

菲沙基因组医学



心血管精准用药基因检测



精准医疗



精准用药



武汉菲沙基因组医学有限公司
Wuhan Frasergen Genomic Medicine Co.,Ltd.

地址：武汉市东湖高新技术开发区高新大道666号B8栋 邮编：430075
Building B8, 666 Gaoxin Road, East Lake High-tech Zone, Wuhan, China 430075
T:027- 87224696 F: 027-87224785 E: market@frasergen.com



1 公司介绍

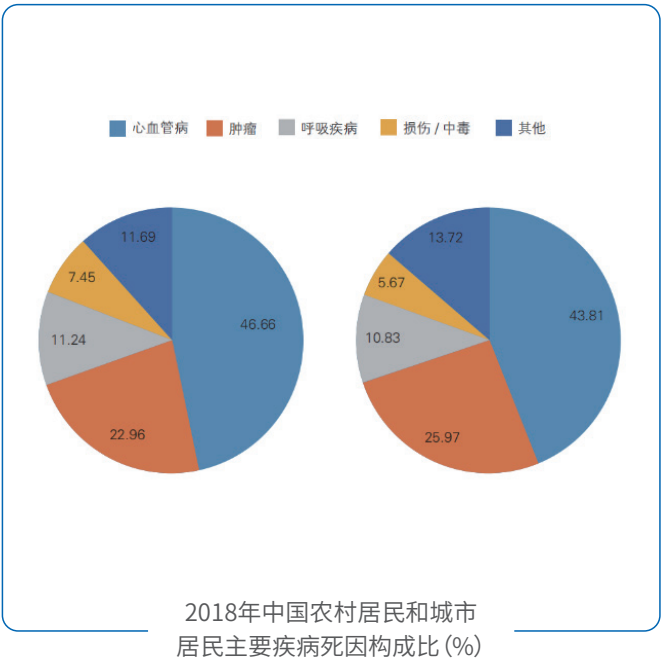
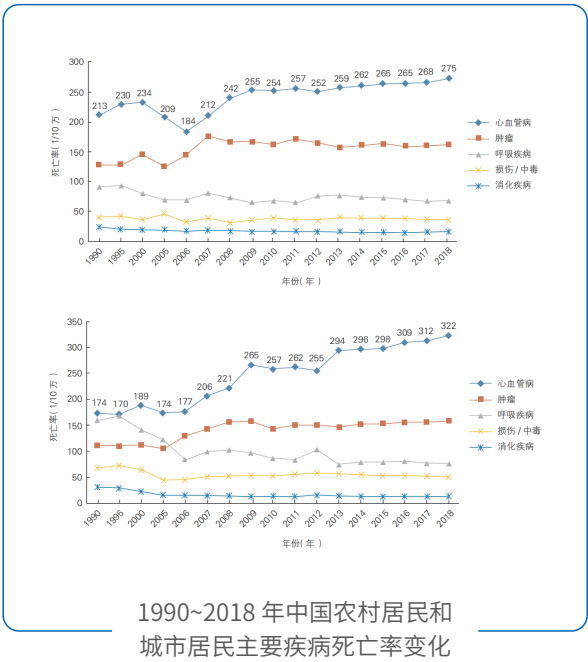
武汉菲沙基因组医学有限公司(简称菲沙医学)位于武汉国家生物产业基地—光谷生物城。公司致力于将创新性的高通量组学技术应用于医学科研和临床服务。通过在二/三代测序、表观多组学、单细胞时空组学以及生物信息学等技术领域的持续研发和创新,拥有多项发明专利和软件著作权,为国内外医学、科研机构和工业客户提供科研技术与临床检测服务。菲沙医学通过跟全国各大高校、医院以及科研院所在人类健康、疾病防治、基础医学等领域的广泛合作,相继在Cell、Nature、Science等国际知名期刊上发表成果。临床上通过企业自建第三方医学检验实验室、院企共建精准医学实验室以及IVD诊断试剂盒的研发,为医生和患者提供精准的心血管疾病和用药、肿瘤、遗传病和病原微生物等方面的临床基因检测服务,并已跟省内外多家大型三甲医院开展了临床检测和精准医学实验室共建方面的合作。

菲沙医学使命:基因组医学促进人类健康的发展

2 心血管疾病概况

《中国心血管健康与疾病报告2020》中指出中国心血管病(CVD)患病率及死亡率仍处于上升阶段。推算CVD现患人数3.30亿, 心血管病死亡率居首位,高于肿瘤及其他疾病, 心血管病死亡率居首位,高于肿瘤及其他疾病,占居民疾病死亡构成的40%以上。

《国家药品不良反应监测年度报告2021》中指出心血管系统用药不良反应在化学药品种排名第二, 占9.5%, 仅次于抗感染药。世界卫生组织(WHO) 预测, 2025年我国慢性病药物费用超过2500亿美元,其中约有50%属于无效支出。无效用药现状令人堪忧。



药物作用于人体的疗效、毒副作用、剂量以及代谢能力, 会因每个人的基因型不同产生差异, 传统用药模式“千人施以一药”模式已经无法满足日益递增的心血管患者的用药需求。所以以基因组学为基础的精准医学, 根据遗传信息因人施药, 可以满足个体化医疗需求。可以在合适的时间找到合适的药物, 节省医疗费用, 减轻药物的不良反应, 提高药物的疗效。

新的医学模式	旧的医学模式
个体化治疗, 根据分子诊断提出治疗方案	反复尝试, 不断摸索- “试误医学”

3 产品列表

产品名称	检测内容	检测方法	样本类型	报告周期	相关科室
心血管疾病精准用药综合版	与心血管疾病有关的60种药物所涉及的30个基因, 505个位点	NGS	口腔拭子	7个自然日	心内科 心外科 血液科 神经科 血管科 骨科等
氯吡格雷用药指导	CYP2C19*2*3*17分型检测	多重荧光PCR-毛细管电泳法	EDTA抗凝血/血卡	5个自然日	
阿司匹林用药指导	COX1 (1项)、GP1BA (1项)、LTC4S (1项)	多重荧光PCR-毛细管电泳法	EDTA抗凝血/血卡	5个自然日	
华法林用药指导	CYP2C9 (3项)、VKORC1 (1项)、CYP4F2 (1项)、GGCX (2项)	多重荧光PCR-毛细管电泳法	EDTA抗凝血/血卡	5个自然日	
溶栓类药物用药指导	氯吡格雷和阿司匹林和华法林用药基因分析 (13项)	多重荧光PCR-毛细管电泳法	EDTA抗凝血/血卡	5个自然日	
降压类药物用药指导	β受体阻断药、利尿剂、钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂 (ADRB1 (2项)、CYP2D6 (1项)、NPPA (1项)、CYP3A5 (1项)、ACE (1项)、CYP2C9 (2项)、AGTR1 (1项))	多重荧光PCR-毛细管电泳法	EDTA抗凝血/血卡	5个自然日	
降脂类药物用药指导	他汀类药物 (APOE388\526\SLCO1B1388\521位点分型检测)	多重荧光PCR-毛细管电泳法	EDTA抗凝血/血卡	5个自然日	
降糖类药物用药指导	双胍类、磺脲类、噻唑烷二酮类、氯茴苯酸类药 (OCT2 (1项)、CYP2C9 (1项)、PPARγ (1项)、SLCO1B1 (1项))	多重荧光PCR-毛细管电泳法	EDTA抗凝血/血卡	5个自然日	
“三高”用药管理 (全项)	包含高血压、高血糖、高血脂和溶栓4大项53种药的用药指导	NGS	EDTA抗凝血	10个自然日	
叶酸用药指导	抗高同型半胱氨酸血症 (MTHFR677\MTHF1298\MTR R66基因分型检测)	多重荧光PCR-毛细管电泳法	EDTA抗凝血/血卡	5个自然日	

4 检测优势



项目全
产品多样, 满足不同患者需求



采样方便
口腔拭子、血卡样本类型采样无创、方便, 在家即可采样



准确性高
多重荧光PCR毛细管电泳、NGS方法灵敏度高, 检测准确

5 检测流程



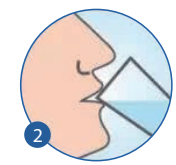
6 样本类型及运输要求

样本类型	样本要求	样本运输条件
口腔拭子	2根/人	常温运输
血卡	血痕≥ 2cm ²	常温运输
EDTA抗凝血	3-5mL	低温(≤8℃)冰袋运输

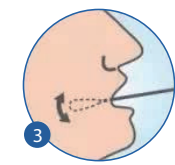
7 口腔拭子采集步骤



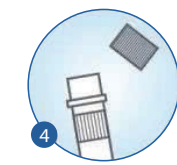
1 确认包装中应有2支采样器、2个贴有条码的小管。



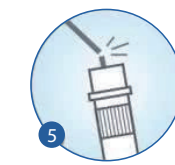
2 用清水洗漱口2-3次(漱口应充分, 否则样品会带有食物屑)。



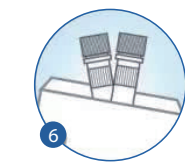
3 取一支采集器, 将棉棒部分置于口腔内壁, 上下刮拭20次以上, 力度以腮部微凸为准。



4 从采样袋中取出一个小管, 打开盖管。



5 将采集器头部伸入管中, 将采集管柄掰断, 使采集管头部落入小管中, 盖上管盖。



6 重复以上3-5步骤采集另一侧口腔内壁样本, 后寄送回实验室。

8 心血管疾病精准用药综合版产品介绍

心血管疾病精准用药综合版产品是基于CPIC、PharmGKB、FDA等数据库现有基因多态性对药物疗效及不良反应风险影响的相关研究, 结合受检者基因检测结果, 分析多态性位点的差异对药物反应的影响, 从而提示无效用药及不良反应风险, 为临床医师合理选择药物提供参考建议。本产品对心血管疾病及糖尿病相关的60种药物所涉及的38个基因的505个位点进行测序, 通过检测结果给出合理用药建议。

指导药物列表

抗高血压药
可乐定、卡维地洛、布新洛尔、阿替洛尔、美托洛尔、噻吗洛尔、氢氯噻嗪、氯噻酮、螺内酯、胍屈嗪、硝普钠、厄贝沙坦、氯沙坦、坎地沙坦、卡托普利、依那普利、贝那普利、福辛普利、赖诺普利、培哚普利、喹那普利、尼群地平、氨氯地平、地尔硫草、维拉帕米、叶酸
抗心率失常药
普萘洛尔、美托洛尔、奎尼丁、普鲁卡因胺、氟卡尼、普罗帕酮、胺碘酮
抗心绞痛药
硝酸甘油、硝酸异山梨酯、雷诺嗪、阿替洛尔、噻吗洛尔
抗心力衰竭药
奈必洛尔、卡维地洛、胍屈嗪
调脂及抗动脉粥样硬化药
瑞舒伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、西立伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀
抗血栓形成药
华法林、苯丙香豆素、醋硝香豆素、氯吡格雷、阿司匹林、替格瑞洛、利伐沙班、达比加群酯
降血糖药
格列苯脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、氯磺丙脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、二甲双胍

检测基因列表

ABCB1	ABCG2	ACE	ADRB1	AGTR1	ALDH2	APOE	ATM	CES1	CYP2C19
CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5	CYP4F2	F5	G6PD	GNB3	GP1BA	KCNE1
KCNJ11	KCNMB1	KIF6	LPA	LTC4S	MTHFR	MTRR	NAT2	NOS1AP	NPPA
PLCD3	PRKCA	PTGS1	PPARA	SLC22A2	SLCO1B1	VKORC1	YEATS4		

9 心血管疾病用药指导示例

抗血栓形成药-华法林

华法林是目前临床上应用最广泛的口服抗凝药物之一，被用于静脉血栓栓塞性疾病 (VTE) 的一级和二级预防、心房颤动 (房颤) 血栓栓塞的预防、瓣膜病、人工瓣膜置换术和心腔内血栓形成等。其不良反应主要为剂量过度导致的出血和剂量不足导致的血栓^[4]。

华法林的量效关系受遗传和环境因素影响。

影响华法林剂量的遗传因素主要包括药物代谢酶CYP2C9和药物靶点VKORC1 (药物转运体和药物作用靶点:参与药物体内处置)、华法林的先天性抵抗、凝血因子基因突变等。其中VKORC1和CYP2C9基因多态性是影响华法林用量个体差异最主要遗传因素。美国FDA于2010年批准修改华法林的产品说明书, 建议结合VKORC1和CYP2C9基因型考虑华法林的初始用药剂量^[1,2,3]。

其中, 基于VKORC1和CYP2C9联合基因型对华法林的初始用药剂量建议可参考下表:

表一: 根据VKORC1和CYP2C9联合基因型建议的华法林初始用药剂量 (mg)

VKORC1 (rs9923231)	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 mg	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg
AG	5-7 mg	3-4 mg	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg
AA	3-4 mg	3-4 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg	0.5-2 mg

基因多态性只能解释30%-60%的华法林个体差异。因此, 在使用华法林进行治疗时, 还需综合考虑患者的体表面积、肝肾功能及合并用药等因素来选择合适的剂量。而华法林治疗窗窄、剂量变异性大, 且药物、饮食、疾病状态均可改变华法林的药代动力学, 服用华法林的患者在加用或停用任何药物包括中药时应加强监测INR (2.0-3.0) ^[5]。

湘雅医院基于中国人群的华法林用药剂量计算公式: 华法林稳定剂量 D (mg/day) = [1.432+0.338 × (VKORC1 -1639AG) + 0.579 × (VKORC1 -1639GG) – 0.263 × (CYP2C9*1*3) – 0.852 × (CYP2C9*3*3) - 0.004 Age + 0.264 × BSA + 0.057 × AVR+0.065 × Sex + 0.085 × Smoking habit + 0.057 × Atrial fibrillation + 0.132 × Aspirin -0.0592 × Amiodarone] ²

参考文献

- [1]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)
- [2]药物基因组学知识库. (The Pharmacogenomics Knowledge Base, PharmGKB)
- [3]美国临床药理学联合执行会 (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)
- [4]中华医学会心血管病学分会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(1):76-82.
- [5]Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(3):397-404

调脂及抗动脉粥样硬化药-辛伐他汀

辛伐他汀 (Simvastatin) 是一类调脂及抗动脉粥样硬化药, 可用于高脂血症, 冠心病和脑卒中的防治, 药物不良反应为肝功能损害、横纹肌溶解等^[1]。

2014年更新的CPIC指南指出, SLCO1B1 c.521T>C的C等位基因 (包含在*5、*15和*17单倍型中) 与辛伐他汀药物的转运功能降低、药物清除率下降相关, 这种变化会显著增加他汀类药物相关肌肉损伤的严重程度 (表二) ^[2]。我国卫计委2015年发布的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南 (试行)》也指出, SLCO1B1 521T>C的多态性和包括辛伐他汀、阿托伐他汀和匹伐他汀在内的多种他汀药物引起的肌病相关^[3]。表三为《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南 (试行)》调脂及抗动脉粥样硬化药推荐的计量表。

表二: 基于SLCO1B1基因型指导他汀类用药

基因	基因分型	用药建议
SLCO1B1 (c.521T>C,c.388A>G)	*1a/*1a, *1a/*1b, *1b/*1b	肌病和横纹肌溶解症风险正常, 建议使用常规剂量的辛伐他汀
SLCO1B1 (c.521T>C,c.388A>G)	*1a/*5, *1a/*15, *1a/*17, *1b/*5, *1b/*15, *1b/*17	肌病和横纹肌溶解症风险增加, 建议减少辛伐他汀的使用剂量或换药 (如普伐他汀或瑞舒伐他汀)
SLCO1B1 (c.521T>C,c.388A>G)	*5/*5, *5/*15, *5/*17, *15/*15, *15/*17, *17/*17	肌病和横纹肌溶解症风险增加, 建议减少辛伐他汀的使用剂量或换药 (如普伐他汀或瑞舒伐他汀)

表三: SLCO1B1 521T>C 基因型与最大用药剂量的关系

药物	SLCO1B1 c.521TT (mg/天)	SLCO1B1 c.521TC (mg/天)	SLCO1B1 c.521CC (mg/天)	用药建议
辛伐他汀	80	40	20	5-80
匹伐他汀	4	2	1	1-4
阿托伐他汀	80	40	20	10-80

参考文献

- [1]金有豫. 中国国家处方集[M]. 人民军医出版社, 2010.
- [2]Ramsey LB, Johnson SG, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update. Clin Pharmacol Ther. 2014, 96(4): 423-8.
- [3]《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南 (试行)》