

DOI: 10.13376/j.cblls/2015043

文章编号: 1004-0374(2015)03-0322-05



蒋澄宇, 北京协和医学院生物化学与分子生物学系教授, 系主任; 中国医学科学院基础医学研究所研究员, 副所长; 北京协和医院双聘教授, 教育部长江学者特聘教授。曾获国家杰出青年基金和中国青年女科学家奖等荣誉称号。蒋澄宇教授长期致力于呼吸系统肺损伤相关疾病, 尤其是严重呼吸窘迫综合征分子致病机理的解析及防护药物的研发, 阐述了 SARS 冠状病毒, 禽流感等流感病毒, Ebola 及微纳米颗粒等的分子致病机理。研究成果以第一作者和通讯作者发表在 *Nature*、*Nature Medicine*、*Molecular Psychiatry*、*Cell Research*、*Nature Communications* 等杂志上, SCI 他引 3 000 余次, 并获得多国专利, 部分专利曾独家转让跨国制药公司和生物技术公司。

## 精确医学为老药新用及联合用药带来新契机

盛苗苗, 蒋澄宇\*

(中国医学科学院基础医学研究所&北京协和医学院基础学院, 医学分子生物学国家重点实验室, 北京 100050)

**摘要:** 老药已在临床上应用, 其物化、药代和安全性应有保障, 新用途的开发可以大大节约研发周期和成本, 因此老药新用以及联合用药被认为是新药开发中最快捷、最有效的策略之一。随着组学技术的长足发展, 人类医学开始进入“精确医学时代”, 为老药新用以及联合用药的快速开发提供了广阔的应用前景。就老药新用的发展、意义以及组学技术对老药新用的促进作用进行综述。

**关键词:** 老药新用; 联合用药; 组学; 精确医学

**中图分类号:** R969      **文献标志码:** A

## Precision medicine brings new opportunities for repurposing drugs and drugs combination

SHENG Miao-Miao, JIANG Cheng-Yu\*

(State Key Laboratory of Medical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences; Department of Biochemistry and Molecular Biology, Peking Union Medical College, Tsinghua University, Beijing 100050, China)

**Abstract:** The old drugs have been used in clinical trials, its physicochemical properties, pharmacokinetics and safety should be guaranteed, repositioning the existing drugs for new indications can save costs and time in drug development, so repurposing drugs and drugs combination are considered to be one of the quickest and most effective strategies in the field of drug discovery. With the rapid development of Omics, human medicine begins to enter the “precision medicine era”, which will provide a broad application prospect for repurposing drugs and drugs combination. This review focuses on the development and significance of repurposing drugs and promoting effect of Omics on repurposing drugs.

**Key words:** repurposing drugs; drugs combination; Omics; precision medicine

收稿日期: 2015-03-01

\*通信作者: E-mail: jiang@pumc.edu.cn

老药新用指的是被投放市场用于临床时间较久, 已为广大医药人员或社会人群所了解的药品, 随着医药科学的发展和人们对药物的不断探讨与实践, 又发现了新的用途。传统的技术路线研发新药, 不仅周期很长、耗资巨大, 而且约有 90% 的候选分子因不能通过早期实验和毒性评估而终止<sup>[1]</sup>。药物再利用以之前的研究和基础为基础, 已知详细的药物配方、作用机理和安全信息, 这就意味着与全新的药物相比, 老药新用具有研究成本低、风险小、成功率高的明显优势, 能够更快地投入到临床试验中去。在美国 FDA 批准的新药中, 大约有 70%~80% 是已批准药物的新剂型和新用途, 即所谓的“老药新用”。随着人类基因组计划 (human genome project, HGP) 的完成和生命科学的进步, 人类医学开始进入“精确医学”时代, 通过各种组学研究揭示基因调控机制, 诠释疾病分子机制, 寻找和筛选各种药物靶标, 从而为老药的新用途提供生物学依据, 也让老药新用以及联合用药在不同临床适应症的选择变得更加有的放矢。

## 1 老药新用的临床应用

在过去几十年里经 FDA 正式批准的老药改变用途成为“新药”的例子至少有上百例。

阿司匹林 (Aspirin) 是一种历史悠久的解热镇痛药, 诞生于 1899 年 3 月 6 日。截至 2014 年, 阿司匹林已应用百年, 成为医药史上三大经典药物之一, 至今仍是世界上应用最广泛的解热、镇痛和抗炎药, 也是作为比较和评价其他药物的标准制剂。1971 年证实其作用原理是抑制体内前列腺素 (PG) 合成。PG 是体内广泛存在的一种生物活性物质, 对其分泌亢进引起的疾病, 如小儿腹泻、偏头痛和春季结膜炎等, 阿司匹林均有治疗价值。近年来研究又发现, 阿司匹林在体内具有抗血栓的作用。在血栓形成的过程中, 血小板所生成的血栓素 A<sub>2</sub> 是一个强有力的血管收缩物, 有促使血小板聚集的作用。口服小剂量的阿司匹林后在体内分解产生水杨酸, 可与血小板中的环氧化酶结合, 产生不可逆性的抑制, 导致血栓素 A<sub>2</sub> 合成减少, 从而抑制血小板的聚集功能, 达到抗血栓的作用<sup>[2]</sup>。因此对于临床上暂时性脑缺血发作、心肌梗塞、心绞痛、人工心脏瓣膜或其他手术后的血栓形成, 以及在预防心脑血管疾病方面有着不可估量的作用。

西地那非 (Sildenafil) 是 5-磷酸二酯酶 (phosphodiesterase type 5, PDE5) 抑制剂, 可通过促进生物活

性物质一氧化氮的释放发挥其药理作用。最初开发是用于扩张心血管平滑肌以扩张血管, 但是疗效不尽人意。同样的作用机制, 其对阴茎海绵体平滑肌的舒张作用却很显著。研究发现, 西地那非可选择性抑制 PDE5, 增强 NO-cGMP 途径, 升高 cGMP 水平, 从而导致阴茎海绵体平滑肌松弛, 使勃起功能障碍患者对性刺激产生自然的勃起反应。1998 年, FDA 正式批准西地那非用于勃起功能障碍即阳痿治疗<sup>[3]</sup>。

## 2 老药新用在重大疾病中的研究进展

发掘现有药物的新药理学效应对于节约医药资源、提升患者的生存期与生活质量具有重要意义, 因此充分发挥传统药物的新用途是值得关注与研究的主要领域。

### 2.1 急性肺损伤中的老药新用

呼吸系统疾病是危害人类生命健康最严重、最普遍的疾病之一。病原微生物、环境有害因子及创伤等因素都能够引起急性肺损伤, 病死率高达 70%。近年来爆发的 SARS 以及人禽流感 H7N9、H5N1 和甲型 H1N1 流感等疾病, 由于其传染性强、死亡率高, 严重影响了人类的生活健康。目前临床上多以机械通气等支持疗法作为主要治疗手段, 并辅以激素或者中药等药物, 缺乏具有针对性的有效治疗药物。

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 在维持血压稳态、水盐平衡等机体内环境的稳定中发挥了重要的作用。血浆中的肾素底物在肾素的作用下水解, 产生一个十肽 (血管紧张素 I, AngI)。在血浆和组织中, 特别是在肺循环血管内皮表面, 存在有血管紧张素转换酶 (ACE), 可将血管紧张素 I 水解产生血管紧张素 II (AngII), 导致血压升高, 去甲肾上腺素释放增多, 影响体内稳态。ACE2 是 ACE 的异构体, 可以降解 RAS 系统中主要的调控因素 AngII 生成 Ang 1-7, 被认为和 ACE 起着截然相反的作用。本实验室研究发现, 高致病性禽流感 H5N1 病毒及纳米材料可以下调 ACE2 表达, 使得 AngII 急剧上升, 从而导致机体发生急性肺损伤。洛沙坦 (Losartan), 血管紧张素 II 受体拮抗剂, 一类作用于 RAS 系统的药物, 主要应用于治疗高血压、糖尿病肾病和充血性心力衰竭。基于上述致病机理, 进一步的研究结果显示, 使用洛沙坦可以显著缓解 H5N1 病毒引起的小鼠急性肺损伤<sup>[4-5]</sup>。

氯喹 (Chloroquine) 是一种众所周知的具有良好安全性的药物, 自第二次世界大战以来一直用于治疗疟疾和包括类风湿性关节炎在内的某些自身免疫性疾病, 已有 65 年的历史。氯喹作为溶酶体的抑制剂, 可以抑制自噬体与溶酶体的融合。本实验室研究发现, 禽流感 H5N1 病毒、纳米材料等损伤因素通过 AKT-TSC2-mTOR 引起 A549 细胞自噬性死亡, 并导致小鼠急性肺损伤。使用氯喹进行治疗, 可显著降低细胞及小鼠的死亡率, 降低肺组织损伤程度<sup>[6-7]</sup>。

深入了解疾病致病机制不但扩展了老药的新用途, 也为急性肺损伤的治疗提供了新的干预措施。

## 2.2 肿瘤治疗中的老药新用

化学药物治疗在肿瘤治疗中占有重要的地位。目前, 临床常用的抗肿瘤药物存在疗效欠佳、毒副作用大等缺点, 而新的抗肿瘤药物的研发不仅耗时长、投入大, 而且失败率较高。现有的研究表明, 大量临床安全性明确、临床医师熟悉的非抗肿瘤药物可能也具有抗肿瘤的作用, 而且每一种药物的作用机理都与肿瘤某一个特定的生物学特征相联系。

黄芩 (*Scutellaria baicalensis* Georgi) 是我国传统中药材之一, 具有清热燥湿、凉血安胎、解毒之功效。近年来研究发现黄芩还具有抗肿瘤作用。有研究报道使用黄芩苷处理高致瘤 HL-60 细胞裸鼠移植瘤, 可抑制移植瘤的生长, 促进 HL-60 细胞的凋亡, 提高荷瘤裸鼠的中位生存期。进一步研究发现其机制与下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关。PI3K 信号通路在细胞生长、凋亡以及肿瘤形成过程中发挥重要的作用<sup>[8]</sup>。Li 等<sup>[9]</sup>利用黄芩苷处理肝母细胞癌 HepG2 细胞, 发现细胞增殖受到显著抑制, 细胞出现凋亡, 而信号通路研究发现 PI3K/Akt/mTOR 信号通路下调。提示针对同一类信号通路异常所致的肿瘤发生发展可以尝试同种或同类药物的治疗, 一药多用, 异病同治。

沙利度胺 (Thalidomide) 是一种合成谷氨酸衍生物, 1956 年在德国上市, 作为镇静剂和止痛剂, 最初批准用于治疗妊娠期呕吐反应, 因其疗效显著, 迅速在全球范围内广泛使用。但是短短几年内, 全球发生了以往极其罕见的上万例海豹肢畸形儿<sup>[10]</sup>, 沙利度胺由此臭名昭著, 并被广泛禁用。主要原因是沙利度胺具有抗血管生成作用, 从而阻碍孕初期胎儿器官的血管生成, 然而这种作用却为其抗肿瘤发生转移提供了应用前景。在实体瘤中, 血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)

与肿瘤新生血管生成密切相关, 研究发现沙利度胺可以直接抑制 VEGF 的分泌, 调节细胞迁移, 阻碍血管生成, 同时也可显著抑制 bFGF 介导的内皮细胞增殖<sup>[11-12]</sup>。2006 年 FDA 批准其与地塞米松联用治疗多发性骨髓瘤 (MM)<sup>[13-14]</sup>。对于已接受自体干细胞移植 (ASCT) 的患者, Spencer 等<sup>[15]</sup>研究表明, 采用 TP (沙利度胺 + 泼尼松 (Prednisone)) 治疗 12 个月, 3 年无进展生存期 PFS 为 42%, 而对应的泼尼松单用组为 23%; 总存活率 OS 为 86%, 对照组为 75%。基于此抗血管生成机制, 沙利度胺在治疗神经胶质细胞瘤、肝癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤和乳腺癌等方面也有一定的疗效<sup>[16]</sup>。

因此, 明确药物作用机制, 了解药物不良反应, 将使得老药新用以及联合用药重新焕发青春。

## 3 老药新用的意义与开发

推出一个新药从立项到上市平均需 15 年, 研发成本约 8 亿美元, 而成功率不足 10%。即使新药能顺利通过严格评审后上市, 有时还要面临意想不到的副作用风险。例如德国拜耳公司开发的降血脂新药“拜斯亭” (Cerivastatin) 因引起横纹肌溶解副作用而导致全球数百例服药患者死亡被迫撤市, 给企业造成巨大的经济损失。花费高、耗时长、成功率低的新药研发现状使得它远远不能满足现有的疾病增长态势, 唯一解决的方法就是开发现有药物的新用途。由于已上市药物的药动学以及安全性资料较为详尽, 新用途的开发能很快进入 II 期临床评估, 使得研发周期缩短至 3~12 年<sup>[1, 17]</sup>。因此“老药新用”越来越受到关注。

在药物对机体的作用中, 构成治疗基础的药理作用是药物分子与特定的生物靶标发生相互作用, 引发生物物理化学、级联反应、信号转导和网络调控等一系列的变化, 进而导致细胞表型和生理功能发生有益的改变, 而伴随的不良反应则是药物分子与不希望的靶标发生作用的结果。受体与配体的结合是多样的, 可以一个受体结合多个配体, 也可以多个受体结合一个配体, 如细胞色素 CYP3A4 可以和半数以上的药物结合并催化氧化代谢过程, 奥氮平 (Olanzapine) 可作用于至少 10 种 5-羟色胺和多巴胺受体, 成为广泛应用的抗精神病药物<sup>[18]</sup>。药物作用于不希望的靶标, 往往导致无益甚至有害性的后果。据不完全统计, 在现有的 9 900 种已知的药物中, 排除防腐剂类、药物辅料类、植物及动物提取物类以及疫苗类药物, 大约有 8 850 种药物值

得进一步筛选<sup>[1,19]</sup>。那么如何快速有效地筛查、分析老药潜在的靶点,明确能够进入临床应用的新方法?同时又如何精准地从分子水平上阐明疾病发生发展过程的信号通路及关键调控因子,揭示潜在的靶点?近年来,组学技术的迅速发展引领我们进入了“精确医学”的新时代,可以说为老药新用及联合用药的开发拓宽了道路。

#### 4 组学技术加速老药新用的研发

随着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,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精度。多组学的研究,尤其是基因组、表观基因组、转录组、蛋白质组、代谢组以及生物信息学的迅猛发展,使得我们可以更为精细、更为系统地揭示不同疾病的分子机制,一种新型的医学研究和医疗服务模式——个性化医学正悄然兴起<sup>[20-21]</sup>。在大数据时代下,医学最大的进步就是个性化和精准时代的到来。2011年美国医学界首次提出“精确医学”概念,2015年1月30日美国总统奥巴马推出“精确医学计划”,希望以此引领一个医学新时代。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,缺乏对疾病分子机制的区别。精确医疗则通过基因组学、蛋白质组学、代谢组学、信号组学、临床标记物的研究,对患者做出更精确的诊断。进一步结合临床,制订特异性的精确启动方案,并在治疗过程中实时开展系统生物学评估,精确的调整治疗方案,使患者有把握地达到临床缓解,并避免药物的不良反应<sup>[20-21]</sup>。

以往的老药新用,多数是靠医生在临床上的偶然发现,未来老药新用可能更多的需要依赖新技术和新方法。随着人类基因组计划地完成,生命科学研究进入了功能基因组时代,可利用的数据与信息日益庞大,通过各种组学研究揭示基因调控机制、诠释基因功能,结合生物信息学可以从海量数据中快速分析并确定药物靶点,从而大大加速了旧药新用途的发现,开创老药新用的新的研发模式。首先构建已获批准的药库,利用高通量的筛选技术平台大规模地筛查潜在的靶点,筛查到药物潜在的新用途后,再经过科学验证,并通过各期临床试验,完成市场前景和知识产权等多方面的评估,最后重新获得药品监管部门的批准,进入新的市场。Butte实验室利用生物信息学技术,对公共数据库中已有的各种疾病及各种药物处理细胞后的基因表达谱数

据进行分析,通过比较和配对疾病与药物基因的表达谱,结合实验验证,结果发现治疗溃疡的药物西咪替丁(Cimetidine)可以抑制肺腺癌,而抗癫痫药托吡酯(Topiramate)能明显缓解炎症肠道疾病<sup>[22-23]</sup>。

与此同时,随着组学的快速发展,疾病发生发展过程中的关键性信号通路和调节因子逐渐被揭示。新的分子靶点的确认为老药新用及联合用药提供了生物学依据。白介素在免疫调节和炎症反应中发挥重要作用,抑制各种白介素可以抑制免疫应答,缓解炎症,治疗类风湿性关节炎、银屑病、克罗恩病、哮喘等与免疫、炎症相关的一系列疾病。托珠单抗(Actemra)是一种白介素-6受体阻断剂,曾于2010年1月8日获美国FDA批准用于治疗患中度至重度活动性风湿性关节炎的成年患者<sup>[24]</sup>。2013年4月30日,基因泰克宣布美国食品药品监督管理局(FDA)已批准托珠单抗用于年龄 $\geq 2$ 岁、处于疾病活动期的多关节青少年特发性关节炎(PJIA)患儿<sup>[25]</sup>。Actemra可以单独使用,亦可与甲氨蝶呤(MTX)联用。在许多实体肿瘤中存在表皮生长因子受体(EGFR)的高表达或异常表达。EGFR与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关。吉非替尼(Gefitinib)是一种选择性EGFR酪氨酸激酶抑制剂,适用于治疗既往接受过化学治疗或不适于化疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)。研究发现吉非替尼同样也可以用于晚期结直肠癌的治疗,提示酪氨酸激酶抑制剂可能通过调节胞内EGFR信号通路而发挥抑瘤作用<sup>[26]</sup>。另外,人体内各种蛋白质也不是孤立地在起作用,疾病的发生以及药物的作用都涉及到多层次、多途径的分子事件和复杂的基因调控网络。如在糖尿病这种复杂的疾病治疗中,联合使用二甲双胍和PPAR $\gamma$ 拮抗剂罗格列酮(Rosiglitazone)可以显著增加胰岛素的敏感性<sup>[27]</sup>。利用组学技术,结合生物信息学分析手段,可以从整体、动态水平上全方位地解析疾病的发生以及药物作用的生理机制,这些机制的阐明对于老药新用途的开发以及老药的联合使用无疑会起到重要的推动作用。

在精确医疗时代下,医生可根据患者遗传分子信息作出个性化的诊断和治疗决定,预测不同个体对药物治疗的反应。例如,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,可以预测患者对抗肿瘤靶点药物的疗效,一方面可以探索老药新用及联合用药的临床适应症,另一方面又可从失败的

药中找到契机。精确治疗可以根据病情的变化对治疗方案进行精确的调整,因此在用药过程中,可以及时发现老药的不足和缺失,并在临床应用的基础上改变剂量或给药方式,使药物疗效更佳、更安全。可以说精确医疗时代使得老药新用及联合用药更加有的放矢。

## 5 结语

新药研发难度越来越大,老药新用和联合用药成为各种新药开发中最快捷、最有效的策略之一。面对21世纪新的医学变革,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,通过基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学分析,加速分子诊断和精确医学等医疗保健方式的转变,大大推进生物标志物的发现,也为老药新用以及联合用药的开发带来前所未有的契机。

### [参 考 文 献]

- [1] Chong CR, Sullivan DJ Jr. New uses for old drugs. *Nature*, 2007, 448(7154): 645-6
- [2] Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2002, 347(13): 969-74
- [3] Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ, et al. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289(1): 56-64
- [4] Yan Y, Liu Q, Li N, et al. Angiotensin II receptor blocker as a novel therapy in acute lung injury induced by avian influenza A H5N1 virus infection in mouse. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(2): 208-11
- [5] Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*, 2014, 5: 3594
- [6] Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res*, 2013, 23(2): 300-2
- [7] Sun Y, Li C, Shu Y, et al. Inhibition of autophagy ameliorates acute lung injury caused by avian influenza A H5N1 infection. *Sci Signal*, 2012, 5(212): ra16
- [8] Zheng J, Hu JD, Chen YY, et al. Baicalin induces apoptosis in leukemia HL-60/ADR cells via possible down-regulation of the PI3K/Akt signaling pathway. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4): 1119-24
- [9] Li X, Zou K, Gou J, et al. Effect of baicalin-copper on the induction of apoptosis in human hepatoblastoma cancer HepG2 cells. *Med Oncol*, 2015, 32(3): 527
- [10] McBride WG. Teratogenic action of thalidomide. *Lancet*, 1978, 1(8078): 1362
- [11] Li X, Liu X, Wang J, et al. Thalidomide down-regulates the expression of VEGF and bFGF in cisplatin-resistant human lung carcinoma cells. *Anticancer Res*, 2003, 23(3B): 2481-7
- [12] Yabu T, Tomimoto H, Taguchi Y, et al. Thalidomide-induced antiangiogenic action is mediated by ceramide through depletion of VEGF receptors, and is antagonized by sphingosine-1-phosphate. *Blood*, 2005, 106(1): 125-34
- [13] Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28(34): 5101-9
- [14] Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol*, 2014, 32(7): 634-40
- [15] Spencer A, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*, 2009, 27(11): 1788-93
- [16] Matthews SJ, McCoy C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Ther*, 2003, 25(2): 342-95
- [17] Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(8): 673-83
- [18] Redinbo MR. Promiscuity: what protects us, perplexes us. *Drug Discov Today*, 2004, 9(10): 431-2
- [19] Chong CR, Chen X, Shi L, et al. A clinical drug library screen identifies astemizole as an antimalarial agent. *Nat Chem Biol*, 2006, 2(8): 415-6
- [20] Chen R, Snyder M. Promise of personalized omics to precision medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2013, 5(1): 73-82
- [21] Mirnezami R, Nicholson J, Darzi A. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 489-91
- [22] Sirota M, Dudley JT, Kim J, et al. Discovery and preclinical validation of drug indications using compendia of public gene expression data. *Sci Transl Med*, 2011, 3(96): 96ra77
- [23] Dudley JT, Sirota M, Shenoy M, et al. Computational repositioning of the anticonvulsant topiramate for inflammatory bowel disease. *Sci Transl Med*, 2011, 3(96): 96ra76
- [24] Patel AM, Moreland LW. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther*, 2010, 4: 263-78
- [25] Frampton JE. Tocilizumab: a review of its use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*, 2013, 15(6): 515-31
- [26] Park JJ, Yi JY, Jin YB, et al. Sialylation of epidermal growth factor receptor regulates receptor activity and chemosensitivity to gefitinib in colon cancer cells. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(7): 849-57
- [27] Smiley D, Umpierrez G. Metformin/rosiglitazone combination pill (Avandamet) for the treatment of patients with Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(9): 1353-64