

药物基因组学个体化用药证据基础分析与评价

王一珂^{1*}, 马旭², 焦园园², 邵宏^{1#}, 张艳华² (1. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 2. 北京大学肿瘤医院/北京市肿瘤防治研究所药剂科, 北京 100142)

中图分类号 R968 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1009-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.01

摘要 目的: 评价药物基因组学个体化用药的证据基础, 为临床提供参考。方法: 以“pharmacogenetics”“pharmacogenomics”“药物基因组学”“基因多态性”等为关键词, 组合检索PubMed、中国知网、万方等数据库中相关文献及临床指南, 对其涉及的基因、位点、药物类别等进行分析; 根据基因组学在实践和预防中应用的评估指南, 对添加药物基因组学生物标志物的药品说明书的证据基础进行评价。结果: 检索出有效文献8 276篇, 临床指南25篇, 评价药品说明书166份。药物基因组学的文献多集中于某一基因与不同药物的相关性研究上; 临床指南显示, 某特定基因可指导多个药物在不同领域的临床使用; 由说明书的评估结果可见, 临床证据总体级别不高, 含可检测的生物标志物的药物种类不多, 若排除靶向制剂, 其总可检测率仅为38.06%。结论: 在临床证据总体级别不高的情况下, 需谨慎对待药物基因组学生物标志物的检测, 并进一步加强其基础研究。

关键词 药物基因组学; 个体化用药; 文献分析; 证据分析; 精准医疗

Analysis and Evaluation of Personalized Medication Evidence Based on Pharmacogenetics

WANG Yike¹, MA Xu², JIAO Yuanyuan², SHAO Hong¹, ZHANG Yanhua² (1. Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Cancer Hospital / Beijing Institute for Cancer Research, Beijing 100142, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate evidence foundation of pharmacogenetics personalized medication, and to provide reference for clinical application. METHODS: Using “pharmacogenetics” “pharmacogenomics” and “gene polymorphism” as key words, related literatures and clinical guideline were retrieved from PubMed, CNKI, Wanfang database, and analyzed in respects of involved gene, site and drug types, etc. Evidences of package inserts of pharmacogenetics biomarker were evaluated by using pharmacogenetics practice and prevention evaluation guideline. RESULTS: 8 276 papers, 25 guidelines and 166 drug package inserts are available for analysis. The pharmacogenetics literatures mostly focus on the relationship between some one gene and different drugs. In guidelines, some one specific gene can guide clinical application of multiple drugs in different fields. In drug package inserts, general level of clinical evidence is not high; detectable biomarkers is inadequate in category, and detection rate is only 38.06% besides targeting preparation. CONCLUSIONS: Under the condition of low clinical evidence level the detection of pharmacogenetics biomarker should be conducted carefully, and basic study should be further strengthened.

KEYWORDS Pharmacogenetics; Personalized medicine; Literature analysis; Evidence analysis; Precision medicine

患者使用药物主要是以其在人群中统计学意义上有临床疗效(药物对大多数人有效)为依据。然而,随着遗传学与基因组学等基础学科的发展,以基因为导向的个体化用药逐渐登上历史舞台,其用药方案是以药物遗传多态性(如药物代谢酶、药物转运蛋白、药物作用靶点等)的差异为基础,或更确切地说,是以调控这些蛋白的基因来指导临床用药。2015年1月,美国宣布启动精准医疗(Precision medicine)计划,其中很重要的一项内容便是建立百万志愿者队列,收集其医疗记录、遗传信息、生活方式等数据,建立生物样品库,最终实现为特定患者选用有效的药物和精准的治疗方案。我国也计划于2030年前投入600亿元,全面开展精准医疗计划^[1-2]。精准医疗的核心部分是以基因信息为基础的个体化医疗。2015年7

月31日,国家卫生和计划生育委员会个体化医学检测技术专家委员会在广泛征求意见的基础上,制定了《药物代谢酶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)》。大量科研资金的投入,意味着该领域从基础研究到成熟的临床转化还需完成大量的工作;而检测技术指南的颁布,则意味着基因检测可指导临床合理用药,且有据可循,众多医疗机构及医药研发组织也将逐渐开展药物基因组学个体化用药工作。然而,药物基因组学个体化用药仍处于起步阶段,若不对目前已有的证据基础进行考察就贸然开展一些未经充分论证的项目,在增加患者经济负担的同时,还有可能因个体化用药方案临床证据不足而导致疗效甚微,最终引起患者的不满,并造成医疗资源的浪费。因此,很有必要对药物基因组学个体化用药的证据基础进行考察。有哪些基因和药物的关系已有充分的研究? 该如何评价他们是否可用于指导临床用药? 在实际工作中,医疗工作者常会根据文献、临床指南及药品说明书等内容提出医疗建议。因此,笔者

* 硕士研究生。研究方向: 临床药理学。电话: 010-82801701。E-mail: wmengjwyk@126.com

通信作者: 副教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 药物遗传学与个体化用药。电话: 010-82805020。E-mail: h_shao@163.com

试图从文献、临床指南及药品说明书3个方面来分析与评价药物基因组学个体化用药的证据基础,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献来源与分析

通过检索PubMed、中国知网(CNKI)、万方等中英文数据库,获取可用于临床转化的药物基因组学相关文献及临床指南,并在此基础上,对其涉及的药物和基因进行整理、分析。

1.1.1 英文文献研究 以“pharmacogenetics”“polymorphism”“treatment outcome”等为关键词,查阅2015年之前(截止至2014年12月31日)的PubMed等数据库,检索关于药物基因组学个体化用药的研究文献,并排除进展及评论类文章。值得一提的是,笔者在文献检索的过程中,发现目前已有公开的、可供检索的遗传药理学知识库(PharmGKB, www.pharmgkb.org),包含了现有药物基因组学相关英文文献的研究数据^[3]。故本文以PubMed及PharmGKB为基础,使用Excel对文献总体概况、我国学者发表论文情况及所涉及的药物及基因等信息进行汇总、整理。

1.1.2 中文文献研究 以“基因多态性”“药物基因组学”“药”“人”“患者”等为关键词,组合检索2008—2014年CNKI、万方、中国生物医学文献数据库(CBM)等数据库,排除学位论文及会议论文,采用NoteExpress 2.9.2.5362软件(北京爱琴海软件公司)排除重复文献后人工阅读摘要,筛选出与临床相关的药物基因组学研究文献。

1.2 临床指南来源及分析

当有关药物-基因相互关系的基础研究较为成熟时,有关机构可制订出汇总各研究成果的临床指南,以供临床参考。笔者以“pharmacogenetics guideline”为关键词,检索2015年7月之前的PubMed数据库,汇总相关的临床指南,使用Excel整理分析药物、基因、位点等数据,以进一步评价药物遗传学的证据基础。药物按英国国家处方集(British National Formulary, BNF)目录分类,不能直接归类的,则根据其化学结构及作用机制划分至最接近的类别。笔者在检索中发现,目前国际上主要有2个组织在进行药物基因组学相关临床指南的整理与发布工作,分别为荷兰遗传药理工作组(Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG)及临床药物遗传学应用协会(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC)^[4-6]。

1.3 药品说明书来源及分析

在临床实际工作中,医师和药师除了参考已有文献及临床指南外,更多的还要参照药品说明书来指导临床用药。药品说明书不仅仅停留在基础或其临床转化研究的层面上,还具有法律层面的效力。而关于药物基因组学的临床应用,部分药品说明书已经添加了药物-基因关系的信息。美国食品与药品管理局(FDA)更新了药品说明书中含有药物基因组学生物标志物的药物-基因信息表^[7],笔者在此基础上,根据基因组学在实践和预防中应用的评估(Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention, EGAPP)指南^[8]中关于临床有效性(Clinical validity)的证据分级,对目前药品说明书中药物-基因关系的证据基础进行分析与评价。评价方法为:若其临床疗效证据是可信的(Convincing)或充足的(Adequate),则认

为在相关药物的使用中,对未进行生物标志物检测的患者,其生物标志物是“可检测的”,可检测率(%)=(证据可信的例数+证据充足的例数)/总例数×100%;若其证据是不足的(Inadequate),则认为其生物标志物的检测是“有限的”。

2 结果

2.1 文献分析结果

共检索到英文文献108 410篇,我国学者发表的英文文献共5 741篇,有效文献7 447篇;共检索到中文文献10 276篇,有效文献829篇。

以英文文献为例,药物基因组学的文献数量与日俱增。我国学者于20世纪90年代开始发表相关文章,其数量及占比均逐年增长,至2014年,我国学者发表相关文献的数量已达检索到的英文文献总量的13.7%。1988—2014年英文文献总体概况见图1。

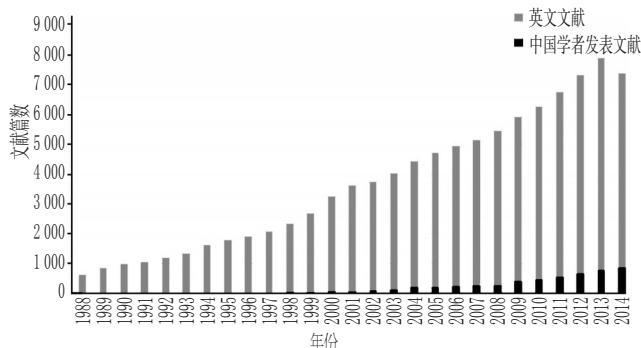


图1 1988—2014年英文文献总体概况

Fig 1 General survey of English literatures during 1988-2014

由于文献研究的主要内容为药物与基因之间的相关性,故可通过统计同一基因与不同药物、同一药物与不同基因、同一药物与同一基因关系的文献数量来分析目前药物基因组学基础研究的热点及内容,其计量标准为:若文献研究氯吡格雷与细胞色素P₄₅₀(CYP)2C19基因某位点的关系,其文献计量结果为:氯吡格雷=1,即研究同一药物与不同基因关系的文献数量计为1;氯吡格雷-CYP2C19=1,即研究同一药物同一基因关系的文献数量计为1;所有文献同理计量。由计量结果可知,研究CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、ABCB1等基因的文献数量远远超过其他基因,且已有文献总结部分基因在药物遗传学中的重要作用(如CYP2D6^[9])。华法林、氯吡格雷、他克莫司、甲氨蝶呤等药物是目前研究较多的治疗药物,氯吡格雷-CYP2C19、华法林-CYP2C9、硫唑嘌呤-TPMT、华法林-VKOC1等同一药物与同一基因关系是目前药物基因组学研究的热点。此外,研究同一基因与不同药物的文献总数较同一药物与不同基因、同一药物与同一基因关系的文献多,说明目前药物基因组学的主要研究内容为同一重点基因与不同药物的相关性研究。同一基因与不同药物关系的研究文献分布见图2,同一药物与不同基因关系的研究文献分布见图3,同一药物与同一基因关系的研究文献分布见图4。

2.2 临床指南分析结果

共检索到临床指南25篇。其中,CPIC发布23篇,DPWG发布2篇。值得注意的是,这些临床指南均是在假定已知基因信息的基础上对临床用药进行指导,但并不关注未做检测的

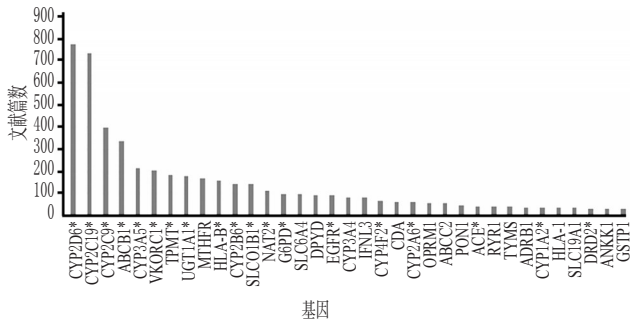


图2 同一基因与不同药物关系的研究文献分布

注：“*”为重要基因

Fig 2 Distribution of literature numbers of relationship between same gene and different drugs

Note: “*” means important gene

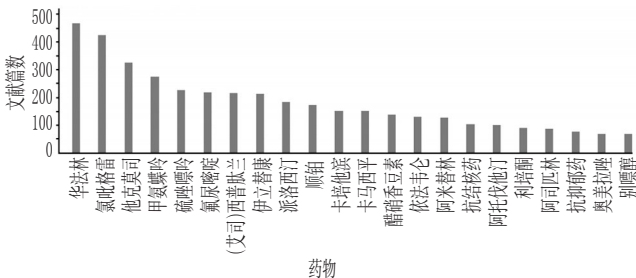


图3 同一药物与不同基因关系的研究文献分布

Fig 3 Distribution of literature numbers of relationship between same drug and different genes

患者使用基因指导型药物时是否应该进行相关基因的检测。假设,未来基因检测技术发展迅速,检测成本大幅降低,医师

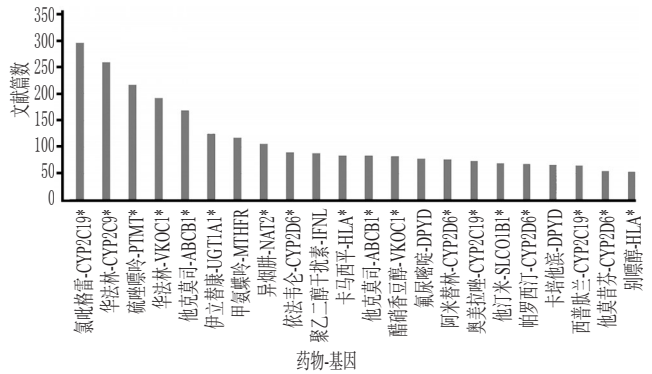


图4 同一药物与同一基因关系的研究文献分布

注：“*”为重要基因

Fig 4 Distribution of literature numbers of relationship between same drug and same gene

Note: “*” means important gene

将更易获取患者的基因信息,那么临床指南将发挥更大的指导作用。

由此25篇临床指南可知,若已知基因及其位点信息,如CYP2D6(59个)、CY2PC19(22个)、TPMT(18个)、SLCO1B1(15个)等,则可指导消化系统、心血管系统、呼吸系统、神经系统、肿瘤等多个系统及疾病的个体化用药。25篇临床指南所涉及的药物共83种,以CYP2D6为例,其59个位点可分别指导1种消化系统药物、4种心血管系统药物、1种呼吸系统药物、22种神经系统药物和1种抗肿瘤药物及免疫抑制剂的临床应用^[10]。临床指南中已知基因位点与临床用药的关系见表1。

2.3 药品说明书分析结果

表1 已知基因位点与临床用药的关系

Tab 1 Relationship of known gene locus with clinical drug use

基因	位点数,个	消化系统药物,种	心血管系统药物,种	呼吸系统药物,种	神经系统药物,种	内分泌系统药物,种	泌尿系统药物,种	抗感染药物,种	抗肿瘤药物及免疫抑制剂,种	肌肉及关节病药物,种
CFTR	12	0	0	1	0	0	0	0	0	0
CY2PC19	22	5	1	0	10	0	0	1	0	0
CYP2C9	14	0	3	0	1	4	0	0	0	0
CYP2D6	59	1	4	1	22	0	0	0	1	0
CYP3A5	4	0	0	0	0	0	0	0	1	0
DPYD	9	0	0	0	0	0	0	0	3	0
F5	1	0	0	0	0	0	6	0	0	0
G6PD	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1
HLA-B	1	0	0	0	2	0	0	1	0	1
IFNL3	1	0	0	0	0	0	0	3	2	0
SLCO1B1	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TPMT	18	0	1	0	0	0	0	0	3	0
UGT1A1	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0
VKORC1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0

目前,FDA更新了166种药物的药品说明书,并添加了药物基因组学生物标志物(如基因)的相关信息。笔者根据其临床有效性的证据分级,对药物-基因关系的证据基础进行评估。结果显示,含可检测的药物基因组学生物标志物的药物种类不多,主要包括:消化系统药物(8种)、心血管系统药物(16种)、抗感染药物(17种)、抗肿瘤药物(55种,包括靶向制剂32种)、神经系统药物(37种)及其他药物(33种),其可检测率分别为:37.50%、37.50%、29.41%、76.36%、48.65%及27.27%。值得注意的是,抗肿瘤药物中有32种靶向制剂,其证据来源于药品说明书中的临床试验,若排除靶向制剂,余下的134种药

物中,临床有效性证据“可信的”或“充足的”药物共51种,总可检测率仅为38.06%。就总体而言,目前临床证据级别不高,说明需谨慎对待药物基因组学标志物(如基因)的检测,其基础研究有待进一步加强。药品说明书中药物基因组学信息证据评估结果见表2。

3 讨论

从基础研究到临床实践的转化是个漫长的过程,需要大量的研究工作,尤其对药物基因组学研究而言,研究成果最终体现在3个层面:文献、临床指南及药品说明书。基础研究的成果体现在大量的文献中,对同类文献的分析、总结可形成临

表2 药品说明书中药物基因组学信息证据评估结果

Tab 2 Results of evidence evaluation of pharmacogenetics in drug package inserts

临床有效性的证据分级	消化系统药物(n=8)	心血管系统药物(n=16)	抗感染药物(n=17)	抗肿瘤药物(n=55)	神经系统药物(n=37)	其他药物(n=33)	合计(排除靶向制剂,n=134)
可信的,种	0	5	3	39(含靶向制剂32种)	13	7	35
充足的,种	3	1	2	3	5	2	16
不足的,种	5	10	12	13	19	24	83
可检测率,%	37.50	37.50	29.41	76.36	48.65	27.27	38.06

床指南,药品说明书则具有法律层面的实践意义,这3个层面均可指导临床用药,而其指导效力的强弱依次为:药品说明书>临床指南>某文献。因此,对于以药物基因组学为基础的个体化用药的临床应用,基础研究证据是其基石。若不对其证据基础进行考察、评估,那么在临床实践中,将会遇到伦理、法律等层面上的困难。

对现有文献的汇总分析可清楚地了解目前药物基因组学的研究进展及成果。由图2~图4可见,该领域关注的热点包括CYP2D6、CYP2C19、华法林、氯吡格雷、氯吡格雷-CYP2C19、华法林-CYP2C9等,重点基因(如CYP2D9、CYP2C19、CYP2C9等)的研究文献较多,且多集中在同一基因与不同药物的相关性研究上。25篇临床指南中,已知位点较多的基因分别为CYP2D6、CYP2C19、TPMT等,可指导消化系统、心血管系统、呼吸系统等多个系统,共83种药物的临床使用。由此可见,仅需检测某一重点基因,就可对不同领域、多种药物的临床使用进行指导。对药品说明书中药物基因组学信息证据评估的结果显示,166种包含生物标志物的药物排除靶向制剂(32种)后,其总可检测率仅为38.06%。

在临床应用上,临床指南最重要的假设是在已知基因信息的基础上对个体化用药进行指导。但真实情况是,患者的基因信息未知,有待检测,而其检测成本及检测结果能否帮助患者临床获益还有待进一步验证。这不仅涉及到药物的临床有效性,也涉及到基因检测本身是否必要、准确的问题^[9]。因此,在利用药物基因组学信息进行临床指导之前,要首先判断其生物标志物检测的必要性;在确认其可检测性及临床指导意义的基础上,才能进一步建立法律层面上的临床指导信息(如标注有基因信息的药品说明书^[11])。从评价结果可见,目前,以药物基因组学为指导的个体化用药多是在已知某特定基因的基础上指导不同疾病的用药。但若在利益驱动下进行证据级别不高的临床实践,其所涉及的伦理及法律问题则不容忽视。因此,在临床证据总体级别不高的情况下,应谨慎对待生物标志物的检测,并进一步加强基础研究。

本研究在已有文献^[11]的基础上,将研究范围从FDA公布的药品说明书扩大至PubMed等数据库,并同时近两年新增的研究内容进行评估。然而,随着时间的推移,新的研究成果及证据将会出现,那么,对于个体化用药的证据则需重新进行评价。此外,除对现有药物基因组学指导用药的有效性进行评价外,还应对其进行经济学评价,这对医保目录的完善具有十分重要的意义,也是本研究有待进一步深入评价的内容。

参考文献

- [1] 徐鹏辉.美国启动精准医疗计划[J].世界复合医学,2015,1(1):44.
- [2] 陆宇,杨冰柯.中国酝酿“精准医学”或入国家“十三五”科技规划[J].医院领导决策参考,2015,13(10):19.
- [3] Thorn CF, Klein TE, Altman RB. PharmGKB: the pharmacogenomics knowledge base[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, doi:10.1007/978-1-62703-435-7_20.
- [4] Swen JJ, Wilting I, Goede AD, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(5):781.
- [5] Swen JJ, Nijenhuis M, Boer AD, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte, an update of guidelines[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011,89(5):662.
- [6] Relling MV, Klein TE. CPIC: clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(3):464.
- [7] US Food and Drug Administration. *Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling*[EB/OL].(2015-05-20)[2015-06-08]. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>.
- [8] Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, et al. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) initiative: methods of the EGAPP working group[J]. *Genet Med*, 2009,11(1):3.
- [9] Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE, et al. Cytochrome P₄₅₀ 2D6[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009,19(7):559.
- [10] Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, et al. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008,83(2):234.
- [11] Wang B, Canestaro WJ, Choudhry NK. Clinical evidence supporting pharmacogenomic biomarker testing provided in US Food and Drug Administration drug labels[J]. *JAMA Intern Med*, 2014,174(12):1938.

(收稿日期:2015-10-13 修回日期:2016-01-18)

(编辑:张元媛)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅