

拟推荐 2021 年第三届广东医学科技奖候选项目/候选人 公示

公示内容

推荐奖种	广东医学科技奖
项目名称	构建基于 TDM 与基因检测的综合药学服务的精准用药体系 Building a precision medicine system based on therapeutic drug monitoring and genetic testing for comprehensive pharmaceutical care
推荐单位	广州市红十字会医院
推荐意见	我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效。 本项目针对我国临床治疗缺乏精准治疗的现状，在临床开展了抗肿瘤药、抗感染、抗凝等药物的药代动力学及药物基因组的系列研究，取得如下成果：①通过对部分肿瘤药物的 PK/PD 及药物基因组系列研究，确定一些抗肿瘤药物的最佳治疗窗，发现了肿瘤相关生物标志物、调控靶点与肿瘤发生发展、药物敏感性、耐药之间的关系，构建了基于 TDM 及基因检测的综合药学服务抗肿瘤精准用药体系；②通过对时间依赖型与浓度依赖型抗感染药物 PK/PD 系列研究，构建了基于 TDM 与基因检测的综合药学服务的抗感染精准用药体系，确保抗生素的合理使用，避免细菌耐药与疗效不佳等情况发生；③通过对服用华法林、氯吡格雷、阿托伐他汀药物的药物代谢酶基因多态性系列研究，构建基于 TDM 与基因检测的综合药学服务的抗凝精准用药体系，通过体系可以调整患者抗凝药物类型、剂量、给药频次、合并用药等，提高治疗药物疗效。 从总体上来看，本项目共发表 19 篇论文，SCI 论文 9 篇，总影响因子 34.845，他引合计 92 次，经教育部科技查新工作站查新，该项目的技术创新点在国内外除该团队报道外，未见有其他文献报道，立题科学、实验方法可靠、实用性强。在 11 家医院逐步推广使用，有重要的应用价值和较高的经济和社会效益。对提高患者疗效、减少药物不良反应、减轻经济负担有促进作用，其技术已达到国内领先水平。 为此，同意提名广东医学科技奖二等奖。
项目简介	随着国家、省等有关部门医改政策不断出台，进一步推进了药学服务的工作模式从传统单一以药品为中心转化为以患者为中心，要求临床药师全方位提升服务水平，积极参与临床治疗工作，逐步建立形成与临床融合发展、确保患者用药实现安全、有效、经济、适宜的一种全新综合药学服务的精准用药模式。因此，本团队针对我国临床治疗缺乏精准治疗的现状及临床传统以疾病表型为基础的“千篇一律”的治疗方案所存在的问题，在临床不断开展研究，通过研究成果不断验证，结合前人经验，团队逐步总结经验后建立三种常见疾病的精准用药体系，该体系总体是需要临床药师改变传统工作模式，主动融入临床，发挥药学专业优势，首先为患者提供药学评估→进一步参与方案初始制订→进行治疗药物监测（TDM）→剂量、方案调整→用药后患者教育→最终提供特色综合药学服务→制订个体化用药方案，指导临床精准用药。所获得的创新点以下 3 方面： ①通过对肿瘤药物的 PK/PD 及药物基因组系列研究，确定粤东地区氟尿嘧啶(5-FU)用于治疗结直肠癌患者的最佳治疗窗；发现高表达的 LINC01419 在食管鳞状细胞癌(ESCC)中促进 GSTP1 甲基化，降低 ESCC 细胞对 5-FU 的敏感性，导致治疗失败；还在对 NSCLC 耐药研究中，发现组织蛋白酶 L (CTSL) 可能是吉非替尼耐药的原因之一，为 CTSL 在今后研究中作为调控 NSCLC 中 EGFR-TKI 敏感性的候选治疗靶点奠定基础；证明阿帕替尼与肝微粒体 CYP3A1 酶活性的相关性，建立抗肿瘤药物合理用药拦截系统，构建了基于 TDM 与基因检测的综合药学服务的抗肿瘤精准用药体系，提高治疗药物疗效，降低毒副作用，实现精准治疗。 ②通过对时间依赖型与浓度依赖型抗感染药物 PK/PD 系列研究，明确了抗感染药物基于 PK/PD 参数结合 TDM 的给药方案，构建了基于 TDM 与基因检测的综合药学服务的抗感染精准用药体系，确保抗生素的合理使用，避免细菌耐药与患者疗效不佳等情况发生，确保抗生素的合理使用，避免细菌耐药与疗效不佳等情况发生。 ③通过对服用华法林、氯吡格雷、阿托伐他汀药物的药物代谢酶基因多态性系列研

	究,明确了 VKORC1、CYP4F2、CYP2C9、CYP3A4/5、P2Y1、P2Y12 和 ITGB3 等基因多态性对抗凝药物疗效和不良反应的影响等,构建了基于 TDM 与基因检测的综合药学服务的抗凝精准用药体系,通过体系可以调整患者抗凝药物类型、剂量、给药频次、合并用药等,提高治疗药物疗效。 从总体上看,本项目共发表论文 19 篇,其中 SCI 论文 9 篇,总影响因子 34.845,4 他引合计 92 次,经教育部科技查新工作站查新,该项目所提出的技术创新点构建的三种常见疾病的精准用药体系在国内外除该团队报道外,未见有其他文献报道,立题科学、实验方法可靠、实用性强。在汕头大学医学院附属肿瘤医院、汕头大学医学院第一附属医院、中山大学肿瘤防治中心、南方医科大学第三附属医院、中山大学孙逸仙纪念医院等 11 家医院逐步推广使用,有重要的临床应用价值,具有较高的经济和社会效益。对提高患者疗效、减少不良反应、减轻患者经济负担有一定促进作用,其技术已达到国内领先水平。
客观评价	随着国家、省等有关部门医改政策不断出台,进一步推进了药学服务的工作模式从传统单一以药品为中心转化为以患者为中心,要求临床药师积极参与临床治疗方案制订、用药监测与评估以及用药教育、指导精准用药等药学服务,形成与临床融合发展的综合药学服务模式。另外,随着精准治疗概念的推广,临床上逐渐意识到利用传统治疗体系只对疾病进行简单分类分型,即选择相同的标准药物用法用量对不同患者进行治疗,这样的治疗方式不仅不能达到理想的临床治疗效果,甚至可能给患者带来严重伤害。 本团队针对我国临床治疗缺乏精准治疗的现状及针对临床传统的用药方案以疾病表型为基础的“千篇一律”的治疗方案所存在的问题,在临床不断开展研究,通过研究成果不断在临床验证,逐步建立三种常见病的精准用药体系,首先,在用药前,为临床的患者提供药学评估(包扣对患者基本信息、各个重要脏器功能状态、疾病分类分型、疾病相关风险评分、机体状态评分等进行全方位的评估),在明确评估患者疾病基本状态后,从临床药师角度分析结合最新诊疗指南/共识,并建议对有条件进行基因检测的患者选择疾病、药物密切相关基因组进行检测,评估患者所使用药物对疾病敏感度及相关不良反应发生率等情况,由此,进一步参与方案初始制订;在用药过程中,临床药师对所制定的治疗方案药物进行实时的治疗药物监测(TDM),最后对结果进行药学专业的解读,如需则进一步参与对方案或剂量的调整及优化;用药治疗后,还需要临床药师跟进对患者进行用药教育,指导患者使用药物后注意事项等,确保药物能够正常发挥药效,并提高患者依从性。在整个患者治疗过程中,临床药师参与患者治疗前、治疗中、治疗后的全过程,为患者提供了治疗评估、以 TDM 与基因检测为基础的方案调整、用药教育等全方位综合药学服务,改变传统药师工作模式,发挥药学专业优势,最终为临床提供了从药种类的筛选、初始治疗方案的拟定到用药剂量的调整综合药学服务,推进精准用药体系的建设和完善,在抗感染、抗肿瘤、抗血栓治疗等疾病中为患者制定个体化方案,极大发挥临床药师在临床治疗中的作用。创新点如下:①通过对部分肿瘤药物的 PK/PD 及药物基因组系列研究,确定粤东地区氟尿嘧啶(5-FU)用于治疗结直肠癌患者的最佳治疗窗;明确了 TC>0.05 是紫杉醇的关键药代动力学参数,能够衡量实体瘤患者疗效和毒性;发现高表达的 LINC01419 在食管鳞状细胞癌(ESCC)中促进 GSTP1 甲基化,降低 ESCC 细胞对 5-FU 的敏感性,使 5-FU 抗肿瘤活性降低,导致治疗失败;还在对 NSCLC 耐药研究中,发现组织蛋白酶 L(CTSL)可能是吉非替尼耐药的原因之一,为 CTSL 在今后的研究中作为调控 NSCLC 中 EGFR-TKI 敏感性的候选治疗靶点奠定基础;证明阿帕替尼与肝微粒体 CYP3A1 酶活性的相关性,建立抗肿瘤药物合理用药拦截系统,构建了基于 TDM 与基因检测的综合药学服务的抗肿瘤精准用药体系,提高治疗药物疗效,降低毒副作用,实现精准治疗。②通过对时间依赖型与浓度依赖型抗感染药物 PK/PD 系列研究,明确了抗感染药物基于 PK/PD 参数并结合 TDM 的给药方案,构建了基于 TDM 与基因检测的综合药学服务抗感染精准用药体系,确保抗生素的合理使用,避免细菌耐药与患者疗效不佳等情况发生,确保抗生素的合理使用,避免细菌耐药与患者疗效不佳等情况发生。③通过对服用华法林、氯吡格雷、阿托法他汀药物的药物代谢酶基因多态性系列研究,明确了 VKORC1、CYP4F2、CYP2C9、CYP3A4/5、P2Y1、P2Y12 和 ITGB3 等基因多态性对抗凝药物疗效和不良反应的影响等,构建了基于 TDM 与基因检测的综合药学服务抗凝精准用药体系,通过体系可以调整患者抗凝药物类型、剂量、给药频次、合并用药等,提高治疗药物疗效。 从总体上看,本项目共发表 19 篇论文,SCI 论文 9 篇,总影响因子 34.845,他引合计

	92 次, 经教育部科技查新工作站查新, 该项目所提出的技术创新点构建的三种常见疾病的综合药学服务的精准用药体系模型在国内外除该团队报道外, 未见有其他文献报道, 立题科学、实验方法可靠、实用性强。在汕头大学医学院附属肿瘤医院、汕头大学医学院第一附属医院、中山大学肿瘤防治中心、南方医科大学第三附属医院、中山大学孙逸仙纪念医院等 11 家医院逐步推广使用, 有重要的临床应用价值, 具有较高的经济和社会效益。对提高患者疗效、减少药物相关不良反应、减轻患者经济负担有一定促进作用, 其技术已达到国内领先水平。
知识产权证明目录	无
代表性论文目录	论文 1: <Overexpression of long noncoding RNA LINC01419 in esophageal squamous cell carcinoma and its relation to the sensitivity to 5-fluorouracil by mediating GSTP1 methylation> 论文 2: <TC > 0.05 as a Pharmacokinetic Parameter of Paclitaxel for Therapeutic Efficacy and Toxicity in Cancer Patients> 论文 3: <Genomewide Association Study Identifies Novel Genetic Loci That Modify Antiplatelet Effects and Pharmacokinetics of Clopidogrel> 论文 4: <Determining the optimal 5-FU therapeutic dosage in the treatment of colorectal cancer patients> 论文 5: <Plasma miR-142 accounting for the missing heritability of CYP3A45 functionality is associated with pharmacokinetics of clopidogrel> 论文 6: <Overexpression of Cathepsin L is associated with gefitinib resistance in non-small cell lung cancer> 论文 7: <Correlation between Paclitaxel Tc > 0.05 and its Therapeutic Efficacy and Severe Toxicities in Ovarian Cancer Patients> 论文 8: <Ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry quantitative profiling of tryptophan metabolites in human plasma and its application to clinical study> 论文 9: <药师参与多元药物过敏患者围术期抗菌药物品种选择的临床实践> 论文 10: <抗肿瘤药物合理用药拦截系统的构建及应用> 论文 11: <基于治疗药物监测及 Bayesian 反馈法的美罗培南注射剂药代动力学药效学研究> 论文 12: <基于治疗药物监测的重症患者头孢吡肟 PK_PD 研究> 论文 13: <基于治疗药物监测的重症患者哌拉西林他唑巴坦 PK_PD 研究> 论文 14: <基于 T_MIC_的美罗培南的给药方案建立> 论文 15: <基于 PK_PD 参数的碳青霉烯类药物给药方案设计> 论文 16: <阿帕替尼对大鼠肝微粒体细胞色素 P_450_3A1 酶活性的影响研究> 论文 17: <P2Y1、P2Y12 和 ITGB3 基因多态性对 PCI 术后氯吡格雷抗血小板效应的影响> 论文 18: <Integrating interacting drugs and genetic variations to improve the predictability of warfarin maintenance dose in Chinese patients> 论文 19: <The influence of genetic polymorphisms and interacting drugs on initial response to warfarin in Chinese patients with heart valve replacement>
完成人情况	张述耀 (第一完成人, 暨南大学附属广州红十字会医院药学部主任, 本项目总体规划及方案设计的主要负责人, 对各项科学发现做出了创造性贡献, 参与该项目的数据统计分析) 钟诗龙 (第二完成人, 广东省人民医院临床药学科副主任, 是该项目的核心成员, 负责项目总体设计、技术平台建立、项目实施的管理和监督、研究成果的推广) 伍俊妍 (第三完成人, 中山大学孙逸仙纪念医院药学部主任, 参与抗肿瘤精准用药模

(姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位,对本项目的贡献)	型的构建,为模型应用提供稳定平台)
	刘韬(第四完成人,中山大学肿瘤防治中心药学部主任,参与抗肿瘤精准用药模型的构建,根据肿瘤治疗领域最新进展制定研究规划并提供真实世界的治疗现状)
	李昕(第五完成人,长沙市第三医院药学部主任,参与抗感染精准用药模型的构建,共同申报3项基金项目)
	陈建良(第六完成人,汕头大学医学院附属肿瘤医院检验科主管技师,参与抗肿瘤精准用药模型构建,对设置模型中评估参数进行完善规范)
	赖伟华(第七完成人,广东省人民医院药学部主任,建设外科抗凝治疗精准用药模型,参与相关论文撰写,提供抗栓精准用药模型的真实世界数据反馈)
	余细勇(第八完成人,广州医科大学药学院院长,参与抗栓治疗精准用药模型构建及相关创新点提出)
	陈云(第九完成人,暨南大学附属广州红十字会医院临床药师,参与所有模型中治疗药物浓度监测部分操作及解读)
	潘莹(第十完成人,中山大学肿瘤防治中心药理学博士,参与抗肿瘤精准用药模型的构建,承担药物应用合理性评估、抗肿瘤药物治疗管理、患者随访登记等工作)
	张盛奇(第十一完成人,汕头大学医学院附属肿瘤医院肿瘤内科三区副主任,参与抗肿瘤精准用药模型构建,提供稳定肿瘤病例参与实践)
完成单位情况 (单位名称、排名,对本项目的贡献)	广州市红十字会医院(第一完成单位,为项目的顺利实施和最终成功提供了有力的技术及人力支持,为本项目所有创新点做出创造性贡献,为每个精准用药体系构建提供支持,对医学事业的向前发展起到推动作用,产生了重大的社会效益。主持完成了相关实验并申请了相关专利,主持完成了研究报告的编写工作,主持完成了研究成果的推广应用,扩大其社会影响)
	广东省人民医院(第二完成单位,为项目的顺利实施和最终成功提供了有力物力财力及技术支持,为外科抗血栓精准用药模型构建提供支持及创新点做出创造性贡献,推动医学事业的向前发展,产生积极社会效益,主持完成了部分研究报告的编写工作,研究成果的推广应用,增加其社会影响)
	中山大学肿瘤防治中心(第三完成单位,为本项目中精准用药模型的构建提供大量样本资源与技术支持,推动医学模式发展,广泛推广应用模型,增加模型影响力,改进模型在实际应用中的可操作性)
	中山大学孙逸仙纪念医院(第四完成单位,为本项目中精准用药模型的构建提供大量样本资源与技术支持,推动临床药物治疗体系发展,广泛推广模型的实际应用,整理收集大量样本数据并对模型完善做出积极贡献,不断增加模型影响力)
	长沙市第三医院(第五完成单位,为项目中精准用药模型的构建提供技术与硬件支持,为创新点做出创造性贡献,推动医学事业的向前发展,产生积极社会效益,完成了部分研究报告及论文的编写工作,大力推广应用研究成果,增加其社会影响)
	汕头大学医学院附属肿瘤医院(第六完成单位,为项目中抗肿瘤精准用药模型的构建提供技术平台及人员支持,加强模型推广应用,提高模型的影响力,促进模型体系完善,推动医学发展,产生较好的社会效益)