



杭州百迈生物股份有限公司
Hangzhou KBM Life sciences Co.,Ltd

Tel: 0571-82725909

E-mail: service@kbmlifesci.com

浙江杭州大江东产业集聚区临江高新区纬五路3688号



SECURITY

精准用药基因 检测试剂盒

ACCURACY/SCIENCE/
COMPREHENSIVE

精准/科学/全面

ONCE TESTED,
LIFETIME BENEFITS

一次检测, 终身受益

公司简介



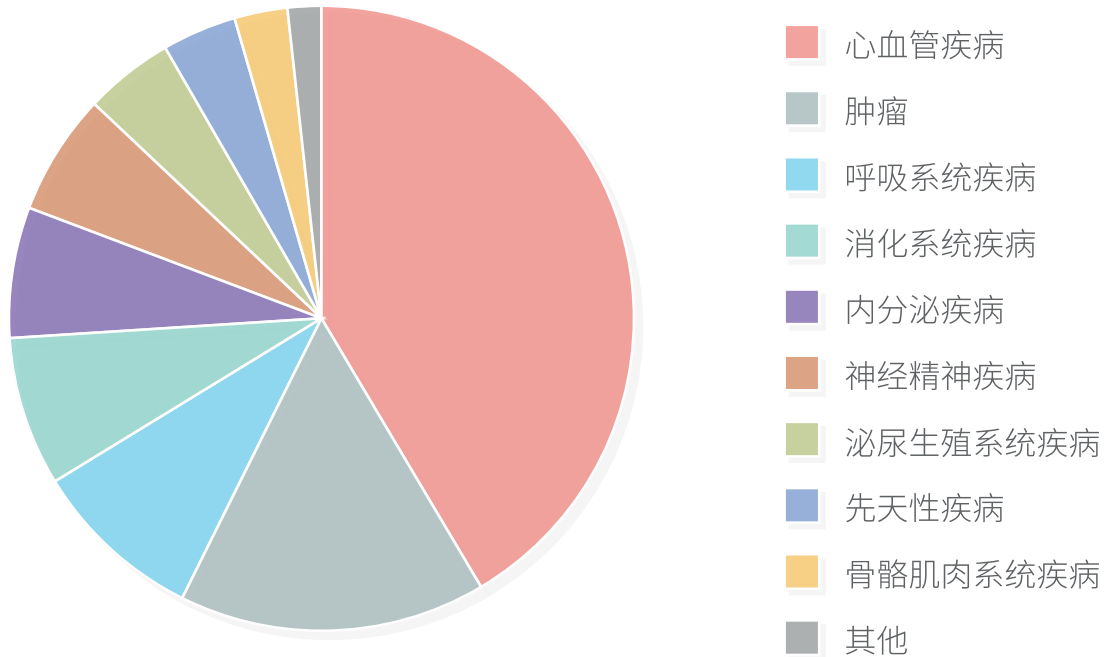
杭州百迈生物股份有限公司成立于2012年9月，以精准用药基因检测为战略方向，是一家致力于精准医疗、基因检测、生物科研服务的高端生物医疗产品制造商。作为国家高新技术企业，公司建立了一系列基因检测方法，拥有自主知识产权，研究并开发了心脑血管疾病个性化用药的全系列分子诊断产品。同时，公司建设有一流的研发中心和GMP标准产业化车间，通过了ISO13485:2016国际标准质量体系认证；人ACE基因分型检测试剂盒等7款产品通过了欧盟(CE)认证；人ACE基因分型检测试剂盒等2款产品通过了国家市场监督管理总局注册许可。百迈生物以创新研发为己任，已申请专利30余项，获得专利授权17项。研发、质量、注册等团队50余人，多人拥有行业知名企业工作经历。公司产品将陆续进入全国各家大中型医院和第三方检验所。

目录

精准用药概述	01
人基因分型检测试剂盒	03
人ACE基因分型检测试剂盒	04
人AGTR1和CYP2C9*3基因分型检测试剂盒	05
人CYP3A5基因分型检测试剂盒	06
人ADRB1基因分型检测试剂盒	08
人CYP2D6基因分型检测试剂盒	09
人CYP2C9和VKORC1基因分型检测试剂盒	12
人MTHFR(C677T)基因分型检测试剂盒	14
人CYP2C19基因分型检测试剂盒	17
人APOE基因分型检测试剂盒	19
人SLCO1B1基因分型检测试剂盒	20
人ALDH2基因分型检测试剂盒	21
临床案例	23

精准用药概述

心血管疾病成为全球首要死亡原因



其实42%的心血管疾病死亡原因为
心肌梗死及其后续的心力衰竭

心血管疾病药物治疗存在的临床问题

高血压药

高血压药物对患者产生无效风险及多次选择换药产生的毒副作用；

抗凝药物

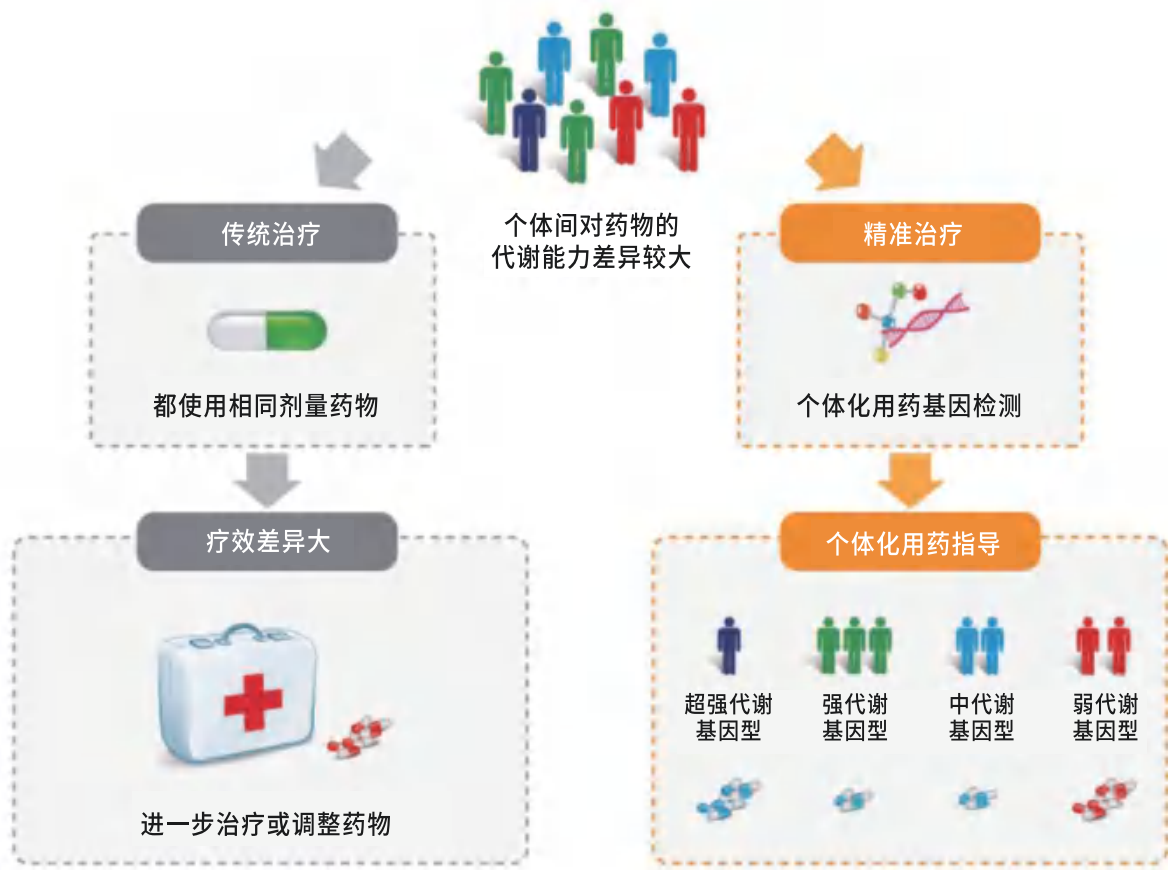
华法林药物由于窗口窄, 导致治疗过程中出血风险增加；
4-30%的患者服用常规剂量的氯吡格雷无法起到有效抑制血小板凝聚作用；

冠心病药物

中国汉族人群中, 服用硝酸甘油药物无效率比例高达25%；

传统用药与基因检测精准用药

由于个体基因型不同,导致心脑血管药物体内代谢、转运及表达水平变化,造成不同患者对药物疗效差异显著。



伴随着精准医疗的发展,先检测后用药,有效助推药物靶向治疗走向“个体化时代”,让用药更安全、更有效!

杭州百迈生物高端医疗产品制造商

生产优势

国家高新技术企业,拥有自主知识产权

申请专利30余项,获得专利授权17项。

拥有一流的研发中心和GMP标准产业化车间

产品适用范围

心血管精准用药基因检测试剂盒适用于处方华法林、氯吡格雷、他汀类、高血压指导用药的全国各家大中型医院或第三方检验机构。

主要涵盖

心内科、心外科CCU(内科重症监护)、神经内科、老干科、体检科、康复科等。

人基因分型检测试剂盒

产品原理

本产品通过设计高度特异的野生型和突变型探针，利用荧光定量PCR仪对信号强度实时监测，根据扩增曲线的荧光信号在特定阈值时的循环数 (Ct值) 判读基因型，以实现检测结果的定性分析。



产品优势

准确: 经于金标准测序法比较, 准确率大于99%

快速: 整个检验流程只需1.2小时

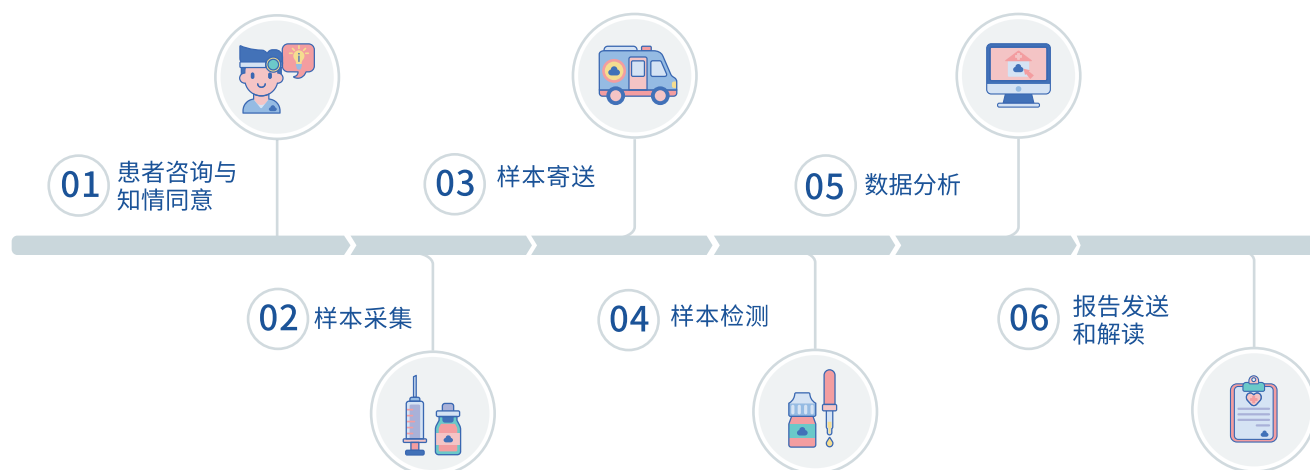
简便: 试剂盒提供预混好的试剂使体系配制操作简便

灵敏: 可检测低至10ng的人基因组DNA

样本要求

外周血2ml, EDTA抗凝, 冰袋运输 (2-8°C)

检测流程



人ACE基因分型检测试剂盒

高血压患者ACEI用药指导、运动能力技术评估

简介

ACE基因是内含子16存在287bp的Alu插入或缺失，位于17号染色体，具有三种不同的基因型：II型，ID型和DD型。卫计委2015年发布《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》，建议根据I/D多态性对高血压患者进行用药指导，以选择合适的ACEI类药物。此外，DD基因型还可能是冠心病、心肌病、高血压等多种心血管疾病发病的独立危险因素。

ACE基因指导ACEI用药

血管紧张素转换酶(ACE)是肾素-血管紧张素系统的关键酶，也是血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的作用靶点，直接影响ACEI降压药物的治疗疗效，临床上常用的血管紧张素转换酶抑制剂药物包括贝那普利、福辛普利、依那普利、咪达普利等。

基因	基因型	临床意义及用药建议
ACE	I/I	优先使用依那普利和咪达普利。应用赖诺普利或卡托普利治疗时应该注意检肾功能。
	I/D	对各种ACEI类药物的敏感性不大，根据临床情况选择。
	D/D	优先使用贝那普利和福辛普利。合并左心室肥大和舒张期充盈障碍的患者建议使用依那普利和赖诺普利。

不同ACE I/D基因型的个体对特定ACEI类药物的敏感性显著不同。为了取得最显著的疗效，明确患者的ACE I/D基因型后再选择合适的药物及合适的药物剂量对其进行治疗具有重要的临床意义。

ACE基因对个人耐力运动的影响

ACE基因型	运动员耐力能力
I/I	++
I/D	+
D/D	

统计表明，耐力运动员的I等位基因和II纯合型频率明显高于常人。后续研究发现，径赛的耐力要求越高，参赛运动员拥有插入型ACE-I的频率也就越高。原因可能是II纯合子在运动中易于降低心脏后负荷，进而心室和血管耦合更为有效，有利于提高有氧运动耐力。

文献

- [1]中国医学前沿杂志. 2015, 7(6): 22-62.
- [2]《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》
- [3]中国现代医学杂志, 2010(23).
- [4] Acta Medica Indonesiana, 2010, 42(4):192.

国械注准20203400008

人AGTR1和CYP2C9*3基因分型检测试剂盒

高血压患者ARB用药指导

简介

与 ACEI 类似,血管紧张素受体拮抗剂 (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) 也作用于 RAAS 系统,降压和心血管保护作用也类似。但 ARB 与 ACEI 相比,作用于血管紧张素 II 受体的水平更充分,能更直接阻断 RAAS,避免了「Ang II 逃逸现象」,具有较好的降压效果,无 ACEI 的干咳、血管紧张性水肿等不良反应。ARB 代表药物有:缬沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、氯沙坦等。该类物质目前已成一线降压药物,在临床广泛使用。

AGTR1 是血管紧张素 II 的特异性受体,对血压调节起着重要作用。研究表明,ARB 类药物的敏感性与 AGTR1 基因有关,其中,AGTR1 A1166C 的多态性研究最多,共有三种基因型:AA 型、AC 型、CC 型。有证据表明,C 型等位基因会导致血管紧张素受体增加,使用 ARB 类药物更敏感。

ARB 药物 (除氯沙坦) 的清除代谢与 CYP2C9 基因相关。携带 C 等位基因的个体对 ARB 药物清除代谢能力下降,血药浓度增加,容易引起毒副作用。

临床意义

基因	基因型	临床意义及用药建议
CYP2C9	*1/*1	代谢酶活性正常,推荐使用常规治疗剂量的氯沙坦,伊贝沙坦,缬沙坦和厄贝沙坦
	*1/*3	代谢酶活性减弱,首选常规剂量的缬沙坦和厄贝沙坦,需密切观察,可酌情减少用药剂量;不建议用氯沙坦,伊贝沙坦
	*3/*3	代谢酶活性明显减弱,不建议使用 ARB 类药物,可考虑其他种类降压药
AGTR1	A/A	对 ARB 类药物敏感性不高,可优选考虑其他种类降压药物
	A/C	对 ARB 类药物敏感性较高,可考虑使用常规剂量
	C/C	对 ARB 类药物敏感性较高,降压疗效好,可优选考虑使用常规剂量药物,注意不良反应

ARB 类药物治疗效果直接与 CYP2C9 和 AGTR1 相关。以氯沙坦为例,携带 CYP2C9 C 等位基因的个体服用氯沙坦后,对氯沙坦的活化能力减弱,其降压作用下降,需适当增加用药剂量以增强降压疗效。所以检测 CYP2C9 和 AGTR1 基因型有利于患者选择适合于自己的抗高血压药物,防止毒副作用的发生。

文献

- [1] 中国医学前沿杂志. 2015, 7(6): 22-62.
- [2] 《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》
- [3] Cardiovasc Drugs Ther 2000, 14 (4): 427-32.
- [4] Journal of Hypertension 1996, 14(12):1403-1408.
- [5] Pharmacotherapy the Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy, 2012, 20(2):130-139.

国械注准20203400010

人CYP3A5基因分型检测试剂盒

个体化精准化用药、高血压患者钙离子拮抗剂用药指导、他克莫司起始剂量评估

简介

CYP3A5是CYP3A亚家族中的一种重要的同工酶，其遗传多态性影响着许多经CYP3A介导的药物，其遗传多态性影响着许多经CYP3A介导的药物，该酶的活性存在明显的个体差异，对不同个体的药物治疗作用和不良反应及药物的毒性产生重要的影响。

CYP3A5基因多态性对钙离子拮抗剂药效影响

钙通道阻滞剂 (Calcium Channel Blockers, CCB) 主要通过阻断血管平滑肌细胞上的钙离子通道，扩张血管从而降低血压。该类药物作为抗高血压治疗药物已用于临床多年，降压疗效卓越、联合降压潜能广泛。该类药物代表有：氨氯地平、尼群地平、硝苯地平、拉西地平等。

该类药物的敏感性与 NPPA T2238C 基因多态性有关，TT 型携带者使用该类药物更敏感。而该类药物的代谢主要与 CYP3A5 基因多态性相关，其中突变型 CYP3A5*3 会导致酶失去活性，对 CCB 代谢能力降低，降压效果受影响。

基因	基因型	临床意义及用药建议
CYP3A5	*1/*1	代谢酶活性正常，推荐使用常规治疗剂量的CCB类药物。
	*1/*3	代谢酶活性减弱，首选常规剂量的CCB类药物，需密切观察，可酌情减少用药剂量。
	*3/*3	代谢酶活性明显减弱，毒副作用风险增加，不建议使用CCB类药物，可考虑其他种类降压药。

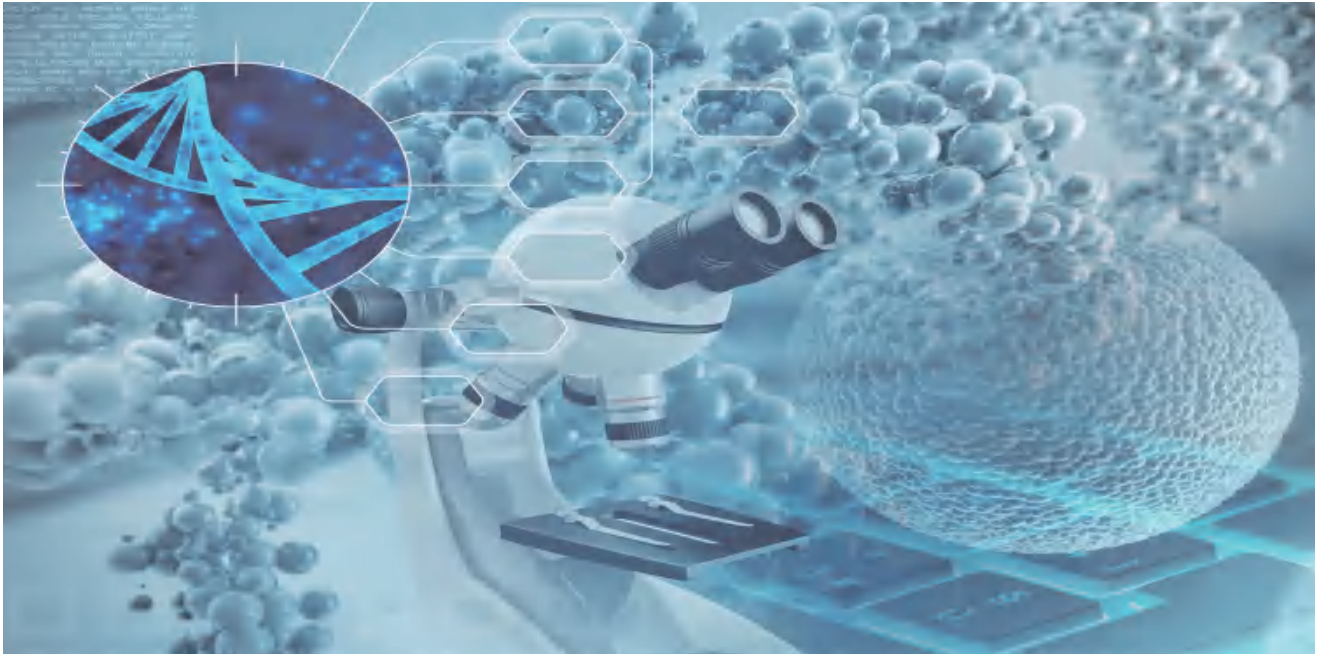
CYP3A5基因多态性对他克莫司初始剂量影响

他克莫司是一类免疫抑制剂，临床上广泛用于肝、肾、心、肺、胰等器官移植患者的免疫抑制治疗，其主要不良反应包括继发性感染、肾毒性、神经毒性、胃肠反应、代谢障碍以及淋巴增生性疾病和肿瘤等。

他克莫司药物代谢能力主要由CYP3A5*3基因决定。CYP3A5*3基因突变，细胞色素酶P450活性降低可导致他克莫司的血药浓度升高，增加不良反应风险。

中国人群CYP3A5*3基因型初始剂量

基因型	CYP3A5*1/*1	CYP3A5*1/*3	CYP3A5*3/*3
初始量 (mg/kg/day)	0.15	0.15	0.075



基于中国人群的他克莫司用药剂量公式:他克莫司稳定剂量=5.409-2.584*CYP3A5GG^a-1.732*CYP3A5GA^b+0.279*ABCB1C1236T^c+0.205*ABCB1G2677T^d-0.163*donor type^e-0.149*CCB^f-0.140*infection^g-0.197*Hypertension^h

a. CYP3A5GG:AA=0, GG=1

b. CYP3A5AG:AA=0, AG=1

c. ABCB1C1236T: 0 for CC, 1 for CT or TT;

d. ABCB1G2677T: 1 for GG or GT, 2 for TT

e. 移植类型:活体移植=1, 其他=0

f. CCB:合并使用钙通道阻滞剂为 1, 不合并为 0

g. 感染:感染=1, 未出现=0;

h. 高血压:高血压=1, 未出现=0

📖 文献

[1]中国医学前沿杂志. 2015, 7(6): 22-62.

[2]《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》

[3] JAMA. 2008;299(3):296-307.

[4] Clin Pharmacol Ther 2006,80:646-656.

人ADRB1基因分型检测试剂盒

高血压患者β-受体阻滞剂用药指导

简介

β-受体阻滞剂作用于 adrenaline 系统,通过选择性地与 β 受体结合产生多种降压效应,如降低心输出量、减少肾素释放及中枢交感神经冲动等。常见药物有:阿替洛尔、美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛等。

β受体阻滞剂疗效与ADRB1基因密切相关

研究表明,该类药物的敏感性与 ADRB1 1165 G>C 基因多态性有关,对应三种基因型:GG、GC 和 CC。其中,C 型等位基因携带者使用该类药物敏感性更高,降压效果更好。



指南推荐用药前进行ADRB1基因检测

2017年最新版《高血压合理用药指南(第二版)》中,新增的药物基因组学部分,明确指出ADRB1基因多态性可影响β受体阻滞剂(如美托洛尔)的疗效。

β1受体编码基因 ADRB1 多态性可影响β受体阻滞剂(如美托洛尔)的疗效。1165CC 纯合子高血压患者应用美托洛尔后,血压下降程度是 1165GC 杂合子基因型个体的 3 倍;1165CC 纯合子基因型心力衰竭患者应用卡维地洛和美托洛尔治疗后左室射血分数改善情况更佳。

中文通用药名	基因	位点	基因型	正常用药型	调整用药型
美托洛尔	ADRB1	RS115805056	G/C	CC	GC, GG

ADRB1基因检测临床意义

基因型	药物	用药建议
1165CC	β受体阻滞剂(如美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔等)	常规剂量疗效较好
1165GC		常规剂量疗效不佳,建议增加剂量
1165GG		常规剂量无效风险大,建议增加剂量或更换其他药物

文献

- [1]中国医学前沿杂志. 2015, 7(6): 22-62.
- [2]《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》
- [3]《高血压合理用药指南(第二版)》
- [4]J Int Med Res 2015, 43 (3): 424-34.
- [5] Am J Cardiol 2010, 106(3):402-8.

人CYP2D6基因分型检测试剂盒

个体化精准化用药、肿瘤类药物疗效预测、神经及镇痛药物代谢评估

简介

CYP2D6也是CYP450家族的重要一员,在生物体内的内源性物质和外源性物质的代谢中发挥重要作用。CYP2D6虽然只占肝脏酶总量的2%-9%,却参与20%-30%药物代谢,包括抗抑郁药、抗心律失常药、抗精神病药、镇痛药等。

CYP2D6等位基因及其活性表现

表1 CYP2D6等位基因及其活性

等位基因	活性水平
*1	正常
*2A	增强
*2B	减弱
*2D	减弱
*3	无
*4	无
*5	无
*6	无
*7	无
*8	无
*9	减弱
*10	减弱
*11	无
*15	无
*17	减弱
*41	减弱

表2 CYP2D6表型及其定义

4种传统表型	7种细分表型	活性基因
超快代谢	超快代谢	>2个活性正常 或≥2个活性增强
快代谢	增强快代谢	1个活性增强+1个活性正常
	快代谢	2个活性正常 或1个活性增强+1个活性减弱
中间型	增强中间型	1个活性增强+1个无活性 或1个活性正常+1个活性减弱 或3个活性减弱
	中间型	1个活性正常+1个无活性 或2个活性减弱
慢代谢	减弱中间型	1个活性减弱+1个无活性
	慢代谢型	所有等位基因均无活性

CYP2D6基因多态性指导高血压用药

β-受体阻滞剂作用于 adrenaline 系统,通过选择性地与 β 受体结合产生多种降压效应,如降低心输出量、减少肾素释放及中枢交感神经冲动等。常见药物有:阿替洛尔、美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛等。

该类药物的代谢主要与 CYP2D6 100C>T基因多态性有关,对应三种基因型:CC、CT和TT。其中,T型等位基因携带者对β1肾上腺素受体阻滞剂药物清除代谢能力低,容易产生毒副作用。

CYP2D6基因型	预期疗效	预期不良反应
C/C	+	
C/T	++	
T/T	+++	+

🧬 CYP2D6基因多态性对乳腺癌用药指导

他莫昔芬 (tamoxifen) 就是激素类药物中最常见的一种。雌激素进入乳腺癌细胞内能与雌激素受体结合, 从而刺激肿瘤细胞生长。他莫昔芬的结构与雌激素相似, 它能与雌激素竞争结合雌激素受体, 阻止雌激素作用的发挥, 从而抑制乳腺癌细胞的增殖。临床应用中, 发现部分患者存在“他莫昔芬敏感”和“他莫昔芬抵抗”的情况。

药物基因组学研究表明, CYP2D6基因的多态性可影响他莫昔芬的活性代谢产物的血清学浓度。检测CYP2D6基因的多态性, 有助于指导个体化的他莫昔芬内分泌治疗, 尽早避免无功能或严重功能损害的CYP2D6变异个体的无效用药。鉴于CYP2D6基因型的多态性及复杂性, 国际精准用药指南的权威发布机构——临床药物基因组学实施联盟 (CPIC) 召开会议为CYP2D6基因型已知的患者和推荐他莫昔芬辅助治疗的患者提供治疗建议。

表型	治疗建议
超快代谢型	避免使用中等强度的CYP2D6抑制剂。推荐标准剂量 (他莫昔芬20mg/d) 开始治疗。
快代谢型	避免使用中等强度的CYP2D6抑制剂。推荐标准剂量 (他莫昔芬20mg/d) 开始治疗。
快代谢型或中间代谢型 (仍有争议)	考虑内分泌治疗, 如对绝经后妇女应用AI或者对绝经前妇女应用AI联合卵巢功能抑制; 无论CYP2D6基因型如何, 这些方法都优于他莫昔芬; 如果存在AI使用禁忌症, 应考虑使用FDA批准的更高剂量的他莫昔芬 (40mg/d), 避免CYP2D6强和弱抑制剂重叠。
中间代谢型	考虑内分泌治疗, 如对绝经后妇女应用AI或者对绝经前妇女应用AI联合卵巢功能抑制; 无论CYP2D6基因型如何, 这些方法都优于他莫昔芬; 如果存在AI使用禁忌症, 应考虑使用FDA批准的更高剂量的他莫昔芬 (40mg/d), 避免CYP2D6强和弱抑制剂重叠。
慢代谢型	推荐替代的内分泌治疗, 如对绝经后妇女应用AI或者对绝经前妇女应用AI联合卵巢功能抑制; 无论CYP2D6基因型如何, 这些方法都优于他莫昔芬, 并且CYP2D6慢代谢者从他莫昔芬转换为阿那曲唑不会增加复发风险。注意, 增加高剂量他莫昔芬 (40mg/d), 不会使endoxifen浓度正常, 如果存在AI使用禁忌症, 可以考虑。



⑤ CYP2D6基因突变相关疾病和基因检测应用科室

适用科室	相关药物或疾病	检测意义	临床诊断依据	临床应用价值
心内科	阿替洛尔、美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛	个体化用药	CYP2D6 T100T个体对β1肾上腺素受体阻滞剂药物的代谢能力只有CYP2D6 C100C个体的1/10	CYP2D6 T型等位基因携带者对β1肾上腺素受体阻滞剂药物清除代谢能力低,容易产生毒副作用
肿瘤科 妇科	他莫昔芬	个体化用药	近年来大部分回顾性研究获得的证据表明,CYP2D6活性障碍的病人,接受他莫昔芬治疗时,其体内Endoxifen血药浓度较低,临床预后不良	避免无功能或严重功能损害的CYP2D6变异个体的无效用
精神内科	地昔帕明、多塞平、氟西汀、去甲替林、帕罗西汀、文拉法辛、伏硫西汀、氯丙嗪、利培酮、奋乃静、硫利达嗪	个体化用药	研究发现PM患者相关药物浓度高,容易发生各种不良反应,而UM患者可能发生难治疗精神病	避免无功能或严重功能损害的CYP2D6变异个体的无效用
疼痛科 妇产科	曲马多、可待因、氢可酮、右美沙芬	个体化用药	给予UM者和PM者相同剂量的可待因后,UM者血液中吗啡的血药浓度比PM者至少增加50%	对产妇而言,UM表现型孕妇的乳汁中吗啡的浓度显著升高,对婴儿的呼吸中枢起到抑制作用,检验CYP2D6基因可以确保婴儿的安全

⑥ 文献

- [1] 中国医学前沿杂志. 2015, 7(6): 22-62.
- [2] Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2017, 102(1).
- [3] European Neuropsychopharmacology, 2002, 12(7/8):266-266.
- [4] Child Study, 12(4):R64.
- [5] Die Pharmazie, 2003, 58(9):651-653.
- [6] British Journal of Pharmacology, 2011, 164(2b):433-443

人CYP2C9和VKORC1基因分型检测试剂盒

华法林用于静脉栓塞、房颤和心脏瓣膜置换术后的抗凝防栓治疗、华法林治疗窗口窄，需时刻关注出血风险、CYP2C9和VKORC1基因检测指导用药，缩短华法林剂量调整时间

简介

华法林是一种广泛应用的口服抗凝药，主要用于静脉栓塞、房颤和心脏瓣膜置换术后的抗凝防栓治疗，体内药物浓度个体差异大，易造成出血甚至致命。

华法林在体内经CYP2C9代谢成无活性产物，CYP2C9*3 突变造成酶活性下降，药物在体内蓄积，此时必须降低剂量。

维生素K环氧化物还原酶亚基1 (VKORC1) 是华法林作用靶点，突变 (启动子区-1639G>A)，导致对药物敏感性增加，必须降低剂量以防不良反应。

华法林抗凝治疗个体差异性显著

治疗窗窄 有效治疗浓度 $2.2 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$

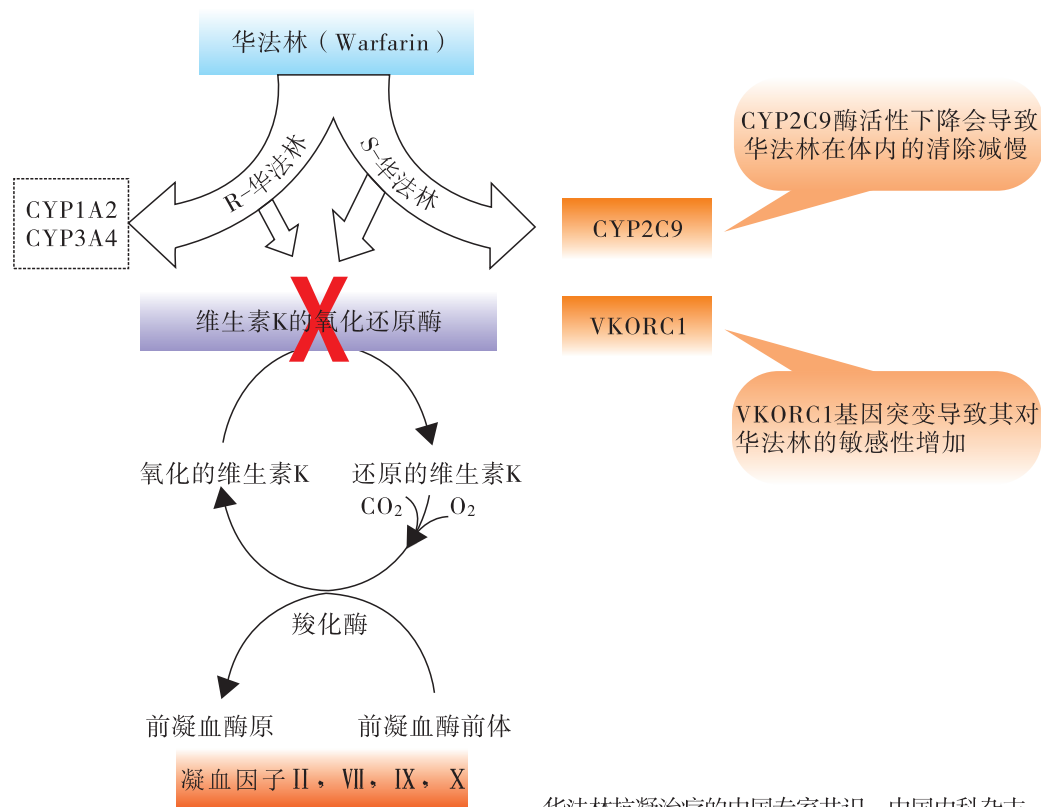
个体化差异大

需要频繁调整药物剂量凝血酶原时间 (PT) 和国际标准比值 (INR)

$\text{INR} = (\text{patient PT} / \text{mean normal PT}) \text{ ISI}$

INR 2.0~3.0

需要频繁检测INR并调整剂量大大阻碍了华法林临床使用的易用性



华法林抗凝治疗的中国专家共识，中国内科杂志，2013.52 (1)：76-84

S-华法林的活性为R-华法林的3倍以上。

S-华法林主要由 CYP2C9 代谢，其代谢产物仅有微弱的抗凝作用。CYP2C9 基因变异，导致华法林从体内清除变慢。

华法林主要是抑制维生素环氧化物还原酶复合体 (VKORC) ，阻碍凝血因子的合成而发挥抗凝作用。VKORC1基因变异，导致对华法林的作用更敏感。

🔍 CYP2C9和VKORC1基因突变频率

基因	等位基因	中国人频率 (%)
CYP2C9	*1	92.0
CYP2C9	*2	0.6
CYP2C9	*3	4.6
VKORC1	-1639G	8.8
VKORC1	-1639A	91.2

📌 CYP2C9和VKORC1基因检测临床意义

CYP2C9 和 VKORC1 的基因多态性检测可指导华法林用药剂量，能更好的给予准确的治疗剂量，缩短治疗的时间，降低不良事件导致的风险。

美国FDA认可的不同患者基因型华法林起始给药剂量

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
C/G	5-7mg	5-7mg	3-4mg	3-4mg	3-4mg	0.5-2mg
A/G	5-7mg	3-4mg	3-4mg	3-4mg	0.5-2mg	0.5-2mg
A/A	3-4mg	3-4mg	0.5-2mg	0.5-2mg	0.5-2mg	0.5-2mg

注：也可以参考国际华法林药物基因组学联合会网 (www.warfarindosing.org) 计算华法林使用剂量。

📖 文献

[1]中国内科杂志, 2013,52(1) :p.76-84.

[2] China J Intern Med, January 2013.Vol.52, No.1

[3][Http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm](http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm).

[4] N Engl J Med 2009; 360: 753-64.

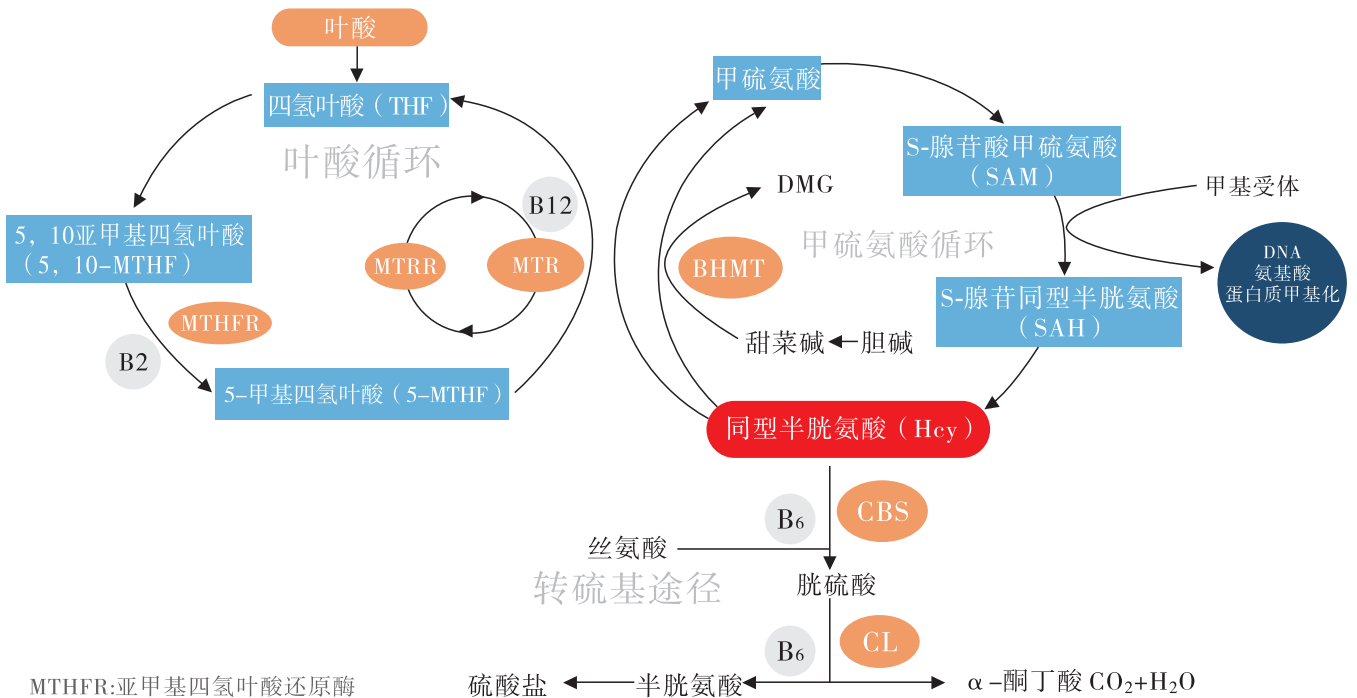
人MTHFR(C677T)基因分型检测试剂盒

个体化精准化用药、复杂疾病病因诊断、出生缺陷风险预测

简介

MTHFR基因位于1号染色体p36.3位置，具有多个基因多态性位点；最有临床意义的是MTHFR C677T突变位点，具有3种基因型：CC型（野生型），CT型（杂合突变型），TT型（纯合突变型）。

MTHFR C677T基因突变造成叶酸代谢异常

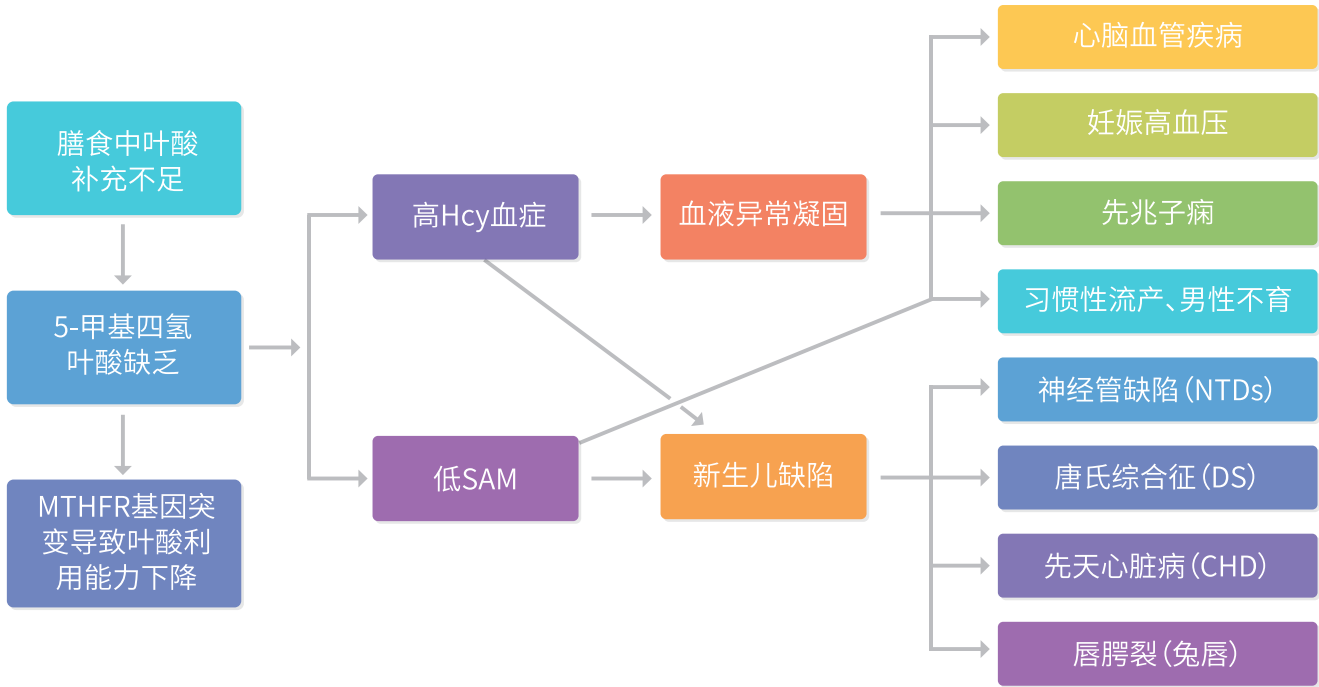


MTHFR:亚甲基四氢叶酸还原酶
MTR: 蛋氨酸合成酶
MTRR: 蛋氨酸合成酶还原酶
CBS: 胱硫酸-β-合成酶
CL: 胱硫酸-γ-裂解酶
BHMT: 甜菜碱高半胱氨酸甲基转移酶
叶酸: 基团-辅酶家族重要成员
一碳单位: 作为嘌呤和嘧啶的合成原料

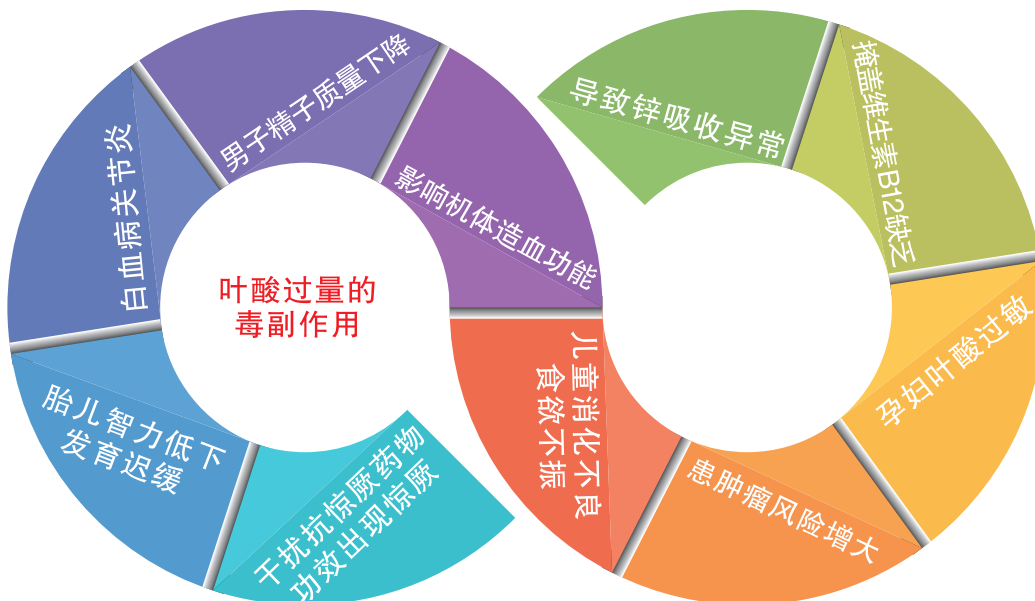
MTHFR C677T等位基因突变引起MTHFR活力降低，引起叶酸代谢异常，从而使得同型半胱氨酸(Hcy)通过甲基合成甲硫氨酸的过程发生障碍，在临床上表现为高同型半胱氨酸血症。

⑤ 叶酸不足或过量导致相关疾病风险提高

叶酸不足的危害：



叶酸过量的危害：



⑤ MTHFR C677T基因突变相关疾病和基因检测应用科室

适用科室	相关药物或疾病	检测意义	临床诊断依据	临床应用价值
心内科 神内科	高血压 冠心病 脑卒中	复杂疾病的病因诊断	MTHFR C677T基因突变是血液Hcy浓度, 冠心病和脑卒中的独立预测因子; 高Hcy血症合并高血压患者, 其患脑血管疾病风险增加12倍;	MTHFR基因TT型患者应考虑加大叶酸补充剂量并预防高凝风险
妇产科	神经管缺陷 先天性心脏病 唐氏综合征 唇腭裂 妊高血压	出现缺陷风险提示	MTHFR C677T基因突变导致新生儿缺陷性疾病和妊娠期疾病风险急剧升高; MTHFR C677T基因突变使重度妊高血压风险增4.1倍;	不同MTHFR基因型妇女在围产期应采用个体化叶酸补充方案
生殖中心不孕 不育门诊	男性不育 习惯性流产	复杂疾病的病因学诊断叶酸的个体化用药	MTHFR C677T基因突变使东亚怀孕女性流产风险提高了1.4-.3.19倍, TT型发生习惯性流产的风险是野生型的2.96倍; 在亚洲男性人群中, 携带MTHFR 677T等位基因患不孕不育症的风险比携带C等会基因高1.42倍;	检测MTHFR基因可用于对不孕不育相关风险因素进行排查, 从而制定个体化的诊疗方案
肿瘤科 风湿免疫科	甲氨蝶呤 5-FU	个体化用药	携有MTHFR C677T基因突变的患者甲氨蝶呤血药浓度高时发生毒副反应的风险大; 不同MTHFR基因型的患者对5-FU等化疗药物的反应有显著差异;	根据MTHFR基因型, 建立个体化的化疗药物方案

⑥ 文献

- [1] Plos One. 2013, 8(3): e57917.
- [2] Am J Med Genet. 1996 Jun 28, 63(4): 610-614.
- [3] 中华医学杂志. 2008, 88(42): 2957-2961.
- [4] Reprod Sci. 2011 Mar; 18(3): 304-315.
- [5] Med Sci Monit. 2016; 22: 341-345.
- [6] Metabolism. 2014 Dec; 63(12): 1503-11.
- [7] Arch Med Res. 2011 Nov; 42(8): 709-12.
- [8] Am J Epidemiol. 2003, 157(7): 583-591.

人CYP2C19基因分型检测试剂盒

辅助医生选择药物种类和适合剂量,减少不良反应风险、重点应用于氯吡格雷、质子泵抑制剂等用药指导、脑卒中风险预测

简介

CYP2C19是CYP450酶第二亚家族中的重要成员,是人体重要的药物代谢酶,在肝脏中有很多表达。在代谢的药物中,12%都由CYP2C19代谢,临床常用药物除了氯吡格雷,还有伏立康唑、质子泵抑制剂以及抗抑郁药等。CYP2C19基因检测试剂盒在临床上主要用于检测CYP2C19酶对药物代谢速率的快、慢,合理调整药物剂量,提高疗效、降低毒副作用发生概率。

CYP2C19基因突变频率

基因型	图标	备注	代谢速度	中国人频率(n=283)
*1/*1 (636GG, 681GG)		EM	快	42.40%
*1/*2 (636GG, 681GA)		IM	中	43.40%
*1/*3 (636GA, 681GG)				
*2/*2 (636GG, 681AA)		PM	慢	14.20%
*3/*3 (636AA, 681GG)				
*2/*3 (636GA, 681GA)				

目前,在已发现的CYP2C19 20多个突变等位基因中,至少有10个造成了酶活性的改变,野生型位点CYP2C19*1,其中慢代谢型以CYP2C19*2、CYP2C19*3为主。检测*2、*3两个位点,可覆盖99%以上中国突变人群。

CYP2C19基因检测指导氯吡格雷用药



氯吡格雷是一类抗血小板药物。广泛应用于急性冠状动脉综合征(ACS)和经皮冠状动脉支架植入术(PCI)后患者的抗血小板治疗,值得注意的是,氯吡格雷本身无药效,经CYP2C19代谢成有效活性产物才能发挥药效,而CYP2C19代谢存在个体差异性。

🔍 CYP2C19基因突变相关疾病和基因检测应用科室

科室	药品名称	药品标签节选	适应范围	说明书更新时间
心内科 心外科 神经内科 神外科 血管外科	氯吡格雷	FDA批准的氯吡格雷标签警告, CYP2C19代谢者药效降低, 从而导致急性冠脉综合征或经皮冠状动脉介入治疗后心血管事件风险升高。	ADP受体阻滞剂, 抑制血小板相互聚集;	2013.09
消化科 神外科	奥美拉唑	奥美拉唑是CYP2C19抑制剂, 合用奥美拉唑和氯吡格雷, 将削弱CYP2C19抑制作用, 同时降低药物药理活性, 考虑其他抗血小板治疗。	质子泵抑制剂	2014.02
	泮托拉唑	针对儿科患者, CYP2C19慢代谢者AUC是其他代谢型6倍, 所以需要调整剂量。	质子泵抑制剂	2011.10
	埃索美拉唑	CYP2C19慢代谢患者的AUC是快代谢者的2倍。	质子泵抑制剂	2012.11
精神科 神经内科 心理咨询	西酞普兰	CYP2C19慢代谢患者与快代谢者相比, 药时曲线下面积增加107%, 峰浓度增加68%。因此西酞普兰最大剂量为20mg/d。否则增加QT间期延长风险, 可能导致心脏电波动异常。	选择性5-羟色胺再吸收抑制(ssRI)类抗抑郁药;	2013.07
	艾司西酞普兰	CYP2C19慢代谢患者, 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。	选择性5-羟色胺再吸收抑制(ssRI)类抗抑郁药;	2013.07
	舍曲林	CYP2C19慢代谢患者应减少50%剂量, 中代谢患者应警惕不良事件的发生(如恶心、呕吐、腹泻)。	用于治疗抑郁症的相关症状, 包括伴随焦虑、有或无躁狂史的抑郁症;	2011.08
	丙咪嗪	CYP2C19慢代谢患者应减少30%剂量, 并监测药物血药浓度, 中代谢患者建议选择其他药物。	对内源性忧郁症, 反应性抑郁症及更年期抑郁症均有效;	2011.10
其他科	伏立康唑	CYP2C19慢代谢患者的AUC是快代谢者的4倍, 中代谢是快代谢2倍。建议根据基因型调整药品剂量, 监控预防不良事发生。	广谱的三唑类抗真菌药, 侵袭性曲霉病;	2011.10

经CYP2C19酶代谢的常用药物包括: 丙戊酸、安定、苯妥英钠、苯巴比妥、氟西汀、阿米替林、氯米帕明、曲米帕明、磷酸酰胺、黄体酮、氯胍、利福平、兰索拉唑、奈非那韦。只要通过CYP2C19酶代谢的药物, 都有必要进行CYP2C19基因多态性检测, 以提高治疗效果并降低毒副作用。

📖 文献

- [1] Dibello PR.et al. Genetics,1991,129:385-397
- [2] 周宏灏. 新编遗传药理学[M].人民军医出版社, 2011,75-102.
- [3] Methods Mol Biol. 2006; 320: 73-83.
- [4]<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

人APOE基因分型检测试剂盒

他汀类用药指导、老年痴呆预防、血脂调节健康管理

简介

ApoE基因指导合成载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)。ApoE基因全长3597bps, 编码299AAs, 主要在肝脏和脑组织中表达, 识别LDL受体和ApoE受体, 介导VLDL和IDL的代谢; ApoE基因的多态性通过影响脂质的吸收、转化与清除的过程, 决定个体血脂水平, 动脉粥样硬化发生发展密切相关; 参与激活水解脂肪的酶类, 参与免疫调节及神经组织的再生。

ApoE基因检测临床意义

血液中的ApoE存在三种异构体 (ApoE E2、E3和E4)。携带ApoE E2等位基因者, 其血液中ApoE浓度高, ApoB浓度低, 胆固醇含量也低, 对动脉粥样硬化有防护作用; 而携带ApoE E4等位基因者, 则血液中ApoE浓度低, ApoB浓度高, 胆固醇及三酰甘油含量也高, 是动脉粥样硬化的潜在危险因素。

通过检测患者ApoE基因型, 合理调整用药剂量, 预防相关疾病的发生, 是提高相关疾病治愈率, 减少毒副作用的有效途径。

载脂蛋白	ε4		ε3		ε2	
基因型	E4/E4	E3/E4	E2/E4	E3/E3	E2/E3	E2/E2
LDL-C	最高	非常高	偏高	正常	偏低	最低
TG			高	正常	高	高
HDL	低			高		
ApoE浓度	最低			中等		最高
黄斑变性			有风险		有风险	风险大
视网膜色素变性	风险大于8倍					风险大于4倍
鱼油	风险加大		效果好		效果最好	
低脂饮食	降脂效果最好		降脂效果最好		风险有升有降	
正常饮食	风险增加		风险降低		影响不大	
适当饮酒	风险大增		风险降低		风险明显降低	
阿托伐他汀	无效					
普伐他汀	无效		有效		有效	
洛伐他汀	无效		有效		有效	
普罗布考	有效		有效		无效	
辛伐他汀	有效		有效		无效	
老年痴呆	风险极高, 早期诊断指标				保护因子	
脑梗塞	风险高				保护因子	
冠心病	风险高				风险低	

文献

- [1] 中华医学杂志. 2018. 98(19): 1461-1466.
- [2]《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》
- [3] Mikko Niemi et al. 2011, Pharmacol Rev 63: 157-181.
- [4] Federica Boraldi et al. Mol Genet Metab Rep. 2014; 1:477-482.

人SLCO1B1基因分型检测试剂盒

他汀类用药指导、老年痴呆预防、血脂调节健康管理

简介

SLCO1B1基因编码有机阴离子转运多肽OATP1B1。OATP1B1为跨膜转运蛋白，主要分布于肝脏，具有介导肝细胞膜转运内、外源性物质并对其进行代谢和消除的生理功能，在转运他汀类、降糖药、利福平、血管紧张素 II、受体拮抗剂等药物中发挥重要的调控作用。

他汀类药物被誉为最为成功的降脂药，是目前防治冠心病、脑中风、高血脂等疾病的首选药物。当SLCO1B1基因发生突变时，其转运功能下降，会导致血液中的他汀类药物浓度上升，增加药物的不良反应(如横纹肌溶解症等)；ApoE基因产生变异时，可导致 TC、LDL-C水平产生差异，从而对他汀类药物的疗效产生影响。

SLCO1B1基因检测临床意义

基因编码SLCO1B1的阴离子转运多肽OATP1B1是他汀类药物肝脏转运的主要运载体。此基因编码上游多个突变位点，其中388和521两位点是他汀类毒副作用-肌病最相关的突变位点。

388A>G	521T>C	风险提示	用药指示
AA	TT	正常横纹肌溶解症或肌病风险	正常, 可以考虑使用较大剂量他汀
AG	TT		
GG	TT		
AA	TC	中度横纹肌溶解症或肌病风险	减少, 建议使用中等剂量他汀
AG	TC		
GG	TC		
AA	CC	高度横纹肌溶解症或肌病风险	大幅减少, 建议使用较低剂量他汀
AG	CC		
GG	CC		

CPIC (Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium)

文献

- [1] 中华医学杂志.2018. 98(19): 1461-1466.
- [2] 《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》
- [3] Federica Boraldi et al. Mol Genet Metab Rep. 2014; 1:477-482.
- [4]Thompson et al. Circ Cardiovasc Genet. 2009; 2: 173-181

人ALDH2基因分型检测试剂盒

个体化酒精代谢能力评估、硝酸甘油临床药效预测、脑卒中预防有力靶点

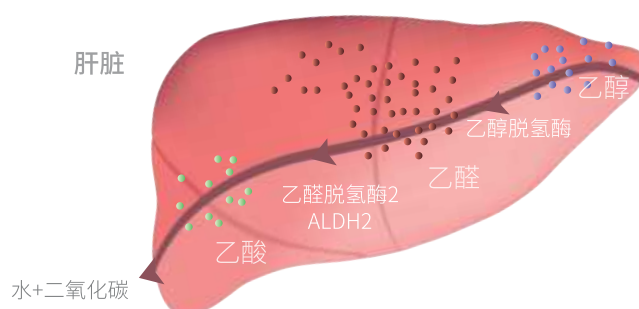
简介

ALDH2基因, 全称乙醛脱氢酶2基因, 定位于12号染色体。人线粒体乙醛脱氢酶ALDH2基因具有遗传多态性, 其中与亚洲人群最为密切的是ALDH2基因的C.1510位核苷酸存在G/A多态性。多态性位点A时(被称为ALDH2*2型), 其编码的多肽链第504位氨基酸Glu被Lys取代, 引起酶失活。

ALDH2基因多态性分布频率

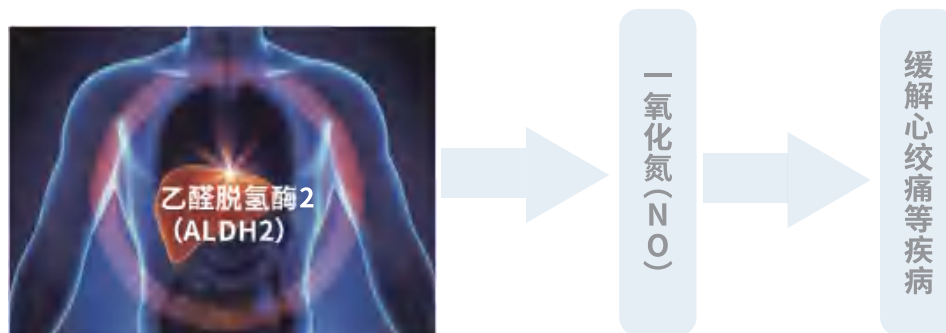
基因型	乙醛脱氢酶活性	硝酸酯酶活性	中国人频率
ALDH2*1/*1(Glu504Glu)	100%	100%	64.25%
ALDH2*1/*2(Glu504Lys)	13-14%	8-15%	28.50%
ALDH2*2/*2(Lys504Lys)	2%	6-7%	7.25%

ALDH2基因突变导致酒精代谢异常



如遇喝酒后短期面部潮红, 心脏速率增加的情况则是ALDH2基因突变导致的乙醛代谢途径受损, 造成人体内乙醛的累积。而乙醛作为一种剧毒化学物质, 能够诱导基因突变及细胞蛋白失活, 已被国际癌症研究机构列为I类致癌物。

ALDH2基因突变影响硝酸甘油药效



抗冠心病心绞痛急性发作首选药物硝酸甘油。由ALDH2代谢, 而其突变体使硝酸甘油代谢速率大大降低, 从而无法产生一氧化氮, 难以发挥药效。

⑤ ALDH2基因多态性检测临床意义

携带ALDH2 突变等位基因人群患高危疾病风险显著高于非携带者，需适量饮酒，并且代谢硝酸甘油能力较弱，需考虑调整用药方案。

基因型	临床建议
ALDH2*1/*1(Glu504Glu)	1、适量饮酒，过量易导致酒精性肝病； 2、硝酸甘油无效风险低，可使用硝酸甘油；
ALDH2*1/*2(Glu504Lys)	1、少量饮酒，强制大量饮酒，食管癌、肝癌风险增加； 2、当影像学指标满足ALD诊断时，即使饮酒量不达标，倾向于酒精性肝病诊断； 3、硝酸甘油无效风险增加，建议改变治疗方案；
ALDH2*2/*2(Lys504Lys)	1、滴酒不沾，强制饮酒，食管癌、肝癌风险增加； 2、当影像学指标满足ALD诊断时，即使饮酒量不达标，倾向于酒精性肝病诊断； 3、硝酸甘油无效风险增加，建议改变治疗方案；

⑥ 文献

- [1] Environ Health Perspect. 2016, 124(6): 713-21.
- [2] Ann Hum Genet. 2009 May;73(Pt 3):335-45.
- [3]《现代生物医学进展》.2007,7(9): 1323-1324.
- [4] J Am Coll Cardiol. 2008, 52(11): 953-960.
- [5] Tumor Jul. 2004, 24(4): 309-312.
- [6] Pharmacology & Therapeutics. 2011, 132: 86-95.

01

氯沙坦用药临床案例

患者60岁女性，10年间常于晨起时出现不明原因的头晕，并伴有记忆力减退、注意力不集中、睡眠欠佳等表现。后间断服用卡维地洛及缬沙坦等降压药物，收缩压控制于132-166MMHG之间，舒张压波动与75-106MMHG之间。入院诊断：高血压病3级。经检查发现CYP2C9基因为AA野生型纯合子，快代谢但代谢速率及敏感性正常。根据检测结果，停用硝苯地平、缬沙坦及卡维地洛等降压药，并给予氯沙坦钾氢氯噻嗪片每日一片，出院前晨起血压降至131-146MMHG之间，水肿略微减轻。

02

叶酸用药临床案例

患者：具有十次不明原因流产史的女人，年龄47岁。36岁-40岁之间，相继八次体外受精/胚胎移植，均在怀孕的八周内流产，原因不明，之后该患者拒绝进一步的检查和治疗。

43岁时医生建议她检查是否有凝血倾向，检测MTHFR基因为C677T纯合子TT形式。45岁-46岁两次自然怀孕，但依然在第8周左右以自发流产而失败。49岁再次怀孕前就接受心磷脂和叶酸治疗，在怀孕确诊后继续叶酸的服用。入院后发现子宫后壁胎盘处有血肿。使用速避凝(Fraxiparine, 低分子肝素)每天0.4ml皮下注射，直到生产前一天。在第29周时，早产一男一女，女孩960g, 男孩1050g, 经抢救，女孩死亡，男孩存活。

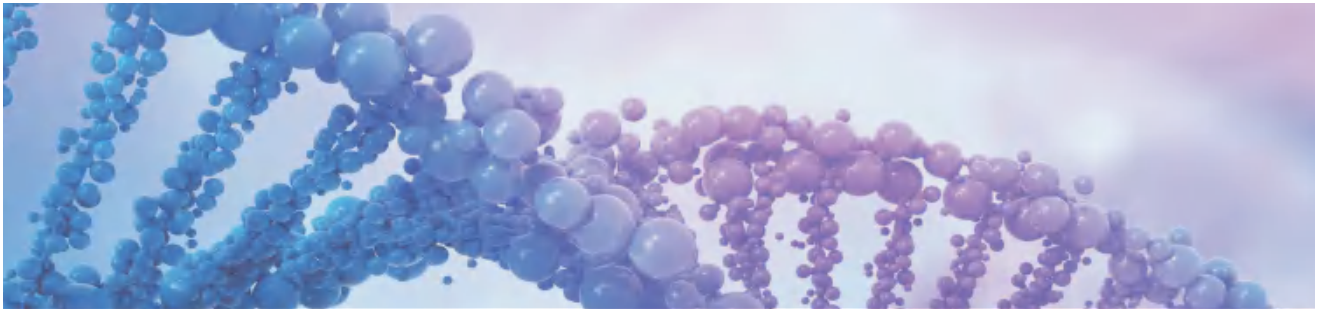
03

氯吡格雷用药临床案例

患者：男，56岁，15D前行冠状动脉造影并植入冠脉支架2枚(药物洗脱支架)。随后再发胸闷、胸痛，胸痛位于心前区，持续不能缓解。心电图示：急性前间壁、前壁、右心室心肌梗死，完全右束支传导阻滞。

入院后行急诊PCI并同时送氯吡格雷药物基因检测。氯吡格雷药物基因检测结果回示：CYP2C19 *2/*2，即慢代谢型。临床药师建议停用氯吡格雷，改用替格瑞洛。

医师采纳临床药师建议，给予患者抗血小板治疗方案为：肠溶阿司匹林片100 MG；替格瑞洛90MG的双联抗血小板治疗。按该方案使用14D后，再行冠状动脉造影显示：前降支近段原支架内未见明显狭窄病变，中段原支架内未见明显狭窄病变，远端前向血流TIMI危险评分3级。患者二次支架术后5个月，电话随访至今，患者病情稳定。



04

培哚普利用药临床案例

患者:46岁女性,长期口服吲达帕胺(2.5 mg, gd)和培哚普利(5 mg, gd)等控制高血压,突发面部肿胀伴有呼吸困难,并迅速加重。就诊后,停用培哚普利,并予甲强龙静点后症状缓解。

05

他汀类用药临床案例

患者李先生,年龄42岁,体型微胖,血脂异常。

曾服用降脂药阿托伐他汀钙片,但是用药后发生明显肌肉疼痛,肌酸激酶高达1120U/L(正常范围50-310U/L),无奈只好停药,但是低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯均很高。

通过他汀相关的基因检测发现李先生的基因型为SLCO1B1*5/*5、APOE E3/E4。李先生服用他汀发生肌痛不良反应的风险为高度、疗效较差。

精准用药专家门诊综合分析认为,李先生不适合服用他汀,将他的降脂药调整为依折麦布每次10MG,每日一次,非诺贝特每次200MG,每日一次。

06

华法林用药临床案例

患者,女,60岁,因“心慌,气短一周”入院。入院诊断:冠心病、心绞痛、冠状动脉搭桥术后、心功能三级、房颤。

给予华法林抗凝治疗,星期一、二、三、五、六给予华法林 1.5MG PO,星期四、星期日给予华法林 3MG PO,第4天测 INR 值为 1.67。做华法林使用者的基因分型,计算华法林使用的起始剂量,第7天分析结果为CYP2C9-1075 野生型,VKORC1-1639 突变杂合子型。临床药师根据公式计算华法林使用的剂量为每周22MG(平均日剂量 3.1MG·D-1),医师采纳临床药师建议将华法林的使用剂量调整为3MG PO QD,第14天复查 INR 值为 1.97,第 25 天复查 INR 值为 2.16。