

· 研究进展 ·

精准医学的内涵演化、重点领域与我国发展对策

杜建 唐小利*

(中国医学科学院医学信息研究所 北京 100005)

[摘要] 精准医学已受到我国政府、科学界和企业界的高度重视。本文从政策分析和数据分析的角度,阐述精准医学的内涵演化与重点领域,提出我国发展对策。基因测序技术、靶向药物研发及其相关的监管政策与数据标准问题是英美精准医学的部署重点;美欧日含基因信息的上市药物发展迅速,我国基于药物基因组学的新药创制发展滞后;国际上药物基因组学生物标记物试验与患者结局的关联性证据研究仍需加强。建议根据我国的疾病谱特征加强分子标记物基础研究、加强药物遗传学及基因组学标记物临床转化研究、加强基因分子诊断技术研发与临床检测能力建设、加强精准医学专门人才培养和加强监管与政策研究,作为我国发展精准医学的战略重点。

[关键词] 精准医学;政策建议;科学计量学;中国

2015年初美国启动“精准医学计划”(Precision Medicine),在世界范围内掀起关注精准医学的热潮。从国家政策角度而言,对精准医学的关注不仅有望提高疾病预防与治疗水平,而且有望解决医疗上的两个重大问题——医疗费用越来越高,新药研发越来越慢。如可事先分辨出哪些患者能从某种治疗药物受益,或知道哪些药物可能会对某些患者产生严重副作用,就可节约大量的医疗资源和费用;同时,根据患者对药物治疗的不同反应,进行分层治疗,可减小新药临床试验规模、持续时间和成本,从而促进新药、新诊断和新预防措施的研发和应用。我国政府也启动了相关的规划部署和科学研究。科技部组织成立了国家精准医疗战略专家委员会,决定在2030年之前投资600亿元人民币用于此项研究。国家卫计委和科技部又组织召开了精准医学专家研讨会,研讨精准医学研究计划的实施原则、目标及重点内容。本文从政策分析和数据分析的角度,阐述精准医学的概念演化、研究领域及我国发展对策,为国内决策者、科学界和企业界把握精准医学内涵与发展趋势,制定我国精准医学的发展重点与研究方向提供参考。

1 概念演化

1.1 精准医学的概念源于个体化医学

2011年,美国国家研究委员会在《迈向精准医学:构建生物医学研究知识网络和新的疾病分类体系》报告中首次提出精准医学的概念,即根据每位患者的特点调整医学治疗措施,但并不意味着为每位患者生产独特的药物或医疗设备,而是能够根据患者的特定疾病易感性不同、所患疾病生物学基础和预后不同,以及对某种特定治疗的反应不同,将患者分为不同亚群。使预防或治疗性的干预措施能集中于确定会受益者,从而为那些不会受益的人群节省医疗开支并减少药物不良反应^[1]。可见,精准医学的定义与2008年美国科技顾问委员会在《个体化医学的优先领域》报告中对个体化医学的定义几乎完全一致^[2]。美国国家研究委员会认为,由于个体化医学这一概念被商业炒作,被人误以为是能为每一个人设计独特的治疗,故而更名为精准医学。

在PubMed中检索精准医学或个体化医学相关的文献发现(图1),早在20世纪40—60年代就有学者开始探讨针对宫颈癌^[3,4]、长骨复合骨折^[5]、乳腺癌^[6]的个体化(Individualized treatment)治疗策略以及个体化治疗降低精神病患者医疗费用的相关研

收稿日期:2015-11-17,修回日期:2015-12-11

* 通信作者:Email: tang.xiaoli@imicams.ac.cn

究^[7],但这里的个性化治疗均指治疗应随个体体征不同而变化。1971年,“Personalized Medicine”一词首次出现在 Gibson 的“Can personalized medicine survive?”文章中,但指的是家庭医生独立行医(私人医生)^[8]。1979年,“Precision Medicine”这一术语首次出现在发表于 *American Journal of Chinese Medicine* 的“针灸医学的研究进展”的文章中,认为针灸医学的技术进步为医学向预防医学、精准医学、人体医学(people medicine)三个方向发展带来了希望,但这里“精准”的含义是指病变穴位针刺疗法要求针刺位置必须精准^[9]。

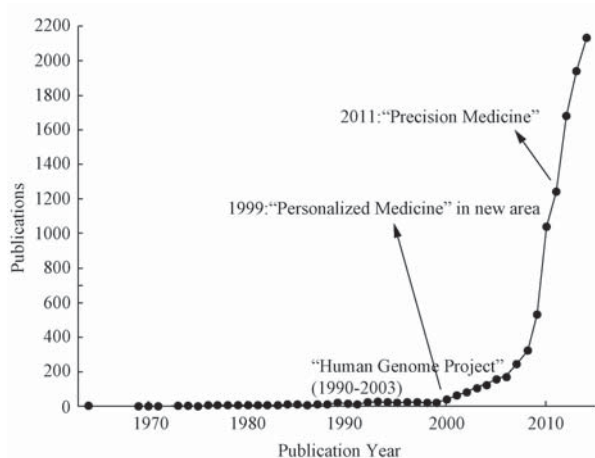


图 1 PubMed 收录的有关精准医学(或个性化医学)相关的论文^①

20世纪90年代,随着人类基因组计划的启动和实施,基因组学的信息开始引入个性化医学。1997年,Wasi在探讨人类基因组计划的重要意义时,首次提出这一计划会将医学带入预测医学、预防医学和精准医学时代^[10]。1999年,Langreth与Waldholz首次提出现代意义上的个性化医学的概念(New Era of Personalized Medicine),前瞻性地建议制药企业要基于个体患者的基因特征开展靶向药物研发,这是人类基因组时代首次使用“Personalized Medicine”这一术语的文章。该文首发于《华尔街日报》,又被 *Oncologist* 杂志转载^[11]。2009年,为纪念这一概念提出10周年,*Oncologist* 杂志发表纪念专文,高度评价10年前将基因组信息与新药研发结合这一很有远见的思路,并认为其开启了一个新时代^[12]。2010年,“Individualized Medicine”一词被收录到美国国立医学图书馆的医学主题词表

(MeSH)中,其含义是指基于患者遗传与环境特征的个体差异,实现最佳的疾病诊断与治疗。2003年人类基因组计划的完成,后基因组时代功能基因组的迅速发展,加之药学、分子生物学技术和生物信息学的快速进步,大大推动了个性化医学和精准医学的发展。可见,Individualized Medicine、Personalized Medicine、Precision Medicine 这些术语的含义随着时代的发展经历了演化。但现在看来,其表达的内涵是基本一致的。精准医学与之前个性化医学一脉相承,更加强调疗法的精准。

1.2 精准医学是转化医学的具体举措,是循证医学的补充

根据上述定义,精准医学仍是利用疾病的共性规律来治疗疾病,但希望进一步精确到疾病亚型。不但要根据传统的症状和体征对疾病进行分类,还要根据疾病的分子基础进行分类,并在分子层面,找到最适合的药物或治疗手段。精准医学要求建立新的疾病分类系统,较大程度地整合分子医学与临床医学数据,使分子研究、临床研究和患者诊疗结合起来,构建起基础研究人员、临床实验室、临床医生和患者间的紧密关联,促进基础研究向临床实践转化,并从临床问题出发,开展更具针对性的基础研究,实际上推动了转化医学的进步,是转化研究的具体体现。循证医学以流行病学数据和统计学思想为基础,通常将研究证据与医师的临床经验以及患者的意愿三者结合起来制定诊疗策略,更多地强调规律性,而忽视了差异性,而精准医学希望从根本上摆脱长期以来的“一刀切”方法,遵循因人而异的思想,在遵循最佳证据的基础上,充分注重个体差异性,制定个性化治疗方案,使治疗更具针对性、安全性和有效性,即循证精准医学(Evidence-based Precision Medicine)。但精准医学的发展面临着“患者基因型与药物治疗效果之间并不是完全相关,而只是部分相关”的挑战,因此单靠精准医学并不能完全解决人类医学中的所有难题,只有与循证医学互相补充,才能真正发挥各自优势^[13]。

2 研究领域

从 PubMed 收录的近 5 年(2011.01.01—2015.8.26)发表的 8459 篇有关精准医学与个性化医学的

① 检索策略:“precision medicine”[tiab] OR “precision therap * ”[tiab] OR “precision treatment”[tiab] OR “personalized medicine”[tiab] OR “personalized therap * ”[tiab] OR “personalized treatment”[tiab] OR “Individualized Medicine”[tiab] OR “Individualized therap * ”[tiab] OR “Individualized treatment”[tiab] OR “genomic * medicine”[tiab] OR “Individualized Medicine”[Mesh]



图2 近5年精准医学的研究领域
(至少在30篇论文中探讨的主要主题词)

研究论文中,抽取最能表征研究内容的主要主题词(MeSH Major Topic)并按照词与词在同一篇论文中共同出现的频次进行聚类,分析精准医学的主要研究领域(图2)。

(1) 药物遗传学(Pharmacogenetics)与生物标记物(Biological markers)是精准医学的核心支撑技术。药物遗传学连接着“全基因组关联研究、遗传多态性、单核苷酸变异、遗传变异、疾病的遗传倾向”与“肿瘤、神经系统疾病、心血管疾病、电子健康档案、卫生保健服务、新药发现、药物设计”;生物标记物连接着“人类基因组、突变、高通量核酸测序、DNA测序”与“肿瘤、分子靶向治疗、肺癌、非小细胞肺癌、大肠癌”,可见药物遗传学与生物标记物是连接基础研究与临床诊疗的桥梁。近年来,随着人类基因组学的发展,药物基因组学领域得到迅猛发展,越来越多的药物基因组生物标记物及其检测方法相继涌现,已成为指导临床个体化用药、评估严重药物不良反应发生风险、指导新药研发和评价新药的重要工具。

(2) 肿瘤精准医疗。癌症是一种基因组疾病,是全球主要死因。目前美国、英国的精准医学计划均主要从肿瘤入手,寻找肿瘤防治新途径。2004年以来,超过40种肿瘤分子靶向药物被美国FDA批准并用于临床^[14]。靶向特异性药物在提高肿瘤临床疗效方面已经取得巨大进展^[15]。例如,内皮生长因子受体酪氨酸酶抑制剂(EGFR-TKI)吉非替尼、厄罗替尼已作为临床治疗EGFR突变的非小细胞肺癌(NSCLC)靶向特异性药物。HER2靶向制剂(曲妥珠单抗、拉帕替尼、帕妥珠单抗)、ABL抑制剂(伊马替尼、尼洛替尼)、MEK抑制剂(曲美替尼)等均在癌症精准医疗中显现出巨大优势和潜力。

(3) 慢性病精准医疗。涉及心血管疾病、糖尿病、神经和神经系统疾病、免疫相关疾病、感染性疾病、慢性阻塞性肺病等;其中也涉及以电子病历、电子健康档案为核心的临床决策支持系统,这是实现基因组精准医学目标,连接基础研究成果与临床诊疗之间的桥梁^[16]。

(4) 精准医学所依赖的基础研究与应用技术。新的基因组学技术、尤其是迅速发展的基因测序技术,以及对基因表达的检测是精准医学的关键驱动力。当前的基因检测技术包括全基因组测序、单核苷酸多态性(SNPs)检测、对DNA结构导致的基因变异进行分析、微阵列基因表达分析等。

(5) 精准医学转化研究。在基础研究中发现了与疾病相关的基因标记物的基础上,开展临床验证至关重要。基础研究中发现的基因标记物越来越多,但临床验证过程却很缓慢。鉴于此,基于大数据分析、数据库与标本库积累等精准医学基础设施建设迫在眉睫。疾病或用药相关的基因分子诊断技术研发、基因靶向药物研发成为转化研究的重要内容。

(6) 精准医学相关的监管与政策问题。监管问题主要是基于药物遗传学/生物标记物的新药研发的监管^[17],尤其是涉及与靶向治疗药物相关的伴随分子诊断同时研发。政策问题主要涉及如何促进公共机构开展的基础发现、临床验证与企业界研发与转化的结合,此外还有知识产权问题,精准医疗药物或分子检测纳入医保及相关的经济学问题等。

总之,精准医学的实施需要五大要素,包括大规模组学数据和临床医学信息的整合、精准的测序方法、精准的生物标记物、精准的药物治疗以及监管法规与政策^[18]。

3 发展现状

美国、欧盟和日本是生物医药创新能力最强的地区。全球创新药核心专利的发明人中,60%在美国,30%在欧洲,10%在亚洲(其中主要是日本)^[19],下面主要分析美国、欧盟和日本在精准医学领域的发展现状。

3.1 基因测序技术与靶向药物研发及其相关的监管政策与数据标准问题成为精准医学的部署重点

美国国立卫生研究院(NIH)共资助有关个体化医学或精准医学领域的科研项目2970项,经费总额

18 亿美元(截至 2015 年 11 月 4 日)^①。特别是 2003 年人类基因组计划完成以来,资助项目数和经费数呈显著增长趋势。其中,NIH 下属的人类基因组研究所和国家癌症研究所获得了超过一半的经费投入(图 3)。2016 年,美国计划共拨付 2.15 亿美元用于资助精准医学科学研究与创新发

(1) 资助 NIH 共 2 亿美元,其中 1.3 亿美元用于“百万人基因组计划”,做好队列及对照,建立与临床有关的大型生物样本库;7 000 万美元用于资助国家癌症中心(NCI)继续癌症基因组研究计划,寻找引发癌症的遗传因素。

(2) 资助食品药品监督管理局(FDA)1 000 万美元用于建立监管机制,包括基因检测技术研发、知识产权保护以及精准医学科技创新对监管政策的新需求。

(3) 资助国家医疗信息技术协调办公室(ONC)500 万美元用于制定一系列的标准和政策,以保护隐私和跨系统数据交换安全。

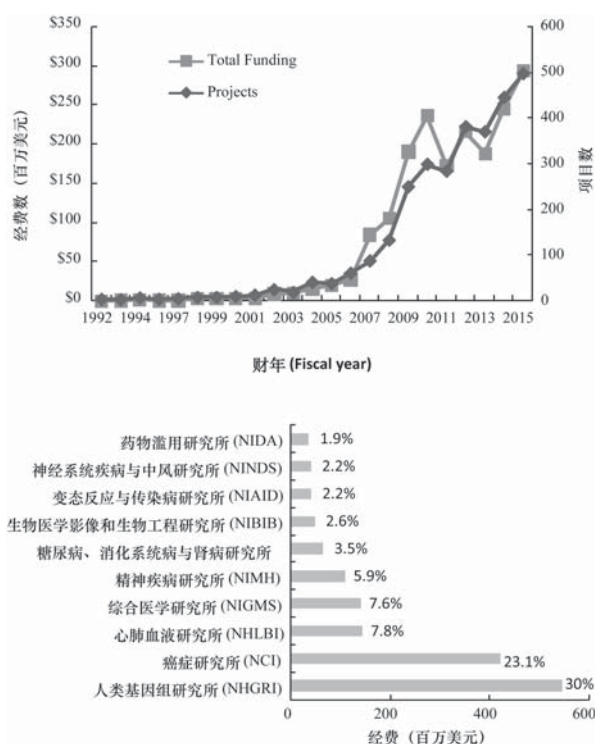


图 3 1992—2015 年 NIH 资助的有关个体化医学或精准医学领域的项目

英国政府也将基因诊断测序与靶向药物研发作为发展重点。2012 年发起该国大型测序研究项目——“10 万基因组计划”,首期 2012—2017 年,共资助 3 亿英镑,由卫生部资助的 Genomics England 公司运行。目前全英范围内共建立 11 个基因组医学中心,旨在对英国国民医疗保健制度记录(NHS)中的 10 万名病人进行完整基因组测序,其目标是根据基因组学和临床数据制定个性化的癌症和罕见疾病疗法,发展重点是测序技术、数据管理、数据安全、患者受益(转化)。在支持企业方面,作为英国《科学与创新战略 2015—2021》(投入 59 亿英镑)的重要举措,2015 年英国政府启动精准医疗孵化器(Precision Medicine Catapult),即英国精准医学创新中心,作为“创新英国”的 8 个孵化器之一,旨在建立国家规划中心(National Formulation Centre),支持新兴的制药公司开展使用范围较窄、投入高且投资回报高度不确定的靶向药物开发。

3.2 美欧日含基因信息的上市药物发展迅速,我国基于药物基因组学的新药创制与监管工作相对滞后

精准治疗要求研发适合特定亚群患者的药物,并将药物基因组学的信息纳入越来越多已经或即将上市的新药中。这些信息是实现个体化治疗的重要步骤,根据代谢酶或药物作用受体或靶点的基因多态性情况。指导合适的用药剂量;确认具有某些基因特性的患者接受某种药物治疗更容易发生严重不良事件;检测病毒基因型耐药性并选择合适的药物。用药前,通过对患者进行基因生物标记物检测,医生可了解患者服用药物是否有效、药物代谢的快慢,以及出现严重不良反应的风险。目前,美国 FDA 和欧盟药监局(EMA)批准上市的 1 200 多个新分子药物中,约 15% 在其说明书中含有药物基因组学的信息。截至 2015 年 11 月,美国 FDA 已经有 166 种药物将基因信息标注在说明书上,欧盟 EMA 有 88 种,日本药品和医疗器械局(PMDA)有 28 种,且数量逐年增加^[20—22],但目前我国只有卡马西平和赫赛汀(注射用曲妥珠单抗)2 个药品明确了需要用基因信息指导使用^[23]。在我国新药研发中药物基因组学没有得到充分的重视和应用,相应的遗传诊断标记作为新兴经济增长点的作用也未得到发挥^[24]。

① 检索策略: Text Search: “precision medicine” OR “precision therap” OR “precision treatment” OR “personalized medicine” OR “personalized therap” OR “personalized treatment” OR “Individualized Medicine” OR “Individualized therap” OR “Individualized treatment” OR “genomic medicine” (Advanced), Search in: Projects Limit to: Project Abstracts, Project Title, Admin IC: All, Fiscal Year: All Fiscal Years.

3.3 国际上药物基因组学的临床实践尚不乐观,生物标记物试验与患者结局的关联性证据研究仍需加强

虽然基础研究中发现了越来越多的基因与药物的关联关系,但这些基因组学的信息并不足以改变临床用药方式。美国 FDA 和欧盟 EMA 批准的新药中约 15% 的药物说明书中涵盖药物基因组学信息,但其中仅 7% 的药物基因组学信息对临床用药具有直接指导意义,其中的遗传信息应该或可以用来改变临床用药的方式或剂量。在美国处方药中,也只有 18% 的药物基因组学信息对临床用药有实际指导意义。到目前为止,在 19 000 个人类基因中,只有 16 个基因被认为是具有药物基因组学意义的基因,大多数的人类遗传变异对药物处方没有直接指导价值^[25]。对药物说明书上有关药物基因生物标记物试验的证据水平进行的评估表明,不到六分之一包含可信证据,可以直接明确指导临床用药,而超过一半的药物说明书只是提出多种关于临床用药应该如何基于生物标记物试验的结果的建议^[26]。究其原因,患者的基因型与药物治疗效果之间并不是完全相关,而只是部分相关。也许在生物标记物试验与患者结局之间还没有可信数据证明关联性之前,在药物标签上推荐生物标记物试验为时过早。因此,生物标记物试验与患者结局的关联性证据研究仍需加强。

4 对策建议

我国精准医学已受到政府和科技界的重视。无论是精准医学还是个体化医学,我国已有恶性肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病、罕见病及出生缺陷病方面的相关团队在开展工作。2013 年,国家卫计委发布的医疗机构临床检验项目目录中,共有 17 个基因检测项目纳入“肿瘤分子生物学检验”,10 个基因检测项目纳入“用药指导的分子生物学检验”;2014 年,为保证公众使用基因测序诊断产品的安全、有效,加强医疗技术临床应用管理,国家食品药品监管总局和国家卫计委联合发布了关于加强临床使用基因测序相关产品和技术管理的通知。2015 年,国家卫计委首次公布“肿瘤高通量基因测序临床应用试点单位名单”,共 20 家医疗机构入选。同时,为进一步提高临床实验室开展药物代谢酶和药物靶点基因检测技术,以及肿瘤个体化用药基因检测技术的规范化水平,国家卫生计生委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,又制订了《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)》。这些都为我国精准医学的开展奠定了基础。根据国际经验和我国实际,我国应该在以下领域加强部署。

4.1 根据我国的疾病谱特征加强分子标记物相关的基础研究

精准医学需要基础研究作为支撑。由于基因组学和分子生物学的快速发展,在基因水平出现了大量新型分子标记物,包括特定基因变异或基因表达、基因变异序列或其表达,特定蛋白质或特定蛋白质的不同形式,能够标记疾病潜在因素或治疗的不同效果。这些生物标记物构成了新出现的基因检测诊断以及靶向治疗药物研发的基础。但实践中可用于指导个体化医学的基因信息仍然十分有限,需结合药动学和药效学相关基因进行综合分析,寻找新的代表药物安全性和有效性相关的遗传诊断标记。同时,疾病遗传学的复杂性决定了单一的组学研究很难系统、完全地解释疾病的整体生物学行为,从而进行精准的疾病细分。因此,精准的分子标记物是精准医疗应用于临床诊断和治疗的首要因素。鉴于患者间的差异性,仅检测 1 个生物标记已不能满足诊断的需求,加强临床检验技术也迫在眉睫。同时,鉴于目前大部分疾病的遗传学基础尚不清楚,基因型与环境因素的致病机制也不清楚。需要加强针对我国疾病谱特征的基础研究,发现更多精准的疾病生物标记物以及有临床指导意义的基因—药物组合。

4.2 加强药物遗传学及基因组学标记物临床转化研究

要将基因技术取得的进展转化为实际的临床医疗,需要将基因变异与患病风险以及药物治疗效果(无效、良好或不良反应)联系起来,全基因组关联研究、分子诊断和生物样本库是三个关键领域。目前,药物遗传学及基因组学标记物在临床中的应用情况并不乐观,基因与相应的疾病预防或治疗之间的相关性并不高。虽然在美国、欧洲和日本,能预测药物疗效或毒性相似性的基因生物学标记物正在药物的精准治疗中起到越来越关键的作用,但依然存在着有关生物标记物与临床益处之间联系的证据不足的问题。有关生物标记物使用的信息还是会出现在很多处方药的标签上,这给临床药物决断过程造成了很多混淆。因此,需要加强基因与疾病相关性的临床验证与转化研究。其中,药物遗传学/生物标记物相关的临床研究设计方法学也很重要,建立适合精

准医学的临床研究方法学体系实现精准医学的关键要素之一。

4.3 加强基因分子诊断技术研发与临床检测能力

无论是家族性或遗传性疾病还是肿瘤、代谢、慢性炎症性疾病,都存在基因突变。鉴定体细胞突变、解释庞大而复杂的数据、检测单核苷酸变异、插入或缺失、拷贝数异常、结构变异以及基因融合,优化体细胞变异,并预测个体突变的影响需要高通量同时精准的方法学和前沿技术。对医生而言,及时做出正确的精准治疗决定仍有许多实质性的障碍:应用当前的药物遗传学检测方法至少需要1周才能出具检测报告,可能延误最佳治疗时机;另外,部分医生不熟悉药物与基因型之间的关系,对迅速准确的做出临床决定尚存在一定的困难。因此,有必要建立一种灵敏、快速、高通量的检测技术,同时设立一个快捷的查询工具,以确保药物的恰当应用。对于目前基因组学信息对临床用药有指导意义的小部分药物,如果临床上的基因诊断检测更广泛、更合理的开展,可实现对患者更加合理高效的临床用药。与基因组相关的治疗技术发展相比,基因分子诊断技术发展更快。建议我国将基因分子诊断技术的研发以及建立标准、规范、与国际接轨的个体遗传学检测实验室作为发展精准医疗的优先领域。

4.4 加强精准医学专门人才培养

精准医学涉及到基因组学、药学、分子生物学、影像学、临床医学等多个领域,迫切需要一批对这些领域比较熟悉的专业人士综合分析每例患者情况。目前,美国的一些大学已开设个体化医学专业,一些私人医学机构也正在对住院医师进行精准医疗或个体化医疗的培训。我国高等医学院校中也应考虑开设精准医学专业,建立并培养纳入分子遗传数据的新的疾病诊疗知识体系,打破目前基础医学特别是分子医学研究的知识与临床诊断和治疗知识割裂的现状。另外,在住院医师规范化培训工作中,培训内容也应加强如何应用患者的基因组和家族史信息以及药物遗传学知识进行精准诊疗。

4.5 加强监管与政策研究

包括产前基因检测在内的基因测序相关产品和技术属于当代前沿产品和技术研究范畴,涉及伦理、隐私和人类遗传资源保护、生物安全以及医疗机构开展基因诊断服务技术管理、价格、质量监管等问题,因此需要建立基因检测诊断相关的监管和政策法规;2008年美国颁布《遗传信息非歧视法》,旨在维护那些遗传信息显示具有患病风险的个人的权

利,反对歧视行为,提高了公众进行遗传学检测的积极性,有助于及时发现疾病并采取预防、治疗措施。从政策上要确保新产品的医保覆盖范围和报销,但目前针对患者信息的管理以及临床检测费用的报销,各国尚未制定相应的法规或政策予以明确。此外,经济学评估也很重要,个体化医学是否真的能减少医疗费用尚存在较大争议。尽管个体化医学的发展减少了盲目用药的成本及其不良反应带来的不必要的开支,然而,对基因组与疾病相关性的分析费用与传统疗法相比如何都需要评估。我国在开展精准医学部署和实施过程中,相关的政策必须及时跟进,才能实现最高效率和最大效果。

参 考 文 献

- [1] National Research Council (US) Committee on a Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward precision medicine: Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. National Academies Press (US), 2011.
- [2] President's Council of Advisors on Science and Technology. Priorities for personalized medicine, 2008. https://www.whitehouse.gov/files/documents/ostp/PCAST/pcast_report_v2.pdf
- [3] Glucksmann A, Way S, Cherry CP. The ten-year results of individualized treatment of carcinoma of the cervix based on the analysis of serial biopsies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1964, 71(2): 198—201.
- [4] Scott RB. Accurate cervical diagnostic studies: a necessity for individualized treatment of cancer of the uterine cervix. *Obstetrical & gynecological survey*, 1969, 24(7): 985—992.
- [5] Holstad HA. Primary osteosynthesis versus conservative treatment of compound fractures of long tubular bones. A review of 202 cases with individualized treatment. *Journal of the Oslo city hospitals*, 1962, 12: 225.
- [6] Delarue NC, Anderson WD, Starr J. Modified radical mastectomy in the individualized treatment of breast carcinoma. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 1969, 129(1): 79—88.
- [7] Kalmans ET. Low-Cost Individualized Treatment in a Day Center. *Psychiatric Services*, 1970, 21(12): 394—397.
- [8] Gibson WM. Can personalized medicine survive?. *Canadian Family Physician*, 1971, 17(8): 29.
- [9] Wei L. Scientific advance in acupuncture. *The American journal of Chinese medicine*, 1979, 7(1): 53—75.
- [10] Wasi P. Human genomics: implications for health. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 1997, 28: 19—24.
- [11] Langreth R, Waldholz M. New Era of Personalized Medicine Targeting Drugs For Each Unique Genetic Profile. *The Oncologist*, 1999, 4(5): 426—427.
- [12] JØrgensen JT. New era of personalized medicine: a 10-year anniversary. *The Oncologist*, 2009, 14(5): 557—558.
- [13] 孙艳丽, 李金明. 临床医学中的个体化医学. *中华医学杂志*, 2013, 93(14): 1047—1049.

- [14] Doroshow JH, Kummar S. Translational research in oncology-10 years of progress and future prospects. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2014, 11(11): 649.
- [15] Tsimberidou AM, Eggermont AM, Schilsky RL. Precision cancer medicine: the future is now, only better//American Society of Clinical Oncology educational book/ASCO. American Society of Clinical Oncology, Meeting, 2013: 61–69.
- [16] Welch BM, Kawamoto K. Clinical decision support for genetically guided personalized medicine: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2013, 20(2): 388–400.
- [17] Otsubo Y, Ishiguro A, Uyama Y. Regulatory perspective on remaining challenges for utilization of pharmacogenomics-guided drug developments. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(2): 195–203.
- [18] Chen C, He M, Zhu Y, et al. Five critical elements to ensure the precision medicine. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2015: 1–6.
- [19] Friedman Y. The nature of Asian biopharmaceutical innovation. *Nature biotechnology*, 2014, 32(6): 523–524.
- [20] US FDA. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>
- [21] Ehmann F, Caneva L, Prasad K, et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *The pharmacogenomics journal*, 2015, 15: 201–210.
- [22] Ishiguro A, Yagi S, Uyama Y. Characteristics of pharmacogenomics/biomarker-guided clinical trials for regulatory approval of anti-cancer drugs in Japan. *Journal of human genetics*, 2013, 58(6): 313–316.
- [23] 王辰. 精准医学, 重在落地. *中日友好医院报*, 2015-07-20.
- [24] 周宏灏, 张伟. 个体化医学的现状, 挑战与对策. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(4): 289–292.
- [25] Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*, 2015, 526(7573): 343–350.
- [26] Wang B, Canestaro WJ, Choudhry NK. Clinical evidence supporting pharmacogenomic biomarker testing provided in US Food and Drug Administration drug labels. *JAMA internal medicine*, 2014, 174(12): 1938–1944.

Precision medicine: concept origins and evolution, research areas and policy recommendations for China

Du Jian Tang Xiaoli

(*Institute of Medical information & Library, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005*)

Abstract The current high level of interest in Precision Medicine from the policy makers, scientists and the industry in China was inspired by the US' Precision Medicine Initiative in early 2015. In this paper, we investigated the origins, evolution, and the research areas in terms of science policy analysis combined with scientometrics, and tried to develop policy recommendations for precision medicine in China. Large-scale DNA sequencing to match genomic and clinical data, molecular targeted drug discovery, and the regulation issues for developing personalized therapies for cancer and other diseases have been the policy priorities in US and UK. Pharmacogenomics/biomarker-guided drug development capacities in China are weaker than US, Europe and Japan. It is imperative worldwide to strengthen the translational research necessary to validate genomic/clinical correlations so as to move genomic discoveries to practical application. We recommend five priority areas for the strategic development of precision medicine in China, i. e. , increasing public and coordinating with industry investment in basic and translational research on pharmacogenomics/biomarkers, developing genomics-based molecular diagnostics and clinical testing capacities, promoting physician and patient education, and improving the regulation, reimbursement, intellectual property and economics related policy.

Key words precision medicine; policy recommendations; scientometrics; China