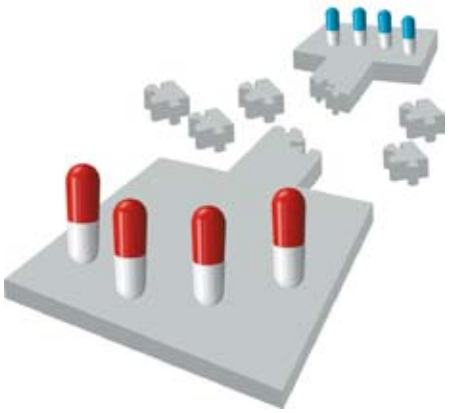
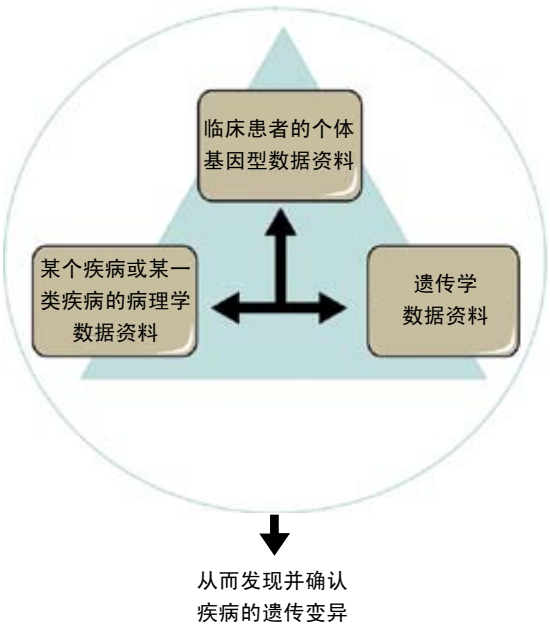
2 相关评论

（1）令人鼓舞的个性化用药

在老式的医药开发与新型的医药开发之间架起一座互相关联的桥梁。





个性化用药，顾名思义就是采用遗传学与基因组学的方法针对个体所患疾病进行预测、预防及治疗。目前这种治疗策略越来越多的受到人们的关注——包括专业领域研究者的关注，以及更多普通公众的关注。因为我们现在了解了更多疾病发病机制，个性化用药将有可能借此来改变以往的医疗实践，为患者们提供更加安全、更加有效的医疗服务。

另一个促使我们发展个性化治疗策略的原因是，我们发现有许多药物对某些患者非常有效，但是对另一些患者却没有效果甚至会产生非常严重的副作用。如果可以找到那些影响药物效力或副反应程度的遗传因子，那么那些在普通人群中进行临床试验时没有通过的药物，也许可以在那些更小范围的“遗传学适用者”亚群患者身上起到很好的治疗效果，并且非常安全，副作用较少或较轻的。实际上，这样可以挽救这类药物的命运。如果了解了疾病的分子遗传学机制，个性化药物和治疗就可以根据患者个人基因型的不同来进行相应改变的。许多个性化治疗的药物目前已经可以在市面上见到了，还有许多药物正处于临床试验阶段，相信不久也会上市。

尽管个性化用药有着非常光明的前景，但目前要真正了解其巨大潜力对于生命科技公司来说还是一个巨大的挑战。在过去的五年间，健康卫生机构、病理学实验室、遗传诊断实验室以及其他研究机构得到了无数的遗传学数据，这些数据无论广度上还是深度上，都可以说是爆炸式的增长。目前生命技术公司所面临的挑战就是如何将这些数据组织利用起来并能够据此来找到一个研究方向。

在临床试验阶段，如果要考虑到遗传因素对药物的影响，那么必须保证参与试验的受试者的遗传多样性，以及其中的主要基因型具有统计学意义。除此以外，为了保证个性化用药的开发模

型是经济的而且是可升级的，药物研发部门必须要与医疗服务部门保持紧密的联系。只有这样，不论是由药物研发部门搜集到的资料还是由医疗服务部门搜集到的资料之间才能进行有效的交流并互相参考利用。

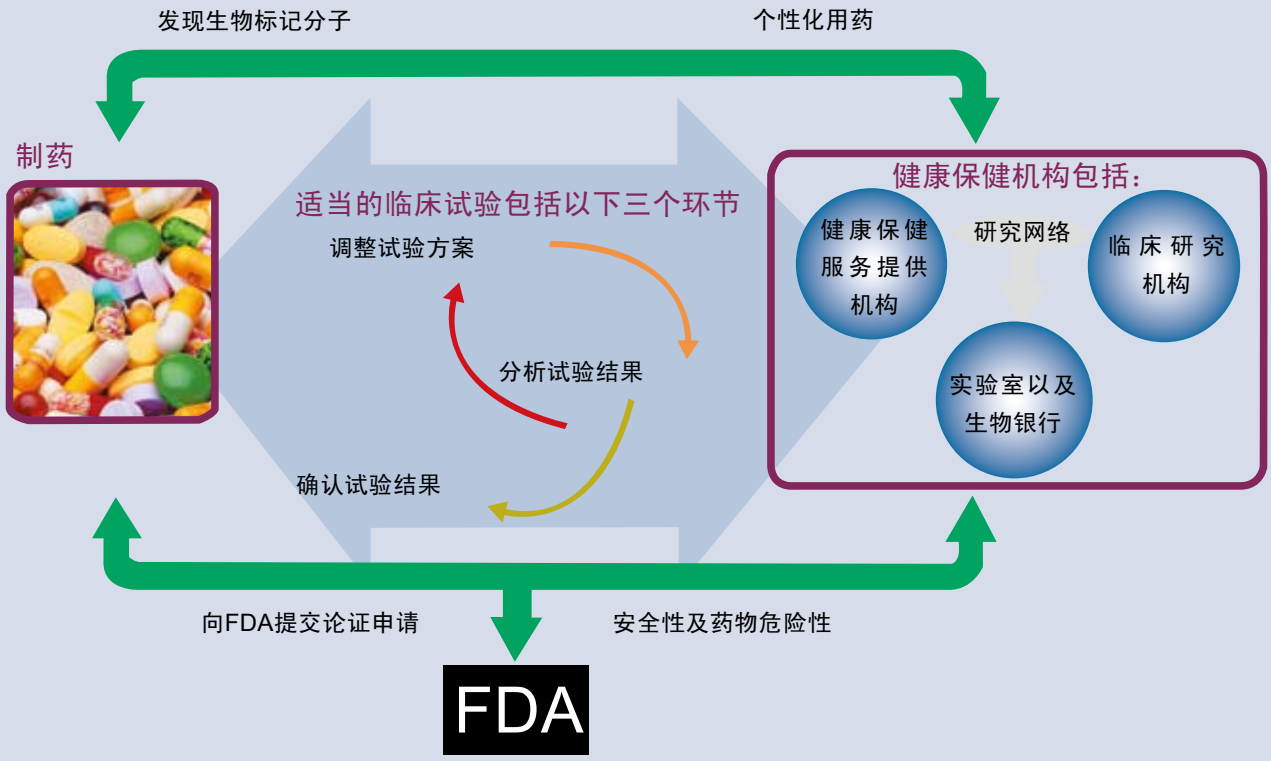
即使通过美国食品与药品监督管理局（FDA）批准认可的药物，也还需要提供该药物所针对的目标患者的其它资料，以便保证用药的安全性及疗效的可靠性。最近美国食品与药品监督管理局又增强了药物进入市场后的监管措施，这更加需要药物临床试验部门与医疗服务部门在今后的工作当中互相协作了。

对于大部分的生命科技公司来说，完成个性化用药所需要的临床试验与数据采集过程是一个极大的挑战。例如，需要合并的IT公司，在尚未形成系统化的合理架构之前，受到来自合并各方不同的因素影响，而使合并之路愈发困难。在接下来的一个十年里，随着数据处理能力的大幅提升，制药公司内药物研发部门的数据处理运用模式也将得到彻底的改变。这种趋势表明就设备仪器上的投资长远来说也会带来直接的经济利益。从这个观点出发，信息能带来的最明显的近期利益可以归纳为以下三个方面：

优化药物临床试验设计、过程以及结果判定；

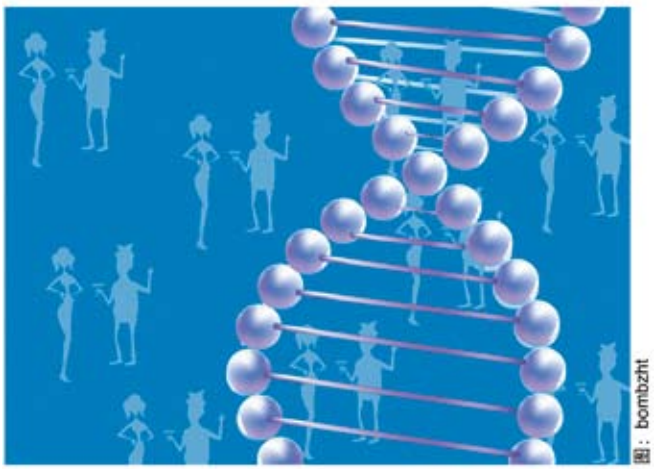
通过与医药学术机构的紧密协作加快临床试验；

扩展研究范围、更有效的管理试验过程；



个性化用药的一个明显特征，就是越来越依赖于进行临床试验的制药公司与科研机构之间的互动。这种网络化的研究模式能使得健康卫生机构、临床研究机构、诊断实验室以及生物银行之间更加灵活的协作。临床药物试验也将变得更加灵活，可以“边试验边改进”使药物具有更高的安全性与有效性。

优化药物临床试验



个性化用药由于是以个人信息数据为核心来进行开发和研究的，因此需要临床试验过程更加富有灵活性。进行临床试验会得到大量的数据，这时需要对数据进行快速处理，以便可以进行有效的结果判读与修正。这些过程包括试验操作上的一点微小改动，或用药剂量上的变化乃至到实质性的改变，例如终止试验或重新定位该产品。临床试验中任何一个步骤受阻都会对整个试验造成严重影响，例如成本超支或者耽误研发进程等。

从传统来说，在进行药物临床试验时，制定试验计划、征集受试者、试验操作以及安全性监测等项目都不是由制药公司负责的。而这些步骤在药物研发过程中每一步都是有其独特作用的，它们之间一环扣一环，紧密相连。但是在实际的临床试验过程中，大部分制药公司采用的都是各不相同且不成系统的临床试验步骤。幸运的是，已经有了特定的解决方案来解决这些步骤之间的不兼容问题，而且实践也表明进行这种改进的确效果良好。例如，使用药物代谢动力学（pharmacokinetic PK）与药效动力学（pharmacodynamic PD）数学建模与模拟的方法已经是药物临床试验设计中非常重要且常用的方法了，该方法可以有效的提高试验结果预测的准确性并且可以降低招募受试者和进行试验时的风险。同样，副作用监测也已经成为药物研发过程中重要的一环，同时也是需要继续改进的一环。可是，在一个恰当的临床试验设计中，这些步骤之间应该有非常频繁的互动。一个包含广泛的信息化平台，应该是一个能为科学家和企业家提供可以全面了解整个试验过程，并据此产生想法做出决定的平台。

此外，在进行药物研发过程中将会出现更多的数据采集步骤。例如美国食品与药品监督管理局（FDA）与美国印第安纳州印第安纳波利斯市的WellPoint公司（WellPoint Inc., Indianapolis, Ind.），最近共同宣布了一项新的计划，那就是建立一个实时的药物示踪与监测系统来提高药物安全性的监测水平，并使用健康保险机构公布的数据来揭示用药模式及其副作用。很明显，在个性化用药时代，新药将会比我们目前使用的药物更安全、更高效。一个标准化的研发平台可以安全地将那些新的外部信息与内部数据整合起来，得出一个包含更多信息的观点。

成本压力迫使临床试验辗转到世界的各个角落进行。随着小市场变得越来越重要，以及个人医疗的补偿制度越来越普及，管理也变得越来越复杂。对高级管理来说，一个整合型的药物开发平台可以提供某些特殊药物的“垂直（vertical）”信息（即包括药物研发、临床试验直至进入市场后的监管整个过程），也可以提供药物研发整个过程中管理所需要的“水平（horizontal）”信息。

加快募集试验志愿者的速度

直至最近，很多医疗保健服务的提供者和生命科技公司需要的数据资料都密封在供应系统（siloed provider systems）内。研究所需要的数据还必须费时费力的在医疗保健服务提供者的临床信息系统和研究系统间进行拷贝。最近，学术医疗中心（academic medical centers, AMCs）和大型医院网络已经对电子医疗存储系统（electronic medical records systems, EMR）以及对数据进行深度、标准化处理的临床信息研

发平台进行了大规模的投资，经该信息处理平台处理过的数据可以很方便的用来进行下一步的研究和临床试验志愿者招募。

调节限制（regulatory constraints），例如健康保险便利及责任法案（Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA），该法案是为了防止个人健康保健信息被系统外的人滥用。这些通常都是由临床IT设备和中间设备所提供的功能可以在信息被外部共享之前将其中所包含的个人身份确认信息除掉。为了鼓励临床医疗保健服务部门和药物研发部门之间更深入的融合，近期又采取了一些行动， NIH已经通过学术医疗中心的临床与转化科学基金（Clinical and Translational Science Awards, CTSA）增加了对主要学术医疗中心（AMC）的资助。这些激励政策将促进学术医疗中心在必要的基础设施上投入更多，从而在药物研发机构和临床实践部门之间建起一座桥梁，来达到多部门间的协作，弥补疾病特异性的“研究漏洞”（research grids）。这些整合的努力还要持续下去才能加快试验募集的速度，也只有这样才能让学术医疗中心和药物临床试验承担者更灵活地设计并进行临床试验。

但是，为了能真正实现各部门之间的整合，诊断实验室也必须参与进来。诊断实验室里能提供的遗传检测的数量正在不断攀升。除此之外，生物银行（bio-bank）也已经建立起来存储遗传特异性的组织样品。这两大资源产生了大量的与基因型——表型相关的新数据，这些数据也必将加速个性化药物研发的进程。这些新数据通常都不适用于老式的实验室信息管理系统（laboratory information

management systems, LIMS）和电子医疗存储系统（electronic medical records systems, EMR）。很多领先的学术医疗中心都正在开发他们各自的数据模型来存储利用这些新的遗传数据，但要想真正好好利用所有的数据，整个药物研发产业需要的是一个开放式标准化的解决方案。

诊断影像资料是另一个重要的临床试验数据，这也是长期以来难于管理的一部分资料。专门的影像系统，例如图像编档和通信系统（picture archiving and communications systems, PACS）也给我们留下了麻烦。现在，新的数据库技术能够让我们在数据库里直接利用影像资料了，这使得影像存储更加方便、有效并且能够进入信息化设备进行处理。

生命科技公司必须充分利用这些健康卫生部门打下的良好基础来加速临床试验过程，并深化与学术医疗中心之间的联系。

管理扩张中的网络

随着药物开发正试图匹配不断增长的各种不同的目标患者人群与适应症，如果没有更多更大范围的应征者出现，临床试验募集就将变成整个试验过程中的瓶颈。其中，学术医疗中心拥有最大的患者资源，包括各种危急的复杂病症，在初级医疗保健类机构长期治疗的慢性病患者等。

随着临床药物试验募集受试者的压力越来越大，能接触到这些患者并得到他们的医疗记录资料就变得越来越重要。大型医院和学术医疗中心都建立了标准化的电子医疗存贮系统来存贮资料为下一步的临床试验募集做准备，而初级医疗机构和其他个体医生想获得医疗资料却十分困难的。

即使不能直接获得病人的资料，临床试验的负责人也会向个体医生们做很多宣传工作，让他们了解目前

的研究状况，及招募病人参与试验的几率有多少。这些工作将有助于个体医生们对未来更加个性化的医疗做好准备。目前，研究正在快速发展中，在将来个性化的医疗模式里，可提供的医疗服务将更加依赖于它所取得的成果。参与临床试验也将为个体医生们提供一个契机，帮助他们进一步利用病人的临床资料。现在，生命科技公司已经将主要注意力都投向了细节部分和其他市场沟通部分。例如与医生们联系，了解他们对药物的看法。下一步更加聪明的计划就是通过向医生提供相关的个性化及差异化的资料，鼓励医生更早参与到药物开发工作中，因此可以更有效地扩充药物研发的网络。

充分利用数据资料获得灵感

最后，药物研发信息学最美好的前景是在企业里系统化地采集、储存信息，并科学地加以利用。但是公司通常都是通过合并来加强药物生产，而合并的公司之间的信息和想法是很难联合起来并产生出更大的效用。

新的“Web 2.0”技术的出现使我们有可能简化一家企业内部信息资源的整合和共享。基于本体论（ontology）的搜索引擎结合了自然语言处理能力的搜索引擎可以帮助研究者在成堆的数据中发现互相之间相关联的科学信息，并将它们组合在一起，取得很好的效果，从而将数据开发水平提升到一个新的高度。虽然该技术仍然处于开发与试用的早期阶段，但是，这给了我们一个希望，那就是信息化革命将继续帮助转化药物研发的过程，可以有效防止科学家们制造出“数据洪灾”（deluge of data）。

即使是最好的设计方案，对于任何一家生命科技公司来说，要建立像上面提到的那样巨大的信息处理能力也需要许多年。随着传统储存系统之间的界限越来越模糊，利害相关者（stakeholders）必须先行动起来建立起所需的内部数据存储系统，再参与外部的合作，最终构建出共同的存储体系。有一个正确的计划和开放的标准，再加上一些有眼光的投资，就可以保证能得到一个有用的并且是灵活的信息化处理平台。

原文检索：http://dddmag.com/Article-Informing-Personalized-Medicine.aspx

小词典

HIPAA全称为：Health Insurance Portability and Accountability Act/1996，Public Law 104-19，尚没有确切的正式中文名称，国内文献一般直接称为HIPAA法案。有的称为：健康保险便利及责任法案。也有取其意的：医疗电子交换法案；台湾有文献翻译为：義務型可攜帶式健康保險法案（参考来源）。其目的是简化管理（Administrative Simplification），以降低日益增长的医疗费用开支。该法案起源于1991年。美国卫生部（United States Department of Health and Human Services, HHS）组建了WEDI（The Workgroup on Electronic Data Interchange）研究电子数据的交换问题。1992年，WEDI提交了一份关于医疗保险电子数据交换标准化的研究报告，并于1993年发表（1993 WEDI Annual Report）。1996年，克林顿政府签署了经过参议院和众议院通过的医疗保险改革法案HIPAA/1996，Public Law 104-191。1997年，HHS要求NCVHS（National Committee of Vital and Health Statistics）提出标准草案建议。2000年8月，HHS公布了第一批标准和实施指南。2000年12月，公布了个人健康信息的隐私保护标准和实施指南。2001年5月7日，107届国会通过修正案，将标准化工作延期到2004年10月16日，并要求联邦审计总署对HIPPA法实施及电子数据交换标准的实施效果进行评估，于2003年10月31日前向议会提交报告。

（2）从医疗形式到健康保健功能

由于建立个性化的健康档案成为现实，才使得患者能够有机会改善他们的健康保健质量。

早在2004年，美国总统乔治•布什就号召：到2014年，每一个美国公民都应该有一份个人的电子化健康档案（e-health record）。尽管这个目标是令人钦佩的，但它与卫生信息学实际上能给我们带来的利益相比还是太单薄了。最理想的状态是，个人的电子化健康档案不仅能记录个人的健康状况，还能提供与他们个人健康状况有关的个体独有的信息。

个人的电子化医疗信息只有扩展到包含个体独有的信息，而不再只是单纯记录个人的患病记录，才能更好地为患者管理个人的医疗健康保健提供服务。当患者真正成为了他们自己医疗信息记录的管理者并且了解他们享受的健康保健服务的成本及质量，了解疾病预防措施以及将来可能的治疗方案时，他们才能起到真正有效的作用来改进他们的健康卫生状况。

虽然社会上目前还没有意识到这一点，但经过了各种健康保险部门和其他已经早就准备好了的健康信息提供者之间的合作，建立患者个人化的电子健康档案已经是很容易的事情了。建立个性化的电子健康档案已经不再是理论上的问题，而只是技术上的问题。

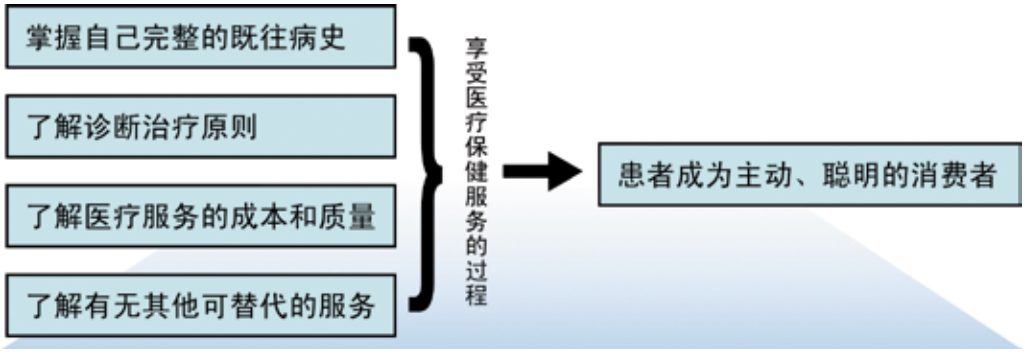
从医疗形式到健康保健功能

图：bombzht

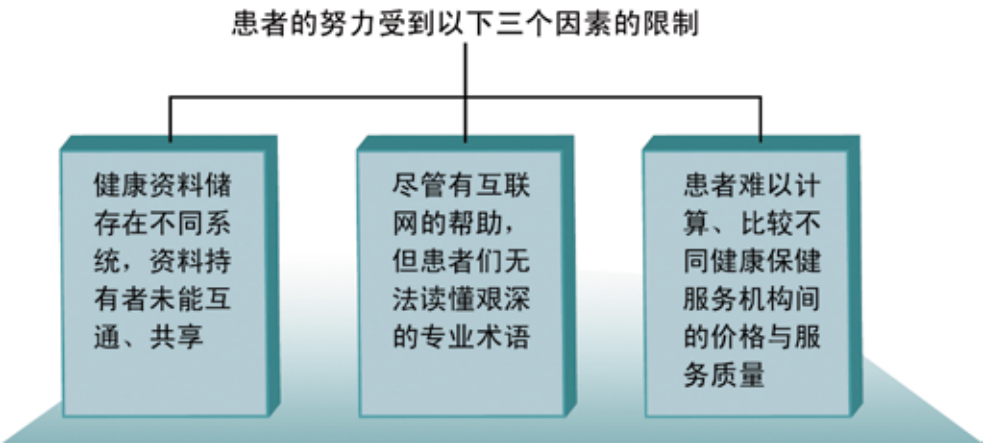
由于建立个性化的健康档案成为了现实，才使得患者们能够有机会改善他们的健康保健质量。

有关个体健康资料的争论

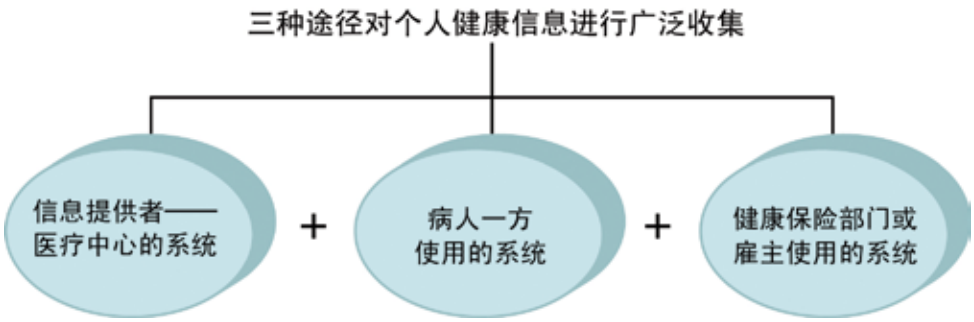
个性化用药的基本前提就是通过在合适的时机，及时地给予患者恰当的治疗来提高医疗保健的水平。而产生该想法（即向患者本人提供个性化的医疗保健信息）的理论依据就是，只有患者了解了正确的信息，他们才能主动地在正确的时间找到合适的治疗方案。



但是到目前为止，虽然是患者本人在接受属于他们自己的医疗服务，医疗服务机构在对患者进行治疗的时候还只是把患者当作一个旁观者来看待。不过由于患者在互联网上和各种制药公司主办的以患者为导向的健康教育项目中都能得到许多健康保健的知识，他们现在已经可以上升到一个新的水平，那就是可以亲身参与到对自己的医疗保健服务中去并可以自己作出决定。



但是最终大家的力量总会汇聚到一起，例如患者本人就可以成为他们自己健康信息网络的节点。健康信息学或者叫做健康资讯学（health informatics or acquisition）就是储存并为医疗保健提供信息，从而提升医疗保健水平的科学，这门科学将很快成为医疗保健领域发展最快的学科。



信息提供者——医疗中心的系统

对于医生和其他信息提供者来说，要为患者建立一个电子化的医疗档案记录是有可能的，并且有几家独立的医疗中心已经开始为患者建立这种档案，作为他们为患者提供的一种服务。但是，目前来讲，健康保障系统还不可能为全体美国人提供这种翔实的个人信息档案，因为眼下还几乎没有信息提供者可以为患者提供有价值的档案记录。根据2006年由美国疾病预防与控制中心（U.S. Centers for Disease Control）进行的美国全国非卧床病人医疗护理调查（National Ambulatory Medical Care Survey）显示，只有29%的美国医生会用到病人的电子化医疗信息存储系统，其中又只有9%的人能充分的使用这些系统。医生们也不习惯让非医护人员阅读他们写的医疗档案。除此之外，市场上还有好几种电子化的医疗信息记录系统，几种系统彼此之间目前来说尚不能互相兼容。医疗保健信息技术标准，将有助于解决这种不兼容的问题，使得各机构所使用的不同系统之间可以共享信息，但目前来说这个任务还是很艰巨。

病人这一方使用的系统

个性化健康信息小知识

目前用来为投保客户建立个体健康资料档案的数据资源包括：

家族史（家族患病史，由患者本人输入）

既往史（包括患者以前数年内所有的就诊记录、门诊记录、住院记录、处方、实验室检查结果）

过敏史

用药史

最近的相关研究史

可替代疗法的费用比较

医生与医院的质量评价

其他患者需主动告知的健康资料、过敏史及用药史

在这种模式下，患者们可以将他们自己的健康信息储存在健康信息储存服务供应商开发的加密的数据库中。患者可以自己输入信息，再由健康信息储存服务供应商将数据上传到数据库中。最近几年以来，有几家家喻户晓的技术公司都陆续开始提供这种服务，其他的公司也正在开发之中。其中有两家著名的公司分别与一家著名的医院进行了合作开发。目前，业界还在观望这项服务在多大范围内能被接受，特别是他们将建立数据库的责任推给了患者，而这项艰巨的任务只有那些最富有激情的患者才有可能坚持下去。就像刚才提到的那样，迄今为止，只有很少的健康信息储存服务供应商有电子化的存储记录可以转化成患者个人的电子健康档案，而且目前市面上的各种系统之间又不兼容，这就使得将各种有关患者的资料整合起来变得相当困难。

健康保险部门或雇主使用的系统

第三种系统，可能也是最具操作性且最有效的方式，就是健康保险机构或雇主用从各家医疗机构得来的数据经他们整合后建立个人健康资料数据库。从医疗机构数据库中得来的数据信息包括病人在住院期间医生诊疗的所有细节资料，及其门诊资料、病情诊断、实验室检查结果、处方等等。该技术平台的建立要不就是健康保险机构为他们客户提供的一项增值服务，要不就是雇主为了获得员工健康资料而将其“推到”雇员的面前。但是，我们仍然需要建立一个标准，这样在我们重新选择保险公司或雇主的时候我们的资料才能顺利的被另一家保险公司或雇主所利用。

一些有远见的雇主例如沃尔玛、英特尔、IBM以及戴尔等公司早就已经与他们的健康保险公司进行了合作，为他们的员工建立了一套个人健康资料存储系统，作为对员工的一项福利。

通过与建有个人健康资料存储系统的公司合作，健康保险公司可以提供更进一步的服务，他们可以进一步补充对患者有用的其它信息，例如不同医疗服务的价格，或者用通俗的语言阐述的治疗方案等。提供这样完整的服务信息是将医疗保险机构与雇主区别开来的一个方法，同时，也得到了一个更有医疗知识及更有能力的客户。

让人感到高兴的是，借助于共享机制以及方便客户使用的浏览工具，所有上述的补充信息都是很容易得到的。健康保险公司可以及时告诉客户他们个人的健康资讯。

对健康保险公司来说，问题不再是IT方面的问题或市场是否准备好接受这种服务的问题了，而是健康保险公司是否愿意改变，变成一个健康咨询公司而不仅仅是健康保险公司。

原文检索：http://www.dddmag.com/article-personalized-health-information.aspx

YORK/编译

（3）个性化用药概览

随着人类基因组密码逐渐破译，药物研发人员和临床医生们正在不断拉近患者与治疗之间的距离。

“如果能够再向前成功地迈进一步，我们就将翻开科学技术发展史上崭新的一页。”美国德克萨斯大学（University of Texas）M. D. Anderson 癌症中心系统生物学系的主任Gordon B. Mills宣称。

在Gordon B. Mills的办公室里，四台电脑上都贴满了提醒的小纸条，墙上还有一块白板，白板周围布满图表和备忘贴，白板上则写满了中心的研究合作伙伴，其中有来自学术界也有来自企业界。“系统生物学是一项需要团队合作的科学，而其中最为关键的就是生物信息学，而这正是让我们为之头痛的瓶颈问题，”Mills说道。

New Age Mills

是位于美国休斯顿市的德克萨斯大学（University of Texas）M. D. Anderson癌症中心系统生物学系的主任，他认为药物研发实际上就是用另一种方式来研究疾病的发病机理。

图片来源：M. D. Anderson

Mills正在致力于探讨个性化用药的问题，也就是为每一个有独特基因型的患者以及他们患病的细胞提供有针对性的治疗。近十年来，由于人类基因组不断被解码，我们获得了大量的遗传数据和新的诊断方法，这些技术上的进步让我们有机会重新思考药物开发的问题。现在，大部分健康卫生专业人士都认为，是时候将传统的针对大多数患者的药物研发模式转变到开发更富有针对性的药物上来了。

但与此同时，Mills也承认，该项工作的进展非常缓慢。尽管遗传密码的破译让药物研发人员有可能开发出治疗诸如癌症和中枢神经系统失调一类疾病的药物，但科学家们已经在该领域辛勤工作了十年，目前还是没有获得突破性的进展。制药公司、生物技术公司和学术研究机构都在个性化用药的领域奋力拼搏，但什么时候才能出现新的药物，目前看来谁也无法确定。

毫无疑问，有关人类疾病遗传学上的研究新进展对帮助开发个性化药物是最为有用的。反过来，这也要求我们对药物的临床试验设计方案进行修改。目前市面上的新药例如基因技术公司（Genentech）开发的用于治疗乳腺癌的新药赫赛汀（Herceptin）和诺华制药公司（Novartis Pharmaceuticals）用于治疗肺癌的新药甲磺酸伊马替尼（Gleevec）就是个性化药物研发的重大成功案例。

不过个性化用药只占了健康卫生行业中很小的一个部分。目前，在制药领域，人们仍然认为那些针对最多数目的患者的药品才是真正值得关注的“宠儿”，他们每年销售额达到10亿美元。而且新药开发对于传统制药公司来说也是一项挑战，因为新药针对的目标人群比以往来说要小得多。

制定复杂的健康保险方案的管理业也在慢慢发生改变。美国食品与药品监督管理局和保险商们正在寻求一种新的方法来评价诊断技术的优劣以及新疗法的效用。同时，化学家们和生物学家们正在转向翻译研究，即把实验室药物开发与临床开发联系起来的研究，他们正在寻找用来判断药物疗效的生物标记分子。

在健康卫生领域，对个性化用药存在着不同的理解，有人认为这是新的医疗服务的基础，有人认为这只是对持续了一个世纪的旧传统的延续，不过就是使用了一些新一点的技术和数据而已。不过在Mills看来，经过对肿瘤病人长期的解剖学与影像学分类，人们对癌症病人的个性化治疗已经开展了一段时间了。

而且随着我们对人类基因组的不断了解，这种临床实践已经开创了一个新的领域并为此打下了坚实的基础。“我们现在不只是停留在肿瘤的解剖学或结构学研究上，还可以了解肿瘤的发病机制。”Mills说道。他还补充道，在乳腺癌和白血病的治疗中，对肿瘤及病人进行生物学分类是为了更好的针对不同的病人及不同类型的肿瘤采取相应的治疗。在过去二十多年，对于那些雌激素受体阳性的乳腺癌患者，激素疗法是非常有效。

最近，由于有了对HER2受体的研究成果，研究人员开发出了Herceptin。治疗费城染色体阳性（Philadelphia chromosome）慢性髓细胞样白血病的特效新药Gleevec也可以用来治疗其它有某种特定分子突变的疾病。这种偶然的发现明显增加了Gleevec的销售量。

对这些药物的研发模式已经成了目前开发新药的样板程序。Mills说道：“在过去的五年间我们的工作取得了飞跃式的进展，现在，我们已经对人类基因组计划的成果有了一点初步的了解，我们正在开发药物和新的技术来验证我们的想法。”

Mills还强调道，虽然参加临床试验的新药只有不到10%能进入市场，但每一次成功都标志着他们的研究又向前迈进了一步。“虽然我们现在有了新的知识，但我们的工作比起15年前要做得差得多，”他遗憾的说道，因为现在有50%的失败都发生在III期临床试验阶段，这对于新药开发来说是最浪费的事情。不过遗传研究的成果可以帮助我们重新设计临床试验来做一些补救的工作。

“现在的关键是要同时研究生物标记分子和药物，要齐头并进。我们需要从一开始就竭尽全力的去发现一个目标，开发出一种新药并找到最合适的目标患病人群，”Mills还补充道。

M. D. Anderson中心在一项长达一年的肺癌药物临床试验中采用了这一思路。这项试验性质的临床试验叫做结合生物标记分子的肺癌根治计划。参与这项试验的受试者是那些传统疗法无效的肺癌患者，他们需要进行好几轮的活检来逐步确定他们需要采取哪种治疗方案。该实验的目的就是在研究肺癌对药物敏感还是抗药的分子机制的同时，为肺癌的临床治疗提供一个以生物标记分子为基础的临床治疗手册。

“我们现在就好像站在十字路口。我们已经开发出了一大堆有药用价值的东西，但是很明显，我们需要为这些药找到各自的‘对象’，就是药物的适用人群，这件事可是说起来容易做起来难啊，”M. D. Anderson中心胸部肿瘤部门的主任Roy S. Herbst说道，他同时也是BATTLE项目的合伙负责人。

Sninsky

图片来源：Celera

用于发现病变组织的诊断技术也变成了一些生物制药公司的研究重点。塞莱拉（Celera）公司在上世纪90年代末引领基因组计划，如今也把研究重点转到为个性化用药开发临床诊断项目上。

他们研发部门的副总裁John Sninsky也同意Mills的看法，那就是这些诊断项目还是来自于传统医疗。其实，他们的工作已经进行了很长一段时间，只是还没有利用到近年来人类基因组测序和转录分析得到的分子信息。现在，他们将结合分子机制的知识，深入研究那些复杂的疾病，例如心血管疾病、阿尔海默氏症、类风湿性关节炎以及癌症。这些疾病看起来都一样，都是全身性疾病，但是当深入了解就会发现，它们表现相同但各自背后的生理学基础却完全不同。研究人员现在可以不再只是鉴别传统疾病分类学中互不相同的疾病间表面上的不同，而可以从深层次的发病分子机制层面来看待这些疾病。

现在，在药物研发过程中需要处理的数据量之大将制药企业推向了包含多个学科的交叉制药工业。化学家和生物学家与肿瘤生物信息学家和计算生物学家之间的合作将成为一种常态，他们先按照疾病的生物学特征开发新药，接下来再针对患者的生物学特征设计临床试验。Sninsky曾在罗氏公司就是领导罗氏分子系统公司的研究工作，早在2001年，他们就使用新的基因组学研究工具来定向开发新药了。

David R. Parkinson曾是诺华公司肿瘤临床研究部门的副总裁，也曾就职于阿目金制药公司（Amgen）和Biogen Idec公司，如今他是Nodality公司的首席执行官，负责开发生物靶向诊断技术。他认为业界现在正在发生根本性的转变。

“悲观主义者认为个性化用药只不过是纸上谈兵，或者至少是不合算的。但人们直到这场革命结束都不会认识到革命其实早就发生了，”Parkinson说道。他从人类基因组的解码中看到了一条全新的研究方向。他说：“恶性肿瘤是什么，我们该如何给他们分类，如何治疗？我认为我们正在改变对恶性肿瘤的看法。”

按照Parkinson的说法，药物研发人员对开发新药已经越来越在行了，但在预测某种药物对哪些类型的恶性肿瘤更具有针对性方面，还做得远远不够。“有一部分药物无效的原因就是我们没有把肿瘤生物学的知识，与它们临床分类学的知识以及目前临床上对病人分类的知识紧密联系起来，”Parkinson说道。个性化用药首先就要从改变目前的这种状况入手。“作为一名药物研发人员，我在过去20年间担任过临床医生、临床研究员，还参与过由政府开展的药物研发项目，并在其中担任负责人。根据我们对

肿瘤生物学既有的了解，进行相应的体内或体外试验，从而对那些我们寄予厚望的新药的疗效进行评价。”他说道。“不过大部分试验的结果都是没有很好地为药物找到合适的适用人群。

“要弥补这个缺陷就得更好地进行生物学分析，”Parkinson说道，“原则就是，就特定的新药与其特定患者群、所患的特定肿瘤做更多的生物学研究，只有这样我们才能了解得更清楚。”

Nodality公司已经开发出一项“细胞流”技术（流式细胞技术），该技术在单个细胞的水平对其生化或生理变化进行研究。Parkinson介绍说，该技术是基于斯坦福大学（Stanford University）微生物与免疫学副教授Gary Nolan关于淋巴细胞与恶性肿瘤细胞之间信号网络的研究成果而诞生的。

Nodality公司将一束激光照射到结合有荧光标记抗体的细胞上，该抗体是特异性结合磷酸化蛋白的抗体，而磷酸化蛋白在细胞间信号传导中起到了非常重要的作用。“如果该细胞表达信号传导相关的抗原，那么他就会发光，”Parkinson说道。该技术使我们能发现单个细胞上的磷酸化蛋白，这有助于研究肿瘤细胞是哪一条信号传导通路被激活了。

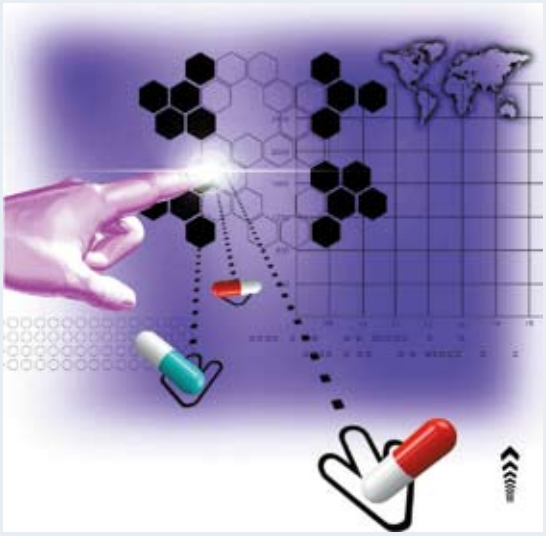
“在某种程度上来说这就是一种系统生物学的研究方式。例如，你可以用该技术来检测淋巴细胞上磷酸化蛋白的量。你还可以将这些淋巴细胞放在培养皿中用与淋巴细胞增殖有关或与乳腺癌细胞增殖有关的细胞因子或生长因子来培养，看是否会发生变化。”

Parkinson说，Nodality公司计划开发常规检测项目来为个性化用药选择相应的患者。这项工作与个性化用药的许多方面都有关，包括转化性研究（translational research）。这也提出了一个问题那就是新的检测项目将如何管理，谁又将为这些检查付费呢？这就尤其需要企业界与学术界的通力合作来加快这种新型检测项目的开发并使其普及化。

大部分主要的制药企业都已经开始进入到个性化用药的研究当中，它们主要从生物标记分子的应用入手。其中有些企业正在调整研究方案加速研究进程。不过还是有人怀疑，这些长期以来都一直只关注适用于最大多数人群的大型制药企业，这些靠最大多数人群获得巨大销售量的企业是否真的想开发个性化用药？

据M. D. Anderson中心负责试验治疗部门的Garth Powis说，目前个性化用药的光辉前景还不足以打动那些大制药公司。他说："如果你在关心这件事你会发现，那些大制药公司还不是很确定是否要投入到个性化用药的研发当中来。因为如果你只能治疗10%的肺癌患者，那么对这些大公司来说这不算成功的药物，除非能治疗非常多的患者。"

就与我们预计的一样，大型的制药公司拒绝参与开发个性化用药，虽然他们已经听学术研究人员们说起过无数次个性化用药的好处。阿斯利康公司（AstraZeneca）循证医学部门负责外部事物的Wayne Rosenkrantz这样说道。他同时也说道："不过我知道我们公司在干什么，我也清楚葛兰素史克公司（GlaxoSmithKline）和基因技术公司（Genentech）在干什么。"Rosenkrantz估计这些大型制药企业会在未来3至5年间进行他们第一轮的基因治疗药物研发工作。"经过这第一轮的开发，以后就会加快步伐赶上来了，"他说。



Rosenkrantz还强调，阿斯利康公司已经在药物研发过程中广泛使用了生物标记分子。他说："几年以前，我们就已经开始在研发过程中引入生物标记分子，但我们现在发现，如果能更早注意到生物标记分子的作用就好了。"

Rosenkrantz亲眼见证了生物标记分子和其它个性化用药有关的技术给药物研发实验室带来的变化。他说："我得承认新东西带来的一切变化，这需要我们在开发过程中考虑更多的方面，不再只是关心开发适用于最大多数患者的药物，不再只是关心商业价值。在你考虑开发一个诊断技术的时候，你真的需要重点关注某个特定群体的人群。"基于遗传学的诊断技术要求研发人员关注生物多样性和转化研究技术，Rosenkrantz补充道。

他还说："只有当你理解了你正在开发药物的分子机制时，你才能从机制入手开始研究。你对人体的奥秘了解得越多，你才会发现更多问题。而这些信息对于开发诊断试剂来说都是非常有价值的。其实这些我们也不是很清楚，大家都在摸索中。"

罗氏公司在为期一年的研发过程中也采用了类似的方案，他们建立了5个各自独立的研究小组和商业小组，分别针对不同的疾病，例如癌症或炎症性疾病。每个小组除了有负责开发药物和商业策划的领导之外，还都配备了一名领导专门负责临床研究与探索性开发（clinical research and exploratory development, CRED）。

"CRED的作用是为了将重点更多地放在验证生物标记分子的作用上，也是为了更多的了解疾病及其发病机制。我们现在在整个研发过程中还在考虑加入个人医疗保健方面的问题。并且想把这一条作为一项必须的流程写进研发规程中，"罗氏公司CRED部门的负责人Andreas Wallnoefer解释道。

"生物标记分子对罗氏公司来说并不新鲜，但我们从没有把它应用到整个研发部门中去，"Wallnoefer强调道。他还说："我们在药物研发过程中总是只关注药效动力学和药效学指标，但是当我们更多地关注临床资料，更多地使

用系统生物学来了解疾病的整体情况后，我们发现我们需要更加富有整体观的思考模式。”

罗氏公司已经决定，今后每一个药物开发项目都要使用生物标记分子。Wallnoefer说道：“这不仅是为了个性化医疗，这还将有助于我们在开发早期阶段作出正确的决策，有助于我们提高药物开发的成功率，因为我们可以发现哪些项目是可能成功的。”同时，他还说，罗氏公司希望能为患者提供疗效更好，副作用更小的药物。

罗氏公司下一步计划与Plexxikon公司合作进行一项更加先进的个性化用药开发项目，该项目是为了开发一种能特异性抑制BRAF激酶突变体的药物，该激酶突变体在多种癌症的信号传导通路中起作用。

James（Andy）Williams是辉瑞制药公司（Pfizer）血管生成分子抑制药物开发部门的负责人，他认为目前个性化用药本身并不是一场革命，只是目前制药界变革当中的一个组成部分而已。他说：“个性化用药是新鲜事物吗？我不这么认为。”

辉瑞制药公司和其他的制药企业一样，采用新技术来开发药物一直是他们的传统，Williams说道。他还强调，比如胆固醇长期以来一直是作为诊断心血管疾病的一项生物标记分子。对其它用于诊断癌症的生物标记分子的研究也已经进行好多年了。

他说：“我们投资进行个性化用药的研究已经持续了很长时间，只不过我们没有用这个名字而已。”

辉瑞制药公司通过与其他单位的合作，已经在药物研发过程中部分的采用了个性化用药的概念。例如，辉瑞制药公司最近宣布他们将与分子诊断公司Source MDx合作，进行一项旨在针对癌症与炎症性疾病的项目，该项目将使用基因组合RNA转录分析的方法在整个血液和循环细胞中鉴定炎症和癌症相关的生物标记。

这些大型制药公司的经理们说，尽管充满了挑战，但在分子水平来更好地理解疾病是一项非常吸引人的工作。但他们同时也指出，来自监管部门的障碍和研发工作究竟能带来多少收益还是一直困扰着他们。

根据Steven I. Gutman的说法，他是FDA仪器与放射卫生中心、体外诊断设备安全性评估办公室的主任，为个性化医疗研发工作制定一个工作框架是广大科研人员的职责，他们的第一项工作就应该是验证这些新药与诊断项目的临床价值。

“有些时候验证这些新药与诊断项目的临床价值真是让人非常头痛，但却是不可或缺的环节。这是一个程度非常不一致的研究领域，有些人做过检测验证有些人没有，” Steven I. Gutman说道。他还强调，在目前的管理中还会出现疏忽，他说：“我不能肯定‘新的科学需要FDA制定新的管理制度’，这是一个经过慎重考虑的建议，新的技术还不是一个能在临床上广泛采用的技术，但那些认为目前的制度已经有了根本改变的人其实从来就没有仔细看过我们在干什么。”

Gutman指出个性化用药同时也受到NIH严密监管。最近，NIH的遗传、健康及社会咨询委员会（Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health & Society at NIH）提交的一份报告指出目前在遗传检测方面还存在漏洞，并号召社会各界来帮助检测、弥补该漏洞。

管理疏忽应该随着科技的进步被弥补，他还幽默地说，该是让科学露一手了。

个性化医疗的保险也是一个大问题。专家们指出，在个性化医疗时代即将到来的前夕，医患关系实际上是最不个性化的。医生是靠他的病人养活的，而不是靠他们对个性化医疗制度的投资次数或结果养活的。IBM就是一家希望靠购买健康保险来改变他们医疗系统的公司。“我们真的对目前的医疗结构不满意，我们可以得到各种医疗服务，但我们不能得到真正有意义的个性化综合医疗服务。我们可以因为患糖尿病而进行一场截肢手术，但我们却不能从医生那得到一些有用的知识来防止被截肢，”Paul Grundy说道，他是IBM健康卫生技术与战略制定部门的负责人。

Kathryn A. Phillip是旧金山加州大学（University of California）健康保健与经济学的教授，他认为这支付系统的统一会导致的保险的困难。去年11月在旧金山的一场由博乐集团（Burrill & Co）主办的会议上，他发言：“个性化医疗的证据在哪里？需要什么样的证据？保险公司怎么看待并对待这些证据？这是报销的关键。保险机构除非看见这项业务的价值，否则是不会主动参与的。”

她提到的问题是由于缺乏临床数据及经济评估造成的，也是由于缺乏足够的信息造成的。需要开发出富含技术的评估体系，风险也必须被分散。她的呼吁实际上也是对NIH的遗传、健康及社会咨询委员会号召社会各界来帮助检测，弥补管理漏洞的一种回应。

公众也并不是只在等待。随着诸如对癌症早期诊断的新闻报道，对用基因预测某种疾病易患率等等报道的增多，公众对个性化用药的了解也越来越多。目前市面上也可以买到自助式的个体遗传检测试剂盒，还有一些公司可以提供常规筛查服务。例如，位于美国加州Redwood Shores的专为消费者提供个人遗传信息服务的Navigenics公司，只需花2500美元在该公司就可以做一个个人遗传检测及咨询了，以后每年只需花250美元就可以享受更进一步的检测。

Navigenics公司的CEO Mari Baker说，公众对遗传技术的兴趣将会不断增长，这种技术进步也会不断降低检测的费用，使其更加普及。遗传信息可以帮助早期发现、治疗疾病，这也会使个性化医疗深入人心。目前，对雇主或其他人滥用私人遗传信息的谴责实在是过头了。

也许，个性化医疗最大的卖点就是节约费用。阿斯利康公司的Rosenkrantz说，这才是刺激保险商们与研究机构和医药行业合作，建立个性化、预防医疗体系的最大动力。

同时，改革者们也在寻找进入主流方向的途径。例如Genomic Health公司已经开发出了一个用于诊断乳腺癌的试剂盒，目前该产品在诊断淋巴结转移阴性、雌激素受体阳性的乳腺癌患者中占据了30%的市场份额，而这种病人占整个乳腺癌患者数的一半。

该公司的CEO Randal W. Scott承认：“开发该产品的确需要花费巨大的人力和物力，但我们的产品符合美国临床肿瘤学会和美国国家癌症网（American Society of Clinical Oncology and National Comprehensive Cancer Network）的临床诊疗手册的规定。所有的赞助者都是合格的，包括美国政府的医疗保险计划和联邦医疗保健计划。”

Genomic Health公司的检测项目Oncotype DX使用的是类似于用RT-PCR检测艾滋病人体内HIV病毒滴度的基因表达技术来检测肿瘤病人的活检标本。该公司也用该技术检测其它的肿瘤包括结肠癌、肺癌和前列腺癌。用于检测结肠癌的产品明年就会开发出来，预计09年上市。

Grundy
图片来源：IBM

Grundy同时也是以病人为中心的初级医疗保健合作组织的负责人，该组织有107名成员，他们分别从卫生保健机构、公共健康卫生机构以及为基于诊断的预防性医疗和其它个性化医疗提供新型医疗保险支付的主要保险公司获得个人的或公共的健康保障。该协会在全国至少6个地方提供广泛的医疗保健服务。

Scott
图片来源：Genomic Health

按照Scott的估计，医药业正处在“由技术引领的革命中”。他拿电子时代的摩尔定律相比较，摩尔定律是指计算机芯片上可容纳的晶体管数目，约每隔两年便会增加一倍，性能也将提升一倍。目前，新技术的潜力正在不断的显现出来，而且发展速度越来越快，将对制药业产生巨大的影响。而Scott也非常清楚FDA的重点，那就是不断增强对临床及实验室的管理。

Scott补充道，加强转化性研究也非常重要，他还说：“取得平衡非常重要，能兼顾所有方面的就是好的临床用药。”

原文检索：http://pubs.acs.org/cen/coverstory/86/8606cover.html

小词典

1.系统生物学（systems biology）：系统生物学是在细胞、组织、器官和生物体整体水平研究结构和功能各异的各种分子及其相互作用，并通过计算生物学来定量描述和预测生物功能、表型和行为。系统生物学将在基因组序列的基础上完成由生命密码到生命过程的研究，这是一个逐步整合的过程，由生物体内各种分子的鉴别及其相互作用的研究到途径、网络、模块，最终完成整个生命活动的路线图。这个过程可能需要一个世纪或更长时间，因此常把系统生物学称为21世纪的生物学。

2.BRAF基因：近年来，BRAF基因在肿瘤中的作用越来越受到重视。BRAF基因编码一种丝/苏氨酸特异性激酶，是RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK通路重要的传导因子，参与调控细胞内多种生物学事件，如细胞生长、分化和凋亡等。1988年，Ikawa等发现该基因能诱导禽原代细胞增殖和NIH3T3细胞的转化，首次将其确定为一种癌基因。2002年，Davies等发现，约66%恶性黑色素瘤和15%的结肠癌中BRAF基因存在体细胞错义突变。BRAF基因位于7q34，长约190kb，转录mRNA长2.5kb，编码783氨基酸的蛋白，相对分子质量为94000~95000。BRAF蛋白由783个氨基酸组成，功能上从N 端到C端为RAS结合区、富半胱氨酸区（Cys）、甘氨酸环（G loop）和激活区。研究表明，在多种人类恶性肿瘤中，如恶性黑色素瘤、结直肠癌、肺癌、甲状腺癌、肝癌及胰腺癌等均存在不同比例的BRAF突变。BRAF突变主要有两种类型：1.11%位于exon11上的甘氨酸环，如G463、G465、G468等的点突变；2.89%的突变发生在exon15上的激活区，其中约92%位于第1799核苷酸上，T突变为A，导致其编码的谷氨酸由缬氨酸取代。此外，仅有不到1%的癌组织同时存在BRAF突变与RAS突变，且在这1%中，BRAF突变几乎均为非V600E突变。以上两种类型的突变均能使BRAF激酶活性及NIH3T3细胞转化能力提高，但以后者更为重要。

（http://pubs.acs.org/cen/coverstory/86/8606cover.html）

筱玥 /编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

职位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
2.具备良好的生命科学前沿触觉；
3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
4.具备较强的编辑能力、组织、协调、策划、创新能力，以及专业稿件撰写能力；

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com
联系人：蔡小姐

（4）为你量身打造的个性化用药

图：bombzht

过往，患者常常都处于被动接受治疗的地位，但是在最近的几十年，这种状况得以不断改观。现在医生都会与他的病人针对即将采取的治疗措施进行充分的交流与商榷，从而确定最后的治疗方案。除此之外，许多病人现在还学会了利用网络资源，例如一些网站和博客，收集一些对自己疾病的治疗有帮助的信息，并把这些信息向其主治医生反馈。

近年来遗传学所取得的进展将医疗的个性化提升到了一个前所未有的高度。绝大多数临床医生都知道乳腺癌具有家族遗传性，因为某些基因的突变会大大增加妇女患乳腺癌和卵巢癌的机率。虽然突变的BRCA1和BRCA2基因都不是引发肿瘤的充分条件，但许多临床医生仍将病人是否含有该突变基因作为制定治疗方案的一项重要参考条件。尽管肯定会有人马上站出来质疑这种做法，但是我们不能否认的是，遗传筛查确确实实为制定个性化的治疗方案提供了重要的补充参考信息。

个性化用药，蓄势待发

个性化用药领域即将产生一次重大飞跃。人类遗传密码破译工作的完成，给以往的疾病诊断和治疗方式带来了巨大冲击。而材料科学、信息科学及纳米技术领域所取得的进步不仅使疾病诊断检查更为经济和准确，同时更前所未有地为临床医生提供病人特异的病理信息资料。与那些具有普适性的诊断检查不同，这些新型的检查只针对一小部分人群。有了个性化用药提供的病人特异遗传背景资料，再辅以大量临床实验数据、细胞生物学知识和药代动力学知识，研究人员便能够采取对病人疾病治疗最有利的治疗方式。

目前，患者所接受的治疗方案只是针对大多数患该病的病人最为有效的治疗方案，因此这只是一种不成熟的治疗方案，还远不能算是真正的个性化用药。造成这种现象的原因一部分要归咎于目前医疗行业从事人员相关知识的缺乏，但这一点正在逐步改善。

在不远的将来，那些既有糖尿病又有冠心病家族史的患者，将可以利用他们的遗传信息来选择药品种类和控制药物服用剂量，从而制定能够最有效控制血糖浓度、降低胆固醇水平及提高自己生活质量的治疗方案。但是目前医生还只能够粗略利用这一指导方针，且仍要通过反复实验才能为每位病人找到最合适的治疗方法。

尽管这一充满希望的医学领域看似前途一片光明，但其前进的道路并不会一帆风顺。今天，临床医生不得不每天都努力追赶，以跟上现代医学知识快速前进的脚步。此外，医学领域中的新发现应用于临床实践也要经过漫长的等待。

个性化用药会对病人疾病治疗产生很大影响，因此即使是最有经验的医疗从业者也会不可避免地感到困难重重。事实上，一些生物技术公司并不担心自己没有能力开发新一代的检测方法，他们真正担心的是如何说服临床医生向病人使用这些个性化用药检测。这些生物技术公司清楚地认识到，向临床医生宣传这些遗传检测的价值将是一项艰巨的任务，但更难做到同时更为重要的是告诉医生如何从检测结果中提取有用的信息以帮助不同的患者。这些公司还担心医生可能会因为遗传检查的复杂性以及不知如何利用所获得的这些信息而打退堂鼓。许多生物技术公司清楚的知道肯定有少数医生会完全抵制使用这种新型的医疗方式，因为这部分医生从小就被教育：如果所得结果无用就没有必要进行这个检测项目。

个性化医疗仍有待完善

个性化医疗确实给医生带来了一个大难题。在缺乏某些信息技术系统支持的条件下我们无法最有效的利用这些检测结果，因为这些类型的信息技术系统能够对检测结果及病人特点进行分析，并向医生提供一些建设性的治疗建议以供医患双方商讨。

我们可以通过将临床决策支持系统（clinical decision-support tools）嵌合到计算机化的医生口令登陆系统中以实现个性化用药临床知识与医生日常使用的临床信息系统的整合。但不幸的是，政府机构和医疗单位对这些系统并不感兴趣。

因此，在个性化医疗大规模应用之前，我们需要开发一些易于使用、操作流程友好及对临床诊断有帮助的检测方法。

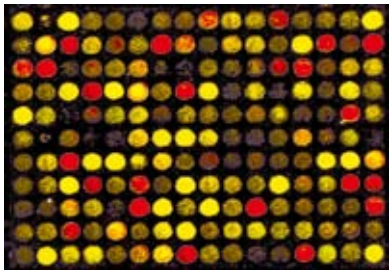
在接下来的几十年内，个性化医疗将被患者和医务人员广泛采用。通过个性化医疗所制定的治疗方案能让患者付出最少的代价而获得最佳的治疗效果，因此它的来临将促使临床决策支持系统更迫切的开展，同时它也很可能是一股推动在所有治疗水平上开展和利用临床信息技术的强大动力。

原文检索：http://www.docsnetwork.com

筱玥 /编译

（5）个性化用药路在何方？

根据基因芯片的检测结果，我们可以得到特定患者的个体信息，从而预测出使用某种药物是否会在其体内产生高危险性甚至是致命性的反应。但由于基因芯片价格昂贵，而且医疗工作者对这一技术尚未完全掌握，因此目前基因芯片还没能应用于发展个人化医疗。



近期有数据显示某些年轻抑郁症患者的自杀行为可能与抗抑郁药的使用有关。而罗氏诊断公司生产的基因芯片AmpliChip P450已经上市了将近两年，正适用于预测抗抑郁药在不同个体中所引起的不良副作用。但与抗抑郁药Prozac（百忧解）的家喻户晓相比，AmpliChip P450显然无法与之相提并论。

美国梅奥诊所精神病学首席专家David Mrazek 博士认为：“药物基因组学的发展肯定会帮助医生在开药方时进行更周全的考虑，但要推广开来还存在着几大障碍。一是花销太大，二是需要对医务人员进行相关培训。”

个性化用药技术能够帮助我们预测某位病人是否会对某种特

图：bombzht

由美国国立精神卫生研究所（National Institute of Mental Health）资助：

出现非常严重的不良反应，导致身体丧失正常机能

使用一线抗抑郁药治疗后症状得以消除

用药后出现程度不同的不良反应，从症状较缓和直至相当明显不等

定药物产生不良反应。《药物基因组学杂志》（*Pharmacogenomics Journal*）的研究显示，每年约有200万病人因不良的药物反应需要进行住院治疗，约100万病人因此死亡，而个性化医疗技术能够显著减少这些事件。

自从人类基因组计划在2000年公布了人类全基因组数据后，科学家和新闻工作者就已经向公众大肆宣传了个性化的医疗时代即将到来。但直到现在，除了在使用个别肿瘤药物时医生需要依据病人的个体基因信息进行权衡以外，其它为病人量身定做的治疗方案仍然十分少见。

AmpliChip芯片检测不在医疗保险的涵盖范围之内，每次需要花费500美金，可以检测病人的P450蛋白酶活性，以确定药物在不同个体的肝脏内进行代谢的速度。一些病人肝脏内P450蛋白酶的活性很高，可以快速地分解药物，因此用药效果甚微。而另一些病人的药物代谢速率过慢，对于别人来说很安全的药物用在他们身上则会不断地积累起来，可能会导致药物中毒的发生。还有一些病人完全不能代谢某种药物，用药治疗效果为零且会引起不必要的副作用。

AmpliChip芯片检测能够按照药物代谢快慢程度把病人划分为四种人群，医生可以参考这一检测结果给予病人合适的药量。

Paul Ortiz de Montellano曾发表了研究论文《细胞色素P450的结构、作用机制和生化特性》，他认为：“在身体看来，任何药物都是外来的物质，必须要将其分解或是清除出体内。P450蛋白酶作用于药物可以提高药物的水溶性，因而更容易排出体外。在经历了的损失惨重的医疗事故后，医药工业已经认识到P450是决定药物剂量的至关重要的因子。”

早在2004年，FDA就在一些抗抑郁药的说明中加以警示，提醒人们使用该药物可能会导致某些年轻患者产生自杀的念头。Mrazek的研究显示，通常在这些有轻生念头的患者体内，药物代谢的速率都很缓慢。

最近的研究结果表明，许多抗抑郁药和抗精神病药通常会收效甚微。许多患者因为药物无效或者是用药后身体不适难耐而停止了服药。

因为基因芯片检测技术的出现能够有效防止治疗过程中不必要死亡的发生，医生们可以采用这一技术进行遗传信息检查，以避免因用药不当而受到诉讼。

Mrazek 解释说：“现今，医生在没有确定儿童及少年抑郁症患者对药物代谢能力如何的情况下对其使用正常剂量的抗抑郁药，若导致不良反应的发生就有可能会承担相关的责任。特别是当患者有严重自杀倾向时，FDA又已经对少年儿童使用抗抑郁药物做出了警示，医生就很难逃脱法律上的责任。”但是，除非医疗保险能够将基因芯片检测的费用涵盖在内，否则AmpliChip的生产商——罗氏诊断公司也不大可能会大张旗鼓地推销AmpliChip。

罗氏诊断公司的女发言人Doyia Turner 表示：“目前我们所进行的工作主要包括临床研究以及征求领头专家的指导意见。我们的工作小组到全国各地和医生们交流，向他们推荐AmpliChip CYP450芯片检测并介绍其用途。”但即使是最年轻一代的医生，他们在医学院时也没有接触到多少关于遗传药理学检测的知识。

David Lubin 是纽约州立大学北部医学院（SUNY Upstate Medical School）的学生，他表示：“我确实记得书上简略地介绍过病人的遗传背景及其与某些药物的剂量反应、副作用之间的关系。我只是知道肝脏内不同种类的酶会导致不同个体药物代谢情况的差异，除此之外，其它的知识书上都没有提及。”

但研究人员们仍然认为预防性和个性化的治疗才是医药领域

未来发展的方向。生物技术公司也似乎对开发出新技术，实现这一美好蓝图充满了信心。

据Affymetrix公司的发言人Andrew Noble介绍，他们公司正紧追AmpliChip的脚步开发更新的技术，目前有20个类似的检测芯片正在生产中。罗氏公司也在计划推出一些新产品。

加利福尼亚大学Cedars Sinai 医疗中心的Parag Mallick是一位蛋白质组学和系统生物学专家，他认为："毫无疑问，我们现在正快速地向预防性医疗的新天地进军。"

不过，只有当医学院和保险公司认可了遗传学检测的价值所在，这片新天地的大门才会真正向我们敞开，而不仅仅停留在美好幻想的层面上。

原文检索：http://www.wired.com

Sirius/编译

3. 更多阅读

（1）个性化用药：同样的药物≠相同的结果

Rozen教授研究了甲氨蝶呤（Methotrexate）对小鼠的影响，Methotrexate是一种可以抑制叶酸代谢的药物，实验用的小鼠携带有重组的MTHFR基因，而该基因正是叶酸代谢过程中的关键基因。实验的结果非常让人吃惊：小鼠在用了Methotrexate之后，含有重组的MTHFR基因的小鼠的血色素和红细胞数比携带正常MTHFR基因的对照组小鼠少了将近20%。同时这种带有突变基因的小鼠在用药之后罹患肝脏和肾脏疾病的几率也大大增加。Rozen教授对此解释说："由于人MTHFR基因在叶酸代谢中所起作用与小鼠类似，因此这项结果同样也适用于人类。这些结果表明个体基因的差异会影响药物的治疗效果。同时一些检测手段也可用于检测这些突变。"基因检测使得医生可以针对每个病人具体的遗传信息来及时修改治疗方案，从而避免在治疗过程中出现副作用。

Rozen的实验室在早前的研究中克隆出MTHFR基因并发现在人类叶酸代谢中，该基因普遍发生突变。研究发现10%-15%的白种人的MTHER基因存在双拷贝变异。叶酸是维生素B2的一种可溶形式，它对红细胞的生成十分重要，同时还有防止脊柱裂发生的作用，对其它一些出生时缺陷和心脏病等疾病也有一定的保护作用。癌症或自身免疫性疾病的患者经常会辅以针对叶酸代谢的治疗，但医生往往却对叶酸代谢的知识掌握不够。

Rozen表示："这只是个性化用药迈出的的第一步，它不再是仅凭症状治疗，同时还要依据病人自身具体的遗传信息进行综合分析治疗。这一趋势将代表着未来医学发展的大方向。"

原文检索：http://www.sciencedaily.com/

McGill大学健康中心研究所（RIUHC）Rima Rozen教授最新研究结果表明，药物的研发过程已经进入了一个新纪元——它不再像以前那样是针对某一种病，而是针对具体的某一个病人，也即这个病人所特有的遗传信息。Rozen教授的这项研究结果发表《遗传药理学和基因组学》（*Pharmacogenetics and Genomics*）杂志上。在这篇文章中，Rozen教授发现了个体在遗传信息上的细微差异会影响到药物对人体作用的效果。

归尘/编译