

临床个体化用药

主 编 隋忠国



人民卫生出版社

临床个体化用药

主 编 隋忠国

副主编 荆凡波 毕晓林 张 媛 张宗林

编 委 (以姓氏笔画为序)

马 霖	王龙源	王守金	王晨静
朱 莉	全香花	刘玉涛	刘东华
刘洪玲	孙向红	李 欣	李 静
李冬梅	李恩泽	李祥鹏	冷 萍
沙丽颖	张士计	张小蕾	孟德宝
赵 俊	赵振寰	郝丽萍	徐 文
郭 切	曹 玉	崔萌纳	梁 瑜
董传海	韩 冰	韩志武	魏丽娜

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床个体化用药/隋忠国主编. —北京: 人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-24423-7

I. ①临… II. ①隋… III. ①用药法 IV. ①R452

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 090749 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,
购书智慧智能综合服务平台

人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

临床个体化用药

主 编: 隋忠国

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 天津安泰印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 13.5

字 数: 338 千字

版 次: 2017 年 6 月第 1 版 2017 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-24423-7/R · 24424

定 价: 48.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序

个体化用药是指药物治疗因人而异、量体裁衣,在充分考虑每个患者的遗传因素、性别、年龄、体重、生理病理特征以及正在服用的其他药物等综合情况的基础上制定安全、有效、经济、适当的药物治疗方案。进行个体化用药的目的是提高药物的疗效,保证药物的安全性,减少医疗费用。其主要是通过临床诊断和以药物基因组学为依据进行的。

进入21世纪以来,“遗传药理学”和“药物基因组学”发生了一系列里程碑性事件,已经构建出一幅未来个体化用药的框架和蓝图。2003年,美国食品药品监督管理局(FDA)颁布了《行业指南:药物基因组学数据报送》(《Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions》),要求新药申报时需提供遗传药理学数据;2004年,人类单核苷酸突变协会完成超过180万单核苷酸突变特征鉴定,期间共有150余种药物或新药化合物向FDA呈交了药物基因组学资料;2006年,FDA批准了第一种分子检测(Gene-Search BLN检测)应用于乳腺癌转移的诊断;2007年,FDA批准了第一种遗传分子检测,该检测根据CYP2C9和VKORC1基因多态性预测抗凝药华法林的敏感性;2009年,“国际遗传药理学倡导组织(PGENI)”成立,旨在资助全球多民族人群中的个体化用药事业,并将遗传药理学信息整合于国家公共卫生和药政管理的决策之中。

中国政府已经充分认识到个体化医药事业发展的重要意义,国务院在2007年底将“药物基因组应用技术和个体化药物

治疗”列入“重大新药创新”科技重大专项;2008年底科技部和
中国生物技术发展中心又将“重大疾病的全基因组关联分析和
药物基因组学研究”列为“国家高技术研究发展计划(863)”重
点资助范围,目的就是要发展个体化医药事业,推动现代医疗技
术的革新与改进,改善现有用药的不良状况,促进重大新药创制
和人民卫生健康事业的发展。

鉴于以上背景,在PGENI中国分中心的支持下,编者查阅和
整理了国内外文献和有关实证编写了本书。该书的编写吸收了
近几年国内外关于“临床个体化用药”的最新研究成果,以药
物基因组学为基础,为读者全方位的介绍临床个体化用药的概
况、目前的技术水平、未来的发展蓝图,在编写过程中力求贴近
临床实践,注重思路与方法,在理论讲述后有案例与其呼应。争
取使本书出版后可以对读者有所启发并能够指导临床个体化用
药实践。

隋忠国

2016年8月

前 言

随着人类基因组计划的完成和后基因组时代的到来,单纯从年龄、性别和健康状况等角度出发进行所谓的“个体化用药”已远远不够。真正意义上的个体化用药是利用先进的分子生物学技术(包括基因芯片技术)对不同个体的药物相关基因(药物代谢酶、转运体和受体基因)进行解读,为临床医生根据病人的基因型资料实施个体化给药方案提供依据,从而提高药物的疗效、降低药物的毒副反应,同时减轻病人的痛苦和经济负担。这就是基因导向的个体化用药,它代表了药物基因组学与临床药物治疗的完美结合,具有划时代的意义。

本书主要分为三部分内容:第一部分主要介绍临床个体化用药的相关学科;第二部分主要对临床个体化用药的系统知识进行讲解;第三部分以药物为主线介绍目前较成熟的临床案例和未来可以开展个体化治疗的药物。因此,本书既有一定的系统性和理论性,也有一定的实用性和指导性。

本书内容详实、题材新颖、资料丰富,可以为临床医护人员在用药过程中提供参考,亦可为药师在医嘱审核、合理用药方面提供指导,同时也可以对从事临床个体化用药的科研人员有所裨益。

由于编者学术水平有限,加上这一学科的更新较快,编写中的错误和缺点在所难免,恳请专家和读者批评指正。

编 者

2016年10月

目 录

第一章 临床个体化用药相关学科.....	1
第一节 药物基因组学.....	1
一、概述	1
二、研究方法和技术	3
三、在个体化用药与新药研发中的应用	5
第二节 遗传药理学.....	11
一、概述	11
二、研究方法	14
三、在个体化用药中的应用	15
第三节 个体化医学.....	18
一、概述	18
二、分类	19
三、相关学科	19
四、应用	25
五、挑战和展望	27
第四节 药动学.....	30
一、概述	30
二、在药物研发中的应用	32
三、药动学与临床用药	34
四、展望	42

第五节 循证医学	45
一、概述	45
二、临床实践基础	46
三、实践方法	46
四、目的	47
五、研究方法	48
六、循证医学与个体化医疗	49
第六节 时辰药理学	53
一、概述	53
二、主要研究内容	54
三、在个体化用药中的应用	56
第七节 生物信息学	59
一、生物信息学与现代药学	59
二、生物信息学数据库	59
三、在个体化用药中的应用	61
 第二章 临床个体化用药总论	 66
第一节 传统意义上的个体化用药	66
一、生理因素	66
二、病理因素	70
三、环境因素	73
四、遗传因素	75
第二节 特殊人群/特殊疾病状态的个体化用药	76
一、儿童用药	76
二、老年人用药	81
三、妊娠和哺乳期妇女用药	85

四、肝功能不全患者用药	88
五、肾功能不全患者用药	90
第三节 药物不良反应与个体化用药	96
一、概述	96
二、药物不良反应的分类	98
三、药物不良反应的发生机制	103
四、药物不良反应的监测方法与评价	106
五、药物不良反应与个体化用药	107
第四节 药物相互作用与个体化用药	110
一、细胞色素P450酶系介导的代谢性相互作用 ...	110
二、P-糖蛋白介导的药物相互作用	118
第五节 药动学、药效学与临床个体化用药	127
一、治疗药物监测与临床个体化用药	127
二、PK/PD理论指导下的个体化用药	131
第六节 基因导向型的临床个体化用药	135
一、代谢酶的基因多态性与临床个体化用药	135
二、转运蛋白的基因多态性与临床个体化用药 ...	147
三、受体的基因多态性与临床个体化用药	151
第七节 个体化用药的未来	156
 第三章 各类药物的临床个体化用药	162
第一节 循环系统药物	162
第二节 消化系统药物	228
第三节 代谢疾病治疗药物	252
第四节 神经系统药物	277
第五节 肿瘤治疗药物	298

目 录

第六节 其他类药物	331
附录	358
附录1 某些药物及化学物品的血药浓度	358
附录2 药物相互作用一览表	363
附录3 常用抗菌药物相互作用表	384
附录4 慎用药品一览表	396
附录5 FDA妊娠药物安全分级	412
附录6 各类药物相关基因举例	416

第一章

临床个体化用药相关学科

第一节 药物基因组学

一、概述

(一) 概念

药物基因组学(pharmacogenomics)是近年来在药物遗传学、遗传药理学、基因组学的基础上发展起来的一门新兴学科,是应用已知的人类基因组学的信息和研究方法,在基因组整体水平上研究遗传多态性及其对药物反应的影响,即研究药动学和药效学差异的基因特征和基因变异所导致的不同个体对药物的不同反应,从而促进新药开发和临床个体化用药。值得一提的是,药物基因组学不同于一般的基因组学,它并不是以发现新基因、探寻疾病发生发展机制为目的,而是依靠现有的基因组学理论,以提高药物的有效性和安全性为最高目标,研究遗传因素与药物反应的关系。总之,药物基因组学的大体含义包括: 药物反应的基因型预测,基因组学在医药行业中的应用,在分子水平阐明药物疗效和不良反应以及药物作用靶位和作用模式。

(二) 研究内容和任务

药物基因组学从基因组整体水平上探讨遗传变异和药物反应之间的关系,利用基因组学信息指导新药的临床前研究和临床研究,以降低研发成本; 指导合理用药,特别是个体化用药,

以增强药物的有效性和安全性。

药物基因组学主要解决三个问题: 第一, 不同人群为什么对同一药物的反应有差异? 第二, 是否能在基因组水平上科学地预测这种差异, 以更好地指导临床实践中药物的合理使用? 第三, 是否能利用基因组多态性的信息为研发新药提供更合理的理论支持?

基因多态性是药物基因组学的研究基础, 也是药物基因组学的重要研究内容, 药物基因组学阐明了基因多态性和药物反应差异之间的密切关系, 为广大研究者提供了一系列全新的药物反应基因。药物反应基因所编码的酶、受体、离子通道和基因本身均可作为药物的作用靶点, 药物基因组学的主要研究内容就是这些药物作用靶点。同时, 药物作用靶点也是疾病亚型分类的依据, 药物发挥治疗作用和产生不良反应的基础。药物反应基因可以分为三类: 药物代谢酶、药物作用靶点、致病相关基因。

(1) 编码药物代谢酶的基因: 这类基因编码肝微粒体酶, 习惯上称为细胞色素P450或CYP(cytochrome P450), 在人体内近一半的药物由细胞色素P450负责代谢。目前研究已发现, 细胞色素P450具有基因多态性。作为药物代谢酶, 其活性高低决定了药物在体内的维持时间和维持剂量。因此, 这种多态性与药物的疗效和毒副作用关联很大, 直接导致人类对同一种药物呈现显著的个体差异, 特别是对于治疗安全范围小的药物, 更容易造成毒副作用的明显差别。此外, 表达药物转运体的基因与药物的吸收、分布紧密相关, 其多态性影响药物在体内的药动学过程, 因此也归为这类基因。

人体内共有30种细胞色素P450, CYP2C9, CYP2C19和CYP2D6的多态性与药物反应个体差异关联很大。以CYP2C9影响华法林的代谢为例, 它的编码基因显示出多态性。较常见的多态性有CYP2C9*2和CYP2C9*3, 这两种基因型所表达的代

谢酶比野生型CYP2C9*1酶活性分别降低了30%和80%。因此,CYP2C9基因变异的患者在服用华法林时对剂量的需求低,服药后达到稳态血药浓度所需时间也比较长,并且在治疗初期更容易发生出血不良反应。

(2) 药物作用靶点: 药物反应差异除了药动学差异外,还有药物与其特异性靶点相互作用的药效学差异。药物作用靶点的细微结构变化就会导致靶点与药物作用方式或强度的改变,而这种细微的结构变化取决于基因的多态性,因此,药物作用的药效学也受基因多态性的影响。但是,由于靶点的基因差异在健康人群中非常少见,目前这方面的研究相对较少。

(3) 致病相关基因: 致病基因本身的突变也可造成机体对药物反应的变化,但这种变化与基础药动学和药效学都无关。例如,载脂蛋白E(APOE)是目前已知的阿尔茨海默病的致病相关基因,患者的基因表型多为APOE4等位基因。研究表明,APOE4基因与机体对他克林(一种治疗阿尔茨海默病的有效药物)的反应有关,带有APOE4基因的患者,用该药物治疗后,80%的患者病情得以改善;但是,若患者缺乏APOE4基因,服用他克林后,有60%的人病情反而出现恶化。

二、研究方法和技术

药物基因组学的研究思路大致是: 第一,确定候选基因,即选定与某个或某几个药物疗效可能相关的候选基因或基因群。第二,研究分析药物疗效和基因或基因群多态性之间的关系。第三,制定该基因或基因群多态性分布的统计学资料,用以指导以后的药物治疗。在方法和技术上,药物基因组学以药理学、基因组学、遗传学和生物化学为基础,尤其重要的是一整套高效的检测基因变异的技术,即从人群中获取某个等位基因产物,检测其变异后,确定该基因的序列变化。目前,药物基因组学主要的研究方法和技术有:

(一) 表型(phenotype)和基因型(genotype)分析

表型分析可通过测定药物代谢情况或临床用药反应而实现。基因型分析要用到限制性片段长度多态性聚合酶链反应(PCR-RFLP)、多重PCR、等位基因特异性扩增、寡核苷酸连续分析、高密度芯片分析等一系列技术。

(二) 连锁分析(linkage analysis)和关联(association analysis)分析

复杂疾病的基因组分型方法包括连锁分析和关联分析。连锁分析是用微卫星DNA标记对家系定型,然后从家系遗传信息中基因间的重组率计算出两基因之间的染色体图距。关联分析不同于连锁分析,它是在不相关人群中发现与性状(疾病或药物反应)有关的染色体区域。如果携带某一等位基因的患者患某一疾病的风险性增加,那么患者中含这一等位基因的频率就会高于正常人。在常见的复杂疾病中,由于单个效应基因的贡献比较小,所以关联分析比连锁分析更有效果。

(三) 药物效应图谱(medicine response profile, MRPs)

该技术利用患者微量的DNA来预测他们对某一药物的反应。目前用于研究药物在小群体中所发生的罕见不良反应,以及帮助医师确定患者是否对相对罕见而严重的药物不良反应具有易感性。

(四) 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)

一些群体中的正常个体,基因组DNA的某些位点的单碱基对有差别,出现两种或两种以上的不同核苷酸。当单核苷酸次要等位型出现在群体中频率大于1%时,即定义为SNPs。SNPs的检测分析多以PCR技术为基础。SNPs的明显优势是高信息量、高密度、便于自动化操作控制,因此在药物基因组学研究中作用重大。它既可以作为一种高效的多态标记,用于复杂疾病的关联分析;也可以作为个体遗传特征的有效标记,用以构建SNPs图谱,对疾病进行精确的基因诊断。

(五) 基因芯片技术

基因芯片包括DNA芯片和蛋白质芯片。DNA芯片在药物基因组学的研究中应用非常广泛:治疗前对患者进行基因诊断,确定其基因多态性,以实施个体化治疗;对特定人群进行基因分析,可以有针对性地开发新药;进行DNA转录分析,提供药物基因组学标记,有助于药物筛选。而蛋白质芯片技术能同时检测生物样品中与某一疾病或环境影响相关的全部蛋白质的含量变化情况,用于研究蛋白质水平的多态性。

(六) 表达水平多态性分析

疾病的发生发展及药物作用和基因之间的关系是间接的,但是与基因表达产物——蛋白质之间的关系则比较密切,因为疾病的进程及药物的作用大多是在蛋白质水平上进行的。蛋白质组学的研究分析克服了蛋白质表达和基因之间非线性关系这一弊端,在预测药物疗效、疾病进程,阐明不同个体间的药物反应差异方面相当重要。

三、在个体化用药与新药研发中的应用

(一) 药物基因组学与个体化用药

近年来,随着分子生物学技术的不断进步和完善,临床药物治疗学得到突飞猛进的发展。在临床药物治疗中,倡导合理化用药、个体化用药,减少或避免药物不良反应,提高患者的生存质量,已经成为医师、药师和患者共同追求的目标。传统的药物治疗可以说是针对患者群体的平均反应,其模式是单一的,而事实上人体对药物反应存在明显的个体差异,因此要实现药物的安全性、有效性和个体化用药,就需要针对不同患者设计出个体化的给药方案。

个体化用药是临床合理用药的核心。现在应用较为广泛的方法是:测定患者体内的血药浓度,利用药动学原理计算出药动学参数,从而设计出个体化的给药方案。这种方法监测费时,

对于血药浓度与药效一致的药物是可行的,但对于血药浓度与药效不一致的药物,达到个体化用药的目的则比较困难。药物基因组学的研究揭示了基因多态性与药物效应多样性之间的关系,因此药物基因组学在临床合理用药尤其是个体化用药方面具有非常广阔的应用前景。它弥补了只根据血药浓度进行个体化用药的缺陷,为之前无法解释的众多药效学现象找到了答案,为临床个体化用药开辟了一条新的道路。现已有许多将药物基因组学知识应用于高血压、哮喘、肿瘤等药物治疗中的成功病例。药物基因组学应用于个体化用药具体表现在以下三个方面:

1. 预测合适的用药剂量 药物基因组学的一个成功应用就是给予单一的患者最佳的治疗剂量。之前,医师从性别、年龄、体重、药物相互作用、肝脏和肾脏的健康状况等方面来考虑给予患者的用药剂量,这种思路对于大多数患者是有效的,但对于那些有基因缺陷的少数患者来说,药物治疗剂量的选择是千差万别的。

例如,6-巯基嘌呤(6-MP)是用于治疗一种儿童急性淋巴细胞性白血病的有效药物,但遗传性缺少硫代嘌呤甲基转移酶的患儿使用标准剂量的药物后,出现严重甚至危及生命的血液系统毒性,而使用比标准剂量低10~15倍的6-MP后,达到良好的治疗效果,而且未出现严重的毒性反应。在人体内硫代嘌呤甲基转移酶可以把6-MP转化成无活性产物排出体外,因此如果患者缺乏硫代嘌呤甲基转移酶,使用标准剂量的6-MP,就可能因为药物在体内无法转化而造成蓄积中毒。这就要求依据患者体内硫代嘌呤甲基转移酶的活性及时调整给药剂量,从而既可以发挥药物疗效又能避免药物的毒副反应。再如,氯吡格雷(波立维)作为新型抗血小板聚集药,能有效治疗和预防动脉系统栓塞。已知氯吡格雷是一种前体药物,需经过细胞色素P450中的CYP3A5和CYP2C19将其转化成活性代谢产物后才能发挥药效,

因此,对于CYP3A5和CYP2C19活性低的患者要想达到理想的治疗效果,需要考虑增加治疗剂量。

由此可以看出,药物基因组学虽然不能改善药物的效应,但它所揭示的遗传变异与药物效应之间的关系能够协助医师在应用某一药物时,预先确定患者属于何种反应人群,从而为患者选择疗效最佳的药物和最佳治疗剂量。通过检测患者的基因,再开出与之相应的“基因处方”。这种最适合某一特定患者的处方,可使患者得到最理想的治疗效果,并且降低潜在的不良反应,从而达到真正意义上的个体化用药。

2. 预测罕见的毒副作用 有些新研发出来的药物,对于部分患者群体,非但没有疗效,反而会造成罕见的毒副作用。因此,预测药物罕见的毒副作用,避免易感人群使用这类药物,就成为药物基因组学非常重要的研究项目。如他汀类降血脂药,不仅能有效降低降低胆固醇含量,而且还能延长有心脏病史患者的生命,目前临床应用非常广泛,但仍有约2%的患者使用该类药物后,出现全身乏力和肌肉酸痛。研究表明,无肌痛反应的患者应用阿托伐他汀治疗后,肌酸激酶(CK)的改变与CYP3A5基因A6986G多态性无关,而有肌痛的患者,CYP3A5为GG纯合子的CK比AG杂合子高,这提示GG纯合子的肌痛患者在使用阿托伐他汀后更容易引起肌肉损伤,因此,带有基因CYP3A5为GG纯合子的高血脂患者,在使用他汀类药物时应特别注意这类药物的不良反应。

3. 预测任何剂量都无效的药物 在以往的临床实践中,部分失败的治疗是由于使用药物的无效,这种情况往往无法预测,且一般是在事后才引起注意,结果给患者造成很大的负担,甚至错失最佳治疗时机。但是随着药物基因组学的发展,这个问题将得到极大的改善。他莫昔芬作为抗雌激素药,一直是雌激素受体阳性的乳腺癌患者的一线治疗药物,但并非所有患者在接受这种药物治疗后,都能达到理想疗效。原来,他莫昔芬是