

Analysis of the Impact of Drug-Metabolizing Enzyme Gene Polymorphisms on Personalized Therapeutic Regimen

Yuchu Chen Shao Wu*

Hengqin Hospital (Central Hospital of Guangdong-Hong Kong-Macao In-depth Cooperation Zone), First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Zhuhai, Guangdong, 519000, China

Abstract

Variations in drug-metabolizing enzyme activity significantly influence drug metabolism rates, blood concentration, and therapeutic efficacy, constituting a crucial genetic factor underlying individualized drug responses. Failure to identify these genetic polymorphisms may result in suboptimal treatment outcomes or aggravated toxic side effects, making personalized medication based on genetic information a vital pathway for precision medicine. This study investigates the effects of genetic variations in key metabolic enzymes such as CYP450 and UGT on cardiovascular drugs, antidepressants, anticoagulants, and anticancer chemotherapy agents, while highlighting the value of metabolic phenotype classification in dosage adjustment. The paper also addresses clinical implementation barriers including high genetic testing costs, inconsistent interpretation standards, and insufficient evidence frameworks. Proposed strategies encompass establishing standardized testing protocols, building population-specific genetic databases, and enhancing multicenter evidence-based research to support personalized medication practices.

Keywords

drug-metabolizing enzymes; genetic polymorphism; individualized drug administration; drug metabolism

药物代谢酶基因多态性对个体化给药方案影响的分析

陈煜初 吴韶*

广州医科大学附属第一医院横琴医院（横琴粤澳深度合作区中心医院），中国·广东·珠海 519000

摘要

药物代谢酶活性差异可显著影响药物的代谢速度、血药浓度与疗效，是造成个体用药反应差异的重要遗传因素。药物代谢酶基因多态性若未被识别，可能导致疗效不足或毒副作用加重，因而基于基因信息的个体化给药成为精准医疗的重要路径。本文从CYP450、UGT等关键代谢酶的遗传变异入手，分析其对心血管药物、抗抑郁药、抗凝药及肿瘤化疗药物代谢反应的影响，阐述代谢表型分型在剂量调整中的价值。同时，指出基因检测成本、结果解读标准不统一及证据体系不足等临床推广障碍，并提出健全检测规范、构建人群基因数据库和加强多中心循证研究等策略，以为个体化给药实践提供支持。

关键词

药物代谢酶；基因多态性；个体化给药；药物代谢

1 引言

临床实践中，同一种药物在不同患者身上可能呈现截然不同的疗效与不良反应，这一现象长期以来被认为与年龄、体重、肝肾功能状况、饮食与生活方式等外在因素有关。然而，随着药理基因组学研究不断深入，遗传因素在个体用药差异中的核心作用逐渐得到确认，其中以药物代谢酶基因多态性最具代表性。药物代谢酶在药物体内的吸收、分布、代谢以及排泄过程中发挥直接作用，基因序列的变异会导致

酶活性的增强、减弱或缺失，使药物代谢速度发生显著改变，从而影响有效血药浓度维持。代谢过快者可能因药物清除迅速而疗效不足，而代谢缓慢者则可能因药物蓄积导致毒副作用甚至严重不良事件。因此，基于代谢酶基因信息进行个体化给药，可直接提升治疗精准度，减少试探性调药过程，优化用药安全性与成本效益。然而，目前个体化用药在临床的普及仍受到基因检测费用较高、检测与解读标准不统一、医务人员用药基因知识储备不足等问题影响。为促进其推广，有必要加强基因检测规范化、建立人群基因数据库、推动循证研究与临床医生教育，从而推动个体化给药在医疗体系中常态化落地。

【作者简介】陈煜初（1984-），男，中国广东人，本科，主管药师，从事药学研究。

【通讯作者】吴韶（1973-），女，中国广东湛江人，本科，副主任药师，从事药学专业研究。

2 药物代谢酶基因多态性的生物学基础

2.1 药物代谢酶在体内的功能与分类

药物进入机体后需经生物转化方可被排除或发挥活性，肝脏是核心场所。I相代谢以氧化、还原、水解为主，由CYP450家族等催化，改变药物极性与反应活性；II相代谢多为结合反应，如葡萄糖醛酸化、硫酸化、乙酰化，由UGT、SULT、NAT、GST等完成，显著提高水溶性及排泄速率^[1]。两类反应既可串联也可并联，受年龄、肝肾功能、药物相互作用与遗传背景共同调控。不同个体酶表达量与催化效率差异，导致血药浓度-时间曲线、暴露量(AUC)与半衰期存在显著变异，是个体化给药设计与治疗药物监测的生物学基础。

2.2 基因多态性对酶活性的影响机制

代谢酶基因的单核苷酸变异、拷贝数变异与剪接变体可改变转录水平、蛋白稳定性与底物亲和性，进而表现为活性增强、降低或缺失。以CYP2D6为例，基因缺失导致功能缺陷，扩增产生超快代谢表型；错义突变可能降低V_{max}或提高K_m，改变代谢清除率与活性代谢产物比例。CYP2C9、CYP2C19、CYP3A5等亦存在功能变异，影响抗凝药、抗血小板药、免疫抑制剂的有效性与安全性。表型后果在临床上体现为起始剂量需求、稳态达成时间与不良反应风险的系统性差异，需与血药浓度监测和临床结局联合判读。

2.3 人群差异与种族遗传背景影响

代谢酶多态性在族群间分布不均，决定了群体层面的药物反应差异。CYP2C19低功能等位基因在东亚人群更常见，氯吡格雷活化不足与高血栓事件风险因而更突出；CYP3A5I在非洲裔频率较高，影响他克莫司清除率与目标谷浓度达成；UGT1A128在欧洲裔较多见，关联伊立替康相关毒性。除遗传差异外，饮食、共用药物、肝肾功能与环境暴露亦会放大或掩盖基因效应。临床方案应依据在地人群频率、真实世界结局与指南证据进行区域化调整，避免以单一剂量标准适用于不同族群，提升疗效并降低不良事件。

3 主要药物代谢酶基因多态性对药物代谢的影响

3.1 CYP450酶系与常用药物代谢反应差异

CYP450酶系承担多数小分子药物的一期氧化反应，其中CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19与CYP3A家族对临床给药影响显著。不同基因型导致酶活性差异，直接改变活性代谢产物的生成速率与暴露水平。以CYP2D6为例，代谢缓慢表型在使用可待因、曲马多时更易出现阿片相关不良反应；超快表型则因转化过快而镇痛不足。CYP2C19低活性携带者对氯吡格雷生物活化受限，心血管事件风险升高；CYP2C9变异可显著影响华法林清除，使相同剂量下凝血功能波动加大。CYP3A4/5多态性与他汀类、钙拮抗剂等药物

暴露相关，对药物相互作用敏感度亦随之改变^[2]。识别上述差异并在处方层面进行剂量与药物选择的前移调整，是降低不良反应、提升疗效的一条关键路径。

3.2 UGT及其他II相酶系统的代谢差异

II相代谢通过葡萄糖醛酸化、硫酸化、乙酰化等反应提高药物水溶性并促进排泄。UGT家族在多药种代谢中居核心地位，UGT1A1*28、*6等等位基因降低酶活，伊立替康SN-38葡萄糖醛酸化受阻，毒性事件(腹泻、骨髓抑制)显著增加，需要起始减量或采用分层给药。UGT2B7变异与丙戊酸、吗啡代谢差异相关，临床监测可减少嗜睡与肝毒性。除UGT外，NAT2决定异烟肼乙酰化速率，慢乙酰化者更易发生外周神经炎与肝损伤；TPMT/NUDT15影响硫唑嘌呤类代谢，低活性型需大幅减量以避免严重骨髓抑制。II相多态性常与I相差异叠加，形成暴露与毒性放大的“协同效应”，因此在复杂方案中应联合评估关键酶位点，辅以血药浓度监测以稳控个体风险。

3.3 代谢表型的临床分类与评估方法

基于功能变异与体内暴露水平，患者可分为代谢缓慢(PM)、中间(IM)、正常(NM)与超快(UM)表型。临床评估路径宜采用“三联证据”框架：基因型检测界定潜在酶活性区间；群体药动学模型或表型探针药物试验估计个体代谢能力；治疗早期以治疗药物监测(TDM)与临床结局共同校准剂量与给药间隔。对于治疗窗窄、毒性强或相互作用复杂的药物，可建立“基因型-初始剂量-暴露目标-不良反应阈值”的处方算法，并在处方集层面固化决策节点。多基因位点合成评分、临床变量(年龄、肝肾功能、并用药)与机器学习模型的联合应用，可在真实世界环境下提升剂量预测的稳定性与可迁移性，形成可复制的个体化给药策略。

4 药物代谢酶基因多态性在个体化给药中的应用实践

4.1 心血管疾病药物中的应用

心血管疾病药物对药物代谢酶基因多态性极其敏感，个体差异对治疗效果具有直接影响。氯吡格雷需经CYP2C19代谢转化为活性产物，CYP2C19*2、*3等低活性基因携带者因代谢能力受限，药物抑制血小板聚集的效果显著降低，从而增加心梗、支架内血栓等不良事件风险。对于此类人群，可选用不依赖CYP2C19代谢的替格瑞洛或普拉格雷以改善疗效。华法林的代谢同样受CYP2C9和VKORC1基因变异影响，CYP2C9低活性型个体清除能力较弱，易在常规剂量下出现严重出血；而VKORC1基因影响凝血酶复合物敏感性，其不同基因型的患者需进行差异化剂量设定。通过术前或用药前基因检测并结合INR监测，可显著提升治疗安全性与疗效一致性。

4.2 精神科药物个体化给药模式形成

精神科药物中多种抗抑郁药与抗精神病药物由

CYP2D6 和 CYP2C19 代谢,因此代谢酶基因多态性对疗效与不良反应具有决定性影响。例如,CYP2D6 代谢缓慢型患者服用三环类抗抑郁药或阿米替林等药物时,血药浓度可能过高,导致明显嗜睡、心律异常等不良反应;而超快代谢型个体可能因药物快速清除而疗效不佳,需要提高剂量或更换药物。CYP2C19 多态性同样影响选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)的疗效和副作用表现。将基因分型纳入精神科处方决策,可减少反复试药过程,缩短治疗起效时间,提高药物依从性与情绪控制稳定性,从而形成基于基因指导的精细化治疗模式。

4.3 肿瘤药物精准用药策略探索

肿瘤治疗药物多具有窄治疗窗和强烈副作用,代谢相关基因变异对其安全性影响尤为突出。伊立替康的活性代谢物 SN-38 需通过 UGT1A1 进行葡萄糖醛酸化代谢,UGT1A128 或 6 变异携带者其代谢能力减弱,易发生严重腹泻和骨髓抑制,因此需降低剂量或选择替代方案。DPYD 基因编码二氢嘧啶脱氢酶,其功能缺陷会导致氟尿嘧啶(5-FU)或卡培他滨代谢受阻,使药物毒性显著增加,出现黏膜炎、感染与血液系统损害。基于这些基因位点的检测已被纳入多国临床指南,成为肿瘤个体化治疗的重要组成部分。通过基因检测提前进行风险评估,有助于提高治疗安全性并改善患者生存质量。

5 临床推广中的挑战与策略

5.1 基因检测普及度与成本限制

药物代谢酶基因多态性的检测为个体化给药提供了重要依据,但目前临床应用仍受到检测条件、经济成本和资源配置等多方面限制。大量基层医疗机构尚未建立标准化的基因检测平台,缺乏规范化的样本采集、检测流程与质量控制体系,导致检测结果在准确性与可比性方面难以满足临床需求^[3]。同时,基因检测费用在部分地区尚未纳入医疗保障体系,患者在经济承受力方面存在较大落差,限制了个体化用药的推广范围。此外,不同地区医疗资源分布不均,三级医院具备相对完善的检测实验室和解释团队,而基层医疗机构多依赖外送检测,延长了诊疗周期,不利于及时调整药物方案。因此,推动基因检测纳入医保支付、加强区域医疗中心基因检测能力建设、建立标准化操作规范与统一检测质量评价体系,是提升检测可及性与使用效率的重要举措。通过形成“中心化检测平台+医疗机构协同应用”的体系,可逐渐实现基因检测的常态化应用,从而为个体化给药提供稳定的技术支撑。

5.2 临床人员认知不足与解读标准不统一

尽管近年来药物基因组学研究取得显著进展,但在实际临床应用中,不少医务人员对基因检测结果的临床意义、不同基因型对应的代谢分型及剂量调整策略尚缺乏系统、深入的理解。一部分医生仍然依赖经验和“标准剂量模板”开

具处方,对基因检测提示的代谢差异缺乏足够重视。此外,目前不同检测机构给出的检测报告格式、关键指标解释、用药建议表达不够统一,使临床医师在执行时容易产生困惑,也影响用药决策的准确性和一致性。因此,有必要在医疗体系内加强药物基因组学的持续培训,将基因解读能力纳入临床医师胜任力评价体系。同时,应由国家或行业协会牵头制订统一的基因检测结果解读与个体化剂量推荐指南,构建从检测到用药的标准化流程,避免因信息理解不一致导致的用药偏差。通过提升医务人员的认知水平和决策能力,可大幅提高基因检测在临床治疗中的实际实施效率。

5.3 多中心循证研究与数据库建设不足

目前基因多态性与药物疗效之间的关联证据多来自小样本研究或特定人群研究,缺乏覆盖不同地区、不同民族、不同疾病类型的大规模循证研究支持,导致个体化给药在临床推广中缺乏统一且可广泛适用的参考依据。构建基于真实世界数据的多中心临床数据库,对于建立“基因型—代谢表型—剂量—疗效”之间的稳定映射关系具有关键意义。尤其在中国多民族人群背景下,研究不同族群基因变异频率及其药物反应差异具有重要的现实价值。同时,数据库建设不仅需要集中存储检测信息与疗效评估结果,还应建立智能分析模型,实现对不同患者的用药预测和个体化方案推荐。为此,需要政府部门、科研机构、医院及制药企业协同参与,共同推动数据共享平台、临床研究网络和知识库体系的完善。随着证据积累与数据库迭代,个体化给药将逐步从“可行性探索”走向“循证规范化实施”,从而实现精准医疗体系在临床中的真正落地。

6 结语

药物代谢酶基因多态性是导致患者用药反应差异的重要内在因素,其在精准医疗体系中具有核心地位。基于基因信息制定个体化给药方案,有助于提高疗效、降低不良反应、减少医疗资源浪费。然而,为实现其在临床中的常规化应用,仍需要从检测体系建设、专业培训、指南制定、药物经济学评估到患者教育等层面形成系统支持。未来,随着基因检测技术更加便捷、数据解读更趋标准化与临床决策系统智能化,基于代谢酶基因多态性的个体化用药将逐渐成为临床治疗的常态模式,为精准医学时代的治疗理念提供坚实基础。

参考文献

- [1] 周宏灏.药物代谢酶基因多态性与个体化药物治疗[C]//中国药理学学会药物代谢专业委员会(CSSX)第十届全国药物和化学异物代谢学术会议暨第三届国际ISSX/CSSX联合学术会议论文集.中南大学临床药理研究所,2012:14.
- [2] 孙忠实.药物代谢酶的基因多态性在临床中的重要性[J].中国处方药,2009,(01):54-55.
- [3] 李树春,王桂萍.药物代谢酶CYP2C9基因多态性[J].生命的化学,2011,31(06):802-808.