

· 药事管理 ·

## 药师在药物基因组学临床实践中的角色

傅翔, 李向荣 (控江医院药剂科, 上海 200093)

**[摘要]** 药物基因组学的临床实践推动着精准医学的发展。笔者从一名药师的角度, 分析药师在药物基因组学临床应用中的主导作用和具体职责, 并从国外现阶段的应用实例中探讨药师所面临的挑战和相应对策, 为药师今后开展相关服务和实践提供参考。

**[关键词]** 药物基因组学; 药师

**[中图分类号]** R96 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2017)06-0569-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.06.022

## The role of pharmacist in clinical pharmacogenomics

FU Xiang, LI Xiangrong (Department of Pharmacy, Kongjiang Hospital, Shanghai 200093, China)

**[Abstract]** The clinical practice of pharmacogenomics promotes the development of precision medicine. From the perspective of a pharmacist, the author analyzed the leading roles and specific responsibilities of pharmacists in pharmacogenomics, discussed the challenges to incorporate pharmacogenomics into patient cares and provided reference for the domestic pharmacists to carry out pharmacogenomics services in the future.

**[Key words]** pharmacogenomics; pharmacists

人类基因组计划的完成是具有里程碑意义的科学成就之一。经过13年的探索, 该计划对人类基因组的30亿碱基对进行了测序, 推动了生物医学研究的发展, 也颠覆了人们对健康和疾病的理解。从药学角度而言, 基因组计划帮助人们解开了一直困扰临床的不同患者对相同药物治疗结果迥异的困惑, 并使更多的目光聚集到药物基因组学的临床应用上, 即利用遗传信息帮助医生选择合适的药物及剂量, 达到药效最大化和毒性最小化。在此过程中, 作为具备药学专业知识的药师, 势必成为运用药物基因组学理论和方法指导临床合理用药的关键角色。

### 1 药物基因组学——精准医学的重要组成

对药物和基因的研究可以追溯到20世纪早期, Archibald提出药物作用的差异可能是由遗传变异造成的<sup>[1]</sup>, 并以“先天性代谢差错”这样的术语描述由于缺陷酶引起内源或外源性作用物质堆积所导致的临床作用, 比如胆碱酯酶缺乏引起患者琥珀酰胆碱诱导型麻痹<sup>[2]</sup>。随后的遗传学研究发现, 尽管存在人种的差异, 构成染色体的30亿碱基对中, 大约

有2400万碱基对序列存在差异; 这些差异可能是单碱基水平的单核苷酸多态性(SNPs), 或是多核苷酸中DNA片段的插入、缺失以及DNA序列的重新排列<sup>[3]</sup>。个体的基因型差异, 引起基因介导的产物酶的不同表现, 对药物的药动学(吸收、分布、代谢和清除)和药效学(浓度、部位、后效)特征产生影响<sup>[4]</sup>。

药物基因组学(pharmacogenetics)主要研究单基因对药物作用的影响, 例如CYP2C19基因型差异对氯吡格雷代谢成活性产物的影响; 药物基因组学(pharmacogenomics)涉及多基因差异引起患者治疗结果的区别。两者其实只有微小的差异, 因此在本文中并不严格区分。精准医学(precision medicine)又称个体化医学(personalized medicine), 是利用个体的基因档案指导疾病预防、诊断和治疗等决策的新兴的医学实践<sup>[5]</sup>。药物基因组学是精准医学的重要组成, 通过分析基因-药物相互作用, 提供个体基因如何影响药效和药代的相关信息。因此, 临床上可以通过药物基因组学检测, 掌握患者的遗传信息, 帮助医生选择合适的药物和剂量, 减少不理想的临床结果、不必要的治疗周期和治疗费用, 提高患者的用药安全性和依从性<sup>[6]</sup>。美国政府在2015年宣布了“精准医疗计划”<sup>[7]</sup>, 对患者而言, 药物基因组学的临床应用可能是对个体化精准医疗的首次体验。

**[作者简介]** 傅翔, 博士, 副主任药师, Email: fqj2000@hotmail.com

## 2 药师在药物基因组学临床实践中的角色定位及能力要求

评估患者个体指标(例如过敏、禁忌、肝肾功能等),指导合理用药是药师的基本职能。随着越来越多的证据支持药物基因检测可以促进安全、有效、经济地用药,药师的职能也应合理延伸,增加对患者药物基因组特征考虑的内容。2015年4月,美国医院药师学会(ASHP)发布了关于临床实施药物基因组学中药师职责的声明,作为专业协会确认了药师在该领域中的重要性及潜力<sup>[8]</sup>。该声明表示,临床药物基因组学测试是药物安全综合策略的一部分;药师应在药物基因组学临床应用与患者医疗护理中掌

握基本技能,承担基本责任,发挥主导地位。药师应具备包括基本概念、基因与疾病、药物基因组学/药物基因组学以及道德、法律和社会影响等方面的相关基本技能<sup>[9]</sup>,详见表1。

## 3 药物基因组学临床实践中药师应承担的具体职责

正如医院即使配备了感染性疾病的专职临床药师,其他药师还是能以各种方式参与感染性疾病的药物治疗,药物基因组学临床实践同样如此。笔者列举了药师在药物基因组学临床应用中的具体职责,可以分为全体药师需承担的基本职责和专家级药师承担的高级职责两部分,详见表2。

表1 药物基因组学临床实践中药师的基本技能

遗传基本概念	基因与疾病	药物基因(组)学	伦理、法律和社会影响
①对基因/基因组概念和命名的理解; ②认识行为、社会和环境因素对遗传基因在疾病表现的影响; ③确定有助于改进预防、诊断和治疗策略的药物和疾病相关的基因变异,以及不同的测试方法; ④利用家族史(至少三代)评估疾病倾向和药物治疗选择	①了解(描述)遗传因素在维持健康和预防疾病中的作用; ②评估疾病临床诊断与疾病遗传倾向鉴别之间的差异(遗传变异与疾病表现不严格相关); ③了解(论证)药物基因组测试也可能揭示某些特定的遗传疾病倾向	①论证和了解各种蛋白质遗传变异(包括药物转运蛋白、代谢酶、直接蛋白质靶体、信号转导蛋白等)如何影响有关药动学和药效学及对药物的反应; ②了解(识别)种族因素对基因多态性及多态性与药物反应关联的作用(或缺失); ③基于循证医学,了解综合药物基因组测试相关信息和药物治疗选择指导原则的可用性	①认识药物基因组信息,尤其是与疾病易感性相关的基因组测试对个人、家庭和社会潜在的生理和(或)心理益处、局限和风险; ②了解在获取详细的患者基因组信息中保持私密性和提高安全性的相关责任; ③开展基因组/药物基因组学测试结果的患者咨询,具备对文化和道德背景的了解; ④让患者和人群了解与药物基因组测试和解释工作相关的成本、效益和支付计划; ⑤确定需要将患者转交给基因学专家或遗传咨询师诊治

表2 药师在药物基因组学实践中的职责

基本职责	高级职责
①倡导合理、常规的药物基因组检测,设计相关的工作流程; ②建议并安排药物基因组的检测; ③根据患者药物基因组档案以及药动学、药效学特征,综合考虑并发症、药物、人口学、实验室数据等其他因素,设计和优化药物治疗方案; ④开展基因检测应用原则、适用指征、成本效果评价 <sup>[10]</sup> 的教育; ⑤将药物基因组特异性治疗建议传达给医疗保健团队,登记患者健康记录 <sup>[11]</sup>	①开发基于药物基因组研究的临床决策支持工具; ②制作关于药物基因组检测对于健康长远意义的宣教材料; ③制订实施临床药物基因组服务和结果传递的机构指导原则和工作流程; ④建立可修订(基于学科进展)的报告机制,涵盖患者在医疗机构内、外的不同阶段; ⑤开发记录药物基因组学对患者临床结果和经济效益改善的流程; ⑥担任临床药物基因组学专家的顾问; ⑦评估临床药物基因组检测是否为药物治疗不可分割的部分; ⑧鼓励健康保险计划对基因测试和药师解释工作的偿付; ⑨为药师和其他专业人员制订并规划药物基因组特异性的高级培训机会; ⑩设计和进行药物基因组学研究,发表有关研究论文,积极促进相应知识体系的发展

## 4 药师主导药物基因组临床应用实例

据文献报道<sup>[12]</sup>,老年患者因药物不良事件导致急诊入院最多的5类药物为华法林、胰岛素、口服抗血小板药物、糖尿病药物和阿片类止痛药。目前,除了胰岛素,相关研究已经基本明确了药物基因组学差异对这几类药物剂量、安全性的影响。但截至2015年,只有不到10%的美国医疗机构开展了药物基因组检测。据ASHP基金会预测,5年内,美国大部分地区将会正式出台医疗机构药物基因组临床实践

规划<sup>[13]</sup>。

美国田纳西州 St. Jude 儿童研究医院药学部设计并实施了由药师管理的结合治疗药物监测(TDM)临床药物基因组学服务。2009年,这家60张床位的儿童医学研究中心进行了136项临床药物基因组测试,包括66项 *TPMT*、65项 *CYP2D6* 和5项 *UGT1A1* 基因检测。其中, *TPMT* 催化硫唑嘌呤、巯嘌呤和硫鸟嘌呤的S-甲基化; *UGT1A1* 是参与伊立替康灭活的多态性基因; *CYP2D6* 基因涉及可待因、他莫昔芬,以及抗焦虑药、精神安定药和三

环类抗抑郁药的药物代谢转化。测试结果首先报告给药师,由药师开展评估和咨询,包括对治疗结果和任何指示性建议的解释。此项服务得到了临床医生的积极反馈<sup>[14]</sup>。与传统 TDM 相比,基因检测的优点包括:不需要考虑药物剂量或患者依从性来解释结果;一般无需抽血取样;结果适用于多种药物且在个体一生中不发生改变,也不受其他相互作用的药物或疾病的影响。

除了医疗机构,社区药房、健康管理机构和医药企业也着手采取行动,将药物基因组学整合到实践中。社区药房和门诊的药师对于改善患者的用药依从性起重要作用,药物基因组检测可以帮助患者更好地理解药物可能产生的功效和副作用,提高其依从性,耐心参与到药物治疗这一过程中。一项通过基因测试预测冠心病风险的研究中,评估患者对他汀类药物治疗的依从性,结果表明将药物基因信息传达给患者,可显著改善患者的依从性<sup>[15]</sup>。区域连锁药房 Kerr drug 与北卡罗来纳大学合作,着手对 *CYP2C19* 基因进行检测,考察药物基因组学检测服务的接受程度、可扩展性和有效性<sup>[16]</sup>。北卡罗来纳州 Charlotte Rx Clinic 社区药房开展药师主导的药物基因组学和药物治疗管理(MTM)计划<sup>[17]</sup>,明确了药师与患者互动的各个环节。药师在此过程中的作用是向患者解释有关遗传的基因检测结果,对当时和将来的药物治疗起到积极作用。这些实践都表明社区药师可以在开展药物基因组学实践、服务患者的过程中发挥重要作用。

## 5 药物基因组学临床实践面临的困难

**5.1 专业知识待拓展** 药师在以往的教育和培训中只是接触到有限的遗传学原理,大多数药师缺乏开展药物基因组学实践的信心和知识;目前药物基因组学的重要性已逐渐受到重视,但当前大多数药学院的资源,无论广度还是深度,都难以满足临床需要。ASHP 的声明明确反映了对该专业的期望,这将会直接影响到药学专业学生的教育规划。美国药学院协会和药学教育认证委员会已制定了相关课程标准<sup>[18]</sup>,美国药学院协会(AACP)代表于2008年通过了一项决议,鼓励将生物技术和个体化医学知识纳入其药学课程。

**5.2 各类资源待整合** 将药物基因组学结合临床还需要整合各方资源:如医师、药师、临床检验师、信息工程师和管理人员组成的多学科团队;以及包含药物基因组测试预约、结果、临床决策支持、计费、电子病历和信息系统等;基因检测费用的偿付还需

要引入合格的第三方付款人。只有各种支持到位,才能构建起整合药物基因组学临床实践的基础结构。美国的精准医疗计划由政府推动,随着技术和设施的发展,潜在的利益已经开始具备吸引力,将有助于弥补资源缺口。随着检测技术的进步,基因检测的成本也大幅降低,这将有助于将其纳入各种支付计划,覆盖更多的药物基因配对。

**5.3 循证建议待规范** 针对具有特定药物基因配对的循证建议还在完善中,该工作目前主要由美国临床药物遗传学实施联盟(CPIC)推动。CPIC 成立于2009年底,旨在帮助支持将药物基因组学知识转化为临床的广泛实践<sup>[19]</sup>。CPIC 制定的临床指南可以通过药物基因组学知识库网站(Pharm GKB)获得<sup>[20]</sup>。FDA 也已批准在160多种处方药物的标签上给出基因检测提示,为具有特殊基因变异人群提供信息<sup>[21]</sup>,分别是要求(required)、推荐(recommended)、可操作(actionable)和告知性(informative)。例如,要求进行药物基因组学检测的药物包括西妥昔单抗、曲妥珠单抗、马拉韦罗(selzentry)和达沙替尼等;推荐进行药物基因检测的药物有阿巴卡韦(ziagen)、硫唑嘌呤和氯吡格雷等。

**5.4 道德和法律风险待消除** 从伦理学的角度出发,药物基因检测的推广将进一步引发公众对医疗保健资源配给不公和现有人群健康差距扩大的担忧。尤其对于贫困人口,基因检测费用可能将阻碍其应用。基于基因检测的结果还存在人群歧视和隐私侵犯的潜在危险。药师应认识到患者对于隐私问题的担忧和困扰,通过充分解释,消除他们的顾虑。例如,告知患者遗传信息受到健康保险转移和问责法案(HIPAA)的严格保护;遗传信息不歧视法(GINA)可使患者免受保险和就业的歧视。

## 6 结语

国内近年来药物基因组学的研究主要围绕相关基因进行检测方法的开发、实验室建设、临床病例收集等,较少的研究报道了临床药师参与特殊药物基因对比,如华法林个体化抗凝中 *CYP2C9* 和 *VKORC11* 基因<sup>[22]</sup>,抗血小板治疗中氯吡格雷代谢相关的 *CYP2C19* 基因<sup>[23,24]</sup> 的检测。总体而言,国内的药物基因组临床应用还处于起步阶段,缺乏临床研究、数据分析和质量控制的标准化评价体系以及针对我国人群药物基因检测的目录和精准用药方案。在推动临床药学发展实践的过程中,药师必须意识到,作为一种趋势,临床药物基因组应用必将与药物治疗密不可分;药师必须对自身的角色定位有

深刻认识,积累知识和经验,勇于承担责任,推动以患者为中心的个体化医疗逐步实现。

## 【参考文献】

- [1] Archibald EG. Inborn Errors of Metabolism [M]. London: Oxford University Press, 2013;17.
- [2] Roden DM, Wilke RA, Kroemer HK, *et al.* Pharmacogenomics: the genetics of variable drug responses [J]. *Circulation*, 2011, 123(15):1661-1670.
- [3] Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine-an updated primer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(21):2001-2011.
- [4] Beier MT, Panchapagesan M, Carman LE. Pharmacogenetics: has the time come for pharmacists to embrace and implement the science [J]. *Consult Pharm*, 2013, 28(11):696-711.
- [5] U.S. National Library of medicine. Genetics home reference: the library [EB/OL]. [2014-02-25]. <http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=personalizedmedicine>.
- [6] Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, *et al.* Pharmacogenetics: from bench to byte-an update of guidelines [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(5):662-673.
- [7] O'Connor SK, Ferreri SP, Michaels NM, *et al.* Exploratory planning and implementation of a pilot pharmacogenetic program in a community pharmacy [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(8):955-962.
- [8] ASHP statement on the pharmacist's role in clinical pharmacogenomics [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72(7):579-581.
- [9] Genetics/genomics competency map for pharmacists [EB/OL]. [2015-08-20]. <http://g-2-c-2.org/competency/pharmacist>.
- [10] Ferro WG, Kuo GM, Jenkins JF, *et al.* Pharmacist education in the era of genomic medicine [J]. *J Am Pharm Assoc* (2003), 2012, 52(5):e113-e121.
- [11] Hicks JK, Crews KR, Hoffman JM, *et al.* A clinician-driven automated system for integration of pharmacogenetic interpretations into an electronic medical record [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(5):563-566.
- [12] Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, *et al.* Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(21):2002-2012.
- [13] American society of health-system pharmacists. ASHP policy positions 1982 - 2013 [EB/OL]. <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/policypositiononly2013.aspx>.
- [14] Crews KR, Cross SJ, McCormick JN, *et al.* Development and implementation of a pharmacist-managed clinical pharmacogenetics service [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2011, 68(2):143-150.
- [15] Charland SL, Agatep BC, Herrera V, *et al.* Providing patients with pharmacogenetic test results affects adherence to statin therapy: results of the additional KIF6 risk offers better adherence to statins (AKROBATS) trial [J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 14(3):272-280.
- [16] Kisor DF, Bright DR, Conaway M, *et al.* Pharmacogenetics in the community pharmacy: thienopyridine selection post-coronary artery stent placement [J]. *J Pharm Pract*, 2014, 27(4):416-419.
- [17] Pharmacists' role in pharmacogenomics increasing in an age of precision medicine [EB/OL]. [2016-08-03]. [http://www.pharmacytoday.org/article/S1042-0991\(16\)30528-X/full-text](http://www.pharmacytoday.org/article/S1042-0991(16)30528-X/full-text).
- [18] Shin J, Kayser SR, Langa TY. Pharmacogenetics: from discovery to patient care [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66(7):625-637.
- [19] Relling MV, Klein TE. CPIC: clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(3):464-467.
- [20] Pharmacogenomics knowledge base. Drug labels [EB/OL]. <http://www.pharmgkb.org/view/drug-labels.do>
- [21] Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling [EB/OL]. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>
- [22] 徐婵娟,徐玉萍,王春松,等.临床药师参与1例华法林个体化抗凝中基因型检测的临床实践 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(9):1256-1258.
- [23] 刘洪涛,连玉菲,庞国勋,等.临床药师参与1例老年心血管病患者的个体化抗血小板治疗实践 [J]. *药学与临床研究*, 2016, 24(2):170-171.
- [24] 魏安华,顾智淳,李娟,等.3例氯吡格雷抵抗患者的药学监护 [J]. *医药导报*, 2015, 34(12):1668-1670.

[收稿日期] 2017-05-10 [修回日期] 2017-06-19

[本文编辑] 李睿旻