



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.11

文章编号: 2095-1264(2025)01-0081-09

药物基因组学在抗肿瘤新药研发中的应用与展望

李 薇, 刘昭前*

(中南大学湘雅医院 临床药理研究所/遗传药理学湖南省重点实验室, 湖南 长沙, 410078)

摘要: 药物基因组学通过识别和鉴定与药物反应相关的基因变异及其作用靶标,为抗肿瘤新药的研发和个体化精准治疗奠定了重要基础。在抗肿瘤药物研发中,全基因组关联研究(GWAS)和全外显子组测序(WES)等技术的应用,为新药靶点的发现提供了关键途径。基于患者基因型的分层分析显著提升了新药临床试验设计的精确性,不仅有助于缩短试验周期、降低研发成本,还能更准确地评估药物的临床效果,从而降低药物开发失败的风险。随着测序技术的不断进步,基于多基因分析的药物基因组学在抗肿瘤药物研发中的作用将日益凸显。然而,如何充分挖掘这些技术的潜力,并加强临床、科研与产业之间的协同合作,仍是药物基因组学在抗肿瘤新药开发中亟待解决的核心问题。

关键词: 药物基因组学; 抗肿瘤新药研发; 基因组学技术; 个体化治疗; 临床试验

中图分类号: R979.1; R-1 **文献标识码:** A

Application and prospect of pharmacogenomics in the development of novel anti-tumor drugs

LI Wei, LIU Zhaoqian*

(Department of Clinical Pharmacology, Hunan Key Laboratory of Pharmacogenetics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410078, Hunan, China)

Abstract: Pharmacogenomics has laid a critical foundation for the development of novel anti-tumor drugs and individualized precision therapy by identifying gene variants and targets related to drug response. In the development of anti-cancer drugs, the application of techniques such as genome-wide association studies and whole exome sequencing has provided important avenues for the identification of new drug targets. Genotypic stratification of patients makes the design of clinical trials of new drugs more accurate, not only shortening trial duration and reducing costs, but also improving the accuracy of clinical efficacy evaluation, thereby reducing the risk of drug development failure. Looking forward to the future, with the continuous progress of sequencing technology, pharmacogenomics based on multi-gene analysis will play an increasingly significant role in anti-tumor drug development. However, how to fully tap the potential of these technologies and strengthen the collaborative cooperation between clinical, scientific research and industry is still the core issue to be solved in the process of pharmacogenomics to help the development of anti-tumor drugs.

Keywords: Pharmacogenomics; Development of novel anti-tumor drugs; Genomic technologies; Individualized treatment; Clinical trial

0 前言

药物基因组学是一门研究个体基因变异如何

影响药物反应的学科,其发展历程可分为三个主要阶段。20世纪50年代,研究人员首次提出个体对药物反应的差异可能与遗传变异相关^[1-5],随后药物代

作者简介:李薇,女,博士研究生,研究方向为肿瘤药理学。

*通信作者:刘昭前,男,博士,教授,研究方向为肿瘤药理学。

谢酶基因多态性的发现与研究^[6-7]为遗传药理学和药物基因组学奠定了基础。随着人类基因组计划的完成和技术的进步,药物基因组学进入快速发展阶段。与遗传药理学相比,药物基因组学将研究范围扩展至整个基因组^[8-9],并更侧重于发现和鉴定影响药物药代动力学和药效学的基因组变异(如修饰药物靶点、扰乱生物通路及改变对药物作用的敏感性)。近十五年来,个体化医疗的兴起进一步推动了药物基因组学在临床中的应用。同时,在新药研发领域,基于基因组学数据的靶点在临床开发中表现出更高的成功率。因此,药物基因组学可更广泛地定义为:利用基因组学技术促进新药发现与开发,同时优化个体患者的药物选择与剂量,以最大限度地提高药物的安全性和有效性。

在过去二十多年中,全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)、全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)、全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)、单细胞测序、CRISPR/Cas9 基因编辑技术及生物信息学与计算基因组学已成为药物基因组学的核心方法和技术。这些技术不仅在学术研究中得到广泛应用,还在制药行业,尤其是抗肿瘤药物的研发中,成为推动新药靶点发现和加速药物开发的重要工具。

癌症是全球健康的重大挑战。2022 年,全球新发癌症病例接近 2 000 万,死亡病例达 970 万;根据人口统计学预测,到 2050 年,全球每年新发癌症病例将增至 3 500 万,亟待开发更有效的治疗手段^[10]。在癌症的发生和发展过程中,可遗传的种系突变和后天获得的体细胞突变均可能显著影响肿瘤细胞对抗肿瘤药物的反应。种系突变通常与家族性癌症的遗传易感性相关,而体细胞突变则是肿瘤细胞基因组不稳定性的重要表现,二者均可通过改变药物靶点或药物代谢途径影响治疗效果。此外,肿瘤细胞的高度异质性和复杂的肿瘤微环境进一步增加了治疗难度,使得基因组学在揭示肿瘤生物学特征和探索个体化治疗方案中的重要性日益凸显。在抗肿瘤药物研发中,研究人员不仅利用种系遗传数据发现潜在的新药靶点,还通过下一代测序(next generation sequencing, NGS)技术深入解析体细胞肿瘤基因组,识别与癌症发生和发展密切相关的驱动基因突变,进而开发针对这些突变的靶向药物。基因组数据在药物研发的其他阶段也发挥重要作用。在临床前研究中,通过分析患者群体中的基因变

异,可精准识别可能受益于特定药物的人群,并减少潜在的不良反应。利用基因组数据优化临床试验设计,通过患者分层和个体化治疗策略,能够提高试验成功率,降低研发成本,缩短新药上市时间,从而加速创新疗法的应用。例如,2021 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的 50 种新药中,三分之二得到了人类遗传学证据的支持,其中大多数为抗肿瘤药物^[11]。

本文将结合具体案例,阐述药物基因组学在抗肿瘤新药研发中的经典应用,并深入探讨该领域的研究进展与未来发展方向。同时,本文还将分析药物基因组学成果向更安全、更有效的药物开发转化所面临的挑战,旨在为抗肿瘤药物研发提供理论参考与实践指导。

1 发现与确证抗肿瘤药物的新靶点

在基因组时代之前,研究人员主要依赖高风险家系中的遗传连锁分析和候选基因研究,成功鉴定出一系列与疾病风险高度相关的种系突变。这些方法在单基因遗传病研究中表现出高效能,部分鉴定出的基因突变甚至在复杂性疾病中成为新药研发的关键突破口。例如,BRCA1 和 BRCA2 种系基因突变通过连锁分析在家族性乳腺癌和卵巢癌中被确定^[12-13],携带 BRCA 突变的肿瘤患者具有特定的 DNA 修复缺陷,因此对同样能阻碍 DNA 修复的 PARP 抑制剂(如奥拉帕利)表现出高度敏感性,推动了 PARP 抑制剂在携带 BRCA 突变肿瘤治疗中的应用^[14]。

然而,这些方法在研究复杂性疾病时仍然存在显著局限性。复杂性疾病通常由多基因与环境因素的相互作用引起,单一基因或通路的研究难以全面揭示其发病机制。相比之下,GWAS 等无偏倚且系统的方法在识别复杂性疾病相关基因变异和生物通路方面具有明显优势。特别是在肿瘤学领域,体细胞突变的临床应用已被广泛接受,并在新药开发中发挥了关键作用。尽管人群中的低频或罕见变异对药物疗效的影响尚未完全明确,但其潜在作用不容忽视。随着 NGS 技术的普及,研究人员能够更便捷地获取这些变异数据,为探索药物反应的个体差异提供有力支持。这种综合基因组学方法为揭示复杂疾病的病因和优化个体化治疗提供了重要工具。例如,2007 年一项大规模 GWAS 研究发现,成纤维细胞生长因子受体 2(fibroblast growth

factor receptor 2, FGFR2) 基因的单核苷酸多态性与乳腺癌发病风险显著相关^[15]。后续研究表明, FGFR2 基因的突变、扩增和重排在多种肿瘤中起到驱动肿瘤生长的关键作用^[16]。这一发现推动了针对 FGFR2 突变的靶向药物开发, 如 2019 年 FDA 批准厄达替尼用于治疗携带 FGFR3 或 FGFR2 突变的局部晚期或转移性膀胱癌成人患者, 尤其是经过铂类化疗后疾病进展及铂类新辅助或辅助化疗 12 个月内复发的患者^[17]。此外, 针对 FGFR2b 的单克隆抗体 bemarituzumab 与化疗药物联用的 III 期临床试验正在进行, 用于治疗携带 FGFR2 扩增或过表达的胃或食管交界处腺癌患者。类似的药物开发案例还包括用于治疗携带 IDH1 突变的急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 和胆管癌的靶向药物艾伏尼布, 其突变首次通过 WES 技术在 AML 患者中被识别^[18]。

尽管 GWAS 是识别表型相关遗传标记的常用工具, 但在药物开发过程中, 对这些标记的解释往

往需要整合多层次的遗传学与功能基因组学数据。单纯依赖 GWAS 结果难以全面捕捉复杂疾病的病因, 因此需结合疾病的分子机制、表型特征及临床知识进行多维度整合分析。这种方法不仅增强了对 GWAS 标记生物学意义的理解, 也为其向潜在药物靶点的转化提供了更有效的途径。

此外, CRISPR/Cas9 敲除技术在抗肿瘤药物靶点筛选中展现出显著优势。例如, 通过基因组规模的 CRISPR/Cas9 敲除文库筛选, Werner 综合征 ATP 依赖性解旋酶 (WRN) 被验证为多种微卫星不稳定 (microsatellite-unstable, MSI) 肿瘤的合成致死靶标^[19-20]。目前, 多种 WRN 抑制剂的研发正在进行, 其抗肿瘤效果已在临床前模型中得到验证^[21-23]。然而, 从靶点发现到新药进入临床试验直至药物上市的过程仍然漫长, 尤其是抗肿瘤药物^[24]。因此, 未来仍需对这些潜在靶点进行深入研究。表 1 总结了近年来通过基因组学策略发现的抗肿瘤药物新靶点及其对应的已上市药物。

表 1 基于基因组学策略发现并成功进行临床开发的抗肿瘤药物新靶点及对应药物

Tab. 1 The novel anti-tumor drug targets and corresponding agents identified and clinically developed through genomic strategies

靶点	基因组学策略	药物名称	原研公司	适应证
FGFR2 ^[15]	GWAS	厄达替尼 ^[17] (erdafitinib)	Janssen Pharmaceutical	用于治疗携带 FGFR3 或 FGFR2 突变的局部晚期或转移性膀胱癌成人患者, 尤其是经过铂类化疗后疾病进展的患者, 以及铂类新辅助或辅助化疗 12 个月内复发的患者
		佩米替尼 ^[25] (pemigatinib)	Incyte	用于治疗曾接受过治疗且无法手术, 同时携带 FGFR2 融合或其他经 FDA 批准检测发现的重排局部晚期或转移性胆管癌成人患者
		福巴替尼 ^[26] (futibatinib)	Taiho Oncology	用于治疗曾接受过治疗、无法手术并携带 FGFR2 融合或其他重排的肝内转移性胆管癌成人患者
IDH1 ^[18]	WES	艾伏尼布 ^[27] (ivosidenib)	Servier Pharmaceuticals	用于治疗携带 IDH1 突变的复发或难治性 AML 成人患者和既往接受过治疗的携带 IDH1 突变的局部晚期或转移性胆管癌成人患者
		奥鲁他尼布 ^[28] (olutasidenib)	Forma Therapeutics	用于治疗经 FDA 批准检测的具有易感 IDH1 突变的复发性或难治性 AML 成人患者
		沃拉西德尼 ^[29] (vorasidenib)	Servier Pharmaceuticals	用于治疗 12 岁以上具有易感 IDH1 或 IDH2 突变的二级星形胶质瘤或少突胶质瘤术后 (包括活检、部分切除或完全切除) 患者
RET ^[30]	WGS	普拉替尼 ^[31] (pralsetinib)	Genentech	用于治疗 RET 融合阳性非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 成人患者和 12 岁以上需系统性治疗且放射性碘难治性晚期或转移性 RET 融合阳性甲状腺癌患者
		塞普替尼 ^[32] (selpercatinib)	Eli Lilly	用于治疗 RET 融合阳性的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者、2 岁以上需全身治疗的晚期或转移性 RET 突变甲状腺髓样癌患者和需系统性治疗且放射性碘难治性晚期或转移性 RET 融合阳性甲状腺癌患者, 以及全身治疗后病情进展或无可替代疗法的局部晚期或转移性 RET 融合阳性实体瘤患者
FGFR1 ^[33]	拷贝数变异分析	佩米替尼 ^[34] (pemigatinib)	Incyte	用于治疗伴 FGFR1 重排的复发性或难治性髓系/淋巴系肿瘤成人患者

2 在临床前研究阶段确定药物受益人群并减少药物不良反应风险

药物基因组学指导的药物开发模式突破了传统的“一种药物适用于所有人”的范式,转而基于个体或特定群体的基因特征来设计和优化药物^[35]。与传统药物研发模式不同,药物基因组学通过分析个体基因组变异,预测患者对药物的反应,从而实现个体化治疗^[36]。药物作用的特异性不仅体现在对分子靶点的精准选择上,还受到个体基因差异对药物有效性和安全性的显著影响。因此,在药物研发的早期阶段,识别与新化学实体(new chemical entities, NCE)药代动力学特征相关的关键蛋白质(如药物代谢酶和药物转运体)及其遗传变异对药代动力学的影响,具有重要的科学意义。例如,靶向药物厄达替尼主要由细胞色素 P450 家族(cytochrome P450, CYP450)中的 CYP2C9 和 CYP3A4 代谢,其中 CYP2C9 对其总清除率的贡献高达 39%。在携带 CYP2C9*2 和 CYP2C9*3 等遗传变异的个体中, CYP2C9 的活性降低,导致厄达替尼的代谢速率下降。模拟研究表明,与 CYP2C9*1/1(野生型)基因型个体相比, CYP2C9*3/*3 基因型患者的厄达替尼暴露量预计增加 50%。因此, CYP2C9*3/*3 基因型患者使用厄达替尼可能导致更高的全身药物浓度和不良反应风险,需加强药物监测。此外,在药效学层面,药物受体或靶点的遗传变异及其对疗效的影响也备受关注。例如,人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)是成熟的抗肿瘤药物靶点,已有多种靶向 HER2 的酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)应用于临床。然而,携带 HER2 外显子 20 插入突变的肿瘤患者对多数 TKIs 不敏感^[37-40]。这主要是由于 HER2 外显子 20 插入突变可引起蛋白空间构象变化,导致药物结合口袋变窄,形成空间位阻,从而限制 TKIs 与靶点的有效结合,降低临床疗效^[41-43]。

为更全面地评估 NCE 的受益人群和潜在不良反应风险,需考虑多基因变异对药物反应的协同影响。多数药物的药代动力学和药效学受多基因多态性调控。例如,编码外排转运体 P-糖蛋白的 ABCB1/MDR1(调节药代动力学)与编码 μ -阿片受体的 OPRM1(调节药效学)的多态性组合可解释吗啡镇痛效果的个体差异。此外, ABCB1/MDR1 和 OPRM1 基因多态性联合分析相较于单一基因多态

性,可显著提高疼痛缓解变异性检测的敏感性^[44-45]。

通过早期识别具有特定遗传变异的亚人群(如药物代谢酶变异、受体变异或疾病相关基因变异),可优化 NCE 的治疗效果和安全性,为精准用药提供科学依据。基因组学数据可为 NCE 的安全性和有效性评估提供支持,帮助研发人员在早期阶段权衡药物的毒性、疗效、疾病严重性及相关遗传变异在人群中的分布频率,从而做出继续开发或终止项目的决策。这种基因驱动的药物开发模式显著提高了药物研发成功率,同时降低了潜在不良反应风险,并确保治疗的个体化效果。

以 WRN 抑制剂的临床前研究为例,该研究针对具有 MSI 特征的肿瘤,利用 CRISPR/Cas9 碱基编辑技术鉴定了对 MSI 肿瘤细胞合成致死关键的 WRN 残基,并验证了 WRN 解旋酶结构域作为主要药物靶点的科学合理性。通过针对该结构域的活性片段库筛选,研究人员获得了两种高选择性共价小分子 WRN 抑制剂。在细胞系和患者来源的肿瘤类器官中,这两种抑制剂相较于此前报道的候选化合物,表现出更强的肿瘤抑制效果和更高的 MSI 选择性^[21]。需要指出的是,尽管分子靶向药物在抗肿瘤治疗中取得了显著进展,但其引发不良反应的机制尚未完全阐明。即使是同一类靶向药物,其不良反应谱也可能存在显著差异^[46-47]。然而,研究表明,药物对作用靶点的选择性越高,其潜在不良反应风险通常越低^[48]。因此,基于药物靶点关键结构域进行小分子活性片段筛选的策略,是一种科学、合理且高效的研究方法。而该研究中的两种小分子 WRN 抑制剂对微卫星稳定肿瘤模型无效,进一步验证了其高选择性和低毒性的特点。此外,研究人员通过整合 WGS 和 WES 技术开展了多组学分析,研究结果表明,TA-二核苷酸重复序列扩增可作为潜在的生物标志物,用于优化 MSI 患者的分层,从而更精准地筛选适合接受 WRN 抑制剂治疗的个体^[21]。

在新药临床前研究阶段,系统性应用药物基因组学理论和方法,深入研究影响药代动力学、药效学及安全性的相关基因及其遗传变异,具有重要的实践意义。通过阐明 NCE 与特定基因及其变异之间的关联,研究人员可在基因层面优化 NCE 设计,并筛选出对特定基因型人群具有最佳治疗效果的候选化合物。这一策略不仅有助于在早期阶段排除药代动力学特性不佳的 NCE,还能显著减少低效、无效或具有潜在毒副作用的化合物进入临床试

验,从而降低新药开发失败的风险。

3 优化新药临床试验设计

在新药临床试验中,基于基因型的分层分析是评估药物有效性和安全性的关键策略。通过对携带与药物疗效或毒性相关基因变异的受试者进行分层,能够更精确地评估药物的临床效果,并为不同基因型的个体制定最优剂量和给药方案。这种基于基因型的个体化治疗策略可显著提高药物治疗的有效性,同时降低不良反应发生率。研究表明,部分药物在未经基因型筛选的总体人群中可能表现出较低的疗效或较高的不良反应发生率,但在特定基因型亚组中可能显示出显著的临床获益。例如,IPASS(Iressa Pan-Asia Study) III 期临床试验结果显示,在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变阳性亚组中,接受吉非替尼治疗的患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著长于接受卡铂-紫杉醇治疗者;而在 EGFR 突变阴性亚组中,接受吉非替尼治疗的患者 PFS 显著短于接受卡铂-紫杉醇治疗者^[49]。这一结果提示,在未进行基因筛选的总体人群中,吉非替尼的治疗效果可能被稀释甚至完全掩盖。这一现象在另一项 III 期临床试验 INTACT 1 (IRESSA NSCLC trial assessing combination treatment) 中得到了进一步验证,由于未考虑生物标志物状态,吉非替尼未能显示出任何显著的治疗效果^[50]。这一现象充分体现了药物基因组学在药物研发中的重要性,未考虑生物标志物状态的“一刀切”临床试验策略,是导致许多 NCE 在临床试验中失败的关键因素之一。

药物研发具有高成本和高风险的双重特征,据统计,将一种药物成功推向市场的平均成本约为 13 亿美元,对于已进入临床试验阶段的新药,若在试验中失败,往往意味着巨额的投资损失^[51]。2014 年发表的一项针对制药行业临床开发成功率的全面调查显示,研究人员通过统计分析 835 家公司的 4 451 种药物和 7 372 个独立临床研发管线,提出了“批准可能性”(likelihood of approval, LOA)这一指标,用于表示进入某一阶段的研发管线最终获得 FDA 批准的概率。既往研究显示,进入 I 期临床试验的所有适应证研发管线的 LOA 为 10.4%;按疾病分类统计后,抗肿瘤药物进入 I 期临床试验的所有适应证研发管线的 LOA 仅为 6.7%(约 1/15),而主适应证研发管线的 LOA 则上升至 13.2%(约 1/8);对于

进入 II 期和 III 期临床试验的抗肿瘤药物主适应证研发管线,其 LOA 分别为 19.1% 和 45.3%,提示即使药物已进入 III 期临床试验,仍有超过半数的药物因疗效不足、毒性过大或不良反应过多而被淘汰^[24]。例如 2024 年 2 月,跨国制药企业吉利德(Gilead)宣布终止 magrolimab 治疗 AML 的 ENHANCE-3 III 期临床试验,原因是 magrolimab 与阿扎胞苷及维奈克拉联合治疗未显示出临床疗效,且增加了受试者的死亡风险^[51]。

利用药物基因组学优化新药临床试验设计可显著提高成功率,降低药物开发失败的风险。在早期临床试验阶段,通过对潜在受试者进行基因组筛选,研究人员能够纳入具有相似基因组生物标志物的个体,从而减少受试群体的异质性,并验证基于特定生物标志物的研究假设。这种策略不仅能够缩短临床试验周期,还可减少所需受试者数量,进而降低研发成本^[52]。例如,在一项针对胃或食管胃结合部腺癌一线治疗的 II 期临床试验中,研究者采用非生物标志物选择性的方式纳入受试者,评估了一种靶向肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)的单克隆抗体(利妥木单抗)联合表柔比星、顺铂和卡培他滨的疗效。同时,通过分析受试者的 MET(HGF 受体)蛋白表达水平和 MET 基因拷贝数,探索了 HGF/MET 通路生物标志物与患者生存率之间的关联,并基于 MET 阳性肿瘤患者更能从利妥木单抗治疗中获益的研究结果,后续 III 期临床试验仅纳入 MET 阳性肿瘤患者。这一策略显著降低了 III 期临床试验的成本,同时避免了 MET 阴性肿瘤患者不必要的药物暴露及其治疗时机的延误^[53-54]。

药物基因组学的另一重要应用在于挽救因疗效不足或不良反应而在传统临床试验中被淘汰的药物。例如,通过识别影响药物疗效的基因变异,可选择性排除携带无效基因变异的个体,从而使药物疗效得以显现。类似地,识别与药物毒性相关的基因突变,有助于制药公司选择特定基因型患者进行试验,进而挽救部分因毒性反应而被淘汰的药物。吉非替尼的开发历程是这一应用的典型案例。作为首个获批用于治疗晚期 NSCLC 的 EGFR-TKI,吉非替尼的研发和临床应用标志着肺癌进入靶向治疗的新时代,极大地改变了该领域的治疗格局,使众多患者受益。然而,吉非替尼的上市过程充满波折。2003 年,两项大规模随机多中心双盲 II 期临床研究——IDEAL 1 和 IDEAL 2 (IRESSA dose evalu-

ation in advanced lung cancer)表明,吉非替尼在铂类化疗失败的晚期 NSCLC 患者中表现出显著的抗肿瘤活性,能够有效延缓疾病进展,且安全性良好^[55-56]。基于这些结果,FDA 于 2003 年 5 月批准吉非替尼作为单药疗法用于晚期 NSCLC 的治疗。然而,2004 年进行的两项大规模 III 期临床试验——INTACT 1 和 INTACT 2 未能证实吉非替尼在联合化疗方案中的临床获益,并得出了阴性结果^[50, 57]。与此同时,多项研究表明,EGFR 基因突变可能是预测吉非替尼疗效的重要标志物^[58-59]。尽管吉非替尼在亚裔及无吸烟史患者中显示出较好的生存优势,但由于在总体人群中未能显著改善生存率,于 2005 年撤出美国市场。直至 2009 年,IPASS III 期临床试验首次明确通过检测患者 EGFR 突变状态进行疗效分组评估,结果显示,携带 EGFR 突变的患者从吉非替尼一线治疗中获益显著^[49]。这一发现确立了 EGFR 突变作为吉非替尼疗效的关键预测因子,并成为其主要受益人群的标志物。该研究不仅挽救了吉非替尼的临床应用,还开创了基因组信息指导优化临床试验的新模式,为抗肿瘤新药的临床研究提供了重要启示。

4 展望与挑战

近年来,生物样本库技术的快速发展使其在某些研究领域逐渐取代了传统的基于患者队列的研究模式。生物样本库在成本、时间投入和样本规模等方面的显著优势,使其在药物基因组学研究中得到广泛应用^[60]。例如,范德比尔特大学的 BioVU 生物样本库在 7 年内收集了超过 179 000 例患者的 DNA 样本。相比之下,采用传统知情同意招募模式构建类似规模的癌症研究队列可能长达 20 年。在队列规模方面,基于 BioVU 的药物基因组学研究中位队列规模为 1 123 人,而美国国立卫生研究院资助的相关研究中位队列规模仅 623 人,前者约为后者的两倍。此外,传统队列研究中每位受试者的年均成本为 478 美元,而基于 BioVU 的研究年均成本仅 96 美元^[61]。然而,基于生物样本库的研究仍存在一些局限性,主要包括编码准确性不足和表型数据收录深度不够等问题,这些缺陷对抗肿瘤药物基因组学研究提出了重大挑战。在当前研究环境下,许多肿瘤相关表型仍需通过传统队列构建方法收集,因此,研究设计应灵活结合两种方法,以充分发挥各自优势。

目前,药物基因组学研究主要集中于 BRCA1、BRCA2 和 CYP2D6 等常见且高效的基因,这些“明星基因”的研究已在乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌等多种肿瘤的治疗中取得显著进展^[62-64]。然而,对于肿瘤这类发病机制复杂且药物效应不稳定的疾病,仅依赖单基因的药物研发难以实现突破性进展。近年来,多基因疾病风险评估在肿瘤风险预测、预后评估及耐药性预测中的广泛应用,凸显了其在药物基因组学中的潜在价值^[65]。尽管多基因分析对数据质量要求较高,但随着测序技术的进步和多组学数据的广泛应用,基于多基因的药物基因组学分析有望在抗肿瘤新药研发中取得更具优势的成果。

我国药物研发面临临床、科研与制药行业之间合作不足的挑战。截至 2021 年 7 月 1 日,我国在所有治疗领域的 2 251 种药物研究中,肿瘤相关药物占比达 55%,但其中仅有 418 种(18.6%)为原创新药(first-in-class, FIC),反映出我国在 FIC 抗肿瘤药物研发方面的显著不足^[66]。临床工作者难以将观察结果有效传递给科研人员,而科研人员也难以获取高质量的临床数据用于研发和验证;同时,我国临床工作者和科研人员更倾向于理论研究,而将理论成果转化为实际应用的案例较少。总体而言,我国抗肿瘤药物研发主要依赖制药行业,科研成果的转化效率相对较低^[67]。这一现状在一定程度上限制了药物基因组学在抗肿瘤药物研发中的充分应用。因此,如何有效整合临床、科研和制药行业的力量,改善我国药物研发的整体环境,为药物基因组学的研究、创新和转化提供更坚实的基础,是当前亟待解决的关键问题。

基因组学研究还面临数据种族多样性不足的问题。对现有 GWAS 数据的评估显示,86.55% 的数据来自欧洲血统样本,亚洲血统样本仅占 11.95%,而非洲血统样本占比仅 0.47%^[68]。种族多样性的缺乏对药物基因组学研究产生了重要影响。例如,针对氟嘧啶类抗肿瘤药物毒性预防的 DPYD 基因筛查主要基于欧洲血统样本的队列数据,由此制定的药物剂量建议可能无法充分适用于非欧洲血统患者,增加其遭受氟嘧啶类药物毒性风险的可能性^[69]。为解决这一问题,全球范围内已启动多个大型研究项目,以提高基因组数据库的种族多样性,包括中国慢性病前瞻性研究数据库(China Kadoorie Biobank, CKB)和中国脑胶质瘤基因组图谱计划(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)等,这些项目的

建立有助于优化基于药物基因组学的药物研发过程,并提高药物在不同种族人群中的适用性。

随着基因组学技术的快速发展,药物基因组学在抗肿瘤药物研发中的应用前景日益广阔。测序技术的进步和成本的降低为基因组学的广泛应用奠定了坚实基础;同时,临床病历的电子化和肿瘤治疗方案的精细化也为基因组学的应用提供了更加准确和详尽的临床数据,为高质量生物样本库的建立提供了有力支持。越来越多的研究表明,基于药物基因组学的抗肿瘤药物研发和用药指导不仅能显著提高肿瘤治疗效果,还可有效减少严重不良反应的发生^[70-71]。尽管药物基因组学仍面临诸多挑战,但其在抗肿瘤药物研发中具有巨大的发展潜力,将药物基因组学作为肿瘤研究和药物开发的基础工具,不仅能充分发挥其在个体化医疗中的优势,还将为抗肿瘤新药的研发注入强劲动力,加速创新药物的临床应用进程。

参考文献

- [1] LEHMANN H, RYAN E. The familial incidence of low pseudocholinesterase level [J]. *Lancet*, 1956, 271(6934): 124. DOI: 10.1016/s0140-6736(56)90869-8.
- [2] ALVING A S, CARSON P E, FLANAGAN C L, et al. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes [J]. *Science*, 1956, 124(3220): 484-485. DOI: 10.1126/science.124.3220.484-a.
- [3] VESELL E S, PAGE J G. Genetic control of drug levels in man: antipyrine [J]. *Science*, 1968, 161(3836): 72-73. DOI: 10.1126/science.161.3836.72.
- [4] HUGHES H B, BIEHL J P, JONES A P, et al. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis [J]. *Am Rev Tuberc*, 1954, 70(2): 266-273. DOI: 10.1164/art.1954.70.2.266.
- [5] EVANS D A, MANLEY K A, MCKUSICK V A. Genetic control of isoniazid metabolism in man [J]. *Br Med J*, 1960, 2(5197): 485-491. DOI: 10.1136/bmj.2.5197.485.
- [6] BLUM M, DEMIERRE A, GRANT D M, et al. Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(12): 5237-5241. DOI: 10.1073/pnas.88.12.5237.
- [7] VATSIS K P, MARTELL K J, WEBER W W. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(14): 6333-6337. DOI: 10.1073/pnas.88.14.6333.
- [8] RODEN D M, MCLEOD H L, RELLING M V, et al. Pharmacogenomics [J]. *Lancet*, 2019, 394(10197): 521-532. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31276-0.
- [9] PIRMOHAMED M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(4): 345-347. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01498.x.
- [10] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [11] OCHOA D, KARIM M, GHOUSAINI M, et al. Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(8): 551. DOI: 10.1038/d41573-022-00120-3.
- [12] MIKI Y, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1* [J]. *Science*, 1994, 266(5182): 66-71. DOI: 10.1126/science.7545954.
- [13] WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2* [J]. *Nature*, 1995, 378(6559): 789-792. DOI: 10.1038/378789a0.
- [14] LORD C J, ASHWORTH A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic [J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152-1158. DOI: 10.1126/science.aam7344.
- [15] EASTON D F, POOLEY K A, DUNNING A M, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci [J]. *Nature*, 2007, 447(7148): 1087-1093. DOI: 10.1038/nature05887.
- [16] HELSTEN T, ELKIN S, ARTHUR E, et al. The FGFR landscape in cancer: analysis of 4, 853 tumors by next-generation sequencing [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 259-267. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3212.
- [17] LORIOT Y, NECCHI A, PARK S H, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 338-348. DOI: 10.1056/NEJMoa1817323.
- [18] MARDIS E R, DING L, DOOLING D J, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1058-1066. DOI: 10.1056/NEJMoa0903840.
- [19] CHAN E M, SHIBUE T, MCFARLAND J M, et al. WRN helicase is a synthetic lethal target in microsatellite unstable cancers [J]. *Nature*, 2019, 568(7753): 551-556. DOI: 10.1038/s41586-019-1102-x.
- [20] BEHAN F M, IORIO F, PICCO G, et al. Prioritization of cancer therapeutic targets using CRISPR-Cas9 screens [J]. *Nature*, 2019, 568(7753): 511-516. DOI: 10.1038/s41586-019-1103-9.
- [21] PICCO G, RAO Y H, SAEDI AAL, et al. Novel WRN helicase inhibitors selectively target microsatellite-unstable cancer cells [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(8): 1457-1475. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0052.
- [22] BALTGALVIS K A, LAMB K N, SYMONS K T, et al. Chemo-proteomic discovery of a covalent allosteric inhibitor of WRN helicase [J]. *Nature*, 2024, 629(8011): 435-442. DOI: 10.1038/s41586-024-07318-y.
- [23] FERRETTI S, HAMON J, DE KANTER R, et al. Discovery of WRN inhibitor HRO761 with synthetic lethality in MSI cancers [J]. *Nature*, 2024, 629(8011): 443-449. DOI: 10.1038/s41586-024-07350-y.
- [24] HAY M, THOMAS D W, CRAIGHEAD J L, et al. Clinical development success rates for investigational drugs [J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(1): 40-51. DOI: 10.1038/nbt.2786.
- [25] PATEL T H, MARCUS L, HORIBA M N, et al. FDA approval summary: pemigatinib for previously treated, unresectable locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or other rearrangement [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29

- (5): 838–842. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–22–2036.
- [26] GOYAL L, MERIC–BERNSTAM F, HOLLEBECQUE A, et al. Futibatinib for *FGFR2*–rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(3): 228–239. DOI: 10.1056/NEJMoa2206834.
- [27] ABOU–ALFA G K, MACARULLA T, JAVLE M M, et al. Ivosidenib in *IDH1*–mutant, chemotherapy–refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 796–807. DOI: 10.1016/S1470–2045(20)30157–1.
- [28] WATTS J M, BAER M R, YANG J, et al. Olutasidenib alone or with azacitidine in *IDH1*–mutated acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome: phase 1 results of a phase 1/2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10(1): e46–e58. DOI: 10.1016/S2352–3026(22)00292–7.
- [29] MELLINGHOFF I K, VAN DEN BENT M J, BLUMENTHAL D T, et al. Vorasidenib in *IDH1*– or *IDH2*–mutant low–grade glioma [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(7): 589–601. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194.
- [30] JU Y S, LEE W C, SHIN J Y, et al. A transforming *KIF5B* and *RET* gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole–genome and transcriptome sequencing [J]. *Genome Res*, 2012, 22(3): 436–445. DOI: 10.1101/gr.133645.111.
- [31] KIM J, BRADFORD D, LARKINS E, et al. FDA approval summary: pralsetinib for the treatment of lung and thyroid cancers with *RET* gene mutations or fusions [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(20): 5452–5456. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–21–0967.
- [32] DUKE E S, BRADFORD D, MARCOVITZ M, et al. FDA approval summary: selpercatinib for the treatment of advanced *RET* fusion–positive solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(18): 3573–3578. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR–23–0459.
- [33] WEISS J, SOS M L, SEIDEL D, et al. Frequent and focal *FGFR1* amplification associates with therapeutically tractable *FGFR1* dependency in squamous cell lung cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(62): 62ra93. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001451.
- [34] SUBBIAH V, BURRIS H A 3rd, KURZROCK R. Revolutionizing cancer drug development: Harnessing the potential of basket trials [J]. *Cancer*, 2024, 130(2): 186–200. DOI: 10.1002/cncr.35085.
- [35] SWEN J J, HUIZINGA T W, GELDERBLOM H, et al. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic [J]. *PLoS Med*, 2007, 4(8): e209. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040209.
- [36] RELING M V, EVANS W E. Pharmacogenomics in the clinic [J]. *Nature*, 2015, 526(7573): 343–350. DOI: 10.1038/nature15817.
- [37] MAZIÈRES J, PETERS S, LEPAGE B, et al. Lung cancer that harbors an *HER2* mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 1997–2003. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.6095.
- [38] COSTA D B, JORGE S E, MORAN J P, et al. Pulse afatinib for *ERBB2* exon 20 insertion–mutated lung adenocarcinomas [J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(6): 918–923. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.02.016.
- [39] MAZIÈRES J, BARLESI F, FILLERON T, et al. Lung cancer patients with *HER2* mutations treated with chemotherapy and *HER2*–targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(2): 281–286. DOI: 10.1093/annonc/mdv573.
- [40] HYMAN D M, PIHA–PAUL S A, WON H, et al. *HER* kinase inhibition in patients with *HER2*– and *HER3*–mutant cancers [J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 189–194. DOI: 10.1038/nature25475.
- [41] ROBICHAUX J P, ELAMIN Y Y, TAN Z, et al. Mechanisms and clinical activity of an *EGFR* and *HER2* exon 20–selective kinase inhibitor in non–small cell lung cancer [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 638–646. DOI: 10.1038/s41591–018–0007–9.
- [42] ROBICHAUX J P, ELAMIN Y Y, VIJAYAN R K, et al. Pan–cancer landscape and analysis of *ERBB2* mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of *T–DM1* activity [J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(4): 444–457.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.09.001.
- [43] CORNELISSEN R, PRELAJ A, SUN S, et al. Poziotinib in treatment–naïve NSCLC harboring *HER2* exon 20 mutations: ZENITH20–4, A multicenter, multicohort, open–label, phase 2 trial (cohort 4) [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(8): 1031–1041. DOI: 10.1016/j.jtho.2023.03.016.
- [44] SIMONA A, SONG W Y, BATES D W, et al. Polygenic risk scores in pharmacogenomics: opportunities and challenges—a mini review [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1217049. DOI: 10.3389/fgene.2023.1217049.
- [45] CAMPA D, GIOIA A, TOMEI A, et al. Association of *ABCB1/MDR1* and *OPRM1* gene polymorphisms with morphine pain relief [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(4): 559–566. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100385.
- [46] LAFARGUE C J, MOLIN G ZDAL, SOOD A K, et al. Exploring and comparing adverse events between *PARP* inhibitors [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): e15–e28. DOI: 10.1016/S1470–2045(18)30786–1.
- [47] SHYAM SUNDER S, SHARMA U C, POKHAREL S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 262. DOI: 10.1038/s41392–023–01469–6.
- [48] PINZI L C, RASTELLI G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4331. DOI: 10.3390/ijms20184331.
- [49] MOK T S, WU Y L, THONGPRASERT S, et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947–957. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699.
- [50] GIACCONE G, HERBST R S, MANEGOLD C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non–small–cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 777–784. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.001.
- [51] WOUTERS O J, MCKEE M, LUYTEN J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009–2018 [J]. *JAMA*, 2020, 323(9): 844–853. DOI: 10.1001/jama.2020.1166.
- [52] HARPER A R, TOPOL E J. Pharmacogenomics in clinical practice and drug development [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(11): 1117–1124. DOI: 10.1038/nbt.2424.

- [53] IVESON T, DONEHOWER R C, DAVIDENKO I, et al. Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophago-gastric junction adenocarcinoma: an open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 1007-1018. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70023-3.
- [54] CatenaCCI D V T, TEBBUTT N C, DAVIDENKO I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1467-1482. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30566-1.
- [55] FUKUOKA M, YANO S, GIACCONE G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected [J]]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2237-2246. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.038.
- [56] KRIS M G, NATALE R B, HERBST R S, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2003, 290(16): 2149-2158. DOI: 10.1001/jama.290.16.2149.
- [57] HERBST R S, GIACCONE G, SCHILLER J H, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 785-794. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.215.
- [58] GUILLERMO PAEZ J, JÄNNE P A, LEE J C, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-1500. DOI: 10.1126/science.1099314.
- [59] LYNCH T J, BELL D W, SORDELLA R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139. DOI: 10.1056/NEJMoa040938.
- [60] PIRMOHAMED M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives [J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(6): 350-362. DOI: 10.1038/s41576-022-00572-8.
- [61] BOWTON E, FIELD J R, WANG S, et al. Biobanks and electronic medical records: enabling cost-effective research [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(234): 234cm3. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008604.
- [62] KAUR S D, CHELLAPPAN D K, ALJABALI A A, et al. Recent advances in cancer therapy using PARP inhibitors [J]. *Med Oncol*, 2022, 39(12): 241. DOI: 10.1007/s12032-022-01840-7.
- [63] GOETZ M P, SANGKUH K, GUCHELAAR H J, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and tamoxifen therapy [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(5): 770-777. DOI: 10.1002/cpt.1007.
- [64] BABENKO A P, POLAK M, CAVÉ H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(5): 456-466. DOI: 10.1056/NEJMoa055068.
- [65] KULLO I J, LEWIS C M, INOUE M, et al. Polygenic scores in biomedical research [J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(9): 524-532. DOI: 10.1038/s41576-022-00470-z.
- [66] LI G Q, LIU Y, HU H X, et al. Evolution of innovative drug R&D in China [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(8): 553-554. DOI: 10.1038/d41573-022-00058-6.
- [67] LI G Q, QIN Y H, XIE C C, et al. Trends in oncology drug innovation in China [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(1): 15-16. DOI: 10.1038/d41573-020-00195-w.
- [68] MILLS M C, RAHAL C. The GWAS Diversity Monitor tracks diversity by disease in real time [J]. *Nat Genet*, 2020, 52(3): 242-243. DOI: 10.1038/s41588-020-0580-y.
- [69] HENRICKS L M, LUNENBURG C A T C, DE MAN F M, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1459-1467. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30686-7.
- [70] VAN DER WOUDE C H, CAMBON-THOMSEN A, CECCHIN E, et al. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(3): 341-358. DOI: 10.1002/cpt.602.
- [71] RASHKIN S R, CHUA K C, HO C, et al. A pharmacogenetic prediction model of progression-free survival in breast cancer using genome-wide genotyping data from CALGB 40502 (alliance) [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(3): 738-745. DOI: 10.1002/cpt.1241.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 李薇, 刘昭前. 药物基因组学在抗肿瘤新药研发中的应用与展望 [J]. *肿瘤药学*, 2025, 15(1): 81-89. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.11.

Cite this article as: LI Wei, LIU Zhaoqian. Application and prospect of pharmacogenomics in the development of novel anti-tumor drugs [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(1): 81-89. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.11.