

· 指南与共识 ·

【编者按】 呼吸系统疾病是我国的常见病和多发病，近年来发病率呈明显增高的趋势。呼吸系统疾病往往呈慢性病程，患者还可能同时患有其他慢性疾病，因此对于呼吸系统疾病患者，多重用药不可避免且非常普遍。多重用药患者因多病共存，需要多种药物同时治疗，许多治疗药物受共同的药物代谢酶或转运蛋白影响，容易产生药物相互作用，影响疗效或导致药物不良反应。药物代谢酶和转运体的活性及药物作用靶点的敏感性受遗传因素影响，导致药物疗效存在个体差异，因此，通过检测药物代谢相关基因位点的差异，结合临床疗效，进行个体化用药方案调整非常有必要。目前，国内外已有针对单药的基因检测相关专家共识，但尚未有针对呼吸系统疾病多重用药患者基因变异情况指导用药的指南或专家共识。

鉴于此，中华医学会临床药学专科分会组织相关领域的权威专家，针对常见的呼吸系统疾病，对治疗药物的相关基因、多个药物共同影响的基因位点及个体化用药指导方面的文献进行整理，参考最新的循证医学/药学证据，经多次开会讨论，制定了《基于基因变异的呼吸系统疾病多重用药专家共识》，以指导呼吸系统疾病治疗的临床实践，为制定呼吸系统疾病的临床治疗方案提供证据支持。

基于基因变异的呼吸系统疾病多重用药专家共识

中华医学会临床药学专科分会

【摘要】 呼吸系统疾病患者多药联用非常普遍，受共同的药物代谢酶或转运体影响，多药联用易产生药物相互作用而影响疗效或导致药物不良反应。药物代谢酶和转运体的活性及药物作用靶点的敏感性均会受到遗传因素影响，导致药物疗效存在个体差异，因此，通过检测药物代谢相关基因，结合临床疗效评估，在治疗中进行个体化用药方案调整，已逐渐成为临床多重用药风险防控的重要手段。中华医学会临床药学专科分会组织相关专家，针对呼吸系统疾病多重用药的患者，根据最新的循证医学/药学证据，制定了《基于基因变异的呼吸系统疾病多重用药专家共识》，为临床治疗方案的制定提供证据支持。

【关键词】 呼吸系统疾病；多重用药；基因检测；药物相互作用；专家共识

【文献标志码】 A

【文章编号】 1007-4406 (2024) 05-0321-13

【DOI】 10.19577/j.1007-4406.2024.05.001

Expert consensus on polypharmacy for respiratory diseases guided by genetic polymorphism

Chinese Medical Association Clinical Pharmacy Branch

【ABSTRACT】 Multi-drug combination therapy is frequently used in patients with respiratory diseases. Affected by common drug metabolism enzymes or transporters, multi-drug use is prone to produce drug interactions, which can affect efficacy or lead to adverse drug reactions. The activity of drug metabolism enzymes and transporters and the sensitivity of drug targets are affected by genetic factors, resulting in individual differences in drug efficacy. Therefore, individualized medication regimen adjustment by detecting genes related to drug metabolism combined with clinical efficacy evaluation has gradually become an important means for the risk prevention and control of multi-drug use in clinical multi-disease

【基金项目】 国家重点研发计划专项课题（编号 2020YFC2005500，2020YFC2005502）

【第一作者】 黄晓会，主管药师。研究方向：个体化精准用药。E-mail: huangxiaohui@xinhumed.com.cn

【通信作者】 张健，主任药师，教授。研究方向：特殊人群精准用药。E-mail: zhangjian@xinhumed.com.cn

comorbidities. The Clinical Pharmacy Branch of the Chinese Medical Association organized relevant experts to formulate the Expert Consensus on Multi-drug Use for Respiratory Diseases under the Guidance of Gene Polymorphism based on the latest evidence-based medical or pharmacy results for patients with multiple-drug use for respiratory tract diseases, further promoting its application in the treatment practice of respiratory system clinical diseases, and providing evidence support for medical institutions to make clinical treatment plans.

【KEY WORDS】 respiratory disease; polypharmacy; genetic testing; drug interaction; expert consensus

呼吸系统疾病是一种常见病和多发病。常见的非传染性呼吸系统疾病包括慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺癌、肺栓塞和弥漫性间质性肺炎等。吸烟、环境污染和社会人口老龄化等多种因素正在逐渐改变呼吸系统疾病的流行病学特征和疾病谱分布^[1-4]。呼吸系统疾病不仅发病率高,并且大部分疾病呈慢性病程,患者肺功能逐渐被损害,如果诊治不及时或不恰当,容易导致患者病情持续发展,甚至危及生命。对于多重用药的呼吸系统疾病患者,通过精准用药可以有效地达到防治疾病的目的。

除了呼吸系统疾病外,患者还可能同时患有心血管疾病、糖尿病和骨质疏松症等其他慢性疾病,需要服用多种药物。随着疾病进展,药物种类和剂量可能也需要调整,才能获得更好的疗效。因此对于呼吸系统疾病患者,多重用药的情况不可避免。多重用药容易导致因重复用药和药物相互作用等诱发的药源性不良事件^[5]。传统的就医模式中,专科医师往往专注于一类疾病治疗,当患者在多个专科就诊时,各专科间可能因缺少沟通导致多重用药、用药重复和药物相互作用的问题增加。

药物基因组学旨在识别与药物反应、临床疗效或不良事件相关的基因组标记,最常见的是单核苷酸变异(single nucleotide variation, SNV)^[6]。药物基因检测可以通过检测患者的基因,分析药物靶点相关基因(药效学)或药物代谢酶和转运体相关基因(药动学),基于患者间的个体差异,对药物治疗方案、药物疗效、药物不良反应和药物相互作用等进行科学评估,以此选择最佳的药物种类和剂量,为患者提供个性化的用药方案。基于此,中华医学会临床药学专科分会组织相关专家,根据最新的循证医学/药理学证据制定本共识,为临床治疗方案的制定提供参考。

1 适用对象

本共识旨在基于基因变异指导呼吸系统疾病多重用药的个体化治疗,为临床实践提供证据支持。本共识适用于慢性呼吸系统疾病,包括肺栓塞、肺

部真菌感染、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺癌,以及常见的呼吸系统疾病合并症,包括冠心病、消化性溃疡、激素性股骨头坏死和病毒感染等。对于患有以上疾病需要长期甚至终身接受药物治疗、有严重药物不良反应史或者家族史、药物疗效不佳、病情反复及同时接受多种药物治疗的患者,通过相关药物基因检测可帮助确定治疗药物种类和给药剂量,制定个体化的治疗方案,提高药物治疗的有效性和安全性。

2 证据等级和推荐强度

2.1 证据等级 采用 2011 版牛津循证医学中心(Oxford Centre for Evidence-based Medicine, OCEBM)证据等级标准分级作为评价工具^[7],对证据质量进行评价。评价标准见表 1。

表 1 2011 版牛津循证医学证据等级评价标准

Table 1. 2011 edition of Oxford Evidence-Based Medicine evidence rating standards

证据等级	标准
1 级	随机对照试验的系统综述(具有同质性) 药品说明书和相关指南
2 级	随机对照试验或效果显著的观察性研究
3 级	非随机性、对照性队列研究或随访研究
4 级	病例系列、病例对照或历史性对照研究
5 级	基于机制的推论

2.2 推荐强度 共识专家组根据证据评价结果,综合临床获益、患者意愿、价值观、干预成本和可及资源等因素形成推荐意见。强推荐指获益显著大于风险;中等推荐指获益与承担的风险相当;弱推荐指获益和风险难以权衡,见表 2。对于未达成共识的推荐意见,由共识专家组根据投票结果确定推荐建议等级。本共识于 2023 年 10 月在国际实践指南注册与透明化平台注册(注册号 PREPARE-2023CN820)。

3 呼吸系统疾病的用药指导

3.1 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 支气管哮喘是一种异质性气道炎症性疾病,与气道重塑相

表 2 推荐建议的推荐强度
Table 2. Recommendation strength of the consensus recommendation

推荐强度	意义
强推荐	基于现有证据、研究的一致性，风险-收益比，干预措施利大于弊
中等推荐	基于现有证据、研究的一致性，风险-收益比，干预措施利弊相当
弱推荐	基于现有证据、研究的一致性，风险-收益比，利弊存在不确定性

关，临床常用治疗药物主要包括吸入性糖皮质激素（inhaled corticosteroids, ICS）、全身用激素、白三烯受体拮抗剂、 β_2 受体激动剂、茶碱和色甘酸钠等。COPD 临床常用治疗药物主要包括 β_2 受体激动剂、ICS、抗胆碱药物和茶碱等。

3.1.1 β_2 受体激动剂 β_2 受体激动剂是支气管哮喘和 COPD 的一线治疗药物，主要通过作用于气道平滑肌细胞上的 β_2 肾上腺素受体而发挥扩张支气管的作用，常用药物主要包括沙丁胺醇、特布他林、沙美特罗、福莫特罗、丙卡特罗和妥洛特罗等^[8]。研究^[9-10]显示， β_2 肾上腺素受体编码（beta 2- adrenergic receptor, *ADRB2*）基因和促肾上腺皮质激素释放激素受体 2（corticotropin-releasing hormone receptor-2, *CRHR2*）编码基因的变异不仅与呼吸系统疾病的发展有关，还与支气管哮喘或 COPD 患者对部分 β_2 受体激动剂的反应有关。多项药物基因组学研究^[10-12]表明，*ADRB2* 基因变异与沙丁胺醇和沙美特罗的治疗反应明显相关，尤其是对儿童和年轻的支气管哮喘患者，当沙丁胺醇和沙美特罗治疗反应不佳和接受长效 β_2 受体激动剂治疗时，患者病情严重恶化的风险增加，可能与 *ADRB2* 基因的变异相关。

推荐建议 1：对于使用 β_2 受体激动剂（沙丁胺醇和沙美特罗）治疗的支气管哮喘或 COPD 患者，尤其是儿童和年轻患者，推荐行 *ADRB2* 基因检测以评估患者对药物疗效的反应（2 级，中等推荐）。

3.1.2 ICS ICS 是控制支气管哮喘和 COPD 广泛使用的药物，主要包括布地奈德、丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、莫米松、环索奈德和曲安奈德等。其中，布地奈德、氟替卡松和曲安奈德的治疗反应与糖皮质激素诱导转录物 1（glucocorticoid-induced transcript 1, *GLCC1*）基因变异有关^[13-14]。一项针对支气管哮喘患者的全基因组关联研究^[15]显示，与突变等位基因的纯合子相比，野生型等位基因的纯合子受试者对 ICS 的反应更为明显。另一项纳入 208 例 ICS 治疗的成人支气管哮喘患者的研究^[16]显示，*GLCC1* 基因 rs37973 变异位点的 GG 基因型与 ICS 的治疗反应相关。以上研究均表明 *GLCC1* 基因变异与 ICS 治疗反应存在显著相关性。

推荐建议 2：对于使用 ICS（布地奈德、氟替卡松和曲安奈德）治疗的支气管哮喘或 COPD 患者，推荐行 *GLCC1* 基因检测以评估患者对药物疗效的反应情况（2 级，中等推荐）。

3.1.3 噻托溴铵 噻托溴铵是一种长效抗胆碱药物（long-actingmuscarinic antagonist, LAMA），主要通过阻断 M1 和 M3 胆碱受体扩张气道平滑肌，进而改善气流受限和 COPD 症状，重度支气管哮喘患者在采用吸入 ICS+ 长效 β_2 受体激动剂方案治疗的基础上可以联合使用吸入性 LAMA。一项共纳入 138 例受试者的临床研究^[17]显示，*ADRB2* 基因多态性与支气管哮喘患者对噻托溴铵的治疗反应显著相关。另一项系统评价研究^[18]也指出，*ADRB2* 基因变异与噻托溴铵的治疗反应存在显著相关性。

推荐建议 3：对于使用噻托溴铵治疗的支气管哮喘或 COPD 患者，推荐行 *ADRB2* 基因检测以评估患者对药物疗效的反应情况（2 级，中等推荐）。

基于基因变异的支气管哮喘或 COPD 患者的个体化用药治疗建议见表 3。

表 3 基于基因变异的支气管哮喘或 COPD 患者的个体化用药治疗建议
Table 3. Recommendations for individualized treatment of asthma and COPD based on genetic variation

分类	药物名称	基因名称	变异位点	等位基因	临床意义	证据等级	推荐强度
β_2 受体激动剂	沙美特罗	<i>ADRB2</i>	rs1042713	A/G	AA 基因型对药物的治疗反应可能降低，AG、GG 基因型对药物的反应可能增加。	2 级 ^[10-11]	中等
	沙丁胺醇	<i>ADRB2</i>	rs1042713	A/G	AA 基因型患者对药物的治疗反应可能降低，GG 基因型对药物的反应可能增加，AG 基因型与药物无关联。	2 级 ^[11-12]	中等
ICS	布地奈德、氟替卡松、曲安奈德	<i>GLCC1</i>	rs37973	A/G	AA 基因型对吸入性 GCs 治疗反应可能更好，AG、GG 型对吸入性 ICS 治疗反应不佳的风险可能增加。	2 级 ^[14, 16]	中等
胆碱能受体拮抗剂	噻托溴铵	<i>ADRB2</i>	rs1042713	A/G	AA 基因型对药物的治疗反应可能更好，AG、GG 基因型对药物的治疗反应可能较差。	2 级 ^[18]	中等

GCs 为糖皮质激素。

3.2 肺癌 肺癌化疗药物基因检测结果与疗效密切相关,目前研究较多的与基因多态性相关的化疗药物主要有铂类药物(顺铂、卡铂)和伊立替康。

3.2.1 铂类药物 铂类药物属于细胞周期非特异性的化疗药物,主要作用机制是与肿瘤细胞的DNA形成质体基因组(PtDNA),进而介导肿瘤细胞的坏死或凋亡。铂类药物的代谢过程、耐药性及与DNA结合情况等与硫代嘌呤甲基转移酶(thiopurine s-methyltransferase, *TPMT*)、ATP结合盒转运体B1(ATP-binding cassette sub-family B member 1, *ABCB1*)、X-射线修复交叉互补基因1(X-ray repair cross-complementing 1, *XRCC1*)、切除修复交叉互补基因1(excision repair cross-complementation group 1, *ERCC1*)、谷胱甘肽S-转移酶 π 1(glutathione s-transferase Pi 1, *GSTP1*)等基因变异存在显著相关性。*TPMT*基因可通过促进顺铂-嘌呤复合物的代谢抑制顺铂所引起的细胞毒性。大量研究^[19-26]探讨了*TPMT**3等位基因与顺铂不良反应之间的相关性,特别是与儿童患者耳毒性的相关性。美国FDA在顺铂的药品说明书^[27]中明确指出:*TPMT*基因变异可能增加顺铂引发的耳毒性风险,但该结论在不同的人群中仍存在争议。

对于铂类药物,加拿大药物安全药理基因组学网络(Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety, CPNDS)的临床指导建议对所有儿童癌症患者进行*TPMT**2、*3A、*3B或*3C的基因检测,因为这些等位基因与顺铂引发的耳毒性有关^[32]。此外,我国2015年的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南》^[19]推荐携带*TPMT*突变等位基因的儿童患者使用卡铂而不使用顺铂,以避免引起耳毒性。

推荐建议4:对于使用铂类药物治疗肺癌的儿童患者,推荐在用药前行*TPMT**2、*3A、*3B或*3C检测。对于携带*TPMT**2、*3A、*3B或*3C纯合突变型基因的患者,推荐使用卡铂,不使用顺铂,并且在用药前、用药过程中和用药后均严格监测耳毒性等不良反应的发生(2级,中等推荐)。

3.2.2 伊立替康 伊立替康是一种无活性前体药,不良反应主要包括乙酰胆碱综合征、迟发性腹泻、骨髓抑制、脱发和肝功能异常。在人体内,伊立替康经羧酸酯酶2活化,转变为活性代谢产物SN-38。SN-38主要在肝脏内经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1(uridine diphosphate glucuronosyltransferase

1A1, *UGT1A1*)催化生成葡萄糖醛酸化SN-38(glucuronidated SN-38, SN-38G),随后通过胆汁和尿液排出体外。伊立替康的不良反应与体内SN-38的水平有关。由于*UGT1A1*基因变异,SN-38被葡萄糖醛酸化的速率存在很大的个体差异,这主要与*UGT1A1*基因的2种等位基因*UGT1A1**28和*UGT1A1**6有关。研究^[28-31]证明伊立替康的不良反应与这2种等位基因高度相关,*UGT1A1*基因多态性检测结果可用于指导伊立替康给药剂量的调整,从而减少患者用药后发生不良反应的风险,特别是腹泻和中性粒细胞减少。

对于伊立替康,FDA药品说明书^[32]提示,用药前应进行*UGT1A1**28、*UGT1A1**6基因检测,以确定伊立替康的给药剂量,对于那些已知为*UGT1A1**28或*UGT1A1**6纯合子的患者,或同时存在*UGT1A1**28和*6复合杂合子的患者,在与其他药物联合使用或单独使用伊立替康时,应考虑将起始剂量降低。荷兰药物遗传学工作组(Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG)推荐对于所有需要使用伊立替康的患者进行*UGT1A1*基因检测,以确定其代谢表型。对于慢代谢(poor metabolism, PM)患者,*UGT1A1**28、*UGT1A1**6纯合子或复合杂合变异携带者)推荐给予常规剂量的70%作为起始剂量;对于中间代谢(intermediate metabolism, IM)患者(*UGT1A1**28和*6杂合子)在开始使用伊立替康治疗时可不减少剂量^[28]。法国药物遗传学网络(French Pharmacogenetics Network, RNPgX)推荐对于接受中、大剂量的伊立替康(>180 mg·m⁻²)治疗的患者在用药前进行基因检测,对于*UGT1A1**28杂合子或纯合子患者,减少30%常规剂量;用药剂量<180 mg·m⁻²的患者,在用药前不需要进行基因检测^[29]。

推荐建议5:对于使用伊立替康治疗肺癌的患者,推荐在用药前行*UGT1A1**28和*UGT1A1**6基因检测以确定伊立替康的给药剂量,纯合突变型或复合杂合突变型患者需调整起始剂量(1级,强烈推荐)。对于使用伊立替康治疗的*UGT1A1**28、*UGT1A1**6纯合突变型或复合杂合突变型的患者,建议调整起始剂量到常规剂量的70%,并根据患者的耐受性(中性粒细胞计数)逐步调整剂量;单独杂合突变型患者可不减少起始剂量(2级,强烈推荐)。

与顺铂/卡铂和伊立替康相关的基因变异情况见表4;基于基因变异的肺癌患者的个体化用药治疗建议见表5。

表 4 与顺铂 / 卡铂和伊立替康相关的基因变异					
Table 4. Genetic variants associated with cisplatin/carboplatin and irinotecan					
药物名称	基因名称	变异位点	等位基因	临床意义	证据等级
顺铂 / 卡铂	TPMT	rs1142345	C/T	TPMT 突变型患者，尤其是儿童接受顺铂治疗时，可能有更高的耳毒性风险。	3 级 ^[19-26]
		rs1800460	C/T		
伊立替康	UGT1A1*28	rs8175347	TA6/TA7	UGT1A1*28 患者发生中性粒细胞减少、腹泻或乏力的风险较高。	1 级 ^[28-29]
	UGT1A1*6	rs4148323	G/A	AA 基因型患者发生中性粒细胞减少的风险较高。	1 级 ^[28, 30-31]

表 5 基于基因变异的肺癌患者的个体化用药治疗建议					
Table 5. Vertical individualized treatment recommendations for patients with lung carcinoma based on the genetic variation of platinum drugs					
药物	等位基因	推荐建议	证据等级	推荐强度	
铂类	TPMT*2、*3A、3B 或 3C	儿童患者应在用药前进行基因检测。TPMT*2、*3A、*3B 或 *3C 的纯合突变型患者，推荐使用卡铂而不用顺铂，并且在用药前、用药过程中及用药后，都应该严格监测耳毒性等不良反应的发生。	2 级 ^[19, 33]	中等	
伊立替康	UGT1A1*28、UGT1A1*6	用药前进行基因检测来设定伊立替康的药物起始剂量，UGT1A1*28、UGT1A1*6 纯合突变型或复合杂合突变型需调整起始剂量。	1 级 ^[32]	强	
	UGT1A1*28、UGT1A1*6	对纯合突变型或复合杂合突变型患者，建议调整起始剂量到常规剂量的 70%，并根据患者的耐受性来逐步调整剂量；单独杂合突变型患者可不减少起始剂量。	2 级 ^[28-29]	强	

3.3 肺栓塞 肺栓塞的临床常用口服抗凝药物有华法林和新型口服抗凝药物（new oral anticoagulant, NOAC）^[34-35]，目前药物基因组学的相关研究主要针对华法林和达比加群酯。

3.3.1 华法林

3.3.1.1 相关基因 华法林治疗窗窄、个体治疗剂量差异大^[36]，尽早确定合适的给药剂量、缩短国际标准化比值（international normalized ratio, INR）达标时间，可减少出血或栓塞的发生率^[36]。尽管随着 NOAC 的逐步普及，临床上华法林的使用减少，但华法林对于严重肾功能不全、抗磷脂综合征和经济负担重的肺栓塞患者仍是主要选择之一^[37]。目前，用于指导华法林剂量选择的基因主要包括维生素环氧化物还原酶复合体 1（vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, VKORC1）、细胞色素酶 CYP450 第二亚家族 C 成员 9（cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9, CYP2C9）和细胞色素酶 CYP450 第四亚家族 F 成员 2（cytochrome P450 family 4 subfamily F member 2, CYP4F2），这些基因的变异可解释约 50% 的华法林给药剂量个体差异^[38]。

VKORC1 是华法林作用靶点，遗传药理学与药物基因组学数据库（pharmacogenetics and pharmacogenomics knowledge base, PharmGKB）中显示，东亚人群中 VKORC1 等位基因 A 的突变频率约为 89.14%，该等位基因携带者对华法林的敏感性显著增加，是亚洲人群华法林给药剂量普遍较低

的重要原因之一^[39]。CYP2C9 是华法林的代谢酶，PM 患者发生出血的风险增加^[40]。常见的 2 种等位基因是 CYP2C9*2 和 CYP2C9*3，但 CYP2C9*2 等位基因携带在人群中罕见。CYP4F2 为肝脏维生素 K 氧化酶，可限制维生素 K 的累积。CYP4F2*3 的变异位点 1297C>T 的 T 等位基因携带者的华法林用药剂量应增加 5%~10%^[41-42]。2007 年 FDA 更新的华法林药品说明书^[43]提出，明确 VKORC1 和 CYP2C9 的基因型有助于确定合适的华法林起始剂量。国内外指南均建议根据 VKORC1 和 CYP2C9 基因型确定合理的华法林用药方案^[19, 44-45]。2017 年临床药物基因组学应用联盟（Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC）增加了 CYP4F2 和 CYP2C9 的基因信息以指导华法林的用药^[38]。

推荐建议 6：对于肺栓塞合并出血风险高、INR 高于正常范围、具有华法林相关出血史的患者，推荐在华法林开始治疗前或 2 周内检测 VKORC1（1639G>A）、CYP2C9*3（1075A>C）的基因型，以确定华法林的给药剂量（1 级，强推荐）。检测 CYP4F2*3（1297C>T）的基因型用于确定华法林剂量（1 级，中等推荐）。

3.3.1.2 联合用药 华法林经 CYP2C9 基因和细胞色素酶 CYP450 第三亚家族 A 成员 4（CYP3A4）基因代谢，与基因 CYP2C9 和 CYP3A4 抑制剂 / 诱导剂（甲硝唑、磺胺类、氟伐他汀、吉非罗齐、氟康唑、伏立康唑、咪康唑、胺碘酮、氟伏沙明、氟西汀、氟尿嘧啶、波生坦、卡马西平、西柚汁、蔓越莓汁和

乙醇等)联用可影响华法林的代谢,进而对给药剂量造成影响。华法林与其他药物同时使用时,需加强监测 INR。目前常用的华法林剂量预测模型包括 2008 年美国华盛顿大学和 2009 年国际华法林遗传药理学联盟(International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, IWPC)所建立预测模型(<http://www.warfarindosing.org/>),可以基于药物基因组学给出推荐剂量^[46]。也有研究^[47]建立了基于中国肺栓塞患者的华法林剂量预测模型,但局限性在于样本量较小。华法林的给药剂量调整建议见表 6。

3.3.2 达比加群酯 达比加群酯是凝血酶抑制剂,在疗效方面与华法林相当,并且出血风险较低,成为目前临床肺栓塞患者抗凝治疗的主要方案之一^[50]。

达比加群酯的药动学特征和安全性也存在显著的个体差异,剂量过大可导致出血事件的发生风险增加,且与羧酸酯酶家族成员 1(carboxylesterases 1, CES1)基因的多态性相关^[51]。

达比加群酯口服给药后,经肝脏 CES1 基因水解,转化为活性代谢产物达比加群。CES1 的变异位点 rs2244613 的 C 等位基因携带者的达比加群酯谷浓度降低,进而降低出血风险^[52-53]。

推荐建议 7: 对于使用达比加群酯出现肺栓塞的患者,推荐行 CES1 的 rs2244613 基因型检测以指导用药(2 级,中等推荐)。

基于基因变异的肺栓塞患者的个体化用药治疗建议见表 7。

表 6 华法林的给药剂量调整建议
Table 6. Dosing recommendations for warfarin

类型	联用药物 / 食物	建议
CYP2C9 酶抑制剂	甲硝唑	减少 33% 的华法林给药剂量 ^[48]
	磺胺类	减少 25% 的华法林给药剂量 ^[48]
	氟伐他汀	减少 25% 的华法林给药剂量 ^[48]
	吉非罗齐	减少 20% 的华法林给药剂量 ^[48]
	氟康唑	尽可能使用替代药物,否则需密切监测 INR ^[48]
	伏立康唑	尽可能使用替代药物,否则需密切监测 INR ^[48]
	咪康唑	考虑可替代药物,如制霉菌素,否则需密切监测 INR ^[48]
	乙醇	避免饮酒过量(< 60 mg·d ⁻¹) ^[48]
CYP2C9 和 CYP3A4 酶抑制剂	胺碘酮	减少 25% 的华法林用药剂量 ^[48]
	氟伏沙明	考虑替代药物,如舍曲林、西酞普兰或艾司西酞普兰,否则密切监测 INR ^[48]
	氟西汀	考虑替代药物,如舍曲林、西酞普兰或艾司西酞普兰,否则密切监测 INR ^[48]
多种机制	氟尿嘧啶	减少 20% 的华法林给药剂量 ^[48]
CYP3A4 酶抑制剂	西柚汁	饮用量 < 200 mL·d ⁻¹ ^[48]
CYP 酶抑制剂	蔓越莓汁	饮用量 < 700 mL·d ⁻¹ ^[48]
CYP2C9 和 CYP3A4 酶诱导剂	波生坦	增加 14% 的华法林给药剂量(波生坦 62.5 mg, bid) ^[49]
		增加 43% 的华法林给药剂量(波生坦 125 mg, bid) ^[49]
CYP 酶诱导剂	卡马西平	增加 50% 的华法林给药剂量并密切监测 ^[48]

表 7 基于基因变异的肺栓塞患者的个体化用药治疗建议

Table 7. Individualized treatment recommendations for patients with pulmonary embolism based on the genetic variation						
药物名称	基因名称	变异位点	等位基因	临床意义	证据等级	推荐强度
华法林	VKORC1	rs9923231	G/A	GG 基因型患者对华法林低度敏感,维持正常剂量; GA 基因型患者对华法林中度敏感,减少剂量; AA 基因型患者对华法林敏感,进一步减少剂量		
	CYP2C9	rs1057910	A/C	AA 基因型患者酶活性正常,维持正常剂量; AC 基因型患者酶活性下降,减少剂量; CC 基因型患者酶活性下降,进一步减少剂量	1 级 ^[38]	强
		rs1799853	C/T	CC 基因型患者酶活性正常,维持正常剂量; CT 基因型患者酶活性下降,减少剂量; TT 基因型患者酶活性下降,进一步减少剂量		
	CYP4F2	rs2108622	C/T	CC 基因型、CT 基因型患者所需剂量比 TT 基因型患者低	1 级 ^[42]	中等
达比加群酯	CES1	rs2244613	C/A	CC 基因型、AC 基因型患者比 AA 基因型患者达比加群酯谷浓度低,出血风险低	2 级 ^[52-53]	中等

3.4 肺部真菌感染 临床上常用于治疗肺部真菌感染的药物为三唑类药物,包括伊曲康唑、氟康唑、

伏立康唑、泊沙康唑和艾沙康唑等，该类物质主要经过细胞色素 P450 酶系代谢，其中伏立康唑药物代谢酶的基因多态性具有重要的临床意义。

3.4.1 伏立康唑

3.4.1.1 相关基因 伏立康唑主要由细胞色素酶 CYP450 第二亚家族成员 19 (cytochrome enzyme P450 second subfamily member 19, CYP2C19) 代谢，参与代谢的还有 CYP3A4 酶、CYP2C9 酶^[54]。CYP2C19 基因的遗传变异显著影响伏立康唑的药动学参数，包括谷浓度、峰浓度、半衰期和药物分布容积等，这些参数与临床疗效和不良反应的发生率风险显著相关。

CYP2C19 基因将伏立康唑转化为其主要的无活性代谢物伏立康唑-N-氧化物，CYP2C19 酶活性主要受其编码基因的变异影响，具有显著的个体差异。在已发现的 30 多种等位基因中至少有 10 个可导致酶活性改变。东亚人主要携带 *2、*3 和 *17 等位基因，其中 CYP219*2，CYP219*3 酶活性降低，CYP2C19*17 酶活性增加。携带等

位基因 CYP2C19*2 和 CYP2C19*3 的个体在常规剂量下，伏立康唑清除速率较慢，易发生药物浓度过高相关的不良反应^[55]。根据基因型可分为超快代谢 (ultrafast metabolism, UM)、快代谢 (rapid metabolism, RM)、正常代谢 (normal metabolism, NM)、IM 和 PM。FDA 已经在伏立康唑的药物标签中注明了 CYP2C19 基因标签，但尚未提供基于基因变异调整给药剂量的具体方法。

推荐建议 8：对于伏立康唑疗效不佳或者出现药物不良反应的肺部真菌感染患者，推荐进行 CYP2C19 基因检测（1 级，强推荐）。

基于 CYP2C19 基因变异的肺部真菌感染患者伏立康唑个体化用药治疗建议见表 8。

3.4.1.2 给药剂量 由于 CYP2C19 基因型的影响，伏立康唑在某些患者群体中存在药动学差异，建议对伏立康唑的给药方案进行调整，对 PM、UM 或 RM 患者使用不依赖于 CYP2C19 酶代谢的抗真菌药物，其他代谢型患者推荐使用伏立康唑标准剂量^[56]。见表 9。

表 8 基于 CYP2C19 基因变异的肺部真菌感染患者伏立康唑个体化用药治疗建议

Table 8. Recommendations for individualized administration of voriconazole in patients with pulmonary fungal infection based on CYP2C19 gene variation

位点	基因型	临床意义	证据等级	推荐强度
rs4244285	G/A	PM、IM 患者血药浓度比 RM 高 3 倍，抗真菌效果更好，但有出现	1 级	强
rs4986893	G/A	不良反应的风险。RM 患者血药浓度较低。UM 患者血药浓度为		
rs12248560	C/T	RM 患者的 1/2 或更低，治疗失败风险大，应换药或加大剂量。		

表 9 基于不同 CYP2C19 基因型和代谢型对成人伏立康唑个体化用药治疗建议

Table 9. Recommendations for individualized treatment of voriconazole in adults based on different CYP2C19 genotypes and metabolic types

基因型	代谢型	药动学特点	推荐建议
CYP2C19*17/*17	UM	血药浓度明显低于普通人群	推荐换用其他不经过 CYP2C19 酶代谢的药物，如艾沙康唑、泊沙康唑和两性霉素 B 等
CYP2C19*1/*17	RM	血药浓度低于普通人群	推荐换用其他不经过 CYP2C19 酶代谢的药物，如艾沙康唑、泊沙康唑和两性霉素 B 等
CYP2C19*1/*1	NM	普通人群血药浓度	使用标准剂量的伏立康唑
CYP2C19*1/*2、*1/*3、*2/*17	IM	血药浓度高于普通人群	使用标准剂量的伏立康唑
CYP2C19*2/*2、*2/*3、*3/*3	PM	血药浓度高于普通人群，可发生药物不良反应	推荐换用其他不经过 CYP2C19 酶代谢的药物，如艾沙康唑、泊沙康唑和两性霉素 B 等；如继续使用伏立康唑，给予低剂量，并监测血药浓度

3.4.2 三唑类药物联合用药 三唑类药物对细胞色素酶 CYP 有不同程度的抑制作用，其中伏立康唑、伊曲康唑和泊沙康唑是 CYP3A4 酶的强效抑制剂，氟康唑是 CYP2C19 酶的强抑制剂，艾沙康唑仅对 CYP3A4 酶有中等抑制作用^[57-59]。

3.4.2.1 与免疫抑制剂联合使用 免疫功能不全，

尤其是接受器官移植的患者，由于长期使用免疫抑制剂，当需要使用三唑类药物时，两者之间可能发生复杂的相互作用。这些相互作用机制主要涉及 CYP3A4 酶，CYP3A4 酶对于环孢素、他克莫司和西罗莫司等免疫抑制剂的代谢至关重要。美国传染病学会 2016 年的指南中对三唑类药物与免疫抑制剂

联用进行了建议^[60]；一项报道^[61]指出在开始使用伏立康唑治疗时，建议将环孢素剂量减半、将他克莫司剂量减至原来的 1/3，并密切监测这些药物的血药浓度，当开始用泊沙康唑治疗时，建议降低环孢素的经验性剂量（减至原来的 3/4），降低他克莫司的经验性剂量（减至原来的 1/3）。另外，伏立康唑说明书^[62]指出伏立康唑可使西罗莫司血药浓度水平提高约 10 倍，因此避免同时使用西罗莫司。泊沙康唑的药品说明书^[63]也指出避免泊沙康唑联用西罗莫司。

推荐建议 9：①伏立康唑与免疫抑制剂环孢素、他克莫司联用时，环孢素和他克莫司需调整剂量。避免与西罗莫司合用（1 级，强推荐）。②泊沙康唑与免疫抑制剂环孢素、他克莫司联用时，环孢素和他克莫司需调整剂量。避免与西罗莫司合用（1 级，强推荐）。

三唑类药物与免疫抑制剂联合使用的给药剂量调整的推荐建议见表 10。

3.4.2.2 与他汀类药物联合使用 他汀类药物是降低

血清胆固醇浓度的主要药物之一，用于心血管病的一级和二级预防。辛伐他汀、洛伐他汀和阿托伐他汀等药物主要通过 CYP3A4 酶代谢。伏立康唑药品说明书^[62]指出：伏立康唑与辛伐他汀、洛伐他汀和阿托伐他汀同时使用时，不良反应发生率增加，如横纹肌溶解。有研究^[64]报道了一例伏立康唑通过辛伐他汀和兰索拉唑介导的药物相互作用诱发肝炎的病例。泊沙康唑的药品说明书也指出与辛伐他汀、洛伐他汀或阿托伐他汀联用方案是禁止的^[63]。

推荐建议 10：①伏立康唑与他汀类药物联合使用时，建议优先选择不经 CYP3A4 酶代谢的他汀类药物（瑞舒伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀等）（1 级，强推荐）。②泊沙康唑禁止与经 CYP3A4 酶代谢的他汀类药物（阿托伐他汀、辛伐他汀和洛伐他汀等）联合使用，建议选择不经 CYP3A4 酶代谢的他汀类药物（瑞舒伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀）（1 级，强推荐）。

基于基因变异的三唑类药物与他汀类药物联合使用的推荐建议见表 11。

表 10 三唑类药物与免疫抑制剂联合使用的给药剂量调整的推荐建议

Table 10. Recommendations for genetic testing and medication guidance for triazoles combined with immunosuppressants

三唑类药物	环孢素	他克莫司	西罗莫司	证据等级	推荐强度
伏立康唑	环孢素剂量降低 50%	他克莫司剂量降低 2/3	避免联用	1 级	强
泊沙康唑	环孢素剂量降低 25%	他克莫司剂量降低 2/3	避免联用	1 级	强

表 11 三唑类药物与他汀类药物联合使用的推荐建议

Table 11. Recommendations for the combined use of triazoles and statins

三唑类药物	经 CYP3A4 酶代谢的他汀类药物	不经 CYP3A4 酶代谢的他汀类药物	证据等级	推荐强度
伏立康唑	频繁监测药物不良反应	推荐联用	1 级	强
泊沙康唑	禁止联用	推荐联用	1 级	强

4 呼吸系统疾病合并症的用药指导

4.1 肺栓塞合并冠心病

4.1.1 NOAC 与抗血小板药物联合使用 肺栓塞合并冠心病在经皮冠脉介入手术（percutaneous coronary intervention, PCI）患者中广泛存在，治疗肺栓塞合并冠心病时往往需要将华法林、NOAC 与阿司匹林、氯吡格雷和替格瑞洛联合使用。

4.1.2 达比加群与替格瑞洛联合使用 达比加群是 P-糖蛋白的底物，P-糖蛋白主要由 ABCB1 基因编码，PharmGKB 数据库显示，ABCB1 基因的变异位点 rs2032582 的基因型为 AA、AC、CT、TT 型，rs1045642 的基因型为 AA、AG 型，rs4148738 的基因型为 CC 型的患者达比加群药物暴露量增加。《2021 EHRA 房颤患者使用非维生素 K 拮抗剂类

口服抗凝药的使用指南》^[65]指出，替格瑞洛作为 P-糖蛋白抑制剂，也会引起达比加群药物暴露量增加。尤其是当存在 ABCB1 基因多态性的患者使用达比加群 2 h 后再给予替格瑞洛负荷剂量（180 mg）时，则会使达比加群暴露量增加 24%~65%，甚至更高。上述 2 种因素叠加可能造成达比加群的药物暴露量的进一步增加，从而导致出血风险升高。**4.1.3 利伐沙班与氯吡格雷联合使用** 参考相关研究^[66]结果，对于肺栓塞合并冠心病患者可以选用利伐沙班 15 mg·d⁻¹ 联合 1 个抗血小板药物（氯吡格雷、替格瑞洛和普拉格雷等）治疗。如果冠心病患者近期进行了 PCI，可以选用低剂量的利伐沙班 2.5 mg，bid 联合阿司匹林 100 mg，qd 和抗血小板药物。NOAC 的出血事件发生风险低于华法林^[66]。

当华法林与氯吡格雷联合使用时,氯吡格雷代谢相关的基因多态性可能对临床结局造成影响。中国人群中常见的 *CYP2C19* 基因变异主要是 *CYP2C19*2* 或 **3*,可导致氯吡格雷疗效降低。对于携带 *CYP2C19*17* 等位基因的非瓣膜性房颤合并冠心病患者,使用氯吡格雷+利伐沙班或者氯吡格雷+阿司匹林+利伐沙班时,可能增加出血风险,导致死亡率升高^[67]。

推荐建议 11: 对于肺栓塞合并冠心病的患者,使用氯吡格雷联合利伐沙班治疗时,需要监测出血风险,必要时进行 *CYP2C19* 基因检测(2 级,强推荐)。

4.2 侵袭性肺曲霉病合并消化性溃疡 当患者罹患侵袭性肺曲霉病合并消化性溃疡时,可能需要联

合使用伏立康唑与质子泵抑制剂。*CYP2C19* 酶是伏立康唑的主要代谢酶之一^[62],并且伏立康唑是 *CYP2C19* 酶的中效抑制剂^[62];同时,*CYP2C19* 酶也是第 1 代质子泵抑制剂的主要代谢酶之一^[68]。

推荐建议 12: 对于伏立康唑与质子泵抑制剂联用的侵袭性肺曲霉病合并消化性溃疡的患者,伏立康唑药物浓度与疗效同时受到药物代谢酶 *CYP2C19* 基因变异和联用药物的影响,建议根据 *CYP2C19* 基因多态性检测结果调整伏立康唑的起始剂量,并加强伏立康唑药物浓度监测(2 级,强推荐)。

基于 *CYP2C19* 基因变异的伏立康唑与兰索拉唑奥美拉唑联用的建议见表 12。

表 12 基于 *CYP2C19* 基因变异的伏立康唑与兰索拉唑和奥美拉唑联合使用的推荐建议

Table 12. Recommendations for the combined use of voriconazole with lansoprazole and omeprazole based on *CYP2C19* gene variation

联用药物	基因型	代谢型	推荐建议	证据等级
兰索拉唑、 奥美拉唑	<i>CYP2C19*2</i> 、 <i>*3</i> 、 <i>*2</i> 、 <i>*3</i>	PM	建议降低伏立康唑起始给药剂量,加强监测伏立康唑血药浓度,必要时调整给药剂量。	2 级 ^[69]
	<i>CYP2C19*1</i> 、 <i>*2</i> 、 <i>*1</i> 、 <i>*3</i>	IM	建议监测伏立康唑血药浓度,必要时调整给药剂量。	
	<i>CYP2C19*1</i> 、 <i>*1</i>	NM	建议监测伏立康唑血药浓度,必要时调整给药剂量。	
奥美拉唑	<i>CYP2C19*1</i> 、 <i>*17</i>	RM	建议监测伏立康唑血药浓度,如血药浓度偏低,可通过提高伏立康唑给药剂量,并联合使用奥美拉唑协同提高氟康唑血药浓度,以达到治疗目的。必要时根据伏立康唑血药浓度调整给药剂量。	4 级 ^[70]

4.3 呼吸系统疾病合并激素性股骨头坏死 (steroid-induced osteonecrosis of femoral head, SONFH)

糖皮质激素 (adreno-cortical hormones, GCs) 在呼吸系统疾病中应用广泛,但长期或大剂量使用,易引起多种不良反应。SONFH 的发病机制为长期使用或短期大量使用 GCs 后造成股骨头血液供应受损,骨细胞和骨髓成分死亡,进而导致结构改变、股骨头塌陷和关节功能障碍,是应用 GCs 的严重并发症。目前临床上主要使用血管扩张药、抗凝药、活血化瘀的中药和双磷酸盐预防和治疗 SONFH^[71]。

近年来发现 SONFH 的发生和血液凝固与纤溶系统 [血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 基因]、脂质代谢 [载脂蛋白 (apolipoprotein, APO)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 基因]、GCs 的代谢 (*CYP3A* 基因)、GCs 的转运 (*ABCB1* 基因) 和 GCs 的作用靶点 [核受体亚家族 3, 组 C, 成员 1 (nuclear

receptor subfamily 3, NR3C1)、糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 基因] 等相关基因的多态性密切相关^[72-73],相关基因位点的检测能够为 SONFH 的精准防治提供参考。

PAI-1 是组织型纤溶酶原激活剂和尿激酶型纤溶酶原激活剂的特异抑制剂,可导致纤维蛋白溶解活性降低,形成血栓,参与 SONFH 的发生和发展^[74]。中国人群中 PAI-1 的 4G/4G 等位基因与 SONFH 的发生密切相关,4G/5G、5G/5G 突变的发生能够降低 SONFH 发生风险^[75-76]。

推荐建议 13: 长期或大剂量使用 GCs 的患者应进行 PAI-1 检测,含 4G 等位基因的患者为 SONFH 高风险患者,可考虑使用血管扩张药联合抗凝药物或者活血化瘀的中药,预防 SONFH 的发生(3 级,中等推荐)。

ABCB1 基因编码药物转运蛋白 P-糖蛋白是合成类激素的主要转运体,*ABCB1* 基因的多态性可能导致激素在细胞内外的分布和药动学特征的改变,使患者对 GCs 的敏感性呈现个体差异,与 SONFH 的发生和发展相关^[73]。*ABCB1* 基因的变异位点 3435 C>T 的 T 等位基因携带者 (CT 或 TT 型) 的 SONFH 发生率显著增加^[76]。

推荐建议 14: 长期或大剂量使用 GCs 的患者用药前应检测 *ABCB1* (3435 C>T) 基因型, CC 型患者可考虑使用血管扩张药联合抗凝药物或活血化瘀的中药 (3 级, 中等推荐)。

4.4 新冠病毒感染合并肺部真菌感染

4.4.1 奈玛特韦 / 利托那韦与伏立康唑联合使用

奈玛特韦是一种新型冠状病毒主要蛋白酶 Mpro 的拟肽类抑制剂, 利托那韦则是 CYP3A 酶的强效抑制剂, 利托那韦通过抑制 CYP3A 酶介导的奈玛特韦代谢提高奈玛特韦血药浓度和疗效。利托那韦同时还是 CYP2C19 酶强效诱导剂和 CYP2C9 酶中效诱导剂。因此, 与伏立康唑合用时, 药物相互作用严重程度可能取决于 *CYP2C19* 基因的基因型, 如果 *CYP2C19* 基因是 IM 或 PM, 伏立康唑的代谢更多经由 *CYP3A4* 酶, 而利托那韦能显著抑制 CYP3A4 酶, 减慢伏立康唑的代谢。对于 *CYP2C19* 为 NM, 利托那韦 (特别是大剂量) 可以加强诱导 CYP2C19 酶, 进而加快伏立康唑的代谢。

推荐建议 15: 当伏立康唑与奈玛特韦 / 利托那

韦联合使用时, 应检测 *CYP2C19* 的基因型, 用药期间监测伏立康唑血药浓度以评估伏立康唑的临床疗效, 并根据监测结果调整用药方案 (2 级, 强推荐)。

基于基因变异的伏立康唑与奈玛特韦 / 利托那韦联合使用的推荐建议见表 13。

4.4.2 GCs 与伏立康唑联合使用 GCs 是 *CYP2C9*、*CYP2C11*、*CYP2C19*、*CYP3A4*、*CYP3A5* 和 *CYP3A7* 基因的强诱导剂, 可导致由 CYP450 酶代谢的药物在体内的血药浓度降低。伏立康唑与 GCs 联用可能会降低伏立康唑的谷浓度, 进而影响疗效。

推荐建议 16: 当伏立康唑与 GCs (地塞米松、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙、可的松和氢化可的松) 联合使用时, 应检测 *CYP2C19* 和 *CYP3A4* 的基因型, 用药期间监测伏立康唑血药浓度以评估伏立康唑的临床疗效, 并根据监测结果调整用药方案 (3 级, 弱推荐)。

基于基因变异的伏立康唑与 GCs 联合使用的推荐建议见表 14。

表 13 伏立康唑与奈玛特韦 / 利托那韦联合使用的推荐建议

Table 13. Recommendations for the combined use of voriconazole and nirmatrelvir / ritonavir

<i>CYP2C19</i> 基因型	<i>CYP3A4</i> 酶	代谢速率		伏立康 唑谷浓度	推荐建议		证据 等级
		利托那韦	奈玛特韦		伏立康唑	奈玛特韦 / 利托那韦	
*1/*1 (NM)	次要代 谢酶	正常	加快	降低	建议换用其他不经过 <i>CYP2C19</i> 酶代谢的药物, 如艾沙康唑、泊沙康唑和两性霉素 B 等	①利托那韦 400 mg, q12h 时, 禁止联用	2 级 ^[77-78]
*1/*2、*2/*17、 *1/*3 (IM)	主要代 谢酶	正常	加快	升高	建议监测伏立康唑血药浓度, 若药物浓度明显高于正常使用标准剂量, 可能发生药物不良反应; 推荐换用其他不经过 <i>CYP2C19</i> 酶代谢的药物, 如艾沙康唑、泊沙康唑和两性霉素 B 等; 如继续使用伏立康唑, 给予低剂量监测血药浓度	②利托那韦 100 mg, q12h 时, 密切监测伏立康唑有效性及安全性 ③监测肝功能和抗病毒疗效, 结合病情调整剂量, 有条件可行血药浓度监测	2 级 ^[79-80]
*2/*2、*2/*3 和 *3/*3 (PM)	主要代 谢酶	正常	加快	升高			2 级 ^[79]

表 14 伏立康唑与 GCs 联合使用的推荐建议

Table 14. Recommendations for combined use of voriconazole genotypes and glucocorticoids

联用药物	基因型	伏立康唑谷浓度	推荐建议	证据等级	推荐强度
地塞米松	<i>CYP2C19</i> *17	明显降低	建议监测伏立康唑抗感染		
泼尼松	<i>CYP2C19</i> *2	降低	疗效和 GCs 抗炎疗效;		
泼尼松龙	<i>CYP2C19</i> *3	升高	监测伏立康唑血药浓度,	3 级 ^[81-84]	弱
甲泼尼龙	<i>CYP3A4</i>	明显降低	根据监测结果调整用药		
可的松	<i>CYP3A4</i>	降低	方案		
氢化可的松	<i>CYP3A4</i>	降低			

5 结束语

呼吸系统疾病患者在治疗过程中, 多重用药不可避免, 但多重用药可能导致药物相互作用从而增加药物不良反应或影响疗效。基因检测技术对于多重用药

不良反应的预防和个体化精准治疗具有重要意义。本共识旨在规范并推动基因检测在呼吸系统疾病临床实践中的应用和普及, 以期提高呼吸系统疾病患者的临床疗效, 减少潜在不合理用药和药物相互作用导致

的不良事件,为呼吸系统疾病的精准治疗提供参考。

专家组成员(按姓名汉语拼音顺序排列):

卞晓岚(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、卜书红(上海交通大学医学院附属新华医院)、蔡卫民(复旦大学药学院)、戴海斌(浙江大学医学院附属第二医院)、高中(海军军医大学第一附属医院)、郭代红(中国人民解放军总医院)、韩锋锋(上海交通大学医学院附属新华医院)、金鹏飞(北京医院)、李莉霞(上海交通大学医学院附属新华医院)、李朋梅(中日友好医院)、刘皋林(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、毛叶萌(上海市精神卫生中心)、彭娟(上海交通大学医学院附属新华医院)、沈甫明(同济大学附属第十人民医院)、宋燕青(吉林大学第一医院)、孙洲亮(厦门市第三医院)、王海峰(吉林大学第一医院)、王卓(海军军医大学第一附属医院)、文爱东(空军军医大学西京医院)、徐阿晶(上海交通大学医学院附属新华医院)、徐峰(上海交通大学附属第六人民医院南院)、余自成(同济大学附属杨浦医院)、原永芳(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、张健(上海交通大学医学院附属新华医院)、郑英丽(中国医学科学院阜外医院)、周玉冰(郑州大学第一附属医院)、祝德秋(同济大学附属同济医院)、左笑丛(中南大学湘雅三医院)。

编写组成员(按姓名汉语拼音顺序排列):

陈霁晖,黄晓会,李莉霞,李敏,李平,林志燕,祁佳,舒扬,苏舒莹,杨萍,杨宇,姚慧娟,张健。
以上编写组成员均来自于上海交通大学医学院附属新华医院。

【参考文献】

- [1] LUTSEY P L, ZAKAI N A. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism [J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(4): 248.
- [2] 朱光发. 侵袭性肺真菌病诊治指南解析 [J]. 心脑血管病杂志, 2012, 31(2): 137.
- [3] LEUNG J M, OBEIDAT M, SADATSAFAVI M, et al. Introduction to precision medicine in COPD [J]. Eur Respir J, 2019, 53(4): 1802460.
- [4] JU W, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Cancer statistics in Chinese older people, 2022: current burden, time trends, and comparisons with the US, Japan, and the Republic of Korea [J]. Sci China Life Sci, 2023, 66(5): 1079.
- [5] 《医养结合机构衰弱老年人多重用药安全管理中国专家共识(版)》编写组, 中国老年医学学会医养结合促进委员会. 医养结合机构衰弱老年人多重用药安全管理中国专家共识(2022版) [J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(5): 403.
- [6] 张晓丹, 向倩, 胡琨, 等. 药物基因组学在新药临床研究中的应用现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23): 2508.
- [7] GROUP O L O E W, DURIEUX N, PASLEAU F, et al. The Oxford 2011 Levels of Evidence [EB/OL]. (2011-07-08) [2024-1-30]. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
- [8] BILLINGTON C K, PENN R B, HALL I P. β_2 agonists [J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 237: 23.
- [9] KATSAROU M S, KARATHANASOPOULOU A, ANDRIANOPOULOU A, et al. Beta 1, beta 2 and beta 3 adrenergic receptor gene polymorphisms in a southeastern European population [J]. Front Genet, 2018, 9: 560.
- [10] ZUURHOUT M J, VIJVERBERG S J, RAAIJMAKERS J A, et al. Arg16 *ADRB2* genotype increases the risk of asthma exacerbation in children with a reported use of long-acting β_2 -agonists: results of the PACMAN cohort [J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(16): 1965.
- [11] BASU K, PALMER C N, TAVENDALE R, et al. Adrenergic beta(2)-receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(6): 1188.
- [12] HIKINO K, KOBAYASHI S, OTA E, et al. A meta-analysis of the influence of *ADRB2* genetic polymorphisms on albuterol (salbutamol) therapy in patients with asthma [J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(4): 1708.
- [13] HU X Y, DENG S, LUO L S, et al. *GLCCI1* deficiency induces glucocorticoid resistance via the competitive binding of *IRF1*: *GRIP1* and *IRF3*: *GRIP1* in asthma [J]. Front Med, 2021, 8: 686493.
- [14] HIRAI K, SHIRAI T, RACHI Y, et al. Impact of gene expression associated with glucocorticoid-induced transcript 1 (*GLCCI1*) on severe asthma and future exacerbation [J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(10): 1746.
- [15] TANTISIRA K G, LASKY-SU J, HARADA M, et al. Genomewide association between *GLCCI1* and response to glucocorticoid therapy in asthma [J]. N Engl J Med, 2011, 365(13): 1173.
- [16] RIJAVEC M, ŽAVBI M, LOPERT A, et al. *GLCCI1* polymorphism rs37973 and response to treatment of asthma with inhaled corticosteroids [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2018, 28(3): 165.
- [17] PARK H W, YANG M S, PARK C S, et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in *ADRB2* as a potential marker to predict response [J]. Allergy, 2009, 64(5): 778.
- [18] BOLLMEIER S G, LEE S. The emerging role of tiotropium for patients with asthma [J]. Ann Pharmacother, 2013, 47(5): 704.
- [19] 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)概要 [J]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(5): 257.
- [20] PUSSEGODA K, ROSS C J, VISSCHER H, et al. Replication of *TPMT* and *ABCC3* genetic variants highly associated with cisplatin-induced hearing loss in children [J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 94(2): 243.
- [21] CARLETON B C, ROSS C J, PUSSEGODA K, et al. Genetic markers of cisplatin-induced hearing loss in children [J]. Clin Pharmacol Ther, 2014, 96(3): 296.
- [22] SIEMENS A, BROOKS B, RASSEKH S R, et al. Role of cisplatin dose intensity and *TPMT* variation in the development of hearing

- loss in children [J]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45(3): 345.
- [23] ROSS C J, KATZOV-ECKERT H, DUBÉ M P, et al. Genetic variants in *TPMT* and *COMT* are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(12): 1345.
- [24] DRÖGEMÖLLER B I, MONZON J G, BHAVSAR A P, et al. Association between *SLC16A5* genetic variation and cisplatin-induced ototoxic effects in adult patients with testicular cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(11): 1558.
- [25] THIESEN S, YIN P, JORGENSEN A L, et al. *TPMT*, *COMT* and *ACYP2* genetic variants in paediatric cancer patients with cisplatin-induced ototoxicity [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27(6): 213.
- [26] YANG J J, LIM J Y, HUANG J, et al. The role of inherited *TPMT* and *COMT* genetic variation in cisplatin-induced ototoxicity in children with cancer [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(2): 252.
- [27] WG Critical Care, LLC. Cisplatin for injection [EB/OL]. (2021-09-01) [2024-04-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/018057s0921bl.pdf.
- [28] HULSHOF E C, DEENEN M J, NIJENHUIS M, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between *UGT1A1* and irinotecan [J]. *Eur J Hum Genet*, 2023, 31(9): 982.
- [29] ETIENNE-GRIMALDI M C, BOYER J C, THOMAS F, et al. *UGT1A1* genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(3): 219.
- [30] HULSHOF E C, DEENEN M J, GUCHELAAR H J, et al. Pre-therapeutic *UGT1A1* genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: ready for prime time [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 141: 9.
- [31] DE MAN F M, GOEY A K L, VAN SCHAIK R H N, et al. Individualization of irinotecan treatment: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(10): 1229.
- [32] Pfizer Inc. Camptosar (irinotecan hydrochloride) injection [EB/OL]. (2022-01-01) [2024-04-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020571Orig1s0531bl.pdf.
- [33] LEE J W, PUSSEKODA K, RASSEKH S R, et al. Clinical practice recommendations for the management and prevention of cisplatin-induced hearing loss using pharmacogenetic markers [J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(4): 423.
- [34] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(14): 1060.
- [35] KONSTANTINIDES S V, MEYER G, BECATTINI C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(4): 543.
- [36] SHEHAB N, SPERLING L S, KEGLER S R, et al. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(21): 1926.
- [37] DUFFETT L, CASTELLUCCI L A, FORGIE M A. Pulmonary embolism: update on management and controversies [J]. *BMJ*, 2020, 370: m2177.
- [38] JOHNSON J A, CAUDLE K E, GONG L, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 102(3): 397.
- [39] TANG W, SHI Q P, DING F, et al. Impact of *VKORC1* gene polymorphisms on warfarin maintenance dosage: a novel systematic review and meta-analysis of 53 studies [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55(4): 304.
- [40] MA C, ZHANG Y X, XU Q, et al. Influence of warfarin dose-associated genotypes on the risk of hemorrhagic complications in Chinese patients on warfarin [J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(6): 719.
- [41] ZHANG J H, CHEN Z J, CHEN C M. Impact of *CYP2C9*, *VKORC1* and *CYP4F2* genetic polymorphisms on maintenance warfarin dosage in Han-Chinese patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Meta Gene*, 2016, 9: 197.
- [42] CALDWELL M D, AWAD T, JOHNSON J A, et al. *CYP4F2* genetic variant alters required warfarin dose [J]. *Blood*, 2008, 111(8): 4106.
- [43] Bristol-Myers Squibb Company. Coumadin [EB/OL]. (2017-08-01) [2024-04-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009218s1181bl.pdf.
- [44] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 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.
- [45] MAGAVERN E F, KASKI J C, TURNER R M, et al. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022, 8(1): 85.
- [46] PIRMOHAMED M, BURNSIDE G, ERIKSSON N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(24): 2294.
- [47] GAO W Q, ZHANG Z J, GUAN Z B, et al. Developing Chinese race-specific warfarin dose prediction algorithms [J]. *Int J Clin Pharm*, 2023, 45(3): 731.
- [48] MAR P L, GOPINATHANNAIR R, GENGLER B E, et al. Drug interactions affecting oral anticoagulant use [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2022, 15(6): e007956.
- [49] SPANGLER M L, SAXENA S. Warfarin and bosentan interaction in a patient with pulmonary hypertension secondary to bilateral pulmonary emboli [J]. *Clin Ther*, 2010, 32(1): 53.
- [50] GOLDBABER S Z, AGENO W, CASELLA I B, et al. Safety and effectiveness of dabigatran in routine clinical practice: the RECOVERY DVT/PE study [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2022, 53(2): 399.
- [51] RAYMOND J, IMBERT L, COUSIN T, et al. Pharmacogenetics of direct oral anticoagulants: a systematic review [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(1): 37.
- [52] PARÉ G, ERIKSSON N, LEHR T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding [J]. *Circulation*, 2013, 127(13): 1404.
- [53] JI Q Y, ZHANG C Y, XU Q, et al. The impact of *ABCB1* and *CES1* polymorphisms on dabigatran pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with atrial fibrillation [J]. *Br J*

- Clin Pharmacol, 2021, 87(5): 2247.
- [54] LI G L, LI Q H, ZHANG C J, et al. The impact of gene polymorphism and hepatic insufficiency on voriconazole dose adjustment in invasive fungal infection individuals [J]. Front Genet, 2023, 14: 1242711.
- [55] HAMADEH I S, KLINKER K P, BORGERT S J, et al. Impact of the *CYP2C19* genotype on voriconazole exposure in adults with invasive fungal infections [J]. Pharmacogenet Genomics, 2017, 27(5): 190.
- [56] MORIYAMA B, OBENG A O, BARBARINO J, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for *CYP2C19* and voriconazole therapy [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(1): 45.
- [57] 泊沙康唑临床应用专家组. 泊沙康唑临床应用专家共识 (2022 版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(5): 321.
- [58] 陈欣, 林韧. 艾沙康唑临床应用专家共识 (2023 版) [J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(5): 295.
- [59] LIMPER A H, KNOX K S, SAROSI G A, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(1): 96.
- [60] PATTERSON T F, THOMPSON G R 3rd, DENNING D W, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1.
- [61] GROLL A H, TOWNSEND R, DESAI A, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4 [J]. Transpl Infect Dis, 2017, 19(5): 10.1111/tid.12751.
- [62] Pfizer Inc. VFEND (voriconazole) tablets [EB/OL]. (2022-10-18) [2024-4-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021266s053,021267s063,021630s0421bl.pdf.
- [63] MDS. Noxafil (posaconazole) injection for intravenous use [EB/OL]. (2022-01-20) [2024-4-10]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/205053Orig1s0131bl.pdf.
- [64] LOPEZ J L, TAYEK J A. Voriconazole-induced hepatitis via simvastatin- and lansoprazole-mediated drug interactions: a case report and review of the literature [J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44(1): 124.
- [65] STEFFEL J, COLLINS R, ANTZ M, et al. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. Europace, 2021, 23(10): 1612.
- [66] GIBSON C M, MEHRAN R, BODE C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI [J]. N Engl J Med, 2016, 375(25): 2423.
- [67] SYCHEV D A, BATURINA O A, MIRZAEV K B, et al. *CYP2C19**17 may increase the risk of death among patients with an acute coronary syndrome and non-valvular atrial fibrillation who receive clopidogrel and rivaroxaban [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2020, 13: 29.
- [68] 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.
- [69] MAFURU M, WU S L, MAYALA H, et al. Analysis of combined effect of *CYP2C19* genetic polymorphism and proton pump inhibitors coadministration on trough concentration of voriconazole [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2021, 14: 1379.
- [70] 连玉菲, 刘洪涛, 任炳楠, 等. 伏立康唑与奥美拉唑联合应用致伏立康唑超快代谢型患者血药浓度增高的分析 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(8): 496.
- [71] 中国医师协会骨科医师分会骨循环与骨坏死专业委员会, 中华医学会骨科分会骨显微修复学组, 国际骨循环学会中国区. 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南 (2020) [J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(20): 1365.
- [72] 张聪敏, 任凯迪, 张绮雯, 等. 激素性股骨头坏死易感基因的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(2): 85.
- [73] SAKAEDA T, NAKAMURA T, OKUMURA K. *MDR1* genotype-related pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25(11): 1391.
- [74] SUN W, LI Z R, SHI Z C, et al. Relationship between post-SARS osteonecrosis and *PAI-1* 4G/5G gene polymorphisms [J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2014, 24(4): 525.
- [75] YANG J, JING M, YANG X G. Association between genetic polymorphisms and osteonecrosis in steroid treatment populations: a detailed stratified and dose-response meta-analysis [J]. Biosci Rep, 2019, 39(5): BSR20190024.
- [76] 杨晶, 张爱玲, 鲁憬莉, 等. *ABCB1* 基因多态性与糖皮质激素性股骨头坏死相关性的 Meta 分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(9): 732.
- [77] Pfizer Inc. PAXLOVID (Nirmatrelvir tablets; Ritonavir tablets), co-packaged for oral use [EB/OL]. (2023-04-25) [2024-04-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217188s0001bl.pdf.
- [78] LIU P, FOSTER G, GANDELMAN K, et al. Steady-state pharmacokinetic and safety profiles of voriconazole and ritonavir in healthy male subjects [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(10): 3617.
- [79] WANG P L, XING H, ZHANG X J, et al. Complexity interactions between nirmatrelvir/ritonavir and voriconazole in patients with coronavirus disease 2019 [J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(12): 2209.
- [80] HERRANZ BAYO E, MERCHANTE ANDREU M, HUARTE LACUNZA R, et al. Paradoxical interaction between nirmatrelvir/ritonavir and voriconazole in a patient with COVID-19 [J]. Farm Hosp, 2023, 47(2): 93.
- [81] JIA S J, GAO K Q, HUANG P H, et al. Interactive effects of glucocorticoids and cytochrome P450 polymorphisms on the plasma trough concentrations of voriconazole [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 666296.
- [82] LI M X, ZHU L Q, CHEN L, et al. Assessment of drug-drug interactions between voriconazole and glucocorticoids [J]. J Chemother, 2018, 30(5): 296.
- [83] CHEN Y P, FERGUSON S S, NEGISHI M, et al. Identification of constitutive androstane receptor and glucocorticoid receptor binding sites in the *CYP2C19* promoter [J]. Mol Pharmacol, 2003, 64(2): 316.
- [84] DOLTON M J, RAY J E, CHEN S C, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(9): 4793.

(2024-04-10 收稿)