

系统生物学在中药 ADME 性质研究中的应用^{*}

□ 杨 凌^{**} 刘洪涛 马 红 刘 勇 郝大程
(中国科学院大连化学物理研究所 大连 116023)

摘 要: 本文从中医的研究角度综述了系统生物学的定义、研究框架、范围和方法论特点,并以 PB-PK 和 PBPD 研究为实例,详述了系统生物学方法论在药学研究中的最新应用和进展,阐明了系统生物学是还原论基础上的整体论。中医药是中医整体辨证理论指导下的复杂体系,拟乘系统生物学之势将面对诸多基础问题的挑战,然而中药 ADME 性质的阐明将成为中医药系统生物学的基石,从而将分子水平和整体水平有力地衔接起来。本文中同时简略地综述了作者研究组在该领域的有益尝试,结果表明中药的早期 ADME 性质研究方法将是揭开中药之谜并过渡到系统生物学水平的有力手段。

关键词: 系统生物学 ADME 中药 PBPK 模型

中医药具有悠久的历史,在全球以华人为主的地区如我国及东南亚等国应用十分广泛。近几十年来,中药也逐渐受到欧美等国甚至当局政府的重视。在治疗许多慢性疾病和疑难疾病中,中药因其独特的疗效和优势,以及临床有效的化学和生物药物的缺乏,具有广阔的临床应用前景。中医药业已成为关系国民健康及国家经济发展的重要组成部分。当前医药市场的日益全球化及我国化学和生物药品产业相对落后于西方发达国家的形势下,中药无疑被寄予了更大的希望^[1]。

由于中医药其独特之处在于强调辨证论治、复方和配伍使用,成药过程缺少类似西药的系统药物发现

过程,在进一步深入研究时,诸多问题需要面对和解决,如: 1) 不仅相当多中药所含有效成分不明确且多种药材组合、产地不同而成的组方变异性大,其配伍规律复杂,相互影响因素多,目前药效和毒效的物质基础并未完全解决; 2) 中医理论主要从整体和宏观认识中药的临床有效性和安全性,缺少与之相匹配的过程监控,总体来说,药效或毒效进程和机理尚缺乏深入研究; 3) 由于中药以口服和外用给药为主,经胃肠道和体内发生生物转化^[2,3,4],其将发生怎样的变化? 其吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 性质和规律如何? 该变化过程对药效有何影响? 其有效性和安全性如何?

近来,系统生物学研究受到广泛关注,由于其研究对象也是复杂体系,因此,怎样才能有效地将其与中医药研究结合或应用于中医药研究之中? 本文将重点综

收稿日期: 2006-12-12

修回日期: 2006-12-15

^{*} 第 291 次香山科学会议报告。国家自然科学基金项目 科学部主任基金 (30640066): 基于探索 P450 催化机制的计算机辅助 P450 酶代谢位点预测研究,负责人: 杨凌。

^{**} 联系人: 杨凌,研究员,博士生导师,中国科学院“百人计划”入选者,大连化学物理研究所药用资源开发研究组组长,主要研究方向: 早期 ADME 性质及其导向下的新药发现研究, Tel 0411-84379317, Email yling@dicp.ac.cn

述系统生物学是怎样一门科学?它的主要研究任务、范围和方法?它与传统生物学的关联?与现今流行的“组学”之间有何关系?面对这些问题,本文综述有关系统生物学的最新研究特点;以基于生理的药代动力学 (physiologically based pharmacokinetics PBPK) 和基于药代动力学的药效动力学 (pharmacokinetic based pharmacodynamics PBPD) 研究为实例,阐明系统生物学方法论应用的最新进展;结合中医药研究特点,作者也提出所需面临的挑战、过渡研究手段以及目前作者已经做出的相关尝试。

一、系统生物学的定义和研究特点

系统生物学是以系统论和控制论的观念来理解生物过程和网络的领域,其研究目标要求对机体中所有分子间、细胞间、器官间的相互作用的定量信息进行整合,用以描述所有组成成份的相互作用特别是动力学相互作用性质和行为,从宏观到微观全体系定量地认识机体或生命的变化、关系及其规律^[5]。在系统生物学研究中,将机体即宏观视为“上”,将其中的组成分子即微观视为“下”,其研究对象空间上从纳米级的分子如化合物、蛋白质至米尺度的机体,时间上从微秒级的化学反应至上百年的人体生命历程。涉及研究的模式有3种:1.自上而下;2.自下而上;3.前两者的混合模式^[6]。

事实上,从控制论和系统论的视角来认识、理解和分析生物现象应该追溯到60年前^[7]。而10年前兴起的生物信息学更将基因发现、蛋白质识别、相关分析、聚类或分类和数据库的构建视为己任^[8]。但分子生物学和检测技术领域的长足进步,特别是近来多种“组学”的兴起,才使生命科学领域和体系有了大规模定量水平的精确数据,因而,系统生物学是建立在上述“组学”基础上的新学科^[9],但是同时以往非组学的生物学研究数据及其进步并非受到歧视和排斥。这是因为从本质上,现代生物学或现代科学的理念是采取先拆卸分类,弄清生命体本质,再组装重构,还原其结构和功能。无论飞机、汽车制造还是生命科学、药物研发等无一例外。而“组学”方法是一种集拆卸分类和再组装重构于一体的更有利的手段,它是系统生物学的

组成部分。

系统生物学的研究范围从基于生理学的模型构建、理解生物体系的结构和动力学行为到深入探索理性设计并控制细胞或多细胞体系的方法和理论,这与传统的对某个细胞或生物的局部认识有着截然不同的。除此以外,系统生物学一个非常重要的目的就是给出可预测性模型,从而深入理解疾病机制、发现新靶点并检验新候选药物的功效,而这些多使用计算模拟方法,因此对高成本、高耗时的生物学实验和临床实验是个重要的补充。另外,以研究对象进行分类,可以将“组学”分为基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学以及糖组学、脂质组学和生理组学等^[9]。

系统生物学的研究工作流程相当缜密,包括实验研究、模型构建、模拟和数据分析,主要涉及生物学、系统论和信息技术等,各种手段目标明确,各施其职。生物学的任务是提供实验方案和实验、定量检测、建模假设和分析结果的解释;而系统论主要提供建模框架、系统性逻辑和分析方法;信息技术主要提供计算手段,如模型的数据库、数据和生物学和生化知识、大数据群和大网络中生化成份相互作用的可视化构建、高效分析、模拟的方法和工具,数据深入挖掘、模型演示工具和方法,以及帮助并加速不同领域(例如主要在生物学、系统学、控制论、物理、数学和信息学领域)间研究者对信息模型和实验数据的交换和合作^[10]。综上所述,系统生物学实质上是还原论基础上的系统生物学^[11],它与中医理论的整体论是完全不同的。

二、基于系统生物学的 PBPK 模型和 QSPDR 研究

在上述阐述中,已经说明,系统生物学研究的一个重要应用目标就是新药研发。在整体中,药物只有在正确时间、正确部位、和正确剂量下才能安全有效,因此,澄清、祛除药物的不稳定性、不可控性或给机体带来危险和危害等非期待的各种效应和因素就是药物研发的主要目的之一。PBPK 分别指基于生理结构的药代动力学,它是将药物与机体组织中的定量活性结构关系 (QSAR) 手段应用到药代参数的构建中,形成定量的结构与药代关系 (QSPKR) 的模型^[12]。这样的模型将可预测性药代参数整合到整体或器官水平的药物

吸收、分布、代谢和排泄的系统性模型中,并包含了确切的生理学意义。利用这样的模型来预测基于明确生理学意义下的药效动力学模型,而后者显然是预测药物在整体下药效作用和剂量效应关系的最佳方法。

1 PBPK 模型

一个完美的 PBPK 模型能够通过数学方法描述机体对药物的物理及生理过程,以尽可能详细的确定药物在机体内的动力学(PK)特征。这样的模型显然不同于传统的、经验式的、静止的药代动力学模型。例如 PBPK 研究的基本方法是将有机体细分成多个单器官,通过获得与各器官相关的物理和生理参数,用以描述药物在其内的处置过程。通常最关注的处置过程有:药物随血流的转运、药物的透膜过程(如以被动或主动行为透过肠壁或进入器官的细胞中)、药物在组织与血浆中的分配系数、药物的代谢以及排泄。

PBPK 模型可忠实地描述药物在生物体系中的药理学行为。单个的生理房室(即生理器官或组织)经循环系统被整合在一起形成一个有机的整体,药物清除则发生于相关的房室中。各房室的划分完全遵守生理与解剖学意义。组成各房室的器官/组织在结构上为平行关系,并通过动脉-静脉血液连接成一个整体。其它的房室参数包括心输出量、药物溶解度、药物在房室中的代谢速率等。当药物经肺脏吸收或清除时,还必需将肺泡通气率考虑进去。此外,药物的组织:血浆分配系数(P_{tp})可描述分布平衡后药物在组织与流出组织血液中的浓度比值关系,故也应反映在模型中。在数学意义上,生理模型被表示成一系列质量平衡微分方程组,这些方程组可同时对某一时刻的房室各血液/组织中的药物浓度-时间关系进行动态描述^[13]。

PBPK 不仅可以作为一个时间函数对血药浓度特征进行描述,还可对任一组织或房室中的浓度-时间关系加以描述。这样就可将药物的 PK 与 PD(药效动力学)有机结合起来,而后者则有利于解释药物在机体内作用机制,并可对药物可能发生的毒性作用进行预测^[14],也即形成基于 PK 机制的 PD 也称 PB-PD^[12]。

与经典药代动力学模型相比,生理模型法具有无可比拟的优势:①生理模型法可以对模型中任一组织/器官的浓度-时间关系进行描述;

②当生理参数发生改变时,其对组织中药物浓度的影响可以用生理模型法进行预测;③生理模型法可以使用“种间异数推算法”对药物在异种动物体内的毒代动力学进行预测,不受种属差异的影响;④生理模型法适用于各种较为复杂的给药方案。更重要的是,我们可以利用生理模型,根据实测结果来预测未知的实际环境^[15]。

一个 PBPK 模型的模拟过程将涉及多个参数,其中有些参数只与有机体本身的性质和行为相关,而有些参数将由机体及药物共同决定。前者主要指生理参数,如器官体积、器官血流速度、药物透膜时靶膜的表面积等,有的模型还需要提供其它的有关信息,如机体不同部位的 pH 值(尤其肠道 pH)、药物在组织/器官中的转运速率(如药物在肾、肠道中的转运速率)。后者主要指一些理化参数,它们主要由化合物决定,如组织/血浆分配系数、透膜转运时的透膜能力、主动转运时或代谢时的米氏常数等。因为理化参数亦取决于机体本身的性质,故同一种药物在不同的种型甚至在不同的个体之间均可能有较大的差异。另外,模型的输入信息如药物在各组织/血浆中的浓度-时间曲线等也包括在模型中^[16]。

PBPK 模型的建立可通过专业软件和自主开发两种途径实现。常用的建模软件有 ACSL 或 Berkeley MadonnaM 软件(适于非 PO 途径的普式模型构建)、GastroPlusM 或 IDEATM 软件(适于肠吸收模型的构建)、PK-Sim 或 pk EXPRESSM 软件(前两种软件的整合)等。

2 QSPKR 模型

定量结构-药代/活性关系模型很少与药效学研究相联系,而后者往往更能反映出随时空变化的药物分子的药效或毒性与结构的相关性。因此,与 PBPK 类似,药动学的研究也应该将生理和解剖结构和功能考虑在内^[17,18]。随着对 PK/PD 协同作用的认识的不断深入^[19,20]、QSPKR 方法的持续改进以及各种药效动力学模型的广泛应用^[21],预期整合 QSPKR 方法及 PD 模型以精确预测体内药理学效应的综合性模型研发将指日可待。该综合性模型的基本构成如下:PD 模块提供药物及系统的特异性信息;QSPKR 模块负责对前述

信息的分析整合;二者的有机结合将对候选化合物或靶药的药效学提供有效的预测。

目前已建立数种 QSAR/QSPKR 模型以预测一组临床用皮质激素的重要 PK 参数及和相关受体的相对亲和力常数 (RRA, 以地塞米松为标准)^[17]。根据交叉验证预测得出的氟羟泼尼松龙的 PK 参数及 RRA 值,对给予氟羟泼尼松龙的大鼠的内源性氢化可的松抑制水平进行了模拟。氢化可的松浓度的时相关系根据非直接 PD 响应模型进行描述^[22]:

$$\frac{dR}{dt} = k_{in}(t) \left[1 - \frac{I_{max} C}{IC_{50} + C} \right] - k_{out} R \quad (1)$$

上式中,系统参数包括氢化可的松消除速率常数 (k_{out}) 及生理节律性释放速率常数 [$k_{in}(t)$]。 I_{max} 和 IC_{50} 分别表示最大抑制率及外源性皮质甾醇的半数抑制率。该模型中, I_{max} 假定为 1, IC_{50} 根据 Derendorf 等的 RRA 预测值计算得出^[23]。尽管药物的动力学行为被过度简化,最终模拟得出的相关肾上腺抑制数据与文献报道值仍吻合良好。虽然此模型存在一定的局限性,但在使用 QSPR 数据和相关药效动力学模型预测靶化合物的研究中仍不失为一个范例。

皮质激素产生的快效应大多可通过基本的非直接效应模型进行较好地模拟,在此基础上 Jusko 建立了更为复杂的模型以描述类固醇激素产生的慢效应(基因/受体介导)^[24]。此模型将以前建立的用于大鼠肝细胞株内糖皮质激素平衡解离常数 (KD) 预测的 QSPR 模型^[25] 与第 15 代模型进行了整合,后者可以在 mRNA 水平及酶活性水平上对急性/慢性皮质激素暴露后的 ADX 大鼠(切除肾上腺)体内酪氨酸转氨酶 (TAT) 的时相关系进行描述^[26]。Jusko 对第 15 代模型中的皮质激素受体动力学模块进行了简化处理,认为药物-受体复合物 (DR) 的浓度存在以下关系:

$$DR = B_{max} D_c / (K_D + D_c) \quad (2)$$

上式中 B_{max} 为总受体密度系数, D_c 为胞内药物浓度。

转导房室用于解释 DR 从胞质向细胞核内的转导水平 [DR(N)]。描述 TAT mRNA 兴奋水平及 TAT 活性诱导的参数直接取自第 15 代模型^[27]。未知模型参数,即胞内游离药物浓度与血浆药物浓度的比值 (α) 与房室转导速率常数 ($1/\tau_1$ 和 $1/\tau_2$), 根据经 iv 途径给

予 50mg/kg 甲基氢化泼尼松后 ADX 大鼠的体内 TAT 活性数据拟合得出该数据^[28]。从理论上讲,任何皮质醇的 TAT 活性动力学均可通过替换特异性的 PK 特征值 (D_p) 及 QSPR 预测得出的 KD 而预测得出。血浆药物浓度通过 HPLC 进行检测^[29] 并使用简单的双指数方程组进行描述,该方程组在模型模拟时将作为驱动函数。肝脏 TAT 活性通过金刚经方法检测^[30], 结果表明实验值与模型预测值吻合良好。去氢氢化可的松的 TAT 活性特征在模型中也得到了较好的预测^[31, 32]。上述结果支持了已有的文献报道,即药后受体结合事件的发生与类固醇种类无关;并进一步证实,不同皮质激素的药效学差异主要取决于药物浓度及药物与受体的相对亲和力。此模型近期被进一步拓展至雄性 Wistar 大鼠体内糖皮质激素受体及谷氨酰胺合成酶表达的生理节律性预测^[33]。因此, QSPR 法与药效学预测模型的有机结合可对来自不同组织水平的药理学信息进行整合,最终达到发现并理解影响体内药理效应各因素的目的。总体看来,该研究思路与系统生物学的整体思想是完全吻合的。

三、中医药药代动力学研究特点和系统生物学的应用

中药的药代动力学研究日益受到重视。与成分单一的合成药物相比,中药的药代动力学研究面临着更大的挑战,更多亟待解决的问题。中药是一个复杂体系,含有众多的化合物,而且中药大多是口服的,胃肠道的生物转化在中药的代谢活化中起了重要的作用,人体内环境的个体间差异又非常大,这使得中药的体内过程更加复杂^[34]。同时,中药是以临床有效为标准的,由于目前大多中药作用机理不清、有效成分不明,中药产品的质量控制标准与有效成分之间不一致的现象严重,这一问题在药代动力学研究中尤其突出,药代动力学所监测成分的动力学性质,是否真正反映了中药有效成分的动力学性质,尚缺乏评价标准。因此,在移植以现代科学为基础的系统生物学方法论时,首先阐明中药成分在人体内吸收、分布、代谢、排泄和毒性 (ADME/T) 性质是两者联系的基础。传统的药代动力学方法是利用动物或人的整体实验,由于人体实验的难度较大,还常常存在伦理问题,多数情况下,动物实

验作为获取整体药代动力学参数的主要研究对象。但是,由于动物与人体之间巨大的种属差异^[35]所造成的对 ADME/T 评价不准确,导致在新药开发中药物候选化合物的失败率高达 60%^[36],传统的药代动力学方法已经不能满足目前即便是单体新药研发的需要。对于中药来说,每种中药材中都可能成百上千种组分,整体实验耗时耗资巨大,利用整体动物的传统药代动力学方法仅仅在定性、定量描述各种影响 ADME/T 关键因素就已经困难重重,进而更加深入、精确定量地研究 PBPK 更是难上加难。

近 10 年来,国外利用体外实验和计算机模拟开展的早期 ADME/T 研究,包括著名的利用分子结构来预测药物溶解度和透膜能力的“5 原则”^[37]、利用溶解度和透膜能力对药物生物利用度进行分类的生物药剂分类系统 (BCS)^[38,39]、考虑了人体生理因素的 PBPK 模型以及各种相对活性因子 (RAF) 的方法^[40]等,这些方法也都是属于先“拆卸分类”的水平。尽管这些方法主要从缩短药物研发周期、减少进入候选开发的数量、提高了研发效率和成功率^[35,41]等成本因素的考虑,但是充分利用交叉技术的渗透,积累和获取数据,似乎是很好的过渡方式。对面对双重复杂体系:人体和中药来说,不失为一个很好的借鉴。美国 FDA 已经在 2001 年采纳了 BCS^[42],2006 年导入新药早期 ADME 性质提交的实施指南等^[43]。

作者的研究组在国内率先开展了中药成分的早期 ADME 性

质研究,利用与人源体外组织体系如转运蛋白质或代谢酶(多为重组),结合分析技术、信息技术我们初步构建起智能化的早期 ADME 性质研究体系(图 1),在积累了大量有价值的人源性药物 ADME 性质的基础数据,为今后从系统论的水平构建人体的中药 PBPK 模型奠定科学基础,加速中药的理性开发,提高其安全性及其预测水平。同时在二次开发上,这种研究将大大缩短药物研发中优化所需时间和周期,显著提高了研发效率和成功率,尽可能地防范和杜绝因不良药物 ADME 性质所致严重危害^[44,45,46]。

目前,多数西方主要发达国家已经制定了药物开发和临床前早期 ADME 性质研究指南,为了提高中药研究水平,我国也应根据国情,逐渐制定相应指南和规范。而我们在相关研究中的积累可为中医药研究提供更多方法和经验,逐渐完善的定性定量的中药 ADME 及药代动力学性质研究将有助于阐明其作用机制,从而

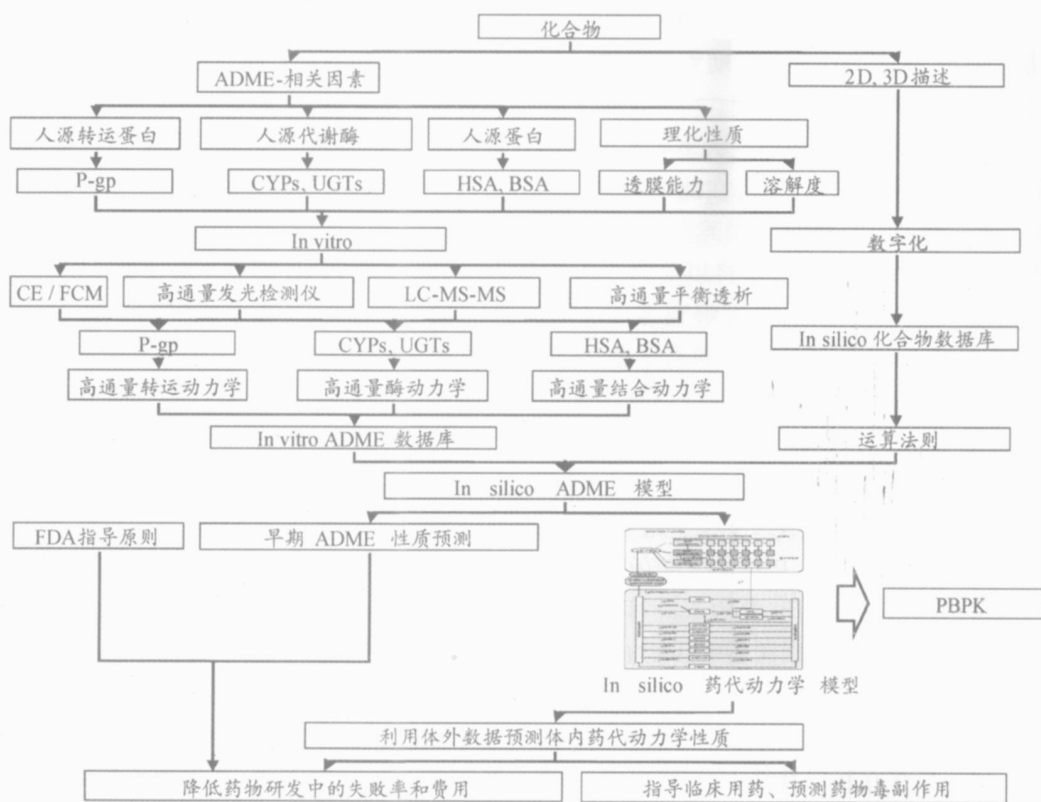


图 1 早期 ADME 性质智能预测体系

极大地加速中药的现代化和国际化进程。

参考文献

- 1 沈志祥. 中医药国际交流合作的新进展—未来中医药发展的新思路与新方法. 南京国际中医论坛. 2006 8~13.
- 2 Lazarou J, Pomeranz B, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279(15): 1200~1205.
- 3 Johnson JA, Boonin JL. Drug-related morbidity and mortality: A cost-of-illness model. Arch Intern Med. 1995; 155(18): 1949~1956.
- 4 Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. JAMA. 2002; 287(17): 2215~2220.
- 5 Kitano H. Systems biology: a brief overview. Science. 2002; 295(5560): 1662~1664 Review.
- 6 O'Malley MA, Dupre J. Fundamental issues in systems biology. Biosays. 2005; 27(12): 1270~1276.
- 7 Wiener N. Cybernetics: the control and communication in the animal and the machine. Cambridge: The MIT Press. 1948.
- 8 Cynthia Gbas & Per Jan Beck. Developing bioinformatics computer skills 3 (O'Reilly & Assoc. 2001).
- 9 Joyce AR, Palsson BO. The model organism as a system: integrating 'omics' data sets. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006; 7(3): 198~210.
- 10 Cho CR, Labow M, Reinhardt M, van Oostrum J, Peitsch MC. The application of systems biology to drug discovery. Curr Opin Chem Biol. 2006; 10(4): 294~302.
- 11 Sorger PK. A reductionist's systems biology. Current Opinion in Cell Biology. 2005; 17: 9~11.
- 12 Danhof M, de Jongh J, De Lange EC, Della Pasqua O, Pöge BA, Voskuyl RA. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling: biophase distribution, receptor theory, and dynamical systems analysis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. First posted online on October 26, 2006.
- 13 Borchardt R. T. Integrating drug discovery and development. The Scientist. 2001; 15: 43.
- 14 Badmann K. A. and Ghosh R. . The use of in vitro methods to predict in vivo pharmacokinetics and drug interactions. Curr Drug Metab. 2001; 2(3): 299~314.
- 15 Melissa P. L. Chan, Shinsuke Morisawa, Aki Nakayama, Yuko Kawano, Miki Sugimoto, Minoru Yoneda. A physiologically based pharmacokinetic model for endosulfan in the male sprague-dawley rats. Environ Toxicol. 2006; 21(5): 464~478.
- 16 Walter Schmitt, Stefan Wilhelm. Physiology-based pharmacokinetic modeling: ready to be used. Drug Discovery Today: Technologies. 2005; 2(1): 125~132.
- 17 Mager DE, Jusko WJ. Quantitative structure-pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of corticosteroids in man. J Pharm Sci. 2002; 91(11): 2441~2451.
- 18 Yang RS, Thomas RS, Gustafson DL, Campain J, Benjamin SA, Verhaar HJ, Muntaq MM. Approaches to developing alternative and predictive toxicology based on PBPK/PD and QSAR modeling. Environ Health Perspect. 1998; 106 Suppl 6: 1385~1393.
- 19 Abdel-Rahman SM, Kauffman RE. The integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics: understanding dose-response. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2004; 44: 111~136.
- 20 Levy G. Impact of pharmacodynamic variability on drug delivery(1). Adv Drug Deliv Rev. 1998; 33(3): 201~206.
- 21 Clark DE. Rapid calculation of polar molecular surface area and its application to the prediction of transport phenomena. 1. Prediction of intestinal absorption. Clark DE. J Pharm Sci. 1999; 88(8): 807~814.
- 22 Dayneka NL, Gang V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. J Pharmacokinet Biopharm. 1993; 21(4): 457~478.
- 23 Derendorf H, Hochhaus G, Molmann H, Barth J, Krieger M, Tunn S, Molmann C. Receptor-based pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of corticosteroids. J Clin Pharmacol. 1993; 33(2): 115~123.
- 24 W. J. Jusko. Relationship of dose- and time-dependent corticosteroid responses to receptor turnover in R. P. Schleimer, P. M. O'Byrne, S. J. Szefer, R. Brattsand (Eds.), Inhaled Steroids in Asthma. Marcel Dekker Inc., New York. 2001; 95~112.
- 25 Wolff ME, Baxter JD, Kolman PA, Lee DL, Kuntz ID, Bloom E, Matulich DT, Morris J. Nature of steroid-glucocorticoid receptor interactions: thermodynamic analysis of the binding reaction. Biochemistry. 1978; 17(16): 3201~3208.
- 26 Mager DE, Pyszczynski NA, Jusko WJ. Integrated QSPR-pharmacodynamic model of genomic effects of several corticosteroids. J Pharm Sci. 2003; 92(4): 881~889.
- 27 Ramakrishnan R, DuBois DC, Almon RR, Pyszczynski NA, Jusko WJ. Fifth-generation model for corticosteroid pharmacodynamics: application to steady-state receptor down-regulation and enzyme induction patterns during seven-day continuous infusion of methylprednisolone in rats. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2002; 29(1): 1~24.
- 28 Sun YN, DuBois DC, Almon RR, Jusko WJ. Fourth-generation model for corticosteroid pharmacodynamics: a model for methylprednisolone effects on receptor/gene-mediated glucocorticoid receptor down-regulation and tyrosine aminotransferase induction in rat liver. J Pharmacokinet Biopharm. 1998; 26(3): 289~317.
- 29 Jusko WJ, Pyszczynski NA, Bushway MS, D'Ambrasio R, Mis SM. Fifteen years of operation of a high-performance liquid chromatographic assay for prednisolone, cortisol, and prednisone in plasma. J Chromatogr B Biomed Appl. 1994; 5: 658(1): 47~54.
- 30 Diamondstone T. I. A assay of tyrosine aminotransferase activity by conversion of p-hydroxy-phenylpyruvate to phydroxybenzaldehyde. Anal Biochem. 16 (1966) 395~401. 1355 D. E. Mager, Advanced Drug Delivery Reviews. 2006; 58: 1326~1356.

- 31 Nichols AJ, Boudinot FD, Jusko WJ. Second generation model for prednisolone pharmacodynamics in the rat. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1989, 17: 209~ 227.
- 32 Nichols AJ, Jusko WJ. Receptor-mediated prednisolone pharmacodynamics in rats: model verification using a dosesparing regimen. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1990, 18: 189~ 208.
- 33 Yao Z, DuBois DC, Ahlton RR, Jusko WJ. Modeling circadian rhythms of glucocorticoid receptor and glutamine synthetase expression in rat skeletal muscle. *Pharm Res*. 2006 Apr; 23(4): 670~ 679. Epub 2006 Feb 2.
- 34 Lin Y, Yang L. Early Metabolism Evaluation Making Traditional Chinese Effective and Safe Therapeutics. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*. 2006, 7(2): 99~ 106.
- 35 Lin H. Species similarities and differences in pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos*. 1995, 23(10): 1008~ 1021.
- 36 Prentis RA, Li Y, Walker SR. Pharmaceutical innovation by the seven UK-owned pharmaceutical companies (1964– 1985). *Br J Clin Pharmacol*. 1988, 25(3): 387~ 396.
- 37 Van de Weterbeem DH, Camenisch G, Folkers G, Raevsky O A. Estimation of Caco-2 cell permeability using calculated molecular descriptors. *Quant Struct-Act Relat*. 1996, 15(6): 480~ 490.
- 38 Amidon GL, Lennemark H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*. 1995, 12(3): 413~ 420.
- 39 Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition via application of BCS transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res*. 2005, 22(1): 11~ 23.
- 40 Chien JY, Mohutsky MA, Wrighton SA. Physiological approaches to the prediction of drug-drug interactions in study populations. *Curr Drug Metab*. 2003, 4(5): 347~ 356.
- 41 Drews J, Reyser S. Innovation deficit in the pharmaceutical industry. *Drug Information Journal*. 1996, 30(1): 97~ 108.
- 42 Rockville MD. Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration. 2000. Available at <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- 43 Rockville MD. Guidance for industry: Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. Food and Drug Administration. 2000. Available at <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- 44 Lasser KE, Allen PD, Woohandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA*. 2002, 287(17): 2215~ 2220.
- 45 我国现代中药产业已显雏形. *中国药业*. 2005, 14(6): 64.
- 46 Yoon SJ, Home CH. Herbal products and conventional medicines used by community-residing older women. *J Adv Nurs*. 2001, 33(1): 51~ 59.

Application of Systems Biology to Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion in Traditional Chinese Medicine

Yang Ling, Liu Hongtao, Ma Hong, Liu Yong, Hao Dacheng

(Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian, 116023)

Here we review the definition, research blueprint and methodology of systems biology, as well as the recent applications and research progress of the related methods with regard to pharmaceutical researches, taking physiologically based pharmacokinetics (PBPK) and pharmacokinetic based pharmacodynamics (PBD) studies as the examples. It is emphasized that systems biology is a kind of system theory with the reductionism as its solid foundation. TCM is a complex system under the guidance of holistic and dialectic philosophy of TCM, however, it is challenged by many fundamental questions with the implementation of systems biology. It is thought that the study of the ADME properties of herbal medicines would be the basis of the integrative study of TCM and systems biology, which bridge the studies of molecular level and organismal level. This review also briefly introduces the fruitful trials of the author's group in the above-mentioned fields and suggests that the early ADME study of TCM is a powerful tool in elucidation of the riddle of TCM at the level of systems biology.

Keywords: Systems biology; ADME; traditional Chinese medicine (TCM); physiologically based pharmacokinetics (PBPK)

(责任编辑: 王 , 责任编审: 张志华, 责任译审: 郭海燕)