

临床药物个体化治疗技术进展与展望

纪宏宇, 于洋, 蔡本志*

(哈尔滨医科大学附属第二医院药学部, 黑龙江 哈尔滨 150086)

[摘要] 近年来, 个体化治疗已成为提高临床药物治疗有效性和安全性的关键策略。随着药物检测技术的不断进步以及药物基因组学技术在临床的应用, 临床药物个体化治疗模式正在逐渐转变, 检测方法和检测的药物品种也在不断增多。根据国内外相关文献和资料, 对应用于临床药物个体化治疗的治疗药物监测和基因检测技术的研究与应用进展进行总结, 并归纳了有望应用于个体化治疗的新技术, 同时提出了目前临床个体化治疗模式仍存在的一些瓶颈问题及未来的发展方向。

[关键词] 个体化治疗; 治疗药物监测; 基因检测; 新技术

[中图分类号] R969.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2020) 06-0404-07

Progress and Prospect of Individualized Clinical Medication Techniques

Ji Hongyu, Yu Yang, Cai Benzhi

(Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

[Abstract] In recent years, individualized therapy has become a key strategy to improve the efficacy and safety of clinical drug therapy. With the continuous development of drug detection technology and clinical application of pharmacogenomics, individualized clinical medication is gradually changing, with more detection methods and varieties of drugs. Based on domestic and foreign literature and information, this article reviews the research and application progress on therapeutic drug monitoring and gene testing technology used in individualized medication, and summarizes the potential new technologies expected to be applied to individualized therapy in the future, and at the same time, raises some bottleneck problems in the current clinical individualized treatment for the reference of future research.

[Key words] individualized treatment; therapeutic drug monitoring; gene testing; new technology

2017年世界卫生组织(WHO)的一项调查研究显示, 约10%的患者在接受医院治疗过程中由于不合理用药等原因而受到伤害^[1]。药物不合理应用导致的药物伤害已成为全球关注的重要公共卫生问题。如何让药物在体内产生最大效益的同时, 降低其不良反应发生率, 是现阶段临床医生和药师所面临的重大挑战。近年来, 个体化治疗已成为提高临床药物治疗有效性和安全性的关键策略。临床药物个体化治疗是根据患者疾病病因、遗传背景、身体状况、生活方式等相关因素, 制定“因人而异”“量体裁衣”的个性化用药方案, 建立最适宜的药物治疗模式, 为保证患者药物治疗的安全性、有效性和经济性提供科学依据。本文将对临床药物个体化治

疗及其相关技术的研究进展进行总结和展望。

1 临床药物个体化治疗研究进展

患者个体差异是相同药物治疗方案产生疗效和安全性差异的根本原因, 而基于临床药师技能和相关实验技术手段的个体化药物治疗则是其解决方案。目前, 临床个体化治疗主要依托治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)和基因检测这2种技术, 其在为患者制定个体化用药方案过程中发挥重要作用, 使患者的用药安全得到了有效的支持和保障。

1.1 治疗药物监测

20世纪80年代初, 我国TDM逐渐兴起, 现已发展成为一个学科并广泛应用于临床, 为患者制定安全有效的个体化药物治疗方案提供了重要实验依据。目前, 国内已对抗癫痫药物^[2](卡马西平、丙戊酸钠等)、抗抑郁药^[3](氯丙嗪)、抗生素^[4](万

接受日期: 2020-04-20

*通讯作者: 蔡本志, 博士, 教授;

研究方向: 临床药学;

Tel: 0451-86605222; E-mail: caibenzhi@163.com

古霉素、替考拉宁等)、抗肿瘤药(甲氨蝶呤)、地高辛、茶碱以及免疫抑制剂(环孢素A、他克莫司)等众多治疗窗窄、不良反应大、个体差异明显的药物开展了TDM。此外,肿瘤靶向分子药物近年来大量上市^[5],由于这些靶向药物体内药动学过程复杂、易受患者遗传背景等因素影响^[6],因此酪氨酸激酶抑制剂类药物(伊马替尼等)^[7-9]、单克隆抗体药物(西妥昔单抗^[10]、阿达木单抗^[11]等)、雌激素受体类药物^[12-13]、依维莫司^[14-15]等药物的TDM方法研究受到越来越多的关注^[16]。

近年来,随着药物分析技术的发展,药物浓度的监测方法也在不断进步,一些新的色谱及免疫分析技术逐渐被应用于TDM领域。目前,用于药物浓度监测的色谱分析技术主要包括超高效液相色谱(UPLC)^[17]、液相色谱质谱联用(LC-MS)^[18]、超高效液相色谱质谱联用(UPLC-MS)^[19]和气相色谱联用(GC-MS)技术等,这些技术具有准确度高、选择性强、灵敏度高优点。当然,对于色谱法也存在国内检测室缺乏规范、统一的室内和室间质控标准等问题。与色谱法相比,免疫测定法具有简便、快速,不需要复杂的提取、衍生化等样品前处理过程等优点^[20]。这类技术目前主要包括酶联免疫、放射免疫和荧光免疫测定法等,它们已被广泛用于抗肿瘤药物^[21]、抗生素^[22]、抗心律失常药物^[23]和生物药物^[24]等的定量测定中。但免疫测定法适用的药物种类有限、监测结果易受交叉干扰。

随着现代精密医学方法的发展,开发快速的、适用于临床现场诊断的即时检测(point-of-care test, POCT)方法也是TDM的研发方向之一。目前,国内自主研发的POCT试剂盒可检测包括万古霉素、地高辛、甲氨蝶呤、霉酚酸和茶碱的血药浓度。此外,国内应用胶乳免疫比浊法开发了MyCare系列抗肿瘤药物血药浓度监测试剂盒,其原理是通过药物与纳米微粒中包被的抗体相结合生成具有一定浊度的免疫复合物,再使用常规的全自动生化仪检测溶液吸光度,进而定量药物浓度。目前MyCare系列试剂盒可检测5-氟尿嘧啶、紫杉醇和多西他赛等药物。近期,Ruppert等^[25]开发了一种智能手机读出系统,用于监测地高辛的血药浓度水平和中毒的诊断,该

系统使用一种常见的金纳米颗粒横向流动试验来测量人血清中的地高辛苷,用手机相机记录图片,通过图像记录和分析程序推算出地高辛的浓度,从而不需要借助其他分析仪器,是一种在临床即可完成检测的POCT技术。

1.2 基因导向的个体化治疗

药物基因组学的快速发展改变了传统的个体化医学模式,使以基因为导向的个体化给药成为临床治疗的新兴领域^[26]。近年来,随着基因检测不断发展,有越来越多的检测方法和可用于药物基因组学的研究,并逐渐应用于临床样本。

1.2.1 基因检测技术的研究进展 基因测序技术能够从血液或唾液中分析测定基因全序列,已从第1代测序(如:Sanger测序^[27]、焦磷酸测序^[28])、第2代测序(如:Illumina测序等)发展到当前的第3代测序技术(如:SMART测序、纳米孔单分子测序等)。在个体化治疗领域,目前基因测序技术主要应用于临床肿瘤个体化诊疗中,通过检测肿瘤患者KRAS、EGFR、BRCA1/2和TP53等基因突变^[29-30],协助制订肿瘤靶向药物的个体化治疗方案。此外,通过全基因组测序还可用于筛选与药物疗效和不良反应相关的基因多态性标志物,为个体化治疗提供依据^[31]。基因测序技术具有高通量、高灵敏度等优点,适合于全基因组测序及有大量样本的检测,但一般不用于临床少量特定单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)突变的检测,同时也存在仪器设备昂贵、检测成本高等不足。

荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术是利用荧光标记的DNA探针特异性地识别同源序列基因并可定量或定性分析的方法,后来演变为芯片杂交测序技术。该方法具有检测步骤简单、灵敏度高的特点,目前国内已有针对HER2、BCR/ABL、TOP2A等多种肿瘤相关基因的检测试剂盒上市。新一代数字荧光分子杂交技术是在FISH的基础上发展而来,用荧光素标记测序探针,利用荧光检测器完成对杂交染色结果和目标序列的直接检测。目前国内多家医院使用该方法对多种药物的相关基因进行检测,实现临床精准用药。该方法具有不易污染、操作简便、不需聚合酶链式反应

(polymerase chain reaction, PCR) 扩增、快速 (约 2~3 h) 等优点, 适合于医院实验室自行开展检测。

基因芯片技术又称 DNA 微阵列 (DNA microarray) 技术, 其是将寡核苷酸或 DNA 探针置于固体支持物表面, 通过与标记的样品杂交后分析得到基因分型。目前常用 SNP 分型的 DNA 芯片主要包括基于等位基因特异性杂交反应的 SNP 检测芯片和基于引物延伸反应的 SNP 芯片 2 类。基因芯片技术具有操作简单、灵敏度高、可高通量等优点, 但目前获批的检测基因和位点还比较有限。

除以上技术外, 还有一些先进的基因组学技术应用于个体化治疗研究和应用领域, 如基于 PCR 技术的检测方法, 如 Taqmen 探针法^[32]、分子信标法、扩增阻碍突变荧光定量 PCR 技术^[33]、高分辨率溶解曲线分析技术^[34], 以及 MassARRAY 核酸质谱系统^[28]、变性高效液相色谱分析和多重连接探针扩增技术等。

1.2.2 药物基因检测在临床个体化治疗中的应用 药物代谢酶的基因多态性是造成用药个体差异的重要因素。不同基因型代谢酶的代谢能力存在差异, 从而使不同个体血药浓度的高低不同, 最终导致药效和不良反应的改变。例如, 氯吡格雷 (CPG) 在体内主要经细胞色素 P450 2C19 (cytochrome P450 2C19, CYP2C19) 酶代谢后活化产生药效, CYP2C19 基因多态性与 CPG 药效密切相关^[35]。大量回顾性分析表明, 经 CPG 治疗的中间代谢型 (IMs) 和慢代谢型 (PMs) 患者, 发生心血管不良事件的风险更高^[36-38]。还有一些研究报道了超快代谢型 (UMs) 患者使用 CPG 发生出血风险更高^[39-40]。此外, 研究表明 CYP2C19 基因多态性对质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 的药动学、药效学也会产生影响^[41-42]。很多研究均建议根据 CYP2C19 基因的分型来制订奥美拉唑等 PPIs 的个体化给药剂量^[43-44]。但目前美国食品药品监督管理局 (FDA) 对药品说明书中并未提出根据 CYP2C19 基因型调整 PPIs 的给药剂量, 然而荷兰皇家药学会促进药物基因组学工作组已建议对于 UMs 型患者使用 PPIs 时可适当增加剂量^[45-46]。除以上药物外, CYP2C19 基因多态性还影响伏立康唑^[47-49]、美沙酮^[50]、阿米替林^[51]、西酞普兰^[52-53]、他莫昔芬^[54] 等多种药物的体内过程,

目前国内已有多家医院开展了上述药物的相关基因检测工作, 相信随着研究的不断深入, 证据级别的提升, 未来 CYP2C19 基因检测可能会更广泛地应用于 CPG、PPIs 等药物的精准个体化用药中, 将有更多的患者受益于此。

除药物代谢酶之外, 药物的转运体、受体蛋白等的基因多态性均可能影响药物疗效的发挥或毒性反应的产生, 因此根据转运体和受体的基因型来精准地选择合适的药物及明确适宜的个体剂量也是临床药物个体化治疗的发展方向之一。例如, 菲律宾患者应用卡马西平出现严重的 Stevens-Johnson 综合征/中毒性表皮坏死松解症与 HLA-B*57:01 血清型或 HLA-B*15:01 等位基因密切相关, 其可作为卡马西平用药前的遗传风险评估^[55]。

2 可用于药物个体化治疗的潜在新技术

个体化药物治疗的发展离不开评价药物体内过程、疗效及安全性的实验技术支撑, 特别是随着人工智能、材料学、影像学、生物学等学科与药学的交叉融合, 为医学药学的快速发展带来了新的契机。近年来, 在国内外学者努力下许多与药物个体化治疗相关的新的技术方法不断涌现, 未来有望应用于临床患者的个体化用药方案制定。

2.1 分子影像学技术

分子影像学概念于 1999 年提出, 是指综合运用影像学技术 [如正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography-computed tomography, PET/CT)]、分子成像探针等从细胞分子水平在体实时动态地监测疾病进展以及治疗疗效等的一门新兴学科。因其具有可在体显示、实时动态、全面直观等优点而发展迅速并被广泛应用。目前, 分子影像学技术已被用于药物的药动学研究方面。例如, PET/CT 结合 ¹⁸F 标记可在给药后连续观察 ¹⁸F 标记的化合物在动物体内各组织器官内的分布、代谢、排泄等过程, 已成为药物临床前研究的重要工具。EGFR 突变是影响非小细胞肺癌的药物治疗疗效的重要因素, 新近研究报道使用 ¹⁸F 对小分子示踪物进行标记后, 通过 PET 成像可在体实时地监测动物和人体上 EGFR 突变情况, 对非小细胞肺癌突变 EGFR 在

体成像与精准分型,进而评价靶向药物的剂量-效应关系,为个体化药物治疗提供重要依据^[56]。此外,也有研究显示可通过¹⁸F标记的示踪物结合PET/CT分析西妥昔单抗对鼻咽癌细胞系CNE-1的敏感性,进而评估放疗联合西妥昔单抗对鼻咽癌的早期疗效^[57]。因此,通过PET/CT影像结合分子探针有望在体、实时、无创观察药物在体内的分布与代谢,从而实现对药物剂量、疗效、毒性反应进行监测与判断,未来可用于临床药物的个体化治疗。

2.2 在体高通量药物筛选技术

高效、快速的药物筛选技术对于实现个体化药物治疗至关重要。体外高通量药物筛选模型和方法现已较多,但在真实病理生理环境中进行快速药物筛选的方法却很少。因此,在体药物快速筛选一直是精准医学和个体化药物治疗领域的一个难点。近期,研究人员将一种新型820 μm微型装置植入到活体肿瘤内部,植入的微型装置可释放药物进行在体多种抗肿瘤药物的药敏试验,通过对周围肿瘤组织微小样本和组织切片的分析,评估所释放不同药物的局部浓度和疗效;研究人员针对三阴乳腺癌患者对紫杉醇、阿霉素等药物的敏感性差异进行体内评价,从而为临床抗肿瘤药物的个体化应用提供较有力的实验依据^[58]。

2.3 个体化来源的细胞和类器官

患者来源的细胞、组织和类器官亦可作为体外疾病模型,用于快速药物筛选和个体化药物治疗方案设计,在个性化药物治疗中具有很好的应用价值^[59]。2006年Yamanaka提出“诱导性多能干细胞”(induced pluripotent stem cells, iPSCs)这一概念^[60]。Ito等^[61]研究进一步发现,人诱导性多能干细胞(hiPSCs)在体外可分化成神经元、心肌细胞(cardiomyocytes, CMs)等多种细胞,这种技术在体外疾病模型建立和针对性药物筛选等方面发挥了重要作用。例如,将基因突变引起的假肥大型肌营养不良(duchenne muscular dystrophy, DMD)患者的成体细胞重编程成为iPSCs,并定向诱导为CMs,这种CMs在体外也表现出钙稳态失衡和电生理异常。该DMD患者的iPSCs-CMs在给予β受体阻断剂普萘洛尔后电活动紊乱被明显抑制,提示普萘洛

尔可治疗DMD患者的心脏并发症^[62]。此外,个体化来源的iPSCs-CMs也被用于乳腺癌患者曲妥珠单抗(trastuzumab)相关心脏毒性的预测,应用其进行抗肿瘤药物心脏毒性个体风险的评估,具有积极意义^[63]。

3 展望

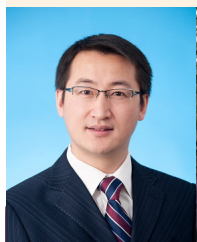
医疗大数据时代已经到来,现代医学技术快速发展且逐步成熟,相信未来TDM和药物基因组学等学科技术必将在更多药物的个体化治疗中发挥作用;同时随着人工智能、分子影像学、材料学等学科的有机结合为患者的个性化药物治疗开辟一条崭新的道路。然而,目前临床个体化治疗模式仍存在一些需要攻克的瓶颈问题:1)TDM及基因检测已在全国各地医疗机构越来越普及,但目前国内各地检测室所采用的检测手段、实验条件、操作流程、质控标准等均存在差异,因此为保证检测结果的准确性、不同检测室结果的同质性和可重复性,建立完善、健全、规范的室内室间质控标准是当前TDM及基因检测领域有待解决的问题。2)虽然临床可检测的TDM及基因检测的药物已涵盖许多种类,但随着研究的深入、临床个体化治疗需求的增加,检测的范围也在不断扩大,仍有大量的药物品种没有合适于临床应用的检测手段。此外,目前使用的方法也存在检测过程复杂、检测时间较长、对操作人员要求高等缺点。因此为满足临床个体化治疗的需求,加快研发新品种的检测试剂盒和试剂包,开发更合适于临床检测的新方法、新仪器,以及优化已有检测方法(如,简化生物样本前处理等检测过程、有效缩短检测时间)等均是该领域未来需要解决的问题。3)分子影像学可对靶器官、靶组织的药物浓度进行定量分析,但显像剂是否会影响体内的药物浓度尚未可知。因此,在临床药物个体化治疗方面尚有许多未解决的关键问题,如何针对特殊患者制定合理、有效的用药方案,还需要临床医生、药师、科研人员的共同努力与积极探索。尽可能地减轻患者的医疗经济负担、提高患者生存质量,进而推动精准医学领域的快速发展,实现医疗技术能力与社会经济效益的双赢。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. 10 facts on patient safety[EB/OL]. (2019-08-31)[2020-03-12]. https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/zh/.
- [2] Patsalos P N, Spencer E P, Berry D J. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 526-548.
- [3] Mercolini L, Grillo M, Bartoletti C, *et al*. Simultaneous analysis of classical neuroleptics, atypical antipsychotics and their metabolites in human plasma[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2007, 388(1): 235-243.
- [4] Mabilat C, Gros M F, Nicolau D, *et al*. Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019. Doi: 10.1007/s10096-019-03769-8.
- [5] Sawyers C. Targeted cancer therapy[J]. *Nature*, 2004, 432(7015): 294-287.
- [6] Widmer N, Bardin C, Chatelut E, *et al*. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two—targeted therapies[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(12): 2020-2036.
- [7] Koller D, Vaitsekhovich V, Mba C, *et al*. Effective quantification of 11 tyrosine kinase inhibitors and caffeine in human plasma by validated LC-MS/MS method with potent phospholipids clean-up procedure. Application to therapeutic drug monitoring[J]. *Talanta*, 2020, 208: 120450. Doi: 10.1016/j.talanta.2019.120450.
- [8] García-Ferrer M, Wojnicz A, Mejía G, *et al*. Utility of therapeutic drug monitoring of imatinib, nilotinib, and dasatinib in chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(12): 2558-2570.
- [9] Westerdijk K, Desai I M E, Steeghs N, *et al*. Imatinib, sunitinib and pazopanib: from flat-fixed dosing towards a pharmacokinetically guided personalized dose[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(2): 258-273.
- [10] Bai H, Yuan M, Wang X, *et al*. Development of a gold nanoparticle-functionalized surface plasmon resonance assay for the sensitive detection of monoclonal antibodies and its application in pharmacokinetics[J]. *Drug Metab Dispos*, 2019, 47(11): 1361-1367.
- [11] Willeman T, Jourdil J F, Gautier-Veyret E, *et al*. A multiplex liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantification of seven therapeutic monoclonal antibodies: application for adalimumab therapeutic drug monitoring in patients with Crohn's disease[J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1067: 63-70.
- [12] Helland T, Hagen K B, Haugstøyl M E, *et al*. Drug monitoring of tamoxifen metabolites predicts vaginal dryness and verifies a low discontinuation rate from the Norwegian Prescription database[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177(1): 185-195.
- [13] Sanchez-Spitzman A B, Swen J J, Dezentjé V O, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics of tamoxifen and endoxifen[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(6): 523-536.
- [14] Schniedewind B, Meyer E J, Christians U. Long-term performance of laboratory-developed LC-MS/MS tests and an FDA-approved immunoassay for the therapeutic drug monitoring of everolimus[J]. *Ther Drug Monit*, 2019. Doi: 10.1097/FTD.0000000000000706.
- [15] Strobbe G, Pannier D, Sakji I, *et al*. Advantages of everolimus therapeutic drug monitoring in oncology when drug-drug interaction is suspected: a case report[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020: 1078155220904761. Doi: 10.1177/1078155220904761.
- [16] Beumer J H. Without therapeutic drug monitoring, there is no personalized cancer care[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(3): 228-230.
- [17] Thorat S G, Chikhale R V, Tajne M R. Development and validation of HPLC and HPTLC methods for therapeutic drug monitoring of capecitabine in colorectal cancer patients[J]. *J Chromatogr Sci*, 2020, 57(10): 892-900.
- [18] Paal M, Zoller M, Schuster C, *et al*. Simultaneous quantification of cefepime, meropenem, ciprofloxacin, moxifloxacin, linezolid and piperacillin in human serum using an isotope-dilution HPLC-MS/MS method[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 152: 102-110.
- [19] LLopis B, Funck-Brentano C, Tissot N, *et al*. Development and validation of a UPLC-MS/MS method for simultaneous quantification of levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin and rifampicin in human plasma: application to the therapeutic drug monitoring in osteoarticular infections[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 183: 113137. Doi: 10.1016/j.jpba.2020.113137.
- [20] Dasgupta A, Krasowski M. *Therapeutic drug monitoring data: a concise guide*[M]. Cambridge: Academic Press, 2019.
- [21] Kozo D, Ross M W, Jarrah J, *et al*. Rapid homogeneous immunoassay to quantify gemcitabine in plasma for therapeutic drug monitoring[J]. *Ther Drug Monit*, 2017, 39(3): 235-242.
- [22] Fridlund J, Woksepp H, Schön T. A microbiological method for determining serum levels of broad spectrum β -lactam antibiotics in critically ill patients[J]. *J Microbiol Methods*, 2016, 129: 23-27.
- [23] Charfi R, Ben Sassi M, Gaies E, *et al*. Digoxin therapeutic drug

- monitoring: age influence and adverse events[J]. *Tunis Med*, 2020, 98(1): 35-40.
- [24] Bouquie R, Deslandes G, Bernáldez B N, *et al*. A fast LC-MS/MS assay for methotrexate monitoring in plasma: validation, comparison to FPIA and application in the setting of carboxypeptidase therapy[J]. *Anal Methods*, 2014, 6(1): 178-186.
- [25] Ruppert C, Phogat N, Laufer S, *et al*. A smart phone readout system for gold nanoparticle-based lateral flow assays: application to monitoring of digoxigenin[J]. *Mikrochim Acta*, 2019, 186(2): 119. Doi: 10.1007/s00604-018-3195-6.
- [26] Osanlou O, Pirmohamed M, Daly A K. Pharmacogenetics of adverse drug reactions[J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 83: 155-190.
- [27] Zhou J C, He F Z, Sun B, *et al*. Polytropic influence of TRIB3 rs2295490 genetic polymorphism on response to antihypertensive agents in patients with essential hypertension[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 236. Doi: 10.3389/fphar.2019.00236.
- [28] Liu J, Xu Z, Li Y, *et al*. Comparison between MassARRAY and pyrosequencing for *CYP2C19* and *ABCB1* gene variants of clopidogrel efficiency genotyping[J]. *Mol Membr Biol*, 2019, 35(1): 1-8.
- [29] Shiri I, Maleki H, Hajianfar G, *et al*. Next-generation radiogenomics sequencing for prediction of *EGFR* and *KRAS* mutation status in NSCLC patients using multimodal imaging and machine learning algorithms[J]. *Mol Imaging Biol*, 2020. Doi: 10.1007/s11307-020-01487-8.
- [30] Judkins T, Leclair B, Bowles K, *et al*. Development and analytical validation of a 25-gene next generation sequencing panel that includes the *BRCA1* and *BRCA2* genes to assess hereditary cancer risk[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 215. Doi: 10.1186/s12885-015-1224-y.
- [31] Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, *et al*. A genome-wide association study confirms *VKORC1*, *CYP2C9*, and *CYP4F2* as principal genetic determinants of warfarin dose[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(3): e1000433. Doi: 10.1371/journal.pgen.1000433.
- [32] Li Z, Wang C, Ji S, *et al*. The evolution of population pharmacokinetic model of oral phenytoin for early seizure prophylaxis post-craniotomy[J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(9): 756-764.
- [33] Mousavi S, Kohan L, Yavarianet M, *et al*. Pharmacogenetic variation of *SLC47A1* gene and metformin response in type2 diabetes patients[J]. *Mol Biol Res Commun*, 2017, 6(2): 91-94.
- [34] Chen C, Li S, Lu X, *et al*. High resolution melting method to detect single nucleotide polymorphism of *VKORC1* and *CYP2C9*[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(5): 2558-2564.
- [35] Melin K, Moon J Y, Qi Q, *et al*. Prevalence of pharmacogenomics variants affecting the efficacy of clopidogrel therapy in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos cohort[J]. *Pharmacogenomics*, 2019, 20(2): 75-83.
- [36] Shen D L, Wang B, Bai J, *et al*. Clinical value of *CYP2C19* genetic testing for guiding the antiplatelet therapy in a chinese population[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(3): 232-236.
- [37] Wallentin L, James S, Storey R F, *et al*. Effect of *CYP2C19* and *ABCB1* single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9749): 1320-1328.
- [38] Sorich M J, Rowland A, McKinnon R A, *et al*. *CYP2C19* genotype has a greater effect on adverse cardiovascular outcomes following percutaneous coronary intervention and in Asian populations treated with clopidogrel: a meta-analysis[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2014, 7(6): 895-902.
- [39] Shuldiner A R, O'Connell J R, Bliden K P, *et al*. Association of cytochrome P450 *2C19* genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy[J]. *JAMA*, 2009, 302(8): 849-857.
- [40] Sibbing D, Koch W, Gebhard D, *et al*. Cytochrome *2C19**17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement[J]. *Circulation*, 2010, 121(4): 512-518.
- [41] El Rouby N, Lima J J, Johnson J A. Proton pump inhibitors: from *CYP2C19* pharmacogenetics to precision medicine[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(4): 447-460.
- [42] Gawrońska-Szklarz B, Adamiak-Giera U, Wyska E, *et al*. *CYP2C19* polymorphism affects single-dose pharmacokinetics of oral pantoprazole in healthy volunteers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(9): 1267-1274.
- [43] Deshpande N, Sharanaya V, Ravi Kanth VV, *et al*. Rapid and ultra-rapid metabolizers with *CYP2C19**17 polymorphism do not respond to standard therapy with proton pump inhibitors[J]. *Meta Gene*, 2016, 9: 159-164.
- [44] Kuo C H, Lu C Y, Shih H Y, *et al*. *CYP2C19* polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16029-16036.
- [45] Dean L. Omeprazole therapy and *CYP2C19* genotype[M]//Pratt V M, McLeod H L, Rubinstein W S, *et al*. *Medical genetics summaries*. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, 2012: 267-272.

- [46] Dean L. Esomeprazole therapy and *CYP2C19* genotype[M]//Pratt V M, McLeod H L, Rubinstein W S, *et al. Medical genetics summaries*. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, 2012: 171-178.
- [47] Obeng A O, Egelund E F, Alsultan A, *et al. CYP2C19* polymorphisms and therapeutic drug monitoring of voriconazole: are we ready for clinical implementation of pharmacogenomics[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7): 703-718.
- [48] You H, Dong Y, Zou Y, *et al. Voriconazole* therapeutic drug monitoring: factors associated with supratherapeutic and subtherapeutic voriconazole concentrations[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2018, 56(5): 239-246.
- [49] Dolton M J, McLachlan A J. Voriconazole pharmacokinetics and exposure-response relationships: assessing the links between exposure, efficacy and toxicity[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(3): 183-193.
- [50] Wang S C, Ho I K, Tsou H H, *et al. Functional genetic polymorphisms in CYP2C19* gene in relation to cardiac side effects and treatment dose in a methadone maintenance cohort[J]. *OMICS*, 2013, 17(10): 519-526.
- [51] Hicks J K, Sangkhul K, Swen J J, *et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19* genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(1): 37-44.
- [52] Hicks J K, Bishop J R, Sangkuhl K, *et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19* genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 98(2): 127-134.
- [53] Mrazek D A, Biernacka J M, O'Kane D J, *et al. CYP2C19* variation and citalopram response[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21(1): 1-9.
- [54] de Vries Schultink A H M, Zwart W, Linn S C, *et al. Effects of pharmacogenetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tamoxifen*[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(8): 797-810.
- [55] Capule F, Tragulpiankit P, Mahasirimongkol S, *et al. Association of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with the HLA-B*57:01 serotype or HLA-B*15:01 allele in Filipino patients*[J]. *Pharmacogenomics J*, 2020. Doi: 10.1038/s41397-019-0143-8.
- [56] Sun X, Xiao Z, Chen G, *et al. A PET imaging approach for determining EGFR mutation status for improved lung cancer patient management*[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(431): eaan8840. Doi: 10.1126/scitranslmed.aan8840.
- [57] Gu B, Liu S, Sun Y, *et al. Predictive value of [¹⁸F]ML-10 PET/CT in early response evaluation of combination radiotherapy with cetuximab on nasopharyngeal carcinoma*[J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(3): 538-548.
- [58] Jonas O, Landry H M, Fuller J E, *et al. An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors*[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(284): 284ra57.
- [59] Li Y F, Gao Y, Liang B W, *et al. Patient-derived organoids of non-small cells lung cancer and their application for drug screening*[J]. *Neoplasia*, 2020, 67(2): 430-437.
- [60] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663-676.
- [61] Ito E, Miyagawa S, Takeda M, *et al. Tumorigenicity assay essential for facilitating safety studies of hiPSC-derived cardiomyocytes for clinical application*[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1881. Doi: 10.1038/s41598-018-38325-5.
- [62] Kamdar F, Das S, Gong W, *et al. Stem cell-derived cardiomyocytes and beta-adrenergic receptor blockade in Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy*[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(10): 1159-1174.
- [63] Kitani T, Ong S G, Lam C K, *et al. Human-induced pluripotent stem cell model of trastuzumab-induced cardiac dysfunction in patients with breast cancer*[J]. *Circulation*, 2019, 139(21): 2451-2465.



【专家介绍】蔡本志：教授，博士生导师。哈尔滨医科大学附属第二医院药学部主任，黑龙江省临床药理学药物研究所副所长，中俄医科大学联盟青年联盟副主席。担任中国药师协会治疗药物监测药师分会副主任委员、海医会医院药学专委会副主任委员、中国药理学会治疗药物监测专委会常委等学术兼职。承担国家重点研发计划、国家自然科学基金等 17 项课题。在国内外期刊上发表论文 80 余篇，其中以第一作者或通讯作者身份发表 SCI 收录论文 50 篇。荣获中国药理学会施维雅青年药理学工作者奖、中国药学会青年生物药物奖、全国心血管药理学学术会议优秀论文一等奖等荣誉。获教育部高校科技成果一等奖等 20 项科研奖励。担任 *Biomaterials*、*Theranostics*、*Antioxidants & Redox Signaling*、*Cell Death & Disease*、*Current Drug Design* 等 30 余个 SCI 杂志审稿人。