

药物基因组学、药物代谢组学与辨证施治^{*}

□李后开 王一煌 贾伟^{**} (上海交通大学药学院 上海 200240)
周明眉 刘平 (上海中医药大学 上海 201203)

摘要:药物基因组学 (pharmacogenomics)和药物代谢组学 (pharmacometabonomics)作为系统生物学中的两个新兴学科,对于中医疗效和安全性进行科学评价具有广阔的应用空间,她们同样以整体和动态的观点来认识、解释、进而预测个体对药物治疗的效应,它们的发展将有力推动个性化治疗,尤其是两者与中医学的辨证施治思想相结合,必将促进现代药物治疗水平的提升以及未来医疗模式向系统化转变,极大地促进中医药学科的现代化发展。

关键词:个性化治疗 药物基因组学 药物代谢组学 系统生物学 辨证施治

个性化治疗是 21 世纪人类健康事业追求的目标^[1],涉及个体化的疾病易感性预测、诊断、治疗和治疗评价等多个环节,是合理用药的核心。传统中医以整体观对患者进行辨证施治,遵循法从本立、以法统方、据方遣药的一般原则,又依据具体情况谨守病机,把握标本,相机权变,随证加减,进行灵活应用。原则性和灵活性,高度协调、具体情况具体处置,是辨证施治的精髓,也是 WHO 所推崇的 21 世纪最佳医疗模式——个性化治疗的先驱。

上世纪 90 年代末,基于遗传药理学 (pharmacogenetics)和基因组学 (genomics)形成的药物基因组学 (pharmacogenomics),致力于从基因水平研究基因序列的多态性与药物效应多样性之间的关系,即:研究基

因本身及其突变体对不同个体药物作用效应差异的影响。人们对药物基因组学在未来个性化治疗领域的应用寄予厚望,将以其为平台进行药物发现,寻找新的药物靶点和先导化合物;指导合理用药,提高用药的安全性和有效性,避免不良反应,减少药物治疗的费用和风险。同样是应用于个性化治疗,2006 年 Clayton 基于代谢组学 (metabonomics)提出了“药物代谢组学” (pharmacometabonomics)的概念^[2]:利用给药前个体的代谢表型 (metabolic phenotypes)来预测给药后的药物反应表型 (drug - reaction phenotypes),这样即使不了解动物的基因组信息,也能够根据动物给药前尿液代谢物所包含的信息,预测个体对药物的代谢和毒性反应的差异。本文在分别介绍药物基因组学和药物代谢组学在个性化治疗中的应用与前景的同时,也分析了二者与传统中医药学辨证施治思想结合的需要和意义。

收稿日期:2007-03-02

修回日期:2007-04-11

* 上海重点学科建设资助项目 (T0301):中医系统实验方剂学研究,负责人:贾伟。

** 联系人:贾伟,教授,上海交通大学药学院副院长,研究方向:中药制剂与代谢组学研究, Tel/Fax: 021-6293-2292, E - mail: weijia@sjtu.edu.cn

一、药物基因组学与个性化治疗

上世纪 50 年代,当一些遗传性葡萄糖 - 6 - 磷酸脱氢酶缺陷患者在接受抗疟药伯氨喹治疗后,引发严重的溶血症时,基因因素决定了药物治疗反应的思想由此产生^[3]。1959 年 Vogel 提出的“遗传药理学”就是药物基因组学的一种雏形,它从单基因的角度研究遗传因素对药物代谢和药物反应的影响,特别是遗传因素引起的异常药物反应^[4]。药物代谢过程涉及的各种酶、转运蛋白、受体和药物靶蛋白等都是在基因控制下合成的蛋白。如果基因突变产生了异常的蛋白,使酶、转运蛋白或受体异常或缺乏,将会引起异常的药物反应。总体而言,个体对药物代谢和反应差异的 15% - 30% 是由基因因素决定的,个别药物基因因素的影响可以占到 95%^[5-7]。

近 10 年来,“人类基因组计划”研究的进行使人们认识到人类基因组具有广泛的多态性。正如该计划的负责人, DNA 双螺旋结构的发现人 - James Watson 所言:完成人类 DNA 序列测定将是一项伟大的工作,需要超过 10 年的时间,但是要实现对人类 DNA 序列的理解则需要更长的时间,甚至百年。最大的挑战在于如何理解基因的多态性与环境因素等诱因之间的相互作用,即对整体的复杂性和动态性的把握。药物基因组学,就是研究不同个体的药物反应(主要指药效与毒性)差异与 DNA 多态性的关系,即通过 DNA 序列差异的分析,从基因组水平上深入认识疾病及药物作用的个体差异的机理,指导和优化临床用药。其实质

是通过对于患者个体的基因型 (genotype) 的识别来预测药物反应的表型 (phenotype) 从而达到个性化治疗的目的,新的疾病基因的发现将会提供新的药物靶点。

目前,遗传多态性在个体对药物反应和毒性上作用的差别还不是十分清楚,如同大多数疾病表型一样,药物反应的表型是一个复杂的由多基因因素以及非基因因素共同决定的过程^[7]。即使某一个基因能够对药动学或者药效学产生很大的影响,该基因上存在的单核苷酸多态性 (single - nucleotide polymorphism, SNP) 将不能给出明确的答案,而只能判断患者个体可能会显示出不同的药物反应^[8]。大量的证据表明,编码药物转运体、药物代谢酶、DNA 生物合成酶以及修复酶基因的单核苷酸多态性影响着药物的效应和毒性反应。在众多的药物代谢酶中,细胞色素 P450 (CYP) 酶系是最重要的药物代谢酶。目前已经发现的 57 种 CYP 基因中有显著意义的三个基因家族是 CYP1, CYP2 和 CYP3,能够对许多化合物进行氧化代谢^[9]。研究发现,临床使用的药物中,大约 20% - 25% 至少是部分由 CYP2D6 代谢^[10],目前已经发现 CYP2D6 具有 78 种变异体 (variants),它们在不同种族之间具有不同的突变频率和分布,与药物不良反应的发生具有密切的关系^[11] (表 1)。在人体肠道上皮和肝脏中含有大量的 CYP 家族成员,这些酶对超过一半治疗药物的代谢发挥着重要的作用,并且各种酶的活性在给定人群的不同个体中各不相同。因此,药物代谢酶 CYP 的遗传多态性,在一定程度上影响着许多药物的个体差异性 (inter - individual variation)^[11]。

表 1 CYP2D6 主要的等位基因多态性与人口分布^[8]

主要变异等位基因	突变类型	突变结果	等位基因频率 (%)			
			高加索人	亚洲人	非洲黑人	埃塞俄比亚与沙特阿拉伯人
CYP2D6 * 2 _{xn}	基因复制或多重复制	酶活性增加	1 - 5	0 - 2	2	10 - 16
CYP2D6 * 4	不完全剪接	无活性酶	12 - 21	1	2	1 - 4
CYP2D6 * 5	基因缺失	无酶	2 - 7	6	4	1 - 3
CYP2D6 * 10	P34S, S486T	酶不稳定	1 - 2	51	6	3 - 9
CYP2D6 * 17	T107I, R296C, S486T	底物亲和力改变	0	0	20 - 35	3 - 9

* <http://www.access Excellence.org/AB/CC/Watson.html>

近来的比较基因组学 (comparative genomics) 研究发现,在人类和其它生物的基因组中存在大量保守的非遗传序列 (conserved nongenic sequences, CNG)。在脊椎动物中, CNG 的数量通常是编码蛋白质基因的两倍,且参与了编码蛋白质基因所调控的组织、细胞分化过程^[12]。到目前为止,到底有多少非编码单核苷酸多态性 (noncoding single nucleotide polymorphisms) 属于 CNG 且影响着编码蛋白质基因的调节过程,还是个未知数。CNG 的存在,改变了生物体的表型,也使得以基因型决定表型的药物基因组学,在个性化治疗应用上变得更为复杂。同时,人类基因组始终是一个动态表达的过程。如果把药物或环境化学物给予患者或整体动物时,结果会导致基因组上数以百计的基因表达上调或下调。因此,单个基因表达的上调或下调,也很可能是与其单核苷酸多态性无关。这种基因-基因间的对话 (gene-gene cross talk) 将会使认为通过一个或几个单核苷酸多态性就可以最终预测个体对药物反应的简单模式变得更加复杂,甚至被否定^[12]。人体是一个高度非线性的复杂的生物系统,其基因型并不能直接决定着个体表型的形成,即“先天”不能完全决定“后天”。研究表明,环境因素如营养、饮食状况、气候以及情绪等心理和社会因素也会影响人体基因的调节,这也许暗合了传统医学中的“天人合一”的理念。

采用药物基因组学来研究个体的基因型仅仅是个体化治疗应用的开始,尚需要与其它学科、技术的结合,形成理论和方法学的突破。

二、药物代谢组学与个性化治疗

药物代谢组学是在系统生物学的背景下,以代谢组学技术,特别是样品分析和多维数据处理技术为平台,对个体的药物反应表型进行预测以实现未来个性化治疗为目标的新的组学思想。Clayton^[2]以对乙酰氨基酚 (paracetamol, 600mg/kg, ig) 所致的肝脏毒性模型为研究对象,分别收集了 65 只大鼠给药前后的尿液样本,进行核磁 (1H NMR) 分析,并对染毒动物的肝脏样本进行病理分级。在尿液样本代谢物分析中,内源性代谢物与对乙酰氨基酚相关代谢物包括对乙酰氨基酚硫酸盐 (paracetamol sulphate, S)、对乙酰氨基酚葡

萄糖醛酸盐 (paracetamol glucuronide, G)、硫醇尿酸 (mercapturic acid, MA) 以及原型药物 (paracetamol, P) 都得到了很好的区分和排除。应用多维统计方法,利用给药前尿液代谢谱的差异,预测给药后药物的代谢率,以及动物肝脏毒性反应的程度。尽管该研究并未获得一个完全能够用于给药后组织学预测的有效模型,但是分析显示给药前动物尿液中代谢谱,与给药后肝脏损伤程度之间具有统计学上显著意义的关联性。不仅如此,利用该方法作者还鉴别出与肝脏损伤相关的内源性代谢物。例如,给药前尿液中高的牛磺酸 (taurine) 水平与动物肝脏损伤反应成负相关,该结果与牛磺酸具有的解毒效应相吻合^[13]。因此,该研究首次证实了药物在个体上可能引起的反应能够被给药前的代谢物表型所预测,而给药前代谢物的表型能够反应药物代谢和药物效应相关的多种因素,即药物代谢组学对个体反应具备预测性。

本课题组对两种经典的实验动物模型-饮食诱导肥胖大鼠模型和链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导糖尿病大鼠模型开展了药物代谢组学研究^[14]。在饮食诱导肥胖大鼠模型实验中,14 只 SD 大鼠以高能量饮食喂养,另外 6 只动物给予正常大鼠饲料。同样喂饲高能量饲料的大鼠的体重变化有明显差异,其中四分之一左右的动物并未出现肥胖,该现象与大多数研究报道一致^[15, 16]。6 周后,可以根据肥胖大鼠通用的划分标准将高能量饮食喂养组动物分为肥胖组 4 只、肥胖抵抗组 4 只,以及中间体重组 6 只;同时利用 GC/MS 对 14 只动物高能量饮食喂养前 24 小时的尿液样本进行分析,并应用 SMCA-P 多维统计软件,对获得的数据进行主成分分析 (principal component analysis, PCA),结果表明,高能量饮食喂养前,各组动物尿液代谢物表达谱就显示出不同的特征和趋势,且这种特征与动物喂养 6 周后的不同表型具有明显的相关性。通过进一步的 O-PLS-DA (orthogonal projection to latent structure-discriminant analysis) 回归系数分析,鉴别出肥胖与肥胖抵抗动物尿液代谢物中具有显著性差别的代谢物,包括与能量代谢有关的柠檬酸、乌头酸、乙基柠檬酸;与肠道菌群代谢相关的代谢物如马尿酸、吡啶乙酸、苯乙酰甘氨酸、4-甲基苯酚等,从而在代谢

水平上进一步解释了肥胖与肥胖抵抗发生的生化机制。同样,在 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型实验中,我们对 17 只将要进行造模的 Wistar 大鼠尿液代谢物进行测定,PCA 分析发现有 2 只大鼠的代谢表型与其它动物具有明显的差别。将这些动物腹腔注射 STZ (55mg/kg),96 小时后测定动物空腹血糖,结果发现给药前代谢表型异常的两只大鼠血糖值为 13.90mmol/L,而其余 15 只动物的血糖均值为 23.90mmol/L。如果以 16.70mmol/L 为糖尿病模型血糖划分的标准^[17],则这两只动物在本实验中被定义为糖尿病抵抗动物 (diabetic-resistant, DR),而其余 15 只动物为糖尿病易感动物 (diabetic-prone, DP)。通过对给药前动物

尿液的 O-PLS-DA 分析,我们也鉴别出两种表型 (DR/DP) 动物尿液中存在的特征性差异代谢物的种类和相对浓度,并从生化机制上给予了合理的解释 (图 1、图 2)。

在临床前药物评价中,药物对整体动物模型疗效的评价是必不可少的环节。建立这种评价方法的基础是当具有相同或相似遗传背景、生理特征实验动物在接受相同的药物或外源性干扰因素后,群体内动物应该表现出相同的变化趋势或表型。然而,众多的实验表明,即使是拥有相同性别、年龄,以及饲养环境下的同一种群动物,往往也会对同一种干扰产生不同程度,甚至完全不同的反应,这在整体动物实验中,有时

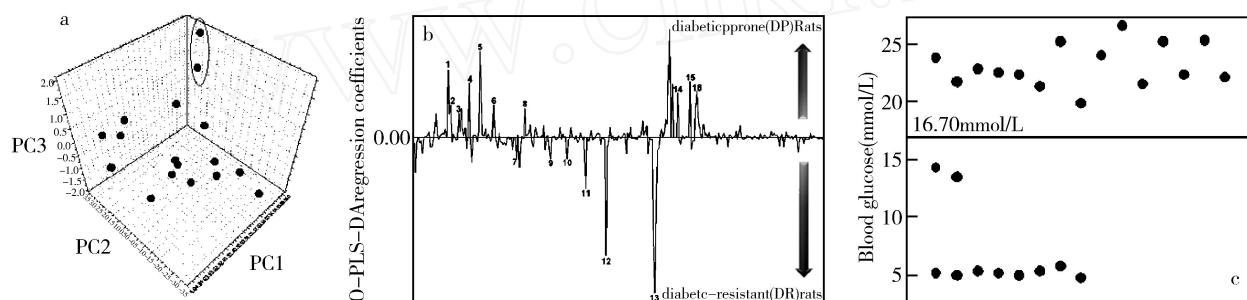


图 1 链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠的药物代谢组学分析; (a) 给药前大鼠尿液的主成分分析 (PCA): 圈中为 2 只代谢轮廓异常的大鼠 (diabetic-resistant, DR), 其造模 96h 后血糖水平为 13.90mmol/L (见 c 图), 其余动物 (diabetic-prone, DP) 造模 96h 后平均血糖值为 23.19mmol/L ($n=15$, 见 c 图); (b) 给药前大鼠尿液的 O-PLS-DA 回归系数分析, 数字标记为 DP 和 DR 动物之间具有显著性差异的特征代谢物^[14]。

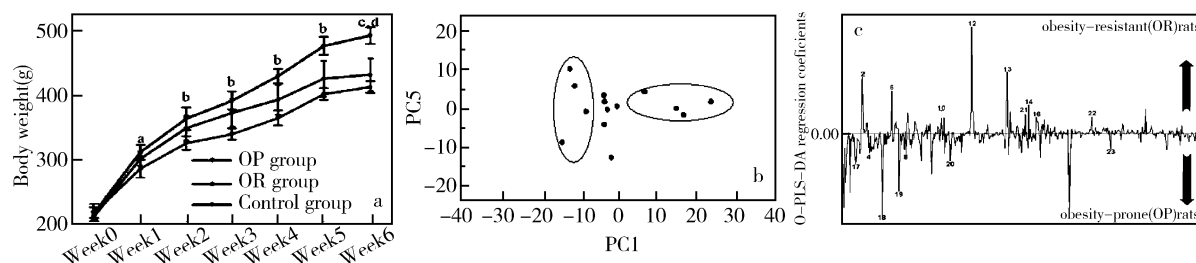


图 2 高能量饮食诱导肥胖大鼠的药物代谢组学分析; (a) 高能量饮食喂养 6 周, 大鼠体重表型的变化 (OP 为肥胖动物, OR 为肥胖抵抗动物, Control 为正常饲料喂养动物); (b) 高能量饮食喂养前, 大鼠尿液的主成分分析 (PCA), 研究发现两种表型动物在高能量饮食喂养前, 代谢表型上就表现出明显的差异, 右边为 OP 动物, 左边为 OR 动物; (c) 高能量饮食喂养前, 大鼠尿液的 O-PLS-DA 分析, 数字标记为 OP 和 OR 动物之间具有显著性差异的特征代谢物^[14]。

表现为同一组内实验数据具有很大的离散度;有时表现为单次实验离散度不大,但实验结果难以重复。由此获得的临床前毒理、药效学结论仅仅是基于小样本量(每组动物大多 10 - 20 只),在一定程度上加大了新药评价的难度,甚至会掩盖药物的实际疗效或毒性反应,进而为临床应用带来风险。药物代谢组学可在药物的临床前评价中发挥更加重要的作用,为今后临床个性化治疗的开展积累经验,如筛选合适的实验动物和可靠的动物模型、在多重因素中寻找和鉴别影响药物效应或毒性的关键因子,以及推断能够用于预测个体反应的新的生物标志物(biomarkers),这些都将利于个性化治疗中的疾病预测、诊断及治疗评价。当然,要将药物代谢组学方法从药理模型延伸至临床,仍面临着许多的问题。首先,与实验动物最大不同的是人类所具有的遗传学上的多样性;其次,各种环境因素诸如饮食、生活方式、社会,以及心理因素等都会影响人的代谢表达谱(metabolite expression profile)。这些问题的解决,有待于进一步的实验研究和大范围的流行病学代谢表达谱的建立,同时包括药物代谢组学方法本身的进步和完善。

三、药物基因组学、药物代谢组学与中医辨证施治

从系统生物学的角度看,疾病是因人体调控网络受到致病因素的“扰动”所致,而中医中的“证候”可能是包括基因、蛋白在内的人体生化调节网络变化后所处于的一种特异性的、在一定时间内相对稳定的生理状态,即一种特征性生理表型。该特征性表型很可能通过其分泌到血液或尿液中的内源性成分(蛋白和小分子代谢物)的表达谱的改变而反映出来。既然疾病是系统化和动态化的,在疾病发生的不同阶段具有不同的表现和“证型”^[18]。在治疗时应随疾病的不同表型进行针对性的药物治疗,并按疾病不同进程调整药物剂量、甚至药物的种类。从这个意义上讲,基于单一靶点治疗的单一成分化学药物对于复杂性、多因素疾病的治疗将很难担当重要的角色。

辨证施治是中医学的核心思想之一^[19],由于每一个证候都有其外象(外候)与内涵,外候是用四诊(望、闻、问、切)所获得的信息进行整理而得,很难量化,即

使用流行病学方法加以演绎,亦是靠专家的经验打分,最多亦只是半定量。所以“辨证”并不简单,其准确性很大程度上依赖于医生的诊疗水平。药物基因组学和代谢组学技术具备了高分辨性和重现性,能够提供稳定和可信的诊断方法。通过检测不同患者的药物代谢相关基因表达上的差异以及内源性代谢物的表达谱,寻找相关特定组分的共性加以分析、判断,帮助人们更好地了解病人所处的病变状况,预测所需要采用的药物治疗方案以及药物反应^[20-21]。

基因组和蛋白组表达上的差异将在代谢组里得到反映,而人的精神因素、外界环境因素、饮食变化以及体内微生物(菌群)体系变化也均会对人体代谢组产生影响^[22],所以代谢组反映的是人体生化网络对所有扰动因素进行应答和变化的终端信息,可能更接近于中医的“证”的信息。用代谢组学的观点来理解“证”就是机体由于心理、环境、饮食和遗传等因素使代谢网络从正常状态变化到非正常状态(该状态不一定与疾病相关),体内的代谢表达发生一定程度的变化,我们可以用现代分析技术捕捉到这些细微的变化,获得偏离出正常范围的特征性代谢表达图谱^[23]。由于(上游的)基因组的信息反映的是人体可能发生的生化变化,而代谢组的终端信息反映的是人体实际发生的(甚至是可量化的)生化变化,从预测药物反应的角度来看,基因型差异(genotypic variations)使个体存在药物反应差异的可能性,但不一定有表型;反之,代谢表型差异(metabolic phenotypic variations)则表明个体确实存在着差异,必然有药物反应的不同表型。换一种方式理解,如果把 genotype 视作为一种可以看人未来的“指纹”(fingerprints),代谢表型给出的则是不同个体实际“踩”出的生化分子水平上的“足迹”(footprints),在药物干预下我们将观察到这些足迹向四周发散,进一步偏离出原来状态。

代谢组学采用的是“自上而下”式的研究方法,抛开体内纷繁复杂的生化分子互作和网络式代谢过程变化,而是对代谢的终端产物进行多元化综合分析,从整体上展示生物体内在的变化状态,避免了以往采用单一指标或少数几个指标研究某种病理和生理变化^[24]。它获得的是整体性的、动态性的信息。这反映出代谢

组学与中国的传统医学在整体论的“自上而下式”的思维方法上的趋近特征,提示了药物代谢组学研究方法与中医辨证施治思路互相渗透的可能性。在个性化治疗目标下,药物基因组学以个体的基因组信息为基础,而药物代谢组学与中医药学中的辨证施治思想皆以个体的表型特征为依据,是对特定个体既有的基因信息与后天获得的环境因素的综合反应,因而更有可能促进个性化治疗目标的实现(图3)。目前中医药学的研究正逐步被推向现代科学技术发展的前沿,而药物代谢组学与中医辨证施治相结合将很可能成为中医药现代化研究的一个突破口,由此深入,进而实现系统生物学方法与中医整体观的结合和统一。

四、展 望

我国古代医家历来非常重视预测疾病的发生、变化和治疗上的因人而异,主张见微而知著,主张人与自然的和谐。中医的这种原始和质朴的、以辨析个体、讲究整体、注重变化为特色的辨证施治理念,在现代医学高度发达的今天,又重新展现出它的无穷魅力并受到西方生命科学前沿的重视。与其说这是东西方医学体系的一种相互渗透,倒不如说是医学进步到一定高度和境界时的必然发展趋势、一种自然的“返璞归真”。中医的辨证施治思想将在系统生物学的推动下得到全面的验证和实现,而在当今社会人群疾病谱的快速变

化以及复杂性疾病日益增多的今天,中医辨证施治的思想又将会对现代药物治疗水平的提升乃至对未来医疗模式的转变起到极其重要的指导作用。

随着人类基因组计划的实施和完成,基因组学、转录组学、蛋白质组学,药物基因组学,以及到今天的药物代谢组学等各种“组学”技术的成熟,人们急切地希望能够将已经获得的各种技术为人类探索疾病的本质、寻求复杂性疾病的有效治疗手段。尽管到目前为止,还没有一种方法能够真正实现个性化治疗的目标,但是药物代谢组学的出现将有力推动这个领域的发展,尤其是将药物代谢组学方法与中医学的辨证施治思想相结合,必将促进个性化治疗目标的实现,促进祖国医学的继承和现代化发展。

参考文献

- 1 Nicholson, J. K. Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology. *Mol Syst Biol*, 2006. 2: 52.
- 2 Clayton, T. A., Lindon, J. C., Cloarec, O., et al., Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature*, 2006. 440(7087): 1073~7.
- 3 Beutler, E. Drug-induced hemolytic anemia. *Pharmacol Rev*, 1969. 21(1): 73~103.
- 4 Vogel, F. Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk*, 1959. 12: 125.
- 5 Evans, W. E., Relling, M. V. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature*, 2004. 429(6990): 464~468.
- 6 Evans, W. E., McLeod, H. L. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*, 2003. 348(6): 538~549.
- 7 Weinshilboum, R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*, 2003. 348(6): 529~537.
- 8 Eichelbaum, M., Ingelman-Sundberg, M., Evans, W. E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*, 2006. 57: 119~137.
- 9 Wilkinson, G. R. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*, 2005. 352(21): 2211~2221.
- 10 Ingelman-Sundberg, M., Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci*, 2004. 25(4): 193~200.
- 11 Shastri, B. S. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J*, 2006. 6(1): 16~21.
- 12 Nebert, D. W., Vesell, E. S. Advances in pharmacogenomics and in-

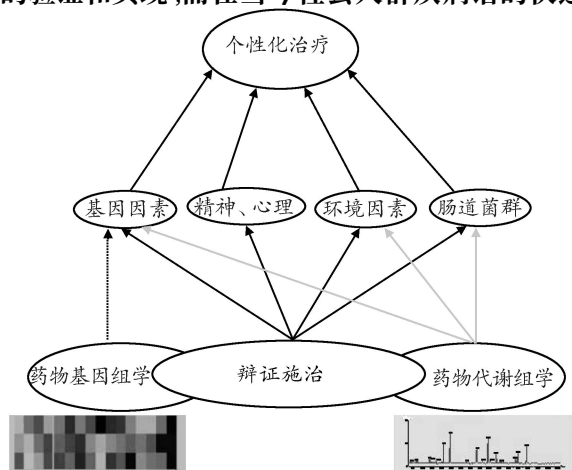


图3 个性化治疗目标下,药物基因组学、药物代谢组学与辨证施治三者之间的关系。

- dividualized drug therapy: exciting challenges that lie ahead *Eur J Pharmacol*, 2004. 500 (1 - 3) 267~280.
- 13 Timbrell, J. A., Seabra, V., Waterfield, C. J. The in vivo and in vitro protective properties of taurine *Gen Pharmacol*, 1995. 26 (3) : 453~462.
 - 14 Li H. K., Ni Y., W. Jia, *et al*, Pharmacometabonomic Phenotyping Reveals Different Responses to Xenobiotic Intervention in Rats *J Proteome Res* 2007. 6 1364 - 1370.
 - 15 Levin, B. E., Keeseey, R. E. Defense of differing body weight set points in diet - induced obese and resistant rats *Am J Physiol*, 1998. 274 (2 Pt 2) R412~419.
 - 16 Levin, B. E., Arcuate NPY neurons and energy homeostasis in diet - induced obese and resistant rats *Am J Physiol*, 1999. 276 (2 Pt 2) : R382~387.
 - 17 Tuitok, P. J., Ziari, S., Tsin, A. T., *et al*, Streptozotocin - induced diabetes in rats is associated with impaired metabolic availability of vitamin A (retinol). *Br J Nutr*, 1996. 75 (4) 515~622.
 - 18 贾伟, 蒋健, 刘平, 等. 代谢组学在中医药复杂理论体系研究中的应用. *中国中药杂志*, 2006. 31 (8) 521~624.
 - 19 沈自尹. 系统生物学和中医证的研究. *中国中西医结合杂志*, 2005. 25 (3) 255.
 - 20 杨丽萍, 陆明, 王米渠, 等. 免疫代谢类基因差异表达评价肾阳虚骨关节炎个案疗效. *河南中医*, 2004. 17 (9) 1.
 - 21 王米渠, 冯韧, 严石林, 等. 基因表达谱芯片与中医寒证的七类相关基因. *中医杂志*, 2003. 44 (4) 288.
 - 22 Nicholson, J. K. and I. D. Wilson, Opinion: understanding 'global' systems biology: metabolomics and the continuum of metabolism. *Nat Rev Drug Discov*, 2003. 2 (8) 568~676.
 - 23 Chen, M. J., Zhao, L. P., W. Jia, Metabonomic study on the biochemical profiles of a hydrocortisone - induced animal model *J Proteome Res*, 2005. 4 (6) 2391~2396.
 - 24 Nicholson, J. K., Holmes, E., Lindon, J. C., *et al*, The challenges of modeling mammalian biocomplexity. *Nat Biotechnol*, 2004. 22 (10) 1268~1274.

Pharmacogenomics, Pharmacometabonomics, and Syndrome Differentiation System of Traditional Chinese Medicine

Li Houkai, Wang Yihuang, Jia Wei

(School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240) Zhou Mingmei, Liu Ping
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203)

With the increasing need for a scientifically viable assessment of clinical efficacy and safety of Chinese medical therapy, the advent of Systems Biology has opened up an unprecedented opportunity for the in - depth and systematic study and modernization of traditional Chinese medicine (TCM). The two emerging technological platforms, pharmacogenomics and pharmacometabonomics, are taking a systems and dynamic view, similar to TCM, to understand, interpret, and predict pharmacological outcomes on different individuals. These two approaches, combined with TCM, will facilitate the quality improvement of healthcare as well as the transformation of modern medical system from a much fragmentary form to a more systems - oriented direction, and will also facilitate the development of the modernization of our traditional medical system.

Keywords: Personalized medicine; pharmacogenomics; pharmacometabonomics; systems biology; treatment after syndrome differentiation

(责任编辑:王 瑀, 责任编审:张志华)