



新生物学丛书

药物基因组学

理论与应用

主 编 卢兹凡 李 萌
副主编 郭晏海 雷小英



科学出版社

新生物学丛书

药物基因组学理论与应用

主 编 卢兹凡 李 萌
副主编 郭晏海 雷小英

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

近年,随着“精准医学”的提出,药物基因组学发展加速,相关知识内容需求旺盛。本书的篇章安排和编写内容广泛性、难易程度,主要以药学、生物学和医学本科生的接受程度作为依据。整体篇章安排中,全书分为药物基因组学的理论和药物基因组学与临床应用两篇共12章。第一篇,在讲解基因组学相关内容的基础上,全面阐述了药物基因组学的核心理论;第二篇是药物基因组学在临床主要疾病的应用,主要疾病包括心血管疾病、肿瘤、自身免疫性疾病、糖尿病、中枢系统疾病,每章内容包括药物基因组学在疾病病因和疾病治疗两个方面的应用;文末附录有FDA批准的药物基因组学临床应用目录和我国试用指南。全书内容丰富,具有较高的参考价值。

本书可作为药学、生物学和医学领域相关专业教师、学生,以及临床相关医护人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

药物基因组学理论与应用/卢兹凡,李萌主编. —北京:科学出版社, 2018.5

(新生物学丛书)

ISBN 978-7-03-057268-4

I. ①药… II. ①卢… ②李… III. ①药物-应用-基因组-基因疗法
IV. ①R394.6

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第083812号

责任编辑:罗 静 岳漫宇 田明霞 / 责任校对:王晓茜

责任印制:张 伟 / 封面设计:刘新新

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京京华虎彩印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年5月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2018年5月第一次印刷 印张:16 3/4

字数:338 000

定价:118.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《新生物学丛书》专家委员会

主 任：蒲慕明

副 主 任：吴家睿

专家委员会成员(按姓氏汉语拼音排序):

昌增益	陈洛南	陈晔光	邓兴旺	高 福
韩忠朝	贺福初	黄大昉	蒋华良	金 力
康 乐	李家洋	林其谁	马克平	孟安明
裴 钢	饶 毅	饶子和	施一公	舒红兵
王 琛	王梅祥	王小宁	吴仲义	徐安龙
许智宏	薛红卫	詹启敏	张先恩	赵国屏
赵立平	钟 扬	周 琪	周忠和	朱 祯

《药物基因组学理论与应用》

编辑委员会

主 编：卢兹凡 李 萌

副主编：郭晏海 雷小英

编 者(按姓氏汉语拼音排序):

郭晏海	雷小英	李	萌
卢兹凡	汪 莉	汪	钦
向 安	颜 真	张	菊

丛 书 序

当前，一场新的生物学革命正在展开。为此，美国国家科学院研究理事会于2009年发布了一份战略研究报告，提出一个“新生物学”（New Biology）时代即将来临。这个“新生物学”，一方面是生物学内部各种分支学科的重组与融合，另一方面是化学、物理、信息科学、材料科学等众多非生命学科与生物学的紧密交叉与整合。

在这样一个全球生命科学发展变革的时代，我国的生命科学研究也正在高速发展，并进入了一个充满机遇和挑战的黄金期。在这个时期，将会产生许多具有影响力、推动力的科研成果。因此，有必要通过系统性集成和出版相关主题的国内外优秀图书，为后人留下一笔宝贵的“新生物学”时代精神财富。

科学出版社联合国内一批有志于推进生命科学发展的专家与学者，联合打造了一个21世纪中国生命科学的传播平台——《新生物学丛书》。希望通过这套丛书的出版，记录生命科学的进步，传递对生物技术发展的梦想。

《新生物学丛书》下设三个子系列：科学风向标，着重收集科学发展战略和态势分析报告，为科学管理者和科研人员展示科学的最新动向；科学百家园，重点收录国内外专家与学者的科研专著，为专业工作者提供新思想和新方法；科学新视窗，主要发表高级科普著作，为不同领域的研究人员和科学爱好者普及生命科学的前沿知识。

如果说科学出版社是一个“支点”，这套丛书就像一根“杠杆”，那么读者就能够借助这根“杠杆”成为撬动“地球”的人。编委会相信，不同类型的读者都能够从这套丛书中得到新的知识信息，获得思考与启迪。

《新生物学丛书》专家委员会

主 任：蒲慕明

副主任：吴家睿

2012年3月

前 言

药物基因组学是后基因组计划中的重要组成内容，在医学和药学的转化与应用方面前景很大。虽然该领域的论著书籍国内外已有若干，但是它们的目标读者群是本领域的专业工作者，内容中有很多是直接引自科技论文的原始研究数据，没有对美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）已经批准的项目及其相关背景知识进行一定的阐述，因此对于不十分熟悉功能基因组学的学生或者药学与临床医学工作者来说，有些难度。

2015年1月美国总统奥巴马提出“精准医学”的概念，掀起了药物基因组学领域的热潮。我国国家卫生和计划生育委员会也出台了多项用于临床药物基因组学检测的试行方案，包括肿瘤靶向药物以及心血管等其他系统用药相关的基因检测方案和要求，说明药物基因组学技术已经逐渐在临床个体化用药中发挥作用。

作为从事药物基因组学的专业工作者，我们希望能够从认知规律出发，深入浅出地讲解该交叉学科相关的理论知识。本书分为总论和各论两大部分，其中，总论部分强调与药物基因组学更加相关的遗传学概念，避免过多遗传学基础理论的罗列；在遗传药理学相关的内容中，结合国家食品药品监督管理总局（China Food and Drug Administration, CFDA）的药物检测相关的要求进行全面梳理，增加本书的实用性和可读性；在各论章节中，注重从疾病致病机制，特别是遗传易感基因，到风险预测，以及药物作用靶点和药物作用效果相结合的角度，认识药物相关的基因多态性如何参与影响药物作用的疗效及毒性作用。最后将CFDA和美国FDA的药物检测相关内容作为附录，供读者参考。总之希望本书内容能够在具有易理解性与启发性的同时，兼具科学性与实用性。

期待获得读者的反馈与建议，我们将不断补充优化本书，用心打造一本受读者欢迎、内容不雷同的好读物。

卢兹凡

2017年10月

空军军医大学（第四军医大学）

药学系药物基因组学教研室

目 录

第一篇 总论——药物基因组学基础理论与技术

第一章 概论.....	3
第一节 药物基因组学的概念与研究内容.....	3
第二节 药物基因组学的发展历程.....	4
第三节 药物基因组学与精准医学新时代.....	6
第四节 药物基因组学的未来趋势.....	7
参考文献.....	8
第二章 基因组多态性遗传学基础及多态性标记.....	9
第一节 基因组多态性遗传学基础.....	10
第二节 基因组多态性标记——单核苷酸多态性.....	24
参考文献.....	35
第三章 药物基因组学基本研究方法.....	36
第一节 基因研究技术.....	36
第二节 基于 SNP 的药物基因组学基本研究方法.....	58
参考文献.....	75
第四章 药物代谢酶及其遗传变异.....	77
第一节 药物体内代谢.....	77
第二节 药物代谢酶.....	78
第三节 遗传多态性对代谢酶及个体药物应答的影响.....	81
参考文献.....	86
第五章 药物转运体及其遗传变异.....	88
第一节 药物转运与药物转运体.....	88
第二节 药物转运体的遗传多态性对个体药物应答的影响.....	92
参考文献.....	94
第六章 药物作用靶点及其遗传变异.....	96
第一节 药物作用靶点及受体概述.....	96
第二节 受体的遗传多态性对药物效应及个体药物应答的影响.....	99
参考文献.....	106

第二篇 各论——疾病药物基因组学及应用

第七章 心血管系统疾病的药物基因组学	111
第一节 原发性高血压的药物基因组学	111
第二节 动脉粥样硬化的遗传变异与药物基因组学	121
第三节 其他几种心血管系统疾病的药物基因组学	134
参考文献	138
第八章 肿瘤的药物基因组学	140
第一节 肿瘤的特点与致病机制	140
第二节 肿瘤个体化治疗研究进展与应用	151
参考文献	162
第九章 自身免疫性疾病与器官移植的药物基因组学	164
第一节 类风湿关节炎的药物基因组学	165
第二节 器官移植的药物基因组学	175
参考文献	180
第十章 2型糖尿病的药物基因组学	181
第一节 糖尿病发病机制与病因	181
第二节 糖尿病的治疗及药物反应标记	187
参考文献	193
第十一章 中枢神经疾病的药物基因组学	195
第一节 精神障碍性疾病的药物基因组学	195
第二节 神经性疾病的药物基因组学	207
第三节 血脑屏障的药物基因组学	218
参考文献	221
第十二章 药物基因组学与药物研发	223
参考文献	232
附录	233

第一篇 总论——药物基因组学 基础理论与技术

第一章 概 论

药物基因组学 (pharmacogenomics) 是一门新型交叉学科, 是后基因组计划中发展速度最快的一门学科。该门学科包含的具体内容也随着生命科学的发展不断地扩充与更新。简言之, 其总发展目标是: 让医学与药学相关的临床实践更加准确, 特别是临床用药治疗方面, 根据个体遗传背景与疾病突变的差异, 选择正确的药物与治疗剂量, 最终达到治疗效果低、毒性作用低的目标。近年随着新一代基因测序技术的发展与应用, 药物基因组学的研究内容不断扩充, 复杂性疾病的遗传易感位点也不断得到揭示, 医学新模式越来越受到人们重视。

第一节 药物基因组学的概念与研究内容

药物基因组学是遗传药理学 (pharmacogenetics) 及功能基因组学 (functional genomics) 在药学临床实践与药物研究中的具体应用。在 21 世纪人类全基因组测序完成后, 通过对个体基因多态性的检测, 认识不同人种及相同人种的不同个体在药物识别靶点及药物吸收、代谢、毒性反应等方面的差别, 从而实现个体化与合理化用药指导, 增加给药准确性, 同时避免药物毒性反应, 提高临床用药的效能; 此外, 随着功能基因组学的不断发展, 借助全基因组序列测序结果与分析、比较, 揭示了更多有价值的基因序列的多态性与疾病易感性之间的关联, 可实现对多病因复杂疾病的遗传易感性预测, 加快实现基因组学最新研究成果服务于人类健康的目标。

除了上述药物基因组学研究内容外, 在药物研发中, 结合特定疾病发现的重要突变驱动基因与蛋白质, 从药物作用的靶点出发, 进行新药研究与设计, 可缩短药物研发时间; 另外, 在具体药物临床试验中, 根据患者反应状况, 将人群进行分类, 可提高药物研发成功率。药物基因组学在一定程度上将影响甚至颠覆传统药物研发的模式。

概括来说, 该门学科主要回答了以下几个方面的问题: ①为什么不同人群对同一种药物的反应有差异; ②这种差异能否在基因组水平上被科学预测, 用来指导临床正确和安全用药; ③这些新的基因组多态性的信息是否可以作为创新药物发现的依据, 降低研发风险; ④通过检测个体基因多态性, 能否实现对多种疾病风险的预测及预防。

第二节 药物基因组学的发展历程

药物基因组学的诞生源于遗传药理学和基因组学的发展。其发展历程可人为分成两个主要阶段，第一阶段是利用经典正向遗传学手段从表型分析出发，发现个体对药物吸收、代谢、分布的过程均受到某个遗传相关的特定基因序列的影响，称为遗传药理学部分；第二阶段是随着现代生物学技术的发展，通过基因到表型的反向遗传学方法，发现了更多影响上述药物代谢相关的遗传基因，阐明了这些基因编码蛋白质的功能，它们分别编码相关的代谢酶、转运体、受体蛋白等。当人类基因组计划完成后，发现了更多反映个体遗传多态性的标志序列，它们在一定程度上影响了个体对药物应答的效果或毒性作用的差异，用于个体化用药指导。最具代表性的是抗肿瘤的靶向药物的应用，药物发挥作用是通过阻断特定肿瘤驱动突变的癌基因，因此针对靶基因的突变检测成为临床用药前的必需指标。

下面大致介绍两个主要发展阶段的内容。

遗传药理学是在遗传学表型的偶然发现中，认识到特定基因的突变或缺失产生药物代谢功能的异常。早在 1909 年英国牛津大学医学教授 Archibald E. Garrod (1858—1936)，首次发现代谢障碍与基因（突变）之间存在着确定关系，这些患者具有家族性遗传倾向，利用遗传学研究手段发现，由于编码尿黑酸氧化酶的基因突变或缺失，尿黑酸不能被氧化分解而从尿液直接排出，尿液变成黑色，称为“黑尿病”。自此他研究了多种基因与酶之间的关系。他认为每一种药物都是一种外来毒性物质，当服用量够大时，均会造成毒性伤害；而且一种对大多数人都是安全剂量的药物，可能对少数个体是毒药。1931 年，Archibald 进一步提出个体对药物反应的差异是遗传基因结构差异所致，从而奠定了遗传变异是发生药物不良反应（adverse response, ADR）的基础这一概念。

20 世纪 50 年代，几项意外临床事故与研究（转化医学雏形：临床发现问题，回到基础研究解决，最后解决或明确问题）促进了遗传药理学的诞生：1952 年，Evans 等发现丁酰胆碱酯酶（butyrylcholinesterase）缺乏个体，使用氯琥珀酰胆碱后易发生呼吸暂停；1956 年，Carson 等发现葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD）缺乏个体，使用抗疟疾药伯氨喹后易发生溶血性贫血；1960 年，Evans 等观察到，*N*-乙酰基转移酶（*N*-acetyl transferase, NAT）缺乏个体，使用异烟肼后易发生外周神经炎，异烟肼的代谢由于遗传差异可分为快、慢乙酰化代谢型。20 世纪 80 年代后，随着分子生物学的发展，*N*-乙酰基转移酶、丁酰胆碱酯酶、G6PD 等的基因在体外得到了克隆和表达；进一步发现一些药物代谢酶的遗传缺失（如细胞色素 P450: CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 等）可导致患者对药物呈现不同的代谢方式，从而影响药物代谢快慢、毒性作用，甚

至药效。从此,研究人群遗传变异对药物的不同反应成为了遗传药理学的基本内容。20 世纪 90 年代以后,人类基因组计划(Human Genome Project, HGP)的实施和完成从根本上改变了遗传药理学的研究方式,带动遗传药理学进入了一个快速发展时期。

在第二阶段,借助人类基因组计划的成果,药物基因组学进入了一个新的时代。

人类基因组计划是人类生命科学史上最伟大的工程之一,是人类第一次系统、全面地解读和研究人类遗传物质 DNA 的全球性合作计划,被誉为生命科学领域的“阿波罗计划”。当全部人类基因组序列被破译后,发现编码序列只占整个染色体序列的 1.5%;95%以上的序列为非编码序列。在非编码序列中,一部分是基因的内含子和调控序列,另一部分是重复序列。重复序列 DNA,根据其重复频率和次数,分为高重复序列 DNA (highly repetitive DNA) (重复次数 $>10^5$) 和中等重复序列 DNA (重复次数 $10\sim10^5$);决定人类个体差异的物质基础就是基因组 DNA 的差异。任意两个人之间的 DNA 核苷酸差异仅占基因组的 0.3%。按照人类基因组共有 30 亿个碱基对计算,将有 300 万个核苷酸位点的不同。它决定了个体遗传的差异性,包括高低、胖瘦、肤色等。更重要的是,不同个体对疾病发生的易感性不同。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)作为新一代的遗传标记,用于研究 SNP 基因型与药物反应关系,已经是药物基因组学的主要研究内容。

人类基因组计划的目的是通过解读人类基因,认识生命奥秘与疾病发生的机制,从而把基因组的研究成果更好地应用到人类医疗和健康服务领域中。然而生命的复杂性让人类深刻认识到,基因序列的解读只是认识生命的第一步,功能基因组学的研究内容还很多,挑战还很大。药物基因组学属于功能基因组学的方向之一,这些功能基因组计划主要包括“国际人类基因组单体型图计划”“环境基因组计划”“肿瘤基因组计划”等。药物基因组学是离为人类健康服务目标最近的领域,也正因为如此,这门学科的研究才更受到商业资本的垂青,也进一步加速了这门学科的发展。

药物基因组学的理论和技术,可以直接应用于个体进行药物代谢、动力学相关的基因型预测,指导合理化用药,降低毒性作用;此外,也可用于靶向药物用药前药物靶点的检测并进行药效预测与评估,提供有效治疗方案。药物基因组学的产生从根本上改变了传统药物研发的模式,直接从药物靶标发现出发,认识疾病发生的重要突变[驱动突变(driver mutation)]基因,开发阻断或激活这些重要靶标的个性化药物,使药物研发的风险和时间大大降低。其在药物研发中最成功的应用案例,就是抗肿瘤的靶向药物的设计与开发。这一学科催生了许多新的制药公司,并带动了其发展,包括一系列从疾病的基因诊断到靶点筛选,以及药物相关的诊断试剂研发的公司。

第三节 药物基因组学与精准医学新时代

药物基因组学作为基因组学、遗传学与药学、临床医学的交叉学科，同时是一门工具学科，在某种程度上又是商业化运作的前沿学科，体现了现代生物科学技术与商业价值之间的结合，体现了现代社会科技创新的新模式。

不得不承认，人类对科技成果的转化效率并不十分满意，包括美国在内的现代科技的引领国家发现并意识到，无论是在全基因组测序的研究领域还是在其他基础研究领域，与大规模资金的投入相比，可以直接运用到为人类健康服务的产品并不多。肿瘤研究是科技资金投入最大的领域，虽然有了一定的进步，但总体研究水平和认知能力远不足以解决这类危害人类健康疾病的治疗与诊断所面临的诸多难题。世界范围内的投资者、管理者及科技从业者，都在重新思考科技创新的出路和发展方向。虽然自由探索生命未知的基础研究方向仍然十分必要，但是以服务于人类健康并解决人类健康问题为出发点和目标，需要不同领域科学家更多地共同努力。因此近年来美国政府在科技资源分配方面做了较大的调整，在一定程度上减少了基础研究的科研经费，一方面鼓励各领域更前沿的科技创新；另一方面在转化与应用领域，采用联合多领域、协同攻关的大科学研究模式，最具代表性的就是如下计划。

2015年1月30日奥巴马正式宣布了2016年准备投资215亿美元的健康计划，称为“精准医学计划”（Precision Medicine Initiative）（图1-1）。其目标是联合多个学科，通过认识基因、环境和生活方式等多个方面，在临床实践中，实现对疾病的个体化预防和治疗。新的医疗方式将结合个体差异因素，包括基因、环境与



图 1-1 精准医学计划

生活方式等多个方面，为临床医生提供一套更好的工具，协助他们理解个体健康与疾病的复杂作用机制，使临床医生更加准确地预测和判断，以便针对个体治疗采取更有效的措施。

精准医学最短期的目标是在肿瘤患者的治疗方面，结合个体基因背景差异，利用肿瘤组织特定的基因突变特征，选择疗效好、毒性作用小的方案。这项计划的具体落实需要利用基因组学知识，收集百万人群的基因与健康管理方面的大数据并进行分析，最终获得大数据支持下的更精准治疗方案。这项计划具体落实方式包括：130 亿美元用于大样本人群的健康与疾病相关的数据与资料；70 亿美元用于肿瘤重要基因突变发掘与治疗有效性的检测；其余资金用于公共健康数据的管理与数据隐私等方面的管理化规范。从中可以看出精准医学与其说是现阶段提出的宏伟战略，不如说是基因组计划完成后，后基因组学与功能基因组学发展至今的产物。在获得大量新的基因组数据与健康和治疗效果的数据的基础上，政府作为整体健康计划的统筹代表，做出了符合现阶段科技发展潮流的倡导与规划。

在精准医学计划中，整理出药物基因组学的主要内容，方便广大临床工作者及科研人员参考使用，这也是我们推出本书的初衷。特别是在肿瘤个体化治疗方案选择中的应用，随着大规模的肿瘤特异性突变位点的发现，联合多样本数据的分析，将会有更多针对特定患者个体化用药的治疗方案产生。中国政府也对精准医学相关的方向进行了大胆布局和经费支持，相继出台了个体化用药相关的试行指南，很多计划都在执行当中。

第四节 药物基因组学的未来趋势

从药物基因组学发展过程了解到，遗传学与基因组学的进步推动了人类对药物吸收、代谢、分布相关的基因功能的认识。特别是对个体基因多态性标记的不断认识与提高，让更多药物的发现与治疗领域都出现了革命性改变。随着基因测序技术成本的降低，以及未来数据处理分析能力的不断提高，在全球范围内精准医学战略的逐步实施下，更多有价值的个体基因多态性会被揭示，这些多态性在多种疾病发生中的功能性与重要性将会不断被阐明。药物基因组学的概念与范围也会被拓宽，其趋势可概括为以下几个方面。

1) 复杂疾病的遗传风险的预测将更加准确，同时结合环境与营养等因素，对复杂疾病做到早预防、早治疗。

利用多种生物技术手段，包括全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS)，结合多种组学技术，包括代谢物组学、表观遗传组学等，从疾病发生的机制角度阐明遗传学基础；同时联合临床人群的多种干预性措施，获得循

证医学数据，联合多数据分析手段，最终获得更加准确的个体疾病风险预测和干预治疗的手段，从根本上提高对重大疾病发生的预防效果。

2) 肿瘤等重大疾病的驱动突变 (driver mutation) 基因的发现，让药物设计和发现的过程更加高效。

很多复杂疾病根本上是遗传突变的积累，但是这些不同突变类型中，哪些是伴随突变，哪些是致病突变，需要大数据的分析之后，结合生物学功能验证，最终确立是否为有效药物的靶点，实施有效的药物治疗和干预。

3) 在已有的临床药物治疗中，结合个体遗传背景，进行药物靶点、药物代谢、药物分布相关基因的检测，预测药物疗效并降低毒性，选择适合个体的有效剂量给药，节省医疗开支，造福患者和社会。

(卢兹凡)

参 考 文 献

- Ashley E A. 2015. The precision medicine initiative: a new national effort. *JAMA*, 313(21): 2119-2120.
- Blau C A, Liakopoulou E. 2013. Can we deconstruct cancer, one patient at a time? *Trends in Genetics*, 29(1): 6-10.
- Huser V, Sincan M, Cimino J J. 2014. Developing genomic knowledge bases and databases to support clinical management: current perspectives. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 7: 275-283.
- Levi A, Garraway J, Karla V B. 2013. Precision oncology: an overview. *J Clinical Oncology*, 31(15): 1803-1805.
- Lu Y F, Goldstein D B, Angrist M, et al. 2014. Personalized medicine and human genetic diversity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(9): a008581.
- Ogino S, Fuchs C S, Giovannucci E. 2012. How many molecular subtypes? Implications of the unique tumor principle in personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn*, 12: 621-628.
- Ogino S, Lochhead P, Chan A T, et al. 2013. Molecular pathological epidemiology of epigenetics: emerging integrative science to analyze environment, host, and disease. *Mod Pathol*, 26: 465-484.
- Shrager J, Tenenbaum J M. 2014. Rapid learning for precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*, 11(2): 109-118.