·药事管理·

药物基因组学指导的老年患者个体化用药目录构建Δ

李欣亚[1,2,3]*，吴晶晶[1,2,3]，纪立伟[4]，张青霞[5]，杨　莉[6]，李　慧[7]，刘　爽[1,2]，李　婷[4]，赵荣生[1,2#a]，易湛苗[1,2#b]（1.北京大学第三医院药剂科，北京　100191；2.北京大学医学部药物评价中心，北京　100191；3.北京大学药学院药事管理与临床药学系，北京　100191；4.北京医院药学部/国家老年疾病临床医学研究中心，北京　100730；5.首都医科大学宣武医院药学部/国家老年疾病临床医学研究中心，北京　100053；6.首都医科大学附属北京天坛医院药学部，北京　100070；7.上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科，上海　200025）

中图分类号　R979.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）03-0257-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.03.01

摘　要　目的　基于循证药学方法制定老年患者个体化用药目录，以助力临床合理用药决策。**方法**　首先，充分利用循证药学信息，筛选出有风险基因信息的药物；其次，统计药物在不同数据来源的收录情况，选取3个及以上数据来源收录的药物，结合项目组专家委员会讨论确定的药物，纳入目录；再次，选取2个数据来源收录的药物，设计问卷对药物相关基因检测的必要性展开调查，根据专家问卷调查的评分结果，按得分高低纳入药物。数据来源包括真实世界数据（医院高频用药清单、老年患者门诊和住院医保高频用药清单、用药差错高频药物清单等）和循证药学证据（临床药物基因组学实施联盟、荷兰药物遗传学工作组、美国食品药品监督管理局网站等）。**结果**　本研究首先获得3个数据来源收录并有风险基因信息的药物68种，结合项目组专家委员会讨论确定的23种药物，去重后形成74种药物清单。其次，对于2个数据来源收录并有风险基因信息的37种药物，研究通过专家问卷调查形成26种药物清单，最终形成包含100种药物的老年患者个体化用药目录。目录中包括中枢神经系统药物43种、心血管系统药物15种、抗肿瘤药12种等。有12种药物被6个及以上数据来源收录，其中消化系统药物最多，均为质子泵抑制剂。**结论**　本研究通过循证药学方法遴选出100种需个体化给药的老年患者常用药物。目录将随着证据的变化更新，可为老年患者合理用药提供指导。

关键词　老年患者；个体化；药物基因组学；药物目录；循证药学

Construction of pharmacogenomics-guided individualized medication list for elderly patients

LI Xinya[1,2,3], WU Jingjing[1,2,3], JI Liwei[4], ZHANG Qingxia[5], YANG Li[6], LI Hui[7], LIU Shuang[1,2], LI Ting[4], ZHAO Rongsheng[1,2], YI Zhanmiao[1,2]（1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Drug Evaluation Center, Health Science Center, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Dept. of Pharmaceutical Management and Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Peking University, Beijing 100191, China; 4. Dept. of Pharmacy/National Clinical Medical Research Center for Geriatrics, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 5. Dept. of Pharmacy/National Clinical Medical Research Center for Geriatrics, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 6. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Beijing Tiantan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100070, China; 7. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Ruijin Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE　To develop an individualized medication list for elderly patients by evidence-based pharmacy method, and to support clinical decisions on rational use of medicines. **METHODS**　Firstly, drugs with risk genetic information were screened out by systematically reviewing evidence-based pharmacy information. Secondly, researchers investigated the included drugs in lists from different data sources. Drugs included in three or more data sources and drugs proposed by the expert committee were then included in

Δ**基金项目**　国家重点研发计划项目（No.2020YFC2008305）；国家自然科学基金资助项目（No.72104003）

*　**第一作者**　硕士研究生。研究方向：临床药学。E-mail：lixinya@bjmu.edu.cn

#a　**通信作者**　教授，主任药师，博士生导师，博士。研究方向：循证药学、临床药物治疗评价、个体化治疗。电话：010-82265810。E-mail：zhaorongsheng@bjmu.edu.cn

#b　**通信作者**　副教授，副主任药师，硕士生导师，博士。研究方向：循证药学、临床药物治疗评价、药物经济学。电话：010-82265740。E-mail：yzm@bjmu.edu.cn

the medication list. Thirdly, for the drugs included in two data sources, researchers designed questionnaires to investigate the necessity of drug-related gene testing. According to the scoring results of the expert questionnaire, drugs with higher scores were included in the list. Data sources included real-world data (list of high frequency medication in hospitals, high frequency medication for elderly outpatients and inpatients in National Health Care Claims Data, drugs related to frequent medication errors and so on) and evidence-based pharmacy evidence (the websites of Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium, Dutch Pharmacogenetics Working Group, Food and Drug Administration and so on). **RESULTS** The study obtain 68 drugs with risk genetic information which were included in three data sources. Combined with 23 drugs proposed by the expert committee, a list containing 74 drugs was preliminarily formed after de-duplication. A total of 37 drugs included in two databases with risk genetic information were scored through the questionnaire survey to form a supplementary list of 26 drugs. This is the final composition of the list of 100 drugs developed in this study. Among them, there are 43 drugs for the central nervous system, 15 drugs for the cardiovascular system, 12 anti-tumor drugs and so on. Twelve drugs were included in six or more data sources, which mainly consisted of drugs for digestive system, all proton pump inhibitors. **CONCLUSION** In this study, a list of 100 commonly used drugs which require individualized medication for the elderly was developed by evidence-based pharmacy method. The drug list will be updated in time as available evidence changes, and can provide guidance for rational use of medicines for elderly patients.

KEYWORDS elderly patients; individualization; pharmacogenomics; medication list; evidence-based pharmacy

全球老龄化人口数量正在快速增长。据世界卫生组织统计，2019年60岁及以上人口为10亿，到2030年预计增加到14亿，到2050年将增加到21亿[1]。我国2020年开展的第七次全国人口普查数据显示，60岁及以上人口达2.64亿，占总人口的18.70%，与2010年相比上升了5.44%，人口老龄化程度进一步加深[2-3]。随着年龄的增长，老年人生理功能、疾病状态、药动学等也随之改变，再加上药物相关基因导致的个体间差异，合理用药面临诸多挑战[4-6]。因此，解决老年人用药的个体差异性和复杂性问题，为医师和药师的用药决策提供支持迫在眉睫。

药物相关基因及其表达产物的分子检测是实施个体化药物治疗的重要组成部分[7]。近些年来，随着人类基因组计划的实施，个体化用药相关的基因多态性逐渐被发现，药物基因组学的研究得到迅速发展。2015年，国家卫生计生委发布了《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）概要》，为临床检验实验室药物相关基因检测提供指导[8]。编码药物代谢酶、转运体、作用靶点等基因的特性变化会影响体内药物浓度及靶组织的药物敏感性，因而分析、检测基因组生物标志物有利于指导临床个体化用药。对于老年患者而言，了解其用药风险基因信息对改善当前药物治疗问题、优化药物治疗方案和促进临床合理用药尤为重要。将大量体内外研究证据转化为临床参考依据，打通现有证据与临床应用之间的转化路径，是指导老年患者个体化用药的关键。但目前国内尚无老年患者个体化用药的循证临床决策指南。

为促进用药风险基因信息的临床应用，进一步优化老年人药物治疗方案，助力个体化临床决策，2021年2月，在国家重点研发计划“主动健康和老龄化科技应对”重点专项的支持下，由北京大学第三医院牵头，联合北京医院、首都医科大学宣武医院、首都医科大学附属北京天坛医院和上海交通大学医学院附属瑞金医院共同构建了《药物基因组学指导的老年患者个体化用药目录》，以期为老年患者安全、合理用药提供参考。

1 方法

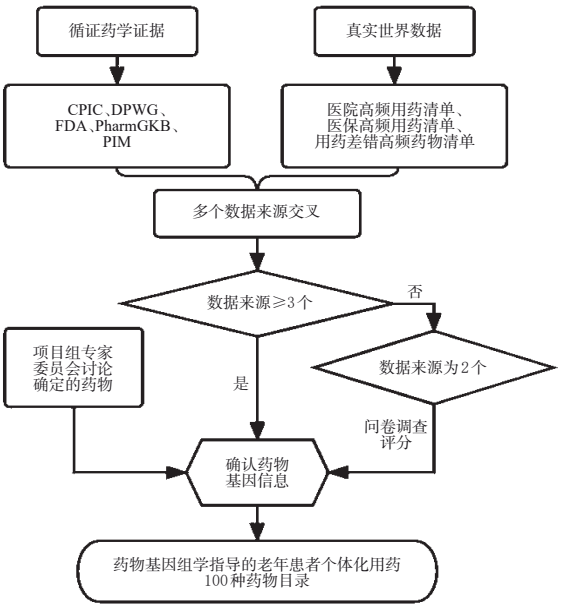
1.1 药物遴选方法概述

本研究首先充分利用循证药学信息，筛选出有风险基因信息的药物；其次，统计药物在不同数据来源的收录情况，选取3个及以上数据来源收录的药物，结合项目组专家委员会讨论确定的药物，纳入目录；再次，选取2个数据来源收录的药物，设计问卷对药物相关基因检测的必要性展开调查，根据专家问卷调查的评分结果，按得分高低纳入药物，最终形成包含100种药物在内的目录（目录制定路线见图1）。根据《老年人权益保障法》，本研究将老年人定义为60岁及以上的人群。药物目录排除溶剂、口服无吸收药物、中药。本研究参考《新编药物学（第18版）》对药物进行分类。

1.2 数据来源

1.2.1 循证药学证据

检索CPIC网站（https://cpicpgx.org/）、DPWG网站（https://www.knmp.nl/dossiers/farmacogenetica）、美国FDA网站（https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling）、PharmGKB网站（https://www.pharmgkb.org/）、美国老年病学会（American Geriatrics Society，AGS）发布的Beers标准（2019版）[9]，以及相关文献和药品说明书，收集需要检测风险基因的药物。以药物通用名为检索词。



CPIC：临床药物基因组学实施联盟（Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium）；DPWG：荷兰药物遗传学工作组（Dutch Pharmacogenetics Working Group）；FDA：美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration）；PharmGKB：遗传药理学与药物基因组学数据库（Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base）；PIM：老年人潜在不适当用药（potentially inappropriate medication）

图1　药物基因组学指导的老年患者个体化用药目录制定路线

1.2.2　真实世界数据

（1）医院高频用药清单——调取课题组内北京医院、首都医科大学宣武医院、首都医科大学附属北京天坛医院和上海交通大学医学院附属瑞金医院4家三级甲等综合医院（其中2家医院是国家老年疾病临床医学研究中心所在单位）2019年全年用药数量排序居于前200位的药物，随后提取4家医院用药清单中均包含的药物，形成医院高频用药清单。

（2）医保高频用药清单——利用中国医疗保险研究会数据库（包含全国66个城市约2 700万人次的用药信息），统计分析2017年我国老年患者的门（急）诊和住院用药处方数及人次，分别筛选出门（急）诊和住院患者中暴露人次排名前300位的药物。

（3）用药差错高频药物清单——从全国临床安全用药监测网中提取2016—2020年发生用药差错最多的200种药物，形成用药差错高频药物清单。

1.3　数据来源收录情况统计

根据PIM、CPIC、DPWG、FDA检索信息，结合医院高频用药清单、医保高频用药清单、用药差错高频药物清单等，统计药物在各数据来源的收录情况。

1.4　通过问卷调查补充纳入药物

调查问卷由本课题组成员讨论后初步拟定，由指南制定、临床医学和临床药学专家审核修改，与方法学专家讨论确定调查样本量、相关偏倚等细节。面向中国药理学会药源性疾病学青年专家委员发放问卷（问卷编号148819817），专家来自全国18个省级行政单位，涵盖老年人个体化用药各专科的临床医师和药师。专家共识规则为所有专家根据临床经验对候选药物相关基因检测的必要性进行评估，分为非常不必要（1分）、不必要（2分）、不确定（3分）、必要（4分）、非常必要（5分）5个等级，不考虑药物个体化治疗的具体方案。同时，问卷展示已纳入目录的药物，专家可根据临床经验对药物目录的补充提出建议。

1.5　数据统计

采用Microsoft Excel 2016软件进行数据整理分析。应用频数分析方法统计药物被多个数据来源收录的情况。对于问卷调查，通过计算专家投票的平均分，得出每个药物的最终得分。

2　结果

2.1　数据来源查询结果

医院高频用药清单包含泮托拉唑、雷贝拉唑、美托洛尔、氯吡格雷、阿司匹林、硝苯地平、瑞舒伐他汀、二甲双胍、比索洛尔、左氧氟沙星、乙酰半胱氨酸、利伐沙班、骨化三醇、丙戊酸、胞磷胆碱、氨溴索、氨氯地平、多巴丝肼、单硝酸异山梨酯、复方阿嗪米特和左乙拉西坦片共21种药物。

老年患者医保高频用药清单中门诊用药量排名前10位的药物分别为阿司匹林、阿托伐他汀、左氧氟沙星、氨氯地平、美托洛尔、阿莫西林、二甲双胍、奥美拉唑、硝苯地平、阿卡波糖。

老年患者医保高频用药清单中住院用药量排名前10位的药物分别为阿司匹林、奥美拉唑、维生素C、氯化钾、泮托拉唑、利多卡因、阿托伐他汀、氨溴索、维生素B_6、呋塞米。

用药差错高频药物清单中排名前10位的药物分别为阿托伐他汀、氯吡格雷、美托洛尔、门冬胰岛素、氯化钾、氨溴索、奥美拉唑、二甲双胍、左氧氟沙星、埃索美拉唑。

2.2　药物初步纳入情况

综合各来源清单和循证证据，获得68种3个及以上数据来源收录的有风险基因信息的药物，结合项目组专家委员会讨论确定的23种药物，共得到74种药物（剔除重复药物17种），纳入本研究药物目录；获得37种2个数据来源收录且有风险基因信息的药物，通过问卷调查进一步筛选。

2.3 药物补充纳入情况

共发放问卷46份，回收有效问卷28份（有效回收率为60.9%）。在37种需进一步筛选的药物中，将评分排名前26位的药物纳入本研究目录。此外，专家提出需要补充的药物有甲氨蝶呤、卡培他滨、伊马替尼、硝酸甘油、美托洛尔、西尼莫德、紫杉醇和万古霉素。其中甲氨蝶呤、卡培他滨、伊马替尼、美托洛尔已在目录中，紫杉醇根据专家评分纳入目录，硝酸甘油、西尼莫德、万古霉素由于数据来源收录较少没有纳入目录。

2.4 目录构建

药物基因组学指导的老年患者个体化用药涉及的100种药物目录（以下简称目录）见表1。本目录中包含中枢神经系统药物43种（其中抗抑郁药16种、解热镇痛抗炎药8种），心血管系统药物15种，抗肿瘤药12种，消化系统药物7种（其中质子泵抑制剂5种、促胃肠动力药物1种、止吐药物1种），血液和造血系统药物6种（其中抗凝血药物3种、抗血小板药物3种），内分泌系统药物5种，抗感染药物4种，影响变态反应和免疫功能的药物4种，自主神经系统药物3种，呼吸系统药物1种。药物在数据来源的收录情况显示，有12种药物的数据来源为6个及以上，其中，数据来源为8个的药物有泮托拉唑、雷贝拉唑；数据来源为7个的药物有兰索拉唑、氯吡格雷、曲马多、阿司匹林、美托洛尔；数据来源为6个的药物有格列美脲片、奥美拉唑、艾司奥美拉唑、辛伐他汀、双氯芬酸。其中，消化系统药物数量最多（5种），均为质子泵抑制剂；中枢神经系统药物次之（3种）；血液和造血系统药物为抗血小板药物氯吡格雷；自主神经系统药物为美托洛尔；内分泌系统药物为格列美脲；心血管系统药物为辛伐他汀。

3 讨论

本研究基于多中心真实世界数据、循证药学研究并结合问卷调查，制定了包含100种老年患者个体化常用药物的目录。

表1 100种药物目录及药物分类

一级分类	二级分类（药物数量）	药物名称（收录药物的数据来源数量）
抗感染药物	抗真菌药（1）	伏立康唑[a]（4）
	抗病毒药（3）	利巴韦林（3）、依非韦伦（2）、阿巴卡韦（2）
中枢神经系统药物	中枢神经系统兴奋药（1）	瑞芬太尼（2）
	镇痛药（5）	曲马多[a]（7）、吗啡（2）、羟考酮（2）、芬太尼（2）、舒芬太尼（2）
	解热镇痛抗炎药（8）	双氯芬酸（7）、塞来昔布（7）、阿司匹林（6）、美洛昔康（5）、氟比洛芬（5）、布洛芬（4）、吡罗昔康（4）、氯诺昔康（4）
	抗痛风药（1）	别嘌醇（4）
	抗癫痫药物（4）	卡马西平（4）、丙戊酸（4）、奥卡西平（4）、苯妥英钠（4）
	抗精神病药（5）	喹硫平（4）、奥氮平（2）、利培酮（2）、阿立哌唑（2）、氯氮平（2）
	抗焦虑药（1）	地西泮（4）
	抗抑郁药（16）	氟伏沙明（4）、西酞普兰[a]（3）、帕罗西汀[a]（3）、阿米替林（3）、舍曲林[a]（3）、文拉法辛[a]（3）、丙米嗪（3）、度洛西汀（3）、氟西汀（3）、氯米帕明（3）、米氮平（3）、艾司西酞普兰（3）、曲米帕明（2）、去甲替林（2）、地昔帕明（2）、多塞平（2）
	抗老年痴呆药（1）	多奈哌齐（4）
	麻醉药及其辅助用药（1）	利多卡因（4）
自主神经系统药物	抗肾上腺素药（3）	美托洛尔[a]（7）、比索洛尔（5）、卡维地洛（2）
心血管系统药物	抗心律失常药（4）	胺碘酮（4）、普罗帕酮（3）、丙吡胺（3）、奎尼丁（3）
	防治心绞痛药（1）	环磷腺苷（2）
	抗高压药（5）	氯沙坦（3）、卡托普利（3）、可乐定（3）、氨氯地平（3）、依那普利（2）
	调节血脂药及抗动脉粥样硬化药（5）	辛伐他汀[a]（6）、阿托伐他汀[a]（5）、瑞舒伐他汀[a]（5）、氟伐他汀[a]（5）、普伐他汀（4）
呼吸系统药物	镇咳药（1）	可待因（3）
消化系统药物	治疗消化性溃疡和胃食管反流病药物（5）	泮托拉唑（8）、雷贝拉唑（8）、兰索拉唑（7）、奥美拉唑[a]（6）、艾司奥美拉唑（6）
	促胃肠动力药（1）	甲氧氯普胺（5）
	止吐药（1）	昂丹司琼[a]（2）
血液和造血系统药物	抗凝血药（3）	华法林[a]（5）、达比加群酯（2）、利伐沙班[a]（2）
	抗血小板药物（3）	氯吡格雷[a]（7）、替格瑞洛[a]（3）、普拉格雷（2）
内分泌系统药物	影响血糖的药物（5）	格列美脲（6）、格列齐特（5）、二甲双胍（5）、瑞格列奈（4）、格列本脲（3）
影响变态反应和免疫功能的药物	免疫抑制药（4）	他克莫司[a]（4）、硫唑嘌呤/巯嘌呤（3）、环孢素[a]（2）、西罗莫司（2）
抗肿瘤药	抗肿瘤激素药（1）	他莫昔芬[a]（3）
	抗代谢药（5）	氟尿嘧啶（3）、甲氨蝶呤（3）、卡培他滨（3）、硫鸟嘌呤（2）、替加氟（2）
	抗肿瘤靶向药（3）	吉非替尼[a]（2）、泽布替尼[a]（2）、伊马替尼[a]（2）
	植物来源的抗肿瘤药物及其衍生物（2）	伊立替康（2）、紫杉醇（2）
	其他抗肿瘤药及其辅助治疗药（1）	奥沙利铂（2）

a：项目组专家委员会讨论确定的23种药物

3.1 目录构成

目录中作用于中枢神经系统的药物数量最多（44种），其中抗抑郁药16种，这可能与PIM目录中有较多抗抑郁药物有关。四川大学华西医院的一项研究发现，老年科门诊处方中PIM检出率逐年升高，主要集中在中枢神经系统药物；此外，老年人应谨慎使用的药物中也有较多抗抑郁药[10]。Beers标准（2019版）建议老年人应避免使用阿米替林等10种抗抑郁药[9]。现有证据显示，多数抗抑郁药的主要相关基因包含*CYP2D6*，其余基因随药物而异，更多证据尚待探索、完善。因此，需关注老年患者中枢神经系统药物，尤其是抗抑郁药的个体化应用。

在12种数据来源为6个以上的药物中，质子泵抑制剂（泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑、艾司奥美拉唑）数量最多，其中泮托拉唑和雷贝拉唑的数据来源为8个。现有研究表明，质子泵抑制剂代谢的主要相关基因均为*CYP2C19*，目前已发现的其他相关基因尚待研究验证。《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020年版）》指出，应警惕质子泵抑制剂与其他药物合并使用引起的不良反应。因为质子泵抑制剂主要经过细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）2C19和CYP3A4代谢，与其他经CYP2C19、CYP3A4代谢的药物或者酶诱导剂、酶抑制剂或底物（如华法林、地西泮、地高辛、氯吡格雷、伏立康唑和他克莫司等）合用可能会产生相互作用[11]。

作为临床常用的抗血小板聚集药物，氯吡格雷的数据来源为7个，其代谢相关的药物基因组学是近年的研究热点。氯吡格雷通过CYP酶代谢，生成能抑制血小板聚集的活性代谢物。现有证据认为，参与编码氯吡格雷吸收与代谢相关蛋白的基因*ABCB1*、*CYP2C19*、*PON1*的多态性会导致氯吡格雷抗血小板治疗的个体差异。*CYP2C19*功能缺失等位基因的存在增加了全球人群中风和复合事件复发的风险，特别是在亚洲人中[12]。在临床应用中，氯吡格雷的风险也值得关注。河南省人民医院的一项研究依据中国PIM标准审查出，神经内科PIM发生率最高的药物是氯吡格雷[13]。氯吡格雷在Beers标准中并未涉及，在我国老年人PIM标准中提示的风险点为血液系统及神经系统不良反应，建议个体化使用[14]。

3.2 国内外老年患者药物目录现状

近年来，老年患者合理用药得到世界各国的广泛关注。AGS颁布的Beers标准及欧洲国家老年人不适当处方筛查工具（screening tool of older persons' prescriptions，STOPP）和老年人处方遗漏筛查工具（screening tool to alert doctors to the right treatment，START）是目前避免老年人潜在不合理用药和潜在处方遗漏实用性较强、应用较广的评价工具，已成为促进老年慢性疾病合理用药措施的一部分，均达到1 000次的引用[9,15-16]。美国Beers标准于1991年首次发布，并分别于2003、2012、2019年更新。STOPP/START标准于2008年首次发布，并于2014年进行了更新。此外，老年人适用清单（fit for the aged，FORTA）分类法始于2008年，作为医师改善老年患者药物治疗的临床辅助手段，反映了老年人药物的适宜性，也反映了特定国家的可用性、使用情况和专家评级[17-19]。我国于2017年11月首次发布了中国老年人PIM目录，目前已被引用61次，该目录正在实践中不断验证和完善[14]。广东省药学会于2020年3月23日发布了《基于药物基因组学的抗血小板药物个体化药学服务指引》，为药物基因组学指导的氯吡格雷、阿司匹林和替格瑞洛临床个体化给药提出了建议[7]。这些标准、目录或工具在制定和更新过程中除了考虑临床证据，也会结合实际情况，包括删除较少使用的药物，让医务人员更多地关注老年患者常用药物，这与本研究中药物目录制定时考虑从真实世界数据获得老年人常用药物的思路类似。

3.3 本研究的创新性与局限性

本研究制定了针对我国老年患者的药物基因组学相关个体化用药目录。在考虑基因的遗传变异对药物受体、转运体和代谢酶等影响的基础上，本课题组结合我国老年患者的常用药物和用药风险，筛选出了临床最需要关注个体化信息的药物，助力个体化用药、精准医疗的发展。目录由来自多个数据库及网站并结合问卷调查构建，应用了循证药学的研究方法。

本目录也有其局限性：（1）未考虑药物相关基因变异在中国老年人群中的发生率，在临床实践中医务人员应结合药物基因组学证据及现有条件作出决策。在后续指南的制定中，本课题组会结合药物相关基因突变的发生率，为药物相关风险基因检测提供推荐。（2）部分真实世界数据（医院高频用药清单和用药差错高频药物清单）由于数据获取的问题，并没有限定老年人。但是，医院高频用药清单来自4家三级甲等医院（其中2家为国家老年医学中心所在单位），用药差错高频药物清单来自国家老年医学中心所在单位，能在一定程度上反映老年人群的用药现状。（3）本研究通过问卷调查收集了专家建议，未使用德尔菲法反复征询专家意见，以达到较一致的结果。在后续目录的更新中，本课题组将完善方法学，使制定过程更加科学合理。未来的研究应关注目录的临床应用和实施效果评价，以了解老年患者个体化用药筛查是否有助于快速识别、干预、降低用药风险和改善药物治疗结局。同时，相关证据需要不断更新，以支持临床实践。

综上所述，本研究通过循证药学信息和真实世界数据，结合问卷调查，遴选出了100种需个体化给药的老年人常用药物，制定了基于药物基因组学的老年患者个体化用药目录，可为老年患者临床合理用药提供指导。在临床工作中，医师和药师应及时识别目录中的药物，结合患者情况，选择更安全的药物。该目录将进一步补充证据级别和推荐强度，并嵌入决策支持系统，以便每家医院使用并根据其药物品种及使用情况对目录进行调整，不断提升其科学性和普适性，促进个体化用药的发展。

参考文献

[1] 世界卫生组织. 老龄化 [EB/OL]. [2022-06-06]. https://www.who.int/zh/health-topics/ageing#tab=tab_1.

[2] 国家统计局. 2010年第六次全国人口普查主要数据公报：第1号 [EB/OL]. [2022-06-06]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/201104/t20110428_30327.html.

[3] 国家统计局. 第七次全国人口普查公报：第五号[EB/OL]. [2022-06-06]. http://www.stats.gov.cn/ztjc/zdtjgz/zgrkpc/dqcrkpc/ggl/202105/t20210519_1817698.html.

[4] BŁESZYŃSKA E, WIERUCKI Ł, ZDROJEWSKI T, et al. Pharmacological interactions in the elderly[J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(7): 320.

[5] MILOSAVLJEVIC F, BUKVIC N, PAVLOVIC Z, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2021, 78(3): 270-280.

[6] TAKAYAMA K, ITO K, MATSUI A, et al. *In vivo* gene expression profile of human intestinal epithelial cells: from the viewpoint of drug metabolism and pharmacokinetics[J]. Drug Metab Dispos, 2021, 49(3): 221-232.

[7] 广东省药学会. 基于药物基因组学的抗血小板药物个体化药学服务指引：2020年版[J]. 今日药学, 2020, 30(9): 584-591.

[8] 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/OL]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3(5): 257-267[2022-06-06]. https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?dbcode=CJFD&dbname=CJFDLAST2015&filename=YZQG201505003&uniplatform=NZKPT&v=V85_oE2L2x7-lT_0YyiYiAZcMVCC-hnq5vf_QW6-vNMtiSSJyRTDlj2oF6prL8PbL.

[9] American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(4): 674-694.

[10] 张莹, 李海霞, 田方圆, 等. 基于Beers标准分析成都市老年门诊患者潜在不适当用药及相关风险因素[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(8): 536-541.

[11] 国家卫生健康委员会. 质子泵抑制剂临床应用指导原则：2020年版[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2021, 28(1): 1-9.

[12] JAFRIN S, NAZNIN N E, REZA M S, et al. Risk of stroke in CYP2C19 Lof polymorphism carrier coronary artery disease patients undergoing clopidogrel therapy: an ethnicity-based updated meta-analysis[J]. Eur J Intern Med, 2021, 90: 49-65.

[13] 洪雪姣, 赵淑娟, 段虹飞, 等. 基于Beers标准、STOPP/START标准及中国PIM标准对比研究河南省人民医院神经内科多重用药老年患者不适当用药情况[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(1): 174-178.

[14] 王赛, 刘琛, 张兰, 等. 中国老年人潜在不适当用药判断标准：2017年版[J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(1): 2-8.

[15] American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(11): 2227-2246.

[16] OMAHONY D, O'SULLIVAN D, BYRNE S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2[J]. Age Ageing, 2014, 44(2): 213-218.

[17] PAZAN F . The US-FORTA (fit for the aged) list: consensus validation of a clinical tool to improve drug therapy in older adults[J]. J Am Med Dir Assoc, 2020, 21(3): 439.e9-439.e13.

[18] PAZAN F, WEHLING M. The Fit For The Aged (FORTA) project and its clinical implications[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2020, 16(4): 275-277.

[19] PAZAN F, GERCKE Y, WEISS C, et al. The JAPAN-FORTA (fit for the aged) list: consensus validation of a clinical tool to improve drug therapy in older adults[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2020, 91: 104217.

（收稿日期：2022-08-22　修回日期：2022-12-21）

（编辑：刘明伟）