Chinese Journal of New Clinical Medicine, October 2021, Volume 14, Number 10

院士论坛

药物基因组学在精准医学和新药研发中的作用

陈　焱，　李　清，　周宏灏

基金项目：国家自然科学基金项目（编号:81973401）

作者单位：410008　长沙，中南大学湘雅医院临床药理研究所（陈　焱，李　清，周宏灏）；410008　长沙，中南大学湘雅医学检验所（陈　焱）
作者简介：陈　焱（1990－），女，工程博士在读，研究方向：生物与医药。E-mail：ttfxhy@126.com
通信作者：周宏灏，男，中国工程院院士，研究方向：遗传药理和药物基因组学。E-mail：hhzhou2003@163.com

周宏灏，中国工程院院士，中国医学科学院学部委员，中国中医科学院学部委员，在《医学报》第六届医学家峰会上被授予“致敬医界丰碑”之“十大医学泰斗”荣誉，遗传药理学和药物基因组学、临床药理学家。现任中南大学湘雅医院终身教授、中南大学临床药理研究所所长、中南大学湘雅医院临床药理研究所所长、中南大学湘雅医学检验所所长、国家卫生健康委个体化医学检测培训基地主任、国家卫生健康委个体化医学检测试点单位负责人、临床药理国家培训中心和药品临床研究国家培训中心主任、中南大学国家重点学科药理学首席教授、国家精品课程药理学负责人。从20世纪80年代初开始从事临床药理学和遗传药理学教学和研究，在国际上首次发现和证实药物反应种族差异，推动全球临床用药、新药研发和药政管理重视种族因素。关于种族差异的系列研究被国际同行誉为遗传药理学“里程碑式的经典研究”。深入系统研究药物反应个体差异遗传基础，率先提出个体化医疗理念，并在全国推广应用。创建我国首个个体化用药咨询中心，开发了首张个体化用药基因芯片并实现产业化。推动我国个体化医学分子检测的规范化和标准化国家管理。获得国家科学技术进步二等奖、湖南省科学技术杰出贡献奖、中华医学科技奖和省部级一等奖7项。出版《药理学》和《遗传药理学》等中、英文专著和教材10余部。在 *New England Journal of Medicine* 等SCI期刊上发表论文470余篇，培养硕博士和博士后210余名，为国际和我国造就了一批遗传药理学和药物基因组学研究和服务的专业人才。是我国遗传药理和药物基因组学学科的开拓者和带头人，也是国际同行认可的遗传药理学和药物基因组学家，享有较高的国际声誉。是国际遗传药理学和药物基因组学学会创始人之一，曾任国际药物代谢学会执委、泛太平洋临床遗传药理学会执委、国际生物医药和生物技术学会主席。创建了中国药理学会药物基因组学专业委员会并任首任主任委员。

［**摘要**］　药物基因组学是一门研究人类基因组信息与药物反应之间关系的学科，旨在解决不同个体之间药物的安全性和有效性问题。药物基因组学在精准医学领域中有着重要的临床意义，主要体现在精准选择药物及其剂量、靶向治疗、预测药物安全性和预防药物毒副作用三个方面。药物基因组学在新药研发中也发挥了巨大优势，参与新药发现、新药开发以至上市后的监测全过程，能够加速新药的发现、增加新药的通过率、重新评估未通过药审的新药、减少参试人群数量等，大大节约新药研发的时间成本和资金成本。

［**关键词**］　药物基因组学；　遗传药理学；　精准医学；　药物开发
［**中图分类号**］　R 96　［**文献标识码**］　A　［**文章编号**］　1674－3806(2021)10－0956－08
doi:10.3969/j.issn.1674－3806.2021.10.02

The role of pharmacogenomics in precision medicine and new drug development　*CHEN Yan*, *LI Qing*, *ZHOU Hong-hao*. *Department of Clinical Pharmacology*, *Xiangya Hospital*, *Central South University*, *Changsha* 410008, *China*; *Xiangya Medical Laboratory*, *Central South University*, *Changsha* 410008, *China*

［**Abstract**］　Pharmacogenomics is a subject that studies the relationship between human genome information and drug response. It aims to solve the problem of drug safety and effectiveness among different individuals. Pharmacogenomics has important clinical significance in the field of precision medicine, which is mainly reflected in three aspects: accurate selection of drugs and their doses, targeted therapy, prediction of drug safety and prevention of drug toxic and

side effects. Pharmacogenomics also plays a great advantage in new drug development, participates in the whole process of new drug discovery, drug development and even drug monitoring after marketing, accelerates the discovery of new drugs, increases the pass rate of new drugs, reassesses the new drugs which fail to pass the drug approval, and reduces the number of participants. In short, pharmacogenomics can greatly save time cost and capital cost.

[**Key words**] Pharmacogenomics; Pharmacogenetics; Precision medicine; Drug development

药物安全性和有效性是临床治疗的关键问题，药物基因组学（pharmacogenomics）作为一门研究人类基因组信息与药物反应之间关系的学科，在生命科学学科中发展极其迅速，是临床治疗应用转化中的先行领域。“药物基因组学”的前身为“遗传药理学（pharmacogenetics）”，随着近 20 多年基因组学的发展、人类基因组学研究计划的完成，药物基因组学已成为精准医学（precision medicine）的重要组成部分[1-2]，在阐明人类胚系基因组多态性、体细胞突变以及微生物组基因变异对药物和外源性物质个体差异的作用及其发生机制方面，在认识和阐明药物反应个体和群体差异的遗传机制方面，在提高药物治疗水平、促进新药开发和改善人民医疗保健方面均具有非常重要的意义。循证医学模式下，临床医师把个人临床经验与最新的临床试验研究结果相结合，为患者开具药方，然而仍会出现对患者无效的情况。例如，正在接受高血压治疗的患者可能会服用众多降压药中的一种或多种。如果几周后药物不起作用，患者可能会换成另一种药物。“试错”的药物治疗方式不仅影响疗效，增加药物不良反应（adverse drug reaction，ADR）和药物相互作用的可能，还会导致患者不满意，减低治疗方案的依从性，增加医患矛盾。因此，通过提前区分哪些患者最有可能从给定治疗中获益和哪些患者无法获益或者可能产生不良反应，可以简化临床决策，在正确的时间以正确的剂量为患者提供正确的药物[3]。更深层次的“个体化医学（personalized medicine）”，则是在诊治的所有阶段，包括预防、诊断、治疗和随访，根据患者的个人特征、需求和偏好定制医疗方案[4]。“药物基因组学”目标是改变传统“反复试错”的药物治疗现状，转变为精准指导患者用药的“精准医学”模式，以达到疗效最大化和不良反应最小化，同时，药物基因组学为新药的发现和开发开辟了新的领域和机会，开启了对包括心血管疾病、癌症、罕见病等一系列疾病和健康问题研发量身定制药物的新阶段。各国药物评价与研究管理部门通过提供监管建议、审查应用、制定以基因组学和个体化医学为中心的政策和流程，为药物基因组学在新药研发中发挥作用提供了支持。

1 药物基因组学在精准医学中的作用

传统治疗药物的有效率有限[5]，在部分疾病如阿尔茨海默病和恶性肿瘤中，药物治疗无效率高达 70% 以上，大多数药物的有效率仅 25% ~60%，部分患者服药后无效或发生不良反应，患者携带的遗传变异是影响药物反应有效率和个体差异的重要原因。术语“精准医学”“分层医学（stratified medicine）”“靶向医学（targeted medicine）”“药物基因组学”，常与“个体化医学”互换使用。“精准医学”或许是“个体化医学”最贴切的代名词。“精准医学”一词是 2015 年时任美国总统的奥巴马首次提出，目的为推动个体化基因组学研究，依据个人基因信息为癌症及其他疾病患者制定个体医疗方案[6]。药物基因组学作为精准医学的重要组成部分，在精准选择药物及其剂量、靶向治疗、预测药物安全性和预防药物毒副作用方面，有重要的临床意义与价值。

1.1 药物基因组学与精准选择药物及其剂量 药物疗效的发挥主要由药代动力学（pharmacokinetics）和药效动力学（pharmacodynamics）决定，因而参与编码药代动力学和药效动力学蛋白的编码基因的变异是解释疗效个体差异的最重要的遗传因素。药代动力学相关基因主要包括药物代谢酶和药物转运体，影响药物吸收、分布、代谢和排泄（absorption，distribution，metabolism，elimination，ADME）。药效动力学相关基因包括决定药物靶组织浓度的药物转运体和药物作用靶点及其通路基因。精准医学是以与药物作用相关的基因变异为基础，综合患者的生理、病理和疾病表型以及环境暴露多种因素，为特定的患者选择合适的药物和合适的剂量。下面用奥美拉唑和氯吡格雷与 *CYP2C19* 基因多态性的关系简单介绍药物基因组学如何精准选择药物及药物的使用剂量。

1.1.1 奥美拉唑与 *CYP2C19* 基因多态性 CYP2C19 是 CYP2C 酶体系中的重要成员，参与多种药物的代谢（氯吡格雷、奥美拉唑、伏立康唑、奥沙西泮等）。*CYP2C19* 基因遗传变异可导致个体间酶活性的差异。中国人群中常见的导致 CYP2C19 酶缺陷的等位基因为 *CYP2C19* * 2（rs4244285，c. 681G > A）、*CYP2C19* * 3（rs4986893，c. 636G > A）。*CYP2C19* * 2 位于第 5 个外显子，第 681 位碱基发生 G > A 变异，形

成异常的剪切位点，导致剪接缺失，丧失催化活性；*CYP2C19* *3 位于第 4 个外显子，第 636 位碱基发生 G > A 变异，使第 212 位编码色氨酸的密码子变为终止密码子，形成没有活性的酶蛋白，*CYP2C19* *2 和 *CYP2C19* *3 属于功能缺失等位基因，携带 *CYP2C19* *2 或 *3 的患者属于中间代谢型（intermediate metabolizer，IM）或慢代谢型（poor metabolizer，PM）。*CYP2C19* *17（rs12248560，c. -806C > T）位于 *CYP2C19* 的 5′侧翼区，-806 位 C > T 后调控元件可结合肝核蛋白，加快 CYP2C19 的转录速率，从而提高肝细胞中 CYP2C19 的含量，携带 *CYP2C19* *17 的患者属于快代谢型（rapid metabolizer，RM）或超快代谢型（ultrarapid metabolizer，UM）。与非亚洲人相比，*CYP2C19* *17 等位基因在亚洲人群中频率较低。奥美拉唑属于第一代质子泵抑制剂（proton pump inhibitors，PPIs），广泛用于治疗和预防胃食管反流病、胃和十二指肠溃疡、糜烂性食管炎、幽门螺杆菌感染和病理性高分泌疾病。在对不同个体使用相同剂量 PPIs 药物后，PPIs 的血浆浓度存在广泛的个体差异[7]，临床使用药物监测来优化每位患者的给药方案。奥美拉唑在体内主要经 CYP2C19 代谢，其代谢物无药理活性。研究发现使用 40 mg 奥美拉唑的不同 CYP2C19 表型[NM（*1/*1），IM（*1/*2，*1/*3），PM（*2/*2，*2/*3，*3/*3）]受试者的相对曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 值为 1∶2.8∶7.5[8]。奥美拉唑血药浓度的差异可导致对不同患者抑酸疗效上的巨大差别，因此根据 *CYP2C19* 基因型来调整药物的使用剂量具有临床意义。临床药物遗传学实施联盟（Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium，CPIC）对 *CYP2C19* 基因型与奥美拉唑的成人用药建议[9]见表 1。

表 1　*CYP2C19* 基因型与奥美拉唑的成人用药建议

代谢表型	基因型	成人用药建议
慢代谢型（PM）	*2/*2，*3/*3，*2/*3	使用奥美拉唑药物的标准起始剂量治疗；如慢性治疗（>12 周）且已达到疗效，考虑将每日剂量减少 50%，并进行疗效监测
中间代谢型（IM）	*1/*2，*1/*3	
正常代谢型（NM）	*1/*1（野生型）	使用奥美拉唑药物的标准起始剂量治疗；如治疗幽门螺杆菌感染和糜烂性食管炎则考虑将药物起始的每日剂量增加 50% ~ 100%，每日剂量可以分剂量给药，并进行疗效监测

1.1.2　氯吡格雷与 *CYP2C19* 基因多态性　氯吡格雷是一种通过抑制血小板二磷酸腺苷 P2Y12 受体而起作用的口服抗血小板药物，预防脑卒中、心肌梗死等急性缺血事件的发生。它是一种前体药物，经过一个两步激活过程，大约有 15% 被转化为活性代谢物。CYP2C19 对氯吡格雷的药效非常重要，氯吡格雷应被 CYP2C19 充分代谢，从而使其转化为血小板聚集的有效抑制剂。研究发现，*CYP2C19* *2 等位基因与血小板凝集降低相关，纯合子 *CYP2C19* *2 有相当大的变化，说明该作用与活性代谢物生成的减少有关。携带两个 *CYP2C19* 功能缺失性等位基因的患者（PM）在急性心肌梗死后接受氯吡格雷治疗时对血小板的抑制作用降低，发生心血管不良事件的风险明显增加[10]。另一方面，具有 *CYP2C19* *17 等位基因的 UM 个体表现出良好的治疗反应，与氯吡格雷的作用增强和出血风险增加相关。基因型指导临床实践具有重要意义[11]。CPIC 对 *CYP2C19* 基因型与氯吡格雷的用药建议[12]见表 2。

表 2　*CYP2C19* 基因型与氯吡格雷的用药建议

代谢表型	基因型	用药建议
慢代谢型（PM）	*2/*2，*3/*3，*2/*3	血小板抑制作用降低，心血管事件风险增大，需换药（普拉格雷、替格瑞洛）
中间代谢型（IM）	*1/*2，*1/*3	
正常代谢型（NM）	*1/*1（野生型）	血小板抑制作用正常，正常使用氯吡格雷

从上述以奥美拉唑与氯吡格雷两个药物作为例子可以看出代谢酶编码基因多态性对药物反应的影响不同。差异在于奥美拉唑本身具有药理活性，经 CYP2C19 代谢后生成的代谢产物无药理活性，当代谢酶活性降低时，对活性药物的代谢清除率降低，血药浓度增加，药理作用增强，患者发生 ADR 的可能性增大；反之代谢酶活性增加时，对活性药物的代谢清除率增加，血药浓度降低，药理作用减弱，患者容易出现药物治疗效果不佳的情况。而氯吡格雷是前体药物，需要经 CYP2C19 代谢后生成活性代谢产物发挥药理学活性。当代谢酶活性降低时，由前体药物产生的活性代谢产物减少，则血药浓度降低，患者容易出现药物治疗效果不佳的情况；反之代谢酶活性增加时，血药浓度增加，患者发生 ADR 的可能性增大。因此，指导临床合理用药时，应明确代谢酶是将药物代谢失去活性，还是代谢后生成活性成分，需要具体情况具体分析。

药物在人体内的生物转化过程主要有Ⅰ相反应和Ⅱ相反应。Ⅰ相反应主要的药物代谢酶是细胞色素 P450 酶（cytochrome P450，CYP450），其基因多态性影响药物的疗效或不良反应，如常见的华法林与 *CYP2C9* 基因多态性[13]、可待因与 *CYP2D6* 基因多态性[14]、他克莫司和 *CYP3A5* 基因多态性[15]等。Ⅱ相

反应主要的药物代谢酶包括尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(uridine diphosphate-glucoronyl transferases, UGTs)、谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferases, GSTs)、磺基转移酶(sulphotransferases, SULTs)和乙酰基转移酶(N-acetyltransferase, NAT)等。常见的Ⅱ相代谢酶基因多态性与药物疗效/不良反应包括伊利替康与 *UGT*1*A*1 基因多态性[16]、阿扎那韦与 *UGT*1*A*1 基因多态性[17]、异烟肼与 *NAT*2 基因多态性[18]等。

1.2 药物基因组学与靶向治疗 恶性肿瘤是影响和危害人体健康的重大疾病,根据抗肿瘤药物作用方式可以分为靶向和非靶向两类,其中靶向药物主要通过识别肿瘤中表达异常的基因、染色体结构变异形成的融合基因、发生体细胞突变的基因,针对癌细胞中特定的致癌基因,也可能是癌细胞生长与发展所需的物质,这种治疗方式显著的优势是能够精确打击癌细胞,降低对正常细胞的影响,因此患者发生不良反应的风险低于传统的化疗药物。前文介绍的基因多态性对药物反应的作用是胚系药物相关基因,针对从父亲母亲处遗传的基因组 DNA 变异,肿瘤研究还需要研究肿瘤组织体细胞 DNA 突变对治疗效应的影响,肿瘤组织体细胞突变是药物基因组学中相当重要的特殊领域,体细胞突变类型决定患者对何种抗肿瘤治疗药物敏感。目前恶性肿瘤组织的基因检测指导疗效的伴随诊断进入公众视野,已在临床应用。应用最为广泛的项目是小分子受体特异性酪氨酸激酶活性抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变,EGFR 是上皮生长因子细胞增殖和信号转导的受体,广泛分布于人组织细胞膜上。EGFR 是一种贯通细胞膜的跨膜糖蛋白,属于酪氨酸激酶型受体,与配体结合后,受体发生二聚化,可以激活细胞内的激酶通路,从而诱导细胞增殖、加快细胞迁移、增强细胞黏附等恶性表型。EGFR 在恶性肿瘤的发生发展起着重要作用,作为癌基因,EGFR 已成为抗肿瘤治疗靶点,*EGFR* 突变与 TKI 药物疗效密切相关。EGFR-TKI 药物特异性抑制 EGFR 胞内区的酪氨酸激酶活性,使其无法活化,从而阻断下游信号通路激活,抑制肿瘤细胞增殖、存活及迁移,此类药物在非小细胞肺癌中应用最为广泛,根据患者组织中 *EGFR* 基因突变检查结果,可以将患者分为 *EGFR* 阳性和 *EGFR* 阴性[19-20],*EGFR* 阳性患者对 EGFR-TKI 药物的反应率高达 70%,超过常规化疗的疗效[21]。与化疗治疗一样,靶向治疗同样存在耐药性,研究发现 T790M 突变是导致患者对 EGFR-TKI 药物耐药的常见原因,T790M 突变后 EGFR 空间构象改变,增强 EGFR 对三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的亲和力,而减弱 EGFR-TKI 药物对 EGFR 酪氨酸激酶区的结合能力,导致患者对 EGFR-TKI 药物产生抵抗。基于此,药物研发人员已开发出第三代 EGFR-TKI 药物[22],用于治疗 *EGFR* 活性突变与 T790M 突变的非小细胞肺癌患者。近年来经各国药物监管部门审评上市的抗肿瘤靶向药物越来越多,与靶向药物相关的伴随诊断也越来越普及,如赫赛汀与人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)基因扩增[23],伊马替尼与 *c-kit* 基因突变[24],艾乐替尼与间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重排[25],拉罗替尼与神经营养酪氨酸激酶(neurotrophic tyrosine kinase, NTRK)基因融合[26]等,根据伴随诊断的分子检测结果指导肿瘤靶向药物治疗可以更好地帮助患者选择合适的药物。

1.3 预测药物安全性和预防药物毒副作用 ADR 是合格药品在正常用法用量下用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的与用药目的无关或意外的有害的反应。ADR 不包括药物过量、药物滥用、不遵医嘱、错误用药。ADR 不仅是导致上市药物撤市的原因,也是全球性的公共卫生问题,在中国每年药品不良反应事件报告逐年递增,增加了国家的医疗负担和经济负担,因此控制药物的安全性至关重要。最初 ADR 包括两种基本类型[27]:A 型和 B 型。A 型反应是可预测的,通常具有剂量依赖性,是基于对药物已知的主要和(或)次要药理作用的增强反应,比如华法林治疗的出血事件,华法林为抗凝药物,治疗窗比较窄,使用华法林治疗的剂量小时达不到预期的抗凝效果,剂量大则增加出血风险,不同的个体之间存在较大的差异。研究发现 *CYP*2*C*9 基因多态性与患者对华法林的敏感性有关,如 CYP2C9 酶活性下降会导致华法林在体内的清除减慢,出现严重不良事件的风险高于野生型,达到稳定剂量的时间更长,剂量较野生型患者低。B 型反应是不可预测的异常反应,以标准的治疗剂量给药时,产生不是药物已知的药理作用所预期的反应,比如过敏反应或药物引起的皮疹,通常与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)参与机体特异性免疫有关。部分药物或药物代谢物能够与机体内源的 HLA 多肽共价结合生成新抗原,经过 HLA 呈递被 T 细胞识别,继而激活免疫反应,出现药物诱导的特异质皮肤不良反应。研究发现 *HLA* 基因多态性产生免疫反应的个体差异,将导致部分个体 ADR 的发生[28]。*HLA* 基因位于

6 号染色体，根据编码基因的位置不同可分为 3 类：Ⅰ类 HLA 分子在所有的有核细胞内表达，可以激活 $CD8^+$ 细胞毒性 T 细胞，经典Ⅰ类分子包括 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C 三种；Ⅱ类 HLA 分子仅在抗原递呈细胞中表达，可以激活 $CD4^+$ 辅助 T 细胞，经典Ⅱ类分子包括 HLA-DP、HLA-DQ 和 HLA-DR 三种；Ⅲ类 HLA 分子包括补体基因 C2 和 C4 等。*HLA* 基因具有高度基因多态性，常见的药物诱导皮肤不良反应的 *HLA* 基因多态性有 *HLA-B* ∗ 15:02 和卡马西平引起的斑丘疹（maculopapular exanthem，MPE）和史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome，SJS）/中毒性表皮坏死溶解症（toxic epidermal necrolysis，TEN）[29-30]、*HLA-B* ∗ 58:01 和别嘌呤醇引起的 MPE 和 SJS[31-32]、*HLA-B* ∗ 57:01 和阿巴卡韦引起的药物超敏反应综合征[33-34]。现代医学研究发现，人类的遗传多态性是导致药物反应性个体差异及特殊人群 ADR 的重要原因，与非遗传因素（如性别、年龄、吸烟、饮酒、并发疾病等）协同对机体药物反应产生影响，随着对 ADR 认识的增加，其中一些 B 型反应将变得可预测。目前药物基因组学研究已揭示一系列与 ADR 相关的生物标志物（见表 3），这将有利于个体化用药指导体系的建立，为提高药物治疗的安全性、缓解医患矛盾、节省医疗资源等奠定基础，在临床治疗、新药开发等多个层面产生巨大影响。

表 3　基因多态性与药物不良反应

药　物	基因多态性
氯吡格雷、质子泵抑制剂、伏立康唑	*CYP2C19*
华法林	*CYP2C9*，*VKORC1*
抗精神病药物、β 受体阻滞剂、他莫昔芬	*CYP2D6*
他克莫司	*CYP3A5*
氟尿嘧啶	*DPYD*
氯喹	*G6PD*
伊利替康、阿扎那韦	*UGT1A1*
硫嘌呤	*TPMT*，*NUDT15*
聚乙二醇干扰素 α 为基础的方案	*IFNL3*
他汀类	*SLCO1B1*
别嘌呤醇、卡马西平、阿巴卡韦、氟氯西林	*HLA*

2　药物基因组学在新药研发中的作用

医药企业致力于开发安全有效的药物，只有极少数化合物能够通过药物开发的流程，成功获得监管批准进入市场。新药开发所需的时间、成本和风险给制药行业带来了重大挑战。一项分析表明，一种产品从开始临床试验到获得监管机构批准所需的平均时间为 7.6 年[33]。然而，进入临床试验的分子或化合物最终进入市场的可能性仍然很低，在不同的治疗领域平均为 16%。开发时间长、成功率低导致药物开发成本高[34]，再加上研发过度依赖数量而不是质量，导致制药行业的研发生产力下降。为了应对这些挑战，制药行业和监管机构都在努力向精准医学模式过渡。阿斯利康制药公司是使用精准医学模式改善研发成功率的典型[35]，从 2005 年到 2010 年，阿斯利康制药公司的研发表现远低于行业平均水平。2011 年，该公司通过实施“5Rs”的决策流程，重点关注正确的目标、正确的组织、正确的安全性、正确的患者和正确的商业潜力，包括更加重视药物基因组学研究。2016 年，阿斯利康制药公司候选药物的成功率从 4% 提高到 16%，充分表明精准医疗方法可以提高行业绩效。绝大多数人对于药物基因组学应用范围的认识局限在上市后监测，事实上，药物基因组学在制药行业的新药研发中扮演着重要角色（见图 1），参与新药发现、新药开发以至上市后监测的全过程，包括药物靶点的发现与鉴定、先导化合物的筛选与优化、临床前动物毒理学研究、药代动力学和药效动力学分析、安全性评估等环节，可以加速新药的发现，增加新药的通过率，减少参试人员数量，以及重新评估未通过药审的新药，大大节约时间和费用。

图 1　药物基因组学与药物发现和开发图

2.1　新药发现　传统制药行业中，药物发现的来源或途径包括偶然发现（生活中偶然发现、科学研究中偶然发现、医疗实践中老药新用）及自主探索，自主探索是在认识疾病的基础上，进行药物设计、老药改造、药物筛选等，这些发现新药的方式，偏向于“试错法”和临床前模型试验，不能准确预测在人体的安全性与疗效，使得大量候选化合物被淘汰[36]，即使是已上市的药物，临床有效率也不及预期[5]。传统的药物-靶点-疾病的药物发现过程在多基因复杂疾病方面应用不太成功，药物的疗效和安全性取决于每个人的遗传背景和环境背景，药物设计者如果缺乏病理生理学、药理学、遗传学、药物基因组学等基础知识，不认识基因、分子和环境之间复杂作用的全貌，其药物研发创新能力将会大打折扣。新的药物开发模型可以从确定治疗靶点开始，研究疾病产生的遗传学机制，查找可能的药物作用靶点，在开发过程中尽早收集靶点验证（临床机制证据），通过高

通量筛选或其他筛选技术方法获得先导化合物，先导化合物在成为临床前候选药物前，还需要经过一系列的优化阶段，使其在物理化学、生物化学、药代动力学、体外毒性及其他方面的性质满足标准。在临床前研究中根据编码药物靶点的基因多态性预测药物疗效和不良反应，确定先导化合物的转运体和代谢酶多态性，选择变异最小的最佳候选先导化合物，或者在此阶段就聚焦特定基因分型以指导后续开展临床试验。临床实践中比较经典的说明药物基因组学与药物发现之间关系的案例是“前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 型（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9）与高胆固醇患者”。2003 年，在两个患有家族性高胆固醇血症（familial hypercholesterolemia，FH）的法国家庭中发现 *PCSK9* 突变，FH 是一种以低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）严重升高和心血管风险增加为特征的疾病。*PCSK9* 是编码参与胆固醇合成蛋白酶的基因，体外研究发现 PCSK9 在调节低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor，LDLR）转运中起着关键作用。大型队列研究进一步确定 *PCSK9* 基因多态性与低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）和人类心血管风险之间的关联[37]。LDL-C 与肝脏 LDLR 结合，LDLR 将脂质内化，从而将 LDL-C 从循环中清除。野生型 PCSK9 蛋白与 LDLR 相互作用，以 LDLR 和 LDL-C 为降解靶点。部分 *PCSK9* 变体则产生一种不结合 LDLR 的蛋白质，它允许 LDL-R 返回细胞膜并进一步降低血清胆固醇。与携带野生型 *PCSK9* 基因的受试者相比，携带 *PCSK9* 变体的受试者冠心病发病率有所降低。在广泛人群中发现 *PCSK9* 序列变异与 LDL-C 降低和心脏病减少有关，促进 PCSK9 蛋白酶抑制剂的发现和开发。PCSK9 蛋白酶抑制剂能结合 PCSK9 并抑制循环型 PCSK9 与 LDLR 的结合，从而阻止 PCSK9 介导的 LDL-R 降解。PCSK9 蛋白酶抑制剂药物目前已被多国药监部分批准上市，适应证为高胆固醇血症和混合血脂异常[38]。在罕见病的药物研发中也有药物基因组学的舞台，例如囊性纤维化跨膜传导调节因子（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator，CFTR）与囊性纤维化（cystic fibrosis，CF），CF 是一种由 *CFTR* 基因变异引起的遗传性疾病，是高加索人种最常见的遗传疾病之一。CFTR 调节体内氯离子和水的转运，氯化物和水转运的中断使得肺和消化道中形成黏稠的黏液，导致严重的呼吸和消化问题。依伐卡托通过靶向 *CFTR G551D* 变异体干扰调节氯离子流动的闸门，导致其功能丧失[39]，经 5 年前瞻性试验表明其对 *G551D* 变异儿童和成人的疾病有改善作用[40]。

2.2 新药开发 随着制药行业对精准医学认识的不断加深，药物基因组学被应用于药物开发过程的各个阶段。药物基因组学介入后，基因型指导的给药方法可以提高整个研发过程成功的概率。临床前动物毒理学研究，主要是对药物的安全性进行评价。传统的研究方法通过体格检查、血清生化检查、血液尿液分析、体重、动物行为学观察、给药后的病理切片等观察化合物的毒性，研究很少能提供化合物毒性背后的分子生物学机制等信息。使用经过验证的预测安全性的生物标志物则可以增强对毒性机制的理解，如由关键路径研究所（Critical Path Institute，C-Path）发起的预测安全测试联盟（Predictive Safety Testing Consortium，PSTC）[41]、聚焦在肝脏和肾脏毒性的 InnoMed PredTox[39] 等发现的生物标志物，均有助于选择更有可能在人类中耐受的候选化合物，潜在地减少临床前评估所需的成本和时间，并最终减少后期失败。将药物基因组学纳入临床试验设计可以减少样本量和试验持续时间，并有助于增加治疗成功的可能性（见表 4）。在新药临床试验中，Ⅰ期临床实验用于描述研究药物的药代动力学特征（即 ADME）及评价人体对该药的耐受程度，了解外在因素（即药物-食物和药物-药物相互作用）和内在因素（即人口统计学、器官功能）如何影响药物的药代动力学，基因型是重要的内在因素之一。在早期药代动力学研究中进行基因型和表型测定以建立基因型-表型关系，将有助于评估特定多态性对药物药代动力学的影响，并为异常值或受试者之间的反应差异提供解释。ADME 相关基因多态性对酶或转运蛋白功能和药代动力学的影响可能是巨大的，其影响大到足以保证在药物标签中包含基于基因型的给药指南，比如 *CYP2C19* 和氯吡格雷等。不同于Ⅰ期试验对药物的人体安全性的初步评价和Ⅱ期试验在小范围内对目标适应证患者进行疗效和安全性的评价，Ⅲ期试验是治疗作用的确证阶段，将试验药物用于更大范围的患者志愿者身上，其样本量远大于前两期试验，需要证明所研发的新药在人数增大的情况下仍然有效。由于样本量变大，干扰因素增多，因此Ⅲ期临床成功率低。在临床前试验和Ⅰ期试验中可通过药物基因组学研究，确定药物代谢酶、转运体、靶点、疗效等基因的多态性，将基因型分组运用到Ⅱ、Ⅲ期试验中，经过基因筛选的受试者可以增强临床试验的统计学意义，用更少的病例数即可达到。对于受试者而言，药物

疗效有所提高,不良反应风险降低;对于制药企业来说,药物研发的时间成本和资金成本大大降低。第一个肿瘤分子靶向疗法药物曲妥珠单抗,是一种靶向表达 *HER2/neu* 基因肿瘤细胞的单克隆抗体。Ⅲ期临床试验仅入选 469 例 *HER2* 表达为阳性的受试者亚群即获得美国食品药品管理局(Food and Drug Administration,FDA)批准上市,获批时间为 6 个月[42]。如果未将临床试验样本进行基因检测筛选,入组受试者人数将大幅度提高,时间成本与经济成本都随之增加。此外,药物基因组学对肿瘤靶向药物的新药临床试验设计思路进行创新[43],包括篮子试验和雨伞试验。篮子试验是对同一分子事件进行管理,对同一驱动基因的不同肿瘤使用同一种药物治疗,本质是一种药物对应多种肿瘤,比如 *BRAF* 突变药物纳入到黑色素瘤、结肠癌和甲状腺癌等的治疗中。雨伞试验则是将具有不同驱动基因的同一肿瘤拢聚,在同一时间里进行不同分子事件检测,并根据不同靶基因突变选择不同的靶向药物。肿瘤中突变分子的种类多,但每类分子突变的频率不高,雨伞实验则可以把"少见"突变事件集中变为"常见"事件,对患者获得精准治疗、加速少见疾病的临床试验都具有重要的意义。

表 4　药物基因组学在药物临床试验中的作用

分　期	作用
0 期(微剂量)	1. 药代动力学(ADME) 2. 转运体基因多态性 3. 影像生物标志物
Ⅰ期	1. 单剂量和多剂量递增　药代动力学 2. 活性代谢产物 3. 毒性 4. 药物-药物相互作用 5. 功效(如肿瘤学)或效应生物标记 6. 健康的志愿者(除非毒性太大) 7. 临床前数据的有效性和实用性 8. 为Ⅱ期和后期研究设计提供信息
Ⅱ/Ⅲ期	1. 药物效应生物标记和相关的基因组参数 2. 对早期研究中产生的任何结果进行跟踪 3. 剂量范围和"治疗窗口"
验证和跟踪期	1. 在充分可靠的研究中验证药物基因组学结果 2. 低发生频率的基因型可能无需后续研究 3. 药物基因组学与监管机构/标签的相关性新的指征、指南、药物警戒

新药获准上市后,仍然需要进行进一步的药物基因组学研究,在广泛使用条件下,考察药物的疗效和不良反应。当药物遇到未能成功上市或者上市后因不良反应等问题撤市时,可以利用药物基因组学重新评价药物。对于因疗效不佳未能成功上市的药物,利用遗传学特点筛选受试者,选择对药物敏感的特定基因型受试者。对于上市后因不良反应等问题撤市的药物,鉴别对该药物敏感的患者群体,重新确定药物的受试范围和使用人群范围,可能使其再次上市得到应用。

3　展望

过去的几十年中,研究者们在识别药物体内处置和靶向途径的基因变异方面取得了重大成就,推动药物基因组学在精准医学和新药研发领域的快速发展。目前基础医学研究能够拓展转化到临床应用的成果较少,而且基于药物基因组学的成果在真实世界中的应用也存在很多的挑战,来自商业、经济、教育、法律和社会各个方面。随着技术发展的日新月异,相信以国家的政策为导向,在制药业、科研系统、卫生系统的通力合作下,药物基因组学的研究日益完善,将药物基因组学完全纳入到临床实践和药物研发中指日可待。

参考文献

[1] Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenomics: precision medicine and drug response[J]. Mayo Clin Proc, 2017,92(11):1711 - 1722.

[2] Roden DM, McLeod HL, Relling MV, et al. Pharmacogenomics[J]. Lancet, 2019,394(10197):521 - 532.

[3] Xie HG, Frueh FW. Pharmacogenomics steps toward personalized medicine[J]. Per Med, 2005,2(4):325 - 337.

[4] Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress[J]. Fertil Steril, 2018,109(6):952 - 963.

[5] Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics[J]. Trends Mol Med, 2001,7(5):201 - 204.

[6] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015,372(9):793 - 795.

[7] Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, et al. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors[J]. Pharmacogenomics, 2004,5(2):181 - 202.

[8] Qiao HL, Hu YR, Tian X, et al. Pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in Chinese subjects in relation to the CYP2C19 genotype[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2006,62(2):107 - 112.

[9] Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium(CPIC) Guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021,109(6):1417 - 1423.

[10] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2009,360(4):363 - 375.

[11] Peterson JF, Field JR, Unertl KM, et al. Physician response to implementation of genotype-tailored antiplatelet therapy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2016,100(1):67 - 74.

[12] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013,94(3):317 - 323.

[13] Gage BF, Bass AR, Lin H, et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty: the GIFT randomized clinical

trial[J]. JAMA, 2017,318(12):1115 - 1124.
[14] Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021,110(4):888 - 896.
[15] Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium(CPIC) Guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 98(1):19 - 24.
[16] Hulshof EC, Deenen MJ, Guchelaar HJ, 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 - 20.
[17] Gammal RS, Court MH, Haidar CE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium(CPIC) Guideline for UGT1A1 and atazanavir prescribing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2016,99(4): 363 - 369.
[18] Verma R, Patil S, Zhang N, et al. A rapid pharmacogenomic assay to detect NAT2 polymorphisms and guide isoniazid dosing for tuberculosis treatment[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021. [Epub ahead of print]
[19] Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study(Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)[J]. Lancet, 2005,366(9496):1527 - 1537.
[20] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004,304(5676):1497 - 1500.
[21] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010,362(25):2380 - 2388.
[22] Wang S, Cang S, Liu D. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer[J]. J Hematol Oncol, 2016,9:34.
[23] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant(HERA) trial[J]. Lancet, 2017,389(10075):1195 - 1205.
[24] Joensuu H,Wardelmann E,Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2017,3(5):602 - 609.
[25] Khan M, Lin J, Liao G, et al. ALK inhibitors in the treatment of ALK positive NSCLC[J]. Front Oncol, 2019,8:557.
[26] Scott LJ. Larotrectinib: first global approval[J]. Drugs, 2019,79 (2):201 - 206.
[27] Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs[J]. Br Med J(Clin Res Ed), 1981,282(6268):974 - 976.
[28] Chessman D,Kostenko L,Lethborg T, et al. Human leukocyte antigen class I-restricted activation of CD8$^+$ T cells provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity[J]. Immunity, 2008, 28(6):822 - 832.
[29] Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine: 2017 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2018,103(4):574 - 581.
[30] Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, et al. Association between HLA-B * 1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population[J]. Epilepsia, 2010, 51(5):926 - 930.
[31] Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium(CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B(HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2016,99(1):36 - 37.
[32] Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B * 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005,102(11):4134 - 4139.
[33] Kaitin KI, DiMasi JA. Pharmaceutical innovation in the 21st century: new drug approvals in the first decade, 2000-2009[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011,89(2):183 - 188.
[34] Kaitin KI. Deconstructing the drug development process: the new face of innovation[J]. Clin Pharmacol Ther, 2010,87(3):356 - 361.
[35] Morgan P, Brown DG, Lennard S, et al. Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018,17(3):167 - 181.
[36] Zerhouni EA. Turning the Titanic[J]. Sci Transl Med, 2014,6(221): 221ed2.
[37] Verbeek R, Stoekenbroek RM, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors: novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia[J]. Eur J Pharmacol, 2015,763(Pt A):38 - 47.
[38] Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. New pharmacological approaches to target PCSK9[J]. Curr Atheroscler Rep, 2020,22(7):24.
[39] Collins BC, Miller CA, Sposny A, et al. Development of a pharmaceutical hepatotoxicity biomarker panel using a discovery to targeted proteomics approach[J]. Mol Cell Proteomics,2012,11(8):394 - 410.
[40] Guimbellot JS, Baines A, Paynter A, et al. Long term clinical effectiveness of ivacaftor in people with the G551D CFTR mutation[J]. J Cyst Fibros, 2021,20(2):213 - 219.
[41] Mattes WB, Walker EG. Translational toxicology and the work of the predictive safety testing consortium[J]. Clin Pharmacol Ther, 2009, 85(3):327 - 330.
[42] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med,2001,344(11):783 - 792.
[43] Park JJH, Hsu G, Siden EG, et al. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(2):125 - 137.

[收稿日期 2021 - 09 - 30][本文编辑 黄晓红]

本文引用格式

陈 焱,李 清,周宏灏.药物基因组学在精准医学和新药研发中的作用[J].中国临床新医学,2021,14(10):956 - 963.