

# 生物样本库——个体化医学的基础

赵晓航, 钱阳明

**[摘要]** 第四届中美临床和转化医学国际论坛(The 4th Sino-American Symposium on Clinical and Translational Medicine)于2013年6月22-23日在中国北京成功举办。期间,就生物样本库建立与个体化医学的研究进展对来自美国的Vicki Seyfert-Margolis博士和Trang Gisler女士进行了专题访谈。综合新世纪转化医学中生物样本库建设与个体化医学的关系,就新世纪医学发展方向、建高质量特色样本库、生物标志发现与验证、产业化加速转化研究等方面逐一阐述。

**[关键词]** 个体化医学;生物样本库;生物标志物;精确医学

**[中图分类号]** R197.38 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-3097(2014)02-0069-06

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2014.02.002

## Biobank -- the foundation of personalized medicine

ZHAO Xiaohang, QIAN Yangming

(Navy General Hospital, Beijing 100048, China)

**[Abstract]** In the 4th Sino-American Symposium on clinical and translational medicine, we have talked about biobank foundation and related research progress in personalized medicine with two experts Dr. Vicki Seyfert-Margolis and Ms. Trang Gisler who came from US Food and Drug Administration. This article summarized the relationship between the biobank foundation and personalized medicine in the new century. For future direction in translational research, building the specific high quality biobank, biomarker discovery and validation, and industrial acceleration are also reviewed.

**[Key words]** Personalized medicine; Biobank; Biomarker; Precision medicine

随着生命科学的进步,新世纪的医学正在发生许多变革,一种新型的医学研究和医疗服务模式——个体化医学(personalized medicine)正悄然兴起。

### 1 新世纪医学发展方向

近20年来生命科学高通量技术、计算机数据分析和处理能力的迅速发展,使科学家对人体各个系统的分析和认识能力达到了前所未有的高速度和高精度。基于特定生物样本的多种组学(omics)研究,尤其是基因组(genome)、表观基因组(epigenome)、转录组(transcriptome)、蛋白质组(proteome)、代谢组(metabolome)以及生物信息学的迅猛发展,医学研究正从不同系统更精细地揭示着疾病的分子机制。这些海量数据,可以全方位地构建个体疾病分子特征,将改变基于症状的传统疾病诊疗模式,而代之以“4P”,即前瞻性预测(predictive)、预防性(preventive)、个体化(personalized)、参与(participatory)的个体化医学或精确医学(precision medicine)模式的发展<sup>[1-4]</sup>。

传统的疾病诊治模式主要是基于疾病晚期或终末阶段的临床症状,而忽视临床前疾病的生物学表型和危险因素,患者就医时多为病程的中晚期,难以做到早期诊断;对疾病的定义和描述多以临床症状为主,尤其是那些多种疾病共有的临床症状,缺乏对疾病分子机制的区别;治疗多以简单的方式治疗多种复杂的疾病,而患者更是被动地接受治疗(表1),因而存在一定局限性。转化医学的核心是寻找和筛选各种分子靶标,用于疾病预测、早期干预,根据疾病发生发展有关的遗传背景及相关因素,设计个体化治疗方案,促进患者的主动参与和新药的开发。

表1 21世纪个体化和精确医学的特点

20世纪医疗	精确医学
关注临床症状和对疾病的治疗	具有前瞻性和预见性,关注疾病的高危因素、早期诊断和生物学进程
基于形态和病理学分析的疾病诊断	基于病理学分析、分子特征和生物学进程的疾病诊断,注重个体化
治疗花费高、耗时和成功率低	基于循证医学证据治疗并对疗效持续评估
基础研究、临床前试验和临床治疗之间缺乏系统联系	从基础到临床之间形成紧密连接

**[基金项目]** “十二五”国家高技术发展计划(863计划)资助(2013AA041201,2012AA020206)

**[作者单位]** 100048 北京,海军总医院(赵晓航,钱阳明)

## 2 建高质量特色样本库

具有完整临床信息的高质量生物样本是 21 世纪个体化医疗时代的关键,是系统研究多种生命组学的基础<sup>[5]</sup>。首先,生物样本库必须具有高质量,只有高质量和信息完整的样本才能用于高精度组学分析。为此,美国国家癌症研究所生物资源和生物样本研究办公室(Office of Biorepositories and Biospecimen Research, OBBR)和国际生物和环境样本库协会(International Society for Biological and Environmental Repositories, ISBER)制定了《生物样本库最佳实践》的国际标准,从样本采集、处理、保存、检索与分发,以及伦理和相关临床与个人信息数据库等全过程建立了技术规范<sup>[6-10]</sup>;美国病理学会对从事样本库建立和商业化经营者建立了生物资源认证程序<sup>[11]</sup>。只有经过认证的样本库才有可能提供高质量的生物样本,只有使用符合国际规范的高质量样本,研究成果才能在高级别专业学术期刊发表,所研究的标志物、新药和疫苗才有可能通过美国食品和

药品管理局认证<sup>[5,12]</sup>。

其次,生物样本库的建立和维护非常耗费人力和财力。因而,在建设之前要反复论证,要有明确和清晰的研究目的,根据所能支付的财力来设置采集样本的类型、规模,以及样本库建设和维护的软硬件设施。全世界每年要采集、处理、保存和分析数以百万计的生物样本,这是一笔巨大的开支。比如,粗略估算美国国家癌症研究所 2004 年度仅研究院内部(不包括全国)的基础研究涉及的生物样本花费就高达 5 000 万美元<sup>[5]</sup>。目前有不少在建和已建的“生物样本库”研究目的并非十分清楚,人们只是先建了再说,这样是非常低效的,甚至是一种浪费。虽然收集大量的数据不是一朝一夕的事情,但是随着样本库中志愿者的信息不断增多,在研究疾病相关原因时就能得到更多的数据。以国内外一些已经建立并运行良好的生物样本库为范例(表 2),筹划建立研究目标明确、特色明显、规模适度的高质量生物样本库。

表 2 国内外主要生物样本库及其特点

名称	特点	参考文献
英国生物样本库(UK Biobank)	建于 1999 年,为大型前瞻性人类遗传队列研究生物样本库。主要针对心脏病、癌症、糖尿病和阿尔茨海默病等中老年疾病危险因素调查,采集 40~69 岁普通人群血液和尿液样本,及其遗传数据和生活方式等医疗信息,研究遗传和环境的复杂互作与疾病风险	[13-15]
丹麦国家生物样本库(Danish National Biobank)	建于 2012 年,是世界上最大的生物样本库之一。拥有超过 1 500 万份生物样本,具有完整的人口信息并与国家医疗系统联网	[16]
美国癌症研究所生物样本库(OBBR)	建于 2005 年,为肿瘤组织样本库。建立样本采集、处理、保存、检索与分发,以及伦理和相关临床与个人信息数据库等全过程的技术规范	[5-6]
国际生物和环境样本库协会(ISBER)	建于 1999 年,含动物标本库、环境资源库、人体样本库、微生物菌种库、博物馆资源库、植物/种子库等不同类型的生物资源库	[7]
日本生物样本库(Biobank Japan)	采集患者组织样本、普通人血液和尿样本及其临床信息,用于常见疾病和药物研究	[17-18]
美国精确生物服务	建于 1994 年,为美国国立卫生研究院提供生物样本库服务	[19]
中国天津协和干细胞库	经国家卫生部验收的脐带血造血干细胞库	[20]
全美癌症研究基金会天津医科大学肿瘤医院肿瘤组织库	建于 2003 年,具有国际化的肿瘤组织库,用于开展新的肿瘤分类、诊断和预后标准,开发肿瘤早期检测实验技术和新型治疗策略等研究	[21]
中国普通微生物菌种保藏管理中心	建于 1979 年,中国专利生物材料和各类微生物资源国家级保藏中心	[22]
中国海洋微生物菌种保藏管理中心	建于 2004 年,负责中国海洋微生物菌种资源收集、整理、鉴定、保藏、供应与国际交流	[23]
生物芯片上海国家工程研究中心生物样本库	建于 2003 年,人体组织样本库和构建组织芯片	[24]
中国海军特勤人员生物样本库	建于 2008 年,采集特勤人员作业相关生物样本及其相关信息,为特勤人员健康维护和提高作业能力积累科学数据	[25]

2.1 英国生物样本库(UK Biobank) 在建设之初经过近 7 年的反复论证和筹划,由英国卫生部、医学研究委员会、苏格兰政府和威康信托基金(Wellcome Trust)的医疗慈善机构资助建立,主要针对心脏病、癌症、糖尿病和阿尔茨海默病等中老年疾病危险因素调查,于 2007—2010 年间总投资 1 亿 1 500 万美元,募集约占英国总人口的 1% 的年龄在 40~69 岁的志愿者,采集志愿者的血样和尿样,并跟踪记录他们余年中医疗档案的健康资料,用以研究遗传和环境的复杂互作与疾病风险,是目前世界上规模最大的前瞻性人类遗传队列研究生物样本库。对经过伦

理委员会和政府理事会批准通过的英国和世界范围内的研究人员开放,提供研究所需的生物材料和信息。自 1999 年成立至 2010 年底已有 50 万人共 1 500 万份血液和尿液样本入库<sup>[13-15]</sup>。

2.2 丹麦国家生物样本库 是全球最大的生物样本库之一,含有超过 1 500 万份的生物样本,收集和储存有一个多世纪以来丹麦人的生物样本,是“丹麦医学研究的金矿”。仅有 500 多万人口的丹麦,具有完备的人口登记制度和医疗体制,每个丹麦居民都拥有一个唯一的人口编码,并将个人社会保险、生老病死等信息与之关联。从出生到每次定期体检

和就医,患者在医院就诊的每一个环节,包括用药信息等都被准确、及时地输入全国医疗系统网,与此同时采集包括组织、全血、血浆、血清、DNA等生物样本。丹麦全国每天汇总到国家生物样本库的新增病理样本约有1 000份,对标本试验和分析过程产生的数据和与标本有关的信息,如人口统计学信息等都会输入到系统中,构成一种独特的生物资源<sup>[16]</sup>。

**2.3 日本生物样本库** 日本于2003年计划用5年时间,投资1亿8 000万美元募集30万例癌症、糖尿病、类风湿性关节炎和其他常见疾病患者和健康个体,采集血液、尿液和组织样本,及其个人临床信息,通过对遗传物质的高通量基因分型,研究遗传变异与疾病和药物作用的相关性,希望找到主要疾病的发病机制和有效治疗方法,促进新药和新医疗方法的开发。基于该生物样本库,2012年分别探讨了前列腺癌、雌激素依赖性肿瘤、T细胞白血病淋巴瘤1A、系统性红斑狼疮、川崎病、甲状腺功能亢进症性低钾型周期性麻痹、结核病、精神分裂症和克罗恩病等疾病的遗传变异及其发病机制<sup>[17-18]</sup>。

**2.4 中国各具特色的生物样本库** 中国近年也陆续建立了各具特色的生物样本库,例如天津协和干细胞库、全美癌症研究基金会天津医科大学肿瘤医院肿瘤组织库、中国普通微生物菌种保藏管理中心、中国海洋微生物菌种保藏管理中心、生物芯片上海国家工程研究中心生物样本库和中国海军特勤人员生物样本库等。其中,全美癌症研究基金会天津医科大学肿瘤医院肿瘤组织库成立于2003年,是全美癌症研究基金会与天津医科大学肿瘤医院在中国共同建立的第一家肿瘤组织库。目前,该组织库已形成了具有国际化的肿瘤组织存储信息系统,采集附有全部临床数据的组织标本。由全美癌症研究基金会投资100万美元作为研究经费,合作开展细胞生物学、分子生物学、遗传学、基因组学和蛋白组学等研究,旨在建立世界一流癌症分子诊断基地,筛选新的抗癌药物,开发癌症早期诊断方法,建立新型抗癌药物的临床前实验基地等<sup>[21]</sup>。

总之,生物样本库建设需要经过详细论证,具有明确的科学研究目标,由政府、民间和企业共同资助,全民参与的高质量的特色生物样本库才能可持续,是“医学研究的金矿”和21世纪个体化医学的基础。

### 3 生物标志发现与验证

2013年是人类基因组计划完成10周年。通过这个国际合作项目,科学家们认识了由4种核苷酸——腺嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶和鸟嘌呤组成的基因结构,确定了人类基因组中约2.5万个编码基因。

此后,生命科学研究进入了功能基因组时代,通过各种组学研究揭示基因调控机制和诠释基因功能。与此同时,随着人类对自身健康和疾病状态分子机制的认识,医学研究和医疗保健进入了个体化医学时代。所谓“个性化医疗”的设想就是在临床疾病诊治过程中,根据患者遗传分子信息作出个性化的诊断和治疗决定,提高医疗服务的水平。患者遗传分子信息包含着同一种疾病群体中个体间的差异,可预测不同个体对药物治疗的反应,前瞻性地指导治疗,避免失误。认识疾病生物学机制依赖于高质量生物样本及其个体临床信息,那些含有遗传分子信息的生物样本,如组织或血液是个体化医学和转化研究的基础。生物样本和生物资源在个体化医学中具有至关重要的作用,正如2009年3月*TIME*把生物样本库建设比喻为“正在改变世界的10大想法”<sup>[26]</sup>。

基于患者临床生物样本的高通量分子遗传学和疾病分子谱的分析,有望克服传统疾病诊治的缺陷,实现基于个体化诊断的精确治疗。例如,几年前对年轻不吸烟女性进展期非小细胞肺癌的治疗手段十分有限,通常仅有10%的患者对治疗有效,治疗获益率不高还伴有严重的不良反应。近年,通过对肿瘤组织样本进行多基因变异的分子分型,同时检测几千个疾病相关分子,获得疾病的分子分型(molecular signatures),可以预测患者对抗肿瘤靶点药物的疗效,使患者从个体化诊断和治疗中获益<sup>[3]</sup>。未来医学保健趋向是基于个体高质量生物样本和信息基础上的,依据整合多种组学数据和遗传易感性,以及他/她实时生理状态的个体遗传分子特征谱的精确医疗保健之路。

在疾病基因组学研究中,随着高通量基因分型技术的发展,以单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)和拷贝数变异为基础的全基因组关联分析(genome-wide association studies, GWAS)已广泛用于多种复杂疾病的遗传学研究,成为确定遗传变异的常规方法。在过去的5年中,世界上开展了针对700余种人类疾病或性状相关的约1 500项GWAS研究,发现了近8 000多个疾病相关的基因变异。SNPs在许多家族遗传病和多基因复杂疾病中的重要作用已被大量的GWAS研究所证明。在普通人群中确定了与多种复杂疾病相关的遗传表型,包括高血压、脂类代谢疾病、2型糖尿病、肿瘤(如肺癌,特别是非小细胞肺癌、前列腺癌和胰腺癌)、帕金森病、风湿性关节炎等疾病相关位点和候选基因<sup>[27-30]</sup>;同时,开发不良反应小、疗效高的药物,有必要对服药个体进行基因分析,确认药物作用的最适合体和最佳剂量。以“4P”医学为特点的

系统药理学是一门新兴的学科领域<sup>[31]</sup>。如能根据个体分子分型开发出不易出现不良反应的药物,不仅能减轻患者的痛苦,还能削减因过量用药而浪费的医疗成本。通过在大规模生物样本库中的验证,日本科学家在2012年就研究了多种药物的人群代谢差异,涉及紫杉醇诱导的感官周围神经病变、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、人类白细胞抗原-A\*31位点基因、新型支气管扩张药 SPATS2L、三苯氧胺、干扰素、细胞色素 P450 4F2 p. V433M 位点基因、盐酸坦索罗辛等药物代谢分子分型等<sup>[17-18]</sup>。

今天,越来越多的临床医生和病理学家正在运用高通量组学技术分析疾病的分子变化。高通量组学分析技术革命促进了对疾病机制的认识,通过基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学分析,将会加速分子诊断和个体化治疗等医疗保健方式的转变,大大推进生物标志分子的发现和验证进程。

#### 4 产业化加速转化研究

伴随新医学模式的出现,在下一代医学研究中,无论生物医学产业界、学术研究机构和政府机构对高质量生物样本的需求将越来越大,一种专门提供规模化的、专业化的生物样本库辅助设计、运行和日常管理的商业化服务应运而生,并迅速形成了可观的市场规模,包括样本库建立辅助设计与咨询、样本的运输、样本库的冷链系统、样本采集与保存的耗材、样本信息数据采集系统与大容量数据库等。据法国生物梅里埃(Biomerieux)2012年世界生物标志物大会报告,生物标志物驱动的临床试验启动项目逐年增加,从2009年不足10项到2011年50多项。世界对生物材料的需求超过了供给,用于生物标志物分子研究的生物样本供不应求<sup>[32]</sup>。据英国 Visiongain 公司预测 2010—2025 年生物材料的销售额将从 2009 年的 84 亿美元增加到 2014 年的 258.3 亿美元,而且增加的份额主要是商业用途<sup>[33]</sup>。生物样本及其相关产业具有巨大的市场前景,服务性企业有助于高质量生物样本库建设。

个体化医疗依赖特异性强、敏感性好、检测方便的生物标志物。全球医疗健康系统每年要花数十亿美元用于研发个体化医疗相关的生物标志,大量候选疾病生物标志分子需要通过基于高质量生物样本的验证,才能最终从实验室走向临床应用;同时,生物样本库必须符合国际专业标准并通过相应的质控认证。在生物标志从实验室研发到成为产品的过程中,需要通过符合美国食品和药品管理局要求的临床前和临床试验验证。因而,具有完整个体健康和医疗信息的高质量生物样本库是成败的关键。位于美国马里兰州,有近40年样本库建立经验的“精确

生物服务”公司(Precision Bioservices 公司)成立于1974年,最初仅为美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)的相关产品供应商,1979年开始为NIH提供生物样本储存和细胞保藏服务,2002年将工作范围扩大到其他NIH合作者及产业委托人<sup>[19]</sup>。其参与国际 ISBER 标准制定,按照生物样本库的 ISBER 标准建设和维护,通过了美国病理学会生物资源认证程序,达到业界最高的产业化标准。其集研发和商业服务为一体,在生物资源保藏、生物样本库建设与咨询和生物实验室服务等方面处于领先地位,致力于帮助客户开展从临床前直到临床试验终点的规范临床试验;辅助有关自身免疫病、衰老、感染、肿瘤、心血管和血液疾病等大型临床研究,以及新药和疫苗的研发,提升市场转化速度。

为了减少再住院的成本,针对出院患者及其家庭的商业化信息采集和咨询服务正悄然兴起。例如,“我自己的医疗信息”(MyOwnMed™)就是致力于改变以供应商为中心的医疗保健系统,整合最新的医学研究和计算机信息处理技术,建立一种以患者为中心的出院患者服药和健康管理的医疗日记。将患者定义为健康共同管理者,通过手机操作帮助患者提高持续服药,降低再住院率,改善健康,减少医疗保健费用,开展个体化治疗。

我国上海,在政府和企业共同资助下,联合多家高校、研究机构和医院,在生物芯片上海国家工程研究中心建立了符合国际规范的组织库和组织芯片库。总投资近3000万元(人民币),建立了大规模、高质量、临床病理资料完备的肿瘤生物样本库,拥有国际水准的组织样本收集、运输、贮存的标准化流程,质量控制体系,安全监控系统与信息化管理系统;建立了大量诊断标记物、药物靶点快速筛选/验证的高通量组织芯片产品;开发了近300多种不同密度、不同类型的组织芯片产品,促进了生物标志分子和新药的研发<sup>[24]</sup>。

总之,面对21世纪新的医学变革,全球生物样本资源库建设迅速发展。我国是个多民族的大国,医疗保健市场和卫生经济学负担较大。与世界发达国家相比,我国的生物样本库建设起步并不算晚,但规模、质量、共享和全民参与程度还相对落后,来自政府、民间、企业的投资和捐助也远远不能与发达国家相比,由此不同程度地影响着我国具有自主知识产权的疾病分子标志、疫苗和药物研发。需要从长计议,不断学习国际上成功范例的经验,遵循国际标准和伦理规范,选择中国特色人群和高发疾病,建立和完善基于我国人群的高质量生物样本库,为21世纪个体化医学打下坚实的基础。

## 访谈人物简介



Vicki Seyfert-Margolis 博士,前美国食品和药品管理局科学与创新监管办公室主任,科技创新政策和个体化医学、生物数据和信息管理高级顾问;曾任免疫耐受网络项目首席科学家,参与发展和管理 20 多个大型生物科学仪器中心、25 个生物标志分子的 II 期临床实验研究;现为 MyOwnMed 创始人和首席执行官,以及 Precision for Medicine 的科学和战略主管。



Trang Gisler 硕士, MyOwnMed 副总裁,前美国食品和药品管理局专家,为经过认证的项目管理和临床研究专业人员,参与国际生物和环境样本库协会关于生物样本库的标准制定、生物样本库的最佳实践认证和转化医学研究。

## 【参考文献】

- [1] Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(3): 184-187.
- [2] Chen R, Snyder M. Promise of personalized omics to precision medicine[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2013, 5(1): 73-82.
- [3] Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine[J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 489-491.
- [4] Roychowdhury S, Chinnaiyan AM. Advancing precision medicine for prostate cancer through genomics[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(15): 1866-1873.
- [5] Vaught J, Rogers J, Myers K, et al. An NCI perspective on creating sustainable biospecimen resources [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2011, 2011(42): 1-7.
- [6] BBRB. Innovative and Applied Emerging Technologies in Biospecimen Science [EB/OL]. [2013-08-01]. <http://biospecimens.cancer.gov/aaBackup/researchnetwork/fo/imat.asp>.
- [7] ISBER. 2012 best practices for repositories: collection, storage, retrieval, and distribution of biological materials for research International Society for Biological and Environmental Repositories; third edition [EB/OL]. [2013-08-01]. <http://c.yimdn.com/sites/www.isber.org/resource/resmgr/Files/2012ISBERBestPractices3rdedi.pdf>.
- [8] National Cancer Institute. NCI best practices for biospecimen resources [EB/OL]. [2011-03-16]. <http://biospecimens.cancer.gov/bestpractices/>.
- [9] International Society for Biological and Environmental Repositories. 2012 best practices for repositories: collection, storage, retrieval, and distribution of biological materials for research [J]. Biopreserv Biobank, 2012, 10(2): 79-161.
- [10] 国际生物和环境样本库协会 (ISBER). 生物样本库最佳实践 2012 科研用生物资源的采集、贮存、检索及分发 [J]. 中国医药生物技术, 2012, 7(增刊): 2-56.
- [11] The College of American Pathologists. Biorepository accreditation program (BAP) accreditation cycle [EB/OL]. [2013-08-02]. [http://www.cap.org/apps/docs/laboratory\\_accreditation/lap\\_info/three-year\\_accreditation\\_cycle.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/lap_info/three-year_accreditation_cycle.pdf).
- [12] Betsou F, Barnes R, Burke T, et al. Human biospecimen research: experimental protocol and quality control tools [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(4): 1017-1025.
- [13] UK Biobank. About UK Biobank [EB/OL]. [2013-08-02]. <http://www.ukbiobank.ac.uk/about-biobank-uk/>.
- [14] Kaiser J. UK Biobank taking deposits [J]. Science, 2006, 311(5767): 1535.
- [15] Collins R. What makes UK Biobank special? [J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1173-1174.
- [16] Danish National Biobank. About the biobank [EB/OL]. [2013-08-01]. <http://www.biobankdenmark.dk/About%20the%20Biobank.aspx>.
- [17] Japan Biobank [EB/OL]. [2013-08-02]. <http://www.biobankjp.org/>.
- [18] Triendl R. Japan launches controversial Biobank project [J]. Nat Med, 2003, 9(8): 982.
- [19] Precision for Medicine. Our vision: precision medicine for more people [EB/OL]. [2013-07-29]. <http://precisionformedicine.com/about/mission/>.
- [20] 协和干细胞基因工程有限公司. 协和简介 [EB/OL]. [2013-07-29]. <http://www.chinastemcell.com/about-xiehe.html>.
- [21] 天津医科大学附属肿瘤医院. 中美合作三年建设国内最先进的肿瘤组织库在津建成 [EB/OL]. (2008-08-25) [2013-08-01]. <http://www.tjmuch.com/system/2013/01/10/011124857.shtml>.

- [11] Foote KM, Mortlock AA, Heron NM, et al. Synthesis and SAR of 1-acetanilide-4-aminopyrazole-substituted quinazolines: selective inhibitors of Aurora B kinase with potent anti-tumor activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(6): 1904-1909.
- [12] Barr AR, Gergely F. Aurora-A: the maker and breaker of spindle poles [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt17): 2987-2996.
- [13] Manfredi MG, Ecsedy JA, Meetze KA, et al. Antitumor activity of MLN8054, an orally active small-molecule inhibitor of Aurora A kinase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(10): 4106-4111.
- [14] Qi W, Cooke LS, Liu X, et al. Aurora inhibitor MLN8237 in combination with docetaxel enhances apoptosis and anti-tumor activity in mantle cell lymphoma [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2011, 81(7): 881-890.
- [15] Wang S, Midgley CA, Scaërou F, et al. Discovery of N-phenyl-4-(thiazol-5-yl) pyrimidin-2-amine aurora kinase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(11): 4367-4378.
- [16] Aliagas-Martin I, Burdick D, Corson L, et al. A class of 2,4-bisanilinopyrimidine Aurora A inhibitors with unusually high selectivity against Aurora B [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(10): 3300-3307.
- [17] Prime ME, Courtney SM, Brookfield FA, et al. Phthalazine pyrazoles as potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of Aurora-A kinase [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(1): 312-319.
- [18] Tyler RK, Shpiro N, Marquez R, et al. VX-680 inhibits Aurora A and Aurora B kinase activity in human cells [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(22): 2846-2854.
- [19] Li M, Jung A, Ganswindt U, et al. Aurora kinase inhibitor ZM447439 induces apoptosis via mitochondrial pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(2): 122-129.
- [20] Arpinelli P, Ceruti R, Giorgini ML, et al. PHA-739358, a potent inhibitor of Aurora kinases with a selective target inhibition profile relevant to cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(12 Pt 1): 3158-3168.
- [21] Arbitrario JP, Belmont BJ, Evanchik MJ, et al. SNS-314, a pan-Aurora kinase inhibitor, shows potent antitumor activity and dosing flexibility in vivo [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65(4): 707-717.
- [22] Kimura S. AT-9283, a small-molecule multi-targeted kinase inhibitor for the potential treatment of cancer [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2010, 11(12): 1442-1449.
- [23] Cee VJ, Schenkel LB, Hodous BL, et al. Discovery of a potent, selective, and orally bioavailable pyridinyl-pyrimidine phthalazine aurora kinase inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(17): 6368-6377.
- [24] 彭文, 张小猛, 张仓, 等. 靶向非活性激酶 DFG-out 变构结合位点的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2012, 1(8): 890-894.

(收稿日期: 2014-02-25 本文编辑: 冯 博)

(上接第 73 页)

- [22] 中国普通微生物菌种保藏管理中心. 中心介绍 [EB/OL]. [2013-07-25]. <http://www.cgmcc.net/index.php/Index/introduction>.
- [23] 中国海洋微生物菌种保藏管理中心. 中心介绍 [EB/OL]. [2013-07-25]. <http://www.mccc.org.cn/about.asp>.
- [24] 上海芯超生物科技有限公司. 公司介绍 [EB/OL]. [2013-07-25]. <http://superchip.biogo.net/introduce/>.
- [25] 安怀杰, 朱智明, 赵晓航. 海军特勤人员生物样本库的建立与功能思考 [J]. *转化医学杂志*, 2012, 1(3): 180-182.
- [26] Park A. Ten ideas changing the world right now [J]. *Time*, 2009, 173(11): 63.
- [27] Genome-wide association studies (GWAS). Genome-wide association Studies (GWAS) NIH points to consider [EB/OL]. [2008-08-22]. [http://gwas.nih.gov/pdf/PTC\\_for\\_IRBs\\_and\\_Institutions\\_revised5-31-11.pdf](http://gwas.nih.gov/pdf/PTC_for_IRBs_and_Institutions_revised5-31-11.pdf).
- [28] 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Altshuler D, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing [J]. *Nature*, 2010, 467(7319): 1061-1073.
- [29] International HapMap Consortium, Frazer KA, Ballinger DG, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs [J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 851-861.
- [30] Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(23): 9362-9367.
- [31] Jenkins SL, Ma'ayan A. Systems pharmacology meets predictive, preventive, personalized and participatory medicine [J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14(2): 119-122.
- [32] bioMérieux. Notre société [EB/OL]. [2013-07-25]. [http://www.biomerieux.fr/servlet/srt/bio/france/dynPage?node=Notre\\_societe](http://www.biomerieux.fr/servlet/srt/bio/france/dynPage?node=Notre_societe).
- [33] Visiongain [EB/OL]. [2013-08-01]. <http://www.visiongain.com/>.

(收稿日期: 2013-08-12 本文编辑: 徐海琴)