



23MOFANG WHITE PAPER

23 魔方「药物反应」相关信息白皮书

Created by
23Mofang Research Team

© 23mofang 2018

Last updated: 2018-9-25

1. 简介

药物反应模块收录的主要为精准治疗药物。区别于传统「一种类型药物一种剂量适用于所有患者」(one size fits all) 的时代，精准药物时代旨在利用基因组个体差异指导用药。由美国国立卫生研究院资助，斯坦福大学遗传学系建立的 PharmGKB 数据库，包括了各个国家批准的需要基因信息指导进行精准治疗的药物，目前更新至接近 300 种。中国精准医学临床研究与应用联盟以 PharmGKB 数据库的药物为基础，筛选出已在中国上市的精准药物 100 余种，形成《精准医学：药物治疗纲要》。另外 23 魔方严格遵循国家卫生和计划生育委员会医政医管局公布的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南》。此模块主要参考上述精准药物数据库和指南纲要，结合检测位点表现，形成目前的药物反应项目。

2. 预期用途

- i. 23 魔方「药物反应」的主要用途是帮助受检者提前了解与药物反应密切相关的自身基因型情况。在使用某种药物前，结合用户自身的基因型情况，帮助其了解使用该药物是否存在疗效不佳或不良反应高风险，以便在医生处方前或自行购买前，与医生药师充分交流信息，制定出更适合个人的精准用药方案。
- ii. 个人的基因型遗传自父母，也有可能遗传给子女，所以用药情况同样可能影响到父母、子女，如果亲属有使用这些药物，应查明相关基因型以更好地使用药物。
- iii. 受限于检测手段，无法覆盖所有与药物相关的基因和位点，因此该检测不能替代医院正式报告。

3. 项目选择标准

23 魔方参考国际数据库和指南，并根据中国实际情况，在检测项目的选择上做出了相应的调整。具体的筛选标准如下，符合其中 2 项 (i 或 ii + iii) 即可考虑纳入，且所有标准的评估以中国人为准：

- i . 基因型明确影响药物代谢酶、离子通道、转运体、受体其中之一；
- ii . 基因型可预测免疫系统的异常表型；
- iii . 在国内已上市的药物。

4. 位点选择标准

由于现阶段的检测专注于 SNP 位点而非整段基因序列，且芯片可检测位点数量有限，因此药物基因位点选择着重关注在中国人中较常见、频率较高的 SNP 变异；对于非常见变异位点，则视芯片设计所能覆盖的位点质量、数量决定。

选取位点必须满足以下至少一点：

- i. 药物说明书或各国药品管理机构明确建议对该基因进行检测；
- ii. 有至少两篇独立文献支持，其中一篇必须在中国人或东亚人群中验证；
- iii. Clinvar 或其他权威数据库中相关位点属于 drug response 分类，验证文献可靠性和明确相应生理功能后选择使用。

5. 检测表现

5.1 检测性能：

任何生物实验都存在一定的局限性，故会影响检测表现。本检测可能出现以下两种情况：

- i. 无法检出所有待分析位点结果。由于技术的局限性、检测的随机误差以及其他相关因素的影响，可能会导致无法确定所有待分析的基因位点变异结果；
- ii. 实验室可能存在有无法处理样品的情况。生物实验会有一定的失败率，本实验失败率预估在 1% 左右。

5.2 检测结果正确性验证：

理论上同一样本的 DNA 序列信息具有 100% 的一致率，但由于任何生物实验均存在一定的系统误差和随机误差，因此需评估两种误差对检测结果正确性的影响。

23 魔方通过两个维度验证正确性，一是使用其他测序技术作为参考，验证芯片检测的准确性来评估系统误差；二是验证同一样本在不同时期、不同实验环境下检测结果的精确性（可重复性）来评估随机误差。

· 准确性评估

23 魔方选取 26 个已知存在变异的样本进行全基因组测序实验，将全基因组测序结果与芯片检测结果进行比较，仅选用通过质量控制的实验数据作为结果分析的数据，结果表明全基因组测序结果与 23 魔方的芯片检测结果一致率超过 99.5%。

· 精确性（可重复性）评估

由于芯片检测会存在随机错误，因此需要通过同一样本的重复性实验来评估检测平台的精确性。

对 443 个已知存在变异的样本进行重复性验证。每个样本重复 4 次，实验分多次进行，任何不符合质量控制验收标准的样品都将按照实验室程序重新检测，只有通过质量控制的实验数据才可用于实验重复性评估，结果证明检测的平均一致率 >99.5%。

通过以上验证，所有药物反应项目的报告位点错误率能控制在 0.5% 以内。

6. 检测局限

23 魔方「药物反应」的主要用途是帮助受检者提前了解与药物反应密切相关的自身基因型情况，报告存在以下局限：

- i. 检测无法完全覆盖与药物有关的所有基因位点信息，如果结果未检测到变异位点也不能排除可能携带本检测未覆盖的其他基因变异的可能；而且药物疗效和不良反应除了受基因影响，还同时受年龄、肝肾功能、伴随疾病、合并用药等因素影响；
- ii. 检测不能直接作为用药指南使用，也不能代替医院正式检测报告使用。做出任何用药改变之前，应告知医生或药师，结合其他临床相关因素综合考虑后制定用药方案。

Created by 23Mofang Research Team

Author:

PENG Xiaohang 彭小航

SONG Xiaojun 宋晓隽

YANG Lujia 杨璐嘉

YU Qian 于倩

© 23mofang 2018

No reuse allowed without permission