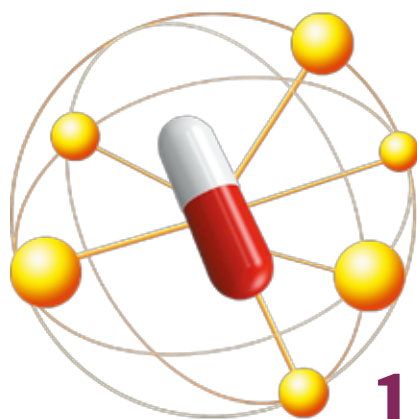


专题译述



个性化用药——

1. 个性化用药基础知识概述



(1) 何谓个性化用药？



人类基因组约含有25000个不同的基因。美国能源部（U.S. Department of Energy）及美国国立卫生研究院（NIH）的研究人员将这些基因“绘制”成了一张人类基因组图谱，这是人类基因组计划所取得的重要成果之一。在全世界科研人员的不懈努力下，人类基因组计划已于2003年完成。人类基因组计划（Human Genome Project）的完成大大推进了个性化用药的发展进程。



个性化用药自诞生之日起，就因其疗效好的特点而深受人们的欢迎，并受到专业人士的一致推崇，冠以“个性化用药”（*Personalized Medicine*）之名。《化学化工新闻》（*Chemical&Engineering News*, C&EN）就是给“个性化用药”冠名的杂志。

个性化用药运用新型分子分析方法，根据病人的遗传特征以及所处环境的特点来帮助医师和病人选择最有效的疾病治疗方法，更好地控制疾病的进展甚至预防疾病的发生，从而实现最佳的医学治疗效果。

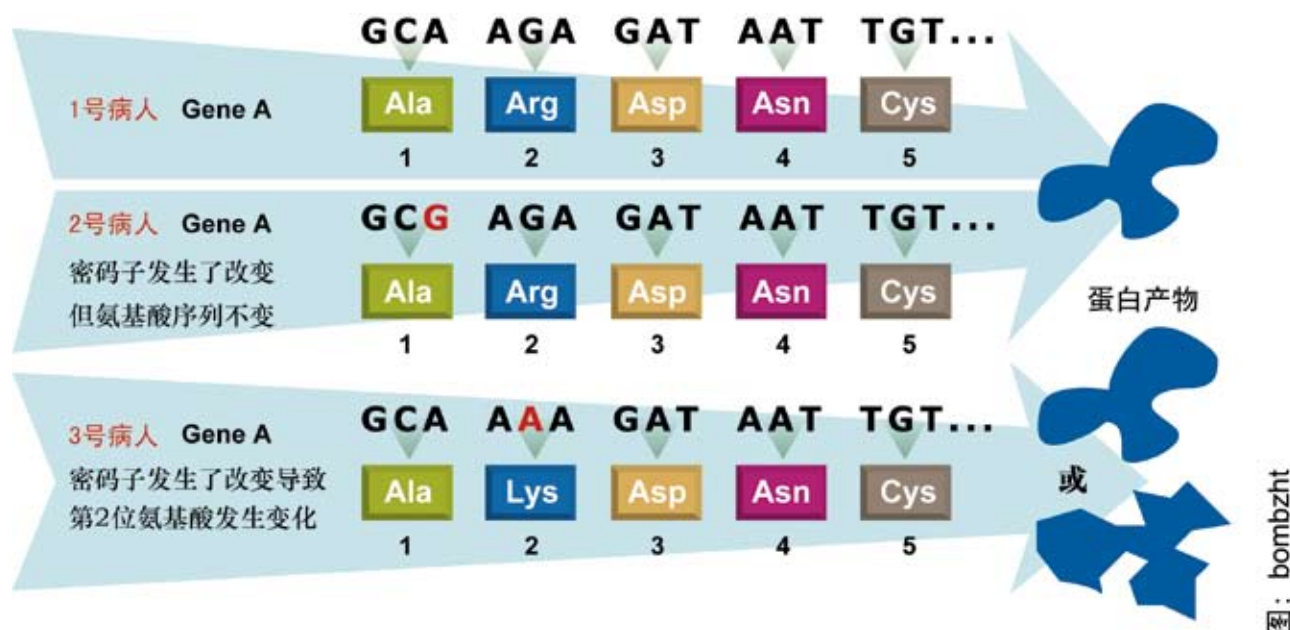
虽然个性化用药并不是一个十分新颖的概念，但是我们对于个性化用药仍然存在许多疑

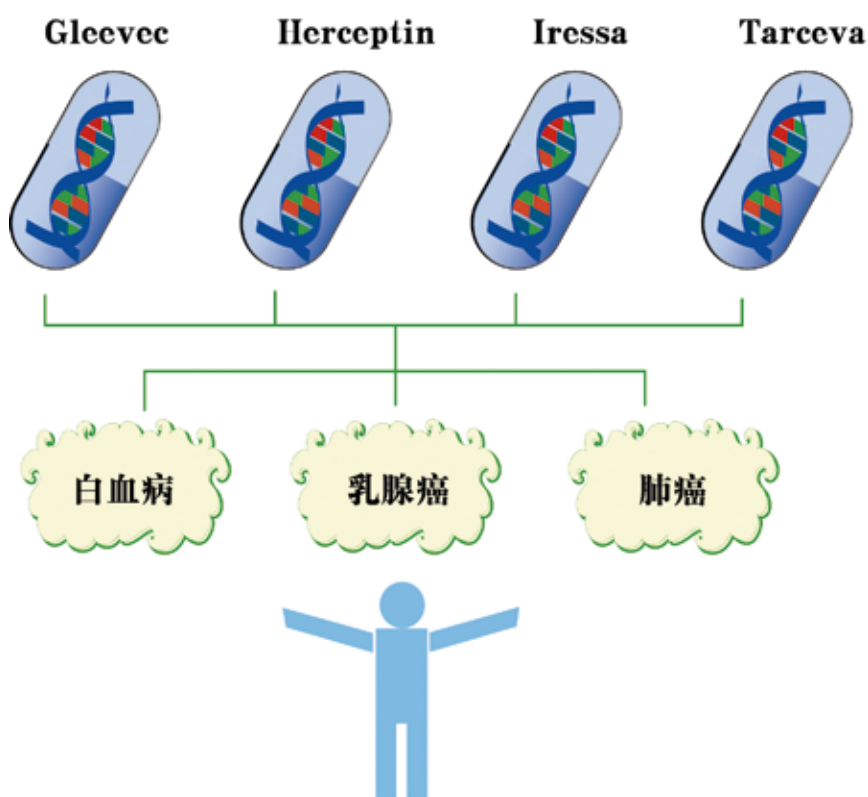
引领疾病治疗的新趋势

问：医生会单独与每位患者见面并为其进行单独的诊断、询问患者有何不适、采集相应血样以检测荷尔蒙和胆固醇水平，并同时检查血液中各类型的细胞以及它们的数量吗？如果之前所开的药物对患者的病情没有帮助，医生往往会为其开另一种药。然而，这就是所谓的“个性化用药”了吗？

人们也许会对上述一系列问题都给予肯定的答案——不过，真正的个性化用药远不止这些。

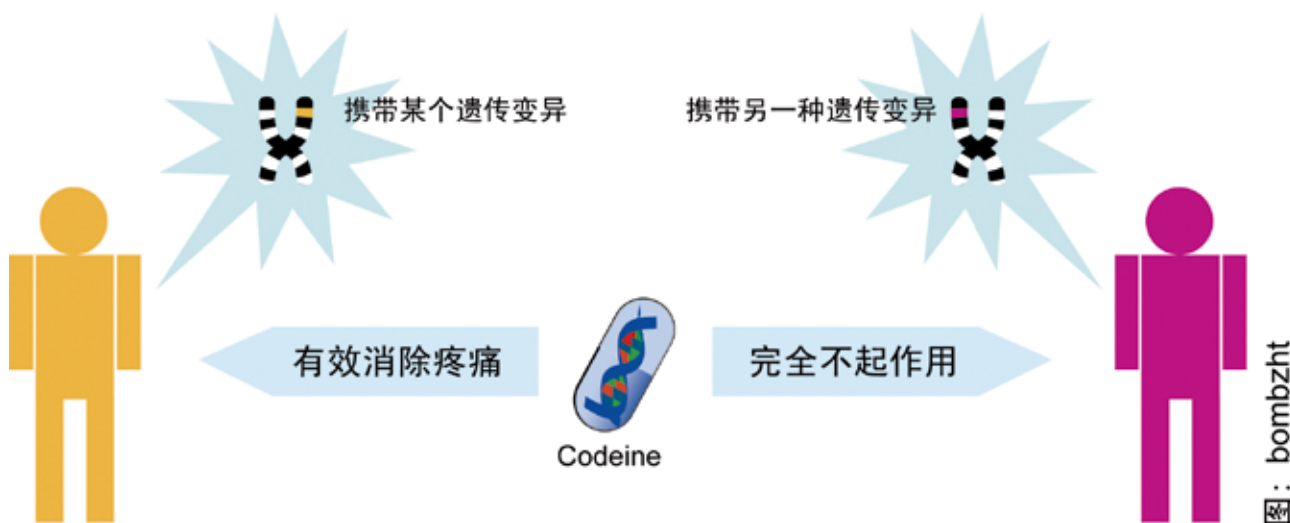
今天的个性化用药往往首先利用基因组技术来获得病人的基因组信息，根据病人的遗传特性制定个性化治疗方案。人类的基因组信息由DNA编码，这些遗传密码就像一本说明书，指导组成人体的每个分子的合成。人类基因组一共约含有30亿个碱基。如果将两个没有亲缘关系的人各自所含有的30亿碱基进行一一比对就会发现，二者之间可能有三百万个碱基存在差异，而正是这三百万个碱基之间的差异造成了人与人之间的差异。支持这一观点的一个典型证据是孩子与其父母的基因组呈现高度物理相似性，这是因为孩子几乎拥有与其父母相同的遗传变异，这正是许多家族性疾病的诱因。





人类基因组计划的一个重要目标就是针对每位病人的不同特点制定更合适的治疗方案。通过“阅读”一个人的DNA序列，我们有可能预知药物是否会对此人产生预期疗效。然后，医生会综合考虑基因组提供的这部分诊断信息，再确定究竟采用何种药物对患者进行治疗。例如，甲磺酸伊马替尼（Gleevec，可治疗费城染色体阳性慢性骨髓性白血病，见文后小词典1）、赫赛汀（Herceptin）、易瑞沙（Iressa）和特罗凯（Tarceva，对部分小细

胞肺癌患者有效用，见文后小词典2）四种药物在近几年开始用于白血病、乳腺癌及肺癌的治疗，但它们并非对每个人都一样有效，因为不同人拥有不同的遗传背景，而导致疗效各异。在个性化用药过程中，医生首先会仔细分析病人的遗传背景，判断哪些药物很可能无法达到预期疗效，最后再给病人开出最合适的药物。这种做法对所有病人都有好处：遗传分析表明可能对药物敏感的病人，可以因此而节省成千上万美元的医药费；而那些接受药物治疗的病人则会更加相信自己的病情一定会有所好转。



遗传变异不仅会影响病人接受治疗的效果，同时也会影响身体对药物的代谢及加工过程。例如，遗传变异会影响可待因（codeine）对疼痛的缓解能力。

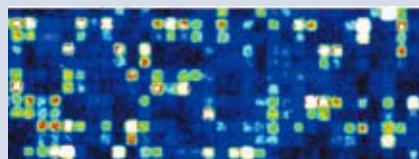
在更多地了解了遗传变异对药物疗效的影响之后，医生在给病人选择药物前将会进行进一步的遗传测试，以确定最有可能发挥效用的药物及其用药量。目前，医生在给患小儿白血病的患者确定用药量的时候，已经开始做这样的尝试。当患白血病的小孩体内发生了某一个遗传变异时，他们对药物的代谢速度会比没发

生变异的患者大幅提高，因此也就需要更高的药物剂量，才能达到预期疗效。相反，如果对患者一位药物敏感型病人施行高剂量药物治疗，则有可能导致严重的毒副作用。

那些因为存在副作用而不得不停止销售的药物有可能会因为个性化用药的出现而重现生机，因为这些药物并不是对所有病人都会产生严重的副作用。因此，只要通过适当的遗传分析检测，就可以筛选出可以耐受药物的患者，以保证安全用药。据统计，美国平均每年要发生两百万例严重药物副作用案例，每年因此而死亡的病人更是至少在十万人以上。如果能够鉴定出究竟哪种遗传突变会导致药物对身体产生有害的副作用，我们就可以在治疗之前对患者进行遗传测试以判断其是否具有该变异。这种做法不仅可以大大降低药物治疗带给病人不良反应的机率，同时也使得那些上市后发现会产生严重副作用的药物能够在一定条件下安全使用。因为部分人群所具有的遗传变异类型不会对这些药物产生不良反应，从而也在很大程度上降低了药厂因药物的严重副作用而需要承担的法律及经济责任。

药物生产商已经开始根据遗传多样性对药物疗效的影响来决定药物的研发和市场营销策略。目前，药物在研发过程中要在大量人群中进行临床试验，其中包括一些对药物反应良好的人，同时该药物也肯定对许多人起不到预期疗效。这意味着我们可能因为该药物对部分人没有很好的疗效而错误地估计该药物的应用价值。因此，如果药物研发者知道遗传变异对药物疗效的影响，就可以特异性选择那些对药物有很好反应，且只产生很微弱副作用的人群来进行临床试验。尽管那些存在缺陷的药物不能应用于所有患者的治疗，但这些药对一小部分人群的疗效却十分显著。由于这一观念的转变，不仅使得那些看上去没有什么价值的药物能够帮助需要它们的病人，同时也大大降低了药物临床试验的费用，因为这只需要在小部分人群中进行药物临床试验。

个性化用药的另一个好处，在于它有助于疾病的诊断。研究人员根据肿瘤细胞基因表型的差异，将B细胞淋巴瘤分成了两个亚型，这是个性化用药在疾病诊断应用上首次获得巨大成功。由于研究人员已经完成了人类全基因组的测序工作，并弄清楚了人类DNA中所有基因的种类及其在基因组中的分布位置，使得研究人员能够制作一张“基因



“基因芯片”图，这是目前科研人员及临床医生查看不同人之间基因组差异的有力工具。

芯片”——一块能检测基因组中每一个基因的玻璃片。

通过这张芯片，研究人员能够鉴定出哪些基因在一个特定组织的形成过程中起着关键作用。研究人员比较了正常B细胞与白血病患者体内B细胞之间的基因结构，结果发现病人B细胞的基因组成与正常人相比具有几个关键的差别。在基因芯片的帮助下，研究人员在白血病患者体内发现了两种异常表达的基因，研究人员据此将白血病按照患者体内存在的不同类型的遗传变异分为两种类型。因此，我们以后对白血病患者制定治疗方案时要以病人的具体情况而定，再不能一概而论。

最近有结果表明，只要通过比较约70个基因的表达水平就有可能区分恶性乳腺癌和非恶性乳腺癌。恶性乳腺癌会快速在体内扩散转移，患者预后（根据经验预测的疾病发展情况）很差。此外，与非恶性乳腺癌相比，恶性乳腺癌需要采用更为强烈的治疗方法。与之相反，非恶性乳腺癌在体内基本不发生转移。在疾病诊断过程中区分这两种乳腺癌十分有助于针对肿瘤的具体类型而设计最合适的治疗方案。

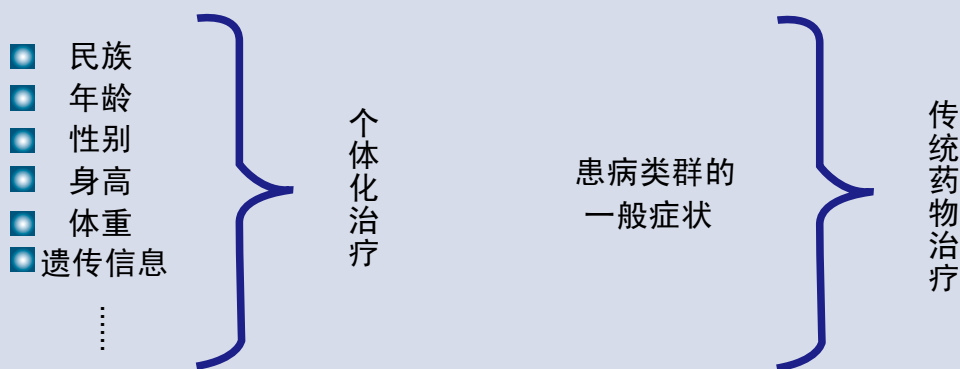
由于遗传变异与部分疾病的易感性相关联，因此我们可以通过个性化用药来预防某些疾病的发生。当了解了一个人对某一疾病的患病遗传倾向之后，医生就能够集中精力帮助病人预防疾病的发生以及针对该病情进行详细的排查。如果病情还没有发生，则基于患病倾向性的病情排查能够在第一时间发现病情的苗头并对其加以干涉。总而言之，越早对病情作出正确诊断，就越有利于疾病的治疗。此外，早期诊断还能大幅减少疾病治疗所需的费用。

个性化用药所具有的这些特点，将使患者的疾病得到更准确的诊断及更有效的治疗，同时也会减少政府在医疗服务领域的花费。最重要的是，医生能够根据每个人的DNA特点而为每个人提供更加合适的个性化保健方案。

● 个性化用药与传统医疗有何不同？

在美国，目前应用最广泛的医疗方法主要有两种：第一种是处于主流地位的传统“西方”疗法——对抗性医疗；而第二种则是被称为“东方”疗法的替代性医疗。例如，当一个人出现糖尿病症状时，这些症状会与其他糖尿病患者的症状相同，比如血糖升高等。医生将根据从许多具有这种症状的病人身上获得的研究成果，来制定具体的治疗方案。

而个性化用药，则是无论患者所患何病，医生都会首先查看病人的遗传密码然后再确定具体的治疗方案。以糖尿病为例，医生会综合考虑糖尿病病人的遗传信息、血糖水平以及胰腺的功能状况等因素再为病人确定合适的治疗方案。



● 如何实施个性化用药？

个性化用药在人类疾病医疗方面有两大特点：一是用于检测体内潜在的病情，二是为病人制定合适的治疗方案。

人类基因组计划“绘制”了约25000个人类基因，并确定了这些基因的种类及它们在正常人体内所起的作用。通过将正常情况下这些基因的组成及作用方式与患者的基因相比较，就能知道病人体内的基因是否发生了异常。

在某些情况下，病人在症状刚开始出现时接受检查。而在另一些情况下，病人在症状出现之前就已经进行了遗传检查。目前已有多种遗传检查方法开始得到应用，且随着时间推移将会有更多新的检查方法出现，医生可以根据比较这些不同方法获得的结果做出最准确的诊断。例如，现有多种方法可

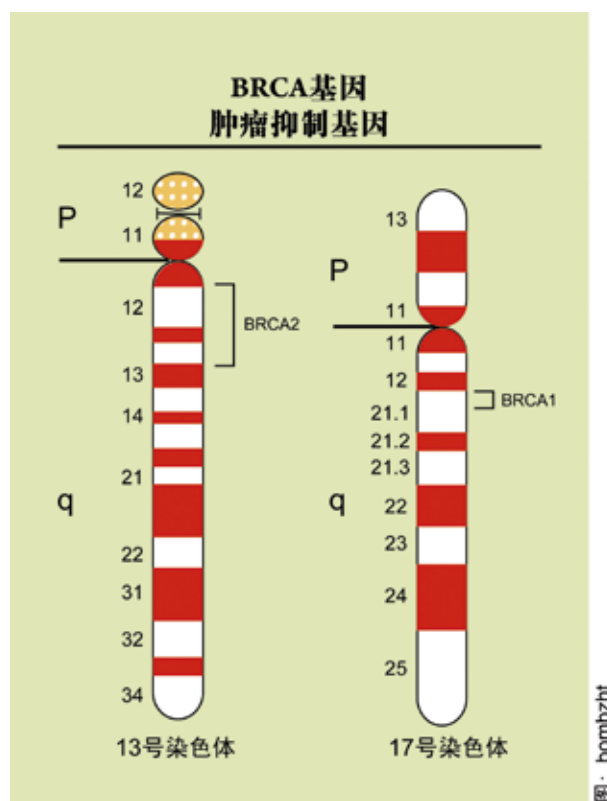
以检查一个人是否被丙肝病毒感染，其中一种方法是基因型测试。通过该测试将能为病人选择最有效的治疗方法。目前该检测方法已经进入III期临床试验阶段，以进一步检测基因型测试法的有效性。

一旦出现能够检测人类基因异常的新方法，人类对医学疾病的治疗方法也会随之进步。事实上，这些治疗方法可以根据患者群体的遗传变异特点实施个性化用药。基因检查结果将和其它检查结果以及环境因素一道作为为有需要的患者制定具有个体针对性的治疗方法的依据。

乳腺癌就是根据遗传特性进行治疗的疾病之一。有超过十二个基因与乳腺癌相关，病人可以根据这些基因的遗传检查结果来选择合适的治疗

方法。例如，女性如果遗传了BRCA1基因或BRCA2基因就有很高几率罹患乳腺癌、卵巢癌等女性常患癌症。因此，这些人可以在早期肿瘤还没有发展和转移恶化之前进行手术以切除病灶。

BRCA1以及BRCA2分别位于17号染色体以及13号染色体上，它们与乳腺癌的发生相关。一旦发现了这两个基因，医护人员就可以采用反义技术施行相关治疗方案。miRNA有助于控制这两个基因，因此它在癌症早期诊断中扮演了非常重要的角色。



图：bombzht

● 个性化用药的大致组成如下图所示：



图中箭头所反映的是已经存在及预期中的医疗服务程序。由于当今医疗正逐渐变得更为个性化，因此进行医疗干预的时间点也发生了变化。早期病情检查（early detection testing）将继续针对高发疾病进行（例如采用乳腺X线钼靶照像对乳腺癌进行检查），并且将会整合一些新的风险评估（risk assessment）方式（例如通过检查遗传变异来确定哪些妇女患有肿瘤的几率更高）。真正的预防（prevention）必须要在疾病症状出现之前进行，但这很难办到，而一个好的风险评估则能更加有助于目标监视（targeted monitoring）（例如，携带某些遗传变异的妇女应该更多的进行乳腺X线钼靶照像检查）；接下来会受到疾病症状表现制约诊断过程，通过进行分子监测，我们有可能鉴定出临床上无法鉴定的疾病亚型。这种诊断不一定会导致靶向治疗，但是不管怎样，我们都会因为改进监视病人对某一特定治疗方案的反应而获益良多。

● 个性化用药的局限性



目前，我们并不了解基因—药物间相互作用的化学机制。此外，遗传检查是一项十分复杂的过程，而且美国并没有“生物银行”（bio-bank，即储存有每个人遗传资料的数据库），因此很难获得诊断所需的遗传信息。目前，个性化医疗系统还需要改进。

● (2) 个性化用药会引发哪些伦理、道德和法律问题？

个性化用药带来了大量医学革新，它将有能力改变目前已发现并广泛使用的各种治疗方式。但是个性化用药的发展道路不会平坦，我们需要面对和处理所有针对个性化用药所提出的伦理、道德及法律问题。事实上，这些问题都是源于个性化用药需要进行遗传检查，特别是对于那些担心自己是否遗传了某种疾病或环境相关基因的病人，我们在进行个性化用药之前必须询问他们是否想知道自己究竟有没有携带该基因。

人类基因组计划通过开展了一个完整的项目来研究该计划会带来的伦理、道德及法律质疑及可能回答这些质疑的答案。

针对遗传检查而提出的伦理、道德及法律质疑：

谁有权利获得个人的遗传信息？

个人遗传信息该如何使用？

个人遗传信息的所有权究竟属于谁？

如何保证个人遗传信息的私密性？

种族和性别会对诊断产生何种影响？

个人如果由于遗传特性而受到歧视怎么办？

在没有任何治疗方法可以采用的情况下是否还有必要进行个性化用药遗传检查？

父母应该检查其小孩是否患有成年才发作的疾病吗？

我们应该为了纠正个人的某些令人难以接受行为动作特点而进行该方面相关基因的检查吗？

（话说回来，究竟什么是令人难以接受的行为？）

对职业健康护理人员如何培训以使其能够熟练进行遗传检查和个性化用药？

如何对公众教育及宣传基因检查，个性化用药及其后果？

……此类问题还有很多，此处不一一列举。

由于医疗服务提供者能够使用遗传检查来寻找最适治疗方法，因此他们不断改变和更新决定如何能最佳使用华法林（warfarin，苡丙酮香豆素钠）这一抗凝血药物的遗传标记。最近一项研究发现，不同人对warfarin的反应不同程度地取决于他们所携带的基因变异类型（CYP2C9和VKORC1），因此这两个基因也成为了warfarin最新的关联标记。

以上方法被广泛认为是一种“个性化用药”，该方法不仅受到医疗服务提供者的关注，同时也被药物生产企业、政策制定者及病人所关注。

理想情况下，个性化用药利用遗传检查这种新技术来看病人是否具有患某种疾病的倾向性，并为其选择最佳治疗方案，例如用药剂量。最终，这种新的医疗方法将帮助医生为他们的病人制定出能够产生最佳疗效的治疗方式。人们还希望利用遗传检查来设计新的治疗方法和鉴定对某种疾病具有易感性的病人亚群。



+ ● 个性化用药的益处



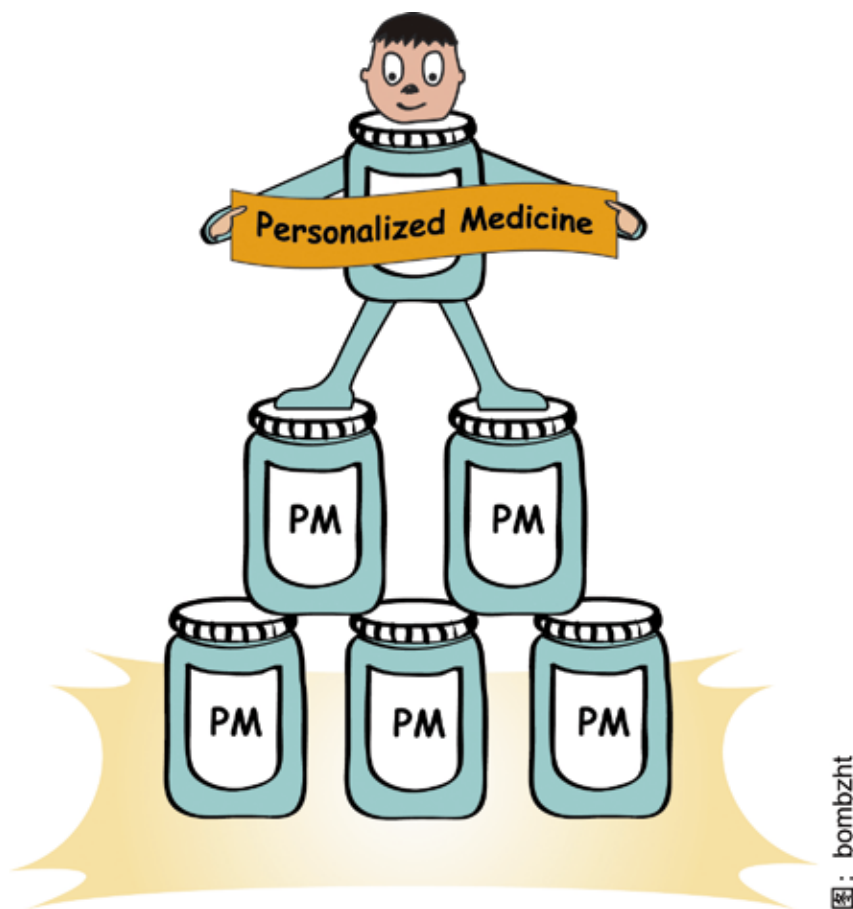
明智的病人能够权衡检测成本、遗传检查及个性化用药这三者的关系。

进行靶向性药物研发的公司不断涌现，诊断测试的开发以及利用遗传密码为病人制定特定治疗方案的研究也正在如火如荼地进行。如果在网络上搜索“个性化用药”这个词，你会发现商业链接的数量已经开始赶上医学领域链接。个性化用药所取得的医学进步最大应用价值可能在于药物的开发。研究人员和药品生产商可以针对拥有类似遗传变异的一个大群体不断优化药物的研发。

尽管具有遗传医学基础及公司所提到的那些优势，人们还是不希望大量医药公司加快个性化药物的研发步伐。他们希望药品生产者集中力量开发能够满足大批人群需求的药物，因为只有这样他们才能获取最大利益。而遗传修饰药物的潜在利益并不大，因为这类药物的市场比一般药物小得多。

个性化药物被大量研究和开发之后，其价格一定十分昂贵，因为这类药具有十分强的针对性和特异性。这从而会为上文所列个性化用药导致的问题增加一条：如果只有少数人能够承受个性化药物高昂的价格怎么办？谁来为那些需要这些药物却又无力购买的病人买单？

● 个性化用药中的责任问题



在日常临床医疗过程中使用个性化用药还存在一些障碍，这包括科学的不确定性以及社会和经济问题。但是不进行药物基因组检查所带来的责任风险又促使人们尽快将个性化用药应用到日常临床治疗过程之中。一位来自亚利桑那州立大学法学院（Sandra Day O’ Connor College of law）遗传学和法律专家在《个性化用药》（Personalized Medicine）杂志上发表评论：“法律责任是一个强有力的催化剂，它能迅速推进个性化用药的发展（November 2006, Vol. 3, No. 4, Pages 391-397）。”

亚利桑那州立大学科学与技术学院法律研究中心（Center for the Study of Law, Science & Technology at Arizona State

University）的高级董事Gary Marchant指出：“医生在这类新型诉讼中处于弱势的一方，这一方面是由于他们缺少相关法律的保护，另一方面由于许多医生并不非常了解个性化用药中所需要的遗传学知识。”

现在已经有一些病人向法院提起诉讼，指责医生在对他们诊断和治疗之前没有推荐或进行遗传检查。根据作者所述，接下来病人将会因为在开药之前没有被推荐进行遗传检查而提起诉讼。新的法华林适用遗传标记将会加剧这种趋势。

“如果发生了重大的责任事故，它的影响将会是巨大的，因为那些可能会承担责任的部门会立即采取应变措施，以尽量减小自己所要承担的法律风险，”评论作者总结说，“药品制造商和医疗服务提供者，以及他们的代理律师现在就应该开始准备应对即将面临的大量个性化用药的法律诉讼。”

● 个性化用药的其它障碍

医疗服务提供者，医疗服务相关单位，立法者在执行个性化用药的实践过程中还可能遇到以下问题：如何预防医疗歧视现象的发生；努力为个性化用药数据资料的二次利用创造条件，例如进行疾病风险预测；向医疗服务提供者和患者普及必需的遗传学知识。此外，还有一个至关重要的问题——资金。

原文检索:

<http://scienceinsociety.northwestern.edu/content/articles/2008/chisholm/what-is-personalized-medicine>

<http://patients.about.com/od/yourdiagnosis/a/persmedicine.htm>

<http://www.aaos.org/news/bulletin/oct07/clinical6.asp>

<http://patients.about.com/od/patientempowermentissues/a/persmedethics.htm>

http://www.personalizedmedicinecoalition.org/sciencepolicy/personalmed-101_overview.php

<http://www.sciencedaily.com/releases/2008/02/080211094056.htm>

小词典

1 Gleevec: 甲磺酸伊马替尼是一种对血小板源性生长因子（PDGF）受体蛋白激酶具有抑制作用的新一代靶向性抗癌药。它是所有抗肿瘤药物中效果最好的一种。甲磺酸伊马替尼对新诊断慢性粒细胞性白血病（CML）治疗的有效率超过94%。

2 特罗凯:（厄洛替尼）是一种创新的生物靶向抗癌药物，适用于所有非小细胞肺癌患者，是目前世界上唯一经国际大型III期随机对照临床研究证明能够显著延长非小细胞肺癌（NSCLC）患者生命的人体表皮生长因子（EGFR）酪氨酸激酶抑制剂。特罗凯于2004年11月获得美国FDA批准，并于2005年9月获欧盟批准上市。中国国家食品和药品监督管理局于2006年4月6日为特罗凯颁发了进口药品许可证，并将其用于晚期非小细胞肺癌在化疗失败后的三线治疗。与传统化疗不同，特罗凯针对性地作用于肿瘤细胞并抑制其生长与增殖。其靶点是人体表皮生长因子受体。特罗凯通过抑制表皮生长因子受体上的一种特定的酶，阻断其“生长信号”，从而阻止肿瘤细胞生长。由于特罗凯靶向作用于肿瘤细胞，所以避免了典型的化疗毒副作用，可有效提高患者的生活质量。

知易行难 / 编译

科研综述 研究前沿 热点话题
技术方法 专题译述 生命百态
会议展览 教学视频



www.LifeOmics.com