

· 述 评 ·

中国临床个体化用药研究发展热度下的冷思考

陈 芸*

南京医科大学药学院,江苏 南京 211166

[摘要] 随着中国经济的快速发展和医疗水平的不断提高,用药的个体差异逐渐成为人们关注的热点和焦点。为促进临床合理用药,保障药物使用的安全性和有效性,个体化用药已成为精准医学研究的重要方向。然而,回溯我国个体化用药的发展历程,起步较晚,基础较弱,尚未形成完善的研究体系和机制。文章将通过分析中国临床个体化用药的研究现状,对比国内外差距,存真求实,发现短板,旨在为该领域研究的未来发展提供建议和思路。

[关键词] 个体化用药;进展;展望

[中图分类号] R9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)03-313-04

doi:10.7655/NYDXBNS20210301

Research status and perspectives of personalized medicine in China

CHEN Yun*

School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] With the development of economy and the improvement of medical level in China, individual differences in drug response have become increasingly attractive. To enhance the rational use of drug and promote the safety and effectiveness of medication, personalized medicine turns into a hot spot in precision medicine. So far, there is still an obvious gap in personalized medicine research between China and the developed countries. This review provides an overview of the research status of personalized medicine in China, aiming to reveal its own weakness and suggest its future potential.

[Key words] personalized medicine; research status; perspectives

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(03):313-316]

1 中国临床个体化用药研究发展的困局

早在上世纪,人们就发现药物的安全性和有效性存在个体差异。因此,以精准用药为目标的临床个体化用药应运而生,即根据患者信息“量体裁衣”式地设计并实施给药方案^[1]。1999年,美国学者率先发表了《依据个体基因型确定药物类别和药物剂量》一文,向全世界宣布了个体化用药新时代的来临^[2],具有标志性、里程碑式意义。紧随其后,中国在2002年设置了合理用药的总体目标^[3],同时也揭开了中国临床个体化用药的新篇章。回顾近20年

的发展历程,中国个体化用药经历了一个循序渐进的过程,目前已步入了快速增长时期。2012年,“两会”提出要把个体化用药研究放在国家战略发展的优先位置考虑^[4]。2015年,国家成立了个体化用药-精准医疗科学产业联盟^[4]。2016年,科技部颁布的《健康中国“2030”规划纲要》中明确指出,我国临床个体化用药的目标是全面实现人口健康信息规范管理和使用,满足个性化服务和精准医疗的需求^[5]。但是,总体而言,我国的临床个体化用药仍然停留在跟跑阶段,离研究型的个体化用药模式、“善研善成”的发展目标仍有较大差距。

2 中国临床个体化用药研究现状及国内外差距分析

临床个体化用药,具体地说就是采用检测分析

[基金项目] 国家自然科学基金优秀青年基金(21722504)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:yuchen@njmu.edu.cn

方法对患者体内药物进行实时监测;利用分子生物学技术对患者信息进行全面解析;借用信息化软件和大数据工具对患者群体进行统计分析等^[1]。由此可见,个体化用药研究是实现临床用药个体化的重要基础和必要前提。研究水平的高低将直接决定临床用药效果的优劣。这些研究往往从造成个体化差异、影响治疗效果的因素入手。

追根溯源,药物反应的个体差异主要来源于以下几个因素:①生理及病理因素,如身高、体重、年龄、性别、并发症等;②药物相互作用;③种族差异和基因多态性;④肠道微生物等。基于这些因素,现阶段我国临床个体化用药的研究方向主要包括药物基因组学(pharmacogenomics)、治疗药物监测

(therapeutic drug monitoring, TDM)、群体药代动力学(population pharmacokinetics, PPK)、个体化用药辅助决策系统(individualization dosage auxiliary system)等,与国外大体一致。然而,就我国目前的研究现状而言,不论是在质量(表1)还是在数量(图1)上都落后于发达国家。

正是由于上述差距,目前我国临床个体化用药仍缺乏可靠的数据库和应用指南,短时间内还需要依赖国外的研究结果。然而,国外的应用指南和数据库往往不适用于中国人群^[6]。例如,美国食品药品监督管理局(FDA)已公布了140余种药物的遗传信息^[7],但其中可用于中国人群的信息却屈指可数。并且迄今为止,我国还未有成熟的PPK参数来

表1 临床个体化用药研究的国内外差距

Table 1 The gap in personalized medicine research between China and the developed countries

研究方向	增长点	国外	中国
药物基因组学:通过检测影响患者药物代谢等过程的个体基因型,预测患者对药物的反应	人类基因组计划开始时间	美国:1990年,国际人类基因组计划(HGP)	1993年,中国人类基因组计划(CHGP)
	国际人类基因组中心6国主要研究贡献比例	美国:54%,英国:33%,日本:7%,法国:2.8%,德国:2.2%	1%
	第一家研究基因变异与药物反应个体差异相关性的公司成立时间	美国:1997年	1999年
	首次在文件中提出药物基因组学与个体化用药的时间	美国:2015年,《药物基因组学资料呈递指南》	2015年,《药物代谢酸和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南(试行)》
治疗药物监测(TDM):通过不同检测方法获取患者药物和代谢物浓度,为临床提供用药参考	人类癌症数据建立时间	美国:2003年,全球大型人类癌症数据库(TCGA)	2011年,中国癌症中心大数据库
	基因测序诊断产品问世时间	第一代:英国,1986年;第二代:美国,2005年;第三代:美国,2007年	第二代:2014年;第三代:2020年
群体药代动力学(PPK):通过获取均质群体的药代动力参数,来估算单个患者动力学参数的离散情况和分布程度	免疫学主要方法	荧光偏振免疫法、均相酶免疫法	酶联免疫吸附法、荧光偏振免疫法
	首台高效液相色谱问世时间	美国:1968年	1984年
个体化用药辅助决策系统:通过系统全面地检索数据库,收集患者对于某一药物的群体药动学特征参数,采用算法估算参数,由此来制定个体化用药决策辅助系统	首台质谱问世时间及类型	美国:1964年,四极杆质谱仪	2006年,四级杆气质联用仪
	靶控输注概念提出时间	20世纪末	尚无该理论报道
个体化用药辅助决策系统:通过系统全面地检索数据库,收集患者对于某一药物的群体药动学特征参数,采用算法估算参数,由此来制定个体化用药决策辅助系统	仿真器平台建立时间	美国:2014年,Simcyp®仿真器平台建立	仿真器平台尚未研制成功
	垂体腺瘤临床数据库建立时间	西班牙:2016年,建立了垂体腺瘤临床数据库REMAH	少数医院建立了垂体腺瘤数据库
个体化用药辅助决策系统:通过系统全面地检索数据库,收集患者对于某一药物的群体药动学特征参数,采用算法估算参数,由此来制定个体化用药决策辅助系统	药代动力学程序问世时间	美国:1970年	2011年,肾移植患者他克莫司治疗药物监测网络平台
	公开的代表性个体化用药辅助决策系统数量	计算机程序8个,网络平台7个,移动设备应用10个	网络平台4个

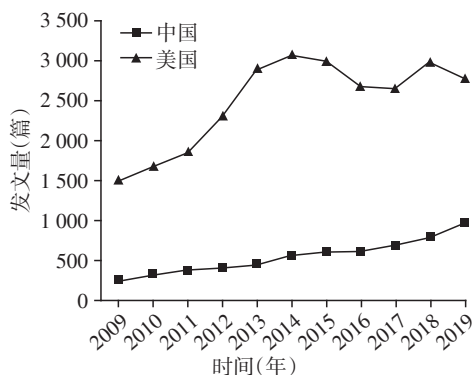


图1 国内外年度新增个体化用药文献数量

Figure 1 Annual increase in the number of personalized medicine articles

表征药物, 依旧需要通过搜索来扩充数据量, 直接导致转化应用困难。以抗肿瘤药物为例, 在国外可以很快将新型治疗药物和手段运用到临床研究; 在中国, 这种快速转化却较难实现。因此, 中国临床个体化用药研究如何在热度之下将宏观的目标落到实处, 做到志存高远, 是每个临床个体化用药研究者需要深思的问题。

3 中国临床个体化用药研究的挑战与展望

通过回顾我国个体化用药的发展历程, 可见该领域起步较晚, 基础较弱, 尚未形成完善的研究体系和机制。这其中既有先天不足的客观制约, 也有后天失养的社会因素, 可概括为以下几个方面。

专项资金投入较晚: 中国临床个体化用药施行之初正值改革开放初期, 根据当时的国情, 我国将发展重心放在了工业、农业等方面, 对“以人为本”的理念认识还比较模糊, 各级政府对个体化医疗的投入和扶持也不够。众所周知, 医疗精准化、个性化的实现始于数据、基于分析。然而, 我国人口基数大, 数据庞大且杂乱, 过去在信息的采集、整合、管理以及分析上投入的资金和时间不足, 这种情况直到近些年才有所好转。

专业复合型研究人员短缺: 建立成熟的个体化用药研究体系是一个漫长且艰难的过程, 需要多个学科的交叉融合。其中, 精准用药研究尤其需要跨学科、跨领域的复合型人才(如药理学、化学、材料学、生物学、经济学、医学和统计学等), 并开展多方位、多专业、多领域间的交叉研究, 以适应多学科交叉融合与技术进步的需求。目前, 我国个体化用药研究领域的人才培养机制还不够健全和完善, 主要表现在我国临床药理学人才在学历结构和培养层次上偏低, 博士数量不足 10%, 且目前国内的临床药理学课程

以理解用药方式为导向, 缺乏对临床实践的指导。

法律法规不到位: 我国现行的法律法规与科技、产业和患者的需求存在一定差距, 不利于未来 10 年甚至 20 年个体化用药的发展。相关政策的颁布和实施也不够及时到位。例如, 肿瘤基因检测直到 2019 年才被纳入医保, 作为有明确靶点药物的伴随诊断或补充诊断。其中, 医保支付 80%, 患者支付 20%, 至此肿瘤患者的经济负担才有所缓解, 但是目前纳入医保的基因检测毕竟还是少数。

研究范围相对有限: 国内的个体化用药研究还停留在较为基础的水平, 手段方法比较单一, 多样性不够, 缺乏创新思维和意识。例如, 研究个体化用药的影响因素目前主要集中于患者的基因型信息, 而忽视了非遗传因素如环境、饮食的影响。

产业发展环境急需优化和提升: 信息不对称导致的国内个体化医疗市场在药物、设备、技术研发等方面投入比例不均, 政企合作机制不完善, 缺乏支持良性竞争的政策和商业环境等因素都成为个体化用药实施道路上的难点。并且, 如何早日实现数据共享、生物样本共享以及建立适合中国人的健康数据库也是亟待解决的问题。

医疗资源配置和分配不合理: 目前能够配备相应设备用于个体化用药研究的医院仍然是少数, 大多数医院还未开展这一领域研究或暂时还不具备开展的能力。

因此, 为尽快缩短我国临床个体化用药研究水平与国外先进水平的差距, 需要持续投入研究资金和时间; 构建高水平人才培养体系; 建立健全法律法规; 推广转化新兴的研究技术和方法; 标准化建设研究机构和规范化促进产业链升级; 完善个体化医疗体系和大数据共享平台以及全面提升医院综合研究水平等, 从而推动我国个体化用药研究快速发展。

在此基础上, 研究者们还需要紧抓国内优势, 发展具有中国特色的临床个体化用药研究。例如, 我国极具多民族背景和得天独厚的自然条件, 带来了巨大的样本资源和多样的疾病模型。很多疾病如罕见病, 在国外往往由于病例数不足导致很多研究成果不具有统计学意义, 缺乏有效验证^[8]; 相比之下, 中国的绝对病例数较多, 罕见病有可能不再罕见, 从而有可能成为中国临床个体化用药研究的突破口和发展机遇之一。又如, 我国政策执行上的优势也十分明显。今年肆虐全球的新型冠状肺炎疫情就彰显了中国作为大国的执行力和凝聚力, 这也会极大助力我国临床个体化用药研究的快速

发展^[9]。另外,在国内科研工作者的努力下,中国众多的研究成果,也是弯道超车的动力之一。从“十一五”计划开始,我国就启动了精准医疗项目,涵盖了基因水平、分子水平、组织水平、大数据建立等^[10]。目前我国在分子标志物、新型药物研发、药物靶点挖掘以及大数据分析等领域进步斐然,已经跻身于基因组和蛋白质组领域研究领先的国家。以用于药物监测的先进技术——临床质谱检测为例,我国的临床质谱发展迅猛,势头强劲,处于飞速增长阶段,到2025年预计会达到两位数的增长^[11]。

综上所述,尽管现阶段中国临床个体化用药研究仍然存在不少困局和问题,研究水平与国外仍然存在一定差距,但在政府、机构、产业和研究者的共同努力下,足履实地,行远知弥,进一步向研究型、高水平转型,相信中国临床个体化用药研究能在不久的将来实现热度和实力兼备!

[参考文献]

- [1] ABUL-HUSN N S, KENNY E E. Personalized medicine and the power of electronic health records[J]. Cell, 2019, 177(1):58-69
- [2] HULSEN T, JAMUAR S S, MOODY A R, et al. From big data to precision medicine [J]. Front Med (Lausanne), 2019, 6(34):34
- [3] 陈幽攸,何 霜,黄韵蓓,等. 临床药物基因组学在个体化用药中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(2): 226-234
- [4] 杨玉洁,毛阿燕,乔 琛,等. 精准医疗的概念内涵及其服务应用[J]. 中国医院管理, 2020, 40(1):5-8
- [5] 《“健康中国2030”规划纲要》[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(10):724
- [6] WAGNER A H, WALSH B, MAYFIELD G, et al. A harmonized meta-knowledgebase of clinical interpretations of somatic genomic variants in cancer [J]. Nat Genet, 2020, 52(4):448-457
- [7] HO D, QUAKE S R, MCCABE E, et al. Enabling technologies for personalized and precision medicine [J]. Trends Biotechnol, 2020, 38(5):497-518
- [8] TAMBUYZER E, VANDENDRIESSCHE B, AUSTIN C P, et al. Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead [J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(2):93-111
- [9] LI G D, ERIK D C. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019 - nCoV) [J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(3):149-150
- [10] 翟运开,王天琳,杨一旋,等. 面向精准医疗的大数据治理框架研究[J]. 中国卫生事业管理, 2020, 37(7):481-483
- [11] 于海涛,王 洪,张 钧. 质谱技术在多组学研究和医学检验中的应用前景及挑战[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1):1-7

[收稿日期] 2021-01-11

《南京医科大学学报(自然科学版)》再次入编中文核心期刊要目总览

《南京医科大学学报(自然科学版)》再次入编《中文核心期刊要目总览》(第9版)中的综合性医药卫生类核心期刊,这是《南京医科大学学报(自然科学版)》自2000年以来连续7届被确定为中文核心期刊。