中图分类号：R95　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)11－0001－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.11.001

科研驱动的精准临床药学服务闭环模式用于阿尔茨海默病的实践效果*

卢　进，程晓娟，王红梅，王修哲，张东梅，周苗苗，王　婧，傅　瑶，杨全军，张剑萍，郭　澄△

（上海交通大学医学院附属第六人民医院，上海　200233）

摘要：目的　为阿尔茨海默病患者提供更精准的药物治疗方案。**方法**　依托上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科与神经内科合作的科研与临床实践平台，整合中美两国的前沿研究成果，围绕阿尔茨海默病患者的个体化药物治疗，构建从临床问题发现、实验室研究到临床应用的闭环体系，以优化多奈哌齐等现有治疗方案的精准用药。**结果**　建立了阿尔茨海默病精准药学服务的基础研究－临床研究－临床成果转化闭环模式，实现了科研成果向临床的有效转化，提升了多奈哌齐等药物个体化用药的精准性，提升了患者的治疗效果，并为新药研发和优化治疗策略提供了参考。**结论**　该精准临床药学服务闭环模式为阿尔茨海默病患者的个体化药物治疗提供了重要参考，不仅提升了临床治疗效果，还推动了精准药学服务体系的构建，促进了阿尔茨海默病的个体化治疗与药学创新实践。

关键词：科研驱动与临床转化；阿尔茨海默病；精准药学；药学服务；药物治疗

Application Effect of Research－Driven Precision Clinical Pharmaceutical Care Closed－Loop Model in Alzheimer's Disease

LU Jin, CHENG Xiaojuan, WANG Hongmei, WANG Xiuzhe, ZHANG Dongmei, ZHOU Miaomiao, WANG Jing, FU Yao, YANG Quanjun, ZHANG Jianping, GUO Cheng

(Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China　200233)

Abstract: Objective　To provide more precise drug treatment plans for patients with Alzheimer's disease. **Methods**　Based on the scientific research and clinical platform of the collaboration between the the Department of Pharmacy and the Department of Neurology in the Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, the cutting－edge research results from China and the United States of American were integrated, and the individualized drug treatment for Alzheimer's disease was focused on to construct a closed－loop model integrating clinical problem identification, laboratory research to clinical application, in order to optimize the precision medication of existing drug treatment plan such as donepezil. **Results**　A closed－loop model integrating fundamental research, clinical research, and clinical achievement translation for precision pharmaceutical care in Alzheimer's disease was constructed. It effectively translated research findings into clinical practice, enhanced the precision of individualized medication use for drugs such as donepezil, improved patients' treatment outcomes, and provide a reference for new drug development and optimization of treatment strategies. **Conclusion**　The precision clinical pharmaceutical care closed－loop model provides an important reference for individualized drug treatment of patients with Alzheimer's disease. It not only improves clinical treatment outcomes, but also advances the construction of precision pharmaceutical care system, and promotes individualized treatment and pharmaceutical innovation in Alzheimer's disease.

Key words: research－driven and clinical translation; Alzheimer's disease; precision pharmacy; pharmaceutical care; drug treatment

神经药理学研究在理解和治疗神经系统疾病如阿尔茨海默病、帕金森病等方面发挥着关键作用。但如何将这些基础研究成果高效转化并用于临床，仍是当前临床药学领域的重大挑战。近年来，随着精准医学的兴起，临床药师的角色不仅限于传统药物管理，还扩展到了个体化治疗方案的制订中，且在疾病治疗中的地位更加重要[1－3]。科研成果转化在精准临床药学服务中的作用更加突出，通过科研驱动模式可更好地将前沿研究成果应用于临床，优化患者的药物治疗方案。在此背景下，随着上海交通大学医学院附属第六人民医院临床药学的发展，临床药师在神经内科临床药学服务与精准治疗中的作用范围逐渐扩大[4－6]，不仅限于药物管理和咨询，还参与疾病治疗方案的制订，更将神经药理研究成果应用于临床实践，尤其是在精准药学领域。该

*基金项目：国家自然科学基金[82104142]。

第一作者：卢进，女，博士，副主任药师，研究方向为临床药学与药事管理学，(电子信箱)lujinsysu@hotmail.com。

△通信作者：郭澄，男，博士，主任药师，研究方向为临床药学与药事管理学，(电子信箱)guopharm@126.com。

院药剂科逐步形成了一个从临床问题出发，经过实验室研究，再回归临床的科研驱动的精准临床药学服务闭环模式（以下简称科研－临床闭环模式）[7]。该院神经与遗传临床药学团队致力于将神经药理学的研究成果用于神经内科疾病的精准治疗。通过整合中美两国的前沿科研成果，团队有效提升了药物治疗的精准性，并推动了个体化治疗的发展。本研究中探讨了科研－临床闭环模式的构建过程，以及其在神经退行性疾病精准药学服务临床实践中的应用价值，以期为未来的科研－临床成果转化模式提供参考。现报道如下。

1 科研灵感来源于临床：问题的发现与初步探索

科研灵感多来自临床实践中发现的问题。在药剂科与神经内科长期紧密合作的机制下，双方建立了基于临床需求驱动科研的合作模式，即药剂科依托神经内科的临床实践，深入挖掘治疗难点和患者个体差异，并通过实验研究探索潜在机制；药剂科借助神经内科的科研支持，将研究成果进一步转化到个体化治疗方案的优化中，形成了从临床发现到科研探索，再回归临床实践的闭环模式。

以阿尔茨海默病为例，现有治疗方案中，多奈哌齐作为一线治疗药物，虽能在一定程度上改善患者的认知功能，但其疗效的个体差异较大，其治疗有效率在20%～60%波动[8-9]，原因未明，且药品不良反应也是临床面临的一大难题。在药剂科与神经内科的长期协作框架下，双方通过对多奈哌齐治疗的阿尔茨海默病患者进行长期随访和观察，针对“多奈哌齐为何在不同患者间的疗效差异显著？”“是否存在更精确的药效生物标志物来预测药物疗效？”等问题，研究团队回归实验室，展开了深入的机制研究和药效评价，探索阿尔茨海默病药物治疗的早期药效评价机制和个体化治疗的可能性，试图解决目前多奈哌齐的药效评价需至少用药90 d后才能通过人工量表评估药效的临床困境[9]。通过基础研究及临床样本对一些药效学相关基因多态性的研究发现，*CYP2D6*基因多态性、*ABCA1*基因多态性、S型多奈哌齐的血药浓度可预测临床患者服用多奈哌齐的药效[10-12]。既往研究表明，消旋体多奈哌齐的血药浓度无法评价其临床药效，故从分子水平发现多奈哌齐的立体选择性代谢机制及主导代谢基因（*CYP2D6*及其基因分型）[10-11]，进一步的临床样本验证发现，S型多奈哌齐的血药浓度与早期疗效密切关联。这样应用多奈哌齐为初始药物方案的阿尔茨海默病患者的药效评价从90 d减少至21 d，而多奈哌齐的血药浓度21 d达稳态[10]，极大地减少了患者的时间、经济成本，且降低了潜在的用药时间长带来的药品不良反应。这些研究成果不仅为临床提供了个体化药物治疗的重要依据，促进了精准用药的实践，还进一步深化了药剂科与神经内科的协同合作模式，实现了从临床问题到科研探索，再到成果转化的高效闭环。

2 科研成果的实验室验证与深入研究

在实验室平台上，研究团队通过建立阿尔茨海默病动物模型，进一步验证了在临床观察中提出的假设。通过对神经病理切片、行为学测试及生物化学指标的分析，研究人员确认了多奈哌齐在特定基因型患者中的差异化疗效，并初步揭示了其可能的分子机制，探索出可应用于临床的可靠生物标志物。团队还利用阿尔茨海默病动物模型及本平台构建的药效评价体系，探讨了治疗阿尔茨海默病的潜在新药（丁苯酞）及其新的作用靶点。研究结果表明，这些药物可能作用于晚期糖基化终末产物－晚期糖基化终末产物受体（AGE－RAGE）代谢通路，为新药研发及未来潜在的临床药物超药品说明书用药提供证据，为精准分层治疗提供依据[13]。团队还在一定数量的临床患者中进行了验证，结果显示，该模型能有效预测患者对药物的反应，并为未来的个体化用药提供参考。此外，团队还扩展了对其他神经系统疾病药物的研究。针对帕金森病患者开展的多中心临床研究中，团队探索了药物在不同个体中的代谢途径及其对疗效的影响。这些研究不仅加深了对神经系统疾病药物作用机制的理解，还为科研成果进一步应用于临床奠定了坚实基础。

通过系列实验研究，团队验证了在临床观察中提出的假设，并为精准治疗神经系统疾病提供了较强的实验依据。这些研究成果将在本科研－临床闭环模式中持续应用，以提升临床药学的精准化和个体化水平。

3 多指标应用与科研成果的临床转化：服务于临床实践

3.1 多指标应用转化科研成果

科研工作的最终目标是服务于临床实践。研究团队通过一系列转化研究，将实验室中的科研成果成功应用于临床实践。如在阿尔茨海默病的临床药学服务中，团队建立了阿尔茨海默病神经内科－药剂科联合专病门诊，医师和临床药师共同指导患者的用药、饮食和生活方式。这种协作模式不仅提高了患者对药物治疗的理解和依从性，也促进了合理用药。在个体化用药方面，团队基于其关于*CYP2D6*基因多态性成功预测多奈哌齐药效的研究成果[10-12]，将个体化用药方案推广至临床，显著提高了治疗效果，并减少了不良反应的发生。研究结果显示，对治疗方案的干预成功率高达96%，且基于基因型分型和血药浓度的预测与患者疾病疗效评分间存在显著相关性[11-12,14]。这一转化研究不

仅显著提升了患者的生活质量，还大幅提高了临床药学服务的效能。

具体评价指标：1）科研成果的临床转化率。指科研成果成功应用于临床实践的比例，即应用到临床实际评测的指标占科研探索结果总指标的比例达75%，确保科研工作有效满足临床需求。2）个体化用药方案的有效性。通过检测*CYP2D6*基因多态性制订个体化用药方案的成功率达96%，在阿尔茨海默病等特定疾病中的应用效果显著。3）治疗效果的改善程度。患者的疾病疗效评分与基因型分型及血药浓度的预测间存在显著相关性，显示该方案显著提升了患者的治疗效果。4）不良反应减少率。通过比较个体化用药方案与常规用药方案不良反应发生率的差异，评估其安全性。在阿尔茨海默病精准药学实践中，个体化用药方案使不良反应事件减少了50%。

可见，通过多指标的应用，科研成果的临床转化成效显著，可为进一步优化和推广精准临床药学服务奠定基础。

3.2 科研成果推广

研究团队还积极推动科研成果的教育和科普工作。依托上海交通大学医学院附属第六人民医院开设的药学门诊团队为阿尔茨海默病患者提供个体化用药建议，综合考虑患者的基因型、血药浓度和临床疗效评分，动态调整用药决策。这种精准临床药学服务可使患者获得更有效的治疗效果，减少不良反应，并提高了个体化用药的安全性和有效性。

在此基础上，团队还通过多种渠道普及药物使用的相关知识，增强公众对科学用药的理解与意识。如团队通过现场科普讲座、微信公众号推文、科普文章等形式[14-15]向患者及其家属介绍阿尔茨海默病治疗药物的机制、不良反应和个体化用药的重要性。这些科普工作不仅提高了患者的用药依从性，还有效节约了患者因误用药物而产生的时间成本。

通过这种结合科研、临床实践与科普教育的创新模式，团队为提升社会公众的用药知识水平做出了重要贡献，同时促进了个体化药学服务的推广与应用。

4 科研－临床闭环模式的形成与推广

在长期的科研与临床实践中，上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科逐步构建了一套完整的科研－临床转化体系[16]。该体系涵盖从临床问题的发现、实验室研究、临床验证到科普教育的完整闭环，通过该体系，科研成果能迅速、有效地转化并应用于临床，显著提升临床药学服务的质量。最终，团队与神经内科成功建立科研－临床闭环新模式，其核心在于将科研与临床应用紧密结合，推动个体化和精准医疗的发展。

关键要素：1）推动基础科研。基础科研的创新性是推动精准医疗的核心动力，通过深入的基础研究，解析神经系统疾病的发病机制、基因特征和病理生理机制，为临床治疗提供创新性的治疗靶点。2）临床问题驱动。从临床遇到的复杂病例和难治疾病中提炼科学问题，反向推动科研工作。通过临床观察反馈科研方向，使科研更具临床指导价值和应用潜力。3）转化医学桥梁。在基础研究与临床应用间架起桥梁，将科研成果转化为可行的临床治疗方案。如通过早期临床试验（如Ⅰ期、Ⅱ期临床试验）验证新药或治疗方法的有效性和安全性。4）精准药物治疗。基于患者的基因、病理特征、药物代谢特性等个体化数据制订个体化治疗方案，精准药物治疗的核心目标是最大化药物疗效、最小化不良反应，以实现最佳治疗效果。5）实时数据反馈与优化。通过临床应用数据反馈，及时评估药物疗效与安全性，调整和优化治疗方案。这种反馈机制使科研与临床在闭环中能持续循环，推动治疗方案的不断改进。6）科研成果临床应用。通过发现潜在的药物靶点和新的治疗策略，进一步推动精准治疗的实施，使更多患者获益。

该模式不仅在阿尔茨海默病的治疗中取得了显著成效，也逐步推广至其他神经系统疾病的药物治疗中。如帕金森病的临床用药中，团队通过多中心研究，应用个体化用药理念，显著改善了患者的治疗效果。这一闭环模式不仅提升了神经内科疾病的治疗水平，还加速了科研成果的临床转化应用，为患者提供了更高效且个体化的治疗方案[16]。该模式已成为推动精准医学实践的典范，为未来神经系统疾病的药物治疗提供了宝贵经验，并为其他临床药学领域的创新实践树立了良好榜样。

5 临床实践与科研成果转化

临床实践方面，该院神经与遗传临床药学团队取得了多项临床科研转化成果，尤其在阿尔茨海默病的治疗研究中。该团队发现多奈哌齐的疗效与代谢相关基因多态性间的显著关联性，并将这一发现应用于临床，提升了患者的治疗效果。基于该研究成果，团队成立了药剂科首个药学门诊，即阿尔茨海默病医师－药师联合门诊。该门诊中，患者治疗方案的干预成功率达96%，通过基因型分型和血药浓度检测，精准预测了患者的疾病疗效评分，显著提高了用药的精准性。此外，团队在帕金森病的多中心临床研究中提出了个体化治疗的新理念，通过基因检测和代谢途径分析，制订了更精准的用药方案，为患者提供了个体化的治疗方案，并撰写专著1部。这一研究不仅提升了患者的生活质量，也为神经系统其他疾病的药物治疗提供了创新思路，

推动了精准医疗在神经科领域的发展。

科研成果转化方面，依托精准药学基因－血药浓度检测，该团队的科研与临床服务成果在国内外核心期刊上共发表18篇中英文论文，并获得多项科研基金支持，包括多项国家自然科学基金、上海市卫生健康委员会及其他局级临床专项科研基金，申请2项国家专利，推动了临床转化。这些成果在临床应用上也得到了广泛认可，团队获得了医院新技术新项目三等奖（唯一药学类奖项），5篇市级论文获得一等奖，2项市级临床案例成果奖。此外，团队还积极开展科普工作，举办科普讲座，撰写科普文章，荣获上海市卫生健康委员会科普公众号年度优秀作者称号，并在喜马拉雅App上线相关音频内容，广泛传播精准用药的知识。

国际交流与合作方面，团队的神经内科主导药师受公派赴美国哈佛大学医学院的Rosamund Translational Neuroscience Center开展博士后研究，并参与美国先进的药物基因组学门诊及多项精准药学实践，和国际同行展开了深入的学术交流。这些经历将国际前沿的研究成果引入国内，并为国内的精准药学和临床服务奠定了坚实基础，推动了后续研究与临床服务的开展。

6 结语

本研究中通过构建科研－临床闭环模式实现了从实验室研究到阿尔茨海默病临床应用的有效科研成果转化，显著提升了神经药理学研究成果在临床药学实践中的价值。上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科研究团队依托长期的临床－科研合作机制，围绕阿尔茨海默病的药物治疗展开系统性研究，构建了以临床需求为导向、科研创新为驱动的闭环模式。该模式以临床问题为核心，结合药物基因组学、药物代谢动力学及生物标志物研究，推动实验室成果向精准治疗转化。团队通过长期临床观察发现，阿尔茨海默病一线治疗药物多奈哌齐的疗效存在显著的个体差异，部分患者治疗应答率低，且不良反应较突出。基于此临床问题，研究团队回溯实验室，开展深入研究，揭示了*CYP2D6*基因多态性、*ABCA1*基因多态性及S型多奈哌齐血药浓度对疗效的影响，并进一步探索脂质代谢通路在药效差异中的作用。这些研究成果的临床转化，使阿尔茨海默病患者的精准用药成为可能，提高了治疗效果，并为个体化治疗提供了科学依据。

随着研究的深入和临床应用的推广，该科研驱动的闭环模式不仅提升了阿尔茨海默病药物治疗的精准性和有效性，还为新药研发和个体化治疗策略的优化提供了重要支持。未来，该模式有望进一步拓展至其他神经退行性疾病的药物治疗，推动精准药学的发展，为临床药学实践模式的创新提供参考。

参考文献

[1] 范　菁，唐昊翔，王银辉，等. 闭环式药学监护模式的构建与实践效果评价[J]. 中国临床药学杂志，2024，33(6)：418－421.
[2] 杨婷婷，李秀芹，李元凯. 临床药学服务在医院发展中的应用现状[J]. 中国保健食品，2023，36(11)：22－24.
[3] 汪硕闻，唐原君，程学芳，等. 依托治疗药物监测平台，开展驻科个体化精准药学服务[J]. 上海医药，2023，44(23)：18－22.
[4] 孙　玲，孔令胜. 神经内科药学服务模式的建立及实施效果观察[J]. 中国处方药，2018，16(12)：44－45.
[5] 杨丽娟，施楠楠，甄健存. 神经内科临床药师药学服务质量提升策略分析[J]. 中国药业，2017，26(6)：78－80.
[6] 黄　珊，宋洪涛，林玮玮. 精准医疗体系下神经内科药学服务模式的探讨与实践[J]. 中国药房，2016，27(2)：154－157.
[7] 吴　颖. 临床药学的宗旨是回归临床——上海市第六人民医院临床药学特色发展之路[J]. 上海医药，2022，43(13)：1－2.
[8] 卢　进. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的PK/PD生物标志物的发现及个体化用药研究[D]. 上海：上海交通大学，2016.
[9] BIRKS JS, HARVEY RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 6(6): CD001190.
[10] LU J, WAN LL, ZHONG Y, et al. Stereoselective metabolism of donepezil and steady－state plasma concentrations of S－donepezil based on CYP2D6 polymorphisms in the therapeutic responses of Han Chinese patients with Alzheimer's disease[J]. J Pharmacol Sci, 2015, 129(3): 188－195.
[11] LU J, FU JL, ZHONG Y, et al. The roles of apolipoprotein E_3 and *CYP2D6* (rs1065852) gene polymorphisms in the predictability of responses to individualized therapy with donepezil in Han Chinese patients with Alzheimer's disease[J]. Neurosci Lett, 2016, 614: 43－48.
[12] LU J, FU JL, ZHONG Y, et al. Association between *ABCA1* gene polymorphisms and the therapeutic response to donepezil therapy in Han Chinese patients with Alzheimer's disease[J]. Brain Res Bull, 2018, 140: 1－4.
[13] LU J, ZHANG JW, WANG XZ, et al. *DL*－3－*N*－butylphthalide promotes microglial phagocytosis and inhibits microglial inflammation via regulating AGE－RAGE pathway in APP/PS1 mice[J]. Brain Res Bull, 2024, 212: 110969.
[14] 卢　进，霍　炎，张东梅，等. 新医改形势下我院药学门诊服务新模式的持续改进[J]. 药学实践杂志，2020，38(5)：469－475.
[15] 肖秘苏，张剑萍，郭　澄，等. 我院"六院药师"微信平台的初步建立与实践[J]. 中国药房，2017，28(7)：998－1002.
[16] 卢　进，霍　炎，万丽丽，等. 精准药学服务体系的建设实践与应用成效分析[J]. 中国药业，2021，30(23)：5－7.

（收稿日期：2024－11－07；修回日期：2025－01－14）