



人HLA-B*5801基因检测试剂盒 (荧光PCR法)

苏州旷远生物分子技术有限公司

www.skybiotech.com.cn

HLA-B*5801临床检测意义

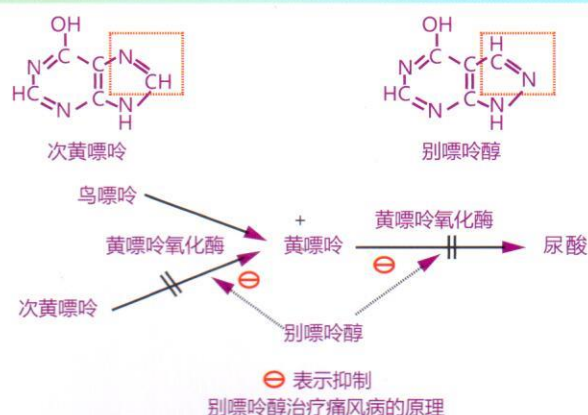
别嘌呤醇是治疗痛风的一线药物，该药可引起严重副反应，包括Stevens-Johnson 综合征(SJS)及中毒性表皮坏死松解症(TEN)。

研究表明，HLA-B*5801等位基因与别嘌呤醇引发的严重皮炎副反应呈现很强的相关性，尤其在汉族人中，几乎所有副反应的患者都是HLA-B*5801的携带者，而别嘌呤醇耐受者中只有15%左右的HLA-B*5801携带者。

因此检测HLA-B*5801等位基因对预防别嘌呤醇引发的SJS或TEN的发生有重要意义。

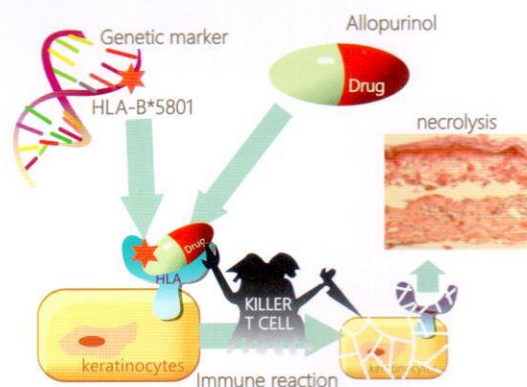
别嘌呤醇(Allopurinol)作用机制

别嘌呤醇主要用于治疗痛风和防止痛风性肾病、继发性高尿酸血症以及重症癫痫的辅助治疗。其代谢产物氧嘌呤醇通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性（后者能使次黄嘌呤转为黄嘌呤，再使黄嘌呤转变成尿酸），使尿酸生成减少。



别嘌呤醇(Allopurinol) 药物副作用

HLA-B*5801 基因携带者服用别嘌呤醇时，有较高风险会引发免疫反应，攻击病人自己的皮肤细胞，造成严重的药物过敏，包括SJS及TEN等。



用药建议

别嘌呤醇作为临床的一线用药，目前还没有找到理想的替代药物，然而该药物引起的严重不良反应成为临床应用的难题。鉴于HLA-B*5801携带者在华人中的比例相当高，且与不良反应发生的相关性较高，因此有华人血统的患者在使用别嘌呤醇之前应进行HLA-B*5801基因筛查，预测药物不良反应发生的几率。对于HLA-B*5801携带者，除非经评估应用此药的预期益处明显大于严重药物不良反应的风险，否则应当尽量避免使用。

研究报道

汉族人中HLA-B*5801等位基因频率为9-15% (呈地域差异)。

HLA-B*5801等位基因与别嘌呤醇引发的SJS或TEN的强相关性首先由台湾学者在汉族人中发现, 并被泰国, 新加坡, 香港和中国大陆多个研究小组在汉族人中证实。

2012年美国风湿病学会更新了痛风管理指南, 其中建议使用别嘌呤醇前, 对严重过敏反应的高危人群 (包括中国裔汉族) 进行HLA-B*5801等位基因检测。

2013年《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》特别指出, 建议亚裔人群在使用别嘌呤醇前如有条件应该进行HLA-B*5801基因快速PCR检测。

下表是BMC Medical Genetics 2012年发表的所有关于HLA-B*5801与别嘌呤醇引发的SJS或TEN相关性研究的统计分析。

Number of patients who had HLA-B*5801 allele positive and summary odds ratios					
Author	Year	HLA-B*5801 Positive/Total		Odds Ratios (OR)	95% Confidence Interval
		SJS/TEN Cases	Controls		
		(n)	(n)		
Matched-control					
Hung SI	2005	21/21	20/135	242.27	14.11-4158.76
Tassaneeyakul W	2009	27/27	7/54	348.33	19.15-6336.86
Kang HR	2011	4/5	6/57	34.00	3.25-356.12
Jung JW	2011	2/2	41/432	47.17	2.23-999.15
Pooled OR				96.60	24.49-381.00
Population-control					
Hung SI	2005	21/21	19/93	164.28	9.52-2833.92
Kaniwa N	2008	4/10	6/493	54.11	12.08-242.41
Lonjou	2008	19/31	28/1822	101.45	44.98-228.82
Kang HR	2011	4/5	59/485	28.88	3.17-262.79
Jung JW	2011	2/2	59/485	35.84	1.70-755.61
Pooled OR				79.28	41.53-151.35

Abbreviations: SJS = Stevens-Johnson Syndrome, TEN = Toxic Epidermal Necrolysis; OR = Odds Ratio
(摘自: Somkruea R, et al, BMC Medical Genetics 2011, 12:118)

参考文献

1. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(11):4134-9.
2. Chung WH, Hung SI, Chen YT: Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:317-32
3. Khanna D, Fitzgerald J, Khanna P, et al: 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res 2012;64:1431-1446
4. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Human Leukocyte Antigen-B Genotype and Allopurinol Dosing. Clin Pharmacol Ther 2013; 93(2):153-158
5. Cao Z.H, Wei Z.Y, Zhu Q.Y, Zhang J.Y: HLA-B*58:01 allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol in Han Chinese. Pharmacogenomics 2012;13(10):1193-201.

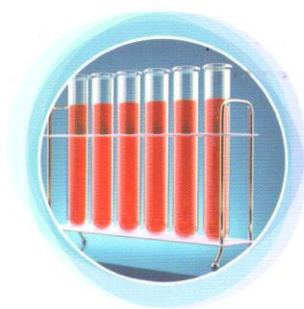
样本要求

- 1.血样要求：1.5ML EDTA 抗凝全血
- 2.样本检测类型：人基因组DNA
- 3.DNA的OD260/OD280值在1.7~2.0之间
- 4.10ng/μl ≤ DNA浓度 ≤ 100ng/μl
- 5.DNA样本于-20℃保存，保存时间不超过6个月

产品优势

- 准确：经与金标准测序法比较，准确率大于99%
- 快速：整个检测流程只需3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/μl的人基因组DNA
- 防污染：已引入UNG-dUTP防产物污染系统

检测流程



血样采集



结果分析



临床指导

与其它基因检测方法的比较

检测方法	TaqMan实时荧光PCR技术	PCR-RFLP	焦磷酸测序法	DNA芯片
准确性	高	高	高	高
单反应成本	中	中	中	高
通量	高	低	低	中
检测时间	2.5h	> 4h	> 6h	> 6h
临床可操作性	高	中	低	低

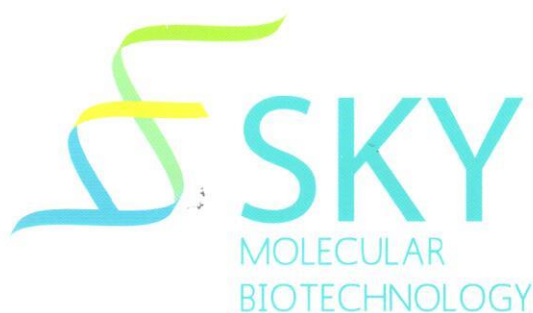
苏州旷远生物分子技术有限公司

Suzhou Kuangyuan Molecular Biotechnology Corp., Ltd.

公司地址：常熟市国家大学科技园求真楼T2四楼
电话：0512-52017008 传真：0512-52358494



www.skybiotech.com.cn



人CYP2C9与VKORC1基因多态性检测试剂盒
(荧光PCR法)

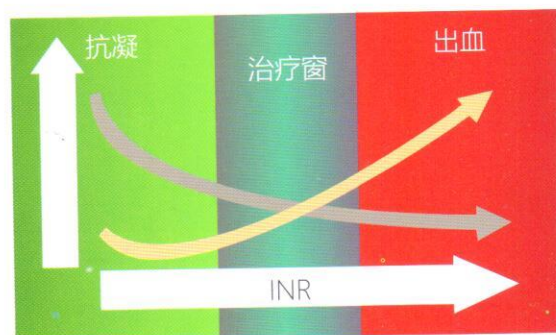
苏州旷远生物分子技术有限公司

www.skybiotech.com.cn

华法林的作用机制

华法林是当今抗凝治疗的首选药，其狭窄的抗凝治疗窗口和抗凝不当所致的并发症是临床安全合理的进行抗凝治疗的巨大障碍。

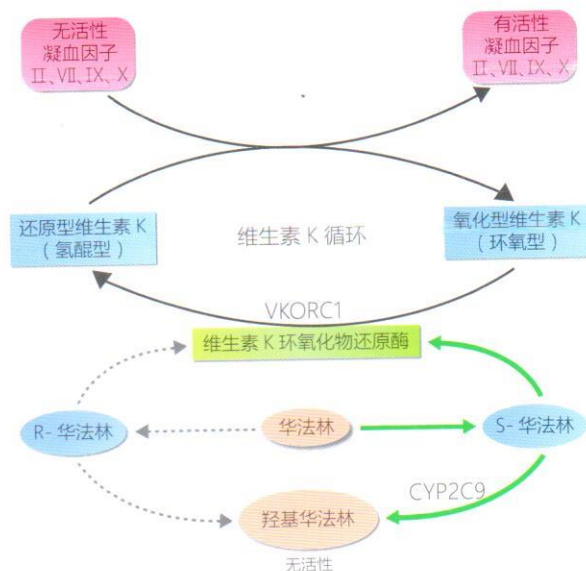
华法林通过特异性抑制维生素 K 环氧化物还原酶 (Vitamin K epoxide reductase, VKOR) 的催化反应及维生素 K 参与的凝血因子 II、VII、IX、X 在肝脏的合成而发挥抗凝作用。



CYP2C9和VKORC1基因临床检测意义

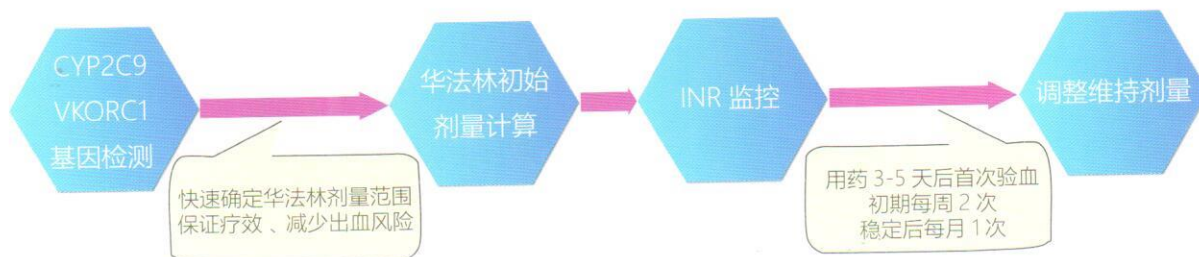
CYP2C9 是表达华法林代谢酶的基因，CYP2C9*3 (1075A>C，亚洲人约 3% 携带者) 导致 CYP2C9 酶活性降低，携带突变型的个体在治疗初始阶段需要的维持剂量较低，且到达稳态剂量所需时间更长，同时发生抗凝过量 (INR>4.0) 危及生命的出血事件的风险显著升高。

VKOR 是华法林作用的靶点，启动子区域 -1639G>A 的突变可引起 VKORC1 mRNA 的表达下降，从而使肝脏中酶的生成也相应地减少，此时只需要很少剂量的华法林就能达到抗凝效果，过量的华法林会导致溶血等严重副反应。



基于基因检测基础上的个体化用药流程图

以 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性为导向的华法林给药方案可以提高药物的安全性，弥补了常规用药中通过出现不良反应再调整剂量的不足。因此，我们建议病人在首次服用华法林之前，检测 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性，这对患者的疗效获益及避免出血等不良事件的发生有重要的指导意义。



用药建议

华法林钠 (Coumadin) 药品说明书中给出了根据 CYP2C9 和 VKORC1 基因型可供选择的华法林初始剂量的范围,总的来说 CYP2C9 和 VKORC1 基因突变携带者都应适当减少初始用药剂量。

确切的用药剂量可根据综合了 5700 例使用华法林治疗的病人 (包括华人在内的亚洲人 1634 例) 的数据所制定的数学模型预测起始剂量。

(IWPC) 剂量公式取值方法			
影响因素	剂量 增 (+) 减 (-)	5.6044	X 取值方法
年龄	-	0.2614x	按每 10 年计算, 10-19 岁, x=1; 20-29 岁, x=2; 以此类推
身高 (cm)	+	0.0087x	若身高为 180cm, X=170, 以此类推
体重 (kg)	+	0.0128x	若体重为 80kg, X=80, 以此类推
VKORC1-1639 基因型	-	0.8677x	若该位点为 A/G 型, x=1, 否则为 0
	-	1.6974x	若该位点为 A/A 型, x=1, 否则为 0
	-	0.4854x	若未检出或未知, x=1, 否则为 0
	-	0.5211x	若该基因为 *1/*2 型, x=1, 否则为 0
CYP2C9 基因型	-	0.9357x	若该基因为 *1/*3 型, x=1, 否则为 0
	-	1.0616x	若该基因为 *2/*2 型, x=1, 否则为 0
	-	1.9206x	若该基因为 *2/*3 型, x=1, 否则为 0
	-	2.3312x	若该基因为 *3/*3 型, x=1, 否则为 0
人种	-	0.2188x	若未检出或未知, x=1, 否则为 0
	-	0.1092x	若为亚洲人, x=1, 否则为 0
	-	0.2760x	若为黑人或者非洲裔美国人, x=1, 否则为 0
	-	0.1032x	若为混血种族或种族不明, x=1, 否则为 0
服用诱导剂类药物	+	1.1816x	若患者正在服用卡马西平, 苯妥英钠或利福平等诱导剂类药物, x=1, 否则为 0
服用胺碘酮	-	0.5503x	若患者正在服用胺碘酮, x=1, 否则为 0
= 所得结果平方为华法林周剂量 (mg)			

UKPMC Funders Group, N Engl J Med. 2009; 360(8):753-764

IWPC 剂量公式公益网站 <http://www.WarfarinDosing.org>

我国科学家针对中国人群, 也提出了一些优化的华法林剂量调整公式, 具体可以参考文献报道 [4-6]。

参考文献

1. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al: Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. N Engl J Med. 19, 360(8):753-64. (2009).
2. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. Clin Pharmacol Ther. 90(4):625-9. (2011)
3. Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z; Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. Eur J Clin Pharmacol. 63(12):1135-41. (2007)
4. 朱怀军, 姚婧, 张海霞等. 基于基因型及 INR 值的华法林日剂量调整公式的建立 [J]. 药学与临床研究, 2016; 01:48-52.
5. 王永, 许金国, 万镇等. 综合 CYP2C9、VKORC1 基因型和 INR 值建立华法林个体化剂量公式 [J]. 临床合理用药杂志, 2014; 01:112-113.
6. 蒋年新, 葛俊伟, 鲜玉琼等. 基于房颤患者 CYP2C9 和 VKORC1 基因型、年龄、身高建立并评价华法林给药剂量计算公式 [J]. 山东医药, 2016; 11:14-17.

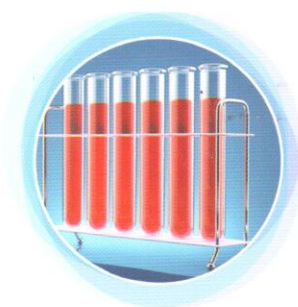
样本要求

- 1.血样要求：1.5ML EDTA 抗凝全血
- 2.样本检测类型：人基因组DNA
- 3.DNA的OD260/OD280值在1.7~2.0之间
- 4.10ng/μl ≤ DNA浓度 ≤ 100ng/μl
- 5.DNA样本于-20℃保存，保存时间不超过6个月

产品优势

- 准确：经与金标准测序法比较，准确率大于99%
- 快速：整个检测流程只需3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/μl的人基因组DNA
- 防污染：已引入UNG-dUTP防产物污染系统

检测流程



血样采集



结果分析



临床指导

与其它基因检测方法的比较

检测方法	TaqMan实时荧光PCR技术	PCR-RFLP	焦磷酸测序法	DNA芯片
准确性	高	高	高	高
单反应成本	中	中	中	高
通量	高	低	低	中
检测时间	2.5h	> 4h	> 6h	> 6h
临床可操作性	高	中	低	低

苏州旷远生物分子技术有限公司

Suzhou Kuangyuan Molecular Biotechnology Corp., Ltd.

公司地址：常熟市国家大学科技园求真楼T2四楼
电话：0512-52017008 传真：0512-52358494



www.skybiotech.com.cn



人CYP2C19基因分型检测试剂盒 (荧光PCR法)

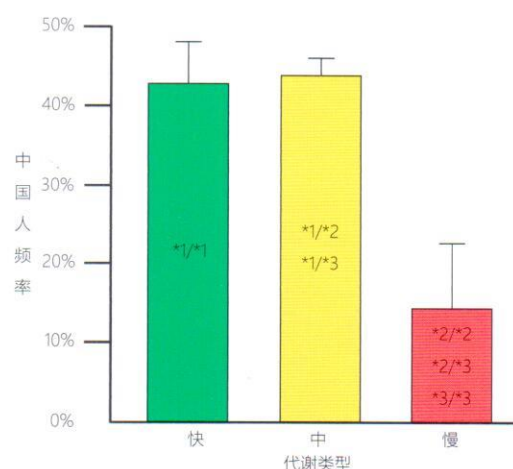
苏州旷远生物分子技术有限公司

www.skybiotech.com.cn

CYP2C19基因检测简介

CYP2C19基因座位于染色体区10q24.2上，由9个外显子构成。在常用的200种处方药物中，12%左右由CYP2C19基因代谢。

CYP2C19具有很多SNP位点，亚洲人中最常见的是CYP2C19*2（681位点G>A）和CYP2C19*3（636位点G>A）突变。这两种突变均可使CYP2C19基因表达的S-美芬妥英羟化酶失活，*2和*3突变可解释超过99%的亚洲人弱代谢表型。



CYP2C19基因多态性的官方报道

FDA对氯吡格雷发布一级黑框警告

波立维主要依赖于CYP2C19代谢生成活性代谢产物，发挥抗血小板疗效。

常规剂量的波立维在CYP2C19弱代谢型患者体内活性代谢物生成减少，抑制血小板聚集功能下降。弱代谢型的ACS或接受PCI治疗的患者，常规剂量波立维治疗下心血管事件率较正常代谢型患者上升。

CYP2C19基因型是可以检测的，检测结果可作为医生调整治疗策略的参考标准。

对于CYP2C19弱代谢型患者，建议考虑调整治疗方法或治疗策略。

CFDA发布药物警戒快讯

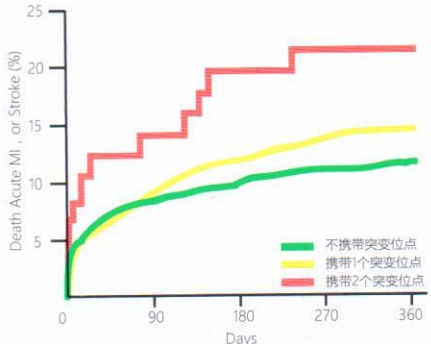
肝酶CYP2C19催化氯吡格雷形成活性代谢物，其药物水平和血小板效应因CYP2C19酶的基因型不同而出现差异。

CYP2C19 *1等位基因对氯吡格雷具有完全代谢功能；CYP2C19*2和*3等位基因对氯吡格雷无代谢功能；绝大多数含有功能缺失型等位基因的亚洲人（99%）是这两种等位基因。

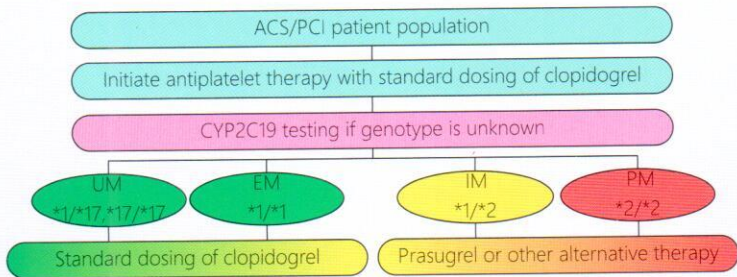
当前存在对CYP2C19功能的基因差异性进行鉴别的方法。

建议医疗专业人员考虑为弱代谢患者使用其它抗血小板药物或调整氯吡格雷的用药剂量。

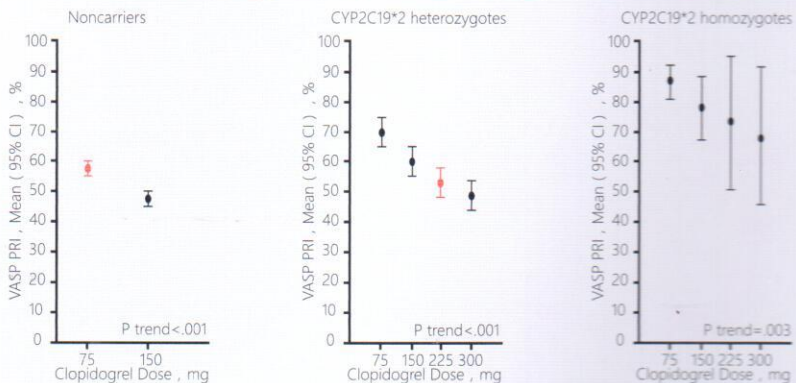
抗血小板治疗方案及其依据

文献	Genetic Determinants of Response to Clopidogrel and Cardiovascular Events
结论	携带CYP2C19基因突变 (*2、*3) 的患者比非携带者发生心血管不良事件的风险增加3.58倍，这种风险在PCI时更为显著。  
出处	N Engl J Med.2009,360 (4)

文献	"ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: Approaches to the FDA"Boxed Warning
结论	增高氯吡格雷负荷剂量，并且增大维持剂量，可有效提高血小板抑制率和氯吡格雷抵抗患者的药效。同时也可考虑换用其他药物治疗，但需充分评估各自风险与结局。
出处	Journal of the American College of Cardiology.2010,4 (56)

文献	Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) Genotype and Clopidogrel Therapy
结论	CYP2C19基因快代谢型患者使用氯吡格雷常规剂量进行治疗，中代谢型和慢代谢型患者使用普拉格雷（国内未上市）或者更改用药方案（增加氯吡格雷用量，换药等） 
出处	Clinical Pharmacology&Therapeutics.2011,90(2)

抗血小板治疗方案及其依据

文献	Dosing Clopidogrel Based on CYP2C19 Genotype and the Effect on Platelet Reactivity in Patients With Stable Cardiovascular Disease
结论	CYP2C19*2等位基因携带者血小板反应性显著低于非携带者。CYP2C19*2杂合子携带者达到非携带者75mg氯吡格雷标准计量的血小板反应性需要3倍每日维持剂量（225mg）。  The figure consists of three scatter plots with error bars representing the mean VASP PRI (95% CI) for different CYP2C19 genotypes. The x-axis for all plots is 'Clopidogrel Dose, mg' with values 75, 150, 225, and 300. The y-axis is 'VASP PRI, Mean (95% CI), %' ranging from 0 to 100. Noncarriers: Shows a clear downward trend. At 75mg, VASP PRI is approximately 58%. At 150mg, it drops to approximately 48%. The p-value for the trend is < .001. CYP2C19*2 heterozygotes: Also shows a downward trend. At 75mg, VASP PRI is approximately 70%. At 150mg, it is approximately 60%. At 225mg, it is approximately 52%. At 300mg, it is approximately 48%. The p-value for the trend is < .001. CYP2C19*2 homozygotes: Shows no significant trend. At 75mg, VASP PRI is approximately 88%. At 150mg, it is approximately 78%. At 225mg, it is approximately 72%. At 300mg, it is approximately 68%. The p-value for the trend is .003.
出处	JAMA.2011,306 (20)
文献	Influence of Genetic Polymorphisms on the Effect of High- and Standard-Dose Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention The GIFT Study
结论	只有CYP2C19与PCI术后氯吡格雷用药效果相关,且此研究为在氯吡格雷抵抗患者服用150mg提供了部分依据。
出处	Journal of the American College of Cardiology 2012,22 (59)
结论	对于已知CYP2C19慢代谢型的患者,或血小板功能检测提示有残余高反应者的抗栓治疗,如无出血高危因素,首选替格瑞洛治疗。
出处	中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华血管病杂志编辑委员会联合编写的《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》2016版
文献	CYP2C19 but not CYP2B6, CYP3A4, CY P3A5, ABCB1, PON1 or P2Y12 genetic polymorphism impacts antiplatelet response after clopidogrel in Koreans
结论	在一项包含136名韩国患者的研究中,只有CYP2C19*2 和CYP2C19*3两种多态性能够影响PCI术后患者使用氯吡格雷的药物效果
出处	Blood Coagulation and Fibrinolysis 2017,28 (1)

经由CYP2C19代谢的药物

药物基因组学与药物代谢过程息息相关，根据药物基因组学信息评估药物反应，优化药品使用剂量，避免药物不良反应。

截止2014年3月，美国FDA已公布170余种涉及药物基因组学内容的药品说明书。

科室	药品名	药品类型	CYP2C19多态性影响
心内科	氯吡格雷	前体药物	FDA批准的氯吡格雷标签警告，CYP2C19弱代谢者药效降低，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。
	卡多普利	原型药物	CYP2C19慢代谢患者较快代谢者相比，卡多普利血药浓度增加4倍，而且代谢产物氨甲丙二酯血药浓度降低50%。
消化科	奥美拉唑	原型药物	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。
	泮托拉唑	原型药物	针对于儿科患者，CYP2C19慢代谢者AUC是其他代谢型6倍，所以需要考虑调整剂量。
	埃索美拉唑	原型药物	CYP2C19慢代谢患者的AUC是快代谢者的2倍。
精神科	西酞普兰	原型药物	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。
	舍曲林	原型药物	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）。
	丙咪嗪	原型药物	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。
其他科	伏立康唑	原型药物	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，监控预防不良事件发生。

<https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

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、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基因检测，以提高治疗效果并降低毒副作用。

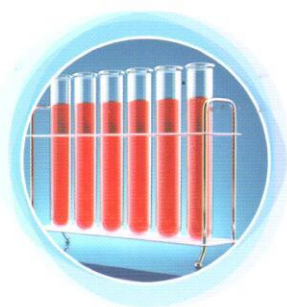
样本要求

- 1.血样要求：1.5ML EDTA 抗凝全血
- 2.样本检测类型：人基因组DNA
- 3.DNA的OD260/OD280值在1.7~2.0之间
- 4.10ng/μl≤DNA浓度≤100ng/μl
- 5.DNA样本于-20℃保存，保存时间不超过6个月

产品优势

- 准确：经与金标准测序法比较，准确率大于99%
- 快速：整个检测流程只需3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/μl的人基因组DNA
- 防污染：已引入UNG-dUTP防产物污染系统

检测流程



血样采集



结果分析



临床指导

与其它基因检测方法的比较

检测方法	TaqMan实时荧光PCR技术	PCR-RFLP	焦磷酸测序法	DNA芯片
准确性	高	高	高	高
单反应成本	中	中	中	高
通量	高	低	低	中
检测时间	2.5h	> 4h	> 6h	> 6h
临床可操作性	高	中	低	低

苏州旷远生物分子技术有限公司

Suzhou Kuangyuan Molecular Biotechnology Corp., Ltd.

公司地址：常熟市国家大学科技园求真楼T2四楼
电话：0512-52017008 传真：0512-52358494



www.skybiotech.com.cn