

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.027

核酸质谱技术的药物基因组学研究进展*

吕超^{1,2}, 张仕钊^{1,2} 综述, 尹彤^{1,2△} 审校

1. 中国人民解放军第二医学中心老年医学研究所, 北京 100853;

2. 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853

摘要: 药物基因组学作为精准医疗的落地平台备受关注, 其中多重药物基因检测指导精准用药已被大规模临床研究证实具有可行性, 并且有助于改善患者预后。作为多重基因检测关键技术之一的基于基质辅助激光解析电离飞行时间质谱的核酸质谱技术以其中通量、高灵活性、高准确度、低成本等特点, 在多重药物基因检测领域具有独特优势。该文介绍了核酸质谱技术原理和特点, 以及该技术在多重药物基因检测中的优势, 并重点综述了核酸质谱多重药物基因检测在精神神经类、心脑血管类、镇痛麻醉类、肿瘤类及老年多重用药等药物基因组学领域的临床研究和应用现状。未来通过完善核酸质谱检测标准化流程和规范, 与测序技术联合应用, 并将核酸质谱多基因检测与临床多模态数据整合分析, 有望进一步助力核酸质谱多重基因检测技术在临床精准用药中的应用与实施。

关键词: 核酸质谱技术; 药物基因组学; 多重基因检测; 精准用药; 临床应用**中图法分类号:** R968; Q789**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2024)22-3402-05

Advances in pharmacogenomics of nucleic acid mass spectrometry*

LYU Chao^{1,2}, ZHANG Shizhao^{1,2}, YIN Tong^{1,2△}

1. Institute of Geriatrics, the Second Medical Center of PLA, Beijing 100853, China; 2. National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100853, China

Abstract: Pharmacogenomics, as a platform for precision medicine, has attracted much attention. The feasibility of multiple drug gene testing to guide precision medicine has been confirmed by large-scale clinical studies, and it is helpful to improve the prognosis of patients. As one of the key technologies for multiplex genetic testing, matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry has unique advantages in the field of multiplex drug gene testing due to its high throughput, high flexibility, high accuracy and low cost. This article introduces the principle and characteristics of nucleic acid mass spectrometry, as well as the advantages of this technology in multiple drug gene detection, and focuses on the clinical research and application status of nucleic acid mass spectrometry multiple drug gene detection in the fields of pharmacogenomics such as psychoneuropathy, cardiovascular and cerebrovascular diseases, analgesia and anesthesia, cancer and polypharmacy in the elderly. In the future, by improving the standardized process and specification of nucleic acid mass spectrometry testing, combined application with sequencing technology, and integrated analysis of nucleic acid mass spectrometry multi-gene testing and clinical multimodal data, it is expected to further promote the application and implementation of multi-gene testing by nucleic acid mass spectrometry in clinical precision medicine.

Key words: nucleic acid mass spectrometry; pharmacogenomics; multiplex genetic testing; precision medicine; clinical application

药物基因组学作为精准医疗的落地平台之一, 通过检测与药物反应性和毒性个体间差异密切关联的基因变异, 并且与血药浓度监测等技术相结合, 已被证实能够为患者提供更多合理、有效的个体化用药策略, 降低药物不良反应, 提高医疗支出的经济效益比^[1-2]。2015 年, 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》的颁布, 为开展个体化分子医学检测的实验室提供了药物代谢酶和药物靶点基因检测的指导方案^[3]。依据人类基因多态性对药物反应性影响相关研究建立的 PharmGKB 数据库, 标志着药物基因组学已深入多种疾病的诊疗过程^[4]。随着对疾病机制和治疗手段不断深入的研究, 对基因检测的需求已从单基因、单位点转向多基因、多位点检测。

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82170352); 解放军总医院青年自主创新科学基金项目(22QNFC040)。

△ 通信作者, E-mail: yintong301@163.com。

2023 年,一项大规模、多中心、开放标签的随机对照研究发现,应用包含 12 个基因位点组合的药物基因检测技术指导精准用药具备临床可实施性,并且能够降低发生药物不良反应的风险^[5],为多重药物基因检测技术在临床精准用药中的应用提供了重要的循证医学证据。作为多重基因检测重要技术之一的基于基质辅助激光解析电离飞行时间质谱的核酸质谱技术能够准确检测和定量相对分子质量为 4 500~9 000 Da 的分子,实现灵活的靶基因测定和快速的结果输出,已获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床检测领域,并以临床实验室自建项目的形式开展服务,核酸质谱技术正在以其独特的优势成为促进临床精准用药的重要手段。

1 核酸质谱技术原理和特点

1.1 核酸质谱技术原理 核酸质谱技术基本原理为通过将待测样本与基质混合进样,激光吸附电离作为离子源及飞行时间法进行质量分析^[6]。具体过程为待测样本与芯片基质共价结合形成结晶,经过质谱仪的真空管中高能激光激发,待测样本吸附为单电荷离子,产生的离子在电场作用下加速通过垂直真空管,其质量和所带电荷可以影响其在真空管中的飞行时间。由于所有进入真空加速管的离子均为带一个正电的气态离子,通过检测解吸附的待测样本在真空管中飞行的时间即可计算出精确的相对分子质量,进而得到核酸样本的基因型信息。

1.2 核酸质谱技术特点 核酸质谱技术检测从激光发射到信号接收检测只需要几毫秒,可在短时间内对数百例样本同时进行检测分析,在单个反应孔中可对多达 40 种不同的单核苷酸多态性(SNP)位点进行多

重检测^[7]。只需要简单的多重聚合酶链反应(PCR),不需要荧光探针,多重检测成本低。核酸质谱技术是核酸扩增与质谱检测相结合的检测技术,充分发挥了前者的多重扩增能力及后者的高质量分析能力,从而使核酸质谱技术的突变检测深度达到 0.1%,分型准确度>99.7%,成为 SNP 检测的金标准。核酸质谱技术检测提供标准的 96 及 384 制式芯片,能够满足不同检测量的需求,并且不需要凑样,同一张芯片可多次使用,且检测定制灵活,除可供选择的商品化试剂盒外,还可灵活自行设计检测组合。核酸质谱技术兼容多种临床样本,《中国核酸质谱应用专家共识》^[8]指出,核酸质谱检测的前处理样本可包括血液、血浆、口腔拭子,甚至是受损的甲醛固定的石蜡包埋样本,最低检测限为 5 ng 基因组 DNA。有研究显示,采用核酸质谱技术检测 DNA 的下限仅为 0.4 ng^[9]。

2 核酸质谱技术在药物基因检测中的优势

目前,已有多种药物基因检测方法用于临床,每种检测方法均有其自身的优势和特点,同时也存在缺陷和不足。见表 1。有研究以 170 个包含血液、唾液和口腔拭子的参考 DNA 样本为研究对象,利用核酸质谱技术对涉及个体间药物反应差异的 29 个基因的 130 个序列变异和额外的拷贝数变异进行了 500 个独立检测结果发现核酸质谱技术对基因分型和拷贝数检测的准确性和可重复性均大于 99.9%,且所检测的多种族等位基因频率显示,99%以上的人群携带至少一种临床相关药物遗传变异型^[10],提示核酸质谱技术具有中通量、高灵活性、高准确性、低成本等特点,且基于核酸质谱技术的基因组合检测适用于药物遗传学研究及指导临床多重精准用药实施方案的制订。

表 1 6 种基因检测方法比较

检测方法	突变检测覆盖	数据分析	报告解读	仪器价格	检测效率	优点	缺点
核酸质谱技术	已知突变	简单	自动	中、高	中、高	中通量、成本低、高准确性、高灵活性	设备较昂贵
第 1 代测序技术	已知及未知突变	复杂	人工	中、高	低	直接获取序列,基因分型的金标准,可发现未知变异	通量较低,检测灵敏度低
第 2 代测序技术	已知及未知突变	复杂	部分自动/部分人工	中、高	中、高	高通量、高灵敏度,全基因组/外显子测序,可发现未知变异	成本高,数据处理要求高,检测结果准确率低,需要第 1 代测序技术验证
荧光定量 PCR	已知突变	简单	自动	低	低	操作简单,灵敏度较高,仪器设备容易普及	通量较低,探针较昂贵
数字 PCR	已知突变	简单	自动	中	低	灵敏度高,绝对定量,不需要标准品和标准曲线	通量较低,探针较昂贵
基因芯片技术	已知突变	复杂	部分自动/部分人工	中、高	中、高	高通量,样本需求量低	技术成本昂贵,灵敏度较低,重复性差

3 核酸质谱技术在精准用药领域中的临床应用

3.1 在精神神经类疾病精准用药领域中的应用 临床应用较为广泛的抗精神病药物普遍存在疗效、不良反应等方面的个体差异,核酸质谱技术在精神分裂症和抑郁症患者的精准用药领域应用较为广泛。CYP2D6 是抗精神病药物(如利培酮、氯氮平、喹硫平等)的主要代谢基因^[11]。在一项探讨汉族和藏族精神分裂症患者 CYP2D6 基因多态性的研究中,采用核酸质谱技术对 103 例(汉族 60 例,藏族 43 例)精神分裂症患者的 5 个 CYP2D6 基因多态性位点进行了分析,结果显示,CYP2D6 基因(rs1065852、rs1135840 和 rs16947)多态性在汉族和藏族精神分裂症患者中存在明显差异^[12],这项探索性研究显示了汉族和藏族精神分裂症患者 CYP2D6 基因和代谢多态性的差异,由此可提高对不同民族精神分裂症患者抗精神病药物反应性差异的认识。重度抑郁症由于病因复杂,往往难以精准治疗,初始治疗患者的缓解率仅为 30%。通过整合与 57 种抗抑郁药物关键化学物质的代谢酶及作用受体有关的 12 个基因定制的组合试剂盒(GeneSight),利用核酸质谱技术对患者口腔拭子标本提取的 DNA 进行分析,能够获得患者与不同精神类药物反应性相关的基因背景,帮助临床医生为抑郁症患者选择合适的药物和剂量^[13]。一项旨在帮助 206 例 65 岁以上老年重度抑郁症患者个体化选择抗抑郁药的研究发现,采用 GeneSight 检测指导抗抑郁药物的选择能够提高患者临床应答率和缓解率,且治疗获益具有持久性^[14]。

3.2 在心脑血管疾病精准用药领域中的应用 核酸质谱技术在心力衰竭(HF)治疗、降压及抗凝治疗的精准用药方面应用广泛。沙库巴曲/缬沙坦是治疗 HF 患者的常用药物,但疗效差异很大。脑啡肽酶(NEP)和羧酸酯酶 1(CES1)在缬沙坦的疗效中起重要作用。有研究纳入 116 例中国 HF 患者,应用核酸质谱技术对 NEP 和 CES1 基因的 10 个 SNP 位点进行基因分型,探讨了 NEP 与 CES1 基因多态性与沙库巴曲/缬沙坦治疗 HF 患者的疗效和安全性的关系,结果显示,NEP 基因 rs701109 位点与 HF 患者的沙库巴曲/缬沙坦反应存在关联,其 T 等位基因变异是临床疗效的独立危险因素^[15]。一项关于替米沙坦治疗轻、中度原发性高血压汉族患者的研究采用核酸质谱技术检测了 UGT1A1、SLCO1B3、ABCB1、ABCC2、ABCG2 和 ORM1 基因 12 个相关 SNP 位点,结果显示,UGT1A1(rs4124874)变异影响替米沙坦在中国患者中的药物代谢动力学,可以根据 UGT1A1 基因变异调整替米沙坦剂量^[16]。华法林是心脏机械瓣膜置换术后患者常用的抗凝剂,在预防血栓事件的临床管理中具有重要作用。一项纳入 211 例心脏瓣膜病患者的综合研究选取参与华法林代谢和作用通路相

关的 10 个基因 40 个 SNP 位点,采用核酸质谱技术进行基因分型,结果显示,CYP2C9、VKORC1、ABCB1、PROC、EPHX1 和 SETD1A 的遗传变异可能会影响瓣膜病患者稳定华法林剂量的需求,这些潜在遗传标记的发现将有助于对患者应用华法林进行个性化抗凝治疗^[17]。氯吡格雷是冠心病患者常用的抗血小板药物之一,由于不同基因变异患者对氯吡格雷治疗反应的差异很大,因此,相关基因检测在药物选择和剂量调整方面具有至关重要的作用。有学者采用核酸质谱技术对来自 73 个研究中心的 2 933 例中国患者进行了 CYP2C19 3 个主要等位基因(*2、*3、*17)的基因分型,评估了 CYP2C19 基因变异与氯吡格雷治疗的轻度脑卒中或短暂性脑缺血发作患者临床结局的相关性^[18]。有研究发现,在轻度缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作患者中仅在非 CYP2C19 功能丧失等位基因携带者亚组中,氯吡格雷联合阿司匹林与阿司匹林单药相比降低了新发脑卒中的风险,上述研究均支持 CYP2C19 基因指导个体化抗血小板药物的治疗。

3.3 在恶性肿瘤精准用药领域中的应用 核酸质谱技术已用于恶性肿瘤化疗药物敏感性及靶向药物的靶基因变异位点筛查。有研究采用核酸质谱技术对 446 例接受铂类药物化疗的肺癌患者微小 RNA 和长链非编码 RNA 的 22 个 SNP 进行基因分型,探讨了非编码 RNA 多态性与接受铂类药物化疗肺癌患者预后的关系,结果显示,ANRILrs1333049 和 miR-146A 的 rs2910164 2 个 SNP 位点与铂类化疗肺癌患者的预后存在明显关联,这 2 个位点可以作为生物标志物,以促进肺癌预后的预测^[19]。含有 EGFR 基因突变的非小细胞肺癌(NSCLC)患者对吉非替尼药物治疗反应敏感,然而,仍有 30% 的患者不能从吉非替尼治疗中受益。有研究纳入 58 例中国 NSCLC 患者采用核酸质谱技术对参与吸收、分布、代谢和排泄的 7 个基因 13 个 SNP 位点进行基因分型,结果显示,ABCB1 基因 rs2032582 和 rs10256836 多态性位点与治疗结局相关,ABCB1 基因多态性分析可作为吉非替尼治疗的预测生物标志物^[20]。他莫昔芬是用于治疗雌激素受体阳性乳腺癌的处方药,CYP2D6 多态性具备影响患者代谢他莫昔芬的能力,与疗效存在密切相关性,采用核酸质谱技术可准确分型且覆盖更广泛的 CYP2D6 等位基因多态性位点,从而有效改善乳腺癌患者他莫昔芬治疗的风险分层^[21]。

3.4 在镇痛麻醉精准用药领域中的应用 在镇痛麻醉用药领域中,核酸质谱技术也被作为研究药物敏感性的可靠基因检测方法。丙泊酚和阿片类药物通常用于麻醉,但极易出现血流动力学不稳定,从而威胁患者的手术安全和预后。有研究纳入 150 例接受甲状腺或乳腺手术的患者,采用核酸质谱技术对与丙泊

酚和阿片类药物的药物代谢动力学相关的候选基因 SNP 位点进行基因分型,结果显示,GABRB1、GABRB2、OPRM1、BDNF、CES2 和 NR1I2 遗传变异对血流动力学不稳定具有明显影响,可为临床麻醉血流动力学管理提供参考依据^[22]。另一项探讨 GABRA1 和 GABRB2 多态性与丙泊酚相关敏感性分析的研究采用核酸质谱技术鉴定 GABRA1、GABRA2、GABRB2、GABRB3、GABRG2、CYP2B6 和 UGT1A9 基因中遗传变异的存在,结果显示,GABRB2 rs3816596 和 GABRA1 rs4263535 多态性与丙泊酚镇静作用的敏感性有关,GABRA1 rs1157122 和 GABRB2 rs76774144 多态性与丙泊酚输注后血压下降的程度有关^[23]。

3.5 在老年多重精准用药领域的应用 老年人群多病共存的情况常见,临床治疗需要同时服用多种药物,不合理的多重用药可造成老年患者认知功能下降、增加跌倒风险、药物依从性差、严重的药物-药物相互作用和医疗保健成本增加等问题。采用核酸质谱技术设计针对老年常见共病用药相关的多重基因检测组合,可有效辅助临床精准用药,提高老年常见共病患者疗效,并且最大限度地降低药物不良反应发生率^[24]。一项前瞻性、随机对照研究纳入 110 例正在服用或开始使用具有潜在药物基因相互作用的药物进行治疗的 50 岁及以上患者,随机分为药物基因分析组(57 例)和对照组(53 例),采用核酸质谱多重基因检测方法对药物基因分析组患者 CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 和 CYP3A5 基因的多个变异位点进行基因分型,为临床医生提供药物基因指导下的治疗建议,结果显示,对 50 岁及以上的多重用药患者进行药物基因检测能够大大减少入组后 6 d 的再次住院率和急诊就诊率,从而节约了医疗资源^[25]。

4 展 望

核酸质谱技术兼顾高灵敏度、高特异性、高准确度、高通量、低成本等优势于一体,并且可检测单核苷酸变异、插入缺失、拷贝数变异、串联重复、结构变异等不同类型基因改变^[26]。因此,核酸质谱技术在临床精神神经类、心脑血管疾病、抗肿瘤用药等领域具有广阔的应用前景。核酸质谱技术近年来发展十分迅速,且具有广阔的应用前景,但也存在一些不足及有待于后续解决完善的问题:(1)由于核酸质谱技术采用了二步扩增反应,再加上对质量直接进行检测,在具有极高的准确度和特异度的同时,也因高灵敏度使其在任何一步中间过程中容易受到污染,其对技术人员的操作要求较高;(2)核酸质谱技术只能检测已知的基因变异或修饰,不能发现从未报道过的新的基因变异;(3)目前核酸质谱技术多用于已知基因变异的相关性筛查研究,核酸质谱多重基因位点检测联合指

导临床用药的相关性研究还较少见。基于以上问题和挑战,未来核酸质谱技术的发展趋势大体包含以下几个方面:(1)核酸质谱技术标准化流程和规范制订。标准化操作流程和规范的培训和严格的质量控制对核酸质谱检测至关重要,可用于多重基因检测的标准品制备将是核酸质谱技术在未来临床应用中亟待解决的问题。(2)核酸质谱技术与测序技术联合应用。核酸质谱技术与第 2 代测序技术的联合应用有助于两种技术的优势互补,采用核酸质谱技术进行第 2 代测序技术验证已在大量研究中被证实为优选策略^[27]。FDA 已特许核酸质谱技术作为第 2 代测序技术的验证平台。(3)核酸质谱多重基因检测与多因素整合分析。由于单一遗传变异对药物功效的不确定性以及对药物安全性的低预测能力,整合临床和多遗传因素的综合评估是未来的发展趋势^[28-29]。核酸质谱技术通过提供与临床用药相关的更合理的基因检测组合,聚焦多重基因分型系统的推广应用,通过与临床因素整合,将进一步助力精准医疗在临床检测中的实施。此外,通过设计多基因多位点组合,切实体现核酸质谱技术检测低成本的优势,有望为精准医疗带来更多的应用前景。

参考文献

- [1] SADEE W, WANG D X, HARTMANN K, et al. Pharmacogenomics: driving personalized medicine[J]. Pharmacol Rev, 2023, 75(4): 789-814.
- [2] HAIDAR C E, CREWS K R, HOFFMAN J M, et al. Advancing pharmacogenomics from Single-gene to preemptive testing[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2022, 23: 449-473.
- [3] 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/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(5): 257-267.
- [4] WHIRL-CARRILLO M, HUDDART R, GONG LI, et al. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(3): 563-572.
- [5] SWEN J J, VAN DER WOUDE C H, MANSON L E, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study[J]. Lancet, 2023, 401(10374): 347-356.
- [6] MCMICHAEL G L, GIBSON C S, O'CALLAGHAN M E, et al. DNA from buccal swabs suitable for high-throughput SNP multiplex analysis[J]. J Biomol Tech, 2009, 20(5): 232-235.
- [7] ELLIS J A, ONG B. The MassARRAY® system for targeted SNP genotyping[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1492: 77-94.
- [8] 中国核酸质谱应用专家共识协作组. 中国核酸质谱应用

专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(12): 895-900.

[9] 刘朝晖, 崔凯, 杨琳梅, 等. 飞行时间质谱多基因检测系统检测心血管用药 11 个基因的性能验证研究[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(1): 51-57.

[10] SCOTT S A, SCOTT E R, SEKI Y, et al. Development and analytical validation of a 29 gene clinical pharmacogenetic genotyping panel: Multi-Ethnic allele and copy number variant detection[J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(1): 204-213.

[11] 慎津进, 薛寒, 李进福, 等. CYP2D6 基因分型影响因素研究进展[J]. 检验医学, 2024, 39(3): 291-297.

[12] LI Y H, HUANG W, XIAO M Y, et al. CYP2D6 gene polymorphisms and variable metabolic activity in schizophrenia patients of Han and tibetan populations[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 731-736.

[13] PYZOSHA N. GeneSight psychotropic genetic testing for psychiatric medication selection[J]. Am Fam Physician, 2021, 104(1): 89-90.

[14] FORESTER B P, PARIKH S V, WEISENBACH S, et al. Combinatorial pharmacogenomic testing improves outcomes for older adults with depression[J]. Focus (Am Psychiatr Publ), 2021, 19(1): 76-85.

[15] LUO H Y, GAO L C, LONG H Z, et al. Association between the NEP rs701109 polymorphism and the clinical efficacy and safety of sacubitril/valsartan in Chinese patients with heart failure[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2023, 79(5): 663-670.

[16] PEI Q, YANG L, TAN H Y, et al. Effects of genetic variants in UGT1A1, SLCO1B3, ABCB1, ABCC2, ABCG2, ORM1 on Pk/PD of telmisartan in Chinese patients with mild to moderate essential hypertension[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2017, 55(8): 659-665.

[17] XU Q Q, ZHANG S L, WU C N, et al. Genetic associations with stable warfarin dose requirements in Han Chinese patients[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 78(1): e105-e111.

[18] WANG Y L, ZHAO X Q, LIN J X, et al. Association between CYP2C19 Loss-of-Function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack[J]. JAMA, 2016, 316(1): 70-78.

[19] CHEN Y X, CHEN J, YIN J Y, et al. Non-coding RNA polymorphisms (rs2910164 and rs1333049) associated with prognosis of lung cancer under platinum-based chemotherapy[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 709528.

[20] MA Y X, XIN S, LIN Q G, et al. The analysis of pharmacokinetic and pharmacogenomic impact on gefitinib efficacy in advanced non-small cell lung cancer patients: results from a prospective cohort study[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(24): 806.

[21] SCHROTH W, HAMANN U, FASCHING P A, et al. CYP2D6 polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(17): 4468-4477.

[22] GU Q L, XUE F L, ZHENG Z L, et al. Nongenetic and genetic predictors of haemodynamic instability induced by propofol and opioids: a retrospective clinical study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(1): 209-221.

[23] ZENG Y J, CAO S, CHEN M H, et al. GABRA1 and GABRB2 polymorphisms are associated with propofol susceptibility[J]. Pharmacogenomics Pers Med, 2022, 15: 105-117.

[24] O' SHEA J, LEDWIDGE M, GALLAGHER J, et al. Pharmacogenetic interventions to improve outcomes in patients with multimorbidity or prescribed polypharmacy: a systematic review[J]. Pharmacogenomics J, 2022, 22(2): 89-99.

[25] ELLIOTT L S, HENDERSON J C, NERADILEK M B, et al. Clinical impact of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool in polypharmacy home health patients: a prospective pilot randomized controlled trial[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0170905.

[26] CUI J J, WANG L Y, TAN Z R, et al. Mass spectrometry-based personalized drug therapy[J]. Mass Spectrom Rev, 2020, 39(5/6): 523-552.

[27] PANT S, WEINER R, MARTON M J. Navigating the rapids: the development of regulated next-generation sequencing-based clinical trial assays and companion diagnostics[J]. Front Oncol, 2014, 4: 78.

[28] LEWIS J P, BACKMAN J D, RENY J L, et al. Pharmacogenomic polygenic response score predicts ischaemic events and cardiovascular mortality in clopidogrel-treated patients[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2020, 6(4): 203-210.

[29] MICKIEWICZ A, FUTEMA M, CWIKLINSKA A, et al. Higher responsiveness to rosuvastatin in polygenic versus monogenic hypercholesterolaemia: a propensity score analysis[J]. Life(Basel), 2020, 10(5): 73.

(收稿日期: 2024-03-02 修回日期: 2024-08-08)