年版)

(广东省药学会 2020 年 3 月 23 日发布)

1 概述

药物基因组学 (Pharmacogenomics, PGx) 是指研究遗传变异所导致的机体对药物反应 (毒性和有效性) 的个体差异问题。药物体内代谢、转运及作用靶点基因的遗传变异及表达水平的变化影响药物在体内的浓度和敏感性, 从而造成药物的个体差异^[1]。个体化药学服务是指以药物基因组学为基础, 结合患者的年龄、性别、种族、器官功能、既往病史、疾病状态和外源性因素 (如吸烟、饮食、药物相互作用) 等影响药物疗效的因素、制定量体裁衣式的个体化药物治疗方案的药学服务。其目的是减少药物不良反应, 增加药物疗效, 降低整体治疗费用, 保障用药安全^[2]。药物相关基因及其表达产物的分子检测是实施个体化药物治疗的前提。

药物基因组学起源于上世纪 90 年代, 迄今为止, 美国 FDA 已经批准在 275 种药物的药品标签中增加药物基因组信息, 涉及的药物基因组生物标记物 142 项^[3]。此外, 有部分行业也将一些药物基因组生物标记物纳入临床试验及疾病治疗指南中^[4,5]。2005 年, 日本药物和医疗仪器署 (PMDA) 设立了药物基因组讨论组, 用于适当监管医疗过程中的 PGx 问题^[6], 随后制定了一系列药物基因组/生物标记物用于药物评价的指南^[7]。2012 年, 欧洲药品管理局 (EMA) 发布了关于药物基因组学使用的指导草案, 成为药物基因组学在欧盟范围内的临床应用的依据。2014 年 EMA 发布《关于药物基因组学的倡议和观点》, 介绍了各种类型用于相关的药物警戒的基因

组生物标志物，并提供了具体的范例^[8,9]。在我国，2015年国家卫计委发布了《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）概要》，为临床实验室进行药物代谢酶和药物靶点基因的检测提供指导^[10]。药物基因组学在全球范围内，已成为指导临床个体化用药、评估药物不良反应发生风险、指导新药研发和评价的重要工具。目前药物基因组学在心血管疾病、精神类疾病、肿瘤个体化用药指导方面应用较为广泛。

2 抗血小板药物分类

近年来，我国心脑血管疾病发病人数逐年上升，并趋于年轻化。心脑血管疾病，以其高发病率、高死亡率、高复发率和高社会负担，已成为威胁我国国民健康的罪魁祸首^[11]。抗血小板药物在预防和治疗心脑血管疾病中发挥着重要作用。

血小板在正常条件下，发挥止血凝血作用，病理条件下参与了血栓的形成，动脉粥样硬化和血管炎性反应^[12]。外周血液循环中的血小板转化成血栓包括三个过程：血小板黏附、激活、血栓的形成与扩展^[13]。血小板的异常激活和聚集，在心脑血管疾病血栓的形成发挥着关键的作用，靶向血小板的抗血小板药物在临床得到广泛应用。

临床上抗血小板药物主要可分为五大类^[14,15]，见表 1，（1）环氧合酶抑制剂：阿司匹林；（2）ADP 受体抑制剂：噻吩吡啶类的噻氯匹定、氯吡格雷和普拉格雷等，这类药物需要经肝药酶代谢转化才能形成具有活性的成份；非噻吩吡啶类的坎格雷洛和替格瑞洛等；（3）磷酸二酯酶抑制剂：双嘧达莫和西洛他唑等；（4）糖蛋白受体抑制剂（GP II b / III a）：阿昔单

抗、依替巴肽和替罗非班等；（5）其他：Vorapaxar、Atopaxar、沙格雷酯等。然而，有不少患者服用抗血小板药物后，对药物反应性低，出现药物抵抗反应，从而导致新的心脑血管事件发生^[16]。有些患者服用抗血小板药物后出现出血、皮疹等不良反应^[17]。如何控制抗血小板药物显著的个体差异是抗血小板合理用药的一个难题。

表 1 抗血小板药物分类

| | 分类 | 代表性药物 |
|----------------------------|-----------------------|--|
| 抗 血 小 板 药 物 | 环氧合酶抑制剂 | 阿司匹林 |
| | ADP 受体抑制剂 | 噻吩吡啶类（前药）： 噻氯匹定、氯吡格雷、普拉格雷 非噻吩吡啶类： 坎格雷洛、替格瑞洛 |
| | 磷酸二酯酶抑制剂 | 双嘧达莫、西洛他唑 |
| | GP II b / III a 受体抑制剂 | 阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班 |
| | 其他抗血小板药物 | Vorapaxar、Atopaxar、沙格雷酯 |

3 血小板反应多样性

造成血小板反应多样性的因素有很多（图 1）^[18,19]，主要有（1）临床因素：如患者的依从性、药物剂量、并发症、药物相互作用等；（2）细胞因素：如血小板数目、药物代谢酶活性、P2Y12 受体数目及旁路效应、mRNA 表达；（3）遗传因素：如细胞色素 P450 家族（CYP）、糖蛋白受体（GP）和环氧化酶（COX）等相关基因的多态性。其中，遗传因素是药物反应个

体差异的重要影响因素，抗血小板药物相关基因多态性的检测，可以为抗血小板药物的疗效和不良反应预测提供依据，指导临床合理用药。



图 1 血小板反应多样性的影响因素

4 药物相关基因检测的循证证据原则

药物相关基因检测的内容大部分来源于说明书、指南、遗传药理学知识库（PharmGKB）和文献的循证评价。根据药物药效和不良反应与对应基因多态性研究的相关性的证据级别将检测的药物相关基因分为 4 个等级。

(1) 1 级证据的基因位点（包括 1A 和 1B）相关性最高，通常经过多次一定规模随机对照临床试验（RCT）论证，临床要求必须进行基因检测，才能进行个体化药物治疗。

(2) 2 级证据的基因位点，通常有临床研究论证过，临床建议进行基因检测，作为个体化药物治疗的依据。

(3) 3 级证据的基因位点，为有争议的研究论证，可选择性进行检测。

(4)4级证据的基因位点证据最少，仅有少量研究报道，仅作为提示。此外，从卫生经济学方面考虑，检测的内容还可根据当地的基因频率做出适当的调整。

5 抗血小板药物个体化服务建议

目前，国内各单位开展的药物相关基因检测的内容各不相同，精准药物治疗建议的检测内容大部分来源于西方人群的研究。以此为依据，应用于中国人个体化药学服务将可能影响判断的准确性，阻碍药物基因组学在临床合理用药的进一步发展。在临床上药师利用药物基因组学进行个体化用药指导也面临诸多问题，如基因型与个体化给药剂量循证医学的证据较少，基于基因分型的个体化用药剂量不够精确，基于药物相关基因的个体化用药指导与临床表型不吻合等。这让药物基因组学指导的个体化用药在临床上举步维艰。

鉴于此，本学会组织有关临床药学和医学专家，以常用抗血小板药物为代表，将2级以上证据级别（源于 Pharm GKB 和临床药物基因组学实施联盟 CPIC）和具有中国人群研究的相关基因纳入检测内容，结合临床实践经验，撰写本药学服务指引，以期为该类药物的精准治疗提供依据，并为开展该类药物相关基因检测提供参考。

目前，应用于临床的抗血小板药物中，基因组学研究较为充分的药物为氯吡格雷和阿司匹林，替格瑞洛也有部分研究资料，但存在一定争议，其他抗血小板药物的基因组学研究尚不足以支持个体化用药指导。因此，本指引主要介绍氯吡格雷、阿司匹林和替格瑞洛的个体化药学服务。

5.1 氯吡格雷

氯吡格雷(clopidogrel)是“前体药物”，其活性代谢产物是一种硫醇衍生物，二磷酸腺苷（ADP）受体阻断剂，与血小板膜表面 ADP 受体不可逆结合，使纤维蛋白原无法与糖蛋白受体 GP II b/III a 结合，抑制血小板聚集，常用于治疗和预防血小板聚集导致的心脑血管栓塞性事件。使用氯吡格雷后，血小板过度抑制会导致出血风险增加。据研究报道，临床有超过 30% 的患者发生氯吡格雷抵抗事件^[20]，有接近 6% 的患者发生出血事件^[21]，药物反应个体差异较大。

5.1.1 基因检测内容选择

细胞色素 P450 氧化酶中 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 和 CYP3A5 等参与了氯吡格雷的代谢，此外大约 85% 的原型被羧酸酯酶 1 (CES 1) 代谢成无活性的产物，ABCB1 主要参与了氯吡格雷肠道吸收，证据级别 2 以上的氯吡格雷相关基因见表 2。

氯吡格雷药效与相关基因 CYP2C19*2 证据级别是 1A，周小红等报道^[22] CYP2C19*2 的基因多态性与氯吡格雷的药效有较强的相关性，其基因多态性是引起氯吡格雷代谢减慢，活性代谢物生成减少，血小板活性抑制减弱，是导致氯吡格雷抵抗的主要基因。CYP2C19*17 证据级别是 1A，其基因多态性造成酶活性增强，引起氯吡格雷代谢加快，活性代谢物生成增加，血小板活性抑制增强，是导致氯吡格雷出血风险增加的主要原因，然而该基因对于氯吡格雷的反应性还存在一定争议^[23,24]。其余 CYP2C19*3、*4、*5、*6、*8 等变异体均可以导致酶活性的降低或缺失。Jiang M 等报道^[25]，在急性冠脉综合征中，基于 CYP2C19 遗传多态性的个体化治疗，确实能显著降

低整体医疗费用。此外，CES 1 证据级别是 2B，Lewis J P 等报道^[26]，CES 1 的变异导致酶活性的丧失，引起氯吡格雷代谢副产物减少，活性产物增加，从而造成抗血小板活性增加，但目前还存在争议^[27,28]，还需进一步研究。

表 2 证据级别 2 以上的氯吡格雷相关基因

| 基因名 | 中文名 | 证据级别 | 中国人 群基因 频率 | 检测意义 |
|---------------------------------|--------------------------|------|-----------------------|---|
| CYP2C19*2 rs4244285 G>A | 细胞色素 氧化酶 2C19*2 型 | 1A | 32.4% ^[29] | 变异导致氯吡格雷抵抗 |
| CYP2C19*3 rs4986893 G>A | 细胞色素 氧化酶 2C19*3 型 | 1A | 5.8% ^[29] | 变异导致氯吡格雷抵抗 |
| CYP2C19*17 rs12248560 C>T | 细胞色素 氧化酶 2C19*17 型 | 1A | 0.4% ^[29] | 变异导致抗血小板活性增强，存在争议 ^[23,24] |
| CES 1 rs71647871 C>T | 羧酸酯酶 1 | 2B | | 变异导致抗血小板活性增强 ^[26] ，存在争议 ^[27,28] |

注：CYP2C19*2、*3、*17 和 CES 1 均有中国人研究^[27,30-32]。

氯吡格雷常规基因检测建议为：CYP2C19*2 和 CYP2C19*3，在条件允许或者对可能由氯吡格雷导致的出血进行查因时，可增加 CYP2C19*17 和 CES 1 多态性的检测。

5.1.2 药物相互作用

氯吡格雷主要通过 CYP2C19 和 CYP3A4 酶代谢成活性产物，根据《药物相互作用基础与临床》报道^[33]，与氯吡格雷具有相互作用的主要有 CYP2C19 抑制剂如奥美拉唑、艾司奥美拉唑、兰索拉唑等，CYP3A4 抑制剂如酮康唑和氟西汀等。临床药师应该对患者及医生进行药物相互作用提示，以减少药物相互作用造成的药物抵抗及不良反应风险。同时 Yousef 等^[34]在健康男性参与的随机对照试验提示，烟草可能影响氯吡格雷的药动学过程，但缺乏临床意义。然而吸烟对心脑血管的危害是有循证医学证据的，应该建议服用氯吡格雷的患者戒烟。常见氯吡格雷相互作用药物提示见表 3。

表 3 氯吡格雷相互作用药物提示

| 提示 | 药名 |
|------|---|
| 避免合用 | 艾司奥美拉唑、奥美拉唑、兰索拉唑、右兰索拉唑、氟西汀等 SSRI 类药物、酮康唑等三唑类抗真菌药物 |
| 谨慎合用 | 雷贝拉唑、泮托拉唑、磺脲类降血糖药 |
| 其他提示 | 餐后服用可以增强疗效；建议戒烟； 可用去氨加压素对抗氯吡格雷引起的出血。 |

5.1.3 个体化用药建议

《精准医学：药物治疗纲要》报道^[35]，根据基因多态性将 CYP2C19 代谢表型分为：超快代谢型（UM）、快代谢型（EM）、中间代谢型（IM）和慢代谢型（PM），见表 4。参考 CPIC 指南基于 CYP2C19 代谢型对给药剂量调整，结合临床实践，基于氯吡格雷相关基因检测的个体化药物治疗建议见表 4。提示医生需评估患者的出血/血栓风险、疾病状态、器官功能等，给予酌情增减剂量或者换用其他抗血小板药物的建议。

表 4 基于氯吡格雷相关基因检测的个体化建议

| 基因 | 表型 | 双倍型 | 个体化建议（单用的基础剂量） |
|----------------------------|-------|-------------------------|---|
| CYP2C19 | 超快代谢型 | *1/*17*17/*17 | 75 mg qd，出血则换其他抗板药物 |
| | 快代谢型 | *1/*1 | 75 mg qd |
| | 中间代谢型 | *1/*2、*1/*3*2/*17*3/*17 | 建议结合血小板功能检测 ^[36] 判断药效，采用常规剂量或加大给药剂量。 |
| | 慢代谢型 | *2/*2、*2/*3、*3/*3 | 建议换用其他抗血小板药物 |
| CES 1 rs71647871 G>A | | CC、CT、TT | TT型和CT型结合临床表型，降低剂量或者换其他抗板药物。 |

5.2 阿司匹林

阿司匹林是一种水杨酸衍生物，主要通过抑制环氧合酶阻碍前列腺素的合成，从而影响血栓素发挥抗血小板聚集作用，禁用于活动性溃疡或者其他引起的消化道出血、血友病或血小板减少症^[37]。在我国复发性卒中及心脑血管疾病研究中，阿司匹林抵抗率、半抵抗率和敏感率分别为 20.4%，4.4%和 75.2%^[38]。阿司匹林主要不良反应是消化系统损害、血液系统损害、泌尿系统损害和皮肤损害等，表现为消化道溃疡及出血、血管性紫癜、血

小板减少、肾损害、皮肤过敏等^[39]。

5.2.1 基因检测内容选择

目前与阿司匹林药效或不良反应的相关基因有 CYP2C19、HLA-DPB1、PTGS1、GP1BA、LTC4S 等，见表 5。CYP2C19 的证据级别为 2A，其多态性与阿司匹林的药效相关的报道通常见于氯吡格雷和阿司匹林的双抗疗法^[40]。尚未见 CYP2C19 多态性与阿司匹林单药药效直接相关的报道。HLA-DPB1 证据级别为 2B，Lee H Y 等报道^[41]在韩国人群中 HLA-DPB1 显著增加阿司匹林导致的哮喘风险，但是尚未见中国人群研究报道。阿司匹林抑制 PTGS1 酶活性，从而产生抗血小板效应，PTGS1 的证据级别为 2B，Lepäntalo A 等报道^[42]，在冠脉综合征患者中，PTGS1 的 GG 和 GA 型与 AA 型相比，阿司匹林应答下降。彭文星等报道^[43]，在中国人群中，PTGS1 的 AA、GA 和 GG 型的基因频率分别为 87%、12%和 1%。中山大学附属第五医院，2018 年采用分子荧光探针法，检测了 500 例卒中患者该基因的多态性，未见有 GG 或者 GA 型。GP1BA 的证据级别为 2B，Matsubara Y 等报道^[44]GP1BA 基因多态性与患者对阿司匹林敏感性有关，CC 型相比于 TT 型，阿司匹林抵抗风险显著增加。LTC4S 的证据级别为 2B，Hong X 等报道^[45]在中国人群中，CC 型基因频率为 5.6%。王琼^[46]和 Sánchez-Borges M 等^[47]报道 LTC4S 的 C 等位基因与阿司匹林导致的荨麻疹相关，其中在健康中国人群中 AC 和 CC 基因频率为 28.9%和 0.8%^[48]。此外，在中国人群中，石秀锦等报道^[49]PEAR1 的基因多态性与血小板的聚集相关，Nie 等报道^[50]在中国 ACS 患者中，PEAR1 (rs12041131) A 等位基因的携带者缺血事件风险增加。

阿司匹林相关基因检测内容建议为：GP1BA、LTC4S、PEAR1，在条件允许情况下，可增加检测 PTGS1 的基因多态性。

表 5 证据级别 2 以上的阿司匹林相关基因

| 基因名 | 中文名 | 证据级别 | 中国人群基因频率 | 检测意义 |
|------------------------------|-----------------------|------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| CYP2C19*2 rs4244285 G>A | 细胞色素氧化酶 2C19*2 型 | 2A | 32.4% ^[31] | 变异导致阿司匹林和氯吡格雷抵抗。 |
| CYP2C19*17 rs12248560 C>T | 细胞色素氧化酶 2C19*17 型 | 2A | 0.4% ^[31] | |
| HLA-DPB1 *03:01:01 | 人白细胞抗原-DPB1 | 2B | | 单拷贝或双拷贝，哮喘风险增加 |
| PTGS1 rs10306114 A>G | 前列腺素内过氧化物合酶 1 | 2B | GA 12% GG 1% ^[43] | GG 和 GA 型显著增加阿司匹林抵抗风险 ^[42] |
| GP1BA rs6065 C>T | 糖蛋白 Ib 血小板亚基 α | 2B | CC 5.6% ^[45] | CC 型显著增加阿司匹林抵抗风险 ^[44] |
| LTC4S rs730012 A>C | 白三烯 C4 合酶 | 2B | AC 28.9% CC 0.8% ^[48] | C 等位基因与阿司匹林引起的荨麻疹相关 ^[47] |

注：CYP2C19*2、*17^[40]、PTGS1^[43]、GP1BA^[51]、LTC4S^[46]均有中国人群研究。

5.2.2 药物相互作用

根据《药物相互作用基础与临床》报道^[33]，非甾体抗炎药（NSAIDs）和吲哚美辛与阿司匹林都作用于环氧合酶（COX）；雷尼替丁可能改变阿司匹林的吸收环境；阿司匹林可增加纳豆激酶出血风险；大血管手术中，肝素能显著增强花生四烯酸诱导的抗血小板聚集，这些药物尽量避免与阿司匹林合用。此外，五羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）增加阿司匹林消化道出血风险；阿昔单抗、西拉非班、帕罗西汀与阿司匹林存在药效学协同作用；萘普生可能与阿司匹林存在 COX 竞争性拮抗作用，以上药物与阿司匹林联用时应提醒谨慎合用，见表 6。

表 6 阿司匹林相互作用药物提示

| 提示 | 药名 |
|------|--|
| 避免合用 | 吲哚美辛/布洛芬等 NSAIDs/雷尼替丁/纳豆激酶/肝素 |
| 谨慎合用 | 奥美拉唑等 PPI/帕罗西汀等 SSRIs/阿昔单抗/甲氨蝶呤/萘普生/西拉非班/ |
| 其他提示 | 临床上可用小剂量阿司匹林减少吉非替尼相关皮肤不良反应；临床上可用去氨加压素对抗阿司匹林引起的出血； 巧克力会影响阿司匹林药效。 |

5.2.3 个体化用药建议

除患者因素外，影响阿司匹林的疗效和不良反应的因素还有：单核苷酸多态性（SNPs）、代谢综合征和特定的 miRNA 等^[52]。2015 年 9 月，山东千佛山医院、卫计委中日友好医院和首都医科大附属北京妇产医院联合

发布的阿司匹林精准治疗指南中，发表了以 GP IIIa PLA (TT 型 2 分、CT 型 0.5 分和 CC 型 0 分)、PEAR1 (GG 型 2 分、GA 型 1 分和 AA 型 0 分)、PTGS1 (AA 型 2 分、GA 型 1 分和 GG 型 0 分) 和 GP1BA (TT 型 2 分、CT 型 1 分和 CC 型 0 分) 4 个基因的多态性为基础的阿司匹林抗血小板治疗药效学遗传评估表，该指南认为得分在 1~2.5 分者为低应答者，3~5 分者为中间应答者，5~7 分为高应答者，分别建议换用其他抗血小板药物、按指南推荐剂量使用但密切随访和按指南推荐剂量使用。基于中山大学附属第五医院实践结果，GP IIIa PLA 默认为 TT 型、PTGS1 默认为 AA 型，修正评分表，见表 7。基于阿司匹林相关基因检测的个体化药物治疗，经过临床实践总结，给予单用的基础剂量，总结如下，见表 7。医生评估患者出血风险和过敏反应风险、疾病状态、器官功能等，给予酌情增减剂量或者换用其他抗血小板药物的建议。

表 7 基于阿司匹林相关基因检测的个体化建议

| 基因 | 表型及评分 | 分型 | 个体化建议 (单用的基础剂量) |
|-----------|---------|-----------|---|
| PEAR1 | GG: 2 分 | | 低应答: 结合血小板功能检测和临床情况, 建议换药或者单用 200 mg 以上剂量 |
| rs1204133 | GA: 1 分 | | |
| 1 G>A | AA: 0 分 | 0 分: 低应答 | |
| GP1BA | CC: 0 分 | 1 分: 中间应 | 中间应答: 建议单用剂量 150 mg |
| rs1045642 | CT: 1 分 | 答 | 高应答: 建议单用剂量 75~100 mg |
| C>T | TT: 2 分 | 2-4 分: 高应 | |
| | | 答 | 低风险: 用药安全, 不作提示。 |
| LTC4S | AA: 0 分 | 0 分: 低风险 | 一定风险: 提示具有一定过敏反应 |

rs730012 AC: 1分 1分: 一定风险, 嘱咐患者注意观察。
A>C CC: 2分 险 **高风险:** 建议密切注意不良反应风
2分: 高风险 险, 一旦发生, 换用其他药物

5.3 其他抗血小板药物

替格瑞洛是一种选择性二磷酸腺苷 (ADP) 受体拮抗剂, 作用于 P2Y₁₂ ADP 受体, 可逆性抑制 ADP 介导的血小板活化和聚集, 停药后血小板功能可迅速恢复。替格瑞洛在体内经过肝脏代谢, 活性代谢产物经过胆汁消除, 主要通过 CYP3A4 酶代谢, 少量经过 CYP3A5 酶代谢^[53], 不受 CYP2C19 酶和 ABCB1 的影响^[54]。替格瑞洛主要的不良反应是出血和呼吸困难。国内外的相关指南均推荐, 替格瑞洛用于急性冠脉综合征 (ACS) 患者的抗血小板治疗, 欧洲指南更是将替格瑞洛的推荐级别列于氯吡格雷之前^[55]。

目前尚无证据级别在 2 以上的替格瑞洛疗效或不良反应相关基因。Shuaibing Liu 等报道^[56]在中国人群最重要的 CYP3A4*1G g.20230G>A, rs2242480 和 CYP3A5 3 g.6986 A>G, rs776746 的遗传多态性中, 与替格瑞洛剂量调整相关性不大。因此, 暂无证据充分的替格瑞洛相关基因检测内容。替格瑞洛在健康中国受试者中暴露量比高加索人高 40%^[57], 指南一般推荐使用 180 mg 首次剂量, 90 mg, bid 的维持剂量^[55], 且与阿司匹林双抗治疗, 可降低阿司匹林使用剂量。临床上, 替格瑞洛与血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 谨慎合用, 与利福平避免合用。

其他抗血小板药物的相关基因证据级别均不高, 暂时无法开展基于药物相关基因检测的个体化药学服务指导。

6 总结与展望

影响抗血小板药物疗效及不良反应的因素有许多，制定个体化抗血小板治疗方案时，需要尽量考虑这些因素。基于药物相关基因检测的个体化药学指导，需要来自于循证医学的证据。虽然目前在探讨抗血小板药物基因组学和寻找抗血小板药效及不良反应生物标记物方面进行了大量的研究工作，但大部分的研究结果显示，单纯根据药物基因组学来预测疗效和不良反应，还存在很大的挑战。随着药物基因组学的发展，新的生物标记物的发现，证据的完善，越来越多的研究结果将会应用于临床，为个体化药物治疗提供更确切的依据。

随着药物基因组学研究的不断深入，药物相关基因检测的内容需要结合最新的研究文献，并根据证据级别和循证医学证据的更新进行调整，同时结合临床表型的差异探索新的生物标记物，制定更加精准的个体化药物治疗方案。

同时，药物相关基因检测应用于临床需要考虑经济学因素，对于突变频率比较低的位点，建议不纳入常规检测内容。对已接受药物基因检测的患者进行随访，评估该检测对于患者的获益及医疗费用的节约的效果。

此外，有条件的单位可以将抗血小板药物相关基因检测结合血栓弹力图实施个体化药物治疗，如果发现基因型与表型存在矛盾，制定个体化给药方案时，应以表型为主。

参考文献:

[1] Evans W E, McLeod H L. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects[J]. New England journal of medicine, 2003, 348(6): 538-549.

[2] 周权, 余露山, 曾苏. 基于药物代谢酶和转运体基因组学的药物精准治疗[J]. 药学学报, 2017, 52(1):1-7.

[3] FDA[Z/OL].<https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>.

[4] U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions[Z/OL].

<https://www.fda.gov/media/122944/download>.

[5] U.S. Department of Health and Human Services. Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products-Content and Format Guidance for Industry[Z/OL].

<https://www.fda.gov/media/74346/download>.

[6] Ishiguro A, Otsubo Y, Uyama Y. Regulatory Experience at the FDA, EMA, and PMDA: Regulatory Experience at the PMDA[M]. The Path from Biomarker Discovery to Regulatory Qualification Academic Press, 2013: 41-44.

[7] Ishiguro A. Current PMDA Activities for Use of Biomarkers in Drug Evaluation[J]. Yakugaku Zasshi Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 2015, 135(5):681-684.

[8] Falk E, Laura C, Marisa P. European Medicines Agency initiatives and perspectives on pharmacogenomics[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2014, 77(4):612-617.

[9] Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal products,

Draft[Z/OL].2014-01-10.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500160232.pdf.

[10] 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.

[11] Zhou M, Wang H, Zeng X, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *The Lancet*, 2019,394(10204):1145-1158.

[12] Kumar R, Mark F. An Overview of Atherosclerosis[J]. 2017.Doi:10.1016/B978-012743170-3.50041-8.

[13] 张健. 抗血小板药物治疗应用进展[J]. 中国实用外科杂志, 2011,31(12):80-82.

[14] Kapil N, Datta Y H, Alakbarova N, *et al.* Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Prevention of Ischemic Stroke[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(4):301-318.

[15] Patrono C, Baigent C, Hirsh J, *et al.* Antiplatelet Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)[J]. *Chest*, 2008, 133(6):199S-233S.

[16] Tantry U S, Gurbel P A. Antiplatelet drug resistance and variability in response: the role of antiplatelet therapy monitoring[J]. 2013, 19(21):3795-3815.

[17] Melkonian M, Jarzebowski W, Pautas E, *et al.* Bleeding risk of antiplatelet

drugs compared with oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta - analysis[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2017, 15(7): 1500-1510.

[18] Reviakine I. New horizons in platelet research: Understanding and harnessing platelet functional diversity.[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2015, 60(1):133-152.

[19] 郭平平, 陈晓霞, 王晓蓉, 等. 阿司匹林和氯吡格雷抗血小板抵抗机制及临床研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(3): 321-328.

[20] 陈琳, 郭成贤, 阳国平. 影响氯吡格雷反应个体差异的非遗传与遗传因素研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(10):1177-1182.

[21] 戴泽龙. 冠心病患者 CYP2C19*17 基因型分布与氯吡格雷治疗后血小板聚集率及出血风险之间的关系[D]. 福州: 福建医科大学, 2012.

[22] 周小红, 钟诗龙. 心血管疾病常用药的药物基因组学最新研究进展[J]. *药学进展*, 2018, 42(4): 269-283.

[23] Frère C, Cuisset T , Gaborit B , *et al*. The CYP2C19*17 allele is associated with better platelet response to clopidogrel in patients admitted for non-ST acute coronary syndrome[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009, 7(8):1409-1411.

[24] Lewis J , Stephens S , Horenstein R , *et al*. The CYP2C19*17 Variant is not Independently Associated with Clopidogrel Response[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013, 11(9): 1640-1646.

[25] Jiang M , You J H S . CYP2C19LOF and GOF-Guided Antiplatelet

Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis[J]. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2017, 31(1):39-49.

[26] Lewis J P, Horenstein R B, Ryan K, *et al.* The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response[J]. *Pharmacogenetics and genomics*, 2013, 23(1): 1.

[27] Xie C , Ding X , Gao J , *et al.* The effects of CES1A2 A(?816)C and CYP2C19 loss-of-function polymorphisms on clopidogrel response variability among Chinese patients with coronary heart disease[J]. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2014, 24(4):204-210.

[28] Bjerre D , Ferrero L , Madsen M , *et al.* Comment on Xie et al.: The effects of CES1A2 A(-816)C and CYP2C19 loss-of-function polymorphisms on clopidogrel response variability among Chinese patients with coronary heart disease[J]. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2015, 25(3):147.

[29] Wang X , Lai Y , Luo Y , *et al.* Relationship between clopidogrel-related polymorphisms and variable platelet reactivity at 1 year: A cohort study from Han Chinese[J]. *Journal of Research in Medical Sciences the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 2016, 21(1):111.

[30] Rui L, Ziyi Z, Yibei C,*et al.* Associations of CYP3A4, NR1I2, CYP2C19 and P2RY12 polymorphisms with clopidogrel resistance in Chinese patients with ischemic stroke[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2016, 37 (7) : 882–888.

[31] Zhang Y Y, Zhou X, Ji W J, *et al.* PM165 Association between CYP2C19*

2/* 3 Polymorphism and Cardiovascular Events in a Chinese Han Population[J].

Global Heart, 2014, 1(9): e95.

[32] 谢婧, 杨莉萍, 刘瑶,等. CYP2C19*17 基因对氯吡格雷临床疗效影响的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2012, 23(28):2618-2621.

[33] 刘治军, 韩红蕾. 药物相互作用基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[34] Yousef A M, Arafat T, Bulatova N R, *et al.* Smoking behaviour modulates pharmacokinetics of orally administered clopidogrel[J]. Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics, 2008, 33(4):439-449.

[35] 王辰, 姚树坤. 精准医学: 药物治疗纲要[M].北京: 人民卫生出版社, 2016.

[36] Holmes M V, Perel P, Shah T, *et al.* CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. Jama, 2011, 306(24): 2704-2714.

[37] 卢晓阳, 饶跃峰. 新编常用临床药物手册[M].北京: 人民卫生出版社, 2017.

[38] Yi X , Zhou Q , Lin J , *et al.* Aspirin resistance in Chinese stroke patients increased the rate of recurrent stroke and other vascular events[J]. International Journal of Stroke, 2013, 8(7): 535-539.

[39] 吴冰冰, 梅琼. 阿司匹林不良反应的国内文献分析[J]. 中国药师, 2008, 11(2): 224-225.

[40] Wang Z, Liu Z, Wang W, *et al.* Two common mutations within CYP2C19

affected platelet aggregation in Chinese patients undergoing PCI: a one-year follow-up study[J]. *The pharmacogenomics journal*, 2019, 19(2): 157.

[41] Lee H Y, Lee J W, Lee K W, *et al.* The HLA allele marker for differentiating ASA hypersensitivity phenotypes[J]. *Allergy*, 2009, 64(9): 1385-1387.

[42] Lepäntalo A, Mikkelsson J, Reséndiz J C, *et al.* Polymorphisms of COX-1 and GP VI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients[J]. *Thrombosis and haemostasis*, 2006, 95(2): 253-259.

[43] 彭文星, 冯频频, 石秀锦, 等. 阿司匹林抵抗的基因多态性及个体化治疗[J]. *中国药房*, 2016, 27(23):3172-3174.

[44] Matsubara Y, Murata M, Watanabe G, *et al.* Enhancing effect of the 145 Met-allele of GPIb alpha on platelet sensitivity to aspirin under high-shear conditions[J]. *Thrombosis research*, 2008, 123(2): 331-335.

[45] Hong X, Chen S, Ying Y, *et al.* Simultaneous genotyping of human platelet alloantigen - 1 to 28bw systems by multiplex polymerase chain reaction sequence - based typing[J]. *Vox sanguinis*, 2017, 112(4): 360-366.

[46] 王琼. 阿司匹林诱发荨麻疹和白三烯 C4 合酶等位基因变异的家族性聚集[J]. *世界核心医学期刊文摘: 皮肤病学分册*, 2006, 2(6): 21-22.

[47] Sánchez-Borges M, Acevedo N, Vergara C, *et al.* The A-444C Polymorphism in the Leukotriene C[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009, 19(5): 375-382.

[48] Liao S, Wei B, Xiaoqing Y U, *et al.* Association of LTC4S gene rs730012

single nucleotide polymorphism with childhood asthma[J]. *International Journal of Pediatrics*, 2017, 44(12): 887-890.

[49] 石秀锦, 胡志旭, 彭文星, 等. GPIIIa PLA2, PEAR1, PTGS1 基因多态性与阿司匹林临床抗血栓疗效关联性研究[J]. *中国药物应用与监测*, 2018, 15(1): 1-4.

[50] Nie X, Li J, Qin S, *et al.* Genetic mutations in PEAR1 associated with cardiovascular outcomes in Chinese patients with acute coronary syndrome[J]. *Thrombosis research*, 2018(163): 77-82.

[51] Xu X, Liu Y, Ying Y, *et al.* Human platelet antigen allele frequencies and new mutations on platelet glycoprotein genes in the Chinese Han population[J]. *Transfusion Medicine*, 2011, 21(5): 330-337.

[52] Du G, Lin Q, Wang J. A brief review on the mechanisms of aspirin resistance[J]. *International journal of cardiology*, 2016(220): 21-26.

[53] Holmberg M T, Tornio A, Paile-Hyvärinen M, *et al.* CYP3A4* 22 impairs the elimination of ticagrelor, but has no significant effect on the bioactivation of clopidogrel or prasugrel[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2019, 105(2): 448-457.

[54] Zhong S, Zhu Q, Zhong W, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacogenetic factors contributing to platelet function recovery after single dose of ticagrelor in healthy subjects[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2019(10): 209.

[55] 韩雅玲. 替格瑞洛临床应用中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(2):112-120.

[56] Liu S, Shi X, Tian X, *et al.* Effect of CYP3A4* 1G and CYP3A5* 3 polymorphisms on pharmacokinetics and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy chinese subjects[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2017(8): 176.

[57] Teng R. Ticagrelor: pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile: an update[J]. *Clinical pharmacokinetics*, 2015, 54(11): 1125-1138.

起草专家组

顾问（以姓氏拼音为序）：

| | | |
|-----|------------|-------------------|
| 陈 孝 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 刘世霆 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 田 琳 | 中山大学附属第五医院 | 副主任药师 |
| 吴新荣 | 南部战区总医院 | 主任药师 |
| 杨 敏 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 郑志华 | 广东省药学会 | 主任药师、副理事长兼 秘书长 |

执笔：

| | | |
|-----|------------|----------|
| 陈文礼 | 中山大学附属第五医院 | 博士、 主管药师 |
| 梁嘉碧 | 中山大学附属第五医院 | 副主任药师 |

成员（以姓氏拼音为序）：

| | | |
|-----|-----------------------|-------|
| 常惠礼 | 广州医科大学附属第六医院（清远市人民医院） | 主任药师 |
| 陈 剑 | 中山大学附属第五医院 | 副主任药师 |
| 陈 杰 | 中山大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 陈吉生 | 广东药科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 陈文瑛 | 南方医科大学第三附属医院 | 主任药师 |
| 何艳玲 | 广州市妇女儿童医疗中心 | 主任药师 |
| 黄红兵 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主任药师 |

| | | |
|-----|---------------|-------|
| 黄际薇 | 中山大学附属第三医院 | 主任药师 |
| 赖伟华 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 劳海燕 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 黎小妍 | 中山大学附属第六医院 | 主任药师 |
| 李 刚 | 中山大学附属第五医院 | 主任医师 |
| 李 健 | 南部战区总医院 | 主任医师 |
| 李澎灏 | 深圳市第二人民医院 | 主任药师 |
| 李玉珍 | 中山大学附属第八医院 | 主任药师 |
| 李运景 | 中山市人民医院 | 主任药师 |
| 林 华 | 广东省中医院 | 主任药师 |
| 刘 韬 | 中山大学肿瘤防治中心 | 副主任药师 |
| 栾家杰 | 安徽省皖南医学院弋矶山医院 | 主任药师 |
| 邱凯锋 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 唐洪梅 | 广州中医药大学附属第一医院 | 主任中药师 |
| 王 燕 | 广州市第一人民医院 | 主任医师 |
| 王 勇 | 广东省药学会 | 学术部主任 |
| 王 勇 | 南方医科大学珠江医院 | 主任药师 |
| 王黎青 | 中山大学附属第七医院 | 副主任药师 |
| 王若伦 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任药师 |
| 魏 理 | 广州医科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 吴建龙 | 深圳市第二人民医院 | 主任药师 |
| 吴晓玲 | 广东省中西医结合医院 | 主任药师 |

| | | |
|------------|--------------|-------|
| 吴晓松 | 暨南大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 伍俊妍 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 谢守霞 | 深圳市人民医院 | 主任药师 |
| 严鹏科 | 广州医科大学附属第三医院 | 主任药师 |
| 余晓霞 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 副主任药师 |
| 张 雷 | 中山大学附属第五医院 | 副主任药师 |
| 张紫萍 | 广州市第十二人民医院 | 主任药师 |
| 郑 萍 | 南方医科大学南方医院 | 副主任药师 |
| 郑锦坤 | 粤北人民医院 | 主任药师 |
| 周本杰 | 中山大学附属第七医院 | 主任药师 |
| 邹尚荣 | 广州市第八人民医院 | 主任药师 |
| 秘书: | | |
| 利 程 | 中山大学附属第五医院 | 主管药师 |
| 李 玲 | 中山大学附属第五医院 | 主管药师 |
| 明丹丹 | 中山大学附属第五医院 | 药师 |
| 舒婧娴 | 中山大学附属第五医院 | 药师 |